

CytoSorb®-Anwendung

Assoziation mit klinischem Outcome in der Herzchirurgie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Biehler, Natalie

aus Mühlacker

Gießen (2024)

Aus dem Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinischen Zentrum für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Niemann, Bernd

Gutachter: Prof. Dr. Sander, Michael

Tag der Disputation: 09.09.2025

Inhaltsverzeichnis	
Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	1
1.1 Inflammation	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Zytokine	1
1.1.2.1 Definition und Wirkung	1
1.1.2.2 Proinflammatorische Zytokine	2
1.1.2.3 Antiinflammatorische Zytokine	2
1.1.3 SIRS	3
1.1.4 Sepsis	3
1.1.5 Pathophysiologie	4
1.1.5.1 Serien-Theorie vs. Parallel-Theorie	5
1.2 Der kardiopulmonale Bypass als Risikofaktor für die Entstehung eines SIRS in der Herzchirurgie	5
1.2.1 Aufbau und Funktion des kardiopulmonalen Bypasses	5
1.2.2 Pathomechanismus	6
1.2.2.1 Interaktion zwischen Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen	7
1.2.2.2 Organfunktion	8
1.2.2.3 Bisherige therapeutische Ansätze	9
2 CytoSorb®	10
2.1.1 Aufbau und Funktion	10
2.1.2 Aktuelle Studienlage – Assoziation mit dem klinischen Outcome	11
2.1.3 Zytokintransfer durch Hämofiltration	12
2.1.3.1 Eigenschaften der Hämofiltration	12
2.1.3.2 Theorien des Zytokintransfers durch die Hämofiltration	13
3 Fragestellung und Hypothese	16
3.1 Hypothese dieser Untersuchung	16
4 Methoden	17

4.1	Patientenkollektiv.....	17
4.2	Ethikvotum.....	17
4.3	Propensity-Score-Matching-Kriterien.....	17
4.4	CytoSorb®-Kohorte.....	18
4.5	Datenerhebung und -dokumentation.....	18
4.6	Statistische Analyse.....	18
5	Ergebnis.....	19
5.1	Patientenkollektiv.....	19
5.1.1	Gesamtkohorte.....	19
5.1.2	Propensity-Score-Matching-Kohorte.....	21
5.2	Verlauf der klinischen Parameter.....	23
5.2.1	Nierenparameter im Verlauf.....	23
5.2.2	Leberparameter im Verlauf.....	25
5.2.3	Inflamationsparameter im Verlauf.....	26
5.3	Morbidität und metabolische Parameter.....	29
5.4	Mortalität.....	31
5.4.1	Gesamtkohorte.....	31
5.4.2	Propensity-Score-Matching-Kohorte.....	31
5.5	Einsatzzeitpunkt des CytoSorb®-Filters.....	33
5.5.1	Morbidität und Inflamationsparameter.....	33
5.5.2	Mortalität.....	34
5.6	Therapiedauer mittels Cytosorb.....	34
6	Diskussion.....	35
6.1	Diskussion der Ergebnisse.....	35
6.2	Limitation und Ausblick.....	40
7	Zusammenfassung.....	43
8	Summary.....	45
9	Abbildungsverzeichnis.....	47
10	Abkürzungsverzeichnis.....	48

11	Tabellenverzeichnis.....	49
12	Literaturverzeichnis.....	50
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	59
14	Danksagung.....	60

1 Einleitung

1.1 Inflammation

1.1.1 Definition

Entzündungsreaktionen werden durch das Zusammenspiel zellulärer Mediatoren und einer Vielzahl von Zytokinen unterhalten. Hierzu zählen unter anderem (Honoré und Matson 2004, S. 896) lösliche Faktoren wie Interleukine (IL-6/8/10) und der Tumornekrosefaktor (TNF) (Ronco et al. 2003, S. 792). Durch ein komplexes Zusammenspiel dieser Mediatoren wird ein gegenseitiger *circulus vitiosus* unterhalten, welcher zu Verstärkungs- bzw. Aktivierungsprozessen führt. Hieraus entsteht eine Notwendigkeit, diesen Teufelskreis zu durchbrechen, wobei eine gezielte kausale Adressierung häufig schwierig ist und eine gezielte pharmakologische Blockierung eines einzelnen Faktors nur verschwindend geringe Erfolge erzielt (Fisher et al. 1996; Honoré und Matson 2004). Häufig werden daher breit angesetzte, unspezifische Therapieoptionen gewählt, die jedoch auch ein breiteres Nebenwirkungsspektrum aufweisen können.

1.1.2 Zytokine

1.1.2.1 Definition und Wirkung

Zytokine sind kleine Proteine, welche von Zellen freigesetzt werden und deren Interaktion und Kommunikation mit anderen Zellen beeinflussen (Zhang und An 2007). Die Bezeichnung Zytokin dient als Überbegriff, ihre genauere Unterteilung hingegen erlaubt Rückschlüsse auf deren Herkunft oder Funktion. So bezeichnet man Zytokine, welche von Lymphozyten produziert werden, als Lymphokine. Dahingegen bezeichnen Chemokine Zytokine, welche chemotaktisch aktiv sind. Der Großteil der Zytokinproduktion geht von den T-Helferzellen und den Makrophagen aus (Zhang und An 2007). Sie können parakrin, autokrin oder endokrin wirken. Außerdem sind Zytokine in ihrer Aktivität redundant, d.h., ähnliche Funktionen können durch verschiedene Zytokine stimuliert werden. Ein Zytokin regt häufig seine Zielzellen zur Produktion zusätzlicher Zytokine an, so entsteht eine kaskadenartige Verstärkung. Dabei kann ihre Wirkung sowohl synergistisch als auch antagonistisch sein. Zudem unterscheidet man zwischen pro- und antiinflammatorisch wirksamen Zytokinen; diese haben durch die

Aktivierung von nozizeptiven Neuronen sowohl auf die Entstehung als auch auf die Aufrechterhaltung von Schmerzen Einfluss (Zhang und An 2007).

1.1.2.2 Proinflammatorische Zytokine

Proinflammatorische Zytokine werden vor allem in aktivierten Makrophagen produziert und spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung und dem Verlauf von Entzündungsreaktionen. Hierzu zählen besonders IL-1-beta, IL6 und TNF-alpha (Zhang und An 2007).

1.1.2.3 Antiinflammatorische Zytokine

Die antiinflammatorischen Zytokine sind eine Reihe von immunregulatorischen Molekülen, die der Kontrolle von proinflammatorischen Zytokinen dienen. Zu den wichtigsten entzündungshemmenden Zytokinen zählen IL-4/10/11/13, Transforming Growth Factor (TGF-beta) und der IL-1-Rezeptor-Antagonist. Insbesondere IL-10 zeigt eine starke antiinflammatorische Wirkung (Zhang und An 2007). IL-10 wird eine Schlüsselrolle in der Immunmodulation bei Infektionen mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen und Helminthen zugeschrieben (Couper et al. 2008). Abbildung 1 veranschaulicht daher das Wirkungsspektrum von IL-10.

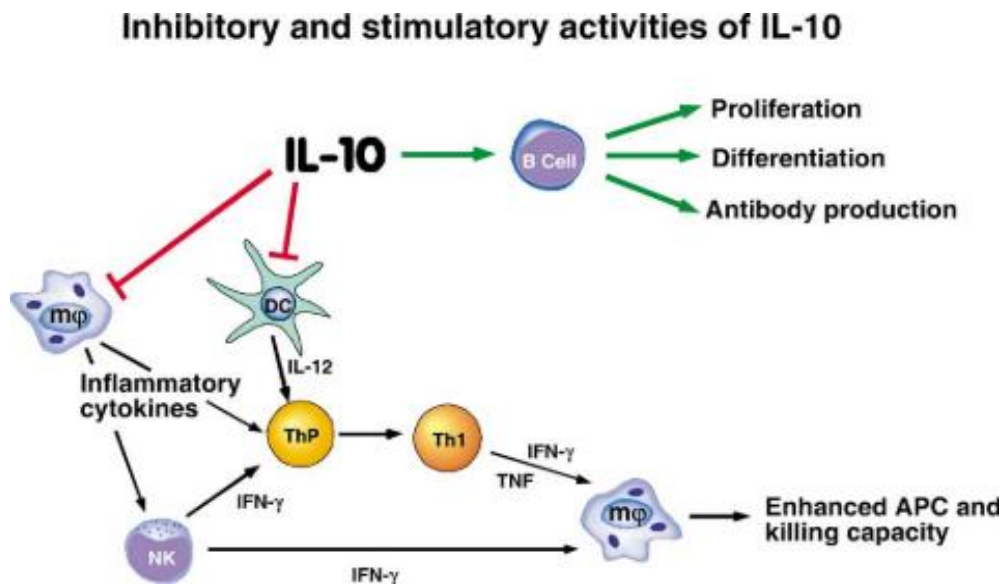


Abbildung 1: The role of interleukin-10 (Beebe et al. 2002, S. 404)

IL-10 wirkt hemmend auf Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen, woraus eine reduzierte Expression an proinflammatorischen Zytokinen resultiert. Des Weiteren stimuliert IL-10 die Proliferation und Differenzierung der B-Zellen. Darüber hinaus sorgt es für eine Steigerung der Sezernierung der antiinflammatorisch wirksamen Zytokine und

gleichzeitig für eine Downregulation der proinflammatorischen Zytokinrezeptoren (Beebe et al. 2002).

1.1.3 SIRS

Unter dem systemisch inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) versteht man eine überschießende Abwehrreaktion des Körpers auf einen schädlichen Stressor. Hierzu zählen auszugsweise: Traumata, Operationen, akute Entzündungen oder Ischämien (Chakraborty und Burns 2022). Tabelle 1 zeigt die diagnostischen Parameter des SIRS mit entsprechenden Referenzbereichen.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des SIRS

Parameter	Referenzbereich
Körpertemperatur	> 38 °C oder < 36 °C
Herzfrequenz	> 90 pro Minute
Atemfrequenz	> 20 pro Minute oder PaCO ₂ < 32 mmHg
Leukozytenzahl	> 12.000 pro µl oder < 4.000 pro µl

Liegen zwei der vier Kriterien vor, wird von einem SIRS gesprochen (Bullock und Benham 2022).

1.1.4 Sepsis

Die Sepsis wird als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion in Folge einer fehlregulierten Immunantwort des Wirts auf eine Infektion definiert (Singer et al. 2016). Hierbei kommt es zu einer Dysbalance der entzündungshemmenden und entzündungsfördernden Mediatoren (Chakraborty und Burns 2022), was in der Konsequenz zu einer überschießenden Immunantwort führt. Entscheidend für das Outcome ist neben dem frühzeitigen Erkennen der Sepsis besonders das klinische Management in der ersten Stunde (Evans et al. 2021). Laut aktueller Leitlinie sollten hierbei zur Diagnostik nicht nur einzelne Screening-Tools wie beispielsweise der qSOFA-Score herangezogen werden. Vielmehr gilt es, Programme zur Verbesserung der Sepsistherapie zu etablieren. Diese beinhalten neben Screening-Tools eine ausführliche Patientenaufklärung, die Anwendung des Sepsis-Bündels, das Outcome und die Identifikation der möglichen Ursache (Evans et al. 2021).

Mit einer Mortalitätsrate von 41,7 % stellt die Sepsis die Haupttodesursache in der Intensivmedizin dar (Fleischmann-Struzek et al. 2021). Bei Entwicklung eines septischen Schocks steigt die Mortalität auf über 50 % und mehr an (Angus und van der Poll 2013;

Kogelmann et al. 2017; Engel et al. 2007). Vor dem Hintergrund steigender Inzidenzen von ca. 48,9 Millionen Erkrankten im Jahre 2021 sind intensivmedizinische Therapien zur Sepsiskontrolle entscheidend (Fleischmann et al. 2016). Systemische Entzündungsreaktionen haben eine immunologische Störung mit Freisetzung zahlreicher Entzündungsmediatoren zur Folge. Einerseits haben Zytokine eine zytotoxische Wirkung, weiterhin führt die verlängerte Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer starken Beeinträchtigung der Immunität (Monneret et al. 2008). Es folgt die sogenannte „Immunoparalyse“, durch welche wiederum die Entwicklung schwerer nosokomialer Sekundärinfektionen begünstigt wird (Rimmelé und Kellum 2011, S. 1–2).

1.1.5 Pathophysiologie

Das sogenannte nichtinfektiöse systemische Entzündungsreaktionssyndrom (SIRS) steht durch einige, sich überschneidende, Prozesse in einem komplexen Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der infektiösen Sepsis (Ronco et al. 2003).

Hierbei lösen verschiedene Moleküle wie beispielsweise bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), mikrobielle DNA oder die Wechselwirkungen zwischen Lipoteichonsäuren und den Toll-like-Rezeptoren, den Hauptsensoren der angeborenen Immunantwort, eine Reaktion des Immunsystems aus (Medzhitov et al. 1997; Hennessy et al. 2010). Dieser Stimulus führt wiederum zu einer verstärkten Bildung und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Leukotrienen, Thromboxanen und weiteren Faktoren.

Des Weiteren kommt es zu einer Aktivierung des Komplement- und des Gerinnungssystems (Ronco et al. 2003, S. 792).

Regulatorische Mechanismen der Sepsis und des SIRS führen zu einer Downregulation der zellassozierten Zytokine in den mononuklearen Zellen des peripheren Blutes. Damit sinkt unter anderem die Kapazität dieser Zellen zur Bildung diverser Zytokine (Munoz et al. 1991). Die daraus resultierende verminderte Reaktionsfähigkeit wird mit einem erhöhten Spiegel an IL-10 und Prostaglandin-E2 assoziiert (Brandtzaeg et al. 1996). Zur Beschreibung dieser, zu SIRS gegensätzlichen, Vorgängen dient das Akronym CARS, welches für kompensierendes entzündungshemmendes Response-Syndrom steht (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) (Ronco et al. 2003, S. 793).

Es wird angenommen, dass im entzündeten Gewebe Mechanismen des SIRS, im Blut hingegen des CARS überwiegen (Cavaillon et al. 2001). Somit kann die endotheliale Aktivierung und die darauffolgende Überproduktion an Adhäsionsmolekülen, welche

eine überschießende Gerinnung bis hin zum Organversagen nach sich ziehen würde, reduziert werden (Ronco et al. 2003, S. 793).

1.1.5.1 Serien-Theorie vs. Parallel-Theorie

Ronco et al. (2003, S. 794–795) beschreiben zwei Theorien in Bezug auf den zeitlichen Verlauf nach der Injektion eines Endotoxins. In der Serien-Theorie wird ein zeitlich versetztes Auftreten von SIRS und CARS angenommen, welches somit das Vorliegen eines Schocks bzw. eines Immundefizites begründet, während man bei der sogenannten Parallel-Theorie von einem gleichzeitigen Vorkommen beider Phasen in verschiedenen Kompartimenten ausgeht (Abbildung 3). Die beiden Theorien fordern dementsprechend auch einen unterschiedlichen Therapieansatz. Bei der Serien-Theorie wäre eine phasenspezifische Therapie denkbar. Dies ist bei der Parallel-Theorie wiederum nicht möglich. Hier könnte sich die für das SIRS optimale Therapie negativ auf das gleichzeitig vorliegende CARS auswirken.

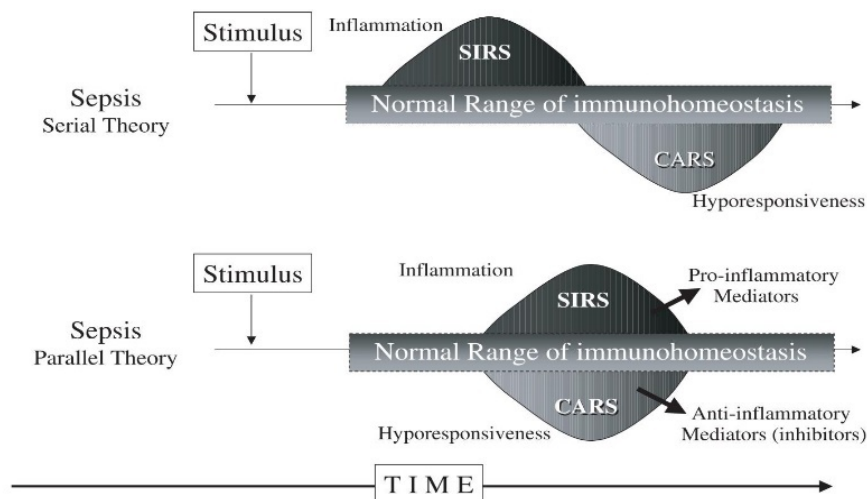


Abbildung 2: The serial or sequential theory of sepsis and the parallel theory is shown (Ronco et al. 2003, S. 794–795)

1.2 Der kardiopulmonale Bypass als Risikofaktor für die Entstehung eines SIRS in der Herzchirurgie

1.2.1 Aufbau und Funktion des kardiopulmonalen Bypasses

Der Aufbau des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) kann in der Anordnung seiner verschiedenen Komponenten je nach Zweck des Verfahrens variieren (Besser und Klein 2010, S. 198). Folgende, in Abbildung 4 schematisch dargestellten Elemente, gehören dabei zum Grundaufbau.

