



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 658 376 A5

⑤ Int. Cl. 4: A 61 B 5/14

// C 12 Q 1/00, A 61 M 1/36

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

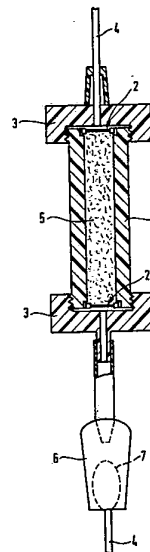
⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑲ Gesuchsnummer: 4058/85</p> <p>⑥ Teilgesuch von: 9827/78</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 20.09.1978</p> <p>③① Priorität(en): 16.06.1978 DE 2826416</p> <p>⑲④ Patent erteilt: 14.11.1986</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 14.11.1986</p>	<p>⑲③ Inhaber: Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim-Waldhof (DE)</p> <p>⑲⑦ Erfinder: Keller, Franz, Dr. med., Würzburg (DE) Hennemann, Hans, Dr. med., Würzburg (DE)</p> <p>⑲④ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
--	--

⑤④ **Vorrichtung zum Nachweis von Erregern im Blut.**

⑤⑦ Eine geeignete Vorrichtung zum Nachweis von Erregern im Blut enthält eine an beiden Seiten offene Säule (1). Die Säule enthält ein biocompatibles Adsorbens (5), das die Erreger selektiv bindet. In der Säule wird das Adsorbens (5) durch Filter (2) mit übergestülptem Deckel (3) zusammengehalten. Die Deckel weisen Öffnungen mit Anschluss für Blut-zuführende und Blut-abführende Schlauchleitungen (4) auf.

Mit dieser Vorrichtung können Erreger im Blut in Anwesenheit eines gerinnungshemmenden Mittels durch mikrobiologische, virologische oder elektronenmikroskopische Methoden nachgewiesen werden, indem man das Adsorbens durch Leiten von Blut extrakorporal in der Vorrichtung mit den Erregern belädt und die Erreger dann nachweist.



PATENTANSPRÜCHE

1. Vorrichtung zum Nachweis von Erregern im Blut, gekennzeichnet durch eine an beiden Seiten offene, ein biocompatibles, die Erreger selektiv bindendes Adsorbens (5) enthaltende Säule (1), in der das Adsorbens (5) durch Filter (2) mit übergestülptem Deckel (3) zusammengehalten wird, wobei die Deckel (3) Öffnungen mit Anschluss für Blut-zuführende und Blut-abführende Schlauchleitungen (4) aufweisen.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1 zum Nachweis von Bakterien, Pilzen oder Viren.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Adsorbens in Form von Granulaten, Platten oder Folien vorliegt.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Deckel (3) auf die Säule aufschraubbar sind.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutabfluss mit einem Transfusionsbesteck (6) und Filter (7) versehen ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem inerten Kunststoff, z.B. Teflon, besteht.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Säule einen Durchmesser von 1 bis 3 cm und eine Höhe von 2 bis 10 cm aufweist.

Septische Komplikationen stehen heute mit an der Spitze der Todesursachen von Patienten, die wegen einer anderweitigen schweren Erkrankung auf Intensivstationen liegen. Ursachen sind die geschwächte Infektabwehr durch die Grundkrankheit und die nicht völlig zu verhindernde Verschleppung von Krankheitserregern anderer Patienten.

Heute geben uns über 60 Antibiotica aus 13 verschiedenen Präparatengruppen die Möglichkeit in die Hand, einen nachgewiesenen Keim gezielt anzugehen. Eine frühzeitige Diagnose und damit eine verbesserte Therapiemöglichkeit kann die Überlebenschance von Patienten mit bakteriellem oder mykotischem Systembefall entscheidend verbessern.

