

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVMEDIZIN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. D. A. REUTER

FALLBEOBACHTUNG UND COMPASSIONATE USE: ANWENDUNG EINER
EXTRAKORPORALEN THERAPIE MIT DEM CYTOSORB-ADSORBER ZUR
REDUKTION EINER POSTOPERATIVEN HYPERINFLAMMATION UND SIRS
(SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROM) NACH HERZCHIRURGISCHEN
EINGRIFFEN UNTER VERWENDUNG DER HERZLUNGENMASCHINE

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN (DR. MED.)

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

LUKAS LANGNER | GEBOREN AM 13.05.1990 IN BERLIN

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004324

ERSTGUTACHTER: PROF. DR. MED. MARTIN SAUER

EINRICHTUNG: KLINIK FÜR INTENSIV- UND RETTUNGSMEDIZIN, KLINIKUM MAGDEBURG

ZWEITGUTACHTER: PD DR. MED. HERKO GRUBITZSCH

EINRICHTUNG: UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KARDIOVASKULÄRE CHIRURGIE, CHARITÉ BERLIN

DRITTGUTACHTER: UNIV.-PROF. DR. MED. KLAUS HAHNENKAMP

EINRICHTUNG: KLINIK ANÄSTHESIE, INTENSIV-, NOTFALL- UND SCHMERZMEDIZIN, UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GREIFSWALD

DATUM DER EINREICHUNG: 01.02.2021, BERLIN

DATUM DER VERTEIDIGUNG: 24.05.2023, ROSTOCK

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
1.1	DIE HERZLUNGENMASCHINE (HLM).....	1
1.2	KOMPLIKATIONEN DER HERZLUNGENMASCHINE	8
1.3	DAS POSTOPERATIVE HYPERINFLAMMATIONSSYNDROM	14
1.4.	THERAPIEANSÄTZE DES SIRS NACH HLM	17
II.	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	23
III.	MATERIAL UND METHODEN	24
3.1	STUDIENDESIGN	24
3.1.1	STUDIEN-TEILNEHMER	24
3.1.2	ABLAUF.....	25
3.1.3	CYTOSORB-BEHANDLUNG	28
3.2	STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
IV.	ERGEBNISSE	31
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK.....	31
4.2	ÜBERLEBEN	34
4.3	VERTRÄGLICHKEIT	35
4.4	AUFTRETEN UND SCHWEREGRAD VON ORGANVERSAGEN	37
4.5	NEBENZIELKRITERIEN	40
V.	DISKUSSION	50
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	57
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	59
VIII.	THESEN	67
IX.	ANHANG	69
9.1	WERTEANHANG.....	69
9.2.	SCORES UND GRENZWERTE.....	71
X.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	74
XI.	DANKSAGUNG.....	75
XII.	LEBENS- LAUF	76

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: SCHEMA ZUM AUFBAU UND FUNKTION DER HLM NACH GRAVLEE ² 3

ABBILDUNG 2: PATHOPHYSIOLOGIE DES REPERFUSIONSSYNDROMS NACH FRANK ET AL. ¹¹ 9

ABBILDUNG 3: BEZIEHUNG ZWISCHEN DEM SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROM (SIRS), DER SEPSIS UND DER INFEKTION NACH DEM ACCP/SCCM KONSENSUS KOMITEE ⁴⁴ ... 14

ABBILDUNG 4: CYTOSORB-ADSORBER NACH DER CYTOSORBENTS™ EUROPE GMBH ¹⁰³ 21

ABBILDUNG 5: KONTINUIERLICHE VENO-VENÖSE HÄMODIAFILTRATION (CVVHDF) UND HÄMOPERFUSION (HP) UNTER VERWENDUNG DES „MULTIFILTRATE“-SYSTEMS NACH FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH ¹²² , ★ : CYTOSORB-ADSORBER 29

ABBILDUNG 6: ÜBERLEBEN DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IN EINER KAPLAN-MEIER-KURVE 34

ABBILDUNG 7: MEDIANER SOFA-SCORE IM VERLAUF DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE 37

ABBILDUNG 8: MEDIANE NORADRENALINHÖCHSTDOSIS DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF 39

ABBILDUNG 9: MEDIANE DOBUTAMINDOSIS DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF 40

ABBILDUNG 10: MEDIANER LAKTATWERT DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF 44

ABBILDUNG 11: MEDIANE KREATININWERTE DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF 45

ABBILDUNG 12: MEDIANES RELATIVES AKI-RISIKO DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF 45

ABBILDUNG 13: MEDIANE BILIRUBINWERTE DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF 46

ABBILDUNG 14: MEDIANE PDR IN %/MIN DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF 47

ABBILDUNG 15: MEDIANER HI (HERZINDEX) DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF 48

ABBILDUNG 16: MEDIANER ELWI DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF .. 48

ABBILDUNG 17: MEDIANER ITBVI DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF .. 49

ABBILDUNG 18: MEDIANER SVRI DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF .. 49

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: GEGENÜBERSTELLUNG VON ROLLERPUMPEN UND ZENTRIFUGALPUMPEN NACH GRAVLEE²	5
TABELLE 2: DIAGNOSTIK, BEOBACHTUNGSZEITPUNKTE, ORT DER DIAGNOSTIK IM RAHMEN DER CYTOSORB FALLBEOBACHTUNG	26
TABELLE 3: DAUER DES INTRAOPERATIVEN HLM-EINSATZES UND DER AORTENKLEMMZEIT	31
TABELLE 4: PRÄOPERATIV VORBEKANNTE ERKRANKUNGEN DER UNTERSUCHUNGSGRUPPEN ..	32
TABELLE 5: EINGRIFFE, APACHE-SCORE UND ALTERSVERTEILUNG DER BEIDEN GRUPPEN....	33
TABELLE 6: ÜBERLEBEN DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IM VERGLEICH.....	34
TABELLE 7: ZUSAMMENFASSUNG DER VERTRÄGLICHKEITSPARAMETER IM VERLAUF.....	36
TABELLE 8: ANZAHL DER IM VERLAUF AUFGETRETENEN ORGANVERSAGEN IM GRUPPENVERGLEICH	38
TABELLE 9: MEDIANE ZYTOKINKONZENTRATIONEN DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF	42
TABELLE 10: INFLAMMATORISCHE LABORPARAMETER DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF.....	43

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ACT	activated clotting time
AF	Atemfrequenz
AKI	acute kidney injury (= akute Nierenschädigung)
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALI	acute lung injury (=akutes Lungenversagen)
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation II
APC	aktiviertes Protein C
APO-1	Apoptosis antigen 1
ARF	acute respiratory failure (= akutes Lungenversagen)
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT	Antithrombin
ATP	Adenosintriphosphat
BMFZ	biomedizinisches Forschungszentrum Rostock
C3a	aktivierter Komplementfaktor 3
C4	Komplementfaktor 4
C5a	aktivierter Komplementfaktor 5
CABG	coronary artery bypass graft
CD	Cluster of differentiation
CIP	critical illness polyneuropathy
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase MB
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPB	kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein

CVVHDF	kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
DAMP	damage associated molecular patterns
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
EF	Ejektionsfraktion
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
F _i O ₂	Sauerstofffraktion
FFP	Fresh Frozen Plasma
GCS	Glasgow Coma Scale
GI	gastrointestinal
HLM	Herzlungenmaschine
HI	Herzindex
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
I:E-Verhältnis	Inspirations-Expirations-Verhältnis
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICG	Indocyaningrün
IGFBP7	insulin-like growth factor binding protein 7
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
INR	International Normalized Ratio
ISMICS	internationale Gesellschaft für minimalinvasive Kardiochirurgie
ITBVI	intrathorakaler Blutvolumenindex
LDH	Laktatdehydrogenase
MECC	Minimized Extracorporeal Circulation (= minimierte extrakorporale Zirkulation)
mPTP	Mitochondrial Permeability Transition Pore (=mitochondriale Permeabilitätspore)
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B- cells (Transkriptionsfaktor)

NZ	Nebenzielkriterien
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
MAP	Mean Arterial Pressure (= mittlerer arterieller Blutdruck)
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
NO	Stickstoffmonoxid
PCI	perkutane Koronarintervention
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PDR	Plasma disappearance rate (=Plasmaverschwinderate)
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pH	pH-Wert
PiCCO	Pulse Contour Cardiac output
PIRO	Prädisposition, Infektion/Insult, Response = Antwort des Organismus, Organdysfunktion
PIT	perioperative Intensivstation
PMEA	Poly-2-methoxyethylacrylat
PMN	polymorphonukleäre neutrophile Granulozyten
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPSB	Prothrombinkonzentrat
pTT	partielle Thromboplastinzeit
PVC	Polyvinylchlorid
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
Quick	Thromboplastinzeit
rpm	Rotationen pro Minute
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SEC	Senko E-Termal Coating™
SGC	Soluble Guanylate Cyclase (=lösliche Guanylatcyclase)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome

SO ₂	Sauerstoffsättigung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
SVRI	systemischer Widerstandsindex
TF	tissue factor
TIMP-2	tissue inhibitor of metalloproteinase-2
TLR	Toll like receptor
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
tPA	tissue plasminogen activator
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UE	unerwünschtes Ereignis
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter
Z. n.	Zustand nach

I. EINLEITUNG

1.1 DIE HERZLUNGENMASCHINE (HLM)

Die Entwicklung und klinische Verwendung der Herzlungenmaschine (HLM), die die Chirurgie am plerierten Herzen ermöglicht, wird als eine der größten klinischen Fortschritte in der Medizin in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts angesehen. Die HLM hat weitere Fortschritte in der Medizin, wie extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren, mechanische Zirkulationsunterstützungsverfahren, ventrikuläre Unterstützungssysteme oder das künstliche Herz, ermöglicht¹. Mit ähnlichen Worten beschrieben Hessel und Eugene im Jahr 2014 die Bedeutung des Kardiopulmonalen Bypass (CPB) in der Medizin des zwanzigsten Jahrhunderts. Als die Geburtsstunde der HLM wird von Hessel und Eugene der erste klinisch erfolgreiche Einsatz der HLM durch John Gibbon im Jahr 1953 angesehen¹. Seither entwickelte sich die Kardiochirurgie konstant bis zu aktuellen Fortschritten, wie Roboter assistierter Chirurgie und kathetergestützten Verfahren, weiter¹. Trotz der großen technologischen Entwicklungen der vergangenen 50 Jahre vertreten Hessel und Eugene die These, dass die wichtigsten Bestandteile eines HLM-gestützten kardiochirurgischen Eingriffs nach wie vor die Verfügbarkeit eines Membranoxygenators, einer kalten kaliumreichen Kardioplegielösung, einer Pumpe, eines arteriellen Mikrofilters, eines direkten pH-/O₂-Managements, einer Pulsoxymetrie, einer Kapnographie und eines erfahrenen, gut ausgebildeten Operationsteams sind¹.

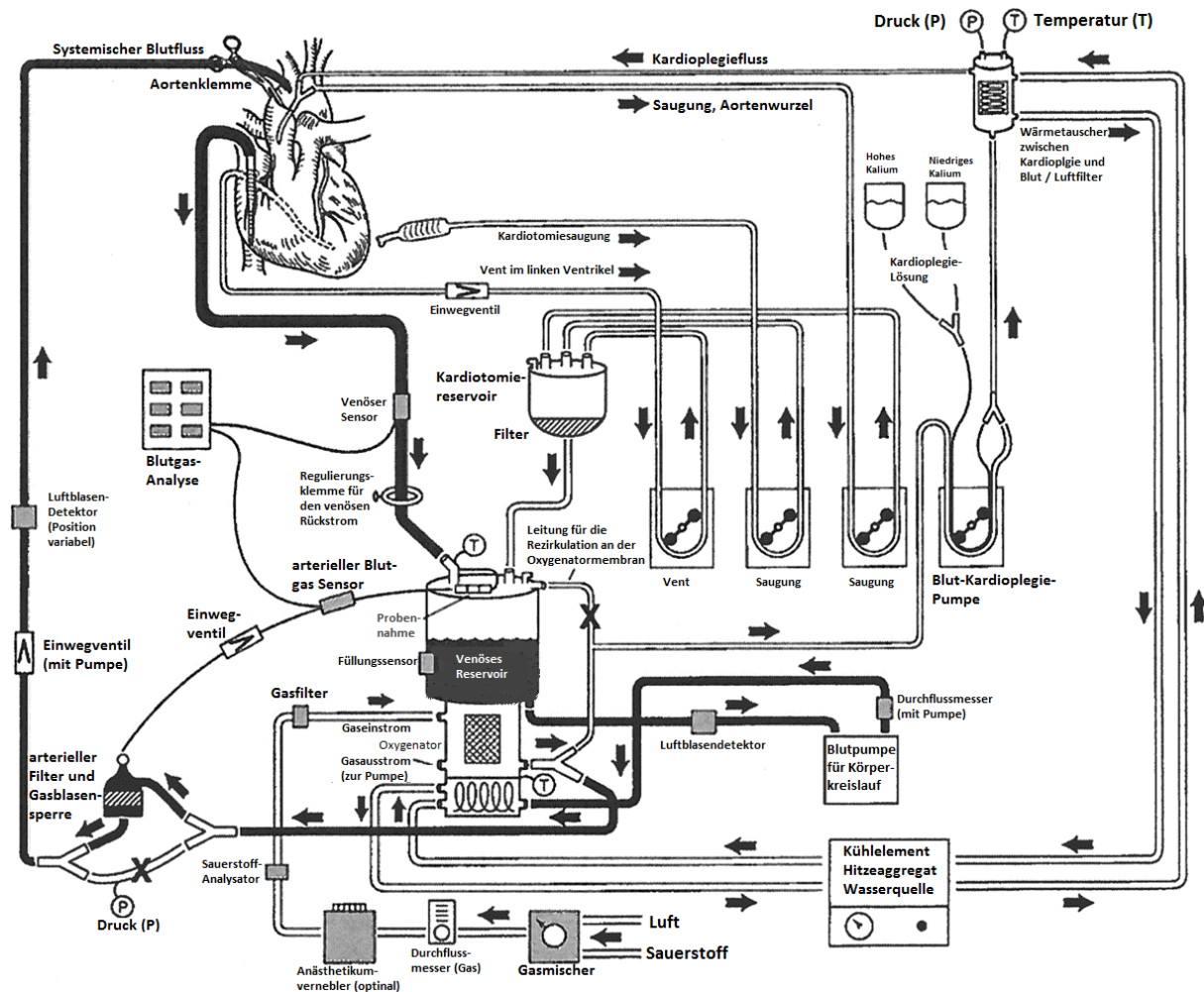
Zur näheren Beschreibung der heutigen Funktionsweise einer HLM ist es von Nutzen, dies anhand einer gebräuchlichen Herzlungenmaschine mit Membranoxygenator zu erläutern (siehe Abbildung 1).

Zum Anschluss einer HLM wird der Patient durch eine Vollnarkose analgosediert und zunächst durch eine mediane Sternotomie das Mediastinum eröffnet. Anschließend kommt es zur Eröffnung des Herzbeutels und Darstellung des rechten Vorhofs und der oberen und unteren Hohlvene. Nun erfolgt die venöse Kanülierung des rechten Vorhofs. Über diesen venösen Zugang wird das venöse Reservoir der Herzlungenmaschine gefüllt, nachdem der Patient unter ACT-Kontrolle (Activated Clotting Time) intravenös heparinisiert wurde. Zusätzlich zu den genannten Kanülen wird in den rechten Ventrikel der sogenannte Vent-Katheter, der aus dem rechten Ventrikel den transmuralen Blutrückstrom dem venösen Reservoir zuführt, und ein Kardiotomiesauger, der das Blut aus den Ventrikeln und dem direkten Operationsfeld in das venöse Reservoir führt, eingebracht. Danach wird die Aorta ascendens präpariert und dort zunächst die Kanüle für den systemischen Blutfluss eingebracht. Durch die venöse Kanülierung im rechten Vorhof und die aortale Kanüle ist nun eine volle Perfusion des Patienten durch die Herzlungenmaschine gewährleistet. Der

Oxygenator ist an dem Gewicht und der Herzleistung des Patienten orientiert und mit Elektrolytlösung und gegebenenfalls mit Heparin vorgefüllt, um einer intramaschinellen Gerinnung und einer zu hohen Viskosität des Blutes vorzubeugen. Dies wird als „priming“ bezeichnet und führt zu einer Hämodilution beim Patienten (siehe Kapitel 1.2). Um im Rahmen einer kardiochirurgischen Operation am nicht-schlagenden Herzen operieren zu können, wird, nachdem der Kreislauf des Patienten gänzlich durch die Herzlungenmaschine übernommen wurde, die Aortenwurzel präpariert, um dort über die Ostien der Koronararterien kaliumreiche Kardioplegielösung in die Koronararterien zu injizieren².

Aufgrund dieser Form der Kanülierung ist nun letztendlich ein großer Kreislauf entstanden, der im venösen Reservoir seinen Anfang und sein Ende hat. Das Blut aus dem venösen Reservoir wird durch einen Membranoxygenator mit Sauerstoff aufgesättigt. Das sauerstoffreiche Blut wird nun dem systemischen Kreislauf zugeführt².

Für Patienten unter HLM-Therapie sind nach wie vor folgende Faktoren essenziell: 1) die intraoperative Kühlung des Patienten je nach operativem Eingriff auf 32 bis 35 °C, bei Aorteneingriffen mit Kreislaufstillstand sogar auf bis zu 18 °C, um den zerebralen und myokardialen Sauerstoffverbrauch zu senken und somit zerebrale sowie myokardiale Ischämien zu vermeiden, 2) die direkte kontinuierliche Kontrolle der Blutgasanalyse (Oxygenierung (pO_2 , SO_2) und Ventilation (pCO_2)), um dem Kardiotechniker die direkte Kontrolle und Korrektur von Laktaterhöhungen, Elektrolyt- und Blutzuckerentgleisungen zu ermöglichen, und 3) der Einsatz von Gasfiltern, die die Weiterleitung von Luftembolien aus der Herzlungenmaschine in den Körperkreislauf reduzieren sollen (siehe Abbildung 1)².



ABILDUNG 1: SCHEMA ZUM AUFBAU UND FUNKTION DER HLM NACH GRAVLEE ²

Bei der weiteren technischen Betrachtung der Herzlungenmaschine müssen die dort verwendeten Pumpen näher beschrieben werden. Diese stellen in der Technologie der Herzlungenmaschine so gesehen den mechanischen „Herzersatz“ da. Eine ideale Pumpe einer Herzlungenmaschine sollte einen physiologischen Blutfluss gegen hohen Druck ermöglichen, ohne Blutbestandteile zu beschädigen. Zudem sollte sie einfach zu kontrollieren und zu steuern sein. Außerdem sollte sie keine Turbulenzen oder gar einen Flusstillstand verursachen und im Falle eines Stromausfalls auch manuell zu betreiben sein ². Es werden mehrere Typen von Pumpen unterschieden. Die am häufigsten genutzten beiden Formen sind die Rollerpumpen und die Zentrifugalpumpen. Weiterhin werden pulsatile, nicht-pulsatile und nicht-okklusive Pumpen unterschieden. Rollerpumpen bestehen aus einem Schlauch, der entlang einer gekrümmten Laufbahn liegt, und Rollen, die sich am Ende von rotierenden Armen befinden. Ein Arm hat immer pressenden Kontakt mit dem Blut gefüllten Schlauch, wodurch das Blut vorwärts transportiert wird und so ein kontinuierlicher Blutstrom entsteht. Je nach der Anzahl der rotierenden Arme werden Einzel-, Doppel-, oder Multiple-Rollerpumpen unterschieden. Die Auswurfleistung der Pumpe ist abhängig von der

Drehzahl der Pumpe pro Minute (rpm), dem Durchmesser des Schlauchs und der Länge des von der Rolle komprimierten Schlauchabschnitts. Als Schlauchmaterialien dienen Silicon-Gummi, Latex-Gummi oder Polyvinylchlorid (PVC). PVC ist das bei Rollerpumpen am häufigsten verwendete Material. Neben den Rollerpumpen sind die Zentrifugalpumpen von Bedeutung. Das Kernstück einer Zentrifugalpumpe ist ein Laufrad, das mit einem Strömungsteiler oder einer Reihe weicher Plastikkonen innerhalb eines Plastikgehäuses angeordnet ist. Das Laufrad ist mit einem Elektromotor magnetisch gekoppelt. In Verbindung mit einem weiteren Magneten, der in der Getriebekonzole rund läuft, rotiert der Magnet im Kopf der Pumpe. Die magnetische Kopplung führt bei schneller Rotation dieser beiden rotierenden Elemente der Zentrifugalpumpe dazu, dass in der Einsaugleitung der Pumpe ein Unterdruck entsteht, der das Blut aus dem Körperkreislauf ansaugt, und an der Auslassöffnung ein Überdruck entsteht, der das Blut weiter pumpt. Durch diesen Druckgradienten entsteht eine laminare Blutströmung.

Eine Gegenüberstellung wesentlicher Eigenschaften von Rollerpumpen und Zentrifugalpumpen ist in Tabelle 1 gegeben:

TABELLE 1: GEGENÜBERSTELLUNG VON ROLLERPUMPEN UND ZENTRIFUGALPUMPEN NACH GRAVLEE ²

Eigenschaft	Rollerpumpen	Zentrifugalpumpen
<i>Kosten</i>	- Wiederverwendbare Pumpe mit günstig austauschbaren Komponenten	- Teurer als wiederverwendbare Pumpen (Einmalgebrauch)
<i>Intraluminaler Druck</i>	- Zeitweise erhöhter intraluminaler Druck	- Intraluminale Druckerhöhung nicht möglich
<i>Flussrate</i>	- Leichte Bestimmung der Flussrate - Variabilität der Flussrate für unterschiedliche Patientengrößen	- Notwendigkeit einer direkten Flussmessung - Weniger Hohlsog - Retrograder Fluss bei niedriger Pumpleistung oder Maschinenstop möglich
<i>Mikroemboli</i>	- Korpuskuläre Mikroemboli aufgrund der Materialermüdung der Schläuche - Möglichkeit massiver Luftembolien	- Niedrigeres Risiko von Luftembolien
<i>Blutschädigung</i>	- Schädigung von zellulärer Blutbestandteile	- Geringe Schädigung zellulärer Blutbestandteile
<i>Materialermüdung</i>	- Kontraindiziert bei langer Verwendung aufgrund der zellulären Blutschädigung und der Materialermüdung	- Kaum Materialermüdung

Neben unterschiedlichen Formen von Pumpen spielen auch verschiedene Arten von Oxygenatoren eine Rolle beim Aufbau der Herzlungenmaschine. Die Oxygenatoren dienen extrakorporal als „Lungenersatz“. In einer Idealvorstellung ist ein extrakorporaler Oxygenator ähnlich wie die Lunge dazu in der Lage, Sauerstoff in den Blutkreislauf zu transferieren und Kohlenstoffdioxid aus dem Blut zu entfernen und gleichzeitig einen physiologischen Blutfluss zu ermöglichen, ohne Blutbestandteile zu schädigen, oder ein großes priming-Volumen zu benötigen. Ähnlich wie der Gasaustausch in der Lunge ist dieser bei Oxygenatoren auch

proportional zu der Partialdruckdifferenz des jeweiligen Gases und umgekehrt proportional zu der Diffusionsstrecke. Aus dieser Physiologie haben sich zwei wesentliche Oxygenator-Systeme herausgebildet: Der Blasenoxxygenator und der Membranoxygenator. Bei dem Blasenoxxygenator tritt das Patientenblut in dem extrakorporalen Gerät in direkten Kontakt mit dem zugeführten, sauerstoffreichen und kohlenstoffdioxidarmen Gas. Der Gasaustausch von O_2 und CO_2 ist stark reziprok. Hierbei ist die Blasengröße entscheidend, da kleine Gasblasen besser Sauerstoff, große Blasen jedoch besser Kohlenstoffdioxid austauschen². Dieser Austausch geschieht entlang des Oxygenators unter geringem Druck und bei einer geringen Flussgeschwindigkeit, da die treibenden Kräfte hier die Schwerkraft und die Blasenströmung sind. Vor der Reinfusion des oxygenierten und decarboxylierten Blutes in den Kreislauf des Patienten wird das Blut in einer Absetzkammer von verbliebenden Blasen gereinigt und damit die Schaumbildung vermieden. Membranoxygenatoren werden unterschieden in Oxygenatoren, die eine tatsächliche Membran haben, und solche, die eine Mikroporenmembran besitzen. Letztere stellen die Mehrheit der eingesetzten Membranoxygenatoren dar. Membranoxygenatoren mit einer tatsächlichen Membran haben den Vorteil, dass diese besser für längerfristige Perfusion (Tage bis Wochen) geeignet sind, da Mikroporenmembranoxygenatoren bei längerer Perfusionsdauer Leckagen entwickeln, die zu einem Oxygenator-assoziierten Lungenödem führen können³. Membranoxygenatoren mit Mikroporen haben die Eigenschaft, dass ein direkter Blut-Gas-Kontakt nur eine gewisse Zeit gegeben ist, da die Membran kurz nach Anschluss der Herzlungenmaschine mit einem Proteinfilm überzogen ist, der dann den Blut-Gas-Kontakt verhindert. Außerdem haben sie einen relativ hohen Flusswiderstand, was zur Folge hat, dass das Blut aktiv durch den Oxygenator gepumpt werden muss. Jedoch es ist bei ihnen möglich, den pO_2 und den pCO_2 unabhängig voneinander zu regulieren. Generell wird über den Gasfluss des Oxygenators der pCO_2 und über den Blutfluss die F_iO_2 , somit die Oxygenierung des Patienten, reguliert. Neben dem Gasaustausch spielen Oxygenatoren auch eine Rolle beim Wärmeaustausch, indem sie integrierte verschiedene Arten von Aluminium- oder rostfreien Stahlfinnen haben, die von einer Kühl- bzw. Wärmeflüssigkeit durchströmt werden. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass der Temperaturgradient zwischen der Flüssigkeit in den Wärmeaustauschfinnen und dem Patientenblut nicht größer als $10\text{ }^\circ\text{C}$ sein darf, um das Risiko der Bildung von gasförmigen Mikroembolien zu vermeiden⁴. Vergleichende Studien zwischen Membranoxygenatoren und Blasenoxxygenatoren haben Hinweise dazu geliefert, dass es beim Einsatz von Membranoxygenatoren seltener zu Hämolyse, Thrombozytopenie oder Thrombozytenaktivierung kommt^{3 5 6}. Jedoch konnte eine Überlegenheit von Membranoxygenatoren gegenüber Blasenoxxygenatoren bei kurzen Perfusionszeiten (weniger als 2 Stunden) nicht gezeigt werden².

