Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Georgieff

Subgruppenanalyse der Ulmer Datenbanken zum internationalen CytoSorb Register:

Einsatz eines Zytokinadsorbers bei herzchirurgischen Patienten mit Extrakorporaler Membranoxygenierung

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

von

Larissa Marenski

aus Singen

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Karl Träger

2. Berichterstatter: Priv-Doz. Dr. Christian Skrabal

Tag der Promotion: 13.04.2021

Diese Dissertation ist in Teilen als Publikation im International Journal of Artificial Organs veröffentlicht worden:

Träger K., Skrabal C., Fischer G., Schroeder J., ***Marenski L.****, Liebold A., Reinelt H., & Datzmann T. (2020). Hemoadsorption treatment with CytoSorb® in patients with extracorporeal life support therapy: A case series. The International journal of artificial organs, 43, 422–429*
DOI: 10.1177/0391398819895287

Die in dieser Arbeit verwendete männliche Form für Personenbezeichnungen inkludiert beide Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis……..III

1. Einleitung 1

1.1. Extrakorporale Membranoxygenierung.....1

1.2. Pathophysiologie der inflammatorischen Reaktion 6

1.3. CytoSorb™ 7

1.4. Zielsetzung.....14

2. Material und Methoden.....15

2.1. Studienpopulation 15

2.2. Datenerfassung.....16

2.3. Statistische Methoden.....17

2.4. Ethikantrag.....18

2.5. Scoring-Systeme 18

2.6. Geräteeinstellungen 21

3. Ergebnisse 22

3.1. Patientencharakterisierung.....22

3.2. Auswertung der Physiologischen Scores.....26

3.3. Untersuchung verschiedener Parameter 30

3.4. ECMO-Flussraten.....38

4. Diskussion.....41

4.1. Studienpopulation 41

4.2. Ergebnisdiskussion.....41

4.2.1. Scoring-Systeme 42

4.2.2. Outcome und mögliche Korrelationen 43

4.2.3. Effektivität des CytoSorb™-Adsorbers 46

4.3. Schwächen dieser Fallserie 48

5. Zusammenfassung 50

6. Literaturverzeichnis 51

7. Anhang 57

8. Danksagung 59

9. Lebenslauf 60

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BE	Base Excess, Basenüberschuss
BMI	Body-Mass-Index
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
h	Stunden
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IL	Interleukin
kD	Kilodalton
l	Liter
lpm	Liter pro Minute, Einheit des Volumendurchflusses
m^2	Quadratmeter
MAP	Mittlerer arterieller Druck
µm	Mikrometer
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Einheit des Blutdrucks
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
Pat.	Patient
pg	Pikogramm
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
™	Trade Mark (nicht registrierte Warenmarke)
V.	Vena
VA	veno-arteriell
VV	veno-venös

1. Einleitung

Extrakorporale Ersatzverfahren sind bereits seit vielen Jahren fester Bestandteil der chirurgischen, wie auch der intensivmedizinischen Fachgebiete. Bereits im Jahre 1953 führte John H. Gibbon an der Pennsylvania University in Philadelphia, USA, die erste Operation mit einer Herz-Lungen-Maschine durch (Gibbon, 1954). Im Laufe der Zeit wurden diese Verfahren immer weiter verfeinert und sind heutzutage Standard bei vielen chirurgischen Eingriffen.

Während die Herz-Lungen-Maschine einen chirurgischen Eingriff am offenen Herzen ermöglicht, ist man mit dem Verfahren der Extrakorporalen Membranoxygenierung über eine periphere Kanülierung der großen Gefäße imstande, in der Notfall- und Intensivmedizin Patienten mit Lungen- oder Herz-Kreislauf-Versagen zu versorgen. Der Kontakt des Blutes mit artifiziellen Oberflächen und im System wirkende Scherkräfte führen jedoch häufig zur Aktivierung immunologischer Kaskaden und inflammatorischer Prozesse. Um diese Vorgänge zu verhindern, respektive zu vermindern, gibt es verschiedene Herangehensweisen. Exemplarisch der Einsatz von Kortikosteroiden wird in der Intensivmedizin häufig angewandt, bisher jedoch ohne eindeutige positive Evidenz (Kristeller et al. 2014).
Eine weitere aktuelle Herangehensweise ist der Einsatz von Hämoadsorption, um proinflammatorische Mediatoren und potentiell toxisch wirkende Substanzen direkt aus dem Blut zu eliminieren.

1.1. Extrakorporale Membranoxygenierung

Die Extrakorporale Membranoxygenierung, kurz ECMO, stellt ein Verfahren dar, welches immer häufiger zur mechanischen Unterstützung bei therapierefraktärem Lungen- oder Herz-Kreislauf-Versagen eingesetzt wird. Sie wurde in den 1970er Jahren in den klinischen Gebrauch eingeführt und unterlag seither etlichen Weiterentwicklungen (Hill et al., 1972). Im Vergleich zum konventionellen Kardiopulmonalen Bypass, wie er bei vielen operativen Eingriffen zum Einsatz kommt, erlaubt die ECMO einen tage- bis wochenlangen Organersatz. Äquivalent zur Herz-Lungen-Maschine ermöglicht das System sowohl den Gasaustausch von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid, als auch die Übernahme der Pumpfunktion des Herzens zur Kreislaufunterstützung. Um eine optimale Therapie zu gewährleisten,

ist ein interdisziplinäres Team involviert, bestehend unter anderem aus Kardiochirurgen, Intensiv- und Palliativmedizinern (Baran, 2017).
Hauptindikation für eine ECMO-Therapie in einer veno-venösen Konfiguration stellt das Atemnotsyndrom bei Neugeborenen bzw. das Acute Respiratory Distress Syndrome beim Erwachsenen dar (Tosson et al., 2001).
Laut der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) mit Sitz in Michigan, USA, wurden im Jahr 2018 112.231 Patienten weltweit mithilfe einer ECMO behandelt, darunter sowohl Erwachsene wie auch pädiatrische oder neonatale Patienten. Die Überlebensrate bei Erwachsenen in unterschiedlichen Konfigurationen und bei unterschiedlichen Indikationen betrug 61%.

1.1.1. Kanülierung

Die venöse Blutentnahme erfolgt über die perkutane Kanülierung einer großen Vene, in der Regel der V. femoralis. Die meist in Seldinger-Technik eingelegte Kanüle kommt im rechten Vorhof beziehungsweise der V. cava zum Liegen. Je nach zusätzlicher Kanülierung lassen sich zwei gängige Anwendungsarten der ECMO unterscheiden:

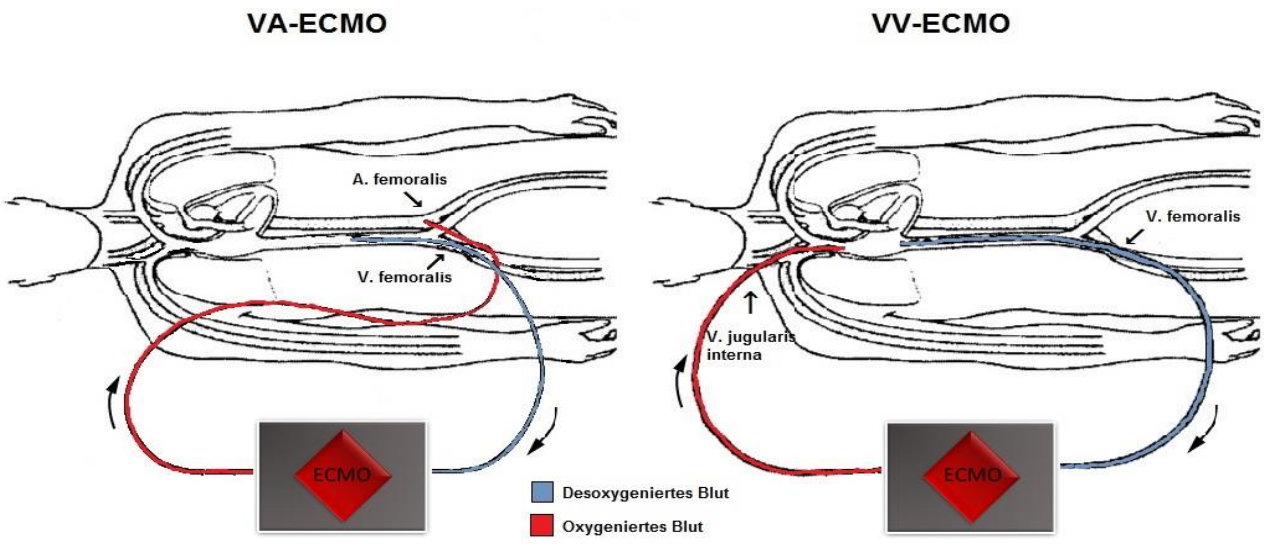


Abb. 1: Beispiel für die Kanülierung der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)
Links: Veno-arterielle-ECMO mit Entnahme des Blutes über die Vena femoralis und Rückführung über die Arteria femoralis. Rechts: Veno-venöse-ECMO mit Entnahme des Blutes über die Vena femoralis und Rückführung über die Vena jugularis interna. (Adaptiert nach Van Meurs et al, Extracorporeal Life Support Org. VV ECMO, 23.04.2020 (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Veno-venous_(VV)_ECMO_for_isolated_respiratory_failure.jpg), CC-BY-2.5 https://creativecommons.org/licenses/

by/2.5/legalcode; Van Meurs et al Extracorporeal Life Support Org. VA ECMO, 23.04.2020 (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Veno-arterial_(VA)_ECMO_for_cardiac_or_respiratory_failure.jpg), CC-BY-2.5 https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/legalcode)

Bei der veno-venösen ECMO erfolgt die zweite Kanülierung in der Regel über eine Punktion der V. jugularis interna. Da beide Zugänge im venösen System zum Liegen kommen und somit das Herz des Patienten nicht umgangen wird, kommt diese Kanülierungsart nur bei isoliertem potentiell reversiblem Lungenversagen zum Einsatz (Bartlett et al., 1985; Kon et al., 2017). Alternativ kann auch ein doppellumiger Katheter in die V. jugularis interna eingeführt werden, über den sowohl die Entnahme als auch der Rückfluss des Blutes stattfindet. Dies ermöglicht den Anschluss an das System über nur eine Punktionsstelle. Dadurch kann eine einfachere Mobilisierung des Patienten an der ECMO erfolgen (Wang et al., 2018).

Bei der veno-arteriellen ECMO, auch Extracorporeal Life Support oder ECLS genannt, erfolgt der Blutrückfluss zum Patienten über ein arterielles Gefäß, meist die A. femoralis. Das Herz des Patienten wird dabei komplett umgangen und dessen Aufgabe dementsprechend vom extrakorporalen Kreislauf übernommen. Folglich ermöglicht das ECLS sowohl die Therapie eines Lungenversagens, als auch parallel eine biventrikuläre Entlastung des Herzens.

