

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Wertigkeit von Zytokinadsorption  
bei septisch-akutem Nierenversagen**

Clara Maria Laubach

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Klaus-Peter Janssen
2. Priv.-Doz. Dr. Claudius Küchle

Die Dissertation wurde am 19.07.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 04.01.2022 angenommen.

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>7</b>
2.1 Pathophysiologie der Sepsis .....	9
2.2 Akutes Nierenversagen bei septischen Patienten .....	14
2.3 Zytokine als Botenstoffe der Sepsis .....	20
2.4 Hämoadsorptionstherapie .....	24
<b>3. Zielsetzung</b>	<b>27</b>
<b>4. Material und Methoden</b>	<b>28</b>
4.1 Rahmenbedingungen und Patientenkollektiv .....	28
4.2 Studiendesign.....	28
4.3 Durchgeführte Visiten .....	30
4.4 Datenerhebung.....	30
4.5 Serum- und Urinproben .....	32
4.6 Klinische Scores .....	35
4.7 Statistische Analyse.....	39
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>43</b>
5.1 Patientengut bei Studieneinschluss (Visite 1) .....	43
5.2 Intensivmedizinischer Verlauf (Ergebnisse der Visite 2).....	53
5.3 Langzeit-Ergebnisse (Visite 3+4).....	61
5.4 Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern.....	64
<b>6. Diskussion</b>	<b>68</b>
6.1 Epidemiologische Betrachtung des Patientenguts .....	68
6.2 Zytokinelimination .....	71
6.3 Klinischer Verlauf und Outcome-Parameter .....	76
6.4 Die Rolle der Biomarker.....	79
6.5 Ausblick und Limitierung.....	81

<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>83</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>10. Literaturverzeichnis</b>	<b>86</b>
<b>11. Anhang</b>	<b>98</b>
<b>12. Danksagung</b>	<b>102</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Clinical Pharmacy
AKI/ANV	Acute Kidney Injury / Akutes Nierenversagen
AKIN	Acute Kidney Injury Network
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosintri-phosphat
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
CASAKI	Cytokine Adsorption in Septic Acute Kidney Injury
CLP	Cecal Ligation und Punction
CLR	C-type Lectin Receptors
CRP	C-Reaktives Protein
CRRT	Kontinuierliche Nierenersatztherapie
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
DAMP	Damage Associated Molecular Pattern
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESICM	European Society for Intensive Care Medicine
et al.	und andere
etc.	et cetera
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
°C	Grad Celsius

HMGB1	High Mobility Group Box-1
HSP	Heat Shock Protein
ICU	Intensivstation (Intensive Care Unit)
IFN	Interferon
IG	Interventionsgruppe
IGFBP7	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7
IgG/IgM	Immunglobulin G/ Immunglobulin M
IL	Interleukin
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
IQR	Interquartile's Range
Kap.	Kapitel
kDA	Kilodalton
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KG	Kontrollgruppe
Lat.	lateinisch
LPS	Lipopolysaccharid
Lt.	Laut
LZ	Langzeit
MAP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule,
MW+-SD	Mittelwert+-Standardabweichung
NLR	Nucleotide-Binding Oligomerization domain-like Receptor
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Health Assessment
o.g.	oben genannt
OH	Hydroxidion
PAMP	Pattern Associated Molecular Pattern
Pat.	Patienten und Patientinnen

PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PPR	Pattern Recognition Receptor
RAGE	Receptor for Advanced Glycation Endproducts
RBF	Renaler Blutfluss
RLR	Retinoic Acid Inducible Gene 1–like Receptor
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
s.	siehe
S-AKI	Septisch bedingtes/induziertes akutes Nierenversagen
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
sog.	sogenannte/r/s
SOP	Standard Operating Procedure
Tab.	Tabelle
TEC	Tubular Epithelial Cell (tubuläre Epithelzelle)
TGF	Transforming Growth Factor
TIMP-2	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2
TLR	Toll-like Receptor
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor - alpha
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2. Einleitung

„Ein Prozess, bei dem Fleisch verfault, Sumpfland stinkende Luft produziert und Wunden eitern“ – so bezeichnete der griechische Arzt Hippocrates von Kos bereits 400 vor Christus das Phänomen der Sepsis [1]. Sepsis zählt damit zwar zu den ältesten beschriebenen Krankheitsbildern. Es dauerte jedoch mehr als zwei Jahrtausende, bis das Konzept der Ätiopathogenese konkreter wurde:

Ende des 19. Jahrhunderts begründeten Ignaz Semmelweis und Louis Pasteur erstmals die Keimtheorie. Sie besagte, dass Krankheiten durch Erreger übertragen werden und war damit ausschlaggebend für die neue Einordnung des Begriffs *Sepsis* [2]. Aus der zuvor beschriebenen Fäulnis wurde eine systemische Infektion, bei der Keime in den Körper invadierten und sich in der gesamten Blutstrombahn ausbreiteten. Das Blut schien von Krankheitserregern befallen und der Begriff der ‚Blutvergiftung‘, der im allgemeinen Sprachgebrauch bis heute besteht, entstand [3].

Allerdings starben septische Patienten und Patientinnen\* weiterhin, obwohl die Bakterien dank antibiotischer Therapie nachweislich erfolgreich bekämpft wurden. Die Keimtheorie alleine lieferte also keine ausreichende Erklärung. Erste Überlegungen entstanden, dass der Grund für das septische Geschehen nicht nur bei dem eindringenden Keim, sondern auch bei den betroffenen Patienten zu suchen sei [4]. Septische Erkrankte reagierten ungewöhnlich auf eine Infektion, es schien eine inadäquate Reaktion des Immunsystems vorzuliegen.

1992 beriefen das American College of Chest Physicians (ACCP) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) das ‚International Consensus Panel (Sepsis-1)‘ ein [5]. Sepsis wurde von den internationalen Experten erstmals als ‚*Systemic Inflammatory Response Syndrome*‘ (SIRS) definiert – also eine systemische Entzündungsreaktion des Körpers: Der gesamte Organismus reagiere auf die Infektion mit Veränderungen von Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atmung und Blutbild. Folgende SIRS-Kriterien sollten bei der Diagnose-Stellung helfen:

- Körpertemperatur von  $> 38\text{ °C}$  oder  $< 36\text{ °C}$
- Herzfrequenz von  $> 90\text{ /min}$
- Hyperventilation (Atemfrequenz von  $> 20\text{ /min}$  oder  $\text{PaCO}_2$  von  $< 32\text{ mmHg}$ )
- Leukozyten  $> 12.000\text{ /}\mu\text{l}$  oder  $< 4.000\text{ /}\mu\text{l}$

Wenn mehr als zwei dieser Parameter zutrafen, galten die SIRS-Kriterien als erfüllt. Um unterschiedliche Schweregrade des septischen Geschehens zu beschreiben, wurden zudem die

---

\* Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit im Folgenden nur das generische Maskulinum verwendet, selbstverständlich schließt dies gleichermaßen Patienten und Patientinnen ein.

Begriffe ‚Schwere Sepsis‘ und ‚Septischer Schock‘ ins Leben gerufen. Eine *schwere Sepsis* wurde fortan als eine Sepsis mit Organversagen definiert; ein *septischer Schock* ging mit einer therapierefraktären Hypotension oder einer Hyperlaktatämie einher [5].

2003 wurden diese Konzepte von einer zweiten internationalen Sepsis-Konferenz weitgehend bestätigt. Allerdings wurde der Einwand laut, dass die SIRS-Kriterien zwar hochsensitiv, jedoch wenig spezifisch seien: Mit Hilfe der SIRS-Kriterien könnten septische Patienten gut erkannt werden. Jedoch sei der Test auch häufig bei nicht-septischen Erkrankten positiv, da die Kriterien auch auf zahlreiche andere infektiöse, wie nicht-infektiöse Krankheitsbilder zuträfen. Zudem wurde im Rahmen dieser zweiten Konferenz vorgeschlagen, nicht nur die klinischen Kriterien zu verwenden, sondern vermehrt auch laborchemische Werte (Procalcitonin, Interleukin-6 und C-reaktives Protein) in die Diagnostik einzubeziehen [6].

In den darauffolgenden Jahren wurde über die Definition der Sepsis und ihren pathophysiologischen Hintergrund intensiv diskutiert. Sprung et al. werteten 2006 die klinischen Daten von mehr als 3000 Intensivpatienten aus. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass mehr als 90% der untersuchten Personen zwei oder mehr SIRS-Kriterien erfüllten, unabhängig davon, ob sie septisch waren oder nicht [7]. 2015 untersuchten Kaukonen et al. die Angaben von rund 100.000 Patienten mit der nachgewiesenen Diagnose Sepsis. Unabhängig davon, ob auf die Erkrankten kein, ein oder zwei der SIRS-Kriterien zuträfen, zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Die Mortalität hing also nicht mit der Anzahl der erfüllten SIRS-Kriterien zusammen. Bei rund 12% der Untersuchten wurden weniger als zwei Punkte vergeben. Einer von acht Patienten wäre also gemäß der SIRS-Definition gar nicht als septisch diagnostiziert worden [8].

Die Berechtigung der SIRS-Kriterien wurde zunehmend in Frage gestellt [9]. Bei anhaltender Diskussion wurde 2016 eine dritte internationale Konferenz (Sepsis-3) einberufen. Der Begriff der ‚Sepsis‘ wurde neu definiert: Sepsis beschreibt seither eine „lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion“ [10]. Damit wird erstmals die Wertigkeit des Organversagens betont – für die septische Diagnostik, für die Einordnung des pathophysiologischen Hintergrunds sowie als prognostisches Mittel. Die Experten schlugen hierzu vor, dass zur Detektion von septischen Patienten bei vorliegender Infektion oder Verdacht auf dieselbe der bereits etablierte und validierte SOFA-Score (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) herangezogen werden sollte [10]. Für den SOFA-Score werden sechs Organsysteme (Lunge, ZNS, Herz-Kreislauf, Leberfunktion, Nierenfunktion, Blutgerinnung) nach ihrer Funktion beurteilt. Es werden 0 (keine Funktionseinschränkung) bis 4 (massive Funktionseinschränkung) Punkte vergeben.



Anschließend werden die einzelnen Punktwerte addiert. Ab einem SOFA-Score von  $\geq 2$  soll der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Diagnose einer Sepsis in Betracht ziehen. Die Krankenhaussterblichkeit der Patienten liegt bei einem solchen Punktwert bei rund 10% [11]. Laut dieser dritten Konsensuskonferenz sollten die SIRS-Kriterien zur Diagnosestellung der Sepsis keine Anwendung mehr finden.

Während der Begriff der *schweren Sepsis* gänzlich wegfiel, legte die Arbeitsgruppe auch eine neue Definition des septischen Schocks fest: dieser sei als eine Untergruppe des Schocks anzusehen, bei der schwerwiegende zirkulatorische, zelluläre sowie metabolische Unregelmäßigkeiten zu einer zunehmenden Mortalität führen. Klinisch können Patienten im septischen Schock an einer Hypotension mit einem mittleren arteriellen Blutdruck von  $\leq 65$  mmHg trotz Vasopressorsupport oder an einer Hyperlaktatämie von  $\geq 2$  mmol/L (ohne gleichzeitige Hypovolämie) erkannt werden.

Insgesamt rückt die neue Definition der Sepsis also die Reaktion des menschlichen Körpers auf die Infektion in den Vordergrund. Das Organversagen wird maßgebliches Kriterium, während die Schwere der Infektion selbst weniger entscheidend wird.

## **2.1 Pathophysiologie der Sepsis**

Unter einer Entzündungsreaktion wird eine lokal begrenzte Antwort auf ein Trauma, eine Neoplasie, Noxen oder eine Infektion verstanden.

Eine Infektion (lat. *infectio* = vergiften, verderben) ist definiert als das Eindringen, Ansiedeln sowie die Vermehrung von pathogenen Erregern in einem Wirtsorganismus. Klassischerweise geht sie mit einer nachfolgenden Abwehr- und/oder Schädigungsreaktion einher [12]. Eine Infektion bedeutet dabei nicht gleich Krankheit: Sie kann asymptomatisch oder symptomatisch verlaufen. Erst wenn der Patient Zeichen der Entzündungsreaktion wahrnimmt, spricht man in der Infektiologie von Krankheit [13].

### **2.1.1 Das unspezifische Immunsystem**

Bei jeder Infektion spielt das *unspezifische* (auch *angeborene* oder *natürliche*) *Immunsystem* eine tragende Rolle. Es ist bereits bei der Geburt vorhanden, bedarf keiner Lernphase und umfasst nicht-erregerspezifische Abwehrmechanismen, die den Körper vor invadierenden Pathogenen schützen [12].

Chemische und physikalische Barrieren, also intakte Haut und Schleimhäute mit Zilien, Mukus und enzymhaltigen Sekreten, sollen das Eindringen von Viren, Pilzen, Bakterien und Parasiten

verhindern. Gelingt es einem Pathogen diese Schranken zu überwinden, ist das angeborene Immunsystem dafür verantwortlich, Erreger zunächst zu erkennen, anzugreifen und anschließend die drohende Infektion antigenunabhängig und rasch zu bekämpfen sowie die spezifische Immunantwort einzuleiten [14]. Die angeborene Immunantwort basiert dabei auf zellulären und humoralen Abwehrmechanismen. Zu den Zellen des angeborenen Immunsystems gehören Makrophagen, Monozyten, Granulozyten, natürliche Killerzellen, Mastzellen und Dendritische Zellen, die an der frühen, lokalen Immunreaktion beteiligt sind. Die sogenannten ‚*humoralen*‘ (lat. *humoris* = Flüssigkeit, Feuchtigkeit) *Mechanismen* basieren auf im Blut gelösten Proteinen, die überwiegend von Zellen des unspezifischen Immunsystems gebildet werden. Dazu zählen Akut-Phase-Proteine, das Komplementsystem, ‚natürliche Antikörper‘ der IgM-Klasse und Zytokine [15].

Über unterschiedliche Eintrittspforten können in sämtlichen Geweben des Körpers Infektionsherde entstehen. Um die eindringenden Pathogene zu erkennen, exprimieren die o.g. Zellen spezielle Mustererkennungsrezeptoren, sogenannte *Pattern Recognition Receptors* (PRRs). PRRs sind nicht nur auf Immunzellen, sondern auch auf Epithel-, Endothel- und Mesenchymzellen unter anderem in Leber, Nieren, Herz und Lunge zu finden. Mit Hilfe dieser Rezeptoren detektieren die Zellen sowohl intra- als auch extrazelluläre Gefahrensignale und setzen daraufhin eine Immunreaktion in Gang [16]. Zu den PRRs gehören Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wie Toll-like-Rezeptoren (TLRs) und C-type Lectin Rezeptoren (CLRs) sowie Rezeptoren im Zytosol, wie beispielsweise Retinoic Acid Inducible Gene 1-like Receptors (RLRs) und die Nucleotide-Binding Oligomerization domain-like Receptors (NLRs).

Dabei erkennen diese Rezeptoren eindringende Pathogene an bestimmten Strukturmotiven, den sogenannten *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Bakterien, Viren und auch Pilze tragen diese typischen Struktur motive, zu denen zum Beispiel Zellwandkomponenten (Lipopolysaccharid, Peptidoglykan), Peptide oder nicht-methylierte Nukleinsäuren gehören [17].

Wenn ein PR-Rezeptor auf ein PAMP trifft und dieses erkennt, wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt: Es entsteht eine vermehrte Transkription von inflammatorischen Genen, dem sogenannten Inflammasom, und eine Aktivierung des Immunsystems, das dabei eine komplexe, aber balancierte und protektive Immunantwort induziert:

Proinflammatorische Reaktionen sind Prozesse, die die Entzündungsreaktion vorantreiben und dadurch zu einer Elimination des Pathogens führen. Sie beinhalten unter anderem die Freisetzung von Chemokinen und Zytokinen, die Rekrutierung von Phagozyten und anderen Immunzellen sowie die lokale Aktivierung des Koagulations- und Komplementsystems.

Antiinflammatorische Reaktionen, also kompensatorische Mechanismen, setzen sich dem entgegen, indem sie die Entzündungsreaktion eindämmen: Sie verhindern so kollaterale Gewebeschäden und induzieren anschließend eine möglichst rasche Regeneration des erkrankten Gewebes.

Ziel ist es, im Laufe der Infektionsbekämpfung eine Homöostase aus pro- und antiinflammatorischen Reaktionen herzustellen [18]. Der menschliche Körper erreicht damit normalerweise eine schnelle Kontrolle von lokalen Infektionen und eine rasche Erholung des beschädigten Gewebes. Im Falle einer Sepsis liegt nun eine dysregulierte Immunantwort vor: Sie ist nicht nur verlängert, sondern auch überzogen. Die oben beschriebene Homöostase tritt nicht ein, stattdessen zeigt sich bei septischen Patienten viel mehr sowohl eine exzessive Entzündung (proinflammatorische Reaktionen) als auch eine übersteigerte Immunsuppression (antiinflammatorische Reaktionen). Das betrifft dabei zahlreiche systemische und lokale Vorgänge, die sowohl vom eindringenden Pathogen als auch vom Patienten abhängen [19]. Jene Prozesse, die der gesunde Patient zur Bekämpfung einer lokalen Infektion benötigt, scheinen außer Kontrolle zu geraten und schaden dem eigenen Körper.

### **2.1.2 Septische Prozesse**

Intra- und extrazelluläre Gefahrensignale werden von Mustererkennungs-Rezeptoren oder Pattern Recognition Receptors detektiert. PRRs erkennen dabei die bereits vorgestellten PAMPs, aber auch Struktur motive, die von geschädigten oder nekrotischen Zellen und Gewebe freigesetzt werden. Beispiele für diese sogenannten ‚*Damage Associated Molecular Patterns*‘ (DAMPs) sind Heat Shock Proteine, ATP, HMGB1 oder Harnsäure. Zellen, die im Rahmen der initialen Immunreaktion angegriffen und dabei beschädigt werden, geben DAMPs ab [20]. Diese wiederum rufen über die Aktivierung von PRRs eine verstärkte Immunreaktion hervor, die weitere Zellen beschädigt, ein *Circulus Vitiosus* entsteht.

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS), also schädliche Formen des Sauerstoffs, wie zum Beispiel OH-Radikale und Stickoxide, werden von Immunzellen gebildet, um eindringende Pathogene zu bekämpfen [21]. Bei übermäßiger Produktion, wie im Fall von oxidativem Stress, schaden sie jedoch auch zellulären Proteinen, Lipiden und DNA und vermindern die mitochondriale Funktion von körpereigenen Zellen. Dies führt wiederum zu einer erneuten Ausschüttung von DAMPs und einer verstärkten pathophysiologischen Aktivierung des angeborenen Immunsystems [20].

Endothelveränderungen scheinen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von Sepsis zu spielen: Normalerweise wird die endotheliale Barrierefunktion mit Hilfe von Cadherin und Tight

Junctions aufrechterhalten. Im Rahmen einer lokalen Infektion heften sich Monozyten, Granulozyten und Thrombozyten vermehrt an Gefäßwänden fest und wandern in das entzündete Gewebe ein. Endothelzellen werden aktiviert, Zell-Zell-Verbindungen werden geschädigt [22]. Bei septischen Patienten liegt zudem eine verstärkte Leukozytenadhäsion und –migration, verbunden mit einer massiven Vasodilatation und einer erhöhten Gefäßpermeabilität, vor [23]. Durch den Verlust der endothelialen Barriere treten intravaskuläre Proteine sowie Plasma in den Extravasalraum. Es bilden sich Gewebeödeme und die mikrovaskuläre Durchblutung wird beeinträchtigt.

Mikrozirkulatorische Abnormitäten entstehen auch durch die starke Aktivierung des Koagulationssystems. Dieses wird bei lokalen Infektionen aktiviert, um Blutungen zu vermindern und damit die Wundheilung zu beschleunigen. Im Falle einer Sepsis kommt es auch hier zu einer übermäßigen, im Verlauf schädlichen Stimulation, denn die unkontrollierte Produktion von Mikrothromben kann im schlechtesten Fall zu einer ‚*disseminierten intravasalen Koagulopathie*‘ (DIC) führen [24]: Durch eine pathologisch erhöhte Aktivierung des Gerinnungssystems werden massenhaft Thromben gebildet, die Durchblutungsstörungen und Nekrosen verursachen. Gleichzeitig führt der damit verbundene Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren auch zu einer erhöhten Blutungsneigung [25].

Das Komplementsystem wird aktiviert, sodass Peptidfragmente des unspezifischen Immunsystems, allen voran C3a, C4a und C5a (= ‚Anaphylatoxine‘) ausgeschüttet werden. Diese Komplementfaktoren haben ein hohes proinflammatorisches Potential, indem sie die Gefäßpermeabilität erhöhen und Leukozyten rekrutieren und aktivieren [25]. Im Rahmen des septischen Geschehens findet sich häufig eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems, die durch eine verstärkte Leukozytenaktivierung und eine übermäßige ROS-Produktion Gewebeschäden herbeiführt.

Die Koagulations- und die Komplementkaskade werden als zwei separate Systeme beschrieben. Während der Sepsis sind sie jedoch eng aneinander gekoppelt: Komplementfaktoren und Gerinnungsfaktoren können sich gegenseitig aktivieren [20]. Tritt zudem eine Thrombose oder eine DIC auf, verschlimmert sich die exzessive Entzündungsreaktion und verstärkt die damit einhergehende Aktivierung des Komplementsystems.

Auf ähnliche Art und Weise wirken sämtliche o.g. Abläufe synergistisch. Wenn diese sich gegenseitig verstärkenden Prozesse exzessiv zunehmen, schaden sie zahlreichen lebenswichtigen Organen. Folgende Organdysfunktionen können daraus resultieren:

- Akute kardiologische und zirkulatorische Insuffizienz wird bei septischen Patienten häufig beobachtet: Viele von ihnen haben dabei ein normales oder sogar vergrößertes Herzvolumen bei gleichzeitig auftretender biventrikulärer Dysfunktion [26]. Zudem können Arrhythmien und Myokardischämien auftreten [27]. Die Kreislaufprobleme und Hypotension werden durch den verringerten systemischen Gefäßwiderstand noch verstärkt.
- Eine schwere, diffuse Schädigung des Lungenparenchyms führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Lungenkapillaren. Die proteinreiche Ödemflüssigkeit diffundiert zunächst in die interstitiellen Räume. Wegen der gestörten epithelialen Barrierefunktion verlagert sie sich jedoch schnell auch in die Alveolen und füllt diese. Hieraus resultiert ein Ungleichgewicht zwischen Perfusion und Ventilation. Eine arterielle Hypoxämie mit einer verminderten Sauerstoffversorgung der Peripherie entsteht [28]. Die Lunge ist mit ARDS und akutem Lungenversagen dabei das am häufigsten betroffene Organ bei septisch bedingtem Organversagen [29].
- Auch die Permeabilität des Darmepithels erhöht sich, sodass es von Darmbakterien leichter überwunden werden kann. Außerdem ist die Transportfunktion der enteralen Zellen geschwächt. Dies schadet dem Ernährungszustand der Patienten und erhöht die Wahrscheinlichkeit für gastrointestinale Läsionen. In der Leber wird zudem die Funktion der Hepatozyten beeinträchtigt, die mit einer eingeschränkten Synthese- und Entgiftungsfunktion einhergeht und bis zum akuten Leberversagen führen kann [27].
- Septische Patienten zeigen häufig eine verminderte kognitive Leistung, wobei hier eine große Bandbreite berücksichtigt werden muss (von massiven Agitations- und Verwirrtheitszuständen über eine beeinträchtigte Konzentration bis zu tief-komatösen Zuständen). Die systemisch verminderte, endotheliale Funktion schadet auch der Blut-Hirn-Schranke: Zytokine und Entzündungszellen finden vermehrt ihren Weg in die Hirngefäße. Dort lösen sie perivaskuläre Ödeme, oxidativen Stress und wohl auch Neurotransmitter-Veränderungen aus. Zudem führen das dysregulierte Koagulationssystem und eine verschlechterte Autoregulation der Gehirndurchblutung zu Mikrohämorrhagien und disseminierten Ischämien [19].
- Das häufig beschriebene septische Nierenversagen, das einen zentralen Punkt der hier vorliegenden Arbeit bildet, verringert massiv die Überlebenschancen von septischen Patienten. Der genaue pathophysiologische Hintergrund wird unter 2.2 intensiver beleuchtet.

## 2.2 Akutes Nierenversagen bei septischen Patienten

Septisch-akutes Nierenversagen wird als eine neu aufgetretene Funktionsminderung der Nieren bei septischen Patienten beschrieben. Es tritt definitionsgemäß dann auf, wenn auf Patienten sowohl die Sepsis-Kriterien als auch die Symptome eines akuten Nierenversagens zutreffen (siehe SOFA-Score, RIFLE/AKIN-Kriterien, Kap. 4.6). Die Diagnose wird dabei mit Hilfe der klinischen Beurteilung sowie dem Messen von Serum-Kreatinin und Urin-Ausscheidung gestellt.

Eine internationale Studie verglich fast 600 Patienten aus 23 Ländern mit septischem und nicht-septischem Nierenversagen. Septisches Nierenversagen war dabei mit ausgeprägter Schwere der Krankheit, größeren laborchemischen Abweichungen und vermehrtem Einsatz von Vasopressoren und künstlicher Beatmung assoziiert [30]. Zahlreiche Veröffentlichungen sind sich dabei einig, dass das Auftreten eines akuten Nierenversagens mit besonders schweren Krankheitsverläufen und einer erhöhten Mortalität der septischen Patienten einhergeht [31-33].

Die genaue Pathogenese des ‚*Septic Acute Kidney Injury*‘ (S-AKI) ist jedoch nicht gänzlich geklärt. Lange Zeit ging man davon aus, dass es sich, ähnlich wie im Rahmen des akuten, nicht-septischen Nierenversagens, um ein rein ischämisches Geschehen handeln würde, also die Folgen von makrohämodynamischen Veränderungen: Eine verminderte Durchblutung der Nieren, die durch eine systemische Hypotension und eine kompensatorische renale Vasokonstriktion entsteht, wurde für das akute Nierenversagen von septischen Patienten verantwortlich gemacht. In den letzten beiden Jahrzehnten geriet diese These jedoch zunehmend ins Wanken:

2005 schloss ein Übersichtsartikel rund 160 experimentelle Studien ein, die sich mit dem renalen Blutfluss (RBF) bei Sepsis befassten. Dabei gingen 62% der Veröffentlichungen mit einem Anstieg der Nierendurchblutung einher, während 38% einen gleichbleibenden oder verringerten RBF beschrieben [34]. 2006 konnten Langenberg et al. an septischen Mäusen zeigen, dass S-AKI auch bei renaler Vasodilatation und erhöhtem renalen Blutfluss auftritt [35].

2013 untersuchten Takasu et al. zeitnah histopathologisch Nieren- und Herzgewebe von 44 kürzlich verstorbenen Sepsispatienten und verglichen diese mit Proben von 20 Kontrollpatienten (Trauma- und Krebstote) [26]. Wider Erwarten konnten in den septischen Nierenproben weder massive tubuläre Zellnekrose (nur ca. 5 % der Zellen) noch extensive Apoptose (ca. 0,3 % der Zellen) gezeigt werden. An 78 % der septischen Nieren wurden tubuläre Läsionen festgestellt. Diese Schädigungen waren jedoch nur fokal zu beobachten und so fein, dass sie zum großen Teil nicht licht- sondern nur elektronenmikroskopisch nachweisbar waren: An 10,3 % (+- 9,5 %) der untersuchten kortikomedullären Tubuli sowie an 5,9 % (+- 9,8 %) der kortikalen Tubuli waren Defekte nachweisbar. Den Autoren der Studie waren diese Schäden nicht weitreichend genug,

um die einzige Erklärung für die Pathophysiologie des septischen Nierenversagens zu sein. Zudem fanden sie in den betroffenen Zellen morphologische Hinweise für Regeneration, Zelldifferenzierung und -proliferation. Dies werteten sie als Zeichen für eine mögliche Erholung der Zellen mit potenzieller Wiederherstellung der ursprünglichen Funktion [26]. Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen Langenberg et al., indem sie bei Schafen mit einer E.coli-Injektion ein septisch akutes Nierenversagen hervorriefen. Sie bildeten drei Versuchsgruppen (gesunde Schafe, Schafe mit septisch-akutem Nierenversagen zum Zeitpunkt der Entnahme und Tiere, die sich von S-AKI bereits erholt hatten) und untersuchten die Nierengewebe dieser Tiere. Dabei konnten sie keine signifikanten histopathologischen Veränderungen zwischen den drei untersuchten Gruppen feststellen. Im Vergleich zu den gesunden Tieren fanden sich weder in der Gruppe mit akutem S-AKI noch in der post-S-AKI-Gruppe vermehrte Zellnekrosen oder andere Zeichen akuter Ischämien [36].

Es zeichnet sich also ab, dass eine mangelnde Blutversorgung mit daraus resultierender Zellnekrose und massiven Zellschäden nicht als alleinige Erklärung für das septisch-akute Nierenversagen in Frage kommt. Vielmehr scheinen die unter 2.1 genannten Prozesse, die den pathophysiologischen Hintergrund für das septische Geschehen bilden, auch auf renaler Ebene relevant zu sein. Die Pathogenese des septisch akuten Nierenversagens ist jedenfalls komplex und multifaktoriell, wobei drei Geschehen in der aktuellen Diskussion besonders häufig genannt werden: Bei septischen Patienten treten tiefgreifende Veränderungen der mikrovaskulären Blutversorgung auf, die Inflammation der tubulären Zellen spielt eine tragende Rolle, genauso wie metabolische Veränderungen [37].

### **2.2.1 Veränderung der Mikrozirkulation**

Die Autoregulation des renalen Blutflusses ist dafür zuständig, dass sich der renale Blutfluss (RBF) und die damit verbundene Filtrationsleistung der Niere auch bei Blutdruckschwankungen wenig ändern [38]. Steigt der systemische Blutdruck an, würde dies durch einen erhöhten Druck in den Glomeruli auch mit einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einhergehen. Allerdings kontrahieren sich in einem solche Fall die afferenten (= zuführenden) Gefäße, sodass der Druck dahinter, im glomerulären Gefäßbett, nicht mitansteigt. Bei einem Blutdruckabfall geschieht dank der retrograden endothelialen Kommunikation das Gegenteil. Diese Autoregulation garantiert, dass bei einem Blutdruck von 80-180mmHg, RBF und GFR einigermaßen konstant gehalten werden können [39].

Im Rahmen der Sepsis führen die starke Aktivierung des Gerinnungssystems, die vermehrte Rekrutierung von Leukozyten, die erhöhte Adhäsion von Thrombozyten und auch die

verschlechterte Verformbarkeit von Erythrozyten zu Endothelschäden und regionalen Ischämien. Die Endothelzellen der Nieren sind jedoch entscheidend für die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus. Bei Verletzung des Endothels wird die Autoregulation eingeschränkt und damit auch die Regulierung des Gefäßtonus.

Zudem wird die Barrierefunktion der Gefäße geschädigt, die Durchlässigkeit erhöht sich und ähnlich wie in anderen Geweben entstehen auch in der Niere Ödeme. Die Strecke zwischen der sauerstoffzuführenden Kapillare und dem zu versorgenden Zielgewebe wird durch die einliegende Flüssigkeit vergrößert. Insbesondere die Sauerstoffversorgung der schlecht durchbluteten Tubulus-Zellen im Nierenmark wird so beeinträchtigt. Da die Niere ein bekapseltes Organ ist, steigt durch die Ödembildung der intrakapsuläre Druck. In den Venen, deren Wände die nachgiebigsten sind, staut sich das Blut auf [40].

Die NO-Synthase induziert die Bildung von NO, dem insbesondere über die Antagonisierung von Vasokonstriktoren eine potente vasodilatatorische Funktion zugeschrieben wird. Bei Patienten mit septischem Nierenversagen wird die NO-Synthase in den renalen Epithelzellen vermehrt [40], jedoch lokal in unterschiedlichem Ausmaß exprimiert [41], sodass NO innerhalb der Niere in hohen, jedoch nicht überall in gleichen Mengen, vorliegt [42]. NO als Vasodilatator wird auf diese Weise dafür verantwortlich gemacht, dass ein lokales Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation entsteht, welches die mikrozirkulatorische Perfusion und Funktion beeinträchtigt [40, 43]. Zudem besitzt NO im Zusammenspiel mit ROS, die im inflammatorischen Geschehen ebenfalls in großen Mengen entstehen, ein ausgeprägtes zytotoxisches Potential. Bei der Reaktion von NO mit ROS entsteht Peroxinitrit, das ein starker Oxidant ist: Peroxinitrit schädigt Proteine und Lipide irreversibel durch Nitrierung, oxidiert DNA und hemmt die mitochondriale Atmungskette sowie die Na-K-ATPase [41]. Diese Reaktionen rufen zelluläre Antworten hervor, die von feinen Veränderungen der Zellkommunikation bis zu großen oxidativen Schäden mit daraus resultierender Apoptose oder Nekrose reichen können. So konnte gezeigt werden, dass bei Mäusen, die eine LPS-Injektion erhielten und anschließend ein S-AKI entwickelten, eine höhere iNOS-Konzentration mit proximalen Tubulusschäden sowie einer schlechteren Nierenfunktion einhergeht [44]. NO, das mit ROS reagiert hat, scheint konsumiert zu sein, steht also nicht mehr als Vasodilatator zur Verfügung, das lokale Ungleichgewicht wird noch weiter verstärkt [45].

Normalerweise sind der onkotische und der hydrostatische Druck in den Glomeruli für die Produktion des Primärharns über die glomeruläre Filtrationsbarriere verantwortlich. Während im Rahmen der Sepsis der Druck in afferenten Arteriolen, also den zuführenden Gefäßen, steigt, scheinen sich insbesondere die efferenten Arteriolen (= wegführende Gefäße) eher zu dilatieren.



Als Folge sinkt der Druck in den Glomeruli. Die Flüssigkeitsmenge, die in den Nierenkörperchen filtriert wird, nimmt ab [33].

Die gestörte Autoregulation verbunden mit Druckveränderungen und lokal unterschiedlicher Durchblutung führt zu einer ungleichmäßigen Verteilung des Blutflusses in den kleinen Gefäßen: Einige Nephrone werden nur noch gering oder gar nicht mehr durchblutet, andere Nephrone zeigen einen hyperämen Blutfluss, wobei insgesamt die Anzahl der Kapillaren mit unzureichendem Blutstrom steigt. In der Niere entstehen dadurch die oben beschriebenen fokalen, tubulären Zellschäden. Zudem führt der resultierende Sauerstoffmangel zur Rekrutierung von alternativen Wegen. Es bilden sich Shunts (= Kurzschlüsse), die ganze Glomeruli umgehen, sodass ein Teil der Glomeruli vorübergehend ausgeschaltet wird [46]. Es wird weniger Primärharn und im Verlauf auch weniger Sekundärharn gebildet, die GFR verringert sich.

### **2.2.2 Inflammation**

Die Nieren werden mit 15-25 % des Herzzeitvolumens durchblutet und sie sind damit, bezogen auf ihr Gewicht, die am besten durchbluteten Organe des Körpers [38]. Wenn im Blutstrom große Mengen an DAMPs, PAMPs und Zytokinen zirkulieren, wie dies bei septischen Patienten der Fall ist, gelangen diese also auch an die Zellen der renalen Tubuli.

Inflammatorische Mediatoren erreichen die tubulären Epithelzellen (TECs) dabei über zwei Wege, über das Blut und über den Urin: Einerseits landen DAMPs, PAMPs und Zytokine über die peritubulären Kapillaren, also jenen Gefäßen, die für die Blutversorgung der TECs verantwortlich sind, direkt an der basalen Seite der Tubuli. Wegen der beschriebenen mikrozirkulatorischen Einschränkungen und des damit verbundenen trägen Blutflusses in den Gefäßen sind die tubulären Zellen den inflammatorischen Mediatoren länger ausgesetzt. Deren Wirkung scheint sich dadurch noch weiter zu verstärken. Andererseits sind die o.g. Botenstoffe klein genug, um die glomeruläre Filtrationsbarriere, bestehend aus Endothel, einer Basalmembran und Podozyten, zu passieren. DAMPs, PAMPs und Zytokine werden so in den Primärharn gefiltert und gelangen anschließend an das apikale Segment der TECs [40]. Kalakeche et al. konnten 2011 an Mäusen zeigen, dass tubuläre Epithelzellen TLR4- und TLR2-Rezeptoren exprimieren, die DAMPs und PAMPs detektieren können. Dadurch können TECS aktiviert und zu inflammatorischen Promotoren werden: Krüger et al. wiesen nach, dass die Aktivierung der tubulären Zellen über TLR zu einer Hoch-Regulation von inflammatorischen Genen führt [47, 48]. Zudem setzen die TECs selbst proinflammatorische Mediatoren frei [49]. Diese können auf auto- sowie parakrine Weise eine inflammatorische Reaktion hervorrufen: Die

vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen und oxidativem Stress, sowie ein veränderter Metabolismus sind die Folge [50].