Die sogenannte "minimized extracorporeal circulation" (MECC) stellt eine kompaktere Variante der Herzlungenmaschine dar. Im Wesentlichen besteht sie nur noch aus einer Zentrifugalpumpe, einem Membranoxygenator und einem arteriellen Filter. Somit kann das priming Volumen der Maschine auf bis zu 500 ml oder weniger reduziert werden und die Hämodilution durch die Maschine reduziert werden. Die komplette Maschine ist mit Heparin beschichtet und ein kleinerer die Fremdoberfläche des extrakorporalen Kreislaufs reduzierender Oxygenator wird verwendet, um die Biokompatibilität zu verbessern. Außerdem wird das aus dem Operationsgebiet abgesaugte Blut über den sogenannten "Cell-Saver" aufgereinigt und kann dem Patienten anschließend retransfundiert werden ⁷. Der Einsatz einer MECC führt zu einer deutlich reduzierten Freisetzung von IL-6, TNF-alpha und Elastase gegenüber einer herkömmlichen HLM. Aus diesem Grund kommt es zu einer geringeren Ausprägung der inflammatorischen Antwort ⁸ (siehe Kapitel 1.2).

1.2 KOMPLIKATIONEN DER HERZLUNGENMASCHINE

Der kombinierte Stress aus Anästhesie, chirurgischem Trauma, Antikoagulation, Hypothermie und der HLM löst wahrscheinlich sowohl die hormonelle Stressantwort als auch die massive Defensivreaktion des Organismus auf Operationen mittels HLM aus⁹. Auf diese Weise umschrieben Rodriguez et al. 2010 die Reaktion des Organismus auf Herzoperationen mit Hilfe der HLM. Zu den daraus folgenden, am häufigsten in der Literatur beschriebenen Komplikationen gehören die Ischämie und das damit einhergehende Reperfusionssyndrom und das systemische Hyperinflammationssyndrom (SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrom) durch Membranaktivierung. Folgen dieser pathophysiologischen Vorgänge können Organdysfunktion, Koagulopathie und metabolische Störungen sein¹⁰.

Eine weitere Komplikation der HLM ist die systemische Ischämie des Myokards und das damit einhergehende Reperfusionssyndrom nach Beendigung der HLM-gestützten Blutzirkulation und Wiederaufnahme des physiologischen Kreislaufs. So beschreiben Frank et al., dass es schon nach 15 bis 20 Sekunden nach Beginn der HLM zu Ischämie im Myokard und zur massiven Umstellung des Stoffwechsels kommt, unter anderem durch die Aktivierung der anaeroben Glykolyse. In Folge dieser Stoffwechselumstellung des Myokards sei die anaerobe Glykolyse nur 60-90 Minuten in der Lage die ATP-Versorgung des Myokards aufrecht zu erhalten. Aus diesem Grund käme es bereits nach dieser Zeit zu Kontrakturen und Rigor des Myokards. Ohne die anaerobe Glykolyse träten diese Folgen schon nach 5 Minuten auf^{11 12}. Ähnlich beschrieben auch Esper und Kollegen den ischämischen Schaden des Myokards, den sie auf den Mangel an Energiequellen zurückführen. Ihre Arbeit benennt die Verwendung einer Kardioplegielösung als Schutz gegen die Ischämie während der HLM¹⁰.

Die Mediatoren des Reperfusionssyndroms beschreiben Frank et al. anhand des Myokards wie folgt (siehe Abbildung 2): Während der myokardialen Reperfusion kommt es zu einer schnellen Wiederherstellung des physiologischen pH-Wertes (1) und einer Calcium-Überladung der Kardiomyozyten (2), woraufhin es zu einer ATP-Depletion durch das Öffnen der mPTP (mitochondrial permeability transition pore) kommt (3), der zur Entstehung von freien Radikalen führt (4), die letztendlich zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF-alpha, NF-kb, TLRs and DAMPs) (5) und einer konsekutiven Einwanderung von neutrophilen Granulozyten führt (PMN) (6)¹¹.

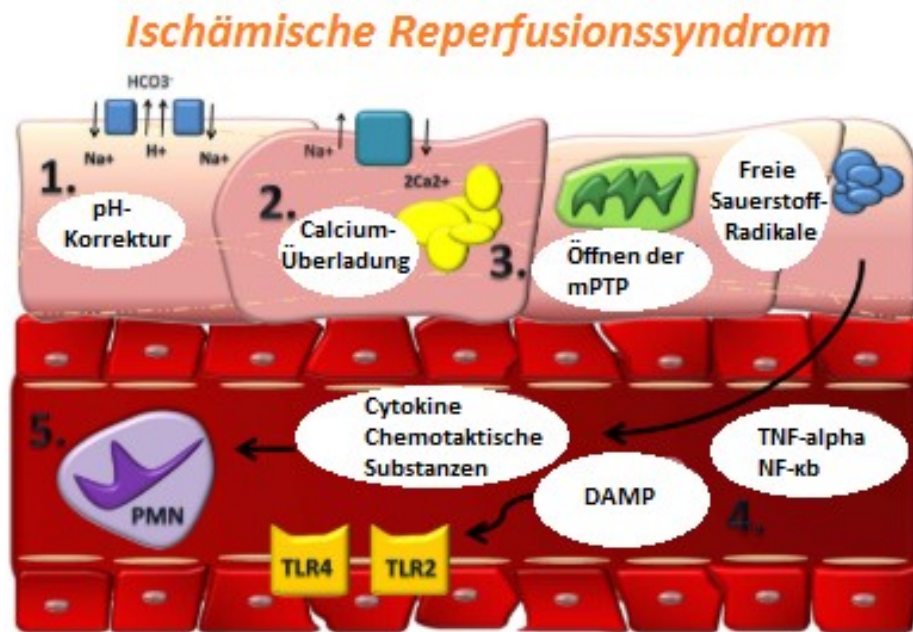


ABBILDUNG 2: PATHOPHYSIOLOGIE DES REPERFUSIONSSYNDROMS NACH FRANK ET AL. ¹¹

DAMP: DAMAGE ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS, MPTP: MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE, NF-KB: NUCLEAR FACTOR KAPPA-LIGHT-CHAIN-ENHANCER OF ACTIVATED B-CELLS (TRANSKRIPTIONSFAKTOR), PMN: POLYMORPHONUKLEÄRE NEUTROPHILE GRANULOZYTEN, TLR: TOLL LIKE RECEPTOR, TNF-ALPHA: TUMOR-NEKROSEFAKTOR ALPHA

Ebenso wie das Herz neigt besonders die Lunge zum Reperfusionssyndrom und entzündlichen Schäden nach HLM. Jedoch werden ähnliche Phänomene auch in anderen Organsystemen beschrieben ¹⁰.

Der extrakorporale Kreislauf, der durch die HLM hergestellt wird, an sich triggert eine inflammatorische Reaktion des gesamten Organismus. Dauer und Schwere des SIRS nach HLM korrelieren mit zunehmender HLM-Dauer und der oft damit einhergehenden Komplexität des chirurgischen Eingriffs ¹³. Die Angaben zur Prävalenz des SIRS nach Einsatz der HLM sind in der Literatur sehr unterschiedlich ^{14 15}. In einer Studie von Squicciarro et al. aus dem Jahr 2019 wurden über 1 Jahr kardiochirurgische Patienten (n=502) nach Verwendung der HLM 24 Stunden postoperativ auf Anzeichen eines SIRS untersucht. 28,3% der so nachuntersuchten Patienten erfüllten SIRS-Kriterien ¹⁶. Diese inflammatorische Reaktion wird durch Oberflächenkontakt mit dem HLM-Kreislauf induziert, durch Aktivierung sowohl der humoralen als auch der zellulären Abwehr und des Komplementsystems ¹⁷. In diesem Zusammenhang beschrieben Chenoweth et al. schon 1981 signifikant erhöhte C3a- und C5a-Spiegel bei 15 Patienten, die mit Hilfe einer HLM operiert wurden, und bezeichneten diese als möglichen pathogenetischen Faktor für die Inflammation nach HLM ¹⁸. Hierbei muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass es bei allen chirurgischen Prozeduren zu einer Komplementaktivierung kommt, diese jedoch bei Operationen mit HLM-Einsatz deutlich stärker ausgeprägt ist ¹⁰. Neben dieser Komplementreaktion kommt es im Rahmen des HLM-Einsatzes ebenso zu einer Aktivierung

von neutrophilen Granulozyten durch Anaphylatoxine und Kallikreine. Diese verursachen ihrerseits eine Freisetzung von lytischen Enzymen, freien Radikalen, die zu Gewebeschäden und Organdysfunktionen führen und die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen induzieren¹⁹. Die erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha) sehen Prondzinsky et al. als maßgeblichen pathogenetischen Faktor für das Entstehen des SIRS nach HLM -Einsatz und einer folgenden Sepsis²⁰. Prondzinsky und Kollegen untersuchten 2005 den Einfluss vom OP-Trauma an sich und der HLM-Dauer auf das Zytokinlevel bei Patienten, die unterschiedliche Therapien zur Koronarrevaskularisation erhielten. Die Patienten (n=120) dieser Studie erhielten entweder eine perkutane Koronarintervention (PCI), eine HLM-gestützte PCI oder einen HLM-gestützten kardialen arteriellen Bypass (CABG). Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen der IL-6-Erhöhung und der HLM-Dauer bei den Patienten mit der HLM-gestützten PCI ($r = 0.915$; $P < 0.001$), jedoch nicht bei den Patienten mit dem HLM-gestützten CABG ($r = 0.307$; $P = 0.054$). Beide HLM-gestützten Patientengruppen zeigten signifikant erhöhte IL-6-Werte gegenüber den PCI Patienten ohne HLM. Hieraus schlussfolgerten die Autoren, dass der Hauptanteil der IL-6-Erhöhung wahrscheinlich auf das Operationstrauma zurückzuführen sei und nur ein geringerer Teil auf den HLM-Einsatz. Dies steht im Kontrast zu den Beobachtungen von Hirai et al., die 2003 bei Patienten (n=13), welche nach HLM-gestützter OP ein SIRS zeigten, den Verlauf der proinflammatorischen Zytokine, die Dauer des SIRS und die Dauer der HLM untersuchten. Hierbei stellten sie sowohl eine Korrelation der Dauer des SIRS mit dem höchsten gemessenen IL-6-Wert als auch mit der Dauer der HLM fest¹³. Neben dieser Assoziation von hohen proinflammatorischen Zytokinwerten mit dem Auftreten eines SIRS, sind erhöhte postoperative proinflammatorische Zytokinwerte ebenfalls mit postoperativer myokardialer Dysfunktion assoziiert²¹.

Weitere Trigger-Faktoren für eine inflammatorische Reaktion des Organismus auf Operationen mit der HLM sind die Reaktion des Organismus auf das chirurgischen Trauma, die Exposition des Blutes gegenüber Kollagen der verletzten Gefäßwände und der traumatischen Transport des Blutes über die Saugungen in der Perikard- und Pleuraregion²². Diese Faktoren führen zum einen zu der Konversion von Faktor XII zum aktivierten Faktor XIIa zum anderen zu einer Aktivierung der Thrombozyten, also zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems. Hinsichtlich des chirurgischen Traumas und damit für die Ausprägung dieser Trigger-Faktoren sind einerseits der chirurgische Zugangsweg, die Dauer der Operation und der intraoperative Blutverlust von Bedeutung^{7 22}.

Die akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury = AKI) stellt einen der wichtigsten Risikofaktor für die Mortalität nach einem CABG mittels HLM dar¹⁰. Mangano et al. beschrieben 1998 in einer multizentrischen Studie bei Patienten (n=2222) nach CABG eine Inzidenz von 1,4% bezüglich des Auftretens eines dialysepflichtigen AKI und 6,3% bezüglich

einer renalen Dysfunktion. Außerdem beschrieben Mangano und Kollegen in derselben Patientengruppe einen Anstieg der perioperativen Mortalität von 0,9% bei Patienten ohne AKI auf 19% bei Patienten mit renaler Dysfunktion und auf 63% bei Patienten mit dialysepflichtigem AKI²³. Präoperative Risikofaktoren für das Auftreten eines AKI nach einer Operation mit HLM-Einsatz sind das Alter (>70a), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz. Operative Risikofaktoren stellen die Dauer des HLM-Einsatzes, die Komplexität des operativen Eingriffs und ein Re-Eingriff an sich dar^{10 24 25 26}. Eine besondere Rolle für die Entstehung eines AKI spielt die Entwicklung einer postoperativen Sepsis. Ätiologisch sind für die Entstehung eines AKI bei septischen Patienten nach HLM-Einsatz viele Faktoren von Bedeutung, wie z.B. Hypotension, vasoaktive Hormone, Endothelschäden, Zytokin- und Chemokinfreisetzung, Komplement- und Adhäsionsmolekülaktivierung²⁷.

Die Hämodilution im Rahmen des Einsatzes der HLM ist darauf zurückzuführen, dass die HLM beim so genannten priming zur Vermeidung von Luftembolien mit balancierter Elektrolytlösung vorgefüllt wird. Hierbei ist der Grad der Hämodilution proportional zum Verhältnis von Patienten-Blutvolumen und dem priming-Volumen^{10 25}. In diesem Zusammenhang äußerten Esper und Kollegen, dass ein Hämatokrit von 21% bis 25% von den meisten kardiochirurgischen Patienten gut toleriert werde, wobei extreme Anämie und Hämodilution gerade bei älteren Patienten mit Organschäden assoziiert seien. Der Grad der Hämodilution habe hierbei Einfluss auf das Auftreten von Schlaganfällen, des AKI, des akuten Lungenversagens (ARF) und das Ausmaß der kardialen Ischämie. Andererseits geht ein hoher Hämatokrit auch mit kognitiven und neurologischen Störungen einher¹⁰.

Metabolische Störungen wie Hyperglykämie, Hypoinsulinämie oder Insulinresistenz sind häufige Komplikationen während des Einsatzes der HLM^{10 28 29}. Metabolische Entgleisungen bei Patienten, die mit der HLM operiert werden, gehen mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität einher^{10 30 31 32}. Eine Erhöhung des Plasma-Epinephrinspiegels während der HLM trägt zu einer Hyperglykämie bei^{10 33}. Esper und Kollegen empfehlen während der HLM einen Zielglucose-Wert zwischen 140 und 180 mg/dl. Werte über 270 mg/dl und Werte unter 110 mg/dl sollten therapeutisch in den Bereich der Zielglucose-Werte gesenkt bzw. gesteigert werden¹⁰.

Eine gesteigerte Fibrinolyse ist ein weiterer pathophysiologischer Faktor der HLM. Hierbei wird der profibrinolytische Zustand durch die HLM und den durch OP-Stress induziert, da diese zu einer Faktor XII- und Kallikrein-Aktivierung und zu einer Erhöhung von tissue Plasminogen activator (tPA) im Serum führen^{10 34}.

Gastrointestinale (GI) Komplikationen treten ebenfalls nach einer Operation mit der HLM auf. 2012 beschrieben Hashemzadeh K. und Hashemzadeh S. im Zeitraum von 2006 bis 2011 im Iran bei einem Patientenkollektiv von 7175 Patienten, die am Herzen operiert wurden, bei 35

Patienten (0,005%) gastrointestinale Komplikationen wie obere GI-Blutung (n=29, 82.8%), intestinale Ischämie (n=3, 8.5%), perforierte duodenale Ulzera (n=1, 2.8%), Volvulus im Sigmoid (n=1, 2.8%) und obere GI-Blutung aufgrund eines Magentumors (n=1, 2.8%)³⁵. Dieselbe Gruppe identifizierte in ihrer Studienpopulation zwölf Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen bei Herzoperationen: Alter > 65 Jahre, niedrige Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels (< 30%), präoperativ erhöhtes Kreatinin > 1,5 mg/dl, der Einsatz der HLM an sich, eine erhöhte Dauer des HLM-Einsatzes, eine erhöhte Dauer der Aortenklammzeit, angeborene Herzfehler, Aortendissektion, die Nutzung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Bluttransfusion, Hypotension und den Einsatz von Natriumbicarbonat³⁵. Rodriguez und Kollegen analysierten 2010 im Rahmen eines Reviewartikels Studien bezüglich GI-Komplikationen infolge von Herzoperationen in den Jahren 1970 bis 2008. Hierbei fielen ähnliche Risikofaktoren zu Ausprägung gastrointestinaler Komplikationen auf wie bei Hashemzadeh und Hashemzadeh. Als Hauptfaktor für GI-Komplikationen bei kardiochirurgischen Eingriffen identifizierten Rodriguez und Kollegen die niedrige kardiale EF, die zu viszeraler Hypoperfusion und damit zu mukosaler Ischämie und Nekrosen führt⁹.

Ebenso wie die gastrointestinalen Organe kann auch das neurologische System durch Komplikationen der HLM betroffen sein. Die American Heart Association und das American College of Cardiology beschreiben in ihren Guidelines für die koronare Bypass-Chirurgie zwei Typen von neurologischen Langzeitdefiziten: Typ 1 mit fokalen neurologischen Defiziten, Stupor und Koma und den häufigeren Typ 2 mit Minderung der intellektuellen Fähigkeiten³⁶. Die wohl schwerwiegendsten neurologischen Komplikationen der HLM sind der zerebrale Infarkt und der hämorrhagische Insult¹⁰. Die Pathomechanismen der neurologischen Komplikationen der HLM sind komplex und multifaktoriell¹⁰. Zu den bisher bekannten beeinflussbaren Faktoren, welche das Auftreten neurokognitiver Komplikationen beim Einsatz der HLM beeinflussen, gehören der Perfusionsdruck und die Flussrate der HLM, ebenso wie das Management des Säure-Base-Haushalts und der Körpertemperatur^{37 38 39}. Schwere Anämien während des HLM-Einsatzes können, insbesondere bei älteren Patienten, zu zerebraler Ischämie und neurokognitiven Dysfunktionen führen^{10 40}. Mikroembolien gelten als wichtige pathophysiologische Ursache für neurologische Schäden nach HLM-Einsatz und in der Herzchirurgie im Allgemeinen⁴¹. Die Inzidenz des Auftretens von neurokognitiven Dysfunktionen wird bei Patienten nach HLM-Einsatz mit mehr als 50% beschrieben¹⁰.

Weiterhin ist die Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP) eine häufig auftretende neurologische Komplikation von kritisch kranken Patienten, wie z. B. kardiochirurgischen Patienten nach Einsatz der HLM mit einem Hyperinflammationssyndrom. Die CIP ist eine sensomotorische, axonale Polyneuropathie, die durch Muskelschwäche, Verlust der Muskeleigenreflexe,

Schwäche der Atemmuskulatur und dem distal betonten Verlust von Berührungs-, Schmerz-, Temperatur- und Vibrationsempfinden gekennzeichnet ist ⁴². Außerdem ist die CIP mit einer verlängerten Beatmungsdauer sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert. Das pathophysiologische Korrelat für die Genese der CIP ist noch nicht vollständig geklärt. Jedoch werden die inflammatorischen Prozesse sowie Mikrozirkulationsstörungen, die im Rahmen einer Sepsis oder eines postoperativen Hyperinflammationssyndroms auftreten, als wichtige Faktoren für das Entstehen einer CIP angesehen ⁴².

1.3 DAS POSTOPERATIVE HYPERINFLAMMATIONSSYNDROM

Das SIRS ist definiert als klinischer Ausdruck einer Reaktion des Organismus auf einen Entzündungsreiz ⁴³. Hierbei kann die Ätiologie eines SIRS mannigfaltig sein, da dieses sowohl infektiöser, traumatischer oder entzündlicher Genese sein kann (siehe Abbildung 3). Ein SIRS aufgrund einer Infektion wird als Sepsis bezeichnet ⁴⁴. Die Zusammenhänge und die Beziehungen zwischen Sepsis, SIRS und Infektion verdeutlicht Abbildung 3. Die Sepsis ist einer der Hauptgründe zur Einweisung auf Intensivstationen und das Versterben auf der Intensivstationen ^{43 45 43}. Abbildung 3 verdeutlicht, dass die Sepsis die gemeinsame Schnittfläche einer Infektion und dem klinischen Bild eines SIRS ist. Ebenso zeigt es, dass eine Sepsis nicht zwangsläufig mit einem Nachweis eines pathogenen Erregers einhergehen muss und dass nicht jede Infektion oder jeder (potenziell) pathogene Erreger in der Blutbahn eine Sepsis oder das klinische Bild eines SIRS mit sich bringen muss. In diesem Zusammenhang ist nach Sepsis-II-Kriterien jedoch zu betonen, dass ohne einen Keimnachweis andere klinische Zeichen einer Infektion, wie ein pathologischer Befund im Urinstatus oder im Röntgen des Thorax, zur Diagnose einer Sepsis gehören. In den aktuelleren Sepsis-III-Kriterien wird das septische Krankheitsbild vermehrt in Verbindung mit dem Multiorganversagen gesehen ⁴⁶ (siehe unten).

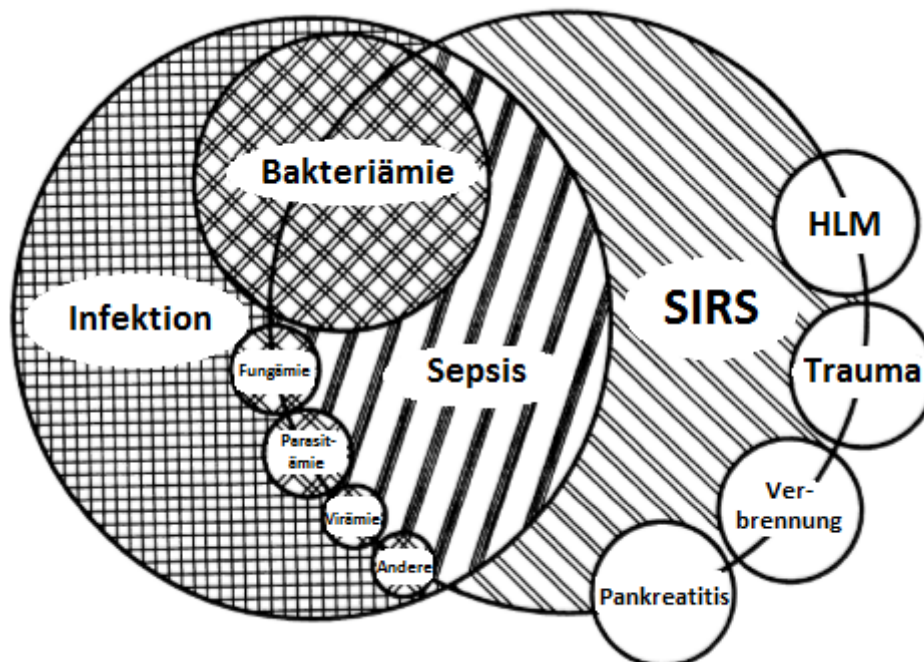


ABBILDUNG 3: BEZIEHUNG ZWISCHEN DEM SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROM (SIRS), DER SEPSIS UND DER INFEKTION NACH DEM ACCP/SCCM KONSENSUS KOMITEE ⁴⁴

Ein SIRS wird diagnostiziert, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C
2. Puls > 90 / min (nicht zutreffend für Kinder)
3. Atemfrequenz > 20 Atemzüge / min oder ein $P_aCO_2 < 4,3$ kPa (32 mmHg)
4. Leukozyten < $4 \times 10^9 / l$ oder > $12 \times 10^9 / l$ oder > 10% unreife Leukozyten

Eine häufige Komplikation des SIRS ist das Multiorgan-Dysfunktionssyndrom (MODS), das sich durch das Auftreten von mehreren Organversagen auszeichnet, wie z. B. ARF, Schock oder AKI, sodass die Homöostase des Patienten ohne Intervention nicht aufrecht erhalten werden kann⁴⁴. Diesen Komplikationen trägt die dritte internationale Konsensus-Definition für Sepsis und septischen Schock der American Medical Association von 2016 (Sepsis-III) Rechnung. Hier wird die Sepsis als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion verursacht ist, charakterisiert⁴⁶. In diesem Konsensusschreiben wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass die oben genannten SIRS-Kriterien von vielen hospitalisierten Patienten gezeigt werden, jedoch die wenigsten von ihnen eine tatsächlich Infektion nachgewiesen bekommen oder gar ein ähnlich schlechtes Outcome zeigen, wie tatsächlich septische Patienten. Als Parameter zur Einschätzung eines septischen Krankheitsbildes werden hier der Sequential Organ Failure assessment Score (SOFA-Score, Bestimmung: siehe Anhang) und die Laktat-Wertbestimmung genannt. Ein erhöhter SOFA-Score und erhöhte Laktatwerte gehen mit einer erhöhten Mortalität einher⁴⁶. Als klinischer, bettseitiger Score zur Beurteilung des Risikos der Mortalität und eines verlängerten Intensivstationsaufenthalts von Patienten, welche den Verdacht auf eine Infektion haben, wird nach Sepsis-III-Konsensus der sogenannten „quickSOFA-Score“ (qSOFA) empfohlen⁴⁶. Dieser qSOFA-Score umfasst folgende Parameter:

1. Atemfrequenz ≥ 22 /min
2. Veränderte Bewusstseinslage (Glasgow coma scale < 15)
3. Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg

Sind zwei oder drei dieser qSOFA-Score Parameter positiv, so empfehlen die Kollegen das Monitoring der Patienten auszubauen, eine Betreuung des Patienten auf einer Intensivstation in Erwägung zu ziehen und Patienten, die bisher nicht den Verdacht auf eine Infektion haben, hinsichtlich eines möglichen infektiösen Fokus zu untersuchen⁴⁶.

Eine angemessene Immunantwort eliminiert eindringende Mikroorganismen ohne nichtbetroffene Gewebe, Organe oder andere Systeme zu schädigen⁴⁷. Bei der Hyperinflammation und dem septischen Krankheitsgeschehen hingegen ist dies anders. Die antiinflammatorische Immunantwort tritt im Vergleich zu proinflammatorischen Antwort verzögert auf. Da die proinflammatorische Antwort für 2 bis 4 Tage dominiert, kommt es aufgrund eines ursprünglich lokalen Geschehens zu einer systemischen Reaktion, je nach

Ausprägungsgrad verbunden mit Gewebeschäden, Schock oder Organversagen⁴⁸. Dabei kommt es zu einer massiven Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 und IL-6⁴⁹. Die dysregulierte immunologische Reaktion des Organismus verursacht durch die verspätet auftretende antiinflammatorische Antwort eine Immunparalyse, die die körpereigene Abwehr gefährdet und den Organismus infektionsanfälliger macht⁴⁸. Diesen Zustand der Immunparalyse bei der Hyperinflammation und septischen Patienten begründen Cavaillon und Abid-Conquy mit einer so genannten „zellulären Reprogrammierung“ der zirkulierenden Leukozyten aufgrund einer Endotoxintoleranz. Im Rahmen der Endotoxintoleranzentwicklung seien unter anderem Makrophagen und freigesetzte Mediatoren wie Glukokortikoide, Prostaglandine, IL-10 und der transforming growth factor β von Bedeutung⁵⁰.