1.1.2. Aufbau der ECMO

Die ECMO stellt eine modifizierte Version der konventionellen Herz-Lungen-Maschine (HLM) dar. Im Gegensatz zu dieser verfügt die ECMO über kein permanentes venöses Reservoir, sodass eine Autotransfusion („Koronarsauger“) nicht möglich ist (Rastan et al., 2006).
Die Funktionsweise der ECMO beruht auf der Drainage des Blutes über eine durch die Pumpe erzeugten Unterdruck. Die Pumpe leitet das entnommene Blut zum Oxygenator, wo über eine semipermeable Membran der Gasaustausch stattfindet. Ähnlich der Lunge strömt auf der einen Seite der Membran das Patientenblut, während auf der anderen Seite Sauerstoff zugeführt wird (Henne-Bruns et al., 2001). Nachdem der Sauerstoff-/Kohlenstoffdioxidaustausch stattgefunden hat, wird das Blut durch einen Wärmetauscher geleitet. Dieser erwärmt das durch die extrakorporale Zirkulation abgekühlte Blut auf Körpertemperatur, bevor es dem

Patienten wieder zugeführt wird. Anhand der folgenden Abbildung kann der Aufbau der ECMO besser nachvollzogen werden.

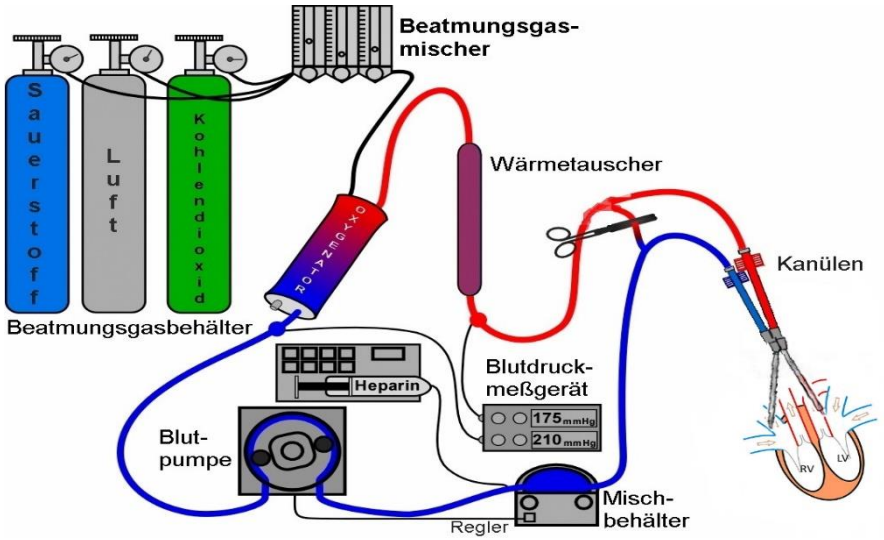


Abb. 2: Schematischer Aufbau der Extrakorporalen Membranoxygenierung (Adaptiert nach Jörg Rittmeister 23.04.2020 (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Herz_Schema.jpg), CC-BY-SA-3.0, https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode; Jürgen Schaub 23.04.2020 (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ecmo_schema-1-de.jpg), CC-BY-SA-2.0, https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/de/legalcode)

Die früher verwendeten okklusiven Rollerpumpen werden heute aufgrund verstärkter Bluttraumatisierung bei Erwachsenen nicht mehr eingesetzt. Bei den stattdessen zur Anwendung kommenden Pumpen handelt es sich um blutschonendere nicht-okklusive Zentrifugalpumpen. Bei diesen variiert der Blutfluss abhängig von venösem Rückstrom und arteriellem Widerstand (Halaweish et al., 2015; Rastan et al., 2006).

Auch bei den Oxygenatoren wurde aufgrund der geringeren Traumatisierung des Patientenblutes vom früher verwendeten Bubble-Oxygenator, welcher eine Dispersion von Gas in Blut erzeugte, zum schonenderen Membranoxygenator gewechselt. Bei diesem steht das Blut nicht in direktem Kontakt mit dem Gas, sondern ist durch eine semipermeable Membran von ihm getrennt. Aufgrund der unter Umständen lange andauernden Perfusion resultiert so deutlich weniger Bluttraumatisierung (Huber et al., 1994).

Im Laufe der Jahre konnte die ECMO durch vielfache Innovationen effizienter gestaltet werden und durch bessere Materialien das Komplikationsrisiko gesenkt werden (Yeager & Roy, 2017).

Abhängig von der Indikation für eine Extrakorporale Membranoxygenierung unterscheiden sich die Flussraten. Der ECMO-Fluss beträgt in der Regel 1-5 lpm. Bei der veno-venösen Kanülierung kommen auch low-flow-ECMO-Systeme (< 2,5 lpm) zum Einsatz, deren primäres Ziel die Decarboxylierung des Blutes ist. Bei höheren Flusswerten wird zusätzlich auch die Oxygenierung verbessert (Lehle et al., 2014).

1.1.3. Komplikationen

Mit zunehmender Dauer der ECMO-Behandlung lässt sich auch ein Anstieg der Mortalität beobachten. Die Komplikationen, die infolge einer Behandlung auftreten können, sind vielfältig und variieren in ihrer Häufigkeit abhängig von Patientenalter, Indikation und Kanülierungsart (Thiagarajan et al., 2017), zudem auch von der Erfahrung der durchführenden Klinik mit dem Einsatz extrakorporaler Verfahren (Abrams, 2018; Assmann et al., 2018). Sie lassen sich grob unterteilen in patientenbezogene und systembezogene Komplikationen. Letztere sind exemplarisch ein Versagen der Pumpe oder des Oxygenators, Luftembolien oder Thrombenbildung im System sowie eine Dislokation der Kanülen.

Patientenbezogene Komplikationen sind zum einen durch die Notwendigkeit der Antikoagulation unter Therapie bedingt. Eine Heparinisierung erhöht das Risiko von Blutungen zusätzlich zur bereits - durch den Kontakt des Blutes mit dem System - gestörten Hämostase (Esper et al., 2014). Ein weiteres häufiges Problem stellen Hämolysen dar. Durch im System vorherrschende Scherkräfte rupturieren Zellmembranen und die entsprechenden Zellen, vor allem Erythrozyten, gehen zugrunde (Noon et al., 1985). Eine weitere gefürchtete Komplikation stellen Extremitätenischämien dar, weiterhin hypoxisch-ischämische Hirninfarkte, intrakranielle Blutungen und Infektionen. Eine durch die VA-ECMO bedingte Änderung der Strömungs- und Druckverhältnisse im Körper führt zudem zu einer erhöhten linksventrikulären Nachlast (Napp, 2017).

Ein großes Problem der Therapie stellt in vielen Situationen das Auslösen einer inflammatorischen Reaktion durch die ECMO selbst dar (Burrell & Muller, 2018; Millar et al., 2016).

1.2. Pathophysiologie der inflammatorischen Reaktion

Durch den Kontakt des Blutes mit dem artifiziellen Material des extrakorporalen Kreislaufs werden verschiedene humorale Kaskaden in Gang gesetzt. Bereits direkt zu Beginn der Therapie kommt es zu einer sofortigen komplexen Reaktion, äquivalent zu der des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Schnell kommt es zum Anstieg proinflammatorischer Zytokine sowie zur Aktivierung des Komplementsystems, was zu einer Leukozytenaktivierung führt. Diese Immunantwort kann in Schäden am Endothel, gestörter Mikrozirkulation sowie Endorganschäden resultieren (Millar et al., 2016).
Der Kontakt von Blut und ECMO-System führt zu einer Spaltung von Faktor XII (Hagemann Faktor) und konsekutiv zur Entstehung von Kallikrein und Bradykinin. Hierdurch wiederum werden Neutrophile aktiviert und TNF-α und Interleukine freigesetzt. All dies erreicht bereits in den ersten 10 Minuten der Behandlung seinen Höhepunkt (Wendel et al.,1999).

Zusätzlich führt die Spaltung von Faktor XII zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade. Die Faktoren XI und X werden aktiviert, wodurch Prothrombin zu Thrombin umgewandelt wird. Dieses spaltet Fibrinogen zu Fibrin, was schlussendlich zur Bildung von Thromben führt. Weiterhin fungiert Thrombin auch als Aktivator der inflammatorischen Reaktion, indem es direkt und indirekt die Aktivierung von Leukozyten bewirkt (Zimmerman et al., 1985).

Auch die Aktivierung von Thrombozyten unterstützt die Inflammation während der ECMO-Therapie. Durch den Oberflächenkontakt werden nicht nur hämostatische Stoffe ausgeschüttet, sondern auch Chemokine, proinflammatorische Zytokine und andere Mediatoren (Cheung et al., 2000; Kraft et al., 2015). Zusätzlich führt die Interaktion zwischen Thrombozyten und Leukozyten zu einer Stimulation letzterer und zu einem Ausstoß proinflammatorischer Zytokine (Neumann et al., 1997).
Als Teil des humoralen Immunsystems trägt natürlich auch das Komplementsystem zur immunologischen Reaktion des Körpers auf die ECMO-Behandlung bei. C3 wird gespalten und das Spaltprodukt C3a wirkt anaphylatoxisch. Weiterhin wird C5 gespalten – in C5a, welches als proinflammatorischer Mediator fungiert, und C5b, welches die Bildung eines Membranangriffskomplexes initiiert (Nilsson et al., 2007).

Die bereits angesprochene Aktivierung von neutrophilen Granulozyten führt zur Ausschüttung diverser zytotoxischer Enzyme, wie Lysozyme, Myeloperoxidasen

und Elastasen. Zusätzlich kommt es zum „oxidativen Burst“, einer Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies. Dies trägt maßgeblich zur Entstehung von Endorganschäden bei (Kruger et al., 2015).

All diese Mechanismen führen zu einer Sekretion von Zytokinen. Diese sind sowohl pro- als auch antiinflammatorischer Art und haben eine Vielzahl von Funktionen. Exemplarisch stimuliert TNF-α Makrophagen zur Phagozytose und führt über eine Stimulation der Akute-Phase-Reaktion zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen (Bradley, 2008).
Interleukin-6 besitzt sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkung. Es führt zur Aktivierung von T-Zellen und zur Differenzierung von B-Zellen. Weiterhin treibt es die Akute-Phase-Reaktion voran und bewirkt eine Herauf- bzw. Herabregulierung der Produktion anderer anti- bzw. proinflammatorischer Zytokine (Jones et al., 2001). Es konnten deutliche Anstiege der IL-6 Plasmakonzentration unter ECMO-Therapie in mehreren Studien nachgewiesen werden (McILwain et al., 2010). Klinisch kann häufig eine erhöhte Gefäßpermeabilität und resultierend eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation der Patienten beobachtet werden (Kruttgen & Rose-John, 2012).

IL-8 aktiviert Neutrophile und wirkt chemotaktisch auf Neutrophile, Basophile und T-Lymphozyten. Bereits sehr schnell nach Beginn der ECMO-Behandlung kann ein Anstieg der Plasmakonzentration beobachtet werden (McILwain et al., 2010).