Die Diagnose einer Sepsis ergibt sich aus dem klinischen Bild (Fieber, Schüttelfrost, Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild, Verbrauchskoagulopathie, u. U. septischer Schock und andere, nicht obligate Zeichen) und aus dem kulturellen Keimnachweis im Blut des Patienten. Bei positivem Keimnachweis ergibt das Antibiogramm zugleich wichtige Anhaltspunkte für die wirkungsvollste antibiotische oder antimykotische Therapie. Die heute gebräuchlichen bakteriologischen Nachweisverfahren stellen im wesentlichen nur technische Varianten der um die Jahrhundertwende entwickelten Blutkulturtechniken dar. Durch die Einführung der Liquoidvenüle und der Blutkulturflasche mit vorgefertigtem Nährboden wurde eine relative Optimierung der klassischen Verfahren erreicht. Für klinische Belange ist die Ausbeute aber auch mit diesen Verfahren noch nicht zufriedenstellend. Die bisherigen Verbesserungen der Blutkulturverfahren beschränkten sich auf die Entwicklung empfindlicherer bakteriologischer Nachweisthechniken. Das gilt sowohl für die radiometrische Messung von markiertem CO₂ als auch für die Membranfiltermethode und ihre Weiterentwicklung.

Die Chance, mit der herkömmlichen Blutentnahmetechnik zu Kulturzwecken den Erreger zu identifizieren, ist mit nur 30% aller klinisch sicheren Fälle erschreckend gering. Diese niedrige Trefferquote könnte nach heutigem Wissen zwei Ursachen haben:

1. Ein septischer Streuherd gibt die Erreger nicht kontinuierlich, sondern schubweise in die Blutbahn ab. Der ideale Zeitpunkt, den Erreger aus der Blutbahn zu erhalten, liegt schon vor dem Beginn der klinischen Symptome, wie Fieber und Schüttelfrost.

2. Ein grosser Teil der Patienten ist bereits mit Antibiotika vorbehandelt. Diese Antibiotika gelangen unweigerlich zusammen mit den Erregern ins Kulturmedium und unterdrücken das Keimwachstum. Die Blutkultur wird fälschlicherweise negativ.

Dies bedeutet, dass man in 70% der Fälle von klinisch sicherer Sepsis gegen einen unbekanntten Erreger kämpft, meistens auch, ohne zu wissen, ob es sich um eine bakterielle Sepsis oder um eine Pilzsepsis handelt. Die Wahl des richtigen Antibiotikums oder antimykotikums wird damit zur Glückssache.

Seit Jahren wird versucht, diese diagnostische Lücke zu schliessen. Neue Methoden wurden entwickelt, die schneller und sicherer als die klassischen Verfahren den Erregernachweis im Blut liefern sollten. Aber auch diesen neuen Verfahren sind drei entscheidende Nachteile erhalten geblieben. Noch immer muss die Blutprobe genau zum Zeitpunkt des Einschwemmens von Mikroorganismen in die Zirkulation entnommen werden, im Idealfall also, bevor der Patient mit einem Temperaturanstieg reagiert. Ausserdem gelangt immer nur ein kleines Aliquot aus dem grossen Blutreservoir zur Untersuchung. Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten werden schliesslich Antibiotikaresten mit in die Kultur gebracht und bewirken dort eine Hemmung des Keimwachstums.

Es war daher erwünscht, ein Diagnoseverfahren zu entwickeln, welches die erwähnten Nachteile nicht aufweist und es ermöglicht, Krankheitserreger, die zu einem unbekanntten Zeitpunkt in den Kreislauf des Patienten eindringen, zu diagnostischen Zwecken zu isolieren, gegebenenfalls von anhaftenden Antibiotikaresten zu befreien und mit möglichst geringem Arbeitsaufwand zu bestimmen.

Es wurde nun gefunden, dass man Erreger, wie Bakterien, Pilze und Viren, im Blut in Anwesenheit eines gerinnungshemmenden Mittels durch mikrobiologische virologische oder elektronenmikroskopische Methoden nachweisen kann, wenn man ein die Erreger selektiv bindendes biocompatibles Adsorbens durch Überleiten von Blut extrakorporal in einem an den Blutkreislauf angeschlossenen Kreislauf mit den Erregern belädt. Unter mikrobiologischen Methoden werden beispielsweise bakteriologische oder mykologische Methoden verstanden.

Das diesem Vorgehen zugrunde liegende Prinzip der Hämo-perfusion wird seit längerem angewendet zur Behandlung schwerer Intoxikationen, z. B. Schlafmittelvergiftungen. Es handelt sich bei diesem Verfahren um die Abtrennung von Pharmaka aus dem Blut durch Adsorption an Kohle, also eine rein therapeutische Behandlung.

