

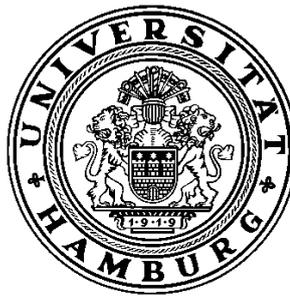
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der Universität Hamburg

Chirurgische Klinik und Poliklinik

Abteilung für Allgemein Chirurgie

Direktor Prof. Dr. med. J.R. Izbicki

**Der Einfluss von Hämofiltration auf den Verlauf sepsisdefinierender  
Parameter bei der pankreatogenen Sepsis des Schweines**



**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jan Meins

aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 23.2.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. E. Yekebas

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter Prof. Dr. med. T.Strate

Prüfungsausschuss, 3. Gutachterin: PD Dr. med. Hanna Lotter

1	Einleitung.....	1
1.1	Einordnung der Thematik in das aktuelle wissenschaftliche Umfeld.....	1
1.2	Sepsisdefinition .....	2
1.3	Die Pankreatitis als Sepsisfokus .....	4
1.4	Entwicklung und Anwendung von Hämofiltration .....	6
1.5	Fragestellung der Arbeit.....	10
2	Material und Methoden.....	12
2.1	Versuchstiere und Tierhaltung .....	12
2.2	Narkoseeinleitung und Narkoseführung.....	12
2.3	Instrumentierung und chirurgische Vorbereitung .....	13
2.4	Chirurgische Präparation.....	15
2.5	Versuchsprotokoll.....	16
2.6	Überwachung .....	17
2.7	Gruppeneinteilung.....	17
2.8	Grundlagen und Durchführung der CVVH.....	19
2.8.1	Grundlagen .....	19
2.8.2	Technische Durchführung der Hämofiltration.....	21
2.9	Laborchemische Untersuchungen.....	22
2.9.1	Blutgasanalyse.....	22
2.9.2	Blutbild .....	22
2.9.3	Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins.....	22
2.9.4	Endotoxin .....	23
2.9.5	Konzentration des Trypsinogen Activation Peptides im Urin .....	24
2.10	Definition von Sepsis .....	25
2.11	Statistische Auswertung .....	25
3	Ergebnisse .....	26
3.1	Erfüllung der Sepsiskriterien .....	26
3.2	Hämodynamik .....	27
3.3	Systemische Entzündungsreaktionen .....	32
3.3.1	Leukozyten.....	32
3.3.2	C-reaktives Protein.....	33
3.3.3	Körpertemperatur .....	35
3.3.4	Endotoxin .....	36
3.3.5	Trypsinogen Activation Peptide.....	37
3.4	Überleben.....	38

4	Diskussion .....	41
4.1	Verbesserungen der Hämodynamik und des Überlebens durch CVVH.....	43
4.1.1	Hämodynamik .....	44
4.1.2	Überleben.....	46
5	Zusammenfassung.....	47
6	Abkürzungsverzeichnis .....	50
7	Abbildungsverzeichnis.....	51
8	Literaturverzeichnis .....	52
9	Danksagung .....	59
10	Lebenslauf.....	60
11	Eidesstattliche Versicherung.....	61

# 1 Einleitung

## 1.1 Einordnung der Thematik in das aktuelle wissenschaftliche Umfeld

In den letzten Jahren stiegen die Kosten im Gesundheitswesen stetig an. Einen großen Anteil daran hat die intensivmedizinische Versorgung Schwerkranker, deren große Fortschritte in der adjunktiven und supportiven Therapie sowie Diagnostik immer weiterführende patienten- und verlaufsorientiertere Behandlungsmöglichkeiten zulässt. Trotz der Entwicklungen bleibt ein zentrales Problem der Hochleistungsmedizin das Auftreten schwerer Infektionen mit konsekutivem Multiorganversagen. Dieses wird bezüglich seiner Prognose vor allem über den Zeitfaktor des Therapiebeginns bestimmt<sup>1, 2</sup>. Der Verlauf einer schweren Infektion kann in eine Sepsis (griech. für Fäulnis) übergehen.

Die Sepsis ist eine Erkrankung mit steigender Inzidenz, deren epidemiologisches Problem darin besteht, dass sie als eigenständiges Krankheitsbild nicht etabliert ist. Dies resultiert unter anderem daraus, dass häufig ausschließlich der der Infektion zu Grunde liegende Focus in der Letalitätsstatistik abgebildet wird. Im Jahr 2005 definierten Schuster und Müller-Werdan dieses Krankheitsbild folgendermaßen:

*„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“<sup>3</sup>*

Aus den Ergebnissen der Krankenhausdatenbanken sieben verschiedener US-amerikanischer Bundesstaaten aus dem Jahr 1995 geht hervor, dass die mittleren Fallkosten für einen Patienten mit schwerer Sepsis bei 22.100 \$ liegen. Bei einer Inzidenz von 300 Erkrankungen pro 100000 Einwohner pro Jahr ergeben sich somit für die USA Gesamtbehandlungskosten in Höhe von 16,7 Milliarden \$ pro Jahr<sup>4</sup>.

Für die Bundesrepublik Deutschland gibt es eine vergleichbare Kostenrechnung, auf Grund der Daten dreier Intensivstationen, Göttingen, Halle und Jena aus dem Jahr 2002. Die Fallkosten beliefen sich hier für einen Patienten mit schwerem septischen Verlauf auf 23.297 Euro. Die sich daraus ergebenden Gesamtbehandlungskosten für Deutschland, bei geschätzten 44.000 – 95.000 Fällen von schwerer Sepsis pro Jahr, belaufen sich auf 1-2 Milliarden Euro<sup>5</sup>. Diese Summe macht bei Gesamtkosten von 5 Milliarden Euro für intensivmedizinische Behandlung 20-40% des Budgets aus.

## 1.2 Sepsisdefinition

Im Hinblick auf die sich voneinander unterscheidenden Verläufe und Ausprägungen septischer Krankheitsbilder wurde 1992 im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz sowohl Diagnosekriterien als auch Definitionen eines SIRS, der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks einheitlich festgelegt<sup>6</sup>:

Diagnosekriterien:

### Gruppe I

- Nachweis einer Infektion
- Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

### Gruppe II

- Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS), (mindestens zwei Kriterien erfüllt).
- Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C
- Tachykardie: Herzfrequenz > 90/min.
- Tachypnoe: Atemfrequenz > 20/min oder Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$  bzw. 33 mmHg).
- Leukozytose ( $> 12.000 /\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $< 4.000/\text{mm}^3$ ) oder > 10 % unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild.

### Gruppe III

- Akute Organdysfunktion / Schwere Sepsis (mindestens ein Kriterium erfüllt).
- Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
- Abfall der Thrombozyten innerhalb von 24 Stunden um mehr als 30 % oder Thrombozytenzahl  $< 100.000/\text{mm}^3$  bei Ausschluss einer Erkrankung des Immunsystems oder einer akuten Blutung.
- Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck  $< 90$  mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck  $< 70$  mmHg über mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen.
- Sauerstoffmangel  $\text{PaO}_2 < 10$  kPa (75 mmHg) oder ein  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  Verhältnis  $< 33$  kPa (250 mmHg) unter Sauerstoffverabreichung bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung.
- Akutes Nierenversagen: Harnproduktion  $< 0,5$  ml/kg Körpergewicht/h für mindestens zwei Stunden, trotz ausreichender Volumensubstitution, und/oder Anstieg des Serumkreatinins um das Doppelte des lokal üblichen oberen Referenzbereichs.
- Metabolische Azidose: BE  $< -5$  mmol oder Laktat  $> 1,5$  facher Wert als der lokal übliche Referenzwert.

Ein SIRS ist gegeben, wenn zwei Kriterien der Gruppe II erfüllt sind. Eine Sepsis liegt vor mit dem zusätzlichen Nachweis einer Infektion wie in Gruppe I beschrieben. In Abgrenzung hierzu ist für die Diagnose einer schweren Sepsis eine akute Organschädigung, wie in Gruppe III definiert, erforderlich.

Ein septischer Schock ist bei den Kriterien der Gruppen I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck unter 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck  $< 65$  mmHg oder notwendigem Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck  $> 90$  mmHg oder den arteriellen Mitteldruck  $> 65$  mmHg zu halten, gegeben.

### 1.3 Die Pankreatitis als Sepsisfokus

Ein häufiger Sepsisfokus ist die Pankreatitis mit schwerem Verlauf. Die Inzidenz für eine akute Pankreatitis liegt in der westlichen Welt bei 18 (Niederlande) bis 270 (USA) Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner (Deutschland 31 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner)<sup>7,8,9</sup>. Die Inzidenz hat aufgrund vermehrten Alkoholkonsums und vermehrt auftretender Adipositas in den vergangenen 10 Jahren um 75% zugenommen.

Es werden aufgrund des klinischen Verlaufes zwei Formen der akuten Pankreatitis unterschieden: zum Einen die milde, die in 75%-80% der Fälle auftritt. Sie unterliegt meist einer spontanen Ausheilung ohne Ausfälle von endokriner oder exokriner Organfunktion.

Dem gegenüber steht zum Anderen die in 20%-25% der Fälle eintretende schwere Verlaufsform, welche häufig mit einem Multiorganversagen und langwierigen intensivbehandlungspflichtigen Krankheitsverläufen einhergeht<sup>10,11,12,13</sup>. Von seltenen Ausnahmen abgesehen, verläuft die schwere Pankreatitis morphologisch unter dem Bild ausgedehnter Nekrosen, sowohl im Pankreas als auch im peripankreatischen Gewebe.

In dieser als „toxisches Stadium“<sup>14</sup> bezeichneten, 7-14 Tage andauernden, abakteriellen Initialphase kann es zur Entwicklung eines „Systemic Inflammatory response syndrome“ (SIRS) kommen. Charakteristisch für dieses Syndrom sind eine mediatorvermittelte kardiovaskuläre Instabilität, respiratorische Insuffizienz, eine erhöhte Kapillarpermeabilität, Volumenverschiebungen mit intravasaler Hypovolämie, eine hyperdynamische Kreislaufregulation, sowie ein Anstieg der Körpertemperatur<sup>15</sup>. Diese toxische Initialphase klingt entweder spontan ab oder geht nach etwa zwei Wochen in ein septisches Krankheitsbild über. Darunter kann es im Rahmen von bakterieller Translokation zu einer Infektion der primär sterilen nekrotischen Areale kommen<sup>16,17,18,19,20</sup>. Sowohl das Ausmaß des untergegangenen Gewebes, als auch der Grad der Keimbeseidlung sind bestimmende Faktoren bezüglich der Inzidenz, der Ausprägung und dem Ausmaß der Multiorganfunktionsstörung beziehungsweise dem Multiorganversagen. Damit sind sie maßgeblich für die Prognose des Erkrankten.

Insbesondere die bakterielle Infektion der Nekrosen steigert als kardialer Risikofaktor die Wahrscheinlichkeit, an einer nekrotisierenden Pankreatitis zu versterben<sup>19, 20</sup>.

Die Letalität der schweren Pankreatitis liegt selbst in spezialisierten Zentren bei insgesamt 15-25%<sup>12, 14, 15, 16, 17</sup>. Zwei Drittel der letalen Verläufe können auf eine verzögert eintretende, septische Organkomplikation zurückgeführt werden<sup>21,22,23,24,25</sup>. Die Mortalität des septisch bedingten Multiorganversagens als Folge der nekrotisierenden Pankreatitis wird demnach auf bis zu 50% beziffert<sup>14,17,26</sup>.

Fortschritte in der Therapie der schweren nekrotisierenden Pankreatitis wurden erzielt durch eine frühzeitige Schockbehandlung, deren Ziel eine aggressive Stabilisierung der Hämodynamik in der Frühphase der Erkrankung ist<sup>27,28,29,30</sup>. Diese wird erreicht durch Volumensubstitution, Katecholamineinsatz, Elektrolytausgleich, enge metabolische Einstellung und regelhaft eingesetzte Respiratortherapie<sup>31</sup>.

Grund für die zurückhaltende chirurgische Therapie ist die Erfahrung, dass die Mehrzahl der Patienten mit im gesamten Verlauf sterilen Nekrosen auf nichtoperative Maßnahmen gut ansprechen und die Letalität in dieser Gruppe bei unter 10% liegt<sup>10, 30, 31</sup>.

Anders verhält es sich bei Nachweis bakteriell besiedelter Nekrosen in Verbindung mit einem septischen Erkrankungsbild. Nach dem derzeitigen Forschungsstand besteht dann eine eindeutige Indikation zur chirurgischen Intervention in Form einer Nekrosektomie, Debridement und geschlossener Bursa- oder programmierter Etappenlavage. Ohne Nachweis infizierter Nekrosen sind diese Maßnahmen erst bei persistierendem Multiorganversagen unter maximaler intensivmedizinischer Behandlung ohne Besserungstendenz indiziert<sup>22, 32, 33, 34</sup>.

## 1.4 Entwicklung und Anwendung von Hämofiltration

Aus der Erkenntnis heraus, dass die toxische Frühphase der nekrotisierenden Pankreatitis durch eine systemische Ausschwemmung toxischer Mediatoren, Zytokine, Kinine, Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels, Aktivatoren des Gerinnungssystems und Anaphylatoxine gekennzeichnet ist, wurden schon früh Wege zur Mediatorelimination gesucht, um so eine Therapie des toxisch bedingten Organversagens zu finden.

Ausgehend von der Tatsache, dass aktivierte Pankreasenzyme im Verlauf einer schweren Pankreatitis über das lymphatische System in den Blutkreislauf gelangen, wurde zeitweilig eine Drainage des Ductus thoracicus propagiert. Dieses Verfahren erwies sich aufgrund der schnell eintretenden Verlegung des Ductus thoracicus durch Zelldedritus als insuffizient<sup>35, 36</sup>.

Einen weiteren Versuch zur Elimination von Sepsismediatoren und Toxinen stellt die Peritonealdialyse dar, die in randomisiert-kontrollierten Studien positive Ereignisse gezeigt hat. Dieses Verfahren hat jedoch zwei entscheidende Nachteile, die es in ihrer Durchführbarkeit beeinträchtigen. Zum einen ist die Wirksamkeit an das Vorhandensein von pankreatogenem Aszites gebunden. Zum anderen wird nur das im abdominellen Kompartiment lokalisierte Mediator- und Toxinvorkommen eliminiert. Wobei damit die aus dem Retroperitoneum direkt in die Blutbahn eingeschwemmten Mediatoren zunächst unbeeinflusst bleiben<sup>37</sup>.

Ausgehend von den positiven Ergebnissen der Peritonealdialyse erscheint daher eine Modifikation der Eliminationsmethode hin zu einer kontinuierlich durchführbaren Anwendungsweise konsequent. Es bietet sich hier die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) als Verfahren an. Mit der Hämofiltration werden die Filtrationsvorgänge im Glomerulum der Niere nachgeahmt, indem die harnpflichtigen Substanzen mit dem Prinzip der Konvektion durch Ultrafiltration entfernt werden.

Dieses Verfahren entwickelte sich aus den Überlegungen zur extracorporalen Blutreinigung zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Diese waren ursprünglich auf

Patienten mit der Notwendigkeit eines dauerhaften Nierenersatzverfahrens ausgerichtet. Im Vordergrund stand dabei die Eliminierung der bei terminaler Niereninsuffizienz anfallenden harnpflichtigen Substanzen sowie Elektrolyte. Maßgeblich ist hier die Arbeit von G. Haas, der 1924 erstmalig eine Dialyse am Menschen durchführte und bereits 1925 mit einer Dialyse über von ihm entwickelte Kollodiummembranen den Nachweis erbrachte, in sechs Stunden Therapie mehr Harnstoff eliminieren zu können als der Körper der Patienten in 24 Stunden bilden würde. Bedeutend war auch die Entdeckung über die Membranen Wasser eliminieren zu können.

Bei hoher Effektivität für die oben genannte Patientengruppe erwies sich dieses Verfahren jedoch als nicht suffizient zur Behandlung des akuten Nierenversagens. Erst mit dem Einsatz der Hämofiltration war eine wirksame Behandlung für dieses Krankheitsbild gefunden <sup>38</sup>.

Erstmals im Jahr 1974 erfolgte durch J.H. Henderson eine Hämofiltration am Menschen. Über die kontinuierliche Hämofiltration, wie wir sie heute auf den Intensivstationen anwenden, ist 1977 erstmals von P. Kramer und seinen Mitarbeitern berichtet worden. Der routinemäßigen Anwendung des Verfahrens standen zunächst die schlechte Effizienz und die technischen Schwierigkeiten in der Bilanzierbarkeit der umgesetzten Volumina entgegen. Doch bereits 1979-1981 erzielte man in Köln bei kardiochirurgisch behandelten den Patienten erste Erfolge bei der maschinellen veno-venösen Hämofiltration.

Heute hat die Hämofiltration die Dialyse in der intensivmedizinischen Behandlung weitestgehend ersetzt, da sie eine erheblich bessere Kreislaufverträglichkeit beim Volumenentzug aufweist.

Funktionsprinzip der CVVH ist ein erzwungener konvektiver Transport von Plasmateilchen mit dem Filtrat durch eine Filtermembran. Treibende Kraft hierfür ist eine transmembrane Druckdifferenz, die zur Folge hat, dass all jene Plasmateilchen aus dem Systemkreislauf eliminiert werden, die die Membran mechanisch permeieren können. Die gelösten, membrangängigen Teilchen haben im Filtrat die gleiche Konzentration wie in dem die Filtermembran passierenden Blut.

Einflussgrößen auf die Effektivität der Filtration sind die Porengröße der Membran, die Konzentration der zu eliminierenden Substanzen im Systemkreislauf und die abfiltrierte Plasmafraktion. Das Spektrum der prinzipiell eliminierbaren Plasmabestandteile wird durch die Porengröße der Membran bestimmt. Bis zu dieser Größe können gelöste Partikel unabhängig von ihrem Molekulargewicht die Membran gleich gut passieren. Erst bei ähnlicher Größe von Membranpore und Teilchen nimmt die Konvektion ab. Durch die Einführung einer neuen Generation von Filtermembranen mit einem „cut-off“ von 50 kD wurde das Spektrum der eliminierbaren Substanzen erheblich erweitert.

