

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVTHERAPIE
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

Direktorin: Frau Professor Dr. med. G. Nöldge-Schomburg

**Extrakorporale und bioartifizielle Therapie der Sepsis /
Zellbasierte Diagnostik von Hepatotoxizität**

HABILITATIONSSCHRIFT ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR MEDICINAE HABILITATUS (DR. MED. HABIL)

DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON DR. MARTIN SAUER
AUS ROSTOCK

ROSTOCK, 2012

Habilitation verteidigt am: 26.08.2013

Dekan der Universitätsmedizin Rostock: Herr Prof. Dr. E. C. Reisinger

Gutachter:

- 1 - Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg (Universitätsmedizin Rostock)
- 2 - Herr Prof. Dr. S. Mitzner (Universitätsmedizin Rostock)
- 3 - Herr Prof. Dr. G. Marx (Universitätsklinikum Aachen)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellungen	1
1.1 Sepsis	1
1.2 Extrakorporale Sepsistherapie / Bioartifizieller Ansatz	1
1.3 Leberdysfunktion / Leberversagen bei septischen Intensivpatienten	2
2. Material und Methoden	4
2.1 Zellkultur und Bakterienkultivierung	4
2.2 Extrakorporale Sepsistherapie	4
2.2.1 Plasmaseparation durch Zentrifugation und Plasmafiltrations- behandlung im Schweine Modell der Gram positiven Sepsis <i>(Arbeit 1)</i>	4
2.2.2 Einfluss von unterschiedlichen Vorfüllflüssigkeiten im Schweine-Sepsis-Modell <i>(Arbeit 2)</i>	4
2.3 Bioartifizielle Sepsistherapie	5
2.3.1 Ratten Modell der Gram negativen Sepsis <i>(Arbeit 3)</i>	5
2.3.2 Schweine-Sepsis-Modell <i>(Arbeit 4)</i>	5
2.3.3 Phase I klinische Studie <i>(Arbeit 5)</i>	5
2.4 Zellbasierter Hepatotoxizitätstest / Pilotstudie <i>(Arbeit 6)</i>	5
3. Ergebnisse	6
3.1 Artificielle extrakorporale Sepsistherapie	6
3.2 Bioartifizielle Sepsistherapie	6
3.3 Zellbasierter Hepatotoxizitätstest	7
4. Diskussion	8
4.1 Extrakorporale und bioartifizielle Sepsistherapie	8
4.2 Zellbasierter Hepatotoxizitätstest	9
4.3. Zusammenfassung	10

5. Abbildungen und Tabellen	11
6. Literaturverzeichnis	14
7. Eidesstattliche Erklärung	37
8. Danksagung	38
9. Lebenslauf und wissenschaftlicher Werdegang	39
10. Originalarbeiten	41

Verwendete Originalarbeiten

1. Sauer M, Altrichter A, Mencke T, Kloehr S, Thomsen M, Kreutzer HJ, Nöldge-Schomburg G, Mitzner SR. Plasma Separation by Centrifugation and Subsequent Plasma Filtration: Impact on Survival in a Pig Model of Sepsis. *Ther Apher Dial* 2012; 16 (3): 205-12

2. Sauer M, Altrichter A, Mencke T, Kloehr S, Thomsen M, Kreutzer HJ, Nöldge-Schomburg G, Mitzner SR. Role of different Replacement Fluids during Extracorporeal Treatment in a Pig Model of Sepsis. *Ther Apher Dial* 2012; (doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01103.x)

3. Sauer M, Altrichter J, Kreutzer HJ, Schmidt H, Nöldge-Schomburg G, Schmidt R, Mitzner SR. Safety evaluation for a cell-based immune support system in an ex vivo rat model of Gram-negative sepsis. *Ther Apher Dial* 2009; 13 (5): 444-50

4. Sauer M, Altrichter J, Kreutzer HJ, Lögters T, Scholz M, Nöldge-Schomburg G, Schmidt R, Mitzner SR. Extracorporeal cell therapy with granulocytes in a pig-model of Gram-positive sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37 (2): 606-13

5. Altrichter J, Sauer M, Kaftan K, Birken T, Gloger D, Gloger M, Henschel J, Hickstein H, Klar E, Koball S, Pertschy A, Nöldge-Schomburg G, Vagts DA, Mitzner SR. Extracorporeal cell therapy of septic shock patients with donor granulocytes: a pilot study. *Crit Care* 2011; 15 (2): R82 (online journal)

6. Sauer M, Haubner C, Mencke T, Nöldge-Schomburg G, Altrichter J, Mitzner SR; Stange J. Impaired synthesis of albumin and cytochrome 1A2 activity of C3a cells incubated with plasma of septic patients – Results of a diagnostic study. *Inflammation Research* 2012; 61 (6): 609-16

Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

ALAT: Alanin-Aminotransferase

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (-Score)

ASAT: Aspartat-Aminotransferase

BG: Behandelte-Gruppe

E. coli: Escherichia coli

EISS: Extracorporeal Immune Support System

h: Stunden

HL-60: Humane Leukämiezelllinie 60

HLA: Human Leukocyte Antigene

IL: Interleukin

i.v.: intravenös

KBE: Kolonie bildende Einheiten

KG: Kontroll-Gruppe

MHC: Major Histocompatibility Complex = Haupthistokompatibilitätskomplex

MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrom (-Score)

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrom

TNF: Tumornekrosefaktor

TPA: Therapeutischer Plasmaaustausch

z.B.: zum Beispiel

1. Einleitung und Fragestellungen

1.1 Sepsis

Sepsis stellt ein großes Problem in der modernen Medizin dar (1, 2). In den letzten Jahrzehnten war ein langsamer, aber doch stetiger Anstieg der Inzidenz um 1,5 % pro Jahr weltweit zu verzeichnen (3-6). In den Vereinigten Staaten von Amerika erkranken jährlich ca. 751.000 Patienten an einer Sepsis (4). Die Letalität bei allen Sepsiskranken liegt zwischen 28,6 % und 35% (3, 4, 8), bei der schweren Sepsis bzw. im septischen Schock bei über 50% (3, 6-8) und ist verbunden mit hohen Kosten für das Sozialwesen (9,10). Bei der Definition der Sepsis wird zwischen SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom), Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock unterschieden (11-15). Die Pathogenese (1, 2, 16-19) der Sepsis ist sehr komplex und bisher nicht in allen Einzelheiten bekannt. Heutzutage interpretiert man die Sepsis als eine Fehlregulation des Immunsystems bei einer schweren Infektion. Vereinfacht folgt zeitlich dem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), das durch ein Überwiegen von proinflammatorischen Mediatoren gekennzeichnet ist, eine Phase dominierender Antiinflammation. Dabei können sich aber auch beide Prozesse im Verlauf wiederholen und überlappen. Ein grosser Teil der Patienten, die letztendlich versterben, befinden sich in der Immunparalyse (20, 21). Diese wird unter anderem hervorgerufen durch Signaltransduktionskaskaden der „Pathogen-Associated Molecular Patterns“ (PAMPs), die sehr viele Parallelen zu den „Damage-associated molecular patterns“ (DAMPs, 22-25) besitzen. In der Phase der Immunparalyse ist auch die Phagozytose deutlich eingeschränkt (26-31). Zu den kausalen Therapien der Sepsis gehören die Fokussanierung und die Antibiotikatherapie (32-36). Ziele der supportiven Sepsistherapie sind die Stabilisierung der Hämodynamik, die Optimierung des Volumen- und endokrinologischen Status und die Vermeidung bzw. Therapie von Organversagen (32-56).

1.2 Extrakorporale Sepsistherapie / Bioartfizieller Ansatz

Ein wichtiges Merkmal der Sepsis ist eine überschießende Produktion von Entzündungsmediatoren (1, 2, 19, 57). Durch eine therapeutische Reduktion von Zytokinen, Mediatoren und phagozytosepflichtigem Material, so wie durch die Elimination anfallender Stoffwechselprodukte und der Wiederherstellung die physiologischen Säure-Base- und Elektrolyt-Haushaltes mittels extrakorporaler Verfahren kann die Zusammensetzung des Blutplasmas positiv beeinflusst werden (57, 58). Hochvolumenhämofiltration, Kaskadenhämofiltration, „high cutoff“

Hämofiltration/Hämodialysis, Plasmafiltration, gekoppelte Plasmafiltration-Adsorption, Hämoadsorption und therapeutischer Plasmaausstausch sind etablierte Verfahren (59, 60). Diese Verfahren sind in der Lage, effektiv Entzündungsmediatoren und bakterielle Toxine aus dem Patientenblut zu entfernen (59, 61, 62). Ob diese Verfahren auch zu einer Verbesserung des Überlebens in der schweren Sepsis beitragen können, ist nach derzeitiger Studienlage nicht eindeutig zu beantworten (32, 37, 59, 63-98). Studien über Therapeutischen Plasmaaustausch (TPA) bei Patienten mit schwerer Sepsis beinhalten meist nur ein kleines Patientenkollektiv (32, 37, 61, 62, 70, 71, 82, 99-101). Ein potentieller Nachteil des TPA könnte durch die Austauschflüssigkeit bedingt sein, dessen Zusammensetzung eventuell nicht adaptiert ist an die aktuellen Bedürfnissen des septischen Organismus (z.B. Zytokine). Typische Austauschflüssigkeiten sind Plasma, Albumin, Kolloide, Kristalloide oder Kombinationen der Flüssigkeiten (102-104). Bisher ist unklar, ob die Art der Austauschflüssigkeit einen Einfluss auf den klinischen Verlauf bei septischen Patienten hat. Für die extrakorporale Sepsistherapie wurden auch Systeme entwickelt, die zwei Behandlungsverfahren miteinander kombinieren, um Substanzen mit niedrigeren Molekulargewicht als von grössere Moleküle zu entfernen (68, 105-107). *In den **Arbeiten 1 und 2** wurde die Wirksamkeit einer extrakorporalen Kombinationsbehandlung und der Einfluss unterschiedlicher Austauschflüssigkeiten in einem Schweine-Sepsis-Modell untersucht.*

Bioartifizielle Organunterstützungssysteme sind auf Zellen basierende Bioreaktoren (108-119). *Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist das extrakorporale bioartifizielle Organunterstützungssystem „Extracorporeal Immune Support System“ (EISS, Abb. 1, 120-123), dessen Verträglichkeit und Wirksamkeit nachgewiesen wurde (**Arbeiten 3-5**).* Neben direkten Wirkungen wie der Phagozytoseunterstützung (7, 25-31; siehe 1.1), soll EISS eine immunmodulatorische Komponente besitzen z.B. durch Mediatorenfreisetzung, aber auch durch deren Adsorption. Die Immunmodulation soll dabei der Dysregulation des Immunsystems des Sepsiskranken positiv entgegenwirken. Potentielle Risiken solch einer Behandlung sind Mediatoreneinschwemmung und transfusionsassoziierte Komplikationen.