Es war überraschend, dass nunmehr ein diagnostisches Verfahren zur Verfügung gestellt werden kann, welches den Nachweis infektiöser Partikel, d. h. Mikroorganismen wie Bakterien und Pilze sowie Viren ermöglicht, ohne dass sich signifikante Veränderungen der natürlichen Blutbestandteile, wie z. B. Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, ergeben.

Die Erfindung bezieht sich nun auf eine Vorrichtung zum Nachweis von Erregern, wie Bakterien, Pilzen und Viren, im Blut, die gekennzeichnet ist durch eine an beiden Seiten offene, ein biocompatibles, die Erreger selektiv bindendes Adsorbens enthaltende Säule, in der das Adsorbens durch Filter mit übergestülptem Deckel zusammengehalten wird, wobei die Deckel Öffnungen mit Anschluss für Blut-zuführende und Blut-abführende Schlauchleitungen aufweisen. Mit Hil-

fe dieser Vorrichtung können die Erreger in einem extrakorporalen Kreislauf des Blutes durch selektive Adsorption an das biocompatible Adsorbens abgetrennt und durch mikrobiologische, virologische oder mikroskopische Methoden nachgewiesen werden.

Als Adsorbentien eignen sich vorzugsweise biocompatible, d. h. vor allem Blut-verträgliche, also hämocompatible, die Erreger selektiv bindende Polymere, wobei diese als Adsorbens per se eingesetzt werden, aber auch auf einen porösen Träger aufgetragen werden können, d. h. alle in Frage kommenden Polymere können ausser als Schichtbildner auch als «bead-material» dienen, sofern sie genügend porös sind oder gemacht werden können.

Als Polymere können beispielsweise Polyacrylate oder Polymethacrylate, wie z. B. Polyhydroxyäthylmethacrylat (Poly-HEMA) verwendet werden. Als weitere Polymere seien Adsorberharze, wie Amberlite XAD II, Celluloseacetat, Kollodium und Nylon genannt. Als Träger der Schichtbildner können beispielsweise poröse Materialien wie Glas, keramische Materialien, z. B. Ton, Metalloxide wie Aluminiumoxid, Titanoxid, Zirkonoxid, Siliciumoxid oder Aktivkohle verwendet werden.

Es hat sich insbesondere acrylhydrogelbeschichtete Pflanzenkohle (Haemocol®[®], Smith & Nephew, England) bewährt. Der Anteil des Beschichtungsmittels beträgt gewöhnlich 0,5–10%, vorzugsweise 2% des Gesamtgewichts des Adsorbens. Das Verfahren der Beschichtung ist dem Fachmann geläufig und bedarf keiner näheren Erläuterung.

Weiterhin kann als Adsorbens mit aufgedampfter Kohle beschichtetes, poröses Material, wie beispielsweise Glas, verwendet werden. Es eignet sich auch poröses Glas, welches biocompatibel gemacht wird durch Kupplung mit Heparin und/oder Albumin, welches antithrombogen wirkt. Für die Bindung von Heparin kann z. B. die Verknüpfung mittels eines wasserlöslichen Carbodiimids herangezogen werden. Als Glas eignet sich z. B. das sog. «Controlled bor glass» (Hersteller Corning Glass und Electronucleonics).

Die Adsorbentien können ausser in Form kleiner Partikel oder Granulen z. B. auch in Form von Platten oder Folien vorliegen, die in die Hämoperfusionskammer eingelegt werden und leicht entnommen und bequem in den Nährboden oder die Nährlösung eingebracht werden können.

Die Bestimmung der Erreger erfolgt vorzugsweise im adsorbierten Zustand. Hierin liegt ein wesentlicher Vorteil, weil das Adsorbens mit den daran gebundenen Erregern direkt in das Nährmedium eingebracht werden kann. Es können die an sich bekannten mikrobiologischen, virologischen oder elektronenmikroskopischen Methoden herangezogen werden.

