

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zytokinfiltration während kardiopulmonalem Bypass reduziert proinflammatorische Mediatoren bei herzchirurgischen Operationen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ingo Cem Garau
aus Hildesheim

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 15.01.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Kubitz

Prüfungsausschuss, 2 Gutachterin/in: Prof. Dr. Christian Detter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Material und Methoden	22
2.1	Studiendesign, Studienpopulation und Randomisierung	22
2.2	Anästhesie und hämodynamisches Management	26
2.2.1	Prämedikation	26
2.2.2	Narkosevorbereitung	26
2.2.3	Narkoseeinleitung	26
2.2.4	Instrumentierung	28
2.2.5	Operationsphase und Herz-Lungen-Maschine mit und ohne Interleukin-Filter	29
2.2.6	Postoperative Phase	31
2.3	Hämoabsorption	32
2.4	Primärer Endpunkt	35
2.5	Sekundärer Endpunkt	36
2.6	Statistische Auswertung	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Demographische Daten	37
3.2	Primärer Endpunkt	39
3.3	Sekundärer Endpunkt	42
4	Diskussion	46
4.1	Limitation	51
5	Zusammenfassung	53
5.1	Summary	54
6	Abkürzungsverzeichnis	55
7	Literaturverzeichnis	59
8	Danksagung	66
9	Lebenslauf (Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen)	67
10	Eidesstattliche Erklärung	68

1. Einleitung

Die körperliche Integrität wird im Allgemeinen als ein Zustand angesehen, in welchem die physiologischen Prozesse eines Organismus ohne intrinsische oder extrinsische Einflussnahme ablaufen können.

Dabei bilden zumeist zwei einander entgegengesetzte Funktionsweisen im physiologischen Zustand eine Homöostase. Agonist und Antagonist eines Funktionszustands befinden sich im Gleichgewicht. Einige wichtige Glieder, welche dieser Funktionsweise folgen, sind zum Beispiel das Säure-Base-System, das Immunsystem, das Gerinnungssystem, das fibrinolytische System, das hämodynamische System, das vegetative Nervensystem und das muskuläre System, um nur einige zu benennen.

Die primäre oder sekundäre Einflussnahme von außen oder von innen auf diesen Gleichgewichtszustand, führt also zu einem physiologischen oder pathophysiologischen Überwiegen der einen Seite eines Prozesses. Dieses erfolgt so lange, bis der Einfluss von außen beendet ist und/oder sich ein neuer Gleichgewichtszustand auf neuem Niveau etabliert hat.

Eine wichtige Einflussnahme von außen auf die körperliche Integrität und Homöostase stellen die anästhesiologische und chirurgische Intervention im Rahmen eines operativen Eingriffs dar.

Eine Konsequenz der Durchführung eines operativen Eingriffs ist der Gewebsschaden. Auf diesen Eingriff in die Integrität antwortet der Körper mit einer schnellen, starken, kontrollierten humoralen und zellulären Reaktion, der Inflammation⁴⁷, wobei nur ein geringer Anteil der Patienten klinische Komplikationen aufweist.

Bei anhaltender Immunantwort kommt es zu einem der bakteriellen Sepsis ähnlichen Krankheitsbild, ohne Vorliegen einer mikrobiellen Infektion. Die Ähnlichkeit begründet sich in einem analogen Ablauf der Mediatorbildung und Mediatorfreisetzung und der Tatsache, dass das klinische Bild durch Mediatoren verursacht wird.⁵⁶

Um dieses zwei klinischen Bilder einzuordnen, wurde im August 1991 durch das American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine Consensus Conference in Northbrook im Cook County im US-amerikanischen Bundesstaat Illinois, die erste Definition für Sepsis und SIRS (systemic inflammatory response syndrom) etabliert.⁴⁸ Im Februar 2016 wurden diese Definitionen, durch die dritte internationale Konsensusdefinition für Sepsis und septischen Schock ersetzt.⁵⁵ Bis zur Entdeckung der für die Wirtsreaktion verantwortlichen Mediatoren glaubte man, dass diese Veränderungen im Intermediärstoffwechsel auf Bakterien und/oder Zerfallsprodukte zurückzuführen sind.²⁴ Initial bezeichnete man diese Mediatoren nach Ihrer Herkunft, Lymphokine oder auch Monokine. Nach dem Beweis, dass fast alle Zellen mit Zellkern diese Mediatoren synthetisieren können, wurde die Bezeichnung „Zytokin(e)“ eingeführt.²⁸

Der Begriff „Zytokin“ leitet sich aus dem Griechischen ab, (zyto=Zelle, Kinese=Bewegung) hat im Wesentlichen die Bedeutung, wie „sich zwischen den Zellen bewegend“ und beschreibt eine Gruppen von Polypeptiden oder Glykoproteinen, welche von verschiedenen Zelltypen u.a. an Verletzungsstellen und von systemischen Immunzellen synthetisiert werden können. Historisch betrachtet, wurden die Zytokine von Balkwill und Burke, entsprechend ihrer biologischen Eigenschaften, funktionell in Interferone (IFN), Interleukine (IL), Tumornekrosefaktoren (TNF), Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF), Wachstumsfaktoren (z.B. PDGF), Transformierende Wachstumsfaktoren (TGF), Chemokine und Virokine klassifiziert.

Neben einer wichtigen Funktion bei der Inflammation und Immunabwehr, sind Zytokine an der Regulierung der Ontogenese, der Gewebsreparatur, der Apoptose und auch der Kontraktilität von Herz und Gefäßen beteiligt. Da Zytokine pleiotrop sind und teilweise vergleichbare Wirkungen entfalten, können sie sich gegenseitig ersetzen.

Diese Redundanz stellt sicher, dass Kaskaden auch dann aktiviert werden können, wenn ein Zytokin fehlt.²⁶

Wie oben bereits angeführt, initiiert das operative Trauma eine durch Zytokine vermittelte humorale und zelluläre Antwort. Es stellt sich nun die Frage, welche Bedeutung den Zytokine in der posttraumatischen Inflamationsreaktion im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs zukommt.

Wie jedes Trauma und jeder chirurgische Eingriff, so ist auch die herzchirurgische Intervention mit der Aktivierung diverser mediierter Kaskadensysteme assoziiert.

Der relevante Unterschied einer einfachen chirurgischen, zu einer kardiochirurgischen Operation (OP), ist der fakultative Einsatz, der erstmals 1953 von Gibbon eingesetzt und seither weiterentwickelten Herz-Lungen-Maschine (HLM).⁴⁴ Fakultativ, da sich in den letzten Jahren Operationsverfahren etabliert haben, welche einen herzchirurgischen Eingriff ohne HLM ermöglichen. Diverse Untersuchungen/Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass der kardiochirurgische Eingriff zu einer markanteren Inflamationsreaktion tendiert, als zum Beispiel größere allgemein- oder gefäßchirurgische Intervention²⁷ Ein naheliegender Grund könnte der Einsatz der HLM darstellen. Als Auslöser für einen möglichen Inflammationstrigger durch die HLM, wird u.a. der Kontakt des Blutes und seiner Bestandteile mit den Fremdoberflächen des extrakorporalen Kreislaufs vermutet. Dies war unter anderem auch ein wesentlicher Grund für die Suche nach alternativen Operationsverfahren ohne HLM.

Ein Verfahren ohne Einsatz der HLM, ist das sogenannte off-pump-coronary-artery-bypass (OPCAB) Verfahren. Neben dem Vorteil ohne HLM operieren zu können, sollen Vorteile dieser Operationstechnik, die Reduktion des „low-cardiac-output“ um 47%, die fehlende Notwendigkeit des „aortalen cross-clamping“ (weniger Manipulation der Aorta), der geringere Blutverlust und die konsekutiv niedrigere Notwendigkeit von Transfusionen, kürzere Nachbeatmungszeiten, kürzere Intensivaufenthalte, weniger Re-

Operationsnotwendigkeiten, geringere Inzidenz von Schlaganfällen und reduzierte Morbidität und Mortalität sein.^{31,44} Viele Studien haben sich daher mit der Frage beschäftigt, ob die HLM tatsächlich möglicher Grund für eine verstärkte Inflamationsreaktion sein könnte und haben operative Verfahren mit HLM mit denen ohne HLM (OPCAB) verglichen. Die Datenlage hierzu ist nicht eindeutig, da es Studien gibt welche einen Vorteil von OPCAB verdeutlichen^{28, 59}, während andere Daten keinen Vorteil darstellen konnten.^{3, 27,30,44}

Da auch operative Verfahren ohne HLM eine ausgeprägte Inflamationsreaktion auslösen können, müssen weitere Trigger für die Immunantwort vermutet werden. Plausible Gründe wären, neben den zumeist länger dauernden Eingriffen, auch die Größe des Traumas und der mit dem Eingriff an einem zentralen Organ der Hämodynamik verbundenen Veränderungen im Gesamtorganismus, zum Beispiel der Ischämie/Reperfusion-Situation.

Insgesamt können materialabhängige und materialunabhängige Auslöser für die Initiierung einer Inflamationsreaktion bei kardio-chirurgischen OP's mit HLM konstatiert werden^{41,58} Unter die materialabhängigen Faktoren subsummiert man den Kontakt des Blutes und seiner Bestandteile mit den Fremdoberflächen der HLM, als auch den Luftkontakt des Blutes. Zu den materialunabhängigen Auslösern für eine Inflamationsreaktion zählen das chirurgische Trauma, die HLM-bedingte Hämodilution, der kardioplegische Herzstillstand, der unphysiologische „Shear-stress“, der Ischämie-Reperfusionsprozess, die Hypothermie, die Applikation von Protamin und die Transfusion von Blutprodukten.

Bedingt durch oben aufgeführte Ursachen, werden im Verlauf eines kardiochirurgischen Eingriffs, das kardiovaskuläre System (Myokard, Endothel), das spezifische Immunsystem (humoral, B-Lymphozyten, zellulär, T-Lymphozyten), das unspezifische Immunsystem (Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten), das

Gerinnungssystem, das fibrinolytische System, das Komplementsystem, das Kallikrein-Kinin-System, die induzierbare Stickstoffmonoxidsynthetase, die Expression von Oberflächenadhäsionsmolekülen, das gastrointestinale System mit Endotoxinämie, verschiedene Mediatorsysteme (Biogene Amine (Histamin, Serotonin, Katecholamine), Oligo-/Polypeptide (u.a. Interleukine), Enzyme (u.a. Elastasen, Proteasen), Fettsäurederivate (u.a. Eikosanoide, plättchenaktivierender Faktor) und reaktive Radikale und Ionen (u.a. Sauerstoff- Stickstoffradikale, Kalziumionen) aktiviert bzw. relevant affektiert ^{49,58,59}:

Kardiochirurgische OP's führen zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion, welche aber nur bei einem geringen Anteil der Patienten postoperativ zu klinischen Komplikationen führt und mit einer höheren Letalität im Sinne einer eskalierenden systemischen Inflammation vergesellschaftet ist. 1981 prägten Kirklin et al. den Begriff des Postperfusionssyndroms (PPS), definiert als leichte und zeitlich limitierte HLM-medierte Inflammationsreaktion. 25% aller Patienten zeigen im Verlauf Zeichen eines PPS, wobei in 1-10% der Fälle ein Übergang in ein SIRS (systemic inflammatory response syndrome) erfolgt.⁴⁴ Parallel zu einem SIRS entwickelt sich ein „compensatory antiinflammatory response syndrome“ (CARS).³³ Diese Gegenreaktion auf ein SIRS, soll ein Überschießen der Inflammation verhindern, wobei eine Balance zwischen SIRS und CARS zu einer zügigen „Restitutio ad Integrum“ des Patienten führt.⁴¹

Zirka 10% entwickeln im Rahmen eines komplikativen postoperativen Verlaufs, ein Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS).⁵⁶ Ein möglicher Kausalzusammenhang des MODS, ist ein parallel zu einer systemischen Inflammationsreaktion ablaufendes, übersteigertes, aber im Wesentlichen persistierende Inflammations-Immunsuppressions-Katabolismus-Syndrom (PICS).³³

In der Bundesrepublik Deutschland werden zirka 100000 herzchirurgische OP's durchgeführt ⁴⁹, davon etwa 80000 mit HLM ⁴⁴. Die Inzidenz während eines

Krankenhausaufenthalts im Rahmen einer herzchirurgischen OP zu versterben liegt nach kardiochirurgischen Bypass-Eingriffen bei ca. 2,6 %, bei isolierten Herz-Klappen-Eingriffen bei 4,4%.⁴⁹ Als eine Haupttodesursache gilt die Sepsis, wobei die Mortalitätsrate bei 27% liegt und bei einem septischen Schock bis zu 54% betragen kann.²² Bei einer bakteriellen Sepsis werden in 60 % der Fälle gram-negative, in 40 % der Fälle gram-positive Bakterien gefunden.³⁸ Die USA verzeichnen jedes Jahr zirka 750000 Patienten mit einer Sepsis³⁷, an welcher 250000 im Verlauf versterben.³⁶ Ein komplikativer postoperativer Verlauf im Kausalzusammenhang mit einer persistierenden Inflammation prädisponiert daher zu einer verlängerten Nachbeatmungszeit, einer längeren Intensivverweildauer, einer verzögerten Krankenausentlassung, einer höheren Morbidität und Mortalität und höheren volkswirtschaftlichen Gesamtkosten. Viele Aspekte für perioperative Risiken und der daraus resultierenden fakultativen Komplikationen, können als fixierte, nur marginal zu beeinflussende Konstanten wahrgenommen werden. Hierunter fallen der Genotyp, der Pänotyp, der peräoperative Gesundheitszustand und operativ-chirurgische Schwierigkeiten, z.B. durch komplexe Anatomie.

Der Inflamationsprozess mit seinem Einfluss auf das Outcome des Patienten, stellt aber eine Variable dar, welche als positiv beeinflussbar imponiert und daher zur Verbesserung des Gesamtverlaufs eines Patienten therapiert werden kann.

Viele experimentelle und klinische Studien haben verdeutlichen können, dass Zytokinen eine zentrale Rolle bei der Ätiologie der sowohl nicht-iatrogen (poly)traumatisch-assoziierten^{23, 33}, als auch der postoperativen Inflamationsreaktion^{1, 3,4,9,10,18,23,24,41,47,56} zuzuordnen ist. Im Wesentlichen konzentrieren sich die Daten auf die proinflammatorischen Zytokine Il 1 β , 6, 8, das TNF α), die antiinflammatorischen Zytokine Il-10, TGF- β und den löslichen Rezeptorantagonisten für TNF α (sTNR-

RA_1+RA_2) und $IL-1$ ($IL-1-RA$).^{25, 39} Es stellt sich nun die Frage, welche relevanten (patho-)physiologischen Veränderungen sich mit Beginn der OP etablieren.