1.3 Leberdysfunktion / Leberversagen bei septischen Intensivpatienten

Bei schwerstkranken Patienten auf Intensivstation kann sowohl ein primäres als auch ein sekundäres Leberversagen auftreten (124-128). Bei schweren Verläufen von Systemerkrankungen wie Sepsis und SIRS kann sich eine Leberdysfunktion bis hin

zu einem Leberversagen entwickeln, das als sekundäres Leberversagen bezeichnet wird und die Prognose der Patienten entscheidend verschlechtert (129-132). Insbesondere Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock entwickeln zu cirka 19 - 22% eine Leberdysfunktion bis hin zum Leberversagen (133, 134). Die Letalität des akuten Leberversagens beträgt in Abhängigkeit von der Ätiologie und den Komplikationen 20 bis 80 % (127, 135-140). Die zentrale Rolle im Stoffwechsel und der Immundefunktion macht die Leber zum Promotor und gleichzeitig zum Zielorgan einer systemischen Entzündungsreaktion und des Multiorganversagens (139, 141, 142). Dabei zeigten pathophysiologische Studien, dass die Leberfunktion bereits sehr früh nach Beginn einer Sepsis eingeschränkt ist (143, 144). Ursachen einer Leberdysfunktion im Rahmen septischer Krankheitsbilder sind Perfusionsstörungen im Splanchnikusgebiet (142) und direkte Schädigungen durch endo- und exogene Toxine und Entzündungsmediatoren (145-152). Im Rahmen einer Sepsis ist besonders die exkretorische Funktion der Leber beeinträchtigt, die zu einer weiteren Verschlechterung der Darmintegrität durch reduzierten Gallefluss führt (153-156). Die Diagnosestellung erfolgt meist mit statischen Labortests wie z.B. der Bestimmung von Bilirubin (157). Ein markanter Anstieg des Bilirubins im Rahmen einer schweren Sepsis wird im Durchschnitt jedoch erst 7 bis 20 Tage nach den ersten Zeichen der Infektion beobachtet (158-161). Bilirubin-basierte Prognosescores wie z.B. der SOFA-Score erfassen die Leberdysfunktion daher erst 48 bis 72 Stunden nach anderen Organdysfunktionen, wie z.B. dem akuten Nierenversagen oder des Lungenversagens (133, 162, 163). Eine frühzeitigere Diagnose einer Leberdysfunktion würde aber helfen, die Therapie eher einzuleiten und damit die Prognose der Patienten zu verbessern. Besser geeignet zur Frühdiagnose einer Leberdysfunktion scheinen dynamische Tests zu sein, die aber nicht zwischen Splanchnikusperfusion und Leberfunktion diskriminieren können (129, 130, 164-177). Biosensoren sind miniaturisierte Messfühler, deren Arbeitsweise auf einem biochemischen Mechanismus beruht (178-187). In unserer Arbeitsgruppe wurde ein auf humanen Hepatozyten basierendes Biosensorsystem zur Früherkennung des Leberversagens entwickelt (188). *In einer Sepsis-Diagnostik Pilotstudie wurde geprüft, ob der Hepatozytenbiosensor endogene und/oder exogene zytotoxische Potenz eines Probandenplasmas auf zellulärer Ebene erfasst (Arbeit 6).* Dazu wurden Plasmaproben von diesen Patienten mit den Sensorzellen inkubiert und im Anschluss wurden Vitalitäts- und Funktionstests mit den Zellen durchgeführt.

2. Material und Methoden

2.1 Zellkultur und Bakterienkultivierung (Arbeiten 1-6)

Die Promyelozytenleukämie-Zelllinie HL-60 (189-196), die Hepatomazelllinie HepG2/C3A (187), die Bakterienstämme Escherichia coli 07:K1 und Staphylococcus aureus subsp. aureus Rosenbach wurden von der American Type Culture Collection erworben und unter Standardbedingungen kultiviert. Beide Keime entsprachen den in der Literatur etablierter Tier-Sepsis-Modelle verwendeten Bakterien (197-200).

2.2 Artificielle Sepsistherapie

2.2.1 Plasmaseparation durch Zentrifugation und Plasmafiltrationbehandlung im Schweine Modell der Gram positiven Sepsis (Arbeit 1)

Im etablierten Schweine-Sepsis-Modell (199, 200) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von artifiziellen und bioartifizierten extrakorporalen Behandlungen untersucht. Landschweinen wurde eine LD-90 Dosis von Staph. aureus i.v. gegeben. Nach der Bakteriengabe wurde mit einer extrakorporalen Kombinationstherapie über 4 h begonnen (Abb. 2).

In der **Arbeit 1** wurde eine extrakorporale Kombinationsbehandlung (Abb. 2) bestehend aus Plasmaseparation durch Zentrifugation und anschließender Plasmafiltration getestet. Untersucht wurden folgende Gruppen: die nicht septische Kontrollgruppe (**NSK**), die septische Behandlungsgruppe **P100** und die septische Kontrollgruppe ohne extrakorporale Behandlung (**SK**, Tabelle 1). Die in Tabelle 2 dargestellten physiologischen, hämodynamischen und laborchemischen Daten wurden bestimmt sowie das Überleben (7 Tage).

2.2.2 Einfluss von unterschiedlichen Vorfüllflüssigkeiten im Schweine-Sepsis-Modell (Arbeit 2)

Alle Tiere in dieser Studie erhielten eine LD-90 Dosis Bakterien i.v. und wurden extrakorporal behandelt. Das in Punkt 2.2.1 vorgestellte Sepsis-Modell wurde verwendet. Der Einfluss unterschiedlicher Vorfüllflüssigkeiten im extrakorporalen Kreislauf auf den Krankheitsverlauf der septischen Tiere wurde mit 6% Hydroxyethylstärke (HES) 130/0,4 (VOLUVEN, Fresenius Kabi) und Schweineplasma in unterschiedlicher Zusammensetzung getestet. Der extrakorporale Kreislauf hatte ein Volumen von 400 ml. Tabelle 3 gibt die Studiencharakteristiken der drei Gruppen wieder (**P0, P30 und P100**). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die untersuchten Parameter neben dem 7 Tage Überleben.

2.3 Bioartifizielle Sepsistherapie

2.3.1 Ratten Modell der Gram negativen Sepsis (Arbeit 3)

Im Ratten-Sepsis-Modell wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer ex-vivo bioartifiziellen Phagozytoseunterstützung durch granulozytäre HL-60 Zellen untersucht. Die Tiere wurden in folgende Versuchsgruppen eingeteilt:

- **Kontroll Gruppe (KG, n=9):** 1 ml physiologische Kochsalzlösung i.v.
- **Unbehandelte Gruppe (UG, n=8):** 1 ml physiologische Kochsalzlösung mit 3×10^8 KBE E. coli O7:K1 i.v. (LD-90 Dosis) - Sepsis
- **Behandelte Gruppe (BG, n=8):** 1 ml "Behandlungssuspension" - Sepsis

Die Behandlungssuspension wurde durch Inkubation von 3×10^8 KBE E. coli mit 1×10^7 HL-60 Zellen für 20 Minuten und anschließender Abfiltration der Zellen hergestellt. Neben dem Überleben wurden die in Tabelle 4 aufgezeigten Parameter erhoben. Die Beobachtungszeit betrug 7 Tage.

2.3.2 Schweine-Sepsis-Modell (Arbeit 4)

In dieser Studie wurde das EISS-System (Abb. 1) auf Wirksamkeit im Schweine-Sepsis-Modell (siehe 2.2.1) über 7 Tage getestet. Der extrakorporale Kreislauf besaß eine zusätzliche Komponente in Form eines Bioreaktors im Plasmakreislauf (Abb. 1 und 2). In der behandelten Gruppe (**BG**, n=7) war der Bioreaktor mit durchschnittlich $6,2 \times 10^9$ HL-60 Zellen gefüllt. In der unbehandelten Gruppe (**UG**, n=7) wurden keine Zellen eingesetzt. Die septische Kontrollgruppe (**SK**, n=7) wurde nicht mit dem EISS-System behandelt. Tabelle 2 zeigt die erhobenen Daten.

2.3.3 Phase I klinische Studie (Arbeit 5)

Bei 10 Patienten mit septischem Schock wurde eine Phase-I- Studie mit dem EISS-System (siehe 1.2) durchgeführt. Jeder Patient wurde zweimal für 6 Stunden innerhalb von 72 Stunden mit dem EISS-System behandelt. Der Bioreaktor (Abb. 1) war mit durchschnittlich $1,4 \times 10^{10}$ Spendergranulozyten vorgefüllt, und es wurden im Durchschnitt 9,8 Liter Plasma pro Sitzung behandelt. Hauptparameter dieser Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit einer EISS-Behandlung am Menschen. Die Beobachtungszeit betrug 28 Tage.

2.4 Zellbasierter Hepatotoxizitätstest /Pilotstudie (Arbeit 6)

Der leberzellbasierte Biosensor bestand aus HepG2/C3A Zellen, die mit dem Patientenplasma in Mikrotiterplatten inkubiert wurden. Zur Ermittlung der Zytotoxizität

des Patientenplasmas wurden die Vitalität der Leberzellen (Trypanblau-Färbung, LDH-Freisetzung, Live-Dead-Test), die Syntheseleistung (Mikroalbuminsynthese) und der Aktivierungsgrad (Zytochrom 1A2-Aktivität, XTT-Test) gemessen. Im Rahmen einer Pilotstudie wurden Plasmaproben von Patienten im septischen Schock, die einer EISS-Behandlung unterzogen wurden (siehe 2.3.3), zu Beginn und nach 54 h gewonnen. Als Vergleichsgruppen dienten 13 gesunde Freiwillige und 5 ITS-Patienten ohne Sepsis. Die Biosensorresultate zwischen den 3 Gruppen und zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden in der septischen Schock Gruppe wurden verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Artificielle extrakorporale Sepsistherapie

In der ersten Studie (**Arbeit 1**) wurde die Wirksamkeit einer extrakorporalen Kombinationsbehandlung im Schweine-Sepsis-Modell getestet. Durch die Kombinationsbehandlung konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht werden. Alle Tiere aus der behandelten Gruppe (BG=P100) überlebten die Beobachtungszeit von 7 Tagen. In der septischen Kontrollgruppe (SK), die keine extrakorporale Behandlung erhalten hatte, verstarben alle Tiere vor Ende der Beobachtungszeit. Im Verlauf waren die Bakterienwerte im Blut und die Laktatwerte signifikant höher in der SK im Vergleich zur BG. In der zweiten Studie (**Arbeit 2**) wurde der Einfluss der Vorfüllflüssigkeiten HES und Plasma im extrakorporalen Kreislauf im Schweine-Sepsis-Modell untersucht. Je höher der Anteil von Plasma in der Vorfüllflüssigkeit war, umso höher war das Überleben. Alle Tiere der 100 % Plasmagruppe (P100) überlebten die Beobachtungszeit von 7 Tagen. Fünf von 7 Tieren der P30-Gruppe und alle Tiere der P0-Gruppe verstarben vor Ende der 7-tägigen Beobachtungszeit. Die Bakterienanzahl im Blut und die Laktatwerte waren im Verlauf signifikant höher in der P0-Gruppe im Vergleich zur P100-Gruppe. Weiterhin war IL-10 zum Zeitpunkt 168 h signifikant niedriger in der P100-Gruppe im Vergleich zur P0-Gruppe.