### 2.2.3 Metabolische Adaptation

Doch trotz der starken inflammatorischen Signale und der multiplen Apoptose-Trigger ist die Anzahl von apoptotischen und nekrotischen Zellen, wie in Kap. 2.2 bereits beschrieben, sehr gering. Es scheint an der Anpassungsfähigkeit der tubulären Zellen zu liegen, die es ihnen ermöglicht, erfolgreich den eigenen Zelltod zu verhindern, ungeachtet der Konsequenzen für das Organ als Ganzes: Die Zellen versuchen ihren Energieverbrauch zu optimieren. Sie führen nur noch jene Aufgaben weiterhin durch, die für das Überleben der Zelle relevant sind (beispielsweise jene, die das Membranpotential aufrechterhalten) [50]. Nicht-essentielle Funktionen werden eingeschränkt oder gänzlich vermieden. Rund 70 % des ATP-Verbrauchs renaler Epithelzellen wird für Iontentransporte verwendet. Daher scheint es eine sinnvolle Maßnahme der Energie-Priorisierung, diese nur eingeschränkt weiterzuführen. So zeigten Studien an septischen Mäusen, dass in tubulären Epithelzellen sowohl die Expression, als auch die Aktivität von Ionen-Transportern und -Kanälen reduziert sind [51, 52].

Ein weiterer zellulärer Prozess mit hohem Energieverbrauch ist die Zellreplikation, also die Vervielfältigung des Erbguts. Im Rahmen des Zellzyklus entstehen aus einer Zelle zwei Tochterzellen. Dieser Zellzyklus unterläuft dabei 4 Phasen: zunächst die G1-Phase, mit Zellwachstum, Protein- und RNA-Synthese, darauf folgt die S-Phase, in der die DNA repliziert wird. Anschließend findet die G2-Phase mit weiterer Proteinsynthese, Prozessen der Qualitätssicherung sowie Vorbereitungen für die Mitose statt. Daran reiht sich die letzte Phase, die Mitose, während der die beiden Tochterzellen entstehen. Teil des Zellzyklus sind auch mehrere Kontrollpunkte, an denen überprüft wird, ob DNA-Schäden vorliegen und genügend Substrate und Energie vorhanden sind. Bei Fehlermeldungen wird der Zellzyklus gestoppt, die Zelle geht in einen Zellarrest [53]. So schützen sie sich davor, sich zu einem Zeitpunkt zu teilen, an dem DNA-Schäden vorliegen. Zudem wird der Energieverbrauch im Zellzyklus-Arrest minimiert.

Yang et al. untersuchten die Rolle des Zellzyklus bei S-AKI und verglichen dafür CLP-Ratten mit Tieren, die nur eine Schein-Operation erhalten hatten. Das CLP-Modell (= ‚*Cecal Ligation and Punction*‘), ein etabliertes Sepsismodell, setzt Tiere ein, deren Zäkum perforiert wurde. Durch den Austritt von fäkaler Flüssigkeit präsentieren die Tiere ein polymikrobiell-septisches Krankheitsbild, das dem menschlichen pathophysiologisch nahekommt. Die Tiere reagierten wie erwartet klinisch septisch, die Nierenfunktion der CLP-Ratten war ab der 6. Stunde nach der

Intervention eingeschränkt. Ab diesem Zeitpunkt befanden sich zudem die renalen Zellen der Interventionstiere signifikant vermehrt in einem Zellzyklus-Arrest in der G1-Phase. Erst 48-72 Stunden nach dem Eingriff zeigten die CLP-Ratten eine zunehmende Wiederaufnahme der Nierenfunktion. Dies ging auf zellulärer Ebene mit einer Zellzyklus-Progression, also dem Übergang in die S1-Phase, einher [54].

Passend dazu konnten Kashani et al. 2013 zeigen, dass die Urinkonzentrationen von Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7) und Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2) gut mit dem Schweregrad von akutem Nierenversagen korrelierten. Dies sind zwei Proteine, die einen Arrest des Zellzyklus an G1 induzieren [55]. Der Zellzyklus-Arrest der TECs in G1 in der früheren Phase des S-AKI könnte ein protektives Mittel im Rahmen der metabolischen Runterregulation und Energiepriorisierung sein. Die Wiederaufnahme des Zellzyklus, das Voranschreiten in die S-Phase und die damit verbundene Replikation wären anschließend relevant für die Erholung der Nierenfunktion [42]. Der Nachweis von TIMP-2 und IGFBP7 könnte dabei signalisieren, dass die renalen Epithelzellen in der frühen Entzündungsphase gestresst wurden und daraufhin ihre Funktion herunterfahren, jedoch noch dazu fähig wären, sich zu erholen, ohne einen langfristigen Funktionsverlust [55].

Die o.g. Anpassungsreaktionen der Zellen tragen zu einer vorübergehenden Organdysfunktion bei. Sie helfen jedoch auch, die Zellintegrität zu bewahren, weitere Zell- und DNA-Schäden zu limitieren und ein Energiegleichgewicht aufrecht zu erhalten. Dabei unterstützen sie die Nieren, ihre Funktion rasch wieder zurück zu gewinnen, sobald die Gefahr durch das septische Geschehen abklingt. Gomez et al. postulierten 2016 anhand dieser Erkenntnisse sogar, dass das frühe septisch-akute Nierenversagen nur die klinische und biochemische Manifestation davon sei, wie tubuläre Zellen im Kontext des septischen Geschehens um ihr Leben rängen [42].

Dem septisch akuten Nierenversagen liegen jedenfalls andere pathophysiologische Züge zugrunde als dem zirkulatorisch bedingten AKI. Die ganz genauen pathophysiologischen Mechanismen des S-AKI sind jedoch nach wie vor in vielen Aspekten unklar. Die vorgestellten Theorien sind zumeist an Tiermodellen gezeigt worden und geben nur einen Eindruck von den komplexen Vorgängen, die sich auch bei den hier eingeschlossenen Patienten während des septischen Geschehens abspielen.

## 2.3 Zytokine als Botenstoffe der Sepsis

Botenstoffe sind körpereigene Substanzen, die der Signalübertragung und dem Informationsaustausch zwischen Zellen und Geweben dienen. Im Rahmen des septischen Geschehens werden zahlreiche Entzündungsmediatoren ausgeschüttet, die die Inflammation steuern und das Ausschütten weiterer Mediatoren induzieren.

### 2.3.1 Zytokine

Als Zytokine wird eine Gruppe von Mediator-Proteinen mit relativ kleinem molekularem Gewicht (< 40kDa) bezeichnet. Sie dienen dabei unter anderem der Kommunikation und der Koordination von Zellen bei Verletzung, Beschädigung oder sonstigen Gefahren. Im Falle einer Infektion oder eines Traumas werden sie produziert, um weitere Entzündungsreaktionen einzuleiten und diese anschließend zu steuern. Sie zeigen autokrine (= an der eigenen Zelle wirkend), parakrine (= an benachbarten Zellen wirkend) und endokrine (= über das Blut an entfernten Zellen wirkend) Aktivitätsmuster und werden daher auch als die ‚*Regulatoren des angeborenen Immunsystems*‘ bezeichnet [56]. Man unterscheidet im Rahmen einer Sepsis zwischen zwei Arten von Zytokinen, die pro- und die antiinflammatorischen [57].

Proinflammatorische Zytokine stimulieren die systemische Inflammation, mit dem Ziel die Infektion schnellstmöglich zu bekämpfen: Sie erhöhen die Anzahl, die Lebensdauer und den Aktivierungsgrad von Zellen des angeborenen Immunsystems. Zudem aktivieren sie Fibrinogen, Komplementfaktoren und das Koagulationssystem. Beispiele für proinflammatorische Zytokine sind unter anderem IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ .

Antiinflammatorische Zytokine (wie zum Beispiel IL-10, TGF- $\beta$ , teilweise auch IL-4) hingegen inhibieren die systemische Inflammation und fördern so die schnelle Regeneration des Gewebes. Sie schränken die Funktion von Immunzellen ein und hemmen die Transkription von proinflammatorischen Genen. Einige von ihnen unterdrücken die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, andere haben eine antagonistische Wirkung auf deren Rezeptoren. Zudem induzieren sie Autophagie und helfen so, DAMPs und PAMPs abzubauen [17].

Früher galt die These, dass das septische Geschehen einer überzogenen proinflammatorischen Immunantwort entspreche (SIRS, *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, s. Kap. 2). Diese Theorie wurde jedoch in Frage gestellt, als man feststellte, dass Patienten, die diese erste Immunreaktion und die damit verbundenen Gewebeschäden überlebten, nach einigen Tagen trotz der ausgeprägten Immunreaktion häufig an Sekundär- oder opportunistischen Infektionen

erkrankten und sogar daran verstarben. Im Serum septischer Patienten konnten nicht nur erhöhte Werte von pro-, sondern auch von antiinflammatorischen Zytokinen nachgewiesen werden [58]. Außerdem scheiterten klinische Versuche, in denen man versuchte, proinflammatorische Mediatoren zu blockieren.

Die Theorie eines zweiphasischen Krankheitsbildes entstand: Der initialen proinflammatorischen Immunreaktion würde sich eine kompensatorische antiinflammatorische Antwort des erworbenen Immunsystems (CARS, *Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*) anschließen [59]. 2008 zeigten Xiao et al. jedoch, dass bei Patienten mit schwerem Trauma bereits zu Beginn die Expression sowohl von proinflammatorischen als auch von antiinflammatorischen Genen des angeborenen Immunsystems erhöht war [60]. Auch Osuchowski et al. konnten frühzeitig erhöhte Werte von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen in CLP-Mäusen nachweisen [61]. Die Idee der zwei aufeinanderfolgenden Phasen gerat ins Wanken [62].

Spätestens seit der überarbeiteten Definition von Sepsis im Jahr 2016 sind die Begriffe SIRS und CARS hinfällig geworden. Man geht nicht mehr von einem biphasischen Sepsis-Modell aus, vielmehr scheint es sich um eine heterogene Pathogenese mit pro- und antiinflammatorischen Aspekten zu handeln. Die große Menge an Zytokinen, die während des septischen Geschehens nachgewiesen werden kann, ist jedoch nach wie vor ein relevantes Thema. Kellum et al. untersuchten 1886 Pneumonie-Patienten, von denen 583 eine Sepsis entwickelten. Die Forscher erhoben dabei die Zytokinspiegel der Patienten, um darzustellen, inwieweit diese mit der Mortalität korrelierten. Sie fanden heraus, dass die Mortalität am geringsten war, wenn die Spiegel von IL-6 (= proinflammatorisch) als auch von IL-10 (= antiinflammatorisch) niedrig waren. Die höchste Mortalitätsrate zeigte jene Patientengruppe, bei der hohe Spiegel von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen nachgewiesen werden konnten [63]. Das Ausschütten der Zytokine induziert an den Zielzellen wiederum das erneute Freisetzen von Zytokinen. Dieser ‚Zytokinsturm‘, mit pro- und antiinflammatorischen Mediatoren, wird heute für Zell- und Organschäden mit verantwortlich gemacht.

### **2.3.2 Interleukin-6**

Ein Zytokin, mit dem sich die hier vorliegende Arbeit näher beschäftigt, ist Interleukin-6 (IL-6). Es wird zu der Gruppe der proinflammatorischen Zytokine gezählt, obwohl ihm auch antiinflammatorische Eigenschaften nachgewiesen werden konnten [64]. IL-6 wird von zahlreichen unterschiedlichen Zellen, wie Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten, Keratinozyten, T-Lymphozyten, aber auch von Tumorzellen produziert. Es spielt

also nicht nur im Rahmen der Sepsis eine tragende Rolle, sondern auch bei kardiovaskulären, autoimmunen und malignen Erkrankungen [57, 65, 66]. IL-6 wird zugesprochen, Entzündungszellen (insbesondere Neutrophile) und das Komplementsystem zu aktivieren und die Ausschüttung weiterer Mediatoren zu induzieren [67].

Im Rahmen einer Entzündung wird die Ausschüttung dieses Zytokins früh induziert. 1989 konnten Fong et al. an freiwilligen männlichen Probanden bereits zwei Stunden nach einer intravenösen LPS-Injektion erhöhte IL-6-Spiegel nachweisen [68]. Inzwischen konnte mehrfach gezeigt werden, dass die IL-6-Freisetzung für vier bis sechs Stunden nach Entzündungsbeginn anhält. Insbesondere im Falle eines positiven Verlaufes sinken die Spiegel in den folgenden 24-48 Stunden wieder [69, 70].

Schon mit der ersten Sepsis-Konsensus-Konferenz rückte Interleukin-6 in den 90er Jahren in das Interesse der Sepsis-Forschung [71, 72]. 1992 beschrieben Damas et al. Interleukin-6 als einen guten Marker für die Schwere der Krankheit während einer Infektion. Dazu hatten sie 40 septische Patienten hinsichtlich klinischer und laborchemischer Parameter untersucht. Sie stellten fest, dass IL-6-Spitzenwerte nicht nur mit den Spiegeln anderer Entzündungsmarker wie TNF $\alpha$  und CRP korrelierte, sondern auch mit den klinischen Parametern der Patienten, der Temperatur, dem APACHE II-Score und der Mortalitätsrate [73]. Wu et al. bestätigten diese Ergebnisse 2009 im Rahmen einer klinischen Studie mit 67 septischen Patienten, in der sie sequenzielle Interleukinmessungen über 7 Tage hinweg durchführten: Nicht-überlebende Patienten hatten signifikant höhere Interleukin-6-Werte als die überlebenden. Die Höhe des initialen IL-6-Peaks scheint jedoch weniger aussagekräftig als der Verlauf während der ersten Tage: Jenen Patienten, die im Laufe dieser Messreihe einen ansteigenden IL-6-Blutspiegel zeigten, wurde eine signifikant höhere Mortalitätsrate nachgewiesen [74]. Auch gehen persistierende IL-6-Erhöhungen mit eingeschränkten Outcome-Parametern einher. Patienten, die jedoch eine Sepsis überleben, zeigen hingegen früh rückläufige Interleukin-6-Werte, häufig bereits ab dem 2. Tag [72, 75]. Spätestens aber nach 72 Stunden sind signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden septischen Patienten erkennbar [67]. Interleukin-6 ist damit einerseits ein Mediator der Sepsis, also ein Zytokin, das mit seiner proinflammatorischen Wirkung das septische Geschehen beeinflusst. Andererseits eignet es sich auch als diagnostischer Biomarker, um septische Patienten möglicherweise frühzeitig zu erkennen und den Krankheitsverlauf weiterzuverfolgen sowie einzuschätzen [76].

Interessanterweise konnten Payen et al. 2012 zudem zeigen, dass IL-6 auch bei Nierenversagen eine tragende Rolle spielt: Sie verglichen 176 Patienten mit schwerem, mit mildem oder ohne akutem Nierenversagen. Jene Patienten, die definitionsgemäß die Kriterien des schweren

Nierenversagens erfüllten, hatten dabei signifikant höhere IL-6-Level als die Patienten der anderen beiden Gruppen [77]. IL-6 scheint daher ein spannender Parameter im Falle des septisch akuten Nierenversagens zu sein. Somit stellt sich in der vorliegenden Arbeit die Frage: kann IL-6 dabei nicht nur der Diagnosestellung und der Therapieüberwachung dienen, sondern hat es ggf. auch ein prognostisches Potential?

### **2.3.3 High Mobility Group Box 1**

*Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs) sind intrazelluläre und nukleare Proteine. In der gesunden Zelle gehen sie nicht-inflammatorischen Funktionen nach. Wenn sie jedoch während Zellstress oder –schaden freigesetzt werden, gewinnen sie immunmodulatorische Eigenschaften [78]. Schwer geschädigte Zellen setzen beispielsweise im Rahmen eines nicht-programmierten Zelltods (= Nekrose) DAMPs frei. Diese sollen dann dem eigenen Körper signalisieren, dass Gewebe beschädigt wurde.

Eines dieser DAMPs ist High Mobility Group Box-1 (HMGB1). Es gehört zu der sogenannten *High Mobility Group*, unter der seit über 40 Jahren chromosomale Proteine zusammengefasst werden, die ihren Namen dank ihrer hohen elektrophoretischen Beweglichkeit in Polyacrylamidgelen erhielten. Zu der Subgruppe der HMGB gehören HMGB1, HMGB2, HMGB3 und SP100G, also nukleäre Proteine, die im Zellkern von nahezu allen eukaryotischen Zellen zu finden sind [79]. HMGB1 bindet an die DNA und wurde ursprünglich als Transkriptionsfaktor entdeckt. Inzwischen weiß man jedoch, dass es auch bei der Regulation anderer DNA-abhängiger Prozesse, wie Replikation und DNA-Reparatur, mitwirkt [80]. Zudem konnte HMGB1 im Laufe der letzten Jahre im Rahmen von inflammatorischen Prozessen, autoimmunen, tumorösen und viralen Erkrankungen sowie bei septischem Geschehen nachgewiesen werden [81, 82].

HMGB1 kann dabei auf zwei unterschiedliche Weisen freigesetzt werden: In beschädigten oder nekrotisierenden Zellen diffundiert HMGB1 passiv aus der Zelle heraus. Zudem wird es aktiv von natürlichen Killerzellen, Makrophagen und dendritischen Zellen sezerniert, nachdem diese von PAMPs oder Zytokinen aktiviert wurden [83]. Freigesetztes HMGB1 initiiert eine zelluläre Antwort durch die Interaktion Pattern Recognition Receptors wie TLR2, TLR4 und RAGE [84]. Im Laufe der vergangenen Jahre, in der die Rolle von HMGB1 in unterschiedlichen Forschungsfeldern forciert wurde, stellte sich heraus, dass der Redoxstatus von HMGB1 maßgeblich seine Lokalisation, Funktion und Aktivität bestimmt. HMGB1 besitzt dabei drei Cysteine (C23, C45 und C106). In der Literatur wird maßgeblich zwischen drei Formen unterschieden:

- die reduzierte Form (auch ‚all-thiol‘, alle drei Cysteine sind dabei reduziert): ihr wird insbesondere eine chemotaktische Funktion zugeschrieben;
- die oxidierte Form, die einer inaktiven Form entspricht [85];
- die Form mit einem reduzierten C106 und einer Disulfidbindung zwischen C23 und C45, die mit einer proinflammatorischen Funktion assoziiert wird und die die Bindung an TLR4 ermöglicht [86].

Über die Bindung an PRRs werden insbesondere Makrophagen und dendritische Zellen aktiviert mit dem Ziel, weitere Zellschäden zu vermeiden und mögliche Reparaturvorgänge in Gang zu setzen. Die anschließenden Signalwege fördern zudem die Inflammation: Weitere Immunzellen werden rekrutiert, die Zytokinausschüttung wird angeregt [87], Zellmigration und -proliferation werden gefördert, das Komplement- und das Koagulationssystem werden aktiviert, die ROS-Produktion erhöht und die Endothelbarriere herabgesetzt [20, 88].

Wang et al. stimulierten Mäuse mit LPS und induzierten so eine septische Reaktion. Bereits nach wenigen Minuten konnte ein Anstieg an proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) vermerkt werden. Erhöhte Werte von HMGB1 wurden jedoch erst nach 8-12 Stunden gemessen. Den Peak erreichte HMGB1 erst nach 16-32 Stunden [89]. Passend dazu präsentierten auch septische Patienten in klinischen Studien erhöhte HMGB1-Spiegel. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Zytokinen sank HMGB1 jedoch nicht rasch ab. Es persistierte ähnlich wie in dem LPS-Mausmodell über Tage hinweg auf ähnlich hohem Niveau [70, 90]. HMGB1 wird heute daher zu den latenten Mediatoren einer Sepsis gezählt.

## 2.4 Hämoadsorptionstherapie

Als Apherese bezeichnet man eine extrakorporale Entfernung von einzelnen Blutbestandteilen aus dem Blut oder dem Blutplasma. Bei der umgangssprachlich sogenannten ‚Blutwäsche‘ wird dem Patienten Blut entnommen und außerhalb des Körpers ‚gereinigt‘. Anschließend wird das ‚saubere Blut‘ dem Patienten wieder zugeführt. Mit Hilfe von speziellen Filtern und Adsorbentien kann man verschiedene Verfahren und Techniken unterscheiden: Hämoadsorption, Plasmapherese, high-volume Hämo-perfusion oder auch eine Kombination dieser Methoden. Therapeutische Apherese hat dabei das Ziel, pathogene oder überzählige Stoffe zu entfernen. Es wird bei zahlreichen Krankheitsbildern bereits regelhaft angewandt. Im Fall einer Sepsis steht die Idee im Vordergrund, im Blut zirkulierende, inflammatorische Mediatoren, insbesondere Zytokine, zu eliminieren. Mit einem frühen Einsatz von therapeutischer Apherese sollen direkt



zu Beginn hohe Zytokin-Spiegel verhindert werden. Man erhofft sich zudem, auch die folgende inflammatorische Kaskade unterbinden zu können.

Die initial sehr hohen Konzentrationen von inflammatorischen Mediatoren im Patientenserum werden auch als die ‚*Spitze des Eisbergs*‘ bezeichnet. Die bereits im Organgewebe angereicherten Zytokine lassen sich nämlich einerseits nicht so einfach nachweisen, da sie zum Teil an die extrazelluläre Matrix des Bindegewebes gebunden sind. Andererseits gelten sie aber als verantwortlich für die entstehenden Organschäden [91]. Dementsprechend gibt es im Wesentlichen zwei Überlegungen, wie sich die Anwendung von extrakorporalen Verfahren auf jene Zytokine auswirken soll, die sich in den erkrankten Gewebestrukturen befinden: Wenn die inflammatorischen Mediatoren aus dem Blut entfernt werden, entsteht ein Konzentrationsgradient zwischen Plasma und infizierten Organen. Leukozyten werden von hohen Zytokin-Konzentrationen chemotaktisch angezogen. Dadurch würden die weißen Blutzellen vermehrt in die betroffenen Organe migrieren und könnten so im Zentrum der Infektion ihrer Funktion nachgehen [92]. Der zweite Ansatz beschreibt die wichtige Rolle der Äquilibrierung des Konzentrationsgradienten zwischen Gewebe und Blut: Zytokine, die sich in lokalen Geweben angesammelt haben, würden mit sinkender Serumkonzentration ins Blut geschwemmt werden. So könnten auch die hohen Konzentrationen in den betroffenen Geweben verringert werden [93].

CytoSorb® wendet, um oben genannte Überlegungen umzusetzen, die Technik der Hämoadsorption an. Es handelt sich um einen extrakorporalen Zytokinadsorber, der aus einem porösen Polymer besteht. Diese Membran, die eine Gesamtoberfläche von rund 45.000m<sup>2</sup> umfasst, soll durch einen Gradienten zwischen dem Patientenblut und dem Polymer Entzündungsmediatoren binden. So gibt der Hersteller an, kleine Proteine mit einer Größe von 7-55kDa aus dem Blut heraus adsorbieren zu können. Es würden Zytokine, sowie ein breites Spektrum von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren entfernt werden [94]. HMGB1 und IL-6 mit einer Größe zwischen 20 und 30kDa liegen damit in dem angegebenen Wirkungsbereich. Andere Proteine, wie beispielsweise das essentielle Albumin, das mit einer Größe von 66,5kDa knapp über dem Filtrationslimit liegt, seien nicht betroffen. Zudem verspricht der Hersteller, dass die Konzentration des Mediators im Blut ausschlaggebend für die Entfernung sei: hohe Konzentrationen würden sehr schnell in großen Mengen entfernt werden, mit sinkender Konzentration nehme die Entfernrungsrate jedoch ab, sodass notwendige physiologische Basiskonzentrationen erhalten blieben [94].

Peng et al. zeigten 2008, dass mit Hilfe einer CytoSorb®-Therapie bei septischen CLP-Ratten erfolgreich sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zytokinpiegel gesenkt werden können.

Jene septischen Tiere, die mit CytoSorb® behandelt wurden, wiesen dabei im Vergleich zu den Mäusen, die nur eine Scheinbehandlung erhielten, niedrigere IL-6- und IL-10-Konzentrationen auf, sie hatten einen höheren mittleren arteriellen Blutdruck sowie eine bessere Kurzzeit-Überlebensrate [95]. Zu ähnlichen Ergebnissen waren Kellum et al. bereits 2004 gekommen, die ebenfalls eine erfolgreiche Reduktion von IL-6-, IL-10- und TNF $\alpha$ -Spiegeln bei Mäusen nach einer CytoSorb®-Therapie zeigen konnten [96].

Zahlreiche Fallberichte stellen den klinischen Gebrauch eines CytoSorb®-Adsorbers dar, oft als Rescue-Maßnahme bei hochseptischen Patienten [97-99], während kontrollierte und verblindete Studien bislang nicht vorliegen. Somit bleibt die Hämoadsorptionstherapie ein kontrovers diskutiertes Thema. Wenig Evidenz herrscht nach wie vor über die Indikationsstellung, den Zeitpunkt der Therapie sowie die ihre Outcomerelevanz – jene Fragen, die die Grundlage der hier vorliegenden Arbeit bilden.

### **3. Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Auswirkungen einer Hämoadsorptionstherapie auf Patienten, die ein septisch-akutes Nierenversagen entwickelt haben, zu erfassen. Dabei stehen zwei Aspekte im Vordergrund:

1. Die laborchemischen Ergebnisse: Entfernt die CytoSorb®-Kartusche tatsächlich erfolgreich Zytokine? Können dementsprechend bei Patienten in der Interventionsgruppe frühzeitig sinkende Spiegel des Zytokins Interleukin-6 und des Gefahrensignals HMGB1 im Blut und unter Umständen auch im Urin nachgewiesen werden, stellvertretend für lösliche Mediatoren der septischen Entzündung?
2. Die klinischen Outcome-Parameter: Geht ein erfolgreiches Entfernen der Mediatoren mit besseren klinischen Ergebnissen einher? Inwieweit unterscheiden sich die Dauer der Dialyse-Behandlung und des Intensivstations-Aufenthaltes in den beiden Gruppen? Zeigt sich in der Interventionsgruppe sogar eine geringere Mortalitätsrate oder eine bessere Langzeit-Nierenfunktion?

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Rahmenbedingungen und Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden Patienten, die sich im Zeitraum von Juli 2016 bis Februar 2018 auf der operativen Intensivstation (M2b) des Klinikums rechts der Isar befanden, berücksichtigt.

Einschlusskriterien waren:

- Alter zwischen **18 und 80 Jahren**
- **Diagnose einer Sepsis:** Diese wurde entsprechend der ESICM-Leitlinie von 2017 mit einem SOFA-Score  $> 2$  gestellt. Der Beginn der Sepsis durfte dabei nicht mehr als 24 Stunden zurück liegen.
- Entwicklung eines **akuten Nierenversagens:** Zur Auswahl der Patienten wurden die Patienten nach RIFLE eingestuft. Einschlusskriterium war mindestens RIFLE-Stadium I oder F. Diese beiden Stadien gehen mit einer Urinausscheidung von  $< 0,5$  ml/kgKG/h in 12 Stunden einher.
- Serumwert von **IL-6  $> 1000$  pg/ml**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit schon zuvor bekannter Nierenschädigung, gemäß KDIGO Stadium 4 oder 5. Zudem wurden Patienten, die bereits an einer anderen klinischen Studie teilnahmen (vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses bis 30 Tage zuvor), nicht berücksichtigt. Sämtliche Patienten oder deren gesetzliche Vertreter wurden über das Studienprotokoll aufgeklärt und mussten im Falle einer Zustimmung eine Einwilligungserklärung unterschreiben.

### 4.2 Studiendesign

Die Untersuchungen dieser akademischen Arbeit wurden im Rahmen der klinischen, kontrollierten, randomisierten Studie ‚CASAKI‘ (Cytokine Adsorption in Patients with Sepsis and Acute Kidney Injury) durchgeführt. CASAKI wurde am 02.09.2015 durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zustimmend bewertet und ist auf ClinicalTrials.gov unter der Identifikationsnummer NCT02588794 registriert. Die hier vorliegende Arbeit beruht auf dieser Studie, bildet jedoch nur einen Teilaspekt davon ab.

Nach der Zustimmung durch den Patienten oder den jeweiligen Betreuer, wurden die Patienten in eine Kontroll- und eine Interventionsgruppe randomisiert. Mit Hilfe von zuvor erstellten, durchnummerierten und verschlossenen Briefumschlägen, in denen sich jeweils die Information

bezüglich „Kontrolle“ oder „Intervention“ befand, erfolgte die Gruppenzuteilung zufällig und blind.

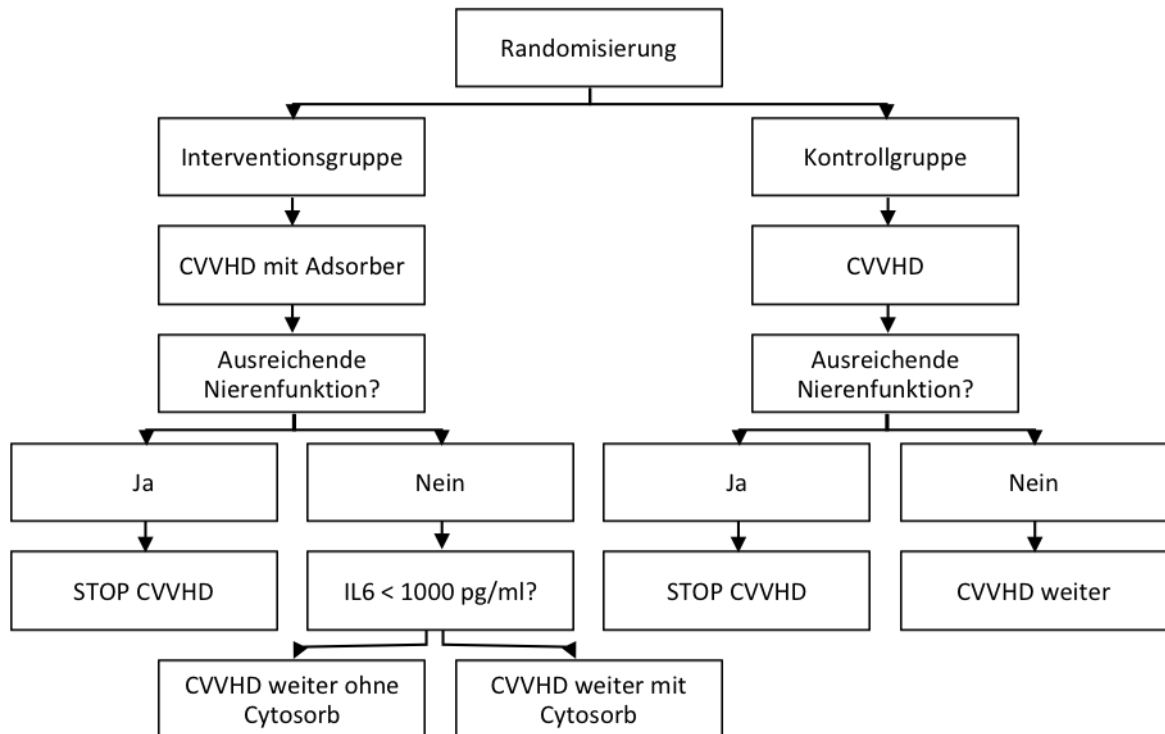


Abbildung 1 Klinischer Ablauf nach Randomisierung der Patienten

Wie in Abb. 1 ersichtlich, wurden alle Patienten gemäß der aktuellen ESICM-Leitlinien mit einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) behandelt: Der Dialysekreislauf wurde je nach Gruppenzuteilung mit oder ohne CytoSorb®-Adsorber aufgebaut und mit isotoner Kochsalzlösung vorgefüllt und gespült. Dabei wurde die Fresenius-Dialysemaschine Multifiltrate mit einem Dialysefluss von 30 ml/kg/h, einem Blutfluss von 100-150 ml/min und lokaler Citratantikoagulation verwendet. Die Dialysefilter und das Schlauchsystem wurden entsprechend der Herstellerinformation nach spätestens 72-stündiger Nutzung gewechselt. Sobald eine ausreichende und stabile Eigendiurese (> 0,5 ml/kgKG/h über mindestens 24 Stunden) beobachtet werden konnte, wurde die diuretische Therapie eingestellt.

In den Dialysekreislauf der Interventionspatienten wurde zusätzlich ein Zytokin-Adsorber (Cytosorb® 300 ml device (3804606CE01)) eingebaut. Jeweils nach 24 Stunden wurde die Adsorberkartusche gegen eine neue ausgetauscht. Die CytoSorb®-Therapie wurde beendet, sobald ein IL-6-Wert unter 1000 pg/ml nachgewiesen werden konnte. Sofern die Patienten zu

diesem Zeitpunkt noch keine suffiziente Eigendiurese erreicht hatten, wurde die Hämodialysetherapie ohne Zytokinfilter fortgesetzt. Die Dauer von CytoSorb®- und CVVHD-Therapie eines Patienten war dementsprechend nicht immer identisch.

### **4.3 Durchgeführte Visiten**

Zu verschiedenen Zeitpunkten fanden Studien-Visiten bei den Patienten statt, um den zeitlichen Verlauf des Krankheitsgeschehens zu beurteilen:

Visite 1 beinhaltete dabei die 24 Stunden vor Studieneinschluss: Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Infektionsgeschehens, ihres allgemeinen Gesundheitsstatus (APACHE II- und SOFA-Score), sowie ihrer Nierenfunktion (RIFLE/AKIN) untersucht. Zudem wurden im Sinne einer Baseline die ersten Serum- sowie Urinproben abgenommen. Diese Probenentnahmen wurden auch an den folgenden drei Tagen (also nach 24h, 48h und 72h) bei jedem Patienten durchgeführt.

Visite 2 fand 24 Stunden nach der letzten Dialysebehandlung statt. Die Interventionspatienten wurden zudem 24 Stunden nach dem letzten Einsatz eines CytoSorb®-Adsorbers untersucht. Der Gesundheitszustand (SOFA-Score) der Patienten wurde beurteilt und Infektionsparameter bestimmt.

Visite 3 war an Tag 28 nach Studieneinschluss: Erneut wurde der Gesundheitszustand (SOFA-Score) eingeschätzt, außerdem die Nierenfunktion der Patienten nach RIFLE eingestuft.

Nach 90 Tagen fand die Beurteilung des finalen Outcomes statt (= Visite 4): Hatten die Patienten das schwere Krankheitsbild der Sepsis überlebt? Und sofern dies der Fall war, war die Funktion der Niere nachhaltig beeinträchtigt (KDIGO)? Zudem wurde die Dauer der Dialyse-Therapie, des Intensivstations- und des Krankenhausaufenthaltes, sowie die Anzahl der Tage mit Vasopressor-Support und Beatmung erhoben.

## **4.4 Datenerhebung**

### **4.4.1 Epidemiologische Daten**

Von jedem der eingeschlossenen Patienten wurden während des Intensivstations-Aufenthaltes Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe bestimmt.