Der Störfaktor der Homöostase und Auslöser der Inflammation im herzchirurgischen Setting, ist wie bei allen OP's, der Hautschnitt. Durch die Diskontinuierung der Gewebsintegrität wird die Eikosanoidkaskade aktiviert, indem Arachidonsäure, die Ausgangssubstanz der Prostaglandin- und Leukotriensynthese, freigesetzt wird. Arachidonsäure führt weiterhin zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten.⁵⁹

Durch die Läsion der Gewebe kommt es zusätzlich zur Freisetzung von Gewebsthromboplastin, (englisch „tissue-factor“ TF) dem Faktor-III der Blutgerinnungskaskade. Es handelt sich beim TF um einen im subendothelialen Gewebe vorkommenden Membranrezeptor, welcher Proconvertin, dem Faktor VIIa der Gerinnungskaskade, binden kann, nachdem er ihn aktiviert hat. Der Komplex aus TF-Proconvertin katalysiert die Umwandlung von inaktivem Stuart-Power-Faktor (Faktor X) in den Faktor Xa der Gerinnung, wodurch die Thrombinsynthese aktiviert und getriggert wird. Neben dem Einfluss auf die Gerinnungskaskade katalysiert Faktor VIIa die Bildung von Bradykinin aus Kininogen, welches seinerseits reduzierenden Einfluss auf den systemischen Widerstand, mit konsekutivem Blutdruckabfall und einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität ausübt. Das sich ausbildende Gewebsödem verursacht eine Minderperfusion, mit der Folge einer lokalen Ischämie, was wiederum den Inflamationsprozess zusätzlich fördert.⁵⁸ Mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) kommt es durch Kontakt des Blutes mit Luft und Fremdoberflächen der HLM zur Aktivierung des Hagemann-Faktors, dem Faktor XIIa der intrinsischen Gerinnungskaskade, wodurch wiederum die Thrombinsynthese und damit die Gerinnungskaskade aktiviert wird. Weiterhin fördert der Hagemann-Faktor die Bildung von Kallikrein aus Präkallikrein.²¹ Nach Beginn der EKZ kommt es binnen Minuten zur Aktivierung der Komplement-Kaskade. Das Komplementsystem dient im Zuge der

Immunantwort der Abwehr von Mikroorganismen, hat aber auch ein hohes Potential für Gewebeschäden verantwortlich zu sein, wenn eine starke und/oder unkontrollierte Aktivierung stimuliert wird. Bei Anhaftung von Komplement an körpereigene Zellen wird es durch Regulatorproteine, den Faktoren H oder I, inaktiviert. Handelt es sich um Fremdoberflächen, wie den Materialien der EKZ der HLM, bleibt Komplement aktiv, indem es das Regulatorprotein Faktor B oder D bindet. Damit wirkt es als Opsonin und markiert die gebundene Struktur als zu phagozytisches Material. Aktives Komplement fördert die Synthese weiterer aktiver Komplementfaktoren im Sinne eines positiven Amplifikations-Feedback-Mechanismus. Es kommt zur Aktivierung des Monozyten-Makrophagensystems, was konsekutiv zur Zytokinsynthese durch diesen Zelltyp führt.²⁹

Auch Protamin, ein Gemisch aus basischen Peptiden, das am Ende der EKZ appliziert wird, um die Heparinwirkung zu antagonisieren, aktiviert als Protamin-Heparin-Komplex die Komplementkaskade.

Kommt es zur Aktivierung von Komplement auf Endothel wird die Zelle aktiviert und die Gefäßpermeabilität gesteigert.¹⁷ Das Endothel bildet im Gesamtprozess eine wesentliche Stellgröße, da es den Gefäßtonus moduliert und damit die lokale Durchblutung reguliert. Zusätzlich beeinflusst es die Akkumulation und Paravasation von Leukozyten ins Gewebe, wobei die Wechselwirkung zwischen Endothel und Leukozyten an die Anwesenheit von Adhäsionsmolekülen gebunden ist.⁴² Selektine zählen zu den Adhäsionsmolekülen und werden durch die Ausschüttung u.a. von Histamin mobilisiert und auf der Oberfläche von Endothel, Leukozyten und Thrombozyten gebunden. Hierdurch wird eine leichte Bindung von Thrombozyten und Leukozyten mit dem Endothel gefördert. Die u.a. durch Komplementfaktoren aktivierten neutrophilen Granulozyten bilden an ihrer Oberfläche zusätzlich Integrine (CD (Cluster of differentiation) 11/18). Zytokine fördern ebenfalls die Expression von

Adhäsionsmolekülen auf der Endotheloberfläche. Diese sind u.a. das „intercellular adhesion molecule“ (ICAM), „vascular cell adhesion molecule“ (VCAM) und „platelet-endothelial cell adhesion molecule“ (PECAM). Die Bindung von CD11/18-Selektin mit ICAM und VCAM bewirkt die letztendliche Adhäsion von Leukozyten auf der Endotheloberfläche, PECAM fördert die anschließende transendotheliale Migration ins Interstitium, wo die Freisetzung von Mediatoren, wie proteolytischen Enzymen und Radikalen, durch die Leukozyten stattfindet. Dieser Prozess führt zur Lipidperoxidation von Endothelzellen. Diese Abläufe findet auch am Myozyten des Herzmuskels und im Darm statt. In beiden Fällen kommt es zur Inflammation, Ödembildung, im Extremfall zur Apoptose.

Damit wird deutlich, dass die pathologischen Veränderungen am Endothel einen wichtigen Einfluss auf den weiteren Verlauf haben und wesentliches pathologisches Korrelat für eine sich ausbildende Organdysfunktion darstellen.²¹

Eine wesentliche Folge des zuvor illustrierten Prozesses ist die Kompromittierung des Gastrointestinaltrakts. Dieser zeigt gegenüber einer Hypoxie eine große Widerstandsfähigkeit, während eine Ischämie die Organfunktion deutlich stört und Einfluss auf die resorptiven und Barriereigenschaften zeigt. Die Störung der Barrierefunktion, einer wesentlichen Aufgabe des Darms, erklärt die nachweisbare Translokation von Endotoxin aus dem Darm ins Gefäßsystem.^{14,15}

Durch EKZ und Hypothermie werden Thrombozyten aktiviert, was u.a. zur Entleerung der Granula mit Freisetzung von Mediatoren führt. Wesentlich ist hier das Thromboxan A₂, welches die weitere Degranulierung unterhält, die Thrombozytenaggregation fördert und als potenter Vasokonstriktor wirkt.

Diese verkürzte Ausführung einiger wesentlicher Abläufe, welche den Inflamationsprozess initiierten und unterhalten zeigt, wie komplex dieser Prozess ist und lässt verstehen, dass die Wechselwirkungen humoraler proinflammatorischer und

antiinflammatorischer Mediatoren die Präsenz und den Verlauf des SIRS/ der Sepsis beeinflussen, wobei das Verhältnis der proinflammatorischen zu antiinflammatorischen Zytokinen den klinischen Verlauf nach herzchirurgischen Eingriffen determiniert.¹

Liegt ein balanciertes Verhältnis der Mediatoren vor, erholt sich ein Patient zügig, überwiegen jedoch proinflammatorischen Zytokine oder kommt es sogar zu einer unkontrollierten Synthesesteigerung (cytokine-storm) aggraviert auch die Klinik mit Ausbildung eines schweren SIRS, Sepsis oder Multiorganversagen und Tod.⁴

Umgekehrt, beim Überwiegen der antiinflammatorischen Zytokine ist das Risiko für postoperative nosokomiale Infektion erhöht, im Worst-Case-Szenario droht eine schwere Immunparalyse. Auch in diesem Fall droht die klinische Eskalation.^{5, 23, 56}

Wie stellt sich nun der Verlauf der Zytokine im herzchirurgischen Setting dar?

Die ersten proinflammatorischen Zytokine, deren Plasmaspiegel bereits im OP deutlich ansteigen, sind $IL-1\beta$ und $TNF\alpha$. $IL-8$ und $IL-6$ nehmen später, in der postoperativen Periode, zu und erreichen ihren Höhepunkt zwischen 3 und 24 Stunden (h) nach Ende der EKZ^{1, 2}. In der Herz-Thorax-Chirurgie korreliert die Höhe des Plasmaspiegels von $IL-6$ mit dem Grad des chirurgischen Traumas, während ein Anstieg von $IL-8$ spezifisch für herzchirurgische Eingriffe zu sein scheint.³

Wie oben bereits ausgeführt sind herzchirurgische OP's mit der Liberation von proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen und der Aktivierung des Komplementsystems, des Endothels und des inerten und adaptiven Immunsystems verbunden.¹ Die im wesentlichen verantwortlichen Zytokine werden nachfolgend kurz vorgestellt.

$IL-6$ ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches nach Stimulation durch Komplement, $IL-1\beta$ und $TNF\alpha$ freigesetzt wird.²³ Theoretisch können alle kernhaltigen Zellen dieses Zytokin synthetisieren, im Wesentlichen sind es aber Monozyten/ Makrophagen, Lymphozyten und Endothelzellen.⁴¹ $IL-6$ fördert die Proliferation von B-

Lymphozyten und erhöht damit die Immunglobulinsynthese und Sekretion, verstärkt die T-Lymphozytenproliferation mit vermehrter Differenzierung zu zytotoxischen-T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), verzögert die Apoptose von neutrophilen Granulozyten und verlängert damit ihren Einfluss auf den Inflamationsverlauf. Es zeigt einen späteren Plasmaanstieg als $\text{TNF}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$ und hat eine Halbwertszeit (HWZ) von 4-48 h.²³ Neuere Daten deuten darauf hin, dass IL6 auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweist. Es trägt zur Dämpfung der Aktivität von $\text{TNF}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$ bei und fördert die Freisetzung der Rezeptorantagonisten sTNF-RA und IL-1-RA .¹⁸

Ein hoher Stellenwert des IL-6 -Spiegels bei der Beurteilung des Outcomes von Patienten mit Sepsis wurde in diversen Studien belegt,^{23,41, 56} ebenso bestätigen viele vorliegenden Daten, dass der IL-6 -Spiegel an den ersten drei postoperativen Tagen mit Klemmzeit der Aorta und der Bypasszeit korrelieren.^{18, 41, 56}

IL-8 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches nach Stimulation durch IL-1 , $\text{TNF}\alpha$ und Hypoxie, von allen kernhaltigen Zellen gebildet werden kann, im Wesentlichen aber durch Endothel, Monozyten/Makrophagen, Leukozyten und Fibroblasten.^{23, 56} IL-8 hat chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten (Chemoattraktant) und gilt als potenter Aktivator dieser Zellspezies.^{18, 23} Zusammen mit $\text{TNF}\alpha$, IL-1 und IL-6 fördert es die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, stimuliert zusammen mit PECAM die Migration von neutrophilen Granulozyten durch das Endothel ins Gewebe/Interstitium und steuert damit den Gewebeschaden durch Proteasen und Radikale. Wie IL-6 verzögert auch IL-8 die Apoptose von neutrophilen Granulozyten.^{23,}

⁴¹ Der postoperative Plasma-Spitzenpiegel wird nach 4-24 h erreicht^{1, 2}, wobei die Höhe des IL-8 Plasmaspiegels mit der Höhe des Leukozyten-spiegels korreliert. Am

ersten postoperativen Tag korrelieren die Il-8-Spiegel mit der Aorten-Klemm- und Bypasszeit.⁵⁶

Carswell et al. berichten 1975 erstmals über eine tumorzerstörende Wirkung des Serums von Ratten, Mäusen und Kaninchen, welche zuvor mit Mykobakterium bovis infiziert wurden. Nach dieser Wirkung wurde die 1985 erstmals charakterisierte Substanz als TNF α bezeichnet.²⁵ Nach akuter Verletzung oder im Rahmen von Infektionen zählt TNF α zu den stärksten proinflammatorischen Mediatoren mit frühester Expression und Freisetzung.^{18, 23} Zu den wesentlichen Zellen die TNF α synthetisieren können gehören Monozyten/ Makrophagen und Lymphozyten, wobei alle kernhaltigen Zellen zur Synthese befähigt wären. Mit nur 20 Minuten (min) hat TNF α eine kurze HWZ, bewirkt aber dennoch eine Modifikation von Metabolismus und Hämodynamik. Es gilt als ein zentraler Aktivator zahlreicher Kaskaden im Inflamationsverlauf.¹⁸ Es beeinträchtigt die kontraktile Funktion von Myozyten über einen durch Sphingosin vermittelten Mechanismus, welcher die Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beeinträchtigt. Es erhöht die Gefäßpermeabilität, was u.a. auch eine Oxygenierungsstörung fördert. Durch Ablagerungen von Fibrin und Vasokonstriktion reduziert es die glomeruläre Filtrationsrate.²¹ Endotoxin fördert die TNF α -Synthese.²⁵ Bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen ist es im Blut nicht nachweisbar. TNF α fördert die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen.²³

Il-10 ist das wichtigste antiinflammatorische Zytokin zur Begrenzung lokaler und/oder systemischer Entzündungsreaktionen. Die Induktion erfolgt durch TNF α , Endotoxin, Viren, die Synthese erfolgt im Wesentlichen durch Monozyten/Makrophagen und CD4⁺-T-Helfer-Zellen, B-Lymphozyten. Es inaktiviert TNF α durch systemische Freisetzung von sTNF-RA und induziert die Freisetzung von Il-1-RA.^{18, 23} Il-10 erhöht den Abbau von Messenger-Ribonukleinsäure (mRNS) der proinflammatorischen

Zytokine und verhindert die Aktivierung von „nuclear-factor-kappa-light-chain-enhancer-of-activated-B-cell (NF- κ B) was konsekutiv zu Reduktion der Synthese von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen führt.^{21, 47}

Im Verlauf der letzten Jahre wurde versucht das Outcome der Patienten zu verbessern, indem auf verschiedenen Weisen eine Modulation, Modifikation bzw. Reduktion des Inflamationsprozesses zu erreichen versucht wurde.

Vor dem Hintergrund der Vermutung, die postoperative Inflamationsreaktion durch Vermeidung der EKZ an HLM modifizieren zu können, lag es nahe, ein operatives Verfahren zu etablieren, welches diesen Vorgaben entsprach.

Mit dem OPCAB-Verfahren hat sich ein entsprechendes operatives Procedere durchgesetzt. Die Datenlage hierzu ist nicht eindeutig, da es Studien gibt welche einen Vorteil von OPCAB verdeutlichen^{28, 59}, während andere Daten keinen Vorteil darstellen konnten.^{3, 27, 30, 44} Neue Ansätze propagieren Eingriffe in minimal-invasiver Technik, bzw. unter Vermeidung der HLM, als interventionelles Verfahren beim Herzklappenersatz (u.a. TAVI=Transkatheter-Aortenklappen-Implantation).⁴⁹

Eine weitere Option wurde in der Modifikation der Systeme der HLM gesehen.

Die Auswertung von Daten, welche Membran-Oxygenatoren mit „Bubble“-Oxygenatoren verglichen haben, konnten keinen klaren Vorteil eines Systems bezüglich Reduktion der Inflammation detektieren. Pulsatiler Blutfluss gegenüber laminarem Fluss an HLM war mit reduzierter Endotoxinämie aus dem Darm und niedrigeren Zytokin-Konzentrationen assoziiert.¹ HLM-Systeme mit minimiertem extrakorporalen Kreislauf wurden mit normalen Systemen und OPCAB-Verfahren verglichen, konnten aber keinen signifikanten Vorteil bezüglich Inflammation, Hämodynamik, Morbidität und Mortalität aufzeigen.³² Es existieren diverse Studien, welche sich mit der Frage befassen haben, ob sich der Inflamationsprozess mit Steroiden Outcome-Relevant modifizieren lässt. Daten zu Methylprednisolon zeigen keinen signifikanten Einfluss auf

Morbidität und Mortalität bei EKZ mit HLM. Daten zu Dexamethason (1mg/kg (Milligramm/Kilogramm) (DECT-Studie) zeigen ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf Morbidität und Mortalität, lassen aber vermuten, dass Hochrisikopatienten von der Immunmodulation profitieren könnten. Andere Studien konnten den DECT-Vorteil nicht bestätigen.²⁰

Es fanden auch Versuche mit dem Ziel statt, einzelne Mediatoren durch applizierbare Antagonisten zu reduzieren. Studien mit Antagonisten von $\text{TNF}\alpha$ und IL-1 an Sepsispatienten konnten keinen Vorteil aufzeigen.⁴⁶

Die modifizierte Ultrafiltration (MUF) am Ende der EKZ konnte eine signifikante Reduktion von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen nach OP in Hypothermie aufzeigen, verfehlte aber den Nachweis der Outcome-Relevanz. Die MUF zeigt im neonatalen Setting eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches und eine reduzierte Blutungsneigung.⁴⁰ Ältere Studien zeigen, dass Inflammediatoren durch Hämodilution aus dem Kreislauf reduziert werden können. Dieses Verfahren konnte aber keinen signifikanten Vorteil erzielen, da die Absorptionskapazität von Hohlfaserdialysatoren deutlich begrenzt ist.⁴⁶

Zu den klinischen Auswirkungen der kurz dargestellten Ätiopathogenese der Inflammation nach EKZ mit HLM zählen Gerinnungsstörungen, die myokardiale Dysfunktion, postoperative Arrhythmien, der Schlaganfall, das Lungen- und Nierenversagen, neu aufgetretene neurokognitive und hepatische Funktionsstörungen. Mit dem durch die Inflammation getriggerten Morbiditätsprozess kommt es u.a. zur Affektion der myokardialen Funktion. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte der negative Einfluss proinflammatorischer Zytokine auf die linksventrikuläre myokardiale Funktion bereits nachgewiesen werden, auf zellulärer Ebene begründet in einer Verkürzung des Aktionspotentials, einer reduzierten Kalziumamplitude und einem Kalziumabfall, was auf inflammationsbedingte Störungen im endoplasmatischen

Retikulum hinweist. Generell betrachtete wirken Zytokine negativ inotrop, wobei ein biphasisches Wirkprofil zu beachten ist. Ein unmittelbarer Effekt, welcher sich innerhalb von Minuten nach Synthese und Liberation etabliert, muss nicht zwangsläufig kardiodepressiv sein, sondern kann auch einen positiven Effekt auf die Herzfunktion ausüben. Dieser positive Einfluss, welcher sich innerhalb von 5-15 min nach Freisetzung ausbildet und nur einen kurzzeitigen Effekt zeigt, ist charakterisiert durch einen positiv inotropen und positiv lusitropen Effekt, wobei die schnelle Anschlagszeit einen direkten Einfluss auf die Myokardiozyten impliziert.¹⁶

Der verzögerte Effekt der Zytokine auf die myokardiale Kontraktilität ist grundsätzlich negativ inotrop geprägt, was sich auch durch die Bildung von durch Zytokinen getriggerten, sekundären Mediatoren erklären bzw. begründen lässt.