Die Gerinnung des Menschen steht bei intakter Hämostase in einem Gleichgewicht zwischen ungehindertem Blutfluss in den Gefäßen und angemessener Blutungskontrolle. Dieses Gleichgewicht der Hämostase ist bei einem hyperinflammatorischen Geschehen häufig nicht mehr gegeben⁵¹. Es wird eine verminderte Menge Thrombomodulin an den Zelloberflächen des Endothels ausgebildet. Monozyten und neutrophile Granulozyten werden durch die vermehrte Ausprägung von E-Selektin und P-Selektin an den Endotheloberflächen gebunden. An den Oberflächen der Monozyten kommt es zur Ausprägung des tissue factors (TF), der Faktor VIIa bindet und in einem Komplex mit TF den Faktor X zu Xa aktiviert. Dabei wird weiterhin Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) katalytisch aktiviert. Es erfolgt demnach eine Aktivierung des Gerinnungssystems. Da es jedoch im Rahmen einer Hyperinflammation zu einer verminderten und funktionseingeschränkten Produktion des aktivierten Protein C (APC) kommt, unter anderem bedingt durch eine Verminderung des Protein S, wird der Faktor Va nicht gehemmt und es kommt zur Stabilisierung des Prothrombin-Aktivierungs-Komplexes⁵¹. Gerinnungsfaktoren werden somit fortlaufend verbraucht und es kommt zur disseminierten, intravasalen Gerinnung (DIC) mit dem synchronen Auftreten von Thrombosen und Blutungen^{47 48}. Pathophysiologisch ist hinsichtlich der Ursache von Thrombosen bei dieser Form der Gerinnungsstörung auch die Virchow'sche Trias zu erwähnen. Hierzu gehören eine verstärkte Gerinnungsneigung, Endothelschäden und ein gestörter Blutfluss. All diese Faktoren sind bei Patienten mit einer Hyperinflammation vorhanden⁴⁷.

1.4. THERAPIEANSÄTZE DES SIRS NACH HLM

Zur Therapie und teilweise zur Prophylaxe des SIRS nach HLM kommen eine Verbesserung der Biokompatibilität der HLM, die medikamentöse Behandlung des SIRS und extrakorporale Therapiemethoden zum Einsatz.

Die Verbesserung der Biokompatibilität ist eine Methode zur Reduktion der Inflammation bei Einsatz der HLM, da dadurch eine geringere Immunogenität der HLM erzielt werden kann ⁷. Im Zentrum der Erhöhung der Biokompatibilität steht die Beschichtung der mit dem Patientenblut in Kontakt kommenden Komponenten mit Heparin. Hierbei wird vor allem eine Reduktion der Kontaktaktivierung des Gerinnungssystems beschrieben. Es existieren unterschiedliche Systeme, die sich in der Art des verwendeten Heparins unterscheiden. Hierbei wird bei einer Beschichtung mit unfraktioniertem Heparin eine Reduzierung von Kallikrein und der Komplementaktivierung, bei Beschichtung mit fraktioniertem Heparin eine verminderte Komplementaktivierung und eine verminderte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten beobachtet ^{7 52 53 54 55 56}. Ähnlich positive Effekte wie durch die Heparinbeschichtung einer HLM beschreiben Suhara et al. und Suzuki et al. für die Beschichtung mit Poly-2-Methoxy-Ethyl Acrylat (PMEA). PMEa-Beschichtung in einer HLM führe zu einer geringeren Aktivierung des Gerinnungssystems und einer geringeren CPB-induzierten Inflammation ^{57 58}. Als zur PMEa-Beschichtung gleichwertig bezeichnet Fukui die Senko E-Ternal coating™-(SEC)-Beschichtung aus einem Polyethylenglycol ⁵⁹. Als einer der entscheidenden Faktoren für die Regulation der Hämostase an Endothelzellen wird Stickstoffmonoxid (NO) angesehen. Die Biokompatibilität der HLM kann daher durch die Beschichtung der extrakorporalen Zirkulation mit Stickstoffmonoxid verbessert werden. Das NO bindet eine lösliche Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase = SGC), wodurch die lokale Calciumionenkonzentration sinkt und somit weniger Calcium als Gerinnungsfaktor vorhanden ist, was eine geringere Thrombogenität der extrakorporalen Zirkulation zur Folge hat. Außerdem hemmt NO die Plättchenaktivierung, was einen weiteren protektiven Effekt hinsichtlich der Thrombogenität der extrakorporalen Zirkulation hat ⁶⁰. Nach Einschätzung der internationalen Gesellschaft für minimalinvasive Kardiochirurgie (ISMICS) wird der Einsatz von biokompatiblen Beschichtungen als eine Möglichkeit zur Reduzierung des Blutverlustes bei Einsatz der HLM in minimalinvasiver Kardiochirurgie eingeschätzt (Evidenz Level A, Empfehlungsgrad IIb), wengleich es keinen signifikanten Einfluss auf den intraoperativen Blutverlust oder den Transfusionsbedarf hat ⁶¹.

Als Basis für die medikamentöse Therapie eines hyperinflammatorischen Krankheitsgeschehens im Rahmen einer Sepsis oder nach Einsatz der HLM sind die gezielte Antibiotikatherapie und die Stabilisierung des Kreislaufs des Patienten mittels Volumensubstitution und Katecholaminen etabliert ⁶². Simpson et al. stellen hinsichtlich des

Blutdruckmanagements die Diskrepanz zwischen den makrozykulatorischen und mikrozykulatorischen Pathophysiologien der Hyperinflammation heraus. In diesem Zusammenhang empfehlen Simpson und Kollegen große Volumensubstitution und Hochdosis-Katecholamineinsatz zu vermeiden, wenn es vom Patienten toleriert wird. So soll ein niedriger mittlerer, arterieller Blutdruck ($MAP \geq 65$ mmHg) erzielt werden und Nebenwirkungen dieser Therapiemaßnahmen wie mikrozykulatorische Hypoperfusion, die Anastomoseninsuffizienzen und akrale Nekrosen verursachen kann, reduziert werden⁶².

Weitere medikamentöse Behandlungsoptionen der Hyperinflammation bei Einsatz der HLM sind systemisch applizierte Glukokortikoide und Aprotinin. Die physiologischen Wirkungen von Glukokortikoiden betreffen unterschiedlichste Systeme des Organismus: den Protein-, Lipid- und Kohlenhydratmetabolismus, den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, das kardiovaskuläre System, den Stoffwechsel der Skelettmuskulatur, die Funktion der Immunantwort und andere Organ- und Gewebestrukturen. Die Wirkung von Glukokortikoiden kann so beschrieben werden, dass sie es dem Organismus ermöglichen auf schädliche Reize und Veränderung von Umweltreizen zu reagieren²². Werden Glukokortikoide zur Behandlung einer Hyperinflammation nach Einsatz der HLM eingesetzt, konnte einerseits ein verringerte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF-alpha, IL-6, IL-8)^{63 64} und eine verminderte Aktivierung des Komplementsystems⁶⁵, andererseits eine erhöhte Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine (IL-10)⁶⁶ beobachtet werden. Neben diesen laborchemischen Anzeichen der Reduktion der Hyperinflammation gibt es auch klinische Zeichen des Nutzens von Glukokortikoiden, da bei ihrem Einsatz eine Verbesserung des Herzindex (HI), ein reduzierter pulmonalkapillärer Verschlussdruck⁶⁷ und eine reduzierte Häufigkeit von postoperativer Hyperthermie gezeigt werden konnten⁶⁸. In einer Metaanalyse von klinischen Studien im Dezember 2009 sehen Dieleman und Kollegen jedoch keine Evidenz für den prophylaktischen Einsatz von Glukokortikoiden bei kardiochirurgischen Patienten hinsichtlich positiver Effekte auf Mortalität oder dem Auftreten von pulmonaler oder kardialer Komplikationen⁶⁹. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt in diesem Zusammenhang Aprotinin dar. Aprotinin ist ein Serin-Proteaseinhibitor und hemmt Enzyme der Gerinnungskaskade wie Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, den Gewebelplasminogenaktivator (t-Pa), Kallikrein, Elastase, Urokinase und Thrombin in ihrer Aktivität²². Der Einsatz von Aprotinin führt zu einer Reduktion des Blutverlustes während der Operation mit der HLM und damit einhergehend der Notwendigkeit von Bluttransfusionen⁷⁰⁷¹. Diesen positiven Eigenschaften entgegen stehend berichteten Walkden und Kollegen von einer erhöhten 30-Tage-Mortalität bei Hochrisikopatienten durch den Einsatz von Aprotinin bei kardiochirurgischen Eingriffen⁷². Eine letztendliche kausale Klärung dieser Beschreibung steht noch aus. Neben seinen Effekten auf das Gerinnungssystem werden Aprotinin im Rahmen der HLM-gestützten Herzchirurgie noch weitere antiinflammatorische Effekte zu

geschrieben, da sein Einsatz postoperativ zu einer Reduktion pro- (IL-1, IL-6, IL-8) und antiinflammatorischer (IL-10) Zytokine und der Komplementaktivierung führt^{73 74 75 76}. Ein möglicher Mechanismus für eine nach HLM-Einsatz und Verwendung von Aprotinin in der Lunge auftretende Leukozytenakkumulation ist die Hemmung der Extravasation und Transmigration über das Endothel hinaus der Leukozyten⁷⁷. Als alternativer Fibrinolysehemmstoff zu Aprotinin wird Tranexamsäure zur Reduzierung von Blutungsereignissen in der Kardiochirurgie eingesetzt. Seine Wirksamkeit wird, ebenso wie sein Risikoprofil, von Muthialu und Kollegen im Rahmen der Behandlung von pädiatrischen kardiochirurgischen Eingriffen gleichwertig zu Aprotinin eingeschätzt⁷⁸.

Die extrakorporale Therapie des SIRS bietet verschiedene Methoden wie Plasmaaustauschverfahren, Verfahren zur Leukozytendepletion oder extrakorporale Adsorptionstechniken.

Plasmaaustausch ist ein therapeutisches Verfahren, das das komplette Plasma vom Vollblut trennt und durch Albumin und andere Plasmaprodukte ersetzt. Dies geschieht entweder durch Filtration oder Zentrifugation²⁷. Die positiven Effekte der Plasmapherese sind vor allem im Rahmen der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP), einer Mikroangiopathie mit Multiorganbeteiligung und hoher Mortalität, durch Entfernung von Mediatoren und Verbesserung des klinischen Status beschrieben^{79 80 81}. Hierbei ist zu erwähnen, dass die TTP und die Sepsis assoziierte Mikroangiopathie Ähnlichkeiten, wie die deutliche Erhöhung der Konzentration und der Aktivität prokoagulatorischer Mediatoren und die deutlich verminderte Aktivität antikoagulatorischer Mediatoren, was zu thrombotischen Endorganschäden führt, aufweisen^{27 82}. Stegmayr und Kollegen beschrieben 2003 in einer retrospektiven, nicht-kontrollierten Studie den Plasmaaustausch als eine Ultima-Ratio-Behandlung bei 76 erwachsenen Patienten mit Multiorganversagen. Zweiundsechzig Patienten (82%) überlebten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus entgegen der mittels APACHE II-Score vorhergesagten Überlebenswahrscheinlichkeit von 33% ($P < 0,001$)⁸³.

Eine weitere Möglichkeit der SIRS-Behandlung ist eine Leukozytendepletion zur Unterdrückung einer überschießenden Immunantwort. Dies kann durch unterschiedliche Ansätze erreicht werden. Zum einen können Leukozyten durch einen leukozytenspezifischen Filter aus dem Blutkreislauf extrahiert und entfernt werden. Zum anderen können Leukozyten in einem extrakorporalen Kreislauf durch auf Membranen immobilisierten spezifischen anti-Fas-Antikörpern gezielt deaktiviert und die Apoptose der Zellen induziert werden⁸⁴. Der Fas-Rezeptor (CD95, APO-1) und der Fas-Rezeptor-Ligand (CD95L, APO-1L) sind die wichtigsten Regulatoren der Induktion der Apoptose des angeborenen Immunsystems⁸⁵. Unter dem Einsatz von Leukozytendepletion mit spezifischen Filtern konnte eine signifikante Reduktion der Leukozyten, der Thrombozyten, des oxidativen Stresses und von Inflamationsmarkern erzielt werden^{86 87}. Diesen beschriebenen positiven Effekten steht der

Umstand gegenüber, dass bisher keine eindeutige Studienlage hinsichtlich der Verbesserung des Überlebens bzw. einer Reduktion der Letalität existieren^{88 89}.

Im Zentrum der extrakorporalen Adsorptionstechniken steht der Gedanke, Substanzen, die das SIRS oder die Sepsis triggern, aus dem Blutkreislauf zu entfernen⁹⁰. Blutreinigungsverfahren mit weitporigen Membranen und Plasmafiltration mit adsorbierender Perfusion sind vielversprechende Konzepte zur Sepsistherapie⁹¹. Adsorptive extrakorporale Verfahren wurden entwickelt, um das Blut selektiv oder nicht selektiv von Sepsismediatoren wie Zytokinen, Chemokinen, Superantigenen oder Endotoxinen zu reinigen^{27 92}. Die spezifische Entfernung von inflammatorischen Mediatoren durch Ultrafiltration oder Membranadsorption hat in der Vergangenheit im Rahmen von klinischen Fallbeobachtungen und Tiermodellen widersprüchliche Ergebnisse gezeigt^{27 93 94 95}. Im Folgenden werden einige Adsorptionstechniken vorgestellt, welche in der Sepsistherapie, hingegen nicht in der SIRS-Therapie nach HLM zum Einsatz kommen. Zur extrakorporalen Adsorption von Endotoxinen sind der Polymyxin B- und Albuminadsorber zu nennen⁹⁶. Polymyxin B ist ein endotoxinbindendes Antibiotikum dessen intravenöser Einsatz wegen starker nephro- und neurotoxischer Nebenwirkungen begrenzt ist²⁷. Das am häufigsten bisher eingesetzte Gerät, welches Polymyxin B zur extrakorporalen Sepsistherapie nutzt, ist der ToraymyxinTM-Filter, der sowohl in tierexperimentellen Studien als auch beim Einsatz am Patienten effektiv das Endotoxinlevel reduziert und zu einer signifikanten Verbesserung des 14-Tage- Überlebens und der Gesamtmortalität bei schwer kranken, septischen Erwachsenen führt^{27 97 98 99 100}. Hingegen konnte bisher bei Albumin-gestützten Adsorbersystemen wie dem MATISSE[®]-System zwar eine gute Verträglichkeit, Sicherheit und Endotoxinentfernung nachgewiesen werden, jedoch in einer groß angelegten, randomisierten Studie keine signifikante Verbesserung des Outcomes bei einer gram-negativen Sepsis gezeigt werden¹⁰¹. Es muss hierbei betont werden, dass der Polymyxin B-Adsorber, um effektiv zu sein und die Überlebensrate zu verbessern, schon im frühen Stadium der Sepsis eingesetzt werden muss⁹⁸.

Anders als diese adsorptiven Verfahren, die das Endotoxinlevel in der Blutbahn reduzieren, entfernt der Cytosorb-Adsorber sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zytokine. Der Cytosorb-Adsorber ist eine in Reihe geschaltete Hämoperfusion bestehend aus gepackten, biokompatiblen, großporigen, kugelförmigen Copolymeren aus Polystyren und Divinylbenzol²⁷. Diese Polymere zeigen eine hohe Kompatibilität mit dem menschlichen Blut. Die Polymersphären bilden untereinander Poren, die groß genug sind Toxine eindringen zu lassen und anschließend durch hydrophobe Interaktion an der neutralen lipophilen Oberfläche der Polymerkugeln zu binden. Essentielle körpereigene Blutbestandteile und Proteine werden hingegen nicht gebunden¹⁰². Eine Copolymersphäre ist ca. 300-800 µm groß und ein Gramm dieser Polymere hat eine Oberfläche von ca. 850 m². Aufgrund dieser

Beschaffenheit der Polymere sind diese in der Lage Moleküle im Bereich einer Größe von 10 – 50 kDa zu adsorbieren. Einen gebrauchstüblichen Cytosorb-Adsorber zeigt Abbildung 4.



ABBILDUNG 4: CYTOSORB-ADSORBER NACH DER CYTOSORBENTS™ EUROPE GMBH ¹⁰³

In die Größenordnung von 10 – 50 kDa gehören pro- und antiinflammatorische Substanzen, wie z.B. IL-1, IL-6, TNF-alpha und IL-10, die mit einer Dysregulation der inflammatorischen Antwort des Organismus assoziiert sind ^{48 102 103}. In tierexperimentellen Studien konnte der Cytosorb-Adsorber bei septischen Tieren eine deutliche Reduktion von Zytokinleveln in der Blutbahn, Verbesserung des MAP und eine Verbesserung des Überlebens auf kurze Sicht zeigen ^{104 105 106}. In der Literatur wird in Fallberichten der klinische Nutzen des Cytosorb-Adsorbers bei septischen Patienten hinsichtlich des Auftretens von Organversagen, des Bedarfs an Katecholaminen und des Überlebens beschrieben. Im aktuellen Forschungsprozess befinden sich diverse Einsatzbereiche des Cytosorb-Adsorbers bei kritisch kranken Patienten, im Speziellen bei herzchirurgischen Patienten ^{102 107 108}. Im Zusammenhang mit der Behandlung von kardiochirurgischen Patienten mit dem Cytosorb-Adsorber finden derzeit einige vielversprechende klinische Untersuchungen statt. So beschreiben Träger und Kollegen in einer retrospektiven Fallbeobachtung bei kardiochirurgischen, mittels HLM operierten Patienten (n=16) mit einem postoperativen SIRS und einem konsekutiven AKI den kombinierten Einsatz des Cytosorb-Adsorbers mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Hierbei zeigte sich die gute Verträglichkeit des Verfahrens, eine verbesserte hämodynamische Stabilität, eine Reduktion der Zytokinlevel und eine Verbesserung der Organfunktionen ¹⁵. Anders beschreiben Bernardi et al. den therapeutischen Effekt des Cytosorb-Adsorbers in einer Pilotstudie, in deren Rahmen elektive, mit HLM-Unterstützung operierte Patienten (n=37) beobachtet wurden, wovon 19 mit dem Cytosorb-Adsorber behandelt wurden. Bernardi et al. konnten nur eine verlängerte Erhöhung des antiinflammatorischen IL-10 beobachten, jedoch keine Reduktion der proinflammatorischen Reaktion, weshalb sie darauf hinweisen, dass aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der Inflammation nach Einsatz der HLM ein vermehrtes

Augenmerk auf die Identifikation jener Patienten mit Hyperinflammation gelegt werden müsse. Auch in dieser Studie wurde eine gute Verträglichkeit des Cytosorb-Adsorbers beobachtet ¹⁰⁹. Des Weiteren wurde der Cytosorb-Adsorber auch bereits in Kombination mit mehreren extrakorporalen Organersatzverfahren eingesetzt. So beschrieben Brünger und Kollegen in einer Fallbeobachtung einen 39-jährigen, septischen Patienten mit einem kardiogenen Schock, einem AKI und einem akuten Lungenversagen (ARDS). Dieser wurde mit Hilfe einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse, einem extrakorporalen Membranoxygenator (ECMO), einem linksventrikulären Unterstützungssystem und zur Behandlung der Hyperinflammation mit dem Cytosorb-Adsorber behandelt. Die Kombination mehrerer extrakorporaler Behandlungsverfahren habe der Patient in diesem Fall ohne Nebenwirkungen gut vertragen und diese Kombination sei praktikabel gewesen. Im Verlauf sei eine Reduktion der Zytokinlevel, des Procalcitonins (PCT) und des C-reaktiven Proteins (CRP) und ein reduzierter Katecholaminbedarf beobachtet worden ¹¹⁰. Den intraoperativen Einsatz des Cytosorb-Adsorbers im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe beobachtete Poli und Kollegen im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Pilotstudie. In dieser Pilotstudie untersuchten sie 15 konventionell mittels HLM operierte Patienten und 15 Patienten, welche intraoperativ mittels des Cytosorb-Adsorbers behandelt wurden. Poli et al. konnten in diesem Zusammenhang keine relevante Reduktion der pro- oder antiinflammatorischen Zytokine und auch keine relevante Verbesserung des klinischen Outcomes feststellen ¹¹¹. Demgegenüber steht die Beobachtung von Saller et al., die nach dem intraoperativen Einsatz des Cytosorb-Adsorbers bei aortenchirurgischen Eingriffen mit kardialem Arrest und Einsatz der HLM einen signifikant niedrigeren Noradrenalinbedarf ($p=0,043$) in der Studiengruppe ($n=168$) gegenüber der Kontrollgruppe ($n=168$) feststellten ¹¹². Aktuell untersuchen Baumann und Kollegen an den Universitätskliniken Bonn und Köln den intraoperativen Einsatz des Cytosorb-Adsorbers während der Nutzung der HLM. In diesem Studienprotokoll wird unter anderem der mittlere postoperative IL-6-Spiegel, der intra- und postoperative Verlauf von Zytokinen (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha) sowie die Beeinflussung der Organversagen der beiden Studienpopulationen miteinander verglichen ¹¹³. Diese vielfältigen Einsatzbereiche und unterschiedlichen Studienergebnisse des Cytosorb-Adsorbers zeigen, dass der Cytosorb-Adsorber im Gegensatz zu den oben genannten adsorptiven Verfahren auch für die Behandlung des SIRS nach HLM-Therapie eine Behandlungsoption darstellt. Anders als in den hier geschilderten Arbeiten wird in der im Folgenden beschriebenen Studie der Cytosorb-Adsorber bei Patienten eingesetzt, die klinische Zeichen einer postoperativen Hyperinflammation zeigen. Hierbei liegt das Hauptaugenmerk der Untersuchung auf der Verträglichkeit des Adsorbers sowie auf dem Einfluss einer Behandlung mittels des Cytosorb-Adsorbers auf das Auftreten und den Schweregrad von Organversagen.

II. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Im Rahmen einer Fallbeobachtung sollen prospektiv 10 Patienten eingeschlossen werden und mit einer historischen Kontrollgruppe von 10 Patienten verglichen werden. Diese beiden Patientengruppen erhalten bzw. erhielten kardiochirurgische Eingriffe unter Einsatz der HLM und sollen als Einschlusskriterium klinische und laborchemische Zeichen einer postoperativen Hyperinflammation entwickeln. Schwerpunkt der Auswertung sollen die Verträglichkeit des Cytosorb-Adsorbers und der Einfluss einer Behandlung mittels des Cytosorb-Adsorbers über 24 Stunden auf das Auftreten von Organdysfunktionen oder Organversagen sein.

III. MATERIAL UND METHODEN

3.1 STUDIENDESIGN

3.1.1 STUDIENTEILNEHMER

Das Screening von Patienten zum Einschluss in die Studie erfolgte ab Oktober 2014 nach dem positiven Votum der Ethikkommission an der Universitätsmedizin Rostock (A 2014-0064). Studienteilnehmer dieser Fallbeobachtung waren Patienten mit operativer Behandlung einer Herzerkrankung unter Verwendung der HLM, die postoperativ auf den Intensivstationen PIT I und PIT II der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universitätsklinik Rostock betreut wurden. Wenn die Patienten in einem Zeitraum von 6 Stunden postoperativ die Einschlusskriterien (siehe unten) erfüllten, wurden Sie nach Zustimmung der Patienten bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter in die Studie eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien für diese Fallbeobachtung waren:

- Mann oder Frau, mindestens 18 Jahre alt
- Herzchirurgische Operation mit Einsatz der HLM
- Einwilligungsfähigkeit in die Studie durch Patient oder gesetzlichen Vertreter oder Möglichkeit zur Schnellbetreuung
- Vorliegen eines postoperativen Hyperinflammationssyndroms (SIRS) innerhalb von 6 Stunden postoperativ, das durch folgende Parameter gekennzeichnet ist:
 - zwei positive SIRS-Kriterien (siehe Kapitel 1.3)
 - positive Volumenbilanz (>1,9 l innerhalb der ersten 6 h postoperativ oder eher)
 - systemischer Widerstandindex $< 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ in der PiCCO-Messung
 - zentralvenöse Sättigung >75%
 - Notwendigkeit der Behandlung mit Vasopressoren (Noradrenalin $\geq 0,06 \mu\text{g}/\text{KG}/\text{min}$), um einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck (MAP $\geq 65 \text{ mmHg}$) aufrecht zu erhalten

Ausschlusskriterien zur Teilnahme der Fallbeobachtung waren:

- Teilnahme an dieser Studie zu einem früheren Zeitpunkt
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Therapie-Prüfung
- Schwangerschaft
- nichtbeherrschbare Blutungen (postoperativ)
- Thrombozyten $< 20.000/\mu\text{l}$, INR $> 3,0$ (postoperativ)
- HIV-Test positiv (präoperativ bekannt)
- aktive Hepatitis C (präoperativ bekannt)

Als Sicherheitskriterien der Studie wurden folgende Parameter definiert:

- Thrombozytenabfall um mehr als 50% im Vergleich zum Vorwert 24 und 48 Stunden postoperativ
- Auftreten von klinisch relevanten Blutungen 24 und 48 Stunden postoperativ (Gabe von mehr als 2 Erythrozytenkonzentraten notwendig)

Als historische Kontrollgruppe wurden 10 Patienten ausgewählt, die a) im Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2014 durch die operative Behandlung einer Herzerkrankung unter Verwendung der Herzlungenmaschine und die postoperative Behandlung auf den Intensivstationen PIT I und PIT II der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universitätsklinik Rostock betreut wurden, b) die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten und c) die Ausschlusskriterien nicht aufwiesen.

3.1.2 ABLAUF

Das Screening und der Einschluss erfolgten bei Erfüllung der Einschlusskriterien postoperativ durch den diensthabenden Anästhesisten auf der PIT I oder II, dem diensthabenden Herzchirurgen und einem Studienarzt. Patienten, für die ein elektiver herzchirurgischer Kombinationseingriff geplant wurde, wurden am Vortag der Operation über die Studie aufgeklärt oder durch eine Betreuung nach der Operation in die Studie eingeschlossen.

Zur Beschreibung der Parameter der Studie war zunächst die Definition der Beobachtungszeitpunkte notwendig. Als Prä-Start wurden Abnahmen und Befunde bezeichnet, die vor dem Einschluss in die Studie im Rahmen der innerklinischen Routine bestimmt wurden. Tag 01 war der Zeitpunkt direkt vor Beginn der Cytosorb-Behandlung. Tag 02 war definiert als Zeitpunkt direkt nach Ende der Cytosorb-Behandlung. Die folgenden Beobachtungszeitpunkte Tag 03, Tag 04, Tag 07, Tag 14 und Tag 30 sind festgelegt als die folgenden Kalendertage nach T01 und T02. Hierbei wurden die Laborparameter im Rahmen der morgendlichen Blutentnahmen um 5 Uhr auf den Intensivstationen ermittelt. Plasmarückstellproben wurden unter sterilen Kautelen im Center of Extracoporal Organ Support im biomedizinischen Forschungszentrum (BMFZ) Rostock für Nachbestimmungen und zur Qualitätssicherung eingefroren. Der klinische Status der Patienten und die Durchführung von erweitertem hämodynamischen Monitoring wurden an den Beobachtungstagen im Rahmen der Routine der Intensivstation bis 12 Uhr durchgeführt.