Die Art der Zuweisung wurde erhoben (elektiver Eingriff, operativer Notfall oder nicht-operativer Notfall). Vorerkrankungen von unterschiedlichen Organsystemen wurden erfasst und

zu folgenden Gruppen (orientiert an den für den APACHE II-Score relevanten Komorbiditäten) zusammengefasst:

- Hepatisch (Leberzirrhose oder -versagen, portale Hypertension, Ösophagusvarizen, Zustand nach hepatischer Enzephalopathie)
- Kardiopulmonal (Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV, Lungenfibrose und andere schwere chronische Lungenkrankheiten, chronische Hypoxie oder Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, pulmonaler Hypertonus)
- Renal (Niereninsuffizienz gemäß KDIGO-Stadium 1, 2 oder 3)
- Maligne Erkrankungen (Leukämie und andere hämatonkologische Malignome, metastasierte Malignome, Zustand nach Zytostatikagabe oder Bestrahlung)

Sofern dies möglich war, wurden im Rahmen der 1. Visite der Ursprung der Infektion (nosokomial von ICU bzw. Normalstation oder ambulant) sowie die Lokalisation der Infektion erhoben. Zudem wurden die infektionsbezogenen Organdysfunktionen, entsprechend der neuen Sepsis-Definition hinsichtlich Enzephalopathie, Thrombozytopenie, Hypoxämie, Hypotension, Schock, renale Dysfunktion und metabolische Azidose beurteilt.

#### **4.4.2 Allgemeine Untersuchungen im Rahmen der Visiten**

Während der Untersuchungen, die im Rahmen der oben genannten Visiten 1-3 durchgeführt wurden, wurde der Glasgow Coma Score zur Beurteilung des neurologischen Status erfasst.

Der genauen Dokumentation der intensivmedizinischen Patientenkurven konnten zudem folgende Parameter entnommen werden:

- $\text{PaO}_2$  und  $\text{FiO}_2$  zur Errechnung des Horowitz-Quotienten und der damit verbundenen Beurteilung des respiratorischen Systems sowie die Atemfrequenz.
- Mittlerer arterieller Blutdruck (= MAP), Herzfrequenz und Vasopressorbedarf
- Rektale Temperatur
- Urinausscheidung pro vergangener Zeit

Standardmäßig wird auf der Intensivstation M2b zudem die Dialysetherapie mitsamt der Dialysedauer und Dialysatkonzentration in einer Tabelle schriftlich dokumentiert. Auch die Details bezüglich eines möglichen CytoSorb®-Einsatzes konnten dieser Tabelle entnommen werden.

Das intensivmedizinische, tägliche Routine-Labor erfasst sämtliche laborchemische Werte, die benötigt werden, um die unten vorgestellten Scores (APACHE II, SOFA, RIFLE) zu bestimmen:

Natrium [mmol/L], Kalium [mmol/L], Kreatinin [mg/dL], GFR (CDK-EPI) [ml/min/1,73m<sup>2</sup>], Hämatokrit [%], Leukozyten [/ $\mu$ L], Thrombozyten [/ $n$ L], Bikarbonat [mmol/L].

Zudem wurden für die eingeschlossenen Patienten zu den Zeitpunkten von Visite 1, 2 und 3 die Serumwerte von Procalcitonin und Interleukin-6 angefordert.

Wenn die Patienten zum Zeitpunkt der 3. Visite schon auf Normalstation lagen, standen leider nicht immer alle laborchemischen Werte zur Verfügung. Erschwert war die Dokumentation der 3. Visite und des Outcomes auch dann, wenn die Patienten bereits in andere Häuser verlegt oder nach Hause entlassen worden waren. In solchen Fällen wurde sich entsprechend Zustimmung durch die Patienten oder gesetzlichen Vertreter in der Einwilligungserklärung bei den weiterführend behandelnden Ärzten nach den Studienteilnehmern erkundigt. Genauso wurde zum Zeitpunkt der 4. Visite, also 90 Tage nach Studieneinschluss, verfahren.

## **4.5 Serum- und Urinproben**

### **4.5.1 Abnahme, Verarbeitung und Lagerung**

Im Laufe der ersten Woche wurden Blut- und Urinproben an 4 unterschiedlichen Zeitpunkten gesammelt: Bei Studieneinschluss, also kurz bevor die Dialysebehandlung begonnen wurde und anschließend jeweils nach 24, 48 und 72 Stunden.

Die Blutproben wurden mit einer 20 ml-Spritze aus den arteriellen Zugängen der Patienten entnommen und anschließend in Serumröhrchen abgefüllt. Sofern sie nicht unmittelbar verarbeitet werden konnten, wurden die Proben bei 4 °C (für max. 24 h) zwischengelagert. Das Röhrchen wurde im Labor bei 10.000 Umdrehungen und Raumtemperatur für 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden jeweils 300  $\mu$ l des Serums in Tubes pipettiert. Diese Aliquots wurden bis zur Durchführung des ELISA bei -80 °C in einem Tiefkühlschrank gelagert.

Sofern keine Anurie bestand wurden die Urinproben aus den einliegenden Dauerkathetern gewonnen. Unmittelbar nach der Entnahme wurde der Urin noch auf der Station bei 10.000 Umdrehungen und 23°C für 10 min zentrifugiert, anschließend je 300  $\mu$ l in zwei Röhrchen aliquotiert. Nach kurzer Zwischenlagerung im Stationskühlschrank bei -20 °C wurden auch die Urinproben im Labor bei -80 °C aufbewahrt.

### **4.5.2 AKI-Risk-Score**

Wie bereits in Kap. 2.2.3 beschrieben scheint der Zellzyklus-Arrest eine wichtige Rolle im Rahmen der Pathophysiologie des S-AKI zu spielen. Kashani et al. konnten zeigen, dass die



Urinkonzentrationen von TIMP-2 und IGFBP7, zwei Marker des Zellzyklus-Stopps in der G1-Phase, mit dem Eintreten eines akuten Nierenversagens korrelierten. Zunächst rekrutierten sie im Rahmen einer Discovery-Studie 522 Patienten von Intensiveinheiten, die mindestens einen Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen hatten. Aus den gewonnenen Blut- und Urinproben bestimmten sie 340 bekannte Proteine, die in der Literatur bereits mit akutem Nierenversagen in Verbindung gebracht worden waren. Die beiden Proteine mit der besten prognostischen Aussagekraft wurden anschließend in einer Validierungsstudie an 728 Patienten erneut getestet. Die Kombination von IGFBP7 und TIMP-2 hatte eine AUC von 0,8 für das Eintreten eines AKI innerhalb von 12 Stunden nach Rekrutierung [55]. Im Verlauf konnte  $[IGFBP7] \cdot [TIMP-2]$ , der sogenannte ‚AKI-Risk-Score‘, als diagnostisches Mittel für das Eintreten eines AKI validiert werden. An 420 Patienten zeigte Bihorac et al., dass ein Cut-Off-Wert von  $0,3 \text{ (ng/ml)}^2/1000$  mit einer Sensitivität von 92 % für AKI einherging. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass dieser AKI-Risk-Score auch bei septischen Patienten eine gute Aussagekraft hatte (AUC von 0,84) [100]. Auch für Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen (AUC von 0,85) [101] oder Herzoperationen (AUC von 0,84) [102] konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.

Dabei scheint jedoch das Risikoprofil der Patienten für das Eintreten eines AKI eine wichtige Rolle zu spielen: Der Test funktionierte bei jenen, die als Hochrisiko-Patienten für das Eintreten eines AKI eingestuft worden waren, deutlich besser als bei Patienten, die der Low-Risk-Kategorie zugeordnet wurden. Mit einem  $[IGFBP7] \cdot [TIMP2]$ -Wert von  $> 2 \text{ (ng/ml)}^2/1000$  konnte eine Hochrisiko-Klasse detektiert werden [103]. Bell et al. untersuchten den AKI-Risk-Score von Low-Risk-Patienten. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten, die ein AKI entwickelten und Patienten, bei denen dies nicht eintrat [104].

Eine High- oder Low-Risk-Klassifikation bzgl. der Vorhersage eines AKI im hier vorliegenden Patientengut ist hinfällig, da alle Patienten bei Studieneinschluss bereits die Diagnose des S-AKI gestellt bekommen hatten. Trotzdem wurde der AKI-Risk-Score aus dem gewonnenen Urin der Patienten bestimmt, um die Rolle des Zellzyklus-Arrests im Rahmen des S-AKI genauer zu betrachten. Dafür wurde der Nephrocheck©-Test der Firma Astute Medical, ein Diagnoseinstrument, das die quantitative Bestimmung von TIMP-2 und IGFBP7 ermöglicht, verwendet. Der Test wurde unmittelbar nach der Gewinnung des Urins noch auf der Intensivstation durchgeführt.

### **4.5.3 HMGB1-ELISA**

Um die HMGB1-Konzentration in den abgenommenen Proben zu bestimmen, wurden ELISA-Messungen durchgeführt. Dabei wurde das kommerziell erhältliche *Enzyme-Linked*

*Immunosorbent Assay* (ELISA) Kit von Cloud-Clone Corp. (SEA399Hu. Lot: L171025017, Exp: June 2018) verwendet, um High Mobility Group Protein1 (HMGB1) nachzuweisen.

In diesen ELISA-Kits ist eine bereits mit Antikörpern beschichtete 96-well Mikrotiterplatte enthalten. Zunächst wird aus den Proben eine Verdünnungsreihe hergestellt, um jene Konzentrationen zu erreichen, die mit dem ELISA-Kit erfasst werden. Die verdünnten Proben werden in die Vertiefungen der 96-well Platte gegeben. Während der anschließenden Inkubationszeit bindet das Protein aus der Probe (in diesem Fall HMGB1) an die Antikörper der Platte („Coatantikörper“).

In dem darauffolgenden Wasch-Schritt werden die ungebundenen Anteile der Probe entfernt. Das am spezifischen Antikörper gebundene Protein (HMGB1) bleibt jedoch an Wand der Platte haften. Anschließend wird ein zweiter Antikörper, ein sogenannter Detektionsantikörper, hinzugegeben. Dieser Detektionsantikörper, an den ein Enzym gekoppelt ist, bindet ebenfalls an das gesuchte Protein (HMGB1), allerdings an ein anderes Epitop. Nach einem erneuten Waschvorgang bleiben nur die gebundenen Detektionsantikörper-HMGB1-Coatantikörper-Komplexe zurück. Nun wird ein zu dem Enzym passendes Substrat, ein sogenanntes Chromogen, hinzugegeben. Dieses Substrat wird von dem gekoppelten Enzym umgesetzt. Das dabei entstehende Reaktionsprodukt löst einen Farbumschlag aus, der im darauffolgenden Schritt spektrophotometrisch erfasst wird. Die Farbintensität bei 405 nm ist dabei proportional zur Konzentration des Proteins (in diesem Fall HMGB1).

Entsprechend der mitgelieferten Instruktionen wurden ELISA-Versuche mit sämtlichen Serum- und Urinproben durchgeführt, wobei jeweils 16 Standardproben (mit bekannten HMGB1-Konzentrationen in unterschiedlicher Konzentration) in die Messung mit aufgenommen wurden. Das Mikroplatten-Photometer stellte aus den gemessenen Farbintensitäten von diesen Standardproben und den dazugehörigen, bekannten HMGB1-Konzentrationen eine lineare Funktion auf, eine sog. Kalibrierungskurve. Mit Hilfe dieser Funktion ließen sich anschließend die HMGB1-Konzentrationen in den Patientenproben berechnen.

#### **4.5.4 Verwendete Materialien und Geräte**

- Spritzen: Braun Injekt 20 ml, Luer-Ansatz exzentrisch,
- Serum-Röhrchen: Sarstedt S-Monovette 7,5 ml, Serum-Gel mit Gerinnungsaktivator
- Pipetten:
  - o Gilson Pipetman Classic P1000L, P200L und P20L mit Pipettenspitzen: TipOne® (Stab Lab) Tips 1250µl, 200µl und 20µl

- Corning Stripettor TM Plus pipetting controller mit Pipette 1 ml, 5 ml und 10 ml, greiner bio-one, Cellstar
- Zentrifugen:
  - Thermo Scientific Heraeus Multifuge 3SR Plus 120V 50/60Hz,
  - Eppendorf Centrifuge 5415R 230V 50-60Hz
- Tubes: Thermo Scientific Matrix 500µl 2D Screw Tubes gelagert in Thermo Scientific Empty Latch Racks
- Vortex Mixer: Vortex-Genie 2, Scientific Industries, Inc.
- pH-Elektrode: WTW inolab pH Level 1, laboratory pH meter,
- ELISA Reader: Dynatech Laboratories, Microplate Reader MRX
- ELISA Microplate Washer: Tecan Lifesciences, Hydroflex Microplate Washer

## 4.6 Klinische Scores

Scoring-Systeme finden in nahezu jeder medizinischen Disziplin ihre Anwendung. Sie dienen insbesondere in klinisch schwierigen, komplexen Situationen der Objektivierung sowie der Vergleichbarkeit von Patienten [105]. Mit einem Punktwert soll eine vereinfachte Abschätzung der Gesamtsituation abgegeben werden. Für die Erhebung werden mehrere Parameter erfasst. Diese werden je nach Ausprägung mit einer Punktzahl bewertet. Der finale Score-Wert entsteht durch die anschließende Addition der einzelnen Punktwerte.

Dieser Wert kann der Diagnose-Stellung sowie der Klassifikation von Krankheiten dienen. Zudem werden Scoring-Systeme insbesondere in der Notfall- und Intensivmedizin zur Beurteilung von Behandlungsstrategien und Prognose eingesetzt. Scoring-Systeme finden jedoch auch in der klinischen Forschung ihre Anwendung, da sich mit ihrer Hilfe Patientengruppen statistisch miteinander vergleichen lassen.

Im Rahmen der CASAKI-Studie fanden unterschiedliche Scoring-Systeme ihre Anwendung: Die Nierenfunktion wurde mit Hilfe von RIFLE/AKIN und KDIGO beurteilt. Um die Schwere der Erkrankung der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten zu bestimmen, wurden der APACHE II- sowie der SOFA-Score verwendet.

### 4.6.1 RIFLE/AKIN

Die RIFLE (Risk - Injury - Failure - Loss of Function - Endstage Renal Disease)-Klassifikation wurde 2004 entwickelt, um akute Nierenschädigungen zu beurteilen. 2005 wurde diese Einteilung überarbeitet und als AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)-Kriterien neu definiert

[106]. Dabei unterscheidet man zwischen 5 unterschiedlichen Stadien des akuten Nierenversagens [107]. Seit der Einführung zeigten zahlreiche Studien, dass höhere RIFLE/AKIN-Stadien auch mit einer schlechteren Langzeitprognose bzgl. Nierenersatztherapie [108] und Mortalität [109-111] einhergehen.

RIFLE-Stadium	AKIN-Stadium		Ausscheidung
<b>Risk</b>	<b>1</b>	1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kgKG/h für 6h
<b>Injury</b>	<b>2</b>	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kgKG/h für 12h
<b>Failure</b>	<b>3</b>	> 3-facher Kreatininanstieg	< 0,3 ml/kgKG/h für 24h oder Anurie für 12h
<b>Loss</b>		Dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen	
<b>ESRD</b>		Dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate	

Tabelle 1 RIFLE-/AKIN-Kriterien

Wie in Tab. 1 ersichtlich, wird die Urinausscheidung pro Zeit erfasst, um die Funktion der Niere zu bestimmen. Für die bessere Vergleichbarkeit der Werte werden sie durch das jeweilige Gewicht der Patienten geteilt. Zudem fließt die Höhe des Serumkreatinins in die Klassifikation ein. Im Rahmen der 1. Visite (also bei Studieneinschluss) wurde die Nierenfunktion der Patienten gemäß AKIN eingestuft. Inwieweit sich die Nierenfunktion nach 4 Wochen entwickelt hatte, wurde mit Hilfe der RIFLE-Kriterien beurteilt.

#### 4.6.2 KDIGO

Um die Auswirkungen des akuten Nierenversagens mit möglichen langfristigen Schädigungen der Niere zu erfassen, wurde die Nierenfunktion nach 90 Tagen (= Outcome) mit Hilfe der KDIGO-Klassifikation beurteilt. Diese wurde 2005 von der ‚Kidney Disease: Improving Global Outcomes‘-Gemeinschaft vorgestellt. Sie unterteilt das langfristige, also chronische Nierenversagen, mit einer Dauer von > 3 Monaten in unterschiedliche Stadien.

Dabei werden, wie in Abb. 2 ersichtlich, sowohl die glomeruläre Filtrationsrate, als auch eine möglicherweise vorhandene Albuminurie, Proteinurie oder Hämaturie mit einbezogen [112].

Stage	Description	Classification by severity		Classification by treatment
		GFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Related terms	
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	Albuminuria, proteinuria, hematuria	T if kidney transplant recipient  D if dialysis (hemodialysis, peritoneal dialysis)
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89	Albuminuria, proteinuria, hematuria	
3	Moderate ↓ GFR	30–59	Chronic renal insufficiency, early renal insufficiency	
4	Severe ↓ GFR	15–29	Chronic renal insufficiency, late renal insufficiency, pre-ESRD	
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	Renal failure, uremia, end-stage renal disease	

Abbreviations are: GFR, glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease.  
Related terms for CKD stages 3 to 5 do not have specific definitions, except ESRD.

Abbildung 3 KDIGO-Kriterien zur Klassifikation der Nierenfunktion, entnommen aus: *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney Int Suppl*, 2012 [113]

### 4.6.3 SOFA-Score

Gemeinsam mit der neuen Definition von Sepsis wurde 2016 auch eine neue Einstufungsklassifikation der Sepsis empfohlen [10]: Der SOFA-Score löste die bis dahin geltenden SIRS-Kriterien ab (s. Kap. 2).

Für die Berechnung dieses SOFA-Scores werden sechs Organsysteme in ihrer Funktion eingestuft [114]. Dabei werden folgende Parameter beurteilt:

- Atmung: der bei der mechanischen Beatmung erhobene Horowitz-Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]
- Blutgerinnung: Thrombozyten [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ]
- Leber: Bilirubin [mg/dL]
- Niere: Sowohl für das Serum-Kreatinin [mg/dL] als auch für die Urinausscheidung [ml/d] werden Punkte vergeben. Anschließend wird der höhere Punktwert verwendet.
- Kardiovaskuläres System: MAP [mmHg] und Dopamin-, Epinephrin- oder Norepinephrindosis; auch hier werden zunächst 2 Punktwerte erhoben, der schlechtere (= höhere) Wert wird für die Auswertung genutzt.
- ZNS: Glasgow Coma Scale

		Punkte			
Organ	Parameter	1	2	3	4
Lunge	Horovitz-Quotient [mmHg]	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin [mg/dL] <i>oder</i> Ausfuhrmenge [ml/Tag]	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500	> 5 < 200
Leber	Bilirubin [mg/dL]	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Herz/ Kreislauf	MAP [mmHg] <i>oder</i> Katecholamine	< 70	Niedrig*	Mittel*	Hoch*
Blut	Thrombozyten [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ]	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	GCS	< 15	< 12	< 9	< 6
*Katecholamine: niedrig = Dopamin < 5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ mittel = Dopamin > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ oder Nor/Adrenalin < 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ hoch = Dopamin > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ oder Nor/Adrenalin > 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$					

Tabelle 2 Berechnung des SOFA-Scores

Wie in Tab. 2 ersichtlich werden umso mehr Punkte (0-3) vergeben, je größer die Abweichung der Organdysfunktion: 0 Punkte entsprechen einem gut funktionierenden Organ, 3 Punkte werden im schlechtesten Fall notiert. Die Punkte der einzelnen Kategorien werden addiert, eine Sepsis sollte ab einem Gesamtwert von  $\geq 2$  in Betracht gezogen werden. Die Sterblichkeitsrate steigt dabei mit zunehmender Punktzahl [115].

Der SOFA-Score der eingeschlossenen Patienten wurde zu drei Zeitpunkten bestimmt: bei Studieneinschluss (= Visite 1), nach dem Ende der Dialysebehandlung (= Visite 2) und nach 28 Tagen (= Visite 3); bei den Interventionspatienten zudem nach Ende der Hämoabsorptionstherapie.

#### 4.6.4 APACHE II

Das *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*-Verfahren ist ein Klassifikationssystem, mit dessen Hilfe die Schwere der Erkrankung von Intensivpatienten eingestuft wird [116]. Dieser bereits 1985 entwickelte Score berücksichtigt zunächst 11 akute, physiologische Parameter, für die ebenfalls Punkte (0-4) vergeben werden: rektale Temperatur, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, arterieller pH, Kalium, Natrium, Hämatokrit, Kreatinin und Leukozyten. Auch hier gilt, dass im besten Fall 0 Punkte zugewiesen werden, die Höchstpunktzahl (= 4 Punkte) wird im schlechtesten Fall notiert. Die 11 Punktwerte werden

anschließend addiert. Gemeinsam mit der Glasgow Coma Scale bildet die Summe daraus den *Acute Physiology Score*. Anschließend werden für das Alter Punkte vergeben (= *Age Points*). Zudem wird der vorausgegangene Gesundheitszustand des Patienten beurteilt (= *Chronic Health Points*), wobei Komorbiditäten und der operative Status bewertet werden. Der endgültige APACHE II-Score wird aus der Summe von *Acute Physiology Score*, *Age Points* und *Chronic Health Points* gebildet. Dabei können 0-71 Punkte erreicht werden. Anhand des Ergebnisses kann auch eine Abschätzung hinsichtlich der Überlebenschancen von Intensivpatienten abgegeben werden [117].

Der APACHE II-Score wurde in der vorliegenden Arbeit bei Studieneinschluss erhoben, um die Schwere der Erkrankung einschätzen und die Patientengruppen miteinander vergleichen zu können.

## 4.7 Statistische Analyse

### 4.7.1 Allgemeine Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit *IBM SPSS Statistics* für Windows (Version 22 und 23) durchgeführt. Sämtliche Analysen erfolgten dabei in Eigenarbeit. Folgende statistische Verfahren wurden angewandt:

Nominale Werte, also jene Daten, bei denen zwischen unterschiedlichen Ausprägungen unterschieden werden kann, jedoch keine Wertung/Rangfolge möglich ist (z.B. Geschlecht), wurden mit absoluter [Anzahl] und relativer [%] Häufigkeit angegeben. Um die Werte von Kontroll- und Interventionsgruppe miteinander zu vergleichen, wurde der *Chi-Quadrat-Test* verwendet.

Ordinale Daten wurden insbesondere im Rahmen der Auswertung der oben vorgestellten Scores erhoben. Die Ordinalskala beschreibt Ausprägungen, bei denen eine Rangfolge erstellt werden kann, die Abstände zwischen den Werten jedoch nicht quantifizierbar sind. Ein SOFA-Score von 4 ist also beispielsweise nicht doppelt so gut oder schlecht wie ein SOFA-Score von 2. Für diese Daten wurden jeweils Median und Interquartilsabstand (IQR) errechnet. Zur optischen Veranschaulichung wurden Boxplots erstellt. Überprüft wurden sie ebenfalls mit dem *Chi-Quadrat-Test*.

Die Ergebnisse der metrischen Daten (insbesondere die erhobenen Blutwerte) wurden zunächst in Histogrammen dargestellt. Zudem wurde der *Kolmogorov-Smirnov-Test* angewandt für die Einschätzung, ob es sich um eine Gauß-Typ Normalverteilung handelte:

- Sofern eine Normalverteilung vorlag, wurden Mittelwert und Standardabweichung errechnet. Mit Hilfe von *t-Tests* wurden die Werte verglichen. Wenn mehrere Messungen der gleichen Person über eine Zeitspanne hinweg getestet wurden, wurde der *t-Test für verbundene Stichproben* angewandt.
- Zeigten die Histogramme jedoch eine beliebige Verteilung, wurden Median und Interquartilsabstand verwendet. Getestet wurde mit dem *Mann-Whitney-U-Test*. Bei zwei verbundenen Proben (also zwei Messungen pro Individuum zu unterschiedlichen Zeitpunkten), wurde der *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben* genutzt. Wenn drei oder mehr verbundene Stichproben (also z.B. Unterschied zwischen Blutwerten von Tag 0 bis Tag 3) getestet wurden, wurde *Friedmans zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang* angewandt.

	Merkmale		
	Qualitativ (nominale und ordinale Daten)	Quantitativ (metrische Daten)	
		Nicht-Normalverteilt	Normalverteilt
Unverbunden	Chi-Quadrat	t-Test	Mann-Whitney-U
Verbunden (2 Messungen)	--	t-Test für verbundene Stichproben	Wilcoxon-Vorzeichen- Rang-Test
Verbunden (≥3 Messungen)	--	--	Friedmans zweifak- torielle Varianzanalyse nach Rang

Tabelle 3 Übersicht über verwendete Tests, orientiert an „Basis-Kurs Statistik und SPSS für Mediziner“, Hapfelmeier A. und Haller B., 2016 TU München

Sämtliche Daten der hier vorliegenden Arbeit werden in Tabellen präsentiert. Tests, die signifikante Ergebnisse ergaben, werden innerhalb der Tabellen mit \* (auf dem Niveau von 0,05 signifikant) oder \*\* (auf dem Niveau von 0,01 signifikant) markiert. Um sie zudem anschaulich darzustellen, wurden Diagramme erstellt: Histogramme und Balkendiagramme für nominale Daten sowie Box-Plots für ordinale und metrische.

Die Mortalität wurde mit einer *Kaplan-Meyer-Kurve* veranschaulicht, die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit *Log-Rank* getestet. Korrelationstabellen wurden nach *Spearman* bzw. *Pearson* erstellt. Bei multiplen Tests wurde nach *Bonferroni-Holm* adjustiert.



#### 4.7.2 Auswertung der Blutwerte

Für die Auswertung der Blutwerte war der zeitliche Verlauf von Interesse: Inwieweit würden sich die Blutwerte im Behandlungsverlauf unter der Hämoadsorptionstherapie verändern. Insbesondere die IL-6-Spiegel der Patienten zeigten dabei große Unterschiede: Bereits die Ausgangswerte waren breit gestreut und auch der zeitliche Verlauf war sehr variabel. Dabei scheint es einen Unterschied zu geben, ob ein Wert von initial 600.000 pg/ml oder von 3.000 pg/ml auf 2.000 pg/ml abfällt. Aus diesem Grund wurde hierfür ein ‚Removal‘-Quotient etabliert. Dieser beschreibt den prozentualen Anteil des Blutwertes an TagX im Vergleich zum Studieneinschluss, also um wie viel Prozent sich der Wert in der Zwischenzeit verändert hatte:

$$Q_{Removal} = \frac{Level_{TagX}}{Level_{Tag0}} \times 100$$

Bei einem Ausgangs-IL-6-Spiegel von 50.000 pg/ml und einem Wert von 20.000 pg/μl an Tag 1 würde dies beispielsweise 40 % ergeben. Ein  $Q_{Removal} < 100$  % stand also immer für eine Abnahme. Ein Wert von  $> 100$  % war mit einem Anstieg des IL-6-Spiegels assoziiert. So konnte rasch der zeitliche Verlauf von IL-6 einzelner Patienten registriert werden. Für die Prozentangaben wurden innerhalb der Gruppen anschließend Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Mit Hilfe von t-Tests wurden die Werte verglichen.

Andere Blutwerte, von denen rasch ersichtlich war, dass ihre Ausgangswerte weniger stark schwankten (= HMGB1, Fibrinogen, Procalcitonin, Bilirubin, Quick, aPTT und Albumin), wurden, wie bereits in Kap. 4.7.1 beschrieben, ausgewertet.

#### 4.7.3 Auswertung von Outcome-Parametern

Die einzelnen Werte für SOFA-Score, Nierenfunktion (RIFLE und KDIGO) sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurden mit Hilfe der oben genannten Methoden beschrieben und verglichen.

Zudem wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven die Mortalität in den beiden Gruppen dargestellt. Auf signifikante Unterschiede wurden die Werte mit Hilfe des Log Rank-Tests geprüft.

Um den Zusammenhang zwischen Gesundheitszustand, Blutwerten und Outcome-Parametern zu beschreiben, wurden zudem Korrelationstabellen erstellt. Dabei wurde ein Hauptaugenmerk auf folgende Zusammenhänge gelegt:

- Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses: zwischen den unterschiedlichen biologischen Parametern (IL-6, HMGB1 in Blut und Urin, PCT, CRP und AKI-Risk-Score)

- Zwischen Studieneinschluss und Visite 2: Klinische Scores und laborchemische Daten (IL-6 bzw. HMGB1) an Tag 0 mit der Nierenfunktion, dem Vasopressorbedarf und dem SOFA-Score zum Zeitpunkt der 2. Visite (= 24 Stunden nach CRRT-Ende)
- Zwischen Studieneinschluss und Visite 3: Klinische Scores und laborchemische Daten (IL-6 bzw. HMGB1) an Tag 0 mit dem SOFA-Score, sowie der GFR nach 28 Tagen

Wegen des multiplen Testens der Korrelationen wurde eine Alpha-Fehlerkorrektur vorgenommen und die Signifikanzen nach Bonferroni-Holm korrigiert, die revidierten Signifikanzniveaus finden sich unterhalb der Tabellen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Patientengut bei Studieneinschluss (Visite 1)

#### 5.1.1 Epidemiologische Daten

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p
Patienten, Anzahl	14	12	
Diagnose Sepsis, Anzahl (%)	14 (100 %)	12 (100 %)	
Diagnose ANV, Anzahl (%)	14 (100 %)	12 (100 %)	
SOFA-Score bei Studieneinschluss, Median (IQR)	14 (12-16)	17 (14,25-18)	0,398
Geschlecht, Anzahl (%)			0,091
männlich	13 (92,9 %)	8 (66,7 %)	
weiblich	1 (7,1 %)	4 (33,3 %)	
Alter [Jahre], MW+-SD	63 +-12	60 +-12	0,666
Gewicht [kg], MW +-SD	75 +-21	83 +-25	0,373
Grund für die Zuweisung, Anzahl (%)			0,781
OP-Notfall	7 (50,0 %)	6 (50,0 %)	
Notfall	4 (28,6 %)	5 (41,7 %)	
elektiv	3 (21,4 %)	1 (8,3 %)	
Bekannte Komorbiditäten, Anzahl (%)			
hepatisch	1 (7,1 %)	2 (16,7 %)	0,449
kardiopul.	1 (7,1 %)	4 (33,3 %)	0,091
renal	1 (7,1 %)	0	0,345
onkolog.	10 (71,4 %)	4 (33,3 %)	0,018

Tabelle 4 Epidemiologische Daten bei Studieneinschluss

t-Test  
Chi-Quadrat

In dem Untersuchungszeitraum von Juli 2016 bis Februar 2018 wurden 27 septische Patienten mit akutem Nierenversagen in die CASAKI-Studie eingeschlossen. Ein Teilnehmer musste wegen Verletzung des Studienprotokolls wieder ausgeschlossen werden, sodass für die hier vorliegende Auswertung die Daten von 26 Patienten verwendet wurden. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden also sowohl die Diagnose Sepsis (SOFA-Score > 2) als auch die Diagnose des akuten Nierenversagens (Ausscheidung < 0,5 ml/kg KG/h) gestellt.

Die Kontrollgruppe bestand aus 14 Patienten, darunter eine weibliche (= 7,1 %); der Interventionsgruppe wurden 12 Patienten zugeteilt wurden, darunter 4 Teilnehmerinnen (= 33,3 %). Das durchschnittliche Alter in den beiden Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,666$ , getestet mit t-Test), dies zeigt sich graphisch in Abbildung 3. Auch bezüglich des Gewichtes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,373$ , getestet mit t-Test).

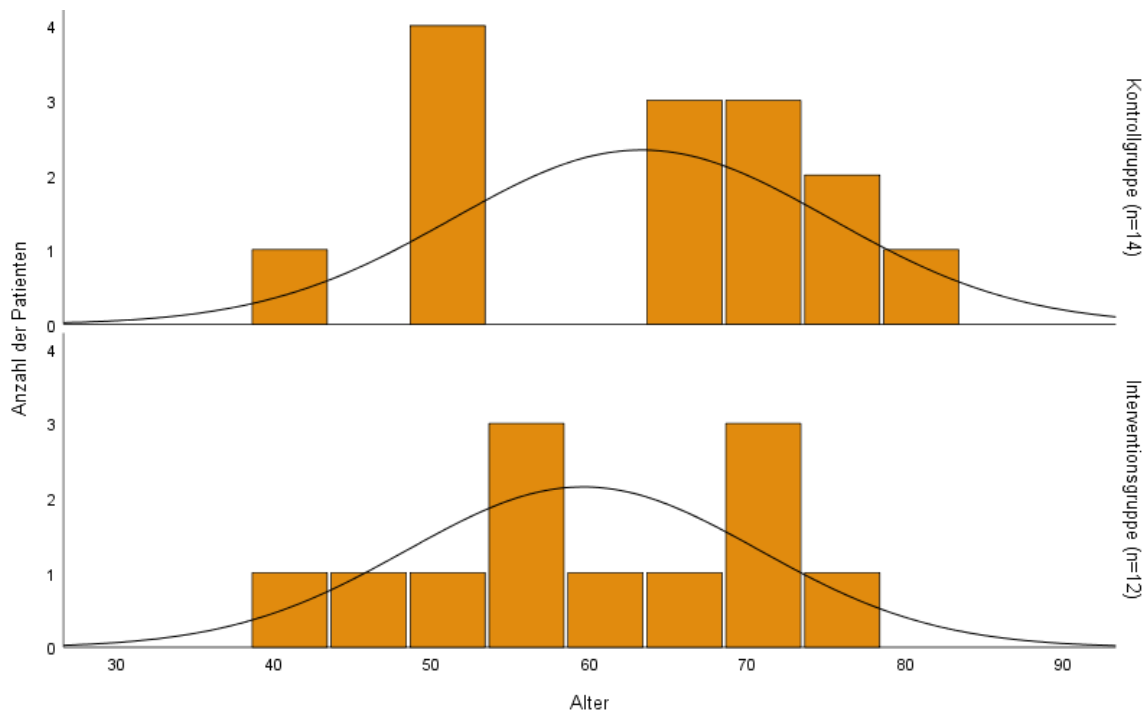


Abbildung 4 Altersverteilung der Patienten in den beiden Gruppen

In beiden Gruppen wurde jeweils die Hälfte der Patienten als operativer Notfall in die Klinik eingewiesen. Die anderen 50 % entfielen auf nicht-operative Notfälle oder elektive Zuweisungen (siehe Abb. 4).

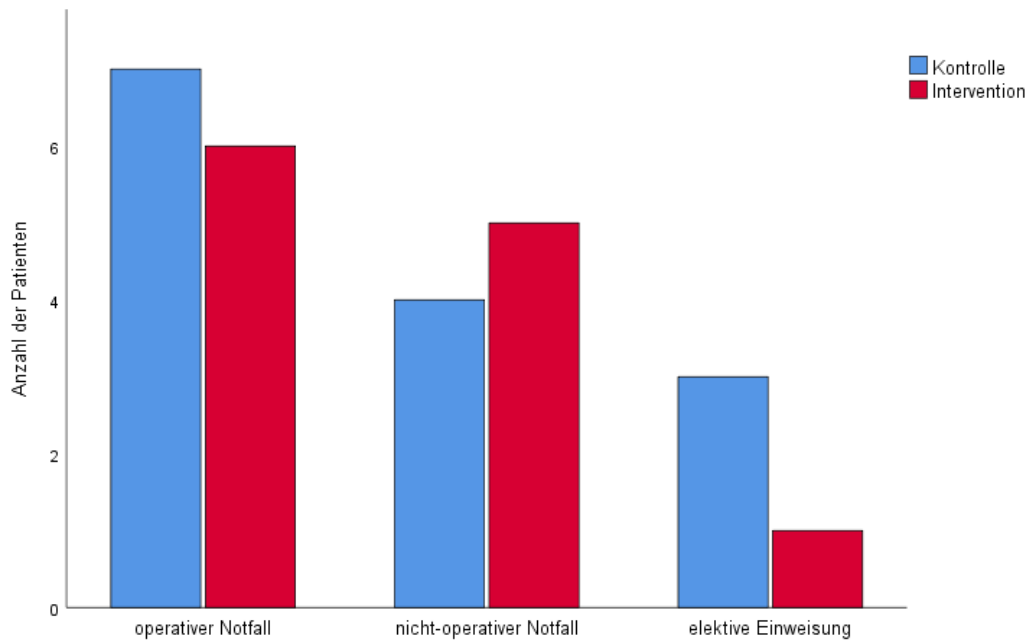


Abbildung 5 Anzahl der Patienten mit jeweiligem Zuweisungsgrund

Relevante Vorerkrankungen wurden für 18 der 26 Patienten notiert, bei 4 Patienten in jeder Gruppe waren keine Komorbiditäten bekannt (s. Abb. 5).