Ebenso wichtig, jedoch über das Zeitfenster der Krankenhausaufenthaltsdauer hinaus, spielt die Inflammation eine wesentliche Rolle in der Entwicklung einer neurokognitiven Funktionsstörung. Neurologische Morbidität in Form von Reduktion kognitiver Funktionen, Delirium, und Schlaganfall stellen, trotz verbesserter Mortalität, wesentliche Komplikationen bei Patienten dar, welche sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen und führen aufgrund der funktionellen Beeinträchtigung des Patienten nicht nur zu tiefgreifenden negativen Auswirkungen für den Patienten und die Familienangehörigen, sondern erhöhen auch die volkswirtschaftlichen Kosten für die medizinische Versorgung im weiteren Verlauf. Trotz Verbesserung der Gesamtergebnisse nach kardiochirurgischen Eingriffen hat sich der Anteil der Patienten, welche an neurokognitiven Funktionsstörungen leiden, im Laufe der Jahre nicht positiv verändert.⁵² Insbesondere ältere Patienten sind postoperativ von Störungen der Gedächtnisfunktion und anderen kognitiven Einschränkungen betroffen. Einer Studie zufolge bestand drei Monate nach der OP bei etwa 12 % der über 60-Jährigen eine postoperative kognitive Dysfunktion (POCD).⁵³ Bei der POCD handelt es sich um eine

neuaufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff, welche sich zumeist innerhalb von sieben Tagen nach OP ausbildet und vollständig reversibel ist. Das Delirium bildet ein weiteres postoperatives Funktionsdefizit bei Patienten, welche herzchirurgisch versorgt wurden. Unter Delirium versteht man u.a. eine Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, Wahrnehmungsstörungen (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung) und psychomotorische Störungen. Erstmals beschrieben im Rahmen postoperativer, herzchirurgischer Morbidität, wurde es vor über 40 Jahren. Die Inzidenz des Deliriums nach kardiochirurgischen Eingriffen wird von Studie zu Studie sehr unterschiedlich angegeben und schwankt, in Abhängigkeit von den verwendeten Testbatterien, zwischen 2-73%. Das Delirium kann sich, obwohl es im Allgemeinen als eine kurz anhaltende Störung der Kognition betrachtet wird, längerfristige Auswirkungen haben, welche sich, bedingt durch kognitive Defizite, dem Verlust der Unabhängigkeit und funktionellem Verfall, in gesteigerten Gesundheitskosten und erhöhter Sterblichkeit für bis zu zwei Jahre darstellen.

Eine Studie konnte Risikofaktoren für das Auftreten eines Deliriums definieren, wobei u.a. Veränderungen im präoperativen MMSE (mini-mental-state-examination) und der geriatrischen Depressionsskala (geriatric depression scale) benannt wurden.⁵⁴

Die Zunahme umfangreicher Eingriffe bei älteren Patienten unterstreicht die Bedeutung der kognitiven Funktionsstörungen bei der perioperativen Versorgung.

Unsere Studie stellt die Hypothese auf, dass mit Modifizierung des Inflammationsprozesses durch Reduktion der Zytokine, der postoperative Verlauf des Patienten positiv beeinflusst werden kann.

Für die Reduktion der Zytokinlast wurde ein Filter der Firma CytoSorbens Europe, GmbH, Berlin, Deutschland, verwendet, der CytoSorb™-Filter. Bei diesem Filter handelt es sich um ein für die Klinik zugelassenes Medizinprodukt, welches bei Vollblutperfusion die Zytokinlast konzentrationsabhängig reduziert. Die

Hämoabsorption durch den CytoSorb™-Filter, bei dem pro- und anti-inflammatorische Zytokine konzentrationsabhängig aus dem Plasma entfernt werden, konnte in tierexperimentellen Studien^{5,12,19,34} und klinischen Studien bei Patienten mit Sepsis/septischem Schock^{6,7,11,13,43,46,50,51}, auch in Kombination mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)⁸, bereits vielfach erfolgreich angewendet werden. In einer ersten randomisierten Studie an elektiven Patienten zur herzchirurgischen Versorgung, mit einer erwarteten Bypass-Zeit von mindestens 120 min, zeigte die Verwendung des CytoSorb™-Filters während HLM keinen signifikanten Vorteil gegenüber Patienten aus der Kontrollgruppe, welche ohne Hämoabsorption behandelt wurden.⁹

Ziel dieser Untersuchung war es zu überprüfen, ob durch Hämoabsorption und konsekutiver Reduktion der Zytokinplasmaspiegel eine positive Beeinflussung der Inflammationsreaktion und der Hämodynamik etablieren lässt.

Diese randomisierte, kontrollierte, Single-Center-Studie untersuchte den Verlauf von proinflammatorischen Zytokinen als primären Endpunkt und kardiovaskuläre Funktionsparameter als sekundären Endpunkt bei Patienten, welche sich einer elektiven herzchirurgischen OP mit HLM und CytoSorb™-Filter und einer Kontrollgruppe (KG) ohne Hämoabsorption, unterziehen musste.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Studienpopulation und Randomisierung

Diese Studie wurde als eine randomisierte, kontrollierte Single-Center-Studie durchgeführt. Eine Anmeldung bei Clinical-Trials ist erfolgt, die Registrierungsnummer lautet. NCT02297334. Ein Abruf des Eintrags ist unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02297334> möglich.

Nach der Genehmigung dieser klinischen Studie durch die Ethikkommission der Stadt Hamburg (Ethikkommission Hamburg Medical Board, Protokollnummer PV4420, Genehmigungsdatum 08.07.2013) wurde die Rekrutierung einer Studienpopulation durchgeführt. Als Studienkandidaten wurden Patienten in Betracht gezogen, bei welchen ein herzchirurgischer Eingriff mit erwarteter HLM-Zeit von mindestens 120 min geplant werden konnte.

Aufgrund von Studienausschlüssen, bedingt durch Verletzung des Studienprotokolls, wurden im Verlauf 43 Patienten für die Teilnahme an der Studie gewonnen. Eine schriftliche Einwilligung wurde am Nachmittag des Vortags eingeholt. Am Morgen des OP-Tags erfolgte die randomisierte Zuordnung zu einer Gruppe. Verschlossene Briefumschläge mit einer klaren Zuordnung zur Studiengruppe (SG) oder zur KG wurden bereitgelegt und jeweils ein Briefumschlag wurde pro Patient gezogen. Ein zurücklegen des Briefumschlags war untersagt. Die Patienten wurden über Ihre Gruppenzuordnung am OP-Tag nicht informiert, konnten diese Information jedoch am Ende Ihres Beobachtungszeitraums abrufen.

Ausschlusskriterien für die Studie waren ein Alter von weniger als 18 Jahren, ein Body-Mass-Index (BMI) von weniger als 18 kg/m^2 , Schwangerschaft, Vorhofflimmern (VHF), Einsatz immunsuppressiver Medikamente, Leukopenie, Notfalleingriff, Re-Thorakotomie, Serum-Kreatinin von mehr als $2 \text{ mg/Deziliter (dl)}$,

Transplantationschirurgie, Verweigerung der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme, fehlende Einwilligungsfähigkeit.

Die Rekrutierung für diese Studie begann im September 2013 und endete im Juni 2015.

Der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde anhand der anamnestischen Daten für jeden Patienten ermittelt und dokumentiert. Bei diesem Score handelt es sich um ein Modell zur Berechnung des perioperativen Mortalitätsrisikos in der Herzchirurgie. Vorerkrankungen und die geplante OP werden in die Berechnung einbezogen und mittels einer logistischen Regressionsanalyse ausgewertet.¹⁰ Der EuroSCORE II, welcher im Oktober 2011 überarbeitet wurde, reduziert die Überschätzung des kalkulierten Risikos durch den ursprünglichen EuroSCORE I.⁴⁵

Mit der Einholung der Einwilligung wurde parallel ein Mini-Mental-Test (mini-mental-state-examination-test) und ein geriatrischer Depressionstest (geriatric-depression-scale) durchgeführt und 24h nach Ende der EKZ wiederholt. Der Mini-Mental-Test, ein Assessmentinstrument, welches 1975 von Folstein et al. entwickelt wurde, dient insbesondere bei Erstbeurteilung eines Patienten der Feststellung aber auch der Verlaufskontrolle kognitiver Defizite. Durchgeführt wird der Test als Interview und überprüft die zeitliche und räumliche Orientierung, Merkfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, die Fähigkeit zu Lesen, zu Schreiben, zu Zeichnen und zu Rechnen. (Abbildung 1)

Bei der geriatrischen Depressionsskala handelt es sich um ein Screening-Verfahren, welches in 1980igern von Yesavage entwickelt wurde, um bei Patienten Hinweise auf residente Altersdepression bzw. depressive Tendenzen aufzuzeigen. (Abbildung 2)

Mini-Mental Status-Test (MMST)

Name und Vorname des Patienten

Datum

1. Orientierung

- In welchem Jahr leben wir? ☐
- Welche Jahreszeit ist jetzt? ☐
- Welches Datum haben wir heute? ☐
- Welchen Monat haben wir? ☐
- In welchem Bundesland sind wir hier? ☐
- In welchem Land? ☐
- In welcher Ortschaft? ☐
- Wo sind wir (in welcher Praxis / Altenheim)? ☐
- Auf welchen Stockwerk? ☐

2. Merkfähigkeit

Fragen Sie den Patienten, ob Sie sein Gedächtnis prüfen dürfen. Nennen Sie dann drei verschiedenartige Dinge klar und langsam (ca. 1 pro sec) "Zitrone, Schlüssel, Ball". Nachdem Sie alle drei Worte ausgesprochen haben, soll der Patient sie wiederholen. Die erste Wiederholung bestimmt die Wertung (vergeben Sie für jedes wiederholte Wort einen Punkt), doch wiederholen Sie den Versuch, bis der Patient alle drei Wörter nachsprechen kann. Maximal gibt es 5 Versuche. Wenn ein Patient nicht alle drei Wörter lernt, kann das Erinnern nicht sinnvoll geprüft werden.

Punkte 0-3 ☐

3. Aufmerksamkeit und Rechnen

Bitten Sie den Patienten, bei 100 beginnend in 7er Schritten rückwärts zu zählen. Halten Sie nach 5 Subtraktionen (93, 86, 79, 72, 65) an und zählen Sie die in der richtigen Reihenfolge gegebenen Antworten. Bitten Sie daraufhin das Wort "Preis" rückwärts zu buchstabieren. Die Wertung entspricht der Anzahl von Buchstaben in der richtigen Reihenfolge (z.B. SIERP=5, SIREP=3). Die höhere der beiden Wertungen wird gezählt.

Punkte 0-5 ☐

4. Erinnern

Fragen Sie den Patienten, ob er die Wörter noch weiß, die er vorhin auswendig lernen sollte. Geben Sie einen Punkt für jedes richtige Wort.

Punkte 0-3 ☐

5. Benennen

Zeigen Sie dem Patienten eine Armbanduhr und fragen Sie ihn was das ist. Wiederholen Sie die Aufgabe mit einem Bleistift. Geben Sie einen Punkt für jeden erfüllten Aufgabenteil.

Punkte 0-3 ☐

6. Wiederholen

Bitten Sie den Patienten, den Ausdruck "Kein Wenn und Aber" nachzusprechen. Nur ein Versuch ist erlaubt.

Punkte 0-1 ☐

7. Dreiteiliger Befehl

Lassen Sie den Patienten den folgenden Befehl ausführen. "Nehmen Sie ein Blatt in die Hand, falten Sie es in der Mitte und legen Sie es auf den Boden." Geben Sie einen richtigen Punkt für jeden richtig ausgeführten Befehl.

Punkte 0-3 ☐

8. Reagieren

Schreiben Sie auf ein weißes Blatt in grossen Buchstaben: "Schließen Sie die Augen". Der Patient soll den Text lesen und ausführen. Geben Sie einen Punkt, wenn der Patient die Augen schließt.

Punkte 0-1 ☐

9. Schreiben

Geben Sie dem Patienten ein weißes Blatt, auf dem er für Sie einen Satz schreiben soll. Diktieren Sie den Satz nicht, er soll spontan geschrieben werden. Der Satz muß ein Subjekt und ein Verb enthalten und einen Sinn ergeben. Konkrete Grammatik und Interpunktion werden nicht verlangt.

Punkte 0-1 ☐

10. Abzeichnen

Zeichnen Sie auf ein weißes Blatt zwei sich überschneidende Fünfecke und bitten Sie den Patienten, die Figur genau abzuzeichnen. Alle 10 Ecken müssen vorhanden sein und 2 müssen sich überschneiden, um als ein Punkt zu zählen. Zittern und Verdrehen der Figur sind nicht wesentlich.



Punkte 0-1 ☐

Summe der Punkte

Abbildung 1

Mini-Mental-Test, psychometrisches Testverfahren nach Folstein (Quelle: <http://www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de/media/formulare/Mini-Mental-Status-Test.pdf>): Die Auswertung erfolgt durch einfache Summation der Einzelpunkte. Die Bewertung ergibt sich aus dem erreichten Gesamtpunktwert. 30-27 Gesamtpunkte zeigen eine normale kognitive Funktion an. 26-18 Punkte implizieren eine leichte, 17-10 Punkte eine mittelschwere und ≤ 9 eine schwere kognitive Dysfunktion.

Geriatrische Depressionasskala – Kurzfassung

	Ja	Nein
1. Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden	☐	☐
2. Haben Sie viele von Ihren Tätigkeiten und Interessen aufgegeben?	☐	☐
3. Haben Sie das Gefühl Ihr Leben sei leer?	☐	☐
4. Ist Ihnen oft langweilig?	☐	☐
5. Sind Sie meist guter Laune?	☐	☐
6. Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlechtes zustoßen wird?	☐	☐
7. Sind Sie meistens zufrieden?	☐	☐
8. Fühlen Sie sich oft hilflos?	☐	☐
9. Sind Sie lieber zuhause, statt auszugehen und etwas zu unternehmen?	☐	☐
10. Glauben Sie, dass Sie mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten haben als andere Menschen?	☐	☐
11. Finden Sie es wunderbar, jetzt zu leben?	☐	☐
12. Fühlen Sie sich so wie Sie jetzt sind eher wertlos?	☐	☐
13. Fühlen Sie sich energiegeladen?	☐	☐
14. Finden Sie, Ihre Lage sein hoffnungslos?	☐	☐
15. Glauben Sie, die meisten anderen Menschen haben es besser als Sie?	☐	☐

Summe Nein-Antworten _____

Abbildung 2

Modifizierte Geriatrische Depressionsskala nach Yesavage et al. (Quelle: www.kcgeriatrie.de): Die Auswertung erfolgt durch Auszählung der einfachen „Ja“ und „Nein“-Antworten. Die Bewertung ergibt sich aus der Summation der abgegebenen Nein-Antworten. 0-5 Punkte zeigen eine normale psychische Funktion an. 5-10 Punkte implizieren eine leichte und mäßige Depression, während 11-15 angegebene Nein-Antworten Zeichen für eine schwere Depression anzeigen.

