
Aus den Forschungseinrichtungen für Experimentelle Medizin der
Charité Universitätsmedizin Berlin–Leiter: Hr. Dr. Stefan Nagel

und

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Charité Campus
Virchow und Charité Campus Mitte–Leiterin: Fr. Prof. Dr. Claudia Spies

HABILITATIONSSCHRIFT

***Membrane-Clogging* bei intensivmedizinisch angewandten
Aphereseverfahren: Identifizierung der ätiologischen Trias mit
Strategieentwicklung zur *First-Level* Prävention von Filterblockade
und Gerinnungsaktivierung**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Experimentelle Anästhesie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der Charité–
Universitätsmedizin Berlin der Humboldt Universität und der Freien Universität zu
Berlin

von

Frau Dr. med. vet. Juliane Katharina Unger
geboren am 04.02.1966 in Berlin

Dekan:

Prof. Dr. med. Martin Paul

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
2.	Einführung in den theoretischen Hintergrund	5
2.1.	Apheresetechnologie	5
2.2.	Nierenersatzverfahren und Plasmapherese	5
2.3.	Extrakorporale Detoxifikation bei Multiorganversagen und Sepsis	7
2.4.	Leberunterstützungssysteme	9
2.5.	Systemclearance	10
3.	Problemstellungen in der Apherese	10
3.1.	Clearancesteigerung in der Intensivmedizin	10
3.2.	Biokompatibilität	11
3.2.1.	<i>Gerinnungsaktivierung</i>	13
3.2.2.	<i>Hämolyse</i>	14
3.2.3.	<i>Biokompatibilität im Kontext mit der Gesamtanwendung</i>	15
3.3.	Zusammenfassung des aktuellen Stands der Technik für die intensivmedizinisch eingesetzte Apheresetechnologie	17
4.	Hinterfragung der Argumentationskette pro <i>Membrane-Clotting</i> als <i>State of the Art</i>	19
5.	Eigene Arbeiten	21
5.1.	Modelletablierung (<i>in vitro</i> System)	21
	Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Rossaint R. Influence of different heparin concentrations on the results of in vitro investigations in plasmaseparation technology using capillary membrane filters. Artif Organs: 27(7) 649-57, 2003	
5.2.	Neu identifizierte Problempunkte	24
5.2.1.	Problempunkt „Erythrozytenaggregation“	24
	Unger JK, Horn NA, Kashefi A, Blumberg A, Klosterhalfen B, Rossaint R. The influence of hypoalbuminemia on maximal flow rates and transmembrane pressure during plasmapheresis - an <i>in vitro</i> study. Blood Purificat: 19(4) 408-16, 2001	

	27
5.2.2. Problempunkt „Strömungsbedingungen in der Kapillarmembran“	
<i>Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Rossaint R. Maximal flow rates and sieving coefficients in different plasmafilters: effects of increased membrane surfaces and effective length under standardized in vitro conditions. J Clin Apheresis: 17(4) 190-8, 2002</i>	
5.3. Ansätze zur Problemlösung	31
5.3.1. Lösungsansatz zum Problempunkt „Strömungsbedingungen in der Kapillarmembran“	31
<i>Unger JK, Janssen VR, Kashefi A, Haltern C, Klosterhalfen B, Fischer Y, Gressner AM, Rossaint R. Enhancing filtration rates by the use of blood flow around the capillaries of plasmafilters: an in vitro study. Int J Artif Organs: 24(11) 821-31, 2001</i>	
<i>Haltern C, Kirschfink M, Rossaint R, Unger JK. Impact of inverse plasma filtration on complement activation in porcine blood. Artif Organs: 29(4) 306-12, 2005</i>	
5.3.2. Lösungsansatz zum Problempunkt „Erythrozytenaggregation“	35
5.3.2.1. In vitro Studie	35
<i>Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Gressner A, Grosse-Siestrup C, Groneberg DA, Rossaint R. Albumin and hydroxyethyl starch 130 kDa/0.4 improve filter clearance and haemocompatibility in haemo- and plasmafiltration - an in vitro study. Nephrol Dial Transpl: 20(9) 1922-31, 2005</i>	
5.3.2.2. In vivo Studie zur Überprüfung der in vitro Resultate des Lösungsansatzes zur Erythrozytenaggregation	39
<i>Unger JK, Haltern C, Kobela JB, Francis R, Rossaint R, Grosse-Siestrup C. HES130kDa/0.4 and albumin improve CVVH-biocompatibility while gelatin and HES200/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. Shock 25:533-45; 2006</i>	
5.3.3. Lösungsansatz zu Problempunkt „Hohe netto-Filtration und Hämokonzentration“	43
<i>Unger JK, Haltern C, Portz B, Dohmen B, Gressner A, Rossaint R. Relation of haemofilter type to venous catheter resistance is crucial for filtration performance and haemocompatibility in CVVH – an in vitro study. Nephrol Dial Transpl 2006, Epub ahead</i>	
5.3.4. Lösungsansatz zum Problempunkt „Übertragung experimenteller Ergebnisse in die Klinik“	48
<i>Unger JK, Lemke AJ, Grosse-Siestrup C. Thermography as potential real-time technique to assess changes in flow distribution in hemofiltration. Kidney Int: 69:520-25, 2006</i>	
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	52
7. Literatur	55
8. Danksagung	63
9. Abkürzungen	64

1. Einleitung

Heute finden die konvektionsbasierten Aphereseverfahren neben ihren ursprünglichen Indikationen bei chronischen Erkrankungen zunehmenden Einsatz in der Intensivmedizin. Während bei den chronisch angewendeten Verfahren die Langzeitbiokompatibilitätsansprüche zunehmend in den Vordergrund gerückt sind, stellt sich beim Intensivpatienten ein anderweitiges Anforderungsprofil dar. Vor allem die immundefiziente Ausgangssituation mit erhöhtem Risiko Katheter assoziierter, nosokomialer Infektionen und die häufig schwere Dysregulierung der Hämostase führen zu ungünstigen Nutzen/Risiko-Bilanzen. Als Folge resultieren ein so spät wie möglich angesetzter Therapiebeginn mit allen Einschränkungen der therapeutischen Effizienz für den Gesamtkrankheitsverlauf sowie eine Einschränkung der potentiell möglichen Indikationsgebiete der diversen Verfahren. Vor allem die Blockade der Filterkapillaren durch das so genannte „Clotting“ führt in der Intensivmedizin immer wieder zur unzureichenden Aphereseeffizienz, kurzen Filterstandzeiten und Blutungskomplikationen, welche durch die erforderliche, Apherese-begleitende Antikoagulation ausgelöst werden.

Divergente Studienergebnisse von repetitiv getesteten, alternierenden Antikoagulationsregimen konnten - trotz partieller Fortschritte Richtung lokaler Citratantikoagulation - das Hauptrisiko der unkontrollierbaren Blutungskomplikationen bei therapeutisch und finanziell tragbaren Filterstandzeiten genauso wenig beheben, wie die Fortschritte in der Biokompatibilitätsforschung mit Entwicklung gut verträglicher Polymer-Membranen.

Die hier vorgestellte Arbeit umfasst eine systematische Analyse möglicher Handhabungs-Fehlerquellen im Gesamtmanagement der intensivmedizinisch eingesetzten Aphereseverfahren. Diese Fehlerquellensuche stützt sich auf experimentelle *in vitro* und *in vivo* Arbeiten. Im Folgenden wird gezeigt, dass sehr viel mehr Faktoren zur Filterkapillarblockade beitragen als bislang berücksichtigt. Dabei verschiebt sich das komplikationsbehaftete Ausmaß einer diffusen Gerinnungsaktivierung durch den Filter von der Kategorie „Ursache“ in die Ebene der „Konsequenz“ einer Filterkapillarblockade. Die im Rahmen einer ätiologischen Trias der Filterblockade identifizierten Schlüsselfaktoren werden dargestellt und spezifisch resultierende Vermeidungsstrategien diskutiert.

2. Einführung in den theoretischen Hintergrund

2.1. Apheresetechnologie

Der Begriff Apherese stammt vom griechischen „Apharesis“, entfernen, wegnehmen, absondern, trennen, entziehen, und wird in der Medizin für die Abtrennung von Zellen aus dem Blut und damit Separation der zellulären Blutbestandteile vom Plasma verwendet.

Zu diesem Zweck können entweder Zentrifugen oder Membransysteme eingesetzt werden. Zentrifugen bieten zusätzlich zur Trennung von Blutzellen und Plasma v.a. die Separation definierter Blutzellfraktionen. Letzteres hat dazu geführt, dass die Zentrifugensysteme bei der Herstellung von Blutprodukten eine führende Rolle übernommen haben. [Minchella et al 2001; Moog et al 2003]

Membranen dahingegen ermöglichen über den Bereich der Verfahrenstechnologie die Option, zuzüglich zur Abtrennung der Blutzellen auch das Plasma in seine einzelnen molekularen Fraktionen aufzuteilen. So werden kontinuierlich neue Polymermembranen entwickelt, die sich durch die Variation von Oberflächenstruktur und –Ladung, Verteilung der Membranporen sowie deren *cut-off* unterscheiden. Dies bietet Optionen, das Plasma in seine Bestandteile aufzuteilen und zwar in Abhängigkeit von Molekulargrößen und –Strukturen sowie durch molekulare Charakteristika wie Hydro- oder Lipophilie. Als Konsequenz dieser verfahrenstechnischen Möglichkeiten, erweitern sich die potentiellen Indikationsgebiete für die Kapillarmembrangestützte- Apheresetechnologie. [Uhlenbusch-Kröwer et al 2004; Bambauer 1997]

2.2. Nierenersatzverfahren und Plasmapherese

Die Nierenersatzverfahren haben in ihrer langen Entwicklung die umfangreichsten Modifikationen und Variationen erfahren, was nach Einführung der Hohlfaserkapillarmembranen primär auf dem Sektor der Sieb- und Biokompatibilitätscharakteristika erfolgte. Die Plasmapherese ist ein lange bekanntes Verfahren zur Entfernung „toxischer“ makromolekularer Substanzen. Indikationsgebiete sind vor allem chronische Autoimmunerkrankungen sowie Diät- und Medikationsresistente Hyperlipidämien [Pineda 1986; Hart GK, part 2 1990; Yeh et al 1999; Wenzel et al 2003; Morelli et al 2005]. Während die Zentrifugen-basierte Plasmagewinnung v.a. in Blutbanken zum Einsatz kommt, haben die Kapillarmembransysteme Einzug in die Intensivmedizin gehalten. [Hart GK, part 1+ 2 1990; Zobel et al 1994; Menichella et al 2001; Samtleben et al 2001; Carcillo & Kellum 2002, Moog et al 2003]

Abbildung 1 gibt einen kurzen Überblick über die heute häufigsten, routinemäßig eingesetzten Varianten unter Berücksichtigung der jeweiligen Art des transmembranären

Stofftransportes. In allen Verfahren werden überwiegend Hohlfasermembranmodule eingesetzt. Flachmembransysteme sind nur noch vereinzelt anzutreffen.

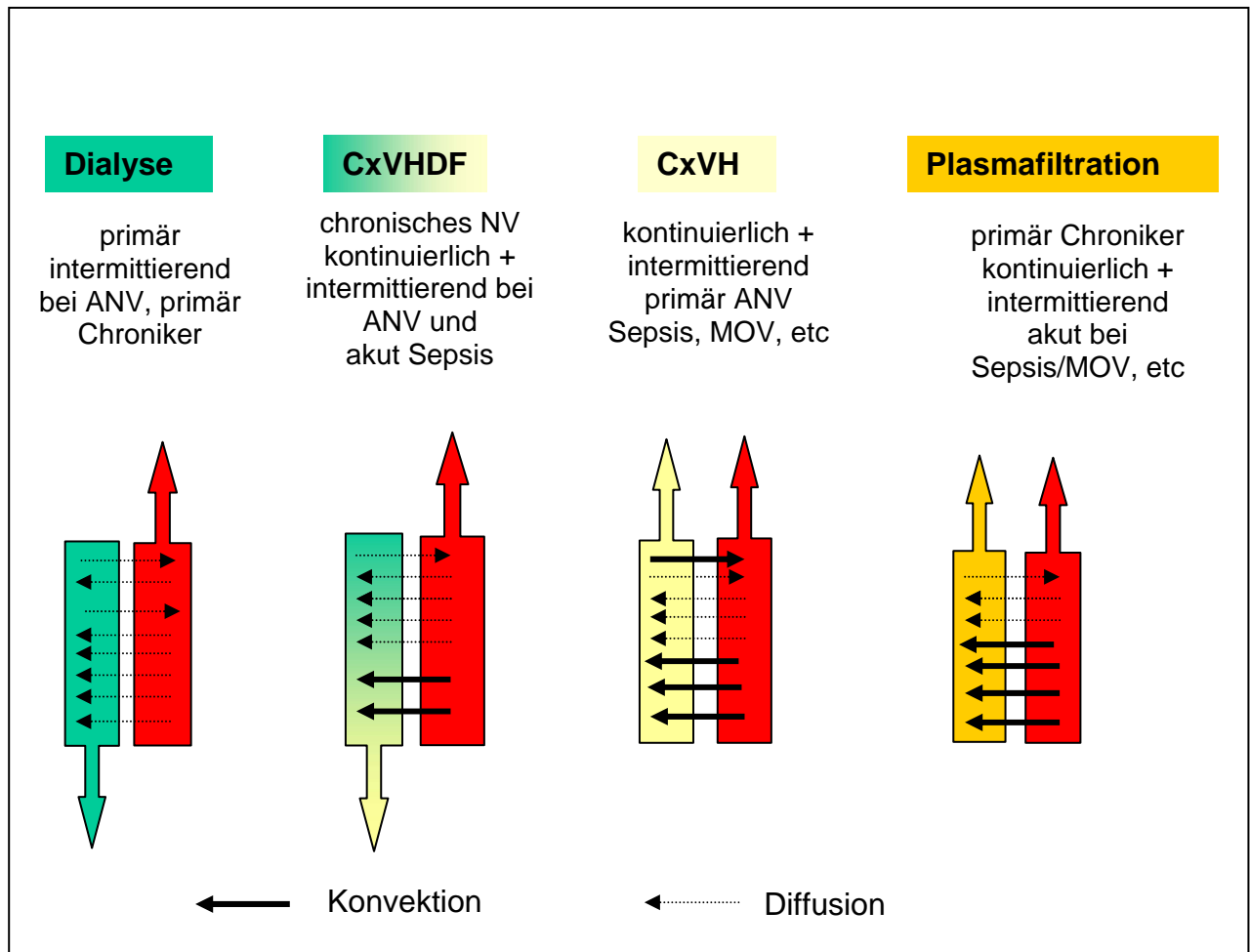


Abb. 1A: Prinzipien des transmembranären Stofftransportes bei den verschiedenen Apheresefiltern für Nierenersatzverfahren und Plasmafiltration

Der rote Pfeil simuliert das Blutkompartiment, also den intrakapillären Bereich der Hohlfasermembranfilter, die gelb/grünen Pfeile stehen für den extrakapillären Raum, das Filtrat-/Dialysatkompartiment

ANV: Akutes Nierenversagen, NV: Nierenversagen; MOV: Multiorganversagen; C: continuous; x steht für den blutliefernden Gefäßzugang also A von arteriell/arterial oder V von veno/veno; V steht für den Blutrückführenden Gefäßzugang, welcher bei Aphereseverfahren immer venös ist; H steht für Hämofiltration, HDF: Hämodiafiltration, was die Kombination von Dialyse und ausgeprägter Ultrafiltration über die Membran bedeutet

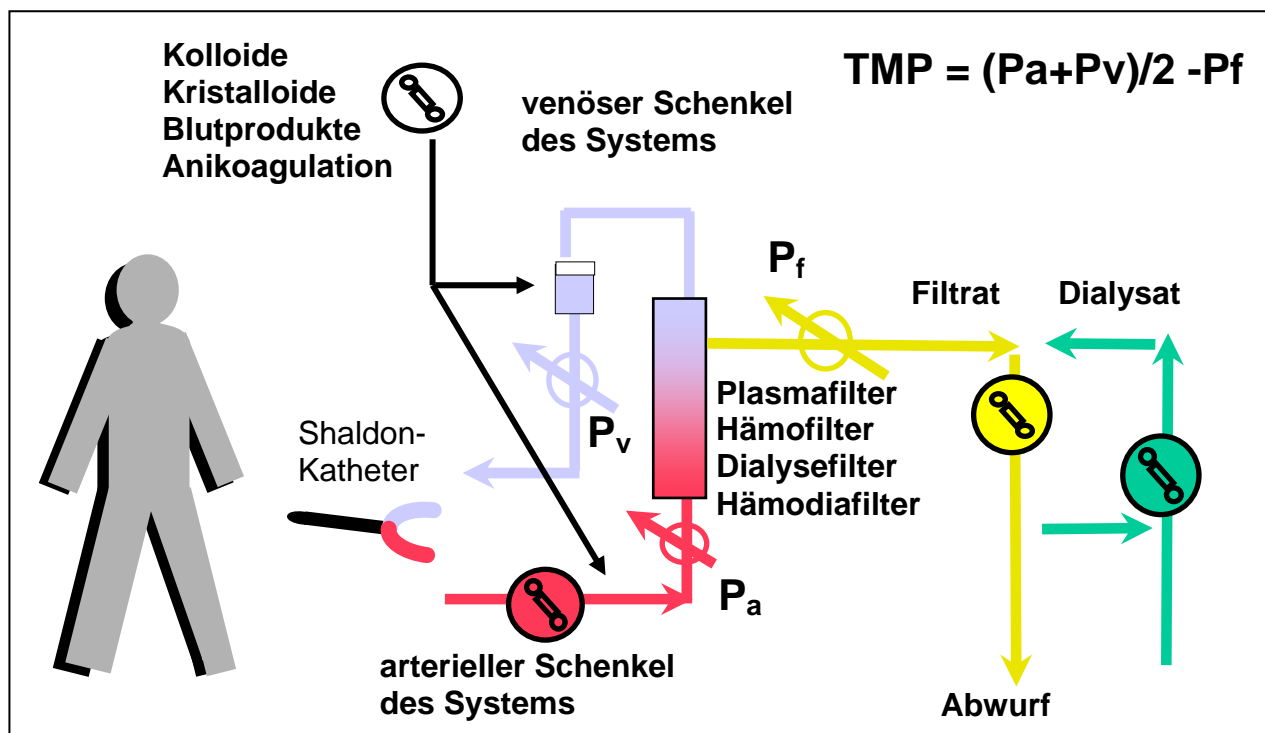


Abb. 1B: Gesamtkreislauf eines Apheresesystems mit Angabe klinisch und experimentell durchgeführten Druckmessungen im System.

P_a : arterieller Druck (induziert durch den Strömungswiderstand von Filter und nachgeschalteten Systembestandteilen); P_v : venöser Druck (induziert durch den Strömungswiderstand von rückführenden Blutschläuchen, postdilutorisch zugeführten Ersatzlösungen, Shaldon-Katheter, zentralvenösen Druck und Höhenunterschied zwischen Patient und Filter); P_f : Filtratdruck (Druck, der sich innerhalb des Filtratkompartiments aufbaut als Resultante von netto Filtration über die Membran und eingestellter Förderate der Filtratpumpe); TMP: transmembranärer Druck (Resultante aus allen anderen „Systemdrücken“)

2.3. Extrakorporale Detoxifikation bei Multiorganversagen und Sepsis

Die verfahrenstechnische Weiterentwicklung der Membranherstellung führt zur Option, über eine Variation von Adsorptionscharakteristika sowie unterschiedliche Membran *cut-offs*, gezielt Toxine und inflammatorische Mediatoren aus dem Patientenblut zu entfernen. In diesem Kontext haben sowohl Plasmafilter als auch die ursprünglich zum Nierenersatz entwickelten Membrantypen zunehmend ihren Weg in die extrakorporale Detoxifikation bei Sepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Multiorganversagen (MOV) gefunden [Bellomo et al 2005]. Hierbei sind v.a. die neuen Membrantypen mit einem an die

Zielstellung adaptiertem Siebverhalten und zusätzlichen Adsorbersystemen zur Elimination von Mediatoren und Endotoxinen die zentralen Forschungsthemen [Uchino et al 2002; Heering et al 2003; Morgera et al 2003; Berdat et al 2004; Winchester et al 2004; Morgera et al 2004; Mariano et al 2005]. Die Inzidenz des septischen Schocks in Krankenhäusern wird mit 3-7% beschrieben [Pittet et al 1995; Rangel-Frausto et al 1995; Janssens & Graf 2004]. Die Letalität liegt bei ca. 50% [Friedmann et al 1998; Annane et al 2003]. Der hämorrhagische Schock ist neben der Frühmortalität durch verzögerte Todesfälle gekennzeichnet, was vor dem Hintergrund SIRS und MOV zu einer Gesamtletalität dieser Schockform von 30% führt. Auch als Spätkomplikation des ansonsten routinemäßig eingesetzten Kardio-Pulmonalen-Bypass by Herzoperationen führt die einem SIRS folgende Immundefizienz zu Sepsis und MOV und erhöht damit die Anzahl der letalen Komplikationen in diesem Gebiet ganz wesentlich [Partrick et al 1999].