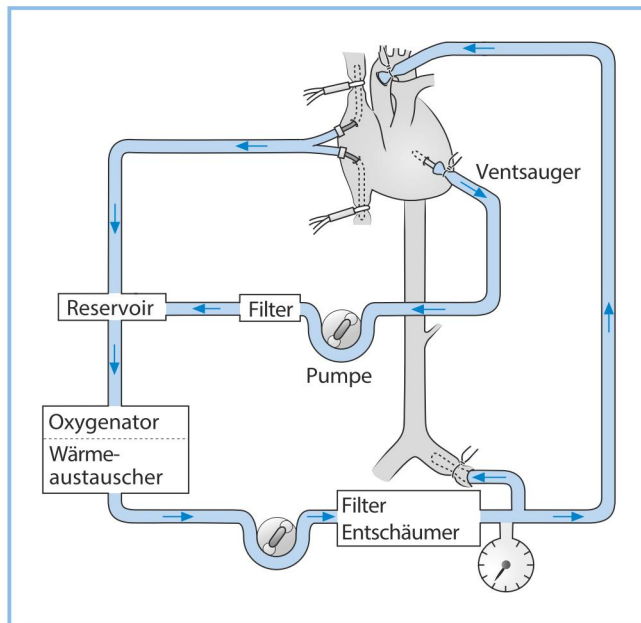


Abbildung 3: Totaler kardiopulmonaler Bypass. Herz und Lungen sind komplett von der Zirkulation ausgeschlossen. Der arterielle Einstrom erfolgt entweder über die Aorta ascendens oder über die A. femoralis (Zwißler et al. 2021, S. 192)

Zur Prävention einer Luftembolie werden das Reservoir und das Schlauchsystem vor Beginn der Anwendung mit vorzugsweise kristalloider oder kolloidaler Flüssigkeit gefüllt. Dieses Volumen, welches bis zu zwei Liter betragen kann, ist die Begründung für die anschließende Hämodilution und den darauffolgenden Hämatokritabfall von 20 – 30 % (Bull et al. 2009). Der Oxygenator besteht aus einem Gasaustausch- und einem Wärmeregulationselement aus Hohlfaser, Silikon oder Polypropylen. Da die Oberfläche des Oxygenators im Vergleich zu der der Lunge nur etwa 5 % beträgt, muss dies durch den nicht physiologischen Fluss und eine längere Verweildauer des Blutes kompensiert werden. Bezugnehmend auf die Pumpe gibt es zwei Modelle, welche entsprechend verschiedene Scherkräfte auf die Blutzellen und das Schlauchmaterial ausüben. Für kürzere Operationen wird bevorzugt die preiswertere Rollenpumpe genutzt, wohingegen man für längere Eingriffe die Verwendung einer Kreispumpe präferiert (Besser und Klein 2010, S. 198). Das Reservoir, welches starr (offen) oder flexibel (geschlossen) sein kann, sammelt das venöse Blut aus dem Kreislauf. Dabei ist das geschlossene Reservoir aufgrund der Tatsache, dass die Sauerstoffgasphase nicht direkt der Blutoberfläche ausgesetzt ist, als physiologischere Variante anzusehen (Schönberger et al. 1995).

1.2.2 Pathomechanismus

Herzchirurgische Eingriffe können unter Zuhilfenahme einer Herz-Lungen-Maschine die Entwicklung eines SIRS begünstigen (Halter et al. 2005, S. 272). Dies ist unter anderem

der Aktivierung des Komplementsystems (Westaby 1983), der Freisetzung großer Mengen von Zytokinen, dem sogenannten Zytokinsturm, und der Ischämie-Reperfusion geschuldet (Nemeth et al. 2018). Hinzu kommt die Aktivierung von chemotaktischen Faktoren und freien Sauerstoffradikalen. Es folgt ein Anstieg des pulmonalen Widerstands, der kapillären Permeabilität und des alveolär-arteriellen Sauerstoffgradienten. Der peripher vaskuläre Widerstand sinkt hingegen, woraus eine Hypotension resultiert (Halter et al. 2005, S. 272). Hierbei kommen sowohl das Myokard (Sawa et al. 1996), als auch die Lunge, das Gehirn beziehungsweise der Körper als Ganzes als potentielle Quelle für die Zytokinfreisetzung in Frage. Es besteht außerdem eine Korrelation zwischen der Ischämiedauer und der Zytokinfreisetzung (Halter et al. 2005).

1.2.2.1 Interaktion zwischen Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen

Aufgrund der erhöhten Konzentration von Faktor IIa/XIIa, Kallikrein, C5a/C5b-9, IL-1-beta, IL-8, TNF-alpha, Heparin und Histamin kommt es zum Anstieg der Leukozytenzahl (Day und Taylor 2005). Diesen Anstieg verzeichnen auch Cremer und Kollegen (1996, S. 1718) im Rahmen ihrer Studie; hierbei wird ein Plateau in einem Zeitraum von 19 bis 43 Stunden post-CPB beobachtet. Aus der Aktivierung der Neutrophilen resultiert zum einen durch deren Degranulation die Freisetzung von zytotoxischen Enzymen und freien Sauerstoffradikalen. Zum anderen erfolgt eine direkte Aktivierung von Endothelzellen. Hier gilt es vor allem die beiden Zytokine IL-1-beta und TNF-alpha zu nennen, welche zur Expression von P-/E-Selektinen und den Rezeptoren I-/V-CAM-1 (intrazelluläres/vaskuläres Zelladhäsionsmolekül) führen. Diese sorgen für die Bindung der Neutrophilen und Monozyten am Endothel, was wiederum ihre Migration in den Extravaskularraum initiiert (Patel et al. 2002; Murphy und Angelini 2004). Die Transmigration der Leukozyten und die Ausschüttung von vasoaktiven und zytotoxischen Substanzen vermitteln einen Großteil der klinischen Ausprägungen des SIRS (Day und Taylor 2005, S. 132; Walcheck et al. 1996).

Durch die wechselseitige Interaktion der Thrombozyten mit den Endothelzellen und weiteren Blutzellen gewinnen diese zunehmend an Bedeutung im Rahmen der Entstehung eines SIRS nach CPB. Hierbei spielen neben physikalischen Faktoren (Scherkräfte und Hypothermie) die Exposition gegenüber künstlichen Oberflächen, sowie die exogene Medikamentenzufuhr und die endogene Mediatorenfreisetzung eine Rolle.

1.2.2.2 Organfunktion

1.2.2.2.1 Pulmonale Effekte

Das akute Atemnotsyndrom (ARDS= Acute Respiratory Distress Syndrome) wird als eine akute Erkrankung definiert, die innerhalb von 7 Tagen nach dem auslösenden Ereignis beginnt und durch bilaterale Lungeninfiltrate und eine schwere fortschreitende Hypoxämie ohne Anzeichen eines kardiogenen Lungenödems gekennzeichnet ist. Der Schweregrad ergibt sich aus dem Verhältnis des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blut des Patienten (PaO_2) und des Sauerstoffanteils in der eingeatmeten Luft (FiO_2). Definitionsgemäß liegt dieser unter $300 \text{ PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Diamond et al. 2022).

SIRS spielt eine Schlüsselrolle in der Entstehung des ARDS. Auch wenn es nur in 2 % der Fälle unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine zu einem ARDS kommt, ist dieses aufgrund seiner Mortalität von 50 % eine gravierende Komplikation. In einer Studie zur Zytokinfreisetzung im Zusammenhang mit der Entwicklung einer pulmonalen Dysfunktion im Rahmen eines SIRS von Halter et al. (2005, S. 272) zeigte sich eine Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration, welche vor allem gegen Ende der Nutzung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) steigt, und dem postoperativen respiratorischen Index. Somit könnte IL-6 als prognostischer Marker für postoperative respiratorische Komplikationen dienen. Eine potenzielle Senkung der IL-6-Konzentration mittels Adsorption wäre von klinischer Relevanz, um somit der Entwicklung einer pulmonalen Dysfunktion entgegenzuwirken. Daten von Groeneveld et al. (2003), welche einen Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Leveln und einem schlechten Outcome bei septischen Patienten vermuteten, stützen diesen Zusammenhang. Obwohl sich in allen drei untersuchten Kompartimenten (Koronarsinus, V. cava superior, systemisch arterielles Blut) ein in Bezug auf die jeweiligen Ausgangswerte signifikanter Anstieg von IL-6 abzeichnet, waren die Konzentrationen am Ende des CPB einheitlich hoch. Dies deutet darauf hin, dass IL-6 im gesamten Körper durch eine Kombination kardiogener und systemischer Prozesse, an denen höchstwahrscheinlich Plasmamonozyten und vaskuläre Endothelzellen beteiligt sind, in vergleichbaren Mengen produziert wird (Abbildung 6). Zudem zeichnete sich ein Anstieg von IL-8 und IL-10, mit einem Trend zur Signifikanz hin, ab (Halter et al. 2005, S. 274).

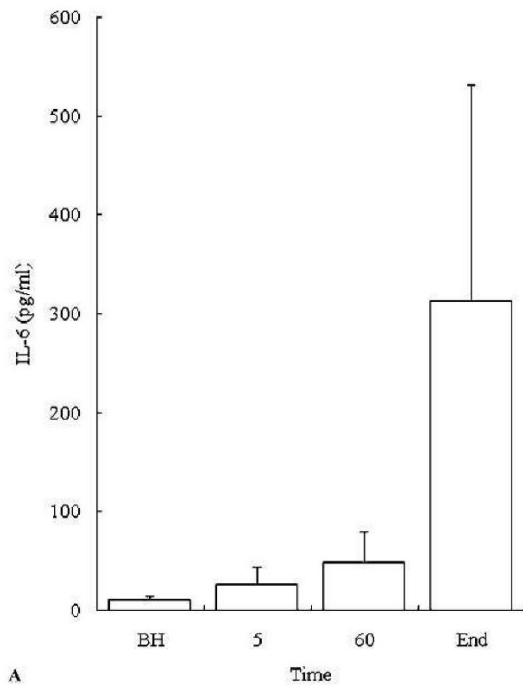


Abbildung 4: Plasma levels of IL-6 in seven patients undergoing CPB. Data are mean \pm SD (error bars). BH, before heparinization; 5 minutes after cross clamping; 60 minutes after cross clamping; End, at the end of CPB, prior to reperfusion (Halter et al. 2005, S. 275)

1.2.2.2.2 Kardiale Mechanismen

Unter Nutzung eines CPB in Kombination mit einer Kardioplegie treten signifikant häufiger kardiale Schäden in Form eines myokardialen Zelluntergangs auf. Die intraoperative myokardiale Ischämie, Inflammation und der resultierende Zelluntergang spiegeln sich durch erhöhte Troponin-I-, Troponin-T- und Kreatinkinase-MB-Werte wider (Murphy und Angelini 2004). Außerdem kommt es zu einem Anstieg des myokardialen Laktats (Cremer et al. 1996, S. 1718; Murphy und Angelini 2004). In klinischen Studien zeigte sich zudem ein Zusammenhang zwischen erhöhten TNF- α -Werten und der myokardialen Dysfunktion sowie der hämodynamischen Stabilität der Patienten (Murphy und Angelini 2004, S. 483).

1.2.2.3 Bisherige therapeutische Ansätze

Eine perioperative Risikominimierung unter Einsatz der HLM könnte daher durch Reduktion des SIRS zu erreichen sein.

Um diese Risikominimierung zu erreichen, werden unterschiedliche Ansätze genutzt. So kommen beispielsweise Leukozytendepletionsfilter zum Einsatz, um die Anzahl der aktivierten Neutrophilen und Monozyten, welche maßgeblich an der Entwicklung des SIRS beteiligt sind, zu senken. Dies erzielte unter anderem eine Reduzierung des Transfusionsbedarfes, der Nierenfunktionsstörungen (Stefanou et al. 2001) und

Pneumonien (Alexiou et al. 2004), gefolgt von einer beschleunigten Extubation und verbesserten klinischen Ergebnissen (Day und Taylor 2005, S. 133).

Die Nutzung von Glukokortikoiden hat gezeigt, dass diese nicht nur die Werte der proinflammatorischen Zytokine (TNF-alpha, IL-6, IL-8) reduzieren und die Freisetzung der antiinflammatorischen Zytokine (IL-10) verstärken (Fillinger et al. 2002), zusätzlich kommt es zu einer Abschwächung der Komplementaktivierung (Engelman et al. 1995) und einer Erhöhung der bronchial-epithelialen Stickoxidkonzentration, was schlussendlich die Entwicklung eines SIRS minimiert.

Es wurde jedoch auch über unerwünschte Wirkungen wie postoperative Hyperglykämien und eine verzögerte endotracheale Extubation berichtet (Day und Taylor 2005, S. 133).

Aprotinin führt zur Hemmung von Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, Gewebefibrinogenaktivator, Kallikrein, Elastase, Urokinase und Thrombin. Dies bewirkt neben der Minimierung des Blutverlustes (Royston et al. 1987), perioperativer Schlaganfälle und der SIRS-Rate auch den Erhalt der Thrombozytenfunktion. Es besitzt darüber hinaus eine antiinflammatorische Wirkung. Seine Auswirkung auf die Entzündungsreaktion zeigte sich durch deutlich niedrigere Werte von diversen proinflammatorischen Markern wie IL-6 und IL-8, eine Reduzierung der Komplementaktivierung und wiederum eine Zunahme des antiinflammatorisch wirksamen IL-10 (Day und Taylor 2005, S. 133).

2 CytoSorb®

2.1.1 Aufbau und Funktion

Der CytoSorb® Hämoabsorptionsfilter (HA), wurde zur Entfernung von Zytokinen aus dem Blut entwickelt. Die CytoSorb®-Kartuschen enthalten polyvinylpyrrolidonbeschichtete Polystyrol-Divinylbenzol-Perlen als biokompatibles Sorptionsmittel. Die Kartuschen können im kardiopulmonalen Bypass-Kreislauf oder in ein Dialysegerät eingesetzt werden und sind in der Lage, Moleküle mittleren Molekulargewichts durch eine Kombination aus hydrophoben Wechselwirkungen und Größenausschlussverfahren zu binden (Kellum et al. 2004). Da zwischen dem Anstieg proinflammatorischer Zytokine und der Reduzierung des vaskulären Widerstands, der Lungenfunktion und letztendlich des klinischen Outcomes ein Zusammenhang gesehen wird, geht man davon aus, durch die extrakorporale Entfernung dieser Zytokine mittels CytoSorb® das Outcome verbessern zu können (Poli et al. 2019, S. 2).

2.1.2 Aktuelle Studienlage – Assoziation mit dem klinischen Outcome

Die ersten Studien bezüglich der perioperativen Senkung der Zytokinspiegel (IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , MCP-1) im Rahmen der CytoSorb®-Anwendung waren nicht ausreichend stark für eine klinische Empfehlung (Poli et al. 2019). Die Autoren der Untersuchung schlossen auf Basis einer unveränderten Thrombozyten-Konzentration und unbeeinträchtigten Gerinnung der Patienten auf eine klinische Sicherheit der Anwendung von CytoSorb®-Filtern. Klinisch relevante Endpunkte wie der Vasopressor-Bedarf, die Rate akuten Nierenversagens und die Mortalität blieben jedoch unbeeinflusst und zeigten somit auch keinen Benefit der Therapie.

In einer kleinen Fall-Kontroll-Studie führte die Hämoadsorption mittels CytoSorb® zu einem verbesserten klinischen Ergebnis im Rahmen von Herztransplantationen (Nemeth et al. 2018), der chirurgischen Behandlung akut infektiöser Endokarditiden (Träger et al. 2017) oder bei Patienten mit schweren systemischen post-CPB-Entzündungsreaktionssyndromen (Träger et al. 2016). Dies zeigte sich durch eine höhere hämodynamische Stabilität (geringere Dosen an Vasopressoren), eine Reduktion der perioperativen Zytokinspiegel (IL-6, IL-8) und eine Verbesserung der Organfunktion.

Eine weitere, randomisiert kontrollierte, Studie untersuchte die intraoperative CytoSorb®-Anwendung gegen Standard-CPB anhand von 32 Patienten, welche einer Herzoperation unterzogen wurden. Es konnte weder eine Reduktion der untersuchten Zytokinspiegel (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α und IL-10), noch eine Besserung der klinischen Ergebnisse nachgewiesen werden (Bernardi et al. 2016). In dieser Studie wurden nur elektive Patienten mit einem niedrigen bis mittleren Komplikationsrisiko untersucht. Patienten mit einem Serumkreatinin, CRP oder Bilirubin > 2 mg/dl, einer Immunsuppression oder Leukopenie verursachenden Erkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Bedeutung der Höhe von Zytokinkonzentrationen untersuchten Träger et al. (2017) an einer Kohorte von Endokarditis-Patienten mit und ohne CytoSorb®-Therapie im CPB. Es konnte ein intraoperativer Anstieg der Entzündungsmediatoren IL-6 und IL-8, mit direkt postoperativen Maximalkonzentrationen nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine deutliche Abnahme am ersten postoperativen Tag und eine Rückkehr zu den präoperativen Ausgangswerten bereits drei Tage postoperativ. Daten

liegen nur für die Therapie-Kohorte vor. In der CytoSorb®-Gruppe war eine Stabilisierung der hämodynamischen Parameter in Form eines postoperativ konstanten Anstiegs des MAD bei gleichzeitiger Reduktion des Katecholaminbedarfs (Adrenalin und Noradrenalin) zu verzeichnen. Die Dauer des intensivmedizinischen Aufenthalts und die Mortalität lagen in der CytoSorb®-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Mit Hilfe der CytoSorb®-Hämoadsorption gelang es nachweislich, hydrophobe Moleküle zwischen 5 kDa und 55 kDa zu binden (Träger et al. 2017, S. 241).