Die Konzentration der zu filtrierenden Substanzen im Plasma wird entscheidend durch die Modalität der Zufuhr der Substitutionslösung, vor oder nach dem Filtrationsprozess, beeinflusst. Wird die Substitutionslösung nach dem Filtrationsprozess zugeführt (Postdilution) wird Plasma mit einer nativen Konzentration filtrierte, dabei kommt es im Verlauf zu einem Ansteigen des Hämatokrits, was ein „clotting“, das Verstopfen der Membranen des Filters, begünstigt. Bei einer Prädilution ist das Risiko des clotting reduziert. Dabei sinkt durch die Vorverdünnung die Konzentration der zu filtrierenden Substanzen im Plasma und damit auch ihre Konzentration im Filtrat, was die Effektivität der Filtration reduziert.

Die nötige Druckdifferenz zur Filtration wurde in der Frühphase der Entwicklung dieses Verfahrens durch arterio-venöse Anlage des Filtersystems erreicht. Dabei war der maximale Filtrationsdruck durch den mittleren arteriellen Druck (MAD) abzüglich des zentralen Venendrucks (ZVD) limitiert. Inzwischen haben sich pumpengetriebene veno-venöse Systeme etabliert.

In einer vielbeachteten Umfrage von Malacrida et al.<sup>39</sup> wurde als Indikation zum Einsatz der CVVH die Anurie mit 81%, erhöhte Retentionswerte mit 66%, das nicht-kardiale Lungenödem mit 45% und das kardiale Lungenödem mit 29% angegeben. Aus diesen Angaben lässt sich klar ablesen, dass die Einsatzmöglichkeiten der CVVH weit über den Nierenersatz hinausgehen. So wird postuliert, dass die CVVH Sepsismediatoren zu eliminieren vermag, welche aufgrund ihres Molekulargewichtes Dialysemembranen nicht permeieren können<sup>40, 41, 42, 43</sup>.

In verschiedenen Veröffentlichungen von Gotloib et al<sup>40,44,45</sup> sowie von Barzilay et al<sup>46</sup> konnten eindrucksvolle Erfolge der isovolämischen CVVH in der Therapie des septischen Multiorganversagens gezeigt werden. Gebhardt et al veröffentlichten 1994 eine nicht randomisierte Studie, in der die CVVH als Detoxifikationsverfahren bei Patienten mit schwerer nekrotisierender Pankreatitis Anwendung fand<sup>14</sup>.

Einschlusskriterium zur Durchführung der CVVH war ein toxisches Organversagen, unabhängig von der Nierenfunktion, bei Patienten mit persistierendem Multiorganversagen und fehlendem Keimnachweis aus peripankreatischen- und pankreatischen Nekrosen.

Im Verlauf konnte eine rasche Besserung extrapancreatischer Organfunktionen beobachtet werden. Bei der hämofiltrierten Patientengruppe zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber der chirurgisch versorgten Kontrollgruppe. Aufgrund ihrer Ergebnisse wird von den Autoren dieser Studie ein frühzeitiger Einsatz der CVVH befürwortet, darüber hinaus schlussfolgern sie, dass auch bei protrahiertem Sepsissyndrom von mehreren Tagen bis hin zu Wochen mit dem damit einhergehenden Organversagen die Indikation zur chirurgischen Intervention grundsätzlich geprüft werden müsse. Die CVVH ist ein beim akuten Nierenversagen vor allem in der Intensivmedizin etabliertes extrakorporales Nierenersatzverfahren, dessen therapeutische Wirksamkeit als Entgiftungsverfahren erwiesen ist<sup>40</sup>. Bisher wurde jedoch im Rahmen randomisiert kontrollierter klinischer Studien kein Nachweis für eine günstige Einflussnahme auf den Verlauf von septischen Komplikationen bei einer pankreatogenen Sepsis erbracht.

Eine Pilotstudie von Yekebas et al. zeigte einen signifikanten Überlebenszeitvorteil im Großtierversuch bei dem Einsatz der CVVH gegenüber der Kontrollgruppe im Verlauf eines Sepsissyndroms aufgrund einer Pankreatitis<sup>47</sup>. Im Einzelnen wurde die Verschlechterung der Hämodynamik, der Kapillarpermeabilität sowie des Gasaustausches signifikant abgemildert. Die Plasmaspiegel des Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), der Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) und Kinin konnten vorübergehend gesenkt werden, dieser Effekt nahm jedoch mit zunehmender Therapiedauer

ab. Dieser Effekt im Zusammenhang mit dem Schweregrad der induzierten Schädigung des Pankreas führte dazu, dass es in den Therapiegruppen keine langzeitüberlebenden Versuchstiere gab.

Im Rahmen dieser Studie wurde die Therapie mittels CVVH zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen. Einmal als sogenannte therapeutische CVVH, definiert als ein Therapiebeginn nach hämodynamischer Verschlechterung in Abgrenzung zur prophylaktischen CVVH, bei der die Filtration zeitgleich mit der Induktion der Pankreatitis aufgenommen wurde. Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der prophylaktischen CVVH.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit der therapeutische Nutzen der CVVH in einem Großtiermodell untersucht. Ziel war es, den natürlichen Verlauf der schweren humanen Pankreatitis besser wiederzuspiegeln, als es mit bisher etablierten Modellen der experimentellen Pankreatitis möglich war. In diese wurde bislang lediglich die initial abakterielle toxische Phase der Pankreatitis dargestellt. Sepsisinduzierte systemische Organkomplikationen konnten somit nicht reproduziert werden. Die sekundäre Keimbesiedelung primär steriler Nekrosen ist jedoch als ein entscheidender pathophysiologischer Promotor einer pankreatogenen Sepsis zu werten und darf darum nicht außer Acht gelassen werden. Voraussetzung hierfür war die Etablierung eines experimentellen Modells, das letztendlich zur Entwicklung einer pankreatogenen Sepsis führte.

## **1.5 Fragestellung der Arbeit**

Auf der Grundlage dieses Modells war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Ausgangshypothese auf ihre Richtigkeit hin zu überprüfen, nach der die CVVH bei adäquater Therapieintensität den letalen Verlauf der nekrotisierenden, experimentellen Pankreatitis verhindert, wie er bei unbehandelten Kontrolltieren beobachtet wurde.

Folgende vermutete Einflusskomponenten auf die Effizienz der CVVH wurden überprüft

- Therapiebeginn <sup>14</sup>
- Effektivitätsverlust der CVVH durch Langzeitanwendung der gleichen Hämofilter <sup>48, 49</sup>
- kumulatives Filtrationsvolumen <sup>50, 51,51</sup>

Im Rahmen der Studie wurde die CVVH mit unterschiedlichen Therapiemodalitäten durchgeführt.

Dabei wurde das Ziel verfolgt den Nutzen:

- einer prophylaktischen CVVH versus einer therapeutischen CVVH
- eines periodischen Filterwechsels versus der Verwendung eines Hämofilters über den gesamten Versuchszeitraum
- einer Hochvolumen-CVVH versus einer niedrigen Filtrationsrate

zu untersuchen.

Die Fragestellungen dieser Arbeit lauteten:

1. Wird durch den Einsatz der CVVH die Überlebensrate verbessert und die Ausbildung einer pankreatitisinduzierten Sepsis verhindert?
2. Wird die sepsisassoziierte Verschlechterung hämodynamischer Parameter durch die CVVH positiv beeinflusst?
3. Führt die CVVH zu einer Abschwächung der systemischen Entzündungsreaktion gemessen an der Zahl der zirkulierenden Leukozyten, der Serumkonzentration des C-Reaktiven Proteins (CRP), der Urinkonzentration des Trypsinogen Activation Peptides (TAP) und der Körpertemperatur?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Versuchstiere und Tierhaltung**

Als Versuchstiere wurden 84 Göttinger Minipigs (Firma Ellgard, Dalose Dänemark) verwendet. Die Tiere waren beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $26,3 \pm 5,2$  Kg. Die Tierhaltung erfolgte entsprechend den Vorschriften des Tierschutzgesetzes, nach Darstellung des Versuchsvorhabens waren die Experimente im Rahmen der Versuchsreihe von der Tierschutzkommission des Amtes für Gesundheit und Veterinärwesen der freien und Hansestadt Hamburg genehmigt worden.

Bis zum Vorabend der Versuche hatten die Tiere freien Zugang zu einer Standarddiät (Versuchstierhaltung, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf) und erhielten Trinkwasser ad libidum.

### **2.2 Narkoseeinleitung und Narkoseführung**

Die Einleitung der Narkose wurde durch eine intramuskuläre Injektion von Flunitrazepam (Rohypnol, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wylen, 0,1 mg/Kg KG) Azaperon (Stressnil, Janssen-Chilag, Neuss, 0,25 mg/Kg/KG) und Atropin ( Atropinsulfat Braun, B.Braun Melsungen, Melsungen, 0,06 mg/Kg KG) vorgenommen. Den Versuchstieren wurde weiterhin eine Venenverweilkanüle (Vasofix, Braunüle Braun) in eine der Ohrvenen platziert. Die Tiere wurden anschließend gewogen und auf dem OP-Tisch in Rückenlage fixiert. Die elektrische Herztätigkeit wurde mittels vier an den Extremitäten subcutan angelegter Stichelektroden abgeleitet. Die Tiere wurden endotracheal mit cuffausgestatteten Tuben intubiert (Lo-Contur™ Murphy, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland), die Beatmung mit einem volumengesteuerten Narkosegerät des Typs Narcose-Spiromat (Dräger, Lübeck) durchgeführt. Hierzu diente ein Gemisch aus Luft und Sauerstoff. Die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ ) wurde jeweils so eingestellt, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $PO_2$ ) 110-130 mmHg betrug. Die dabei erforderlichen  $O_2$ -Fraktionen lagen zwischen 21-30 vol%. Die individuellen Einstellungen wurden nach arteriellen Blutgasanalysen vorgenommen, welche

stündlich durchgeführt wurden. Das Atemminutenvolumen ergab sich aus einer fest eingestellten Atemfrequenz von 18 Hüben/min und einem Atemzugvolumen von 10 ml/Kg KG. Mit einem Gasmeßgerät Ultramat M-CO<sub>2</sub> (Siemens-Elma AG, Erlangen) wurde die die endexpiratorische CO<sub>2</sub> - Konzentration ermittelt, über die Steuerung des Atemzugvolumens wurde ein Wert von 4,5 vol% angestrebt.

Die Narkose wurde mittels kontinuierlicher Gabe von Disoprivan 2% (Propofol, Glaxo-Wellcome, Bad Oldesloe, 6mg/Kg KG/h) und Fentanyl (Fentanyl-Janssen, Janssen-Chilag, 10µg/Kg KG/h) aufrechterhalten. Eine basale Flüssigkeitssubstitution wurde mit einer Vollelektrolytlösung (Ringerlösung Fresenius) intravenös mit 6ml/Kg KG/h vorgenommen.

### **2.3 Instrumentierung und chirurgische Vorbereitung**

Die elektrische Herztätigkeit wurde über Extremitätenableitungen aufgenommen, die Frequenz (HF) durch den Vitalparametermonitor ermittelt. Die Versuche wurden unter sterilen Kautelen durchgeführt. Die Tiere wurden hierzu vom Hals bis zu den Leisten rasiert und gewaschen. Die weitere Vorbereitung erfolgte streng unter den Gesichtspunkten der Asepsis. Das OP-Gebiet wurde in drei Durchgängen mit Cutasept (Bode Chemie Hamburg, Hamburg) gewaschen und nach dem sterilen Abdecken mit Foliodrape (Paul Hartmann AG, Heidenheim) mit OpSite- Inzisionsfolien (Smith & Nephew, London, England) abgeklebt.

Die Tiere wurden zunächst mit folgenden Kathetern zur kontinuierlichen Überwachung instrumentiert:

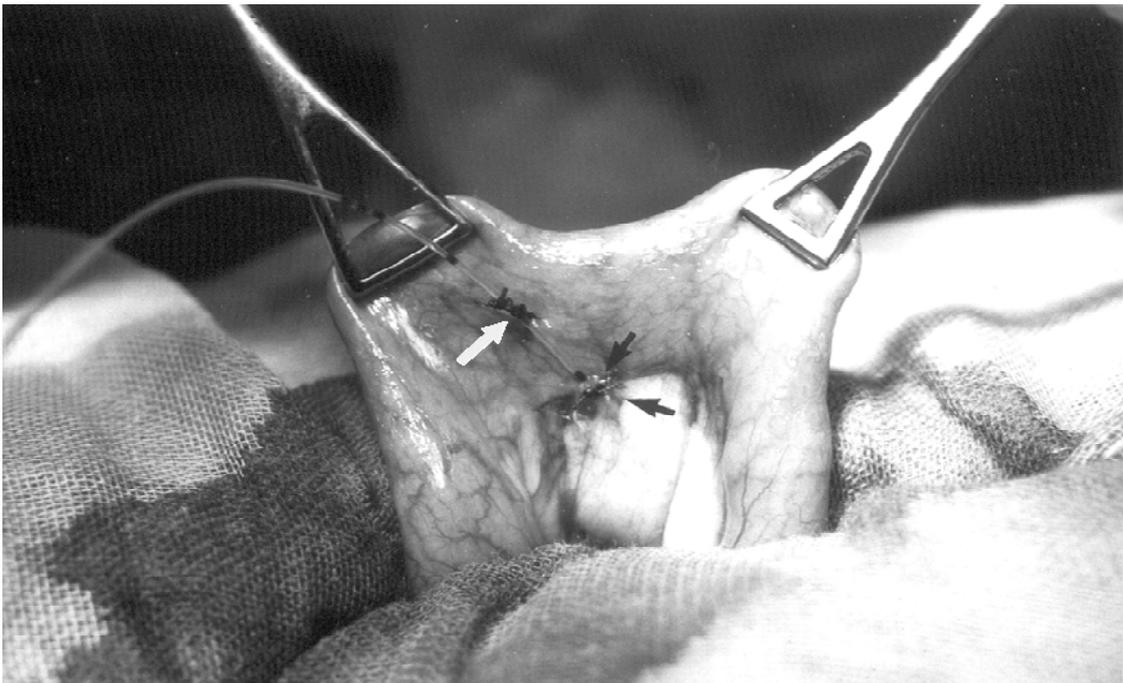
1. Arterielle Kanülierung der A. femoralis rechtsseitig (Leader-Cath, Vygon, Ecoen, Frankreich, 18G Katheter) mit Lage der Katheterspitze in der Aorta abdominalis. Gemessene Parameter: Systolischer (SAD) und diastolischer (DAD) Blutdruck sowie Abnahme arterieller Blutproben und Blutgasanalysen.

2. Pulmonalarterienkatheter über die rechte V. jugularis interna unter Monitorüberwachung in Wedgeposition eingeschwemmt (5 F-Swan-Ganz Thermodilutionskatheter, 3-lumig, Baxter, Unterschleißheim). Gemessene und ermittelte Parameter: Herzzeitvolumen (HZV) mittels Thermodilution und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAVW, mmHg).
3. Zentralvenöser Katheter in der rechtsseitigen V. jugularis externa zur Erfassung des zentralvenösen Drucks (ZVD), zur Volumensubstitution und zur Abnahme gemischt venöser Blutproben (Baxter Edwards Laboratories, Irvine, USA)
4. Shaldonkatheter zur Durchführung der CVVH über die rechte V. femoralis in die V.cava inferior (Baxter Edwards Laboratories, Irvine, USA), 2 Lumen.
5. Suprapubischer Dauerkatheter zur Harnableitung intraoperativ über Laparotomiezugang ausgeleitet.
6. Abdominelle Drainagen jeweils peripankreatisch und retrovesikal. (Easy Flo Drainage, J.P. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln).

Der arterielle-, der Pulmonalarterien- und der zentralvenöse Katheter wurden nach Nullabgleich mit Druckmeßsystemen ausgestattet (Druckmeßsystem DPT-6003, PVB Medizintechnik, Kirchseeon) welche mit einem Bildschirmmonitor (Datex AS3 Monitor, Hoyer, Bremen) konnektiert und abgebildet waren. Der Blasenverweilkatheter wurde in ein Stundenurometer (UnoMeter, Unomedical A/S, Birkerød, Dänemark) abgeleitet, die Easyflowdrainagen mit selbstklebenden Auffangsystemen (Post-OP, Coloplast A/S, Humlebæk, Dänemark) versehen.

## 2.4 Chirurgische Präparation

Nach erfolgter Instrumentierung wurde eine mediane Laparotomie durchgeführt. Da sich eine transkutane Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters als nicht sicher praktikabel erwies, wurde zunächst zur Objektivierung der Urinausscheidung ein suprapubischer Katheter (Rüsch France, Betschendorf, Frankreich) platziert und aus dem Unterbauch ausgeleitet. Anschließend wurde das Duodenum mobilisiert und der Ductus pancreaticus unter Diaphanie aufgesucht und dargestellt. Nach selektiven Anschlingen wurde der Pankreasgang mit einem Nabelvenenkatheter (Sherwood Medical, Sulzbach) kanüliert und dieser so platziert, dass das distale Ende des Katheters am Übergang des Pankreaskopfes in den Korpus zu liegen kam. Um ein Dislozieren zu verhindern, wurde der Katheter am Duodenum fixiert und an der lateralen Bauchwand ausgeleitet.



**Abb. 1:** Situs nach Platzierung eines Katheters im Pankreasgang zur Induktion der Pankreatitis. Der Pankreasgang wurde unmittelbar vor seiner Einmündung in das Duodenum (Pfeile, schwarz) unter Diaphanie identifiziert. Nach Kanülierung des Pankreasganges wurde der Katheter zur Prophylaxe einer Dislokation zusätzlich durch eine Fixierungsnaht am Duodenum gesichert (Pfeil, weiß).

Um Aszites für mikrobiologische Untersuchungen gewinnen zu können, wurden zwei großlumige abdominelle Drainagen (Easy Flo Drainage, Dahlhausen & Co. GmbH, Köln) sowohl peripankreatisch als auch retrovesikal im Unterbauch platziert und ebenfalls an der lateralen Bauchwand ausgeleitet. Vor dem schichtweisen Verschluss der Bauchdecke wurden aus allen vier Quadranten Abstriche gewonnen. Zeitgleich wurden Blutkulturen abgenommen. Mittels dieser vor der Induktion der Pankreatitis abgenommenen Proben konnten eine bakterielle Kontamination in der chirurgischen Phase ausgeschlossen werden. Alle Versuche (n=4) bei denen eine Kontamination in der Nullprobe festgestellt wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen und randomisiert wiederholt.