Hierzu wird z. B. das mit den Erregern angereicherte Adsorbens im Fall von Bakterien und Pilzen folgendermassen angezüchtet: Mit einer in einem geeigneten Nährmedium sterilen Pinzette werden ca. 20–30 Adsorbens-Partikel möglichst schonend in die Oberfläche des Nährbodens eingedrückt. Gleichzeitig können flüssige Nährmedien mit einigen Partikeln beschickt werden. Die Bebrütung erfolgt bei 37 °C. Die weitere Identifizierung erfolgt mit den üblichen Routinemethoden der Bakteriologie und Mykologie. Im Fall von Viren erfolgt eine Züchtung auf Eikulturen.

Es ist ferner möglich, das Adsorbens mit Puffer zu waschen, mit Alkohol zu entwässern, mit gepuffertem Glutaraldehyd zu behandeln und rasterelektronenmikroskopisch zu untersuchen.

Die Deckel können beispielsweise so beschaffen sein, dass sie auf die Säule aufschraubbar sind. Jedenfalls sind sie leicht und ohne Gefahr der Kontamination abnehmbar zur schnellen und bequemen Entleerung des Inhalts, was sehr wesentlich ist. Der Blutabfluss kann mit einem Transfusions-

besteck mit Filter versehen sein. Als Material der Bestandteile sind inerte, leicht verarbeitbare Kunststoffe, wie z. B. Teflon, besonders geeignet.

Die für rein diagnostische Zwecke bestimmte Vorrichtung hat vorteilhaft geringe Abmessungen. Die Säule weist bevorzugt einen Durchmesser von etwa 1 bis 3 cm und eine Höhe von 2 bis 10 cm auf. Durch das geringe Volumen werden keine der theoretisch an sich möglichen Nebenwirkungen, wie z. B. Blutdruckabfall, Thrombozytopenie, Verlust an Immunglobulinen, Adsorption verabreichter Medikamente oder Hämolyse, ausgelöst.

Insgesamt ist die erfindungsgemässe Vorrichtung von geringem Volumen deshalb klinisch unbedenklich, was einen wesentlichen technischen Fortschritt bedeutet. Sie ist rasch und bequem handhabbar, mit relativ niedrigen Herstellungskosten belastet und kann somit als Wegwerfartikel eingesetzt werden.

Fig. 1 zeigt die erfindungsgemässe Vorrichtung. In Fig. 1 ist die Säule 1 mit dem Adsorbens 5 gefüllt. Das Adsorbens 5 wird in der Säule 1 durch Filter 2 mit überstülptem Deckel 3 zusammengehalten. Die Deckel 3 weisen Öffnungen mit Anschluss für Blut-zuführende und Blut-abführende Schlauchleitungen 4 auf. Der Blutabfluss ist mit einem Transfusionsbesteck 6 und Filter 7 versehen. Alle Teile sind vorteilhaft aus Teflon gefertigt und damit im Autoklaven bei 130 °C sterilisierbar. Die Vorrichtung wird z. B. mit acrylhydrogelverkapselter Pflanzenkohle gefüllt und nach Durchspülung mit physiologischer Kochsalzlösung bei 130 °C im Autoklaven sterilisiert.

Tierversuche

Zum Vergleich der Effektivität der konventionellen Blutkultur mit einer Kultur aus Perfusionskohle bot sich zunächst der Tierversuch an. Versuchstiere waren 250 bis 300 g schwere Wistar-Ratten. Eine experimentelle Sepsis wurde durch i.v.-Injektion definierter Keimzahlen von *Candida albicans* simuliert. Zugang für die Hämoperfusion waren PVC-Schläuche in den Iliacalgefässen. Sie wurden in Äthernarkose platziert. Die weitere Untersuchung erfolgte am wachen Tier im Restriktionskäfig.

Mit einer Flussgeschwindigkeit von 1 bis 2 ml/min wurde das Blut der Ratte über eine Rollenpumpe aus der Arterie über die Kohlekapsel zurück in die Vene befördert. In der Kapsel befanden sich 3 g acrylhydrogelbeschichteter Pflanzenkohle (Haemocol®[®], Fa. Smith & Nephew, England), das restliche Blutfüllvolumen des Systems betrug 3 ml. Zu Versuchsbeginn wurde das System mit Frischblut von einem Spendertier gefüllt. Zu Beginn der Perfusion wurde mit 100 IE Heparin antikoaguliert, die später notwendige Heparinisierung richtete sich nach der Lee-White-Gerinnungszeit. 60 min nach i.v.-Injektion von 1 ml der *Candida*-Suspension wurde zunächst eine arterielle Blutkultur entnommen, im Anschluss daran die Perfusion für die Dauer einer Stunde begonnen. Nach Abschluss der Hämoperfusion wurde die Aktivkohle unter sterilen Kautelen mit Ringerlösung gewaschen. Ein Teil der Kohlepartikel gelangte zum Kulturversuch, der andere Teil nach Fixierung mit Glutaraldehyd-Sörensen-Puffer zur rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung.