Die durch die ECMO ausgelöste überschießende immunologische Reaktion ist in ihrem Ausmaß schwer vorhersehbar und abhängig von verschiedenen Faktoren, exemplarisch vorbestehenden Komorbiditäten und den individuellen Voraussetzungen des Patienten. Sie stellt einen beachtlichen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität unter extrakorporaler Zirkulation dar (Day & Taylor, 2005).

1.3. CytoSorb™

Bei CytoSorb™ handelt es sich um einen Adsorber zur Hämoadsorption, welcher auf der Grundlage sogenannter „beads“ zur Eliminierung verschiedenster überschüssiger Entzündungsmediatoren angewandt wird. Er kommt bei der Therapie multipler hyperinflammatorischer Krankheitsbilder zum Einsatz. Der von der Firma CytoSorbents® Corporation aus Monmouth Junction, New Jersey, USA

entwickelte Adsorber besitzt seit 2011 eine CE-Zulassung. Der Adsorber kann sowohl als eigenständige Therapie, als auch als Kombination mit Nierenersatzverfahren, Herz-Lungen-Maschine oder ECMO angewandt werden.



Abb. 3: CytoSorb™-Adsorber auf der Ulmer Intensivstation, angeschlossen an eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse

1.3.1. Aufbau und Technische Daten

Der sogenannte „bead adsorber“ gehört zur Gruppe der Vollblut-Adsorber. Folglich ermöglicht CytoSorb™ den Verzicht auf eine vorangehende Plasmaseparation, welche eine zusätzliche inflammatorische Antwort provozieren könnte (Winchester et al., 2003). Im Inneren der 300ml fassenden Kartusche befinden sich die „beads“: 300-800 µm kleine biokompatible Kugeln aus extrem porösem Co-Polymer, exakter aus Polystyren Divinylbenzen (PSDVB). Überzogen sind sie mit einer Beschichtung aus Polyvinylpyrrolidon. Durch die besondere Oberflächenbeschaffenheit wird eine adsorptiv wirksame Oberfläche von insgesamt 40.000 m² erreicht, was die enorme Bindungskapazität des Adsorbers begründet. Die unspezifische Bindung einer Vielzahl inflammatorischer Mediatoren wird durch die Porosität der Beads erreicht. Die durchschnittliche Größe der Poren beträgt 0,8-5 nm, der Porositätsgrad beträgt 67,7%. Im Zusammenspiel entsteht eine Größenselektivität des Adsorbers, welche

eine Adsorption nur solcher Teilchen zulässt, die eine Molekülmasse kleiner als 60 kD haben. Dies schließt einige Zytokine, Chemokine und auch Anaphylatoxine ein. Zusätzlich konnte eine Adsorption verschiedener Medikamente beobachtet werden, exemplarisch Vancomycin (Poli et al., 2018). Nicht adsorbiert werden dagegen exemplarisch Albumin oder Fibrinogen (Eichhorn et al., 2016). Die Konzentrationsabhängigkeit des Adsorbers erlaubt die Elimination hoher Zytokinspiegel, physiologische Spiegel werden jedoch kaum beeinflusst.

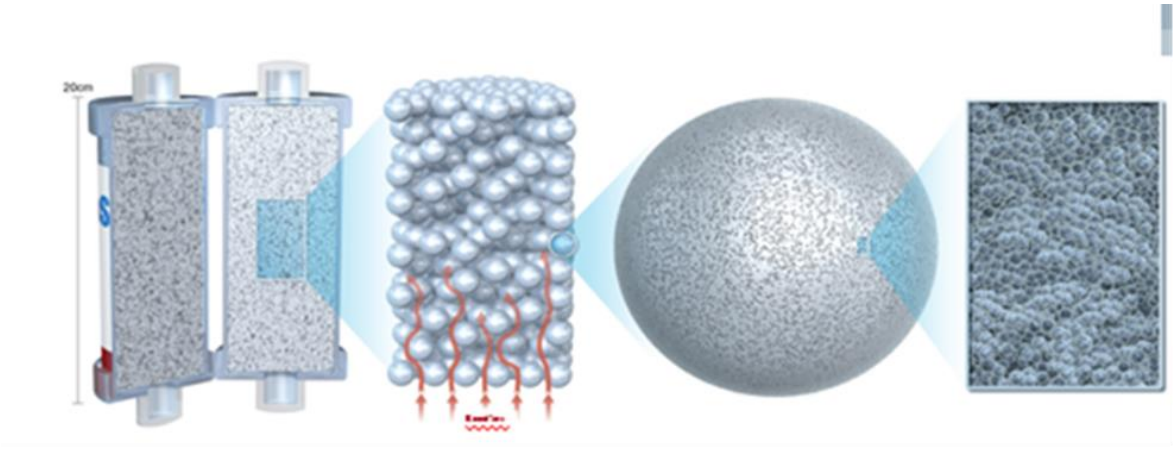


Abb. 4: Aufbau des CytoSorb™-Adsorbers: Links: Schnitt durch den Adsorber; Mitte: Adsorber-Bead; Rechts: Innere Struktur (mit freundlicher Genehmigung der Firma CytoSorbents)

1.3.2. Anwendungsgebiete

Die Wirkung des Adsorbers, nämlich die Elimination exzessiver Plasmaspiegel immunmodulatorischer Mediatoren, erklärt dessen Einsatz bei Krankheitszuständen, die durch eine inflammatorische Überstimulation hervorgerufen werden. Da viele Erkrankungen mit einer systemischen Inflammation einhergehen können, variieren auch die Indikationen für CytoSorb™. Ziel ist es, die überschießende Immunantwort zu reduzieren und so Komplikationen wie Schock, Multiorganversagen und Tod zu vermindern, respektive zu verhindern. Die Hauptindikationen für den CytoSorb™-Adsorber sind septischer Schock und schwere Sepsis, sowie das schwere SIRS - Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom - beim herzchirurgischen Patienten. Weitere Anwendungsgebiete sind momentan Gegenstand intensiver Forschung. Dazu gehören unter anderem:

- Polytrauma und schwere Verbrennungen
- Schwere akute Pankreatitis
- Unterschiedliche Arten von Leberversagen
- Schwerer kardiogener Schock (https://cytosorb-therapie.de/die-therapie/die-anwendungsgebiete/ - 07/2019)

Die Integration von CytoSorb™ kann problemlos an vorhandene Nierenersatzverfahren oder andere extrakorporale Kreisläufe erfolgen. Es ist sowohl die kontinuierliche als auch die intermittierende Behandlung möglich. Bis jetzt ist die Anwendung bereits für verschiedene Modelle zugelassen:

- Stand-alone Anwendung des Adsorbers
- Einsatz vor oder nach dem Dialysator
- Einsatz im kardiopulmonalen Bypass
- Integration in den ECMO-Kreislauf

Bei der Integration des Adsorbers in den kardiopulmonalen Bypass und in die ECMO muss ein zweiter Kreislauf an die Hauptleitung angeschlossen werden. Dies wird dadurch bedingt, dass sowohl die Herz-Lungen-Maschine als auch die ECMO als Hochdrucksystem fungieren. Der CytoSorb™-Adsorber jedoch ist für Blutflussraten von maximal 700ml/min konzipiert und braucht somit einen eigenen “gedrosselten“ Kreislauf, welcher in paralleler Anordnung an die Hauptleitung angebaut wird.

1.3.3. Funktionsweise

Das Prinzip von CytoSorb™ beruht auf einem der Hämoperfusion ähnlichen Verfahren, bei welchem Vollblut durch eine Säule geleitet wird, welche mit adsorptiven Materialien gefüllt ist, die ein Spektrum verschiedener Substanzen adsorbieren. Die Adsorption der Entzündungsmediatoren erfolgt unspezifisch über die Oberfläche der Beads abhängig von der Größe der Teilchen.
Für die Bindung der Zytokine an den Adsorber auf physikochemischer Ebene gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Diverse Überlegungen kommen hierbei

infrage, hierunter hydrophobe Wechselwirkungen, elektrostatische Anziehung oder van der Waals Kräfte (Winchester et al., 2003).

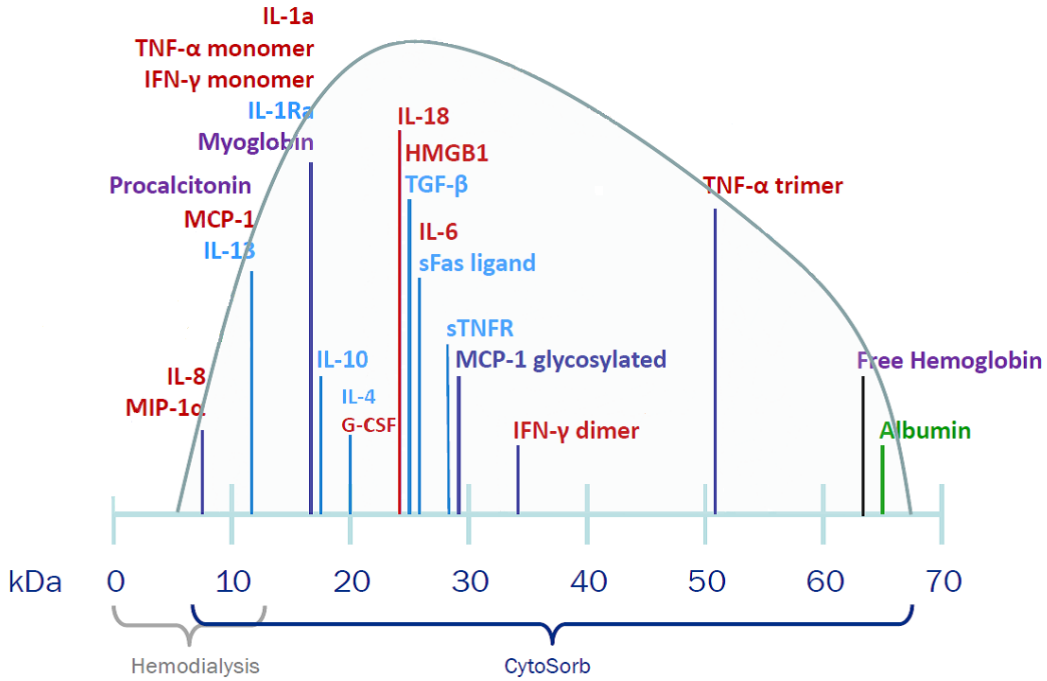


Abb. 5: Darstellung verschiedener Molekülmassen von Inflammationsmediatoren und Stoffwechselprodukten. Veranschaulicht sind die Eliminationsbereiche von Hämodialyse (bis etwa 10kDa) und CytoSorb™ (adaptiert von CytoSorbents, mit freundlicher Genehmigung der Firma CytoSorbents)

Wie bereits angesprochen, erfolgt die Elimination der Substanzen aus dem Blut konzentrationsabhängig. Dies hat zur Folge, dass unphysiologisch hohe Plasmaspiegel stark beeinflusst werden und überschießende Immunreaktionen unterbunden werden können. Niedrige Konzentrationen dagegen bleiben nahezu unberührt von der Adsorption.