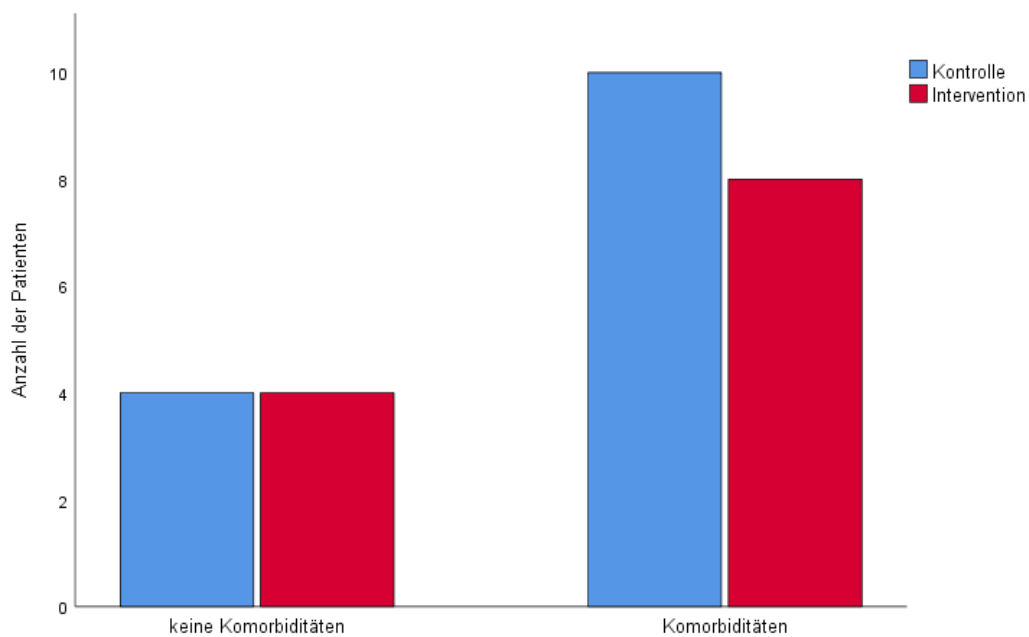


Abbildung 6 Komorbiditäten der Patienten

Wie bereits in Kap. 4.4.1 beschrieben, wurden die Vorerkrankungen angelehnt an die Kriterien des APACHE II-Scores zu 4 Gruppen zusammengefasst, sodass zwischen hepatischen, kardiopulmonalen, renalen und malignen Komorbiditäten unterschieden wurde. Wenn ein Patient mehrere Vorerkrankungen hatte, waren Mehrfachnennungen selbstverständlich möglich. Abbildung 6 zeigt die Verteilung in den beiden Gruppen:

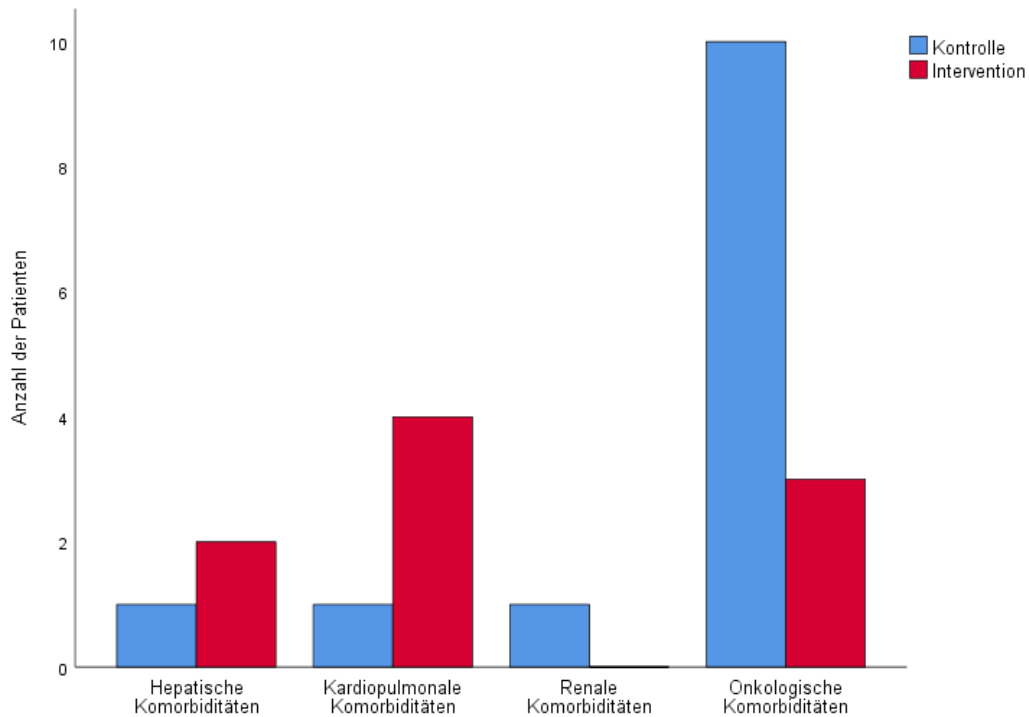


Abbildung 7 Verteilung relevanter Komorbiditäten

### 5.1.2 Klinische Parameter bei Studieneinschluss

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p
Nachweisliche Infektion, Anzahl (%)	14 (100 %)	12 (100 %)	
Infektionsbeginn [h vor Einschluss], MW +-SD	14,75 +-6,66	17,88 +-6,01	0,898
APACHE II-Score, Median (IQR)	36 (24-39,5)	37,5 (32,75-42,75)	0,549
SOFA-Score, Median (IQR)	14 (12-16)	17 (14,25-18)	0,398

Ausscheidung [ml/kgKG/h], Median (IQR)	0,222 (0,165-0,335)	0,158 (0,127-0,283)	0,205
AKIN-Stadien, Anzahl d. Pat.(%)			0,122
AKIN 1 < 0,5 ml/kg/h in 12h	14 (100 %)	12 (100 %)	
AKIN 2 < 0,3 ml/kg/h in 24h	5 (35,7 %)	9 (75 %)	
AKIN 3 Anurie	1 (7,1 %)	1 (8,3 %)	
Vasopressoren			0,345
Keine	1 (7,1 %)	0	
Niedrig dosiert	0	0	
Mittel dosiert	0	0	
Hochdosiert	13 (92,9 %)	12 (100 %)	

Tabelle 5 Infektion bei Studieneinschluss

Mann-Whitney-U  
Chi-Quadrat  
t-Test

### Infektion bei Studieneinschluss

Alle Patienten hatten nachweislich eine Infektion. Die ausführlichen Details bzgl. der Infektion sind im Anhang unter Tab. 1 aufgelistet. Der mutmaßliche Beginn der Infektion der Patienten lag in der Kontrollgruppe bei 14,75h (+-6,66), in der Interventionsgruppe bei 17,88h (+-6,01) vor Studieneinschluss und damit auch vor Beginn der Hämodialysetherapie (p = 0,898, getestet mit t-Test).

Es wurde der Ursprung der Infektion recherchiert, also ob die Infektion ambulant oder nosokomial erworben war, wobei mutmaßlich keiner der Kontrollpatienten eine ambulante Infektion hatte, während rund 42 % der Interventionspatienten dieser Gruppe zugeordnet werden konnten (s. Abb. 7).

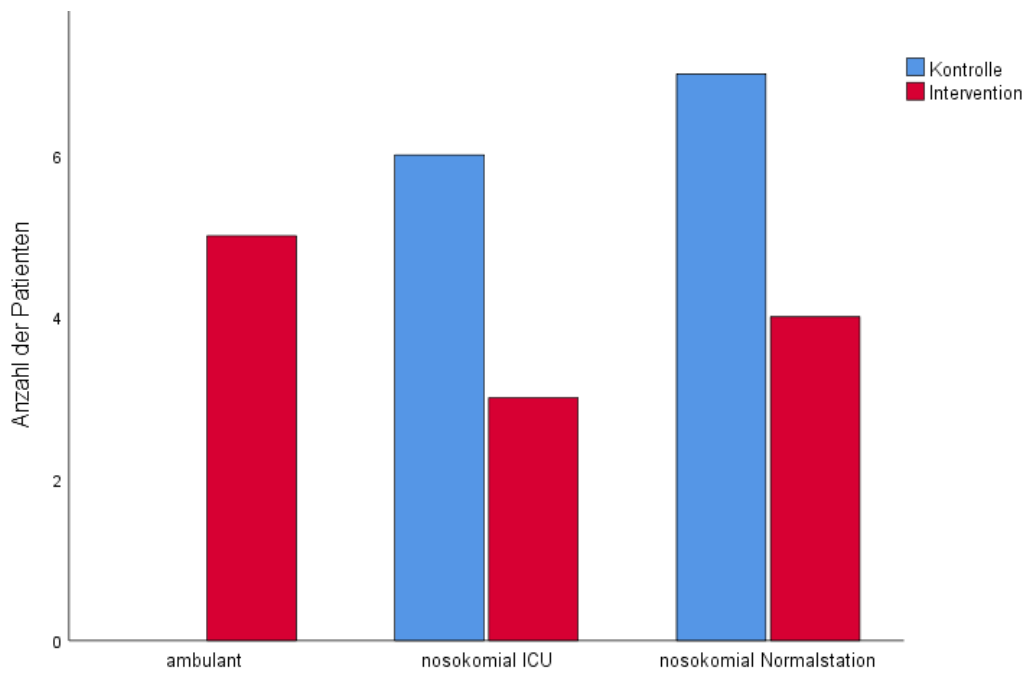


Abbildung 8 Ursprung der Infektion

Auch die Lokalisation der Infektion wurde erhoben, hier waren Mehrfachnennungen möglich, wenn es nachweislich  $\geq 2$  Infektionsherde gab. In Abb. 8 ist ersichtlich, dass intraabdominelle Infektionen und Pneumonien in beiden Gruppen am häufigsten genannt wurden:

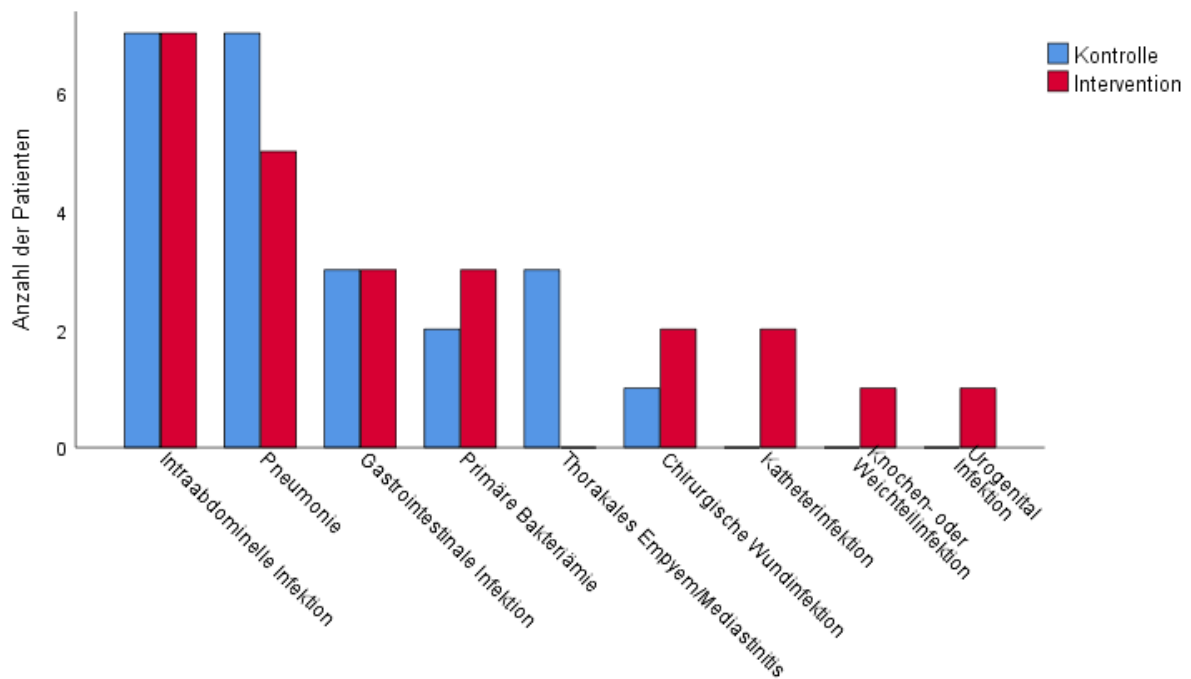


Abbildung 9 Lokalisation der Infektion (Mehrfachnennung möglich)



Infektionsassoziierte Organdysfunktion wurde bei allen Patienten festgestellt. 100 % der Patienten zeigten eine renale Beeinträchtigung, der Großteil in beiden Gruppen präsentierte sich zudem mit Enzephalopathie, Thrombozytopenie, Hypoxie, Hypotension, Schock und metabolischer Azidose (s. Abb. 9):

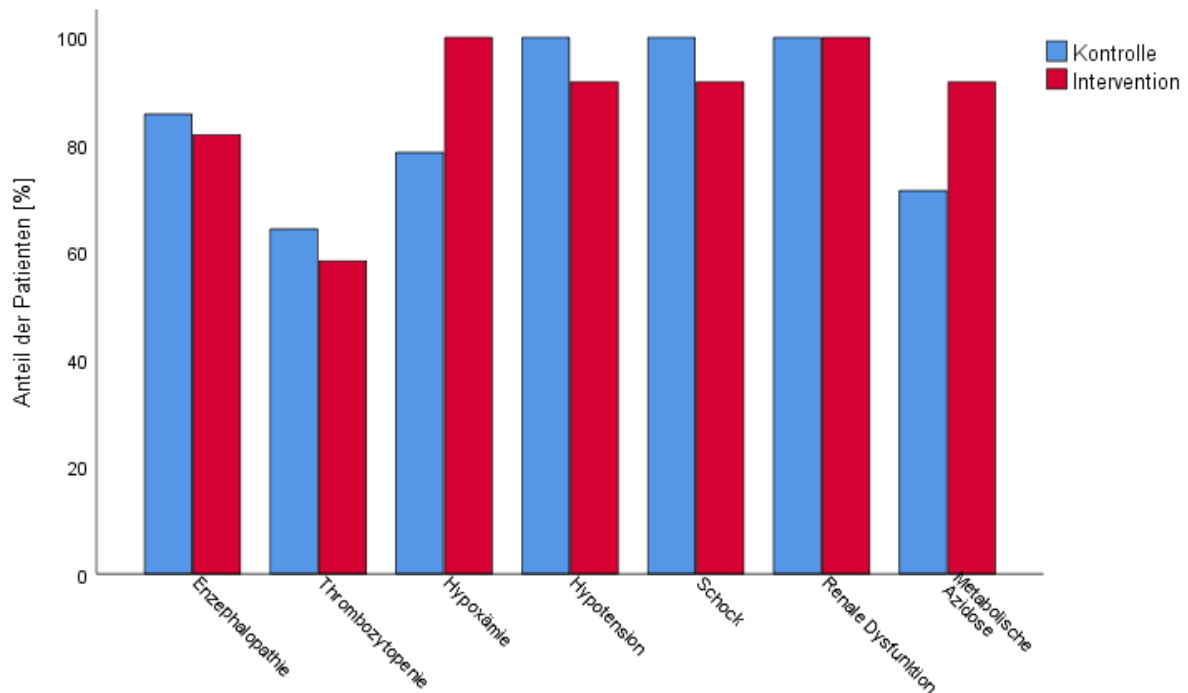


Abbildung 10 Infektionsbezogene Organdysfunktion bei Studieneinschluss

### APACHE II bei Studieneinschluss

Im Rahmen der Visite 1 wurde der APACHE II-Score erhoben, um die Schwere der Erkrankung der Patienten einschätzen zu können. Folgende Punktzahlen wurden vergeben (s. Abb. 10):

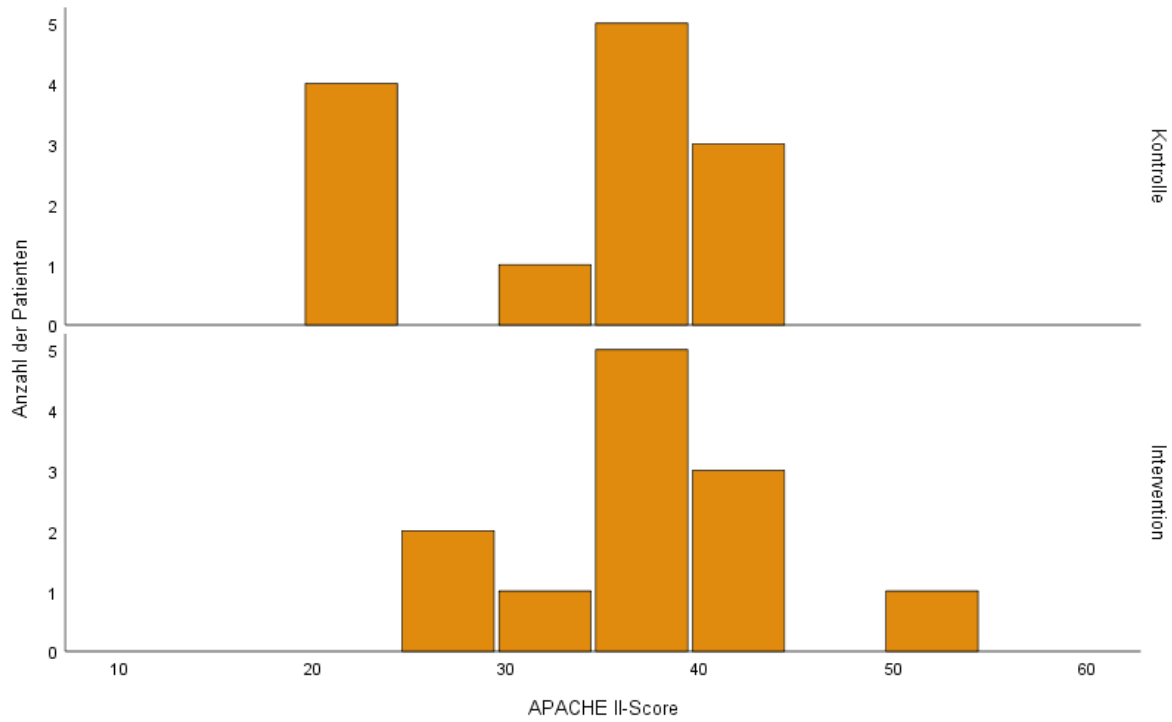


Abbildung 11 Verteilung des APACHE II-Scores bei Studieneinschluss

In der Kontrollgruppe lag der Median des APACHE II-Scores bei 36 (IQR 24-39,5), in der Interventionsgruppe bei 37,5 (IQR 32,75-42,75),  $p = 0,549$ , getestet mit Chi-Quadrat (s. Abb.11).

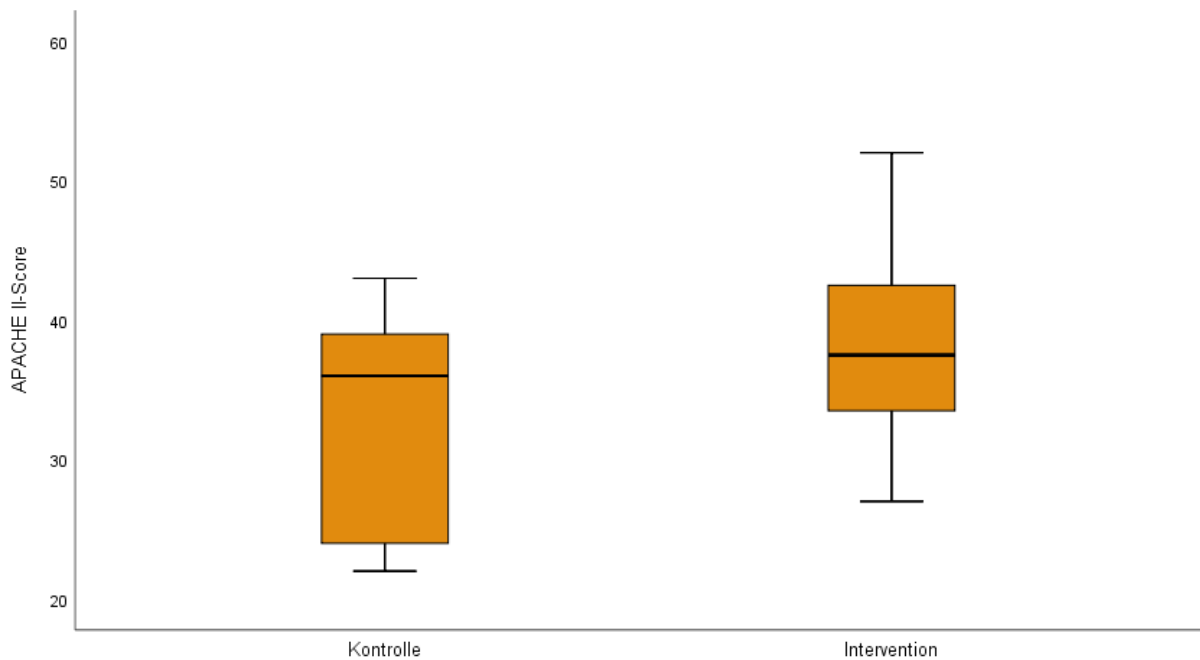


Abbildung 12 APACHE II-Score bei Studieneinschluss

### SOFA-Score bei Studieneinschluss

Seit der Sepsis-3-Kampagne gilt der SOFA-Score als das Einschätzungskriterium für septische Patienten. Bei einem Wert von  $\geq 2$  sollte die Diagnose einer Sepsis in Erwägung gezogen werden.

Im Rahmen der Visite 1 lag der SOFA-Score in der Kontrollgruppe bei 14 (IQR 12-16), in der Interventionsgruppe bei 17 (IQR 14,25-18),  $p = 0,398$ , getestet mit Chi-Quadrat. Die genaue Punktevergabe pro Organsystem findet sich in Tabelle 2 im Anhang. Die Verteilung des SOFA-Scores stellt sich im Histogramm in Abb. 12 dar:

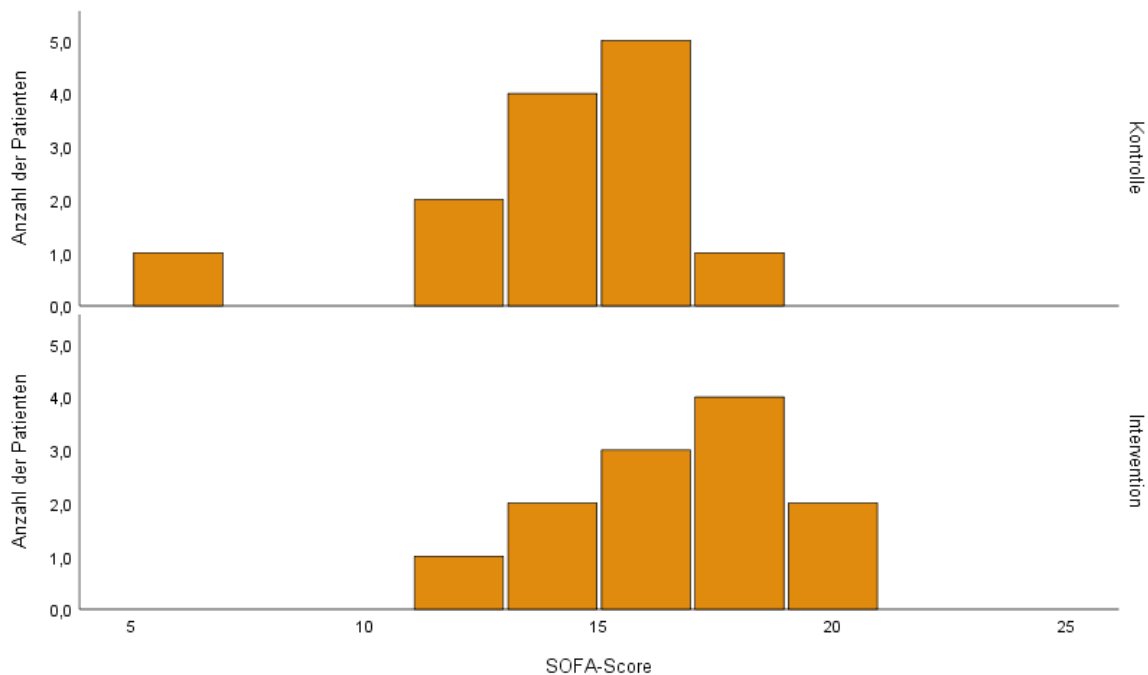


Abbildung 13 Verteilung des SOFA-Scores bei Studieneinschluss

### Nierenfunktion bei Studieneinschluss

Wie bereits unter 5.1.1 erwähnt, erfüllten alle Patienten das Kriterium des akuten Nierenversagens. Auch die genaue Ausscheidungsmenge/Zeit [ml/h] wird auf der Intensivstation für jeden Patienten standardmäßig erfasst. Je nachdem, wie lange die Patienten zuvor bereits auf der Intensivstation lagen, konnte die Nierenfunktion für die vorangegangenen Stunden beurteilt werden. Dabei wurden entsprechend der AKIN-Klassifikation zwischen drei Kategorien ( $< 0,5$  ml/kgKG/h über 12 Stunden,  $< 0,3$  ml/kgKG/h über 24 Stunden und Anurie) unterschieden. Wie in Abb. 13 ersichtlich, traf ersteres auf alle Patienten zu, während die Stadien 2 und 3 nur von einem Teil der Patienten erreicht wurden:

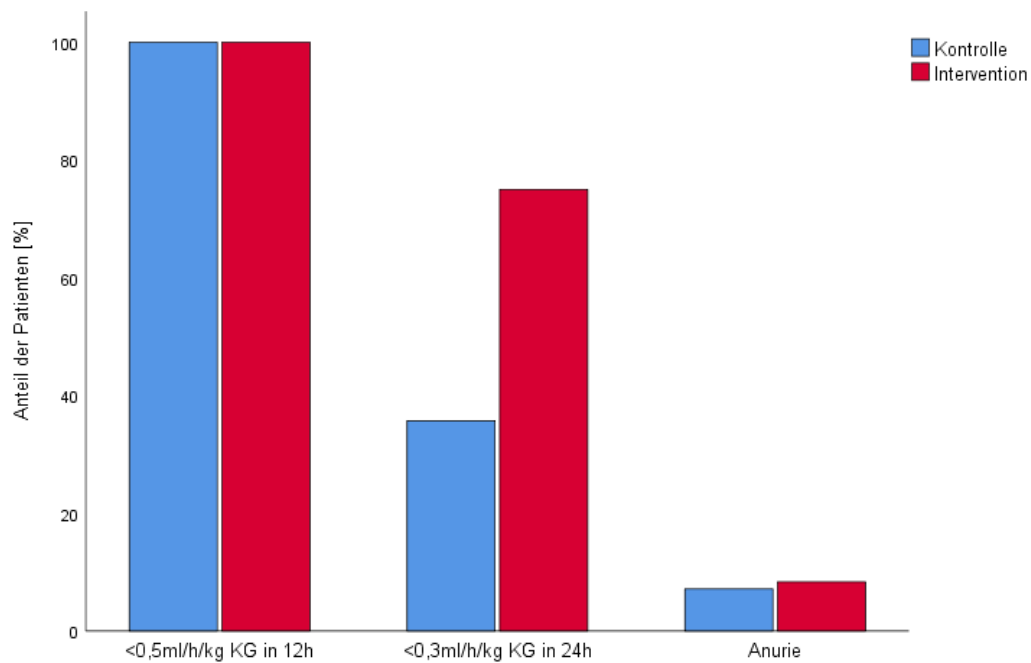


Abbildung 14 Anteil der Patienten mit jeweiliger Nierenfunktion bei Studieneinschluss

### Vasopressoren bei Studieneinschluss

Bei Studieneinschluss hatten 25 von 26 Patienten einen hohen Vasopressorbedarf. Dies entspricht Dopamin  $> 15\mu\text{g/kg/min}$ , Adrenalin  $> 0,1\ \mu\text{g/kg/min}$  oder Noradrenalin  $> 0,1\ \mu\text{g/kg/min}$ . Nur bei einem Kontrollpatienten erfolgte keine Vasopressorgabe (s. Abb. 14).

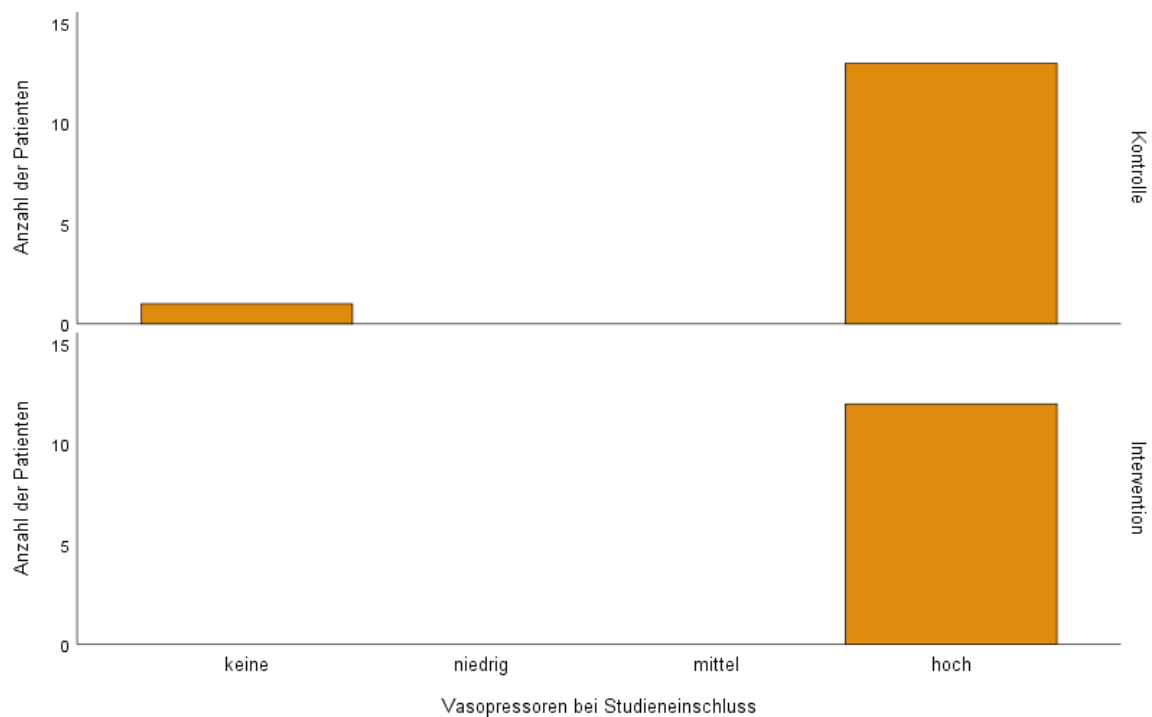


Abbildung 15 Vasopressorbedarf bei Studieneinschluss

## 5.2 Intensivmedizinischer Verlauf (Ergebnisse der Visite 2)

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p
Anzahl der berücksichtigten Patienten			
V1 - Studieneinschluss	14	12	
V2 - CytoSorb®-Ende		9	
V2 - CRRT-Ende	8	9	
V3 – nach 28 Tagen	6	7	
SOFA-Score, Median IQR			
V1 - Studieneinschluss	14 (12-16)	17 (14,25-18)	0,398
V2 - CytoSorb®-Ende		13 (10,5-17,5)	
V2 - CRRT-Ende	8 (6,25-11,75)	9 (4,5-14)	0,629
V3 - 28 Tage nach V1	2,5 (0-7,75)	2,5 (1-5,5)	0,506
CytoSorb®-Therapie			
Dauer [h], Median (IQR)		48,5 (21,8-67,4)	
Anzahl Kartuschen, MW +-SD		2,33 (+-1,073)	
Pat. mit Therapieziel erreicht		9	
CRRT-Therapie			
Dauer [h], Median (IQR)	99,50 (16,25-171,88)	203,50 (55,88-383,00)	0,110
V2 - Dauer [h], Median (IQR)❖	86,50 (30,19-183,25)	108,25 (49,75-328,5)	0,606
Urinausscheidung 24h nach CRRT-Ende [ml/kg KG/h], Median (IQR)			
	12,253(9,020-17,436)	14,035(4,911-45,7244)	0,963
Vasopressoren 24h nach CRRT			
Keine	4	5	0,974
Niedrig dosiert	0	0	
Mittel dosiert	2	2	
Hochdosiert	2	2	

Tabelle 6 Intensivmedizinischer Verlauf, Visite 2+3

❖ Berücksichtigung nur von jenen Patienten, die die 2. Visite erlebten  
Mann-Whitney-U  
Chi-Quadrat

Die Daten, die im Rahmen der ersten Visite erforderlich waren, konnten für alle 26 Patienten erhoben werden. Die zweite Visite wurde 24 Stunden nach dem Ende der Hämodialysetherapie durchgeführt. Dabei erlebten 8 der 14 Kontrollpatienten diesen Zeitpunkt. 6 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben. Für die Interventionsgruppe wurde die 2. Visite zweimal durchgeführt, zunächst 24 Stunden nach Ende der CytoSorb®-Therapie und ein zweites Mal 24 Stunden nach Ende der CRRT-Therapie. Dies war nicht immer zum gleichen Zeitpunkt, da die CytoSorb®-Anwendung bei einem IL-6 < 1000 pg/ml beendet wurde, während die Dialysetherapie bis zum Einsetzen einer suffizienten Eigendiurese fortgesetzt wurde. Zu beiden Zeitpunkten konnten hierbei 9 der 12 Patienten berücksichtigt werden.

### 5.2.1 SOFA-Score

Im Rahmen der Visite 2 wurde der SOFA-Score erneut erhoben. 24 Stunden nach CytoSorb®-Ende lag dieser in der Interventionsgruppe bei 13 (IQR 10,5-17,5). 24 Stunden nach Ende der CRRT-Therapie war er in der Kontrollgruppe im Median bei 9 (IQR 4,5-17), in der Interventionsgruppe bei 8 (IQR 6,25-11,75), ( $p = 0,629$ , getestet mit Chi-Quadrat-Test). In Abbildung 15 ist der Median des SOFA-Scores im zeitlichen Verlauf dargestellt.

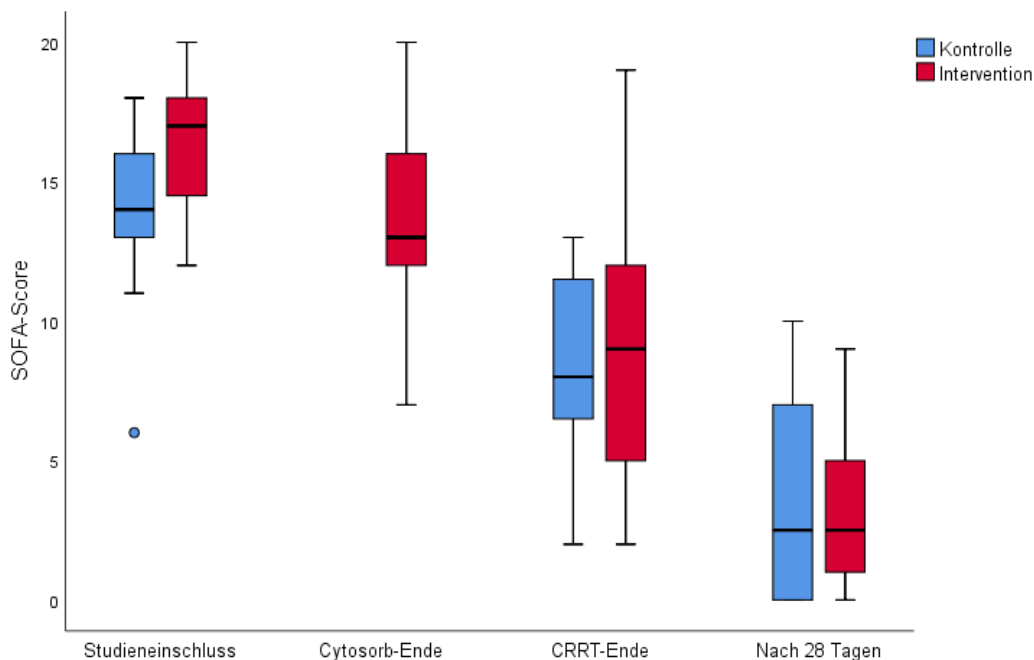


Abbildung 16 SOFA-Score im zeitlichen Verlauf

Auch zum Zeitpunkt der dritten Visite, nach 28 Tagen, wurde der SOFA-Score bestimmt. Der Score war bei allen 13 Patienten, die die dritte Visite erlebten, deutlich gesunken. Er betrug in

beiden Gruppen in Median 2,5 (KG 2,5 (IQR 0-7,75), IG 2,5 (1-5,5),  $p = 0,506$ , getestet mit Chi-Quadrat-Test).