Peng et al. (2010b) beschreiben eine zelluläre Wirkung durch die Hämodialyse. Hierbei könnte über die Regulierung von Monozyten, Neutrophilen und Lymphozyte die Immunfunktion wiederhergestellt werden. Es wurde berichtet, dass die Polymyxin-B-Hämoadsorption die Expression von Leukozyten-Oberflächenmarkern wie HLA-DR (Human Leukocyte Antigen – DR isotype) erhöhen und deshalb als "Reprogrammierungssystem" für die Leukozyten fungieren könnte (Ono et al. 2004). Der Mechanismus, durch den die Hämoadsorption die Expression von HLA-DR stimuliert, bleibt jedoch bislang unbekannt. Wenn diese Theorie der "zellulären Ebene" mit Wiederherstellung der Immunantwort bestätigt wird, müsste der Zeitpunkt für die Anwendung dieser Verfahren überdacht werden (Rimmelé und Kellum 2011). Ein neuartiger Bestandteil dieser Hypothese ist darüber hinaus, dass durch die Entfernung von Mediatoren aus dem Plasma im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion der Konzentrationsgradient vom Plasma zum infizierten Gewebe wiederhergestellt werden kann (Peng et al. 2010a). Dieser Gradient hat entscheidende Auswirkungen auf die Leukozytenwanderung und die bakterielle Clearance (Call et al. 2001). Um den Zusammenhang zwischen hohen Zytokinkonzentrationen und der Mortalität zu erklären, ist daher das "zytokinetische Modell" möglicherweise relevanter als das zytotoxische. (Rimmelé und Kellum 2011, S. 2)

2.1.3 Zytokintransfer durch Hämofiltration

2.1.3.1 Eigenschaften der Hämofiltration

Während der gewöhnlichen Hämofiltration werden in den ersten Stunden zwischen 25 – 43 % der Zytokine, welche den Filter passieren, entfernt (Vriese et al. 1999). Allerdings kommt es bereits nach einer Stunde Nutzungsdauer zur Sättigung der Membran, wodurch die Effektivität schlagartig abnimmt. Dies erfordert ein häufiges Austauschen des Filters. Die Filtrationsrate für ein bestimmtes Molekül wird durch seinen Siebkoeffizienten (SC) beziehungsweise den Anteil einer bekannten Menge an gelösten

Stoffen, die beim Kontakt mit einer Membran entfernt wird, beschrieben (Di Carlo und Alexander 2005). Hierbei zeigen sich in der Regel große Differenzen zwischen der Theorie und der Praxis. Allgemein gilt: je größer das Molekül, desto geringer sein SC (Ghl et al. 2021). Während für das 26 kDa große IL-6 Berichte bezüglich der erfolgreichen Entfernung durch die Hämofiltration existieren (Bellomo et al. 1995), stellt die Adsorption die einzige Möglichkeit zur Elimination des 52 kDa großen TNF-alpha dar (Di Carlo und Alexander 2005, S. 778). Somit erweitert die Nutzung des CytoSorb®-Filters das mögliche Eliminationsspektrum um Moleküle mittleren Molekulargewichts (Kellum et al. 2004).

2.1.3.2 Theorien des Zytokintransfers durch die Hämofiltration

In Bezug auf den Zytokintransfer, ausgelöst durch die Hämofiltration, gibt es diverse Theorien. Ronco et al. (2003) vertreten die Hypothese der Peakkonzentration: diese besagt, dass durch den Einsatz der Hämofiltration während des Höhepunkts des Zytokinsturms die kritische Menge an Zytokinen entfernt wird. Es ist allerdings nicht klar, inwiefern die Abnahme der im Blut zirkulierenden Zytokine auch die Feedbackloops im Interstitium oder den Alveolen der Lunge beeinflusst. Auf diese Erkenntnisse stützt sich die Hypothese von Honoré und Matson (2004), welche die sogenannte Schwellenwerthypothese postuliert. Darunter verstehen sie die Tatsache, dass auf die Depletion der Zytokine aus dem Blutkreislauf eine kinetische Umverteilung aus dem Gewebe folgt. Auf diese Weise werden wiederum vermehrt Mediatoren für die Filtration zugänglich. Anhand der dadurch entfernten Masse an Mediatoren gehen Honoré und Matson (2004) davon aus, dass die Kaskade somit an mehreren Stellen unterbrochen oder geschwächt wird und damit die Entzündungsreaktion herabreguliert wird. Allerdings birgt auch diese Hypothese ihre Schwächen, da einige Zytokine außerhalb des Blutkreislaufes interagieren oder eine starke Bindung zu den Erythrozyten aufweisen (Di Carlo und Alexander 2005, S. 779).

Daher beschäftigten sich Di Carlo und Alexander (2005, S. 780) mit der Hypothese der Mediatorenbereitstellung, wobei sie sich darauf berufen, dass die Zytokinreduktion durch die Hämofiltration auf einer Auswaschung der entsprechenden Zytokine aus dem Interstitium basiert. Dabei gelangen die Mediatoren durch eine intensive Volumentherapie mit kristalloider Lösung, äquivalent zu der durch die Hämofiltration verlorenen Menge, aus dem Interstitium über die Lymphe in den zentralen Blutkreislauf und von hier aus zu diversen Orten der Elimination, wie der Leber, der Niere und dem

Hämofilter selbst. Durch die Anwendung dieser High-Volume-Hämofiltration wird folglich die Mikrozirkulation angeregt, wodurch zahlreiche Mediatoren ihren Weg in den Blutkreislauf finden und so eliminiert werden können. Es ist durchaus denkbar, dass die Verringerung der Peakkonzentration für die anfänglichen systemischen Veränderungen verantwortlich ist. Aber der anhaltende Fluss von Volumen zwischen den Kompartimenten, der durch die Infusion der Ersatzflüssigkeit eingeleitet und aufrechterhalten wird, bedingt wahrscheinlich die Zufuhr niedriger Konzentrationen von Zytokin und anderen Substanzen in den Kreislauf. Diese Moleküle werden dann entweder künstlich unter Zuhilfenahme der Hämofiltration entfernt oder auf natürliche Weise metabolisiert. Somit werden nach dem Erreichen eines gewissen Schwellenwertes die Rückkopplungsschleifen gestört und der Entzündungsprozess klingt ab (Di Carlo und Alexander 2005, S. 780).

Gestützt wird diese Hypothese durch eine große Studie von Ronco et al. (2000). Sie berichten über eine um ca. 16 % höhere Überlebensrate unter Anwendung der Hämofiltration mit einer Clearance von 35 oder 45 ml/kg/h als mit einer von nur 20 ml/kg/h. Maßgeblich beteiligt an diesem Erfolg ist vermutlich auch die Dauer der Therapie von elf Tagen.

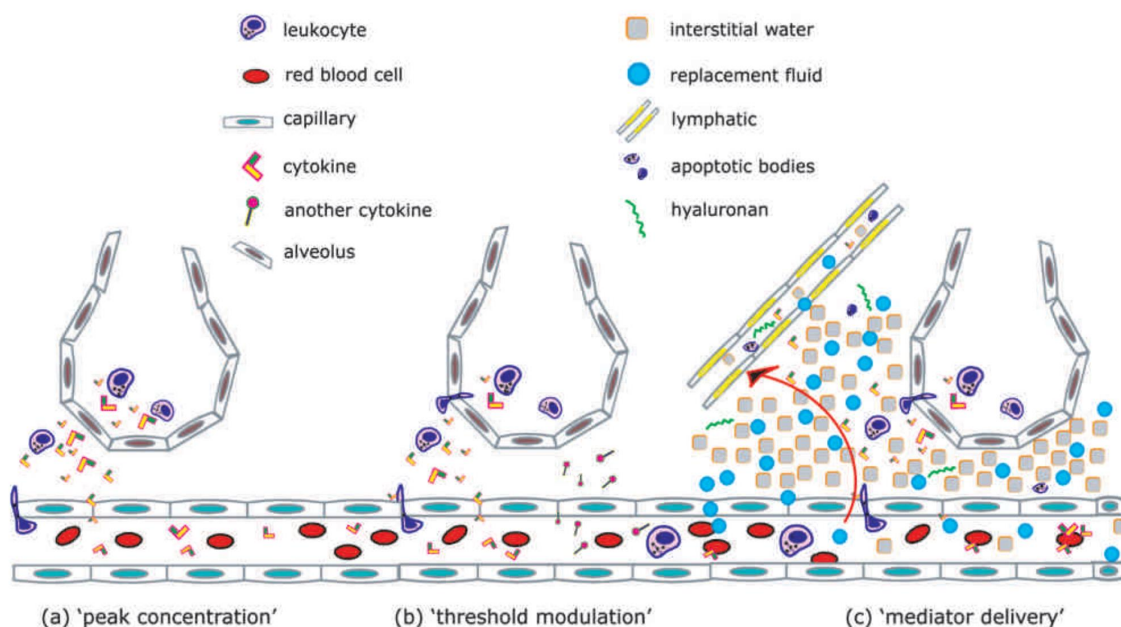


Abbildung 5: Hemofiltration for cytokine-driven illnesses. Theories of mediator clearance through hemofiltration. (Di Carlo und Alexander 2005, S. 781)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es annehmbar ist, der Hämofiltration bei der Sepsis eine direkte immunmodulatorische Rolle zuzuschreiben, tatsächlich übt diese ihre

Wirkung allerdings auf einer grundlegenden Ebene aus, indem sie den Lymphfluss und dessen Funktion ankurbelt. Der entscheidende Aspekt der Theorie von Di Carlo und Alexander (2005, S. 784) ist, dass eine kontinuierliche Hyperhydratation mehr gelöste Stoffe über die Lymphe an die Stoffwechselorgane liefert.

3 Fragestellung und Hypothese

3.1 Hypothese dieser Untersuchung

CytoSorb®-Therapie kann die Genese einer Inflammation durch eine Modifikation von pro- und anti-inflammatorischer Immunantwort durch Konzentrationsvariation der unterschiedlichen Zytokine beeinflussen.

Die Fragestellungen, die untersucht werden, sind:

1. Kann durch die Anwendung eines CytoSorb®-Filters bei Patienten, welche im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe eine Inflammation erleiden, eine Verbesserung des klinischen Outcomes erzielt werden?
2. Beeinflusst die CytoSorb®-Therapie die kardiale beziehungsweise nicht kardiale Mortalität?
3. Führt die CytoSorb®-Therapie zu einem Abfall der inflammatorischen Marker PCT und CRP?

4 Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurde aus dem Zeitraum von Dezember 2017 bis Januar 2020 eine Kohorte von 631 all-comers-Patienten untersucht. Hiervon erhielten 195 Patienten eine Dialyse oder ein extrakorporales Lungen- oder Kreislaufersatzverfahren. 32 Patienten erhielten CytoSorb®. Die Untersuchung wurde als Pilotstudie konzipiert, um Grundlagendaten zu einer ggf. randomisierten Untersuchung in der Folge zu schaffen.

Die Einteilung der Untersuchungskohorte erfolgte nach den Kriterien präoperative/chronische Dialyse, postoperative passagere Dialyse, keine Dialyse, mit und ohne CytoSorb®-Therapie. Um einen Selektionsbias zu reduzieren, erfolgte ein unten beschriebenes Propensity-Score-Matching (PSM) im Verhältnis 2:1.

4.2 Ethikvotum

Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Universität in Gießen unter dem Aktenzeichen 03/20 genehmigt.

4.3 Propensity-Score-Matching-Kriterien

Im Rahmen des PSM wurden die Patienten der Gesamtkohorte, die der Gruppe „Cytosorb+Dialyse“ angehören mit der gesamten Kontrollgruppe gemacht (siehe Tabelle 2, S21). Dies erfolgte nach der nearest neighbor methode. Als Kriterien dienten hierbei sowohl allgemeine Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, BMI), wie auch kardiale (NYHA-Stadium, CCS-Stadium, KHK, Herzklappenvitien, LVEF), metabolische (Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie), pulmonale (PAH, COPD) und angiopathische (pAVK, Apoplex, art. Hypertonus) Vorerkrankungen. Außerdem wurden vorhergehende Operationen, der präoperative Status des Patienten und die Dringlichkeit des aktuellen Eingriffes miteinbezogen. Letztendlich ergab sich somit ein neues Patientenkollektiv, welches sich aus insgesamt 80 Patienten zusammensetzte. Hiervon wurden 30 (Gruppe 1) unter der Zuhilfenahme eines CytoSorb®-Filters therapiert, welcher im Rahmen der Dialyse zwischen geschaltet wurde. Die Referenzgruppe (Gruppe 2) hingegen wurde gemäß dem Standardprotokoll behandelt. Hiervon benötigten 4 Patienten eine Dialysetherapie. Tabelle 3 zeigt eine differenzierte Gegenüberstellung der Propensity-Score-Matching-Kohorte in den einzelnen Punkten.

4.4 CytoSorb®-Kohorte

Die Therapieinitiierung erfolgte im Median nach fünf Tagen. Daher analysierten wir die CytoSorb®-Kohorte in den Punkten Mortalität, Morbidität und Inflammation zusätzlich im Hinblick auf den Filtereinsatzpunkt \leq bzw. \geq Tag fünf.

4.5 Datenerhebung und -dokumentation

Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel. Die Laborparameter wurden zu den jeweiligen Zeitpunkten (Tag 1 - 2, Tag 3 - 7) entweder im Verlauf (Beginn, Mitte und Ende des Krankenhausaufenthalts) oder zu Beginn des Zeitraumes in Kombination mit den entsprechenden Minimal- und Maximalwerten dokumentiert.

Die gewählten Zeiträume spiegeln hierbei die typischen Intensivphasen des Postaggressionsstoffwechsels wider. Tag 1 - 2 bildet die sogenannte Ebb-Phase ab. Tag 3 - 7 wiederum zeigt die Entwicklung der Parameter im Verlauf der katabolen Phase.

Tag 1 ist definiert als erster Intensivtag beziehungsweise Tag der Operation. Tag 2 spiegelt dementsprechend den ersten postoperativen Tag wider.

„Beginn“ drückt den ersten Wert an Tag 1 aus, „Ende“ den letzten Wert an Tag 2. Der Wert, welcher exakt in der Mitte dieser beiden Eckpunkte liegt, stellt dementsprechend die „Mitte“ dar.

4.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SigmaStat 3.5. Das PSM wurde mit SPSS V 27 durchgeführt. Die Auswertung der nominalen Variablen wurde hierbei unter Zuhilfenahme des Chi²-Tests beziehungsweise bei unzureichender Anzahl an Beobachtungsereignissen mittels Fisher Exact durchgeführt. Zur Analyse der numerischen Daten der Gesamtkohorte kam der One-Way-Anova-Test beziehungsweise bei nicht normalverteilten Daten der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Bei Notwendigkeit einer Einzelanalyse zwischen zwei der drei Gruppen wurde ergänzend der Holm-Sidak-Test genutzt. Der t-Test diente der Analyse der numerischen Daten der Propensity-Score-Matching-Kohorte. Zur Darstellung der signifikanten Unterschiede der nicht normalverteilten Daten dieser Kohorte wurde, der nicht parametrische Mann-Whitney-Test verwendet. Ein Ergebnis von $p < 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

5 Ergebnis

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Gesamtkohorte

Tabelle 2: Patientenkollektiv Gesamtkohorte

Die Darstellung nominaler Variablen als [n], nicht normalverteilter Werte als [Median / 25 % / 75 %], Geschlecht [n/%].

	CytoSorb®+Dialyse n = 32	Dialyse n = 67	Kontrollgruppe n = 532	P
Geschlecht				
männlich	20 / 62,5 %	39 / 58,2 %	384 / 72,2 %	0,039
weiblich	12 / 37,5 %	28 / 41,8 %	148 / 27,8 %	
Alter (Jahre)	69,256 / 56,937 / 78,833	72,701 / 64,395 / 79,348	69,395 / 60,479 / 76,549	0,147
BMI (kg/m²)	25,826 / 23,262 / 31,147	27,885 / 24,221 / 30,896	27,429 / 24,535 / 31,248	0,56
Hauptstammstenose				
ja	4	4	59	0,39
nein	28	63	465	
Angina Pectoris				
ja	7	21	257	0,001
nein	25	46	275	
KHK				
ja	21	51	383	0,547
nein	11	16	149	
Herzinsuffizienz				
ja	16	42	343	0,252
nein	16	25	189	
LVEF	50 / 45 / 55	50 / 40 / 60	55 / 44 / 60	0,573
Arterielle Hypertonie				
ja	21	60	459	0,003
nein	11	7	72	
Pulmonale Hypertonie				
ja	10	6	21	0,001
nein	22	61	511	
Hyperlipoproteinämie				
ja	9	26	296	0,001
nein	23	40	236	
Diabetes mellitus				
ja	13	32	210	0,372
nein	19	34	322	
Apoplex				
ja	7	5	50	0,056
nein	25	62	482	
p/cAVK				
ja	10	34	156	0,002
nein	22	33	376	
Pneumonie				
ja	3	4	10	0,008
nein	29	63	522	
COPD				
ja	6	12	107	0,902
nein	26	55	425	
Lungenfibrose				
ja	1	0	3	0,164
nein	31	67	529	
Lungentransplantation				
ja	0	1	1	0,191
nein	32	66	531	
Vorherige Herzoperation				
ja	9	28	162	0,151
nein	23	39	370	
Endokarditis				
ja	1	5	5	0,253
nein	31	62	62	

	CytoSorb®+Dialyse	Dialyse	Kontrollgruppe	P
Kritischer präop. Status				
ja	7	8	13	0,001
nein	25	59	519	
Vorheriger Myokardinfarkt				
ja	9	18	138	0,954
nein	23	49	394	
Notfall				
ja	2	9	23	0,008
nein	30	58	509	
Nierenversagen				
ja	30	61	88	0,001
nein	2	6	444	
ECMO				
ja	19	9	7	0,001
nein	13	58	525	
Entlassung lebend				
ja	8	49	520	0,001
nein	24	18	12	
Lebend >30 Tage				
ja	8	48	518	0,001
nein	24	19	14	
Tod				
ja	23	23	30	0,001
nein	9	44	502	

In der Gesamtkohorte zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung, diversen Vorerkrankungen und dem postoperativen Outcome, weshalb im Folgenden zunächst ein Propensity-Score-Matching durchgeführt wurde.

5.1.2 Propensity-Score-Matching-Kohorte

Tabelle 3: Patientenkollektiv PSM

Die Darstellung nominaler Variablen als [n / %], normalverteilter Werte als [Mittelwert ± Std Dev], nicht normalverteilter Werte als [Median / 25 % / 75 %].