## **2.5 Versuchsprotokoll**

Vor der Induktion der Pankreatitis wurden Nullannahmen abgenommen und die basalen hämodynamischen Parameter erhoben. Die Induktion der Pankreatitis erfolgte, um ein Barotrauma zu vermeiden<sup>53</sup>, druckkontrolliert (Injektionsdruck >20 mmHg). Zu diesem Zweck wurde der im Pankreasgang platzierte und transabdominell mit einem Perfusor konnektierte Nabelvenenkatheter über einen Drei-Wege-Hahn mit einem Druckabnahmesystem (Codan pvb Critical Care GmbH, Forstinning) verbunden. Unter diesen Bedingungen war es möglich, den Injektionsdruck kontinuierlich zu überwachen. Die Induktion der Pankreatitis erfolgte durch ein Gemisch aus Gallensalzen (Natrium –Taurocholat, 3%, 1mg/kg KG, Sigma Co., München) und Enterokinase (2 U/kg KG, Sigma Co, München).

Hämodynamische Messungen erfolgten basal vor der Induktion der Pankreatitis und in Zeitintervallen von 12 Stunden post-induktionem. Blutgasanalysen wurden stündlich vorgenommen und die Parameter der Beatmung gegebenenfalls korrigiert (wie unter 2.2 ausgeführt).

Der Todeszeitpunkt wurde definiert als Ende eines Zeitraumes von 30 Minuten Länge mit einem systolischen Blutdruck von weniger als 30 mmHg. Die maximale Beobachtungszeit, die als Langzeitüberleben definiert

war, hatte eine Dauer von 60 Stunden. Versuchstiere, die zu diesem Zeitpunkt noch lebten oder oben genannte Kriterien erfüllten, wurden mit einer Injektion von T-61 ad us. vet. ® (0,5ml/kg KG, Hoechst Veterinär, Unterschleißheim) getötet.

## 2.6 Überwachung

Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie der zentralvenöse Druck wurden kontinuierlich erfasst, der mittlere arterielle Druck berechnet. Die Messung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks und des Herzzeitvolumens wurde intermittierend stündlich vorgenommen. Hierzu wurden je drei Einzelbestimmungen durchgeführt und das arithmetische Mittel bestimmt. Der systemische Gefäßwiderstand wurde mathematisch ermittelt. Die Körpertemperatur wurde mit einer rektal platzierten Sonde (Datex AS3, Hoyer, Bremen) kontinuierlich erfasst. Zur Wärmeerhaltung wurden die Tiere auf Heizmatten gelagert und mit auf 37°gewärmten Tücher abgedeckt, die in regelmäßigen Abständen gewechselt wurden (20 min.). Die Urin- und Aszitesmengen wurden ebenfalls stündlich erfasst.

## 2.7 Gruppeneinteilung

Vor der Prämedikation zum jeweiligen Versuch wurden die Versuchstiere randomisiert und der Kontrollgruppe (n = 12) oder einer der sechs Therapiegruppen (je n = 12) zugeordnet.

<b>Tabelle 1: Einteilung der Versuchsgruppen</b>						
<b>Gruppe</b>	<b>Gruppenbezeichnung</b>	<b>n</b>	<b>Filtrationsrate ml/Kg KG/h</b>	<b>Filterwechsel</b>	<b>Filteroberfläche</b>	
1	Kontrollgruppe	12	---	---	---	
2	Therapeutische CVVH	12	20	Nein	0,6 m <sup>2</sup>	
3	Prophylaktische CVVH	12	20	Nein	0,6 m <sup>2</sup>	
4	Therapeutische CVVH	12	20	Ja	0,6 m <sup>2</sup>	
5	Prophylaktische CVVH	12	20	Ja	0,6 m <sup>2</sup>	
6	Therapeutische CVVH	12	100	Ja	1,0 m <sup>2</sup>	
7	Prophylaktische CVVH	12	100	Ja	1,0 m <sup>2</sup>	

In der Kontrollgruppe wurde nach Induktion der Pankreatitis keine weitere Therapie durchgeführt.

Die CVVH wurde im therapeutischen und prophylaktischen Modus durchgeführt. Als therapeutischer Modus war der Beginn der CVVH nach einem Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes um 30%, gemessen am Nullpunkt vor Pankreatitis-Induktion, definiert. Ein Beginn der therapeutischen CVVH entsprechend dem in der Humanmedizin üblichen Indikationszeitpunkt, dem Einsetzen des akuten Nierenversagens, war nicht möglich, weil der in den Vorversuchen im Rahmen der Modelletablierung ermittelte kritische Perfusionsdruck zur Aufrechterhaltung der Urinausscheidung mit 35-40 mmHg deutlich unter dem beim Menschen liegt. Wurde die CVVH erst nach Einsetzen des akuten Nierenversagens begonnen, kam es reproduzierbar zu einer schwersten Herzkreislaufdepression mit zum Teil fatalem Ausgang. Andererseits kam es in diesen Vorversuchen bereits bei deutlich höheren arteriellen Mitteldrücken zwischen 50-60 mmHg zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakreatininkonzentration (physiologisch  $0,6 \pm 0,3$  mg/dl). Der Serumkreatininwert war allerdings nur mit erheblicher zeitlicher Verzögerung verfügbar. Es war daher erforderlich einen Parameter zu finden, der zum Einen kontinuierlich verfügbar war und zum Anderen mit der Einschränkung der Nierenfunktion eng korrelierte. Als solcher wurde ein Anstieg der Plasmapareninkonzentration um 75%, gemessen an der Nullprobe, definiert. Ein Abfall des totalen peripheren Widerstandesindex (TPR) um 30% erwies sich als der geeignete Parameter, um eine Einschränkung der Nierenfunktion abzuleiten.

Als prophylaktischer Therapiemodus wurde ein zeitgleicher Beginn von der Induktion der Pankreatitis und CVVH definiert.

## 2.8 Grundlagen und Durchführung der CVVH

### 2.8.1 Grundlagen

Die entscheidenden Variablen, die die Effektivität der CVVH bestimmen, sind die Größe der Membranporen, der Transmembrandruck, die Konzentration und Größe löslicher Substanzen und die Flussrate durch das Filterelement. Diese Variablen nehmen direkt Einfluss auf die Menge und Zusammensetzung des Hämofiltrats (abfiltrierte Plasmafraktion, auch Eluat genannt).

$$M_c = Q_f \cdot SK \cdot C_p$$

$M_c$  = Massentransport

$Q_f$  = Filtrationsrate

$SK$  = Siebkoeffizient

$C_p$  = Konzentration der gelösten Substanz im Plasma

#### **Gleichung 1: Massentransport durch Filtration**

Um unabhängig vom Blutdruck der Versuchstiere und um eine vollständige Kontrolle über Flussraten und Drücke zu erlangen hat sich mittlerweile die pumpengetriebene, veno-veöse Hämofiltration (CVVH) durchgesetzt. Sie erlaubt jederzeit variable Filtrationsmengen und erfordert bei der Verwendung eines doppelumigen Katheters nur einen venösen Zugang (in der Regel Vv. femoralis, Vv. jugularis int.). Filtratmengen von 30 Liter/Tag sind leicht zu erreichen und können in Einzelfällen weiter gesteigert werden. Die individuell variable Filtrationsrate bestimmt, wie viel Plasmawasser pro Stunde entzogen wird. Das entfernte Plasmawasser muss durch eine entsprechende Substitutionslösung, meist modifizierte Vollelektrolytlösung, ersetzt werden. Durch diese Variable entsteht die Möglichkeit eines Volumenentzuges bzw. einer Volumensubstitution, wenn die Substitutionsmenge ungleich der Filtratmenge ist.

In der Studie sollte unter Anderem die Effektivität der Hämofiltration in der Eliminierung von Zytokinen geprüft werden. Diese wurde durch die Berechnung des so genannten *Siebkoefizienten* (SK) zum Ausdruck gebracht <sup>50</sup>. Dieser setzt die Konzentration einer zu untersuchenden Plasmakomponente in dem zum Filter der CVVH führenden Schenkel („Prä-Filter-Konzentration“) zu der Konzentration der Komponente in dem aus dem Filter zum Patienten rückführenden Schenkel („Post-Filter-Konzentration“) mit der Konzentration der Komponente im Eluat in folgendes Verhältnis:

$$SK = 2C_f / (C_z / C_a)$$

SK= Siebkoefizient

C<sub>f</sub> = Konzentration im Hämofiltrat

C<sub>z</sub> = Konzentration im zuführendem Schenkel

C<sub>a</sub> = Konzentration im abführendem Schenkel

### **Gleichung 2: Siebkoefizient**

Daraus ergibt sich, dass der dimensionslose Siebkoefizient Werte von SK=0 bis SK=1 annehmen kann. Die Konzentration eines Plasmabestandteils im zuführenden Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs entspricht derjenigen im Blut des korporalen Kreislaufs, da eine Passage durch den Filter noch nicht stattgefunden hat.

Liegt die Konzentration des Plasmabestandteils im abführenden Schenkel unterhalb der Konzentration des zuführenden Schenkels spricht dieses bei gleichzeitigem Nachweis im Filtrat für eine Eliminierung im Rahmen der CVVH. Entspricht die Konzentration des Substrats im Eluat der im zuführendem Schenkel, bedeutet das eine 100%ige Filtration und somit eine Siebkoefizienten von 1. In Abhängigkeit vom verwendeten Filter trifft dies für Kleinmoleküle mit einem Molekulgewicht von bis zu 10 kD zu. Größere Moleküle, welche die Filtermembran nicht ungehindert passieren können,

haben einen Siebkoeffizienten von kleiner 1 aber größer 0. Große Moleküle mit einem Molekulgewicht von über 50 kD wie z.B. Albumin (66,3 kD) und auch Endotoxin (durchschnittlich 100.00 kD), die nicht filtriert werden und somit im Filtrat nicht nachweisbar sind, haben einen Siebkoeffizienten der gegen

0 tendiert. Wenn die Summe der Konzentrationen in Eluat und abführenden Schenkel geringer als die Konzentration im zuführenden Schenkel ist, spricht das für einen Verbleib der Moleküle in der Filtermembran.

### **2.8.2 Technische Durchführung der Hämofiltration**

Der in der Studie verwendete Hämofilter bestand aus einer Polyacrylnitril-Membran (AN 69S, Hospal Medizintechnik, Nürnberg), die eine Filtration von Plasmabestandteilen bis zu einem Molekulgewicht von 50 kd zulässt. Die effektive Membranoberfläche betrug, je nach Versuchsgruppe, 0,6 m<sup>2</sup> (Prisma M60, Hospal Medizintechnik, Nürnberg) oder 1,0 m<sup>2</sup> (Prisma M100, Hospal Medizintechnik). Die CVVH erfolgte im sogenannten Prädilutionsmodus, bei der die Zuführung der Substitutionslösung dem Hämofilter vorgeschaltet ist. Dies birgt bei hohem Plasmaumsatz ein geringeres Risiko der Filterokklusion. In der verwendeten Filtrationsmaschine (Prisma, Hospal Medizintechnik) waren Rollerpumpen eingesetzt, eine Infusionspumpe war fest integriert. Über diese wurde zur Antikoagulation an den Fremdfächen des Filtersystems kontinuierlich Heparin (8 U/Kg KG/h) infundiert.

Die Hämofilter waren mit zu- und abführenden Schlauchsystemen ausgestattet, welche direkt mit den zuvor gelegten Shaldonkathetern konnektiert wurden. Die Hämofiltration erfolgte streng isovolumetrisch, d.h. nullbilanziert. Die extrakorporale Blutflußrate lag, in Abhängigkeit von der Filtrationsrate, zwischen 50-120 ml/min. Das entzogene Hämofiltrat wurde durch eine isotone Vollelektrolytlösung (HF03, Hospal Medizintechnik) ersetzt.

## **2.9 Laborchemische Untersuchungen**

### **2.9.1 Blutgasanalyse**

Arterielle und gemischt-venöse Blutproben wurden mit einem Volumen von 2 ml in heparinisierten Spritzen (QS 50 Arterial Blood Sampler, Radiometer A/S, Copenhagen, Dänemark) abgenommen und sofort analysiert. Das Gerät (ABL 300, Radiometer A/S) mit dem die Analysen durchgeführt wurden erfasste folgende Parameter: O<sub>2</sub>-Partialdruck (mmHg), CO<sub>2</sub>-Partialdruck (mmHg), pH-Wert, O<sub>2</sub>-Sättigung (SO<sub>2</sub>, Dimension:%), Standardbikarbonatkonzentration (StHCO<sub>3-</sub>, mmol/l), Basenüberschuss (BE, engl.:base excess, mmol/l), Kaliumkonzentration (K<sup>+</sup>, Dimension: mmol/l), Natriumkonzentration (Na<sup>+</sup>, Dimension mmol/l) und Kalziumkonzentration (Ca<sup>2+</sup>, mmol/l).

### **2.9.2 Blutbild**

Arterielle Blutproben wurden mit einem Volumen von 3,2 ml abgenommen, dazu dienten Kalium-EDTA-Monovetten (Monovette KE 3,2 ml, Saarestedt, Nümbrecht). Mit Hilfe eines Blutzellanalyse-Systems (Coulter Counter, Coulter Diagnostics, Krefeld) wurden folgende Parameter bestimmt: Hämatokrit (Hk,%), die Hämoglobinkonzentration (Hb, g/dl), die Anzahl der Erythrozyten (Mrd/ml), die Anzahl der Leukozyten (Zellen x 10<sup>3</sup>/μl) und die Anzahl der Thrombozyten (10<sup>9</sup>/ml). Als Physiologische Leukozytenzahl wurde der Mittelwert ± 2 Standardabweichungen der Nullproben sämtlicher Versuchstiere definiert (7,2±1,5 x 10<sup>3</sup> Zellen/μl). Hieraus definierte sich eine Leukozytose als ein Anstieg der Leukozytenzahlen > 10,2 x 10<sup>3</sup> Zellen/μl und eine Leukopenie als Abfall < 4,2 x 10<sup>3</sup> Zellen/μl.

### **2.9.3 Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins**

Die Bestimmung der Konzentration des C-Reaktiven Proteins (CRP) im Serum erfolgte mit einem Enzym-Immuno-Assay (EIA, Imtox, Berlin) nach der von Schroedel beschriebenen Methode <sup>55</sup>. Die Intraassay- und die

Interassay- Variabilität betrug <9% bzw. <11%. Als Normwert wurden der Mittelwert aller Nullproben  $\pm$  2 Standardabweichungen definiert. Hieraus ergab sich ein Referenzwert von 0-8 mg/l.

#### **2.9.4 Endotoxin**

Gemischt-venöse Blutproben mit einem Probenvolumen von 4,0 ml wurden in pyrogenfreien, Heparin-vorbehandelten Spritzen (EndoTube ET; Chromogenix, Mölndal, Schweden) aufgenommen. Die Behandlung der Proben wurde innerhalb einer Kühlkette vorgenommen. Zunächst wurden die Proben 15 min. bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde mit pyrogenfreien Pipettenspitzen (Biopur Pipettenspitzen; Eppendorf, Hamburg) in Volumina von 1 ml in pyrogenfreie Eppendorf-Gefäße (Biopur Reaktionsgefäße, Eppendorf, Hamburg) asserviert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse gelagert.

Die quantitative Bestimmung der Plasma-Endotoxin-Konzentration erfolgte im chromogenen Limulus Amoebocyte Lysate- (LAL-) Test (LAL Plasma-Endotoxin Coatest; Chromogenix). Die Intraassay- und Interassay-Variabilität betrug <7% und <11%. Die Norm für die Plasma-Endotoxin-Konzentration, definiert als die Mittelwerte  $\pm$  2 Standardabweichungen der Nullproben aller Tiere vor Induktion der Pankreatitis, lag bei 0-8 pg/ml.

Bei den Endotoxinmolekülen handelt es sich um Zellwandbestandteile gram-negativer Bakterien. Es ist ein Makromolekül mit erheblichen pyrogenen Eigenschaften die Frage der grundsätzlichen Filtrationseigenschaften in Vorversuchen (n=4) geprüft. Aufgrund seiner Größe von ca. 100.000 kD war eine Filtration nicht zu erwarten, da die durchschnittliche Molekülgröße oberhalb der der Filtrationsmembranengröße liegt (Cut-off 50 kD). In den Vorversuchen wurde den Versuchstieren Endotoxin (Lipopolysaccharide from *Salmonella abortus equi*, Sigma Co., München) in definierter Konzentration

(5 µg/kg KG) zentralvenös appliziert und die resultierenden Konzentrationen im zu- und abführendem Schenkel der CVVH-Einheit und im Filtrat gemessen.

### **2.9.5 Konzentration des Trypsinogen Activation Peptides im Urin**

Die Bestimmung der Konzentration des Trypsinogen Activation Peptides (TAP) im Urin erfolgte mit einem kompetitiven ELISA (Trypsinogen Activation Peptide ELISA, Biotrin, Sinsheim-Reihen). Der Test detektiert die Abspaltung eines C-terminalen Peptids (TAP) während der Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin. Die vom Hersteller angegebene untere Nachweisgrenze liegt bei 0,5 nmol/l.

Urinproben mit einem Volumen von 2 ml wurden nach der Zugabe von 20 µl EDTA (Endkonzentration 5mM, pH 7,0) bei –80°C eingefroren. Die Intraessay- und die Interessay- Variabilität betrug <12% bzw. <14%. Als oberer Normwert wurde der Mittelwert aller Nullproben ± 2 Standardabweichungen definiert. Hieraus ergab sich ein Referenzwert von 2 nmol/l.

Die Nullproben wurden in diesem Fall vor der chirurgischen Präparation des Pankreas entnommen. Nach Beendigung der Präparation, aber vor Induktion der Pankreatitis wurde eine weitere Probe zur Bestimmung aserviert. Hiermit konnten Rückschlüsse gezogen werden, ob die chirurgische Manipulation selbst eine Pankreatitis induzierte.

## **2.10 Definition von Sepsis**

In Anlehnung an die humanen Sepsiskriterien der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medizin <sup>5</sup> wurde eine systemische Antwort auf eine in Blutkulturen nachgewiesene Bakteriämie als Sepsis beim Schwein bestimmt. Eine systemische Antwort wurde angenommen, wenn wenigstens zwei der unten aufgeführten Bedingungen erfüllt waren:

1. Körpertemperatur  $>39,0^{\circ}\text{C}$  oder  $<36,0^{\circ}\text{C}$
2. Herzfrequenz  $> 120/\text{min}$
3. Leukozytenzahlen im Blut  $> 14000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  oder  $<4000$  Zellen/ $\mu\text{l}$ .