Kulturelle Diagnostik

Die bakteriologische Verarbeitung der Perfusionskohle aus den Tierversuchen erfolgte derart, dass sofort nach Abschluss des Tierversuches die Perfusionskohle unter sterilen Kautelen entnommen und bakteriologisch aufgearbeitet wurde.

Mit der sterilen Pinzette wurden pro Platte ca. 20 Kohlepartikel auf die festen Nährmedien verteilt und leicht in die

Oberfläche eingedrückt. Als Nährboden wurde für die Originalkulturen Saboraud-Maltose-Agar und für die Anreicherungen Saboraud-Nährmedium flüssig eingesetzt. Als Kontrollen zur Erkennung etwaiger Verunreinigungen wurden gleichzeitig Blutagarplatten und Mac Conkey-Nährböden mitgeführt. Gussplatten wurden durch Übergießen von etwa 20 über die Petrischale verteilten Kohlepartikeln mit verflüssigtem Agarmedium angefertigt.

Am 2., 4. und 8. Tag wurde aus den flüssigen Anreicherungen (Thioglykolat, Traubenzuckerbouillon) Material auf die gleichen Nährböden in fester Form überimpft, wie sie für die Originalkulturen eingesetzt wurden.

Präparationstechnik für die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung

Die Kohlepartikel wurden nach Entnahme aus der Patrone in 2- bis 3-%igem, auf pH 7,2, gepuffertem Glutaraldehyd 24 Stunden lang fixiert.

Das fixierte Material wurde anschliessend in mehrfach zu wechselnder Pufferlösung gewaschen und in einer aufsteigenden Reihe von Alkohol entwässert. Aus dem reinen Alkohol wurden die Präparate in mindestens 4 Stufen in Frigen 11 übergeführt (Alkohol/Frigen: 2/1, 1/1, 1/2, reines Frigen) und in einem Druckgefäss nach der Kritischen-Punkt-Methode konserviert. Nach Aufbringen der Kohlepartikel auf die Probenhalter des Raster-Elektronenmikroskops wurde eine elektrisch leitende Schicht mittels einer Sputteranlage aufgebracht. Die Untersuchung erfolgte mit dem Stereoscan Mark II A der Firma Cambridge Ltd., England.

Mit der diagnostischen Hämoperfusion wird im Gegensatz zu den vorher diskutierten Techniken eine Optimierung des Untersuchungsmaterials angestrebt. Man bleibt hierbei über einen längeren Zeitraum in den Kreislauf eingeschaltet, so dass der Erreger nach dem Ausschwemmen durch diese «Falle» der Kohlekapsel abgefangen werden muss.

Die mit der diagnostischen Hämoperfusion durchgeführten Versuche an der Ratte weisen auf eine grössere Empfindlichkeit der Perfusionsmethode gegenüber der Liquoidvenüle hin. Ergänzende Experimente mit grampositiven und gramnegativen Keimen sprechen dafür, dass diese Aussage auch für Bakterien gilt. Die überlegene Nachweisempfindlichkeit dokumentiert sich bei einer Infektionsdosis von 10^5 bis 10^7 Keimen pro Tier durch positive Hämoperfusionskulturen bei überwiegend negativen Liquoidvenülen. Bei den Liquoidvenülen trat in 2 Fällen ein Wachstum zu einem vergleichsweise späteren Zeitpunkt auf. In einem Fall blieben die Kulturen der Kohle und der Liquoidvenüle negativ.

Hervorzuheben ist, dass die Keime bei der Hämoperfusionsmethode in der Regel direkt und nicht auf dem Umweg über eine flüssige Anreicherung gezüchtet wurden. Die bakteriologische Aufarbeitung der Kohlepartikel zur Anzucht ist einfach und jedem bakteriologischen Routinelabor zumutbar.