Neben den Modifikationen im Siebverhalten der Membranen (Elimination mittelgroßer Moleküle) wurde auch bezüglich der Gesamt-Systemkonfigurationen variiert [Falkenhagen et al 1999; Mitzner et al 2001; Sauer et al 2002; Rifai et al 2003; Formica et al 2003]. Neben der klassisch offenen Systemführung mit Verwurf des Filtrates im Austausch gegen Volumenersatzmittel gibt es eine Reihe von extrakorporalen Detoxifikationssystemen, die auf dem Prinzip eines Haupt- und Sekundärkreislaufes mit Aufreinigung des Filtrats beruht. [Hughes & Williams 1993; Reeves et al 1999; Mitzner et al 2001; Napolitano 2001; Sauer et al 2002; Sauer et al 2003; Gerlach et al 2001, Nalesso 2005].

Abbildung 2 zeigt schematisch die häufigsten Systemkonfigurationen, in denen Apheresefilter in der Intensivmedizin zum Einsatz kommen.

Damit fungieren Plasma- und Hämofilter heute in vielen extrakorporalen Verfahren „nur noch“ als Immunbarriere oder zur Verbesserung der Biokompatibilität zwischen dem Vollblut des Patienten und einem Sekundärkreislauf zur weiteren „Aufbereitung“ des Plasmas-/Ultrafiltrates mittels spezifischer Zweitfilter, Adsorber oder Zellbioreaktoren.

Eine besondere Form extrakorporaler Detoxifikationssysteme beruht auf der Albumin-Gegenstrom-Dialyse, welche es ermöglicht, lipophile Substanzen trotz kleiner Membran *cut-offs* zu entfernen [Sorkine et al 2001; Mitzner et al 2001; Sauer et al 2003]. Letzteres birgt eine geringere Hämolysegefahr als die Plasmafiltration und ermöglicht aufgrund des Dialyseprinzips bereits heute höhere Clearanceraten als die rein konvektiven Verfahren.

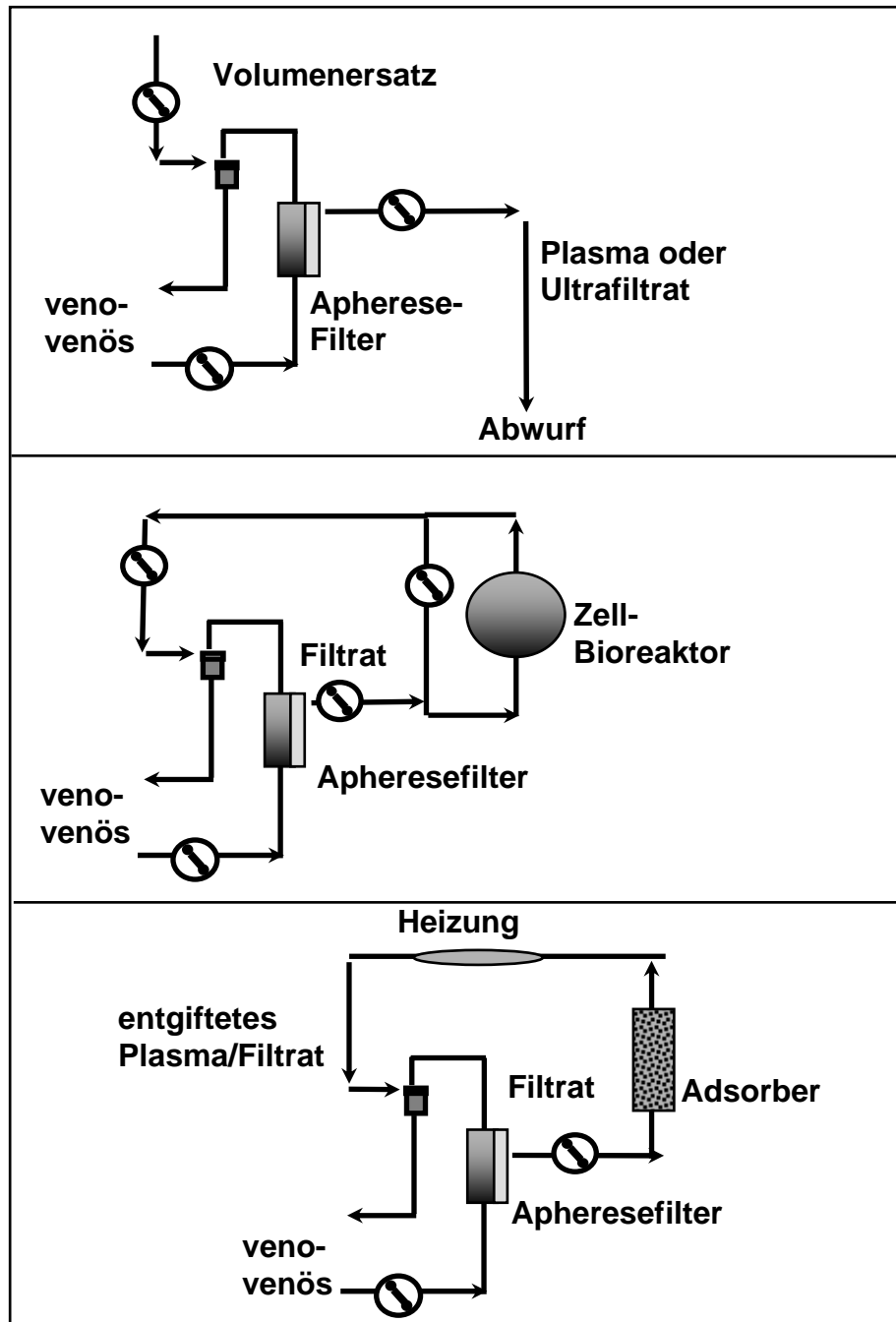


Abb. 2: Verschiedene Variationen der intensivmedizinisch angewandten Aphereseverfahren, welche einzeln oder in verschiedenen Kombinationen zum Einsatz kommen (z.B. *high volume exchange* bei Sepsis, Zellbioreaktor und/oder Adsorber, Adsorber und Dialyse)

2.4. Leberunterstützungssysteme

Die extrakorporale Leberunterstützung ist eines der neueren Indikationsgebiete in der Intensivmedizin für die Plasmafiltration [Ho et al 2002]. Hier wurde die Plasmafiltration aus Biokompatibilitätsgründen als Barriere für die zelluläre Immunantwort auf Adsorber und Zellkulturen in Form eines Primärkreislaufs in verschiedenste Entgiftungssysteme integriert

[Bornemann et al 1996; Gleissner et al 1997]. Die für die Leberunterstützung überwiegende Wahl der Plasmafiltration im Primärkreislauf beruht auf der Problematik, dass diverse Toxine sowie endogene und xenogene Substanzen aufgrund ihrer Lipophilie nicht die hydrophilen Membranen der Dialysatoren und Hämofilter passieren können [Meyer et al 2005]. Plasmafiltrationsmembranen dahingegen erlauben die Passage aller nicht zellulären Blutbestandteile. Dennoch finden sich auch einzelne Leberunterstützungssysteme, in denen der Primärkreislauf auf einem Filtersystem mit geringerem *cut-off* basiert [Riordan & Williams 1997; Horn et al 1999; Falkenhagen et al 1999; Rifai et al 2003; Mitzner et al 2001].

2.5. Systemclearance

Wann immer eine Organfunktion durch ein künstliches System ersetzt werden soll, stellt sich die Frage nach der Leistung des Organersatzes. Aus der Nierenersatztherapie kommen ausreichend klinische Daten, welche die Bedeutung adäquater Clearanceleistungen untermauern. Der aktuelle Stand der Kenntnis bewegt sich meinungsbildend in Richtung hoher Clearance [Francisco & Pinera 2006; Ronco et al 2000].

Für die Anwendungsbereiche des akuten Leberversagens und Sepsis/SIRS liegen bislang weder aus experimentellen noch aus klinischen Studien klare Resultate für die benötigte Clearance vor [Horn et al 1999; Mitzner et al 2001; Wigg & Padbury 2005; Evenepoel et al 2005; Ronco & Bellomo 2002]. Derzeit überwiegt auch hier die Meinung, dass hohe Clearanceraten für die proinflammatorischen Mediatoren anzustreben sind [Ronco et al 2001; Honore & Joannes-Boyau 2004; Ratanarat et al 2005, Vaslaki et al 2005]. Objektiv betrachtet, muss jedoch eingeräumt werden, dass sich diese Frage erst beantworten lässt, wenn im Primärkreislauf ohne Biokompatibilitätseinbußen auch entsprechend hohe netto-Filtratflüsse erzielt und damit klinisch erprobt werden können.

3. Problemstellungen in der Apherese

3.1. Clearancesssteigerung in der Intensivmedizin

Die extrakorporale Leberunterstützung ist das Verfahren, bei dem die bisher mangelhafte Clearance voraussichtlich das größte Problem darstellt (Abbildung 3). Zwar wurde über mehrere Dekaden intensiv an der Entwicklung und Optimierung von Zellkulturbioreaktoren und Perfusionsmonitoren gearbeitet [Takabatake et al 1991; Koebe et al 1994; Gerlach 1996; Riordan & Williams 1997; Kamohara et al 1998; Riordan et al 1998; Ijima et al 1998; Obermayer et al 2001; Kobayashi et al 2001; Allen & Bhatia 2002; Chamuleau et al 2005; Gerlach 2005]. Es wurde jedoch der Aspekt außer Acht gelassen, dass die Standard-

Plasma- und Hämofilter mit ihrem *low-flow* Prinzip aus der Therapie chronischer erkrankter Patienten und hämodynamisch instabiler Intensivpatienten nicht die netto-Filtrationsleistung für Plasma/Ultrafiltrat erzielen, die notwendig wären, um die Leberclearance nachzuahmen.

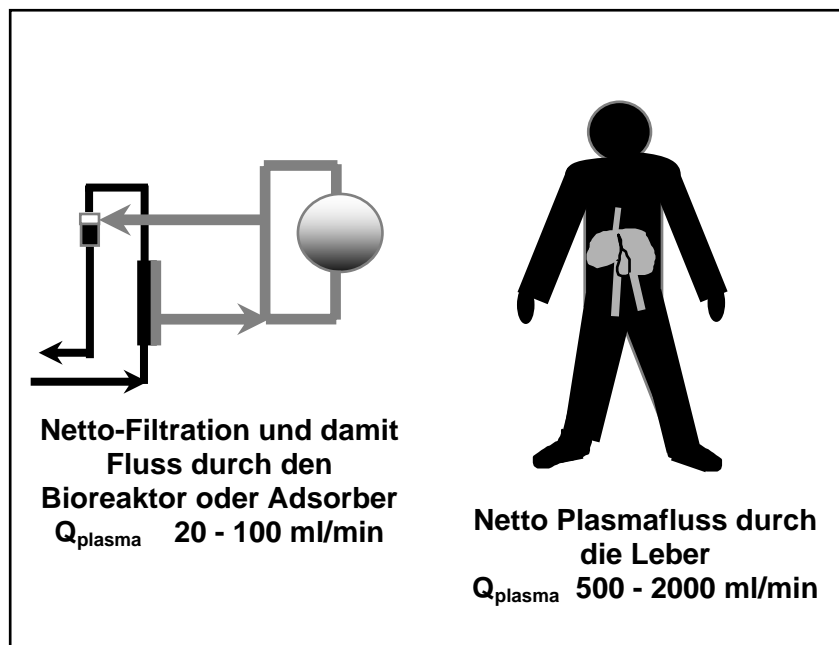


Abb: 3: Unterschiede in der Clearance im Leberunterstützungssystem versus *in vivo* Situation

Abgesehen von viel zu niedrigen Flussraten erschwert die veno-venöse Systemführung bei der extrakorporalen Leberunterstützung das Erreichen des angestrebten Zieles, da im Gegensatz zur Leber keine porto-venöse Clearance möglich ist. Auf diese Weise werden die Organparenchyme zu einer Art „Primäradsorber“ von Toxinen, Xenobiotika und Stoffwechselfysregulierungen, was letztlich wesentlich an der Entwicklung des Multiorganversagens und/oder des Hepato-pulmonalen Syndroms mitbeteiligt ist. Die veno-venös geschalteten Detoxifikationssysteme können also nur als „Sekundäradsorber“ fungieren, wodurch ihre Effizienz von vorne herein bereits stark begrenzt ist.

3.2. Biokompatibilität

Vor allem an die Bioverträglichkeit der verwendeten Membranoberflächen sind hohe Anforderungen zu stellen. Diese ist definiert als biologisch inertes Verhalten eines Fremdmaterials nach dessen Implantation oder in einem extrakorporalen Kreislauf [Wetzels et al 1986]. Bei Materialien, die ausschließlich in extrakorporalen Kreislaufsystemen verwendet werden, wie es bei Häm- und Plasmafiltern der Fall ist, spielen dabei

Wechselwirkungen zwischen Fremdoberfläche und Blut bzw. dessen Bestandteilen die wichtigste Rolle [Pineda et al 1986]. Die Klassifizierung eines Materials als „uneingeschränkt bioverträglich“ ist somit nur möglich, wenn dieses keinerlei Reaktionen auslöst, sog. „No-Definition“, wie in Tabelle 1 aufgelistet [Bruck 1973; Klinkmann et al 1984].

Tab. 1: „No“-Definition der Biokompatibilität nach BRUCK [1973]

1.	Keine Thrombenbildung
2.	Keine Zerstörung von Blutzellen
3.	Keine Veränderung von Plasmaproteinen
4.	Keine Beeinflussung von Immunzellen
5.	Keine Inaktivierung oder Aktivierung von Enzymen
6.	Keine Beeinflussung der Elektrolyte
7.	Kein schädlicher Einfluss auf das umgebende Gewebe
8.	Keine karzinogenen, mutagenen, toxischen und allergischen Reaktionen

Zwar kommen die mittlerweile auf dem Markt befindlichen Membranen diesen Forderungen in vielen Punkten nahe, können sie aber nicht komplett erfüllen. Besonders biokompatibel sind die derzeit überwiegend verwendeten synthetischen Membranen. Sie bestehen aus synthetischen Polymeren wie Polypropylen, Polyethylen, Polycarbonat etc. Trotz deren guter Bioverträglichkeit werden bei den Filtrationsprozessen auch bei Verwendung dieser Membranmaterialien in unterschiedlichem Maße das Komplementsystem, das Immunsystem und verschiedene Blutzellen aktiviert [Ansorge et al 1993; Baurmeister et al 1991; Vienken Baurmeister 1987]. Des weiteren können die zur Membranbehandlung verwendeten oberflächenaktiven Substanzen – z.B. Polyethylenglycolglycerin, Polyvinylpyrrolidon –, die dazu dienen die hydrophoben Membranen überhaupt benetzbar zu machen, selbst toxisch sein oder bei Kontakt mit Blut unerwünschte Reaktionen auslösen und müssen vor dem klinischen Einsatz durch intensives Spülen möglichst entfernt werden [Lysaght et al 1988]. Neben dem Material selbst sowie der Oberflächenbehandlung sind für die Biokompatibilität in besonderem Maße die Oberflächenstruktur und die Porengröße sowie deren Beschaffenheit von Bedeutung [Clark et al 1999; Dorson 1984].

Grundsätzlich kommt es bei jedem Kontakt von Blut mit Fremdoberflächen zu Wechselwirkungen, die im weiteren Verlauf zur Bildung von Thromben führen. Verantwortlich hierfür sind Adsorptionsvorgänge, die unter Erniedrigung der Oberflächenspannung stattfinden. Die Adsorption von Proteinen kann durch kovalente oder durch nicht-kovalente Bindungen bzw. Wechselwirkungen erfolgen. Aufgrund der niedrigeren Oberflächenenergie

kommt es an glatten Oberflächen zu einer geringeren Adsorption [Wetzels et al 1986]. Besonders ausgeprägte und meist irreversible Adsorptionsvorgänge finden an hydrophoben Oberflächen statt, wohingegen an hydrophilen Oberflächen vor allem reversible Bindungen ausgebildet werden [Forbes 1981]. Häufig finden auch Austauschvorgänge statt, in denen Proteine mit geringerer Adsorptionsneigung von solchen mit höherer Adsorptionsneigung kompetitiv verdrängt werden [Forbes et al 1981; Kuwahara et al 1989]. Bei Kontakt des Blutes mit der künstlichen Oberfläche bildet sich durch Adsorption verschiedenster Proteine zunächst eine Proteinschicht aus, deren Beschaffenheit von verschiedenen Faktoren abhängt (siehe Tabelle [Birk et al 1995; Robertson & Zydney 1987; Bambauer 1997]).

Tab. 2: Faktoren, welche die Adsorption von Proteinen und Zellen an einer Fremdoberfläche beeinflussen, nach BAMBAUER [1997].

1.	Mechanische Beschaffenheit der Oberfläche
2.	Oberflächenspannung
3.	Grad der Hydrophilie / Hydrophobie der Oberfläche
4.	Elektrische Ladung der Oberfläche
5.	Strömungsbedingungen
6.	pH-Wert des Blutes
7.	Proteinzusammensetzung / Proteinkonzentration

3.2.1. Gerinnungsaktivierung

Im Zuge der Adsorption von Proteinen aus dem Blut kommt es auch zu deren Aktivierung. Das bedeutet, dass die verschiedenen Kaskadensysteme (Gerinnungs- und Komplementsystem sowie Kinin- und Fibrinolyse-System) des Blutes an Fremdoberflächen aktiviert werden [McLeod et al 1983; Gardinali et al 1986; Wood & Jacobs 1986; Jahns et al 1993, Mollnes 1997; Shiga et al 1998; Fadul et al 1998; Renaux et al 1999]. Im weiteren Verlauf kommt es zur Adhäsion und Aktivierung von Blutzellen mit Freisetzung von Mediatoren und thrombogenen Substanzen [Chandy & Sharma 1983; Haag-Weber et al 1989].

Für eine Thrombenbildung entscheidend ist vor allem die Adhäsion von Thrombozyten, die ebenfalls an hydrophoben Oberflächen ausgeprägter ist als an hydrophilen [Hunt et al 1997; Lee & Lee 1998; Hancock et al 2000]. Sie wird durch den Kohlehydratanteil adsorbierter

Proteine, aber auch durch die Anwesenheit von Fettsäuren und oberflächengeladenen Gruppen verstärkt und ist vermehrt an rauen Oberflächen zu beobachten [Zingg et al 1982]. Begünstigt wird die Thrombozytenadhäsion durch gegebenenfalls an der Oberfläche vorhandene Luft- oder Gasbläschen, welche wiederum vor allem an rauen Oberflächen auftreten [Thorsen et al 1993]. Der Thrombozytenadhäsion folgt deren Aktivierung und im weiteren Verlauf die Aggregation. Im Gegensatz zur Thrombozytenadhäsion ist die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems an hydrophoben Oberflächen eher gering [Hunt et al 1997; Groth et al 1997]. Eine Reihe von Wechselwirkungen zwischen Gerinnungssystem und Thrombozytenaktivierung führen im Sinne von „*positiv feed back*“ – Interaktionen zu einer Verstärkung der Thrombenbildung [Elam & Nygren 1992].

Auch andere Blutzellen adhären an Fremdoberflächen und auch hier wird die Adhäsion durch Interaktionen mit den initial adsorbierten Proteinen verstärkt [Cheung et al 1991]. Unter den Leukozyten zeigen Monozyten sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten die höchste Adhäsionsneigung [Schäfer et al 1987]. Der Adhäsionsvorgang löst die Aktivierung der Leukozyten aus, so dass es im weiteren Verlauf zur Degranulierung kommt. Dadurch werden verschiedene Mediatoren und andere Substanzen freigesetzt, die z.B. allergische Reaktionen auslösen, das Gerinnungs- und Komplementsystem aktivieren oder die Freisetzung weiterer Mediatoren stimulieren können [Haag-Weber et al 1989; Falkenhagen et al 1989; Sundaram et al 1996]. Je nach chemischer Beschaffenheit der Membran sind diese Reaktionen unterschiedlich stark ausgeprägt.