Die Parameter der Studie zeigt die folgende Tabelle 2:

TABELLE 2: DIAGNOSTIK, BEOBACHTUNGSZEITPUNKTE, ORT DER DIAGNOSTIK IM RAHMEN DER CYTOSORB FALLBEOBACHTUNG

Diagnostik	Zeitpunkt	Ort der Diagnostik
1) Blutentnahmen (BE) - Großes Blutbild, freies Hb - CK, CK-MB, LDH - Blutgasanalyse, Elektrolyte - TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10 - CRP, PCT, Myoglobin, Komplement C4 - Laktat, Bilirubin, Haptoglobin, ASAT, ALAT - Quick, INR, pTT, Fibrinogen, AT, D-Dimere - Kreatinin, Harnstoff - Rückstellprobe (10 ml Blut)	T01, T02, T03, T04, T07, T14, T30	PIT I und II → Auswertung erfolgt größtenteils im Institut für klinische Chemie
2) Plasmaverschwinderate von ICG - LiMON™-System	T01, T02, T07	PIT 1 und PIT 2
3) NephroCheck Test (Urin)	T01, T02	PIT 1 und PIT 2

Zusätzlich zu den hier aufgeführten Parametern wurden morgens an den Tagen 01-04, 07, 14 und 30 folgende Parameter erhoben und dokumentiert:

- Blutdruck
- Puls
- Temperatur
- Urinausscheidung (Tagesmenge)
- Flüssigkeitsbilanz (Gesamteinfuhr/Gesamtausfuhr)
- zentraler Venendruck (ZVD)
- klinischer Ganzkörperstatus
- SOFA-Score
- Glasgow-Koma-Scale
- Beatmungsparameter (Modus, AF, AMV, PEEP, Spitzendruck, I:E-Verhältnis, FiO₂)

Für den Beobachtungszeitraum von 30 Tagen wurden folgende Behandlungsparameter und Nebenzielkriterien (NZ) dokumentiert:

- allgemeine Medikation (Medikament, Tagesdosis)
- Katecholaminbedarf (Medikament, durchschnittliche Tagesdosis) (NZ)

- Gerinnungsfaktorensubstitution (PPSB, AT III, Haemocomplettan, Fibrogammin u.a.)
- Blut- und Plasmapräparate (Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate, FFP, Humanalbumin)
- Nierenersatztherapien (an welchen Tagen, welches Verfahren, Verfahrensparameter)
- Beatmungsdauer (NZ)
- ITS-Liegedauer (NZ)
- APACHE II-Score bei ITS-Aufnahme (NZ)
- Anzahl der Organversagen

Das Patientenkollektiv dieser Studie entwickelte nach Operation mittels der HLM ein SIRS, das häufig mit hämodynamischer Instabilität einhergeht. Daher war ein erweitertes hämodynamisches Monitoring dieser Patienten angezeigt. Dieses wurde mit Hilfe des sogenannten „Pulse Index Continuous Cardiac Output“ (=PiCCO) durchgeführt. Die PiCCO-Technologie ist eine Methode für die klinische Praxis, um mittels eines großen arteriellen Katheters (z.B. in der A. brachialis, A. femoralis, A. axillaris) und eines zentralvenösen Katheters (ZVK) durch die sogenannte Thermodilutionsmethode und Pulskonturanalyse differenzierte Aussagen über den hämodynamischen Zustand und den Volumenhaushalt des Patienten zu treffen ¹¹⁴. Bei der Thermodilutionsmethode und Pulskurvenanalyse wird über einen kalibrierten Flusssensor am ZVK des Patienten eine gekühlte Flüssigkeit dem Patienten gespritzt und der sich ändernde Temperaturverlauf durch eine Temperatursonde am arteriellen Katheter gemessen. Aus diesem Temperaturverlauf in der Arterie und dem Fluss der injizierten Flüssigkeit am ZVK können mittels verschiedener Algorithmen Herzkreislaufparameter wie der Herzindex (HI), der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBVI) oder der systemische Widerstandsindex (SVRI) ermittelt werden.

Zur genaueren Beurteilung der Leberfunktion der Patienten wurde die LiMON™-Technologie eingesetzt. Dies ist eine nicht-invasive, am Patientenbett verfügbare Echtzeitleberfunktionsmessung mittels Indocyaningrün (ICG). ICG ist ein wasserlöslicher, fluoreszierender Farbstoff mit einem Spektralabsorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 800nm im Blutplasma. ICG wird bei der LiMON™-Messung intravenös appliziert und dann durch Plasmaproteine (Albumin und Lipoproteine) gebunden, selektiv durch Hepatozyten aufgenommen und anschließend über die Galle ausgeschieden ¹¹⁵. Hierbei entspricht das Verteilungsvolumen von ICG dem Plasmavolumen. Das ICG unterliegt keinem enterohepatischen Kreislauf. Die Entfernung von ICG ist somit abhängig von der hepatischen Durchblutung, der hepatischen Parenchymfunktion und der biliären Exkretion. Zur Beurteilung wird die sogenannte ICG-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) bestimmt. Diese gibt die prozentuale Abnahme der ICG Konzentration im Zeitverlauf an. Normalwerte der ICG-PDR liegen über 18% ¹¹⁶. Die Bestimmung der ICG-Konzentration über die Zeit erfolgt

über mehrere Blutabnahmen im Zeitverlauf, in welchen pulsdensitometrisch die ICG-Konzentrationen bestimmt werden. Die prozentuale Bestimmung der ICG-PDR erfolgt rechnerisch, indem die Kurve, welche durch die Konzentrationsabnahme des ICG über die Zeit entstanden ist, als logarithmischer Graph mit negativer Steigung in %/min (diese entspricht der ICG-PDR) dargestellt wird, wobei die Ausgangskonzentration zum Zeitpunkt 0 bei Injektion des ICG 100% entspricht ¹¹⁵.

Das AKI ist eine häufige Komplikation von Patienten auf Intensivstationen und Patienten nach chirurgischen Eingriffen ^{117 118 119}. Da auf das Patientenkollektiv der hier beschriebenen Studie diese beiden Umstände zutreffen, wurde ein genaueres Monitoring der Gefahr eines AKI für nötig erachtet. Aus diesem Grund führten wir an Tag 01 und Tag 02 einen sogenannten NephroCheck durch. Der NephroCheck misst im Patientenurin die Konzentration von insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) und tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), die im Rahmen des Arrests des Zellzyklus, der Apoptose, Inflammation und von Zellreparaturmechanismen im Bereich des renalen Tubulussystems ausgeschüttet werden und somit Marker für die Schädigung des Tubulussystems sind ¹²⁰. Der in der Studie durchgeführte NephroCheck wurde mit dem Astute140TM, einem Analysegerät der biotechnologischen Firma Astute Medical (San Diego, CA, USA), durchgeführt. Dieser Test basiert auf dem Prinzip, mittels eines spezifischen Immunoassays fluoreszenzmarkierte Proteine (IGFBP7 und TIMP-2) photometrisch zu vermessen. Die so photometrisch ermittelten Konzentrationen von IGFBP7 und TIMP-2 werden durch den Astute140TM in eine numerische Zahl umgewandelt, die das relative Risiko des Patienten ein AKI zu erleiden widerspiegelt ¹¹⁹. Als cut-off Werte für die Erhöhung der Kombination der beiden Biomarker Werte werden in der Literatur von 0,3 – 2 ng/mL²/1000 angegeben ¹²¹.

3.1.3 CYTOSORB-BEHANDLUNG

Im Rahmen der postoperativen Nachbehandlung wurden die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit dem Cytosorb-Adsorber geplant postoperativ über 24h hinweg behandelt. Als Geräteplattform diente dabei das "MultiFiltrate"-System von Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, die auf den Intensivstationen bereits vorhanden gewesen ist. Als Behandlungsset wurde jeweils das von dem Hersteller empfohlene Schlauchset (bei reiner Hämoperfusion sind alle Behandlungskits möglich; bei CVVHDF multiFiltrate – Kit 8 CVVHDF 1000, multiFiltrate – Kit 4 CVVHDF 600 oder multiFiltrate – Kit midi CVVHDF 400) für den Blutkreislauf verwendet (siehe Abbildung 5). Eine regionale Heparinantikoagulation bei der reinen Hämoperfusion oder eine Natriumcitratantikoagulation bei einer Kombination des Cytosorb-Adsorbers mit einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (kontinuierliche

venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF)) im extrakorporalen Kreislauf wurde unter engmaschiger Kontrolle des Calciumspiegels oder der Activated Clotting Time (ACT, Ziel ACT ca. 180 Sekunden) im extrakorporalen und im Patientenkreislauf angewendet. Dabei wurde die Antikoagulation sowohl mit dem Chirurgen als auch mit dem Dialyседienst im Vorfeld beraten. Die Entscheidung, ob eine Heparin- oder eine Citratantikoagulation erfolgt, wurde abhängig von der Notwendigkeit einer Dialysebehandlung des Patienten vor Anschluss des Cytosorb-Adsorbers getroffen. Der Anschluss des extrakorporalen Systems erfolgte durch den Dialyседienst.

Wie Abbildung 5 zeigt, kann der Cytosorb-Adsorber sowohl im Rahmen einer CVVHDF und einer HP eingesetzt werden. Bei einer Verwendung mit einer CVVHDF kann zusätzlich zum Einsatz des Cytosorb-Adsorbers über einen Dialysefilter entlang von Lamellen dem Blut über ein Konzentrationsgefälle gegenüber dem Dialysat (grün) harnpflichtige Substanzen entzogen und als Filtrat (gelb) abgeleitet werden. Etwaige durch die Dialyse entstehende Elektrolyt- und pH-Verschiebungen werden vor oder nach dem Filter durch das Substitutat (blau) ausgeglichen und angepasst. Im Rahmen einer reinen HP wird das Blut ausschließlich extrakorporal mit dem Cytosorb-Adsorber behandelt.

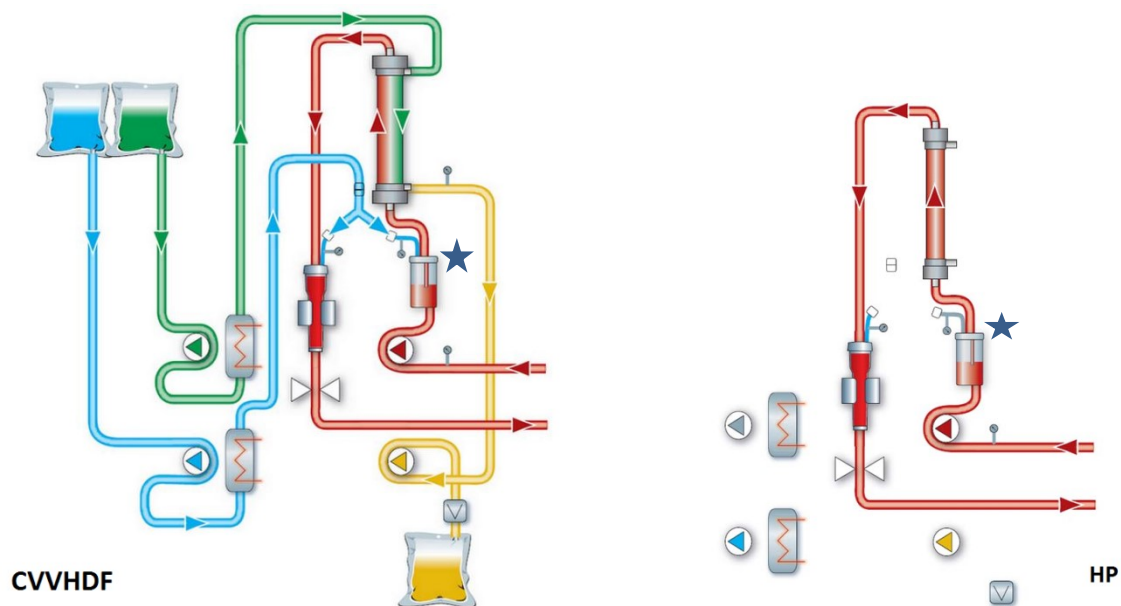


ABBILDUNG 5: KONTINUIERLICHE VENO-VENÖSE HÄMODIAFILTRATION (CVVHDF) UND HÄMOPERFUSION (HP) UNTER VERWENDUNG DES „MULTIFILTRATE“-SYSTEMS NACH FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH¹²², ★ : CYTOSORB-ADSORBER

Während dieser Behandlung wurden Kreislaufparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz, kreislaufstabilisierende Medikation und die Flussrate, die das "Multifiltrate"-Systems im stündlichen Verlauf dokumentiert, überwacht, um mögliche Komplikationen der Behandlung zu registrieren und diese gegebenenfalls abzubrechen. Die Zielblutflussraten im Rahmen der Behandlung lagen bei 100 ml/min und der Ziel-Dialysatumsatz bei 2000 ml/h. Als

Komplikationen der Cytosorb-Behandlung, welche zu einem Abbruch der Behandlung führen würden, wurden folgende Parameter definiert:

- Länger andauernde hämodynamische Komplikationen während der extrakorporalen Behandlungen (definiert als neu aufgetretene Notwendigkeit von Vasopressoren oder Verdopplung der Dosis, falls bereits zu Behandlungsbeginn Vasopressoren notwendig waren)
- disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) nach Beginn der Behandlung (definiert als Thrombozytenabfall von mehr als 50% und/oder Verdoppelung der D-Dimere gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung, mindestens jedoch in den pathologischen Bereich)
- hämorrhagische Diathese
- schwere Hämolyse nach Beginn der Behandlung (definiert als LDH-Erhöhung (Verfünffachung gegenüber Wert vor Behandlung lt. Schönweiss))
- schwere allergische Reaktionen

3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Da im Shaquiro-Milk-Test die Daten keine Normalverteilung zeigten, wurden nicht parametrische Tests verwendet ¹²³. Zum Vergleich beider Gruppen zu einem spezifischen Zeitpunkt wurden der Kruskal-Wallis-H-Test und der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Zur Verlaufsbeurteilung der Parameter der Studie innerhalb einer Gruppe wurden der Friedmann-Test und der Wilcoxon-Test eingesetzt. Als statistisch signifikant wurden hierbei Werte von $p < 0,05$ gewertet. Für die deskriptive Statistik wurden der Median, die 25. Perzentile und die 75. Perzentile der Messwerte bestimmt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des SPSS[®] Statistics Programms (Version 22, IBM[®] - Armonk, NY, USA).

IV. ERGEBNISSE

4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK

In der Cytosorb-Gruppe befanden sich 4 männliche Patienten und eine weibliche Patientin. In der Kontroll-Gruppe befanden sich 7 männliche Patienten und 3 weibliche Patienten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass der weitere Patienteneinschluss aus organisatorischen Gründen früher als geplant beendet wurde. Die Dauer des HLM-Einsatzes und der Aortenklemmzeit der Patienten in der Cytosorb-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigt Tabelle 3. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten hierbei nicht festgestellt werden.

TABELLE 3: DAUER DES INTRAOPERATIVEN HLM-EINSATZES UND DER AORTENKLEMMZEIT

	HLM-Dauer in min		Aortenklemmzeit in min	
	Cytosorb-Gruppe n = 5	Kontroll-Gruppe n = 10	Cytosorb-Gruppe n = 5	Kontroll-Gruppe n = 10
25. Perzentile	128	110	68,5	77,8
Median	164	140	81	103
75. Perzentile	242,5	198	149	118,5

Die präoperativ vorbekannten Erkrankungen der beiden Untersuchungsgruppen stellt Tabelle 4 dar. Es zeigten sich arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung als häufigste Begleiterkrankungen in beiden Patientengruppen. In der Kontrollgruppe zeigten sich häufiger metabolische Begleiterkrankungen, wie der Diabetes mellitus Typ II und die Hyperlipoproteinämie sowie kardiale Klappenvitien. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten hierbei aber nicht festgestellt werden.

TABELLE 4: PRÄOPERATIV VORBEKANNTE ERKRANKUNGEN DER UNTERSUCHUNGSGRUPPEN

Erkranktes Organsystem	Erkrankung	Anzahl [n]	
		Cytosorb n = 5	Kontrolle n = 10
Kardial	Koronare Herzerkrankung	4	9
	Aortenstenose	2	5
	kardiale Dekompensation	1	0
	Mitralklappeninsuffizienz Grad II	3	6
	chronische Herzinsuffizienz	1	1
	äthyltoxische dilatative Kardiomyopathie	1	0
	Tachyarrhythmia absoluta	1	1
	Z. n. Pacemaker-Implantation	0	1
	Trikuspidalklappeninsuffizienz	0	4
	Aortenklappeninsuffizienz	0	5
	Pulmonaler Hypertonus	0	3
	Mitralklappenstenose	0	1
Allgemein-internistisch	Pneumonie	1	0
	respiratorische Erschöpfung	1	0
	Z. n. Nikotinabusus	2	1
	arterieller Hypertonus	4	8
	Obstruktives Schlafapnoesyndrom	0	2
	Diabetes mellitus Typ II	1	6
	Dyslipoproteinämie	0	4
	Hyperlipoproteinämie	1	0
	Rheuma	0	1
	Gastroösophagealer Reflux	0	1
	Hyperurikämie	1	0
	Hypothyreose	1	3

	COPD mit akuter Exazerbation	1	1
Neurologisch	Z. n. Apoplex	1	1
	A. carotis communis Stenose links	1	0
	A. carotis interna Stenose links	1	2
	Demenz	0	1
	A. vertebralis Stenose rechts	1	0

Eine Gegenüberstellung der vorgenommenen Eingriffe, des APACHE II-Scores und der Altersverteilung der beiden Gruppen zeigt Tabelle 5. In der Kontrollgruppe wurden mehr aortocoronare Bypass-Operationen durchgeführt, wohingegen in der Cytosorb-Gruppe mehr Aortenbogensersatzungen operiert wurden. In der Cytosorb-Gruppe zeigte sich ein signifikant höherer APACHE II-Score als in der Kontrollgruppe ($p=0,013$). Bezüglich des Alters der Patienten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

TABELLE 5: EINGRIFFE, APACHE-SCORE UND ALTERSVERTEILUNG DER BEIDEN GRUPPEN

	Cytosorb-Gruppe	Kontroll-Gruppe
Aortocoronarer Bypass (Anzahl n)	1	5
Aortocoronarer Bypass + Klappen-OP (Anzahl n)	2	3
Einfach-Klappen-OP (Anzahl n)	2	0
Doppel-Klappen-OP (Anzahl n)	0	2
Aortenbogensersatz (Anzahl n)	2	0
APACHE II-Score (Median (25. Perzentile 75. Perzentile)	31 (29,5 35,5)*	21,5 (19,75 25,25)*
Alter (Median (25. Perzentile 75. Perzentile)	61 (54,5 77)	72 (66,5 76,75)

* $p= 0,013$

4.2 ÜBERLEBEN

Hinsichtlich des Überlebens konnte durch die Behandlung mittels Cytosorb-Adsorber kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen beobachtet werden. Von den 5 Patienten der Cytosorb-Gruppe überlebten 2 die 30 Beobachtungstage nicht. In der Kontrollgruppe überlebte 1 von 10 Patienten die 30 Beobachtungstage nicht. Im log-rank Test konnte hier kein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt werden ($p=0,219$). Alle Patienten der Cytosorb-Gruppe, welche den 30-tägigen Beobachtungszeitraum überlebten, überlebten auch den Krankenhausaufenthalt. Eine Gegenüberstellung zeigt Tabelle 6.

TABELLE 6: ÜBERLEBEN DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IM VERGLEICH

Überleben	Cytosorb-Gruppe (n=5)	Kontroll-Gruppe (n=10)
30-Tage Überleben	3	9
Krankenhausüberleben	3	8

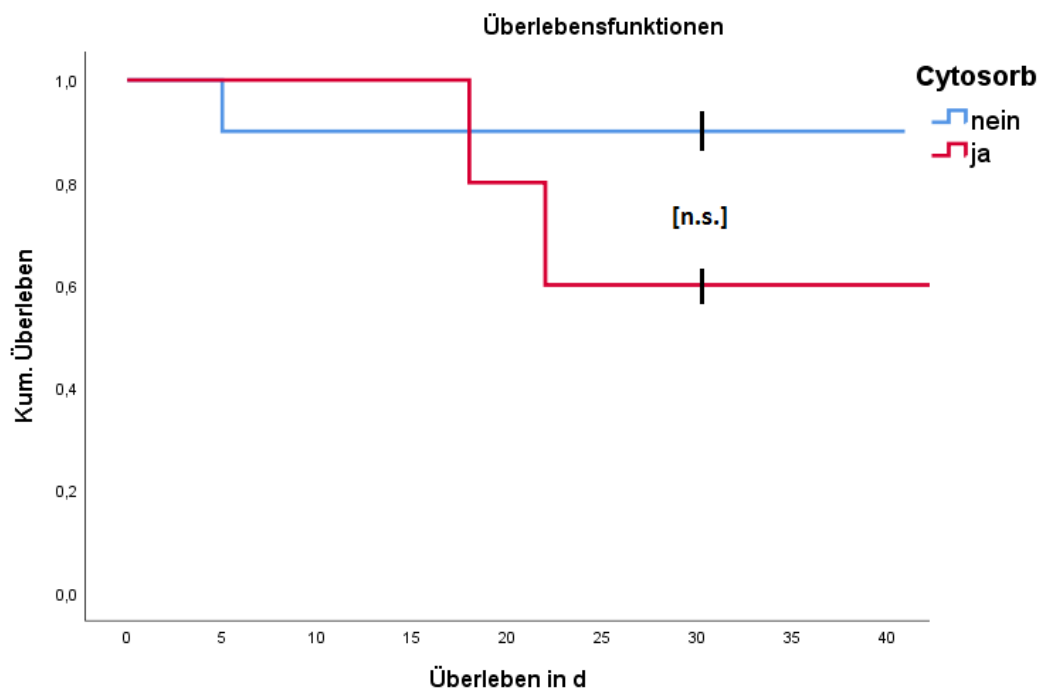


ABBILDUNG 6: ÜBERLEBEN DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IN EINER KAPLAN-MEIER-KURVE

4.3 VERTRÄGLICHKEIT

Während der kompletten Beobachtungszeit wurden bei keinem der mit dem Cytosorb-Adsorber behandelten Patienten Anzeichen einer Unverträglichkeit, unerwünschte Ereignisse oder schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet (Definition siehe Kapitel 3.1). Außerdem wurden keine Komplikationen der Cytosorb-Behandlung, welche unter Kapitel 3.1.3 aufgeführt sind, beobachtet, sodass die Cytosorb-Behandlung bei keinem Patienten abgebrochen werden musste.

Als Parameter für die Verträglichkeit gegenüber dem Cytosorb-Adsorber selbst oder der extrakorporalen Zirkulation galten ausgeprägte Thrombozytenabfälle, Hämolyse und Störung der plasmatischen Gerinnung (siehe Tabelle 7).

An Tag 2 der Beobachtung zeigte sich eine statistisch signifikant geringere ($p=0,04$) Thrombozytenanzahl der Cytosorb-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 7). Im Thrombozytenverlauf der Cytosorb-Gruppe war von Tag 1 zu Tag 2 eine Tendenz ($p=0,08$) zum Thrombozytenabfall zu erkennen.

Als Maß für das Auftreten einer Hämolyse wurde der Laktatdehydrogenase-Verlauf (LDH-Verlauf) angenommen. Hier stellte sich ein statistisch signifikanter Abfall ($p=0,043$) der LDH von Tag 1 auf Tag 2 dar. Von Tag 4 auf Tag 7 der Beobachtung war eine Tendenz ($p=0,08$) im LDH-Anstieg zu erkennen. Statistisch signifikante Veränderung hinsichtlich des freien Hämoglobins oder des Haptoglobins konnten nicht festgestellt werden (siehe Werteanhang).

Bezüglich der INR ergaben sich signifikant niedrigere INR-Werte in der Cytosorb-Gruppe an Tag 1 ($p= 0,019$) und an Tag 4 ($p=0,04$) des Beobachtungszeitraumes. Innerhalb der Cytosorb-Gruppe zeigte sich eine signifikante INR-Abnahme von Tag 2 auf Tag 3 ($p= 0,043$) und von Tag 3 auf Tag 4 ($p= 0,042$) des Beobachtungszeitraumes.