Die Stabilität der Bindung von Keimen an die Kohleoberfläche eröffnet die Möglichkeit einer Trennung von Keimen und anhaftenden Antibiotikaresten durch einen einfachen Waschvorgang.

Durchführung des Verfahrens beim Menschen

Eine Teflonkapsel wird mit 2% acrylhydrogelbeschichteter Aktivkohle (Smith & Nephew, England) gefüllt, im Autoklaven sterilisiert und in einem extrakorporalen Kreislauf mit dem Patienten verbunden. Der Anschluss der Kapsel an den Patienten erfolgt in der Regel durch unilaterale Punktion von Arteria femoralis und Vena femoralis gemäss der Seldinger-Technik. Das Blut durchströmt die Kapsel von oben nach unten. Es ist nicht notwendig, in das System eine Blutpumpe einzuschalten. Als zusätzliche Sicherung vor Luft- oder Partikelembolien dient das kommerzielle Trans-

fusionsbesteck im venösen Rücklauf. Um eine Thrombosierung im extrakorporalen Kreislauf zu verhindern, werden vor Perfusionsbeginn 5000 IE Heparin i.v. injiziert. Soll länger als 60 min perfundiert werden, sind weitere Heparin-gaben unter Kontrolle der Lee-White-Gerinnungszeit erforderlich. Nach beliebig langer Kontaktzeit mit dem strömenden Blut des Patienten wird der extrakorporale Kreislauf wieder unterbrochen. Die Aktivkohle kann dann durch Waschen mit einer sterilen Elektrolytlösung von anhaftenden Antibiotikaresten befreit werden, bevor sie mitsamt den ebenfalls haftenden Erregern in ein Nährmedium gegeben wird. In diesem Medium gelingt es dann, wie oben beschrieben, die Keime zu identifizieren und ihre Empfindlichkeit auf verschiedene Antibiotika und Antimykotika zu testen. Aus dieser Testung ergeben sich harte Daten, welches Präparat den Patienten vermutlich am Leben erhalten kann.

Zur technischen Durchführung der diagnostischen Hämoperfusion gibt es – je nach dem klinischen Zustand des Patienten – zwei Alternativen. Patienten mit Sepsis entwickeln sehr häufig als Zweitkrankheit ein akutes Nierenversagen. Wenn der Patient wegen des Nierenversagens sowieso mit der Hämodialyse behandelt werden muss, genügt es, die Kapsel einfach ins Schlauchsystem der Dialyse miteinschalten, und zwar in den arteriellen Schenkel, jedoch erst nach der Blutpumpe. Je nach Umfluss ist damit automatisch ein Kontakt der Kohle mit 100 bis 200 ml Blut pro Minute gewährleistet.

Beim nierengesunden Patienten mit Sepsis hat sich ein anderes Vorgehen bewährt. Die Kohlekapsel wird zunächst durch Perfusion mit einer Heparin-Kochsalzlösung (1000 IE auf 1000 ml) von Luftblasen befreit. Nächster Schritt ist die Punktion je einer Arterie und einer Vene des Patienten mit Kunststoffkanülen, deren Mindestlumen 1,4 mm betragen sollte. Es wird nach der Seldinger-Technik verfahren. Dann wird die arterielle Punktionskanüle mit dem oberen Ende der Kapsel verbunden, die venöse Kanüle über ein Transfusionsbesteck mit dem unteren Ende. Nach Öffnen der Klemmen werden noch einmal 5000 IE Heparin ins System injiziert, um eine Gerinnung zu vermeiden. Die Perfusion des Systems erfolgt jetzt druckpassiv, d.h. ohne Zwischenschalten einer Pumpe, aus der Differenz zwischen arteriellem und venösem Druck. Die optimale Dauer der diagnostischen Hämoperfusion liegt bei etwa 60 min. Der durchschnittliche Umfluss bei der hier geschilderten druckpassiven Perfusion liegt bei 30 ml/min.

Somit lassen sich insgesamt folgende Vorteile der Hämoperfusionsmethode gegenüber den herkömmlichen Verfahren definieren.