1.3.4. CytoSorb™-Register und Studien

Zur Therapie von Patienten mit CytoSorb™ gibt es bereits einige klinische Fallstudien. Diese befassen sich in erster Linie mit dessen Einsatz zur Behandlung der schweren Sepsis, des SIRS und der Anwendung in der Kardiochirurgie. In diesen Fallserien konnte wiederholt ein positiver Effekt der CytoSorb™-Therapie auf die hämodynamische Stabilität und Serumspiegel verschiedener Inflammationsparameter gezeigt werden (Träger et al., 2016). Zusätzliche

Rückschlüsse lassen sich durch zahlreiche Fallberichte ziehen, welche auch weitere Therapieindikationen evaluieren und eine wichtige Quelle deskriptiver Informationen zur Behandlung mit CytoSorb™ liefern.

Die CytoSorb™-Therapie kommt weltweit in über 800 klinischen Abteilungen zum Einsatz und wurde laut CytoSorbents® Inc. bereits über 61.000 Mal angewandt (Stand 07/2019). Bisher konnten keine behandlungsbedingten Komplikationen eruiert werden (Brunkhorst, 2017).

1.3.4.1. CytoSorb™-Register

Das internationale CytoSorb™-Register wurde 2015 initiiert und wird vom Studienzentrum der Universität Jena unter der Leitung von Prof. Dr. Frank Brunkhorst betreut. Ziel ist es, durch Einschluss zahlreicher Zentren den Einsatz des Adsorbers unter klinischen Alltagsbedingungen zu beobachten. Auf diese Weise ist es möglich, die Effekte des Adsorbers systematisch zu evaluieren und das Wissen über den Nutzen und die Sicherheit der Therapie zu erweitern. Der Einschluss in das Register erfolgt unabhängig von der Indikation. Die hierbei gesammelten Daten werden regelmäßig ausgewertet und veröffentlicht. Bei den erforderlichen Daten handelt es sich um klinische Routinediagnostik, sodass keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig sind. Das Register beinhaltet unter anderem:

- CytoSorb™-Indikation: Unterscheidung Sepsis / präemptiver Einsatz im OP / portoperativer Einsatz / andere Indikation
- Demographische Daten: Alter, Geschlecht, Gewicht etc.
- Komorbiditäten und Risikofaktoren
- Angaben zur OP
- Physiologische Daten: u.a. zur Berechnung der Risikoscores
- Relevante diagnostische Tests: CRP, PCT, IL-6 etc.
- Daten zur Behandlung mit CytoSorb™: Dauer, Antikoagulation, Zusatztherapien etc.
- Daten zum Outcome: Überleben, Liegedauer auf Intensivstation, Beatmungstage etc.
- Einschätzung des Behandlungseffekts durch CytoSorb™ auf einer Skala von 1 bis 7

1.3.4.2. Präklinische Studien

Verschiedene Studien zeigen, dass Entzündungsmediatoren mithilfe von Hämoadsorption aus dem Blutkreislauf eliminiert werden können und dass der Adsorption hierbei eine wichtige Rolle zukommt. Die fehlende Biokompatibilität vieler Adsorber limitierte jedoch lange Zeit die Therapie (Rimmelé & Kellum, 2011), weshalb die Entwicklung neuer Materialien vorangetrieben wurde.

2004 untersuchte Song et al. die zytokinadsorbierende Wirkung eines neuen Polymers an endotoxämischen Ratten. Die Versuchsreihe zeigte, dass sowohl TNF-α, als auch IL-10 und IL-6 effizient durch den Adsorber eliminiert, respektive beeinflusst werden. Nach einer Stunde waren die Plasmakonzentrationen auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes gefallen (Song et al., 2004).

Im selben Jahr veröffentlichte Kellum et al. eine Publikation über den CytoSorb™-Adsorber. Es konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass der Hämoadsorber das Überleben bei Endotoxämie signifikant verbessert und Plasmaspiegel der inflammatorischen Mediatoren deutlich gesenkt werden (Kellum et al., 2004).

Ein von Peng et al. 2008 veröffentlichtes Experiment zeigte die gleiche Wirksamkeit des Adsorbers auch im Tierversuch mit septischen Ratten. Sowohl die Konzentrationen der Entzündungsmediatoren, als auch hämodynamische Parameter und Überleben zeigten signifikant bessere Werte in der Gruppe mit CytoSorb™-Behandlung als in der Vergleichsgruppe (Peng et al., 2008).

1.3.4.3. CytoSorb™ und ECMO

Bis heute gibt es nur wenige klinische Fallstudien zur Verwendung des CytoSorb™-Adsorbers am Patienten. Diese konzentrieren sich auf die Indikationen Sepsis und SIRS, zusätzlich wurden zahlreiche Fallberichte veröffentlicht. Während sich nicht wenige dieser Arbeiten mit der Untersuchung kardiochirurgischer Patienten nach kardiopulmonalem Bypass beschäftigen, gibt es kaum Abhandlungen zum Thema CytoSorb™-Einsatz bei ECMO-Patienten. Einzelfalluntersuchungen lassen darauf schließen, dass sich Vieles von CPB-Fällen auch auf die ECMO übertragen lässt. Es zeigten sich eine hämodynamische Stabilisierung der Patienten sowie eine deutliche Reduktion inflammatorischer Parameter (Träger et al., 2020; Nemeth et al., 2018). Zusätzlich konnte bei manchen Patienten eine respiratorische Verbesserung und eine Verminderung des Kapillarlecks beobachtet werden

(Datzmann & Träger, 2018). Es scheint, als stelle die CytoSorb™-Therapie eine vielversprechende Möglichkeit dar, ECMO-Patienten mit überschießender systemischer Inflammation zu therapieren und die Mortalität dieser zu senken (Träger et al., 2020; Kogelmann et al., 2019).

1.4. Zielsetzung

Im Fokus dieser Arbeit steht die Untersuchung einer Hämoadsorption mit CytoSorb™ zur Therapie der überschießenden Inflammationsreaktion bei intensivmedizinischen Patienten unter ECMO-Therapie. Hierfür wurde ein Patientenkollektiv der herzchirurgischen Intensivstation retrospektiv betrachtet. Ausgewählte Parameter wurden im zeitlichen Verlauf beobachtet, um so die Effizienz des CytoSorb™-Adsorbers bei ECMO-Patienten beurteilen zu können. Da es nur wenige größere Fallzahlen beurteilende Studien zu diesem Thema gibt, ist diese Fallserie ein Ansatz, Daten zum Verlauf der systemischen Inflammation und zum Überleben der Patienten unter solcher Therapie zu sammeln. Hierdurch sollen mögliche Effekte ablesbar werden und ein Anhaltspunkt geschaffen werden für eventuelle Hypothesen folgender Studien. Konkrete Fragestellungen lauteten:

- Welchen Effekt hat eine Hämoadsorption auf den Verlauf von ECMO-Patienten?
- Zeigt sich durch die Hämoadsorption eine Beeinflussung von Hämodynamik und Entzündungszeichen?
- Lässt sich durch eine zusätzliche Hämoadsorption das Outcome der Patienten verbessern?

2. Material und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten von 27 Patienten, die sich im Zeitabschnitt zwischen Oktober 2013 und Mai 2018 in kardioanästhesiologischer Intensivbehandlung befanden. Bei diesem untersuchten Patientenklientel erfolgte sowohl eine ECMO-Behandlung, als auch eine Behandlung mit einem CytoSorb™-Zytokinadsorber. Es handelt sich sowohl um postoperative Patienten, als auch um solche Patienten, die sich aus anderen Gründen in kardiochirurgischer Intensivbehandlung befanden.

2.1. Studienpopulation

Die untersuchten Patienten entstammen der Ulmer Datenbank zu einem Register des Zentrums für Klinische Studien (ZKS) in Jena. In dieser Datenbank sind Patienten zusammengefasst, die während ihres Krankenhausaufenthaltes mit einem oder mehreren CytoSorb™-Adsorbern behandelt wurden.
Unabhängig von Alter und Geschlecht ließ sich das Patientenkollektiv anhand der Anzahl der eingesetzten Adsorber einteilen in:

- Behandlung mit einem Zytokinadsorber
- Behandlung mit zwei Zytokinadsorbern
- Behandlung mit drei Zytokinadsorbern
- Behandlung mit mehr als drei Zytokinadsorbern

Ferner ließen sich die Patienten nach dem Überleben auf der Intensivstation in zwei Gruppen einteilen, im Folgenden Survivors (n=10) und Non-Survivors (n=17).

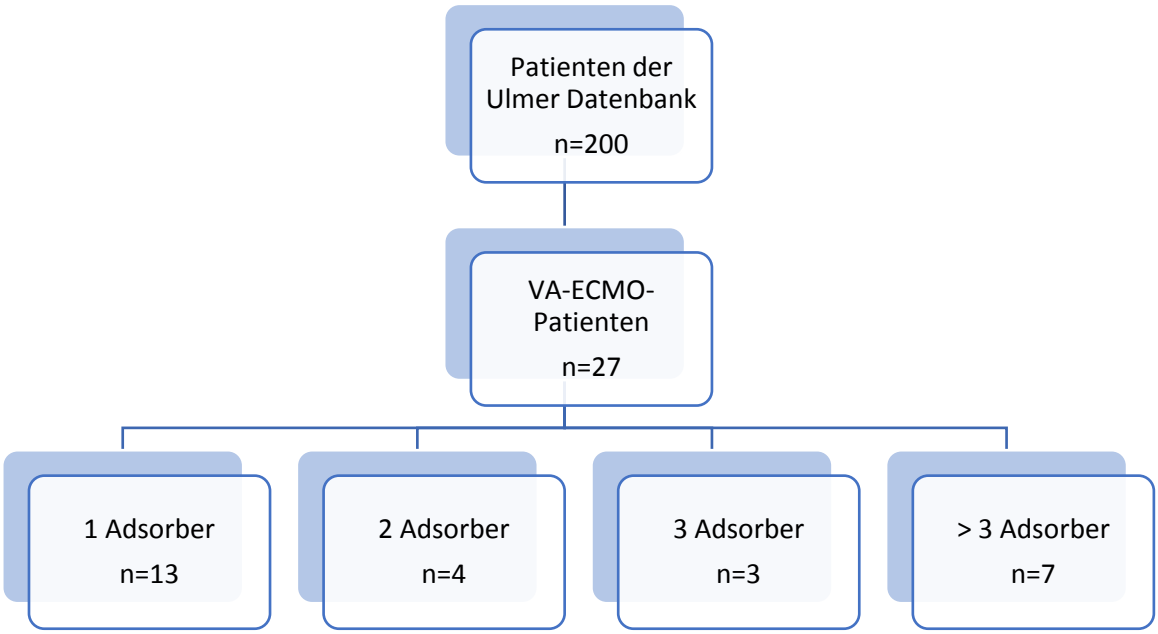


Abb. 6: Schematische Übersicht über die Organisation des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 (n steht für die Anzahl der Patienten, VA-ECMO: veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung)

2.1.1. Einschlusskriterien

In diese Arbeit eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen im besagten Zeitraum sowohl eine ECMO-Therapie in veno-arterieller Konfiguration als auch eine Hämoadsorptionstherapie mit CytoSorb™ angewandt wurde.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden die Daten jener Patienten, deren Akten erhebliche Lücken aufwiesen, respektive bei denen eine Auswertung der Daten nicht möglich war.