2.2 Anästhesie und hämodynamisches Management

2.2.1 Prämedikation

Gemäß der institutionellen Vorgabe, erhielten alle Studienteilnehmer am Vorabend 30mg des Benzodiazepins Flurazepam und am Morgen des Operationstags, vor Verlegung in den Operationstrakt, 7,5mg des Benzodiazepins Midazolam, jeweils oral mit einem Schluck Wasser.

2.2.2 Narkosevorbereitung

Nach Übernahme des Patienten in den Anästhesieeinleitungsbereich, wurde die Patientenidentität, die Nüchternheit und der geplante Eingriff abgefragt und überprüft. Weiterhin wurde nochmals die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie verifiziert. Kein Patient hat am Operationstag seine Einwilligung zur Studienteilnahme revidiert. Ein Standard-Monitoring, in Form eines 5-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG), einer nicht invasiven Blutdruckmessung (NIBD) und einer plethysmographischen Pulsoxymetrie, wurde von einer Fachpflegekraft angelegt. Sofer noch nicht vorhanden, wurde nach regelrechter Hautdesinfektion ein venöser Zugang etabliert und die Applikation einer kristalloiden Infusionslösung (Sterofundin® Iso, B.Braun, Melsungen, Deutschland) begonnen. Nach sachgerechter Lagerung, Hautdesinfektion und Lokalanästhesie mit Lidocain 1%, wurde in die rechte Arteria radialis ein Zugang zur invasiven, blutigen Blutdruckmessung eingelegt und die Messung, nach Nullpunkt-Abgleich, gestartet.

2.2.3 Narkoseeinleitung

Nach suffizienter Präoxygenierung durch Applikation von 100% Sauerstoff über eine dicht anliegende Gesichtsmaske und erreichtem endtidalem Sauerstoff von mindestens 80%, wurde die intravenöse Narkoseeinleitung mit 0,7Mikrogramm (μg)/kg/ideal-body-

weight (IBW)) Sufentanil, 1mg/kg IBW-Propofol und 0,1mg/kg IBW-Pancuronium induziert. Bis zum Erreichen der Anschlagzeit des Muskelrelaxanz wurden alle Patienten via Gesichtsmaske manuell beatmet, wobei zur Vermeidung einer Sauerstoffinsufflation in den Magen, der Beatmungsdruck nicht über 20 mbar gesteigert wurde. Zur Verbesserung der Maskenbeatmung konnten oropharyngeale Tuben eingesetzt werden. Kein Patient zeigte eine schwierige Maskenbeatmung. Nach Erreichen der Anschlagzeit des Muskelrelaxanz wurden alle Patienten mit einem Mallinckrodt-Tubus oral intubiert (Frauen 32 Charrière (Ch) 7,5 Millimeter (mm) Innendurchmesser, Männer 34 Ch, 8,0 mm Innendurchmesser) und im weiteren Verlauf mechanisch, mit einer Kombination aus druck- und volumenkontrolliertem Beatmungsmodus (Volumen-Auto-Flow®) unter Verwendung eines Zeus-Beatmungsgeräts (Dräger, Lübeck, Deutschland) ventiliert.

Kein Patient zeigte einen schwierigen Atemweg, so dass alle Studienteilnehmer konventionell intubiert werden konnten. Die Beatmungsparameter wurden entsprechend einer lungenprotektiven Beatmung mit einem Tidalvolumen von 7 ml/kg IBW und einem positiven Endexpirationsdruck (PEEP) von mindestens 5 Millibar (mbar) etabliert. Die Sauerstoffkonzentration und die Atemfrequenz wurden so angepasst, dass sowohl Normoxämie und Normokapnie perioperativ aufrechterhalten werden konnten, was durch wiederholte Blutgasanalysen verifiziert wurde. Bei keinem Patienten kam es perioperativ zu Problemen beim Beatmungsmanagement, auch Oxygenierungsstörungen traten nicht auf.

Die Narkose wurde durch das Inhalationsanästhetikum Sevofluran ($C_4H_3F_7O$; 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-(fluormethoxy)propan) mit einer endtidalen Konzentration von 1,3 Volumen-Prozent (Vol%) und der kontinuierlichen, intravenösen Applikation von Sufentanil über einen Perfusor, in einer Konzentration von $0,7\mu\text{g/kg/h}$ aufrechterhalten. Nach Narkoseeinleitung wurde durch kontinuierliche Gabe des Katecholamins

Noradrenalin via Perfusor der arterielle Blutdruck, soweit notwendig, unterstützt, so dass ein arterieller Mitteldruck (MAD) von mindestens 60-70 Millimeter-Quecksilber (mmHg) aufrechterhalten werden konnte. Die Initialdosierung lag bei 0,03 µg/kg/min und wurde mitteldruckadaptiert an die jeweils aktuelle hämodynamische Situation des Patienten angepasst.

2.2.4 Instrumentierung

Unter sterilen Kautelen und unter sonographischer Kontrolle wurde ein 5-French PiCCO-Katheter (PiCCO: Pulscontour Cardiac Output) mit Thermistorspitze (PV2015 L20, Pulsioath; Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) in die linke Arteria femoralis für die transkardiopulmonale Thermodilution (TCPTD) und die arterielle Pulskonturanalyse (PiCCO; Pulsion Medical Systems) eingeführt, mit Naht fixiert und steril verbunden.

Bei der TCPTD wird ein definiertes Volumen (hier 15 ml) eines gekühlten Injektats (NaCl 0,9%) über einen zentralvenösen Katheter appliziert und nach Durchlaufen von rechtem Herz – Lunge – linkem Herz in einer zentralen Arterie (Arteria femoralis) detektiert. Basierend auf der Stewart-Hamilton-Gleichung kann hierrüber sehr präzise das HZV, Vorlastvolumina und das extravaskuläre Lungenwasser bestimmt werden. Bei der arteriellen Pulskonturanalyse wird durch mathematische Ableitung aus der Fläche unter der Pulskurve (area-under-the-curve, AUC) eine online, bzw. „beat-to-beat“ Messung des Herzzeitvolumen durchgeführt. Die Messungen der hämodynamischen Parameter wurde nach Null-Punkt-Abgleich und herstellerkonformer Kalibrierung begonnen.

Anschließend wurde die rechte Vena jugularis interna in Palpations- oder Landmarkentechnik punktiert und ein 7-French 3-Lumen-zentralvenöser Katheter (ZVK) eingeführt und mit Naht fixiert. Bei erschwelter Punktion konnte die Anlage des

ZVK durch sonographische Kontrolle erleichtert werden. Ein steriler Verband wurde erst am Ende der OP angelegt, da u.a. die Regio cervicalis bei der Hautdesinfektion für den Eingriff durch das Team der Kardiochirurgie steril abgewaschen wurde.

Eine mit Gleitmittel präparierte Ultraschallsonde wurde zur perioperativen transösophagealen Echokardiographie eingeführt und ein transurethraler Blasendauerkatheter mit Temperatursonde eingebracht, die Augen mit Vitaminsalbe versorgt und mit hautfreundlichem Pflaster verschlossen.

2.2.5 Operationsphase und HLM mit/ohne Interleukin-Filter

Nach Desinfektion des Operationsbereichs wurde der Thorax durch die Kardiochirurgen eröffnet und die Vena cava als auch die Aorta ascendens mit HLM-Kanülen instrumentiert. Zur Hemmung der Gerinnung erfolgte eine Heparin-Applikationen in Höhe von 300 internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht (300 IE/kg/KG). Mittels Messung der Activated Clotting Time (ACT), drei Minuten nach Heparin-Gabe, wurde der Erfolg der Gerinnungskompromittierung überprüft. Bei der ACT handelt es sich um einen messbaren Gerinnungsparameter, welcher zur Überprüfung des intrinsischen Wegs der sekundären Hämostase patientennah bestimmt werden kann. Hierzu werden 2 ml Patientenblut in eine mit einem Gerinnungsaktivator befüllten Glasküvette befüllt und eine Durchmischung, durch einfaches Schütteln oder beklopfen des Handballens mit der Küvette, sichergestellt. Die Zeitmessung zur Bestimmung der ACT wurde gestartet und die Küvette ins Messgerät eingeführt. Bei Erreichen einer ACT von mindestens 480 Sekunden konnte der extrakorporale Kreislauf initialisiert werden. Die ACT-Kontrollen einschließlich der Nachapplikationen von Heparin bei unterschreiten der Zielvorgabe von 480 Sekunden, erfolgte durch einen Mitarbeiter der Kardiotechnik.

Die im universitären Herzzentrum verwendeten HLM haben einen nicht-pulsatilen Blutfluss, werden mit nicht-heparinbeschichteten Schlauchsystemen und einem Membranoxygenators (LivaNova, Sorin-Group, London) bestückt. Zur Aufrechterhaltung des Blutflusses und der patientenadaptierten Blut- und Sauerstoffversorgung wurde eine Flussrate von 2,5 l/min/m² Körperoberfläche (KÖF) etabliert. Der Herzstillstand wurde durch eine kaliumreiche Blut-Kardioplegie-Lösung eingeleitet und durch Repetition bei Bedarf aufrechterhalten.

Allen Patienten wurden während der Operationsphase an HLM auf eine Körpertemperatur von 32 °C gekühlt. Die Reduktion der Körpertemperatur reduziert den Sauerstoffbedarf der Gewebe und gilt als eine Form der Zellprotektion.

Daten einer Studie belegen, dass eine perioperative, individuell optimierte hämodynamische, Schlagvolumenvarianz (SVV)-gesteuerte Volumentherapie Komplikationen reduzieren und den Aufenthalt auf der Intensivstation nach der OP verkürzen kann.³⁵

Die perioperative Flüssigkeitstherapie dieser Studie erfolgte mit einer kristalloiden Lösung (Sterofundin® Iso, B.Braun, Melsungen, Deutschland) und wurde über die durch PiCCO-Monitoring ermittelte SVV gesteuert, um eine SVV ≤ 10% zu erreichen. Eine SVV >10% impliziert ein Volumendefizit.

Ein MAD von mindestens 60 mmHg wurde mit Noradrenalin aufrechterhalten. Bei abfallendem Hämoglobingehalt unter 8 Gramm (g)/dl wurden, nach Bed-Side-Test und Überprüfung der Blutgruppe, ein kontrolliertes Fremd-Erythrozytenkonzentrat (FEK) durch die Kardiotechnik in die HLM transfundiert. Eine 30-Minütige Kontrolle der Blutgase mittels Blutgasanalyse (BGA) und Überprüfung der ACT, wurden durch den Kardiotechniker durchgeführt.

Vor Ende der EKZ erfolgte die Aufwärmung des Patienten auf mindestens 36,5 °C.

Nach Entwöhnung von der HLM wurde, zur Normalsierung der Gerinnung, die Heparinwirkung durch die Gabe von Protamin in einer Dosierung von 400 IE/kg/KG antagonisiert. Eine ACT von kleiner 125 Sekunden wurde angestrebt.

Für die Entwöhnung von der HLM wurde, zur Unterstützung der Hämodynamik, als Vasopressor Noradrenalin und als Inotropikum Adrenalin verwendet. Ein Cardiac-Index (CI), ermittelt durch PiCCO-Monitoring, von mindestens 2,0 l/m² KÖF wurde angestrebt. Die Flüssigkeitstherapie wurde mit dem Kristalloid Sterofundin ISO Infusionslösung der Firma Braun und die Volumentherapie bei Bedarf mit dem künstlichen Kolloid Voluven 6% der Firma Fresenius Kabi Deutschland SVV-gesteuert durchgeführt. Bei Blutung und klinischem Verdacht auf eine kompromittierte Blutgerinnung wurde eine Point-of-care Gerinnungsanalyse mittels Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) durchgeführt und eine daran adaptierte Substitution von Gerinnungsprodukten durchgeführt. Bei Hämoglobinwerten < 8 g/dl wurden FEK transfundiert.

2.2.6 Postoperative Phase

Nach Ende des operativen Eingriffs wurde der Patient beatmet auf die Intensivstation verlegt und im Tagesverlauf, nach festgelegten institutionellen Kriterien, die Entwöhnung von der Beatmung eingeleitet und der Patient extubiert.

Alle wesentlichen Parameter der Hämodynamik, die OP-Zeit, HLM-Dauer etc. wurden dokumentiert.

2.3 Hämoabsorption

Für die Hämoabsorption am kardiopulmonalen Bypass wurde ein CytoSorb®-Adsorber (Cytosorbents Europe GmbH, Berlin, Deutschland) in einen parallelen Arm des extrakorporalen Kreislaufs installiert. (Abbildung 5.)

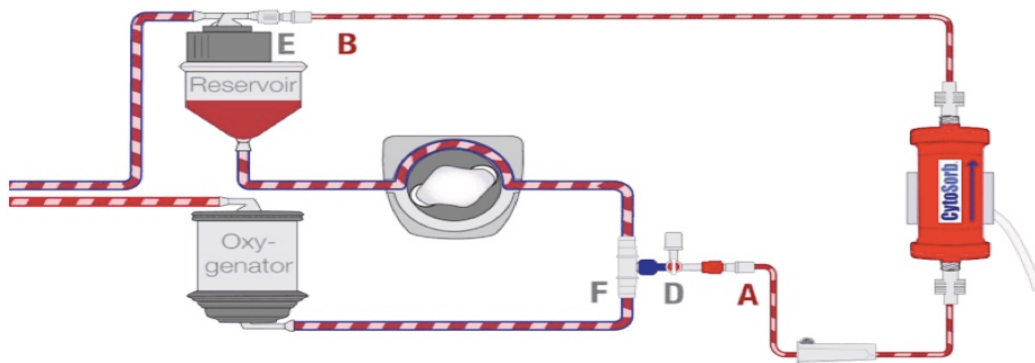


Abbildung 5. Quelle: <http://cytosorb-therapie.de/der-adsorber/aufbau/>
Schematische Darstellung einer Herz-Lungen-Maschine mit in einem Seitenarm eingebrachten CytoSorb™-Filter

Bei diesem Filter handelt es sich um ein für die Klinik zugelassenes Medizinprodukt, welches bei Vollblutperfusion die Zytokinlast konzentrationsabhängig reduziert.

(Abbildung 4.)



Abbildung 4.

Der CytoSorb™-Adsorber ist ein zugelassenes Medizinprodukt der Klasse 2b. Durch verbesserte Bio- und Hämkompatibilität, große Oberflächeneigenschaften mit guten Bindungskapazitäten und größenselektiven Filtereigenschaften entfernt der Adsorber effektiv Zytokine größenselektiv und konzentrationsabhängig aus dem Patientenblut. Ein wesentliches Sicherheitsmerkmal ist, dass niedrige und damit physiologische Plasmakonzentrationen von Zytokinen nicht beeinflusst werden. Der Filter ist Gamma-Sterilisiert und ist drei Jahre lagerungsfähig

Die 300 ml Filter-Kartusche enthält biokompatible poröse Polymer-Perlen mit einer Gesamtoberfläche von 45000 m², was einer Fläche von ca. vier Fußballfeldern entspricht. Im Temperaturbereich von 1-40 Grad Celsius werde durch hydrophobe/ lipophile Wechselwirkung Moleküle mit einer Größe von 10-55 KDa im Inneren der

Polymerperlen gebunden, größere Moleküle umlaufen die Perlen, kleinere Moleküle durchwandern diese und werden retransfundierte. (Abbildung 3)

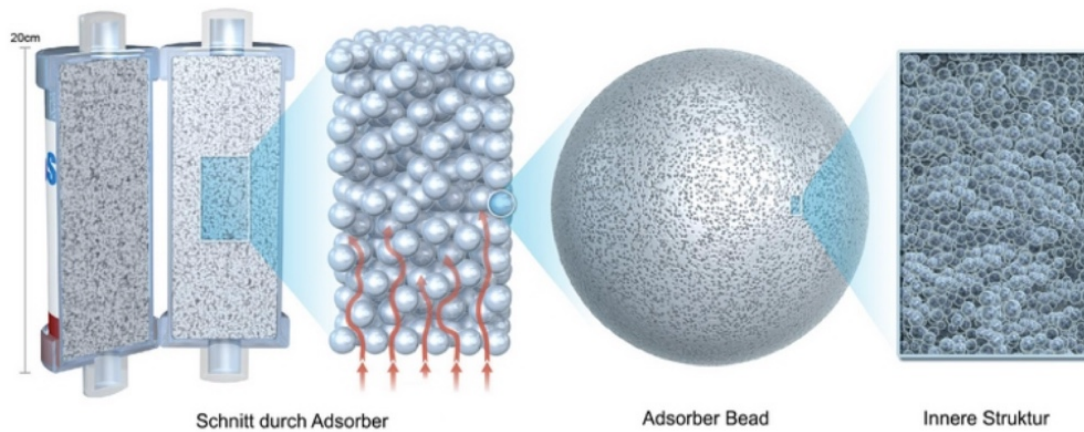


Abbildung 3. Quelle: <http://cytosorb-therapie.de/der-adsorber/>

Eingebracht werden kann der Filter in einen Nebenschleife der HLM und wird nach Priming mit 120 ml, während des HLM-Einsatzes mit 150-500 ml/min Vollblut perfundiert.⁴⁹ Im Tiermodell wurde Blutflussrate von 0,2-1,2 ml/kg/min, was Flussraten von 30-180 ml/min entspricht, verwendet und zeigen, obwohl unter den vom Hersteller empfohlenen optimalen Flussraten, eine effektive Entfernung von Mediatoren.⁵ In dieser Studie wurde ein kontinuierlicher Fluss von 300 ml Vollblut pro Minute über eine separate Rollpumpe gewährleistet.