Die Hämoperfusion zeichnet sich gegenüber der herkömmlichen Blutkulturtechnik durch eine grössere Nachweisempfindlichkeit aus. Zudem bietet sie den Vorteil, dass Kultursergebnisse und damit die Antibiotogramme der Resistenztestung früher vorliegen. Durch einen Spülvorgang nach der Hämoperfusion kann verhindert werden, dass Antibiotikareste mit in die Kultur gelangen.

Ein Hauptvorteil besteht jedoch in der Möglichkeit einer länger dauernden Präsenz im Kreislauf des Menschen. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, den Zeitpunkt einer Keimeinschwemmung nicht zu verpassen.

Bei herkömmlichen Blutkulturen ist nachteilig, dass sie in der Regel mehrfach wiederholt werden müssen. Die Gefässzugänge, die bei der Hämoperfusion erforderlich sind, sind oft aus anderer Indikation bereits geschaffen (Dialyse, Herzschirurgie, arterielles Druckmonitoring usw.). In diesen Situationen genügt es, die Kapsel mit den vorgegebenen Anschlüssen zu verbinden. Besonders während einer Dialysebehandlung ist die Einschaltung der Kapsel ins arterielle System ohne Probleme.

Die bei der therapeutischen Hämoperfusion von Vergiftungen beschriebenen Nebenwirkungen sind bei der diagnostischen Perfusion durch das verkleinerte Volumen der Perfusionskapsel vernachlässigbar gering. Bei 7 Patienten ergaben Kontrollen von Hämoglobin, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytencount sowie LDH-Aktivität im Serum vor und nach diagnostischer Perfusion keine signifikanten Veränderungen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Zusammenfassend bietet die erfindungsgemäße neue Vorrichtung dem Kliniker eine Bereicherung seiner diagnostischen Möglichkeiten beim Verdacht auf Septikämie. Der Patient wird durch die Diagnostik nicht gefährdet. Die Trefferchance für ein positiveres Ergebnis ist höher als bei den bisher bekannten Verfahren. Zudem ist im Falle eines positiven Kulturbefundes sowohl die Keimidentifizierung als auch das Antibiogramm früher als bisher zu erwarten.

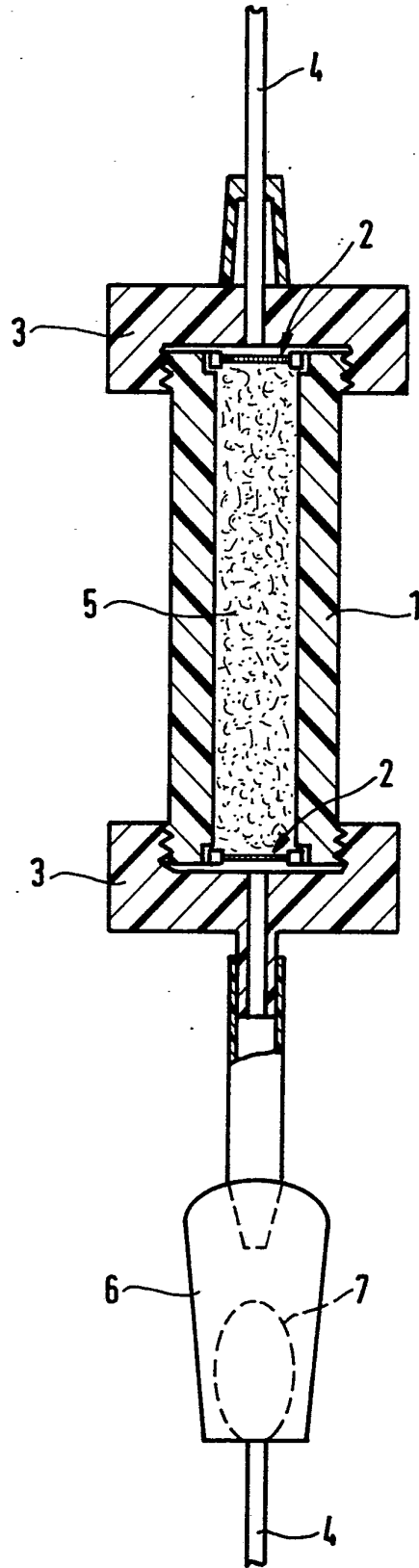


FIG. 1