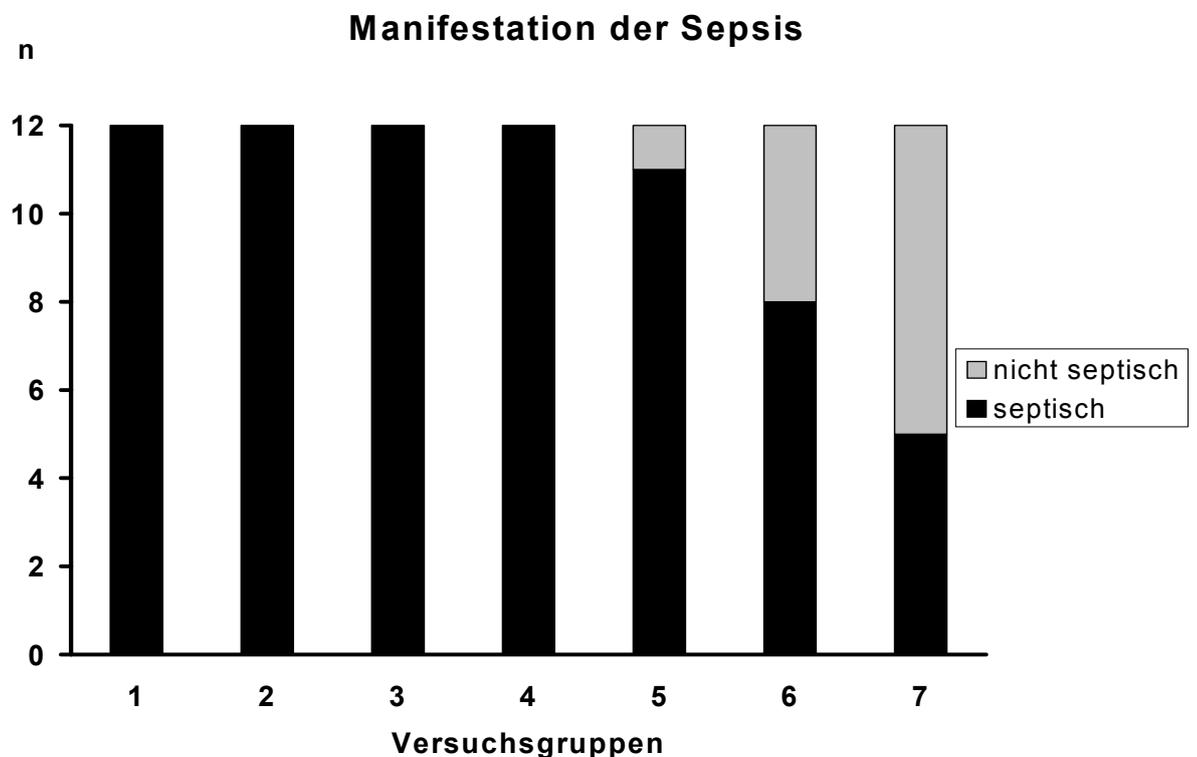
## **2.11 Statistische Auswertung**

Die Ergebnisse sind, soweit nicht explizit vermerkt, in Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichungen angegeben. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test überprüft. Statistisch signifikante Unterschiede wurden entsprechend der jeweiligen Fragestellung mit der Varianzanalyse für wiederholte Messungen (repeated measures analysis of variance, ANOVA) und dem Fisher Exact Test errechnet. Überlebenskurven wurden nach der Kaplan–Meyer-Methode analysiert und mit dem Log-Rank Test verglichen. Korrelationen wurden mit dem Spearman Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde in allen Bereichen auf  $p<0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Erfüllung der Sepsiskriterien

Aus der Gesamtmenge der Versuchstiere (n=84) erfüllten 72 Tiere im Versuchsverlauf die dieser Studie zugrunde gelegten Kriterien für eine Sepsis. Bei den verbleibenden 12 Versuchstieren konnte die Ausbildung einer Sepsis durch CVVH verhindert werden. Die Verteilung dieser Tiere auf die Versuchsgruppen war wie folgt: Gruppe 5 (n=1), Gruppe 6 (n=4), Gruppe 7 (n=7).



**Abb. 2:** Die CVVH verhinderte in den insgesamt 12 Versuchen die Ausbildung einer Sepsis, die entsprechend klinisch üblichen Kriterien (4) angenommen wurde, wenn eine mikrobiologisch nachgewiesene Bakteriämie systemisch mit wenigstens 2 der folgenden Bedingungen einherging:

- 1: Körpertemperatur > 39 °C oder < 36 °C
- 2: Herzfrequenz > 120/min
- 3: Leukozyten > 14.000 Zellen/ $\mu$ l oder < 4.000 Zellen/ $\mu$ l.

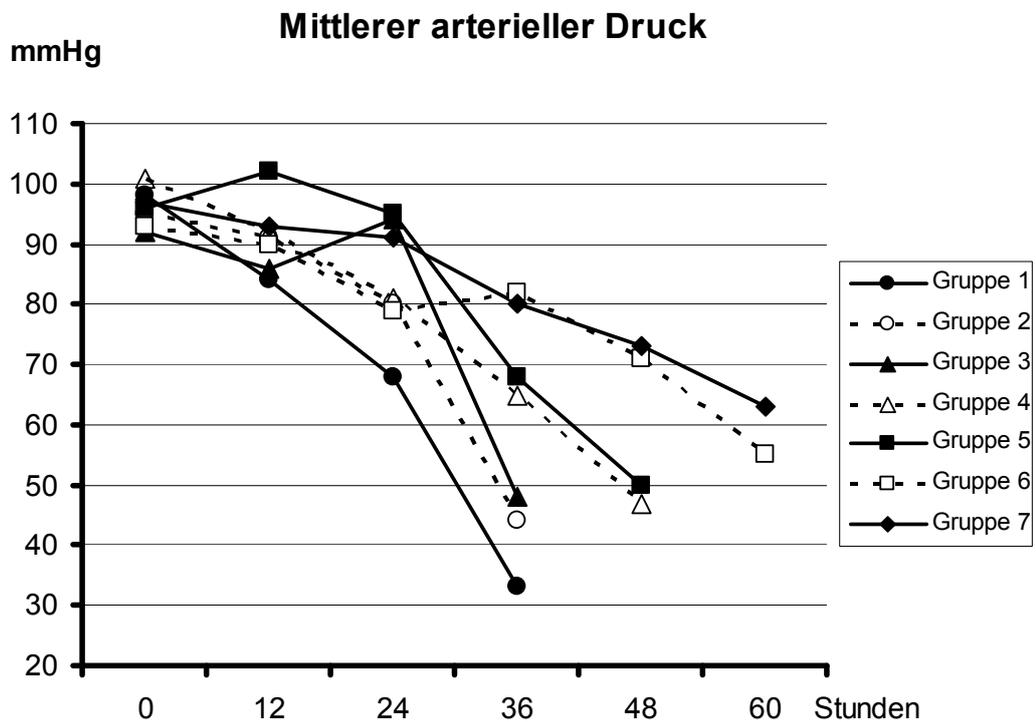
### 3.2 Hämodynamik

Im Spontanverlauf der Pankreatitis kam es zu einer massiven systemischen Kreislaufreaktion, die vor allem in der Spätphase durch zunehmende systemische Vasodilatation und ein kapilläres Leck-Syndrom gekennzeichnet war. Aussagekräftig hierfür waren der im Versuchsverlauf abfallende totale periphere Gefäßwiderstand und eine Abnahme des zentral venösen Füllungsdruckes. Kompensatorisch kam es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und daraus resultierend zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens. Es zeigte sich dabei, dass diese Mechanismen in der Phase der Exazerbation der Sepsis nicht ausreichten, um einen suffizienten arteriellen Mitteldruck aufrecht zu erhalten. Als Folge daraus entwickelte sich das Vollbild eines septischen Schocks, in dessen Verlauf die Tiere verstarben.

Für die Versuchsgruppen 2, 4 und 6 kam es 16,7 Stunden nach Pankreatitisinduktion (Spanne 14,5-18,4 Std.) zu einem Abfall der TPR um 30%. Damit war nach dem Versuchsprotokoll der Indikationszeitpunkt für den Beginn der therapeutischen CVVH erreicht. Der zeitliche Verlauf war mit dem der Kontrollgruppe vergleichbar.

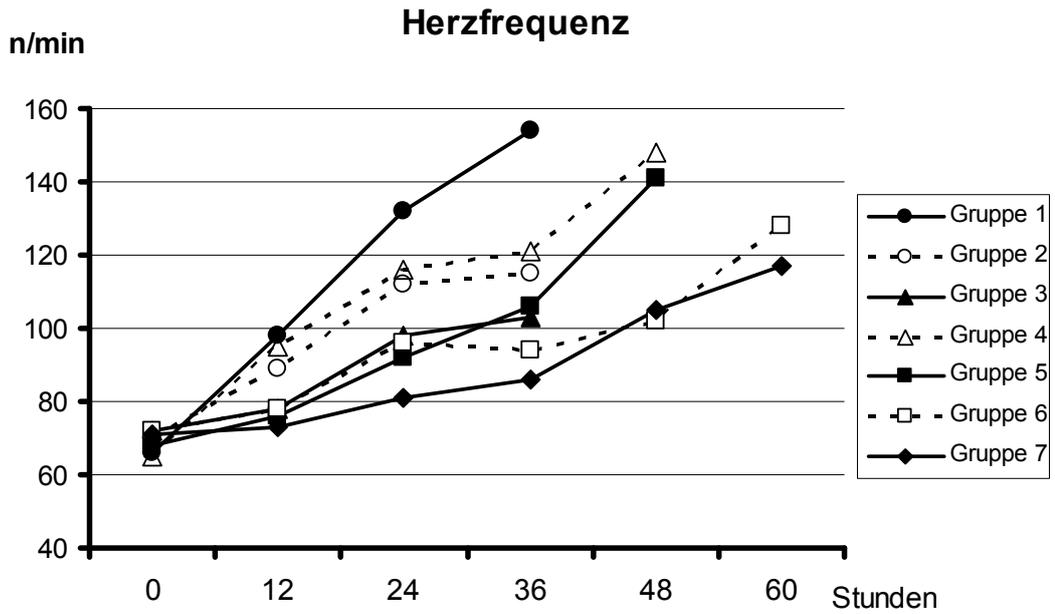
Die Therapie mittels CVVH konnte eine signifikante Reduktion der sepsis-induzierten Verschlechterung der hämodynamischen Parameter herbeiführen. Hierbei waren in Abhängigkeit von der Modalität der Filtration deutliche Unterschiede in der Effizienz und der Wirkdauer des Verfahrens zu beobachten. Es zeigte sich, dass der positive Einfluss der Filtration ohne intermittierenden Wechsel der Filter (Versuchsgruppen 2, und 3) auf die Hämodynamik zeitlich limitiert war. In diesen Gruppen konnte 24 Stunden nach Induktion zunächst eine teilweise signifikante Besserung der Hämodynamik beobachtet werden. Dieser Trend brach 36 Stunden nach Induktion der Pankreatitis ab. Es kam zu einer mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Entwicklung bei der Verschlechterung der Hämodynamik mit einer Latenzzeit von 12 Stunden.

Bei einer Steigerung der Therapieintensität durch regelmäßige Wechsel der Hämofilter konnte die Effektivität des Verfahrens im Hinblick auf die Hämodynamik erheblich gesteigert werden (Versuchsgruppen 4-7). Hierbei wiederum waren hohe Filtrationsraten (Versuchsgruppen 6,7) insbesondere in der Spätphase des septischen Verlaufs den Versuchen mit niedrigem Filtrationsvolumen (Versuchsgruppen 4 und 5) signifikant überlegen.



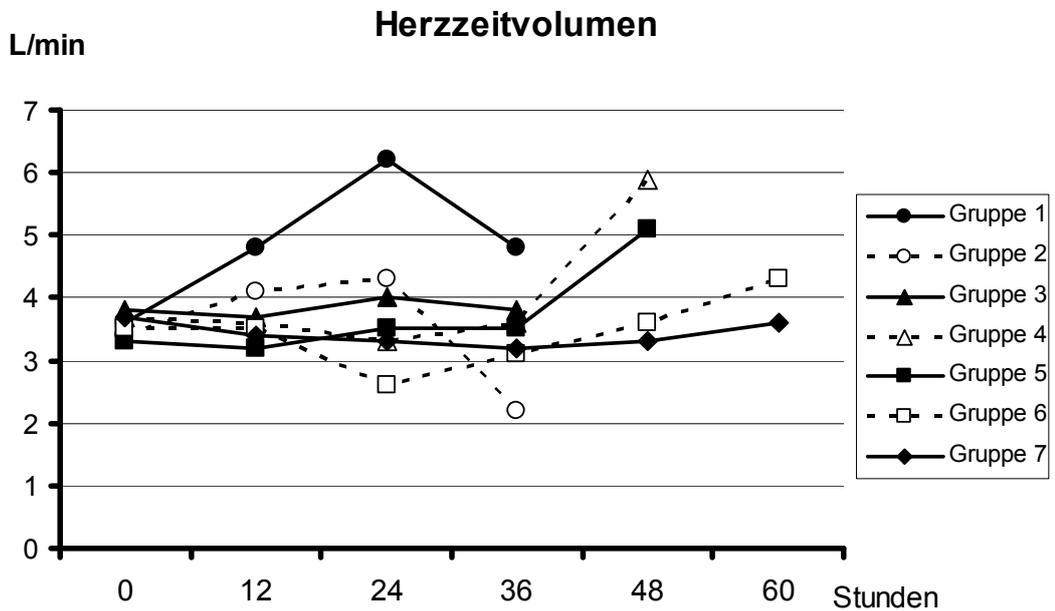
24 Stunden:	Gruppe 1	vs. Basalwert	p<0,05
	Gruppen 3,5,7	vs. Gruppe 1	p<0,05
36 Stunden:	Gruppen 2,3,5	vs. Gruppe 1	p<0,05
	Gruppen 3,6,7	vs. Gruppe 1	p<0,05
	Gruppe 5	vs. Gruppe 3	p<0,05
	Gruppen 6,7	vs. Gruppen 1-4	p<0,05

**Abb. 3**



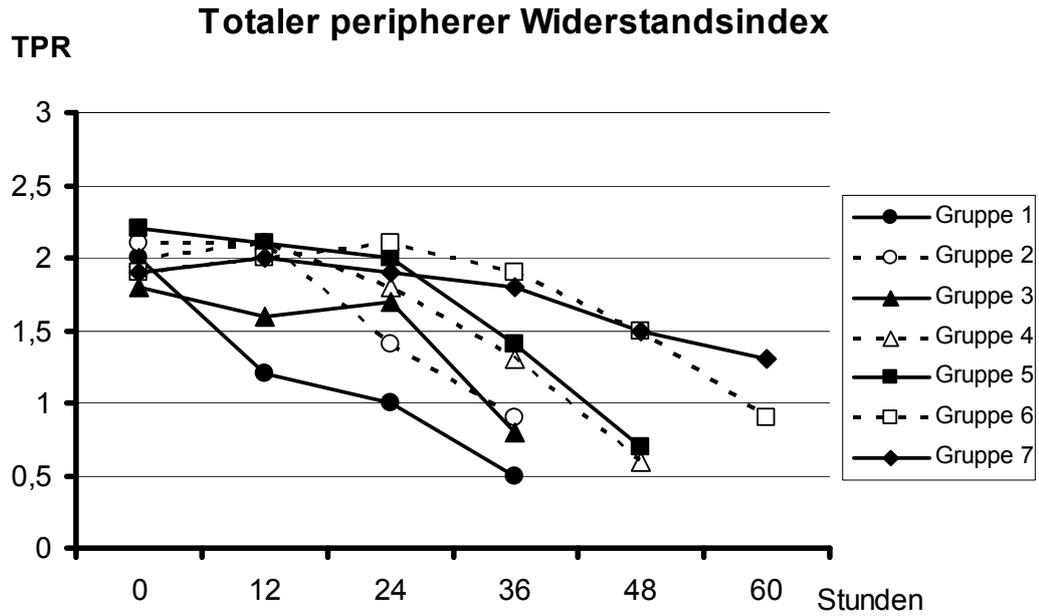
24 Stunden: Gruppen 1-6 vs. Basalwert p<0,05  
 36 Stunden: Gruppe 7 vs. Gruppe 5 p<0,05

**Abb. 4**



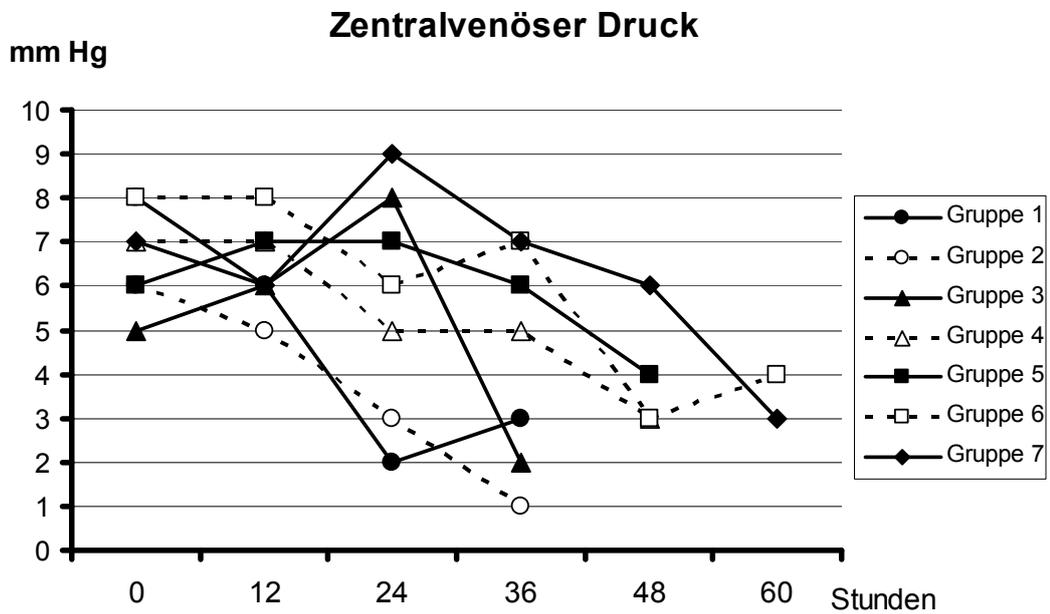
24 Stunden: Gruppe 1 vs. Basalwert p<0,05  
 Gruppen 3-7 vs. Gruppe 1 p<0,05  
 36 Stunden: Gruppen 1,2 vs. Basalwert p<0,05  
 Gruppen 3,4,5 vs. Gruppe 2 p<0,05  
 48 Stunden: Gruppen 4,5 vs. Basalwert p<0,05