Die Sicherheit des Filters wurde in diversen Studien und Untersuchungen getestet. Als Vorarbeit für die geplante prospektive Datenerhebung wurde die II-Filtration an einer nicht mit einem Patienten verbundenen HLM durchgeführt. Diese war mit humanem Blut aus nicht mehr zu verwendenden Blutprodukten gefüllt, um einen der tatsächlichen klinischen Praxis entsprechenden Versuchsaufbau zu gewährleisten. In diesem Versuchsaufbau konnten gezeigt werden, dass das zur Inhibition der Gerinnung

eingesetzte Heparin durch den Filter nicht adsorbiert wird und es zu keiner filterbedingten Fehlfunktion der HLM kommt.

Wie in Tabelle I gezeigt, wurde zu drei Messzeitpunkten klinisch gebräuchliche Gerinnungsparameter wie die ACT, die partielle Thromboplastinzeit (PTT), die Heparinkonzentration und die Thrombozytenkonzentration bestimmt. Es zeigte sich weder im Versuchsaufbau mit II-Filtration, noch ohne II-Filtration ein klinisch relevanter Einfluss des Verfahrens auf die Gerinnungshemmung mit Heparin. Der Verlauf der Gerinnungsparameter war in beiden Versuchsansätzen zu den Messzeitpunkten 0 (Beginn der EKZ), 1 und 2 (eine bzw. zwei Stunden nach Beginn der EKZ) vergleichbar.

	Mit CytoSorb-Filter	Ohne CytoSorb-Filter
ACT 0	>1500 sek	1174 sek
ACT 1	295 sek	1354 sek
ACT 2	295 sek	>1500 sek
Thrombozyten 0	106 Mrd./l	52 Mrd./l
Thrombozyten 2	106 Mrd./l	66 Mrd./l
PTT 0	>160 sek	>160 sek
PTT 1	>160 sek	>160 sek
PTT2	>160 sek	>160 sek
Heparin 0	1,4 U/ml	1,86 U/ml
Heparin 1	0,84 U/ml	1,88 U/ml
Heparin 2	0,82 U/ml	1,21 U/ml

Tabelle I: Dargestellt sind der Verlauf der Parameter Activated Clotting Time (ACT), Thrombozyten, partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Heparin zu den Messzeitpunkten 0 – 2; sek (Sekunden), Mrd./l (Milliarden/Liter), U/ml (Units/Milliliter)

Auch haben ältere Studien zeigen können, dass es zu keiner Eliminierung physiologischer Blutbestandteile durch den CytoSorb-Filter kommt.^{7,9,11}

2.4 Primärer Endpunkt: Messungen plasmatischer Zytokin- und Procalcitoninspiegel

Blutproben zur Messung des Zytokinspiegels konnten zu vier Messpunkten aus dem arteriellen Zugang gewonnen werden: vor (M1) und am Ende (M2) der EKZ und 6h (M3) und 24h nach EKZ (M4).



Das Serum zur Bestimmung von $\text{TNF}\alpha$ und Il-8 wurde durch Zentrifugation von Vollblut gewonnen (10 min bei 5000 rounds per minute (rpm)) und unmittelbar nach der Separation, bis zur Messung, bei -80°C eingefroren. Il-8 und $\text{TNF}\alpha$ wurden mit Hilfe eines Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) analysiert (ThermoFisher Scientific, Waltham, USA (TNF Alpha Human ELISA KIT, Ultrasensitive, KHC3013, Sensitivity $<0,09$ Piccogramm (pg)/ml), (IL 8 Human ELISA Kit, KAC 1301, Sensitivity $0,7$ pg/ml)). Die Serumkonzentration wurde mit einem Multiplatten-Spektrophotometer (MultiSkanSpectrum, Version V1.2, ThermoFisher Scientific, Waltham, USA) bestimmt. Il-6 und Procalcitonin (PCT) wurden vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf quantifiziert.

2.5 Sekundäre Endpunkte: Hämodynamische Messungen (CI, ELWI, GEDI, SVRI), MMSE, GDS

Pulskontur- und thermodilutionsbasierte Parameter wurden nach Induktion der Anästhesie bis 6h nach EKZ bestimmt und aufgezeichnet. Die Rekalibrierung des PiCCO-Systems wurde zu den Zeitpunkten M1, M2 und M3 durchgeführt. Die von der Thermodilution abgeleiteten CI, extravaskuläres Lungenwasser (ELWI), globales diastolisches Endvolumen (GEDI) und systemischer Gefäßwiderstand (SVRI) wurden

auf die Körperoberfläche (BSA) indexiert. Darüber hinaus wurde der Flüssigkeits- und Katecholaminbedarf während der gesamten Studie dokumentiert.

Der MMSE und die GDS wurden am Nachmittag vor dem Eingriff durchgeführt und 24h nach Ende der EKZ wiederholt. Die Ergebnisse wurden dokumentiert.

2.6 Statistische Auswertung

Die Studie ist prospektiv und randomisiert angelegt. Bei einem erwarteten Unterschied zwischen der SG und der KG in Bezug auf die Interleukinkonzentration von 25%, einem α -Fehler von 0,05 und einer Power von 0,9, ergab die Fallzahlschätzung, dass 36 Patienten eingeschlossen werden müssen. Um die nötige Fallzahl sicher zu erreichen, wurden 20 Patienten je Gruppe eingeschlossen.

Die Probeneigenschaften werden, je nach Notwendigkeit entweder als absolute und relative Häufigkeiten oder als mittlere $\pm$ Standardabweichung angegeben.

Alle Ergebnisparameter wurden separat analysiert; falls erforderlich, wurden die Parameter durch Berechnung der logarithmierten Werte transformiert, um die erforderlichen Modellannahmen zu erfüllen. Lineare Mischmodelle wurden verwendet, um den Effekt der Hämoabsorption im Vergleich zur Kontrolle auf Veränderungen von der Baseline zu den Follow-Up-Zeitpunkten (FU's) zu analysieren. Zusätzlich wurde der Interaktionszeitraum zwischen den Gruppen und den FU's einbezogen, um potentiell unterschiedliche Zeittrends abschätzen zu können. Im Falle einer nicht signifikanten Interaktion wurden nur die Haupteffekte Gruppe und die FU's einbezogen. Dieses wurde erreicht, indem der Likelihood-Quotienten-Test für den Modellvergleich herangezogen wurde. Darüber hinaus wurden alle Modelle an das Ausgangsniveau des Outcome-Parameters, das Alter, der Aorten-Klemmzeit, der Dauer der EKZ und der Dauer der OP angepasst. Um die Clusterstruktur der Daten zu berücksichtigen, wurden zufällige Abschnitte für den Patienten aufgenommen. Für wiederholte Messungen

haben wir eine autoregressive Struktur erster Ordnung verwendet. Die bereinigten Ergebnisse wurden als marginale Mittel geschätzt, die in Tabellen und Grafiken mit 95% Konfidenzintervallen (95%-CI) dargestellt werden.

Alle Modelle stellen verfügbare Fallanalysen dar. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die nominalen p-Werte werden ohne Korrektur der Multiplizität ausgewiesen. Alle Analysen wurden mit StataCorp Stata 14 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Insgesamt konnten 43 Patienten für diese interventionelle, klinische Studie rekrutieren werden. Ein Patient wurde aufgrund einer deutlichen Verlängerung der OP-Zeit und Ausweitung der EKZ-Zeit ausgeschlossen, ein weiterer Patient musste wegen der Notwendigkeit der Kortikosteroidgabe aus dem FU und der Auswertung herausgenommen werden. Ein dritter Patient wurde exkludiert, da er aufgrund einer hämoglobinrelevanten schweren Nachblutung erneut operativ versorgt werden musste. Zur Auswertung kommen Daten von 20 Patienten, welche in die KG und von 20 Patienten, die in die SG randomisiert wurden (Abbildung 6).

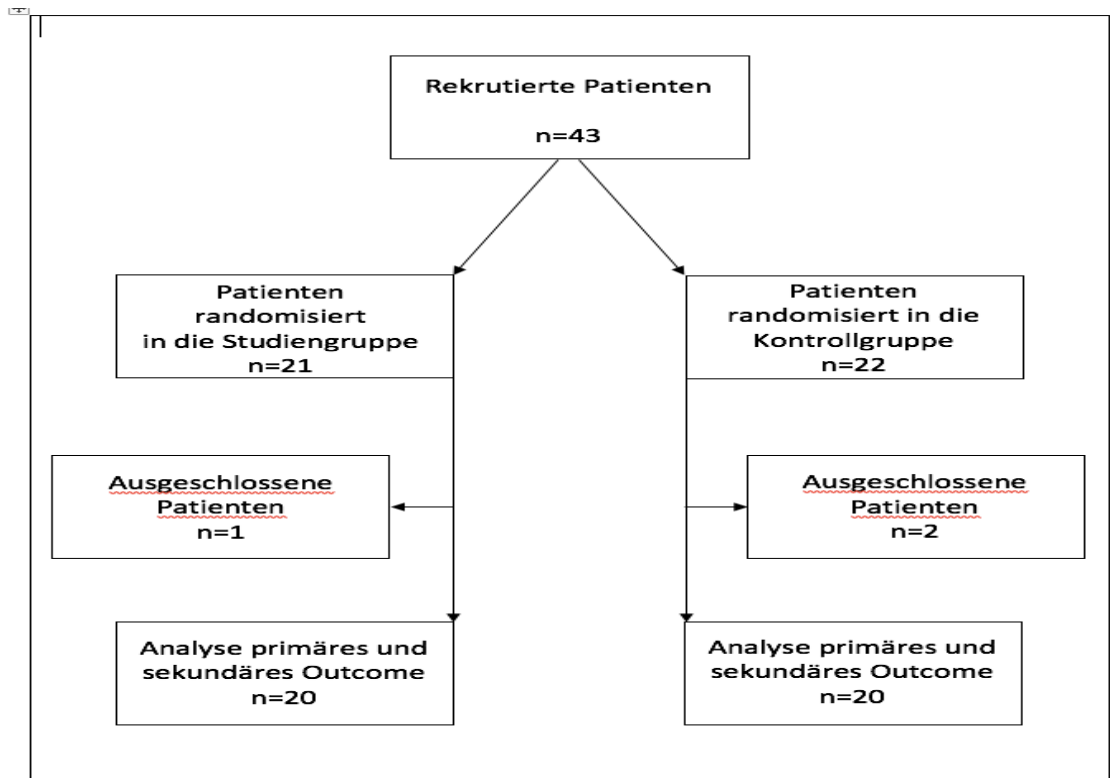


Abbildung 6: Rekrutierungsprotokoll

Im Hinblick auf demographische und chirurgische Daten gab es keine Unterschiede zwischen der KG und der SG. (Tabelle II und III). Darüber hinaus gab es keine Unterschiede in Bezug auf den perioperativen Flüssigkeits- und Katecholaminbedarf (Tabelle III). Die Auswertungen des EuroSCORE II konnte keinen Unterschied im perioperativen Mortalitätsrisiko zwischen den Gruppen detektieren (Tabelle III).

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
ACB + AVR	12	10
ACB	3	3
ACB + AVR + AAR	1	0
TVR + MVR + AVR	0	1
AVR	1	0
ACB + MVR	0	2
MVR + TVR	0	1
ACB + AAR	2	1
AVR + AAR	0	2
AAR	1	0

Tabelle II: Operativer Eingriff

- ACB: Aorto-koronarer Bypass
- AVR: Aortenklappenersatz
- AAR: Aorta ascendens Ersatz
- TVR: Trikuspidarklappenrekonstruktion
- MVR: Mitralklappenrekonstruktion

	Studiengruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert (SD)	Median	Mittelwert (SD)	Median
Alter in Jahren	67.9 (12.7)	70.9	72.7 (9.2)	72.8
Größe in Zentimeter (cm)	173.2 (7.5)	174	171 (9.5)	170
Körpergewicht in Kilogramm (kg)	82 (15.4)	80	80.5 (18.3)	80
Body-Mass-Index (BMI) in (kg/m ²)	27.3 (3.8)	26.8	27.6 (5.4)	26.3
ASA-Klasse	3.7 (0.5)	4	3.75 (0.4)	4
EuroSCORE II	6.1 (2.2)	6	6.3 (2.9)	6
Mortalitäts-Index	6.6 (5.4)	5	8.12 (7.5)	5.5
Gesamtbedarf Noradrenalin in µg	2349.6 (1747.8)	1592.5	2704,2 (2653.7)	1834
Gesamtbedarf Suprarenin in µg	99.1 (51.4)	90	105.2 (90.2)	98
Gesamtbedarf Kristalloide in ml	2986.5 (901.9)	3000	2790 (955.81)	2750
Gesamtbedarf Kolloide in ml	88.3 (196.5)	0	75 (183.2)	0
Dauer der Operation in min	259.2 (51.7)	255	253 (51.44)	242.5
Dauer der EKZ	141.2 (41.1)	133	138.6 (40.1)	128
Aortenklemmzeit in min	105 (34.4)	100	102.2 (29.1)	98.5
Krankenhausaufenthalt nach OP in Tagen	9 (5.2)	7	8.6 (2.5)	8
Intensivaufenthalt in Stunden	76 (42.6)	66	51.1 (21.1)	47

Tabelle III: Demographische und chirurgische Daten, Mittelwert, Median und Standardabweichung (SD) werden dargestellt. Die ASA-Klasse zeigt die Klassifizierung nach der American Society of Anesthesiologists Risk Stratification.

3.2 Primärer Endpunkt: Zytokine und PCT

In beiden Gruppen wurden um etwa Faktor 25 steigende Il-6-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten während und nach der OP detektieren, wobei die Spitzenwerte, gruppengleich, 6h nach Ende der EKZ gemessen werden konnten. 24h nach Ende der EKZ kam es in beiden Gruppen zu einem Abfall der Il-6-Werte, wobei die Spiegel noch über den Messwerten am Ende der Bypasszeit lagen. Es konnten weder signifikante Unterschiede in den Il-6-Spiegeln zwischen der KG und der SG über die Zeit ($p=0,384$) noch zwischen den beiden Gruppen im Allgemeinen festgestellt werden ($p=0,229$). (Abbildung 7)

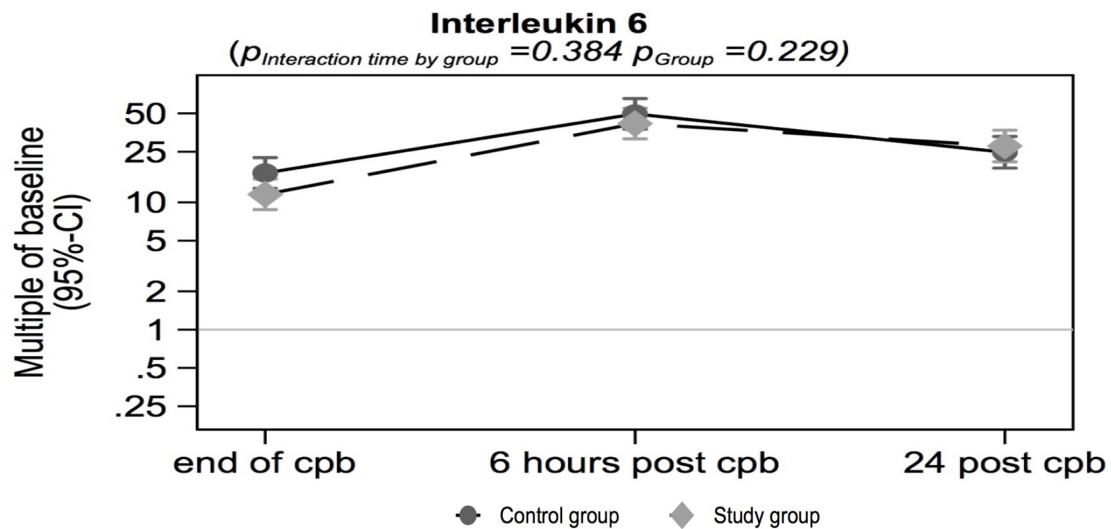


Abbildung 7: Interleukin-6 Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; P_{Group} definiert den Gruppenunterschied; $P < 0,05$ gilt als relevant

Wie beim Il-6 wurde auch beim den Il-8-Werten in beiden Gruppen eine Anstieg perioperativ nachgewiesen, jedoch verfehlten die Messwerte nur knapp einen signifikant unterschiedlichen Verlauf über die Zeit ($p=0,057$).