### 5.2.2 Vasopressorbedarf

Mit zunehmender Zeit und abnehmendem SOFA-Score sank auch der Vasopressorbedarf. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde zwischen 4 Gruppen unterschieden (kein-niedrig-mittel-hoch). Während bei Studieneinschluss nahezu alle Patienten der Stufe ‚hoch‘ zugeordnet wurden, verteilte sich dies 24 Stunden nach Hämodialyse-Ende erfreulicher:

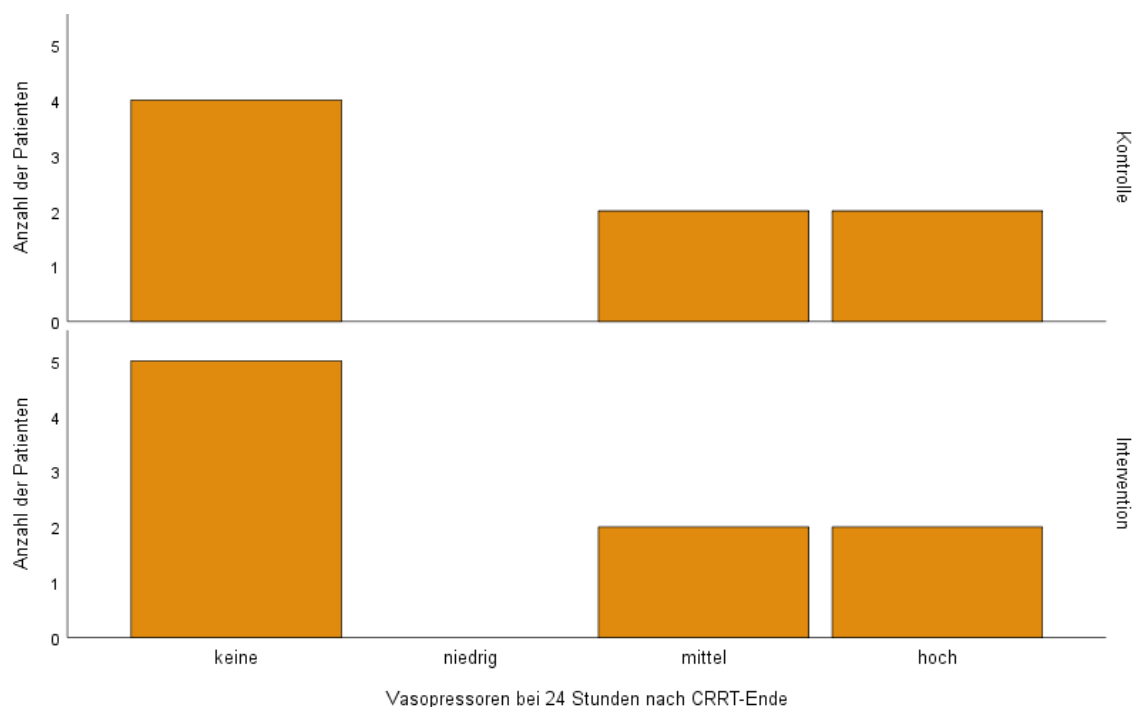


Abbildung 17 Vasopressoren 24h nach CRRT-Ende

### 5.2.3 Hämodialyse- und CytoSorb®-Anwendung

In den Hämodialysekreislauf der Patienten der Interventionsgruppe wurde eine CytoSorb®-Adsorberkartusche eingebaut, diese wurde nach spätestens 24 Stunden gewechselt. Beendet wurde die Hämoadsorptionstherapie, wenn der IL-6-Spiegel unter 1000 pg/l fiel. Im Median erhielten die Interventionspatienten für 48,5 Stunden (IQR 21,8-67,4) eine CytoSorb®-Anwendung. Dabei wurden im Mittelwert 2,33 (+- 1,073) Adsorberkartuschen verwendet. Bei 9 der 12 Patienten wurde das Therapieziel erreicht (IL-6 < 1000 pg/l). Drei Patienten verstarben noch während der Therapie. Die Hämodialysetherapie wurde bei den Interventionspatienten auch nach Ende der CytoSorb®-Anwendung so lange fortgesetzt, bis eine suffiziente Eigendiurese festgestellt werden konnte.

Die Dialysetherapie dauerte in der Kontrollgruppe im Median 99,50 (IQR 16,25-171,88) Stunden, in der Kontrollgruppe 203,50 (IQR 55,88-383,00) Stunden. Das Ergebnis ist zwar nicht signifikant ( $p = 0,101$ , getestet mit Mann-Whitney-U-Test), lässt jedoch Tendenzen zu einer kürzeren Dialysedauer der Kontrollpatienten erahnen. Es entsteht, wenn man die Dialysezeiten aller eingeschlossenen Patienten berücksichtigt. Dementsprechend werden einerseits Patienten einbezogen, die früh verstarben und mit kurzen Dialysezeiten das Gesamtgruppenergebnis verbessern. Andererseits fließen auch Patienten mit ein, die nach einem extrem schweren und langen Intensivverlauf unter der Hämodialysetherapie verstarben und so innerhalb der Gruppe zu längeren Zeiten führen. Berücksichtigt man jedoch nur die Daten von jenen Patienten, die zum Zeitpunkt der 2. Visite noch lebten, bei denen das Therapieziel der suffizienten Eigendiurese also auch tatsächlich erreicht wurde, sehen die Werte wie folgt aus: die V2-Patienten der Kontrollgruppe wurden über 86,50 (IQR 30,19-183,25), die Interventionspatienten über 108,25 (IQR 49,75-328,5) Stunden dialysiert ( $p = 0,606$ , getestet mit Mann-Whitney-U-Test).

Die Eigendiurese, die zum Zeitpunkt der V2 festgestellt werden konnte, betrug in der Kontrollgruppe im Median 12,253 (IQR 9,020-17,436) ml/kgKG/h, in der Interventionsgruppe waren es 14,035 (IQR 4,911-45,7244) ml/kgKG/h. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied, der Vergleich mit den Ausgangswerten von Studieneinschluss, s. Abb. 17, ist jedoch durchaus beachtenswert:

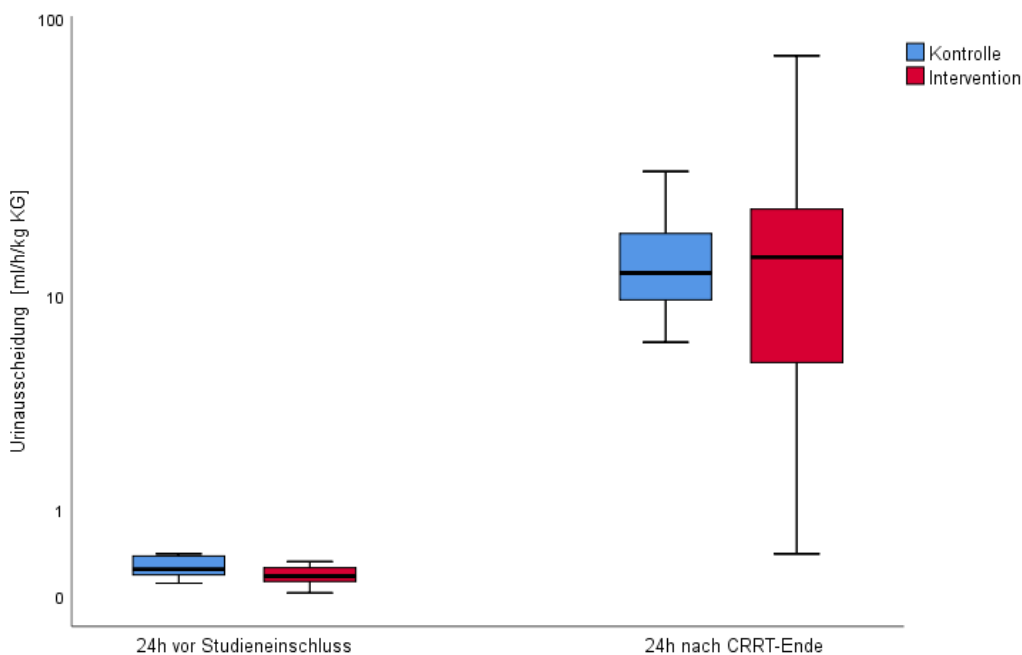


Abbildung 18 Urinausscheidung bei Studieneinschluss und im Rahmen der V2



## 5.2.4 Entwicklung von biologischen Markern

### HMGB1 im Urin

Mittels ELISA wurden die HMGB1-Werte in Urin und Blut bei Studieneinschluss und anschließend nach 24, 48 und 72 Stunden erfasst. Die genauen Messwerte sind im Anhang in Tabelle 3 einzusehen.

In der Kontrollgruppe lag das HMGB1 im Urin bei Studieneinschluss bei 43,339 ng/ml (IQR 28,588-58,368). In den darauffolgenden Tagen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen dieses Wertes, ( $p = 204$ , bei Testung auf identische Verteilung zwischen den vier Messpunkten mit Hilfe von Friedmans zweifaktorieller Varianzanalyse nach Rang).

Zwischen den vier Urinproben der Interventionspatienten zeigten sich jedoch signifikante Schwankungen ( $p = 0,012$ , getestet mit Friedmans zweifaktorieller Varianzanalyse nach Rang). Sie starteten mit einem HMGB1 im Urin von 43,906 ng/ml (IQR 23,419-49,446). Innerhalb der ersten 24 Stunden sank das HMGB1 signifikant auf einen Median von 15,045 (IQR 13,632-25,106,  $p = 0,037$ , getestet mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Stichproben). In den darauffolgenden Tagen stieg das HMGB1 im Urin wieder an, sodass es an Tag 3 ähnlich hoch wie zu Studieneinschluss war. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 3 (s. Abb. 18), getestet mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $p = 0,779$ .

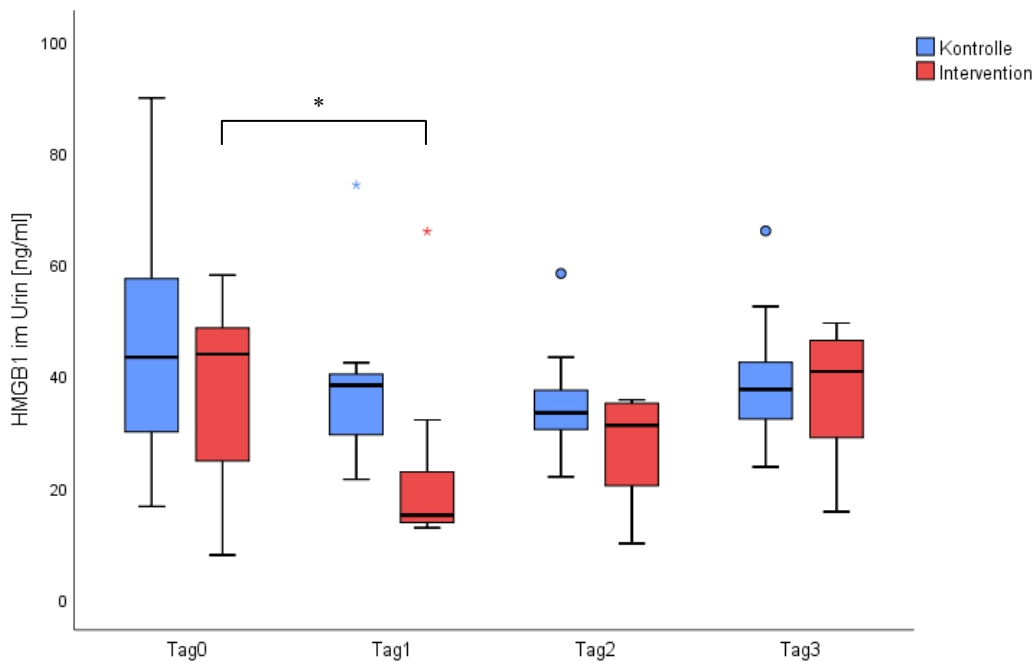


Abbildung 19 HMGB1 [ng/ml] im Urin während der ersten 3 Tage

## HMGB1 im Serum

Im Serum zeigten sich ähnliche Verläufe. In der Kontrollgruppe blieben die Werte weitestgehend konstant, zwischen Tag 0 und Tag 3 gab es keine signifikanten Schwankungen ( $p = 0,269$ , Friedmans zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang). In der Interventionsgruppe zeigten sich hingegen signifikante Veränderungen der Serum-HMGB1-Spiegel ( $p = 0,004$ , Friedmans zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang). Innerhalb der ersten 24 Stunden sank das HMGB1 im Median von 33,662 (IQR 23,874-42,4668) auf 24,562 (IQR 20,219-30,122),  $p = 0,005$ , Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, stieg jedoch in den darauffolgenden Stunden wieder an. Zwischen den Werten von Studieneinschluss und Tag 3 sind keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar (s. Abb. 19).

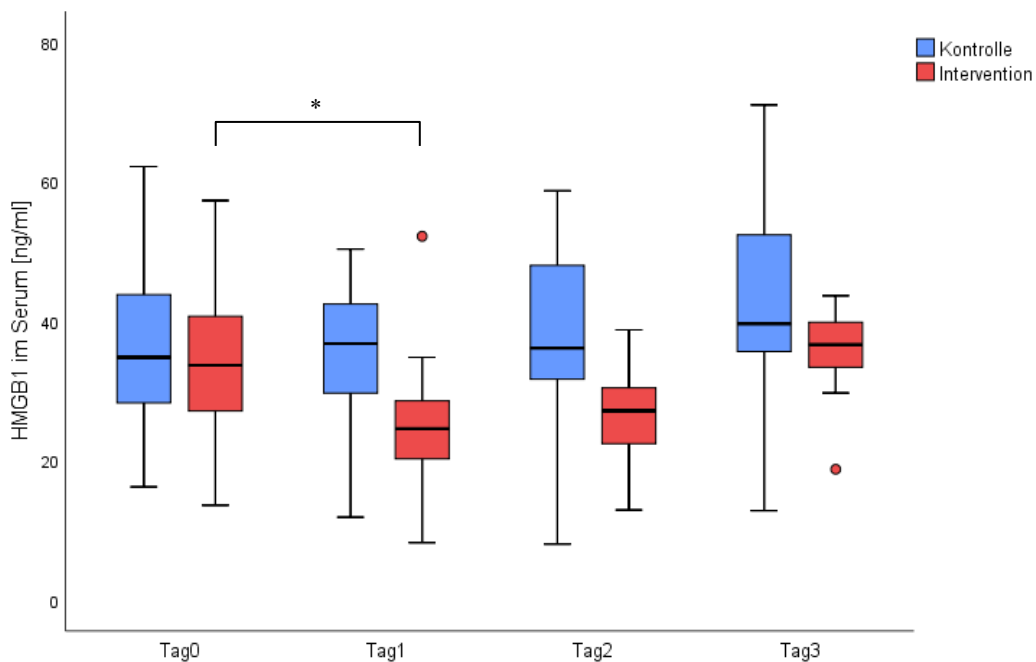


Abbildung 20 HMGB1 [ng/ml] im Serum während der ersten 3 Tage

## IL-6

Einschlusskriterium war ein Interleukin-6-Wert von  $> 1.000$  pg/ml. Bei Studieneinschluss lagen die Interleukin-6-Spiegel in beiden Gruppen im Median über 20.000 pg/ml. Es zeigte sich jedoch eine große Streuung zwischen den Patienten (von 3.249 pg/ml bis 703.899 pg/ml).

Die genauen Werte finden sich im Anhang in Tabelle 4. Bildlich sind sie in einem Histogramm in Abb. 20 dargestellt, wobei die logarithmierte Skala zu beachten ist.

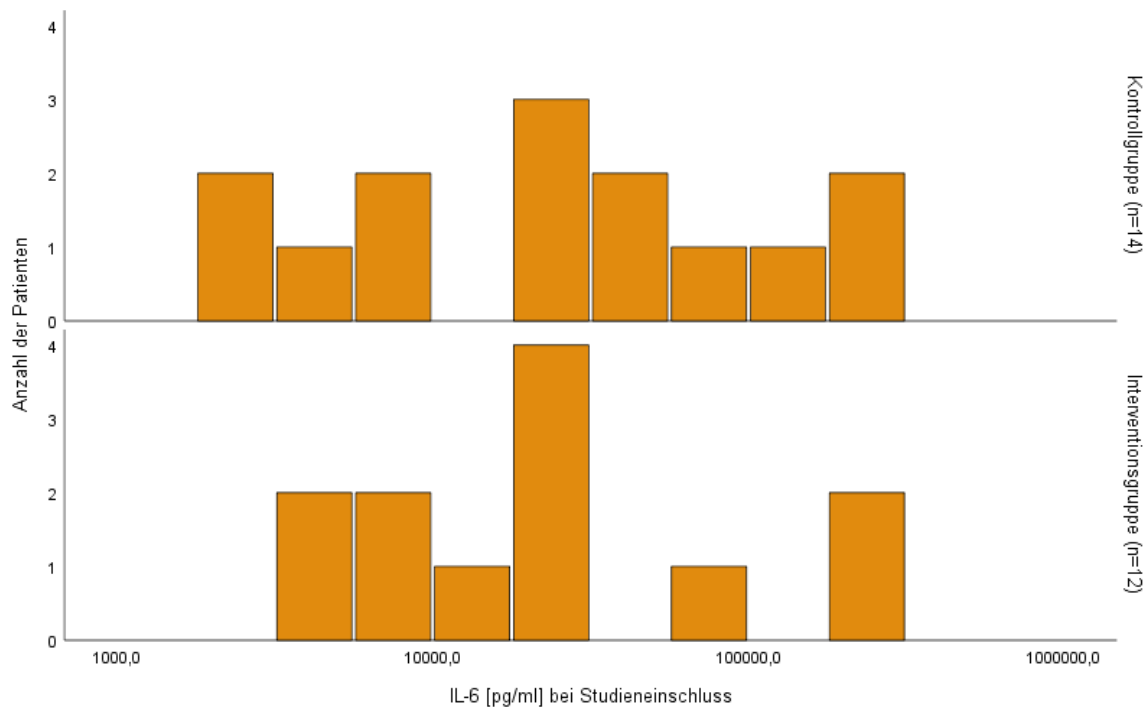


Abbildung 21 IL-6 Verteilung bei Studieneinschluss

24 Stunden nach Studieneinschluss war der Interleukin-6-Spiegel in der Interventionsgruppe signifikant auf 2110 pg/ml gesunken, getestet mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $p = 0,019$ , während er bei den Kontrollpatienten keine signifikante Veränderung zeigte,  $p = 0,778$ .

In den darauffolgenden 24 Stunden, also zwischen Tag 1 und Tag 2, sank der Spiegel jedoch auch in der Kontrollgruppe signifikant auf 1218 pg/ml,  $p = 0,033$ , getestet mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Ab Tag 3 hielt sich in beiden Gruppen im Median ein IL-6-Spiegel von unter 500 pg/ml. An den darauffolgenden Tagen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr im zeitlichen Verlauf oder zwischen den beiden Gruppen. Graphisch stellte sich dies in Abb. 21 dar (erneut mit logarithmierter Skala):

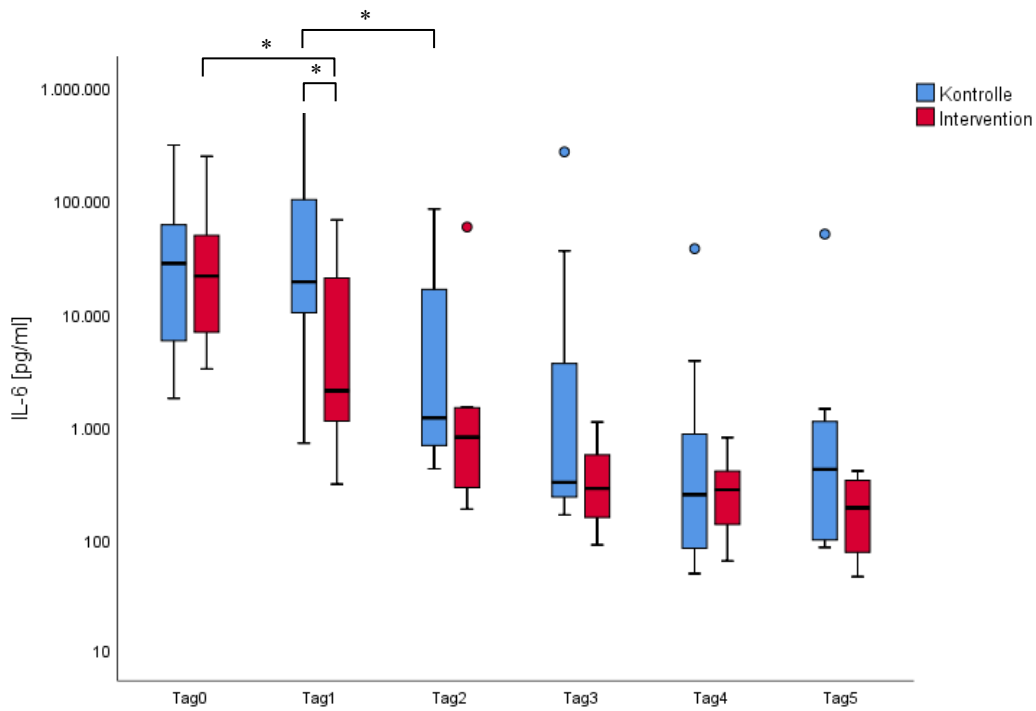


Abbildung 22 IL-6 [pg/ml] während der ersten 5 Tage

In dieser Darstellungsform fällt es jedoch schwer, den Verlauf der Interleukin-6-Spiegel der einzelnen Patienten zu beurteilen. Um Patienten mit unterschiedlichen Ausgangswerten miteinander vergleichen zu können, wurde eine Ratio gebildet (s. Kap.4.7.2). Eine graphische Darstellung dieser prozentualen Veränderungen ist in Abb. 22 zu sehen:

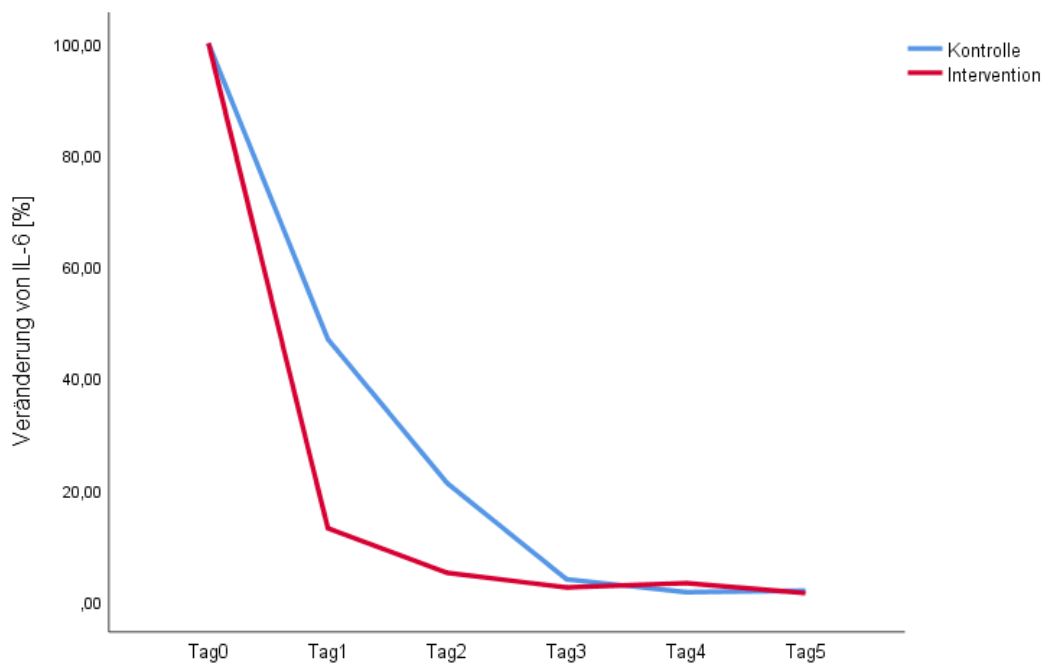


Abbildung 23 Prozentuale Veränderung des IL-6 Spiegels, im Verhältnis zum Eingangswert

Diese Graphik zeigt die prozentuale Veränderung des IL-6, ausgehend vom jeweiligen Patientenwert an Tag 0 (also von 100 %). In der Interventionsgruppe sank es bereits nach 24 h auf 16 % des Ursprungsniveaus ab. Ab Tag 2 pendelte er sich bei Werten von unter 6 % ein und verblieb die darauffolgenden Tage auf diesem Level. Die IL-6-Spiegel der Kontrollgruppe zeigten im Vergleich dazu einen verzögerten Abfall. Nach einem Tag lagen sie bei ~42 % des Ursprungsniveaus, erst ab Tag 3 zeigten sich Werte unter 10 %. 6 Patienten hatten Ratios von > 100 % (4 in der KG, 2 in der IG), also ansteigende IL-6 Spiegel innerhalb der ersten Tage.

### 5.3 Langzeit-Ergebnisse (Visite 3+4)

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p
V3 Anzahl der Patienten	6	7	
Auf ICU	5	3	
Auf Normalstation	1	4	
GFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] nach 28 Tagen, Median(IQR)	49,50 (23,00-86,75)	76,50 (44,25-110,50)	0,228
SOFA-Score nach 28 Tagen, Median(IQR)	2,5 (0-7,75)	2,5 (1-5,5)	0,506
ICU-Entlassung lebend	5	6	
Tage ICU❖, Median(IQR)	34,00 (18,00-46,50)	19,00 (16,75-40,75)	0,429
Tage CRRT❖, Median(IQR)	11,00 (6,50-24,50)	11,5 (7,75-22,25)	0,931
Tage Beatmung❖, Median(IQR)	18,00 (12,00-23,50)	11,00 (8,00-23,25)	0,662
Tage Vasopressor❖, Median(IQR)	10,00 (5,00-18,50)	6,00 (4,00-14,50)	0,537
Krankenhausentlassung lebend	5	6	
Tage im Krankenhaus❖, Median(IQR)	65 (49-121,50)	63 (44,25-108,75)	0,792
V4 Anzahl der Patienten	5	6	
Im Krankenhaus	3	2	
Zu Hause	2	4	
V4 Dialysepflichtigkeit	0	0	

Tabelle 7 Visite 3 und 4

❖ Berücksichtigung nur von jenen Pat., die lebend von ICU entlassen wurden  
Mann-Whitney-U  
Chi-Quadrat

### 5.3.1 Ergebnisse der 3. Visite (28 Tage nach Studieneinschluss)

6 Kontrollpatienten und 7 Interventionspatienten erlebten die Visite 3 nach 28 Tagen, alle waren zu diesem Zeitpunkt noch stationär im Klinikum rechts der Isar. 7 der untersuchten Patienten lagen zu diesem Zeitpunkt noch auf der Intensivstation, 6 von ihnen waren bereits auf eine Normalstation verlegt worden. Der SOFA-Score lag im Rahmen der 3. Visite in beiden Gruppen im Median bei 2,5 (s. Abb. 15). 28 Tage nach Studieneinschluss hatten die Patienten in der Kontrollgruppe im Median eine GFR von 49,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, in der Interventionsgruppe von 76,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Auch wenn dies eine Tendenz zu einer besseren 28 d-Nierenfunktion erahnen ließe, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,228, getestet mit Mann Whitney-U).

### 5.3.2 Ergebnisse der 4. Visite (90 Tage nach Studieneinschluss)

Bei insgesamt 11 Patienten konnte die 4. Visite (= nach 90 Tagen) durchgeführt werden. 5 Patienten erlebten diese Visite noch im Krankenhaus. Von allen 6 Patienten, die bereits vor dem 90. Tag entlassen wurden, wurde entweder über die Hausärzte oder persönlich durch den Patienten herausgefunden, dass sie 90 Tage nach Studieneinschluss noch lebten. Keiner der 11 Patienten war nach 90 Tagen dialysepflichtig.

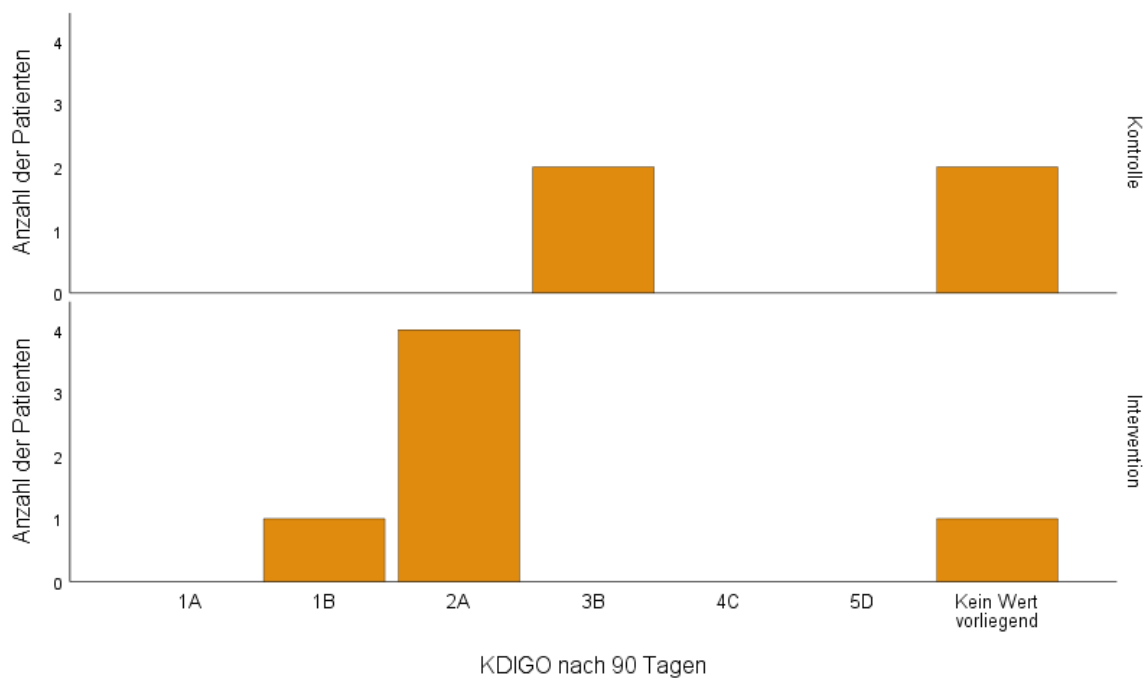


Abbildung 24 KDIGO nach 90 Tagen

Von 8 Patienten konnte ein Kreatininwert, die GFR und der Urinstatus erhoben werden. Dementsprechend wurden sie den Gruppen der KDIGO-Klassifikation zugeordnet (s. Abb. 23). Wegen der geringen Patientenzahl wurde jedoch keine statistische Auswertung durchgeführt.

### 5.3.3 ICU- und Krankenhausaufenthalt

Jene Patienten aus beiden Gruppen, die von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt werden konnten, lagen im Median 26 (17-46) Tage auf Intensivstation. In der Interventionsgruppe erhielten sie im Median über 12 Tage eine CRRT-Therapie, über 11 Tage eine artifizielle Beatmung und über 6 Tage Vasopressoren. Die Kontrollpatienten wurden 11 Tage lang dialysiert, über 18 Tage beatmet und hatten über 10 Tage hinweg einen Vasopressorbedarf. Jene Patienten, die im Anschluss nach Hause entlassen werden konnten, lagen im Median 64 (45-113) Tage lang im Krankenhaus. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den beiden Gruppen dabei nicht, s. Tab. 7.

Die genaue Verteilung der Tage ist in Abbildung 24 zu sehen. Ganz bewusst wurden hier jene Patienten, die vorzeitig verstarben, nicht berücksichtigt. Ein früher Tod (beispielsweise an Tag 1) hätte in der Gruppe zu einem kürzeren Krankenhausaufenthalt geführt und damit fälschlicherweise zu einer Verbesserung des Ergebnisses beigetragen.

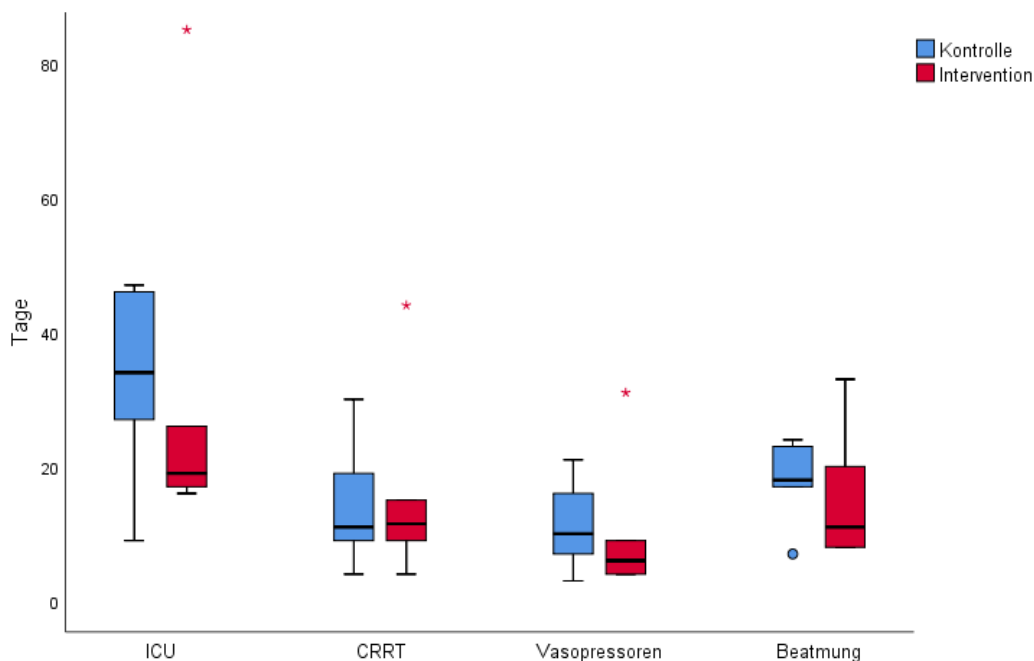


Abbildung 25 Anzahl der Tage von ICU-Aufenthalt, CRRT-, Beatmungs- und Vasopressor-Therapie

### 5.3.4 Mortalität

Der Nachsorgezeitraum (Follow-Up) umfasste 90 Tage nach Studieneinschluss. Diesen Zeitpunkt erlebten 5 (= 36 %) der Kontrollpatienten und 6 (= 50 %) der Interventionspatienten. In der Kaplan-Meier-Analyse in Abb. 25 stellt sich das kumulative Überleben folgendermaßen dar:

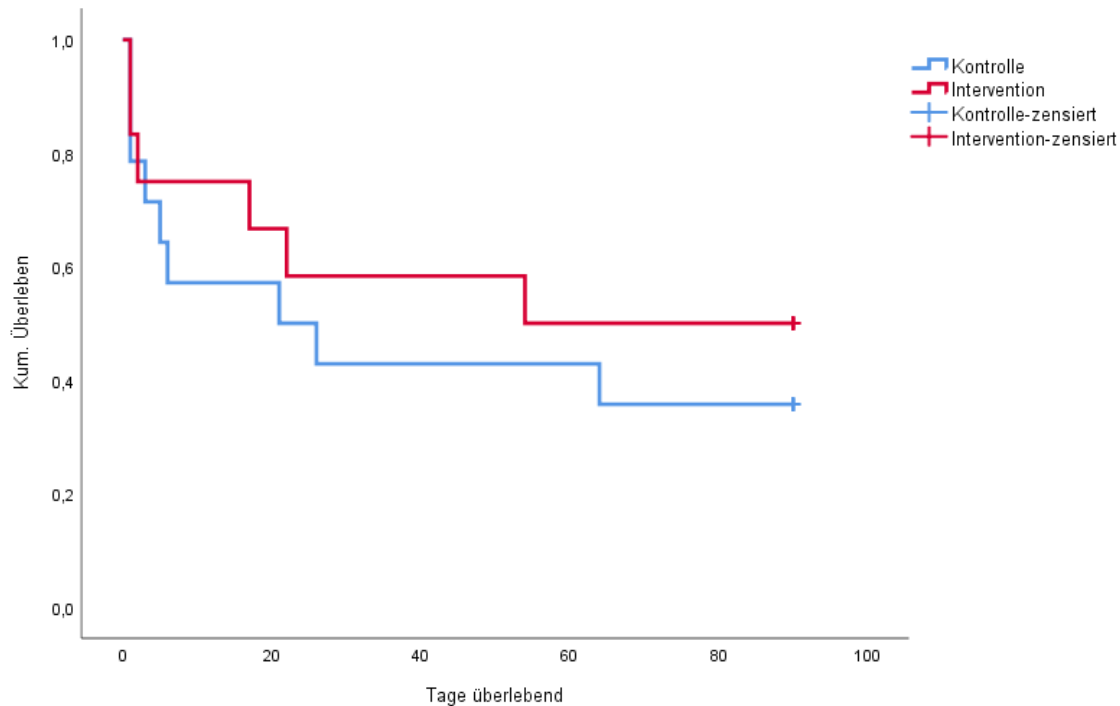


Abbildung 26 Überleben innerhalb der ersten 90 Tage

Die Überlebenszeit in der Kontrollgruppe innerhalb der ersten 90 Tage betrug  $41,286 \pm 10,576$  Tage, in der Interventionsgruppe  $53,083 \pm 11,329$  Tage. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen sich dabei nicht ( $p = 0,486$ , getestet mit Log-Rank Mantel Cox).