**Abb.: 5**



24 Stunden:	Gruppen 1,2	vs. Basalwert	p<0,05
	Gruppen 3-7	vs. Gruppe 1	p<0,05
36 Stunden:	Gruppen 3-5	vs. Basalwert	p<0,05
60 Stunden:	Gruppen 6,7	vs. Basalwert	p<0,05

**Abb. 6**



24 Stunden:	Gruppen 1,2	vs. Basalwert	p<0,05
	Gruppen 3,5,6,7	vs. Gruppe 1	p<0,05
	Gruppen 5,6,7	vs. Gruppe 2	p<0,05
36 Stunden:	Gruppe 2	vs. Basalwert	p<0,05
60 Stunden:	Gruppen 6,7	vs. Basalwert	p<0,05

**Abb. 7**

**Tabelle 2: Zusammenfassung der hämodynamischen Parameter**

Parameter	Gruppe	Stunden nach Induktion					
		0	12	24	36	48	60
<b>MAD</b> (mm Hg)	1	98 ± 7	84 ± 14	68 ± 13	33 ± 12	---	---
	2	95 ± 8	91 ± 11	80 ± 15	44 ± 13	---	---
	3	92 ± 10	86 ± 18	94 ± 12	48 ± 15	---	---
	4	101 ± 11	92 ± 8	81 ± 15	65 ± 12	47 ± 12	---
	5	96 ± 11	102 ± 13	95 ± 14	68 ± 14	50 ± 11	---
	6	93 ± 12	91 ± 11	79 ± 16	82 ± 15	71 ± 13	55 ± 17
	7	97 ± 10	93 ± 10	91 ± 13	80 ± 14	73 ± 15	63 ± 15
<b>HZV</b> (L/min)	1	3,6 ± 0,5	4,8 ± 1,5	6,2 ± 1,7	4,8 ± 1,1	---	---
	2	3,4 ± 0,7	4,1 ± 0,5	4,3 ± 1,4	2,2 ± 1,5	---	---
	3	3,8 ± 0,4	3,7 ± 1,4	4,0 ± 1,6	3,8 ± 1,4	---	---
	4	3,7 ± 0,8	3,7 ± 0,8	3,3 ± 1,4	3,6 ± 1,6	5,9 ± 1,4	---
	5	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,9	3,5 ± 1,1	3,5 ± 1,5	5,1 ± 1,3	---
	6	3,5 ± 0,6	3,6 ± 1,0	2,6 ± 1,0	3,1 ± 1,3	3,6 ± 1,5	4,3 ± 1,4
	7	3,7 ± 0,5	3,4 ± 0,5	3,3 ± 1,2	3,2 ± 1,4	3,3 ± 1,1	3,6 ± 1,5
<b>TPR (x 10<sup>3</sup>)</b> (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	1	2,0 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,5 ± 0,3	---	---
	2	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,5	1,4 ± 0,4	0,9 ± 0,5	---	---
	3	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,7 ± 0,3	0,8 ± 0,4	---	---
	4	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,8	1,8 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,6 ± 0,3	---
	5	2,2 ± 0,5	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,5	1,4 ± 0,5	0,7 ± 0,5	---
	6	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,5 ± 0,6	0,9 ± 0,7
	7	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,6	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,7
<b>ZVD</b> (mm Hg)	1	8 ± 3	5 ± 2	2 ± 2	3 ± 3	---	---
	2	6 ± 4	5 ± 2	3 ± 2	1 ± 4	---	---
	3	5 ± 5	6 ± 3	8 ± 3	2 ± 3	---	---
	4	7 ± 3	7 ± 2	5 ± 4	5 ± 3	3 ± 1	---
	5	6 ± 3	7 ± 3	7 ± 3	6 ± 4	4 ± 2	---
	6	8 ± 4	8 ± 4	6 ± 3	7 ± 3	3 ± 2	4 ± 2
	7	7 ± 3	6 ± 2	9 ± 5	7 ± 4	6 ± 3	3 ± 2
<b>HF</b> (n/min)	1	66 ± 8	98 ± 13	132 ± 22	154 ± 32	---	---
	2	70 ± 5	89 ± 19	112 ± 19	115 ± 24	---	---
	3	72 ± 9	78 ± 15	98 ± 14	103 ± 22	---	---
	4	65 ± 7	95 ± 9	116 ± 20	121 ± 26	148 ± 26	---
	5	68 ± 8	76 ± 12	92 ± 18	106 ± 18	141 ± 21	---
	6	72 ± 5	73 ± 5	96 ± 12	94 ± 16	102 ± 20	128 ± 34
	7	71 ± 9	73 ± 8	81 ± 19	86 ± 17	105 ± 16	117 ± 31

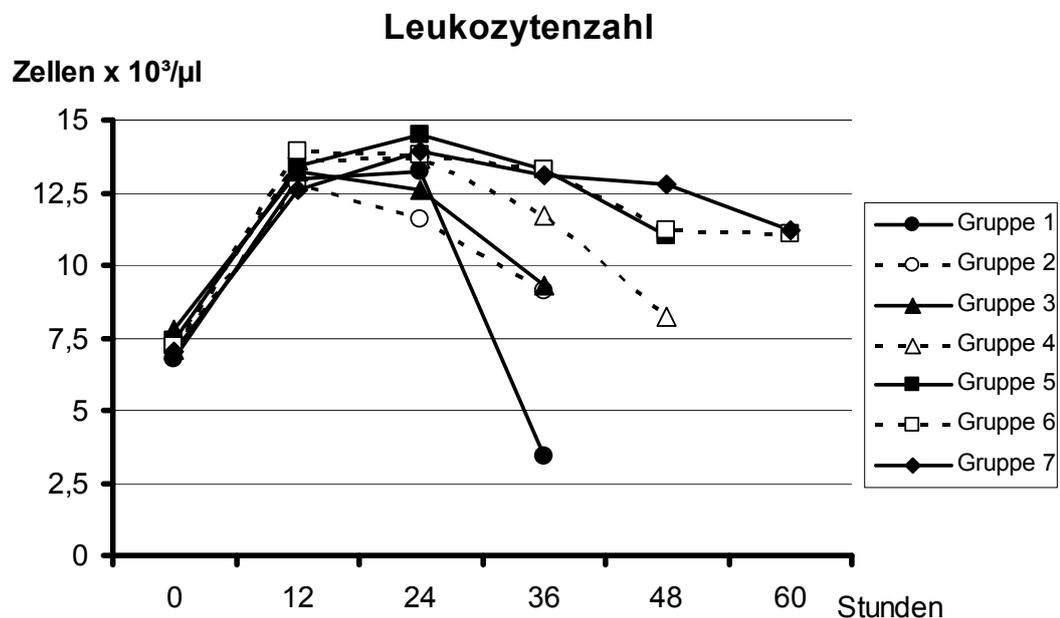
Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA)

### 3.3 Systemische Entzündungsreaktionen

#### 3.3.1 Leukozyten

Die Basalwerte der Leukozyten lagen bei den Versuchstieren zwischen  $6,8 \pm 1,3 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  (Gruppe 1) bis  $7,8 \pm 1,5 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  (Gruppe 1).

Als Folge der Pankreatitisinduktion war bei allen Tieren initial eine Leukozytose zu verzeichnen. In der Kontrollgruppe kam es nach 36 Stunden zu einer ausgeprägten Leukopenie ( $3,4 \pm 1,9$ ).



12 Stunden:	Alle Gruppen	vs. Basalwert	$p < 0,05$
36 Stunden:	Gruppe 1	vs. Basalwert	$p < 0,05$
36 Stunden:	Gruppen 2-7	vs. Gruppe 1	$p < 0,05$

**Abb. 8**

Statistisch signifikante Differenzen im Vergleich der Therapiegruppen bezogen auf die Leukozytenzahlen ergaben sich zu keinem Zeitpunkt in den Versuchsreihen. Dieser Umstand war auf große interindividuelle Unterschiede innerhalb der Versuchsgruppen zurückzuführen. Als Beispiel sei die Gruppe 2 zum Zeitpunkt 36 Stunden nach Induktion angeführt:  $2,1$  vs.  $21,2 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$ .

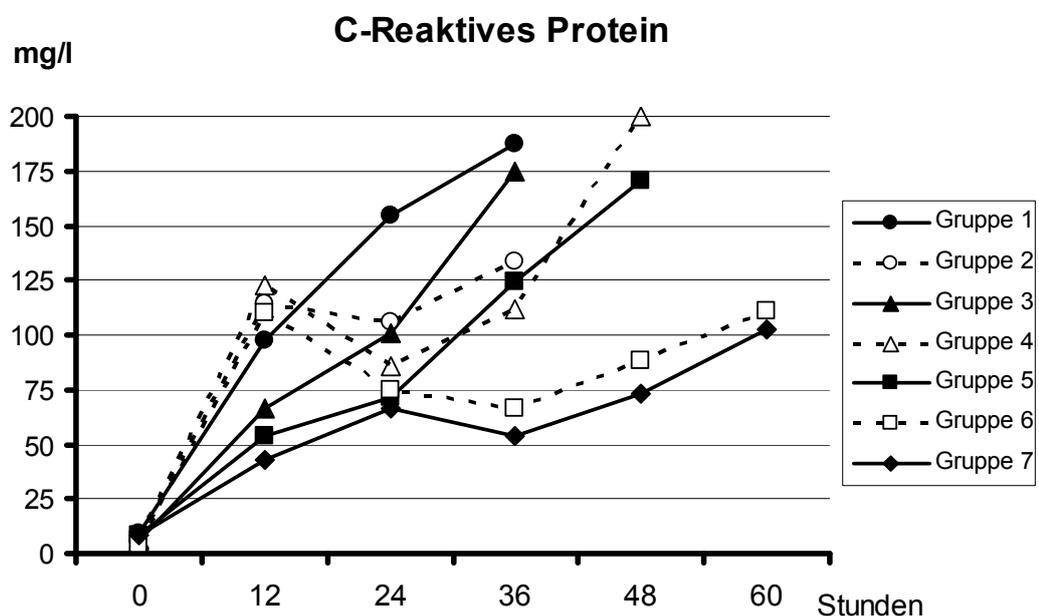
Gruppe	Stunden nach Induktion					
	0	12	24	36	48	60
1	6,8 ± 1,3	13,0 ± 6,3	13,2 ± 8,1	3,4 ± 1,9	---	---
2	7,0 ± 1,4	12,8 ± 5,1	11,6 ± 5,7	9,1 ± 7,8	---	---
3	7,8 ± 1,4	13,2 ± 1,5	12,6 ± 2,7	9,3 ± 6,1	---	---
4	7,1 ± 1,8	13,6 ± 2,7	13,7 ± 2,9	11,7 ± 5,4	8,2 ± 7,4	---
5	7,4 ± 1,7	13,4 ± 1,8	14,5 ± 2,1	13,3 ± 2,0	11,0 ± 7,0	---
6	7,2 ± 1,5	13,9 ± 2,4	13,8 ± 2,2	13,3 ± 2,3	11,2 ± 4,5	11,1 ± 6,0
7	7,0 ± 1,3	12,6 ± 3,7	13,9 ± 1,6	13,1 ± 2,8	12,8 ± 2,8	11,2 ± 4,3

**Leukozytenzahlen vor (0) und nach Pankreatitis-Induktion. Die in den Gruppen zwei und drei 36 Stunden nach Induktion kalkulierten Mittelwerte vermitteln einen irreführenden Eindruck der individuell gemessenen Leukozytenzahlen. Nimmt man beide Gruppen zusammen, fanden sich nur bei *einem* Tier Leukozytenzahlen, die sich im Bereich der Referenzwerte bewegten ( $6,2 \times 10^3$  Zellen/ $\mu$ l). Die übrigen zu diesem Meßzeitpunkt gemessenen Leukozytenzahlen waren pathologisch erhöht ( $11,1$ – $21,2 \times 10^3$  Zellen/ $\mu$ l, n=7) oder erniedrigt ( $2,1$ – $4,0 \times 10^3$  Zellen/ $\mu$ l, n=7)**

### 3.3.2 C-reaktives Protein

Bei allen Versuchstieren war die Serumkonzentration des CRP vor Induktion der Pankreatitis  $<10$ mg/l. Nach Induktion war bei allen Tieren ein Anstieg der Konzentration zu verzeichnen, der allerdings in seinem weiteren Verlauf in Abhängigkeit von der Therapiemodalität stark variierte. In der Kontrollgruppe war die basale CRP-Konzentration  $6,9 \pm 3,3$  mg/l, diese stieg 12 Stunden nach Induktion der Pankreatitis auf  $98 \pm 18$  mg/ml an, erhöhte sich in 24 Stunden nach Induktion auf  $154 \pm 33$  mg/l und erreichte nach 36 Stunden  $188 \pm 40$  mg/l. Die CVVH konnte in Abhängigkeit der Therapieintensität die CRP-Antwort im Verlauf abschwächen. In den Therapiegruppen 2, 4 und 6 waren die CRP-Werte nach 12 Stunden nahezu mit der der Kontrollgruppe identisch, im weiteren Verlauf unter therapeutischer CVVH jedoch rückläufig. Im Gegensatz dazu war unter prophylaktischer CVVH schon nach 12 Stunden post induktionem eine signifikante Abschwächung des CRP-Anstiegs zu verzeichnen.

Einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf des CRP hatte das Wechseln der Hämofilter im Vergleich zum dauerhaften Einsatz der Systeme. So zeigt sich in der Versuchsgruppe 3 bei prophylaktischer Filtration nach 36 Stunden kein signifikanter Unterschied in der Konzentration des CRP zur Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu war die CRP-Konzentration in der Versuchsgruppe 2 mit therapeutischer Filtration nach 36 Stunden signifikant niedriger, wobei zu diesem Zeitpunkt die Filter dieser Versuchsgruppe eine im Mittel 16,7 Stunden kürzere Betriebszeit hatten.

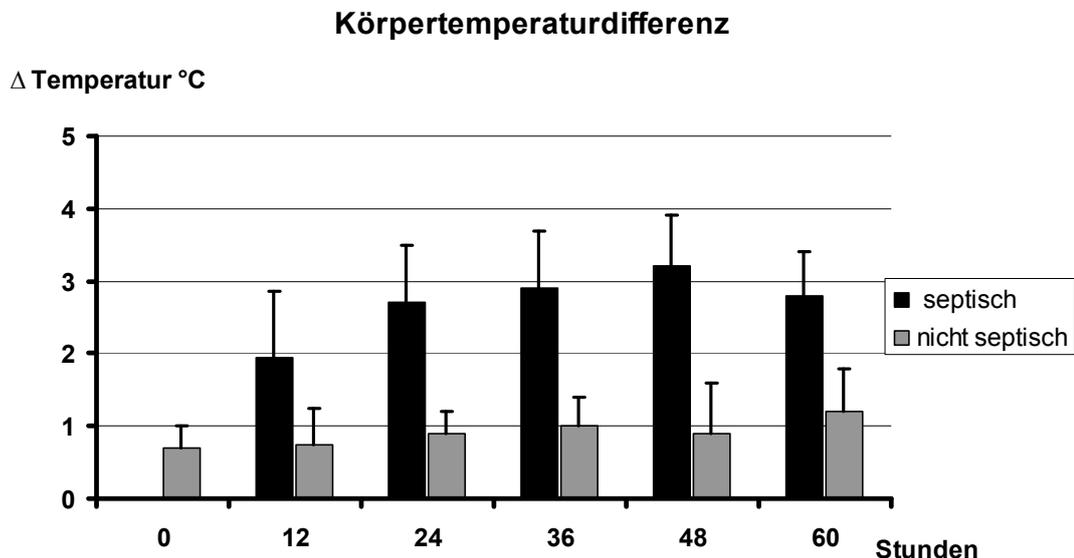


**Abb. 9:** Konzentration des C-Reaktiven Proteins im Serum. Eine dauerhafte Abschwächung der CRP-Antwort durch die CVVH während des gesamten Versuchszeitraums fand sich nur in den Versuchsgruppen 6 und 7 (Hoch-Volumen-CVVH).

12 Stunden:	Alle Gruppen	vs. Basalwert	p<0,001
12 Stunden:	Gruppen 3,5,7	vs. Gruppen 1,2,4,6	p<0,05
24 Stunden:	Gruppen 2-7	vs. Kontrollgruppe	p<0,05
24 Stunden:	Gruppen 5-7	vs. Gruppe 2	p<0,05
36 Stunden:	Gruppen 4,5,	vs. Gruppe 1,3	p<0,05
36 Stunden:	Gruppen 6,7	vs. Gruppen 1,2,3,4,5	p<0,05
48 Stunden:	Gruppen 6,7	vs. Gruppen 4,5	p<0,05

### 3.3.3 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur vor Versuchsbeginn lag zwischen minimal  $36,8 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  in Versuchsgruppe 4 und maximal  $37,3 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$  in Versuchsgruppe 2. Nach Induktion der Pankreatitis kam es in allen Versuchsgruppen zu einem signifikanten Anstieg der Körpertemperatur. Die Temperaturerhöhung lag nach 12 Stunden zwischen  $+0,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  in der Versuchsgruppe 3 und  $+1,2 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  in der Versuchsgruppe 6. Die Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen waren zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Nach 24 Stunden war die Körpertemperatur in der Kontrollgruppe mit  $40 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$  gegenüber allen Versuchsgruppen signifikant erhöht. (Versuchsgruppe 2:  $38,2 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ , Versuchsgruppe 3:  $38,4 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ , Versuchsgruppe 4:  $38,0 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$ , Versuchsgruppe 5:  $38,5 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ , Versuchsgruppe 6:  $38,8 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$ , Versuchsgruppe 7:  $38,3 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , alle  $p < 0,05$  versus Kontrollgruppe). Wurde im Verlauf die Körpertemperatur der septischen mit den nicht-septischen Versuchstieren verglichen, ergaben sich signifikant erhöhte Körpertemperaturen bei den septischen Tieren.