Dennoch wurde ein Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem signifikant erhöhten Il-8-Spiegel in der KG am Ende der EKZ nachgewiesen. ($p=0,008$)

(Abbildung 8)

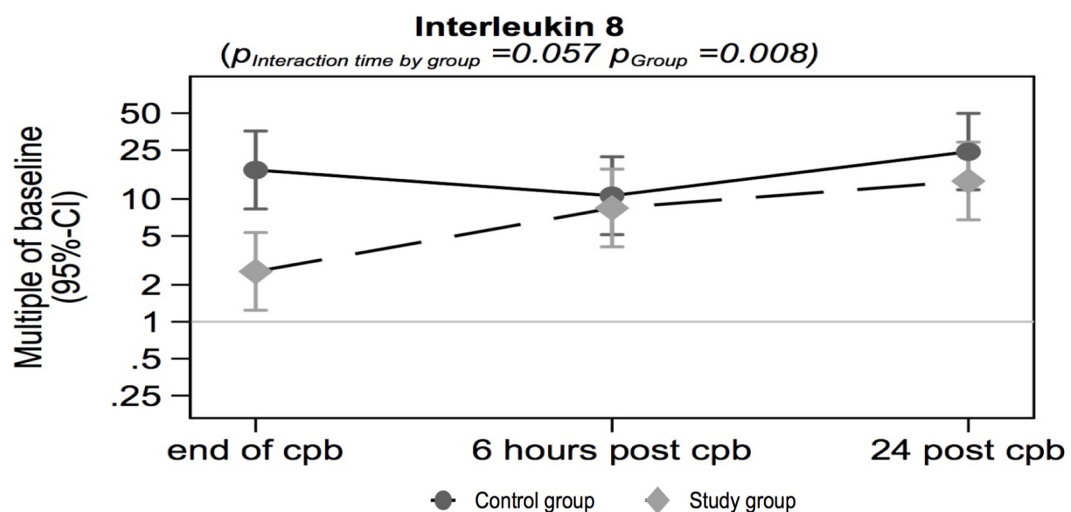


Abbildung 8: Interleukin-8 Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; P_{Group} definiert den Gruppenunterschied; $P < 0,05$ gilt als relevant

Für den perioperativen Verlauf des PCT wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der KG und der SG gefunden ($p=0,353$). Der Anstieg im Zeitverlauf war in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,234$).

(Abbildung 9)

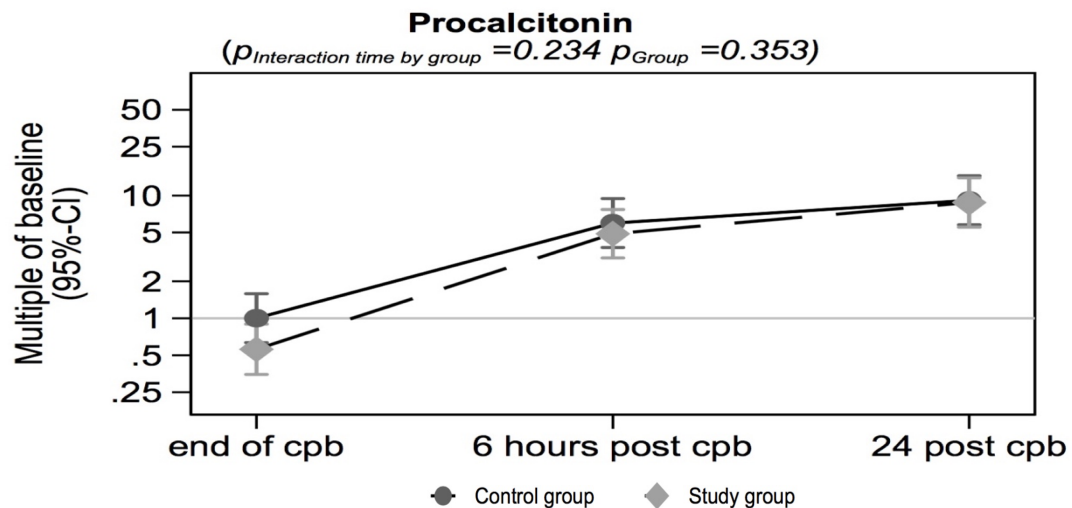


Abbildung 9: Procalcitonin (PCT) Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; P_{Group} definiert den Gruppenunterschied; $P < 0,05$ gilt als relevant

Für die Plasmaspiegel von $\text{TNF}\alpha$ konnte im Beobachtungszeitraum ein signifikanter Unterschied innerhalb des Zeitverlaufs ($p=0,034$) nachgewiesen werden. In der KG lagen die Plasmaspiegel von $\text{TNF}\alpha$ am Ende und 6h nach EKZ klar über den Baseline-Werten. In der SG war dieser Anstieg nach EKZ nicht signifikant und auch der geringfügige Anstieg der Plasmaspiegel nach 6h verfehlte die Relevanz. 24 Stunden nach EKZ lagen die Plasmaspiegel von $\text{TNF}\alpha$ in beiden Gruppen auf dem Ausgangsniveau. (Abbildung 10)

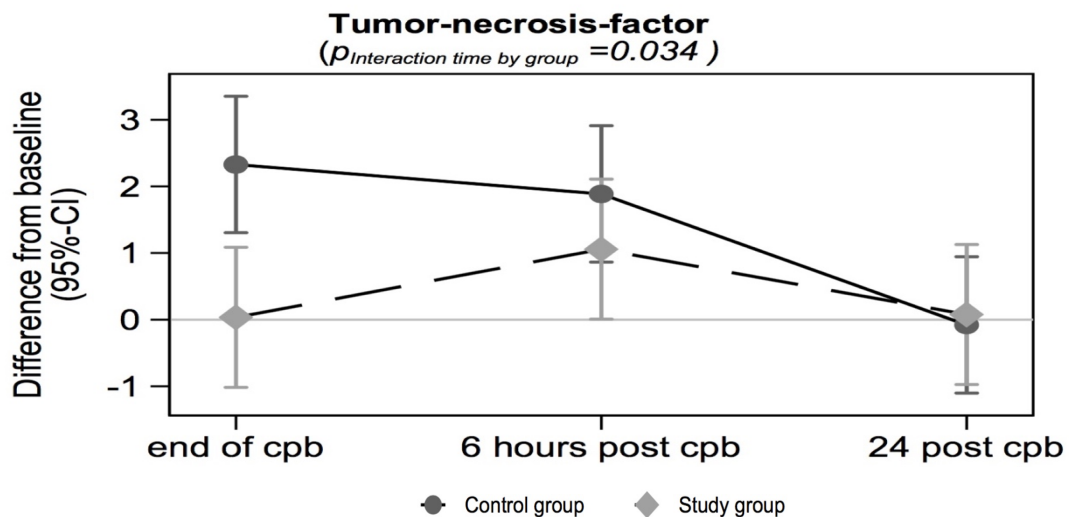


Abbildung 10: Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF α): logarithmisch aufgetragener Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; $P < 0,05$ gilt als relevant

3.3 Sekundäre Endpunkte: Hämodynamische Messungen

Für den GEDI (Abbildung 11) und den ELWI (Abbildung 12) wurden während des gesamten Untersuchungszeitraums weder unterschiedliche Zeittrends, Gruppenunterschiede, noch relevante Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

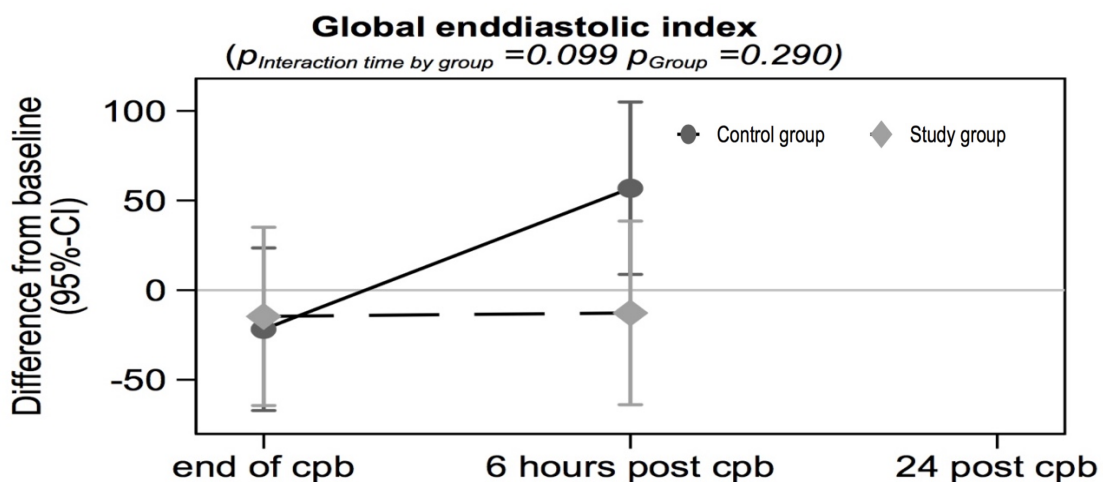


Abbildung 11: Globaler-Enddiastolischer-Volumenindex (GEDI): Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; P_{Group} definiert den Gruppenunterschied; $P < 0,05$ gilt als relevant

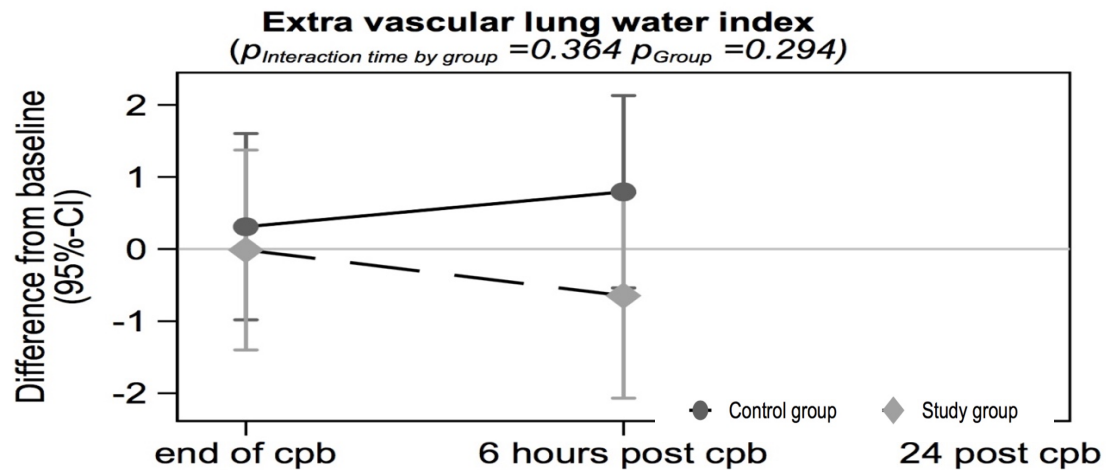


Abbildung 12: Extra-Vaskulärer-Lungenwasser-Index (ELWI), logarithmisch aufgetragener Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; P_{Group} definiert den Gruppenunterschied; $P < 0,05$ gilt als relevant

Für den SVRI konnte ein signifikanter Abfall am Ende der EKZ in der SG aufgezeigt werden, jedoch war dieser Effekt nur kurzweilig, da 6h nach EKZ dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar war. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen und ihrem zeitlichen Verlauf. (Abbildung 13)

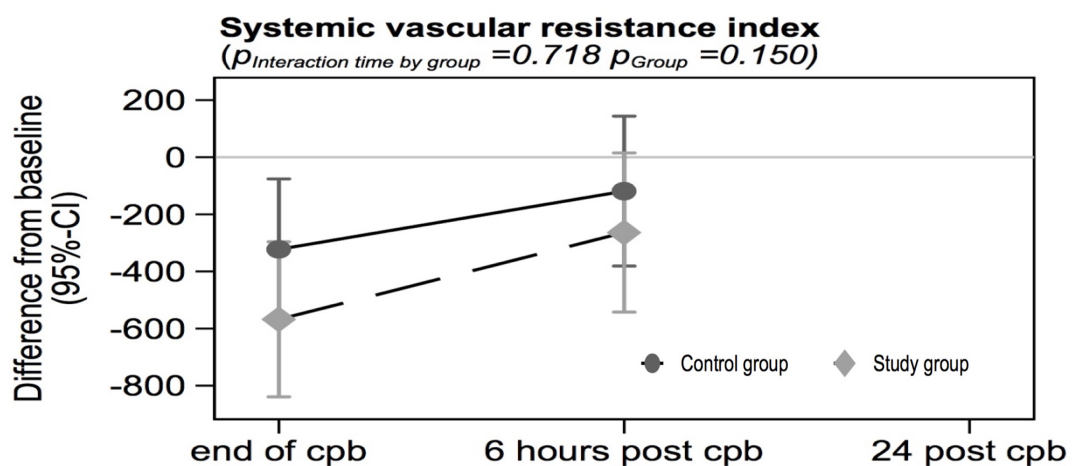


Abbildung 13: Sytemisch-Vakulärer-Widerstandsindex (SVRI): Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; P_{Group} definiert den Gruppenunterschied; $P < 0,05$ gilt als relevant

Für den CI wurde im Beobachtungszeitraum ein postoperativer Unterschied in beiden Gruppen in Bezug auf den Zeitverlauf nachgewiesen, wobei das höhere HZV bezogen auf die Körperoberfläche in der SG aufgezeichnet werden konnte. Der Anstieg der CI in der SG war signifikant höher als in der KG ($p=0,025$). Nach 6h war der Gruppenunterschied im indexierten Herz-Zeitvolumen nicht mehr nachweisbar. (Abbildung 14)

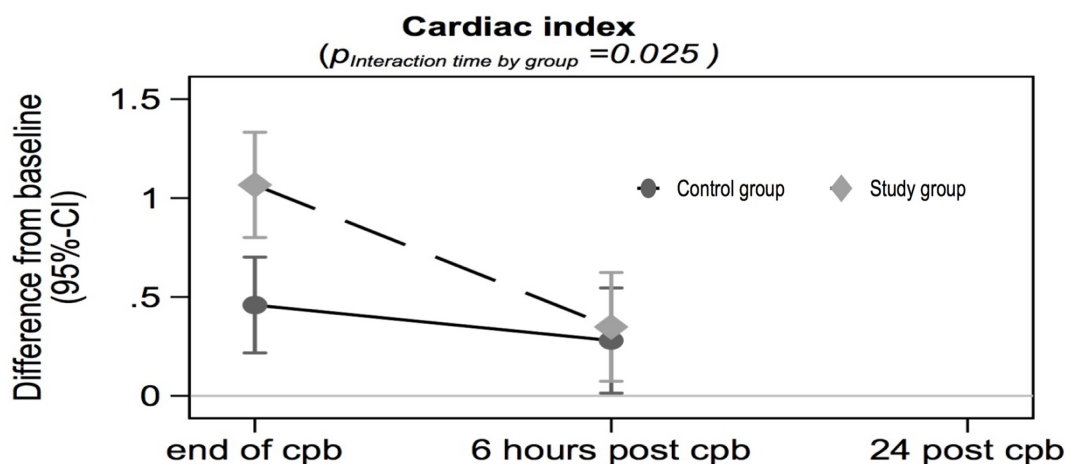


Abbildung 14: Cardiac-Index (CI): Verlauf über den Beobachtungszeitraum als Veränderung vom Ausgangswert (baseline). $P_{\text{Interaction time by group}}$ definiert den Gruppenunterschied über die Zeit; $P < 0,05$ gilt als relevant

Für den MMSE konnte kein Unterschied zwischen der SG und der KG dargestellt werden. (Abbildung 15.)