3.2.2. Hämolyse

Erythrozyten können ebenfalls an Fremdoberflächen adhären. Dabei kann es im Kontakt mit Fremdmaterialien an Unebenheiten zur Hämolyse kommen. Dabei wird Adenosindiphosphat freigesetzt, das seinerseits wiederum die Thrombozytenaggregation begünstigt [Alkhamis et al 1990]. Im Hinblick auf die Hämolysegefahr sind in besonderem Maße die Porengröße und –struktur von Bedeutung, da bei uneinheitlicher Porengröße und „scharfen“ Porenrändern die Hämolyse begünstigt wird [Malchesky et al 1984; Ansorge et al 1993]. Auch unter hohen Scherraten tritt eine Hämolyse schneller auf, da diese zum Eindringen von Blutzellen in den ansonsten zellfreien Plasmasaum nahe der Membranoberfläche führen. Bei sehr hohen Scherraten kann es sogar zu direkten Zellrupturen kommen [Sutera & Mehjardi 1975].

Das Ausmaß der Adhäsion und Aktivierung von Proteinen und Blutzellen an Fremdoberflächen ist wesentlich für deren Biokompatibilität. Diese kann durch Veränderungen der physikalischen und chemischen Eigenschaften, z.B. der Art und Anzahl elektrischer Ladungen und dem Ausmaß der Hydrophilie oder –phobie sowie Verringerung der

Membrandicke und der Membranoberfläche, verändert werden, wobei vor allem glatte Oberflächen mit geringen Oberflächenspannungen günstige Eigenschaften aufweisen. Außerdem können Beschichtungen der Oberfläche, z.B. mit Heparin oder Antithrombin III, die Materialeigenschaften verbessern [Mollnes et al 1991; Lappegard et al 2004].

Insgesamt wird aber die Biokompatibilität eines Filters nicht nur durch die Oberflächeneigenschaften der Membran, sondern durch eine Reihe anderer Faktoren mitbestimmt, die vor allem in die Strömungseigenschaften eingreifen oder durch Interaktionen mit anderen Substanzen im Rahmen der Membransterilisation erfolgen [Vienken & Baurmeister 1987; Baurmeister et al 1991; Ansorge et al 1993; Vienken 2002].

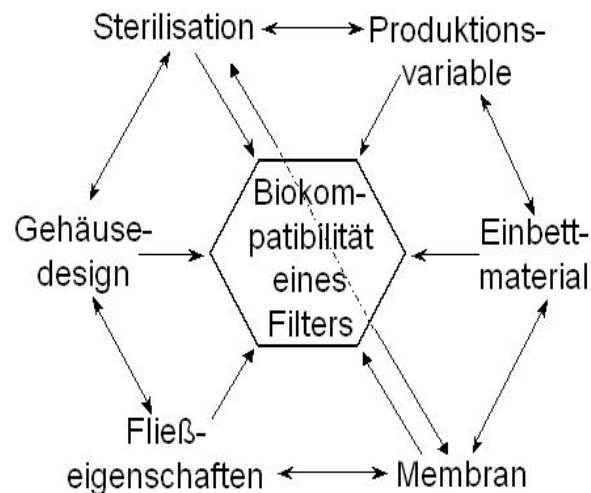


Abb 4: Parameter, welche die Biokompatibilität eines Apheresefilters beeinflussen können, und deren Wechselwirkungen, nach VIENKEN & BAURMEISTER [1987].

Um die Eigenschaften eines Filters zu optimieren, müssen alle diese Einflussgrößen einbezogen werden, was durch die Komplexität der Interaktionen erschwert wird. Dies gilt insbesondere für die Neuentwicklung von Filtern.

3.2.3. Biokompatibilität im Kontext mit der Gesamtanwendung

Die obige Abbildung zeigt deutlich, dass sich alle wissenschaftlichen Arbeiten auf die Biokompatibilität des Filters konzentrieren, und zwar stets den Aspekt im Blickpunkt, dass der Filter zu einer Gerinnungs- und Blutzellaktivierung führt und damit wiederum komplexe

Mediatorenkaskaden auslöst. Die Komplexität der Gerinnungsaktivierung durch die Fremdmaterialien lässt verstehen, warum die klinische Forschung auch für die intensivmedizinische Anwendung auf die Annahme baut, dass eine Blockade von Filterkapillaren durch die Gerinnung des Blutes zurückzuführen ist. Dies wiederum macht plausibel, dass der Studienfokus auf der Etablierung risikoarmer Antikoagulationsregime mit der Ermöglichung langer Filterstandzeiten liegt.

Während die intensive Forschungs- und Entwicklungsarbeit neue Membrantypen hervorbringt, die bereits jetzt eine verbesserte Elimination proinflammatorischer Mediatoren ermöglichen [Heering et al 2003; Morgera et al 2003; Berdat et al 2004; Winchester et al 2004; Morgera et al 2004], behindern nach wie vor unzureichende unmittelbare Häm- und Biokompatibilität die erfolgreiche Systemanwendung in den kritisch Kranken. Die Erfahrungen aus der ARDS-Therapie (adult respiratory distress syndrome) zeigen, dass durch SIRS und Sepsis geschädigte Organe zu einer restitutio ad integrum befähigt sein können, sofern es gelingt, den Organismus bezüglich der ausfallenden Funktionen so lange zu unterstützen, bis der Regenerationsvorgang ausreichend vorangeschritten ist. Für die Indikationen Nierenersatz und extrakorporale Detoxifikation bei ARDS/Sepsis/SIRS/MOV ist es jedoch noch nicht gelungen, die Gerinnungshomöostase und Immunkompetenz unter der Apherese aufrechtzuerhalten. Viele verschiedene Antikoagulanzen wurden bislang vor allem in Klinikstudien als Alternative zum Heparin erprobt, in der Hoffnung, dass das Blutungsrisiko primär auf das unfunktionierende Heparin zurückzuführen ist. Es konnte sich jedoch keine Alternative durchsetzen. Hirudin führt zu Sofortkomplikationen [Kern et al 1999], ein modifiziertes Applikationsregime reduziert die Sofortkomplikation, verschlechtert aber im Vergleich zu Heparin die Filterclearance/Standzeit und Spätkomplikationen wurden beobachtet [Hein et al 2004]. Frank et al [2002] beschreiben die Filtermembranspezifische Eliminationsrate von Hirudin als Hindernis für eine standardisierte Dosierung oder Elimination bei Überdosierung. Citrat muss exakt dosiert werden, kann zur Azidoseverstärkung führen [Naka et al 2005] und wird bei Leberfunktionsstörungen nicht immer ausreichend verstoffwechselt, was es primär auf die Dialyseanwendung bei chronisch Kranken limitiert; dort wird es jedoch zunehmend angewendet [Bunchmann et al 2002]. Trotz der diversen potentiellen Komplikationen beim kritisch Kranken wird die Citratantikoagulation auch für die Hämofiltration weiterhin von einigen Klinikern routinemäßig eingesetzt und in Klinikstudien auf seine Eigenung erprobt [Palsson et al 1999; Elhanan et al 2004; Monchi et al 2004; Naka et al 2005]. Die Forschungsansätze und Ergebnisse zur Nutzung von Prostacyclin sind sehr unterschiedlich [Langenecker et al 1994; Davenport 1997]. Insgesamt konnten sich alle andere Alternativen [Ohtake et al 1991; Schmaldienst et al 2000; Vargas et al 2001] zum Heparin sehr viel schlechter durchsetzen als das Citrat. Der Versuch, über die Variationen des Antikoagulations-Managements die Problematik des *Membrane-Clotting*

einerseits und Gerinnungs-/Blutungskomplikationen andererseits in den Griff zu bekommen, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht gelungen.

3.3. Zusammenfassung des aktuellen Stands der Technik für die intensivmedizinisch eingesetzte Apheresetechnologie

Die extrakorporale Detoxifikation stellt eine große Herausforderung dar, da zunehmend deutlich wird, dass die Biokompatibilitätsaspekte und Leistungsanforderungen an die Filtersysteme zur Therapie des chronischen Nierenversagens oder zur Plasma-pheresetherapie chronischer Autoimmunerkrankungen nicht 1:1 auf die Akut-Therapie Indikationen übertragen werden können [Hart 1990; Gueler et al 2005]. Die extrakorporale Leberunterstützung hat zwar innerhalb von Klinikstudien ihren ersten Einzug in die Klinik gehalten, stagniert seitdem aber ohne wesentliche Fortschritte [Wigg & Padbury 2005; Evenepoel et al 2005]. Der Grund dafür liegt in den nicht aussagekräftigen Ergebnissen von Tier- und Klinikstudien. In der Regel suchen Arbeitsgruppen mit primärem „Klinikstudien-Profil“ die Lösung in größeren Fallzahlen (z.B. Joannes-Boyau et al 2004), um mit besseren statistischen Basisbedingungen dennoch signifikante Ergebnisse zu erhalten, anstatt über eine Clearance- und damit Therapieeffizienzsteigerung eine signifikante Therapie-Verbesserung zu erzielen, was den Daten aus Klinikstudien mehr Evidenz verleihen würde. Noch vor der Absicherung der Effizienz für einzelne neue Krankheitsbilder findet die Indikationserweiterung für die extrakorporale Detoxifikation bei Sepsis/*systemic inflammatory syndrome* (SIRS) und Multiorganversagen (MOV) statt; wieder basieren die Systeme auf den gleichen *low flow* Filtertypen, wie sie erstmals zweckentfremdet in die Leberunterstützungssysteme integriert wurden [Stange et 1993; Horn et al 1999; Falkenhagen et al 1999; Unger et al 2001a,b (A2, A4), Ronco und Bellomo 2002]. Auch jetzt zeigen sich zeitgleich in der Sepsis-, SIRS- und MOV-Therapie wieder die einerseits viel versprechenden andererseits nicht signifikanten Klinikresultate [Heering et al 2003]. Die Reduktion der für die intensivmedizinischen Zielgruppen typisch stark ausgeprägten Blutungs- und Infektionsrisiken sowie die Wiederherstellung einer annähernd funktionellen Homöostase sind maßgebliche integrative Forschungsansätze, um eine Clearancesssteigerung zu erzielen und das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu verbessern. Nur dann können Therapiezyklen frühzeitig begonnen und lange aufrechterhalten werden. Aus jahrelanger Klinikforschung zeichnet sich ab, dass eine extrakorporale Detoxifikation genau wie andere Therapieverfahren auch zum richtigen Zeitpunkt beginnen muss. Solange medizinethische Erwägungen angesichts eines schlechten Nutzen/Risiko-Verhältnisses das Studiendesign dahingehend bestimmen, dass Patienten nur nach Erreichen des empirischen „*point of no return*“ eingeschlossen werden können, erscheinen evidenzbasierte Erfolge

jedoch fraglich. Therapieoptionen, basierend auf niedriger Clearance und hoher Komplikationsrate, können unter solchen Klinikstudien-Bedingungen nicht mehr als ein viel versprechender Ansatz bleiben. Die systematische, experimentelle Forschung zur Optimierung des Gesamtmanagements der Aphereseverfahren, vor allem auch der therapeutischen Begleitaspekte und deren Einfluss auf den Membrantrennprozess, erscheint notwendig. Nur das Aufdecken und Verständnis aller Einflussfaktoren kann dazu führen, dass die in der Intensivmedizin nach wie vor relevanten Probleme und Diskrepanzen zwischen den primär stationsspezifischen Anwendungsregimen behoben werden. Die Ermittlung dominanter, ursächlicher Faktoren, welche divergente Studienergebnisse hervorrufen und unterschiedliche Grundmuster von Effizienz und Biokompatibilität zwischen den verschiedenen Kliniken hervorrufen, ist Thema der hier vorgestellten Arbeit.

4. Hinterfragung der Argumentationskette pro *Membrane-Clotting* als *State of the Art*

Bei genauerer Betrachtung fällt in der ätiologischen Verknüpfung der Teilaspekte zum Filter-*Clotting* auf, dass sich Filterkapillarblockaden in vollblutperfundierten *in vitro* Systemen mit „Überschussheparinisierung“ eigentlich nicht durch einen effektiven Gerinnungsprozess erklären lassen. Auch die paradoxe Situation, dass bei Patienten mit nicht beherrschbaren diffusen Blutungen ein verstärktes Filter-*Clotting* mit kurzen Filterstandzeiten auftreten kann, lässt die etablierte Arbeitshypothese, dass der Blutfluss in den Kapillaren durch einen regulär ablaufenden Gerinnungsprozess gestoppt wird und die Kapillaren „zu-clotten“, eher fraglich erscheinen. Dies muss vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die *intra vitam* Blutungen aus kleinen Blutgefäßen nicht zum Stillstand kommen, obwohl beide Schenkel des Gerinnungssystems inklusive dem *tissue factor* sowie Gefäßkontraktion und/oder Ödem-/Hämatominduzierte Kompression des Gewebes ihren Teil zur Gerinnung beitragen können. Die Hohlfasermembranen der Apheresefilter sind starr; sie bieten bei einem Innendurchmesser von immerhin 200-330 µm eine bereits recht große Strombahn und können gewebeständige Beteiligungsfaktoren an einer *Clot*-Bildung nicht mit einbringen.

Kehrt man jedoch den bislang postulierten ätiologischen Prozess mit der Reihenfolge „Gerinnung führt zur intrakapillären Stase des Blutflusses“ einmal um, kommt man zur Verknüpfung, dass „eine strömungsmechanische Stase des intrakapillären Blutflusses zur Gerinnung führt“. Letzteres würde die Plausibilitätsproblematik von diffuser *intra vitam* Blutung bei gleichzeitig ausgeprägter Filterkapillarblockade sofort aufheben. Gerade Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen sind in der Regel auch hämodynamisch relativ instabil, so dass nur niedrige Blutflussraten durch die Apheresefilter gepumpt werden können. Letzteres wiederum führt bei der ausgeprägten Strombatterweiterung im Apheresefilter zu sehr langsamen intrakapillären Strömungsgeschwindigkeiten in der einzelnen Kapillare des Filters. Hinzu kommt der funktionale Aspekt einer pathophysiologisch veränderte Hämorheologie (gesteigerte Blutzellaggregationsneigung, niedriger Albumin/Globulin Quotient, erniedrigter oder erhöhter Hämatokrit, Hypo- oder Hyperproteninämie).

Unabhängig von den oben angeführten Aspekten bieten moderne Polymermembranen für die *cross-flow* basierten Hämo- und Plasmafilter eine hohe hydraulische Kapazität. Letzteres war unter anderem eine wesentliche Zielstellung zur Begegnung der Problematik erwünschter Clearancesteigerungen einerseits und nur gering vom Intensivpatienten abpumpbaren Blutflussraten andererseits. Eine hohe hydraulische Kapazität ermöglicht eine hohe netto-Filtrationsrate bei niedrigen Blutflussraten ohne Hämolyse zu verursachen. Dies führt allerdings zu einer erheblichen Hämokonzentration innerhalb der Filterkapillaren, was

wiederum zu einer Rheologieverschlechterung führt. Die Kombination von ausgeprägter Hämokonzentration und langsamen Blutströmungsgeschwindigkeiten ist ein Problemfaktor, den die Membranbiokompatibilitätsforschung aus ihren Ursprungsgebieten der Oxygenator- und Dialysetechnologie so nicht kennt.

Aus diesen Grundüberlegungen heraus wurde schrittweise vorgegangen, um das Problemfeld zu definieren (A-D) und Strategien zur Problemvermeidung (→) zu entwickeln.

A) Problempunkt „Erythrozytenaggregation“

→ Einflussnahme auf die Rheologie über Infusionsregime

B) Problempunkt „Strömungsbedingungen in den Kapillarmembranen“

→ Blutaußenstromprinzips

C) Problempunkt „Hohe netto-Filtration und Hämokonzentration in der Kapillare“

→ Strömungswiderstände im venösen Systemschenkel, Kathetermanagement

D) Problempunkt „Übertragung experimenteller Ergebnisse in die Klinik“

→ *Proof of Principle* für die Nutzung der Thermographie als Methodik für die klinische *real-time* Forschung zur Thematik direkt am Krankenbett

5. Eigene Arbeiten

5.1. Modelletablierung (*in vitro* System)

Zunächst erfolgte die Etablierung eines blutperfundierten *in vitro* Systems für die geplanten Untersuchungen. Dazu wurde auf Schweineblut vom Schlachthof zurückgegriffen.

Dieses Blut bietet auf standardisierter Ätiologie-Basis eine Reihe von rheologischen Eigenschaften, welche bei vielen der Intensivpatienten auftreten, v. a. denen mit kritischen Nebenwirkungen einer extrakorporalen Therapie:

- Niedriger Albumin/Globulin-Quotient (→ gesteigerte Erythrozytenaggregation und Proteinagglomeration)
- Hyperkapnie und Laktatazidose
- Katecholaminspiegel assoziierte Gerinnungsvoraktivierung
- Thrombozytenzahlen am unteren Grenzbereich
- Leukozytenzahlen am oberen Grenzbereich oder leicht erhöht
- Niedriger Kolloid Osmotischer Druck

Da vom Einfluss der pathophysiologisch veränderten Hämorrheologie für die Filterkapillarblockade ausgegangen wurde, war es eine wesentliche Voraussetzung für zielorientierte Untersuchungen kein „gesundes“ Blut-Modell zu wählen, wie es bei der Arbeit mit Frischspenderblut vom Menschen gegeben wäre. Außerdem wurden große Blutvolumina benötigt, um die Relation von Blutvolumen zu Membranoberfläche möglichst kliniknah zu gestalten. Als Antikoagulanz wurde nicht fraktioniertes Heparin gewählt, da dieses nach wie vor in Klinik und *in vitro* Methodik am häufigsten zum Einsatz kommt.

Die Problematik bei der Modelletablierung lag darin, eine Heparindosierung zu ermitteln, die einerseits Artefakte durch versuchsunabhängige Gerinnungsprozesse bei der Blutgewinnung und dem Transport zu vermeiden. Andererseits, durfte die Antikoagulationsdosis nicht zu einem totalen Sensitivitätsverlust der Methodik für die Untersuchung auf Filtrationsprozess bedingte Thrombogenizität führen.

Am Ende konnte eine Heparinisierung mit 5 I.E./ml Blut als geeignete Ausgangsbasis ermittelt werden.

Als ein erster wesentlicher Befund am Ende der Versuche stand die Beobachtung, dass die Blockade der Filterkapillaren zum größeren Prozentsatz ausgehend von der Bluteinstromkappe des Filters in der ersten Hälfte erfolgt war. Dies wies auf einen hohen Filtratfluss in den ersten cm der Kapillarpassage hin. Basierend auf dieser Beobachtung lag die Arbeitshypothese nahe, dass eine pathophysiologisch gesteigerte

Erythrozytenaggregation sowie lange Kapillaren die Blockade der Filterkapillaren begünstigen würden.

Finanzierung: *START* Aachen; Fa. Gambro, Hechingen

Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Rossaint R. Influence of different heparin concentrations on the results of in vitro investigations in plasmaseparation technology using capillary membrane filters. **Artif Organs** 2003; 27: 649-657

5.2. Neu identifizierte Problempunkte

5.2.1 Problempunkt „Erythrozytenaggregation“

Einfluss der Hämorheologie auf Filterclearance, Biokompatibilität und Kapillarblockade

In diesem Schritt der Forschungsreihe wurde der Einfluss eines erniedrigten Albumin/Globulin-Quotienten (ALB/GLOB-Q) - wie er basierend auf einem multifaktoriellen Geschehen bei vielen Intensivpatienten gefunden werden kann – auf die erzielbare Filterclearance und Hämokompatibilität untersucht. Albumin ist ein physiologischer Blutzellaggregations- und Proteinagglomerations-Hemmer. Globuline und Fibrinogen dagegen sind zellaggregationssteigernd. Eine pathophysiologische Verschiebung führt zu entsprechenden Hämorheologie-relevanten Veränderungen. Ein klassisches Beispiel dafür ist die Beschleunigung der Blutsenkung im Falle einer Hyperglobulinämie oder Hypoalbuminämie. Beides ließ sich bei exemplarischen Versuchsansätzen durch artifizielle Addition von Albumin auf einen „gesunden Blutsenkungs-Wert“ im Reagenzglas korrigieren.

In der Studie zum Einfluss der Hypoalbuminämie auf den Plasmafiltrationsverlauf wurde mit einem kleinen Plasmafilter gearbeitet, um die bereits angenommenen ungünstigen Effekte langer Kapillaren zu vermeiden. Variiert wurde im Albumin/Globulin-Quotienten (ALB/GLOB-Q: 0,8 versus 1,2) sowie bei der Heparinisierung (5 I.E./ml versus 2,5 I.E./ml) mit dem Resultat von 4 Studiengruppen:

ALB/GLOB-Q 0,8 und 5 I.E./ml Heparin	ALB/GLOB-Q 0,8 und 2,5 I.E./ml Heparin
ALB/GLOB-Q 1,2 und 5 I.E./ml Heparin	ALB/GLOB-Q 0,8 und 2,5 I.E./ml Heparin

Die Studie zeigte einen eindeutigen Zusammenhang von Verlauf der Plasmafiltration und hämorheologierelevantem ALB/GLOB-Q. Interessanterweise konnte durch die Korrektur des ALB/GLOB-Q eher eine hämokompatibilitätskonforme Erhöhung der Flussraten und damit Filterclearance erzielt werden, als durch eine Erhöhung der Heparindosis (siehe Abbildung 5).