**Abb. 10:** Der Vergleich septischer mit nicht-septischen Versuchstieren zu unterschiedlichen Versuchszeitpunkten ergab signifikant höhere Körpertemperaturen in der Gruppe der septischen Tiere.

12 Stunden:  $p < 0,05$       24 Stunden:  $p < 0,01$       36 Stunden:  $p < 0,01$   
48 Stunden:  $p < 0,001$       60 Stunden:  $p < 0,01$

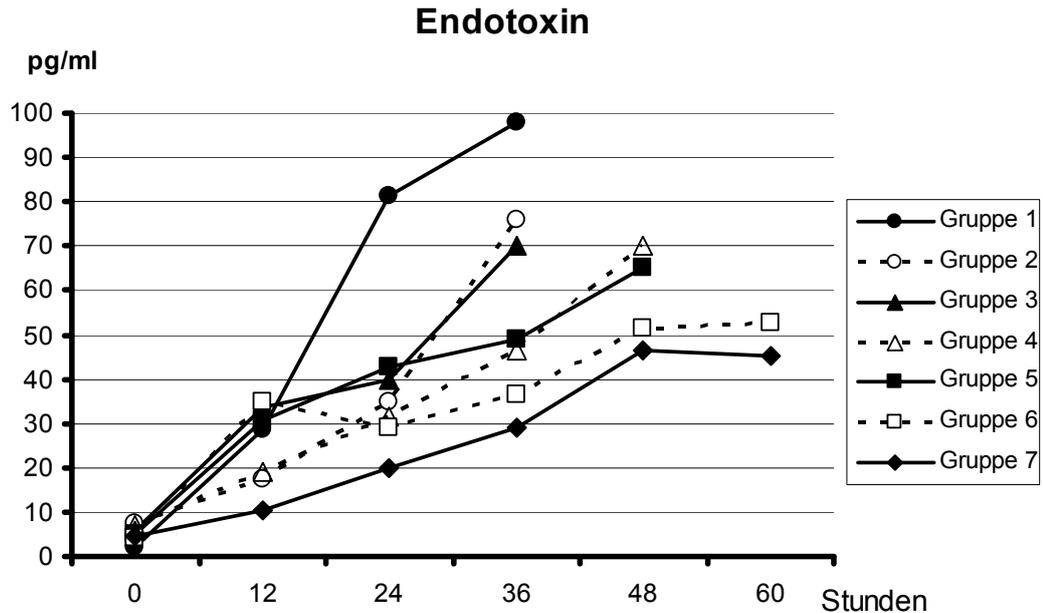
### 3.3.4 Endotoxin

Die basale Konzentration von Endotoxin im Plasma betrug  $4 \pm 2$  pg/ml in Gruppe 1 bis  $7 \pm 3$  pg/ml in Gruppe 3.

In der Kontrollgruppe kam es nach Induktion der Pankreatitis zu einem Anstieg der Endotoxin-Spiegel auf maximal  $97 \pm 39$  pg/ml (36 Std.). Die therapeutische CVVH in den Gruppen 2, 4 und 6 führte nach initial (12 Stunden) vergleichbaren Konzentrationen von Endotoxin wie in der Kontrollgruppe in der Folgeabnahme 24 Stunden nach Induktion zu einer vergleichbaren signifikanten Abschwächung der Endotoxinämie wie in den Therapiegruppen 3, 5 und 7. 36 Stunden nach Induktion lagen die Endotoxin-Konzentrationen in den Therapiegruppen 2 und 3 deutlich, aber nicht signifikant unter jenen in der Kontrollgruppe ( $74 \pm 36$  bzw.  $77 \pm 38$  pg/ml). In den Gruppen 4 – 7 waren die Endotoxin-Konzentrationen zu diesem Meßzeitpunkt sowohl signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe als auch in den Therapiegruppen 2 und 3.

48 Stunden nach Induktion war die Hoch-Volumen-CVVH mit signifikant niedrigeren Endotoxin-Spiegeln (Gruppe 6:  $50 \pm 14$  pg/ml; Gruppe 7:  $45 \pm 18$  pg/ml) verbunden als die CVVH mit niedrigem Filtratumsatz (Gruppe 4:  $68 \pm 17$  pg/ml; Gruppe 5:  $70 \pm 18$  pg/ml).

In Vorversuchen (n=4) wurde die Frage der grundsätzlichen Filtrierbarkeit von Endotoxin geprüft, indem Endotoxin in definierter Dosis ( $5 \mu\text{g/kg KG}$ ) systemisch appliziert wurde. Die hieraus resultierenden Konzentrationen im zuführenden Schenkel der CVVH wurden mit jenen im abführenden Schenkel und im Hämofiltrat verglichen. Hierbei wurde ausgeschlossen, dass die unterschiedlichen Endotoxin-Konzentrationen in den Versuchsgruppen die Folge einer Eliminierung im Rahmen der CVVH war. Die Konzentration im zuführenden Schenkel war mit  $123 \pm 35$  ng/ml nahezu identisch mit jenen im abführenden Schenkel ( $114 \pm 38$  ng/ml). In keiner Hämofiltrat-Probe konnte Endotoxin in nachweisbarer Konzentration gemessen werden.

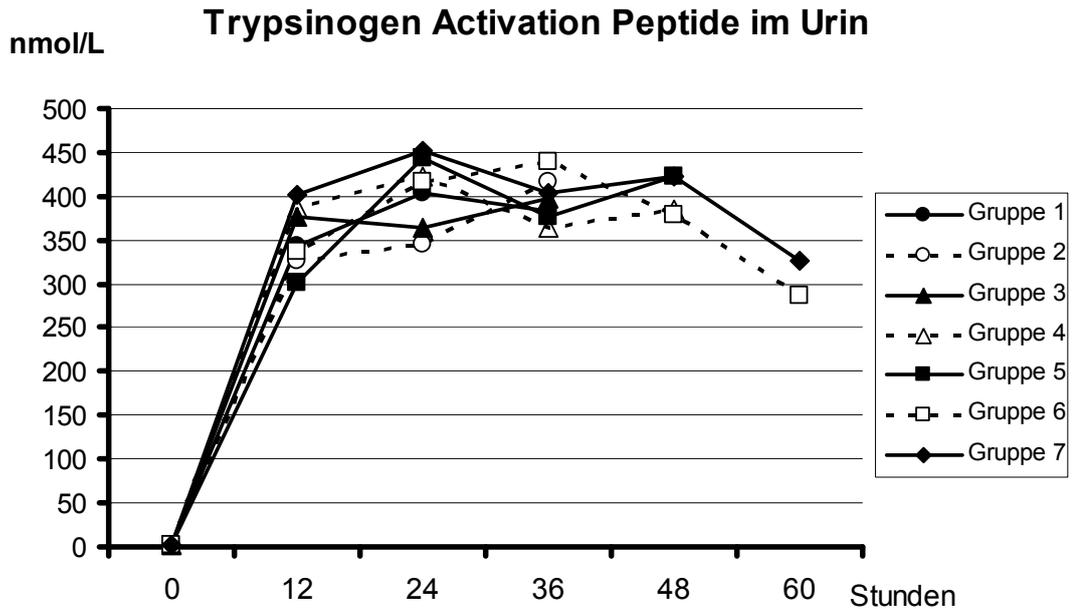


**Abb. 11:** Konzentration von Endotoxin im Plasma. Signifikante Abschwächung der Endotoxinämie durch die CVVH, die in den Gruppen 2 –5 passagerer Natur war. Im Gegensatz dazu lagen die Konzentrationen von Endotoxin in den Gruppen 6 und 7 auch im späteren Verlauf der Versuche deutlich unter jenen in den Versuchsgruppen 1-5.

### 3.3.5 Trypsinogen Activation Peptide

Die basale Konzentration von TAP im Urin betrug zwischen  $1,2 \pm 0,5$  nmol/l in Gruppe 4 bis maximal  $1,6 \pm 0,4$  nmol/l in Gruppe 7. Als basale Referenzwerte unterschieden sich diese nicht wesentlich von jenen TAP-Konzentrationen, die vor Beginn der chirurgischen Präparation des Pankreasganges zur Platzierung des Nabelvenenkatheters gemessen wurden ( $0,9 \pm 0,5$  nmol/l in Gruppe 1 bis  $1,7 \pm 0,4$  nmol/l in Gruppe 5 (keine Signifikanz).

Die Induktion der Pankreatitis führte zu einem signifikanten Anstieg der TAP-Konzentration in allen Versuchsgruppen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Höchste Konzentrationen von TAP im Urin wurden 24 (Gruppen 1,4,5,7) bzw. 36 Stunden nach Pankreatitis-Induktion (Gruppen 2,3,6) gemessen.



**Abb. 12:** TAP- Konzentration im Urin. Maximale Konzentrationen fanden sich 24 bzw. 36 Stunden nach Pankreatitis-Induktion. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen konnten nicht festgestellt werden.

12 Stunden: Alle Gruppen vs. Basalwert  $p < 0,001$

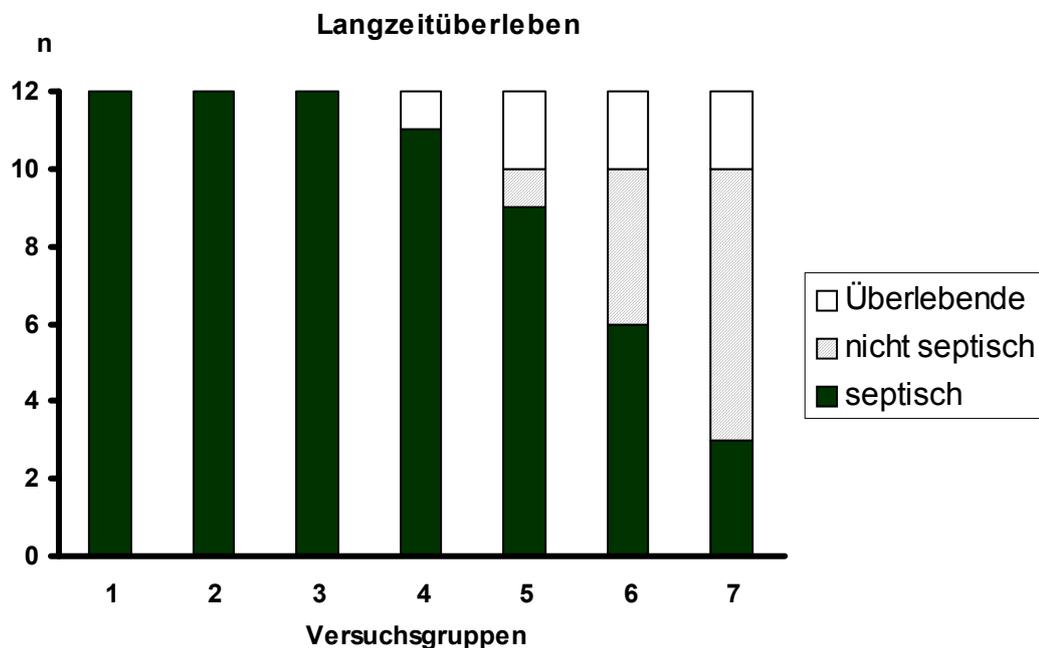
### 3.4 Überleben

Langzeitüberlebende nach den Studienkriterien waren 7 Tiere mit manifester Sepsis in den Versuchsgruppen 4 (n=1), 5 (n=2), 6 (n=2) und 7 (n=2) sowie 12 Tieren bei denen die Ausbildung einer Sepsis durch die CVVH verhindert werden konnte in den Versuchsgruppen 4 (n=1), 5 (n=3), 6 (n=6) und 7 (n=7). Die Abb. 13 veranschaulicht die signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, die durch den Einsatz der CVVH erlangt werden konnte. Die mediane Überlebenszeit der Kontrollgruppe war 29,0 Stunden (Spanne: 18 – 41 Stunden). Schon in den Gruppen mit niedriger Therapieintensität (Versuchsgruppen 2 und 3), in denen kein Filterwechsel durchgeführt wurde, war die mediane Überlebenszeit signifikant verlängert: In der Versuchsgruppe eine mediane Überlebenszeit von 40,2 Stunden (Spanne: 24 – 49 Stunden), in der Versuchsgruppe 3 eine mediane Überlebenszeit von 44,5 Stunden

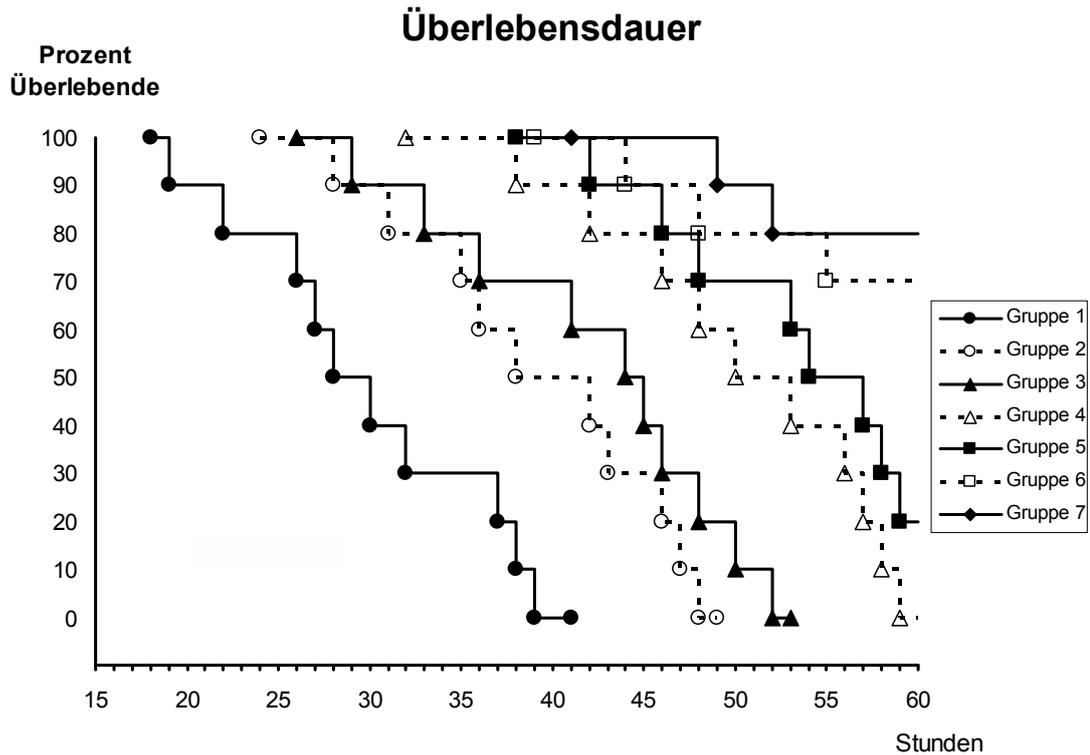
(Spanne 26 – 53 Stunden). Jedoch überlebte keines der Tiere aus einer dieser Versuchsgruppen den gesamten Beobachtungszeitraum von 60 Stunden.

Der programmierte Wechsel der Hämofilter in den Versuchsgruppen 4 – 7 führte zu signifikant verbesserten Überlebensdaten gegenüber den Versuchsgruppen 2 und 3. Diese Ergebnisse korrelieren mit der beobachteten Stabilisierung der Hämodynamik dieser Versuchsgruppen. Hierbei war die Hoch-Volumen CVVH (100 ml/min) der Versuchsgruppen 6 und 7 der Filtration der Versuchsgruppen 4 und 5 (20 ml/min) insbesondere in der Spätphase der Versuche signifikant überlegen.

Der Vergleich der Ergebnisse zwischen therapeutischen (Versuchsgruppen 2, 4, und 6) und prophylaktischen Versuchsgruppen (3, 5 und 7) zeigte sowohl in der Stabilisierung der Hämodynamik als auch im Langzeitüberleben deutliche Vorteile der prophylaktischen CVVH.



**Abb. 13:** Die Verteilung der Langzeitüberlebenden zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil der invasiver therapierten Versuchsgruppen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht sich vorrangig durch das Verhindern eines septischen Verlaufs.



**Abb. 14: Überlebenskurven nach Induktion der Pankreatitis**

Gruppe 1	vs.	Gruppe 2	p<0,01
Gruppe 1	vs.	Gruppen 3-7	p<0,001
Gruppe 2	vs.	Gruppe 4	p<0,01
Gruppe 3	vs.	Gruppe 4	p<0,05
Gruppen 2-3	vs.	Gruppen 5-7	p<0,001
Gruppe 4	vs.	Gruppe 5	p<0,05
Gruppe 4	vs.	Gruppen 6-7	p<0,001
Gruppe 5	vs.	Gruppe 6	p<0,01
Gruppe 5	vs.	Gruppe 7	p<0,001
Gruppe 6	vs.	Gruppe 7	p<0,01

Insgesamt 19 von 82 Versuchstieren überlebten den maximalen Beobachtungszeitraum von 60 Stunden. Hiervon entfiel ein Großteil von 15 Tieren auf die Versuchsgruppen 6 (n=6) und 7 (n=9) gegenüber lediglich 4 Tieren in den Versuchsgruppen 4 (n=1) und 5 (n=3).

#### 4 Diskussion

Um standardisierte und reproduzierbare Studienbedingungen zu ermöglichen war es unabdingbar, ein Modell der experimentellen nekrotisierenden Pankreatitis beim Schwein zu etablieren. Grundlegende Voraussetzung dafür war eine standardisierte Traumatisierung des Pankreas durch definierte chemische Noxen. Aufgrund der Erfahrungen aus der Visceralchirurgie mussten mechanische Traumatisierungen wie zum Beispiel übermäßiger Zug oder Druckbelastung streng vermieden werden, da sie häufig eine, wenn auch milde, Pankreatitis induzieren. Die Präparation des Pankreas und des umgebenden Gewebes war darum auf das absolut Notwendigste zu beschränken.