Auch wenn sich ein geringer Vorteil für Patienten aus der Interventionsgruppe ableiten läßt, verfehlen die Ergebnisse statistische Relevanz. ($P_{\text{Interaction by group}} = 0,429$)

Die Auswertung der Daten des MMSE deuten jedoch an, dass ein Alter >70 mit einem deutlich erhöhten Risiko für kognitive Dysfunktion einhergeht ($p=0,01$)

Für die GDS konnten keine Gruppenunterschiede dargestellt werden.

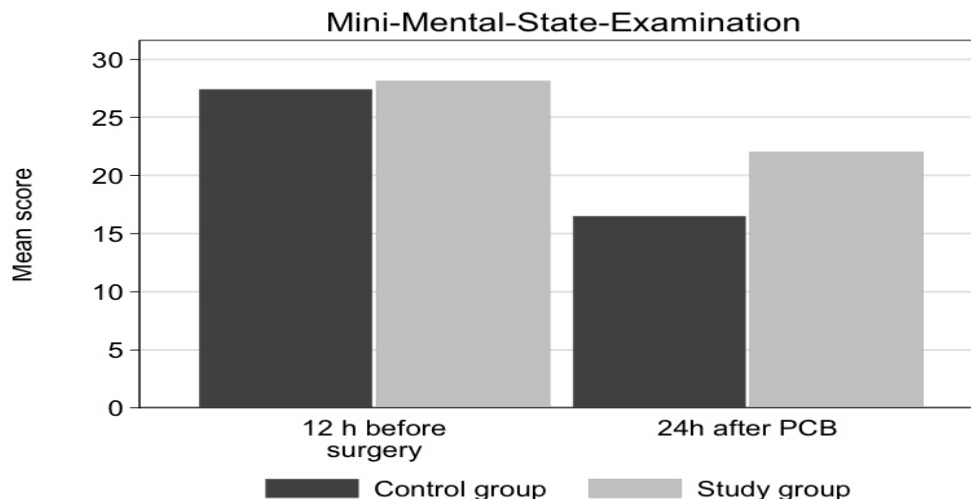


Abbildung 15: Darstellung des MMSE vor und nach Operation

4. Diskussion

In dieser kontrollierten, randomisierten Studie hatten Patienten, die während der EKZ mit dem Hämoabsorption-Filter CytoSorb® behandelt wurden, signifikant niedrigere Serumspiegel von Il-8 und TNF α nach Ende der HLM-Zeit, im Vergleich zu Patienten ohne Hämoabsorption. Darüber hinaus war der Einsatz des CytoSorb®-Filters in der SG im Vergleich zur KG mit einem signifikant höheren CI nach Entwöhnung von HLM verbunden.

Der Einbau des Zytokinfilters in einen Seitenarm der HLM war konzeptionell unproblematisch und sicher möglich, so dass im gesamten Beobachtungszeitraum keine mit dem Filter verbundenen unerwünschten Ereignisse beobachtet werden konnten.

In dieser Studie konzentrierte sich die Laboranalyse auf Zytokine, deren Liberation in der frühen postoperativen Phase bei einer kardiochirurgischen Intervention mit EKZ stattfindet.¹ Proinflammatorische Mediatoren wie Il-6, Il-8 und TNF α erreichen ihren Plasmaspitzenpegel in der Regel innerhalb der ersten 24h nach einem operativen Eingriff. Während wir für Il-8 und TNF α signifikante Unterschiede messen konnten, zeigten sich bei den Plasmaspiegeln von Il-6 nur tendenziell leichte Unterschiede bei

Entwöhnung von der EKZ, mit leichten Vorteilen für die Interventionsgruppe. Die Unterschiede in den Plasmaspiegeln von Il-6 zwischen SG und KG verfehlten aber statistische Signifikanz.

Diese Daten zeigen als erste Studie eine reduzierte proinflammatorische Reaktion bei kardiochirurgischen Patienten, welche während der EKZ mit einem Zytokin-adsorbierenden CytoSorb®-Filter therapiert wurden.

Ergebnisse dieser Studie zeigen einen nur kurzweiligen Effekt der Filterung auf die Plasmaspiegel der proinflammatorischen Zytokine. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt liegt in der begrenzten Einsatzzeit des Filters. Insbesondere die sich bei Ende der Filterperiode in der Zelle in Synthese befindlichen Mediatoren könne nicht beseitigt werden, so dass sich mit deren Liberation die Plasmaspiegel beider Gruppen wieder angeglichen haben. Daher konnte 24h nach Ende der EKZ keinen Unterschied mehr in den Plasmaspiegel der proinflammatorischen Mediatoren zwischen der SG und der KG abbilden werden.

In einer zuvor veröffentlichten Studie konnten Bernardi et al. in einer Studienpopulation, welche auch im kardiochirurgischen Setting mit HLM eine Therapie mit dem CytoSorb®-Filter erhalten haben, keine signifikanten Unterschiede bei den Mediatoren der Proinflammation nachweisen.⁹

Ein möglicher Kausalzusammenhang des Unterschieds zu dieser Studie findet sich bei Betrachtung der Perfusionsrate des Filters. Während in dieser Studie der Filter kontinuierlich mit 300 ml/min perfundiert wurde, etablierte das Forscherteam um Bernardi nur einen Fluss von 200 ml/min. Einschränkung findet dieses Argument jedoch durch eine Studie am Rattenmodell, bei welcher der CytoSorb®-Filter mit Flussraten von 0,2-1,2 ml/min perfundiert wurde, was einem auf den Menschen skalierten Bereich von 30-180 ml/min entspricht. Sie konnten keine Unterschiede im Adsorptionsverhalten innerhalb der Flussraten nachweisen.⁵ Auch gibt der Hersteller

des Filter Perfusionsraten zur effektiven Mediatorentfernung für den Bereich von 150 – 500 ml/min an.

Interessant ist, dass das Team um Bernardi et al. einen länger anhaltenden antiinflammatorischen Effekt durch Il-10 beobachten konnten. Eine Erklärung könnte sein, dass trotz der nicht signifikanten Reduktion der Proinflammatoren, sich das Verhältnis zugunsten der Antiinflammatoren positiv verschoben hat. Ein weiterer Ansatz wäre die De-Adsorption, einem bekannten Phänomen in der Adsorptionskinetik von Filtermedien. Grund für dieses Phänomen könnte sein, dass sich beim Il-10 bei Betrachtung der dreidimensionalen Struktur unregelmäßige Seitenketten finden. Diese Seitenkettenformation kann die Grundlage für eine geringere Adsorptionskinetik darstellen, entweder durch reduzierte hydrophobe Wechselwirkung oder Rarefizierung möglicher Bindungsstellen.⁵

In beiden Studien zeigte sich ein mäßig positiver Effekt der Hämoadsorption auf die postoperative Inflamationsreaktion nach einem kardiochirurgischen Eingriff, jedoch waren beide Studien nicht gepowert, um den Effekt der Hämoadsorption auf die Morbidität und Mortalität zu untersuchen. In Anbetracht der kurzen Filterlaufzeiten und der resultierenden moderaten Veränderungen des Il-Spiegels, sind bei elektiven herzchirurgischen Eingriffen mit kurzen HLM-Zeiten, keine wesentlichen Auswirkungen auf das klinische Ergebnis zu erwarten.

Daten aus diversen Fallberichten belegen einen signifikanten Effekt des CytoSorb®-Filters bei Patienten in der Sepsis, im septischen Schock und beim MODS. Der Vergleich von elektiv herzchirurgisch versorgten Patienten mit septischen Patienten und Patienten mit Multiorganversagen, bei denen nach bzw. unter Therapie mit CytoSorb®-Filter eine Reduktion des Vasopressorbedarfs berichtet wurde, ist begrenzt.

Auch ist zu berücksichtigen, dass die proinflammatorische Zytokinlast bei Patienten mit septischem Schock höher ausfällt, als bei elektiv herzchirurgisch versorgten Patienten.

Da die Effektivität des Filters eine plasmakonzentrationsabhängige Kinetik aufweist, ist nachvollziehbar, wieso die positiven klinischen Effekte bei septischen Patienten nicht aber bei einer elektiv operativ versorgten Studienpopulation nachweisbar sind.

Weiterhin wird die Therapie im Kontext einer Sepsis über mehrere Tage, bzw. bis zur klinischen Besserung des Patienten durchgeführt und ist nicht wie in dieser Studie auf die Zeit der EKZ begrenzt.

Eine in vitro-Studie von Kellum et al. ¹² zeigte, dass ein Cytosorb®-Adsorber, der mit einer definierten Konzentration von Zytokinen perfundiert wird, mindestens zwei Stunden für eine vollständige Eliminierung von Il-6 benötigt und sich für andere Zytokine das notwendige Therapieintervall sogar noch deutlich verlängert.

In unserer vorgestellten klinischen Studie gab es eine physiologisch, konstante Freisetzung von Zytokinen während, aber auch nach der Therapie mit dem CytoSorb®-Filter. Dies könnte auch erklären, warum die beobachteten signifikanten Unterschiede gering und nur in den ersten Stunden nach der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation nachweisbar waren. Binnen 24 Stunden passten sich die Zytokin-Plasmaspiegel der Studiengruppe denen der Kontrollgruppe an.

Wenn auch nur kurz, profitierten die Patienten der SG dennoch von der durch die Hämoabsorptionstherapie reduzierten Zytokinspiegel, was sich durch die verbesserte kardiovaskuläre Leistungsbereitschaft im höheren indexierten Herzzeitvolumen und reduziertem Katecholaminbedarf zur Etablierung des angestrebten MAD, widerspiegelte.

Anders als in der Studie von Bernardi et al. wurde in dieser Untersuchung bei allen Patienten die Flüssigkeitstherapie auf der Basis eines funktionellen hämodynamischen Monitorings, d.h. einer SVV-gesteuerten Therapie, durchgeführt. Unterschiede in der

Flüssigkeitstherapie zwischen den Gruppen konnten nicht festgestellt werden. Daher können Patienten aus beiden Gruppen als volumenoptimiert betrachtet werden, so dass die Reduktion der Interleukinspiegel und die Optimierung der Hämodynamik auf Veränderungen der Entzündungsreaktion und nicht auf Hämodilution zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhang könnte der Unterschied im CI durch eine verbesserte Myokardfunktion und eine verminderte linksventrikuläre Nachlast erklärt werden. Der SVRI zeigte nach Entwöhnung von der HLM in der SG einen nicht signifikanten, aber niedrigeren Wert als in der KG, was die oben genannte These untermauern würde. Auch fällt der EWLI in der SG niedriger aus als in der KG, was möglicherweise darauf hindeutet, dass die Barriereigenschaften des Endothels nach Therapie mit dem Zytokin-Filter besser erhalten waren.

In einem Fallbericht eines Patienten im septischen Schock wurde eine In-vitro-Analyse mit Patientenblut und humanen Nabelschnurvenenendothelzellen durchgeführt und eine besser erhaltene Integrität der endothelialen Barrierefunktion nach einer Hämoabsorptionstherapie festgestellt.¹³

Für $\text{TNF}\alpha$ ist eine Reduktion der myokardialen Funktion in vielen Arbeiten beschrieben und nachgewiesen. Es beeinträchtigt die kontraktile Funktion von Myozyten über einen durch Sphingosin vermittelten Mechanismus, welcher die Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beeinträchtigt. Vor dem Hintergrund der signifikant reduzierten $\text{TNF}\alpha$ -Spiegel in unserer SG, lässt sich die ebenfalls signifikant verbesserte myokardiale Pumpfunktion, wiedergespiegelt im CI, kausal interpretieren.

In der Studie von Bernardi et al. wurde zwischen der SG und der KG kein Unterschied in der vasopressorischen und inotropen Unterstützung oder im CI beobachtet.⁹ Dieses Patientenkollektiv zeigte nach Entwöhnung von der HLM eine noch für mehr als 6h notwendige Katecholaminunterstützung, um den vorgegebenen Ziel-MAD aufrechterhalten zu können. In der vorgelegten Studie wurden die meisten Patienten

katecholaminfrei auf die Intensivstation (ICU) verlegt, bzw. die Therapie kurz nach Verlegung auf ICU beendet. Dieses belegt zusätzlich den positiven Effekt der Adsorptionstherapie auf die Hämodynamik in unserer Studie.

Bei septischen Patienten wurde in vielen Berichten mit längerfristigem Einsatz der Hämoabsorption und Rückgang der Plasmazytokinspiegel, eine Reduktion bzw. Terminierung der Vasopressorthherapie beobachtet. In einer Fallserie bei acht septischen Patienten sank der Noradrenalinbedarf innerhalb von 72h nach Beginn der Hämoabsorptionstherapie mit dem Zytokinfiler.¹¹

Allerdings gab es auch bei diesen Patienten keine prospektiven Daten über das Ergebnis nach der Hämoabsorptionstherapie.

Ob der beobachtete kurzfristige Effekt auf die Hämodynamik klinisch relevant ist oder nicht, lässt sich aus den Daten dieser Studie nicht ableiten, auch lassen sich bisher keine Rückschlüsse auf die langfristigen klinischen Auswirkungen der Hämoabsorptionstherapie an der HLM ziehen.

Wie in anderen klinischen und tierexperimentellen Studien bereits bestätigt, kann auch durch die Daten dieser Arbeit resümiert werden, dass sich der CytoSorb®-Filter einfach und sicher in der Anwendung darstellt .

Weitere Studien sind notwendig, um den klinischen Einfluss des Zytokinfilters, insbesondere bei Patienten mit langen HLM-Zeiten und konsekutiv höheren Zytokinspiegeln, zu untersuchen. Komplexe anatomische Korrekturoperationen in der Kinderkardiochirurgie, ebenso Aortenbogensersatz-Operationen mit Kreislaustillstand in der Erwachsenen-Kardiochirurgie könnten hier notwendige Antworten abbilden.

4.1 Limitationen

Obwohl die Patienten zufällig der SG oder der KG zugeordnet wurden, könnte es einen Unterschied bezüglich einflussnehmender Risikofaktoren zwischen beiden Gruppen gegeben haben, die nicht mit dem EuroSCORE II abgebildet wurden.

Auch können nicht diagnostizierte Risikoindikatoren mit systemischer Wirkung nicht sicher ausgeschlossen werden.

Weiterhin wurde diese Arbeit als eine einfach verblindete Studie durchgeführt, so dass das medizinische Team, welches die anästhesiologische und die operative Versorgung durchführte, sich der Gruppenzuordnung bewusst war.

Der für die ELISA-Messungen der proinflammatorischen Mediatoren IL-8 und TNF α zuständigen Labor-Fachangestellten, war jedoch keine Gruppenzuordnung bekannt.

Daher ist die Kernaussage dieser Studie (primären Outcome) sicherlich nicht vom Studiendesign beeinflusst.

Weiterhin müssen wir konstatieren, dass der mögliche antiinflammatorische Einfluss von nicht-steroidalen Medikamenten wie Salicylaten (z.B. Acetylsalicylsäure), Biguaniden (z.B. Metformin), Statinen (z.B. Simvastatin) weder vor noch während der Studie untersucht wurde.^{60, 61}

Eine weitere Einschränkung erfährt die Studie, da wir die Zytokinwerte während der HLM nicht vor und hinter dem Zytokinfiter gemessen haben, so dass nicht klar definiert werden kann, welcher Anteil des Blutes den Filter sicher passiert hat. Bei einer Filterleistung von 300 ml/min werden nur ca. 6% des HZV gefiltert, so dass wir nur vermuten können, dass bei einer mittleren EKZ-Zeit von 141,2 min mehr als 99% des Blutvolumens den Filter passiert haben.