	CytoSorb®-Gruppe n = 30	Kontrollgruppe n = 50	P
Geschlecht			
männlich	18	31	0,953
weiblich	12	19	
Alter (Jahre)	69,256 / 55,049 / 78,896	73,899 / 59,975 / 77,975	0,658
BMI (kg/m²)	25,645 / 23,183 / 31,246	26,309 23,687 30,141	0,884
Hauptstammstenose			
ja	4	6	1
nein	26	44	
Angina Pectoris			
ja	6	12	0,89
nein	24	38	
Herzinsuffizienz			
ja	15	29	0,642
nein	15	21	
LVEF	48,692 ± 17,337	45,448 ± 17,991	0,588
Arterielle Hypertonie			
ja	21	36	0,949
nein	9	14	
Pulmonale Hypertonie			
ja	9	7	0,149
nein	21	43	
Hyperlipoproteinämie			
ja	9	19	0,628
nein	21	31	
Diabetes mellitus			
ja	13	17	0,551
nein	17	33	
Apoplex			
ja	7	4	0,09
nein	23	46	
p/cAVK			
ja	10	17	0,855
nein	20	33	
Pneumonie			
ja	3	3	0,667
nein	27	47	
COPD			
ja	6	8	0,879
nein	24	42	
Lungenfibrose			
ja	1	0	0,375
nein	29	50	
Lungentransplantation			
ja	0	1	1
nein	30	49	
Vorherige Herzoperation			
ja	7	10	0,944
nein	23	40	
Endokarditis			
ja	1	1	1
nein	29	49	

	CytoSorb®-Gruppe	Kontrollgruppe	P
Kritischer präop. Status			
ja	5	0	0,006
nein	25	50	
Vorheriger Myokardinfarkt			
ja	8	7	0,267
nein	22	43	
Notfall			
ja	1	1	1
nein	29	49	
Nierenversagen			
ja			d.n.t
nein			
ECMO			
ja			d.n.t
nein			
Dialyse			
Ja	30	4	0,001
nein	0	46	
Entlassung lebend			
ja	8	49	0,001
nein	22	1	
Lebend >30 Tage			
ja	8	49	0,001
nein	22	1	
Tod			
ja	22	4	0,001
nein	8	46	

Tabelle 3 zeigt die Angleichung der Patientengruppen nach PSM hinsichtlich bekannter Modifikatoren für die perioperative herzchirurgische Mortalität. Nach dem Matching verbleiben signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mortalität, des präoperativen Status und der Häufigkeit einer Dialysetherapie.

5.2 Verlauf der klinischen Parameter

5.2.1 Nierenparameter im Verlauf

Tabelle 4: Nierenparameter im Verlauf

Die Darstellung normalverteilter Werte als [Mittelwert \pm Std Dev], nicht normalverteilter Werte als [Median / 25 % / 75 %]. Harnstoff, Kreatinin [mg/dl], GFR [ml/min], Hb [g/l].

			CytoSorb®-Gruppe n = 30	Kontrollgruppe n = 50	P
Tag 1 - 2	Harnstoff	Beginn	83,5 / 61 / 130	36 / 26,5 / 52	0,001
		Mitte	72 / 53 / 98	36,5 / 25,5 / 52	0,001
		Ende	68 / 46 / 97	41 / 27,75 / 53,25	0,001
	Kreatinin	Beginn	1,7 / 1,375 / 2,2	1 / 0,7 / 1,2	0,001
		Mitte	1,7 / 1,4 / 2,1	0,9 / 0,8 / 1,3	0,001
		Ende	1,5 / 1,1 / 1,7	1 / 0,8 / 1,5	0,026
	GFR	Beginn	37,6 / 32,15 / 49,725	74 / 56,7 / 103,15	0,001
		Mitte	40,3 / 28,7 / 48,4	83 / 55,5 / 102	0,001
		Ende	47,7 / 41,05 / 62,525	66,8 / 44,875 / 100,55	0,001
	Hb	Beginn	89 / 85 / 95	107 / 94 / 126	0,001
		Max	101,5 / 98 / 107,5	115 / 101,75 / 127,75	0,001
		Min	86,5 / 81,5 / 89	90 / 81,75 / 96	0,178
Tag 3 - 7	Harnstoff	Beginn	54 / 37 / 88,75	33,4 / 30,1 / 34,35	0,146
		Mitte	89 / 44,75 / 108,5	43 / 33 / 55	0,228
		Ende	74 / 46 / 104,25	64 / 44 / 85	0,478
	Kreatinin	Beginn	1,1 / 0,85 / 1,55	1 / 0,875 / 1,525	0,728
		Mitte	1,3 / 0,85 / 1,85	1,2 / 0,8 / 1,9	0,882
		Ende	1,05 / 1 / 1,6	1,2 / 0,9 / 1,6	1
	GFR	Beginn	65,849 \pm 29,431	65,762 \pm 28,886	0,992
		Mitte	61,094 \pm 30,267	62,914 \pm 35,605	0,87
		Ende	56,6 / 45,4 / 79	57,1 / 39,275 / 88,75	0,95
	Hb	Beginn	95 \pm 11,818	94,342 \pm 11,322	0,839
		Max	101 / 95,25 / 113,5	100,5 / 95 / 110	0,664
		Min	84 / 78,5 / 89,75	81,5 / 74 / 90	0,366

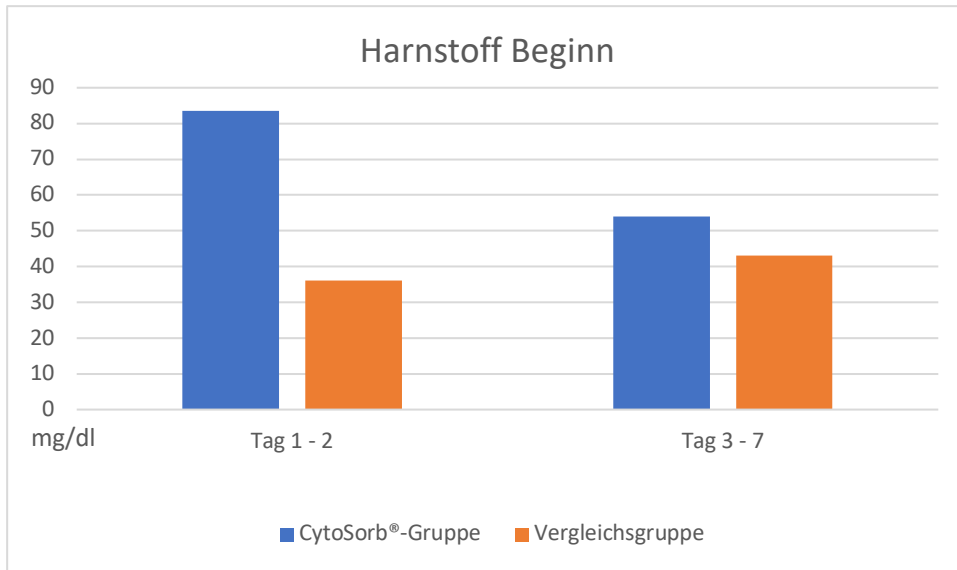


Abbildung 6: Harnstoffwerte [mg/dl] zu Beginn der beiden Zeiträume in den jeweiligen Gruppen

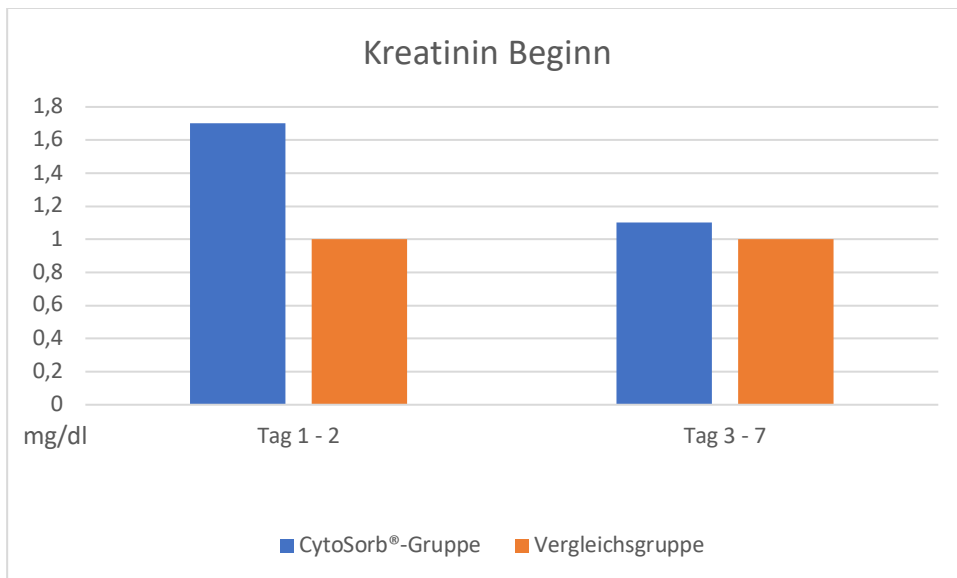


Abbildung 7: Kreatininwerte [mg/dl] zu Beginn der beiden Zeiträume in den jeweiligen Gruppen

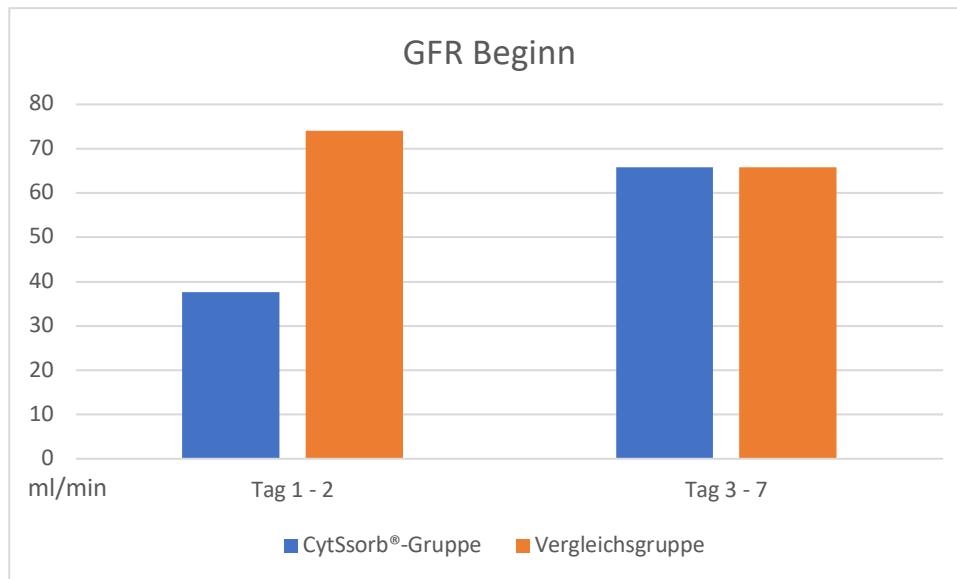


Abbildung 8: Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min] zu Beginn der beiden Zeiträume in den jeweiligen Gruppen

Wie in Abbildung 8 - 10 veranschaulicht, lässt sich in der CytoSorb®-Gruppe ein Abfall des Kreatinins und Harnstoff, beziehungsweise ein Anstieg der GFR verzeichnen, wohingegen die Werte der Vergleichsgruppe annähernd konstant bleiben.

5.2.2 Leberparameter im Verlauf

Tabelle 5: Leberparameter im Verlauf

Die Darstellung nicht normalverteilter Werte als: [Median / 25 % / 75 %]. ALT, AST und γ GT:[U/l].

			CytoSorb®-Gruppe n = 30	Kontrollgruppe n = 50	P
Tag 1 - 2	ALT	Beginn	43 / 27 / 370,5	21 / 14 / 27	0,001
		Mitte	63 / 24 / 493,75	21,5 / 14 / 34	0,003
		Ende	174,5 / 34,5 / 570,5	24 / 14 / 48	0,001
	AST	Beginn	257,5 / 115 / 1263,5	37 / 25 / 53	0,001
		Mitte	372,5 / 94 / 978	42 / 26 / 88,5	0,001
		Ende	337,5 / 134 / 1061,5	40 / 27 / 84	0,001
	γ GT	Beginn	68 / 28 / 108	21 / 12,5 / 40,5	0,001
		Mitte	58,5 / 32 / 101	23 / 15,5 / 34,5	0,008
		Ende	70,5 / 35 / 117	25,5 / 16 / 36,5	0,001
Tag 3 - 7	ALT	Beginn	163 / 45,25 / 458	21 / 13 / 51,5	0,001
		Mitte	98 / 78,5 / 264,25	37,5 / 12 / 84	0,002
		Ende	101 / 70 / 260,25	23 / 12 / 44	0,001

		CytoSorb®-Gruppe	Kontrollgruppe	P
AST	Beginn	324 / 146,25 / 955	38,5 / 29 / 60	0,001
	Mitte	218 / 153 / 301,75	44 / 25 / 87	0,001
	Ende	233 / 91 / 393	30 / 22,25 / 60,25	0,001
yGT	Beginn	57 / 39,25 / 117	24 / 15 / 60,25	0,002
	Mitte	106 / 83 / 180,75	39 / 17,75 / 71	0,001
	Ende	129 / 63,25 / 207,75	37 / 22,5 / 82	0,001

		ALT-Werte Tag 2 Ende	ALT-Werte Tag 7 Ende	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30		174,5 / 34,5 / 570,5	101 / 70 / 260	0,854

		AST-Werte Tag 2 Ende	AST-Werte Tag 7 Ende	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30		337,5 / 134 / 1061,5	233 / 91 / 393	0,175

Die CytoSorb®-Gruppe zeigt signifikant höhere Leberwerte als die Vergleichsgruppe (Tabelle 5). Unter Anwendung des CytoSorb®-Filters zeigt sich keine weitere Eskalation der Parameter.

5.2.3 Inflammationsparameter im Verlauf

Tabelle 6: Inflammationsparameter im Verlauf

Die Darstellung normalverteilter Werte als [Mittelwert ± Std Dev], nicht normalverteilter Werte als [Median / 25 % / 75 %]. Leukozyten [giga/l], CRP [mg/l], PCT [μ /l].

			CytoSorb®-Gruppe n = 30	Kontrollgruppe n = 50	P
Tag 1 - 2	Leuko- zyten	Beginn	14,55 / 8,3 / 22,45	10,65 / 7,7 / 14,8	0,055
		Max	18 / 10,85 / 26,2	12,5 / 9,675 / 16,7	0,032
		Min	11,5 / 6,35 / 18,95	8,9 / 6,875 / 11,05	0,028
CRP	Beginn	169,02 / 106,643 / 238,672	8 / 2,705 / 31,523	0,001	
	Max	225,975 / 152,18 / 276,79	88,15 / 54,793 / 114	0,001	
	Min	157,525 / 98,67 / 185,3	7,875 / 2,63 / 31	0,001	
PCT	Beginn	6,7 / 2,7 / 13,1	1,05 / 0,65 / 11,25	0,071	
	Max	6,7 / 3,55 / 13,175	3,8 / 1 / 15,9	0,414	
	Min	3,7 / 2,15 / 8,35	2,75 / 0,65 / 5,15	0,206	

			CytoSorb®-Gruppe	Kontrollgruppe	P
Tag 3 - 7	Leuko- zyten	Beginn	15,4 / 10,575 / 21,1	11 / 9,55 / 13,475	0,029
		Max	24,4 / 20,575 / 29,275	11,4 / 9,775 / 14,55	0,001
		Min	11,9 / 8,85 / 15,475	8,5 / 6,525 / 10,3	0,001
	CRP	Beginn	197,89 / 161,642 / 254,78	159 / 139,873 / 184,767	0,006
		Max	237,409 ± 83,547	182,381 ± 69,223	0,017
		Min	138,143 ± 74,972	116,561 ± 56,222	0,252
	PCT	Beginn	3,7 / 2,6 / 5,4	4,4 / 1,025 / 8	0,822
		Max	6,1 / 3,725 / 9,725	4,4 / 1,025 / 10,675	0,388
		Min	2,3 / 1,7 / 3,85	1,4 / 0,9 / 10,9	0,54

Tabelle 7: Verlauf der CRP- und PCT-Werte in der CytoSorb®-Gruppe vs. der Kontrollgruppe

Dargestellt sind sowohl die Werte zu Beginn der jeweiligen Zeiträume wie auch deren Maximalwerte.

Die Darstellung normalverteilter Werte als [Mittelwert ± Std Dev], nicht normalverteilter Werte als [Median / 25 % / 75 %]. CRP [mg/l].