Die mikroskopische Untersuchung der Kapillaren ergab eine Blockade durch ausgedehnte Erythrozytenaggregate.

Mit dieser Arbeit gelang ein erster *Proof of Principle* für die Arbeitshypothese, dass die Filterkapillarblockade und hohe transmembranäre Drücke (TMP) nicht notwendigerweise auf einer gesteigerten Thrombogenizität und *Clotting* beruhen, sondern dass das *Membrane-Clogging* durchaus einen wesentlichen Faktor in diesem Prozess darstellt.

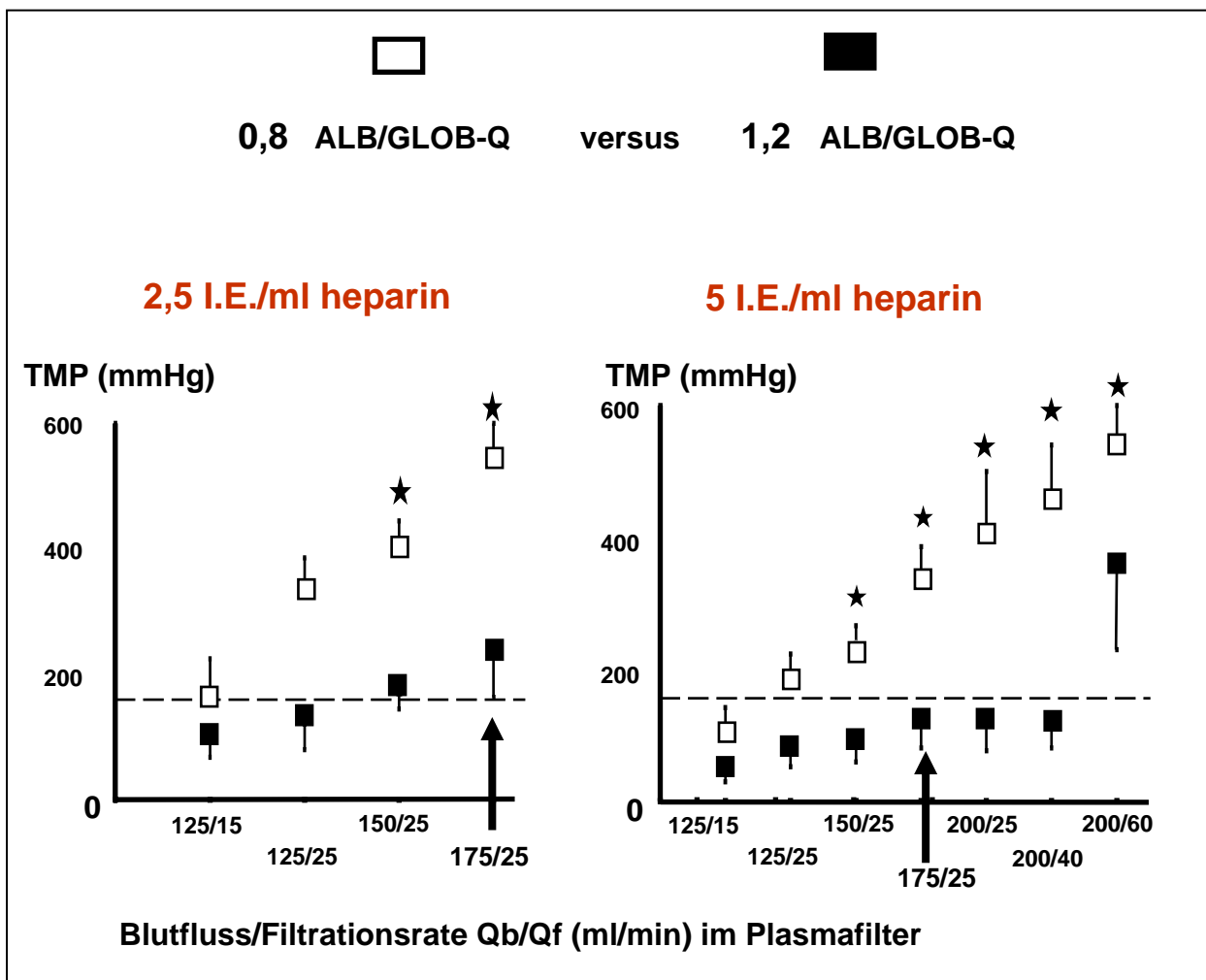


Abb. 5: Darstellung des TMP-Verlaufes (transmembranärer Druck) in Abhängigkeit von Flussraten und Studiengruppenzugehörigkeit (modifiziert aus Unger et al. 2001 Blood Purificat)

Die Pfeile sollen darauf aufmerksam machen, dass in der Gruppe 2,5 I.E./ml + 0,8 ALB/GLOB-Q die Versuchsreihe bereits bei einer Flussrateneinstellung von 175/25 (ml/min) abgebrochen werden musste, da Spontanhämolyse auftrat.

Qb/Qf: Blutflussrate/Filtratflußrate gemäß Einstellung der Pumpen

Plasmafilter (PF1000N®, Gambro)

Finanzierung: *START* Aachen; Fa. Gambro, Hechingen

Unger JK, Horn NA, Kashefi A, Blumberg A, Klosterhalfen B, Rossaint R. The influence of hypoalbuminemia on maximal flow rates and transmembrane pressure during plasmapheresis - an in vitro study. **Blood Purificat** 2001; 19: 408-416

5.2.2. Problempunkt „Strömungsbedingungen in den Kapillarmembranen“

Einfluss der effektiven Membranoberfläche auf die erzielbare Filterclearance

In einem weiteren Schritt wurde im entwickelten *in vitro* Modell untersucht, ob die für die klinische Anwendung bislang vorausgesetzte Abhängigkeit von Membranoberfläche und erzielbaren Flussraten tatsächlich gegeben ist. Dabei wurden insgesamt drei Filter verglichen: zwei mit demselben Membrantyp aber unterschiedlicher Membranoberfläche (Kapillaranzahl und Länge) sowie einem Filter, bei dem sowohl Membrantyp als auch effektive Oberfläche variierte, allerdings eine vergleichbare Kapillarlänge zu einem der beiden anderen Filtertypen vorlag.

Tab. 3: Spezifikationen der verglichenen Plasmafilter

Typ	PF 1000N
effektive Membranfläche (m²)	0,15
Kapillardimensionen	
innerer Durchmesser (µm)	330
Wandstärke (µm)	150
max. Porengröße (µm)	0,5
effektive Länge (mm)	140
Komponenten	Materialien
Membran	Polypropylen
Verguss- Material	Polyurethan
Gehäuse	Polycarbonat
Typ	PF 2000N
effektive Membranfläche (m²)	0,35
Kapillardimensionen	
innerer Durchmesser (µm)	330
Wandstärke (µm)	150
max. Porengröße (µm)	0,5
effektive Länge (mm)	230
Komponenten	Materialien
Membran	Polypropylen
Verguss- Material	Polyurethan
Gehäuse	Polycarbonat
Typ	Plasmaflo OP-05W (L)
effektive Membranfläche (m²)	0,50
Kapillardimensionen	
innerer Durchmesser (µm)	300
Wandstärke (µm)	50
max. Porengröße (µm)	0,3
effektive Länge (mm)	220
Komponenten	Materialien
Membran	Polyethylen (<i>Coating</i> mit Ethylen Vinylalkohol Copolymer)
Verguss- Material	Polyurethan
Gehäuse	Polycarbonat

Aus dieser Studie ging klar hervor, dass eine Clearancesteigerung nicht zwangsläufig zum Bedarf an größeren effektiven Membranoberflächen führt. Der kleinste Filter erzielte unter hämokompatibilitätskonformen Gesamtergebnissen gleich gute bis bessere Resultate bezüglich maximaler Flussraten und Siebkoeffizienten im Vergleich zu den größeren Filtern. Die Integration zweier Membrantypen sicherte dieses Ergebnis als unabhängig vom Membrantyp. Damit zeigte sich, dass die Annahme, dass Modifikationen im Bereich der Kapillarlänge, deren Innendurchmesser und/oder Wandstärken außerhalb des Labors auch unter den multivariaten Klinikbedingungen nicht als dominierender Faktor für die Filterclearance vorausgesetzt werden können. Letzteres ist im Einklang mit den klinischen Beobachtungen von Düngen et al [2001]. Von diesem Stand der Untersuchung aus, konnte davon ausgegangen werden, dass das System-Handling sowie andere Begleitparameter einen wesentlichen Einfluss auf die erzielbare Filterclearance und Biokompatibilität nehmen.

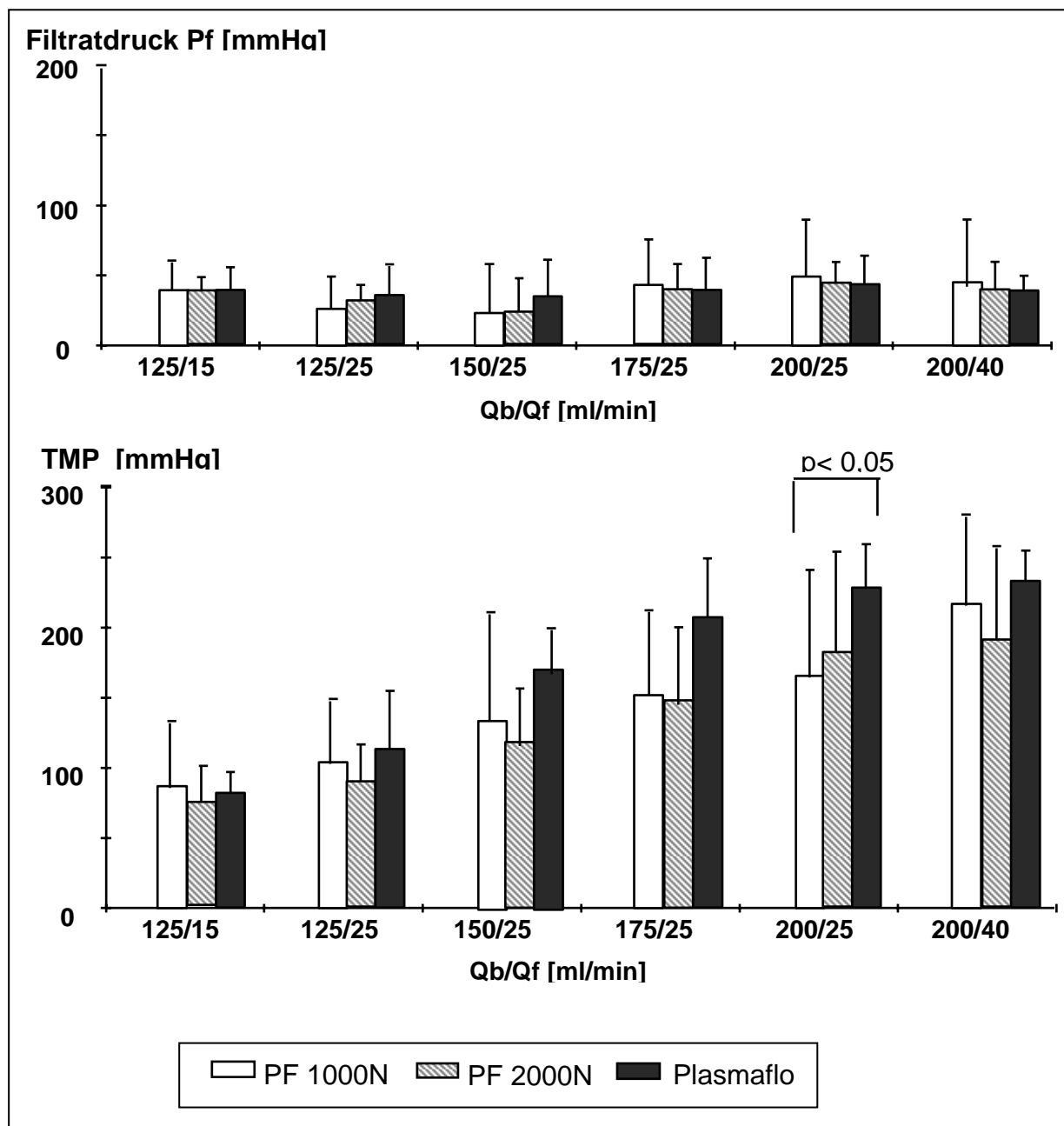


Abb. 6: TMP und Pf-Werte bei gleichen Blutfluss- und Filtratraten ergeben keine relevanten Unterschiede trotz Divergenz in Material und effektiver Membranoberfläche (modifiziert aus Unger et al. J Clin Apheresis 2001)

Finanzierung: *START* Aachen; Fa. Gambro, Hechingen

Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Rossaint R. Maximal flow rates and sieving coefficients in different plasmafilters: effects of increased membrane surfaces and effective length under standardized in vitro conditions. **J Clin Apheresis** 2002; 17; 190-198

5.3. Ansätze zur Problemlösung

5.3.1. Lösungsansatz zum Problempunkt „Strömungsbedingungen in den Kapillarmembranen“

Blut-Außenstrom-Prinzip zur Vermeidung der Filterblockade

Obwohl die Gerinnungsaktivierung und andere Biokompatibilitätsreaktionen in der Membranoxygenierung und Dialyse von zentraler Bedeutung sind, stellt das Phänomen der Filterkapillarblockade bei diesen Verfahren eher kein Problem dar. Bei der Dialyse ist dies voraussichtlich auf den primär diffusionsbasierten Membranaustauschprozess mit nur geringfügiger Hämokonzentration entlang der Filterkapillare zurückzuführen. Hinzu kommt, dass hier ausreichend hohe Blutflussraten innerhalb der einzelnen Kapillare erzielt werden. Bei der Membranoxygenierung ändert sich außer den Gaspartialdrücken und den daran gekoppelten Blut-pH Wert keiner der hämorheologierelevanten Parameter. Dennoch hat der Wechsel von intrakapillärem Blutstrom zum Außenstrom-Prinzip eine Verbesserung für die Membranoxygenierung erbracht – auch wenn dies primär auf die Verbesserung des Gasaustausches ausgerichtet ist. Die Verbesserung des Gasaustausches im Außenstromprinzip basiert auf der Reduzierung des Plasmasaums, welcher bei der intrakapillären Strömung stark ausgebildet ist. Während für den Gasaustausch ein solcher Plasmasaum zu langen Diffusionsstrecken für die Blutgase und damit zu einer Leistungsminderung des Oxygenators führt, ist der Plasmasaum bei den konvektiven *cross-flow* Verfahren hilfreich für die Hämolyseprävention. Besonders bei der Plasmafiltration kommt es aufgrund der Filtration des gesamten Plasmasaums zum Kontakt der Erythrozyten mit der Membran. Da hier zusätzlich relativ großen Membranporen vorliegen, ist die Gefahr der Hämolyse besonders hoch. Ungleich zur Hämofiltration kann sie jedoch sofort erkannt werden, da das freie Hämoglobin ungehindert die Membran passieren kann und zur entsprechenden Verfärbung des Plasmas im Filtratkompartiment führt. Trotz der gesteigerten Hämolysegefahr bei geringem Plasmasaum wurde beschlossen, das Blut-Außenstrom-Prinzip auch für das konvektive *cross-flow* Verfahren der Plasmafiltration zu testen, da es das Problem der Filterblockade gänzlich beheben könnte. Darüber hinaus stellen Außenstrommodule bis zur Begrenzung seitens des Herz-Zeit-Volumens keine Limitierung für hohe Blutflüsse und die damit erzielbare Filterclearance.

Für diese Studie wurde wiederum unter *in vitro* Kautelen auf bereits in den anderen Studien erprobte Plasmafilter zurückgegriffen. Der PF 2000N (Polypropylen) und der Plasmaflo (Polyethylen) wurden vergleichend im regulären intrakapillären Blutstromverfahren und im alternativen Blut-Außenstrom-Prinzip getestet. Dabei ergab sich, dass das Außenstrom-Prinzip auch für die Plasmafiltration geeignet ist und sogar zu höheren Fluss- und

Filtrationsraten im selben Filtertyp führen kann, als das reguläre Blut-Innenstrom-Prinzip. Dieses Ergebnis war dahingehend besonders relevant, als diese Filter seitens der Hersteller naturgemäß bezüglich der Membranaußenseiten nicht auf ihre direkte, Blutkontakt-assoziierte Hämokompatibilität unter dynamischen Strömungsbedingungen getestet sind. Hinzu kommt, dass die Filtermodule nicht für den Blut-Außenstrom-Betrieb ausgelegt sind. Die ausgeprägte inhomogene Verteilung von Shunt- und gut perfundierten Arealen ist vor allem während der Blut-*Priming*-Phase gut zu erkennen (Abbildung 7). Umso viel versprechender war die Tatsache, dass die Hämokompatibilität bei Einhaltung von TMP- und vor allem Pf-Grenzwerten zwischen regulärem Blut-Innen- und alternativem Blut-Außenstrom-Prinzip vergleichbar war.

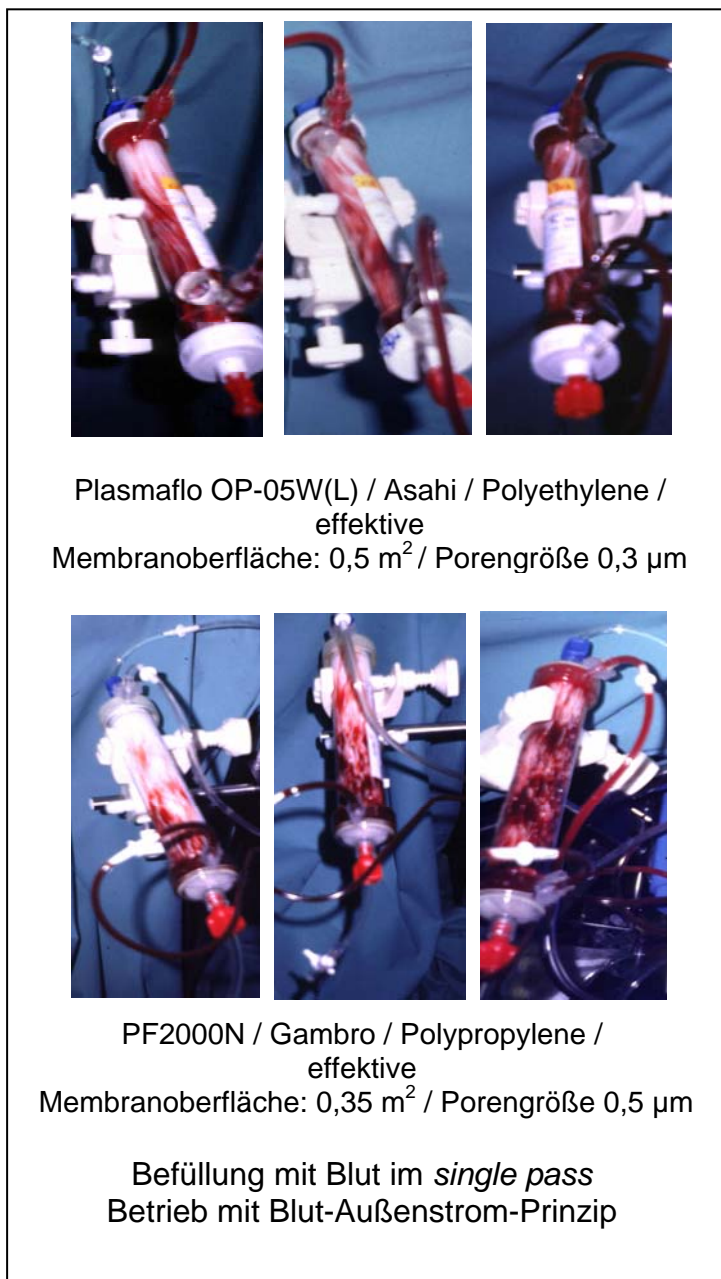


Abb. 7 : Momentaufnahmen aus der Phase des Blut-*Primings*

Obwohl der Ansatz extrem vielversprechende Ergebnisse zeigte, konnte er bislang nicht Richtung Entwicklung eines *high flow* Plasmafiltrations-Außenstrom-Modules umgesetzt werden. Hierbei liegt die Limitierung vor allem bei der Entwicklung des Modules.