3.2 Bioartificielle Sepsistherapie

Für die **Originalarbeiten (OA) 3 bis 5** wurde das extrakorporale bioartificielle Immununterstützungssystem EISS (siehe 1.2) hinsichtlich seiner Verträglichkeit und Wirksamkeit getestet. Im Ratten-Modell der Gram negativen Sepsis (**OA 3**) konnte

das Überleben der Tiere signifikant durch eine ex-vivo Phagozytoseunterstützung verlängert werden. So überlebten 6 von 8 Tieren der behandelten Gruppe (BG) die gesamte Beobachtungszeit von 7 Tagen. Im Gegensatz dazu verstarben alle Tiere der unbehandelten Gruppe (UG) vor dem Beobachtungstag 5. Die UG hatte zum Zeitpunkt 24 h signifikant höhere Bakterienwerte im Blut und nach 2 und 24 h signifikant höhere Endotoxinwerte als die BG. Die Ergebnisse des Ratten-Modells wurden im Schweine-Sepsis-Modell der Gram positiven Sepsis (**OA 4**) bestätigt, in dem die Tiere der BG für je 4 h mit dem EISS-System behandelt wurden. Durch die EISS-Behandlung konnte ein signifikant verlängertes Überleben der BG im Vergleich zur UG erreicht werden. In der UG verstarben 5 von 7 Tieren, in der BG aber nur 1 von 7 Tieren vor dem Ende der Beobachtungszeit von 7 Tagen. Die Bakterienanzahl im Blut, als auch die Laktatwerte waren im Verlauf höher in der UG als in der BG. In der ersten klinischen Studie (**OA 5**) mit dem EISS-Verfahren (Phase-I-Studie) wurden 10 Patienten mit septischen Schock eingeschlossen. Der mittlere APACHE-II-Score bei ITS-Aufnahme betrug 30 und der SOFA-Score am ersten Studientag 12. Sechs Patienten überlebten. Bei keinem Patienten sind Unverträglichkeiten und Komplikationen durch die EISS-Behandlung ausgelöst wurden. Die Dosis von Noradrenalin konnte während der EISS-Behandlungen, aber auch während der Beobachtungszeit von 28 Tagen signifikant reduziert werden. Weiterhin sanken signifikant die Werte im SOFA-Score, die Kreatinin- und die Prokalcitonin-Werte im Verlauf. Die Werte von Humanen Leukozyten Antigen DR (HLA-DR) auf den Monozyten der Patienten, als wichtiger Kofaktor der Antigenpräsentation, stiegen im Verlauf der 28 Tage signifikant an.

3.3 Zellbasierter Hepatotoxizitätstest

In der **Originalarbeit 6** wurden die Ergebnisse des Hepatozytenbiosensors dargestellt, nachdem die Zellen mit Plasma von Patienten mit septischen Schock (SSG), von gesunden Freiwilligen oder nicht septischen ITS-Patienten inkubiert wurden. Die hepatozytäre Synthese von Mikroalbumin und die Aktivität des Zytochrom Isoenzymes 1A2 waren signifikant reduziert in der SSG im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Weiterhin bewirkte das Plasma der nicht überlebenden Patienten in der SSG zum Studieneinschluss, aber auch im Verlauf (nach 54h) wesentlich niedrigere Werte beider oben genannter hepatozytärer Parameter. Starke Korrelationen wurden gefunden zwischen den Sensorparametern und APACHE II-Score und SOFA-Score.

4. Diskussion und Zusammenfassung

4.1 Extrakorporale und bioartifizielle Sepsistherapie

Trotz erheblicher Fortschritte in der supportiven Therapie der Sepsis (42) ist die Letalität hoch bei steigender Inzidenz (5, 6). Extrakorporale Behandlungsverfahren könnten prinzipiell den Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer Sepsis positiv beeinflussen, da durch diese Verfahren aus dem Blut der Patienten endogene und exogene pathogene Partikel und Entzündungsmediatoren selektiv oder unselektiv entfernt werden (57, 58, 78). Nur in 70% der Infektionen auf Intensivstationen gelingt ein mikrobiologischer Nachweis; das heisst, dass 30% der Infektionen nicht gezielt antimikrobiell therapiert werden können (201). Trotz der Verfügbarkeit einer Vielzahl von extrakorporalen Systemen und partiell ausreichender Studienlage kann jedoch derzeit keine Evidenz basierte Empfehlung für diese Systeme ausgesprochen werden (37, 59, 63-65). Ein Grund dafür könnte sein, dass es derzeit kein Messverfahren gibt, das die Gesamtheit der pathogenen Last im Patientenblut bestimmen kann und damit auch kein Effektivitätsnachweis für unterschiedliche Verfahren erbracht werden kann. Die alleinige Reduktion von Zytokinen oder Endotoxinen, die durch viele extrakorporale Verfahren möglich ist, scheint für eine Mortalitätssenkung nicht ausreichend zu sein (202). Vielmehr stellt sich die Frage, wie viel und welche Entzündungsmediatoren braucht der Patient in welcher Verfassung des Immunstatus, um adäquat auf eine schwere systemische Infektion zu reagieren. Leider ist es schwierig, den aktuellen Immunstatus des Patienten zu bestimmen. Neben aufwändigen und teuren Zytokin-Messungen und HLA-DR Bestimmungen (26) gibt es derzeit keine geeigneten Methoden. Die Herausforderung für die Zukunft wird deshalb darin bestehen, einerseits geeignete Tests zu entwickeln, die quantitativ die Pathogenlast ermitteln und andererseits, den Immunstatus der Patienten zu bestimmen, um geeignete und homogene Patientenkollektive für die einzelnen unterschiedlichen extrakorporalen Verfahren zu finden.

In der **Originalarbeit 1** konnte nachgewiesen werden, dass eine extrakorporale Kombinationsbehandlung als Kaskadenbehandlung zu einer Verbesserung des Überlebens im Schweine-Modell geführt hat. In Vorexperimenten konnte gezeigt werden, dass durch Zentrifugation des Blutes auch grössere Partikel in das gewonnene Plasma übergehen als durch einen Plasmafilter, der nur für Partikel mit einer maximalen Grösse von 0,5 µm durchlässig ist. Im Anschluss wurde diese Partikel aus dem Plasma durch einen Plasmafilter zurückgehalten, bevor das gereinigte Plasma zurück in den Organismus gegeben wurde. Dieser additive

Ansatz, auch grössere Partikel bei der Sepsisbehandlung durch Kombinationsbehandlung zu entfernen, erscheint damit hoffnungsvoll zu sein (105-107). In der **Originalarbeit 2** wurde im selben Modell nachgewiesen, dass durch die Verwendung von Plasma als Vorfüllflüssigkeit im extrakorporalen Kreislauf im Vergleich zu HES ein besseres Überleben der Tiere erreicht werden kann. Einerseits könnte das Plasma als physiologischere Flüssigkeit mit Plasmaproteinen sich positiv auf den septischen Organismus auswirken, andererseits können die Resultate auch durch die bekannten Nebenwirkungen von HES und derzeit diskutierte Prognoseverschlechterung bei Sepsispatienten durch HES verursacht sein (203-220). HES ist neben Plasma und Albumin eine klassische Austauschflüssigkeit beim therapeutischen Plasmaaustausch (102-104). Da die Menge der Vorfüllflüssigkeit einer Plasmaaustauschdosis von 40 ml/kg bei unseren Versuchstieren entsprechen würde (100, 101), könnten unsere Ergebnisse auch darauf hinweisen, dass Plasma als Austauschflüssigkeit bei Patienten mit Sepsis angewandt werden sollte. Bisher gibt es keine anderen Untersuchungen dazu.

In den **Originalarbeiten 3 und 4** wurde in zwei Tiermodellen die Verträglichkeit und Wirksamkeit und in einer klinischen Phase-I Studie (**Originalarbeit 5**) die Verträglichkeit des Immununterstützungssystem EISS nachgewiesen. Das EISS-System könnte neben der Reduktion von pathogenen Partikeln aus dem Patientenplasma auch eine immunmodulatorische Komponente besitzen, z.B. durch Mediatorenfreisetzung, aber auch durch deren Adsorption. Hinweise dafür finden sich in den Studien durch die IL-8 Freisetzungen der Behandlungszellen und dem Anstieg der HLA-DR Konzentration auf den Monozyten der Patienten in der humanen Studie. HLA-DR ist ein Schlüsselfaktor für die Antigenpräsentation (1, 2, 26). Die Ergebnisse sprechen dafür, dass vor allem Patienten mit einer ausgeprägten Immunparalyse von dem EISS-System profitieren könnten. Dabei ist mittlerweile bekannt, dass ein grosser Teil der Patienten, die letztendlich versterben, sich in der Immunparalyse mit Phagozytoseeinschränkung befinden (20, 21, 26-31).

Die Ergebnisse der vorgestellten Studien müssen in kontrollierten klinischen Studien weiter evaluiert werden. Weiterhin ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tiermodellen auf den Menschen nur eingeschränkt möglich.

4.2 Zellbasierter Hepatotoxizitätstest

Bei der Testung auf Hepatotoxizität mit einem zellbasierten Biosensor wird davon ausgegangen, dass bestimmte Substanzen, in Abhängigkeit von ihrer Konzentration

und Kombination mit anderen Substanzen, toxische Einflüsse auf menschliche Hepatozyten mit konsekutiver Störung der zellulären Funktionen haben können. Andererseits werden die klinischen Syndrome des Leberversagens im Allgemeinen auf die Akkumulation von toxischen Substanzen und/oder Stoffwechselmetaboliten zurückgeführt, welche von der geschädigten Leber gebildet oder nicht mehr abgebaut werden können. In der vorgestellten Studie (**Arbeit 6**) wurden deutliche Funktionsverschlechterungen der hepatozytären Sensorzellen festgestellt, wenn sie mit dem Plasma von Sepsispatienten inkubiert wurden. Endogene und exogene Toxine, Medikamente und ihre Metabolite und proinflammatorische Zytokine können sowohl zu Apoptose oder Nekrose führen, andererseits aber auch viele Hepatozytenfunktionen beeinträchtigen und zu einer Mitochondriendysfunktion beitragen (145, 221-253). Falls sich die Resultate dieser Pilotstudie in grösseren Nachfolgestudien bestätigen, könnte der patentierte Biosensor zur Früherkennung des Sepsis induzierten Leberdysfunktion beitragen und ein Parameter zur Therapiekontrolle darstellen. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass in der Pilotstudie schlechtes Outcome mit sehr niedrigen Biosensorwerten vergesellschaftet war. Die klassischen Leberfunktionswerte, wie z.B. das Bilirubin korrelierten nicht mit dem Überleben oder Organfunktionsscores.