Eine deskriptive Zusammenfassung der Verträglichkeitsparameter zwischen den Gruppen zeigt Tabelle 7:

TABELLE 7: ZUSAMMENFASSUNG DER VERTRÄGLICHKEITSPARAMETER IM VERLAUF

C: CYTOSORB-GRUPPE, INR: INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO, K: KONTROLLGRUPPE, LDH: LAKTATDEHYDROGENASE

Laborparameter	Gruppe	Tag 1 *	Tag 2 *	Tag 3 *	Tag 4 *	Tag 7 *
Thrombozyten in $10^9/l$	C	158 (132 / 206)	112 (92 / 150) (p+ = 0,04)	106 (81 / 157)	85 (60 / 125)	112 (82 / 136)
	K	205 (151 / 252)	182 (149 / 218) (p+ = 0,04)	130 (99 / 173)	116 (80 / 148)	114 (88 / 138)
LDH in U/l	C	530 (412 / 728)	472 (395 / 1021)	465 (413 / 897)	414 (356 / 589)	383 (353 / 900)
INR	C	1,29 (1,14 / 1,39) (p+ = 0,019)	1,28 (1,25 / 1,42) (p- = 0,043)	1,22 (1,18 / 1,37) (p- = 0,042)	1,08 (1,04 / 1,19) (p+ = 0,04)	1,15 (1,08 / 1,22)
	K	1,43 (1,37 / 1,49) (p+ = 0,019)	1,25 (1,16 / 1,39)	1,23 (1,17 / 1,37)	1,21 (1,12 / 1,32) (p+ = 0,04)	1,2 (1,08 / 1,23)

* Median (25. Perzentile / 75. Perzentile)

p+: Signifikanz des Unterschieds zwischen beiden Gruppen an Tag X

p-: Signifikanz des Unterschiedes an Tag X und dem Folgetag innerhalb der Cytosorb-Gruppe

4.4 AUFTRETEN UND SCHWEREGRAD VON ORGANVERSAGEN

Die Organfunktionen der beobachteten Patienten wurden im Verlauf mittels „Sequential Organ Failure Assessment Score“ (SOFA-Score) beschrieben (9.3. Werteanhang). Für die beiden Patientengruppen ergaben sich für den Beobachtungszeitraum hierbei folgende Werte:

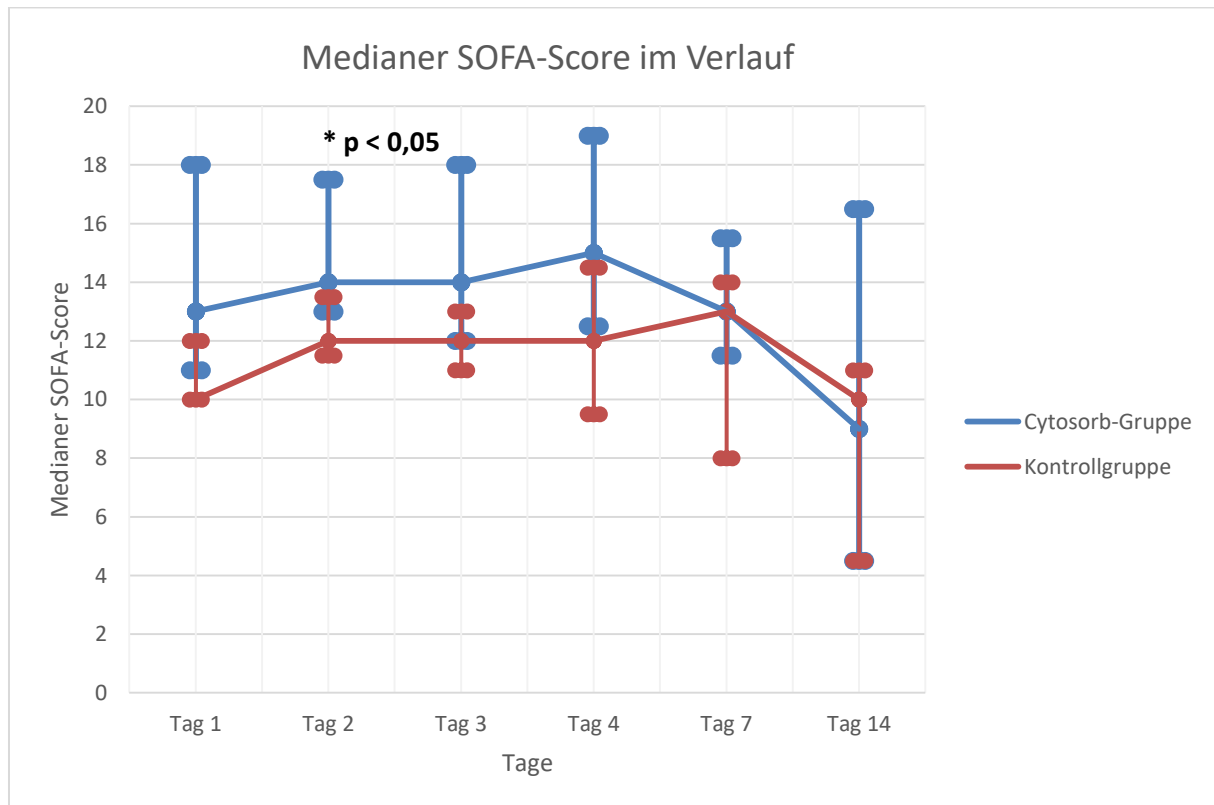


ABBILDUNG 7: MEDIANER SOFA-SCORE IM VERLAUF DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE

Es war zunächst zu erkennen, dass in beiden Gruppen der SOFA-Score anstieg und zwischen Tag 7 und 14 der Beobachtung abfiel. Einen signifikant höheren ($p=0,04$) SOFA-Score zeigte die Cytosorb-Gruppe an Tag 2 der Beobachtung, also direkt nach Abschluss der Cytosorb-Behandlung. Lediglich eine nicht signifikante Erhöhung des SOFA-Scores der Cytosorb-Gruppe ($p=0,075$) war an Tag 1 der Beobachtung festzustellen.

Im Beobachtungszeitraum des SOFA-Scores innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppen konnten keine Signifikanzen festgestellt werden. Lediglich in der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante ($p=0,04$) zentrale Tendenz im Verlauf des SOFA-Scores, die jedoch nicht an den jeweiligen Tagen bestätigt werden konnte.

Die Anzahl der während des Beobachtungszeitraums aufgetretenen Organversagen ergab zwischen den mittels des Cytosorb-Adsorbers behandelten Patienten und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

TABELLE 8: ANZAHL DER IM VERLAUF AUFGETRETENEN ORGANVERSAGEN IM GRUPPENVERGLEICH

Organversagen	Cytosorb-Gruppe (n=5)	Kontrollgruppe (n=10)
Anzahl Organversagen (Median)	4	3
AKI	5	8
ALI	5	10
Kreislaufversagen	5	10
Neurologie	1	3
Leberversagen	2	1

AKI= acute kidney injury (akute Nierenschädigung), ALI= acute lung injury (akute Lungenversagen)

Alle Patienten, sowohl in der Cytosorb-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe, zeigten im Beobachtungszeitraum ein Kreislaufversagen sowie ein Lungenversagen.

Alle 5 mittels des Cytosorb-Adsorbers behandelten Patienten entwickelten im Verlauf der Beobachtung eine akute Nierenschädigung. In der Kontrollgruppe entwickelten 8 von 10 Patienten eine akute Nierenschädigung.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der maschinellen Beatmungsdauer im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung zwischen den beiden Gruppen konnte nicht beobachtet werden.

Ein Leberversagen entwickelten im Beobachtungszeitraum 2 von 5 Patienten der Cytosorb-Patientengruppe. In der Kontrollgruppe entwickelte 1 von 10 Patienten ein Leberversagen. Eine statistische Signifikanz ergab sich im Gruppenvergleich daraus nicht.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der täglichen Noradrenalinhöchstdosierungen bestand zu keinem der Beobachtungszeitpunkte.

Die Patienten mit der Cytosorb-Behandlung zeigten von Tag 2 auf Tag 3 eine signifikante Reduktion ($p=0,043$) der zur Kreislaufstabilität notwendigen Noradrenalinosis. Eine derartige, signifikante Entwicklung der höchsten täglich notwendigen Noradrenalinosis ist an den Beobachtungstagen 2 und 3 in der Kontrollgruppe nicht zu beobachten ($p=0,093$). Einen Verlauf der Noradrenalinhöchstdosis zeigt das untenstehende Diagramm (Abbildung 8):

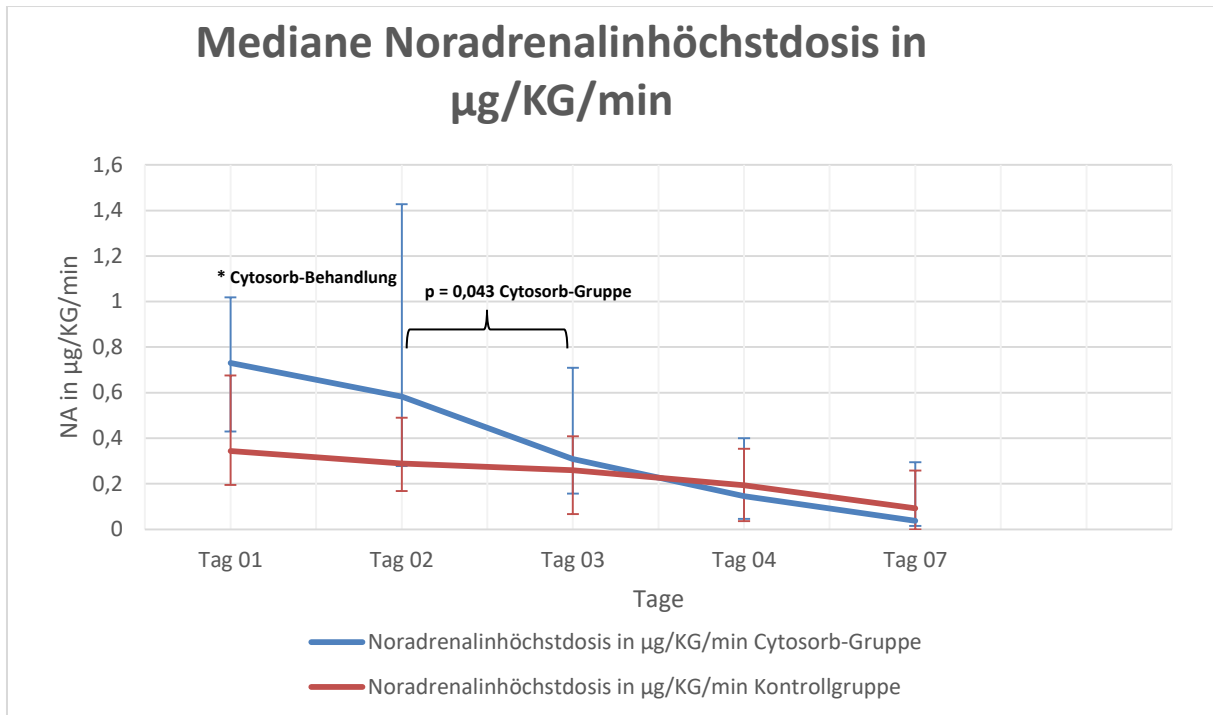


ABBILDUNG 8: MEDIANE NORADRENALINHÖCHSTDOSE DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

Hinsichtlich der Dobutamin dosierung zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) an Tag 7 der Beobachtung. Hier hatte die Cytosorb-Gruppe (mediane Dobutamin dosierung an Tag 7: $3 \mu\text{g}/\text{KG}/\text{min}$) einen signifikant höheren Dobutaminbedarf ($p < 0,05$) als die Kontrollgruppe (mediane Dobutamin dosierung an Tag 7: $0 \mu\text{g}/\text{KG}/\text{min}$). Einen Verlauf des Dobutaminbedarfs zeigt Abbildung 9:

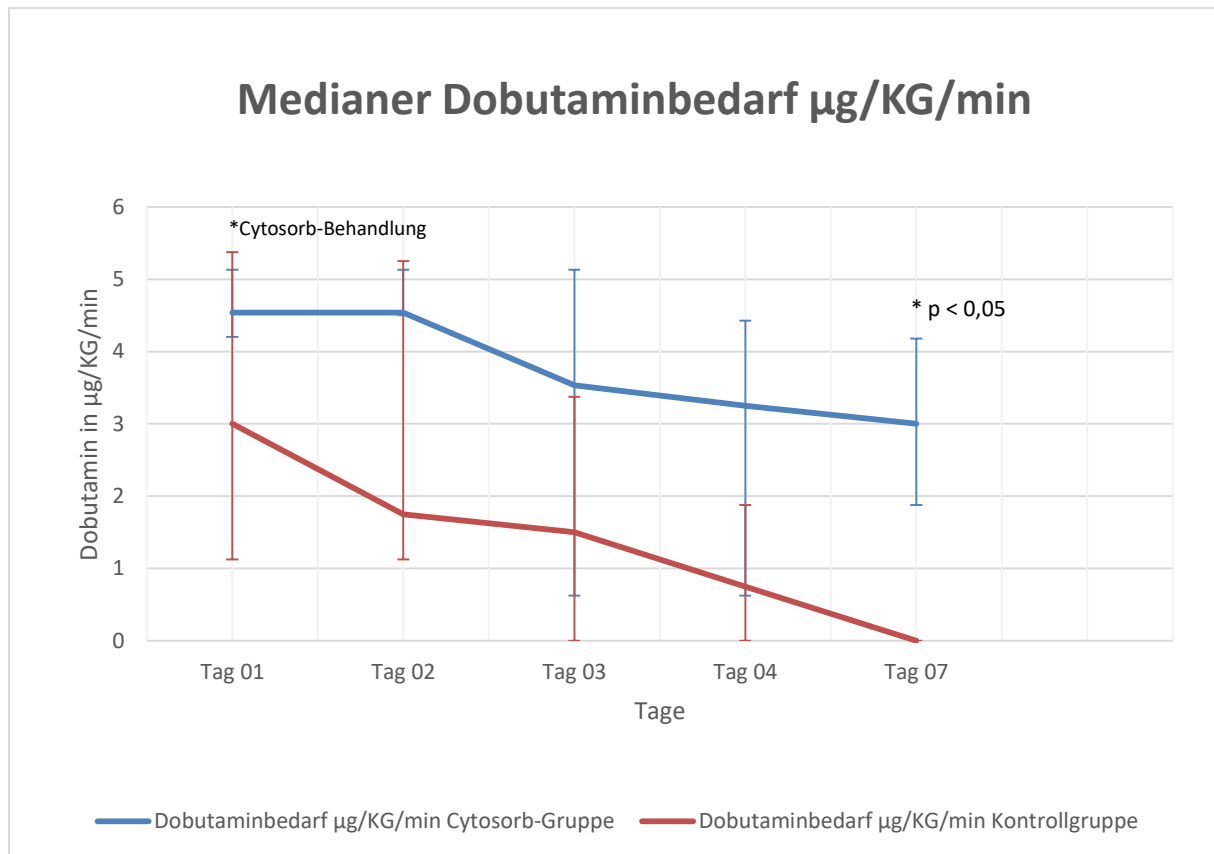


ABBILDUNG 9: MEDIANE DOBUTAMINDOSIS DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

4.5 NEBENZIELKRITERIEN

Im Rahmen der hier beschriebenen Studie wurden Nebenzielkriterien (NZ, siehe Kapitel 3.1.2) formuliert. Diese sollen im Folgenden zwischen der mit dem Cytosorb-Adsorber behandelten Patientengruppe und Teilen der historischen Kontrollgruppe verglichen werden. Wie in Kapitel 3.2.1 bereits beschrieben wurden im Beobachtungsverlauf Laborparameter bestimmt, deren statistische Auswertung im Folgenden erläutert wird.

So wurden unter anderem Entzündungsparameter untersucht. Einen Verlauf der Zytokine der Cytosorb-Gruppe zeigt Tabelle 9. IL-1 zeigte sich bei allen Patienten der Cytosorb-Gruppe im gesamten Beobachtungszeitraum geringer als 5,00 pg/ml.

Es wurde eine signifikante Reduktion ($p=0,043$) von IL-6 und von IL-8 von Tag 1 auf Tag 2 der Beobachtung erzielt.

Es konnte ebenfalls eine Reduktion des medianen IL-10-Wertes von Tag 1 auf Tag 2 erreicht werden, die jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,08$) aufwies.

Hinsichtlich der TNF-alpha-Konzentration im Serum wurde von Tag 1 zu Tag 2 eine signifikante Reduktion ($p= 0,043$) erreicht, während von Tag 2 auf Tag 3 ein signifikanter Anstieg ($p=0,043$) festgestellt wurde.

In der Cytosorb-Gruppe konnte im Verlauf von Tag 1 zu Tag 2 ein statistisch signifikanter Anstieg ($p=0,043$) der CRP-Konzentration gemessen werden. Eine Tendenz ($p=0,08$) eines weiteren CRP-Anstiegs von Tag 2 auf Tag 3 ist ebenfalls festzustellen (siehe Tabelle 10).

Im PCT-Verlauf der Cytosorb-Gruppe konnte ein signifikanter Abfall ($p=0,043$) von Tag 3 auf Tag 4 beobachtet werden. Es ist festzustellen, dass die medianen PCT-Werte der Cytosorb-Gruppe im gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der Kontrollgruppe erhöht waren. Hierbei fiel eine signifikante ($p=0,018$) PCT-Erhöhung der Cytosorb-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe an Tag 3 auf (siehe Tabelle 10).

Im Rahmen des Beobachtungszeitraums konnte ein signifikanter Abfall ($p=0,043$) der Leukozyten von Tag 3 zu Tag 4 innerhalb der Cytosorb-Gruppe beobachtet werden (siehe Tabelle 10).

TABELLE 9: MEDIANE ZYTOTOKINKONZENTRATIONEN DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF

IL-6: Interleukin 6, IL-8: Interleukin 8, IL-10: Interleukin 10, TNF-alpha: Tumornekrosefaktor alpha

Laborparameter	Tag 1*	Tag 2*	Tag 3*	Tag 4*	Tag 7*	Tag 14*
IL-6 in pg/ml	136 [105,5 / 308,5]	80,6 [52,1 / 201,6]	65,2 [46,8 / 289,1]	51,1 [38,7 / 232]	51,4 [26,1 / 167,8]	46,7 [43,6 / 359,1]
		<i>p= 0,043</i>				
IL-8 in pg/ml	75,7 [26,5 / 87,8]	25,9 [17,6 / 41,7]	30,7 [17,7 / 69]	18,8 [16,8 / 82,1]	35,3 [19,7 / 66,4]	34,5 [20,1 / 62,7]
		<i>p= 0,043</i>				
IL-10 in pg/ml	21,2 [12 / 78,8]	0 [0 / 20,5]	5,4 [0 / 13,8]	0 [0 / 15,4]	0 [0 / 8,3]	0 [0 / 32,4]
TNF-alpha in pg/ml	14 [12,1 / 17,2]	11,9 [8,4 / 13,6]	14,4 [11,3 / 20,1]	14,5 [10,8 / 25,1]	15,4 [11,6 / 19,1]	17,9 [13,6 / 22,5]
		<i>p= 0,048</i>	<i>p= 0,043</i>			

* Median [25. Perzentile / 75. Perzentile]

TABELLE 10: INFLAMMATORISCHE LABORPARAMETER DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

Laborparameter	Tag 1*		Tag 2*		Tag 3*		Tag 4*		Tag 7*		Tag 14*	
	Cytosorb	Kontrolle	Cytosorb	Kontrolle	Cytosorb	Kontrolle	Cytosorb	Kontrolle	Cytosorb	Kontrolle	Cytosorb	Kontrolle
CRP in mg/l	70,1 ⁺ [16,5 / 183]	-	160 ⁺ [97,4 / 299,5]	-	168 [100,1 / 334,5]	-	165 [98,1 / 288]	-	86,7 [76,3 / 273]	-	69,6 [67,2 / 157]	-
PCT in ng/ml	2,6 [2 / 8,9]	-	3,7 [1,7 / 5,3]	1,6 [0,4 / 2]	4,1 ^{++ **} [1,4 / 3,9]	1,1 ^{**} [0,8 / 1,4]	2,8 ⁺⁺ [1,4 / 3,9]	0,9 [0,6 / 1,2]	1,2 [0,6 / 3,1]	1 [0,3 / 1,7]	0,9 [0,3 / 3,6]	0,5 [0,2 / 5,2]
Leukozyten in 10 ⁹ /l	15 [9,9 / 25,4]	17,6 [13,8 / 21,2]	12,4 [8,8 / 23,7]	13,5 [10,6 / 17,4]	15,9 [10,5 / 17,1]	15,2 [11,4 / 24,5]	9,2 [6,3 / 14,3]	12 [8,6 / 18,2]	11,4 [6,6 / 14,1]	15,3 [12,5 / 21,5]	10,6 [8,2 / 11,5]	14,9 [11,2 / 18,3]

* Median [25. Perzentile / 75. Perzentile]

** signifikante Erhöhung (p=0,018) der Cytosorb-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe

+ signifikanter (p= 0,043) Anstieg innerhalb der Cytosorb-Gruppe

++ signifikanter (p= 0,043) Abfall innerhalb der Cytosorb-Gruppe

Hinsichtlich des Laktatwertes konnten sowohl im Gruppenvergleich als auch innerhalb der Cytosorb-Gruppe signifikante Unterschiede festgestellt werden. Hier konnte an Tag 2 ($p=0,013$) und Tag 4 ($p=0,005$) ein signifikant geringerer Laktatwert in der Cytosorb-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet werden. Die Cytosorb-Gruppe zeigte einen signifikanten Laktat-Abfall von Tag 1 auf Tag 2 des Beobachtungszeitraums ($p=0,042$). Den zeitlichen Verlauf des Laktat-Wertes der Cytosorb- (POX) und der Kontrollgruppe (KXX) stellt Abbildung 10 dar:

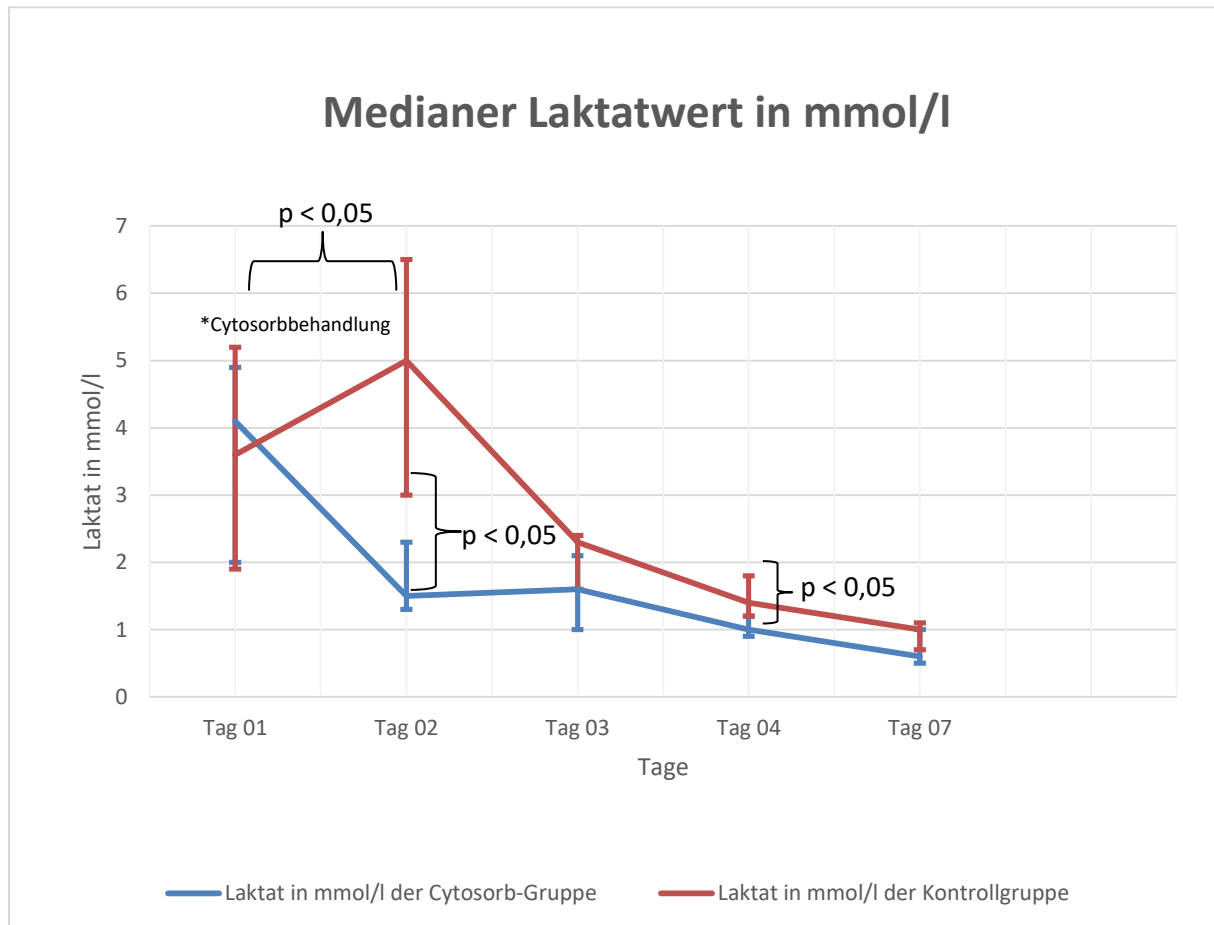


ABBILDUNG 10: MEDIANER LAKTATWERT DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

Die Kreatininwerte der Cytosorb-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigten weder im Vergleich noch innerhalb der jeweiligen Gruppe signifikante Differenzen. Den Verlauf der Kreatininwerte im Verlauf der Beobachtung zeigt Abbildung 11:

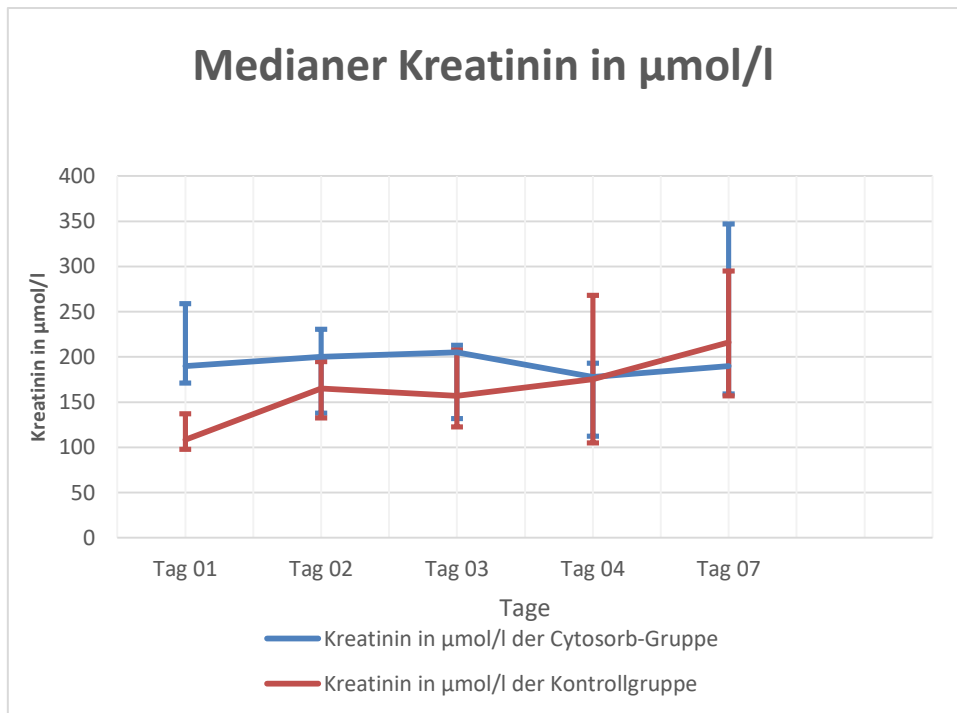


ABBILDUNG 11: MEDIANE KREATININWERTE DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

Das mit Hilfe des NephroChecks bestimmte relative AKI-Risiko zeigte innerhalb der Cytosorb-Gruppe einen Rückgang des medianen AKI-Risikos ohne statistische Signifikanz. Einen Verlauf des relativen AKI-Risikos der Cytosorb-Gruppe zeigt Abbildung 12:

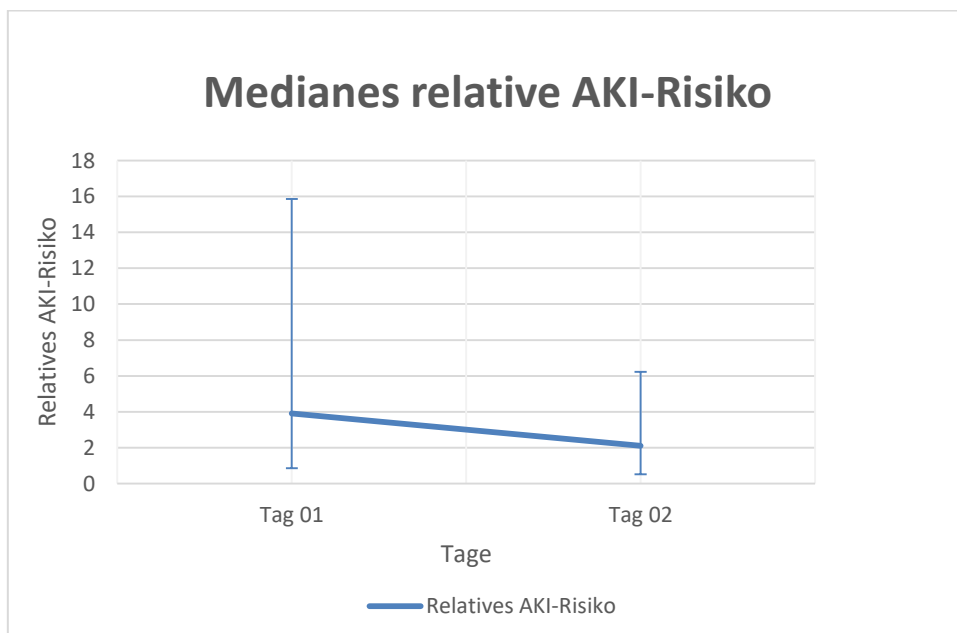


ABBILDUNG 12: MEDIANES RELATIVES AKI-RISIKO DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF

Die Änderungen der Bilirubinwerte der Cytosorb-Gruppe zeigten innerhalb der Gruppe im Verlauf keine Signifikanz. Den Verlauf der Kreatininwerte der Cytosorb-Gruppe im Verlauf der Beobachtung zeigt Abbildung 13:

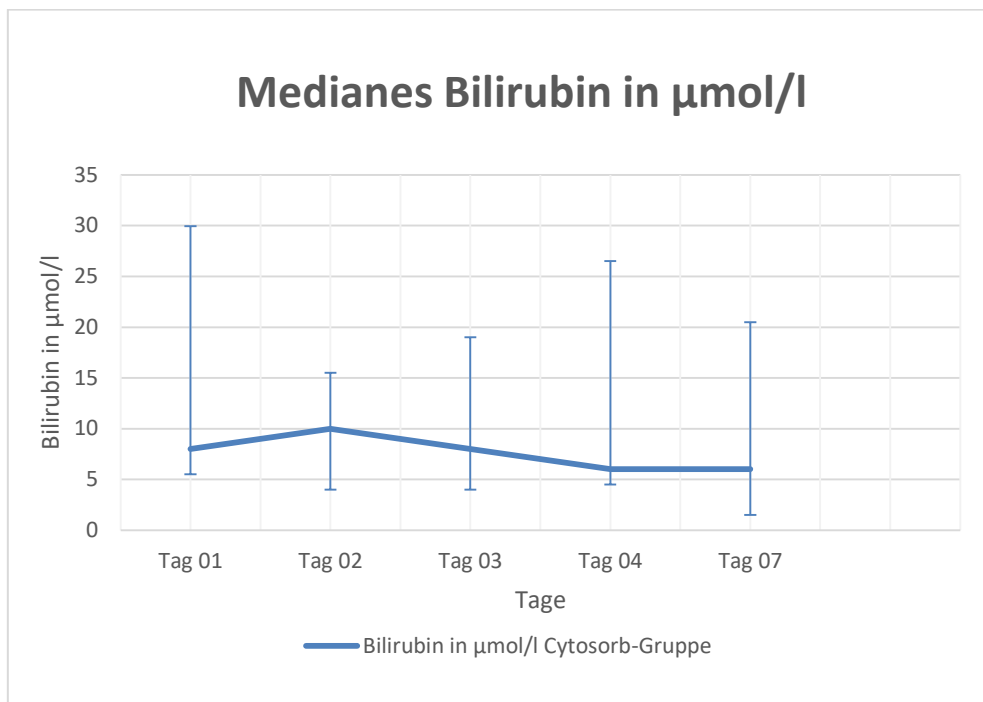


ABBILDUNG 13: MEDIANE BILIRUBINWERTE DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF

Zur erweiterten Verlaufsbeobachtung der Leberfunktion wurde innerhalb der Cytosorb-Gruppe die LiMON™-Messung durchgeführt. Hierbei wurde die Plasmadiffusionsrate (PDR in %/min) bestimmt. Innerhalb der Cytosorb-Gruppe konnte hierfür ein nicht signifikanter Anstieg beobachtet werden. Den Verlauf der medianen PDR der Cytosorb-Gruppe zeigt Abbildung 14.