Besonders bei den heutigen Entwicklungen spielen die kostenträchtigen Produktionsstraßen für bestimmte Gehäusetypen, die einer Firma zur Verfügung stehen, eine große Rolle. So werden immer wieder neue, patentierfähige Membranen entwickelt. Inwieweit sich die primär aus der Dialyse vorgegebene Modulgeometrie für den konvektiven Transport entlang dieser neuen Membranen gleichermaßen eignet, ist jedoch noch unklar.

Weiterhin spielt auch die klinische Zulassung für die Gehäuse und Schlauchsysteme bei der Weiterentwicklung der Verfahren eine wichtige Rolle. Denn wenn das äußere Gehäuse eines Filters schon zugelassen und in der Klinik etabliert ist, kann der neue Filter schneller in der Klinik eingesetzt werden.

Insgesamt basiert das etablierte Blut-Innenstrom-Prinzip für die konvektiven Aphereseverfahren mit allen assoziierten Biokompatibilitätsforschungsansätzen also letztlich auf den industriellen Strukturen und Verfahrenstechniken, welche die Neuentwicklung Blut-Außenstrom basierter Plasma- und Hämofilter aus betriebswirtschaftlicher Hinsicht erst dann zulassen werden, wenn eine evidenzbasierte Ergebnislage aus Klinikstudien vorliegt, die eine Forderung nach hohen netto-Filtrationsraten und damit einen rentablen Absatzmarkt absichern können. Um dies erzielen zu können, müssen also zunächst andere Lösungsansätze für eine erfolgreiche Clearancesteigerung etabliert werden.

Finanzierung: *START* Aachen; Fa. Gambro, Hechingen

Unger JK, Janssen VR, Kashefi A, Haltern C, Klosterhalfen B, Fischer Y, Gressner AM, Rossaint R. Enhancing filtration rates by the use of blood flow around the capillaries of plasmafilters: an in vitro study. **Int J Artif Organs** 2001; 24: 821-831

Haltern C, Kirschfink M, Rossaint R, **Unger JK**. Impact of inverse plasma filtration on complement activation in porcine blood. **Artif Organs** 2005; 29: 306-312

5.3.2. Lösungsansatz zu Problempunkt „Erythrozytenaggregation“

5.3.2.1. *In vitro* Studie

Einfluss verschiedener Volumenersatzmittel auf die Filterclearance und Hämokompatibilität von Hämo- und Plasmafiltration

Nachdem die vorangegangenen Arbeiten die Arbeitshypothese unterstützten, dass eine gesteigerte Erythrozytenaggregationsneigung (niedriger ALB/GLOB-Q) [Unger et al 2001] und Hämokonzentration durch hohe netto-Filtrationsraten über eine bereits relativ kurze Strömungsstrecke zum *Membrane-Clogging* führen [Unger et al 2001, 2003], sollte überprüft werden, in wie weit hierauf über eine zielgerichtete Wahl der Apherese begleitenden Infusionslösungen Einfluss genommen werden kann. Bis heute besteht keine Klarheit darüber, ob kolloidale oder kristalloide Infusionslösungen von größerem Vorteil in der Behandlung hämodynamisch instabiler Intensivpatienten sind [Finfer et al 2004]. Bei den Befürwortern der kolloidalen Volumenersatztherapie herrscht Uneinigkeit über den vorteilhaftesten Kolloidtyp. Allen Regimen gemeinsam ist der Einfluss auf die Hämostase. So führt allein die Hämodilution bereits zu einer Minderung bzw. Disbalanz der Gerinnungsfunktion [Fries et al 2004; Nielsen et al 2004; Niemi & Kuitunen 2005]. Hinzu kommen diverse Erkenntnisse über Kolloid-spezifische Interaktionen mit der Hämostase [Niemi & Kuitunen 2005] und Zellaggregationsneigung. So steigert Gelatine die Erythrozytenaggregation basierend auf einem *Zell-Coating*. Die Arbeitsgruppe um Sämpelmann untersuchte die Möglichkeit, diesen zellaggregationssteigernden und zugleich gegen mechanische Belastung zytoprotektiven Effekt für die klinische Arbeit mit intraoperativ zum Einsatz kommenden *Cell-Saver* zu nutzen [Sämpelmann et al 2000]. Wir führten erste explorative Untersuchungen zur Zellaggregationsinteraktion kolloidaler Volumenersatzmittel anhand der Blutsenkungs-geschwindigkeit durch. Hierbei zeigte sich, dass Gelatine und HES 200kDa/0,5 zu einer Beschleunigung führen, die nicht rein hämodilutorisch bedingt war (im Vergleich zu Kristalloid-substituiertem Blut), während Albumin- und HES 130 kDa/0,4-Substitutionen mit geringeren Blutsenkungsgeschwindigkeiten assoziiert waren. Basierend auf diesen Voruntersuchungen erfolgte eine systematische Untersuchung im etablierten *in vitro* Modell mit Plasma- und Hämofiltrationsversuchen unter jeweiliger Substitution eines der Volumenersatzmittel [Unger et al 2005]. Für beide Filtrationsverfahren wurde eine NaCl-substituierte Kristalloidgruppe im „*multiple comparison-procedure*“ mitgeführt, da wie erwähnt, Kristalloide ihrerseits bislang auch als Kolloid-gleichwertiges Volumenersatzmittel klinisch eingesetzt werden, und der Dilutionseffekt als alleinige Ursache für die jeweiligen Ergebnisse ausgeschlossen werden sollte.

Die Studie ergab für beide Filtrationsverfahren eine unterstützende Eigenschaft von Albumin und HES 130 kDa/0,4, während Gelatine und HES 200 kDa/0,5 zu ungünstigen Begleit-

effekten führten. Interessanterweise führten die kolloidalen Volumenersatzmittel über die Zeit eher zu einer Reduktion der Ergebnisvarianz innerhalb ihrer Gruppen, während die Kristalloid (NaCl)-substituierten Gruppen eine hohe Schwankungsbreite über den gesamten Filtrationsverlauf aufwiesen. Die lichtmikroskopischen Analysen der Filterkapillaren ergaben wiederum das klare Resultat, dass das *Membrane-Clogging* durch Erythrozytenaggregate die Hauptursache für die Filterkapillarblockade darstellte (Abbildung 8). Obwohl die kolloidalen Lösungen auch einen Einfluss auf die Plasmaproteinagglomeration ausüben, konnte anhand der Siebkoeffizienten kein relevanter Einfluss auf ein mögliches *Membrane-Fouling* festgestellt werden.

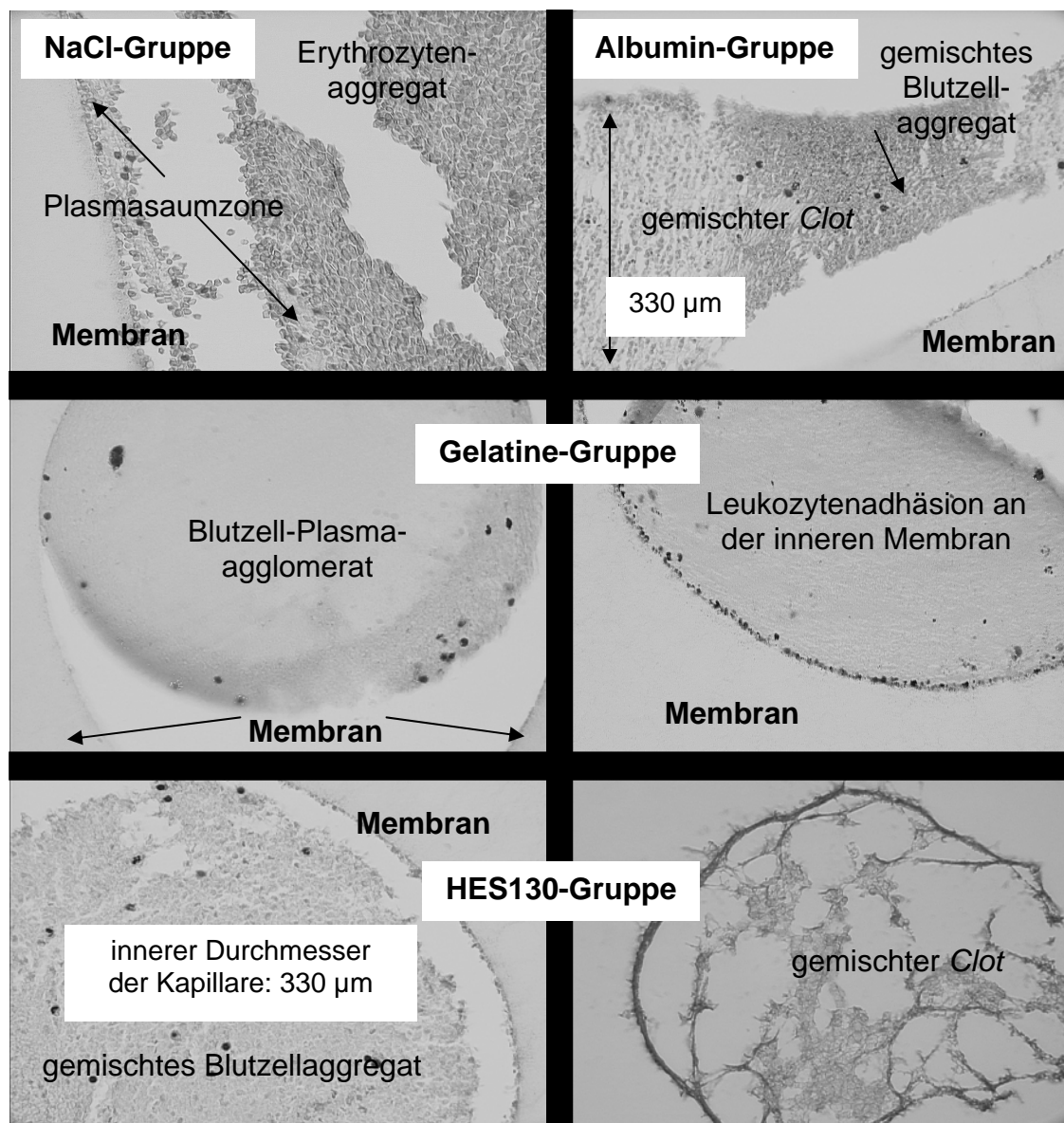


Abb. 8: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Plasmafilterkapillaren (modifiziert aus Unger et al Nephrol Dial Transpl 2005)

Das Ausmaß der Zellagglomeration war in der Gelatine-Gruppe am ausgeprägtesten. Interessanterweise wurden nur in den Albumin und HES 130 kDa/0,4 substituierten Gruppen *Clots* in den Kapillaren gefunden. Dies würde gemäß der „alten“ *Clotting*-Hypothese die schlechtesten Ergebnisse vermuten lassen. Tatsächlich zeigten aber gerade diese beiden Gruppen, in denen vereinzelt eine Gerinnung erfolgte, die besten Gesamtergebnisse. Mit dieser Studie wurde klar belegt, dass die Erythrozytenaggregationsneigung ein zentraler Schlüsselmechanismus in der Problematik der Filterkapillarblockade werden kann. Die Möglichkeit zwischen verschiedenen Volumenersatzmitteln zu wählen, bietet die Option, diese Problematik zu reduzieren und auf einem Präventivlevel der Filterblockade und systemischen Gerinnungsaktivierung zu begegnen. Abbildung 9 geht auf die komplexen Zusammenhänge beschreibend ein.

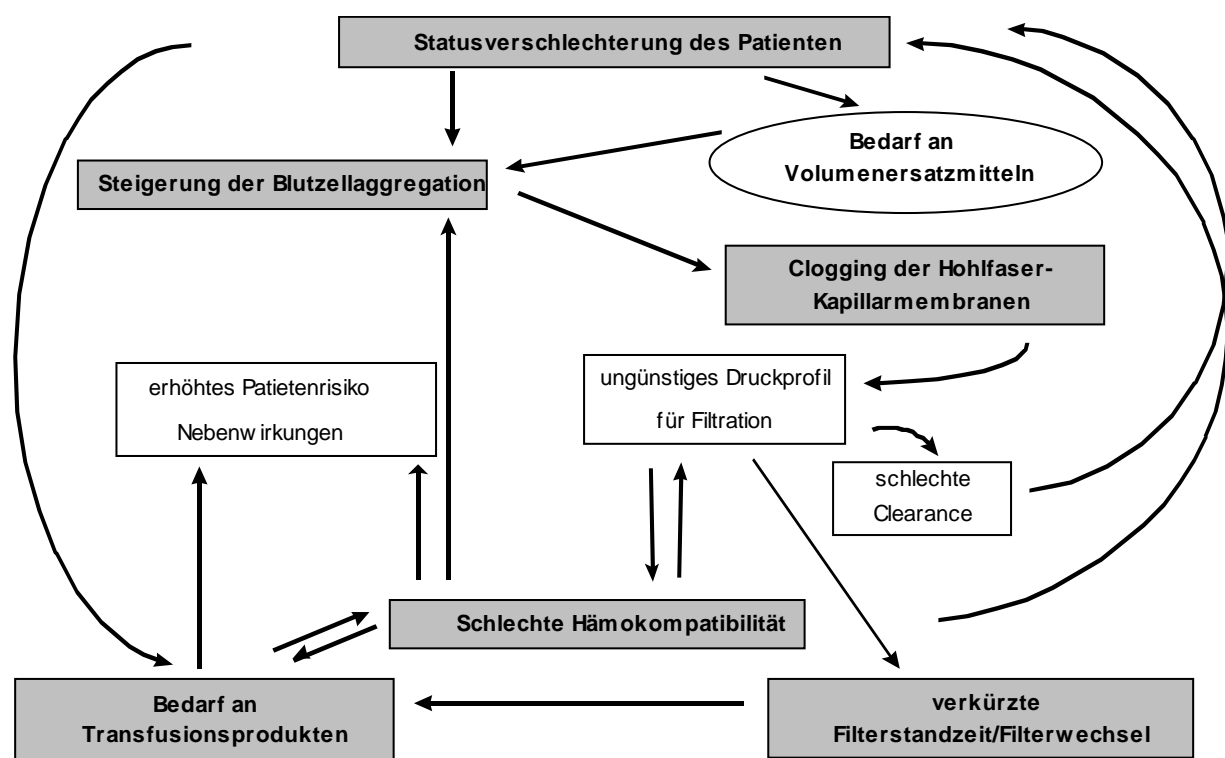


Abb. 9: Circulus vitiosus der gesteigerten Erythrozytenaggregation und dessen Einfluss auf die Biokompatibilität des Aphereseverfahrens

Finanzierung: *START* Aachen, Else Kröner-Fresenius-Stiftung; Fa. Gambro, Hechingen; Fa. Fresenius Kabi, Bad Homburg

Unger JK, Haltern C, Dohmen B, Gressner A, Grosse-Siestrup C, Groneberg DA, Rossaint R. Albumin and hydroxyethyl starch 130 kDa/0.4 improve filter clearance and haemocompatibility in haemo- and plasmafiltration--an in vitro study. **Nephrol Dial Transpl** 2005; 20: 1922-1931

5.3.2.2. *In vivo* Studie zur Überprüfung der *in vitro* Resultate des Lösungsansatzes zur Erythrozytenaggregation

Interaktion kolloidaler Volumenersatzmittel mit der Biokompatibilität einer kontinuierlich veno-venösen Hämofiltration (CVVH) im Tiermodell

Über den vorangehend in Abbildung 9 gezeigten Circulus vitiosus hinaus wurde ein anderer Aspekt bislang weitestgehend außer Acht gelassen. Werden Blutzellen und Protein durch eine strömungsmechanische bedingte Stase des Blutflusses in einer Filterkapillare gefangen, kommt es nicht nur lokal zur Gerinnungs- und Mediatorenaktivierung. Über Diffusion und Rückdiffusion/Rückfiltration besteht aus der geblockten Kapillare heraus über das Filtratkompartiment eine indirekte Verbindung mit den noch perfundierten Filterkapillaren und damit zum Blutkreislauf des Patienten. So wandelt sich das zunächst rein artifizielle Organersatzsystem, wenn auch unbeabsichtigt, mit jeder weiteren blockierten Filterkapillare zunehmend zu einem bioartifizielle System, was den im Kontext „Biokompatibilität“ stehenden Interaktionszyklus zwischen Organismus und extrakorporalen System bezüglich seiner Komplexität noch steigert. Geht man diesen Gedankengang weiter, kommt man zu der Arbeitshypothese, dass zellaggregationsteigernde Kolloide nicht nur innerhalb der Filterkapillare über lokale Aktivierungsprozesse zu einer Reduktion der direkten Hämokompatibilität führen, sondern vermittelt über ein ausgeprägtes *Membrane-Clogging* auch zur Reduktion der Biokompatibilität für den Gesamtorganismus.

In einer weiteren Arbeit wurde daher anhand von klinisch-intensivmedizinischem Routinemonitoring und finalen pathohistologischen Untersuchungen der postulierte Einfluss der verschiedenen Kolloide auf den Anwendungsverlauf einer kontinuierlich veno-venösen Hämofiltration (CVVH) im Tiermodell untersucht [Unger et al 2006]. Die Durchführung des Tierversuches erfolgte gemäß den Empfehlungen und Richtlinien der Gesellschaft für Versuchstierkunde, (GV-SOLAS) und der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz (TVT). Die Überprüfung und Genehmigung des Tierversuchsprojektes erfolgte bei der Berliner Tierschutzbehörde des LAGetSi mit der Kennnummer G 0313/03.

Die schematische Ergebnisübersicht in Tabelle 4 bestätigt die angenommene Divergenz von CVVH-Biokompatibilitätsverläufen in Abhängigkeit vom gewählten Volumenersatzmittel. Auch in der *in vivo* Studie mit methodenbedingt sehr viel geringerer Heparinisierung als im *in vitro* Modell lag das *Membrane-Clogging* als Hauptbefund für die Filterkapillarblockade vor. Das Kolloid, dessen Anwendung mit dem höchsten Prozentsatz an geblockten Kapillaren am Ende der Versuche assoziiert war (Gelatine), zeigte auch die geringste Biokompatibilität für die meisten Organfunktionen. Erste Ergebnisse sind im unten angegebenen Artikel

veröffentlicht [Unger et al 2006]. Gelatine wird als kolloidale Infusionslösung stark diskutiert. Dennoch wird sie von vielen Klinikern bevorzugt eingesetzt, weil sie in dem Ruf steht, die renale Funktion am wenigsten negativ zu beeinflussen [Shortgen et al 2001; Ragaller et al 2001], während für HES-Präparate und Albumin das onkotische Syndrom der Nieren als Kontraindikation für den Einsatz beim Intensivpatienten angesehen wird [Shemesh et al 1986; Waldhausen et al 1991; Jacob 2004].