Zusätzlich ausgeschlossen wurden 5 Patienten, die eine veno-venöse Kanülierung erhielten. Dies erfolgte, um eine möglichst homogene Beobachtungsgruppe zu erreichen.

2.2. Datenerfassung

Sämtliche Patientendaten, darunter sowohl laborchemische als auch klinische Parameter, wurden durch Akteneinsicht in Intensivkurven, Arztbriefe, OP-, Anästhesie-, sowie ECMO- und Dialyseprotokolle zusammengetragen. Zusätzliche

Therapieinformationen wurden in eine Access®-Tabelle eingetragen. Zur anschaulicheren Übersicht wurden die Daten anschließend in einer Excel®-Tabelle zusammengeführt. Nachfolgend wurden die Daten anonymisiert in das Onlineregister des ZKS des Universitätsklinikums in Jena eingegeben, wo die Informationen der Patienten in einer multizentrischen Studie zusammengefasst und ausgewertet werden können.

Evaluiert wurden verschiedene Parameter, welche vom CytoSorb™-Adsorber beeinflusst werden. Die Datenerhebung umfasste dabei folgende Werte:

- Anzahl der zur Anwendung gekommenen CytoSorb™-Adsorber
- Dauer der CytoSorb™-Behandlung pro Adsorberbehandlung und Gesamtbehandlungszeit
- Katecholamin-Dosen unter der Behandlung
- Inflammatorische Zytokine: IL-6 und IL-8
- Metabolische Parameter wie Base Excess und Laktat
- Hämodynamische Parameter wie ECMO-Fluss und systolischer Blutdruck
- Liegedauer auf Intensivstation
- Überleben auf Intensivstation

Um die Entwicklung einzelner Parameter besser beurteilen zu können, wurden konkrete Zeitintervalle für die Messung festgelegt. Im Zusammenhang mit der Laufzeit des Adsorbers konnte so eine etwaige Veränderung durch die Therapie eruiert werden. Folgende Messzeitpunkte wurden hierfür definiert:

- Base Line (Beginn der Behandlung)
- End (Beendigung der Behandlung)
- 24h-post (24h nach Beendigung der Behandlung)

2.3. Statistische Methoden

Für statistische Analysen wurde das Programm SPSS (IBM, Version 24) genutzt. Die graphische Darstellung erfolgte anhand von Box-and-Whiskers-Plots, mithilfe derer Spannweite und Verteilung der Werte veranschaulicht werden konnten. Verwendet wurde das Programm GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., 2018). Abgebildet wurden jeweils der Median, die beiden Quartile, Minimal- und

Maximalwerte innerhalb der 10. und 90. Perzentile sowie einzelne Ausreißer darüber bzw. darunter. Die Box selbst visualisiert dabei den Interquartilenabstand, in welchem sich 50% der Daten verteilten.
Für andere Grafiken wurde das Programm Word 2016 (Microsoft) verwendet.

2.4. Ethikantrag

Bezüglich der Studien zum internationalen CytoSorb™-Register wurde ein Ethikantrag zur Anwendung der Adsorber bei Intensivpatienten bei der Ethikkommission der Universität Ulm eingereicht. Dieser wurde im Dezember 2015 unter der Antragsnummer 57/15 bewilligt.

2.5. Scoring-Systeme

Für die Evaluation des Schweregrades einer Krankheit sind in der Intensivmedizin verschiedene Klassifikationssysteme etabliert. Diese beurteilen die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation der Erkrankung, respektive die Sterblichkeit. Hierfür werden je nach Scoring-System aktuelle Laborwerte und Vitalparameter, Vorerkrankungen, das Alter und der Wert auf der Glasgow Coma Scale miteinander verrechnet. Ein durch diese Einteilung eruierter Wert lässt sich hierdurch objektivieren. Dies ermöglicht erst einen direkten Vergleich der Schwere zweier Fälle mit individueller Patientenvorgeschichte, beziehungsweise unterschiedlichen Grunderkrankungen. Zum qualitativen Vergleich der verschiedenen Scores gibt es bis heute nur sehr wenige Daten (Bouch & Thompson, 2008).

2.5.1. APACHE II

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II, kurz APACHE II, stellt ein 1985 in die Klinik eingeführtes Risikostratifikations-System dar, welches eine Schweregradeinteilung von Intensivpatienten ermöglicht. Es handelt sich dabei um eine reduzierte Form des 1978 von William A. Knaus vorgestellten APACHE I, welcher sich als zu komplex für den Klinikalltag eruieren ließ. Die vormals 34 in die Berechnung eingehenden Variablen wurden auf die 12 wichtigsten und in der Praxis regelmäßig erhobenen Werte simplifiziert (Knaus et al., 1985).

Mit einem maximalen Punktewert von 71 Punkten lässt sich der APACHE ll in drei Einzelscores gliedern.

- Im ersten Teil, dem Acute Physiology Score, werden aktuelle Vitalparameter, sowie Laborwerte und Glasgow Coma Score abgefragt. Während im Normbereich liegende Parameter keinen Punkt ergeben, steigt die Anzahl der hinzukommenden Punkte bei gesteigerten, beziehungsweise erniedrigten Werten auf bis zu vier Punkte an.
- Der zweite Teil der Berechnung besteht aus den Age Points, respektive werden anhand des Patientenalters weitere Punkte vergeben, ins Detail gehend bis zu sechs Punkten.
- Der Chronic Health Score, welcher den dritten der Einzelscores darstellt, behandelt eine Unterteilung nach operativem Status, respektive Notfallindikation der Operation. Hiernach folgt die Frage nach vorbestehender Organinsuffizienz oder Immunschwäche, welche bereits vor dem Krankenhausaufenthalt bestanden haben muss.

Um den schlussendlichen Wert zu erhalten, werden die Punktzahlen aller drei Kategorien addiert. Hierzu werden jeweils die schlechtesten Werte der Parameter in einem 24 Stunden Intervall zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes genutzt. Der dabei resultierende Punktewert kann dann einem Prozentwert zugeordnet werden, welcher die Sterbewahrscheinlichkeit im Rahmen dieses Krankenhausaufenthaltes ausdrückt. Ein hoher APACHE-II-Wert entspricht dabei einer hohen Mortalitätswahrscheinlichkeit.

Für die genaue Berechnung der Mortalitätswahrscheinlichkeit wurde ein Rechenprogramm genutzt, welches mit einer vordefinierten Formel arbeitet. (https://clincalc.com/IcuMortality/APACHEII.aspx - 01/2019)

2.5.2. EuroSCORE II

Die Abkürzung EuroSCORE steht für ‚European System for Cardiac Operative Risk Evaluation' und bezeichnet ein Risikostratifikationsmodell, welches die postoperative Mortalität von kardiochirurgischen Patienten beurteilt. Es wurde 1999 erstmals vorgestellt und 2011 zum EuroSCORE II weiterentwickelt. Diese neuere Version reduziert signifikant die Überschätzung des Sterberisikos der Patienten, wie

sie beim ursprünglichen EuroSCORE beobachtet wurde (Ad et al., 2016; Noyez et al., 2012). Anhand vorbestehender Risikofaktoren und deren Ausprägung wird dann ein Punktewert erhoben.

Auch der EuroSCORE II differenziert drei Kategorien in seiner Berechnung:

- Patientenbezogene Daten wie beispielsweise Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen
- Kardiospezifische Werte wie beispielsweise Linksventrikuläre Dysfunktion und stattgehabter Myokardinfarkt
- Operationsbezogene Daten wie beispielsweise Notfallindikation und Operationsprozedur

Ein hoher Punktewert korreliert mit einem erhöhten Sterberisiko.

Die Werte der 31 Patienten in dieser Arbeit wurden mithilfe eines Excel®-Rechners kalkuliert und in einer Tabelle festgehalten.

2.5.3. SOFA

Der Sepsis-related organ failure assessment score, alternativ auch Sequential organ failure assessment score, kurz SOFA-Score, wurde von der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) entwickelt (Vincent et al., 1996). Er dient der Beurteilung der Schwere einer Sepsis und des Ausmaßes, respektive der Anzahl der Organschädigungen bei Intensivpatienten. Mittlerweile wird er als gängige Konstatierung der Organdysfunktion herangezogen, nicht nur bei Sepsispatienten.

Für die Berechnung werden die schlechtesten Werte von sechs Organsystemen berücksichtigt:

- Lunge
- Niere
- Leber
- Herz-Kreislauf-System
- Blutgerinnung
- Zentrales Nervensystem

Jedes Organsystem wird mit bis zu vier Punkten bewertet. Es können somit bis zu 24 Punkte erreicht werden. Dabei ist aber nicht nur der Gesamtwert relevant, sondern auch die Einzelscores der jeweiligen Organsysteme.

2.6. Geräteeinstellungen

Bei Patienten, die unter der Adsorbertherapie eines Nierenersatzverfahrens bedurften, erfolgte eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit Citratantikoagulation. Der Blutfluss betrug im Schnitt 100-150 ml/min. Der Dialysatfluss betrug durchschnittlich 2000 ml/min, konnte aber nach Körpergewicht und angestrebter Dialysedosis entsprechend angepasst werden.
Laut ELSO Guidelines ist ein adäquater Blutfluss der ECMO-Therapie dann gewährleistet, wenn ein Blutfluss von 3 l/m²/min erfolgt (Erwachsene 60 ml/kg/min). Die Geräteeinstellungen der Patienten in dieser Fallserie erfolgten mit einem Herzzeitvolumen von 40-60 ml/kg KG. Die Antikoagulation unter ECMO-Therapie erfolgte mittels Heparin oder Argatroban mit einer angestrebten Verlängerung der PTT auf 200 Sekunden. Die Blutflussraten durch den Adsorber betrugen zwischen 100-150 ml/min, da die Therapie in der Mehrzahl der Fälle als add-on-Verfahren an die CVVHD gekoppelt wurde.
Die hämodynamische Unterstützung mit Katecholaminen (bspw. Adrenalin, Noradrenalin) und Volumentherapie erfolgten anhand des Therapieplans und oblag dem behandelnden Arzt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakterisierung

Über den angegebenen Beobachtungszeitraum wurden im Universitätsklinikum Ulm 32 Patienten einer ECMO-Behandlung sowie einer simultanen CytoSorb™-Therapie unterzogen. Um eine bestmögliche Homogenität der Untersuchungsgruppe zu erreichen, wurden 5 Patienten aufgrund einer veno-venösen Konfiguration aus den Berechnungen ausgeschlossen. Die restlichen 27 Patienten bilden das Patientenkollektiv dieser Fallserie. Bei allen 27 Patienten entschied man sich für eine veno-arterielle Kanülierung.