4.3 Zusammenfassung

Die Sepsis und das Leberversagen auf Intensivstationen stellen auch heutzutage trotz wesentlicher Fortschritte der supportiven Therapie eine grosse Herausforderung dar. Extrakorporale Verfahren zur Sepsistherapie haben prinzipiell das Potential, die Prognose der Sepsispatienten zu verbessern. In den vorgestellten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine extrakorporale Kombinationsbehandlung, die Verwendung von Plasma als Vorfüllflüssigkeit bzw. als Austauschflüssigkeit und die Anwendung des bioartificialen Immununterstützungssystems EISS verträglich und wirksam bei schweren Verläufen der Sepsis sein kann. Die richtige Auswahl geeigneter Patientenkollektive und die Ermittlung des Immunstatus werden bei der Anwendung entscheidend sein. Im zweiten Teil der Arbeit geben die Ergebnisse der Pilotstudie mit dem Hepatozytenbiosensor Hoffnung, dass durch diesen Test eine frühere Diagnose und Therapiekontrolle der Sepsis induzierten Leberdysfunktion auf Intensivstationen möglich ist. Die Ergebnisse aller vorgestellten Studien müssen in grösseren und kontrollierten Therapiestudien weiter evaluiert werden.

5. Abbildungen und Tabellen

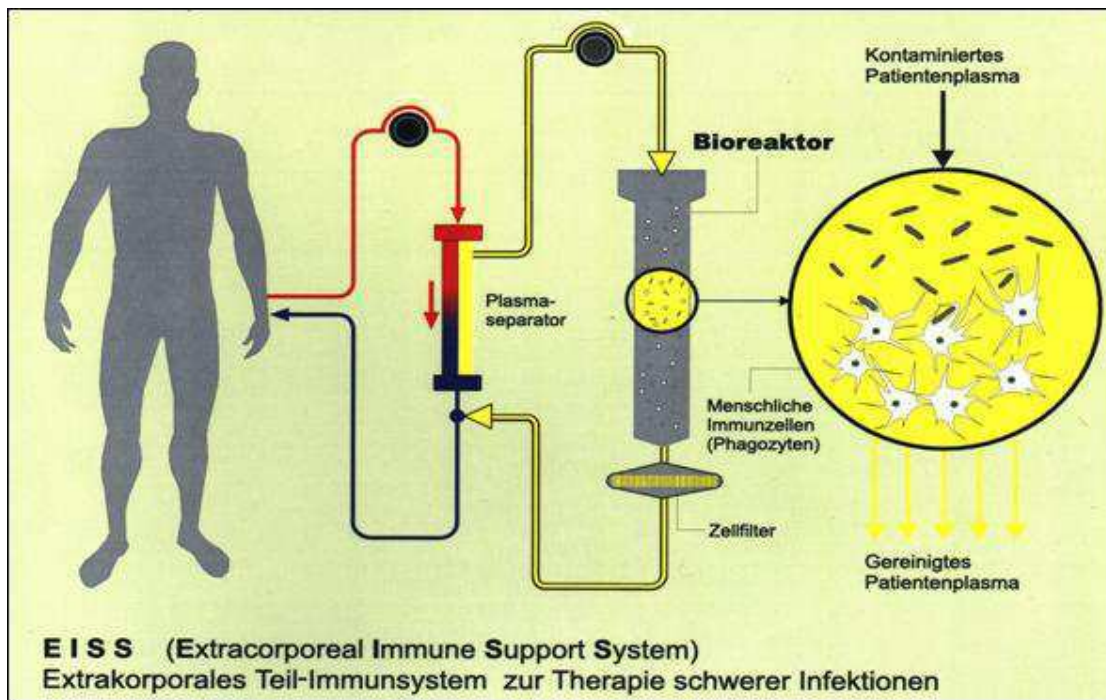


Abbildung 1: Schema des EISS-Therapieverfahrens (Originalarbeiten 4 und 5)

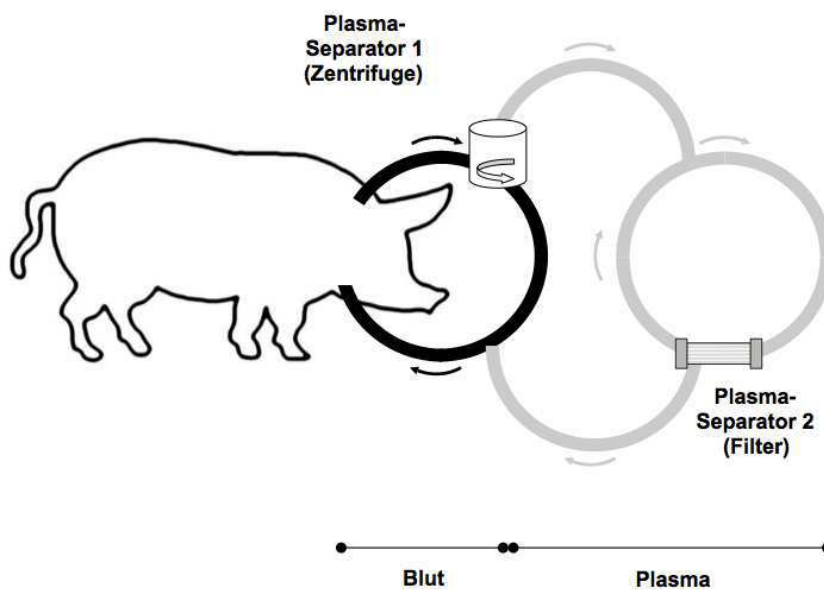


Abbildung 2: Extracorporaler Behandlungskreislauf im Schweine-Modell
(Originalarbeiten 1, 2 und 4)

Tabelle 1: Versuchsgruppenaufbau für die Originalarbeit 1

Untersuchte Gruppen	EB	Bakteriengabe	Vorfüllflüssigkeit	n=
NSK (Nicht septische Kontrollgruppe)	Ja	Nein	100% HES	7
P100 (100% Plasma)	Ja	Ja	100% SP	5
SK (Septische Kontrollgruppe)	Nein	Ja	Keine	7

Extrakorporale Behandlung (EB), Hydroxyethylstärke (HES), Schweineplasma (SP)

Tabelle 2: Versuchsplan des Schweine-Sepsis Modells (Originalarbeiten 1,2 und 4)

Bestimmte Parameter	Start: 0-Wert	1. Tag 1. – 6. h	1. Tag 6. – 24. h	2. - 7. Tag	Endwert: 8.Tag oder vor dem Ableben
Gewicht	x				x
Herzfrequenz	x	alle 10 Min	alle 2 h	alle 6 h	x
Körpertemperatur	x	alle 10 Min	alle 2 h	alle 6 h	x
Blutdruck	x	alle 10 Min	alle 2 h	alle 6 h	x
Arterielle Blutgasanalysen / Elektrolyte / Laktat	x	-jede Stunde -vor und nach Bakteriengabe	alle 2 h	1 x / 24 h	x
Blutbild	x	-jede Stunde -vor und nach Bakteriengabe	alle 2 h	1 x / 24 h	x
Bakterienkonzentration im Blut	x	4. h	8. h	24. h u. 48. h	x
Zytokine im Blut (IL-1 beta, IL-8, IL-10, IFN-gamma, TNF-alpha)	x	4. h	8. h	24. h u. 48. h	x

Tabelle 3: Versuchsgruppenaufbau für die Originalarbeit 2

Untersuchte Gruppen	EB	Bakteriengabe	Vorfüllflüssigkeit	n=
P0 (0% Plasma)	Ja	Ja	100% HES	7
P30 (30% Plasma)	Ja	Ja	30% SP / 70% HES	7
P100 (100% Plasma)	Ja	Ja	100% SP	5

Extrakorporale Behandlung (EB), Hydroxyethylstärke (HES), Schweineplasma (SP)

Tabelle 4: Versuchsplan des Ratten-Sepsis Modells (Originalarbeit 3)

Bestimmte Parameter	Start: 0-Wert	1. Tag	2.-7. Tag	Endwert: 8. Tag oder vor dem Ableben
Gewicht	x			x
Blutbild	x			x
Herzfrequenz	x	2. h, dann alle 4 h	alle 6 h	x
Blutdruck	x	alle 2 h	alle 6 h	x
Temperatur	x	2. h, dann alle 4 h	alle 6 h	x
Blutgase / Elektrolyte	x	2. h, 10. h, 20. h	alle 12 h	x
Bakterien- konzentration im Blut		24. h		
TNF-alpha im Blut		2. h, 6. h, 24. h		
IL-6 im Blut		6. h		
Endotoxin (im Blut)		2. h, 24. h		
Histologische Probenentnahme°				x

° Histologische Proben von Herz, Lunge, Niere, Pankreas, Milz, Leber.

6. Literaturverzeichnis

1. Eichacker PO, Pugin J: Evolving concepts in sepsis and septic shock. 1. Auflage, Kluwer Academic Publisher Boston–Dordrecht–London, 2001 (ISBN 0-7923-7235-2)
2. Faist E, Baue AE, Schildberg FW: The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis- Mechanisms and Therapeutic Approches, Volume 1 (ISBN 3-928057-75-8), Volume 2/1 (ISBN 3-928057-76-6), Volume 2/2 (ISBN 3-931660-14-1) Pabst Science Publishers, Lengerich-Berlin-Düsseldorf, Riga, Scotland (USA), Wien, Zagreb, 1996
3. Rangel-Frausto MS: The Epidemiology of Bacterial Sepsis. Infectious Disease Clinics of North Amerika 1999; 13 (2): 299-312
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29 (7): 1303-9
5. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RA, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R: Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). Chest 2011; 140: 1223-31
6. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med 2007; 35: 1244-50
7. Kaufmann I, Hoelzl A, Schliephake F, Hummel T, Chouker A, Peter K, Thiel M: Polymorphonuclear leukocyte dysfunction syndrome in patients with increasing sepsis severity. Shock 2006; 26: 254-61
8. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al: Epidemiology of Sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007; 33: 606-18
9. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H: Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. Eur Health Econom 2002; 3: 77-82
10. Lee H, Doig CJ, Ghali WA, Donaldson C, Johnson D, Manns B: Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis. Crit Care Med 2004; 32(4): 981-5
11. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions of sepsis and organ

- failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74
12. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger P: Inclusion Criteria for Clinical Trials in Sepsis: Did the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions of Sepsis Have an Impact? *CHEST* 2005; 127: 242-5
 13. Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med* 1997; 25: 372-4
 14. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal S, Glauser M, Parson P, Fisher CJ Jr, Repine JE: Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28: 232-5
 15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, For the International Sepsis Definitions Conference: 2001 SCCM/ESCM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6
 16. Opal SM, Cohen J: Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999; 27 (8): 1608-16
 17. Li H, Llera A, Malchiodi EL, Mariuzza RA: The structural basis of T cell activation by superantigens. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 435-66
 18. Symeonides S, Balk RA: Nitric oxide in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13 (2): 449-63
 19. van der Poll T, van Deventer SJ: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13 (2): 413-26
 20. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS: Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306: 2594-605
 21. Guignant C, Lepape A, Huang X, Kherouf H, Denis L, Poitevin F, Malcus C, Cheron A, Allaouchiche B, Gueyffier F, Ayla A, Monneret G, Venet F: Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care* 2011; 15: R99
 22. Bianchi ME: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leuk Biol* 2007; 81: 1-5

23. Bianchi ME, Manfredi AA: Dangers In and Out. *Science* 2009; 323: 1683-4
24. Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ, Wieland CW: Bench-to-bedside review: Damage associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 2011; 15: 235
25. Fumeaux T, Pugin J: Role of Interleukin-10 in the Intracellular Sequestration of Human Leukocyte Antigen-DR in Monocytes during Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1475-82
26. Pachot A, Monneret G, Brion A, Venet F, Bohe J, Bienvenu J, Mouglin B, Lepape Alain: Messenger RNA expression of major histocompatibility complex class II genes in whole blood from septic shock patients. *Crit Care Med* 2005; 33 (1): 31-8
27. Tavares-Murta BM, Zaparoli M, Ferreira RB, Silva-Vergara ML, Oliveira CHB, Murta EFC, Ferreira SH, Cunha FQ: Failure of neutrophil chemotactic function in septic patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1056-61
28. Keel M, Ungethüm U, Steckholzer U, Niederer E, Hartung T, Trentz O, Ertel W: IL-10 counterregulates proinflammatory cytokine-induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe infection. *Blood* 1997; 90 (9): 3356-63
29. Egger G, Aigner R, Glasner A, Hofer HP, Mitterhammer H, Zelzer S: Blood polymorphonuclear leukocyte migration as a predictive marker for infections in severe trauma: comparison with various inflammation parameters. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 331-4
30. Lehmann LE, Novender U, Schroeder S, Pietsch T, Spiegel T, Putensen C, Hoeft A, Stüber F: Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: 1412-5
31. Wenisch C, Parschalk P, Hasenhündl M, Griesmacher A, Graninger W: Polymorphonuclear leucocyte dysregulation in patients with gram-negative septicaemia assessed by flow cytometry. *European Journal of Clinical Investigation* 1995; 25: 418-24
32. Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP: Guidelines for the Management of Severe Sepsis and Septic Shock (International Sepsis Forum). *Intensive Care Medicine* 2001; 27 (1): 1-134
33. S2-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin: Diagnose und

- Therapie der Sepsis. *Anästhesiologie und Intensivtherapie* 2006; 47 (6): 157-79
34. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 (3): 858-73
 35. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C: Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31 (12): 2742-51
 36. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T: Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11): 495-512
 37. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmermann JL, Vincent JL: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60
 38. Meier-Hellmann A: Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästh Intensivmed* 2000; 41: 601-13
 39. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28 (8): 2758-65
 40. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 2001; 345 (19): 1368-77
 41. Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger RP, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM: Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2210-17

42. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M: Implantation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34 (4): 943-50
43. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28 (1): 29-37
44. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19 (11): 1352-6
45. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8
46. Martin GS, Bernard GR: Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (1): 63-79
47. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 568-73
48. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288 (7): 862-71
49. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R.: Intensive insulin therapy in critical ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1359-66
50. Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R; Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee: Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit Care Med* 2009; 37: 463-70
51. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC: Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807
52. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, Mc Arthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA,

- Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283-97
53. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B: Effects of early feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006; 129: 960-7
54. Yuan Y, Ren J, Gu G, Chen J, Li J: Early enteral nutrition improves outcomes of open abdomen in gastrointestinal fistula patients complicated with severe sepsis. *Nutr Clin Pract* 2011; 26(6): 688-94
55. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM: Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31 (3): 327-37
56. Angstwurm MVA, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, Strauß R, Meier-Hellmann A, Insel R, Rradke J, Schüttler J, Gärtner R: Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrom, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35 (1): 118-26
57. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, Cardona X, Inguaggiato P, Pilotto L, d'Intini V, Bellomo R: Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792–801
58. Stengl M, Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, Novak I, Varnerova V, Kuncova J, Nalos L, Sviglerola J, Matejovic M: Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock. *Shock* 2010; 33(1): 101-5
59. Rimmele`T, Kellum JA: Clinical review: Blood purification for sepsis. *Critical Care* 2011; 15: 205
60. Panagiotou A, Gaião S, Cruz DN: Extracorporeal Therapies in Sepsis. *J Intensive Care Med* 2011; Oct 25. [Epub ahead of print]
61. Iwai H, Nagaki M, Naito T, Ishiki Y, Murakami N, Sugihara J, Muto Y, Moriwaki H. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 873-6
62. van Deuren M, Frieling JT, van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Russel FG, van Lier HJ, Bartelink AK, van der Meer JW: Plasma patterns of tumor necrosis factor-alpha (TNF) and TNF soluble receptors during acute

- meningococcal infections and the effects of plasma exchange. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 918-23
63. Ronco C, Inguaggiato P, D'Intini V, Cole L, Bellomo R, Poulin S, Bordoni V, Crepaldi C, Gastaldon F, Brendolan A, Trairak P, Khajohn T: The role of extracorporeal therapies in sepsis. *J Nephrol* 2003; 16: 34-41
 64. Shukla AM: Extracorporeal therapy in sepsis: are we there yet? *Kidney Int* 2012; 81: 336-8
 65. Bellomo R, Honoré PM, Matson J, Ronco C, Winchester J: Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 450-8
 66. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100-6
 67. Payen D, Mateo J, Cavillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E: Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 803-10
 68. Sykora R, Chvojka J, Krouzecky A, Radej J, Kuncova J, Varnerova V, Karvunidis T, Novak I, Matejovic M: Coupled plasma filtration adsorption in experimental peritonitis-induced septic shock. *SHOCK* 2009; 31: 473-80
 69. Eguchi Y. Plasma dia-filtration for severe sepsis. *Contrib Nephrol* 2010; 166: 142-9
 70. Reeves JH, Butt WW, Shann F et al. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ: Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. Plasmfiltration in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 2096-104
 71. Venkataraman R, Subramanian S, Kellum JA: Clinical review: Extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Crit Care* 2003; 7: 139-145
 72. Tetta C, Bellomo R, Ronco C: Artificial Organ Treatment for Multiple Organ Failure, Acute Renal Failure and Sepsis. *Artificial Organs* 2003; 27 (3): 202-13
 73. Tetta C, Bellomo R, D'Intini V, De Nitti C, Inguaggiato P, Brendolan A, Ronco C: Do circulating cytokines really matter in sepsis. *Kidney International* 2003; 63 (84): 69-71

74. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30(1): 100-6
75. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al: Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70(7): 1312-7
76. Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346 (5): 305-10
77. Tolwani AJ, Campell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM: Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(6): 1233-8
78. Boumann CSC: High-volume hemofiltration as adjunctive therapy for sepsis and systemic inflammatory response syndrome: background, definition and a descriptive analysis of animal and human studies. *Adv Sepsis* 2007; 6 (2): 47-57
79. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H et al: The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (7): 2179-86
80. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S et al: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361 (17): 1627-38
81. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W, Collin V: High-Volume hemofiltration in sepsis and SIRS: Current concepts and future prospects. *Blood Purif* 2009; 28: 1-11
82. Grooteman MPC, Groeneveld ABJ: A role for plasma removal during sepsis? *Intensive Care Med* 2000; 26: 493-5
83. Honore PM, Joannes-Boyau O: High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: A comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *International Journal of Artificial Organs* 2004; 27 (12): 1077-82
84. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La-Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9223): 26-30

85. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30 (10): 2205-11
86. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D et al: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359 (1): 7-20
87. Lameire NH, De Vriese AS: Adsorption techniques and the use of sorbents. *Contrib Nephrol* 2001; 133: 140-53
88. Ronco C, Bordoni V, Levin NW: Adsorbents: from basic structure to clinical application. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 158-64
89. De Nitti C, Giordano R, Gervasio R, Castellano G, Podio V, Sereni L, Ghezzi PM, Ronco C, Brendolan A, Inguaggiato P, Tonelli M, La Greca G, Tetta C: Choosing new adsorbents for endogenous ultrapure infusion fluid: performance, safety and flow distribution. *Int J Artif Organs* 2001; 24 (11): 765-76
90. Winchester JF, Ronco C, Salzberg J, Yousha F, Brady JA, Cowgill LD, Choquette M, Albright R, Clemmer J, Davankov V, Tsyurupa M, Pavloava L, Pavlov M, Cohen G, Hoerl W, Gotch F, Levin NW: Sorbent augmented dialysis systems. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 170-80
91. Ash SR, Steczko J, Levy H, Blake DE, Carr DJ: Treatment of systemic inflammatory response syndrome by push-pull powered sorbent pheresis: a Phase 1 clinical trial. *Ther Apher* 2001; 5 (6): 497-505
92. Hanasawa K: Extracorporeal treatment for septic patients: new adsorption technologies and their clinical application. *Ther Apher* 2002; 6 (4): 290-5
93. Reinhart K, Meier-Hellmann A, Beale R, Forst H, Boehm D, Willatts S, Rothe KF, Adolph M, Hoffmann JE, Boehme M, Bredle DL; EASy-Study Group: Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32 (8): 1662-8
94. Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, Wittebole X, DeBacker D, Brett S, Marzo D, Nakamura H, John S: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005; 23 (5): 400-5

95. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 2445-52.
96. Zimmermann M, Busch K, Kuhn S, Zeppezauer M: Endotoxin adsorbent based on immobilized human serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (3): 373-8
97. Ronco C: The place of early haemoperfusion with polymyxin B fibre column in the treatment of sepsis. *Critical Care* 2005; 9: 631-3
98. Umgelter A, Reindl W, Lutz J, Kreyman B, Ronco C, Huber W, Frank H, Schmid RM, Heemann U: Treatment of septic patients with an arginine-based endotoxin adsorber column improves hemodynamics and reduces oxidative stress: results and feasibility study. *Blood Purif* 2008; 26: 333-9
99. Reeves JH: A Review of plasma exchange in sepsis. *Blood Purif* 2002; 20: 282-8
100. Stegmayr BG, Banga R, Berggreen L, Norda R, Rydvall A, Vikerfors T: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31: 1730-6
101. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1434-9
102. Korach JM, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desmann C, Chillet P: Role of replacement fluids in the immediate complications of plasma exchange. *Intensive Care Med* 1998; 24: 452-8
103. Brecher ME, Owen HG, Bandarenko N. Alternatives to Albumin: Starch Replacement for Plasma Exchange. *J Clin Apheresis* 1997; 12: 146-53
104. Arslan Ö, Arat M, Tek I, Ayyildiz E, Ilhan O: Therapeutic plasma exchange in a single center: Ibni Sina experience. *Transfusion and Apheresis Science* 2004; 30: 181-4
105. Levy H, Ash SR, Knab W, Steczko J, Carr DJ, Blake DE: Systemic inflammatory response syndrome treatment by powdered sorbent pheresis: The BioLogic-Detoxification Plasma Filtration System. *ASAIO J* 1998; 44: 659-65
106. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, Dan M, Irone M, La Greca G, Inguaggiato P, Maggiore U, De Nitti C, Wratten ML,