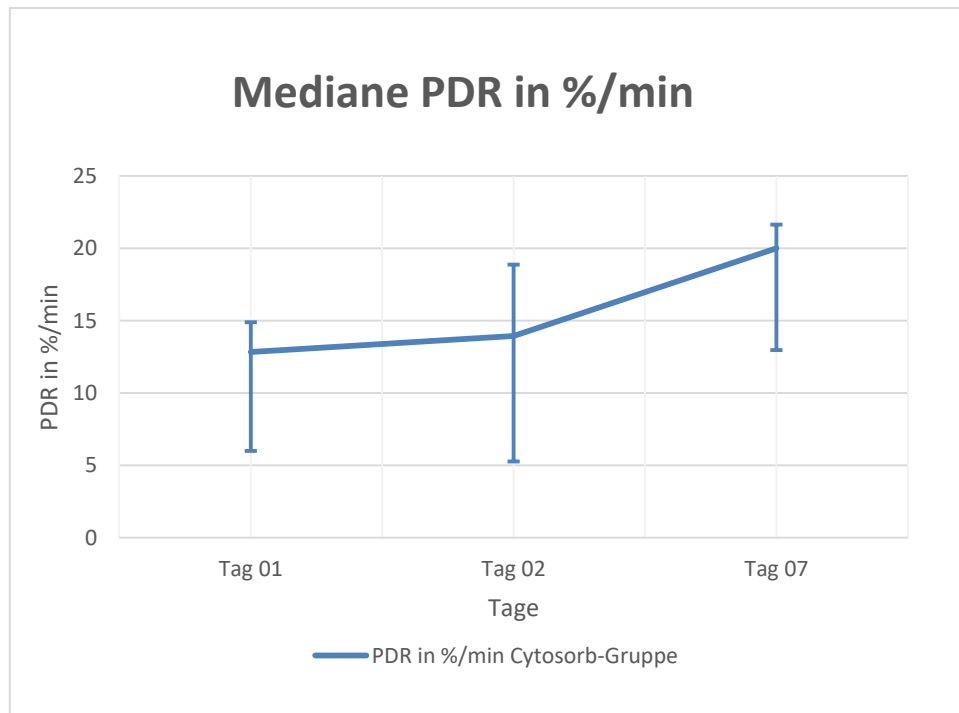


ABBILDUNG 14: MEDIANE PDR IN %/MIN DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF

Hinsichtlich des detaillierteren Kreislaufmonitorings wurden, wie unter Kapitel 3.1.2 beschrieben, PiCCO-Messungen durchgeführt. In den hier ermittelten Indices zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Cytosorb-Gruppe und der Kontrollgruppe. Jedoch zeigte die Cytosorb-Gruppe am Tag 2 des Beobachtungszeitraums einen höheren, medianen, systemischen, vaskulären Widerstandsindex (SVRI) als die Kontrollgruppe, allerdings ohne klare statische Signifikanz ($p=0,064$). Die im Verlauf mittels PiCCO-Messung ermittelten Indices zeigen die Abbildungen 15 bis 18.

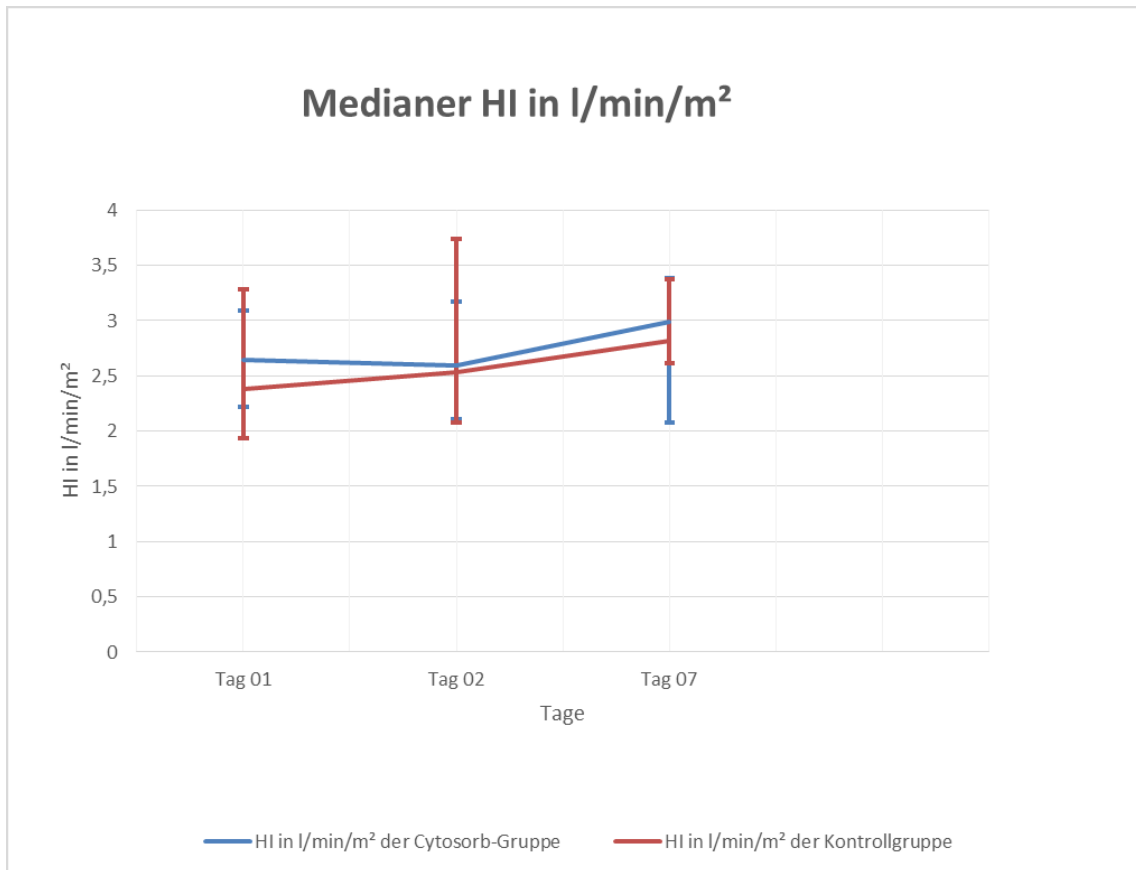


ABBILDUNG 15: MEDIANER HI (HERZINDEX) DER CYTOSORB- UND KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

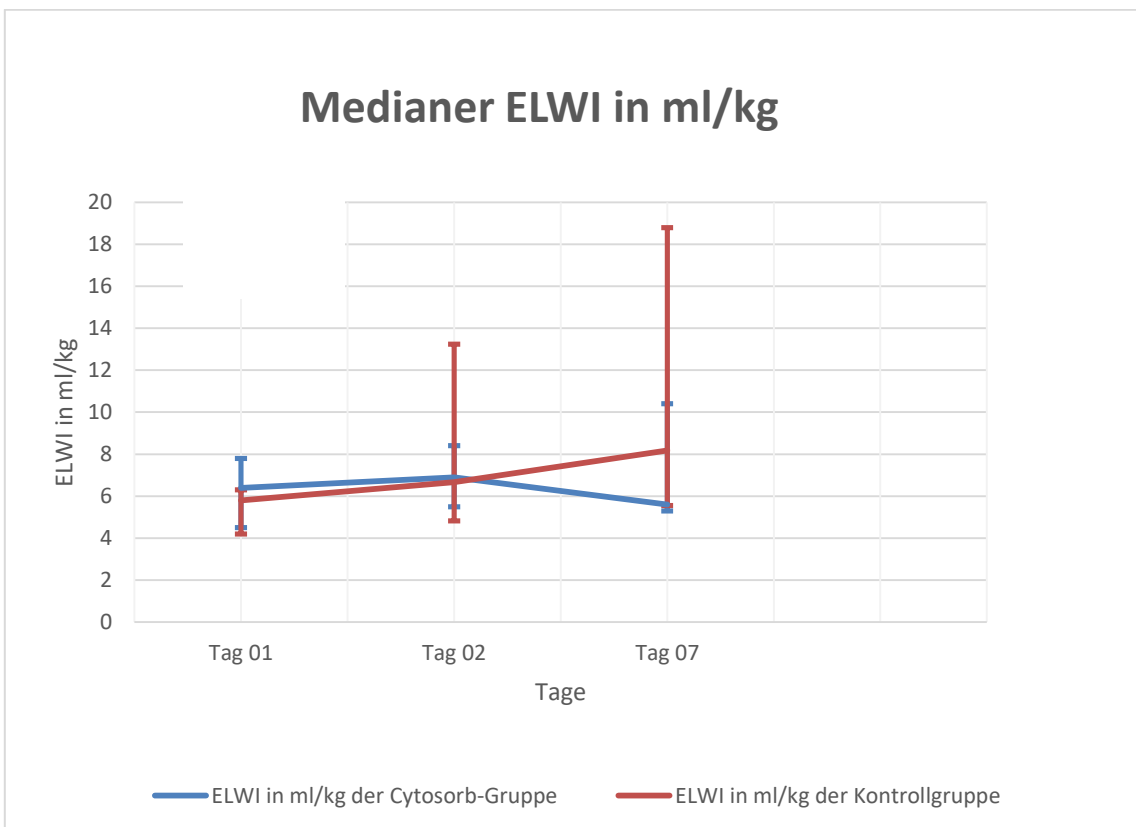


ABBILDUNG 16: MEDIANER ELWI DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

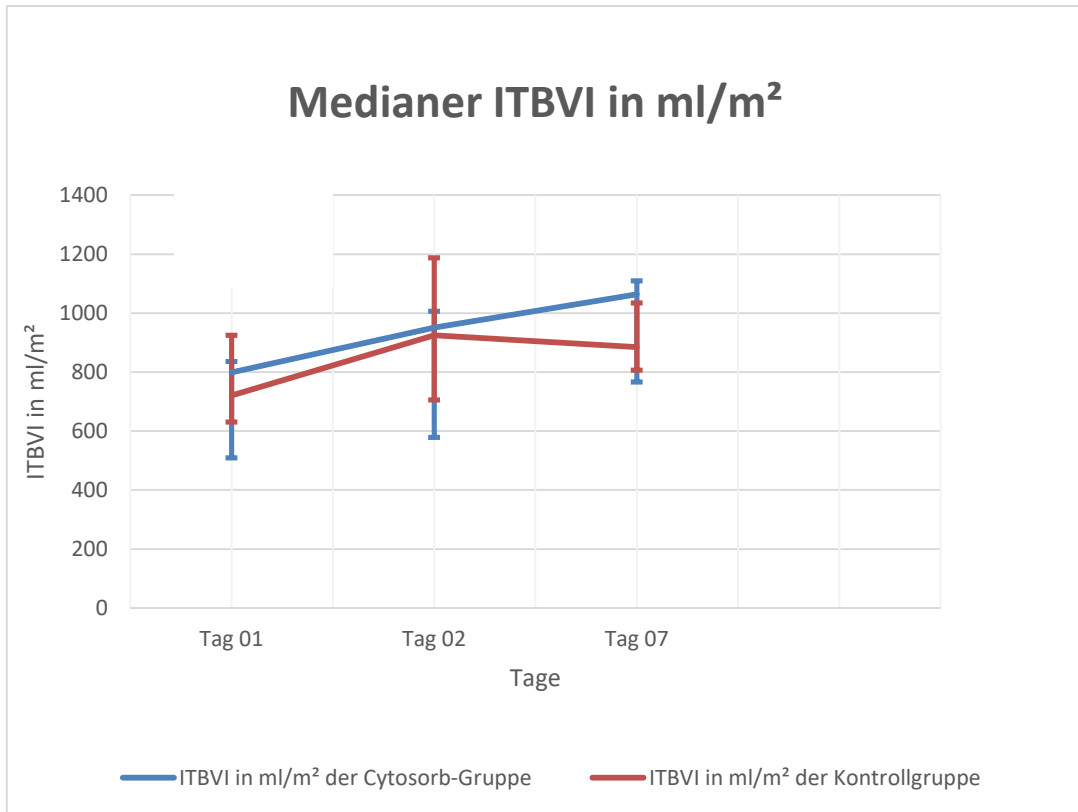


ABBILDUNG 17: MEDIANER ITBVI DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

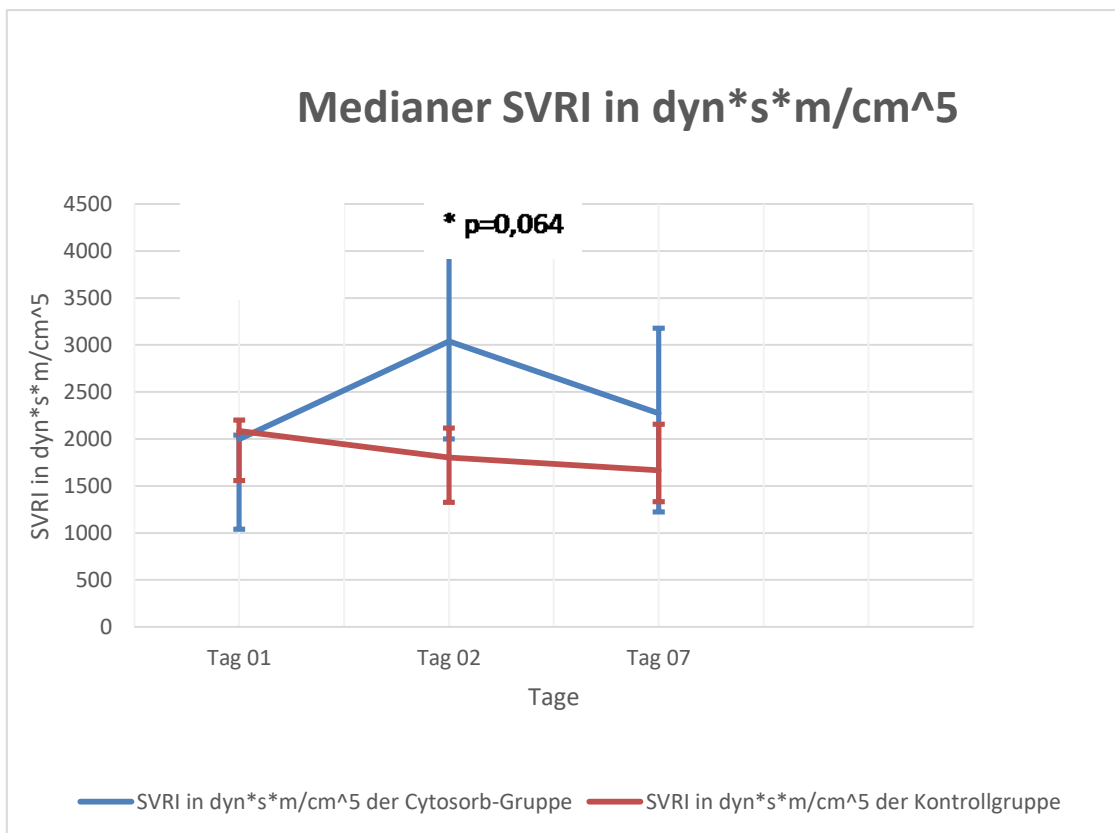


ABBILDUNG 18: MEDIANER SVRI DER CYTOSORB- UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERLAUF

V. DISKUSSION

Die in dieser Fallbeobachtung miteinander verglichenen Gruppen zeigten hinsichtlich der Vorerkrankungen und bei der Art der operativen Eingriffe ein ähnliches Profil. Die Kontrollgruppe hatte ein höheres Alter (medianes Alter der Kontrollgruppe: 72 Jahre; medianes Alter der Cytosorb-Gruppe: 61 Jahre, keine statistische Signifikanz) und einen niedrigeren APACHE II-Score bei Aufnahme auf der Intensivstation (medianer APACHE II-Score der Kontrollgruppe: 21,5; medianer APACHE II-Score der Cytosorb-Gruppe: 31). In der Cytosorb-Gruppe zeigte sich ein signifikant höherer APACHE II-Score als in der Kontrollgruppe ($p=0,013$). Die daher anzunehmende höhere Morbidität innerhalb der Cytosorb-Gruppe konnte in der Beobachtung nicht bestätigt werden. An Tag 1 der Beobachtung lag der mediane SOFA-Score der Cytosorb-Gruppe bei 13 und der Kontrollgruppe bei 10. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich hieraus nicht ($p=0,075$). Des Weiteren hatten die Patienten in der Cytosorb-Gruppe intraoperativ eine höhere HLM-Dauer (mediane HLM-Dauer der Cytosorb-Gruppe 164 Minuten; mediane HLM-Dauer der Kontroll-Gruppe 140 Minuten), jedoch eine geringere Aortenklemmzeit (mediane Aortenklemmzeit Cytosorb-Gruppe 81 min; mediane Aortenklemmzeit Kontroll-Gruppe 103 min). Hinsichtlich der Aortenklemmzeit und der HLM-Dauer ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die beiden Patientenkollektive sind somit als vergleichbar einzuschätzen.

Hinsichtlich des Designs der vorliegenden Untersuchung ist festzustellen, dass es sich hier um ein kleines Patientenkollektiv handelt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass kardiochirurgische Eingriffe sehr umfangreiche Operationen mit langen Behandlungsverläufen darstellen und die postoperative Hyperinflammation nach Einsatz der HLM, wie unter 1.3 beschrieben, eine häufig zu spät oder gar nicht erkannte Krankheitsentität ist. In so einem kleinen Patientenkollektiv ist die Beeinflussung der Ergebnisse durch etwaige methodische Verzerrungen, wie einem Selektionsbias, nur sehr schwer abzuschätzen. In einer möglichen prospektiven, randomisierten Studie mit mehr Patienten könnte dies zukünftig vermieden werden. Des Weiteren ist eine Schwachstelle der Untersuchung, dass die Cytosorb-Gruppe mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen wurde.

Da keine ausgeprägten Thrombozytenabfälle, Hämolyse und Störung der plasmatischen Gerinnung beobachtet werden konnten, ist von einer guten Verträglichkeit des Cytosorb-Adsorbers auszugehen. Lediglich der CRP-Anstieg von Tag 1 auf Tag 2 und von Tag 2 auf Tag 3 in der Cytosorb-Gruppe deutet auf eine inflammatorische Reaktion der Patienten auf die Cytosorb-Behandlung hin. Eine Aussage hinsichtlich der CRP-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe ist nicht möglich, da in der historischen Kontrollgruppe diese nicht

stringent bestimmt wurden. Daher kann ein durch das operative Trauma bedingter CRP-Anstieg nicht sicher ausgeschlossen werden.

Aufgrund der signifikanten Reduktion der Zytokine IL-6, IL-8 und TNF-alpha nach der Cytosorb-Behandlung an Tag 2 bzw. Tag 3 der Beobachtung ist von einer suffizienten Zytokinentfernung durch den Cytosorb-Adsorber auszugehen. Eine Aussage hinsichtlich der Konzentration von Zytokinen im Vergleich zur Kontrollgruppe ist nicht möglich, da in der historischen Kontrollgruppe diese nicht bestimmt wurden. Die gezeigte Zytokinreduktion durch den Cytosorb-Adsorber konnte Gruda ebenfalls in einer in vitro Studie feststellen. Hier konnte das Level proinflammatorischer Proteine, durch eine fünfstündige in vitro Anwendung des Cytosorb-Adsorbers bei Rinderserum deutlich reduziert werden ¹²⁴. Dem gegenüber steht eine Arbeit von Craig et al., welche im Rahmen einer in vitro Anlage eines CPB eine Gruppe von Schweinen mit Hämoabsorption und eine Kontrollgruppe ohne Hämoabsorption mittels Cytosorb-Adsorber behandelt wurden. Hier konnte keine signifikante Reduktion von Zytokinen durch den Cytosorb-Adsorber festgestellt werden ¹²⁵.

Weitere Beobachtungen, die für die antiinflammatorische Wirkung des Cytosorb-Adsorbers sprechen, sind der signifikante Abfall von Leukozyten und der PCT von Tag 3 auf Tag 4 der Beobachtung. Hierbei ist jedoch zu vermerken, dass die Cytosorb-Gruppe an Tag 3 der Beobachtung einen signifikant höheren medianen PCT-Wert aufwies als die Kontrollgruppe. Bezüglich der Sterblichkeit konnte zwischen beiden Gruppen kein Unterschied festgestellt werden. Ursächlich hierfür kann zum einen sein, dass die Sterblichkeit nicht das primäre Zielkriterium der hier durchgeführten Studie war, zum anderen, dass es sich hier um ein kleines Patientenkollektiv handelt. Dem gegenüber steht die Untersuchung von Schädler et al., welche in einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie (n=75) bei beatmeten Patienten, die eine Sepsis oder einen septischen Schock zeigten, auf einer Intensivstation an sieben aufeinander folgenden Tagen über 6 Stunden täglich den Cytosorb-Adsorber anwendeten. Hier wurde eine signifikant höhere 60-Tage-Letalität innerhalb der Cytosorb-Gruppe beobachtet. Es konnte hier statistisch jedoch nicht bestätigt werden, dass die Letalität mit der Cytosorb-Behandlung assoziiert gewesen sei ¹²⁶. In diesem Zusammenhang ist jedoch herauszustellen, dass sich die bei Schädler et al. behandelte Pathologie von der hier untersuchten Grunderkrankung unterscheidet. Hier wurden Patienten mit einem klar septischen Krankheitsbild behandelt. Das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit zeigte eine Hyperinflammation nach Einsatz der HLM, somit keine Sepsis.

Das Auftreten und der Schweregrad von Organversagen konnte durch den Einsatz des Cytosorb-Adsorbers beeinflusst werden. Die im Ergebnisteil dargelegten Unterschiede beider Patientengruppen hinsichtlich des SOFA-Scores zeigten, dass die Patienten der Cytosorb-Gruppe im Beobachtungsverlauf einen nicht signifikant höheren medianen SOFA-Score

aufwiesen als die der Kontrollgruppe. Weiterhin zeigten die Patienten mit der Cytosorb-Behandlung von Tag 2 auf Tag 3 eine signifikante Reduktion ($p=0,043$) der zur Kreislaufstabilität notwendigen Noradrenalinindosis. Eine derartige signifikante Entwicklung der höchsten täglich notwendigen Noradrenalinindosierung war an den Beobachtungstagen 2 bis 3 in der Kontrollgruppe nicht zu beobachten ($p=0,093$). Dies weist auf einen positiven Effekt der Cytosorb-Behandlung auf die Ausprägung eines Kreislaufversagens hin. Hierbei ist jedoch festzustellen, dass die Cytosorb-Gruppe schon einen deutlich höheren Noradrenalinbedarf an Beobachtungstag 1 aufwies als die Kontrollgruppe und somit die festgestellte Reduktion von einem höheren Niveau ausging. Ein weiterer Faktor, der auf einen positiven Einfluss des Cytosorb-Adsorbers auf die Ausprägung eines Herzkreislaufversagens hinweist, ist der nicht signifikante ($p=0,064$) Anstieg des medianen systemischen vaskulären Widerstandsindex in der Cytosorb-Gruppe an Tag 2 des Beobachtungszeitraums, also direkt nach Durchführung der Cytosorb-Behandlung. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass die Kontrollgruppe einen signifikant geringeren Dobutamin-Bedarf an Beobachtungstag 7 aufweist. Somit zeigten die Patienten, die mit dem Cytosorb-Adsorber behandelt wurden, einerseits einen reduzierten Bedarf der zur Kreislaufstabilität notwendigen Vasopressoren, andererseits einen erhöhten Bedarf an Inotropika. Kogelmann et al. konnten im Rahmen des Einsatzes des Cytosorb-Adsorbers bei intensivmedizinischen Patienten ($n=14$) ebenfalls eine Reduktion der notwendigen Katecholaminindosis beobachten¹²⁷.