Die Patienten in dieser Fallserie waren zu 85% männlich und zu 15% weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 55,4 Jahre mit einer Spannweite von 36 bis 76 Jahren. 78% der Patienten litten an Übergewicht, davon litten 48% an Adipositas. Davon wiederum litten 60% an Adipositas I°, 30% an Adipositas II° und 10% an Adipositas III°.

Für eine genauere Untersuchung des Patientenkollektivs wurden die Patienten anhand des BMI in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit Normalgewicht (BMI <25)
- Patienten mit Übergewicht (BMI 25-30)
- Patienten mit Adipositas (BMI >30)

Es wurden für die einzelnen Gruppen jeweils die Anteile der Überlebenden, sowie der verstorbenen Patienten berechnet. In Gruppe A (n=6) betrug der Anteil der Verstorbenen 50%, in Gruppe B (n=11) betrug der Anteil 45,5% und in Gruppe C (n=10) verstarben 90% der Patienten.

Veranschaulicht ist dies in Abbildung 7 auf der folgenden Seite.

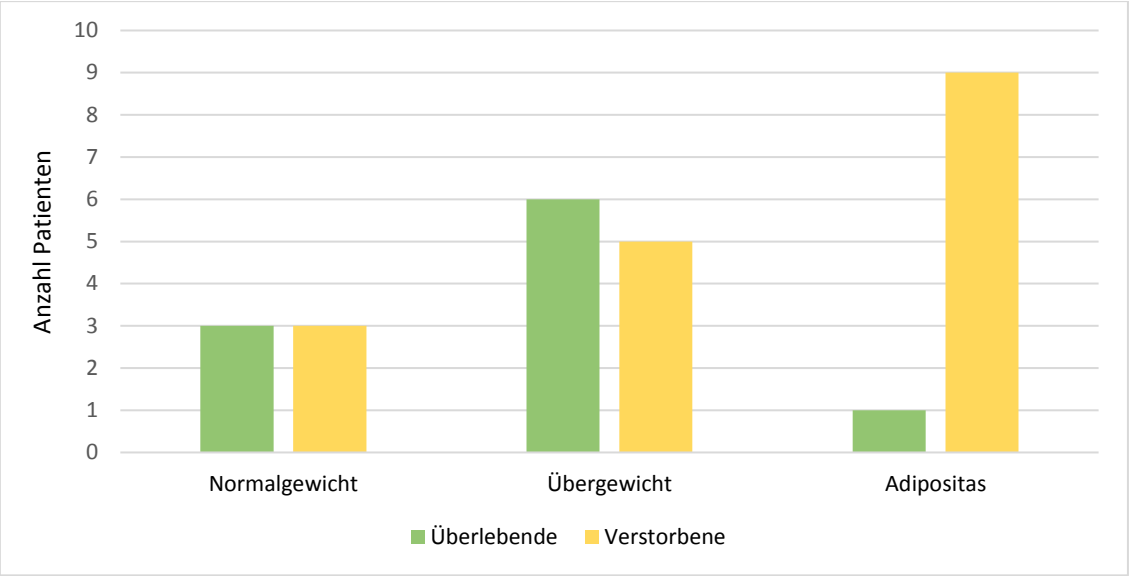


Abb. 7: Säulendiagramm der jeweiligen Anteile überlebender und verstorbener Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 anhand des Body-Maß-Index (BMI) (Normalgewicht BMI <25, Übergewicht BMI 25-30, Adipositas BMI >30)

Die Tabellen 1 und 2 auf den folgenden beiden Seiten stellen neben den demographischen auch entsprechende Behandlungs- und Outcomeparameter dar:

Tabelle 1: Demographie und Patientencharakteristik der Ulmer ECMO-Patienten 2013-2018

Patient	Alter	Geschlecht	BMI	EuroSCORE II	Notfall
1	37	m	31,6	10,09	Ja
2	46	m	26,1	52,98	Ja
3	76	m	28,3	3,8	Ja
4	60	m	35,8	10,05	Nein
5	61	m	29,3	18,9	Ja
6	53	m	22,5	2,92	Ja
7	36	m	37,4	9,24	Ja
8	62	m	27,7	83,26	Nein
9	61	m	27,1	51,87	Ja
10	54	m	37,0	30,22	Ja
11	53	m	45,7	45,99	Ja
12	50	w	33,1	25,23	Ja
13	66	m	27,2	36,99	Ja
14	63	w	33,1	2,64	Nein
15	54	m	27,7	38,07	Ja
16	70	m	34,6	25,9	Nein
17	50	m	26,3	12,6	Nein
18	53	m	32,7	33,1	Ja
19	74	m	27,4	12,5	Ja
20	57	m	24,2	10,8	Ja
21	41	m	24,9	20,4	Ja
22	41	m	24,9	20,4	Nein
23	70	m	31,1	43,3	Ja
24	53	m	29,2	21,5	Ja
25	54	m	27,2	5,5	Nein
26	36	w	24,2	19,0	Nein
27	65	w	19,5	1,6	Nein

(ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, m: männlich, w: weiblich, EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, BMI: Body-Mass-Index)

Tabelle 2: Behandlungsdaten und Outcome der Ulmer ECMO-Patienten 2013-2018

Pat.	Anzahl CytoSorb™-Adsorber	System	Dauer der Behandlung (h)	Beatmungs-Tage	ECMO-Dauer (h)	Tage mit Nieren-ersatz	ICU-Tage	ICU-Outcome
1	1	CVVHD CiCa	40	4	70	2	4	died
2	3	CPB+ CVVHD CiCa	116	39	212	42	51	surv
3	1	CVVHD CiCa	48	12	112	15	18	surv
4	1	CVVHD CiCa	50	10	136	6	11	surv
5	6	CVVHD CiCa	77	14	291	12	13	died
6	4	CVVHD CiCa	87	64	332	44	86	surv
7	5	CVVHD CiCa	119	21	429	14	22	died
8	5	CPB+ CVVHD CiCa	88	8	184	8	11	died
9	2	CPB+ CVVHD CiCa	41	11	109	10	11	surv
10	3	CPB+ CVVHD CiCa	56	3	64	2	2	died
11	6	CVVHD CiCa	148	36	879	34	37	died
12	2	CVVHD CiCa	66	8	180	6	7	died
13	1	CVVHD CiCa	38	4	40	3	4	died
14	1	CVVHD CiCa	42	6	132	5	6	died
15	2	CPB+ CVVHD CiCa	21	1	24	1	1	died
16	4	CPB+ CVVHD CiCa	84	6	127	5	6	died
17	3	CVVHD CiCa	101	19	443	17	19	died
18	1	CVVHD CiCa	35	4	92	3	4	died
19	1	CVVHD CiCa	38	12	126	6	16	surv
20	1	CVVHD CiCa	26	1	38	1	2	died
21	8	CVVHD CiCa	79	92	524	47	104	surv
22	1	CVVHD CiCa	37	6	95	2	10	surv
23	1	CVVHD CiCa	34	5	110	5	5	died
24	1	CVVHD CiCa	13	17	144	8	19	surv
25	1	CVVHD CiCa	29	11	213	10	22	surv
26	2	CVVHD CiCa	48	10	276	0	11	died
27	1	CVVHD CiCa	42	15	216	14	15	died

(ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, CPB: Herz-Lungen-Maschine, CVVHD CiCa: kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit Ca-Citrat, ICU: Intensive care unit, Intensivstation, ICU-Outcome: Überleben auf Intensivstation, surv: überlebt, died: verstorben)

Die Anzahl der angewandten CytoSorb™-Adsorber betrug zwischen einem und acht Adsorbern mit einem Median von zwei Adsorbern.

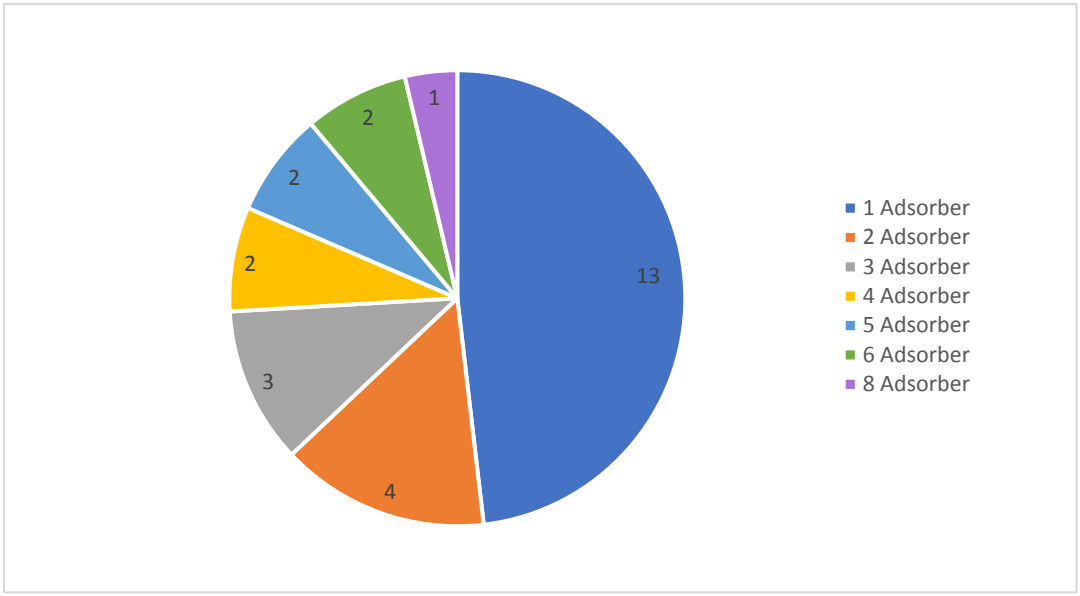


Abb. 8: Anzahl angewandter CytoSorb™-Adsorber pro Patient des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018

Die durchschnittliche Gesamtbehandlungsdauer betrug 74,9 Stunden mit einem Minimum von 13,0 Stunden und einem Maximum von 246,2 Stunden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer pro eingesetztem Adsorber betrug 33,2 Stunden.

Die mittlere Liegedauer auf der Intensivstation betrug 19 Tage mit einer Spannweite von 1 bis 104 Tage.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer an der Extrakorporalen Membranoxygenierung betrug 207,3 Stunden.

Bei 21 Patienten wurde der Adsorber an die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit Citratantikoagulation angeschlossen. Bei 6 Patienten erfolgte der Beginn der CytoSorb™-Therapie bereits während des Kardiopulmonalen Bypasses intraoperativ und wurde dann auf der Intensivstation an einer CVVHD fortgeführt.