## 5.4 Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern

### 5.4.1 Korrelationen bei Studieneinschluss

	HMGB1 Urin [ng/ml]	HMGB1 Serum [ng/ml]	IL-6 [pg/ml]	PCT [ng/ml]	CRP [mg/l]	Nephro- check
HMGB1 Korrel.		-0,305	-0,052	0,027	-0,184	0,166
Urin [ng/ml] Sig.		0,138	0,804	0,898	0,548	0,588



HMGB1 Serum [ng/ml]	Korrel.	-0,305		-0,334	-0,162	0,499	-0,427
	Sig.	0,138		0,102	0,438	0,083	0,146
IL-6 [pg/ml]	Korrel.	-0,052	-0,334		0,035	0,152	<b>,690*</b>
	Sig.	0,804	0,102		0,866	0,621	<b>0,006</b>
PCT [ng/ml]	Korrel.	0,027	-0,162	0,035		-0,283	0,348
	Sig.	0,898	0,438	0,866		0,349	0,222
CRP [mg/l]	Korrel.	-0,184	0,499	0,152	-0,283		0,166
	Sig.	0,548	0,083	0,621	0,349		0,588
AKI Risk Score	Korrel.	0,166	-0,427	<b>,690*</b>	0,348	0,166	
	Sig.	0,588	0,146	<b>0,006</b>	0,222	0,588	

Tabelle 8 Korrelationen zwischen biologischen Parametern bei Studieneinschluss,

\*Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm auf  $p = 0,003$

Diese Korrelationstabelle bildet die biologischen Parameter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ab. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine Intervention erfolgt ist, sind hier die Daten aller eingeschlossenen Patienten aufgeführt. Es wird also nicht zwischen den beiden Gruppen unterschieden. Die Tabelle soll veranschaulichen, inwieweit die unterschiedlichen laborchemischen Parameter bei Diagnosestellung des septisch akuten Nierenversagens miteinander zusammenhängen. Rasch wird ersichtlich, dass nur das Ergebnis von AKI-Risk Score (Nephrocheck©) und IL-6 eine Tendenz zu Korrelationen zeigt: Ein höheres IL-6 ging mit einem schlechteren AKI Risk Score-Resultat einher und umgekehrt, nach Korrektur des Signifikanzniveaus handelt es sich dabei allerdings um ein nicht-signifikantes Niveau.

In den hier vorliegenden Daten konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen IL-6, PCT und CRP gezeigt werden. Ein sehr hoher IL-6-Spiegel ging also nicht unbedingt mit einem hohen PCT-Wert einher und umgekehrt. Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Nephrocheckdaten und dem HMGB1 in Urin oder Serum gezeigt werden. Eine höhere HMGB1-Konzentration bedeutete also nicht immer auch ein höheres, sprich ein schlechteres, Nephrocheckergebnis.

## 5.4.2 Korrelation zwischen Studieneinschluss und Outcome-Parametern

### Klinische Scores

Die zentrale Frage, die sich im Rahmen des septisch akuten Nierenversagens stellt, ist: Wie kann man diese Krankheit frühzeitig entdecken? Und kann man womöglich eine Prognose hinsichtlich des weiteren klinischen Verlaufs treffen? Scoring Systeme stellen dabei mit Sicherheit eine wichtige Möglichkeit dar. SOFA- und APACHE II-Score wurden eingesetzt, um die Schwere der Krankheit und die Prognose der Patienten einzuschätzen. Tabelle 9 zeigt daher eine Korrelationstabelle zwischen den Scoring-Werten bei Studieneinschluss und den Outcome-Daten: Inwieweit kann man in den vorliegenden Daten mit Hilfe der initialen Score-Werte eine Aussage zu den Langzeitergebnissen treffen? Korrelierte also beispielsweise ein niedriger SOFA-Score mit einem besseren Outcome?

		V2 - 24h nach CRRT-Ende			V3 - nach 28 Tagen		
		Urinaus- scheidung ml/kg/h	Vasopress oren	SOFA- Score	SOFA- Score	GFR nach 28 Tagen	
V0 – 24h vor Studien- einschluss	Alter [Jahre]	Korrel.	0,000	0,055	-0,004	0,289	0,201
		Sig.	0,999	0,840	0,988	0,316	0,491
	APACH E II- Score	Korrel.	-0,096	-0,178	0,023	<b>-,568*</b>	0,186
		Sig.	0,713	0,494	0,929	<b>0,034</b>	0,524
	SOFA- Score	Korrel.	-0,124	0,155	0,407	<b>-,546*</b>	0,199
		Sig.	0,636	0,552	0,105	<b>0,043</b>	0,495

Tabelle 9 Korrelation zwischen klinischen Scores und Outcome-Parametern

\*Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm auf  $p = 0,003$

In den ausgewerteten Daten konnte nach Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm keine statistische Signifikanz zwischen den initialen SOFA- und APACHE II-Werten und den Outcome-Parametern im Rahmen von Visite 2 (Urinausscheidung, Vasopressorgabe, SOFA-Score) und Visite 3 (Nierenfunktion, SOFA-Score) gezeigt werden. Ein höherer (also klinisch schlechterer) Score ging damit nicht unbedingt mit einem längerfristig höheren SOFA-Score oder einer schlechteren Nierenfunktion einher.

## Biologische Marker

Als Alternative zu klinischen Scores gelten Biomarker [118]. Sie werden im klinischen Alltag genutzt, um Krankheiten zu diagnostizieren, den anschließenden Verlauf zu beobachten und ggf. Aussagen über Prognosen treffen zu können.

		V2 - 24h nach CRRT-Ende			V3 - nach 28 Tagen		
		Urinausscheidung (ml/kg/h)	Vasopressoren	SOFA-Score	SOFA-Score	GFR nach 28 Tagen	
V0 – 24h vor Studien- einschluss	IL-6	Korrel.	0,029	-0,315	-0,22	0,164	-0,249
	[pg/ml]	Sig.	0,912	0,218	0,395	0,575	0,39
	HMGB1	Korrel.	-0,454	0,089	-0,133	0,355	<b>-,920**</b>
	Urin	Sig.	0,078	0,743	0,624	0,234	<b>0</b>
	HMGB1	Korrel.	<b>,530*</b>	0,032	-0,173	-0,076	0,463
	Serum	Sig.	<b>0,035</b>	0,906	0,521	0,805	0,111
	PCT	Korrel.	-0,176	0,316	<b>,523*</b>	-0,252	-0,077
	[ng/ml]	Sig.	0,5	0,217	<b>0,031</b>	0,385	0,794
	AKI-Risk-Score	Korrel.	-0,213	-0,34	-0,174	0,168	-0,524
		Sig.		0,465	0,234	0,552	0,62

Tabelle 10 Korrelation zwischen biologischen Markern und Outcome-Parametern

\*Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm auf  $p = 0,002$

Um den prognostischen Wert der hier vorliegenden laborchemischen Daten zu untersuchen, wurde auch eine Korrelationstabelle zwischen den Laborparametern bei Studieneinschluss und den Outcome-Parametern von Visite 2 (Urinausscheidung, Vasopressorgabe, SOFA-Score) und Visite 3 (Nierenfunktion, SOFA-Score) erstellt. Dabei zeigte sich keine Korrelation zwischen Interleukin-6 bzw. PCT und den Outcome-Parametern 24 Stunden nach CRRT-Ende, bzw. nach 28 Tagen. Die einzig statistisch signifikante Korrelation ergab sich zwischen HMGB1 im Urin bei Studieneinschluss und der Nierenfunktion nach 28 Tagen ( $p < 0,001$ ). Ein hohes HMGB1 bei Studieneinschluss ging also mit einer schlechteren Langzeit-Nierenfunktion einher. Patienten mit niedrigerem HMGB1 zeigten hingegen eine bessere Nierenfunktion nach 28 Tagen.

## 6. Diskussion

### 6.1 Epidemiologische Betrachtung des Patientenguts

#### Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Einschlusskriterien für die CASAKI-Studie und somit auch für die hier vorliegende Arbeit sind eine gesicherte Sepsis (SOFA-Score  $> 2$ ), ein nachgewiesenes Nierenversagen (Ausscheidung  $< 0,5$  ml/kgKG/h), sowie ein Interleukin-6-Spiegel von  $> 1000$  pg/ml. Diese Einschlusskriterien erfüllten alle Patienten klar, ebenso den kurzfristigen Krankheitsverlauf bis Studieneinschluss ( $< 24$  h seit Beginn der Sepsis).

In der Einordnung der Ergebnisse ist vorab zu betrachten, ob die eingeschlossenen Patienten eine repräsentative Stichprobe septischer Patienten abbilden und inwieweit ihre Outcomedaten mit denen der Literatur vergleichbar sind. Seymour et al. führten 2016 eine Analyse an 148.908 septischen Patienten aus 177 unterschiedlichen amerikanischen Krankenhäusern durch. Das dabei analysierte Patientengut zeigte ein vergleichbares mittleres Alter (63 Jahre  $\pm 19$ ) [11] wie in der hier vorliegenden Arbeit (62 Jahre  $\pm 12$ ). Ähnliche Ergebnisse hatte bereits 2001 eine Studie zur Epidemiologie der Sepsis in Europa gezeigt [119]. Der Anteil weiblicher Patientinnen war in den beiden retrospektiven Studien jedoch deutlich höher (57 % beziehungsweise 38 % im Vgl. zu 19 %). Hier ist zu erwähnen, dass durch die Randomisierung in Zusammenhang mit der noch geringen Patientenzahl eine ungleiche Verteilung zwischen den beiden Gruppen auftrat (Kontrollgruppe 33,3 % Patientinnen vs. 7,1 % in der Interventionsgruppe).

In dem Versuch, das Krankheitsgeschehen schwer kranker Patienten zu vergleichen, wurden verschiedene Scores entwickelt. Der SOFA-Score war eines der Einschlusskriterien, er hat jedoch auch eine analytisch-testende sowie prognostische Funktion [120]. Definitionsgemäß soll ab einem SOFA-Score von 2 die Diagnose der Sepsis in Erwägung gezogen werden. In der Literatur wird der initiale SOFA-Score von septischen Patienten mit 6,1-6,5 beschrieben [119, 121, 122]. In der hier vorliegenden Arbeit war er jedoch in beiden Gruppen deutlich höher (Median von allen Patienten 15 (IQR 13-18), KG 14 (12-16), IG 17 (14,25-18)).

Ein wesentlicher Unterschied zu den vorliegenden Studien ist, dass hier nur jene Patienten berücksichtigt wurden, die im Rahmen der Sepsis auch ein akutes Nierenversagen entwickelten. Alle Patienten (also 100 %) zeigten eine Urinausscheidung von  $< 0,5$  ml/kgKG/h (= AKIN 1). Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten wurde dem Stadium 2 nach AKIN zugeordnet (also weniger als  $0,3$  ml/kgKG/h über 24 Stunden), zwei Patienten präsentierten sogar eine Anurie (= AKIN 3). Akutes Nierenversagen, also ein neu aufgetretener Funktionsverlust der

Niere, tritt bei 2-5% aller hospitalisierten Patienten auf. Kritisch kranke Patienten sind dabei natürlich weitaus häufiger betroffen (> 35 %) [123]. In einer klinischen Studie untersuchten Bellomo et al. 192.980 Patienten in sieben unterschiedlichen US-Staaten. Rund 22 % der septischen Patienten entwickelte im Laufe des Krankenhausaufenthaltes ein akutes Nierenversagen. Dabei verlängerte das Auftreten des S-AKI die Liegedauer der Betroffenen und hatte einen negativen Einfluss auf das Langzeit-Überleben [33]. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von akutem Nierenversagen bei septischen Patienten in der Literatur unterschiedlich beschrieben, Zahlen von 22 % bis 52 % werden angegeben [119, 124-126]. Einigkeit herrscht jedoch darüber, dass S-AKI nicht nur negative Auswirkungen auf die Funktion anderer Organe hat, sondern auch Morbidität und Mortalität erhöht.

Dass das akute Nierenversagen auch Auswirkungen auf den SOFA-Score hat, zeigten Bagshaw et al. 2001. Sie untersuchten die klinischen Charakteristika speziell von Patienten mit septisch akutem Nierenversagen und zeigten, dass S-AKI mit einem deutlich höheren SOFA-Score einherging (Mittelwert von 11 (+3,5)) [30]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam 2013 eine europäische, prospektive, multizentrische Studie, die 140 Patienten mit septisch-akutem Nierenversagen untersuchte. Der SOFA-Score lag im Median bei 12 (10-14) [127] und damit in jenem Bereich, der auch für die hier eingeschlossenen Patienten ausgemacht werden konnte.

Der APACHE II-Score ist kein spezifischer Score für Sepsis. Er soll helfen, allgemein kritisch kranke Patienten zu beurteilen und wird daher insbesondere auf Intensivstationen verwendet, um die Prognose der Patienten einzuschätzen. Chawala et al. konnten 2007 zeigen, dass sich auch hier das Eintreten eines S-AKI auf den Score auswirkt: Septische Patienten mit akutem Nierenversagen wurden initial mit einem höheren APACHE II-Score bewertet als Sepsis-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion [128]. Dies erscheint passend zu den vorliegenden Ergebnissen: In beiden Gruppen wurde den Patienten im Median ein APACHE II-Score von > 34 Punkten zugeordnet. Dies entspricht der höchsten Kategorie des Klassifikationssystems und wird mit einer Mortalitätsrate von rund 85 % assoziiert.

### Infektionsgeschehen

Als häufigste ursächliche Infektion für die Sepsis wurden gruppenübergreifend bei den hier eingeschlossenen Patienten intraabdominelle Infektionen und Pneumonien genannt. Diese Feststellung wird von internationalen Veröffentlichungen weitgehend bestätigt [119, 125]. Hinsichtlich des Infektionsursprungs zeigt sich jedoch: Während es in der bereits erwähnten Publikation von Seymour et al. 44 % der Patienten sind, die die ursächliche Infektion ambulant erworben hatten [11], waren es in den vorliegenden Daten nur 19 % (wobei hier ein nicht-

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorlag: Kontrollgruppe 0 %, Interventionsgruppe 41,7 %,  $p = 0,069$ ). 81 % der eingeschlossenen Patienten hatten also mutmaßlich einen nosokomial erworbenen Infektionsherd.

Auch dieser Unterschied könnte von dem Studiendesign herrühren: Es ist darauf ausgelegt, septische Patienten zu einem möglichst frühen Zeitpunkt innerhalb ihres Krankheitsverlaufes einzuschließen (der Beginn von Infektion und Sepsis muss nachweislich  $< 24$  Stunden vor Studieneinschluss liegen). Dies wurde in der Annahme festgelegt, dass sich unter diesen akut-septischen Patienten mögliche Auswirkungen der Hämoadsorption deutlicher erkennen ließe. Patienten, die ambulant bereits über längere Zeit an einer Infektion litten, und erst später im Verlauf ihres Krankheitsgeschehen auf die Intensivstation verlegt werden mussten, wurden dementsprechend nicht eingeschlossen. Zudem wurden die Patienten auf der operativen Intensivstation des Klinikums rechts der Isar rekrutiert. Das Klinikum rechts der Isar ist ein Haus der Maximalversorgung. Aufgrund des größeren sowie komplexeren Krankheitsspektrums treten in solchen Häusern vergleichsweise häufiger nosokomiale Infektionsherde auf [129]. Ein weiterer Grund für die hohe Anzahl nosokomialer Infektionen könnte in der Ätiologie der Krankheitsbilder liegen: Die epidemiologischen Daten der o.g. Studien zeigen, dass rund die Hälfte aller Sepsispatienten mit internistischer und die andere Hälfte mit chirurgischer Indikation aufgenommen wird. In der hier vorliegenden Arbeit wurden alle eingeschlossenen Patienten mit einem chirurgischen Hintergrund aufgenommen: 50 % der eingeschlossenen Patienten kamen im Klinikum rechts der Isar als unmittelbar operativer Notfall an, rund 35 % als Notfall, bei dem man die Wahrscheinlichkeit für eine notwendige Intervention für hoch hielt. Die restlichen Patienten (ca. 15 %) waren elektiv operiert worden und wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes intensivmedizinisch behandlungsbedürftig. Tatsächlich ist die Häufigkeit des Auftretens nosokomialer Infektionen nicht auf allen Stationen gleich. Nur auf chirurgischen Stationen und in Intensiveinheiten ist die Prävalenz von nosokomialen höher als die von ambulanten Infektionen [130]. Wenn vermehrt nosokomiale Infektionen auftreten, steigt auch die Wahrscheinlichkeit für einen komplizierten nosokomialen Verlauf, und damit auch für eine Sepsis.

Insgesamt ergibt sich aus dem Studiendesign und den Einschlusskriterien wohl kein repräsentativ-septisches Patientengut. Vielmehr handelte es sich um schwer-septische Patienten: Sie wiesen alle ein bereits eingetretenes fortgeschrittenes Organversagen vor. Zudem zeigten sie eine massive inflammatorische Komponente. Damit sind ihre Daten nur bedingt mit Vorliteratur vergleichbar. Diese Charakteristika wurden jedoch bewusst so gewählt, in der Hypothese, dass der Adsorber unter diesen Bedingungen das größte klinische ‚Benefit‘ aufweisen könnte.

## 6.2 Zytokinelimination

### Hämoadsorptionstherapie mit CytoSorb®

Die grundsätzliche Idee und die kontroverse Diskussion bezüglich der Hämoadsorption als Therapiemöglichkeit septischer Patienten wurde bereits unter 2.4 vorgestellt. Bisher gibt es nur wenige Veröffentlichungen, die helfen könnten, die hier vorliegenden Ergebnisse einzuordnen.

Für eine klinisch-prospektive Studie wurden 2017 die IL-6-Konzentrationen von septischen Patienten während der Anwendung einer Hämoadsorptionstherapie gemessen. Dabei wurde das IL-6 sowohl in dem arteriellen (= der Dialysemaschine-zuführenden) Schenkel als auch in dem venösen (= wegführenden) Schenkel bestimmt. Die Werte in dem abgehenden Schlauch, also nach der Hämoadsorption, waren dabei signifikant niedriger. Es konnte also gezeigt werden, dass die CytoSorb®-Therapie erfolgreich IL-6 aus dem extrakorporalen Blut eliminierte. Die Therapie wurde für 6 Stunden täglich durchgeführt. Eine dauerhafte Senkung der IL-6-Konzentration im Blut der Patienten (also intrakorporal) konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch hatte die Intervention keinen Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten [131]. Friesecke et al. gingen einen Schritt weiter. Sie führten die CytoSorb®-Therapie bei 20 Patienten mit septischem Schock nicht nur intervallweise durch, vielmehr erhielten die Patienten die Intervention so lange, bis ein Interleukin-6-Level von < 500 ng/ml erreicht wurde. Dabei konnten nach zwei Tagen eine verringerte Noradrenalin-Dosis sowie eine verbesserte Laktatclearance festgestellt werden, jeweils verglichen mit den Daten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Veränderungen des SOFA-Scores wurden nicht notiert [132]. Im Rahmen einer Fallserie mit 26 kritisch kranken Patienten 2017 bescheinigten Kogelmann et al. septischen Patienten insbesondere bei frühem Einsatz der Hämoadsorptionstherapie eine schnelle hämodynamische Stabilisierung. Zudem lag die Mortalität weit unter jener, die zuvor mit Hilfe des APACHE II-Scores vorherhergesagt wurde [133].

Was das hier vorliegende Studienprotokoll jedoch von allen bisherigen Veröffentlichungen unterscheidet, sind Kontroll- und Interventionsgruppe. In den o.g. Veröffentlichungen wurde die zeitliche Entwicklung beurteilt: Die Ergebnisse zu den Outcome-Zeitpunkten wurden mit prädiktiven Score-Berechnungen oder mit Ausgangs-Parametern desselben Patienten in Relation gesetzt. Es gab jedoch keine Vergleichsgruppe mit Patienten, die keine Hämoadsorptions-Intervention erhielten. Ähnlich wie von Friesecke et al. wurde auch in der hier vorliegenden Arbeit die Dauer der Hämoadsorptionstherapie durch die IL-6-Level im zeitlichen Verlauf bestimmt: Diese wurde in der Interventionsgruppe im Mittelwert für 48,5 Stunden durchgeführt. Dabei wurden durchschnittlich 2,33 CytoSorb®-Kartuschen verwendet, bis der Interleukin-6-

Spiegel im Blut unter 1000 pg/ml lag. Der Patient mit dem längsten Einsatz erhielt eine Therapie mit 4 Kartuschen über 99 h (= 4,16 Tage). Inwieweit diese Therapiedauer als sinnvoll zu erachten ist, wird sich erst mit zunehmender Studienlage zeigen.

### Interleukin-6

Der Ausgangswert von IL-6 im Serum aller Patienten lag, gemäß dem dritten Einschlusskriterium, bei > 1000 pg/ml. Die initialen IL-6-Werte der einzelnen Patienten waren breit gestreut (s. Abb. 20). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,708$ , s. Anhang Tabelle 4). Beide Gruppen starteten im Median mit einem IL-6 von > 20.000 pg/ml.

In der Kontrollgruppe blieb der IL-6-Spiegel in den ersten 24 Stunden ohne signifikante Veränderungen auf dem Niveau von Studieneinschluss. Erst zwischen Tag 2 und Tag 3 zeigt sich eine signifikante Reduktion um mehr als 90 %. Während der anschließenden Messungen an Tag 4 und Tag 5 bleiben die Werte auf ähnlich niedrigem Niveau. Der Verlauf von IL-6 im Median der Kontrollpatienten entspricht dabei weitestgehend dem, was auch in der Literatur bereits bekannt ist: Schon seit den 90er Jahren wird Interleukin-6 als einer der wichtigsten Sepsis-Marker gesehen [72, 73]. 2009 bestätigen Wu et al., dass nicht nur der initiale Wert zur Detektion von septischen Patienten verwendet werden kann, sondern auch, dass insbesondere der zeitliche Verlauf von IL-6 mit dem klinischen Outcome der Patienten korreliert [74]. Initial haben septische Patienten sehr hohe IL-6-Konzentrationen. Diese sinken jedoch im Falle eines positiven Krankheitsverlaufes innerhalb der ersten 48-96 Stunden [70]. Insbesondere überlebende Sepsispatienten zeigen ein rasches Absinken von IL-6 [63]. Ein Anstieg von IL-6 nach Diagnosestellung ist mit einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalitätsrate assoziiert [74, 134]. Auch in den vorliegenden Daten zeigte sich gruppenübergreifend, dass Patienten, deren IL-6 Spiegel in den ersten 24 h sank, eine geringere Mortalitätsrate hatten, als jene, deren Spiegel zunahm. In der Kontrollgruppe stieg bei 6 Patienten das IL-6 innerhalb der ersten 24 Stunden an, 4 von ihnen verstarben während der darauffolgenden zwei Tage. In der Interventionsgruppe war dies nur bei zwei Patienten der Fall: Trotz der Hämoabsorptionstherapie war das IL-6 ansteigend, beide verstarben innerhalb der ersten 48 Stunden. Ein Nicht-Ansprechendes IL-6 in der Interventionsgruppe war in dem kleinen Patientengut also mit der höchsten Mortalität (100 %) assoziiert.

Betrachtet man die gesamte Interventionsgruppe, so stellt man fest, dass die Hämoabsorptionstherapie tatsächlich zunächst zu einem rapiden, signifikanten Abfall von IL-6 führte. 24 Stunden nach Interventionsbeginn verzeichnete der Median eine Reduktion auf weniger als 20% des



Ausgangswertes. In den folgenden 48 Stunden sank die Konzentration noch ein wenig ab, um dann weitestgehend konstant auf einem Niveau zu bleiben, zwischen den Werten von Tag 2 bis Tag 5 der Interventionsgruppe sind keine signifikanten Unterschiede aufzeigbar.

Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, so fällt auf, dass sich nur an Tag 1 (also 24 Stunden nach Studienbeginn) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen lässt: Die IL-6-Konzentration in der Interventionsgruppe betrug an Tag 1 im Median 2.110 pg/ml, während sie in der Kontrollgruppe bei 19.907 pg/ml lag. Ab Tag 2 waren die IL-6-Konzentrationen der Interventions- und Kontrollpatienten auf einem vergleichbaren Niveau. Auch im zeitlichen Verlauf (an Tag 3, 4 und 5) sind zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu sehen. Ein längerfristiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen, also über die ersten 72h hinaus zeigt sich also nicht. In Abstimmung hierzu ist im weiteren Verlauf an Tag 28 auch kein Unterschied der IL-6-Spiegel zwischen den beiden Gruppen aufzuzeigen.

Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass mit Anwendung der Hämoadsorption die IL-6-Spiegel rascher sinken. Daraus ergibt sich unter den Interventionspatienten ein 24-48 Stunden anhaltender günstigerer Verlauf gegenüber der Kontrollgruppe. Schon seit geraumer Zeit gilt die frühe Diagnostik und Therapieeinleitung als entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung von septischen Patienten. Mit der *Surviving Sepsis Campaign* wurde 2004 das Prinzip des *6 hours-bundle* implementiert und als die Zeit definiert, in der septische Patienten primär versorgt sein sollten [135]. Mit der neuen Sepsis-Definition 2016 und der damit verbundenen *Surviving Sepsis Campaign* wurde sogar ein *1 hour-bundle* initiiert. In dieser ersten Stunde soll eine Laktatmessung erfolgen, 3 Blutkulturen abgenommen, eine antibiotische Therapie begonnen, Flüssigkeit und gegebenenfalls auch Vasopressoren zugeführt werden [136]. Die Zeit unmittelbar nach Diagnosestellung ist wichtig, dabei ist es jedoch nicht nur die 1. Stunde, die von essentieller Bedeutung ist: Levy et al. wiesen auf, dass insbesondere der klinische Verlauf innerhalb der ersten 24 Stunden relevant für das weitere Outcome der septischen Patienten ist [137]. Genau in diesen wichtigen Zeitraum, die ersten 24 Stunden nach Diagnose, fällt der hämoadsorptionsinduzierte, möglicherweise benefizitäre Interleukin-6-Abfall der hier eingeschlossenen Interventionspatienten.

### HMGB1 im Serum

Die HMGB1- Spiegel im Serum lagen in beiden Gruppen während der 72-stündigen Messreihe im Median zwischen 25 ng/ml und 45 ng/ml. Damit sind sie auf einem ähnlichen Niveau wie bereits teilweise durch vorhandene Literatur beschrieben [70, 138].

HMGB1 gilt als latenter Sepsis-Marker. Es lässt sich erst 8-12 Stunden nach dem Peak von anderen frühen Sepsis-Mediatoren (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) nachweisen [89]. Die Bildung findet zudem nicht nur in der hochakuten Phase statt, sondern hält längerfristig – weit über die ersten 24 Stunden hinweg – an [139, 140]. Die Konzentration von HMGB1 zeigt sich während der ersten sieben Krankheitstage auf einem gleichbleibenden Niveau und nicht, wie die der anderen Zytokine, innerhalb der ersten 48 Stunden signifikant abfallend [70]. In der Kontrollgruppe bestätigten sich diese aus der Literatur gewonnen Erkenntnisse: Über die 5 Messzeitpunkte hinweg war der HMGB1-Spiegel im Serum weitestgehend konstant, signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den einzelnen Tagen nicht.

Mit einer Größe von 30 kDa liegt HMGB1 genau im Zielbereich des CytoSorb®-Adsorbers. Infolgedessen sanken die Spiegel von HMGB1 im Serum in der Interventionsgruppe innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn signifikant. Im zeitlichen Verlauf stiegen die Serum-HMGB1-Werte wieder an, sodass am Ende der 4-gliedrigen Messreihe ähnliche Spiegel erreicht wurden wie zu Studienbeginn. Der Wiederanstieg war dabei zwischen Tag 2 und Tag 3 erkennbar. Genau in diesen Zeitraum fiel auch das durchschnittliche Ende der Hämoadsorptionstherapie (im Median 48,5 Stunden).

Aus den hier vorliegenden Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Hämoadsorptionstherapie HMGB1 erfolgreich entfernt. Das Level von HMGB1 im Serum sinkt signifikant. Jedoch hält dieser Effekt nur kurzfristig an, kurz nach Therapieende zeigt sich ein rascher Wiederanstieg der HMGB1-Spiegel. Nachdem das HMGB1 aus dem Serum erfolgreich entfernt wurde, scheint rasch neues HMGB1 generiert zu werden.

2013 konnten Zandarashvili et al. zeigen, dass die Halbwertszeit der reduzierten Form von HMGB1 im Serum nur rund 17 Minuten beträgt, bevor es oxidiert wird [141] und damit in eine inaktive Form übergeht [85]. Einer dritten Ausprägung von HMGB1 mit einer Disulfidbindung, der insbesondere eine proinflammatorische Aktivität nachgesagt wird [82], konnte eine Halbwertszeit von 10 Stunden nachgewiesen werden [141]. Wenn HMGB1 trotz einer Halbwertszeit von < 10 Stunden über mehrere Tage hinweg auf einem gleichbleibend hohen Niveau nachweisbar ist, bedeutet dies, dass es anhaltend neu gebildet bzw. sezerniert werden muss. Dies kann, wie in Kapitel 2.3 bereits beschrieben, sowohl aktiv (von natürlichen Killerzellen, Makrophagen und dendritischen Zellen sezerniert) als auch passiv (aus nekrotisierenden Zellen diffundierend) erfolgen. HMGB1 würde also auch nach Ende der Hämoadsorptionstherapie weiterhin von Entzündungszellen produziert und erst mit einer zeitlichen Verzögerung aus beschädigtem Gewebe herausgeschwemmt werden. So könnte die aktive Freisetzung für den Wiederanstieg nach Therapieende verantwortlich sein. Dabei wird

HMGB1 längerfristig gebildet, obwohl das akute Entzündungsgeschehen womöglich schon wieder regredient ist und andere Zytokine nicht mehr aktiv freigesetzt werden. Dies spricht dafür, dass auch die passive Freisetzung eine Rolle spielt: Obwohl der Patient auf dem Weg der Genesung ist, ein sinkender SOFA-Score zu verzeichnen ist und die Organdysfunktionen langsam rückläufig sind, treten weiterhin Zellschäden und -nekrosen auf, die DAMPs und damit auch HMGB1 freisetzen.

In jedem Fall legen sowohl die Literatur als auch die hier erzielten Ergebnisse nahe, dass HMGB1 auch vier Tage nach Beginn der Sepsis noch gebildet und freigesetzt wird. Zudem zeigen sie auf, dass die Folgereaktionen der Sepsis nach 48-72 h (dem Zeitpunkt des Rückganges von IL-6) noch lange nicht beendet sind.

### HMGB1 im Urin

Die glomeruläre Filtrationsbarriere besitzt eine Ladungs- sowie eine Größenselektivität (Moleküle < 70 kDa). Bereits im Rahmen anderer Krankheitsbilder konnten bei Patienten mit erhöhten HMGB1-Serumkonzentrationen auch hohe HMGB1-Spiegel im Urin aufgezeigt werden [142, 143]. Diese Berichte legen nahe, dass HMGB1 die glomeruläre Filtrationsbarriere passieren kann und somit auch im Rahmen einer Sepsis in erhöhten Mengen im Urin nachweisbar ist. Zheng et al. verglichen die tubulären Epithelzellen der Nieren von Kontroll- und CLP-Ratten. Sie zeigten, dass im Falle einer Sepsis HMGB1 als Transkriptionsfaktor nicht nur in den Nuclei, sondern in den gesamten Tubuluszellen nachweisbar ist. Zudem wiesen sie mit markiertem HMGB1 nach, dass HMGB1 zunächst im Nierengewebe akkumuliert und im Verlauf von den epithelialen Tubuluszellen aktiv in den Urin sezerniert wird. So kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die epithelialen Tubuluszellen durch eine TLR4-Aktivierung zu inflammatorischen Promotern werden würden und in dieser Rolle Zytokine und auch HMGB1 aktiv freisetzen [144].

Tatsächlich ist in den hier vorliegenden Daten HMGB1 nicht nur im Serum, sondern auch im Urin nachweisbar. In der Kontrollgruppe finden sich, ähnlich wie im Serum, über die gesamte Messreihe hinweg weitgehend konstante Werte.

Auch unter den Interventionspatienten ist die Betrachtung des Urins vergleichbar mit den Serum-Ergebnissen: Nach Therapiebeginn sinkt der HMGB1-Spiegel im Urin in der 24-Stunden-Kontrolle zunächst, um im Anschluss wieder anzusteigen. Am Ende der Messreihe sind zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe keine signifikanten Unterschiede mehr aufzeigbar. Durch die Hämoadsorptionstherapie sinken offensichtlich die Serum-Spiegel unterschiedlicher Zytokine. Wenn weniger HMGB1 im Serum vorhanden ist, kann auch weniger HMGB1 über die Glomeruli

filtriert werden – die Urinkonzentration sinkt also mit der Serumkonzentration. Unklar bleibt jedoch, inwieweit sich die Hämoadsorptionstherapie auch auf die aktive Sekretion von HMGB1 durch die TECs auswirkt. Beachtenswert ist zudem, dass zwischen dem Wiederanstieg von HMGB1 in Serum und Urin in den hier vorliegenden Daten keine zeitliche Verzögerung aufzeigbar war. Vielmehr findet dies zeitgleich statt, jeweils zwischen Tag 2 und Tag 3 stiegen die HMGB1-Spiegel an.

#### Andere Moleküle

Laut Adsorberbeschreibung werden nur Moleküle mit einer Größe von 10-55 kDa aus dem Blut adsorbiert. Bei hohen Konzentrationen können sehr schnell große Mengen entfernt werden, mit sinkender Konzentration nimmt die Entfernungsrage ab. Um dieser These nachzugehen, wurde nicht nur der zeitliche Verlauf von IL-6, Procalcitonin und HMGB1, sondern auch von anderen Blutwerten betrachtet. Der Patient mit dem längsten Einsatz erhielt eine Therapie mit 4 Kartuschen über 99 h (= 4,16 Tage). Daher wurden die Werte für Albumin mit einer Größe von 66 kDa und Fibrinogen mit 340 kDa von Tag 0 bis Tag 5 (nach 120 h) betrachtet (s. Anhang Tab. 3). Innerhalb dieses Zeitraumes blieben diese Parameter in der Interventionsgruppe weitestgehend konstant (getestet mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Stichproben und Friedmans zweifaktorielle Varianzanalyse nach Rang). Zudem zeigten sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch Quick und aPTT wurden während der ersten fünf Tage im 24-stündigen Abstand untersucht, um einen Hinweis auf einen möglichen Verbrauch oder Verlust von Gerinnungsfaktoren zu bekommen. Auch hier waren sowohl innerhalb der beiden Gruppen als auch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennbar (s. Anhang Tab.3). Die Hämoadsorptionstherapie hatte somit keinerlei Auswirkung auf die hier aufgeführten Parameter. Inwieweit mit der Anwendung jedoch andere Moleküle entfernt werden, lässt sich mit dieser stichprobenartigen Untersuchung nicht beurteilen.