	CRP-Werte Tag 1-2 Beginn	CRP-Werte Tag 3-7 Beginn	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30	176,913±100,227	213,966 ±84,675	0,190
Kontrollgruppe n = 50	8 / 2,705 / 31,523	159 / 139,873 / 184,767	0,001
	CRP-Werte Tag 1-2 Maximum	CRP-Werte Tag 3-7 Maximum	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30	211,240±94,392	237,409 ±83,547	0,341
Kontrollgruppe n = 50	88,15 / 54,793 / 114	184 / 147,708 / 219,5	0,001
	PCT-Werte Tag 1-2 Beginn	PCT-Werte Tag 3-7 Beginn	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30	6,7 / 2,7 / 13,1	3,7 / 2,6 / 5,4	0,174
Kontrollgruppe n = 50	1,1 / 0,7 / 10,475	4,4 / 1,025 / 8	0,654

	PCT-Werte Tag 1-2 Maximum	PCT-Werte Tag 3-7 Maximum	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30	6,6 / 3,55 / 13,175	6,1 / 3,725 / 9,725	0,86
Kontrollgruppe n = 50	3,8 / 1 / 15,9	1,4 / 0,9 / 10,9	0,573

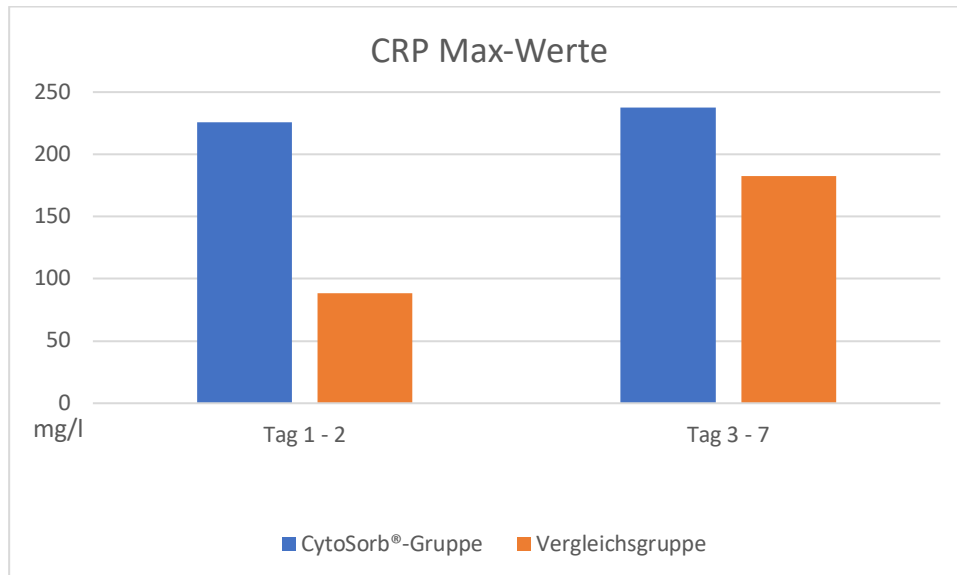


Abbildung 9: CRP-Max-Werte [mg/l] in den Gruppen über die Zeit

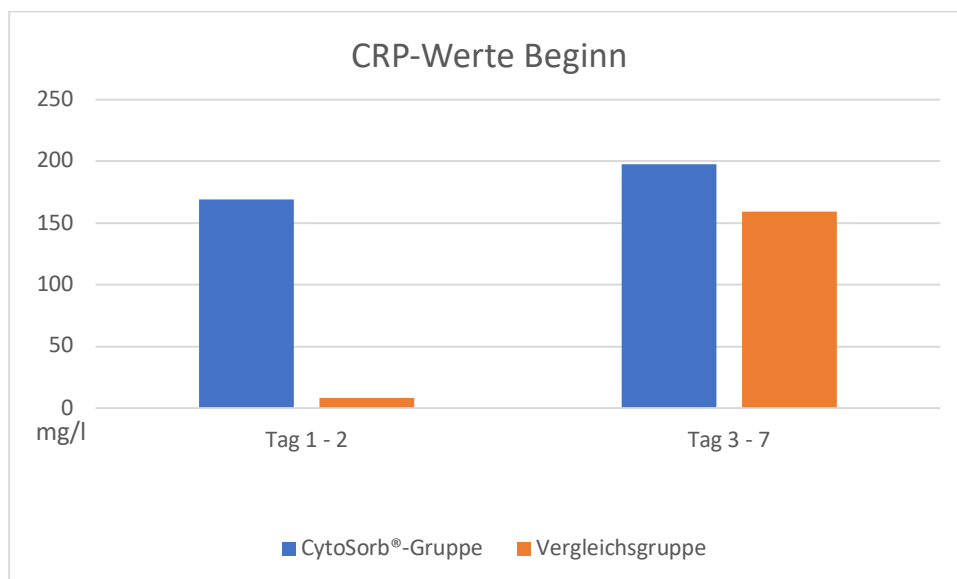


Abbildung 10: CRP-Werte Beginn [mg/l] in den Gruppen über die Zeit

Die CytoSorb®-Gruppe startet mit deutlich höheren CRP-Werten (Abbildung 12). Mit Hilfe des CytoSorb®-Filters wird der Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich

abgemildert. Ein signifikanter Anstieg lässt sich lediglich in der Kontrollgruppe verzeichnen (Tabelle 7).

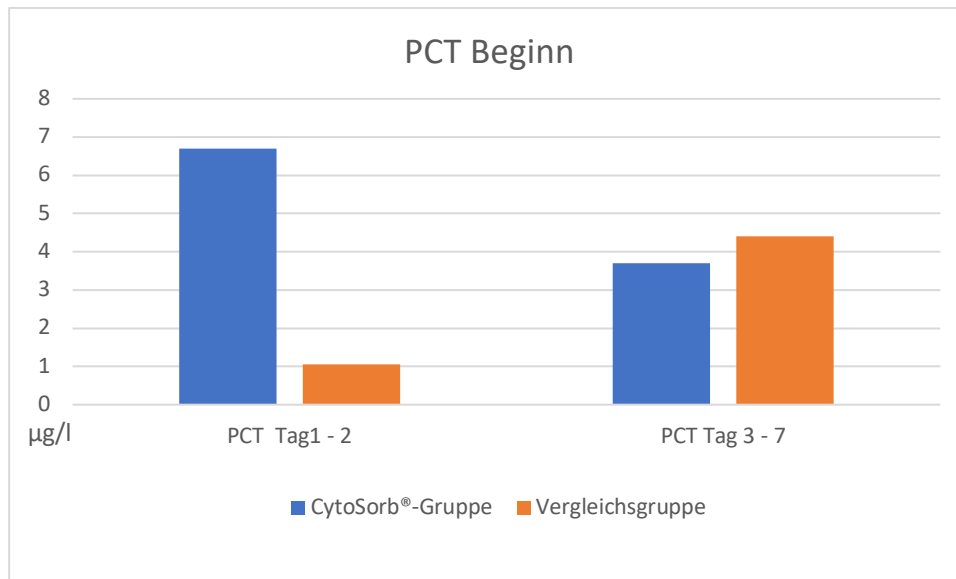


Abbildung 11: Gegenübergestellt sind hier die PCT-Werte [$\mu\text{g/l}$] zu Beginn der jeweiligen Zeiträume in beiden Gruppen.

5.3 Morbidität und metabolische Parameter

Tabelle 8: Morbidität

Die Darstellung nicht normalverteilter Werte: [Median / 25 % / 75 %]. Beatmungsdauer, Intensivliegezeit und Krankenhausverweildauer [d], Laktat [mmol/l], LDH [U/l].

			CytoSorb®-Gruppe n = 30	Kontrollgruppe n = 50	P
Beatmungsdauer			15,5 / 7 / 24	0,5 / 0 / 4	0,001
Intensivliegezeit			16 / 9 / 28	3 / 2 / 6	0,001
Krankenhausverweildauer			20,5 / 14 / 44	13 / 9 / 18	0,006
Tag 1 - 2	Laktat	Beginn	2,1 / 1,5 / 4,575	0,8 / 0,7 / 0,1	0,001
		Mitte	2,45 / 1,65 / 3,55	1,4 / 1,075 / 2,6	0,003
		Ende	2,5 / 1,275 / 4,625	1,3 / 1 / 1,6	0,001
Tag 3 - 7	Laktat	Beginn	1,8 / 1,3 / 4,325	1,1 / 0,9 / 1,6	0,001
		Mitte	1,8 / 1,4 / 2,6	1,2 / 0,95 / 1,75	0,007
		Ende	1,6 / 1 / 3,225	1 / 0,7 / 1,3	0,002
Tag 1 - 2	LDH	Beginn	789 / 441,5 / 1784,5	256,5 / 187,5 / 350	0,001
		Mitte	876,5 / 490 / 1948	314 / 255 / 392	0,001
		Ende	1214 / 482,5 / 1799,5	284 / 201,5 / 354	0,001
Tag 3 - 7	LDH	Beginn	861 / 514,5 / 1304	270 / 232 / 369,75	0,001
		Mitte	757 / 385,75 / 1328,75	288 / 240,5 / 379	0,001
		Ende	605 / 342 / 1111,5	281,5 / 220 / 341	0,001

	Laktat-Werte Tag 1-2 Beginn	Laktat-Werte Tag 3-7 Beginn	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30	2,1 / 1,5 / 4,575	1,8 / 1,3 / 4,325	0,348
	Laktat-Werte Tag 1-2 Mitte	Laktat-Werte Tag 3-7 Mitte	P
	2,45 / 1,65 / 3,55	1,8 / 1,4 / 2,6	0,186
	Laktat-Werte tag 1-2 Ende	Laktat-Werte tag 3-7 Ende	P
	2,5 / 1,275 / 4,625	1,6 / 1 / 3,225	0,16
	LDH-Werte Tag 1-2 Beginn	LDH-Werte Tag 3-7 Beginn	P
CytoSorb®-Gruppe n = 30	789 / 441,5 / 1784,5	861 / 514 / 1304	0,991
	LDH-Werte Tag 1-2 Mitte	LDH-Werte Tag 3-7 Mitte	P
	876,5 / 490 / 1948	757 / 385,75 / 1328,75	0,288
	LDH-Werte tag 1-2 Ende	LDH-Werte tag 3-7 Ende	P
	1214 / 482,5 / 1799,5	605 / 342 / 1111,5	0,116

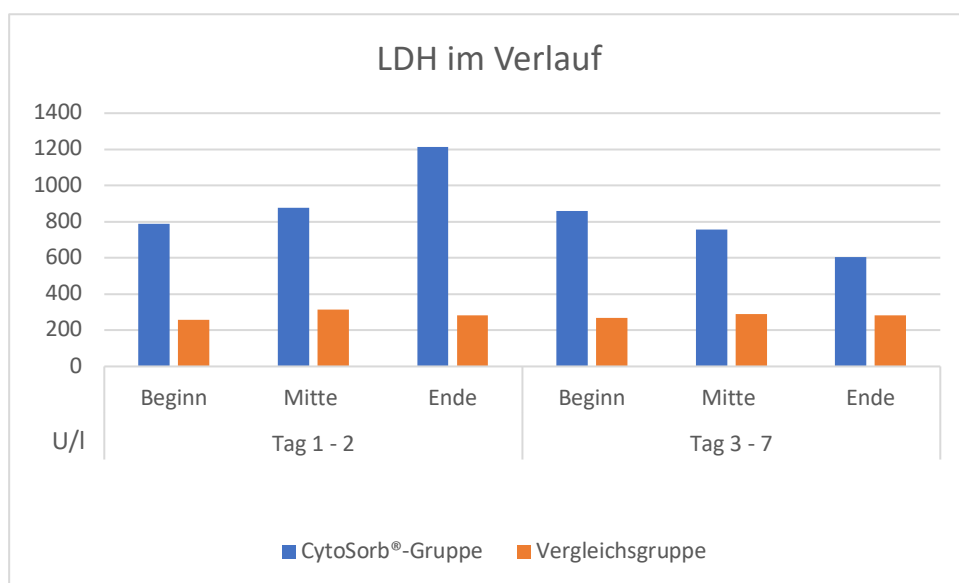


Abbildung 12: LDH-Werte [U/l] der CytoSorb®- und der Kontrollgruppe im Verlauf

Abbildung 13 zeigt, dass unter CytoSorb®-Therapie ein Rückgang der LDH-Werte nach deren Peak an Tag 2 besteht. Ein solcher Abfall ist ebenso bei den Laktatwerten der CytoSorb®-Gruppe zu beobachten. Hierbei handelt es sich allerdings nicht um einen signifikanten Rückgang.

5.4 Mortalität

5.4.1 Gesamtkohorte

Tabelle 9: Mortalität Gesamtkohorte

Die Daten: als Gesamtzahl und relative Abgabe [n / %].

	CytoSorb®-Gruppe n = 32	Kontrollgruppe n = 599	P
Gesamtmortalität	24 / 75	53 / 8,85	0,001
Multiorganversagen (MOV)	14 / 58,33	12 / 22,64	0,005
Sepsis	4 / 16,67	9 / 16,98	1
Kardiale Ursache	5 / 20,84	10 / 18,87	1
Pulmonale Ursache	1 / 4,16	4 / 7,55	1
Sonstige Ursache	0 / 0	18 / 33,96	0,003

5.4.2 Propensity-Score-Matching-Kohorte

Tabelle 10: Mortalität PSM

Die Daten: als Gesamtzahl und relative Abgabe [n / %].

	CytoSorb®-Gruppe n = 30	Kontrollgruppe n = 50	P
Gesamtmortalität	22 / 73,33	4 / 8	0,001
MOV	13 / 59,1	0 / 0	0,096
Sepsis	4 / 18,18	0 / 0	1
Kardiale Ursache	4 / 18,18	1 / 25	1
Pulmonale Ursache	1 / 4,54	1 / 25	0,289
Sonstige Ursache	0 / 0	2 / 50	0,04

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsursache zeichneten sich lediglich in den Subgruppen Multiorganversagen und Sonstige Todesursachen aus. Dies wird in den nachfolgenden Abbildungen 13 und 14 nochmals veranschaulicht. Hierbei bildet das Multiorganversagen die mit Abstand häufigste Todesursache in der CytoSorb®-Gruppe,

in der Vergleichsgruppe hingegen dominieren die sonstigen Ursachen. Zudem zeigt sich eine höhere Gesamtmortalität in der CytoSorb®-Gruppe.

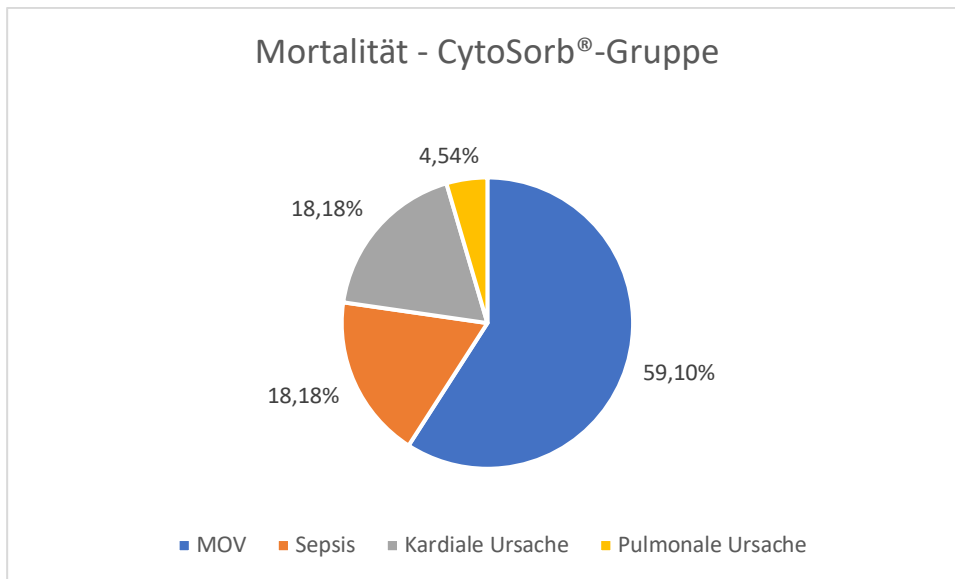


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Mortalitätsursachen in der CytoSorb®-Gruppe

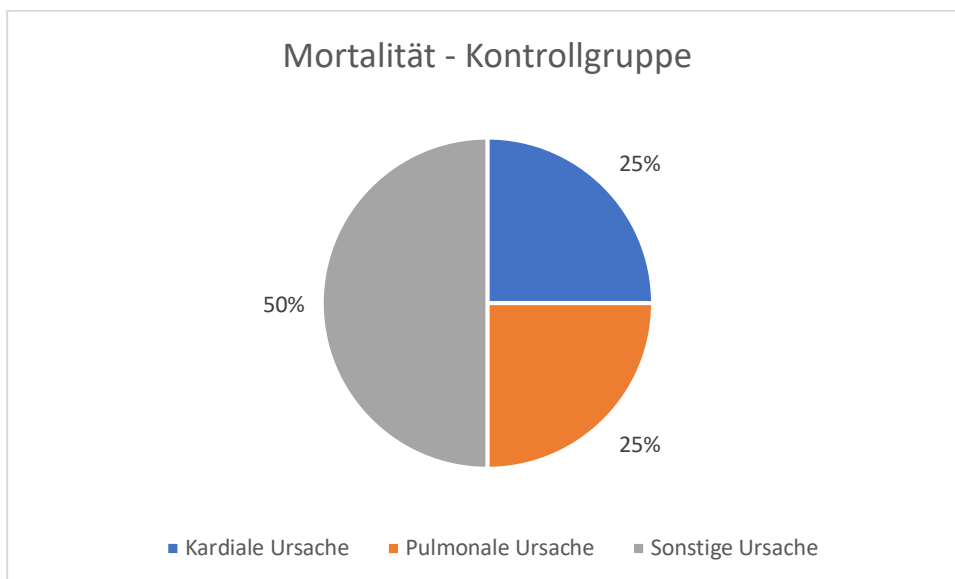


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Mortalitätsursachen in der Kontrollgruppe

5.5 Einsatzzeitpunkt des CytoSorb®-Filters

5.5.1 Morbidität und Inflammationsparameter

Tabelle 11: Morbidität und Inflammationswerte verschiedener Filtereinsatzzeitpunkte

Die Darstellung nicht normalverteilter Werte: [Median / 25% / 75%], normalverteilter Werte: [Mittelwert ± Std Dev].