- Ricci Z, Tetta C: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1250-5
107. Mao HJ, Yu S, Yu XB, Zhang B, Zhang L, Xu XR, Wang XY, Xing CY: Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 31-8
108. Jauregui HO: The Technology of Biological Extracorporeal Liver Assist Devices: From Infancy to Adolescence. *Artif Organs* 1997; 21: 1163-8
109. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al: Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 1446-51
110. Sauer IM, Zeilinger K, Obermayer N, Pless G, Grunwald A, Pascher A, Mieder T, Roth S, Goetz M, Kardassis D, Mas A, Neuhaus P, Gerlach JC: Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support - a preliminary report. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 1001-5
111. Sauer IM, Zeilinger K, Pless G, Kardassis D, Theruvath T, Pascher A, Goetz M, Neuhaus P, Gerlach JC: Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis—treatment of a patient with primary graft non-function. *J Hepatology* 2003; 39: 649-53
112. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S, Khalili T, Arnaout W, Shackleton CR, Rozga J, Solomon B, Demetriou AA: Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. *Ann Surg* 1997; 225: 484-94
113. Stevens AC, Busuttil R, Han S: An interim analysis of a phase II/III prospective, randomized, multicenter, controlled trial of the Hepatassist bioartificial liver support system for the treatment of fulminant hepatic failure (Abstract). *Hepatology* 2001; 34 (4): 299A
114. HD Humes, DA Buffington, L Lou, S Abrishami, M Wang, J Xia, WH Fissel: Cell therapy with a tissue-engineered kidney reduces the multiple-organ consequences of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 2421-28
115. Humes HD, Fissel WH, Weitzel WH: Renal cell therapy in the treatment of patients with acute and chronic renal failure. *Blood Purif* 2004; 22: 60-72
116. Humes HD, Fissel WH, Weitzel WH: The bioartificial kidney in the treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 121-5
117. Humes HD, Weitzel WF, Fissell WH: Renal cell therapy in the treatment of patients with acute and chronic renal failure. *Blood Purif* 2004; 22: 60-72

118. Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, Swaniker FC, Paganini EP: Renal cell therapy is associated with dynamic and individualized responses in patients with acute renal failure. *Blood Purif* 2003; 21: 64-71
119. Tumlin J, Wali R, Williams W, Murray P, Tolwani AJ, Vinnikova AK, Szerlip HM, Ye J, Paganini EP, Dworkin L, Finkel KW, Kraus MA, Humes D: Efficacy and Safety of Renal Tubule Cell Therapy for Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1034-40
120. Mitzner SR, Freytag J, Sauer M, Kleinfeldt T, Altrichter J, Klöhr S, Koball S, Stange J, Ringel B, Nebe B, Schmidt H, Podbielski A, Noeldge-Schomburg G, Schmidt R: Use of human preconditioned phagocytes for extracorporeal immune support: introduction of a concept. *Ther Apher* 2001; 5: 423-32
121. Sauer M, Altrichter J, Kreutzer HJ, Schmidt H, Nöldge-Schomburg G, Schmidt R, Mitzner SR. Safety evaluation for a cell-based immune support system in an ex vivo rat model of Gram-negative sepsis. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 444-50
122. Sauer M, Altrichter J, Kreutzer HJ, Lögters T, Scholz M, Noeldge-Schomburg G, Schmidt R, Mitzner SR: Extracorporeal cell therapy with granulocytes in a pig model of Gram-positive sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 606-13
123. Altrichter J, Sauer M, Kaftan K, Birken t, Gloger D, Gloger M, Henschel J, Hickstein H, Klar E, Koball S, Pertschy A, Noeldge-Schomburg G, Vagts DA, Mitzner SR: Extracorporeal cell therapy of septic shock patients with donor granulocytes: a pilot study. *Crit Care* 2011; 15: R82
124. Rifai K, Bahr MJ: Akutes Leberversagen. *Der Internist* 2003; 44: 585–98.
125. Böker KH: Akutes Leberversagen. *Der Internist* 2001; 42: 554–63
126. O'Grady JG, Williams R: Classification of acute liver failure. *Lancet* 1993; 342: 743–48.
127. Lee WM: Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862–72
128. Jalan R, Williams R: Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20 (3): 252–61
129. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S: Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; 29: 1159–63
130. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Prognostic value of the Indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2000; 122: 1715–20

131. Harbrecht BG, Zenati MS, Doyle HR, McMichael J, Townsend RN, Clancy KD, Peitzman AB: Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury. *J Trauma* 2002; 53: 517-23
132. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, Diele C, Bruno F, Fiore T: Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med* 2006; 32: 267-74
133. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG: Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2007; 35 (4): 1099–104
134. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, Watson D, Grossman S, Donaldson J, Takala J: Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-Methyl L arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized double blind placebo controlled multicener study. *Crit Care Med* 2004; 32: 1–12
135. Hughes RD, Wendon J, Gimson AE: Acute liver failure. *Gut* 1991; 32: 86–91
136. Sen S, Mohensi S, Sjodin L, Cheshire L, Williams R, Bjornsson E, Jalan R: Baseline SOFA score and its lack of early improvement accurately predicts mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2004; 40 (1): 489 A
137. Stauber R, Stadlbauer V, Struber G, Kaufmann P: Evaluation of four prognostic scores in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2006; 44: 69–70
138. O’Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439–45.
139. Szabo G, Romics L Jr, Frenzl G: Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis* 2002; 6 (4): 1045–66
140. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001; 29: 42-7
141. Tu W, Satoi S, Zhang Z, Kitade H, Okumura T, Kwon AH, Kamiyama Y. Hepatocellular dysfunction induced by nitric oxide production in hepatocytes isolated from rats with sepsis. *SHOCK* 2003; 19: 373-7
142. Bauer M, Paxian M, Kortgen A: Akutes Leberversagen. Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie. *Der Anaesthesist* 2004; 53 (6): 511–30.

143. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH: Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. *Arch Surg* 1991; 126: 219–24
144. Bolder U, Ton-Nu HT, Schteingart CD, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997; 112: 214-25
145. Dahn MS, Mitchell RA, Lange PM, Smitz SS, Jacobs LA: Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 1995; 117: 520-30
146. Dahn MS, Lange MP, Wilson RF, Jacobs LA, Mitchel RA: Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis. *Surgery* 1990; 107 (3): 295–301
147. Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA: Splanchnic and total body oxygen consumption in septic and injured patients. *Surgery* 1987; 101 (1): 69–80
148. Pastor CM, Suter PM: Hepatic hemodynamics and cell functions in human and experimental sepsis. *Anesth Analg* 1999; 89: 344–52
149. Del Maestro RF: An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand* 1980; 492: 153–68
150. Ming WJ, Bersani L, Mantovani A: Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 1987; 138 (5): 1469–74
151. Clemens MG, Bauer M, Pannen BH, Bauer I, Zhang JX: Remodeling of hepatic microvascular responsiveness after ischemia/reperfusion. *Shock* 1997; 8: 80–5
152. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM: Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992; 53: 957–78
153. Moseley RH: Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 83-94
154. Assenat E, Gerbal-Chaloin S, Larrey D, Saric J, Fabre JM, Maurel P, Vilarem MJ, Pascussi JM. Interleukin 1beta inhibits CAR-induced expression of hepatic genes involved in drug and bilirubin clearance. *Hepatology* 2004; 40 (4): 951-60
155. Trauner M, Nathanson MH, Rydberg SA, Koeppel TA, Gartung C, Sessa WC, Boyer JL: Endotoxin impairs biliary and HCO₃ excretion and blocks the choleretic effects of nitric oxide in rat liver. *Hepatology* 1997; 25: 1184–91

156. Laschke MD, Thorlacijs H, Jeppson B, Menger MD: Septisch bedingte Cholestase wird durch eine leukozytäre Infiltration der Leber verursacht. *Chirurg Forum* 2006; 35: 7–8
157. Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, Musa S, Grounds M, Rahman TM: 'Liver function tests' on the intensive care unit: a prospective, observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35 (8): 1406-11
158. Pirovino M, Meister F, Rubli E, Karlaganis G: Preserved cytosolic and synthetic liver function in jaundice of severe extrahepatic infection. *Gastroenterology* 1989; 96 (6): 1589–95
159. Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Kukes VG, Oellerich M: The monoethylglycinexylidide (MEGX) test as a marker of hepatic dysfunction in septic patients with pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 (11): 1125–28
160. Fang MH, Ginsberg AL, Dobbins WO: Marked elevation in serum alkaline phosphatase activity as a manifestation of systemic infection. *Gastroenterology* 1980; 78 (3): 592–7
161. Schwartz DB, Bone RC, Balk RA, Szidon JP: Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 95 (4): 871–5
162. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S: The uses of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. *Intensive Care Med* 1999; 25 (7): 686–696
163. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A: The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA* 1996; 276: 802-10
164. Gumucio JJ: Hepatocyte heterogeneity: the coming of age from the description of a biological curiosity to a partial understanding of its physiological meaning and regulation. *Hepatology* 1989; 9 (1): 154–60
165. Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA: Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III A4. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46 (5): 521–7
166. PULSION Medical Systems, München, Deutschland. Zulassungsnummer: 1–25749, Oktober 2007; www.pulsion.com (26.07.2012)
167. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine-green. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 106–12