3.2. Auswertung der Physiologischen Scores

Die Evaluation der Physiologischen Scores erfolgte in erster Linie zur Einstufung der Schwere der Erkrankung des Patientenkollektivs. Anhand der Scores kann ein Vergleich mit Populationen anderer Studien erfolgen und so können Überlegungen

über vorhandene Parallelen angestellt werden. Es wurden jeweils die Scores vor Beginn der Behandlung berechnet.

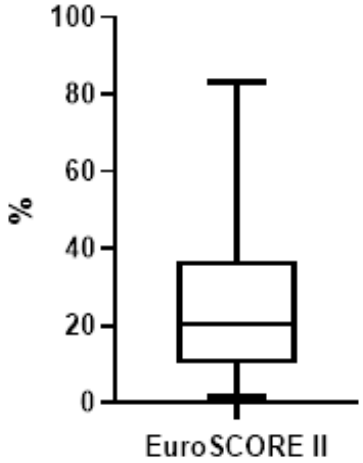


Abb. 9: Darstellung der Mortalitätswahrscheinlichkeit der Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 berechnet anhand des EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Abgebildet ist ein Boxplot mit Median sowie die Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen.

Die durchschnittliche Mortalitätswahrscheinlichkeit ermittelt mit dem EuroSCORE II betrug 24,03%, der Median lag bei 20,04%. Die Reichweite der Werte betrug 1,6%-83,26%.

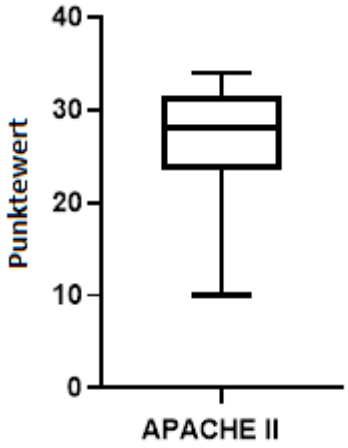


Abb. 10: Darstellung der APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health) Punktewerte des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018. Abgebildet ist ein Boxplot mit Median sowie die Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen.

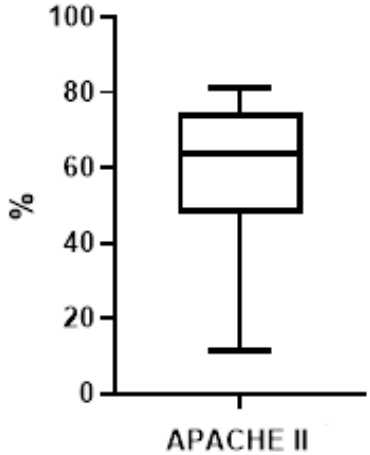


Abb. 11: Darstellung der Mortalitätswahrscheinlichkeit des Ulmer Patienten-kollektivs 2013-2018 in Prozent berechnet anhand des APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health). Boxplot mit Median sowie Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen.

Auf den Abbildungen 10 und 11 sind die Berechnungen des APACHE II Scores grafisch dargestellt. Abbildung 10 zeigt die Punktewerte, mit einem Median von 28 Punkten. Abbildung 11 zeigt die anhand der Punktewerte kalkulierte Mortalitätswahrscheinlichkeit der Patienten. Hier lag der Median bei 63,9%.

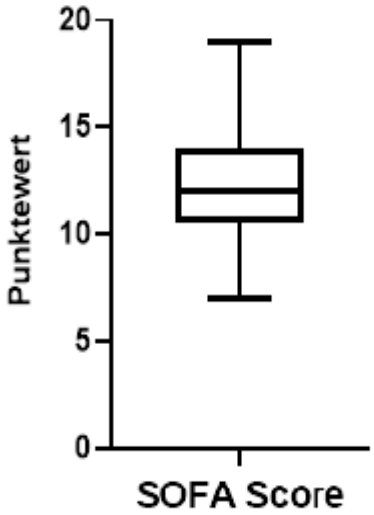


Abb. 12: Darstellung der SOFA Score (Sequential organ failure assessment) Punktewerte des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018. Abgebildet ist ein Boxplot mit Median sowie die Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen.

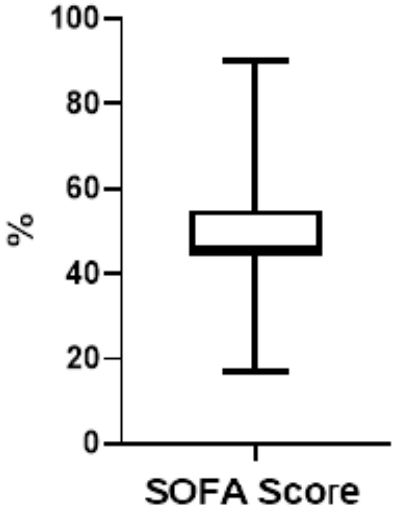


Abb. 13: Darstellung der Mortalitäts-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 in Prozent berechnet anhand des SOFA Scores (Sequential organ failure assessment). Abgebildet ist ein Boxplot mit Median sowie die Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen.

Die Abbildungen 12 und 13 stellen die Berechnungen dar, die mithilfe des SOFA Scores angestellt wurden. Analog zum APACHE II stellt Abbildung 12 die Punktewerte dar. Hierbei lag der Median bei 12 Punkten. Die aus den Punktewerten berechneten Mortalitätswahrscheinlichkeiten der Patienten sind in Abbildung 13 dargestellt. Hierbei lag der Median bei 45%.

3.2.1. Vergleich der Scores

Im Anschluss erfolgte ein Vergleich der drei berechneten Scores mit der tatsächlichen Sterbequote der Patienten in dieser Fallserie.

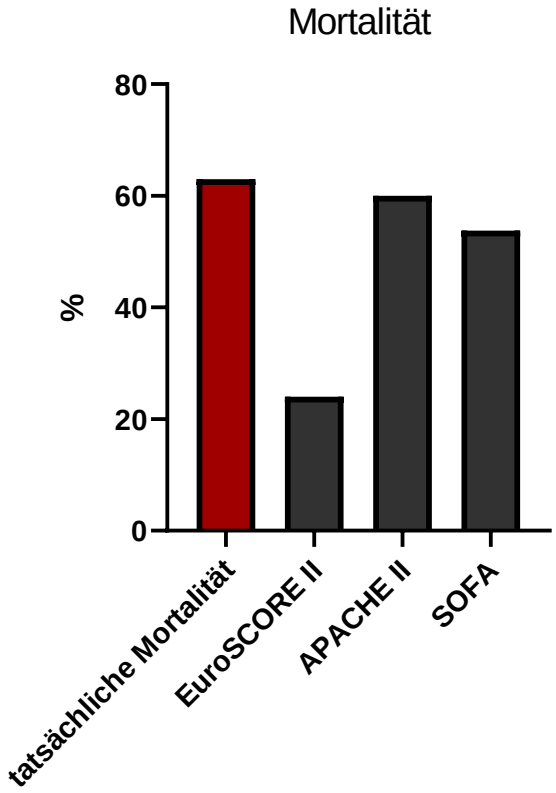


Abb. 14: Darstellung der prozentualen tatsächlichen Mortalität der Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 in Rot, Darstellung der errechneten durchschnittlichen Mortalitäts-Wahrscheinlichkeit anhand von EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health) und SOFA Score (Sequential organ failure assessment) in grau.

Vergleicht man die errechneten durchschnittlichen Mortalitätswahrscheinlichkeiten der Patienten mit dem tatsächlichen Anteil der auf der Intensivstation verstorbenen Patienten, fällt auf, dass die Werte teils stark voneinander abweichen. Während der mittels EuroSCORE II kalkulierte Prozentwert mit 24% sehr niedrig ausfällt, liegen APACHE II und SOFA Score mit durchschnittlichen Werten von 60% und 54% deutlich näher beieinander. Zudem sind letztere auch merklich näher an der tatsächlichen Mortalität des Patientenkollektivs. Diese entspricht mit 17 von 27 Patienten einem Anteil von 63%.

3.3. Untersuchung verschiedener Parameter

Untersucht wurden jene Parameter, welche direkt von CytoSorb™ beeinflusst werden und welche in Zusammenhang mit der überschießenden Immunreaktion bei der Therapie mit Extrakorporaler Membranoxygenierung stehen. Dies umfasst Entzündungsparameter, metabolische sowie hämodynamische Messwerte. Es erfolgte jeweils zu Beginn und zu Ende der Adsorbertherapie eine Untersuchung der Parameter.

3.3.1. Inflammationsparameter

Von besonderem Interesse waren Inflammationsparameter als Indikatoren für die Schwere der Reaktion auf die ECMO. Untersucht wurden IL-6 sowie IL-8, welche als Folge der überschießenden systemischen Reaktion vermehrt synthetisiert und freigesetzt werden. Es wurden die initialen sowie die Konzentrationen am Ende der Hämoadsorptionstherapie der beiden Parameter erfasst und verglichen. Da die Behandlungsdauer der Adsorber sehr stark variierte, wurde auf eine Verlaufsdiagnostik während der Therapie aufgrund fehlender Aussagekraft verzichtet.

In den folgenden Grafiken sind die Plasmakonzentrationen von IL-6 und IL-8 zu Beginn und zu Ende der Adsorbertherapie sowie 24 Stunden nach Beendigung der Adsorbertherapie anhand von Box-Whiskers-Plots dargestellt. Für eine bessere Übersichtlichkeit der Werte wurde eine logarithmische Darstellung gewählt. Die obere Grenze des Normbereichs ist anhand einer gestrichelten Linie abgebildet.

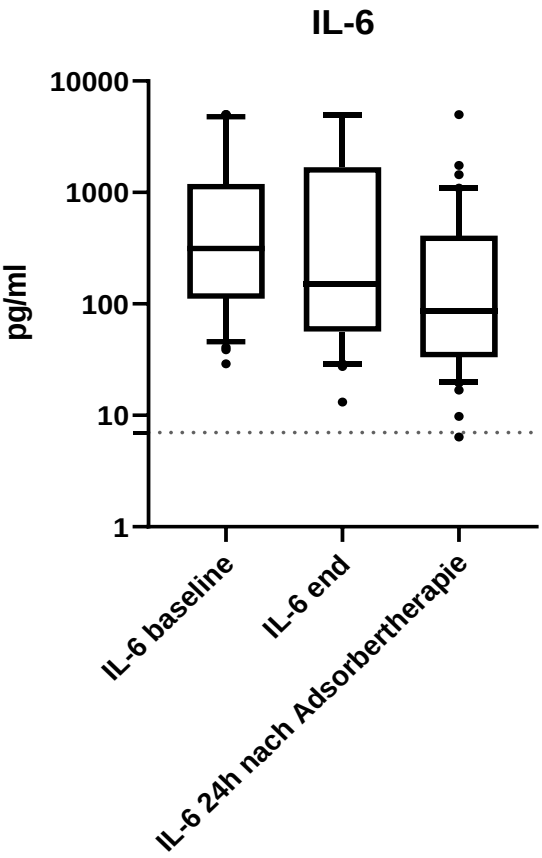


Abb. 15: Logarithmische Darstellung der Interleukin-6 (IL-6) Konzentrationen des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018. Dargestellt sind Plasmakonzentrationen zu Beginn und nach Ende der CytoSorb™-Anwendung sowie 24 Stunden nach Therapieende. Abgebildet sind Boxplots mit Median sowie Reichweite der Werte. Ausreißer werden als Punkte dargestellt, die gestrichelte Linie stellt die Grenze des Normbereichs dar. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