### **6.3 Klinischer Verlauf und Outcome-Parameter**

Es stellt sich die Frage, ob ein erfolgreiches Entfernen von Sepsis-Mediatoren durch den Adsorber auch tatsächlich mit besseren klinischen Ergebnissen einhergeht.

#### Klinischer Verlauf

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 26 Patienten verwendet. Zum ersten Reevaluationszeitpunkt (2. Visite, also 24 Stunden nach Ende der CRRT-Therapie) konnten noch

17 Patienten berücksichtigt werden, nach 28 Tagen (3. Visite) waren es 13 und nach 90 Tagen (4. Visite) noch 11 Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen den klinischen Daten gibt es, alleine schon durch die geringe Patientenzahl, nicht. Es zeigen sich lediglich Tendenzen.

Zum Zeitpunkt der 2. Visite scheint die Intervention keinen Einfluss auf die von uns untersuchten Parameter zu haben. Der Blick auf SOFA-Score, Katecholaminbedarf und Urinausscheidung zeigt zwar deutliche Veränderungen im zeitlichen Verlauf: Der SOFA-Score ist im Median in beiden Gruppen von 15 bei Studieneinschluss auf 9 gesunken, der Katecholaminbedarf reduzierte sich eindrücklich (Vgl. Abb. 14 und 16) und die Urinausscheidung stieg von  $< 0,5$  ml/kgKG/h in beiden Gruppen auf  $> 10$  ml/kgKG/h an. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden sich jedoch nicht. Auch nach 28 Tagen zeigen sich hinsichtlich des SOFA-Scores keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der mediane SOFA-Score der 13 noch lebenden Patienten liegt gruppenübergreifend bei 2,5.

Im Rahmen der Langzeitergebnisse wurde der Intensivstationsaufenthalt der Patienten retrospektiv betrachtet: An wie vielen Tagen wurden die Patienten beatmet oder dialysiert? Wie lange waren sie auf der Intensivstation und waren dabei katecholaminpflichtig? In der vorliegenden Auswertung wurden nur die Resultate von jenen Patienten berücksichtigt, die den Intensivstationsaufenthalt überlebten. Ein Patient, der an Tag 1 verstarb, hätte in seiner Gruppe beispielweise die durchschnittliche Beatmungsdauer verkürzt. Während die Anzahl der Tage, an denen die Patienten dialysiert werden mussten, vergleichbar ist, zeigen sich an anderer Stelle nicht-signifikante Unterschiede bzw. Tendenzen zwischen den beiden Gruppen: So sind die Patienten der Interventionsgruppe im Median kürzer auf der Intensivstation (19 vs. 34 Tage). Zudem hatten sie an weniger Tagen einen Vasopressorbedarf (6 vs. 10 Tage) und auch die Dauer der Beatmung war in der Interventionsgruppe kürzer (11 vs. 18 Tage).

Ein verringerter Katecholaminbedarf nach einer CytoSorb®-Therapie ist bereits in anderen Arbeiten beschrieben worden [133, 145]. Eine Verkürzung der Beatmungstherapie-Dauer durch eine Hämoadsorption konnte im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Studie an septischen Patienten mit akutem Lungenversagen nicht gezeigt werden [131]. Nichtsdestotrotz gibt es Hinweise darauf, dass eine schlechtere Lungenfunktion zur Entwicklung eines akuten Nierenversagens beitragen kann. Umgekehrt scheint auch ein AKI zu einer Verschlechterung der Ventilationssituation zu führen. Das komplexe Phänomen, das beschreibt, wie die Dysfunktion eines Organs die Funktion anderer Organe beeinflusst, ist bekannt als „Organ-Crosstalk“ und bisher nur unvollständig verstanden [146]. Singbartl et al. forderten, S-AKI nicht als ein auf die Niere beschränktes Problem anzusehen, sondern vielmehr als eine systemische Erkrankung, die

im Wechselspiel mit Immunsystem und anderen Organen, maßgeblich für den klinischen Verlauf der Patienten entscheidend sei [147].

In den hier vorliegenden Daten sind die o.g. Ergebnisse nicht signifikant, zeigen jedoch Tendenzen zu einem günstigerem Verlauf des Intensivstation-Aufenthaltes in der Interventionsgruppe. Inwieweit die Hämoadsorptionstherapie tatsächlich Auswirkungen auf Beatmung oder Vasopressorbedarf hat, gilt es mit zunehmender Patientenzahl zu reevaluieren.

### Nierenfunktion

Bei Studieneinschluss erfüllten alle Patienten das Kriterium eines akuten Nierenversagens, mit einer Ausscheidung im Median von 0,222 ml/kgKG/h in der Kontrollgruppe und 0,158 ml/kgKG/h in der Interventionsgruppe. Die CRRT-Therapie wurde bei Einsetzen einer suffizienten Eigendiurese beendet, die 2. Visite nach Beendigung der CRRT-Therapie durchgeführt. Dementsprechend stieg die Urinausscheidung im Median in beiden Gruppen merklich an auf 12,25 ml/kgKG/h in der Kontrollgruppe und 14,06 ml/kgKG/h in der Interventionsgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen sich jedoch nicht. Zum Zeitpunkt der 3. Visite 28 Tage nach Studieneinschluss sind in der Interventionsgruppe Tendenzen zu einer besseren Nierenfunktion erkennbar: Die GFR der Hämoadsorptionspatienten ist höher und die Einstufung nach RIFLE ist insgesamt besser (s. Tabelle 7). Auch diese Resultate sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Dass die Hämoadsorptionstherapie Einfluss auf die längerfristige Nierenfunktion haben könnte, scheint nicht abwegig zu sein: Wie bereits in Kap. 2.2.2 beschrieben, wird der Inflammation eine tragende Rolle im Rahmen der Pathophysiologie von S-AKI zugesprochen [37]: DAMPS und PAMPS können an TLRs der Tubuluszellen binden. Die TECs erkennen die inflammatorischen Signale und reagieren darauf: Dies geht mit erhöhtem oxidativem Stress, Freisetzung von Sauerstoff-Radikalen sowie mitochondrialen Schäden einher [37, 50]. Im Rahmen der Sepsis gilt aktuell die These, dass die tubulären epithelialen Zellen eine Art Priorisierung vornehmen: Herunterfahren der eigentlichen Funktion, mit vorübergehendem Funktionsverlust des gesamten Organs, um der Apoptose zu entgehen.

Die Anwendung einer Hämoadsorptionstherapie führt zu einer Zytokin-Reduktion. Mit dem Entfernen von inflammatorischen Mediatoren und einer damit einhergehenden Verringerung des inflammatorischen Geschehens könnten o.g. Abläufe zumindest zeitweilig eingeschränkt bzw. verkürzt werden. Funktionseinschränkungen könnten vorzeitig wieder beendet werden, die Niere könnte sich rascher von den pathophysiologischen Vorgängen erholen. Sollte es sich also mit zunehmender Patientenzahl tatsächlich bestätigen, dass eine Hämoadsorptionstherapie mit einer

verbesserten Nierenfunktion (und ggf. auch einer kürzeren CRRT-Dauer) einhergeht, würde es die Theorie der Inflammation im Rahmen von S-AKI unterstützen. Dies wird insbesondere unter dem Aspekt neuester klinischer Studien relevant: Sie zeigten auf, dass neben der Schwere des septisch-akuten Nierenversagens auch die Dauer bis zur Erholung mit Wiederaufnahme der Funktion maßgeblich die Langzeit-Outcome-Parameter bestimmen, nämlich die Mortalität [148] sowie die Entwicklung von chronischem Nierenversagen [149].

### Mortalität

Primär soll der SOFA-Score zur erleichterten Diagnosestellung septischer Patienten beitragen. Allerdings wird ihm durchaus auch eine prognostische Funktion zugesprochen [120]. Die prädiktiven Punktzahlen der klinischen Scores stimmten überein: Den hier eingeschlossenen Patienten wurde eine hohe Mortalitätsrate zugesprochen (SOFA-Score > 80 % [115, 150], APACHE II-Score > 85 % [117]). Die tatsächliche Mortalitätsrate war in dem vorliegenden Kollektiv innerhalb der ersten 90 Tage erfreulicherweise etwas niedriger als hervorgesagt, sie betrug im Gesamtkollektiv 57,7 %. Dies reiht sich in bisherige Veröffentlichungen in der Literatur, die sich mit S-AKI-Patienten beschäftigten, ein: In der bereits erwähnten Studie von Bagshaw et al. überlebten verstarben mehr als 60 % der Patienten mit S-AKI vor dem 90. Tag [30]. In der IVOIRE-Studie von Joannes-Boyau et al. lag die Mortalität an Tag 28 bei rund 40 %, Hoste et al. errechneten eine Krankenhaussterblichkeit von rund 30 % bei S-AKI-Patienten, die dialysepflichtig wurden [103, 127].

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen lässt eine Tendenz zu einer niedrigeren 90-Tage-Mortalitätsrate in der Interventionsgruppe erkennen. Doch auch diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant und die Tendenzen sind wegen der geringen Fallzahlen kritisch zu bewerten.

## **6.4 Die Rolle der Biomarker**

Als Alternative zu klinischen Scores zur Detektion und Diagnosestellung von Krankheiten gelten Biomarker [118]. Als Biomarker werden messbare und bewertbare Parameter eines spezifischen biologischen Prozesses oder Status bezeichnet. Im klinischen Alltag werden sie benutzt, um nach Erkrankungen zu screenen, diese zu diagnostizieren, den Krankheitsverlauf zu beobachten, eine optimale Behandlung zu finden oder den Erfolg einer Therapie zu überwachen [151]. Was sind die Anforderungen an einen guten Biomarker? Der ideale Biomarker habe eine schnelle Kinetik, eine hohe Sensitivität und Spezifität, könne einfach, schnell, kostengünstig und vollautomatisch bestimmt und interpretiert werden, postulierten Cohen et al. 2015 in *The Lancet*. Gleichzeitig wiesen die Forscher jedoch daraufhin, dass man bei der Komplexität der Pathogenese der Sepsis

nicht davon ausgehen dürfe, einen alleinigen idealen Biomarker zu finden, vielmehr müsse man sich ganzen Panels widmen [152]. Und auch Zarjou et al. forderten, dass die Forschung zu septisch akutem Nierenversagen angesichts der Abwesenheit von klinisch relevanten Biomarkern einen Hauptfokus darauf legen sollte, solche zu finden [153].

Nachdem Kashani 2013 nachweisen konnten, dass der kombinierte Zellzyklus-Arrest-Marker TIMP-2 und IGFBP7 – wie in Kap. 2.2.3 bereits beschrieben – mit dem Auftreten eines AKI korreliert [55], gilt der AKI-Risk-Score inzwischen als Biomarker zum Nachweis von renalem zellulären Schaden, auch bei septischen Patienten [100].

In den Korrelationstabellen fällt auf, dass sich bei Studieneinschluss gruppenübergreifend Tendenzen zu einer positiven Korrelation zwischen AKI-Risk-Score und IL-6 der Patienten zeigen. Ein stark erhöhtes IL-6 als maßgebliches proinflammatorisches Zytokin geht also mit einem höheren AKI-Risk-Score und damit auch mit mehr renalen Zellen im Zellzyklusarrest einher. Chawa et al. konnten 2007 bereits zeigen, dass das IL-6 bei Aufnahme auf die Intensivstation mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von S-AKI korrelierte [128]. Cho et al. wiesen zudem nach, dass auch das antiinflammatorische IL-10 bei Patienten mit S-AKI im Vergleich zu AKI signifikant erhöht ist [154]. Erhöhte pro- und antiinflammatorische Mediatoren im Rahmen von S-AKI, die mit dem Auftreten renalen Schadens korrelieren, bilden ein weiteres Argument für die bereits ausführlich diskutierte Theorie, dass Inflammation einer der Haupttrigger für S-AKI ist.

Dass das HMGB1 im Serum bei Studieneinschluss keine Korrelation mit dem AKI-Risk-Score zeigt, könnte an der Latenz liegen, mit der HMGB1 gebildet und freigesetzt wird. Erstaunlicher ist in diesem Kontext, dass weder HMGB1 und IL-6 noch der AKI-Risk-Score mit der tatsächlichen Nierenfunktion korrelieren. Inwieweit sich diese Ergebnisse bestätigen, gilt es mit zunehmender Patientenzahl zu betrachten.

Um den prognostischen Wert der laborchemischen Daten zu untersuchen, wurden nicht nur Korrelationstabellen zu den Daten bei Studieneinschluss, sondern auch eine Korrelationstabelle zu den Laborparametern und den Outcome-Parametern von Visite 2 (Urinausscheidung, Vasopressorgabe, SOFA-Score) und Visite 3 (Nierenfunktion, SOFA-Score) erstellt (s. Tab. 9+10). Dabei zeigte sich keine Korrelation zwischen Interleukin-6 bzw. PCT und den Outcome-Parametern 24 Stunden nach CRRT-Ende, bzw. nach 28 Tage. Die einzig statistisch signifikante Korrelation ergab sich zwischen HMGB1 im Urin bei Studieneinschluss und der 28-Tage Nierenfunktion ( $p = 0,000$ ). Ein hohes HMGB1 bei Studieneinschluss ging also mit einer schlechteren Langzeit-Nierenfunktion einher. Patienten mit niedrigerem HMGB1 zeigten



hingegen eine bessere Nierenfunktion nach 28 Tagen. Daraus ließe sich die These postulieren, dass das HMGB1 im Urin in der frühen Phase des S-AKI die Nierenfunktion nach 28 Tagen voraussagt. Besitzt HMGB1 also eine prädiktive Wertigkeit für septisch-akutes Nierenversagen und die folgende Langzeit-Nierenfunktion? Könnte HMGB1 in Zukunft sogar als Biomarker verwendet werden?

Interessanterweise gilt die aufgezeigte Korrelation nur für die HMGB1-Spiegel im Urin und nicht für jene im Serum. Zudem ist diese initiale Korrelation zwischen den HMGB1-Spiegeln in Serum oder Urin an Tag 2 bis Tag 5 sowohl in den beiden Gruppen als auch gruppenübergreifend nicht mehr nachweisbar. Ein höheres HMGB1 an Tag 3 beispielsweise geht also nicht mehr mit einer schlechteren LZ-Nierenfunktion einher.

Ein initial niedriges HMGB1 im Urin bei gleichzeitig erhöhten IL-6- und HMGB1-Serum-Werten könnte man einerseits durch die Latenz, mit der HMGB1 freigesetzt wird, erklären. Andererseits könnte es auch auf ein geringeres intrarenales Inflammationsgeschehen hindeuten: Das HMGB1 aus dem Serum wird zwar bereits über die glomeruläre Filtrationsbarriere filtriert, jedoch wird es womöglich noch nicht, oder zumindest in geringerem Ausmaß, durch die TECs freigesetzt. Diese initial geringere renale Inflammation, die sich bei den Patienten im Verlauf erst verzögert entwickelt, scheint die LZ-Nierenfunktion der Patienten zu beeinflussen. Eine frühere Anwendung der Adsorber-Therapie könnte das intrarenale Inflammationsgeschehen womöglich weiter verzögern oder gering halten. Inwieweit dies eine Auswirkung auf die längerfristige Nierenfunktion der Patienten haben könnte, wäre ein interessanter Aspekt für weitere Untersuchungen.

## **6.5 Ausblick und Limitierung**

Hauptlimitierungsfaktor der hier vorliegenden Arbeit ist, wie bereits mehrfach erwähnt, die bisherige Fallzahl. Diese bedingt sich jedoch primär durch die bewusste Selektion schwerstkranker Patienten im septischen Schock mit Organversagen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt innerhalb ihres Krankheitsverlaufes. Die Schwere des Krankheitsbildes bringt zudem mit sich, dass nur ein Teil der Patienten die Reevaluationszeitpunkte erlebt. Die Arbeit ist also als erste Evaluation der größer angelegten CASAKI-Studie zu sehen. Diese wird jedoch weiter fortgeführt, mit dem Ziel 128 Patienten einzuschließen. Erst dann wird sich zeigen, inwieweit die aktuellen Ergebnisse, die bisher insbesondere Tendenzen erkennen lassen, sich auch bestätigen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Interleukin-6, sowie HMGB1 intensiv beleuchtet – beide spielen bei der Vermittlung von Infektion und Inflammation insbesondere im Rahmen von S-AKI eine wichtige Rolle. Es gibt jedoch noch zahlreiche DAMPs und Zytokine (s. Kap. 2.3), die man aus den gewonnenen Proben bestimmen könnte. Die Haupt-Limitierung liegt hier jedoch in der Verfügbarkeit der ELISA. Andere Botenstoffe hätten einen erheblichen Mehraufwand bedeutet, somit scheinen IL-6 und HMGB1 gute Kompromisse zu sein. Sämtliche unverwendete Blut- und Urinproben der Patienten wurden jedoch asserviert und könnten in folgenden Studien auch erweitert analysiert werden.

Ein weiteres Limit stellt sich durch die Rahmenbedingungen: Es wurden nur Patienten der operativen Intensivstation des Klinikums rechts der Isar berücksichtigt. Dadurch ergibt sich ein selektives Patientengut, das wohl nur bedingt die Heterogenität der septischen Patienten abbildet. Wie bei jeder Single-Center-Studie spielen spezifische Organisationsstrukturen und Behandlungskonzepte eine nicht unverkennbare Rolle. Ein randomisiertes multizentrisches Setting wäre, ebenso wie eine längerfristige Betrachtung der Nierenfunktion und des Gesamtüberlebens der Patienten, anzustreben.

## 7. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit bildet eine erste Evaluation – im Sinne einer hypothesengenerierenden Zwischenauswertung – der noch rekrutierenden CASAKI-Studie ab, welche eine randomisierte, monozentrische, kontrollierte klinische Studie ist, die das Outcome von Hämoadsorption bei Patienten mit septisch akutem Nierenversagen untersucht, insbesondere unter Betrachtung der langfristigen Nierenfunktion. Sepsis wurde 2016 neu definiert als eine dysregulierte, systemische Immunreaktion der Betroffenen, die durch eine Infektion hervorgerufen wird und eine lebensbedrohliche Organdysfunktion hervorruft. Septisch-akutes Nierenversagen (S-AKI) tritt dabei häufig im frühen Krankheitsstadium auf und erhöht die Mortalität signifikant. Zwei Proteine, High-Mobility Group Box-1, ein sog. ‚Damage-Associated Molecular Pattern‘, und Interleukin-6, eines der bekanntesten ‚Sepsis-Zytokine‘, scheinen bei der Vermittlung von Infektion und Inflammation des S-AKI eine wichtige Rolle zu spielen. Hämoadsorption ist ein Verfahren, um einzelne Blutbestandteile aus dem Blut zu entfernen. Der CytoSorb®-Adsorber, dem diese Methode zugrunde liegt, soll inflammatorische Mediatoren, unter anderem die bereits genannten Akteure IL-6 und HMGB1, entfernen. Die Hypothese dieser Arbeit war, dass Patienten mit S-AKI in der Interventionsgruppe, die eine CytoSorb®-Therapie erhalten, niedrigere IL-6 und HGMB1-Spiegel und ein verbessertes klinisches Outcome präsentieren würden. 14 Kontrollpatienten mit S-AKI wurden gemäß der aktuellen Leitlinien mit CVVHD behandelt. 12 Interventionspatienten erhielten zudem eine CytoSorb®-Therapie, bis ihr IL-6-Spiegel nachweislich unter 1000 pg/ml lag. Serum- und Urinproben wurden vor Beginn und nach 24, 48 und 72 Stunden entnommen. Klinische sowie laborchemische Daten wurden bei Studieneinschluss erhoben, es erfolgten Reevaluationen 24h nach Dialyse-Ende, nach 28 und 90 Tagen. In der Interventionsgruppe zeigte sich 24 Stunden nach Therapiebeginn ein rasches Sinken des IL-6-Spiegels auf 16 % des ursprünglichen Wertes. In der KG war ein langsamerer Abfall zu beobachten, erst nach 48-72 Stunden wurden ähnliche Werte wie in der IG erreicht. Der HMGB1-Spiegel in Urin und Blut sank bei den Interventionspatienten innerhalb der ersten 24 Stunden, stieg jedoch im Beobachtungszeitraum wieder auf ursprüngliche Werte an. In der Kontrollgruppe blieben die HMGB1-Werte weitestgehend konstant. Hinsichtlich der Outcome-Parameter konnten Tendenzen zu einer besseren 28-Tage-Nierenfunktion und einem höheren 90-Tage-Überleben in der IG aufgezeigt werden. Interessanterweise wurde zudem eine Korrelation zwischen dem Urin-HMGB1 bei Studieneinschluss und der 28 d-Nierenfunktion nachgewiesen. Dies erlaubt im Sinne einer hypothesengenerierenden Schlussfolgerung, dass HMGB1 einen möglichen prädiktiven Marker für S-AKI-Patienten darstellen könnte.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klinischer Ablauf nach Randomisierung der Patienten.....	29
Abbildung 2 KDIGO-Kriterien zur Klassifikation der Nierenfunktion, entnommen aus: .....	37
Abbildung 3 Altersverteilung der Patienten in den beiden Gruppen .....	44
Abbildung 4 Anzahl der Patienten mit jeweiligem Zuweisungsgrund .....	45
Abbildung 5 Komorbiditäten der Patienten .....	45
Abbildung 6 Verteilung relevanter Komorbiditäten .....	46
Abbildung 7 Ursprung der Infektion.....	48
Abbildung 8 Lokalisation der Infektion (Mehrfachnennung möglich).....	48
Abbildung 9 Infektionsbezogene Organdysfunktion bei Studieneinschluss.....	49
Abbildung 10 Verteilung des APACHE II-Scores bei Studieneinschluss.....	50
Abbildung 11 APACHE II-Score bei Studieneinschluss .....	50
Abbildung 12 Verteilung des SOFA-Scores bei Studieneinschluss .....	51
Abbildung 13 Anteil der Patienten mit jeweiliger Nierenfunktion bei Studieneinschluss .....	52
Abbildung 14 Vasopressorbedarf bei Studieneinschluss .....	52
Abbildung 15 SOFA-Score im zeitlichen Verlauf.....	54
Abbildung 16 Vasopressoren 24h nach CRRT-Ende .....	55
Abbildung 17 Urinausscheidung bei Studieneinschluss und im Rahmen der V2.....	56
Abbildung 18 HMGB1 [ng/ml] im Urin während der ersten 3 Tage.....	57
Abbildung 19 HMGB1 [ng/ml] im Serum während der ersten 3 Tage .....	58
Abbildung 20 IL-6 Verteilung bei Studieneinschluss.....	59
Abbildung 21 IL-6 [pg/ml] während der ersten 5 Tage .....	60
Abbildung 22 Prozentuale Veränderung des IL-6 Spiegels, im Verhältnis zum Eingangswert.....	60
Abbildung 23 KDIGO nach 90 Tagen .....	62
Abbildung 24 Anzahl der Tage von ICU-Aufenthalt, CRRT-, Beatmungs- und Vasopressor-Therapie ..	63
Abbildung 25 Überleben innerhalb der ersten 90 Tage .....	64

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 RIFLE-/AKIN-Kriterien .....	36
Tabelle 2 Berechnung des SOFA-Scores.....	38
Tabelle 3 Übersicht über verwendete Tests, orientiert an „Basis-Kurs Statistik und SPSS für Mediziner“, Hapfelmeier A. und Haller B., 2016 TU München.....	40
Tabelle 4 Epidemiologische Daten bei Studieneinschluss.....	43
Tabelle 5 Infektion bei Studieneinschluss .....	47
Tabelle 6 Intensivmedizinischer Verlauf, Visite 2+3 .....	53
Tabelle 7 Visite 3 und 4 .....	61
Tabelle 8 Korrelationen zwischen biologischen Parametern bei Studieneinschluss, .....	65
Tabelle 9 Korrelation zwischen klinischen Scores und Outcome-Parametern .....	66
Tabelle 10 Korrelation zwischen biologischen Markern und Outcome-Parametern .....	67

## 10. Literaturverzeichnis

- [1] G. Majno, "The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis)," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 163, no. 5, pp. 937-45, 1991.
- [2] P. Klein, D. Falke and H. Hahn, "Ursprung der medizinischen Mikrobiologie," in *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 8th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Lehrbuch, 2016, pp. 7-11.
- [3] D. J. Funk, J. E. Parrillo and A. Kumar, "Sepsis and Septic Shock: A History," *Critical Care Clinics*, vol. 25, no. 1, p. 83, 2009.
- [4] J. B. Wiles, F. B. Cerra, J. H. Siegel and J. R. Border, "The systemic septic response: does the organism matter?," *Critical Care Medicine*, vol. 8, no. 2, pp. 55-60, 1980.
- [5] R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra, R. P. Dellinger, A. M. Fein, W. A. Knaus, R. M. Schein and W. J. Sibbald, "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine," *Chest*, vol. 101, no. 6, pp. 1644-55, 1992.
- [6] M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall, E. Abraham, D. Angus, D. Cook, J. Cohen, S. M. Opal, J. L. Vincent and G. Ramsay, "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference," *Critical Care Medicine*, vol. 31, no. 4, pp. 1250-1256, 2003.
- [7] C. L. Sprung, Y. Sakr, J. L. Vincent, J. R. Le Gall, K. Reinhart, V. M. Ranieri, H. Gerlach, J. Fielden, C. B. Groba and D. Payen, "An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study," *Intensive Care Medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 421-427, 2006.
- [8] K. M. Kaukonen, M. Bailey, D. Pilcher, D. J. Cooper and R. Bellomo, "Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis," *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 17, pp. 1629-1638, 2015.
- [9] J. L. Vincent, S. M. Opal, J. C. Marshall and K. J. Tracey, "Sepsis definitions: time for change," *Lancet*, vol. 381, no. 9868, pp. 774-775, 2013.
- [10] M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. M. Cooper-Smith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. Van Der Poll, J. L. Vincent and D. C. Angus, "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)," *Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 8, pp. 801-10, 2016.
- [11] C. W. Seymour, V. X. Liu, T. J. Iwashyna, F. M. Brunkhorst, T. D. Rea, A. Scherag, G. Rubenfeld, J. M. Kahn, M. Shankar-Hari, M. Singer, C. S. Deutschman, G. J. Escobar and D. C. Angus, "Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)," *Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 8, pp. 762-74, 2016.
- [12] S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann and T. F. Schulz, *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 8th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016.
- [13] O. Fritsche, "Mikrobiologie," in *Kompaktwissen Biologie*, 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016,
- [14] W. Piper, *Innere Medizin*, 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013.

- [15] C. A. Janeway, Jr. and R. Medzhitov, "Innate immune recognition," *Annual Review of Immunology*, vol. 20, pp. 197-216, 2002.
- [16] O. Takeuchi and S. Akira, "Pattern Recognition Receptors and Inflammation," *Cell*, vol. 140, no. 6, pp. 805-820, 2010.
- [17] W. J. Wiersinga, S. J. Leopold, D. R. Cranendonk and T. Van Der Poll, "Host innate immune responses to sepsis," *Virulence*, vol. 5, no. 1, pp. 36-44, 2014.
- [18] C. S. Deutschman and K. J. Tracey, "Sepsis: Current Dogma and New Perspectives," *Immunity*, vol. 40, no. 4, pp. 464-476, 2014.
- [19] D. C. Angus and T. Van Der Poll, "Severe Sepsis and Septic Shock," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 9, pp. 840-851, 2013.
- [20] D. Rittirsch, M. A. Flierl and P. A. Ward, "Harmful molecular mechanisms in sepsis," *Nature Reviews Immunology*, vol. 8, no. 10, pp. 776-787, 2008.
- [21] H. F. Galley, "Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 107, no. 1, pp. 57-64, 2011.
- [22] D. Adam, H. Doerr, H. Link and H. Lode, *Die Infektiologie*, 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
- [23] T. Van Der Poll, F. L. Van De Veerdonk, B. P. Scicluna and M. G. Netea, "The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets," *Nature Reviews Immunology*, vol. 17, no. 7, pp. 407-420, 2017.
- [24] D. J. Stearns-Kurosawa, M. F. Osuchowski, C. Valentine, S. Kurosawa and D. G. Remick, "The Pathogenesis of Sepsis," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 6, pp. 19-48, 2011.
- [25] F. Lupu, R. S. Keshari, J. D. Lambris and K. M. Coggeshall, "Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis," *Thrombosis Research*, vol. 133, pp. S28-S31, 2014.
- [26] O. Takasu, J. P. Gaut, E. Watanabe, K. To, R. E. Fagley, B. Sato, S. Jarman, I. R. Efimov, D. L. Janks, A. Srivastava, S. B. Bhayani, A. Drewry, P. E. Swanson and R. S. Hotchkiss, "Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 187, no. 5, pp. 509-517, 2013.
- [27] K. Werdan, U. Müller-Werdan, H.-P. Schuster and F. M. Brunkhorst, *Sepsis und MODS*, 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016.
- [28] J. E. Gotts and M. A. Matthay, "Sepsis: pathophysiology and clinical management," *British Medical Journal*, vol. 353, p. i1585, 2016.
- [29] R. Marre, T. Mertens, M. Trautmann and W. Zimmerli, *Klinische Infektiologie: Infektionskrankheiten erkennen und behandeln*, 2nd ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2007.
- [30] S. M. Bagshaw, S. Uchino, R. Bellomo, H. Morimatsu, S. Morgera, M. Schetz, I. Tan, C. Bouman, E. Macedo, N. Gibney, A. Tolwani, H. M. Oudemans-Van Straaten, C. Ronco and J. A. Kellum, "Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 2, no. 3, pp. 431-439, 2007.
- [31] E. A. Hoste, N. H. Lameire, R. C. Vanholder, D. D. Benoit, J. M. Decruyenaere and F. A. Colardyn, "Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive

- factors, incidence, comorbidity, and outcome," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 14, no. 4, pp. 1022-30, 2003.
- [32] J. A. Lopes, S. Jorge, C. Resina, C. Santos, A. Pereira, J. Neves, F. Antunes and M. M. Prata, "Acute renal failure in patients with sepsis," *Critical Care*, vol. 11, no. 2, p. 411, 2007.
- [33] R. Bellomo, J. A. Kellum, C. Ronco, R. Wald, J. Martensson, M. Maiden, S. M. Bagshaw, N. J. Glassford, Y. Lankadeva, S. T. Vaara and A. Schneider, "Acute kidney injury in sepsis," *Intensive Care Medicine*, vol. 43, no. 6, pp. 816-828, 2017.
- [34] C. Langenberg, R. Bellomo, C. May, L. Wan, M. Egi and S. Morgera, "Renal blood flow in sepsis," *Critical Care*, vol. 9, no. 4, pp. R363-R374, 2005.
- [35] C. Langenberg, L. Wan, M. Egi, C. N. May and R. Bellomo, "Renal blood flow in experimental septic acute renal failure," *Kidney International*, vol. 69, no. 11, pp. 1996-2002, 2006.
- [36] C. Langenberg, G. Gobe, S. Hood, C. N. May and R. Bellomo, "Renal Histopathology During Experimental Septic Acute Kidney Injury and Recovery," *Critical Care Medicine*, vol. 42, no. 1, pp. e58-67, 2014.
- [37] H. Gomez, C. Ince, D. De Backer, P. Pickkers, D. Payen, J. Hotchkiss and J. A. Kellum, "A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury," *Shock*, vol. 41, no. 1, pp. 3-11, 2014.
- [38] M. Bleich and F. Lang, "Aufbau der Niere und glomeruläre Filtration," in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, 32nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2019, pp. 395-405.
- [39] S. Silbernagl, A. Despopoulos and A. Draguhn, "Nierendurchblutung," in *Taschenatlas Physiologie*, 9th ed. Stuttgart: Thieme, 2018, pp. 172-174.
- [40] A. Zarbock, H. Gomez and J. A. Kellum, "Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies," *Current Opinion in Critical Care*, vol. 20, no. 6, pp. 588-595, 2014.
- [41] S. Heemskerk, P. Pickkers, M. P. Bouw, A. Draisma, J. G. Van Der Hoeven, W. H. Peters, P. Smits, F. G. Russel and R. Masereeuw, "Upregulation of renal inducible nitric oxide synthase during human endotoxemia and sepsis is associated with proximal tubule injury," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 1, no. 4, pp. 853-62, 2006.
- [42] H. Gomez and J. A. Kellum, "Sepsis-induced acute kidney injury," *Current Opinion in Critical Care*, vol. 22, no. 6, pp. 546-553, 2016.
- [43] C. Ince, "The microcirculation is the motor of sepsis," *Critical Care*, vol. 9 (suppl. 4), pp. S13-9, 2005.
- [44] M. M. Tiwari, R. W. Brock, J. K. Megyesi, G. P. Kaushal and P. R. Mayeux, "Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases," *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, vol. 289, no. 6, pp. F1324-32, 2005.
- [45] S. Trzeciak, I. Cinel, R. Phillip Dellinger, N. I. Shapiro, R. C. Arnold, J. E. Parrillo and S. M. Hollenberg, "Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials," *Academic Emergency Medicine*, vol. 15, no. 5, pp. 399-413, 2008.



- [46] P. Calzavacca, R. G. Evans, M. Bailey, R. Bellomo and C. N. May, "Cortical and Medullary Tissue Perfusion and Oxygenation in Experimental Septic Acute Kidney Injury," *Critical Care Medicine*, vol. 43, no. 10, pp. e431-439, 2015.
- [47] B. Kruger, S. Krick, N. Dhillon, S. M. Lerner, S. Ames, J. S. Bromberg, M. Lin, L. Walsh, J. Vella, M. Fischereider, B. K. Kramer, R. B. Colvin, P. S. Heeger, B. T. Murphy and B. Schroppel, "Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 9, pp. 3390-3395, 2009.
- [48] R. Kalakeche, T. Hato, G. Rhodes, K. W. Dunn, T. M. El-Achkar, Z. Plotkin, R. M. Sandoval and P. C. Dagher, "Endotoxin Uptake by S1 Proximal Tubular Segment Causes Oxidative Stress in the Downstream S2 Segment," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 22, no. 8, pp. 1505-1516, 2011.
- [49] S. Dellepiane, M. Marengo and V. Cantaluppi, "Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies," *Critical Care*, vol. 20, p. 11, 2016.
- [50] S. Peerapornratana, C. L. Manrique-Caballero, H. Gomez and J. A. Kellum, "Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment," *Kidney International*, vol. 96, no. 5, pp. 1083-1099, 2019.
- [51] C. Schmidt, K. Hochehl, F. Schweda and M. Bucher, "Proinflammatory cytokines cause down-regulation of renal chloride entry pathways during sepsis," *Critical Care Medicine*, vol. 35, no. 9, pp. 2110-2119, 2007.
- [52] D. W. Good, T. George and B. A. Watts, "Lipopolysaccharide directly alters renal tubule transport through distinct TLR4-dependent pathways in basolateral and apical membranes," *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, vol. 297, no. 4, pp. F866-F874, 2009.
- [53] P. C. Heinrich, H.-G. Koch and J. Brix, "Zellzyklus – Koordination der Zellteilung," in *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer 2014, pp. 535-544.
- [54] Q. H. Yang, D. W. Liu, Y. Long, H. Z. Liu, W. Z. Chai and X. T. Wang, "Acute renal failure during sepsis: Potential role of cell cycle regulation," *Journal of Infection*, vol. 58, no. 6, pp. 459-464, 2009.
- [55] K. Kashani, A. Al-Khafaji, T. Ardiles, A. Artigas, S. M. Bagshaw, M. Bell, A. Bihorac, R. Birkhahn, C. M. Cely, L. S. Chawla, D. L. Davison, T. Feldkamp, L. G. Forni, M. N. Gong, K. J. Gunnerson, M. Haase, J. Hackett, P. M. Honore, E. a. J. Hoste, O. Joannes-Boyau, M. Joannidis, P. Kim, J. L. Koyner, D. T. Laskowitz, M. E. Lissauer, G. Marx, P. A. Mccullough, S. Mullaney, M. Ostermann, T. Rimmele, N. I. Shapiro, A. D. Shaw, J. Shi, A. M. Sprague, J. L. Vincent, C. Vinsonneau, L. Wagner, M. G. Walker, R. G. Wilkerson, K. Zacharowski and J. A. Kellum, "Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury," *Critical Care*, vol. 17, no. 1, p. 12, 2013.
- [56] B. G. Chousterman, F. K. Swirski and G. F. Weber, "Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis," *Seminars in Immunopathology*, vol. 39, no. 5, pp. 517-528, 2017.