Auf Grund der anatomischen Verhältnisse beim Schwein war eine Präparation des Pankreas erheblich einfacher als beim Menschen. Die Notwendigkeit einer extensiven Mobilisation des Duodenums bestand nicht, da das Duodenum vollständig und das Pankreas nur teilweise intraperitoneal liegen. Somit war der Pankreasgang an seinem unmittelbaren Eintritt in das Duodenum unter Zuhilfenahme der Diaphanie leicht identifizier- und atraumatisch kanülierbar, erleichternd kam hinzu, dass er in diesem Bereich nur von wenig Pankreasparenchym umkleidet wird.

Zur Induktion der experimentellen nekrotisierenden Pankreatitis war es notwendig, chemische Noxen in das Pankreasgangsystem einzubringen. Im Rahmen der Versuchsanordnung wurde unter Druckmonitoring des Injektionsdrucks streng darauf geachtet, den physiologischen Druck im Pankreasgang von 20-30 mm Hg nicht zu überschreiten<sup>56</sup>. Dies ist von besonderer Bedeutung, da ein Barotrauma bei den Versuchstieren zu einer Schädigung der Pankreasepithelien, vorrangig der zweiten und dritten Ordnung führt. Als Folge daraus treten die applizierten Noxen in das umgebende Pankreasparenchym aus, Resultat ist eine Totalnekrose des betroffenen Parenchymareals, mitunter sogar des ganzen Organs<sup>7</sup>.

Die durch tryptische Autodigestion ausgelöste schwere nekrotisierende Pankreatitis des Menschen stellt sich morphologisch heterogen dar. Nekrosen

bilden hier nur einen Teilaspekt des histologischen Befundes, zusammen mit entzündlichen, ödematösen und hämorrhagischen Arealen<sup>8, 11</sup>. Ergebnisse aus experimentellen Studien, bei denen ein intraduktaler Druck von bis zu 600 mm Hg erzeugt wurde, müssen hinsichtlich ihrer implikatorischen Wertigkeit für die Humanmedizin angezweifelt werden<sup>57, 58, 59</sup>.

Um eine kontrollierte Schädigung des Pankreasparenchyms herbeizuführen, wurde eine Kombination aus Gallensalzen (Natrium-Taurocholat) und Enterokinase appliziert. Ausschließlicher Einsatz von Gallensalzen führt zu einer ödematösen Pankreatitis mit mildem Verlauf<sup>60</sup>. Enterokinase ist eine physiologisch ausschließlich im Duodenum und proximalen Ileum vorkommende Protease, die die vom Pankreas ins Darmlumen sezernierten Proenzyme, insbesondere Trypsinogen, aktiviert. Kommt es zu einer vorzeitigen Aktivierung dieser Proenzyme führt dieses zu einer tryptischen Autodigestion des Pankreas und somit zu einer nekrotisierenden Pankreatitis<sup>61, 62, 63</sup>. Dieser Vorgang wird unter Versuchsbedingungen durch den Zusatz der Enterokinase zum Applikat herbeigeführt. Auf diese Art und Weise wird die Ätiopathogenese der humanen nekrotisierenden Pankreatitis realistischer als bei allen anderen Modellen der experimentellen Pankreatitis simuliert. Dies wird dadurch bestätigt, dass sich in den histologischen Präparaten der Versuchstiere vergleichbare histopathologische Veränderungen finden lassen wie bei der humanen nekrotisierenden Pankreatitis<sup>48,64,65,66,67</sup>. Als solche waren zu finden intrapankreatische Ödeme, Azinusnekrosen, Einblutungen, peripankreatische Fettgewebsnekrosen sowie entzündliche und perivaskuläre Infiltrate.

Als Beweis für die Reproduzierbarkeit des morphologischen Schadens ist die Tatsache zu werten, dass diese histomorphologischen Veränderungen bei allen Versuchstieren unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit nachweisbar waren. Außerdem sind sie Hinweis darauf, dass die CVVH-induzierten Abschwächungen der septischen Verläufe nicht auf eine Verminderung der fokalen histopathologisch objektivierbaren Veränderungen zurückzuführen ist.

Die Modalitäten des experimentellen Modells wurden so gewählt, dass folgende Kriterien erfüllt waren: Die Ausprägung der Pankreatitis wurde so eingestellt, dass sie ohne Therapie einen letalen Spontanverlauf nahm. Sie

unterschied sich von der vorangegangenen Pilotstudie darin, dass ein ausreichend langes therapeutisches Fenster hinsichtlich der Zielparameter Langzeitüberleben und Sepsisprophylaxe gewählt wurde<sup>68</sup>. Der Verlauf war somit nicht obligatorisch letal. Aufgrund der gewählten Zusammensetzung von Natrium-Taurocholat und Enterokinase konnte ein neues Modell der experimentellen nekrotisierenden Pankreatitis etabliert werden. Es unterscheidet sich von den bisher bekannten Pankreatitismodellen dadurch, dass es wie auch bei dem schweren klinischen Verlauf der Pankreatitis zu einer pankreatogenen Sepsis kommt. Dabei wurde die derzeit in der Intensivmedizin gebräuchliche Definition einer Sepsis genutzt und eine Sepsis angenommen, wenn eine in einer Blutkultur nachgewiesene Bakteriämie mit einer streng definierten systemischen Antwort einherging<sup>6</sup>.

#### **4.1 Verbesserungen der Hämodynamik und des Überlebens durch CVVH**

Unter einer streng isovolumetrischen Bilanzierung ließ sich in der Kontrollgruppe ein spontaner Spontanverlauf der pankreatogenen Sepsis beobachten, der zu einer charakteristischen hämodynamischen Antwort führte. Diese erwies sich unter Versuchsbedingungen als reproduzierbar. Die Kreislaufsituation entwickelte sich im Versuchsverlauf zunehmend hyperdynam, bei zunächst physiologischen Vitalparametern kam es zu einer Abnahme der Kompensationsfähigkeit. Im weiteren Verlauf führte dieses Geschehen zu einem protrahierten Kreislaufschock mit konsekutivem Kreislaufversagen mit obligat letalem Ausgang.

Als ursächlich hierfür kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ein massiver intravasaler Volumenmangel bei kapillärem Leck und peripherer Vasodilatation betrachtet werden. Zu erkennen war diese Entwicklung an einem Absinken des zentralen Venendruckes und einem Abfall des totalen peripheren Widerstandes. Kompensatorisch stieg zunächst das Herzzeitvolumen durch eine Erhöhung der Herzfrequenz bei nur wenig sinkendem arteriellem Mitteldruck. In den späteren Phasen konnte der MAD nicht mehr aufrechterhalten werden mit der Folge eines insuffizienten

Kreislaufprofils. Wie aus der Beschreibung der Ergebnisse in Tab. 2 ersichtlich traten diese Veränderungen bei der Mehrheit der Kontrolltiere innerhalb der ersten 24 Stunden auf. Ein Abfall des TPR um 30% war im Median nach 16,7 Stunden zu beobachten.

Dieser charakteristische Verlauf wurde innerhalb der vorliegenden Versuchsreihe durch den Einsatz der CVVH in unterschiedlichen Modalitäten entscheidend verzögert und zum Teil unterbunden.

#### **4.1.1 Hämodynamik**

Zahlreiche klinische Studien, die den Einfluss einer CVVH auf den Verlauf einer schweren Pankreatitis oder anderer sepsisinduzierender Krankheitsbilder untersuchen, berichten übereinstimmend über eine Verbesserung der Hämodynamik und pulmonalen Leistungsfähigkeit bei Einsatz des Verfahrens. Die Aussagekraft dieser Studien ist zumeist durch deren niedrige Evidenzstufe eingeschränkt, da es sich zum größten Teil um nicht kontrollierte, zum Teil retrospektive Studien mit nicht randomisierten Patientenkollektiven handelt, deren Rahmenbedingungen bezüglich der Modalitäten Filtergröße, Filterbeschaffenheit, Filtrationsrate sowie Bilanzierung der Patienten mittels der CVVH nur in den seltensten Fällen miteinander vergleichbar sind. Ein Vergleich des möglichen Therapieerfolges der CVVH in verschiedenen Modalitäten lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht sicher ziehen. Der Verdienst dieser Studien liegt in zum Teil grundlegenden Erkenntnissen, die gewonnen werden konnten. So berichten Gotloib et al. über signifikante Verbesserungen von hämodynamischen und pulmonalen Parametern bei Patienten mit sepsisassoziertem adult respiratory distress syndrome (ARDS) bei denen eine CVVH durchgeführt wurde<sup>45</sup>. Rödel et al. können eine signifikant verbesserte Hämodynamik und darunter einen reduzierten Katecholaminbedarf sowie einen verbesserten Oxygenierungsindex und eine Reduktion metabolischer Entgleisungen nach pädiatrischen herzchirurgischen Eingriffen mit postoperativer verminderter Herzauswurfleistung darstellen<sup>69</sup>. Coraim et al. zeigten eine signifikante

Verbesserung der pulmonalen Funktion bei mit einer CVVH therapierten Patienten, die ein unter anderen intensivmedizinischen Maßnahmen therapierefraktäres ARDS nach cardiochirurgischen Eingriffen entwickelt hatten <sup>70,71</sup>.

Die vorliegende Arbeit konnte beweisen, dass die im Rahmen einer Pankreatitis mit drohender septischer Komplikation eingesetzte CVVH in jeder Therapiegruppe eine hämodynamische Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe bewirken konnte. Bei therapeutisch hämofiltrierten Tieren (Versuchsgruppen 2, 4 und 6) führte der Einsatz der CVVH zumindest passager zu einer Stabilisierung der Hämodynamik. 24 Stunden nach Induktion der Pankreatitis war der TPR in der Versuchsgruppe 3 unverändert zum Ausgangswert, in der Versuchsgruppe 6 sogar leicht gestiegen und nach 36 Stunden in dieser Gruppe noch immer auf dem Niveau des Ausgangswertes.

Vergleichbar mit den Ergebnissen anderer experimenteller Studien war der hämodynamische Verlauf bei der Anwendung der Hoch-Volumen CVVH signifikant stabiler verglichen mit den Versuchsgruppen mit niedrigem Plasmaumsatz (Versuchsgruppen 2, 3, 4 und 5) <sup>52, 72, 73, 74</sup>. Erst 48 Stunden nach Induktion kam es in den Versuchsgruppen 6 und 7 zu einem Abfall des MAD der jedoch gegenüber den Versuchsgruppen 4 und 5 deutlich weniger ausgeprägt war. Ähnliche Beobachtungen konnten von Storck et al. bei Patienten mit septisch induziertem akutem Nierenversagen gemacht werden <sup>51</sup>. Sie konnten eine mit 29,4% signifikant verbesserte Überlebensrate mittels Unterstützung einer pumpengetriebenen CVVH gegenüber einer Überlebensrate von 12,5% bei arteriovenöser pumpenloser CVVH belegen. Diese Überlegenheit wird von den Autoren mit dem um mindestens 15 l / 24 Stunden größeren kumulativen Filtrationsvolumen erklärt.

In der vorliegenden Arbeit zeigten die prophylaktisch vorgenommenen Filtrationen nach 24 Stunden deutlich darstellbare Vorteile gegenüber den therapeutisch indizierten. Dieser Vorteil verringerte sich aber mit zunehmender Therapiedauer und war nicht signifikant.

#### 4.1.2 Überleben

In mehreren retrospektiven oder nicht randomisierten Studien niedriger Evidenzstufe finden sich Anhalte für positive Effekte der CVVH im Rahmen eines Multiorganversagens auf die Senkung der Letalität. Gotloib et al. können in einer retrospektiven Analyse erhebliche Therapieerfolge bei Patienten im septischen Schock befindlichen Intensivpatienten mit Multiorganversagen bei mindestens drei betroffenen Organsystemen belegen. 73% der überlebenden Patienten hatten vor Einsatz der CVVH eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von 97-99%, assoziiert mit einem APACHE II-Score von  $> 30$ <sup>75, 76</sup>. Blinzler et al. berichten über ein Gesamtüberleben von 90% der Patienten nach schwerer nekrotisierender Pankreatitis mit konsekutivem Multiorganversagen, die mit CVVH behandelt wurden<sup>77</sup>. Lee et al. untersuchten den Einfluss von CVVH auf das Langzeitüberleben im Verlauf einer nicht therapierten *S. aureus* Sepsis am Schwein. Die Autoren beobachteten ein signifikant verlängertes Überleben von  $103 \pm 18$  Stunden bei der Verwendung eines 100 kD Hämofilters, der allerdings nicht klinisch eingeführt ist gegenüber  $56 \pm 9$  Stunden bei Verwendung eines 50 kD Filters<sup>78</sup>.

Die Pilotstudie zu der vorliegenden Untersuchung konnte mit prophylaktisch angewandter CVVH ohne Filterwechsel eine signifikant verlängerte Überlebenszeit bei SIRS nach akuter Pankreatitis tierexperimentell am Schwein belegen. Ein definitives Langzeitüberleben konnte jedoch auch in den Therapiegruppen nicht beobachtet werden<sup>78,79</sup>.

## 5 Zusammenfassung

In unserem Gesundheitswesen wird die Sepsis zunehmend als eigenständige Erkrankung erfasst und sowohl als den klinischen Verlauf und die Prognose eines Patienten beherrschend, als auch im Kontext ihrer gravierenden sozialökonomischen Folgen verstanden.

Es wurde mit dieser Arbeit ein möglichst realitätsnahes Modell am Schwein etabliert, um einen septischen Verlauf objektiv abzubilden und die Therapieoption zu prüfen. Um auch die Frühphase einer Sepsis darzustellen, wurde das Modell einer pankreatogenen Sepsis gewählt, da sich mit dem Verschluss der ableitenden Strukturen ein Beginn der in die pankreatogene Sepsis führenden Prozesse definieren ließ.

Die Therapie der hämorrhagisch nekrotisierenden Pankreatitis mit Übergang in eine Sepsis richtet sich bislang symptomatisch nach dem klinischen Verlauf. Die Therapiekonzepte sind multimodal und umfassen sowohl konservative, interventionelle und chirurgische Maßnahmen. Durch eine aggressive Schocktherapie vor allem mit Volumenersatz und Optimierung der Zirkulation konnte die Letalität in der toxischen Frühphase einer Sepsis deutlich gesenkt werden. Bei jedoch weiterbestehender hoher Letalität insgesamt werden intensive Bemühungen unternommen, die Prognose im späteren Verlauf einer Sepsis zu verbessern.

Ansatzpunkt der vorliegenden Arbeit sind Berichte in der Literatur, die eine Abschwächung des septischen Verlaufes durch Eliminierung von Sepsismediatoren postulieren. Ein mögliches und in der Intensivmedizin bei renaler Indikation etabliertes Verfahren ist die CVVH. Aufgrund der biophysikalischen Eigenschaften dieses Verfahrens ist es bei den bekannten Molekülgrößen anzunehmen, dass eine Eliminierung von Mediatoren möglich ist, was einen Einsatz von CVVH bei nichtrenaler Indikation impliziert. In vorliegenden Studien wird zudem eine mögliche Abhängigkeit der Effektivität der Filtration von dem umgesetzten Plasmavolumen dargestellt sowie eine im Verlauf des Gebrauchs nachlassende Effektivität der Filtersysteme durch Adsorptionsvorgänge an der Membran. Weitere Untersuchungen deuten

darauf hin, dass schein frühzeitiger Einsatz der CVVH unabhängig vom Vorliegen eines akuten Nierenversagens günstig auf den Verlauf septischer Krankheitsbilder auswirkt.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit in einem experimentellen Modell am Schwein untersucht, ob die CVVH, in verschiedenen Modalitäten durchgeführt, den septischen Verlauf einer schweren nekrotisierenden Pankreatitis günstig zu beeinflussen vermag. Zielparameter hierbei war ein Langzeitüberleben, welches im Studienprotokoll als Überleben von 60 Stunden nach Induktion definiert war. Als Variablen wurden

- der kontinuierliche Einsatz eines Filtersystems im Vergleich zu einem programmierten Filterwechsel,
- die Filtration mit hohem Volumenumsatz verglichen mit einer niedrigen Filtrationsrate,
- und die prophylaktische Filtration unmittelbar mit der Induktion beginnend gegenüber der therapeutischen Filtration nach klinischer Verschlechterung

bestimmt.

Die Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Verschlechterung der hämodynamischen Parameter im Rahmen der Sepsis wurde durch den Einsatz der CVVH signifikant verzögert. Dieses führte zu einer ebenso signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei hämofiltrierten Tieren. Ein Langzeitüberleben konnte nur in den Gruppen mit programmierten Filterwechseln beobachtet werden. Weiter konnte gezeigt werden, dass die Filtration mit hohem Plasmavolumenumsatz derjenigen mit niedrigem Umsatz signifikant überlegen ist. Des Weiteren ist die prophylaktische Filtration der therapeutischen signifikant überlegen. Eine über den

Beobachtungszeitraum anhaltende Sepsisprävention wurde mit einer Ausnahme nur in Versuchsgruppen mit hohem Filtrationsumsatz beobachtet.

Die systemische Entzündungsreaktion gemessen am CRP-Anstieg im Serum wurde durch die Hämofiltration signifikant abgeschwächt. Die effektivste Kombination war dabei die prophylaktische Filtration mit Filterwechsel und hohem Plasmavolumenumsatz.

Die Leukozytenkonzentration im Serum wurden durch die Hämofiltration in unterschiedlichen Modalitäten nicht signifikant beeinflusst.

Die TAP-Konzentration im Urin wurde durch die Hämofiltration in unterschiedlichen Modalitäten gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant beeinflusst.

Es konnte kein Hinweis für die Filtrierbarkeit von Endotoxin erbracht werden.

Anhand der mittels dieser Studie vorgelegten Ergebnisse kann nachgewiesen werden, dass der Einsatz einer CVVH im Rahmen einer experimentellen pankreatogenen Sepsis einen Überlebenszeitvorteil bringt. Die Wirksamkeit der Filtration wird entscheidend positiv beeinflusst durch einen hohen Plasmaumsatz, einen frühen Therapiebeginn und programmierte Filterwechsel. Die mit der Betriebszeit beobachtete Abnahme der Filtereffizienz ist ein weiterer Hinweis auf den Prozess des „Foulings“.