Tab. 4 : Ranking der Versuchs-Gruppen im Hinblick auf die Organfunktionen

	günstig		→	ungünstig	
<i>In vitro</i> geamt [A6]	H130	ALB	GEL	NaCl	H200
<i>In vivo</i> gesamt	H130	ALB	NaCl	H200	GEL
<i>In vitro</i> % verlegte Filterkapillaren [A6]	H130	ALB	GEL	NaCl	H200
<i>In vitro</i> TMP [A6]	H130	H200	GEL	NaCl	ALB
<i>In vitro</i> Filtratflussraten [A6]	H130	ALB	NaCl	GEL	H200
<i>In vivo</i> % verlegte Filterkapillaren	H130	ALB	H200	GEL	NaCl
<i>In vivo</i> TMP	NaCl	H130	H200	GEL	ALB
<i>In vivo</i> Filtratflussraten	ALB	H130	H200	GEL	NaCl
KT Blutzellkompatibilität (Hämolyse, Leukozyten, und Thrombozytenzahlen)	ALB	NaCl	H130	GEL	H200
KT Heparindosis	ALB	H130	GEL	H200	NaCl
KT APTT (activated partial thromboplastin time)	NaCl	ALB	H200	H130	GEL
KT PT (prothrombin time)	ALB	NaCl	H130	H200	GEL
KT ACT (activating clotting time)	ALB	NaCl	H200	H130	GEL
KT ATIII (antithrombin III)	H130	NaCl	H200	ALB	GEL
KT Fibrinogen	ALB	NaCl	H200	H130	GEL
KT Hämodynamik	H130	ALB	GEL	H200	NaCl
KT Lungenfunktion	H130	ALB	NaCl	GEL	H200
KT Lungenmorphologie	GEL	ALB	H200	H130	NaCl
KT Niere: interstille Ödeme	H130	H200	ALB	GEL	NaCl
KT Niere: vakuoläre Degeneration	H130	H200	GEL	ALB	NaCl
KT Diurese, Kreatinin Clearance	GEL	H130	H200	ALB	NaCl
HF Blutzellkompatibilität (Hämolyse, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen)	H130	ALB	NaCl	H200	GEL
HF Heparindosis	H130	ALB	H200	GEL	NaCl
HF APTT (activated partial thromboplastin time)	ALB	NaCl	H130	GEL	H200
HF PT (prothrombin time)	H130	NaCl	ALB	H200	GEL
HF ACT (activating clotting time)	H130	ALB	GEL	H200	NaCl
HF ATIII (antithrombin III)	NaCl	H130	H200	GEL	ALB
HF Fibrinogen	H130	NaCl	ALB	GEL	H200
HF Hämodynamik	H130	ALB	H200	NaCl	GEL
HF Lungenfunktion	H130	ALB	H200	NaCl	GEL
HF Lungenmorphologie	H130	H200	NaCl	ALB	GEL
HF Niere: interstitielle Ödeme	H130	H200	ALB	GEL	NaCl
HF Niere: vakuoläre Degeneration	H130	ALB	NaCl	H200	GEL
HF Diurese, Kreatinin Clearance	H130	H200	ALB	NaCl	GEL

ALB: Albumin, **GEL:** Gelatine, **NaCl:** isotone Kochsalzlösung, **H130:** HES 130 kDa/0,4, **H200:** HES 200 kDa/0,5; KT: Kontrolltiere ohne CVVH; HF: Hämofiltration, Tiere mit CVVH

Aber auch im Kontext mit Gerinnungsstörungen (letzteres vor allem im operativen Bereich) herrscht eine stark diskutierte Kenntnislage über den Einfluss kolloidaler Volumenersatzmittel [Konrad et al 1999; Via et al 2001; Fries et al 2004; Nielsen et al 2004; Niemi & Kuitunen 2005; Nielsen 2005]. Interessanterweise ließ sich das positive Meinungsbild über Gelatine-Infusionslösungen in unserer Tierversuchsstudie nicht nachvollziehen. Die Gelatine-behandelten Tiere zeigten bei der Gerinnung und bzgl. Lungenrelevanter Parameter (Beatmungsdrücke, Gasaustausch, Lungenmorphologie) bereits bei den Kontrolltieren nur Resultate im mittleren Bereich vom *Ranking*. Nur bei der Nierenfunktion fanden sich ansatzweise mit den Literaturangaben einhergehende positive Ergebnisse bezüglich der Diurese. Unter der additiven CVVH-Anwendung verlagerten sich die Gelatine-assoziierten Ergebnisse jedoch in klinisch relevanter Weise zu adversen Reaktionen bei den Organfunktionen, auch bei der Nierenfunktion durch eine geringere Diurese und Anstieg des Plasmakaliumspiegels. Zwar verbesserte sich das *Ranking* für die Gerinnungsparameter, erzielte aber auch keinen der beiden ersten Plätze. Insgesamt erscheint Gelatine als CVVH vorausgehende und/oder begleitende Infusion eher als ungeeignet. Da Patienten mit hohem Risiko für ein akutes Nierenversagen eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine benötigte CVVH-Therapie haben, ist in Frage zu stellen, ob Gelatine aus nephrologisch-intensivmedizinischer Sicht wirklich als Mittel der Wahl einzustufen ist. Albumin und HES 130 kDa/0,4 erzielten in beiden Gruppen mit und ohne CVVH gute Werte. Boldt [2006] macht wiederholt auf die mangelnde Evidenz für ein Kolloid assoziiertes onkotisches Syndrom der Nieren aufmerksam. Er führt an, dass nicht das Prinzip der Kolloidinfusion, sondern deren Konzentrationen bzw. eine unzureichende Begleitinfusion an Kristalloiden zu den renalen- und Ödem-Komplikationen führen. In unserer Studie wurde ausschließlich mit 4-6%igen Kolloidlösungen gearbeitet; und die begleitende Kristalloidgabe überschritt im Volumen die Kolloidgabe. Damit fügen sich die eigenen Versuchsergebnisse in bereits anderweitig gezogene Schlussfolgerungen.

Mit dieser tierexperimentellen Studie wurde nicht nur die Hypothese bestätigt, dass Erythrozytenaggregationsmindernde Volumenersatzmittel (Albumin und HES 130 kDa/0,4) indirekt die Biokompatibilität einer CVVH verbessern, sondern auch die Aussagekraft unseres neu etablierten, hämoperfundierten *in vitro* Systems mit Schweineblut von Schlachttieren belegt.

Finanzierung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung; Fa. Gambro, Hechingen; Fa. Fresenius Kabi, Bad Homburg

Unger JK, Haltern C, Kobela JB, Francis R, Rossaint R, Grosse-Siestrup C. HES130kDa/0.4 and albumin improve CVVH-biocompatibility while gelatin and HES200/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. **Shock** 2006; 25: 533-545

5.3.3. Lösungsansatz zum Problempunkt „Hohe netto-Filtration und Hämokonzentration“

Einfluss der Pv-Level auf die Hämofiltrationsleistung eines Filters und die Kapillarblockade

Wie in der Einleitung bereits angeführt, weisen moderne Polymermembranen eine hohe hydraulische Kapazität auf. Daher kommt es auch bei niedrigen, intrakapillär hydrostatischen Drücken zu einem hohen netto Filtratfluss über die Kapillarwand in das Filtratkompartiment.

Der Ausströmungswiderstand für das Blut aus den Filterkapillaren resultiert aus allen Strömungswiderstand-gebenden Abschnitten: Schlauchsystem, Shaldon-Katheter, zentralvenöser Druck, Höhenunterschied von Filterausstromkappe und zentralvenösem Zugang (siehe auch Abbildung 1B). Der resultierende Gesamtwiderstand für die Blutströmung ergibt sich gemäß dem zweiten Kirchhoff'schen Gesetz, das die Situation mehrerer, hintereinander aufgereihter Widerständen beschreibt, welche von der gleichen Flüssigkeitsmenge durchflossen werden. Dieser Ausströmungswiderstand wird hinter dem Filter in Form von resultierendem Druckaufbau (Pv) gemessen. Aber auch modulare Detoxifikationssysteme mit in Serie geschalteten Filtern [Formica et al 2003] und/oder Adsorbentien im blutführenden Systemschenkel bewirken Pv-Niveau-Steigerungen für den proximalen Filter. Der Pv nimmt wesentlich Einfluss auf den hydrostatischen Druck innerhalb der Filterkapillare. Generell gilt, dass je höher der hydrostatische Druck ist, umso höher die transmembranäre Netto-Filtration angesiedelt ist.

Die vorangegangenen Arbeiten zeigten, dass Hämokonzentration und Zellaggregation innerhalb der Filterkapillare in Form des *Membrane-Cloggings* zur Filterblockade und Reduktion der Filtrationsleistung führen können. In diesem Kontext stellt sich nun die Frage, ob die aus der primär diffusionsbasierten Dialysetechnologie stammenden Shaldon-Katheter mit ihren relativ hohen Strömungswiderständen für die konvektionsbasierten Apherese-Verfahren (Hämo- und Plasmafiltration) geeignet sind. Angenommen wurde hierbei, dass das Ausmaß der Filterkapillarblockade und der Filtrationsleistung vom gesetzten Pv-Niveau abhängt. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde wiederum im eigenen *in vitro* System gearbeitet. In dieser Studie wurden unterschiedliche Pv-Level unter Nutzung von peripheren Verweilkanülen erzeugt (Tabelle 5).

Die Wahl von peripheren Venenkathetern basierte auf der Überlegung, hochspezifische Strömungseigenschaften der diversen Shaldon-Kathetertypen als Einflussfaktor auf die Ergebnisse ausschließen zu können. Zusammenfassend ergab sich in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang am Versuchsende zwischen prozentuaem Anteil der verstopften Kapillaren und TMP, sowie dem Filtrationsdruck (Pf) und dem Druckabfall über

das Modul (Abbildung 10). Die Filtrationsleistung und Hämokompatibilität hing ebenfalls von dem gewählten Pv-Niveau ab.

Tab. 5: Pv-Level Vergleich der genutzten peripheren Venenkatheter mit denen der Shaldon- Katheter

Kathertypen Qb (ml/min)		Hämatokrit 25-28%			Hämatokrit 35-40%		
		125	200	300	125	200	300
11Fr Länge 200 mm (GamCat [®] , Gambro, Germany)	<i>in vivo</i>	60-180	80-180	145-260	---	---	---
	<i>in vitro</i>	40-45	60-70	140-145	55-60	110-120	180-220
11Fr Länge 150 mm (double lumen, Baxter, USA)	<i>in vitro</i>	15-25	35-40	80-85	20-25	40-50	80-90
11 Fr Länge 200 mm (Doppellumen, Vygon, Germany)	<i>in vitro</i>	---	---	---	75	130	215
11 Fr Länge 220 mm (Doppellumen, Vygon, Germany)	<i>in vitro</i>	---	---	---	75-90	150-160	260-270
12 Fr Länge 160 mm (Tri-Lumen, Arrow, USA)	<i>in vitro</i>	---	---	---	100	250	>420
14 G Vygonüle V [®] , Länge 42 mm (Vygon, Germany)	<i>in vitro</i>	5-10	30-35	80-90	30-45	30-70	100-190
16 G Vygonüle V [®] , Länge 42 mm (Vygon, Germany)	<i>in vitro</i>	30-40	80-85	160-170	50-70	110-150	190-265
18 G Vygonüle V [®] , gekürzt auf Länge of 35 mm(Vygon, Germany)	<i>in vitro</i>	80-90	185-200	350-360	100-125	170-300	>420

G: Gauge, Fr: French; Qb: Blutflussrate gemäß Pumpeneinstellung

Modifiziert aus Unger et al. Nephrol Dial Transpl 2006

Das alternativ niedrig gesetzte Pv-Niveau erzielte die besten und funktionsstabilsten Ergebnisse. Interessanterweise zeigte sich, dass eine Abnahme der Nettofiltration über die Membran bei gleichzeitig stabilen Siebkoeffizienten auf die Reduktion der effektiven Filteroberfläche durch geblockte Filterkapillaren zurückzuführen ist. Das *Membrane-Fouling* rückte damit bezüglich des wissenschaftlich fokussierten Problemfelds hoher Variabilität einer Hämofilter-Clearance zunächst in den Hintergrund. Wiederum ergab die abschließende Untersuchung der Filterkapillaren, dass das *Membran-Clogging* die Hauptursache für die Filterkapillarblockade darstellte.

Des Weiteren wurde die Hypothese bestätigt, dass derzeit klinisch etablierten Blutfluss- und Filtrationsraten auch bereits mit kleinen Membranoberflächen erzielt werden können, wenn filterunabhängige Aspekte des Gesamtsystems der CVVH einbezogen werden. Auch wenn viele Kliniken bereits maximale Filterstandzeiten erzielen, muss die Frage nach der Relation von Filtrationsrate zu Membranoberfläche gestellt werden. Die Tatsache, dass ein größerer Filter mit gering gehaltenen netto-Filtrationsraten (2-10 ml/min netto-Filtration) auch mit einem minimalen Anteil freier Kapillaren noch unter den TMP-Grenzwerten bleibt und damit „problemlos läuft“, bedeutet nicht, dass die CVVH unter optimalen Bedingungen durchgeführt wird. In Anlehnung an die vorangehend beschriebene *in vivo* Studie und Problematik der

Rückdiffusion von Aktivatoren ist davon auszugehen, dass solche Filter eher eine unnötig ungünstige Biokompatibilitätssituation für den Gesamtorganismus bewirken können.

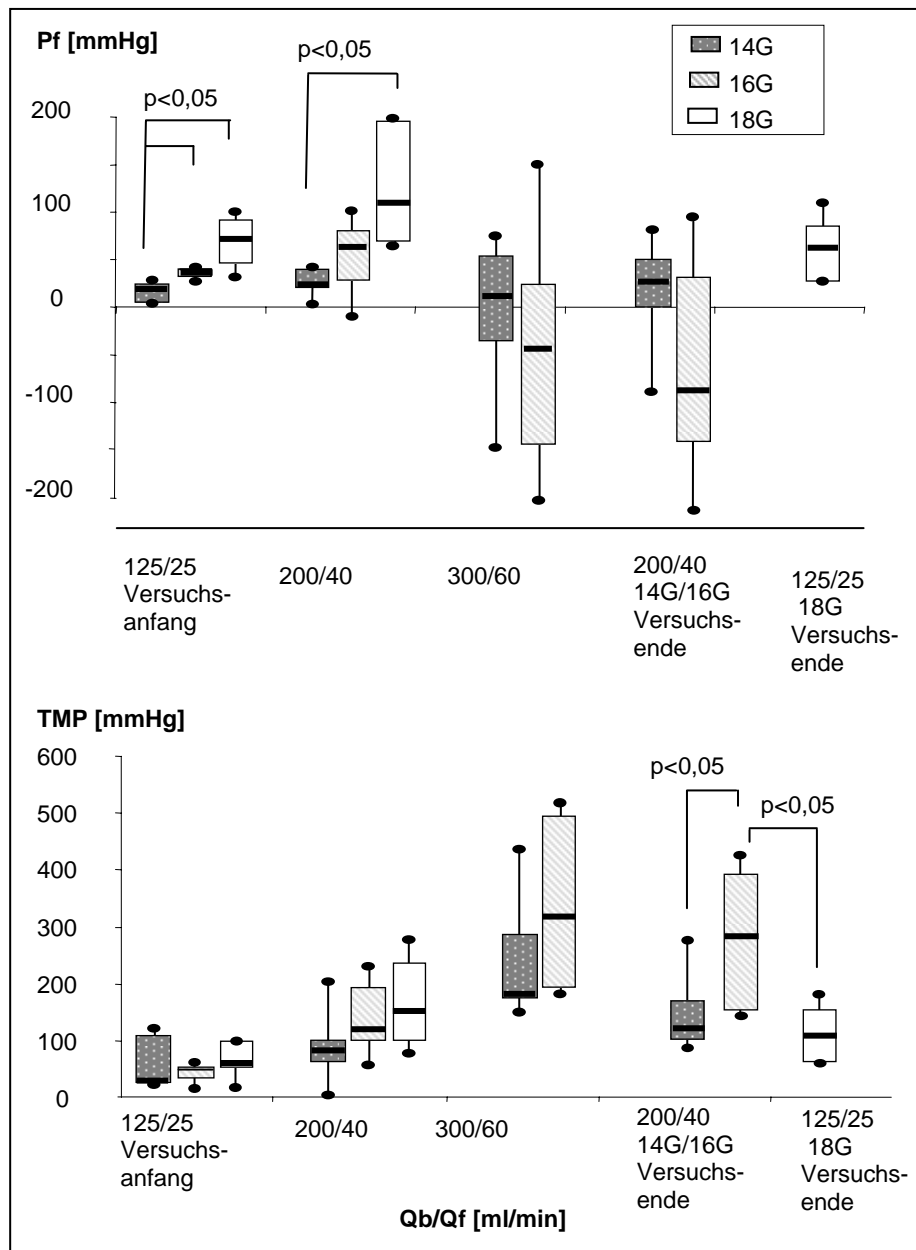


Abb. 10: Die Entwicklung des TMP-Niveaus (transmembranärer Druck) sowie des Druckes im Filtratkompartiment (Pf) ist in Abhängigkeit vom Katheter-assoziierten Pv-Level (14-18G Venenverweilkanülen) gezeigt. (modifiziert aus Unger et al Nephrol Dial Transpl 2006)

G: Gauge; Qb/Qf: Blutfluss/Filtrationsraten gemäß Pumpeneinstellungen

Die Möglichkeit, über eine Reduktion des Katheter-assoziierten Pv-Levels die Blutflussraten steigern zu können, wurde als Nebenbeobachtung auch bereits in der Arbeit zum Blut-Außenstrom-Prinzip in Plasmafiltern gezeigt. Bei dieser früheren Arbeit wurde als Bestandteil der Versuchsmethodik der Katheterwiderstand reduziert, wenn die TMP-Werte nicht über einen primär steigenden Druckabfall über das Modul (Pa-Pv) und damit isoliert hohe Pa-Werte getriggert waren. Ergaben sich die zu hohen TMP-Werte wesentlich mit aus dem Pv-Niveau, standen seitens des Filters bzw. des Operationsmodus prinzipiell höhere Blutflussraten zur Option (siehe auch Unger et al 2001). Die Wechsel der venösen Katheterwiderstände sind in den Abbildungen des Artikels A4 indiziert und deren Hintergrund ansatzweise erklärt.

Damit ist die Bedeutung des Pv-Levels für beide Filtrationsverfahren Hämo- und Plasmafiltration aufgezeigt. Da höhere Pv-Niveaus eher als Limitierung eines konvektionsbasierten Aphereseprinzips mit Kapillarmembranfiltern angesehen werden sollten, ergibt sich zwangsläufig eine neue Einschränkung in den Gesamtsystemkonfigurationen modularer Detoxifikationssysteme. Das Prinzip in Reihe durchströmter Filtermodule führt zu ungünstigen Druckverhältnissen im ersten Apheresefilter. Aber auch die Auswahl von Katheter und zentralvenösem Gefäß, Patientenlagerung und kleinlumige, lange Schlauchsysteme können zu wesentlichen Aspekten innerhalb eines Apherese-Managements werden.

Finanzierung: *START* Aachen; Fa. Gambro, Hechingen; Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Unger JK, Haltern C, Portz B, Dohmen B, Gressner A, Rossaint R. Relation of haemofilter type to venous catheter resistance is crucial for filtration performance and haemocompatibility in CVVH – an *in vitro* study. **Nephrol Dial Transpl** 2006; 21:2191-2201

5.3.4. Lösungsansatz zum Problempunkt „Übertragung experimenteller Ergebnisse in die Klinik“

***Proof of Principle* für die Nutzung der Thermographie als Methodik für die klinische *real-time* Forschung zur Thematik direkt am Krankenbett**

Ein generelles Problem in der gesamten Apherese Forschung stellte bislang der Mangel an Möglichkeiten dar, die Filterperfusion am Krankenbett unter *real-time* Bedingungen zu erforschen. Die Etablierung des eigenen *in vitro*-Modells basierte bereits auf dieser Problematik. Etablierte, seitens der Hersteller gemäß der DIN-Vorschriften zur Filterleistungsspezifikation genutzte *in vitro* Systeme sowie anderweitige *in vitro* Systeme zur Biokompatibilitätsforschung bzw. für Untersuchungen zur Strömungsverteilung in den Filtern weisen große Diskrepanzen zur Kliniksituation auf (keine Vollblutperfusion, geringe Blutvolumina mit Exposition zu großen Membranoberflächen, Miniaturisierungen der Perfusionsaufbauten mit klinikfernen Schlauch- und Pumpsystemen, Blut gesunder Spender, *single-pass* Modus im Kurzzeitversuch, keine venösen Katheter und damit keine klinikgleichen Pv-Level). Dies ist voraussichtlich einer der Gründe für die Stagnation von Weiterentwicklung und Problemlösungsfindung.

Die Wärmeleitung der Filter- und Schlauchmaterialien mit unerwünschten Temperaturabfällen bei den Patienten ist bekannt. Die Thermographietechnologie wird bereits schon länger zur Identifizierung inflammatorischer oder besonders stoffwechselaktiver Gewebeareale in der Medizin eingesetzt. Letzteres basiert unter anderem darauf, dass die entsprechenden Gewebe eine höhere lokale Perfusionsrate aufweisen und so die Hauttemperatur über diesen Geweben höher ist, als über geringfügig perfundierten Arealen. Da die Filterkapillarblockade auch zu Perfusionsgradienten über das Modul führt, lag der Versuch nahe, diese auf dem Prinzip der Temperaturleitung der involvierten Filtermaterialien mittels Thermographie darzustellen.

Die Erprobung erfolgt wiederum im etablierten Vollblut-*in vitro* System. Aus der Thermographie resultierende Temperaturprofile wurden mit den Strömungsverteilungsmustern der Kontrastmittel-basierten Computertomographie (CT) verglichen. Bei den Temperaturprofilen der Filteroberflächen handelt es sich um die Resultante eines dreidimensionalen Geschehens, während die CT-Untersuchungen einzelne Schichten erfassen und Überlagerungsartefakte vermieden werden können. Dennoch ergab sich eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den erhaltenen Ergebnissen (siehe unten Abbildung 11).