- [57] H. Chaudhry, J. Zhou, Y. Zhong, M. M. Ali, F. Mcguire, P. S. Nagarkatti and M. Nagarkatti, "Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis," *In Vivo*, vol. 27, no. 6, pp. 669-684, 2013.
- [58] C. A. Gogos, E. Drosou, H. P. Bassaris and A. Skoutelis, "Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: A marker for prognosis and future therapeutic options," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 181, no. 1, pp. 176-180, 2000.
- [59] A. Oberholzer, C. Oberholzer and L. L. Moldawer, "Sepsis syndromes: Understanding the role of innate and acquired immunity," *Shock*, vol. 16, no. 2, pp. 83-96, 2001.
- [60] W. Z. Xiao, M. N. Mindrinos, J. Seok, J. Cuschieri, A. G. Cuenca, H. Gao, D. L. Hayden, L. Hennessy, E. E. Moore, J. P. Minei, P. E. Bankey, J. L. Johnson, J. Sperry, A. B. Nathens, T. R. Billiar, M. A. West, B. H. Brownstein, P. H. Mason, H. V. Baker, C. C. Finnerty, M. G. Jeschke, M. C. Lopez, M. B. Klein, R. L. Gamelli, N. S. Gibran, B. Arnoldo, W. H. Xu, Y. P. Zhang, S. E. Calvano, G. P. Mcdonald-Smith, D. A. Schoenfeld, J. D. Storey, J. P. Cobb, H. S. Warren, L. L. Moldawer, D. N. Herndon, S. F. Lowry, R. V. Maier, R. W. Davis and R. G. Tompkins, "A genomic storm in critically injured humans," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 208, no. 13, pp. 2581-2590, 2011.
- [61] M. F. Osuchowski, K. Welch, J. Siddiqui and D. G. Remick, "Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality," *Journal of Immunology*, vol. 177, no. 3, pp. 1967-1974, 2006.
- [62] C. Nathan and A. H. Ding, "Nonresolving Inflammation," *Cell*, vol. 140, no. 6, pp. 871-882, 2010.
- [63] J. A. Kellum, L. Kong, M. P. Fink, L. A. Weissfeld, D. M. Yealy, M. R. Pinsky, J. Fine, A. Krichevsky, R. L. Delude and D. C. Angus, "Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study," *Archives of Internal Medicine*, vol. 167, no. 15, pp. 1655-63, 2007.
- [64] J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras and S. Rose-John, "The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6," *Biochimica Et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, vol. 1813, no. 5, pp. 878-888, 2011.
- [65] C. Martin, C. Boisson, M. Haccoun, L. Thomachot and J. L. Mege, "Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma," *Critical Care Medicine*, vol. 25, no. 11, pp. 1813-9, 1997.
- [66] A. Geppert, A. Steiner, G. Zorn, G. Delle-Karth, M. Koreny, M. Haumer, P. Siostrzonek, K. Huber and G. Heinz, "Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6," *Critical Care Medicine*, vol. 30, no. 9, pp. 1987-94, 2002.
- [67] S. Oda, H. Hirasawa, H. Shiga, K. Nakanishi, K. I. Matsuda and M. Nakamura, "Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis," *Cytokine*, vol. 29, no. 4, pp. 169-175, 2005.

- [68] Y. Fong, L. L. Moldawer, M. Marano, H. Wei, S. B. Tatter, R. H. Clarick, U. Santhanam, D. Sherris, L. T. May and P. B. Sehgal, "Endotoxemia elicits increased circulating beta 2-IFN/IL-6 in man," *Journal of Immunology*, vol. 142, no. 7, pp. 2321-4, 1989.
- [69] M. Prucha, G. Bellingan and R. Zazula, "Sepsis biomarkers," *Clinica Chimica Acta*, vol. 440, pp. 97-103, 2015.
- [70] J. Sunden-Cullberg, A. Norrby-Teglund, A. Rouhiainen, H. Rauvala, G. Herman, K. J. Tracey, M. L. Lee, J. Andersson, L. Tokics and C. J. Treutiger, "Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock," *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 3, pp. 564-573, 2005.
- [71] L. C. Casey, R. A. Balk and R. C. Bone, "Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome," *Annals of Internal Medicine*, vol. 119, no. 8, pp. 771-778, 1993.
- [72] M. R. Pinsky, J. L. Vincent, J. Deviere, M. Alegre, R. J. Kahn and E. Dupont, "Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality," *Chest*, vol. 103, no. 2, pp. 565-575, 1993.
- [73] P. Damas, D. Ledoux, M. Nys, Y. Vrindts, D. Degroote, P. Franchimont and M. Lamy, "Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity," *Annals of Surgery*, vol. 215, no. 4, pp. 356-362, 1992.
- [74] H. P. Wu, C. K. Chen, K. Chung, J. C. Tseng, C. C. Hua, Y. C. Liu, D. Y. Chuang and C. H. Yang, "Serial cytokine levels in patients with severe sepsis," *Inflammation Research*, vol. 58, no. 7, pp. 385-93, 2009.
- [75] D. W. Jekarl, S. Y. Lee, J. Lee, Y. J. Park, Y. Kim, J. H. Park, J. H. Wee and S. P. Choi, "Procalcitonin as a diagnostic Marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis," *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 75, no. 4, pp. 342-347, 2013.
- [76] M. C. Song and J. A. Kellum, "Interleukin-6," *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 12, pp. S463-S465, 2005.
- [77] D. Payen, A. C. Lukaszewicz, M. Legrand, E. Gayat, V. Faivre, B. Megarbane, E. Azoulay, F. Fieux, D. Charron, P. Loiseau and M. Busson, "A Multicentre Study of Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock: Association with Inflammatory Phenotype and HLA Genotype," *Plos One*, vol. 7, no. 6, p. 10, 2012.
- [78] A. Kaczmarek, P. Vandenabeele and D. V. Krysko, "Necroptosis: The Release of Damage-Associated Molecular Patterns and Its Physiological Relevance," *Immunity*, vol. 38, no. 2, pp. 209-223, 2013.
- [79] M. Bustin, "Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins," *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 26, no. 3, pp. 152-3, 2001.
- [80] P. Scaffidi, T. Misteli and M. E. Bianchi, "Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation," *Nature*, vol. 418, no. 6894, pp. 191-195, 2002.
- [81] K. R. Diener, N. Al-Dasooqi, E. L. Lousberg and J. D. Hayball, "The multifunctional alarmin HMGB1 with roles in the pathophysiology of sepsis and cancer," *Immunology and Cell Biology*, vol. 91, no. 7, pp. 443-450, 2013.
- [82] A. Tripathi, K. Shrinet and A. Kumar, "HMGB1 protein as a novel target for cancer," *Toxicology Reports*, vol. 6, pp. 253-261, 2019.

- [83] M. T. Lotze and K. J. Tracey, "High-mobility group box 1 protein (HMGB): Nuclear weapon in the immune arsenal," *Nature Reviews Immunology*, vol. 5, no. 4, pp. 331-342, 2005.
- [84] J. S. Park, D. Svetkauskaite, Q. B. He, J. Y. Kim, D. Strassheim, A. Ishizaka and E. Abraham, "Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 9, pp. 7370-7377, 2004.
- [85] H. E. Harris, U. Andersson and D. S. Pisetsky, "HMGB1: A multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 8, no. 4, pp. 195-202, 2012.
- [86] H. Yang, P. Lundback, L. Ottosson, H. Erlandsson-Harris, E. Venereau, M. E. Bianchi, Y. Al-Abed, U. Andersson, K. J. Tracey and D. J. Antoine, "Redox Modification of Cysteine Residues Regulates the Cytokine Activity of High Mobility Group Box-1 (HMGB1)," *Molecular Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 250-259, 2012.
- [87] U. Andersson, H. Wang, K. Palmblad, A. C. Aveberger, O. Bloom, H. Erlandsson-Harris, A. Janson, R. Kokkola, M. Zhang, H. Yang and K. J. Tracey, "High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 192, no. 4, pp. 565-70, 2000.
- [88] J. R. Klune, R. Dhupar, J. Cardinal, T. R. Billiar and A. Tsung, "HMGB1: Endogenous danger signaling," *Molecular Medicine*, vol. 14, no. 7-8, pp. 476-484, 2008.
- [89] H. C. Wang, O. Bloom, M. H. Zhang, J. M. Vishnubhakat, M. Ombrellino, J. T. Che, A. Frazier, H. Yang, S. Ivanova, L. Borovikova, K. R. Manogue, E. Faist, E. Abraham, J. Andersson, U. Andersson, P. E. Molina, N. N. Abumrad, A. Sama and K. J. Tracey, "HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice," *Science*, vol. 285, no. 5425, pp. 248-251, 1999.
- [90] D. C. Angus, L. Yang, L. Kong, J. A. Kellum, R. L. Delude, K. J. Tracey and L. Weissfeld, "Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis," *Critical Care Medicine*, vol. 35, no. 4, pp. 1061-7, 2007.
- [91] C. Ronco, C. Tetta, F. Mariano, M. L. Wratten, M. Bonello, V. Bordoni, X. Cardona, P. Inguaggiato, L. Pilotto, V. D'intini and R. Bellomo, "Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis," *Artificial Organs*, vol. 27, no. 9, pp. 792-801, 2003.
- [92] T. Rimmele and J. A. Kellum, "Clinical review: blood purification for sepsis," *Critical Care*, vol. 15, no. 1, p. 205, 2011.
- [93] P. M. Honore and J. R. Matson, "Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock," *Critical Care Medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 896-7, 2004.
- [94] "Cytosorb - Der Adsorber", CytoSorbents Europe GmbH, <https://cytosorb-therapie.de/der-adsorber/> (accessed 16.05.2021).
- [95] Z. Y. Peng, M. J. Carter and J. A. Kellum, "Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats," *Critical Care Medicine*, vol. 36, no. 5, pp. 1573-1577, 2008.
- [96] J. A. Kellum, M. C. Song and R. Venkataraman, "Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappa B

- DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia," *Critical Care Medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 801-805, 2004.
- [97] H. Hetz, R. Berger, P. Recknagel and H. Steltzer, "Septic shock secondary to beta-hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy," *International Journal of Artificial Organs*, vol. 37, no. 5, pp. 422-6, 2014.
- [98] B. Hinz, O. Jauch, T. Noky, S. Friesecke, P. Abel and R. Kaiser, "CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report," *International Journal of Artificial Organs*, vol. 38, no. 8, pp. 461-464, 2015.
- [99] D. Tomescu, S. O. Dima, S. Tanasescu, C. P. Tanase, A. Nastase and M. Popescu, "Effects of a novel cytokine haemoadsorption system on inflammatory response in septic shock after cephalic pancreatectomy - a case report," *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, vol. 21, no. 2, pp. 134-138, 2014.
- [100] A. Bihorac, L. S. Chawla, A. D. Shaw, A. Al-Khafaji, D. L. Davison, G. E. Demuth, R. Fitzgerald, M. N. Gong, D. D. Graham, K. Gunnerson, M. Heung, S. Jortani, E. Kleerup, J. L. Koyner, K. Krell, J. Letourneau, M. Lissauer, J. Miner, H. B. Nguyen, L. M. Ortega, W. H. Self, R. Sellman, J. Shi, J. Straseski, J. E. Szalados, S. T. Wilber, M. G. Walker, J. Wilson, R. Wunderink, J. Zimmerman and J. A. Kellum, "Validation of Cell-Cycle Arrest Biomarkers for Acute Kidney Injury Using Clinical Adjudication," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 189, no. 8, pp. 932-939, 2014.
- [101] I. Gocze, M. Koch, P. Renner, F. Zeman, B. M. Graf, M. H. Dahlke, M. Nerlich, H. J. Schlitt, J. A. Kellum and T. Bein, "Urinary Biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 Early Predict Acute Kidney Injury after Major Surgery," *Plos One*, vol. 10, no. 3, p. 11, 2015.
- [102] M. Meersch, C. Schmidt, H. Van Aken, S. Martens, J. Rossaint, K. Singbartl, D. Gorlich, J. A. Kellum and A. Zarbock, "Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery," *Plos One*, vol. 9, no. 3, p. 9, 2014.
- [103] E. a. J. Hoste, P. A. Mccullough, K. Kashani, L. S. Chawla, M. Joannidis, A. D. Shaw, T. Feldkamp, D. L. Uettwiller-Geiger, P. Mccarthy, J. Shi, M. G. Walker and J. A. Kellum, "Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 29, no. 11, pp. 2054-2061, 2014.
- [104] M. Bell, A. Larsson, P. Venge, R. Bellomo and J. Martensson, "Assessment of Cell-Cycle Arrest Biomarkers to Predict Early and Delayed Acute Kidney Injury," *Disease Markers*, pp. 1-9, 2015.
- [105] V. Fleig, F. Brenck, M. Wolff and M. A. Weigand, "Scoring-Systeme in der Intensivmedizin," *Der Anaesthetist*, vol. 60, no. 10, p. 963, 2011.
- [106] S. M. Bagshaw, "Acute kidney injury: diagnosis and classification of AKI: AKIN or RIFLE?," *Nature Reviews Nephrology*, vol. 6, no. 2, pp. 71-3, 2010.
- [107] R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum, R. L. Mehta and P. Palevsky, "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group," *Critical Care*, vol. 8, no. 4, pp. R204-12, 2004.

- [108] T. Ali, I. Khan, W. Simpson, G. Prescott, J. Townend, W. Smith and A. Macleod, "Incidence and outcomes in acute kidney injury: A comprehensive population-based study," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, no. 4, pp. 1292-1298, 2007.
- [109] E. a. J. Hoste, G. Clermont, A. Kersten, R. Venkataraman, D. C. Angus, D. De Bacquer and J. A. Kellum, "RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis," *Critical Care*, vol. 10, no. 3, p. 10, 2006.
- [110] A. Kuitunen, A. Vento, R. Suojaranta-Ylinen and V. Pettila, "Acute renal failure after cardiac surgery: Evaluation of the RIFLE classification," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 81, no. 2, pp. 542-546, 2006.
- [111] Z. Ricci, D. Cruz and C. Ronco, "The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review," *Kidney International*, vol. 73, no. 5, pp. 538-546, 2008.
- [112] A. S. Levey, K.-U. Eckardt, Y. Tsukamoto, A. Levin, J. Coresh, J. Rossert, D. D. E. Zeeuw, T. H. Hostetter, N. Lameire and G. Eknoyan, "Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)," *Kidney International*, vol. 67, no. 6, pp. 2089-2100, 2005.
- [113] J. A. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin, A. Macleod and R. S. Barsoum, "KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.," *Kidney International Supplements*, vol. 2, no. 1, pp. 1-138, 2012.
- [114] J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonca, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter and L. G. Thijs, "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine," *Intensive Care Medicine*, vol. 22, no. 7, pp. 707-10, 1996.
- [115] J. L. Vincent, A. De Mendonca, F. Cantraine, R. Moreno, J. Takala, P. M. Suter, C. L. Sprung, F. Colardyn and S. Blecher, "Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine," *Critical Care Medicine*, vol. 26, no. 11, pp. 1793-800, 1998.
- [116] W. A. Knaus, J. E. Zimmerman, D. P. Wagner, E. A. Draper and D. E. Lawrence, "APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system," *Critical Care Medicine*, vol. 9, no. 8, pp. 591-597, 1981.
- [117] W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman, "APACHE II: a severity of disease classification system," *Crit Care Med*, vol. 13, no. 10, pp. 818-29, 1985.
- [118] K. Reinhart, M. Bauer, N. C. Riedemann and C. S. Hartog, "New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 25, no. 4, pp. 609-634, 2012.
- [119] J. L. Vincent, Y. Sakr, C. L. Sprung, V. M. Ranieri, K. Reinhart, H. Gerlach, R. Moreno, J. Carlet, J. R. Le Gall and D. Payen, "Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study," *Critical Care Medicine*, vol. 34, no. 2, pp. 344-353, 2006.
- [120] E. P. Raith, A. A. Udy, M. Bailey, S. Mcgloughlin, C. Macisaac, R. Bellomo and D. V. Pilcher, "Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score

- for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit," *Journal of the American Medical Association*, vol. 317, no. 3, pp. 290-300, 2017.
- [121] C. W. Seymour, V. X. Liu, T. J. Iwashyna and Et Al., "Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)," *Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 8, pp. 762-774, 2016.
- [122] J. L. Vincent, J. Rello, J. Marshall, E. Silva, A. Anzueto, C. D. Martin, R. Moreno, J. Lipman, C. Gomersall, Y. Sakr and K. Reinhart, "International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units," *Journal of the American Medical Association*, vol. 302, no. 21, pp. 2323-2329, 2009.
- [123] P. M. Palevsky, J. H. Y. Zhang, T. Z. O'connor, G. M. Chertow, S. T. Crowley, D. Choudhury, K. Finkel, J. A. Kellum, E. Paganini, R. M. H. Schein, M. W. Smith, K. M. Swanson, B. T. Thompson, A. Vijayan, S. Watnick, R. A. Star and P. Peduzzi, "Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury," *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 1, pp. 7-20, 2008.
- [124] V. Y. Dombrovskiy, A. A. Martin, J. Sunderram and H. L. Paz, "Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003," *Critical Care Medicine*, vol. 35, no. 5, pp. 1244-1250, 2007.
- [125] D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo and M. R. Pinsky, "Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care," *Critical Care Medicine*, vol. 29, no. 7, pp. 1303-1310, 2001.
- [126] S. M. Bagshaw, C. George and R. Bellomo, "Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation," *Critical Care*, vol. 12, no. 2, p. 9, 2008.
- [127] O. Joannes-Boyau, P. M. Honore, P. Perez, S. M. Bagshaw, H. Grand, J. L. Canivet, A. Dewitte, C. Flamens, W. Pujol, A. S. Grandoulier, C. Fleureau, R. Jacobs, C. Broux, H. Floch, O. Branchard, S. Franck, H. Roze, V. Collin, W. Boer, J. Calderon, B. Gauche, H. D. Spapen, G. Janvier and A. Ouattara, "High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial," *Intensive Care Medicine*, vol. 39, no. 9, pp. 1535-1546, 2013.
- [128] L. S. Chawla, M. G. Seneff, D. R. Nelson, M. Williams, H. Levy, P. L. Kimmel and W. L. Macias, "Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 2, no. 1, pp. 22-30, 2007.
- [129] P. Gastmeier, G. Kampf, N. Wischnewski, T. Hauer, G. Schulgen, M. Schumacher, F. Daschner and H. Rüdén, "Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals," *Journal of Hospital Infection*, vol. 38, no. 1, pp. 37-49, 1998.
- [130] E. Ott, S. Saathoff, K. Graf, F. Schwab and I. F. Chaberny, "The Prevalence of Nosocomial and Community Acquired Infections in a University Hospital," *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 110, no. 31-32, pp. 533-540, 2013.
- [131] D. Schadler, C. Pausch, D. Heise, A. Meier-Hellmann, J. Brederlau, N. Weiler, G. Marx, C. Putensen, C. Spies, A. Jorres, M. Quintel, C. Engel, J. A. Kellum and M. K. Kuhlmann, "The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device

- on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial," *Plos One*, vol. 12, no. 10, p. 19, 2017.
- [132] S. Friesecke, S. S. Stecher, S. Gross, S. B. Felix and A. Nierhaus, "Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study," *Journal of Artificial Organs*, vol. 20, no. 3, pp. 252-259, 2017.
- [133] K. Kogelmann, D. Jarczak, M. Scheller and M. Druner, "Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series," *Critical Care*, vol. 21, no. 1, p. 74, 2017.
- [134] G. U. Meduri, S. Headley, G. Kohler, F. Stentz, E. Tolley, R. Umberger and K. Leeper, "Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time," *Chest*, vol. 107, no. 4, pp. 1062-1073, 1995.
- [135] R. P. Dellinger, J. M. Carlet, H. Masur, H. Gerlach, T. Calandra, J. Cohen, J. Gea-Banacloche, D. Keh, J. C. Marshall, M. M. Parker, G. Ramsay, J. L. Zimmerman, J. L. Vincent and M. M. Levy, "Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock," *Critical Care Medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 858-73, 2004.
- [136] A. Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani, M. M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, M. E. Nunnally, B. Rochwerf, G. D. Rubenfeld, D. C. Angus, D. Annane, R. J. Beale, G. J. Bellingham, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. Coopersmith, D. P. De Backer, C. J. French, S. Fujishima, H. Gerlach, J. L. Hidalgo, S. M. Hollenberg, A. E. Jones, D. R. Karnad, R. M. Kleinpell, Y. Koh, T. C. Lisboa, F. R. Machado, J. J. Marini, J. C. Marshall, J. E. Mazuski, L. A. Mcintyre, A. S. Mclean, S. Mehta, R. P. Moreno, J. Myburgh, P. Navalesi, O. Nishida, T. M. Osborn, A. Perner, C. M. Plunkett, M. Ranieri, C. A. Schorr, M. A. Seckel, C. W. Seymour, L. Shieh, K. A. Shukri, S. Q. Simpson, M. Singer, B. T. Thompson, S. R. Townsend, T. Van Der Poll, J. L. Vincent, W. J. Wiersinga, J. L. Zimmerman and R. P. Dellinger, "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016," *Intensive Care Medicine*, vol. 43, no. 3, pp. 304-377, 2017.
- [137] M. M. Levy, W. L. Macias, J. L. Vincent, J. A. Russell, E. Silva, B. Trzaskoma and M. D. Williams, "Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis," *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 10, pp. 2194-2201, 2005.
- [138] X. W. Wang, A. Karki, X. J. Zhao, X. Y. Xiang and Z. Q. Lu, "High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study," *Journal of Cardiothoracic Surgery*, vol. 9, p. 7, 2014.
- [139] U. Andersson and K. J. Tracey, "HMGB1 in sepsis," *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 35, no. 9, pp. 577-84, 2003.
- [140] H. Wang, M. F. Ward and A. E. Sama, "Targeting HMGB1 in the treatment of sepsis," *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 18, no. 3, pp. 257-68, 2014.
- [141] L. Zandarashvili, D. Sahu, K. Lee, Y. S. Lee, P. Singh, K. Rajarathnam and J. Iwahara, "Real-time Kinetics of High-mobility Group Box 1 (HMGB1) Oxidation in Extracellular Fluids Studied by in Situ Protein NMR Spectroscopy," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 288, no. 17, pp. 11621-11627, 2013.
- [142] D. A. Abdulahad, J. Westra, J. Bijzet, S. Dolff, M. C. Van Dijk, P. C. Limburg, C. G. Kallenberg and M. Bijl, "Urine levels of HMGB1 in Systemic Lupus Erythematosus



- patients with and without renal manifestations," *Arthritis Research and Therapy*, vol. 14, no. 4, p. R184, 2012.
- [143] T. T. Ma, H. Wang, C. Wang, D. Y. Chang, M. H. Zhao and M. Chen, "Urinary levels of high mobility group box-1 are associated with disease activity in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis," *Plos One*, vol. 10, no. 4, p. e0123586, 2015.
- [144] S. Zheng, Y. Pan, C. Wang, Y. Liu, M. Shi and G. Ding, "HMGB1 Turns Renal Tubular Epithelial Cells into Inflammatory Promoters by Interacting with TLR4 During Sepsis," *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 36, no. 1, pp. 9-19, 2016.
- [145] F. Hawchar, I. Laszlo, N. Oveges, D. Trasy, Z. Ondrik and Z. Molnar, "Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study," *Journal of Critical Care*, vol. 49, pp. 172-178, 2019.
- [146] R. Pool, H. Gomez and J. A. Kellum, "Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis," *Critical Care Clinics*, vol. 34, no. 1, pp. 63-+, 2018.
- [147] K. Singbartl, C. L. Formeck and J. A. Kellum, "Kidney-Immune System Crosstalk in AKI," *Seminars in Nephrology*, vol. 39, no. 1, pp. 96-106, 2019.
- [148] J. A. Kellum, L. S. Chawla, C. Keener, K. Singbartl, P. M. Palevsky, F. L. Pike, D. M. Yealy, D. T. Huang and D. C. Angus, "The Effects of Alternative Resuscitation Strategies on Acute Kidney Injury in Patients with Septic Shock," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 193, no. 3, pp. 281-287, 2016.
- [149] H. R. Chua, W. K. Wong, V. H. Ong, D. Agrawal, A. Vathsala, H. M. Tay and A. Mukhopadhyay, "Extended Mortality and Chronic Kidney Disease After Septic Acute Kidney Injury," *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 35, no. 6, pp. 527-535, 2020.
- [150] F. L. Ferreira, D. P. Bota, A. Bross, C. Melot and J. L. Vincent, "Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients," *Journal of the American Medical Association*, vol. 286, no. 14, pp. 1754-1758, 2001.
- [151] N. Rifai, M. A. Gillette and S. A. Carr, "Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility," *Nature Biotechnology*, vol. 24, no. 8, pp. 971-83, 2006.
- [152] J. Cohen, J. L. Vincent, N. K. Adhikari, F. R. Machado, D. C. Angus, T. Calandra, K. Jaton, S. Giulieri, J. Delaloye, S. Opal, K. Tracey, T. Van Der Poll and E. Pelfrene, "Sepsis: a roadmap for future research," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 15, no. 5, pp. 581-614, 2015.
- [153] A. Zarjou and A. Agarwal, "Sepsis and Acute Kidney Injury," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 22, no. 6, pp. 999-1006, 2011.
- [154] E. Cho, J. H. Lee, H. J. Lim, S. W. Oh, S. K. Jo, W. Y. Cho, H. K. Kim and S. Y. Lee, "Soluble CD25 is increased in patients with sepsis-induced acute kidney injury," *Nephrology*, vol. 19, no. 6, pp. 318-324, 2014.

## 11. Anhang

Tabelle 1: Infektion

	Kontrolle	Intervention	p
Infektionsursprung, Anzahl (%)			0,069
ambulant	0	5 (41,7%)	
nosokom. ICU	6 (42,8%)	3 (25,0%)	
nosokom. Normalstation	7 (50,0%)	4 (33,3%)	
unbek.	1 (7,1%)	0	
Lokalisation der Infektion, Anzahl (%)			
Pneumonie	7 (50%)	5 (41,7%)	0,671
sonstige Atemwegsinfektion	0	0	
thorakales Empyem/Mediastinitis	3 (21,4%)	0	0,088
gastrointestinale Infektion	3 (21,4%)	3 (25,0%)	0,829
primäre Bakteriämie	2 (14,3%)	3 (25,0%)	0,490
Katheterinfektion	0	2 (16,7%)	0,112
chirurgische Wundinfektion	1 (7,1%)	2 (16,7%)	0,449
Knochen- oder Weichteilinfektion	0	1 (8,3%)	0,271
intraabdominelle Infektion	7 (50,0%)	7 (58,3%)	0,671
ZNS-Infektion	0	0	
kardiovaskuläre Infektion	0	0	
Urogenitale Infektion	0	1 (8,3%)	0,271
Organdysfunktion, Anzahl (%)			
Enzephalopathie	12 (85,7%)	9 (75%)	0,792
Thrombozytopenie	9 (64,3%)	7 (58,3%)	0,756
Hypoxämie	11 (78,6%)	12 (100%)	0,088

Hypotension	14 (100%)	11 (91,6%)	0,271
Schock	14 (100%)	11 (91,6%)	0,271
Renale Dysfunktion	14 (100%)	12 (100%)	
Metabolische Azidose	10 (71,4%)	11 (91,6%)	0,192

getestet mit Chi-Quadrat-Test

Tabelle 2: SOFA-Score bei Studieneinschluss, Punkteverteilung

	Kontrolle	Intervention	p
SOFA Punkte Verteilung, Median (IQR)			
Atmung	3 (3-4)	3 (3-4)	0,603
Koagulation	0 (0-1,25)	1,5 (0-2,75)	0,543
Leber	1 (0-2)	1 (0-2)	0,403
Niere	3 (3-3)	3 (3-3)	0,524
Hypotension	4 (4-4)	4 (4-4)	0,345
ZNS	4 (1-4)	4 (3-4)	0,291

getestet mit Chi-Quadrat-Test

Tabelle 3: Blutwerte Albumin, Fibrinogen, aPTT, Quick, Bilirubin

		Kontrolle	Intervention	p
Albumin	Tag0	511,50 (235,5-673,5)	448,50 (291,75-499,75)	0,631
	Tag1	435,00 (354,75-616,5)	389,50 (273,25-665)	0,977
	Tag2	469,00 (261-564)	456,00 (268-573,25)	0,863
	Tag3	519,00 (277-608)	578,00 (391,5-689)	0,603
	Tag4	498,50 (291,75-653)	543,00 (414,5-766)	0,356
	Tag5	514,50 (290,25-565)	492,00 (411,5-827)	0,604

Fibrinogen	Tag0	2,750 (2,60-3,025)	2,700 (2,30-2,80)	0,434
	Tag1	2,850 (2,475-3,525)	2,550 (2,20-3,55)	0,560
	Tag2	2,900 (2,50-3,00)	2,500 (2,275-2,95)	0,173
	Tag3	2,500 (2,30-2,70)	2,800 (2,25-3,20)	0,261
	Tag4	2,600 (2,25-3,00)	2,600 (2,30-2,90)	1,000
	Tag5	2,450 (2,20-2,725)	2,600 (2,25-2,85)	0,400
aPTT	Tag0	51,00 (45,50-54,75)	47,00 (44,00-58,75)	0,781
	Tag1	60,00 (50,75-70,00)	67,00 (53,00-85,00)	0,347
	Tag2	52,00 (45,00-61,00)	58,50 (51,50-74,50)	0,282
	Tag3	48,00 (40,00-57,00)	53,00 (40,50-64,00)	0,941
	Tag4	48,00 (39,50-51,25)	40,00 (37,00-50,50)	0,447
	Tag5	44,00 (38,00-56,75)	38,00 (34,50-50,00)	0,182
Quick	Tag0	59,00 (51,50-69,00)	58,50 (40,25-74,50)	0,820
	Tag1	49,50 (38,00-56,25)	42,00 (31,50-48,75)	0,160
	Tag2	70,00 (44,00-74,00)	55,50 (30,75-64,75)	0,132
	Tag3	71,00 (53,00-79,00)	83,00 (55,50-92,50)	0,656
	Tag4	74,00 (64,75-86,25)	98,00 (74,00-105,5)	0,156
	Tag5	73,50 (61,50-90,25)	93,00 (82,00-100,00)	0,095
Bilirubin	Tag0	1,350 (0,675-2,15)	1,450 (0,50-2,875)	0,940
	Tag1	1,600 (0,825-2,25)	1,150 (0,45-2,45)	0,560
	Tag2	1,700 (0,70-2,30)	1,600 (0,60-3,70)	0,863
	Tag3	2,100 (0,50-3,00)	1,500 (0,60-3,75)	0,941
	Tag4	2,100 (0,95-3,15)	1,400 (0,75-3,80)	0,604
	Tag5	1,750 (1,00-4,625)	1,500 (0,55-3,80)	0,297

getestet mit Mann-Whitney-U

Tabelle 4: Blutwerte (HMGB1, IL-6, PCT)

		Kontrolle	Intervention	p
HMGB1 Urin [ng/ml], Median (IQR)	Tag 0	43,339 (28,588-58,368)	43,906 (23,419-49,446)	0,47
	Tag 1	38,311 (27,895-41,326)	15,045 (13,632-25,106)	0,010
	Tag 2	33,374 (28,796-40,380)	31,150 (19,944-35,235)	0,113
	Tag 3	37,583 (31,332-47,454)	40,802 (27,241-47,299)	1,0
HMGB1 Serum [ng/ml], Median (IQR)	Tag 0	34,813 (26,143-49,215)	33,662 (23,874-42,4668)	0,810
	Tag 1	36,774 (29,156-43,424)	24,562 (20,219-30,122)	0,035
	Tag 2	36,135 (30,681-49,389)	27,147 (21,941-31,985)	0,035
	Tag 3	39,630 (29,723-55,147)	36,626 (31,540-40,391)	0,436
IL-6 [pg/ml], Median (IQR)	Tag 0	28096 (5317,0-87809,8)	21831,5 (6928,0-68746,0)	0,781
	Tag 1	19706,0 (8195,3-105384,0)	2110,0 (1033,0-39257,8)	0,041
	Tag 2	1218,0 (648,0-44390,0)	838,0 (273,7-1496,8)	0,197
	Tag 3	327,7 (226,9-15226)	289,5 (139,6-846,4)	0,295
	Tag 4	218,9 (84,0-1624,0)	281,5 (115,1-543,0)	0,780
	Tag 5	406,7 (98,6-1213,8)	194,7 (78,2-384,9)	0,063
Procalcitonin in [ng/ml], Median (IQR)	Tag 0	10,8 (3,28-33,60)	37,65 (3,85-101,325)	0,297
	Tag 1	15,05 (6,95-56,80)	15,75 (3,73-73,05)	0,820
	Tag 2	11,9 (3,80-39,80)	11,85 (2,00-48,73)	0,654
	Tag 3	8,1 (2,10-26,70)	13,70 (1,50-40,65)	0,766
	Tag 4	4,05 (1,30-9,65)	16,1 (1,20-27,30)	0,497
	Tag 5	2,5 (1,35-9,45)	7,90 (1,15-22,50)	0,400

getestet mit Mann-Whitney-U

## 12. Danksagung

Meine Begeisterung für die Intensivmedizin wurde im Rahmen einer Famulatur während meines Erasmus-Aufenthaltes in Paris geweckt. Als ich kurz darauf die Anästhesie- und Intensivmedizin-Vorlesungen besuchte, war ich mir sicher, dass ich mich gerne genauer mit den oft schwerkranken Intensivpatienten befassen wollen würde. Die Intensivstation M2b des Klinikums rechts der Isar schien dafür ein spannender Ort zu sein, die Kooperation mit dem chirurgischen Labor von Herrn Prof. Janssen setzte dem Projekt das i-Tüpfelchen drauf. Die vorliegende Dissertation wurde dann in der Zeit von Juli 2016 bis Juli 2021 an der Technischen Universität München erstellt.

An erster Stelle möchte ich meinen „Doktor-Eltern“, meinem Doktorvater Prof. Janssen sowie meiner Betreuerin Dr. Kapfer, danken: Für die Bereitstellung dieses spannenden Themas, für die exzellente Betreuung, für die vielen Tipps und Ratschläge und für die immer konstruktive Kritik. Ihre stets offenen Türen und immerwährende Herzlichkeit gaben mir die notwendige Sicherheit für die Fertigstellung dieser Arbeit.

Dem pflegerischen und ärztlichen Personal der Intensivstation M2b, allen voran Dr. Ralph Bogdanski und Dr. Markus Heim, danke ich für Ihre klinische Unterstützung, insbesondere bei der Gewinnung von Patientenproben und -daten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Arbeitsgruppe mit Andreas, Markus, Andrea, Fabian, Christoph und Johannes für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Ganz besonders möchte ich Anja Conrad und Widya Johannes für ihre unglaubliche Geduld und Hilfsbereitschaft danken.

Der größte Dank gilt meinen Freunden, allen voran Maja Kovacevic für das sorgfältige Korrekturlesen, und meiner Familie: Meine Eltern und meine Schwester standen mir während meiner gesamten Ausbildung unaufhörlich mit Rat und Tat zur Seite. Ich danke Euch für Eure, so manches Mal auch drängenden, aber immer liebevollsten Nachfragen, Eure Aufmunterungen, Eure Zuversicht und Eure uneingeschränkte Unterstützung während der gesamten Zeit!