168. Ott P, Bass L, Keiding S: Hepatic ICG removal in the pig depends on plasma protein and hematocrit: evidence of sinusoidal binding disequilibrium and unstirred water layer effects. *Hepatology* 1997; 26: 679–90
169. Lund M, Kang L, Tygstrup N, Wolkoff AW, Ott P: Effects of LPS on transport of indocyanine green and alanine uptake in perfused rat liver. *Am J Physiol* 1999; 277: 91–100
170. Chijiwa K, Mizuta A, Ueda J, Takamatsu Y, Nakamura K, Watanabe M, Kuroki S, Tanaka M: Relation of biliary bile acid output to hepatic adenosine triphosphate level and biliary indocyanine green excretion in humans. *World J Surg* 2002; 26: 457–61
171. Beno DW, Uhing MR, Goto M, Chen Y, Jiyamapa-Serna VA, Kimura RE: Endotoxin-induced reduction in biliary indocyanine green excretion rate in a chronically catheterized rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 858–65
172. Stehr A, Ploner F, Traeger K, Theisen M, Zuelke C, Radermacher P, Matejovic M: Plasma disappearance of indocyanine green: a marker for excretory liver function? *Intensive Care Med* 2005; 31 (12): 1719–22
173. Kapral C, Binder M, Buder R, Csillag C, Firlinger F, Gegenhuber A, Lenz K, Wewalka F, Überall B: Leberversagen bei Sepsis und Multiorganversagen. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005; 3 (2): 7–12
174. Benowitz NL, Meister W: Clinical pharmacokinetics of lignocaine. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3 (3): 177–201
175. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111 (1): 180–7
176. Fukuda T, Kakiuchi Y, Miyabe M, Okubo N, Yaguchi Y, Kohda Y, Toyooka H: Plasma lidocaine, monoethylglycinexylidide, and glycinexylidide concentrations after epidural administration in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25 (3): 268–73
177. Reichel C, Wienkoop G, Nacke A, Spengler U: Monoethylglycinexylidide (MEGX)-Test. Ein Test zur Einschätzung der Prognose vor und nach Lebertransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120 (6): 179–83
178. Cammann K: Biosensors based on ion-selective electrodes. *Fresenius J Anal Chem* 1977; 287: 1–9

179. Turner APF, Karube I, Wilson GS: Biosensors: Fundamentals and applications. 1. Edition, Oxford University Press New York 1987 (ISBN 0198547242)
180. eBiochip Systems GmbH; www.ebiochip.com (25.06.2012)
181. Jürgen B, Barken K, Tobisch S, Wümpelmann M, Pioch D, Hecker M, Schweder T: Application of an Electrical DNA Chip for the Expression Analysis of Bioprocess-Relevant Genes of *Bacillus subtilis*. *Biotechnol Bioeng* 2005; 92 (3): 299–307
182. Patent: Schweder T, Hecker M, Jürgen B, Voigt B, M Feesche J, Brewes R, Maurer KH: DNA Chips used for bioprocess control. WO/2004/027092; PCT/EP2003/009979; DE10242433
183. Bionas GmbH; www.bionas.de (25.06.2012)
184. Primacyt Cell Culture Technologie GmbH; www.primacyt.de (25.06.2012)
185. Thedinga E, Ullrich A, Drechsler S, Niendorf R, Kob A, Runge D, Keuer A, Freund I, Lehmann M, Ehret R: In vitro system for the prediction of hepatotoxic effects in primary hepatocytes. *ALTEX* 2007; 24 (1): 22–34
186. Ullrich A, Berg C, Hengstler JG, Runge D: Use of a standardised and validated long-term human hepatocyte culture system for repetitive analyses of drugs: repeated administrations of acetaminophen reduces albumin and urea secretion. *ALTEX* 2007; 24 (1): 35–40
187. Dehn PF, White CM, Connors DE, Shipkey G, Cumbo TA: Characterization of the human hepatocellular Carcinoma (HepG2) cell line as an in vitro model for cadmium toxicity studies. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2004; 40 (5–6): 172–82
188. Patent: Sauer M: The use of human hepatocytes to determine liver function and liver regeneration. WO/2007/090633; PCT/EP 2007/004047; DE/2006 102006005526
189. Umemiya H, Kawachi E, Kagechika H, Fukasawa H, Hashimoto Y, Shudo K: Synergists retinoid in cellular differentiation of human promyelocytic leukemia cells HL-60. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1995; 43 (10): 1827-9
190. Makishima M, Umesono K, Shudo K, Naoe T, Kishi K, Honma Y: Induction of differentiation in acute promyelocytic leukemia cells by cis retinoic acid alpha-tocopherol ester (9-cis tretinoin tocoferil). *Blood* 1998; 91 (12): 4715-26
191. Biesalski HK, Schaffer M: Comparative assesment of the activity of beta-carotene, retinoyl-beta-D-glucuronide and retinoic acid on growth and

- differentiation of a human promyelocytic leukemia cell line HL-60. *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67 (5): 357-63
192. Kizaki K, Naito S, Horie S, Ishii H, Kazama M: Different Thrombomodulin Induction in Monocytic, Macrophagic and Neutrophilic Cells Differentiated From HL-60 Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 1993; 193 (1): 175-81
 193. Turley JM, Sanders BG, Kline K: RRR-alpha-tocopheryl succinate modulation of human promyelocytic leukemia (HL-60) cell proliferation and differentiation. *Nutr Cancer* 1992; 18 (3): 201-13
 194. Laouar A, Wietzerbin J, Bauvois B: Divergent Regulation of Cell Surface Protease Expression in HL-60 Cells Differentiated into Macrophages with Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor or Neutrophils with Retinoic Acid. *International Immunology* 1993; 5 (8): 965-73
 195. Brackman D, Lund-Johansen F, Aarshog D: Expression of Cell Surface Antigens During the Differentiation of HL-60 Cells induced by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, Retinoic Acid and DMSO. *Leukemia Research* 1995; 19: 57-64
 196. Russo J, Barnes A, Berger K, Desgrosellier J, Henderson J, Kanters A, Merkov L: 4-(N,N-dipropylamino) benzaldehyde inhibits the oxidation of all-trans retinal to all-trans retinoic acid by ALDH1A1, but not the differentiation of HL-60 promyelocytic leukemia cells exposed to all-trans-retinal. *BMC Pharmacology* 2002; 2: 4-6
 197. Ammons WS, Kohn FR, Kung AH: Protective effects of a N-terminal fragment of bactericidal/permeability-increasing protein in rodent model of gram-negative sepsis: role of bactericidal properties. *J Infect Dis* 1994; 170 (6): 1473-82
 198. Hinshaw LB, Taylor FB, Chang ACK, Pryor RW, Lee PA, Straughn F, Murray CK, Flournoy DJ, Peer GT, Kosanke SD: Staphylococcus aureus-Induced Shock: A Pathophysiologic Study. *Circulatory Shock* 1988; 26: 257-65
 199. Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR: Effects of filter pore size on the efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1998; 26 (4): 730-7
 200. Lee Pa, Matson JR, Pryor RW, Hinshaw LB: Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1993; 21(6): 914-24

201. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipmann J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K: International study of the prevalence and outcome of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9
202. Peng ZY, Wang HZ, Carter MJ, Dileo MV, Bishop JV, Zhou FH, Wen XY, Rimmelé T, Singbartl K, Federspiel WJ, Clermont G, Kellum JA: Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis. *Kidney Int* 2012; 81: 363-9
203. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, Roewer N, Wunder C: The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 541-8
204. de Jonge E, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29: 1261-7
205. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L: Effects of hydroxyethylstarch and gelatine on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911-6
206. Dart AB, Mutter DC, Ruth CA, Taback SP: Hydroxyethyl Starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD: 007549
207. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, Bauer M, Settmacher U, Hekmat K, Hartog CS: Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2001; 39(6): 1335-42
208. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD: 000567
209. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinart K: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39
210. Hartog C, Reinhart K: CONTRA: Hydroxyethyl starch solutions are unsafe in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1337-42
211. Reinhart K, Hartog C, Bauer M: Volumenersatz beim kritisch Kranken – Glaube und Evidenz 2010. *Anästh Intensivmed* 2010; 51: 219-31

212. Van Aken H, Roewer N, Nöldge-Schomburg G, Goetz AE, Marx G, Zacharowski K: Hydroxyethylstärke in der Intensivmedizin: Status quo und Perspektiven. *Anästh Intensivmed* 2010 51: 211-8
213. Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA: The Effects of Hydroxyethyl Starches of Varying Molecular Weight on Platelet Function. *Anesth Analg* 2001; 92: 1402-7
214. de Jonge E, Levi M, Büller HR, Berens F, Kesecioglu: Decreased circulating levels of von Willebrandt factor after intravenous administration of a rapidly degradable hydroxyethyl starch (HES 200/0,5/6) in healthy human subjects. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1825-9
215. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klinger A, Kühbacher G, Watcher B, Oswald E, Salner E, Frischhut B, Schobersberger W: The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002; 95: 858-65
216. Nielsen VG: Hemodilution Modulates the Time of Onset and Rate of Fibrinolysis in Human and Rabbit Plasma. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1344-52
217. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M: Colloid solutions: a clinical update. *J Anesth* 2010; 24(6): 913-25
218. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L: Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13(3): 301-10
219. Schüttler J. Pro und Cons zur Infusionstherapie bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2010; 51: 200-1
220. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H: Hydroxyethyl starches: Different products – Different effects. *Anesthesiology* 2009; 111: 187-202
221. Dahn MS, Wilson RF, Lange MP, Stone A, Jacobs LA: Hepatic parenchymal oxygen tension following injury and sepsis. *Arch Surg* 1990; 125: 441–3
222. Vara E, Aria-Diaz J, Torres-Melero J, Garcia C, Rodriguez JM, Balibrea JL: Effect of different sepsis-related cytokines on lipid synthesis by isolated hepatocytes. *Hepatology* 1994; 20: 924–31

223. Yang S, Koo DJ, Zhou M, Chausry I, Wang P: Gut derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279 (6): 1274–81
224. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ: Studies on the effects of E.coli endotoxin on canalicular bile formation in the isolated perfused rat liver. *J Lab Clin Med* 1977; 89 (3): 471–82
225. Ganey PE, Roth RA: Concurrent inflammation as a determinant of susceptibility to toxicity from xenobiotic agents. *Toxicology* 2001; 169 (3): 195–208
226. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR: Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37: 592–600
227. Vanhorebeek J, DeVas R, Wouters PJ, DeWolf-Peeters C, Van den Berghe G: Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365: 53–9
228. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M: Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219–23
229. Crouser ED: Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion* 2004; 4: 729–41
230. Kantrow SP, Taylor DE, Carraway MS, Piantadosi CA: Oxidative metabolism in rat hepatocytes and mitochondria during sepsis. *Arch Biochem Biophys* 1997; 345: 278–88
231. Fink MP: Cytopathic hypoxia – Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001; 17: 219–33
232. Tavakoli H, Mela L: Alterations of mitochondrial metabolism and protein concentrations in subacute septicemia. *Infect Immun* 1982; 38: 536–41
233. Koch T, Funk RH: Zelluläre Dysfunktion in der Pathogenese des Organversagens. Neue Erkenntnisse durch molekular- und zellbiologische Methoden. *Der Anaesthesist* 2001; 50 (10): 742–9
234. Nishimura T, Yoshida Y, Watanabe F, Koseki M, Nishida T, Tagawa K, Kawashima Y: Blood level of mitochondrial aspartate aminotransferase as an