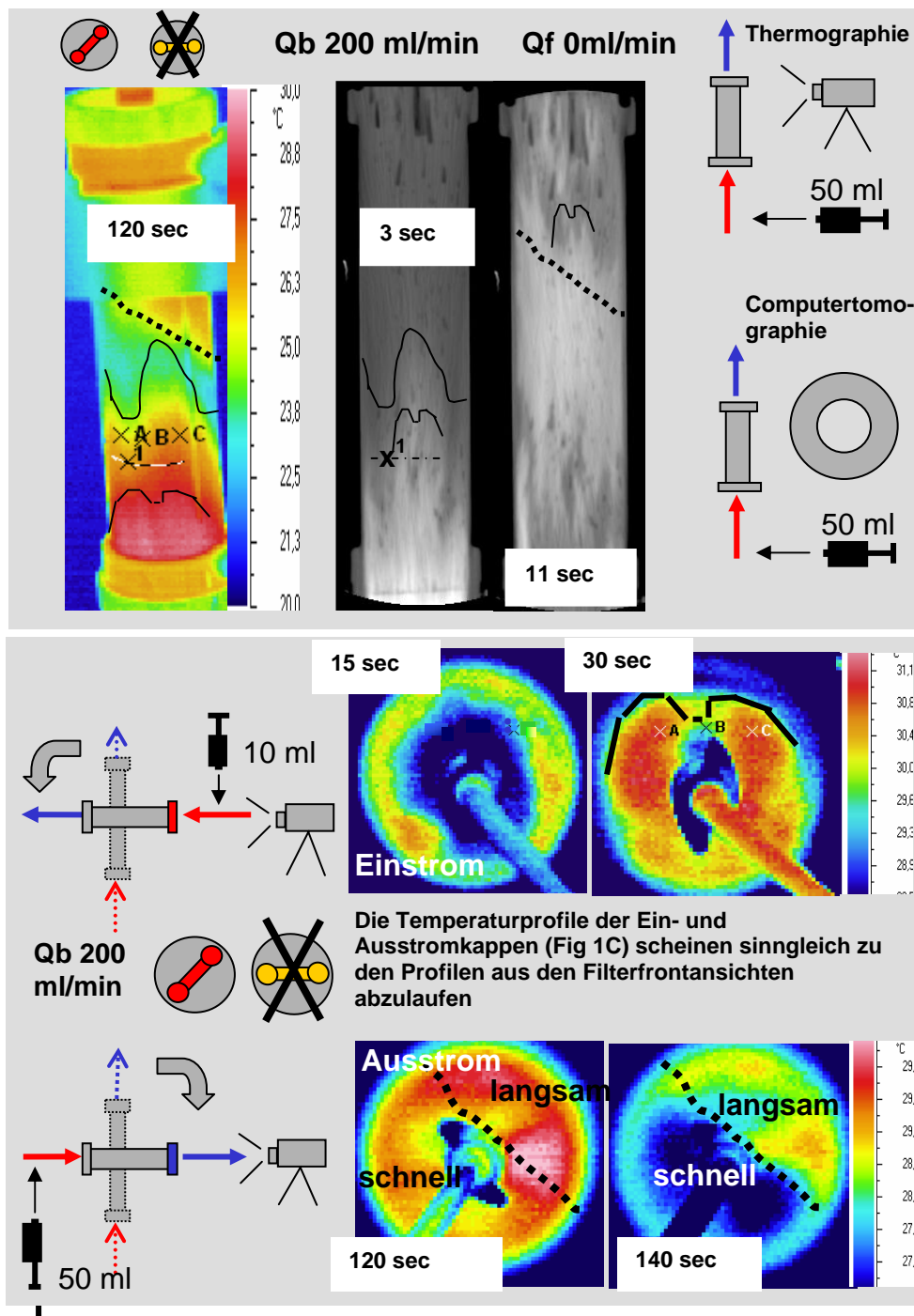


Abb. 11: Exemplarischer Auszug aus den durchgeführten Studien von Unger et al. *Kidney Int* 2006 (modifiziert). Die Piktogramme geben die Filterposition an sowie den Status der Blutpumpen- (rotes Pumpensymbol) und Filtratpumpen- (gelbes Pumpensymbol) Einstellung. Die schwarze Spritze symbolisiert die Bolusgabe von 4°C kalter NaCl-Lösung zur unmittelbaren Provokation von Temperaturgradienten, die später mit Contrastmittel-Bolusapplikationen in der Computertomographie (CT) verglichen werden konnten. Der obere Teil der Abbildung zeigt so einen Thermographie versus CT-Vergleich. Der untere Teil der Abbildung zeigt Thermographien von Bluteinstrom- und Blutaustromkappe des Filters.

Im Weiteren stehen weiterführende vergleichende Messreihen an, um die exakte Interpretation der Thermographie zu ermöglichen. Hierzu gehört die Identifikation des geringsten Grades regionaler Divergenzen in der Perfusionsrate, die mit der Thermographie noch erfasst werden können. Weiterhin nötig sind weiterführende Untersuchungen zur genauen Differenzierung zwischen den Temperaturprofilen, die dem Blutkompartiment zuzuordnen sind, und den Temperaturprofilen, die vom Filtratkompartiment herrühren.

Insgesamt konnte mit dieser Arbeit jedoch der *Proof of Principle* erbracht werden, dass die Thermographie geeignet ist, die Strömungsverteilung über ein Filtermodul zu erfassen. Es eröffnet der Weiterentwicklung von Apheresefiltern die wesentliche neue Option, mit einem portablen Monitoringsystem von *in vitro* über Tierstudie bis ans Krankenbett mit einem *real-time* Verfahren arbeiten zu können, das ohne Therapieunterbrechung eine jederzeitige bzw. kontinuierliche Messung der Perfusionsverhältnisse erlaubt. Nur unter Einbezug eines differenzierten Filterfunktionsmonitorings, wie es über die Thermographie in Zukunft möglich sein wird, können Klinikstudien eine absolute Aussage über die Therapieeffizienz der verschiedenen Aphereseverfahren hervorbringen, da dieses Monitoring die Voraussetzung für eine realistische Nutzen/Nebenwirkungskalkulation darstellt. Außerdem ist es eine Voraussetzung dafür, Filterwechsel zu sinnvollen Zeitpunkten vorzunehmen und damit die Biokompatibilitätsinteraktion zwischen Organismus und geblockten Kapillaren so gering wie möglich zu halten.

Finanzierung: Fa. Goratec, Erding Deutschland

Unger JK, Lemke AJ, Grosse-Siestrup C. Thermography as potential real-time technique to assess changes in flow distribution in hemofiltration. **Kidney Int.** 2006; 69:520-525

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

„Gerinnungsaktivierung: Ursache oder Konsequenz der Filterkapillarblockade?“

Im Rahmen der eigenen Forschungsarbeiten wurde deutlich, dass die Ursache für die klinisch vor allem bei Intensivpatienten auftretende Filterblockade voraussichtlich viel seltener die Gerinnungsaktivierung mit intrakapillärem *Membrane-Clotting* ist, als bisher postuliert. Der häufigste histologische Befund bei der Untersuchung verstopfter Filterkapillaren waren ausgedehnte Erythrozytenaggregate nach experimentellen Plasma- und Hämofiltrationen unter *in vitro* und *in vivo* Situationen. Die Relevanz des *Membrane-Clogging* wurde in der hier vorgestellten Arbeit aufgezeigt. Es konnte gezeigt werden, dass die Korrektur eines niedrigen Albumin/Globulin Quotienten einen gleichermaßen bis höheren protektiven Effekt gegen die Filterblockade und hohe transmembranäre Drücke aufweist, als eine Erhöhung der Heparindosis. Da bislang die Filterblockade traditionell auf eine intrakapilläre Gerinnung in den Hohlfasern zurückgeführt wird, ist einer Erhöhung der Antikoagulationsdosis in aller Regel die Konsequenz bei schlecht laufenden Filtersystemen in der Klinik. Bedenkt man an dieser Stelle, dass gerade die ohnehin oft gestörte Hämostase mit diffusen Blutungen in der Intensivmedizin zu den Hauptkomplifikationen der extrakorporalen Therapien zählt, wird klar, dass solche „vermeintlich nötigen Erhöhungen der Antikoagulationsdosierungen“ bisweilen zu fatalen Folgen bzw. zusätzlichen Komplikationen führen. Diese wiederum sind Ursache für eine Einschränkung der therapeutischen Effizienz, da die Nebenwirkung über andere Ebenen den therapeutischen Nutzen voraussichtlich wieder aufhebt. Die Tatsache, dass sich Heparinbeschichtungen der Membranen zur Biokompatibilitätsverbesserung mit Reduktion der benötigten systemischen Antikoagulation zwar bei der extrakorporalen Membranoxygenierung durchsetzen konnte, nicht jedoch für die Hämo- und Plasmafiltration, ist ein weiteres Indiz dafür, dass nicht die Gerinnungsaktivierung der Hauptgrund für die Verlegung der Hohlfasern mit *Clots (Clotting)*, sondern die strömungsmechanisch induzierte Stase des Blutflusses, also das *Membrane-Clogging*, das Hauptproblem darstellt. Die Stase des Blutflusses ihrerseits führt zur Gerinnungsaktivierung. Gemäß Definition wird der Begriff Hämostase mit „Blutgerinnung“ übersetzt. Diese Übersetzung vermischt bereits die Bedeutung einer wortwörtlichen Übersetzung des Begriffes Hämo + Stase mit „Stillstand des Blutes“ und der resultierenden Konsequenz, nämlich der Gerinnung des Blutes bei Stillstand. Die gegebenenfalls richtungsweisene Einflussnahme der Begriffsdefinition von Hämostase auf den Denkprozess und den wissenschaftlichen Fokus in der Biokompatibilitätsforschung über konvektive *cross-flow* Aphereseverfahren ist letztlich nicht beweisbar. Es erschwert bislang jedoch die wissenschaftliche Diskussion und Vermittlung neuer Ansatzpunkte im dem Problemfeld.

Die Ursache für eine intrakapilläre Stase des Blutes ihrerseits hat diverse Ursachen, welche primär in unvorteilhaften Gesamttherapie-Konzepten zu finden sind. So lässt sich aus den Resultaten der eigenen Forschungsarbeiten eine ätiologische Trias von Ursachen für ein *Membrane-Clogging* formieren:

- gesteigerte Erythrozytenaggregation durch pathophysiologische Hämorheologie
- *Mismatch* von großen Filtern/Membranoberflächen und erzielbaren Blutflussraten
- *Mismatch* von hohen Strömungswiderstände im venösen blutrückführenden Systemschenkel mit inadäquater Steigerung der netto-Filtration in konvektiven *cross-flow* Filtern mit ohnehin hoher hydraulischer Kapazität

Aus der Definition der strömungsdynamischen Problemfelder ergibt die ätiologische Trias ein multifaktorielles Präventionskonzept zur Reduktion der Filterkapillarblockade. Damit lässt sich losgelöst vom Antikoagulationsregime und der zugrunde liegenden, individuellen Homöostase des Gerinnungssystems die Biokompatibilität der intensivmedizinisch eingesetzten Aphereseverfahren verbessern sowie die mögliche Filterclearance steigern. Abbildung 12 geht auf diese Aspekte in einer Übersichtsdarstellung nochmals bezüglich der ätiologischen Verknüpfung und Interaktions-Ebene ein. Das Ausmaß, das die Thrombogenizitätsvorgeschalteten Einflussfaktoren erreichen, erklärt, warum die Antikoagulationsforschung noch kein überlegendes Konzept für die Intensivpatienten identifizieren konnte. Es wird deutlich, dass im Bereich der Gesamtsystemkonfiguration der extrakorporalen Apheresekreisläufe sowie im Rahmen der begleitenden Infusionstherapie die Option zu einer echten Komplikationsprävention vorliegt - was der bislang isolierten Komplikationsintervention auf Ebene des Antikoagulationsregimes vorzuziehen wäre.

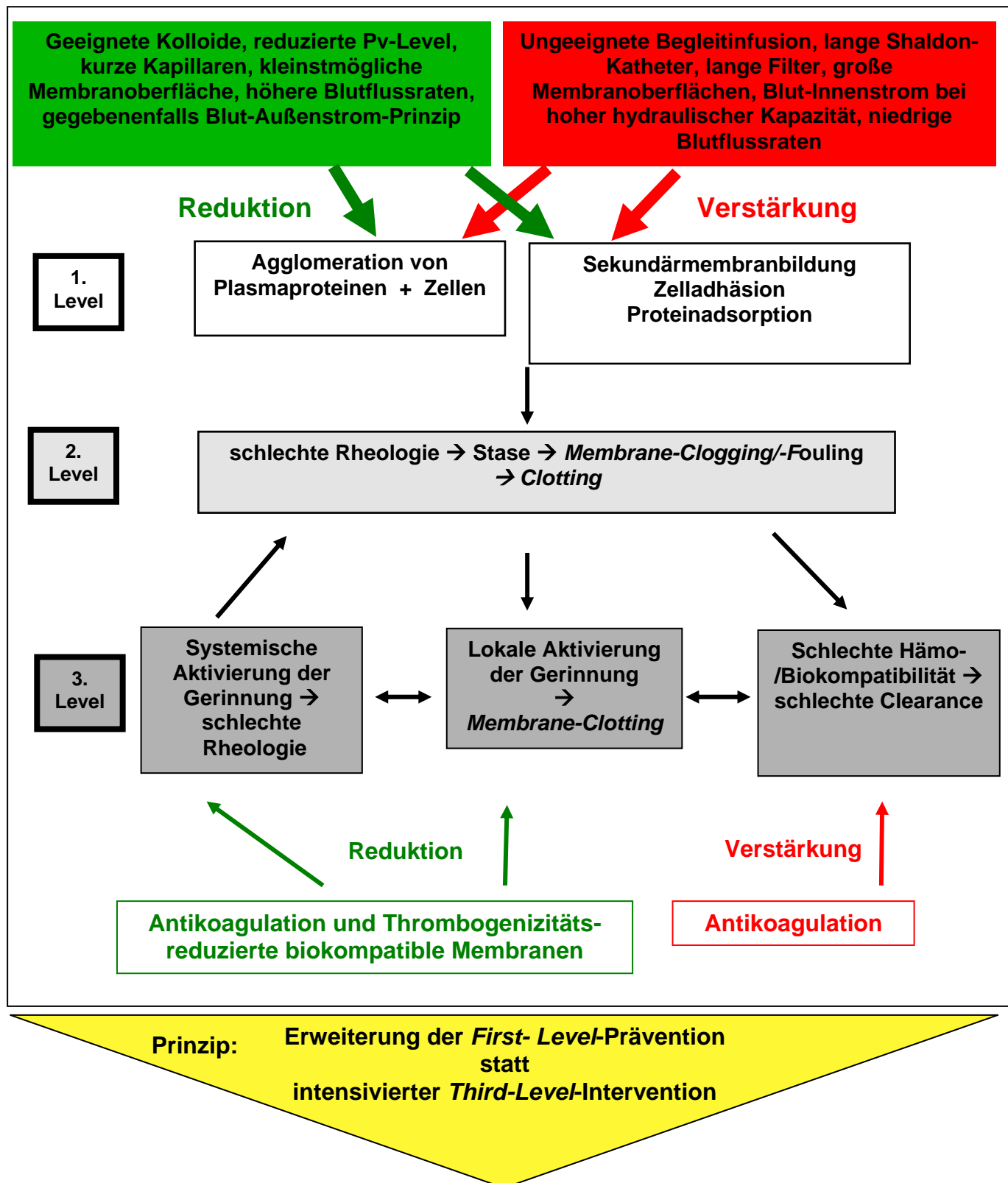


Abb. 12: Übersichtsschema zu den Ätiologie-Ebenen der Filterkapillarblockade und den resultierenden Optionen zur Biokompatibilitätssteigerung

7. Literatur

- Alkhamis TM, Beissinger RL, Chediak JR. Artificial surface effect on red blood cells and platelets in laminar shear flow. *Blood* 1990; 75: 1568-1575
- Allen JW, Bhatia SN. Improving the next generation of bioartificial liver devices. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 447-454
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care* 2003; 168: 165-172
- Ansorge W, Spindler E, Vienken J, Baurmeister U. Membranes and polymer structures--biocompatibility aspects with respect to production limits. *Transfus Sci* 1993; 14: 199-209
- Bambauer R. Wechselwirkungen zwischen körperfremden Oberflächen und Blut. In *Therapeutischer Plasmaaustausch und verwandte Plasmaseparationsverfahren*. 1997, Pabst Science Publishers
- Baurmeister U, Vienken J, Grassmann A. Biocompatibility and membrane development. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (Suppl 3): S17-21
- Bellomo R, Honore PM, Matson J, Ronco C, Winchester J. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 450-458
- Berdar PA, Eichenberger E, Ebell J, Pfammatter JP, Pavlovic M, Zobrist C, Gygax E, Nydegger U, Carrel T. Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1688-1696
- Birk HW, Kistner A, Wizemann V, Schutterle G. Protein adsorption by artificial membrane materials under filtration conditions. *Artif Organs* 1995; 19: 411-415
- Boldt J. The Holy Grail of volume resuscitation in the septic patient is... *Crit Care Med* 2006; 34: 248-251
- Bornemann R, Smith MD, Gerlach JC. Consideration of potential immunological problems in the application of xenogenic hybrid liver support. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 655-663
- Bruck SD. Polymeric materials: current status of biocompatibility. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1973; 1: 79-98
- Bunchman TE, Maxvold NJ, Barnett J, Hutchings A, Benfield MR. Paediatric hemofiltration: normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 150-154
- Carcillo JA, Kellum JA. Is there a role for plasmapheresis/plasma exchange therapy in septic shock, MODS, and thrombocytopenia-associated multiple organ failure? We still do not know - but perhaps we are closer. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1373-1375
- Chamuleau RA, Deurholt T, Hoekstra R. Which are the right cells to be used in a bioartificial liver? *Metab Brain Dis* 2005; 20: 327-335
- Chandy T, Sharma CP. Platelet adhesion to an artificial surface: interactions by C1q, C4 complement proteins and vitamin C. *Thromb Res* 1983; 32: 245-251
- Cheung AK, Hohnholt M, Gilson J. Adherence of neutrophils to hemodialysis membranes: role of complement receptors. *Kidney Int* 1991; 40: 1123-1133
- Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 2005-2015
- Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 20-27

Dorson WJ. Biocompatibility, leachables and membrane structure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 715-717

Düngen HD, von Heymann C, Ronco C, Kox WJ, Spies CD. Renal replacement therapy: physical properties of hollow fibers influence efficiency. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 357-366

Elam JH, Nygren H. Adsorption of coagulation proteins from whole blood on to polymer materials: relation to platelet activation. *Biomaterials* 1992; 13: 3-8

Elhanan N, Skippen P, Nuthall G, Krahn G, Seear M. Citrate anticoagulation in pediatric continuous venovenous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 208-212

Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Maes B, Kuypers D, Bammens B, Nevens F, Vanrenterghem Y. Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif* 2005; 23: 349-358

Fadul JE, Alarabi AA, Wikstrom B, Danielson BG, Nilsson B. Identification of complement activators and elucidation of the fate of complement activation products during extracorporeal plasma purification therapy. *J Clin Apher* 1998; 13: 167-173

Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, Schoenhofen M. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 1999; 23: 81-86

Falkenhagen D, Thomaneck U, Brown GS, Werner H, Klinkmann H. Correlation of complement activation, cytokine liberation and beta 2 microglobulin in the use of various dialysis and hemofiltration membranes. *Z Urol Nephrol* 1989; 82: 541-550

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256

Forbes CD. Thrombosis and artificial surfaces. *Clin Haematol* 1981; 10: 653-668

Formica M, Olivieri C, Livigni S, Cesano G, Vallero A, Maio M, Tetta C. Hemodynamic response to coupled plasmfiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 703-708

Francisco AL, Pinera C. Challenges and future of renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2006; 10 (Suppl 1): S19-23

Frank RD, Farber H, Lanzmich R, Floege J, Kierdorf HP. In vitro studies on hirudin elimination by haemofiltration: comparison of three high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1957-1963

Friedmann G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-2086

Fries D, Streif W, Haas T, Kuhbacher G. Dilutional coagulopathy, an underestimated problem? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 745-750

Gardinali M, Circardi M, Agostoni A, Hugli TE. Complement activation in extracorporeal circulation: physiological and pathological implications. *Pathol Immunopathol Res* 1986; 5: 352-370

Gerlach JC. Development of a hybrid liver support system: a review. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 645-654

Gerlach JC. Prospects of the use of hepatic cells for extracorporeal liver support. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 358-368

Gerlach JC, Botsch M, Kardassis D, Lemmens P, Schon M, Janke J, Puhl G, **Unger J**, Kraemer M, Busse B, Bohmer C, Belal R, Ingenlath M, Kosan M, Kosan B, Sultmann J, Patzold A, Tietze S, Rossaint R, Muller C, Monch E, Sauer IM, Neuhaus P. Experimental evaluation of a cell module for hybrid liver support. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 793-798

Gleissner M, Bornemann R, Stermerowicz R, Meissler M, Neuhaus P, Gerlach JC. Immunoisolation of hybrid liver support systems by semipermeable membranes. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 644-649

Groth T, Synowitz J, Malsch G, Richau K, Albrecht W, Lange KP, Paul D. Contact activation of plasmatic coagulation on polymeric membranes measured by the activity of kallikrein in heparinized plasma. *J Biomater Sci Polym Ed* 1997; 8: 797-807