			CytoSorb®-Einsatz <5d post Op n = 15	Cytosorbeinsatz ≥5d post Op n = 17	P
Beatmungsdauer			4 / 4 / 13,5	20 / 13,5 / 27,75	0,004
Inflammationsparameter					
Tag 1 - 2	Leuko-zyten	Beginn	10,44 ± 6,773	20,1 ± 8,609	0,002
		Max	13,04 ± 6,554	23,087 ± 8,294	0,001
		Min	9,267 ± 6,212	16,82 ± 7	0,004
CRP	Beginn	149,46 ± 117,55	211,755 ± 84,609	0,099	
	Max	201,47 / 127,958 / 337,563	228,75 / 170,39 / 278,93	0,712	
	Min	133,97 / 78,85 / 185,3	158,84 / 144,96 / 197,87	0,301	
PCT	Beginn	13 / 4,3 / 19,35	4,7 / 1,8 / 7,9	0,037	
	Max	13,5 / 4,6 / 19,35	6,6 / 2,725 / 8,525	0,067	
	Min	8,35 / 3,1 / 13	2,7 / 1,7 / 7,5	0,04	
Tag 3 - 7	Leuko-zyten	Beginn	13 ± 5,793	19,062 ± 7,335	0,076
		Max	26,3 ± 4,874	24,969 ± 11,349	0,773
		Min	8,7 / 8,22 / 11,875	15 / 11,55 / 17,525	0,068
CRP	Beginn	254,78 / 140,44 / 307,798	197,27 / 160,445 / 245,11	0,526	
	Max	254,78 / 161,083 / 326,895	233,29 / 181,512 / 261,435	0,383	
	Min	143,434 ± 95,397	125,59 ± 70,85	0,639	
			CytoSorb®-Einsatz <5d post Op	CytoSorb®-Einsatz ≥5d post Op	P
PCT	Beginn	5,1 / 2,3 / 7,4	4,35 / 3,3 / 5,8	0,629	
	Max	10,433 ± 6,867	6,825 ± 5,752	0,256	
	Min	1,9 / 1,625 / 4,925	2,6 / 1,2 / 2,1	1	

Unter frühzeitiger CytoSorb®-Therapie zeigte sich eine Reduktion der Frühmorbidität (Beatmungsdauer + Inflammationsverlauf). Der spätere Filtereinsatz, bei bereits vorangeschrittener Inflammation, reduzierte die Akutmortalität. Die Akutmortalität wird hierbei definiert als Tod ≤ fünf Tagen nach Intervention. Die so therapierten überlebenden Patienten zeigen eine verlängerte Beatmungspflichtigkeit.

5.5.2 Mortalität

Tabelle 12: Mortalität verschiedener Filtereinsatzzeitpunkte

Die Daten sind wie folgt angegeben: [n / %]

	CytoSorb®-Einsatz <5d post Op n = 15	CytoSorb®-Einsatz ≥5d post Op n = 17	P
Gesamt mortalität	10 / 66,67%	14 / 82,35 %	0,243
MOV	7 / 70%	7 / 50%	0,421
Sepsis	1 / 10%	3 / 21,43%	0,615
Kardiale Ursache	2 / 20%	3 / 21,43%	1
Pulmonale Ursache	0 / 0%	1 / 7,14%	1

In Bezug auf die Mortalitätsursache zeigten sich keine signifikanten Abweichungen aufgrund der unterschiedlichen Einsatzzeitpunkte des CytoSorb®-Filters. Zu verzeichnen bleibt allerdings eine ca. 15 % niedrigere Gesamtmortalität bei frühzeitigem Filtereinsatz. Diese Reduktion der Mortalität lässt sich besonders auf die Anwendung des Filters im Rahmen einer Sepsis zurückführen.

5.6 Therapiedauer mittels Cytosorb

Die Therapiedauer lag im Median bei 5,5 Tagen.

6 Diskussion

Um der Fragestellung auf den Grund zu gehen, ob die Anwendung eines CytoSorb®-Filters bei Patienten, welche im Rahmen ihres herzchirurgischen Eingriffes ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom erlitten, das klinische Outcome verbessert, wurden die Patienten hinsichtlich ihrer intensivmedizinischen Laborparameter, der Morbidität und Mortalität verglichen. In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass besonders ein frühzeitiger CytoSorb®-Einsatz zur Morbiditätsreduktion beitragen kann und den weiteren Verlauf der Inflammationsparameter positiv moduliert.

6.1 Diskussion der Ergebnisse

Aufgrund des retrospektiven Designs konnten in unserer Studie lediglich die routinemäßig dokumentierten Standardlaborparameter zur Beurteilung des Inflammationsgeschehens herangezogen werden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer erfolgreichen CytoSorb®-Therapie eine Reduktion der PCT sowie eine Abmilderung der Leukozytose erreicht wird. Zudem wurde kein signifikanter Anstieg des CRP beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe einen signifikanten Anstieg des CRP zwischen dem ersten und dem dritten postoperativen Tag. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Einsatz des CytoSorb®-Filters eine Eindämmung und Verhinderung einer weiteren Eskalation des Inflammationsgeschehens ermöglicht. Diese Erkenntnis gewannen auch Mehta et al. (2020) in ihrer Studie. Laut Mehta et al. (2020) und Friesecke et al. (2017) zeigte sich außerdem ein signifikanter Rückgang der IL6-Werte.

Diverse Studien zeigten bereits eine Verbesserung der Morbidität in Form einer Stabilisierung der hämodynamischen und metabolischen Gesamtsituation (Träger et al. 2017; Kogelmann et al. 2021) der Patienten unter CytoSorb®-Therapie. Diese Stabilisierung zeigte sich durch den Rückgang der LDH-Werte und die sinkenden Laktat Spiegel auch in unserer Studie. Kogelmann et al. (2017) und Friesecke et al. (2017) dokumentierten zudem eine Abnahme des Katecholaminbedarfs.

Eine Studie von Träger et al. (2017, S. 241) zeigte, identisch zu unserer Studie, ebenfalls eine höhere Mortalität und Hospitalisierungszeit in der CytoSorb®-Gruppe. Dies lässt sich auf den höher liegenden EuroSCORE II in dieser Gruppe zurückführen. Eine ähnliche Verteilung der Krankheitsschwere findet sich auch in unserer Kohorte wieder.

Dies könnte die erhöhte Mortalitätsrate begründen und wäre daher nicht in Zusammenhang mit dem Filter zu sehen. Durch die Nutzung des CytoSorb®-Filters unter Anwendung einer Dialysetherapie weist diese Gruppe deutlich häufiger ein akutes Nierenversagen auf, welches wiederum mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität einhergeht. Oppert et al. (2008) zeigten in ihrer Studie eine Prävalenz von 41,4% für das akute Nierenversagen bei Sepsis / septischem Schock, welches die Mortalität in dieser Gruppe signifikant (25 %) erhöhte (Oppert et al. 2008, S. 904). Diesen Zusammenhang zeigten auch Uchino et al. (2005, S. 813). Der Faktor „Dialysepflicht“ wäre daher eine weitere Erklärung für die deutlich höhere Mortalität in der CytoSorb®-Gruppe und somit nicht auf den Filter zurückzuführen. Wir hatten daher die Gruppen bezüglich der bekannten Parameter im Rahmen des propensity score matchings gemacht und geben diese an. Aufgrund der Voraussetzung der Dialysepflicht in der CytoSorb®-Gruppe und dem retrospektiven Studiendesign verbleibt auch nach dem PSM ein Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens. Gestützt wird diese Vermutung durch eine Studie von Brouwer et al. (2019). Um den Störfaktor zu umgehen, wurden hier lediglich Patienten eingeschlossen, welche eine Dialysetherapie im Rahmen ihres septischen Schocks erhielten. Diese Kohorte wiederum wurde gesplittet, wobei die eine Gruppe additiv mittels CytoSorb®-Filter therapiert wurde.

Wie in Abbildung 16 veranschaulicht, zeigte sich trotz einer annähernd identischen tatsächlichen Mortalitätsrate in beiden Gruppen in der CytoSorb®-Gruppe ein Delta zwischen der vorhergesagten Mortalität via SOFA-Score und der tatsächlichen Mortalität von 26,8 %. In der Vergleichsgruppe unterscheiden sich die beiden Parameter hingegen nur um 16,9 %. Auch in unserer Studie zeigte der frühzeitige Einsatz eines CytoSorb®-Filters besonders im Rahmen einer Sepsis eine Reduktion der Mortalität.

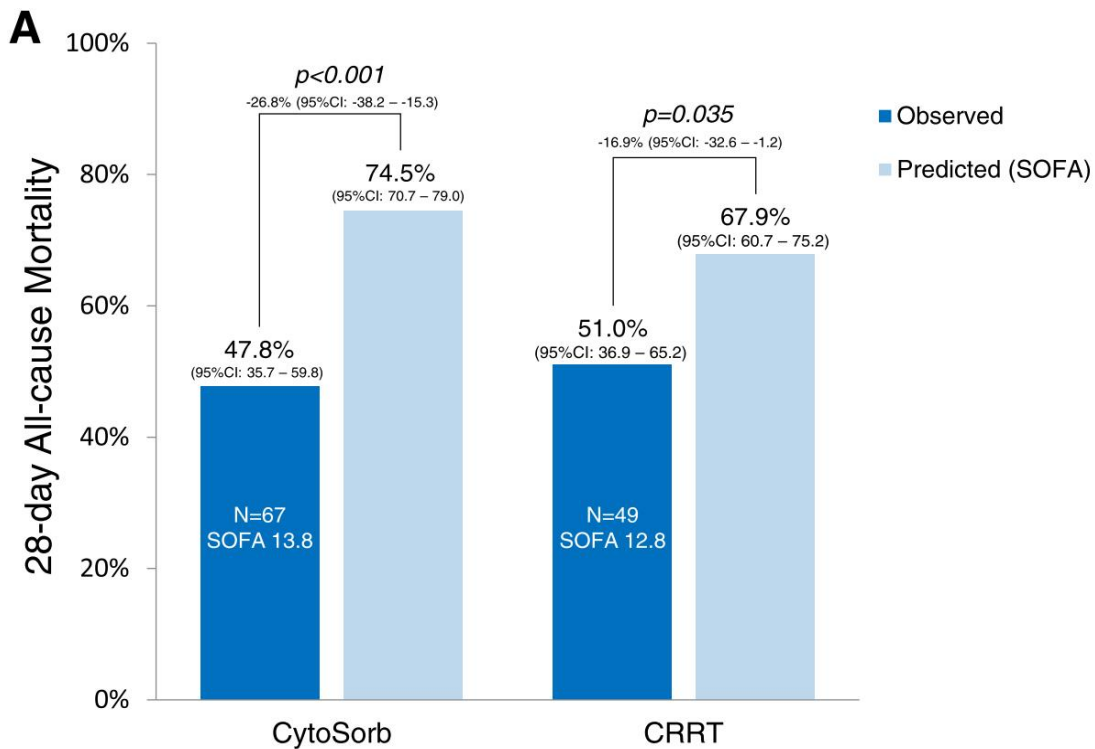


Abbildung 15: Observed versus predicted mortality rate according to the SOFA score for CytoSorb- and CRRT-treated patients (Brouwer et al. 2019)

Rugg et al. (2020) veröffentlichten eine Studie, in welcher sie mittels Propensity-Score und Mahalanobis-Distance-Matching eine Kontrollkohorte zusammenstellten. Diese wies keine signifikanten Unterschiede in den Grunderkrankungen (Nierenerkrankungen inkludiert) auf. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität sowohl in-hospital (35.7 % vs. 61.9 %; $p = 0.015$), wie auch 28 Tage nach Entlassung (21.4 % vs. 47 %; $p = 0.029$). Die Ergebnisse dieser Studie untermauern somit den positiven Effekt der CytoSorb®-Anwendung auf die Mortalitätsrate septischer Patienten. Nach Rugg et al. (2020) zeigten auch Kogelmann et al. (2021) in ihrer Studie eine signifikant geringere Mortalität (bei frühzeitigem Filtereinsatz (< 12h)) in der CytoSorb®-Gruppe im Vergleich zu einer Subgruppe aus dem Gesamt-Kontrollkollektiv, in welchem die Patienten aufgrund eines akuten Nierenversagens eine Dialysetherapie benötigten (Abbildung 17).

	ICU Mortality			Hospital Mortality		
	Control + RRT Group (n = 69)	CytoSorb Group (n = 198)	p-Value	Control + RRT Group (n = 69)	CytoSorb Group (n = 198)	p-Value
DSS <6 points, CytoSorb delay ≤12 h	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
DSS 6–8 points, CytoSorb delay ≤12 h	27 (58.7%)	21 (47.7%)	0.303	30 (65.2%)	21 (47.7%)	0.096
DSS >8 points, CytoSorb delay ≤12 h	12 (92.3%)	17 (51.5%)	0.009 *	12 (92.3%)	21 (63.6%)	0.053
DSS <6 points, CytoSorb delay >12–24 h	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
DSS 6–8 points, CytoSorb delay >12–24 h	27 (58.7%)	25 (54.3%)	0.678	30 (65.2%)	26 (56.5%)	0.398
DSS >8 points, CytoSorb delay >12–24 h	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
DSS <6 points, CytoSorb delay >24 h	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
DSS 6–8 points, CytoSorb delay >24 h	27 (58.7%)	19 (70.3%)	0.318	30 (65.2%)	19 (70.3%)	0.654
DSS >8 points, CytoSorb delay >24 h	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

* = Statistically significant using Bonferroni-adjusted alpha critical value = 0.017.

Abbildung 16: Association between DSS score, therapy delay and outcome between control + RRT vs. CytoSorb® group (Kogelmann et al. 2021)

Das hier angewandte Dynamische Scoringsystem (DSS) gilt der Verlaufsbeurteilung eines septischen Schockzustandes in den ersten sechs Stunden. Dabei werden pro Parameter 0 - 2 Punkte vergeben.

Des Weiteren könnte der teilweise sehr späte Filtereinsatz eine Erklärungsgrundlage für die erhöhte Mortalität in der CytoSorb®-Gruppe unsere Studie bieten. Die Vermutung, dass der Einsatz des CytoSorb®-Filters häufig als Ultima Ratio genutzt wird, äußerten bereits Friesecke et al. (2019) bei der Veröffentlichung des dritten Zwischenberichtes des "Internationalen Registers zur Nutzung des Adsorbers CytoSorb® bei Intensivpatienten". Damit einher geht eine bereits zu Beginn der Therapie hohe Erkrankungsschwere. (Friesecke et al. 2019, S. 701). Während die CytoSorb®-Therapie in der Studie von Rugg et al. (2020) im Median bereits 21,4 h nach der Aufnahme auf die Intensivstation begann, wurde diese in unserer Studie erst nach 5d post Op initiiert. Dennoch zeigte sich bei einem Filtereinsatz < 5 Tage eine geringere Mortalitätsrate als bei einem Einsatz ≥ 5 Tage. Da der Zeitpunkt des Filtereinsatzes in unsere Studie in Abhängigkeit der steigenden Infektparameter und der damit gegebenen Notwendigkeit gewählt wurde, könnte dies auf eine unterschiedliche Genese der frühen versus der späten Inflammation hinweisen. In unserer Studie zeigte sich lediglich in Bezug auf die Leukozytenanzahl ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen CytoSorb®-Einsatz < 5 Tage

post Op beziehungsweise ≥ 5 Tage post Op. Die CRP-Werte unterschieden sich dementsprechend nur geringgradig. Hier gilt es jedoch zu beachten, dass die Parameter unterschiedlich reguliert werden und daher nicht als Einzelparameter herangezogen werden dürfen, sondern eine Beurteilung der Parameter in Kombination notwendig ist.

Die Frage nach dem optimalen Einsatzzeitpunkt des CytoSorb®-Filters ist bislang nicht abschließend geklärt, weshalb diese unter anderem Bestandteil der hier vorliegenden Arbeit war. Die Tendenz hin zu einem möglichst frühen Einsatz zeichnete sich bereits 2017 in einer Studie von Kogelmann et al. ab. Neben der Stabilisierung der hämodynamischen Situation in Form eines sinkenden Katecholaminbedarfs der Patienten zeigte sich auch eine niedrigere Mortalitätsrate (Vergleich tatsächliche Mortalität und Vorhersage via APACHE-Score) unter frühzeitiger CytoSorb®-Anwendung (< 24 h post septischer Schock). Friesecke et al. (2017) verzeichneten eine erfolgreiche Therapie des Schockzustandes bei 2/3 des Patientenkollektivs bei einem Filtereinsatz $7,8 \pm 3,7$ h (Mittelwert: 7,8 h, SD: 3,7 h) nach Eintritt des septischen Schocks. Auch in unserer Studie erwies sich der frühzeitige Filtereinsatz als maßgeblicher Faktor für den Erfolg der CytoSorb®-Therapie. Es zeigte sich eine Reduktion der Morbidität und damit einhergehend eine Verbesserung des klinischen Outcomes. Mehta et al. (2020) dokumentierten ebenfalls einen positiven Effekt auf das Outcome durch einen rechtzeitigen Filtereinsatz (48 h nach Beginn des septischen Schocks).

Die Ergebnisse der Studie von Kogelmann et al. (2021) decken sich ebenfalls mit der unserer Studie. Kogelmann et al. gelang es, einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität in den Gruppen: CytoSorb®-Einsatz < 12 h nach septischem Schock beziehungsweise > 24 h zu zeigen (in-hospital+ICU mortality: $p= 0,006$).

In Bezugnahme auf Abbildung 17 lässt sich schlussfolgern, dass der frühzeitige CytoSorb®-Einsatz (< 12 h) besonders bei fulminanten Verlaufsformen eines septischen Schocks (DSS > 8) mit einer deutlichen Senkung der Mortalität (40,8 %) einhergeht.

Speziell bei herzchirurgischen Eingriffen unter der Verwendung eines kardiopulmonalen Bypass, zeigte sich die Nutzung des CytoSorb®-Filters bereits während der Operation als vorteilhaft (Träger et al. 2017). Hierbei gelang die Rückführung der IL6-Werte auf das präoperative Ausgangsniveau bereits drei Tage post OP. Die intraoperativen Spitzenwerte konnten somit eingefangen werden. Dieser Rückgang wurde auch in unserer Studie für die entsprechenden Inflammationsparameter (PCT) beobachtet.

6.2 Limitation und Ausblick

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns verblieb trotz des durchgeführten Propensity-Score-Matchings der bereits erwähnte Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit eines akuten Nierenversagens. Obwohl die CytoSorb®-Gruppe daher mit schlechteren Grundvoraussetzungen bezüglich des klinischen Outcomes startete, zeigte sich besonders unter frühzeitiger CytoSorb®-Therapie eine Reduktion der Morbidität.

Das Ergebnis dieser Arbeit muss zudem vor dem Hintergrund des im Verhältnis geringen n der CytoSorb®-Gruppe ins Verhältnis gesetzt werden. Weitere Forschung ist notwendig, um die in dieser Arbeit gefundenen Effekte mit einer größeren Anzahl von Probanden zu festigen.