- indicator of the extent of ischemic necrosis of the rat liver. *Hepatology* 1986; 6 (4): 701–7
235. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, Buchman TG, Karl IE: Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27 (7): 1230–51
 236. Ayala A, Evans TA, Chaudry IH: Does hepatocellular injury in sepsis involve apoptosis? *J Surg Res* 1998; 76 (2): 165–73
 237. Eipel C, Bordel R, Nickels RM, Menger MD, Vollmar B: Impact of leukocytes and platelets in mediating hepatocyte apoptosis in a rat model of systemic endotoxemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286 (5): 769–76
 238. Wang D, Yang E, Cheng LY: Effects of IFN- γ , TNF- α and EGF on the expression of HLA class I antigen and the proliferation of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Anticancer Res* 1997; 17: 181–8
 239. Mogilenko DA, Dizhe EB, Shavva VS, Lapikov IA, Orlov SV, Perevozchikov AP: Role of the nuclear receptors HNF4 alpha, PPAR alpha, and LXRs in the TNF alpha-mediated inhibition of human apolipoprotein A-I gene expression in HepG2 cells. *Biochemistry* 2009; 48 (50): 11950–60
 240. Rgueira T, Lepper PM, Brandt S, Ochs M, Vuda M, Takala J, Jakob SM, Djafarzadeh S: Hypoxia inducible factor-1 alpha induction by tumour necrosis factor-alpha, but not by toll-like receptor agonists, modulates cellular respiration in cultured human hepatocytes. *Liver Int* 2009; 29 (10): 1582–92
 241. el-Saadany MA, Rawel HM, Raila J, el-Dashloty MS, Schweigert FJ: Antioxidants modulate the IL-6 induced inhibition of negative acute-phase protein secretion in HepG2 cells. *Cell Biochem Funct* 2008; 26 (1): 95–101
 242. Kwakkel J, Wiersinga WM, Boelen A: Interleukin-1 β modulates endogenous thyroid hormone receptor alpha gene transcription in liver cells. *J Endocrinol* 2007; 194: 257–65
 243. Jakobs TC, Mentrup B, Schmutzler C, Dreher I, Kohrle J: Proinflammatory cytokines inhibit the expression and function of human type I 5'-deiodinase in HepG2 hepatocarcinoma cells. *Eur J Endocrinol* 2002; 146 (4): 559–66
 244. Kuhla A, Eipel C, Abshagen K, Ibrahim S, Menger MD, Vollmar B: Bedeutung der TNF- α -abhängigen Fas/FasL-Zytotoxizität für die hepatozelluläre Apoptose im Modell des Gal/LPS-induzierten akuten Leberversagens. *Chirurg Forum* 2008; 37: 13–4

245. Yang L, Shi W, Wang J, Jiang X, Feng W, Li Z: Comparison of cell deaths induced by transmembrane and secretory TNF- α . *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007; 27 (2): 117–9
246. Nakai K, Tanaka H, Hanada K, Ogata H, Suzuki F, Kumada H, Miyajima A, Ishida S, Sunouchi M, Habano W, Kamikawa Y, Kubota K, Kita J, Ozawa S, Ohno Y: Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na⁺-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Drug Metab Dispos* 2008; 36 (9): 1786–93
247. Li T, Jahan A, Chiang JY: Bile acids and cytokines inhibit the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene via the JNK/c-jun pathway in human liver cells. *Hepatology* 2007; 43 (6): 1202–10
248. Kassardjian A, Kreydiyyeh SI: JNK modulates the effect of caspases and NF- κ B in the TNF- α -induced down-regulation of Na⁺/K⁺-ATP-ase in HepG2 cells. *J Cell Physiol* 2008; 216 (3): 615–20
249. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA: Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278 (16): 13740–46
250. Rosado JA, Rosenzweig I, Harding S, Sage SO: Tumor necrosis factor- α inhibits store-mediated Ca²⁺-entry in the human hepatocellular carcinoma cell line HepG2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280 (6): 1636–44
251. Cobb JP, Buchman TG, Karl IE, Hotchkiss RS: Molecular biology of multiple organ dysfunction syndrome: injury, adaptation, and apoptosis. *Surg Infect (Larchmt)* 2000; 1 (3): 207–15
252. Paxian M, Bauer I, Rensing H, Jaeschke H, Mautes AE, Kolb SA, Wolf B, Stockhausen A, Jeblick S, Bauer M: Recovery of hepatocellular ATP and “pericentral apoptosis” after hemorrhage and resuscitation. *FASEB J* 2003; 17 (9): 993–1002
253. Leist M, Jaattela M: Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 589–98

7. Eidesstattliche Erklärungen

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

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

Weiterhin erkläre ich an Eides statt, dass ich die deutsche Staatsbürgerschaft besitze und mir die Bestimmungen der Habilitationsordnung bekannt sind.

Rostock, im November 2012

Dr. Martin Sauer

8. Danksagung

Frau Professor Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg möchte ich für die Möglichkeit der Habilitation und Ihre breite Unterstützung dafür recht herzlich danken.

Mit hilfreichen fachlichen Rat unterstützten mich Herr Privatdozent Dr. med. Thomas Mencke, Herr Professor Dr. med. Jan Stange, Herr Dr. Jens Altrichter und Herr Professor Dr. med. Steffen Mitzner.

Frau Heike Potschka, Dr. med. Cristof Haubner, Frau Christa Grewe, Frau Rottraut Krause und Frau Weiss-Reining haben mich bei der Durchführung der Experimente und bei der Auswertung tatkräftig unterstützt.

Von seitens der Mikrobiologie erhielt ich Hilfestellungen und Rat von Frau Professor Dr. Schmidt, Herrn Dr. R. Fislage und den MTA`s Frau Humboldt, Frau Wendt, Frau Becziczka, Frau Rehbock, Frau Schumann und vielen anderen.

Zu besonderen Dank bin ich Frau Kathrin Sievert vom Experimentellen Forschungszentrum/Tierhaus verpflichtet. An der Durchführung der Tierexperimente hatte sie einen maßgeblichen Anteil.

Die histologischen Aufarbeitung und Befundung von Gewebeproben der Tierexperimente oblag Herrn Dr. H. Kreuzer vom Institut für Pathologie (damaliger Direktor: Herr Prof. Dr. H. Nitze).

Zuletzt, aber nicht weniger wichtig, möchte ich meiner Familie und Frau Kathrin Chinnow für Ihre Unterstützung in vielerlei Hinsicht danken.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Martin Sauer

Schulbildung

- 1979 bis 1989 Besuch der Polytechnischen Oberschule in Magdeburg, die letzten 6 Jahre in Wernigerode/Harz mit erfolgreicher Absolvierung der Abschlußprüfung
- 1989 bis 1991 Besuch der Erweiterten Polytechnischen Oberschule in Wernigerode/Harz mit Erlangung der Hochschulreife (Abitur)

Zivildienst und Arbeit als Krankenpflegehelfer

- 09/1991–11/1992 Zivildienst in einer Nachsorgeeinrichtung für Suchtkranke in Elbingerode/Harz
- 12/1992–09/1993 Arbeit als Krankenpflegehelfer im Krankenhaus Elbingerode, Innere Abteilung

Studium und Arbeit

- 1993-2000: Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
- Oktober 2000: Absolvierung des 3. Staatsexamen
- 11/2000–04/2001: drittmittelfinanzierte Arzt im Praktikum–Stelle im Forschungslabor Detoxikation der Abteilung für Nephrologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock
- 05/2001–04/2002: Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock, Abteilung für Kardiologie
- seit 07/2002 Assistenzarzt / Facharzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock
- 09/2008: Absolvierung der Facharztprüfung für Anästhesiologie
- 10/2008: Prüfung Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

- 04/2011: Prüfung Zusatzbezeichnung Intensivmedizin
- 06/2011 - 04/2012 Stationsarzt der Intensivstation PIT I
- seit 02/2013 Oberarzt

Forschungsaktivitäten / Promotion

- 1989–1991 im Rahmen der „Wissenschaftlich-Praktischen Arbeit“ in der 11./12. Klasse am ehemaligen Institut für Experimentelle Epidemiologie Wernigerode, jetzt Robert-Koch-Institut Berlin, Außenstelle Wernigerode Anfertigung einer Abschlußarbeit über das Thema „Vorhersagewert der bakteriologischen Diagnostik bei Osteosyntheseinfektionen“
- seit 1994 als Doktorand und seit 1998 als Mitarbeiter im Forschungslabor Detoxikation der Abteilung für Nephrologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock tätig
- Themen der wissenschaftlichen Beschäftigung sind der Aufbau, die Erprobung in Tiermodellen und Durchführung von klinischen Studien von extrakorporalen artifiziellen und bioartifiziellen Sepsistherapiesystemen und die Entwicklung eines Biosensors zur Diagnostik eines Leberversagens bei Intensivpatienten
- seit 1998 Veröffentlichungen, Vorträge, Preise, Patente zu den oben genannten Themen
- 05/2008 Promotionsverteidigung an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock; Prädikat: summa cum laude – Thema:
„Nachweis der Eignung der Promyelozytenzelllinie HL–60 für ein bioartifiziell extrakorporales Immununterstützungssystem - In-vitro Resultate und Ergebnisse eines Nager-Tiermodells der Gram-negativen Sepsis“

Rostock, im Juni 2013

Dr. Martin Sauer

10. Originalarbeiten

1. Sauer M, Altrichter A, Mencke T, Kloehr S, Thomsen M, Kreutzer HJ, Nöldge-Schomburg G, Mitzner SR. Plasma Separation by Centrifugation and Subsequent Plasma Filtration: Impact on Survival in a Pig Model of Sepsis. *Ther Apher Dial* 2012; 16 (3): 205-12

2. Sauer M, Altrichter A, Mencke T, Kloehr S, Thomsen M, Kreutzer HJ, Nöldge-Schomburg G, Mitzner SR. Role of different Replacement Fluids during Extracorporeal Treatment in a Pig Model of Sepsis. *Ther Apher Dial* 2012; (doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01103.x)

3. Sauer M, Altrichter J, Kreutzer HJ, Schmidt H, Nöldge-Schomburg G, Schmidt R, Mitzner SR. Safety evaluation for a cell-based immune support system in an ex vivo rat model of Gram-negative sepsis. *Ther Apher Dial* 2009; 13 (5): 444-50

4. Sauer M, Altrichter J, Kreutzer HJ, Lögters T, Scholz M, Nöldge-Schomburg G, Schmidt R, Mitzner SR. Extracorporeal cell therapy with granulocytes in a pig-model of Gram-positive sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37 (2): 606-13

5. Altrichter J, Sauer M, Kaftan K, Birken T, Gloger D, Gloger M, Henschel J, Hickstein H, Klar E, Koball S, Pertschy A, Nöldge-Schomburg G, Vagts DA, Mitzner SR. Extracorporeal cell therapy of septic shock patients with donor granulocytes: a pilot study. *Crit Care* 2011; 15 (2): R82

6. Sauer M, Haubner C, Mencke T, Nöldge-Schomburg G, Altrichter J, Mitzner SR; Stange J. Impaired synthesis of albumin and cytochrome 1A2 activity of C3a cells incubated with plasma of septic patients – Results of a diagnostic study. *Inflammation Research* 2012; 61 (6): 609-16