5. Zusammenfassung

In dieser randomisierten, kontrollierten Single-Center Studie am Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf wurden in der Zeit von September 2013 bis Juni 2015 43 Patienten eingeschlossen, welche sich einem kardiochirurgischen Eingriff mit einer erwarteten extrakorporalen Zirkulationszeit von mindestens 120 Minuten unterziehen mussten. Es wurde der Nachweis geführt, dass der operative Einsatz eines größenselektiven und plasmakonzentrationsabhängigen Zytokinfilters, proinflammatorische Zytokine wirksam reduziert, die Hämodynamik und kognitive Leistung des Patienten positiv unterstützt und kausal, das klinische Outcome des Patienten verbessert.

In der mit dem Zytokin-Adsorber Cytosorb™ behandelten SG konnten wir, verglichen mit einer KG ohne Hämoabsorptionstherapie, eine signifikante Reduktion der Plasmaspiegel der proinflammatorischen Zytokine IL-8 und TNF α direkt nach Ende der EKZ nachweisen. Darüber hinaus wurde in der SG ein vorübergehender Anstieg der CI beobachtet, welcher nicht auf den Einsatz von Katecholaminen zurückzuführen war. Die mit dem Zytokinfilter erreichten Vorteile bezüglich Plasmaspiegel und hämodynamischen Parametern, zeigten nur eine kurzweilige Persistenz, da spätestens 24h nach Ende der HLM-Zeit diese Vorteile, im Vergleich zur KG, nicht mehr nachweisbar waren.

Nebenbefundlich konnten die Daten nachweisen, dass ein Alter über 70 Lebensjahren, ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion im kardiochirurgisch-anästhesiologischen Kreis darstellt.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Wirkung der Hämoabsorption auf die postoperative Inflamationsreaktion, im Hinblick auf verlängerte Filterlaufzeiten bei Eingriffen mit HLM-Zeiten jenseits von 120 Minuten, zu untersuchen.

Summary

In this randomized, controlled single-center study at the University Heart Center Hamburg-Eppendorf, from September 2013 to June 2015, 43 patients underwent cardiosurgery with an expected extracorporeal circulation time of at least 120 minutes, the evidence has shown that the surgical use of a size-selective and plasma concentration dependent cytokinefilter effectively reduces proinflammatory cytokines, positively supports the hemodynamics and cognitive performance of the patient and causally improves the clinical outcome of the patient.

In the study group treated with the cytokine adsorber Cytosorb™ we were able to demonstrate a significant reduction in plasma levels of proinflammatory cytokines IL-8 and TNF α directly after the end of extracorporeal circulation compared to a control group without hemoabsorption therapy. In addition, a temporary increase in CI was observed in the study group, which was not due to the use of catecholamines. The advantages achieved with the cytokine filter in terms of plasma levels and hemodynamic parameters showed only a diverting persistence, since these advantages were no longer detectable in comparison to the control group at the latest 24 hours after the end of the HLM period.

The data also showed that an age over 70 years of age is an independent risk factor for the occurrence of postoperative cognitive dysfunction in the cardiosurgical-anaesthetic circle.

Further investigations are required to investigate the effect of hemoabsorption on the postoperative inflammatory response, with a view to extended filter runtimes in interventions with HLM times beyond 120 minutes.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAR	Aorta ascendens Ersatz
ACB	Aorto-koronarer Bypass
ACT	Activated Clotting Time
AUC	Area-Under-The-Curve
AVR	Aortenklappenersatz
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
CD	Cluster of Differentiation
Ch	Charrière
CI	Herzindex
CI	Konfidenzintervall
CSF	Kolonie-stimulierende Faktoren
dl	Deziliter
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme-linked-Immunosorbent-Assey
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FEK	Fremd-Erythrozytenkonzentrat
FU	Follow-Up
g	Gramm
GEDI	Globales diastolisches Endvolumen
GDS	Geriatrischen Depressionsskala
°C	Grad Celsius
h	Stunde
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen

IBW	Ideal-Body-Weight
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
ICU	Intensivstation
IE	Internationale Einheiten
IFN	Interferon
Il	Interleukin
Il-1-RA	Il-1-Rezeptor-Antagonisten
KDa	Kilo-Dalton
Kg	Kilogramm
KG	Kontrollgruppe
KÖF	Körperoberfläche
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
ml	Milliliter
Mrd	Milliarde(n)
L	Liter
m ²	Quadratmeter
mbar	Millibar
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Hydrargyrum
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MODS	Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom
MUF	Modifizierte Ultrafiltration
MVR	Mitralklappenrekonstruktion
NIBD	Nicht invasiver Blutdruck
mRNS	Messenger-Ribonukleinsäure
NF-κB	Nuclear-Factor-Kappa-Light-Chain-Enhancer-of-aktivated-B-Cell
OP	Operation
OPCAB	Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass

PECAM	Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
pg	Picogramm
PiCCO	Pulscontour Cardiac Output
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
NK-Zellen	Natürlichen Killerzellen
PCT	Procalcitonin
PICS	Immunsuppressions-Katabolismus-Syndrom
ROTEM	Rotationsthromelastometrie
PPS	Postperfusionssyndroms
rpm	Umdrehungen pro Minute
SD	Standardabweichung
sek	Sekunde(n)
SG	Studiengruppe
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
SVV	Schlag-Volumen-Variation
sTNF-RA	Löslicher TNF-Rezeptorenantagonist
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TCPTD	Transkardiopulmonale Thermodilution
TF	Tissue-Factor
TGF	Transformierende Wachstumsfaktoren
TNF	Tumornekrosefaktoren
TVR	Trikuspidarklappenrekonstruktion
U	Units
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VHF	Vorhofflimmern
Vol%	Volumen-Prozent
ZVK	Zentraler Venenkatheter

7. Literaturverzeichnis

1. **Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC.**
The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist.
Anesthesiology 2002;97:215-52.
2. **Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Schmid C, Berendes E, Tjan TD *et al.***
Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin, and anti-endotoxin core antibodies.
Shock 2001;16 Suppl 1:44-50.
3. **Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG *et al.***
Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know?
Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:569-75
4. **Sander M, von Heymann C, von Dossow V, Spaethe C, Konertz WF, Jain U *et al.***
Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection.
Anesthesia and analgesia 2006;102:1623-9.
5. **Song M, Winchester J, Albright RL, Capponi VJ, Choquette MD, Kellum JA.**
Cytokine removal with a novel adsorbent polymer.
Blood Purif 2004;22:428-34.
6. **Hinz B, Jauch O, Noky T, Friesecke S, Abel P, Kaiser R.**
CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report.
Int J Artif Organs 2015;38:461-4.
7. **Trager K, Fritzler D, Fischer G, Schroder J, Skrabal C, Liebold A *et al.***
Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoabsorption: a case series.
Int J Artif Organs 2016;39:141-6.
8. **Bruenger F, Kizner L, Weile J, Morshuis M, Gummert JF.**
First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report.
The International journal of artificial organs 2015;38:113-6.
9. **Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P *et al.***
Effect of hemoabsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent.
Critical care 2016;20:96.
10. **Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR *et al.***
EuroSCORE II.
Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:734-44; discussion 44-5.
11. **Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Druner M.**
Hemoabsorption by CytoSorb in septic patients: a case series.

- Critical care 2017;21:74.
- 12. Kellum JA, Song M, Venkataraman R.**
Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia.
Critical care medicine 2004;32:801-5.
 - 13. David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT.**
Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient.
J Intensive Care 2017;5:12.
 - 14. Bowles CT, Ohri SK, Klangasuk N, Keogh BE, Yacoub MH, Taylor KM.**
Endotoxaemia detected during cardiopulmonary bypass with a modified Limulus amoebocyte lysate assay.
Perfusion 1995;10:219-218.
 - 15. Ohri SK, Velissaris T.**
Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery.
Perfusion 2006;21:215-223.
 - 16. Prabhu SD.**
Cytokine-induced modulation of cardiac function.
Circulation Research 2004;95:1140-1153.
 - 17. Complement activation in extracorporeal circuits.**
Chenoweth DE.
Annals of the New York Academy of Science 1987;516:306-313.
 - 18. Lin E, Calvano SE, Lowry SF.**
Inflammatory cytokines and cell response in surgery.
Surgery 2000;117:117-26.
 - 19. Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA.**
Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats.
Crit Care Med.2008;36(5):1573-1577.
 - 20. Whitlock RP, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum Á, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S.**
Methylpredisolon in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Lancet 2015;386:1243-53.
 - 21. Paparella D, Yau TM, Young E.**
Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2002;21:232-244.

- 22. Rimmleé T, Kellum J.**
Clinical review: Blood purification for sepsis.
Critical Care 2011;15:205-214.
- 23. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C.**
Die Bedeutung der Zytokine in der posttraumatischen Entzündungsreaktion.
Unfallchirurg 2005;108:793-803.
- 24. Andus T, Palitzsch KD, Gross V, Schölmerich J.**
Metabolische und endokrine Funktion der Zytokine.
Dtsch.med.Wschr 1993;118:306-313.
- 25. Frauenberger P, Walli AK, Seidel D.**
Stellenwert von Zytokinen in der Sepsis-Diagnostik.
Infusionsther.Transfusionsmed. 1996;23(suppl 4):109-116.
- 26. Loppnow H.**
Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen.
Internist 2001;42:13-27.
- 27. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A.**
Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2004;24:260-269.
- 28. Börgermann J, Scheubel RJ, Simm A, Silber RE, Friedrich I.**
Inflammatory response in on- versus off-pump myocardial revascularization: is ecc really the culprit?
Thorac Cardiovasc Surg 2007;55:473-480.
- 29. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL.**
Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies.
Chest 1997;112.3:676-703.
- 30. Raja SG, Berg GA.**
Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: Current best available evidence.
Card Surg 2007;22:445-455.
- 31. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, Choi YH, Wahlers T.**
Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systemic review with meta-analysis of over 16900 patients investigated in randomized controlled trials.
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2016;49:1031-1041.

32. **Wittwer T, Sabashnikov A, Rahmanian PB, Choi YH, Zerious M, Mehler TO, Wahler T.**
Less invasive coronary artery revascularization with a minimized extracorporeal circulation system: preliminary result of a comparative study with off-pump-procedures. *Cardiothoracic Surgery* 2013;8:75-84.
33. **Linden K, Scaravilli V, Kreyer SFX, Belenkly SM, Stewart IJ, Chung KK, Cancio LC, Batchinsky AI.**
Evaluation of the CytoSorb™ hemoadsorbent column in a pig model of severe smoke and burn injury. *Shock* 2015;44,5:487-495.
34. **Peng ZY, Bishop JV, Wen XY, Elder MM, Zhou F, Chuasuwan A, Carter MJ, Devlin JE, Kaynar AM, Singbartl K, Pike F, Parker RS, Clermont G, Federspiel WJ, Kellum JA.**
Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartment during sepsis, studies in a rat model. *Critical Care* 2014;18:R141-153.
35. **Goepfert MS, Richter HP, Eulenburg Cz, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, Sandersleben A, Diedrichs S, Reichensperner H, Goetz AE, Reuter DA.**
Individually optimized hemodynamic therapy reduced complications and length of stay in the intensive care unit: A prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013;119:824-836.
36. **Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D.**
Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-874.
37. **Hotchkiss RS, Karl IE.**
The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
38. **Oohen J.**
The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-891.
39. **Pablo R, Monserrat J, Reyes E, Diaz-Martin D, Zapata MR, Carballo F, Hera A, Prieto A, Alvarez-Mon M.**
Mortality in patients with septic shock correlates with anti-inflammatory immunomodulatory molecules. *Journal of Intensive Care Medicine* 2011;26:125-132.
40. **Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, Maly FE, Schurr U, Guntle S, Fischer K, Turina M.**
Modified ultrafiltration lower adhesion molecules and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000;17:77-83.

41. **Hirai S.**
Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass.
Ann Thorac Cardiovasc Surg 2003;9:365-370.
42. **Boldt J, Kumle B, Papsdorf M, Hempelmann G.**
Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients?
Ann Thorac Surg 1998;65:608-614.
43. **Schädler D, Porzelius C, Jörres A, Marx G, Meier-Hellmann A, Putensen C, Quintel M, Spies C, Engel C, Weiler N, Kuhlmann M.**
A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoadsorption device in septic patients.
Critical Care 2013;17(Suppl 2):62.
44. **Boeken U, Feindt P.**
Ist das SIRS/Sepsis-Syndrom in der Herzchirurgie Folge der extrakorporalen Zirkulation und damit unvermeidlich?
Z Herz-Thorax-Gefäßchir 2008;22:110-118.
45. **Noyez L, Kievit PC, Swieten HA, Boer MJ.**
Cardiac operative risk evaluation: The EuroScore II, does it make a real difference?
Net Heart J 2012;20:494-498.
46. **Kellum JA, Venkataraman R.**
Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor- κ B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia.
Crit Care Med 2004;32:801-805.
47. **Tonnesen E, Christensen VB, Toft P.**
The role of cytokines in cardiac surgery.
International Journal of Cardiology 1996;53:1-10.
48. **Bone C, Balk RA, Cerra FB, Dellinger P, Fein AM, Knaus WA.**
Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.
Chest 1992;101.6:1644-1657.
49. **Deppe AC, Weber C, Choi YH, Wahlers T.**
Einsatz eines Zytokinfilters in die Herz-Lungen-Maschine: Modifikation der postoperativen Entzündungsreaktion.
Z Herz-Thorax-Gefäßchir 2016;30:254-259.
50. **Kogelmann K, Drüner M, Jarczak D.**
Case study of 8 patients with multiple organ failure treated additionally with Cytosorbents haemadsorption as adjunctive therapy in septic shock and severe SIRS in cardiac failure.

Infection 2015;43:1.

- 51. Basu R, Pathak S, Goyal J, Chaudhry R, Goel RB, Barwal A.**
Use of a novel hemoadsorption device for cytokine removal as adjuvant therapy in a patient with septic shock with multi-organ dysfunction: a case study.
Indian J Crit Care Med 2014;18:822-824.
- 52. Cropsey C, Kennedy J, Han J, Pandharipande P.**
Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients.
Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2015;19:309-317.
- 53. Rundshagen I.**
Postoperative kognitive Dysfunktion.
Dtsch Arztl Int 2014;111(8):119-125.
- 54. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Remlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER.**
Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery.
Circulation 2009;119:229-236.
- 55. Schmoch T, Bernhard M, Uhle F, Gründling M, Brenner T, Weigand MA.**
Neue SEPSIS-3-Definition.
Anaesthesist 2017;66:614-621.
- 56. Sablotzki A, Mann V, Czeslick.**
Eränderungen des Zytokin-Netzwerkes bei eskalierendem SIRS nach herzchirurgischen Operationen.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001;36:552-559.
- 57. Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H.**
Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy.
Int J Artif Organs 2014;37(5):422-426.
- 58. Born F, Pichlmaier, Peterß S, Khaladj, Hagl C.**
Systemic inflammatory response syndrome: Neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz eines Cytokin-Adsorbers während EKZ?
Kardiotechnik 2004;2:41-46.
- 59. Schmidt AK, Assmann A, Lichtenberg A, Boeken U.**
Systemische Inflammation und Herzchirurgie.
Z Herz-Thorax-Gefäßchir 2018;32:59-66.
- 60. Landis RC, Brown JR, Fitzgerald D, Likosky DS, Shore-Lesserson L, Baker RA, Hammon JW.**
Attenuating the Systemic Inflammatory Response to Adult Cardiopulmonary Bypass: A Critical Review of the Evidence Base
The Journal of ExtraCorporeal Technology JECT.2014;197-211

- 61. O'Neal HR, Koyama T, Koehler EAS, Siew E, Curtis BR, Fremont RD, May AK, Bernard GR, Ware LB**
Prehospital Statin and Aspirin Use and the Prevalence of Severe Sepsis and ALI/ARDS
Crit Care Med.2011 June; 39(6): 1343-1350

8. Danksagung

Mein Dank richtet sich insbesondere an Herrn Professor Kubitz, der mich im gesamten Verlauf der Promotion begleitet und beraten hat, ebenso Herr Professor Zöllner für das ermöglichen der Dissertation.

Vielen Dank auch an Herrn Professor Reuter für die Bereitstellung der finanziellen Mittel, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein tiefer Dank geht an meine Gattin Christine, welche viele Stunden auf mich verzichtet hat, um mir das Erstellen dieser Arbeit zu ermöglichen und mir unterstützend jederzeit zur Seite stand.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