Die Daten unserer Pilotstudie können damit zur Planung und Fallzahlabeschätzung einer prospektiven randomisierten Untersuchung herangezogen werden.

Eine Limitation stellt die retrospektive Erhebung der Laborparameter in dieser Pilotstudie dar, die im klinischen Alltag adaptiert an den diagnostischen Bedarf erhoben werden. Insbesondere eine Erfassung der Inflammationswerte und Zytokinmuster über einen längeren Zeitraum hatte bei unauffälligem Verlauf keine klinische Relevanz.

Zudem wäre die Entwicklung der pro- und antiinflammatorischen Zytokine unter CytoSorb®-Therapie beziehungsweise Standardtherapie interessant gewesen im Vergleich zur Kontrollkohorte. Friesecke et al. (2017) und Mehta et al. (2020) beschrieben in ihren Studien zwar einen Abfall der IL-6 Werte, allerdings fehlt der Vergleich der IL-6 Werte über die Zeit aus der Kontrollgruppe, da auch diese Studien retrospektiv sind.

Im Rahmen unserer Untersuchung waren zunächst einige prospektive Datenerhebungen zur Zytokin-Profil-Modulation geplant. Die entsprechenden Untersuchungen konnten durch die klinischen Zugangsbeschränkungen im Rahmen der Covid-19-Pandemie nicht erfolgen. Somit müssen diese Untersuchungen Gegenstand eines Folgeprojektes sein.

Für sich anschließende Forschung zu dem Thema schlage ich ein prospektives randomisiertes Studiendesign vor. Als relevant erachte ich dabei bereits im Vorfeld die Gruppen hinsichtlich der Grunderkrankungen und der initialen Inflammationswerte zu kontrollieren, um bereits einen zu Beginn entstehenden Bias zu vermeiden. Die Kontrolle

der Grundparameter führt zu einer besseren Vergleichbarkeit zwischen der Probanden- und Kontrollgruppe. Hierbei ist ein gezieltes Matching nach den Kriterien einer vorliegenden Sepsis oder eines SIRS anzustreben. Dies ermöglicht einen Rückschluss der Morbiditäts- und Laborwerteentwicklung und letztendlich auch der Mortalität auf die CytoSorb®-Filter. Zur Reduktion des Therapiebias wäre eine multizentrisch internationale Studie optimal. Hierbei stellen jedoch die hohen Therapiekosten in wirtschaftlich schwächeren Ländern einen limitierenden Faktor dar. Im Folgenden wäre es zudem interessant, die CytoSorb®-Gruppe wiederum in zwei Subgruppen zu splitten, welche sich hinsichtlich der Einsatzzeitpunkte des CytoSorb®-Filters unterscheiden.

Die Tatsache, dass ein rechtzeitiger Filtereinsatz eine maßgebliche Rolle für den zu erwartenden Nutzen des Filters spielt, ist durch unsere und diverse andere Studien belegt. Aufgrund des retrospektiven Designs ist unsere Studie nicht optimal auf diese Fragestellung ausgelegt. Jedoch ist ein Vorteil im Hinblick auf einen frühzeitigen Filtereinsatz klar zu verzeichnen. Nun gilt es hierauf aufbauend in zukünftigen Studien den optimalen Einsatzzeitpunkt zu definieren. Ein möglicher Ansatzpunkt kann das Dynamische Scoring-System (DSS) bieten, welches Kogelmann et al. (2021) in ihrer Studie verwendeten.

Bislang wird der Filter häufig als eine Art Ultima Ratio gesehen (Friesecke et al. 2019, S. 701). Unsere Studienergebnisse zeigen die Notwendigkeit des Umdenkens in diesem Punkt, hin zu einem frühzeitigen Filtereinsatz bereits bei Beginn eines septischen Verlaufs. Ziel dabei ist es, die Inflammationsspitze zu umgehen und dadurch die Patienten vor dem septischen Schock abzufangen.

Welche Dauer der CytoSorb®-Therapie den maximalen Effekt erzielt ist unklar. Auch hierzu ist eine prospektive Studie notwendig, um den Verlauf der inflammatorische Werte unter CytoSorb®-Einsatz zu beurteilen. In unserer Studie umfasste die CytoSorb®-Therapie im Median eine Dauer von 5,5 Tagen. Ein Vergleich der beiden Gruppen, welche die Therapie länger beziehungsweise über einen kürzeren Zeitraum erhielten, erlaubte allerdings keine verwertbaren Rückschlüsse. Aufgrund des retrospektiven Designs unserer Studie war der Anteil der Missings in der Gruppe mit der kürzeren Anwendungszeit über den fünften Tag hinaus zu hoch.

Als weiteres Einsatzgebiet für den CytoSorb®-Filter wäre außerdem an schwere Verlaufsformen einer Covid-19-Infektion zu denken. Einige Covidpatienten entwickeln

im Rahmen ihrer Erkrankung eine massive Hyperinflammation mit IL-6-Werten > 1000 ng/l (Wiesner et al. 2020). Mehta et al. (2020) zeigten in ihrer Studie eine signifikante Reduktion der IL-6-Werte um 87 % unter CytoSorb®-Therapie ($p < 0,0001$). Dies wiederum korrelierte mit einer Verbesserung des klinischen Outcomes.

Abschließend lässt sich sagen, dass der CytoSorb®-Filter zunehmend Anwendung findet. Unsere Daten stützen einen positiven Effekt und die dahingehende Hypothesenbildung durch diese Therapieerweiterung. Therapieempfehlenden generalisierenden Charakter können jedoch nur reliable randomisierte Datenerhebungen an relevant großen Patientenkohorten generieren. Rückschlüsse für unser eigenes Therapievorgehen können hinsichtlich eines frühzeitigen Einsatzes vermutet werden und hinsichtlich der Notwendigkeit in zukünftigen Studien den exakten Zeitpunkt mittels geeigneter Scoringsysteme zu verifizieren.

7 Zusammenfassung

Das Auftreten eines systemisch inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes steht bei Persistenz im Zusammenhang mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Zytokine gelten als Mediatoren des SIRS und können mittels Filter eliminiert werden. Daher galt es zu klären, ob unter der Anwendung eines CytoSorb®-Filters ein Rückgang der Inflammationswerte und damit verbunden eine Verbesserung des klinischen Outcomes erzielt werden kann. Erweitert wurde dies um die Fragestellung des optimalen Zeitpunkts zum Einsatz des Filters.

631 herzchirurgische Patienten wurden hinsichtlich postoperativer Morbidität und Mortalität analysiert. Die retrospektive Untersuchung der all-comers-Kohorte wurde nach Propensity-Score-Matching (2:1) kontrolliert. Wir analysierten entsprechend den intensivmedizinischen Stressphasen und hinsichtlich 30-Tages-Outcome nach Zeitpunkt der Therapie-Initiierung, antiinflammatorischer Wirksamkeit, intensivmedizinischer Morbiditätsreduktion und Mortalität. Selbige Punkte dienten auch der Beurteilung bezüglich des Einsatzzeitpunktes \leq 5 Tage postoperativ. Patienten mit primär rasch ansteigendem und höherem CRP an Tag 1-2 (Gruppe 1: 169,02 mg/l; Gruppe 2: 8 mg/l; $P < 0,001$), Tag 3-7 (Gruppe 1: 197,89 mg/l; Gruppe 2: 159 mg/l; $P = 0,006$), zeigten eine erhöhte Mortalität ($P < 0,001$) und Beatmungszeit (Gruppe 1: 15,5 d; Gruppe 2: 0,5 d; $P < 0,001$). Eine frühzeitige inflammatorische Aktivierung wurde zeitnah mittels CytoSorb® behandelt. PCT-Werte (Tag 1-2: $P = 0,071$; Tag 3-7: $P = 0,822$) wurden unter CytoSorb®-Therapie absolut reduziert und konnten auf das Level der Vergleichsgruppe reduziert werden. Der relative Anstieg der übrigen kontrollierten Inflammationsmarker wurde verhindert. Die inflammatorische Dysregulation zeigte entsprechend dem Einsatzzeitpunkt des CytoSorb®-Filters signifikante Unterschiede bezüglich der Leukozytenzahl (≤ 5 d post OP: 10,44 giga/l \pm 6,773; > 5 d post Op: 20,1 giga/l \pm 8,609; $P = 0,002$) und der PCT-Werte (≤ 5 d post OP: 13 μ g/l; > 5 d post Op :4,7 μ g/l; $P = 0,037$). Unter frühzeitiger CytoSorb®-Therapie zeigte sich eine Reduktion der frühmorbidity. Späterer Filter-Einsatz reduzierte die Akutmortalität, prolongierte jedoch Beatmungsphasen (≤ 5 d post OP: 4 d; > 5 d post Op :20 d; $P < 0,004$). Die Gesamtmortalität wurde durch den CytoSorb®-Einsatz bei insgesamt hohem Risikoprofil weder in der Gesamt-Kohorte noch nach Propensity-Score-Matching moduliert

(P= 0,243). Ein frühzeitiger CytoSorb®-Einsatz kann zur Morbiditätsreduktion beitragen und wirkt sich daher günstig auf das klinische Outcome aus. Unter erfolgreicher CytoSorb®-Therapie wird PCT reduziert, ein Anstieg von CRP und Leukozytose abgemildert. Eine signifikante Reduktion der mittelfristigen Mortalität konnte in dieser Kohorte nicht nachvollzogen werden.

8 Summary

Systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS) increase morbidity and mortality in cardiac surgery. Cytokines are considered mediators of the SIRS and can be eliminated using filters. It has to be determined if the application of a CytoSorb®-filter can lead to a decline of the grade of inflammation and, in connection to that, to an improvement of the clinical outcome. Additionally, the question of when to use the filter for maximum efficiency needs to be answered. 631 cardiac surgery patients have been analyzed for postoperative morbidity and mortality in the context of SIRS and additive Cytosorb therapy beside standard regime. The retrospective study of the all-comers cohort was controlled according to propensity score matching (2:1). We analyzed according to stress phases in ICU therapy and with regard to the 30-day outcome according to the time of CytoSorb® initiation, anti-inflammatory effectiveness, intensive medical morbidity reduction and mortality. These same characteristics have also been used as a foundation for the assessment on when to use the filter post-surgery (</> 5 days).

Patients with primarily rapidly increasing and higher CRP on day 1-2 (169.02 mg / l; vs. control: 8 mg / l; $P = < 0.001$), day 3-7 (197.89 mg / l; vs. control : 159 mg / l; $P = 0.006$), showed increased mortality ($P = < 0.001$), morbidity and ventilation time (15,5 d; vs. control 0,5 d; $P = < 0.001$). Early inflammatory activation resulted more often in CytoSorb® initiation. PCT values (day 1-2: $P = 0.071$; day 3-7: $P = 0.822$) were absolutely reduced under CytoSorb® therapy and could be reduced to the level of the control group. The relative increase of inflammation markers was reduced under CytoSorb® beside higher levels at initiation of therapy compared to controls. The inflammatory dysregulation showed time-dependent significant differences (begin CytoSorb®-therapy) regarding leukocyte counts (<5 days post op: 10.44 giga / l + - 6.773;> 5 days post op: 20.1 giga / l + - 8.609; $P = 0.002$) and the PCT values (<5 days post op: 13 µg / l;> 5 days post op: 4.7 µg / l; $P = 0.037$). Early CytoSorb-therapy reduced need of ventilation. Subsequent use though reduced acute mortality, but prolonged ventilation phases (<5 days post op: 4 days;> 5 days post op: 20 days; $P = < 0.004$). The overall mortality was not significantly reduced ($P = 0.243$).

Early use of CytoSorb® can help to reduce morbidity and had a positive effect on the clinical outcome. With successful CytoSorb®-therapy, PCT is reduced rapidly, an

increase in CRP and leukocytosis is mitigated. A significant reduction in medium-term mortality could not be traced in this cohort.

9 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: The role of interleukin-10 (Beebe et al. 2002, S. 404)</i>	2
<i>Abbildung 2: The serial or sequential theory of sepsis and the parallel theory is shown (Ronco et al. 2003, S. 794–795)</i>	5
<i>Abbildung 3: Totaler kardiopulmonaler Bypass. Herz und Lungen sind komplett von der Zirkulation ausgeschlossen. Der arterielle Einstrom erfolgt entweder über die Aorta ascendens oder über die A. femoralis (Zwißler et al. 2021, S. 192)</i>	6
<i>Abbildung 5: Plasma levels of IL-6 in seven patients undergoing CPB. Data are mean ± SD (error bars). BH, before heparinization; 5 minutes after cross clamping; 60 minutes after cross clamping; End, at the end of CPB, prior to reperfusion (Halter et al. 2005, S. 275)</i>	9
<i>Abbildung 6: Hemofiltration for cytokine-driven illnesses. Theories of mediator clearance through hemofiltration. (Di Carlo und Alexander 2005, S. 781)</i>	14
<i>Abbildung 7: Harnstoffwerte [mg/dl] zu Beginn der beiden Zeiträume in den jeweiligen Gruppen</i>	24
<i>Abbildung 8: Kreatininwerte [mg/dl] zu Beginn der beiden Zeiträume in den jeweiligen Gruppen</i>	24
<i>Abbildung 9: Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min] zu Beginn der beiden Zeiträume in den jeweiligen Gruppen</i>	25
<i>Abbildung 10: CRP-Max-Werte [mg/l] in den Gruppen über die Zeit</i>	28
<i>Abbildung 11: CRP-Werte Beginn [mg/l] in den Gruppen über die Zeit</i>	28
<i>Abbildung 12: Gegenübergestellt sind hier die PCT-Werte [µg/l] zu Beginn der jeweiligen Zeiträume in beiden Gruppen.</i>	29
<i>Abbildung 13: LDH-Werte [U/l] der CytoSorb®- und der Kontrollgruppe im Verlauf</i>	30
<i>Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Mortalitätsursachen in der CytoSorb®-Gruppe</i>	32
<i>Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der Mortalitätsursachen in der Kontrollgruppe</i>	32
<i>Abbildung 16: Observed versus predicted mortality rate according to the SOFA score for CytoSorb- and CRRT-treated patients (Brouwer et al. 2019)</i>	37
<i>Abbildung 17: Association between DSS score, therapy delay and outcome between control + RRT vs. CytoSorb® group (Kogelmann et al. 2021)</i>	38

10 Abkürzungsverzeichnis

<i>APACHE Score</i>	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
<i>ARDS</i>	<i>akutes Atemnotsyndrom</i>
<i>CARS</i>	<i>kompensierendes entzündungshemmendes Reaktionssyndrom</i>
<i>CCS</i>	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<i>COPD</i>	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
<i>CPB</i>	<i>Kardiopulmonalen Bypass</i>
<i>CRP</i>	<i>C-reaktives-Protein</i>
<i>DSS</i>	<i>Dynamische-Scoring-System</i>
<i>FiO₂</i>	<i>Sauerstoffgehalt in der eingeatmeten Luft</i>
<i>HA</i>	<i>Hämoadsorptionsgerät</i>
<i>Hb</i>	<i>Hämoglobin</i>
<i>Hb:Hp-Komplexe</i>	<i>Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex</i>
<i>HLA-DR</i>	<i>Human Leukocyte Antigen – DR isotype</i>
<i>HLM</i>	<i>Herzlungenmaschine</i>
<i>I-/V-CAM-1</i>	<i>intrazelluläres-/vaskuläres Adhäsionsmolekül-1</i>
<i>IL</i>	<i>Interleukin</i>
<i>IL-6/8/10</i>	<i>Interleukin-6/8/10</i>
<i>kDa</i>	<i>kilo Dalton</i>
<i>LPS</i>	<i>Lipopolysaccharide</i>
<i>LVEF</i>	<i>links-ventrikulären Ejektionsfraktion</i>
<i>MAD</i>	<i>mittlerer arterieller Druck</i>
<i>MCP-1</i>	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
<i>MOV</i>	<i>Multiorganversagen</i>
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
<i>P-/E-Selektinen</i>	<i>Plättchen-/Endothel-Selektine</i>
<i>PAH</i>	<i>pulmonal arterielle Hypertonie</i>
<i>PaO₂</i>	<i>Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut</i>
<i>pAVK</i>	<i>peripher arterielle Verschlusskrankheit</i>
<i>PSM</i>	<i>Propensity Score Matching</i>
<i>SC</i>	<i>Siebkoefizient</i>
<i>SIRS</i>	<i>systemisches Entzündungsreaktionssyndrom</i>
<i>SOFA-Score</i>	<i>Sepsis-related organ failure assessment score</i>
<i>TGF</i>	<i>Transforming growth factor</i>
<i>TNF</i>	<i>Tumornekrosefaktor</i>

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des SIRS..... 3

Tabelle 2: Patientenkollektiv Gesamtkohorte 19

Tabelle 3: Patientenkollektiv PSM..... 21

Tabelle 4: Nierenparameter im Verlauf..... 23

Tabelle 5: Leberparameter im Verlauf..... 25

Tabelle 6: Inflammationsparameter im Verlauf..... 26

*Tabelle 7: Verlauf der CRP- und PCT-Werte in der CytoSorb®-Gruppe vs. der
Kontrollgruppe*..... 27

Tabelle 8: Morbidität 29

Tabelle 9: Mortalität Gesamtkohorte..... 31

Tabelle 10: Mortalität PSM 31

*Tabelle 11: Morbidität und Inflammationswerte verschiedener Filtereinsatzzeitpunkte*33

Tabelle 12: Mortalität verschiedener Filtereinsatzzeitpunkte 34

12 Literaturverzeichnis

Alexiou, Christos; Tang, Augustine A. T.; Sheppard, Stuart V.; Smith, David C.; Gibbs, Roz; Livesey, Steven A. et al. (2004): The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 26 (2), S. 294–300. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.017.

Angus, Derek C.; van der Poll, Tom (2013): Severe sepsis and septic shock. In: *New England Journal of Medicine* 369 (9), S. 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.