Gueler F, Gwinner W, Schiborr C, Martin M, Klos A, Kirsch T, Fiebeler A, Haller H, Fliser D. Biocompatibility parameters of different dialysis membranes assessed during systemic inflammation. *Blood Purif* 2005; 23: 196-202

Haag-Weber M, Schollmeyer P, Horl WH. Neutrophil activation during hemodialysis. *Adv Exp Med Biol* 1989; 260: 27-37

Hancock LF, Fagan SM, Ziolo MS. Hydrophilic, semipermeable membranes fabricated with poly(ethylene oxide)-polysulfone block copolymer. *Biomaterials* 2000; 21: 725-733

Hart GK. Plasmapheresis in intensive care. Part 1 of 2: history, techniques and complications. *Intensive Care World* 1990; 7: 21-25

Hart GK. Plasmapheresis in intensive care. Part 2 of 2: indications for plasmapheresis and plasma exchange in the intensive care unit. *Intensive Care World* 1990; 7: 80-84

Heering P, Grabensee B, Brause M. Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 128-134

Hein OV, von Heymann C, Diehl T, Ziemer S, Ronco C, Morgera S, Siebert G, Kox WJ, Neumayer HH, Spiess C. Intermittent hirudin versus continuous heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Ren Fail* 2004; 26: 297-303

Honore PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1077-1082

Horn N, **Unger J**, Rossaint R. Extracorporeal liver assist devices in acute liver failure. *Anaesthesist* 1999; 48: 387-394

Ho DW, Fan ST, To J, Woo YH, Zhang Z, Lau C, Wong J. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model. *Gut* 2002; 50: 869-876

Hughes RD, Williams R. Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure. *Blood Purif* 1993; 11: 163-169

Hunt BJ, Parratt R, Cable M, Finch D, Yacoub M. Activation of coagulation and platelets is affected by the hydrophobicity of artificial surfaces. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 223-231

Iijima H, Nakazawa K, Mizumoto H, Matsushita T, Funatsu K. Formation of a spherical multicellular aggregate (spheroid) of animal cells in the pores of polyurethane foam as a cell culture substratum and its application to a hybrid artificial liver. *J Biomater Sci Polym Ed* 1998; 9: 765-778

Jahns G, Haeffner-Cavaillon N, Nydegger UE, Kazatchkine MD. Complement activation and cytokine production as consequences of immunological bioincompatibility of extracorporeal circuits. *Clin Mater* 1993; 14: 303-336

-
- Jakob SM. Prevention of acute renal failure--fluid repletion and colloids. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1043-8104
- Janssens U, Graf J. Was ist Schock? *Der Internist* 2004; 45: 258-266
- Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J* 2004; 50: 102-109
- Kamohara Y, Rozga J, Demetriou AA. Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 273-285
- Kern H, Ziemer S, Kox WJ. Bleeding after intermittend or continuous r-hirudin during CVVH. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 1311-1314
- Klinkmann H, Wolf H, Schmitt E. Definition of biocompatibility. *Contrib Nephrol* 1984; 37: 70-77
- Kobayashi N, Taguchi T, Noguchi H, Okitsu T, Totsugawa T, Watanabe T, Matsumura T, Fujiwara T, Urata H, Kishimoto N, Hayashi N, Nakaji S, Murakami T, Tanaka N. Rapidly functional immobilization of immortalized human hepatocytes using cell adhesive GRGDS peptide-carrying cellulose microspheres. *Cell Transplant* 2001; 10: 387-392
- Koebe HG, Wick M, Cramer U, Lange V, Schildberg FW. Collagen gel immobilisation provides a suitable cell matrix for long-term human hepatocyte cultures in hybrid reactors. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 95-106
- Konrad C, Markl T, Schuepfer G, Gerber H, Tschopp M. The effects of in vitro hemodilution with gelatin, hydroxyethyl starch, and lactated Ringer's solution on markers of coagulation: an analysis using SONOCLOT. *Anesth Analg* 1999; 88: 483-488
- Kuwahara T, Markert M, Wauters JP. Proteins adsorbed on hemodialysis membranes modulate neutrophil activation. *Artif Organs* 1989; 13: 427-431
- Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1774-1781
- Lappegard KT, Fung M, Bergseth G, Riesenfeld J, Lambris JD, Videm V, Mollnes TE. Effect of complement inhibition and heparin coating on artificial surface-induced leukocyte and platelet activation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 932-941
- Lee JH, Lee HB. Platelet adhesion onto wettability gradient surfaces in the absence and presence of plasma proteins. *J Biomed Mater Res* 1998; 41: 304-311
- Lysaght MJ. Hemodialysis membranes in transition. *Contrib Nephrol* 1988; 61: 1-17
- Malchesky PS, Wojcicki J, Moorman M, Pentermann EJ, Lewandowski J, Nose Y. Blood cell effects in membrane plasma separation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 313-319
- Mariano F, Fonsato V, Lanfanco G, Pohlmeier R, Ronco C, Triolo G, Camussi G, Tetta C, Passlick-Deetjen. Tailoring high cut-off membranes and feasible application in sepsis-associated acute renal failure: in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1116-1126
- McLeod BC, Viernes A, Sassetti RJ. Complement activation by plasma separator membranes. *Transfusion* 1983; 23: 143-147
- Menichella G, Serafini R, Ciarli M, Paladini U, Pierelli L, Bunkens H, Leone G. A new blood donation strategy: automated blood collection (ABC). *Int J Artif Organs* 2001; 24: 173-177

Meyer TW, Walther JL, Pagtalunan ME, Martinez AW, Torkamani A, Fong PD, Recht NS, Robertson CR, Hostetter TH. The clearance of protein-bound solutes by hemofiltration and hemodiafiltration. *Kidney Int* 2005; 68: 867-877

Mollnes TE, Videm V, Riesenfeld J, Garred P, Svennevig JL, Fosse E, Hogasen K, Harboe M. Complement activation and biocompatibility. The terminal complement complex for evaluation and surface modification with heparin for improvement of biomaterials. *Clin Exp Immunol* 1991; 86 (Suppl 1): S21-26

Mollnes TE. Biocompatibility: complement as mediator of tissue damage and as indicator of incompatibility. *Exp Clin Immunogenet* 1997; 14: 24-29

Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 260-265

Moog R, Zeiler T, Heuft HG, Stephan B, Fischer EG, Kretschmer V, Rodel-Spieker R, Strasser E, Zingsem J. Collection of WBC-reduced single-donor PLT concentrates with a new blood cell separator: results of a multicenter study. *Transfusion* 2003; 43: 1107-1114

Morelli F, Carlier P, Giannini G, De Luigi MC, Dejana AM, Ruzzenenti MR. Hypercholesterolemia and LDL apheresis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1025-1031

Morgera S, Rocktäschel J, Haase M, Lehmann C, von Heymann C, Ziemer S, Priem F, Hoher B, Göhl H, Kox WJ, Buder HW, Neumayer HH. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care* 2003; 29: 189-1995

Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, Zuckermann-Becker H, Wegner B, Muller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: impact of convection and diffusion on cytokine clearances and proteins status. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 444-453

Mitzner S, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Korten G, Stange J, Schmidt R. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apheresis* 2001; 5: 417-422

Naka T, Egi M, Bellomo R, Cole L, French C, Wan I, Fealy N, Baldwin I. Low-dose citrate continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and acid-base balance. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 222-228

Nalesso F. Plasma filtration adsorption dialysis (PFAD): a new technology for blood purification. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 731-738

Napolitano LM. Hemofiltration in sepsis: additional supportive evidence. *Crit Care Med* 2001; 29:1485-1487

Nielsen VG. Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1163-1171

Nielsen VG, Lysterly RT 3rd, Gurley WQ. The effect of dilution on plasma coagulation kinetics determined by thrombelastography is dependent on antithrombin activity and mode of activation. *Anesth Analg* 2004; 99: 1587-1592

Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis. An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 373-378

Obermayer N, Busse B, Grunwald A, Monch E, Muller C, Neuhaus P, Gerlach JC. Biochemical characterization of bioreactors for hybrid liver support: serum-free liver cell coculture of nonparenchymal and parenchymal cells. *Transplant Proc* 2001; 33: 1930-1931

Ohtake Y, Hirasawa H, Sugai T, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Kitamura N. Nafamostat mesylate as anticoagulant in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 215-217

Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999; 55: 1991-1997

Partrick DA, Moore EE, Fullerton DA, Barnett Jr. CC, Meldrum DR, Silliman CC. Cardiopulmonary bypass renders patients risk for multiple organ failure via early neutrophil priming and late neutrophil disability. *J Surg Res* 1999; 86: 42-49

Pineda AA. Plasmapheresis and immunoabsorption. *Plasma Ther Transfus Technol* 1986; 7: 43-45

Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P, Wenzel RP. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 302-309

Ragaller MJ, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (Suppl 17): S33-39

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The neutral history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123

Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori G, Ricci Z, Ronco C. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005; 9: R294-302

Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome *Crit Care Med* 1999; 27: 2096-2104

Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G. Activation of the kallikrein-kinin system in hemodialysis: role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH. *Kidney Int* 1999; 55: 1097-1103

Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; 39: 984-990

Riordan SM, Skouteris GG, Williams R. Metabolic activity and clinical efficacy of animal and human hepatocytes in bioartificial support systems for acute liver failure. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 312-318

Riordan S, Williams R. Bioartificial liver support: developments in hepatocyte culture and bioreactor design. *Br Med Bull* 1997; 53: 730-744

Robertson BC, Zydny AL. Polarization and adsorption effects on sieving in membrane protein filtration. *ASAIO Trans* 1987; 33: 118-122

Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: From renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs* 2002; 25: 733-747

Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G Effects of different doses in continuous veno-veno hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30

Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine storm and the role of continuous veno-venous haemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 755-761

-
- Samtleben W, Mistry-Burchardi N, Hartmann B, Lennertz A, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in the intensive care setting. *Ther Apher* 2001; 5: 351-357
- Sauer IM, Neuhaus P, Gerlach JC. Concept for modular extracorporeal liver support for the treatment of acute hepatic failure. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 477-484
- Sauer IM, Zeilinger K, Pless G, Kardassis D, Theruvath T, Pascher A, Goetz M, Neuhaus P, Gerlach JC. Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis-treatment of a patient with primary graft non-function. *J Hepatol* 2003; 39: 649-653
- Schaefer RM, Heidland A, Horl WH. Effect of dialyzer geometry on granulocyte and complement activation. *Am J Nephrol* 1987; 7: 121-126
- Schmaldienst S, Goldammer A, Spitzauer S, Derfler K, Horl WH, Knobl P. Local anticoagulation of extracorporeal circuit with heparin and subsequent neutralization with protamine during immunoadsorption. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 490-497
- Shemesh O, Deen WM, Brenner BM, McNeely E, Myers BD. Effect of colloid volume expansion on glomerular barrier size-selectivity in humans. *Kidney Int* 1986; 29: 916-923
- Shiga Y, Fujihara K, Onodera H, Nagata T, Itoyama Y. Complement activation as a cause of transient hypotension during plasmapheresis. *Artif Organs* 1998; 22: 1067-1069
- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911-916
- Sorkine P, Abraham RB, Szold O, Biderman P, Kidron A, Merchav H, Bill S, Oren R. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1332-1336
- Stange J, Ramlow W, Mitzner S. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin bound toxins. *Artif Organs* 1993; 17: 809-813
- Suempelmann R, Gunther A, Zander R. Haemoconcentration by gelatin-induced acceleration of erythrocyte sedimentation rate. *Anaesthesia* 2000; 55: 217-220
- Sundaram S, Lim F, Cooper SL, Colman RW. Role of leucocytes in coagulation induced by artificial surfaces: investigation of expression of Mac-1, granulocyte elastase release and leucocyte adhesion on modified polyurethanes. *Biomaterials* 1996; 17: 1041-1047
- Sutera SP, Mehrjardi MH. Deformation and fragmentation of human red blood cells in turbulent shear flow. *Biophys J* 1975; 15: 1-10
- Takabatake H, Koide N, Tsuji T. Encapsulated multicellular spheroids of rat hepatocytes produce albumin and urea in a spouted bed circulating culture system. *Artif Organs* 1991; 15: 474-480
- Thorsen T, Klausen H, Lie RT, Holmsen H. Bubble-induced aggregation of platelets: effects of gas species, proteins, and decompression. *Undersea Hyperb Med* 1993; 20: 101-119
- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Tipping P, Morgera S, Neuymayer HH, Goehl H. Cytokine dialysis: An ex vivo study. *ASAIO J* 2002, 48: 650-653
- Uhlenbusch-Körwer, Bonnie-Schorn E, Grassmann A, Vienken J. Understanding membranes and dialyzers. IN: *Good Dialysis Practice Vol. 5* (Hrsg) Vienken, Pabst Science Publishers, Lengerich, Berlin Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb 2004
- Unger JK**, Horn NA, Kashefi A, Blumberg A, Klosterhalfen B, Rossaint R. The influence of hypoalbuminemia on maximal flow rates and transmembrane pressure during plasmapheresis - an in vitro study. *Blood Purif* 2001a; 19: 408-416

Unger JK, Janssen VR, Kashefi A, Haltern C, Klosterhalfen B, Fischer Y, Gressner AM, Rossaint R. Enhancing filtration rates by the use of blood flow around the capillaries of plasmafilters - an in vitro study. *Int J Artif Organs* 2001b; 11: 821-831

Vaslaki LR, Berta K, Major L, Weber V, Weber C, Wojke R, Passlick-Deetjen J, Falkenhagen. On-line Hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients: results from a multicenter crossover study. *Artif Organs* 2005; 29: 406-412

Vargas HO, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HH, Morgera S, Welte M, Kox WJ, Spies C. Heparin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2001; 27: 673-678

Via D, Kaufmann C, Anderson D, Stanton K, Rhee P. Effect of hydroxyethyl starch on coagulopathy in a swine model of hemorrhagic shock resuscitation. *J Trauma* 2001; 50: 1076-1082

Vienken J. Polymers in nephrology. Characteristics and needs. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 470-479

Vienken J, Baurmeister U. Improved biocompatibility of dialyzers by reduced membrane surface area. *Artif Organs* 1987; 11: 272-273

Yeh JH, Chiu HA. Optimal volume of processed plasma and total number of selective plasmapheresis sessions in the treatment of patients with severe generalized myasthenia gravis. *J Clin Apheresis* 1999; 14: 177-180

Waldhausen P, Kiesewetter H, Leipnitz G, Scielny J, Jung F, Bambauer R, von Blohn G. Hydroxyethyl starch-induced transient renal failure in preexisting glomerular damage. *Acta Med Austriaca* 1991; 18 (Suppl 1): S52-55

Wenzel J, Bieber T, Uerlich M, Tuting T. Systemic treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 694-704

Wetzels E, Colombi A, Dittrich P, Gurland HJ, Kessel M, Klinkmann H. Hämodialyse, Peritonealdialyse, Membranplasmapherese. 1986, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer.

Wigg AJ, Padbury RT. Liver support systems: promise and reality. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1807-1816

Winchester JF, Silberzweig J, Ronco C, Kuntsevich V, Levine D, Parker T, Kellum JA, Salsberg JA, Quartararo, Levin NW. Sorbents in acute renal failure and end-stage renal disease. Middle molecule and cytokine removal. *Blood Purif* 2004; 22: 73-77

Wood L, Jacobs P. The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin, and complement levels. *J Clin Apheresis* 1986; 3: 124-128

Zingg W, Neumann AW, Strong AB, Hum OS, Absolom DR. Effect of surface roughness on platelet adhesion under static and under flow conditions. *Can J Surg* 1982; 25: 16-19

Zobel G, Dacar D, Rigler B, Berger J, Metzler H. Prolonged extracorporeal organ support in a 2-year-old boy after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1994; 20: 368-370

8. Danksagung

Generell möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen sowie allen Außendienstmitarbeitern der Firmen bedanken, die mir bei der Durchführung der Forschungsarbeiten geholfen haben, egal ob es um die Mithilfe bei den Forschungsprojekten ging oder um die Vermittlung des klinischen Hintergrundwissen zu den Themen Nierenersatzverfahren, extrakorporale Detoxifikation, Anästhesie und operative Intensivmedizin.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rolf Rossaint, der mir als Veterinärmedizinerin in seiner Abteilung eine selbständige wissenschaftlich Laufbahn sowie die zusätzliche Weiterbildung zum Fachtierarzt für Tierschutz ermöglicht hat. Ohne seine Ausdauer und Unterstützung wäre diese langjährige, systematische Forschungsarbeit nicht möglich gewesen. An dieser Stelle sei auch Herrn Prof. Axel Gressner für seine langjährige Kooperation und all den anderen Fakultätsprofessoren des Universitätsklinikum Aachen gedankt, die mich unterstützt haben.

Auch Frau Prof. Dr. Claudia Spies gilt mein ganz besonderer Dank für ihre volle Unterstützung in der Endphase der Habilitation an der Charité.

Dr. Claudia Haltern möchte ich für ihre stete Begeisterungsfähigkeit und Findigkeit bei unserer gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeit und den unzählbaren Stunden wissenschaftlicher Diskussionen danken. Es hat wesentlich dazu beigetragen, dass die Arbeit Freude bereitet hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch den Technischen Assistentinnen Renate Nadenau und Monika Spangenberg, die mir mit ihrer engagierten Arbeit und ihrem Rat jederzeit zur Seite gestanden haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Kirschfink (Inst. f. Immunologie Universität Heidelberg) für die langjährige, konstruktive Kooperation bedanken. Er hat mit seiner Expertise einen wesentlichen Beitrag zu Biokompatibilitätsaspekten in unseren Projekten geleistet.

Herrn Prof. Dr. Gerardo Catapano (Dept. of Chemical and Materials Engineering, University of Calabria) und Herrn Prof. Dr. Jörg Vienken (Fresenius Medical Care) möchte ich für ihre stets konstruktiv kritische Diskussionsbereitschaft und ihren Rat im Bereich Filter- und Membrane-Engineering danken.

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinem Bruder Prof. Dr. Vinzenz Unger (Dept. of Biophysics and Biochemistry, Yale University), der mir vom ersten Labortag an ein kritischer, wissenschaftlicher Mentor und Editor für unzählige schriftliche Werke war.

Natürlich möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. Christian Grosse-Siestrup und Herrn Dr. Stefan Nagel bedanken, die mir in den Forschungseinrichtungen für Experimentelle Medizin die Möglichkeit gegeben haben, die Weiterbildung zum Fachtierarzt für Versuchstierkunde zu beenden und parallel dazu meine wissenschaftliche Laufbahn bis zur Habilitationsschrift weiter voran zutreiben.

Mein Dank gilt auch all den unbekanntem Gutachtern von Drittmittelanträgen und den Industriepartnern (Herr Göhl, Gambro/ Herr Dr. Thun und Herr Dr. Dalbeck Fresenius Kabi/ Herr Georg Kühlein Raumedic, Dr. Wonisch, Goratec), die meinen Forschungsansatz bereits im Anfangstadium mit Förderverträgen unterstützt haben. Auch sie tragen ganz wesentlich zu dieser langfristigen, systematischen Arbeit bei.

Zum Abschluss bleibt noch der ganz große Dank an meine Familie und Freunde, die mir durch alle Hochs und Tiefs hindurch immer zur Seite stand.

9. Abkürzungen

ARDS:	adult respiratory distress syndrome
CAVH:	continuous arterio-venous hemofiltration (kontinuierlich arterio-venöse Hämofiltration)
CT:	Computertomographie
CVVH:	continuous veno-venous hemofiltration (kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration)
CVHDF:	continous veno-venous hemodiafiltration
MOV:	Multiorganversagen
Pa:	arterieller Druck (resultierend aus Strömungswiderstand durch Filter und nachgeschaltete Systemwiderstände)
Pv:	venöser Druck (resultierend aus allen dem Filter nachgeschalteten Strömungswiderständen im blutrückführenden Systemschenkel)
Pf:	Druck im Filtratkompartiment (resultierend aus netto Filtration im Modul und eingestellter Förderrate der Filtratpumpe)
TMP:	transmembranärer Druck (treibende Kraft für den Filtrationsprozess, resultierend aus allen anderen Drücken); stellt in der Klinik bei der Hämo- und Plasmafiltration die zentrale Überwachungsfunktion /Grenzwerteinstellung zur Vermeidung von Hämolyse dar
Pa-Pv:	Druckabfall über das Modul (resultierend aus der Differenz von Strömungswiderstand im blutrückführenden System und dem tatsächlichen Strömungswiderstand seitens des Filtermodules)
Qb:	Blutflussrate gemäß Einstellung der Filtratpumpe
Qf:	Filtratflussrate gemäß Einstellung der Filtratpumpe
SIRS:	systemic inflammatory response syndrome