Hinsichtlich des Auftretens eines Leberversagens konnte kein Effekt des Cytosorb-Adsorbers beobachtet werden. Es gab keinen Effekt auf den Bilirubinwert im Verlauf, bei einer sehr großen Varianz innerhalb der Cytosorb-Gruppe. Ähnlich stellte sich der Verlauf bezüglich der PDR im Rahmen der LiMON™-Messung dar. Hier konnte ein nicht signifikanter Anstieg der PDR innerhalb der Cytosorb-Gruppe im Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Der Cytosorb-Adsorber hatte keinen Einfluss auf das Auftreten eines AKI. Das mittels Nephro-Check ermittelte relative AKI-Risiko zeigte eine nicht signifikante Reduktion des relativen AKI-Risikos ($p=0,14$) von Tag 1 auf Tag 2. Hinsichtlich des medianen Kreatininwertes zeigte sich in diesem Zeitraum ein nicht signifikanter Anstieg von 190,0 [171,0 / 259,0] $\mu\text{mol/l}$ auf 200,0 [138,0 / 230,5] $\mu\text{mol/l}$ (Median [25. Perzentile / 75. Perzentile]). Der mediane Blutharnstoffwert war zwischen Tag 1 (10,0 [8,4 / 14,0] mmol/l) und Tag 2 (10,0 [5,9 / 10,6] mmol/l) der Beobachtung innerhalb der Cytosorb-Gruppe konstant. Lediglich die 25. und 75. Perzentile zeigten sich rückläufig (Median [25. Perzentile / 75. Perzentile]).

Hinsichtlich des Laktatwertes konnte ein signifikanter Einfluss der Cytosorb-Behandlung festgestellt werden (siehe Abbildung 10). Von Beobachtungstag 1 zu Beobachtungstag 2 konnte eine hochsignifikante Laktatreduktion ($p=0,01$) der Cytosorb-Gruppe gegenüber der

Kontrollgruppe festgestellt werden. Eine signifikante Reduktion des Laktatwertes nach der Behandlung mit dem Cytosorb-Adsorber konnte ebenfalls durch Kogelmann et al. in einer Fallserie gezeigt werden ¹²⁷.

Der Einfluss der Behandlung mit dem Cytosorb-Adsorber auf das Auftreten von Organversagen konnte im hier beschriebenen Patientenkollektiv nur eingeschränkt gezeigt werden. Das Auftreten oder die Ausprägung eines Nieren- oder Leberversagens sowie der SOFA-Score als Parameter für Organdysfunktion im gesamten Organismus konnten nicht beeinflusst werden. Jedoch muss hervorgehoben werden, dass die Cytosorb-Behandlung in der hier beschriebenen Studie einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung des Kreislaufversagens sowie auf den Laktatwert hatte.

Die hier dargestellte Reduktion sowohl pro- als auch antiinflammatorischer Zytokine sowie des Blutlaktatwertes und der notwendigen Katecholamindosierung stellt für die Behandlung von Patienten mit einem hyperinflammatorischen Krankheitsbild eine interessante Therapieoption dar. Aufgrund der hier erhobenen Beobachtungen ergeben sich für die Patienten, die ein hyperinflammatorisches Krankheitsbild zeigen, positive wie negative Behandlungskonsequenzen. Als positiv ist für die Patienten herauszustellen, dass durch den Einsatz des Cytosorb-Adsorbers eine deutliche Reduktion des Laktates, welches als Indikator für Hypoperfusion und Mortalität gilt, erreicht werden konnte ¹²⁸. Unter längeren hypoxischen Bedingungen ist der mitochondriale, oxidative Stoffwechsel nicht mehr möglich, weshalb der Körper anaerobe Glykolyse unter Laktatproduktion für den Metabolismus nutzt. Somit ist der Laktatwert ein Indikator für eine ausgeprägte, inadäquate Oxygenierung des Gewebes aufgrund von unzureichender Sauerstoffdistribution oder mangelhafter Sauerstoffaufnahme im Gewebe ¹²⁹. Der Laktatwert wird daher als Indikator eingesetzt, um eine Risikostratifikation bei Patienten mit Verdacht auf eine Sepsis vorzunehmen und den eingeleiteten Behandlungserfolg zu beurteilen ¹²⁹. In diesem Zusammenhang weisen Mikkelsen et al. als Ergebnis einer Single-Center Kohortenstudie (n=830) darauf hin, dass der Laktatwert bei Aufnahme ein vom Schweregrad des Organversagens unabhängiger Letalitätsparameter bei Patienten mit einer Sepsis ist, wobei eine intermediäre Laktaterhöhung ≥ 2 mmol/l mit erhöhter Letalität assoziiert ist ¹³⁰. Dies gilt jedoch nicht nur für septische Patienten, sondern auch für kardiochirurgische Patienten im Allgemeinen. So sind erhöhte Laktatwerte bei kardiochirurgischen Patienten Prädiktoren für Morbidität, Mortalität und letztendlich des gesamten Outcomes ^{131–133}.

Weiterhin positiv für die Patientenbehandlung ist die Reduktion der notwendigen Katecholamindosierungen zu werten, da für erhöhte Katecholamindosierungen sowohl eine kurzfristige immunsuppressive Wirkung als auch, bei septischen Patienten, eine erhöhte Mortalität beschrieben wurde ¹³⁴. Hier muss jedoch bemerkt werden, dass gerade hinsichtlich der erhöhten Mortalität bei erhöhten Katecholamindosierungen die Schilderungen in der

Literatur widersprüchlich sind. So zeigten Yamamura et al., dass es hinsichtlich der Mortalität bei septischen Patienten keinen Unterschied zwischen Hochdosis- ($\geq 416 \mu\text{g}/\text{KG}/\text{Woche}$) und Niedrigdosis ($<416 \mu\text{g}/\text{KG}/\text{Woche}$) Katecholaminsubstitution gebe¹³⁵. Erneut muss hier jedoch unterschieden werden, dass es sich in der hier durchgeführten Studie um ein hyperinflammatorisches Krankheitsbild bei kardiochirurgischen Patienten handelt und nicht um eine klassische Sepsis und somit hinsichtlich der Katecholamindosierung vielmehr die Optimierung des kardialen Outputs, des Blutdrucks und schlussendlich die Verbesserung der Gewebepfusion im Fokus stehen. In diesem Zusammenhang muss festgestellt werden, dass der Einsatz von Katecholaminen nach kardiochirurgischen Eingriffen sowohl hinsichtlich der Datenlage in der Literatur als auch der Einsatz in der klinischen Praxis eine sehr große Variabilität aufweisen und es keine klaren Richtlinien zum Katecholamineinsatz gibt¹³⁶⁻¹³⁹.

Die hier dargelegten Beobachtungen sollen nun bezüglich der Therapie mit dem Cytosorb-Adsorber in die bestehenden, unter Kapitel 1.4 beschriebenen Elemente der Therapie des SIRS nach HLM eingeordnet werden. Das SIRS stellt im Gegensatz zu vielen anderen hyperinflammatorischen Krankheitsbildern keine Reaktion auf eine Infektion, wie z.B. bei einer bakteriellen Sepsis, und kein autoimmunes Krankheitsgeschehen, wie z.B. bei einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP), dar. Hierbei sei darauf hingewiesen, dass gerade deshalb die Therapie des SIRS nach HLM ein multimodales Therapieregime verlangt, welches aus der Kombination der Therapieansätze aus den Bereichen der verbesserten Biokompatibilität der HLM, medikamentöser Therapie und extrakorporalen Therapieverfahren besteht. Andere direkte Adsorptionstechniken wie der Polymyxin B-Filter oder der Albuminadsorber, die primär auf die Adsorption von Endotoxinen abzielen, sind eher im Bereich der Therapieansätze bei septischen Krankheitsbildern anzusiedeln und nicht in der Therapie des SIRS nach HLM^{96 97 101}. Ähnliches gilt für den Plasmaaustausch, welcher z.B. im Rahmen einer TTP in der Literatur als ultima ratio-Therapie bei inflammatorischer Endorganschädigung beschrieben ist^{27,83}. Anders sieht es hinsichtlich des Einsatzes der Leukozytendepletion aus. Diese wird spezifisch zur Behandlung der postoperativen Hyperinflammation nach Einsatz der HLM eingesetzt. In bisherigen Studien zeigt die Leukozytendepletion ähnliche erste Ergebnisse wie der Cytosorb-Adsorber in der hier dargestellten Beobachtung: Proinflammatorische Mediatoren werden durch das Verfahren reduziert, jedoch wird der klinische Nutzen hinsichtlich der Mortalität und der Ausprägung von Organversagen kontrovers diskutiert^{88 140-142}.

Wie in dieser Arbeit dargestellt, wird der Cytosorb-Adsorber in diversen Einsatzbereichen als Behandlungsoption untersucht. Hierzu zählt auch der Einsatz im Bereich der Kardiochirurgie. Hier wurden in der Vergangenheit bereits mehrere Studien durchgeführt, welche einige Beobachtungen der hier beschriebenen Studie teilen. Zum Beispiel konnten die in dieser Studie beschriebene Reduktion der Notwendigkeit von Vasopressoren ebenfalls in einigen

Studien bei kardiochirurgischen Patienten beobachtet werden. So konnten sowohl Träger et al., Bernardi et al., als auch Calabrò et al. nach Einsatz des Cytosorb-Adsorbers bei kardiochirurgischen Patienten einen reduzierten Vasopressor-Bedarf feststellen^{15 109 143}. Weiterhin konnte in der hier beschriebenen Studie kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens der Patienten beobachtet werden. Ähnlich zeigten sich auch die Ergebnisse von Träger et al. und Bernardi et al., die ebenfalls keine Verbesserung des Überlebens nach Einsatz des Cytosorb-Adsorbers bei kardiochirurgischen Patienten beobachten konnten^{109 144}. Lediglich Calabrò et al. beobachteten in einer Fallserie kritisch-kranker kardiochirurgischer Patienten nach der Behandlung mit dem Cytosorb-Adsorber eine Reduktion der erwarteten Sterblichkeit auf der Intensivstation (ITS) von 80% auf 52,5%¹⁴³. Außerdem konnte die in dieser Studie beobachtete Reduktion der proinflammatorischen Zytokine nach Einsatz des Cytosorb-Adsorbers ebenfalls durch Träger et al. bei Patienten mit Klappenersatz bei infektiöser Endokarditis mit intraoperativem Einsatz des Cytosorb-Adsorbers im Rahmen einer Hämoperfusion und bei Patienten mit einem postoperativen SIRS mit postoperativem Einsatz des Cytosorb-Adsorbers im Rahmen einer CVVHDF gezeigt werden^{15 144}. Diese Reduktion proinflammatorischer Zytokine konnten Bernardi et al. im Rahmen elektiver Bypassoperationen mit intraoperativer Hämoperfusion nicht feststellen¹⁰⁹. Hierbei ist jedoch zu betonen, dass die Patienten in der Bernardi-Untersuchung sowohl deutlich kürzer mit dem Cytosorb-Adsorber behandelt wurden (191 ± 56 min) als die Patientenpopulationen in den Untersuchungen von Träger et al., als auch dass bereits initial kaum eine Zytokinerhöhung bei Behandlungsbeginn vorlag¹⁰⁹. Diese Umstände lassen vermuten, dass der Behandlungserfolg mittels Cytosorb-Adsorbers einerseits mit der Behandlungsdauer des Cytosorb-Adsorbers, andererseits mit der Identifikation der Patienten, welche von einer Behandlung mittels Cytosorb-Adsorbers profitieren, zusammenhängt.

Aufgrund der vorliegenden Literatur und der eigenen Untersuchung ist für mögliche Folgestudien zu empfehlen, das zu untersuchende Patientenkollektiv größer zu wählen und die Kontrollgruppe nicht als historische Gruppe zu untersuchen, um einen etwaigen Selektions-Bias zu umgehen und mithilfe eines größeren Kollektivs statistische Signifikanzen besser herausstellen zu können. Außerdem könnte man in direktem Vergleich mit der Kontrollgruppe unterschiedliche Behandlungsdauern und Behandlungszeitpunkte mit dem Cytosorb-Adsorber betrachten, um somit den Behandlungserfolg miteinander vergleichen zu können. In diesem Zusammenhang scheint es für weitere Untersuchungen von großer Bedeutung herauszufinden, welche Patienten tatsächlich von der Behandlung mit dem Cytosorb-Adsorber profitieren. So könnte ein Screening der Patienten anhand laborchemischer Parameter erfolgen, beispielsweise dem Zytokinen IL-1 oder TNF-alpha. Hierbei ist jedoch zu vermerken, dass aktuell in der Literatur keine Korrelation von

Biomarkern wie IL-6 zum Outcome oder der Mortalität bei kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben ist ¹⁴⁵. Eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung, inwieweit Patienten von einer Behandlung mit dem Cytosorb-Adsorber profitieren könnten, ist die Auswahl der Patienten nach klinischen Kriterien oder klinischen Scores. So könnte eine klinische Einschätzung der kardiochirurgischen Patienten anhand ihres Volumen- oder Katecholaminbedarfs erfolgen oder anhand des SOFA-Scores. Eine ähnliche These vertritt auch Landis, der für eine Überarbeitung der SIRS-Kriterien für kardio- und thoraxchirurgische Patienten anhand der PIRO-Kriterien (Prädisposition, Infektion/Insult, „host-Response“ = Antwort des Organismus, Organdysfunktion) eintritt, welche 2001 als Ergänzung zu den SIRS-Kriterien im Rahmen der „International Sepsis Definitions Conference“ formuliert wurden ^{146 147}. Außerdem gebe es die Variante, Patienten prophylaktisch mit dem Cytosorb-Adsorber zu behandeln, wenn kardiochirurgische Eingriffe absehbar einen bestimmten Umfang überschreiten werden, z. B. ab einer HLM-Dauer von mehr als 4h. Dies würde der These von Hirai Rechnung tragen, der zwischen der HLM-Dauer und der Höhe der Zytokine im Serum sowie der Ausprägung des SIRS einen Zusammenhang annahm ¹³.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die postoperative Hyperinflammation nach Einsatz der HLM stellt eine komplexe intensivmedizinische Herausforderung dar und ihre Genese ist noch nicht vollständig geklärt. Als Mediatoren inflammatorischer Krankheitsbilder spielen Zytokine eine zentrale Rolle. Daher war es Gegenstand dieser Arbeit zu untersuchen, inwieweit die Anwendung einer extrakorporalen Entfernung (Cytosorb-Adsorber) zur Reduktion inflammatorischer Zytokine die Ausprägung der postoperativen Hyperinflammation und von Organversagen nach Einsatz der HLM beeinflusst.

Hierfür wurden zwei Gruppen miteinander verglichen, zum einen die mittels Cytosorb-Adsorber behandelte Interventionsgruppe (n=5), zum anderen die historische Kontrollgruppe (n=10). Beide Gruppen wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen beobachtet und hinsichtlich des Auftretens und des Schweregrads der Ausprägung von Organversagen untersucht. Außerdem wurden, wie unter Kapitel 3.1.2 beschrieben, Laboruntersuchungen und hämodynamisches Monitoring durchgeführt sowie das relative AKI-Risiko durch den NephroCheck-Test ermittelt.

Beide Gruppen weisen ein ähnliches Profil an Nebenerkrankungen, ähnliche HLM-Dauer und ähnliche kardiochirurgische Eingriffe auf. Somit kann von einer Vergleichbarkeit beider Gruppen ausgegangen werden.

Hinsichtlich des Überlebens beider Gruppen konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Während der kompletten Beobachtungszeit wurden bei keinem Patienten, der mit dem Cytosorb-Adsorber behandelt wurde, Anzeichen einer Unverträglichkeit, unerwünschte Ereignisse oder schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Die im Verlauf untersuchte Ausprägung von Organversagen zeigte Unterschiede zwischen beiden Gruppen. So zeigte die Kontrollgruppe gegenüber der Cytosorb-Gruppe hinsichtlich des SOFA-Scores eine Tendenz zu niedrigeren Werten. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass von Tag 2 auf Tag 3, also nach der Cytosorb-Behandlung, eine signifikante Reduktion der zur Kreislaufstabilität notwendigen Noradrenalinosis innerhalb der Cytosorb-Gruppe beobachtet werden konnte. Dies konnte in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden. Dementgegen steht die Tatsache, dass bei der Kontrollgruppe im Vergleich mit der Cytosorb-Gruppe am 7. Beobachtungstag eine signifikant höhere Dobutamindosierung zur Kreislaufstabilität notwendig war.

Hinsichtlich der postoperativen Hyperinflammation wurden umfangreiche Laboruntersuchungen durchgeführt. Es konnte eine signifikante Reduktion von IL-6, IL-8 und TNF-alpha von Tag 1 auf Tag 2 der Beobachtung festgestellt werden. Es konnte ebenfalls eine signifikante PCT-Erhöhung der Cytosorb-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe an Tag 3 beobachtet werden. Im Rahmen des Beobachtungszeitraums konnte ein signifikanter

Abfall der Leukozyten von Tag 3 zu Tag 4 innerhalb der Cytosorb-Gruppe gezeigt werden. Dem entgegen steht die Beobachtung, dass ein signifikanter CRP-Anstieg innerhalb der Cytosorb-Gruppe von Tag 1 auf Tag 2 gemessen werden konnte.

Es konnte an Tag 2 und Tag 4 ein signifikant geringerer Laktatwert in der Cytosorb-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden. Innerhalb der Cytosorb-Gruppe konnte ein signifikanter Laktatabfall von Tag 1 auf Tag 2 des Beobachtungszeitraums, somit direkt nach der Cytosorb-Behandlung, festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Cytosorb-Adsorber eine potentielle Behandlungsoption der postoperativen Hyperinflammation nach Einsatz der HLM darstellt. Einerseits konnte die Ausprägung und der Schweregrad von Organversagen signifikant nur hinsichtlich des Herz-Kreislaufversagens verbessert werden. Andererseits zeigt die gut verträgliche und signifikante Reduktion der hier gemessenen Zytokine, dass durch die Anwendung des Cytosorb-Adsorbers mit einem geringen Risiko hochspezifisch Zytokine resorbiert werden. Die hochsignifikante Reduktion des Laktatspiegels zeigte an, dass die Cytosorb-Behandlung eine interessante intensivmedizinische Therapieoption im Bereich der Mikrozirkulation darstellt. Weitere Untersuchungen hierfür stehen noch aus. Um den Einfluss und die Mechanismen der Cytosorb-Adsorbers weiter zu untersuchen, sollten noch weitere Untersuchungen in größeren, randomisierten Patientenpopulationen durchgeführt werden.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Hessel, E.A. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* **18**, 87–100 (2014).
2. Gravlee, G.P. *Cardiopulmonary bypass. Principles and practice*. 3rd ed. (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, ©2008).
3. Lim, M.W. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia* **61**, 984–995 (2006).
4. Clark, R.E., Dietz, D.R. & Miller, J.G. Continuous detection of microemboli during cardiopulmonary bypass in animals and man. *Circulation* **54**, III74-8 (1976).
5. Haworth, W.S. The development of the modern oxygenator. *The Annals of thoracic surgery* **76**, S2216-9 (2003).
6. Iwahashi, H., Yuri, K. & Nosé, Y. Development of the oxygenator: past, present, and future. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* **7**, 111–120 (2004).
7. Raja, S.G. & Dreyfus, G.D. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian cardiovascular & thoracic annals* **13**, 382–395 (2005).
8. Yves Fromes, Didier Gaillarda, Olivier Ponzioa et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **2002**, 527–533 (2002).
9. Rodriguez, R., Robich, M.P. & Plate, J.F. Gastrointestinal Complications following Cardiac Surgery: A Comprehensive Review. *Journal of Cardiac Surgery* **25**, 188–197 (2010).
10. Esper, S.A., Subramaniam, K. & Tanaka, K.A. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* **18**, 161–176 (2014).
11. Frank, A. et al. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: From Basic Science to Clinical Bedside. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* **16**, 123–132 (2012).
12. Jennings, R.B. & Reimer, K.A. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annual review of medicine* **42**, 225–246 (1991).
13. Hirai, S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **9**, 365–370 (2003).
14. Kraft, F., Schmidt, C., van Aken, H. & Zarbock, A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* **29**, 113–123 (2015).
15. Träger, K. et al. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *The International journal of artificial organs* (2016).
16. Squicciarro, E. et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **33**, 1682–1690 (2019).
17. Levy, J.H. & Tanaka, K.A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **75**, S715-20 (2003).
18. Chenoweth, D.E. et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* **304**, 497–503 (1981).
19. Butler, J., Rucker, G.M. & Westaby, S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **55**, 552–559 (1993).
20. Prondzinsky, R. et al. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **129**, 760–766 (2005).
21. Wei, M. et al. Cytokine Responses in Low-Risk Coronary Artery Bypass Surgery. *Int J Angiol* **10**, 27–30 (2001).

22. Day, J R S & Taylor, K.M. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International journal of surgery (London, England)* **3**, 129–140 (2005).
23. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (1998).
24. Karkouti, K. *et al.* Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **129**, 391–400 (2005).
25. Rosner, M.H. & Okusa, M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **1**, 19–32 (2006).
26. Stafford-Smith, M., Patel, U.D., Phillips-Bute, B.G., Shaw, A.D. & Swaminathan, M. Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Advances in chronic kidney disease* **15**, 257–277 (2008).
27. Fortenberry, J.D. & Paden, M.L. Extracorporeal Therapies in the Treatment of Sepsis: Experience and Promise. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* **17**, 72–79 (2006).
28. Kuntschen, F.R., Galletti, P.M. & Hahn, C. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **91**, 451–459 (1986).
29. Nagaoka, H. *et al.* Preservation of pancreatic beta cell function with pulsatile cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* **48**, 798–802 (1989).
30. Doenst, T. *et al.* Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **130**, 1144 (2005).
31. Gandhi, G.Y. *et al.* Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clinic proceedings* **80**, 862–866 (2005).
32. Ouattara, A. *et al.* Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* **103**, 687–694 (2005).
33. Minami, K. *et al.* Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **99**, 82–91 (1990).
34. Tanaka, K., Morimoto, T., Yada, I., Kusagawa, M. & Deguchi, K. Physiologic role of enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open heart surgery. *ASAIO Trans* **33**, 505–509 (1987).
35. Hashemzadeh, K. & Hashemzadeh, S. Predictors and outcome of gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Minerva Chir* **67**, 327–335 (2012).
36. Eagle, K.A. *et al.* ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* **100**, 1464–1480 (1999).
37. Grigore, A.M., Murray, C.F., Ramakrishna, H. & Djaiani, G. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? *Anesthesia and analgesia* **109**, 1741–1751 (2009).
38. Joshi, B. *et al.* Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesthesia and analgesia* **110**, 321–328 (2010).

39. Patel, R.L. *et al.* Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuro-psychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **111**, 1267–1279 (1996).
40. Mathew, J.P. *et al.* Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology* **107**, 577–584 (2007).
41. Stump, D.A., Rogers, A.T., Hammon, J.W. & Newman, S.P. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* **10**, 113–119 (1996).
42. Grimm, A., Gunther, A., Witte, O.W. & Axer, H. Critical-Illness-Polyneuropathie und Critical-Illness-Myopathie. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* **107**, 649-58; quiz 659 (2012).
43. Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D.J. & Bellomo, R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* **372**, 1629–1638 (2015).
44. Bone, R.C. *et al.* 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* **101**, 1644–1655 (1992).
45. Gaieski, D.F., Edwards, J.M., Kallan, M.J. & Carr, B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine* **41**, 1167–1174 (2013).
46. Mervyn Singer, MD, FRCP *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, 801–810 (2016).
47. Remick, D.G. Pathophysiology of Sepsis. *The American Journal of Pathology* **170**, 1435–1444 (2007).
48. László, I., Trásy, D., Molnár, Z. & Fazakas, J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *Journal of immunology research* **2015**, 510436 (2015).
49. Kibe, S., Adams, K. & Barlow, G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **66**, ii33–ii40 (2011).
50. Cavaillon, J.-M. & Adib-Conquy, M. Bench-to-bedside review: Endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. *Critical Care* **10**, 233 (2006).
51. Esmon, C.T. The interactions between inflammation and coagulation. *British journal of haematology* **131**, 417–430 (2005).
52. Baufreton, C. *et al.* Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using two different types of heparin-coated extracorporeal circuits. *Perfusion* **13**, 419–427 (1998).
53. Jansen, P.G., Baufreton, C., Le Besnerais, P., Loisançe, D.Y. & Wildevuur, C.R. Heparin-coated circuits and aprotinin prime for coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* **61**, 1363–1366 (1996).
54. Lundblad, R., Moen, O. & Fosse, E. Endothelin-1 and neutrophil activation during heparin-coated cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* **63**, 1361–1367 (1997).
55. Ranucci, M. *et al.* Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *The Annals of thoracic surgery* **67**, 994–1000 (1999).
56. te Velthuis, H. *et al.* Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **114**, 117–122 (1997).
57. Suzuki, Y., Daitoku, K., Minakawa, M., Fukui, K. & Fukuda, I. Poly-2-methoxyethylacrylate-coated bypass circuits reduce activation of coagulation system and inflammatory response in congenital cardiac surgery. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* **11**, 111–116 (2008).
58. Suhara, H. *et al.* Efficacy of a new coating material, PMEA, for cardiopulmonary bypass circuits in a porcine model. *The Annals of thoracic surgery* **71**, 1603–1608 (2001).