Mit dieser Studie ist erstmals eine rationale Grundlage geschaffen, die extrarenale Indikation zum Einsatz einer CVVH in kontrollierten klinischen Studien zu prüfen.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

ARDS	adult respiratory distress syndrome	
BE	Base Excess	(mmol/l)
C <sub>a</sub>	Konzentration im abführenden Schenkel	
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium	(mmol/l)
C <sub>f</sub>	Konzentration im Hämofiltrat	
CVVH	Continuierliche veno-venöse Hämofiltration	
C <sub>p</sub>	Konzentration von gelöster Substanz im Plasma	
CRP	C-Reaktives Protein	
C <sub>z</sub>	Konzentration im zuführenden Schenkel	
D	Dalton	
DAD	Diastolischer arterieller Druck	(mmHg)
FI <sub>O<sub>2</sub></sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion	(%)
HF	Herzfrequenz	(n/min)
Hb	Hämoglobin	(g/l)
Ka <sup>+</sup>	Kalium	(mmol/l)
kD	Molekulargewicht	(Dalton x 10 <sup>3</sup> )
MAD	Mittlerer arterieller Druck = (SAD-DAD)/3+DAD	(mmHg)
Mc	Massentransport	
Na <sup>+</sup>	Natrium	(mmol/l)
PAVW	Pulmonalarterieller Verschlussdruck	(mmHg)
PLA <sub>2</sub>	Phospholipase A <sub>2</sub>	
PO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck	(mmHg)
PaCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck	(mmHg)
Q <sub>f</sub>	Filtrationsrate	
SAD	Sytolischer arterieller Druck	(mmHg)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome	
SK	Siebkoefizient	
StHCO <sub>3</sub>	Standardbikarbonatkonzentration	(mmol/l)
TAP	Trypsinogen Activation Peptide	(nmol/l)
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor-α	
TPR	Totaler peripherer Widerstandsindex	(10 <sup>3</sup> · dyn · sec · cm <sup>-5</sup> )
ZVD	Zentralvenöser Druck	(mmHg)

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Situs nach Platzierung eines Katheters im Pankreasgang.....	15
Abbildung 2: Manifestation der Sepsis.....	26
Abbildung 3: Verlauf Mittlerer arterieller Druck.....	28
Abbildung 4: Verlauf Herzfrequenz.....	29
Abbildung 5: Verlauf Herzzeitvolumen.....	29
Abbildung 6: Verlauf peripherer Widerstandsindex.....	30
Abbildung 7: Verlauf zentralvenöser Druck.....	30
Abbildung 8: Verlauf Leukozytenzahl.....	32
Abbildung 9: Verlauf C-Reaktives Protein.....	34
Abbildung10: Darstellung Körpertemperatur.....	35
Abbildung11: Verlauf Endotoxin.....	37
Abbildung12: Verlauf TAP.....	38
Abbildung13: Überlebenskurven nach Induktion der Pankreatitis.....	39
Abbildung14: Überlebensanalyse nach Kaplan Meier.....	40
Gleichung1: Massentransport durch Filtration.....	19
Gleichung2: Siebkoeffizient.....	20
Tabelle 1: Einteilung der Versuchsgruppen.....	17
Tabelle 2: Zusammenfassung der hämodynamischen Paramete.....	31
Tabelle 3: Leukozytenzahlen im Verlauf.....	33

## 8 Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> Kumar A et al. (2006): Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 34: 1589.

<sup>2</sup> Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M (2010) Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BACTERIMIA Study in Intensive Care (BASIC). J Antimicrob Chemother. 65: 1276–85

<sup>3</sup> Schuster HP, Müller-Werdan U (2005): Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen in Sepsis und MODS, Springer Berlin Heidelberg.

<sup>4</sup> Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 29: 1303–1310.

<sup>5</sup> Moerer O, Schmid A, Hofmann M et al. (2002) Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective patient record analysis of resource use. Intensive Care Med. 28: 1440-1446

<sup>6</sup> American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 20: 864-874.

<sup>7</sup> Appelros S, Borgstrom A (1999) Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. Br J Surg. 86: 465-470.

<sup>8</sup> Fayne SD, Barkin JS (1986) Acute pancreatitis: update 1986. Mount Sinai J Med 53: 396-403.

<sup>9</sup> Secknus R, Mössner J (2000) Inzidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland. Chirurg. 71: 249-252.

<sup>10</sup> Bradley E, Allen K (1991) A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. Am J Surg. 161: 19-24.

- <sup>11</sup> Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo CM, Zheng SS, Wong J (1993) Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 166: 262-268.
- <sup>12</sup> Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA (1992) Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 103: 1636-1640.
- <sup>13</sup> Ogawa M (1998) Acute pancreatitis and cytokines: "second attack" by septic complications leads to organ failure. *Pancreas.* 16: 312-315.
- <sup>14</sup> Gebhardt C, Bödeker H, Blinzler L, Kraus D, Hergdt G (1994) Wandel in der Therapie der schweren akuten Pankreatitis. *Chirurg.* 65: 33-41.
- <sup>15</sup> Bone RC (1992) Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA.* 268: 3452-3455.
- <sup>16</sup> Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M (1986) Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. *Gastroenterology.* 91: 433-438.
- <sup>17</sup> Isenmann R, Büchler MW (1994) Infection and acute pancreatitis. *Br J Surg.* 81: 1707-1708.
- <sup>18</sup> Beger HG, Rau B, Isenmann R (2000) Nekrosektomie oder anatomiegerechte Resektion bei akuter Pankreatitis. *Chirurg.* 71: 274-280.
- <sup>19</sup> Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U (1997) Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg.* 21: 130-135.
- <sup>20</sup> Büchler M, Malfertheiner P, Frieß H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, Schlegel P, Friess T, Beger HG (1992) Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology.* 103: 1902-1908.
- <sup>21</sup> De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC (1995) Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis, an analysis of 279 cases. *Gut.* 37: 121-126.
- <sup>22</sup> Isenmann R, Büchler MW (1994) Infection and acute pancreatitis. *Br J Surg.* 81: 1707-1708.
- <sup>23</sup> Bradley E (1989) Antibiotics in acute pancreatitis. Current status and future directions. *Am J Surg.* 158:472-477
- <sup>24</sup> Büchler MW, Uhl W, Beger HG (1993) Complications of acute pancreatitis and their management. *Curr Opin Gen Surg.* 282-286.

- <sup>25</sup> Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL (1992) A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg.* 215:44-56.
- <sup>26</sup> Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ (1985) Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci.* 30: 1005-1018.
- <sup>27</sup> Banks PA (1993) Medical management of acute pancreatitis and complications. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA (Hrsg.). *The Pancreas.* 2<sup>nd</sup> Edition. Raven Press, Ltd., New York. 593-611.
- <sup>28</sup> Beger HG, Bittner R, Büchler M, Hess W, Schmitz JE (1986) Hemodynamic data pattern in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 90: 74-79.
- <sup>29</sup> DiCarlo V, Nespoli A, Chiesa R, Staudacher C, Cristallo M, Bevilacqua G, Staudacher V (1981) hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis. *World J Surg.* 5: 329-339.
- <sup>30</sup> Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG (1995) Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 181:279-288.
- <sup>31</sup> Van den Berghe G et al, Intensive Insulin Therapy in the medical ICU, *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:449-461.
- <sup>32</sup> Beger HG, Isenmann R (1999) Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 79:783-800.
- <sup>33</sup> Larvin M, Chalmers AG, Robinson PJ, McMahon M (1989) Debridement and closed cavity irrigation for the treatment of pancreatic necrosis. *Br J Surg.* 76: 465-471.
- <sup>34</sup> Tsiotos GG, Luque-de Leon E, Søreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerja-Varela Y, Sarr MG (1998) Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper-technique. *Am J Surg.* 175: 91-98.
- <sup>35</sup> Dumont AE, Doubilet H, Mulholland JH (1969) Lymphatic pathway of pancreatic secretion in man. *Ann Surg.* 152: 403-409.
- <sup>36</sup> Sim DN, Duprez A (1966) Anderson MC. Alterations of the lymphatic circulation during acute experimental pancreatitis. *Surgery.* 60: 1175-1182.

- <sup>37</sup> Ranson JHC, Bermann RS (1990) Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 211: 708-716.
- <sup>38</sup> Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthai D, Scheler F (1977) Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr.* 55: 1121-1122.
- <sup>39</sup> Malacrida R, Fritz ME, Genoni M, Spira JC, Suter PM (1988) Verfahren der künstlichen Niere auf der Intensivstation. *Med Klinik.* 83: 832-835.
- <sup>40</sup> Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, Lev A (1984) Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis: Preliminary report. *Crit Care Med.* 12: 997-1000.
- <sup>41</sup> Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, Bloechle C, Fink E, Izbicki JR (1999) Influence of zero-balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. *Ann Surg.* 229: 514-522.
- <sup>42</sup> Gomez A, Wang R, Unruh H, Light RB, Bose D, Chau T, Correa E, Mink S (1990) Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology.* 73: 671-685
- <sup>43</sup> Bellomo R, Tipping P, Boyce N (1993) Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med.* 21: 522-526.
- <sup>44</sup> Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, Wais Z, Jaichenko J, Lev A (1986) Hemofiltration in septic ARDS. The artificial kidney as an artificial endocrine lung. *Resuscitation.* 13: 123-132.
- <sup>45</sup> Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, Wais Z, Lev A (1985) Hemofiltration in severe septic adult respiratory distress syndrome associated with Varicella. *Intensive Care Med.* 11: 319-322
- <sup>46</sup> Barzilay E, Kessler D, Berlot G, Gullo A, Geber D, Ben-Zeev I (1989) Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients. *Crit Care Med.* 17: 634-637.
- <sup>47</sup> Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, Bloechle C, Fink E, Izbicki JR (1999) Influence of zero-balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. *Ann Surg.* 229: 514-522.
- <sup>48</sup> Gebhardt C, Bödeker H, Blinzler L, Kraus D, Hergdt G (1994) Wandel in der Therapie der schweren akuten Pankreatitis. *Chirurg.* 65: 33-41.

- <sup>49</sup> Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, LaGreca G (2000) Effect of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 356: 26-30.
- <sup>50</sup> Ronco C, Tetta C, Lupi A, Galloni E, Bettini MC, Sereni L, Mariano F, DeMartino A, Montrucchio G, Camussi G, LaGreca G (1995) Removal of platelet-activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 23: 99-107.
- <sup>51</sup> Inthorn D, Storck M, Hartl WH, Zimmerer E (1991) Improved survival rate of postoperative renal failure caused by high volume hemofiltration. *Zentralbl Chir*. 116: 961-968.
- <sup>52</sup> Storck M, Hartl WH, Zimmerer E, Inthorn D (1991) Comparison of pump-driven and spontaneous continuous haemofiltration in postoperative acute renal failure. *Lancet*. 337: 452-455.
- <sup>53</sup> Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL (1992) A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*. 215: 44-56.
- <sup>54</sup> Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthai D, Scheler F (1977) Arteriovenous haemofiltration: A new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin. Wochenschr*. 55: 1121-1122.
- <sup>55</sup> Schroedl W (1994) Diagnostische Verwendbarkeit ausgewählter immunologischer Parameter in Seren von Schweinen und Pferden. *Dissertationsarbeit Universität Leipzig*.
- <sup>56</sup> American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 20: 864-874.
- <sup>57</sup> Dumont AE, Doubilet H, Mulholland JH (1969) Lymphatic pathway of pancreatic secretion in man. *Ann Surg*. 152: 403-409.
- <sup>58</sup> Fernandez-Cruz L, Navarro S, Valderrama R, Saenz A, Guarner L, Aparisi L, Espi A, Jaurietta E, Marruecos L, Gener J, De Las Heras G, Perez-Mateo M, Garcia Sabrido JL, Roig J, Carballo F (1994) Acute necrotizing pancreatitis: a multicenter study. *Hepato-Gastroenterol*. 41: 185-189.

- <sup>59</sup> Fernandez-del Castillo C, Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Jehanli A, Patel G, Hermon-Taylor J, Warshaw AL (1992) Generation and possible significance of trypsinogen activation peptides in experimental acute pancreatitis in the rat. *Pancreas*. 7: 263-270.
- <sup>60</sup> Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL (2000) Parenchymnekrose: Infektion und andere Indikationen für Debridement und Drainage. *Chirurg*. 71: 269-27
- <sup>61</sup> Folch E, Salas A, Panes J, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Anderson DC, Navarro S, Pique JM, Fernandez-Cruz L, Closa D (1999) Role of P-selectin and ICAM-1 in pancreatitis-induced lung inflammation in rats: significance of oxidative stress. *Ann Surg*. 230: 792-798.
- <sup>62</sup> Folch E, Salas A, Prats N, Panes J, Pique JM, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Closa D (2000) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and PARS mediate lung P-selectin upregulation in acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med*. 15: 1286-1294.
- <sup>63</sup> Frankenberger M, Pechumer H, Ziegler-Heitbrock HW (1995) Interleukin-10 is upregulated in LPS tolerance. *J Inflamm*. 45: 56-6
- <sup>64</sup> Friess H, Lu Z, Riesle E, Uhl W, Brundler AM, Horvath AL, Gold LI, Korc M, Büchler MW (1998) Enhanced expression of TGF- $\beta$ s and their receptors in human acute pancreatitis. *Ann Surg*. 227:95-104.
- <sup>65</sup> Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, Steer ML (1999) The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury *Gastroenterology*. 116: 694-701.
- <sup>66</sup> Gauldic J, Richards C, Harnish P, Landsdorp P (1987) Interferon  $\alpha$ 2 shares identity with monocyte derived hepatocyte stimulating factor and regulates the acute phase response in liver cells. *Proc Nat Acad Sci USA*. 84:7251-7255.
- <sup>67</sup> Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J (1992) Septic shock: pathogenesis. *Lancet*. 338: 732-736.
- <sup>68</sup> Gloor B, Todd KE, Lane JS, Rigberg DA, Reber HA (1998) Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis in IL-10 knockout mice. *J Surg Res*. 80: 110-114.
- <sup>69</sup> Coraim FJ, Coraim HP, Ebermann R, Stellwag FM (1986) Acute respiratory failure after cardiac surgery: clinical experience with the application of continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 14: 714-718.

- <sup>70</sup> Rödl S, Zobel G, Dacar D, Gamillsscheg A, Berger J, Rigler B (1997) Continuous ultrafiltration or hemofiltration in infants and children with persistent low cardiac output after openheart surgery (Abstr.). Second International Conference on CRRT, San Diego, 1997. *Blood Purif.* 15: 128-129.
- <sup>71</sup> Coraim F, Pongratz-Coraim H, Mauritz W, Ebermann R (1986) Hämofiltration als Therapie des akuten Lungenversagens im kardiogenen Schock. *Anästhesist.* 35: 187-192.
- <sup>72</sup> Cotrell AC, Mehta RL (1992) Cytokine kinetics in septic ARF patients on continuous veno-veno hemodialysis (CVVHD). *J Am Soc Nephrol.* 3: 361-367.
- <sup>73</sup> Becker V (1981). Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Surg.* 5: 303-313.
- <sup>74</sup> Grootendorst AF, Van Bommel EFH, Van Der Hoven B. et al. (1992) High volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig. *J Crit Care.* 7: 67-75.
- <sup>75</sup> Grootendorst AF, Van Bommel EFH, Van Der Hoven B, van Leengoed LA, van Osta AL (1992) High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med.* 18: 235-240.
- <sup>76</sup> Chang RWS, Jacobs S, Lee B (1988) Predicting outcome among intensive care unit patients using computerised trend analysis of daily APACHE II scores corrected for organ system failure. *Intensive Care Med.* 14: 558-566.
- <sup>77</sup> Gotloib L, Shostak A, Lev A, Fudin R, Jaichenko J (1995) Treatment of surgical and non-surgical septic multiple organ failure with bicarbonate hemodialysis and sequential hemofiltration. *Intensive Care Med.* 21: 104-111.
- <sup>78</sup> Blinzler L, Haußer J, Bödeker H., Zaune U, Martin E, Gebhardt C (1991) Conservative treatment of severe necrotizing pancreatitis using early continuous venovenous hemofiltration. *Contrib Nephrol.* 93: 234-236.
- <sup>79</sup> Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR (1998) Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med.* 26: 730-737.

## **9 Danksagung**

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht Hilfe und Unterstützung gehabt hätte.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. J.R. Izbicki für die Überlassung des Themas und für die Betreuung meiner Arbeit danken. Mein herzlichster Dank geht an meinen Betreuer Prof. Dr. med. E. Yekebas, der mir sowohl bei den praktischen Versuchen als auch bei der Auswertung der Daten und dem Schreiben meiner Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein großer Dank geht auch an Dr. med. Henning Ohnesorge, Franziska Stern und Susanne Conrad für ihre Hilfe und Unterstützung beim Erlernen der Fähigkeiten, die Voraussetzung für die Durchführung der Versuche waren. Für die Durchsicht meiner Arbeit und Korrektur der nicht wissenschaftlichen Fehler möchte ich Dipl.-Psych. Cornelia Burchett-Schönknecht danken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie für ihre Geduld, Aufmunterung und Unterstützung in allen Phasen meiner Arbeit danken. Ein ganz besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern, die mir ein Universitätsstudium ermöglicht haben und die mich von je her in jeder Hinsicht unterstützt haben.

Ebenso möchte ich Allen ein Dankeschön aussprechen, die keine namentliche Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## 10 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

- Geburtsdatum: 22.05.1970
- Geburtsort: Hamburg
- Eltern: Hans Peter Meins, Lisa Meins, geb Schultze

### SCHULAUUSBILDUNG

- 1976–1989: Freie Waldorfschule Wandsbek-Farmsen, Hamburg
- 1989: Allgemeine Hochschulreife

### BERUFSAUSBILDUNG

- 1989-1991: Ausbildung zum Geräteelektroniker bei der Deutschen Lufthansa AG
- 1992: Arbeit als Geräteelektroniker bei der Deutschen Lufthansa AG

### ZIVILDienst

- 1993-1995: Johanniter Unfall Hilfe e.V.,  
Ausbildung zum Rettungssanitäter

### HOCHSCHULAUUSBILDUNG

- 1995–2002: Studium der Humanmedizin an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
- September 1997: Physikum
- August 2000: 1. Staatsexamen
- März 2002: 2. Staatsexamen
- April 2001 – März 2002 Praktisches Jahr im Krankenhaus Reinbek, St. Adolf Stift und der Ullevål Universitätsklinik Oslo, Norwegen.
- April 2002: 3. Staatsexamen
- Mai 2002: Approbation als Arzt im Praktikum

### KLINISCHE TÄTIGKEIT

- April 2002: Approbation als Arzt im Praktikum
- Januar 2004: Vollapprobation
- Mai 2009: Facharzt für Anästhesiologie

## **11 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Jan Meins