Beebe, Amy M.; Cua, Daniel J.; Waal Malefyt, Rene de (2002): The role of interleukin-10 in autoimmune disease: systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS). In: *Cytokine & growth factor reviews* 13 (4-5), S. 403–412. DOI: 10.1016/s1359-6101(02)00025-4.

Bellomo, R.; Tipping, P.; Boyce, N. (1995): Interleukin-6 and interleukin-8 extraction during continuous venovenous hemodiafiltration in septic acute renal failure. In: *Renal Failure* 17 (4), S. 457–466. DOI: 10.3109/08860229509037609.

Bernardi, Martin H.; Rinoesl, Harald; Dragosits, Klaus; Ristl, Robin; Hoffelner, Friedrich; Opfermann, Philipp et al. (2016): Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. In: *Critical care (London, England)* 20 (1), S. 96. DOI: 10.1186/s13054-016-1270-0.

Besser, Martin W.; Klein, Andrew A. (2010): The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. In: *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 47 (5-6), S. 197–212. DOI: 10.3109/10408363.2010.549291.

Brandtzaeg, P.; Osnes, L.; Ovstebø, R.; Joø, G. B.; Westvik, A. B.; Kierulf, P. (1996): Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: identification of interleukin-10 as a major functional deactivator of human monocytes. In: *Journal of Experimental Medicine* 184 (1), S. 51–60. DOI: 10.1084/jem.184.1.51.

Brouwer, Willem Pieter; Duran, Servet; Kuijper, Martijn; Ince, Can (2019): Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted

- retrospective study. In: *Critical care (London, England)* 23 (1), S. 317. DOI: 10.1186/s13054-019-2588-1.
- Bull, Brian S.; Hay, Karen L.; Herrmann, Paul C. (2009): Postoperative bypass bleeding: a bypass-associated dilutional (BAD) coagulopathy? In: *Blood cells, molecules & diseases* 43 (3), S. 256–259. DOI: 10.1016/j.bcmed.2009.07.002.
- Bullock, Benjamin; Benham, Michael D. (2022): StatPearls. Bacterial Sepsis. Treasure Island (FL).
- Call, Douglas Ruben; Nemzek, Jean Ann; Ebong, Samuel John; Bolgos, Gerald Lee; Newcomb, David Eric; Remick, Daniel George (2001): Ratio of Local to Systemic Chemokine Concentrations Regulates Neutrophil Recruitment. In: *The American Journal of Pathology* 158 (2), S. 715–721. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64014-X.
- Cavaillon, Jean-Marc; Adib-Conquy, Minou; Cloëz-Tayarani, Isabelle; Fitting, Catherine (2001): Review: Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review. In: *Journal of Endotoxin Research* 7 (2), S. 85–93. DOI: 10.1177/09680519010070020201.
- Chakraborty, Rebanta K.; Burns, Bracken (2022): StatPearls. Systemic Inflammatory Response Syndrome. Treasure Island (FL).
- Couper, Kevin N.; Blount, Daniel G.; Riley, Eleanor M. (2008): IL-10: the master regulator of immunity to infection. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 180 (9), S. 5771–5777. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
- Cremer, Joachim; Martin, Marius; Redl, Heinz; Bahrami, Soheyl; Abraham, Conny; Graeter, Thomas et al. (1996): Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 61 (6), S. 1714–1720. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00055-0.
- David, S.; Brunkhorst, F. M. (2017): Sepsis-3 : Was ist gesichert in der Therapie? In: *Internist* 58 (12), S. 1264–1271. DOI: 10.1007/s00108-017-0338-5.
- Day, J. R. S.; Taylor, K. M. (2005): The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. In: *International journal of surgery (London, England)* 3 (2), S. 129–140. DOI: 10.1016/j.ijssu.2005.04.002.

- Di Carlo, J. V.; Alexander, S. R. (2005): Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. In: *The International journal of artificial organs* 28 (8), S. 777–786. DOI: 10.1177/039139880502800803.
- Diamond, Matthew; Peniston, Hector L.; Sanghavi, Devang; Mahapatra, Sidharth (2022): StatPearls. Acute Respiratory Distress Syndrome. Treasure Island (FL).
- Engel, Christoph; Brunkhorst, Frank M.; Bone, Hans-Georg; Brunkhorst, Reinhard; Gerlach, Herwig; Grond, Stefan et al. (2007): Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. In: *Intensive Care Medicine* 33 (4), S. 606–618. DOI: 10.1007/s00134-006-0517-7.
- Engelman, Richard M.; Rousou, John A.; Flack, Joseph E.; Deaton, David W.; Kalfin, Reni; Das, Dipak K. (1995): Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 60 (3), S. 801–804. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00211-3.
- Evans, Laura; Rhodes, Andrew; Alhazzani, Waleed; Antonelli, Massimo; Coopersmith, Craig M.; French, Craig et al. (2021): Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. In: *Intensive Care Medicine* 47 (11), S. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- Fillinger, Mary P.; Rassias, Athos J.; Guyre, Paul M.; Sanders, John H.; Beach, Michael; Pahl, Janice et al. (2002): Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 16 (2), S. 163–169. DOI: 10.1053/jcan.2002.31057.
- Fisher, C. J.; Agosti, J. M.; Opal, S. M.; Lowry, S. F.; Balk, R. A.; Sadoff, J. C. et al. (1996): Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. In: *The New England journal of medicine* 334 (26), S. 1697–1702. DOI: 10.1056/NEJM199606273342603.
- Fleischmann, Carolin; Thomas-Rueddel, Daniel O.; Hartmann, Michael; Hartog, Christiane S.; Welte, Tobias; Heublein, Steffen et al. (2016): Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. In: *Deutsches Arzteblatt Online* 113 (10), S. 159–166. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159.
- Fleischmann-Struzek, C.; Schwarzkopf, D.; Reinhart, K. (2021): Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit : Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in

Abrechnungsdaten. In: *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. DOI: 10.1007/s00063-021-00777-5.

Friesecke, S.; Träger, K.; Schitteck, G. A.; Molnar, Z.; Bach, F.; Kogelmann, K. et al. (2019): Internationales Register zur Nutzung des Adsorbens CytoSorb® bei Intensivpatienten : Studienprotokoll und erste Ergebnisse. In: *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 114 (8), S. 699–707. DOI: 10.1007/s00063-017-0342-5.

Friesecke, Sigrun; Stecher, Stephanie-Susanne; Gross, Stefan; Felix, Stephan B.; Nierhaus, Axel (2017): Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. In: *Journal of Artificial Organs* 20 (3), S. 252–259. DOI: 10.1007/s10047-017-0967-4.

Ghl, H.; Buck, R.; Strathmann, H. (2021): Basic Features of the Polyamide Membranes. In: Geraldo B. Silva Junior, Alejandro Ferreiro Fuentes, Masaomi Nangaku, Giuseppe Remuzzi und Claudio Ronco (Hg.): *Nephrology and Public Health Worldwide*, Bd. 96: S. Karger AG (Contributions to Nephrology, 199), S. 1–25.

Groeneveld, A.B.J; Tacx, A.N; Bossink, A.W.J; van Mierlo, G.J; Hack, C.E (2003): Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. In: *Clinical Immunology* 106 (2), S. 106–115. DOI: 10.1016/S1521-6616(02)00025-6.

Halter, Jeffrey; Steinberg, Jay; Fink, Gregory; Lutz, Charles; Picone, Anthony; Maybury, Rubie et al. (2005): Evidence of Systemic Cytokine Release in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. In: *The Journal of Extra-corporeal Technology* 37 (3), S. 272–277.

Henn, V.; Slupsky, J. R.; Gräfe, M.; Anagnostopoulos, I.; Förster, R.; Müller-Berghaus, G.; Kroczeck, R. A. (1998): CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. In: *Nature* 391 (6667), S. 591–594. DOI: 10.1038/35393.

Hennessy, Elizabeth J.; Parker, Andrew E.; O'Neill, Luke A. J. (2010): Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? In: *Nature reviews. Drug discovery* 9 (4), S. 293–307. DOI: 10.1038/nrd3203.

Honoré, Patrick M.; Matson, James R. (2004): Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in

septic shock. In: *Critical care medicine* 32 (3), S. 896–897. DOI: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46.

Kellum, John A.; Song, Mingchen; Venkataraman, Ramesh (2004): Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. In: *Critical care medicine* 32 (3), S. 801–805. DOI: 10.1097/01.CCM.0000114997.39857.69.

Kogelmann, Klaus; Hübner, Tobias; Schwameis, Franz; Drüner, Matthias; Scheller, Morten; Jarczak, Dominik (2021): First Evaluation of a New Dynamic Scoring System Intended to Support Prescription of Adjuvant CytoSorb Hemoadsorption Therapy in Patients with Septic Shock. In: *JCM* 10 (13), S. 2939. DOI: 10.3390/jcm10132939.

Kogelmann, Klaus; Jarczak, Dominik; Scheller, Morten; Drüner, Matthias (2017): Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. In: *Critical care (London, England)* 21 (1), S. 74. DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9.

Medzhitov, R.; Preston-Hurlburt, P.; Janeway, C. A. (1997): A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. In: *Nature* 388 (6640), S. 394–397. DOI: 10.1038/41131.

Mehta, Yatin; Mehta, Chitra; Kumar, Ashish; George, Joby Varghese; Gupta, Aditi; Nanda, Saurabh et al. (2020): Experience with hemoadsorption (CytoSorb®) in the management of septic shock patients. In: *World Journal of Critical Care Medicine* 9 (1), S. 1–12. DOI: 10.5492/wjccm.v9.i1.1.

Monneret, Guillaume; Venet, Fabienne; Pachot, Alexandre; Lepape, Alain (2008): Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. In: *Mol Med* 14 (1-2), S. 64–78. DOI: 10.2119/2007-00102.Monneret.

Munoz, C.; Carlet, J.; Fitting, C.; Misset, B.; Blériot, J. P.; Cavillon, J. M. (1991): Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. In: *J. Clin. Invest.* 88 (5), S. 1747–1754. DOI: 10.1172/JCI115493.

Murphy, G. J.; Angelini, G. D. (2004): Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? In: *Journal of cardiac surgery* 19 (6), S. 481–488. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2004.04101.x.

Nemeth, Endre; Kovacs, Eniko; Racz, Kristof; Soltesz, Adam; Szigeti, Szabolcs; Kiss, Nikolett et al. (2018): Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study. In: *Clinical transplantation* 32 (4), e13211. DOI: 10.1111/ctr.13211.

Ono, Satoshi; Tsujimoto, Hironori; Matsumoto, Atsushi; Ikuta, Shin-ichi; Kinoshita, Manabu; Mochizuki, Hidetaka (2004): Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. In: *The American Journal of Surgery* 188 (2), S. 150–156. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.067.

Oppert, Michael; Engel, Christoph; Brunkhorst, Frank-Martin; Bogatsch, Holger; Reinhart, Konrad; Frei, Ulrich et al. (2008): Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 23 (3), S. 904–909. DOI: 10.1093/ndt/gfm610.

Patel, Kamala D.; Cuvelier, Susan L.; Wiehler, Shahina (2002): Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment. In: *Seminars in Immunology* 14 (2), S. 73–81. DOI: 10.1006/smim.2001.0344.

Peng, Zhiyong; Singbartl, Kai; Simon, Peter; Rimmelé, Thomas; Bishop, Jeffery; Clermont, Gilles; Kellum, John A. (2010a): Blood purification in sepsis: a new paradigm. In: *Contributions to nephrology* 165, S. 322–328. DOI: 10.1159/000313773.

Peng, Zhiyong; Singbartl, Kai; Simon, Peter; Rimmelé, Thomas; Bishop, Jeffery; Clermont, Gilles; Kellum, John A. (2010b): Blood Purification in Sepsis: A New Paradigm. In: C. Ronco, R. Bellomo und P. A. McCullough (Hg.): *Cardiorenal Syndromes in Critical Care*, Bd. 165. Basel: KARGER (Contributions to Nephrology), S. 322–328.

Philippidis, P.; Mason, J. C.; Evans, B. J.; Nadra, I.; Taylor, K. M.; Haskard, D. O.; Landis, R. C. (2004): Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. In: *Circulation Research* 94 (1), S. 119–126. DOI: 10.1161/01.RES.0000109414.78907.F9.

- Poli, Elettra C.; Alberio, Lorenzo; Bauer-Doerries, Anna; Marcucci, Carlo; Roumy, Aurélien; Kirsch, Matthias et al. (2019): Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. In: *Critical care (London, England)* 23 (1), S. 108. DOI: 10.1186/s13054-019-2399-4.
- Rimmelé, Thomas; Kellum, John A. (2011): Clinical review: blood purification for sepsis. In: *Critical care (London, England)* 15 (1), S. 205. DOI: 10.1186/cc9411.
- Ronco, Claudio; Bellomo, Rinaldo; Homel, Peter; Brendolan, Alessandra; Dan, Maurizio; Piccinni, Pasquale; La Greca, Giuseppe (2000): Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. In: *The Lancet* 356 (9223), S. 26–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2.
- Ronco, Claudio; Tetta, Ciro; Mariano, Filippo; Wratten, Mary Lou; Bonello, Monica; Bordoni, Valeria et al. (2003): Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. In: *Artificial organs* 27 (9), S. 792–801. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x.
- Royston, D.; Taylor, K. M.; Bidstrup, B. P.; Sapsford, R. N. (1987): EFFECT OF APROTININ ON NEED FOR BLOOD TRANSFUSION AFTER REPEAT OPEN-HEART SURGERY. In: *The Lancet* 330 (8571), S. 1289–1291. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91190-1.
- Rugg, Christopher; Klose, Riko; Hornung, Rouven; Innerhofer, Nicole; Bachler, Mirjam; Schmid, Stefan et al. (2020): Hemoadsorption with CytoSorb in Septic Shock Reduces Catecholamine Requirements and In-Hospital Mortality: A Single-Center Retrospective 'Genetic' Matched Analysis. In: *Biomedicines* 8 (12), S. 539. DOI: 10.3390/biomedicines8120539.
- Sawa, Yoshiki; Shimazaki, Yasuhisa; Kadoba, Keishi; Masai, Takashi; Fukuda, Hirotsugu; Ohata, Toshihiro et al. (1996): Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 111 (1), S. 29–35. DOI: 10.1016/S0022-5223(96)70398-7.
- Schönberger, Jacques P.A.M.; Everts, Peter A.M.; Hoffmann, Johannes J. (1995): Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. In: *The Annals of Thoracic Surgery* 59 (6), S. 1549–1555. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00241-C.

Singer, Mervyn; Deutschman, Clifford S.; Seymour, Christopher Warren; Shankar-Hari, Manu; Annane, Djillali; Bauer, Michael et al. (2016): The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). In: *JAMA* 315 (8), S. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

Stefanou, D. C.; Gourlay, T.; Asimakopoulos, G.; Taylor, K. M. (2001): Leucodepletion during cardiopulmonary bypass reduces blood transfusion and crystalloid requirements. In: *Perfusion* 16 (1), S. 51–58. DOI: 10.1177/026765910101600108.

Träger, Karl; Fritzier, Daniel; Fischer, Guenther; Schröder, Janpeter; Skrabal, Christian; Liebold, Andreas; Reinelt, Helmut (2016): Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. In: *Int J Artif Organs* 39 (3), S. 141–146. DOI: 10.5301/ijao.5000492.

Träger, Karl; Skrabal, Christian; Fischer, Guenther; Datzmann, Thomas; Schroeder, Janpeter; Fritzier, Daniel et al. (2017): Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass - a case series. In: *The International journal of artificial organs* 40 (5), S. 240–249. DOI: 10.5301/ijao.5000583.

Uchino, Shigehiko; Kellum, John A.; Bellomo, Rinaldo; Doig, Gordon S.; Morimatsu, Hiroshi; Morgera, Stanislao et al. (2005): Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. In: *JAMA* 294 (7), S. 813–818. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.

Vriese, A. S. de; Colardyn, F. A.; Philippé, J. J.; Vanholder, R. C.; Sutter, J. H. de; Lameire, N. H. (1999): Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 10 (4), S. 846–853. DOI: 10.1681/ASN.V104846.

Walcheck, B.; Moore, K. L.; McEver, R. P.; Kishimoto, T. K. (1996): Neutrophil-neutrophil interactions under hydrodynamic shear stress involve L-selectin and PSGL-1. A mechanism that amplifies initial leukocyte accumulation of P-selectin in vitro. In: *J. Clin. Invest.* 98 (5), S. 1081–1087. DOI: 10.1172/JCI118888.

Westaby, S. (1983): Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: *Thorax* 38 (5), S. 321–325. DOI: 10.1136/thx.38.5.321.

Wiesner, O.; Busch, M.; David, S. (2020): Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin. In: *Internist* 61 (8), S. 804–812. DOI: 10.1007/s00108-020-00850-9.

Zhang, Jun-Ming; An, Jianxiong (2007): Cytokines, inflammation, and pain. In: *International anesthesiology clinics* 45 (2), S. 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.

Zwißler, Bernhard; Rossaint, Rolf; Werner, Christian; Engelhard, Kristin (Hg.) (2021): Chirurgie für Anästhesisten. Operationsverfahren kennen - Anästhesie optimieren. 1st ed. 2021. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint Springer (Springer eBook Collection).

13 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Hamburg, 20.10.2025

Ort/ Datum

Unterschrift

14 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. B. Niemann für die Bereitstellung des Themas und für seine Betreuung und Unterstützung während der Arbeit zu dieser Dissertation!

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Dr. med. E. Dominik für die Mitbetreuung und Erklärung sämtlicher intensivmedizinischer Dokumentationssysteme.

Ein herzliches Dankeschön geht zudem an das gesamte Team der herzchirurgischen Ambulanz des Universitätsklinikums in Gießen für die Bereitstellung der Räumlichkeiten im Rahmen der Datenerhebung.

Frau J. Schülke danke ich für ihre Beteiligung bezüglich der Erfassung der Patientendaten.

Ein Dank geht auch an meine Eltern für ihre fortwährende Unterstützung!