59. Fukui, T., Nishida, H. & Takanashi, S. Biocompatibility of cardiopulmonary bypass circuit with new polymer Senko E-Ternal Coating. *Perfusion* **30**, 572–579 (2015).
60. Reynolds, M.M. & Annich, G.M. The artificial endothelium. *Organogenesis* **7**, 42–49 (2014).
61. Menkis, A.H. *et al.* Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery. A consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Philadelphia, Pa.)* **7**, 229–241 (2012).
62. Simpson, N., Lamontagne, F. & Shankar-Hari, M. Septic shock resuscitation in the first hour. *Current opinion in critical care* **23**, 561–566 (2017).
63. Fillinger, M.P. *et al.* Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* **16**, 163–169 (2002).
64. Teoh, K.H., Bradley, C.A., Gauldie, J. & Burrows, H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* **92**, 11347-53 (1995).
65. Engelman, R.M. *et al.* Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* **60**, 801–804 (1995).
66. Wan, S. *et al.* Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *American heart journal* **133**, 335–339 (1997).
67. Kawamura, T., Inada, K., Okada, H., Okada, K. & Wakusawa, R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* **42**, 399–403 (1995).
68. Toft, P., Christiansen, K., Tønnesen, E., Nielsen, C.H. & Lillevang, S. Effect of methylprednisolone on the oxidative burst activity, adhesion molecules and clinical outcome following open heart surgery. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* **31**, 283–288 (1997).
69. Dieleman, J.M. *et al.* Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD005566 (2011).
70. Bidstrup, B.P., Harrison, J., Royston, D., Taylor, K.M. & Treasure, T. Aprotinin therapy in cardiac operations: a report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom. *The Annals of thoracic surgery* **55**, 971–976 (1993).
71. van Oeveren, W. *et al.* Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* **44**, 640–645 (1987).
72. Walkden, G.J., Verheyden, V., Goudie, R. & Murphy, G.J. Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: a real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery. *Intensive Care Medicine* **39**, 1808–1817 (2013).
73. Ege, T. *et al.* The importance of aprotinin and pentoxifylline in preventing leukocyte sequestration and lung injury caused by protamine at the end of cardiopulmonary bypass surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* **52**, 10–15 (2004).
74. Greilich, P.E. *et al.* Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **126**, 1498–1503 (2003).
75. Hill, G.E., Diego, R.P., Stammers, A.H., Huffman, S.M. & Pohorecki, R. Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery* **65**, 66–69 (1998).
76. Hill, G.E., Pohorecki, R., Alonso, A., Rennard, S.I. & Robbins, R.A. Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia* **83**, 696–700 (1996).

77. Asimakopoulos, G. *et al.* An anti-inflammatory property of aprotinin detected at the level of leukocyte extravasation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **120**, 361–369 (2000).
78. Muthialu, N., Balakrishnan, S., Sundar, R. & Muralidharan, S. Efficacy of tranexamic acid as compared to aprotinin in open heart surgery in children. *Annals of cardiac anaesthesia* **18**, 23–26 (2015).
79. Rock, G.A. *et al.* Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* **325**, 393–397 (1991).
80. Bell William R., Braine Hayden G., Ness Paul M. *et al.* Improved Survival in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome. *N Engl J Med*, 398–403 (1991).
81. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT *et al.* Effect of plasma exchange on plasmaADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and non-idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Purification (Blood purification)*, 4043–4049 (2004).
82. Trung Nguyen, M.D. *et al.* Microvascular thrombosis in pediatric multiple organ failure: is it a therapeutic target? *Pediatric Critical Care*, 187–196 (2001).
83. Stegmayr, B.G. *et al.* Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* **31**, 1730–1736 (2003).
84. Scholz, M. *et al.* In vivo inhibition of neutrophil activity by a FAS (CD95) stimulating module: arterial in-line application in a porcine cardiac surgery model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **127**, 1735–1742 (2004).
85. Rowe, P.M. Glimmers of clinical relevance for Fas. *Lancet (London, England)* **347**, 1398 (1996).
86. Gu, Y.J., de Vries, A J, Vos, P., Boonstra, P.W. & van Oeveren, W. Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. *The Annals of thoracic surgery* **67**, 604–609 (1999).
87. Gu, Y.J., de Vries, A J, Boonstra, P.W. & van Oeveren, W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **112**, 494–500 (1996).
88. Boodram, S. & Evans, E. Use of leukocyte-depleting filters during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a review. *J Extra Corpor Technol* **40**, 27–42 (2008).
89. Fujii, Y. The potential of the novel leukocyte removal filter in cardiopulmonary bypass. *Expert review of medical devices* **13**, 5–14 (2016).
90. Stegmayr, B., Abdel-Rahman, E.M. & Balogun, R.A. Septic shock with multiorgan failure: From conventional apheresis to adsorption therapies. *Seminars in Dialysis* **25**, 171–175 (2012).
91. Ronco, C. *et al.* Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artificial Organs*, 792–801 (2003).
92. Miwa, K., Fukuyama, M., Ida, N., Igarashi, H. & Uchiyama, T. Preparation of a superantigen-adsorbing device and its superantigen removal efficacies in vitro and in vivo. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* **7**, 21–26 (2003).
93. Bellomo, R., Baldwin, I. & Ronco, C. Extracorporeal blood purification therapy for sepsis and systemic inflammation: its biological rationale. *Contributions to nephrology*, 367–374 (2001).
94. De Vriese, A S, Vanholder, R.C., Pascual, M., Lameire, N.H. & Colardyn, F.A. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Medicine* **25**, 903–910 (1999).

95. van Deuren, M. & van der Meer, J W. Hemofiltration in septic patients is not able to alter the plasma concentration of cytokines therapeutically. *Intensive Care Med* **26**, 1176–1178 (2000).
96. Amoureux, M.C. *et al.* Endotoxin removal from whole blood by a novel adsorption resin: efficiency and hemocompatibility. *The International journal of artificial organs* **27**, 480–487 (2004).
97. Mitaka, C. *et al.* Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion removes endotoxin throughout a 24-hour treatment period. *Journal of Critical Care* **29**, 728–732 (2014).
98. Nemoto H., Nakamoto H., Okada H. *et al.* Newly developed immobilized Polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purification*, 361–368 (2001).
99. Sato T., Orłowski JP, Zborowski M. Experimental study of extracorporeal perfusion for septic shock. *ASAIO Journal*, M790–M793 (1993).
100. Tani T., Hanasawa K., Endo Y. *et al.* Therapeutic Apheresis for Septic Patients with Organ Dysfunction: Hemoperfusion using a Polymyxin B Immobilized Column. *Artificial Organs* **2002**, 1038–1044 (2002).
101. Reinhart, K. *et al.* Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* **32**, 1662–1668 (2004).
102. Honore, P.M. *et al.* Newly Designed CRRT Membranes for Sepsis and SIRS—A Pragmatic Approach for Bedside Intensivists Summarizing the More Recent Advances. *ASAIO Journal* **59**, 99–106 (2013).
103. CytoSorbents Europe GmbH. Cytosorb-Adsorber. letzter Zugriff am 17.01.2021. Available at <https://cytosorb-therapy.com/de/support/mediacenter/>.
104. Takumi Taniguchi. Cytokine Adsorbing Columns. *Contrib Nephrol.*, 134–141 (2010).
105. Peng, Z.-Y., Carter, M.J. & Kellum, J.A. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Critical care medicine* **36**, 1573–1577 (2008).
106. Kellum, J.A., Song, M. & Venkataraman, R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor- κ B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Critical care medicine* **32**, 801–805 (2004).
107. Kogelmann K, Drüner M, Jarczak D. Case study of 8 Patients with multiple organ failure treated additionally with Cytosorbents haemadsorption as adjunctive therapy in septic shock and severe SIRS in cardiac failure. *Infection* **2015**, 1-73, Abstract Nr. 58.
108. Schädler D., Porzelius C., Jörres A. *et al.* A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoadsorption device in septic patients. *Critical Care* **2013**, P62.
109. Bernardi, M.H. *et al.* Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Critical care (London, England)* **20**, 96 (2016).
110. Bruenger, F., Kizner, L., Weile, J., Morshuis, M. & Gummert, J.F. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *The International journal of artificial organs* **38**, 113–116 (2015).
111. Poli, E.C. *et al.* Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Critical care (London, England)* **23**, 108 (2019).
112. Saller, T. *et al.* Haemadsorption improves intraoperative haemodynamics and metabolic changes during aortic surgery with hypothermic circulatory arrest. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* **56**, 731–737 (2019).
113. Baumann, A. *et al.* RECCAS - REMoval of Cytokines during CARDiac Surgery: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **17**, 162 (2016).

114. Liu, X., Ji, W., Wang, J. & Pan, T. Application strategy of PiCCO in septic shock patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 1335–1339 (2016).
115. HALLE, B.M., POULSEN, T.D. & PEDERSEN, H.P. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **58**, 1214–1219 (2014).
116. Sakka, S.G. Assessing liver function. *Current opinion in critical care* **13**, 207–214 (2007).
117. Lopes J.A., Fernandes P., Jorge S. et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Critical Care* **2008** (2008).
118. Ostermann, M., Chang, R.W. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical care medicine* **35**, 1837–1843 (2007).
119. Pajenda, S. et al. NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC Nephrol* **16**, 1837 (2015).
120. Aregger, F. et al. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury. *Kidney international* **85**, 909–919 (2014).
121. Lameire, N., Vanmassenhove, J., van Biesen, W. & Vanholder, R. The cell cycle biomarkers. Promising research, but do not oversell them. *Clinical kidney journal* **9**, 353–358 (2016).
122. © Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA 2017. *multiFiltrate*. letzter Zugriff am 17.01.2021 (<https://www.freseniusmedicalcare.com/de/medizinisches-fachpersonal/akuttherapien/multifiltrate/>, 2020).
123. Ehle, B., Lange, S., Trampisch, H.J. & Windeler, J. *Medizinische Statistik* (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2000).
124. Gruda M. In vitro adsorption of a broad spectrum of inflammatory mediators with CytoSorb® hemoadsorbent polymer beads. *Critical Care* **2016**, 194.
125. Craig R. Vocelka, MD, CCP, Krystal M. Jones, BS & Krasimira M. Mikhova, BSE et al. Role of Cytokine Hemoadsorption in Cardiopulmonary Bypass-Induced Ventricular Dysfunction in a Porcine Model. *The Journal of ExtraCorporeal Technology* **2013**, 220–227.
126. Schädler D., Pausch C., Heise D. et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS one* **12**, e0187015 (2017).
127. Kogelmann K, Druener M, Jarczak D. Observations in early vs. late use of CytoSorb® haemadsorption therapy in critically ill patients. *Critical Care* **2016**, 195.
128. Rhee, C., Murphy, M.V., Li, L., Platt, R. & Klompas, M. Lactate Testing in Suspected Sepsis. Trends and Predictors of Failure to Measure Levels. *Critical care medicine* **43**, 1669–1676 (2015).
129. Jones, A.E. & Puskarich, M.A. Is lactate the "Holy Grail" of biomarkers for sepsis prognosis? *Critical care medicine* **37**, 1812–1813 (2009).
130. Mikkelsen, M.E. et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine* **37**, 1670–1677 (2009).
131. Hajjar, L.A. et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **146**, 455–460 (2013).
132. Laine, G.A., Hu, B.Y., Wang, S., Thomas Solis, R. & Reul, G.J. Isolated high lactate or low central venous oxygen saturation after cardiac surgery and association with outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **27**, 1271–1276 (2013).
133. Lindsay, A.J., Xu, M., Sessler, D.I., Blackstone, E.H. & Bashour, C.A. Lactate clearance time and concentration linked to morbidity and death in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* **95**, 486–492 (2013).

134. Martin, C. *et al.* Norepinephrine: Not too much, too long. *Shock (Augusta, Ga.)* **44**, 305–309 (2015).
135. Yamamura, H. *et al.* Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock. *Journal of intensive care* **6**, 12 (2018).
136. Stephens, R.S. & Whitman, G.J.R. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. Part I: Routine Postoperative Care. *Critical care medicine* **43**, 1477–1497 (2015).
137. Williams, J.B. *et al.* Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *Journal of Cardiac Surgery* **26**, 572–578 (2011).
138. Nielsen, D.V., Johnsen, S.P., Madsen, M. & Jakobsen, C.-J. Variation in use of perioperative inotropic support therapy in cardiac surgery: time for reflection? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **55**, 352–358 (2011).
139. Sponholz, C., Schelenz, C., Reinhart, K., Schirmer, U. & Stehr, S.N. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey. *PloS one* **9**, e103996 (2014).
140. Palatianos, G.M. *et al.* Neutrophil depletion reduces myocardial reperfusion morbidity. *Ann Thorac Surg* **77**, 956–961 (2004).
141. Sahlman, A., Ahonen, J., Salo, J.A. & Ramo, O.J. No impact of a leucocyte depleting arterial line filter on patient recovery after cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* **45**, 558–563 (2001).
142. Whitaker, D.C. *et al.* Leucocyte-depleting arterial line filtration does not reduce myocardial injury assessed by Troponin T during routine coronary artery bypass grafting using crossclamp fibrillation. *Perfusion* **21**, 55–60 (2006).
143. Calabrò, M.G. *et al.* Blood Purification With CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience. *Artificial Organs* **43**, 189–194 (2019).
144. Träger, K. *et al.* Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass - a case series. *Int J Artif Organs* **40**, 240–249 (2017).
145. Brown, J.R. *et al.* Utility of Biomarkers to Improve Prediction of Readmission or Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* **106**, 1294–1301 (2018).
146. Levy, M.M. *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* **29**, 530–538 (2003).
147. Landis, R.C. 20 Years On: Is It Time to Redefine the Systemic Inflammatory Response to Cardiothoracic Surgery? *The Journal of Extra-corporeal Technology* **47**, 5–9 (2015).
148. Vincent, J.-L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* **22**, 707–710 (1996).
149. Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P. & Zimmerman, J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* **13**, 818–829 (1985).

VIII. THESEN

Die postoperative Hyperinflammation nach HLM-Einsatz stellt eine komplexe Herausforderung für die postoperative Weiterbehandlung kardiochirurgischer Patienten dar. Neben den bewährten intensivmedizinischen Maßnahmen bedarf es der Einbeziehung und Entwicklung weiterer Behandlungsverfahren dieses komplexen Krankheitsgeschehens. Hierzu gehört auch der Cytosorb-Adsorber.

Die genaue Genese der Hyperinflammation und des SIRS nach Einsatz der HLM ist weiterhin nur teilweise geklärt und bedarf einer weiteren Erforschung, um die Therapieoptionen dieser Pathologie vielfältiger und effektiver gestalten zu können.

Die Anwendung der SIRS Kriterien direkt nach kardiochirurgischen Operationen mit HLM-Einsatz ist schwierig, da kardiochirurgische Patienten in der postoperativen Nachbehandlung häufig beatmet, vorübergehend mit einem Herzschrittmacher versorgt, noch vasopressor-/oder inotropikapflichtig und maschinell beatmet sind. Die Gefahr, dass viele Patienten, deren Organismus stark auf die HLM reagiert, durch diese Kriterien nicht erfasst und daher zu spät oder nicht adäquat behandelt werden, ist somit gegeben.

Der bisherige Einsatz des Cytosorb-Adsorbers bei herzchirurgischen Patienten zeigte in der Literatur eine gute Verträglichkeit des Adsorbers, eine verbesserte hämodynamische Stabilität der Patienten, eine Reduktion der Zytokinlevel und eine teilweise Verbesserung der Organfunktionen. Ein Einfluss auf die Mortalität konnte bisher nicht festgestellt werden.

Da der Cytosorb-Adsorber unspezifisch Moleküle von der Größe von 10-50 kDa entfernt, sollte im Rahmen der Behandlung ein therapeutisches Drug Monitoring betrieben und gegebenenfalls Dosisanpassungen vorgenommen werden, um medikamentöse Wirkspiegel im therapeutischen Bereich gewährleisten zu können. Umfangreiche klinische Studien in diesem Bereich stehen noch aus.

Der Laktatwert, der als ein Parameter für Hypoperfusion im Organismus und als Mortalitätsparameter bei intensivmedizinischen Patienten gilt, konnte in der Interventionsgruppe deutlich gesenkt werden. Somit kann vermutet werden, dass die Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie durch den Cytosorb-Adsorber, die Mikrozirkulation im Organismus verbessert. Die exakte Klärung der Pathomechanismen steht in diesem Rahmen ebenfalls aus.

Die Reduktion der zur Kreislaufstabilität notwendigen Noradrenalin-Dosis nach Einsatz des Cytosorb-Adsorbers kann ein Hinweis darauf sein, dass die Reduktion proinflammatorischer Zytokine einen positiven Einfluss auf die Kreislaufstabilität hat.

Der gesteigerte Bedarf an Dobutamin, einer positiv inotropen Substanz, in Folge der Behandlung mit dem Cytosorb-Adsorber ist ein Indikator dafür, dass die möglicherweise bessere Kreislaufstabilität nach der Behandlung zu einer Zunahme der Nachlast führt und somit den Bedarf an inotroper Unterstützung beeinflusst. Dies zeigt sich im erhöhten SVRI der Cytosorb-Gruppe am Beobachtungstag 2.

Die Anwendung des Cytosorb-Adsorbers bei kardiochirurgischen Patienten mit einem hyperinflammatorischen Krankheitsbild hat weder in der Literatur noch in dieser Studie eine klare Verbesserung des Outcomes und des Überlebens mit sich gebracht, was nahelegt, dass der Einsatz des vorliegenden Cytosorb-Adsorbers nur einen Teil der pathophysiologischen Problematik adressiert.

Die Verbesserung klinischer und laborchemischer Parameter in Folge der Cytosorb-Adsorber-Behandlung und die gute Verträglichkeit der Behandlung lassen vermuten, dass der Einsatz des Cytosorb-Adsorbers eine interessante Option zur Stabilisierung kritisch kranker Patienten darstellt. Somit könnten kritische Behandlungsstadien überbrückt werden bis kausale Therapien eingesetzt werden können.

Zur Beurteilung eines Behandlungserfolgs des Cytosorb-Adsorbers sollten klare Kriterien formuliert werden, welche schlussendlich als Leitfaden für den klinischen Einsatz des Cytosorb-Adsorbers dienen. Dies bedarf erweiterter klinischer Forschung.

Da der Cytosorb-Adsorber jedoch pro- und antiinflammatorische Zytokine aus der Blutbahn entfernt, sollte der Einsatz des Cytosorb-Adsorbers in weiteren präklinischen und klinischen Studien anderer Krankheitsentitäten, welche mit einer inflammatorischen Dysregulation einhergehen, neben der Sepsis und des MODS geprüft werden.

Die Behandlung durch den Cytosorb-Adsorber wurde von allen behandelten Patienten vertragen. Es sind keine UE's oder SUE's aufgetreten. Der Einsatz des Cytosorb-Adsorbers sollte daher aufgrund der hier dargelegten Ergebnisse im Bereich der Hyperinflammation nach kardiochirurgischen Eingriffen anhand eines größeren Patientenkollektivs genauer untersucht werden.

IX. ANHANG

9.1 WERTEANHANG

NEBENZIELKRITERIEN IN DER ÜBERSICHT

	Cytosorb-Gruppe *	Kontrollgruppe *
Beatmungsdauer in d	20,08 [14,54 / 21,46]	19,75 [15,22 / 30,84]
ITS-Aufenthalt in d	20,30 [17,00 / 23,00]	19,50 [17,25 / 31,50]
Krankenhausaufenthalt in d	22,00 [20,15 / 25,50]	23,00 [19,75 / 33,00]
Noradrenalin-Dosis T01 (in µg/KG/min)	0,73 [0,43 / 1,02]	0,34 [0,19 / 0,68]
Noradrenalin-Dosis T02 (in µg/KG/min)	0,58 [0,28 / 1,61]	0,29 [0,17 / 0,49]
Noradrenalin-Dosis T03 (in µg/KG/min)	0,31 [0,16 / 0,71]	0,26 [0,07 / 0,41]

* Median [25. Perzentile / 75. Perzentile]

KREATININ IN µMOL/L IM VERLAUF

	Cytosorb-Gruppe*	Kontrollgruppe*
Tag 01	190,0 [171,0 / 259,0]	108,50 [97,98 / 137,25]
Tag 02	200,0 [138,0 / 230,5]	165,00 [132,50 / 194,75]
Tag 03	205,0 [132,0 / 213,0]	157,00 [122,50 / 207,50]
Tag 04	178,0 [112,5 / 193,0]	175,50 [105,00 / 268,25]
Tag 07	190,0 [159,0 / 347,0]	216,00 [157,00 / 295,00]
Tag 14	177,0 [158,8 / 332,0]	214,00 [110,00 / 297,50]

* Median [25. Perzentile / 75. Perzentile]

FREIES HÄMOGLOBIN DER CYTOSORB-GRUPPE IM VERLAUF

	Freies Hämoglobin in mg/l		
	25. Perzentile	Median	75. Perzentile
Tag 01	0,004	0,006	0,007
Tag 02	0,003	0,003	2,003
Tag 03	0,002	0,003	0,005
Tag 04	0,002	0,002	0,005
Tag 07	0,002	0,004	0,007
Tag 14	0,003	0,004	7,653

9.2 SCORES UND GRENZWERTE

SOFA-SCORE (SCHLECHTESTE WERTE DER LETZTEN 24 H) ¹⁴⁸

Organ	Parameter	Punkte			
		1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ (mmHG) / FiO ₂	<400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin in µmol/l <i>oder</i> Ausfuhrmenge in ml /d	100-170	171-299	300-440 200-500	> 440 Nierenersatztherapie < 200
Leber	Bilirubin µmol/l	20-32	33-101	102-204	> 204
Herz/ Kreislauf	Blutdruck in mmHg und Katecholamine	MAP < 70	Katecholamine niedrig	Katecholamine mittel	Katecholamine hoch
Blut	Thrombozyten Gpt/l	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	GCS	13-14	10-12	6-9	< 6

Bei besseren Werten in den Organsystemen: 0 Punkte (Minimum: 0 Punkte, Maximum: 24 Punkte)

Anmerkungen zu Organversagen

Katecholamine niedrig:

Dopamin $\leq 5 \mu\text{g/kg/min}$ oder
 Dobutamin (jede Dosis)

Katecholamine mittel:

Dopamin $> 5 \mu\text{g/kg/min}$ oder
 Adrenalin $\leq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ oder
 Noradrenalin $\leq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$

Katecholamine hoch:

Dopamin $> 15 \mu\text{g/kg/min}$ oder
 Adrenalin $> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ oder
 Noradrenalin $> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$

- *Lungenversagen*: Horowitz-Quotient $< 300 \text{ mmHg}$

- *Leberversagen*: Bilirubin $> 36 \mu\text{mol/l}$

- AKI:

Stadium	Serumkreatinin	Urin
1	1,5-1,9-fache des Ausgangswertes oder $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$) Anstieg	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für 6-12 Stunden
2	2-2,9-fache des Ausgangswertes	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für ≥ 12 Stunden
3	3-fache des Ausgangswertes oder Anstieg auf $\geq 4 \text{ mg/dl}$ ($\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$) oder Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder bei Patienten unter 18 Jahren eine Abnahme der GFR $< 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ für ≥ 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden

APACHE II – SCORE: BEI AUFNAHME AUF INTENSIVSTATION - (SCHLECHTESTE WERTE) ¹⁴⁹

hoch anormale Werte				niedrig anormale Werte					Parameter	Punkte
4	3	2	1	0	1	2	3	4		
>41	39- 40,9		38,5- 38,9	36- 38,9	34- 35,9	32- 33,9	30- 31,9	< 29,9	rektale Temperatur (°C)	
> 160	130- 159	110- 129		70- 109		50- 69		< 49 oder Katecholamintherapie	MAP (mmHg)	
> 180	140- 179	110- 139		70- 109		55- 69	40- 54	< 39	Puls/HF	
> 50	35- 49		25- 34	12- 24	10- 11	6- 9		< 5	Atemfrequenz	
> 66,6	46,6- 66,5	26,6- 46,5		< 26,5					FiO ₂ > 0,5; AaDO ₂ (kPa) Oder:	
				>9,3	8,1- 9,3		7,3- 8,1	< 7,3	FiO ₂ < 0,5; PaO ₂ (kPa)	
> 7,7	7,6- 7,69		7,5- 7,59	7,33- 7,49		7,25- 7,32	7,15- 7,24	< 7,15	arterieller pH	
> 52	41- 51,9		32- 40,9	23- 31,9		18- 21,9	15- 17,9	< 15	HCO ₃ , wenn keine BGA	
> 180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120- 129	111- 119	< 110	Serum-Natrium (mmol/l)	
> 7	6- 6,9		5,5- 5,9	3,5- 5,4	3- 3,4	2,5- 2,9		< 2,5	Serum-Kalium (mmol/l)	
>350/ Nierenersatzv.	200- 349	150- 199		60- 149		< 60			Serum-Kreatinin (µmol/l)	
> 60		50- 59	46- 49,9	30- 45,9		20- 29,9		< 20	Hämatokrit (%)	
> 40		20- 39,9	15- 19,9	3- 14,9		1- 2,9		< 1	Leukozyten (x 1000/mm ³)	

Score B

Score C - Punkte für chirurgische Patienten

Alter (J)	Punkte
< 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
> 75	6

Organsystem		elektiv	Notfall
Leber	z.B. Zirrhose	port. HT	5
Herz	NYHA IV		5
Lunge	COPD	pulm. HT	5
Niere	Dialyse		5
Immunologie			5

15- GCS	
Score B	
Score C	
Total APACHE II Score	

Glasgow Coma-Scale

Augen		Sprache		Motorik	
spontan offen	4	orientiert	5	Aufforderung	6
auf Aufforderung	3	verwirrt	4	gezielte Abwehr	5
auf Schmerzreiz	2	Wortsalat	3	ungezielte Abwehr	4
keine Reaktion	1	unverständliche Laute	2	Beugesynergismen	3
		keine Reaktion	1	Strecksynergismen	2
				keine Reaktion	1

X. EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Berlin

1. Februar 2021

Lukas Langner

XI. DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich mich bei all jenen bedanken, die den Weg dieser Dissertation mit mir gegangen sind. An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer Professor Dr. med. Martin Sauer danken, der mir einerseits die Möglichkeit gegeben hat dieses Thema im Rahmen meiner Dissertation zu untersuchen und mir andererseits methodisch immer mit Rat zur Seite stand. Außerdem möchte ich speziell ihm für die Geduld und seine Hinweise in der Erarbeitungsphase danken, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre. Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für die regelmäßigen Ermutigungen und den guten Zuspruch. Meinen Freunden und Kommilitonen möchte ich für den regen Diskurs und jedes, manchmal auch kritische, Wort danken.

XII. LEBENS LAUF**STUDIUM UND AUSBILDUNG**

02/2023	Facharztprüfung Landesärztekammer Brandenburg Abschluss: Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie
Seit 02/2022	Sana Klinikum Sommerfeld, Kremmen Assistenzarzt in der Klinik für operative Orthopädie
02/2020-01/2022	Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin Assistenzarzt in der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
07/2016 – 12/2019	Sana Klinikum Sommerfeld, Kremmen Assistenzarzt in der Klinik für operative Orthopädie
12/2015	Universität Rostock Abschluss: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2014 – 10/2015	Praktisches Jahr
09/2011 – 10/2014	Universität Rostock Klinisches Studium der Humanmedizin
Seit 01/2013	Universität Rostock Doktorand in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Rostock
09/2009 – 09/2011	Universität Rostock Vorklinisches Studium der Humanmedizin
08/1999 - 06/2009	Theresienschule – Staatlich anerkanntes Gymnasium, Berlin Abschluss: Abitur

SPRACHEN

Deutsch	Muttersprache
Latein	Latinum im Rahmen des Abiturs
Englisch	Leistungskurs-Niveau Abitur