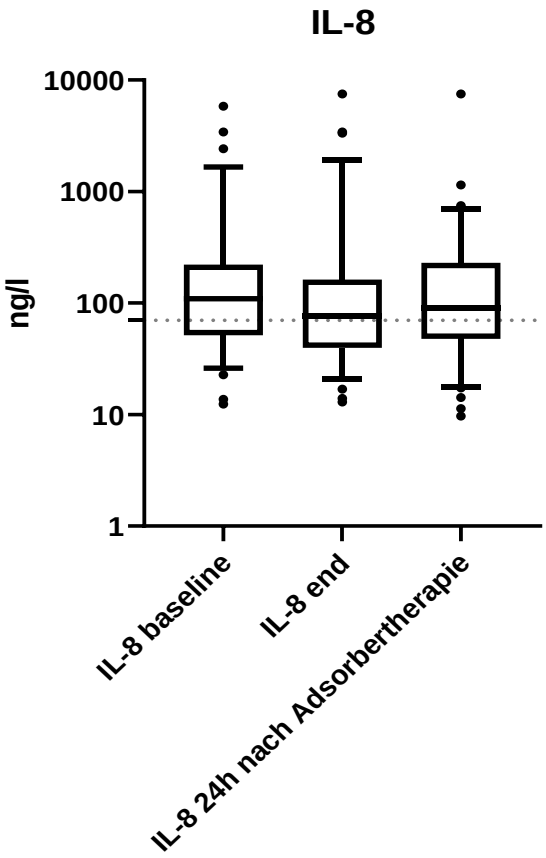


Abb. 16: Logarithmische Darstellung der Interleukin-8 (IL-8) Plasmakonzentrationen des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 zu Beginn und nach Ende der Adsorbertherapie sowie 24 Stunden nach Therapieende. Abgebildet sind Boxplots mit Median sowie Reichweite der Werte. Ausreißer werden als Punkte dargestellt, die gestrichelte Linie stellt die Grenze des Normbereichs dar. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

Es erfolgte die Evaluation der Plasmakonzentrationen der Zytokine zu Beginn und zu Ende der Adsorbertherapie. Zusätzlich erfolgte eine weitere Messung der Inflammationsparameter 24 Stunden nach Beendigung der Therapie. Dies geschah, um einen eventuellen erneuten Anstieg der Werte zu untersuchen, welcher auf das Therapieende folgen kann, einen sogenannten Rebound-Effekt.

Bei den Messungen wurde jeder Adsorber einzeln betrachtet, auch bei Mehrfachbehandlung.
Wie bereits in mehreren Studien zeigte sich auch in dieser Fallserie eine Senkung der IL-6 Werte unter der Adsorbertherapie. Die Reichweite der Minimal- bis Maximalwerte blieb in etwa gleich, der Median jedoch sank von 314 pg/ml zu Beginn der Therapie auf 150 pg/ml an Ende der Adsorbertherapie. Auch in den 24 Stunden nach Beendigung der Therapie sank der Median weiter auf 86 pg/ml.
Ähnlich verhielt es sich auch bei den Plasmakonzentrationen von IL-8. Während der Median zu Beginn der Therapie bei 109 ng/l lag, senkte er sich bis zu Beendigung selbiger auf 76 ng/l. 24 Stunden nach Beendigung der Therapie lag der Median bei 90 ng/l, was auf ein Reboundphänomen dieser Werte hindeuten könnte.

Der CytoSorb™-Adsorber eliminiert laut Hersteller konzentrationsabhängig Stoffe aus dem Blut und senkt respektive hohe Konzentrationen schneller als niedrige. Deshalb wurden Patienten, die eine besonders hohe oder besonders niedrige Anfangskonzentration aufwiesen, noch einmal gesondert betrachtet. Hierfür wurden die Anfangskonzentrationen für die Subgruppen auf <165 pg/ml bzw. >1000 pg/ml festgelegt. Dargestellt ist dies in den folgenden beiden Diagrammen.

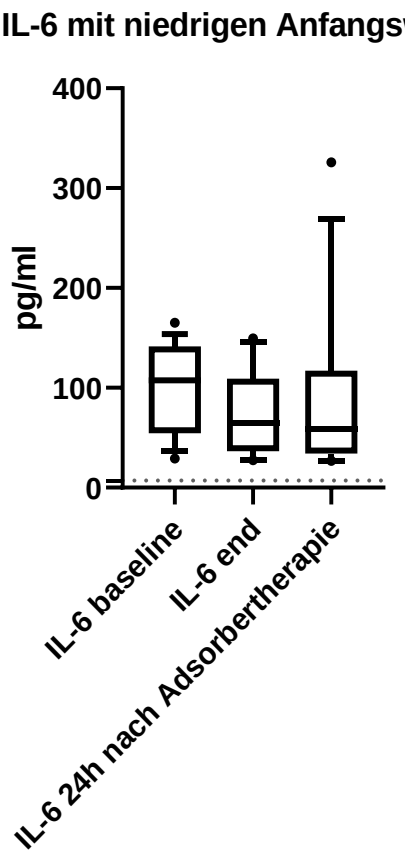


Abb. 17: Darstellung der Interleukin-6 (IL-6) Plasmakonzentrationen des Ulmer Patienten-kollektivs 2013-2018 bei niedrigen Anfangs-werten zu Beginn und nach Ende der Adsorber-therapie sowie 24 h nach Therapieende. Die gestrichelte Linie stellt die Grenze des Normbereichs dar, Ausreißer werden als Punkte dargestellt. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

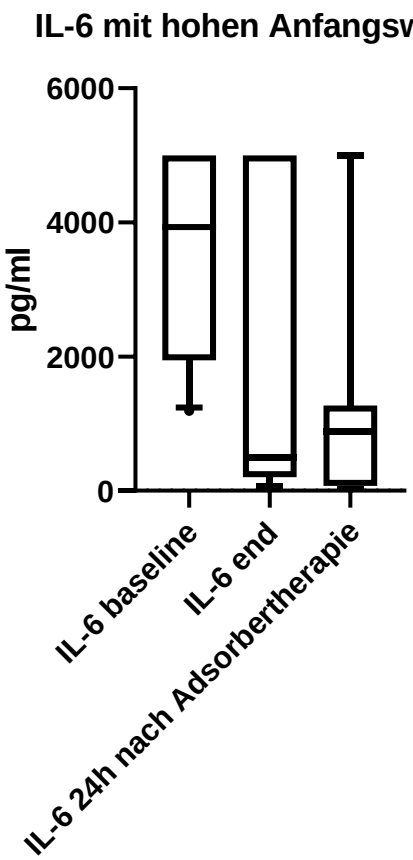


Abb. 18: Darstellung der Interleukin-6 (IL-6) Plasmakonzentrationen des Ulmer Patienten-kollektivs 2013-2018 bei hohen Anfangswerten zu Beginn und nach Ende der Adsorbertherapie sowie 24h nach Therapieende. Ausreißer werden als Punkte dargestellt. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

Analog zu bereits publizierten Studien und Fallserien zeigte sich auch hier nur eine vergleichsweise geringe Reduktion der IL-6 Werte bei niedrigen Ausgangskonzentrationen. Der Median sank von anfangs 108 pg/ml auf 64 pg/ml zu Ende der Therapie und lag 24 Stunden nach Therapieende bei 59 pg/ml. Bei hohen Konzentrationen dagegen zeigte sich eine deutlich stärkere Adsorption von IL-6. Während der Median zu Anfang noch bei 3932 pg/ml lag, betrug er nach Adsorbertherapie nur noch 504 pg/ml. 24 Stunden später stieg der Median zwar auf

878 pg/ml, der Mittelwert jedoch sank kontinuierlich von 3531 pg/ml zu Beginn auf 2093 pg/ml zu Ende und weiter auf 1120 pg/ml 24 Stunden nach Beendigung der Therapie.

3.3.2. Metabolik

Hinsichtlich der metabolischen Parameter wurde das Augenmerk auf Laktat und Base Excess unter der CytoSorb™-Therapie gelegt und deren Entwicklung beobachtet.

Als Endprodukt der anaeroben Glykolyse können veränderte Laktatkonzentrationen Hinweise auf den Zustand der Patienten geben. Erhöhte Laktatspiegel können beobachtet werden bei Hypoxie verschiedener Ursachen sowie bei Gewebeminderperfusion unter anderem durch erhöhte Gefäßpermeabilität.

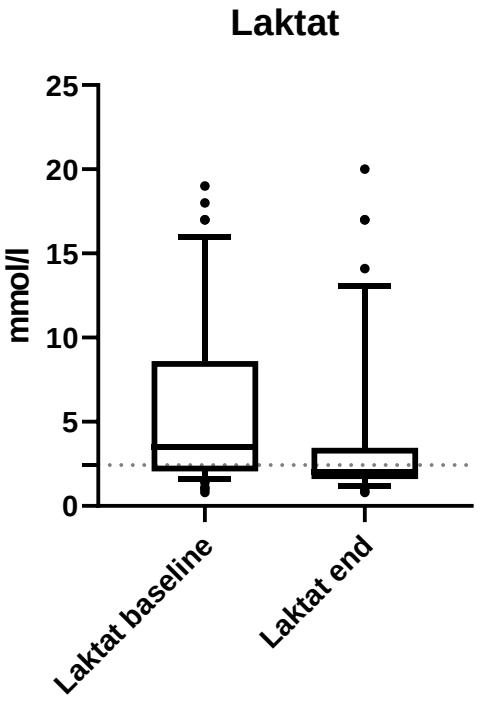


Abb. 19: Darstellung der Laktatkonzentrationen des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 zu Beginn und nach Ende der Adsorbertherapie. Abgebildet sind Boxplots mit Median sowie Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen. Ausreißer werden als Punkte dargestellt, die gestrichelte Linie stellt die Grenze des Normbereichs dar. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

Analog zur Betrachtung der Inflammationsparameter wurden auch die Laktatwerte anhand von Box-Whisker-Plots grafisch dargestellt.
Die Plasmalaktatspiegel der Patienten in dieser Fallserie zeigten im Verlauf der CytoSorb™-Therapie einen deutlichen Rückgang. Dies wird verdeutlicht in der Verminderung des Medians von zu Beginn der Therapie 3,5 mmol/l auf 2,0 mmol/l nach Beendigung der Therapie, womit die durchschnittlichen Werte nach Therapieende im Normbereich lagen. Auch oberes und unteres Quartil rangierten in deutlich niedrigeren Bereichen als vor Einsatz des Adsorbers.

Als wichtiger Prognoseindikator wurde auch der BE vor und nach CytoSorb™-Therapie gemessen und die Ergebnisse in folgender Boxplot-Darstellung festgehalten.

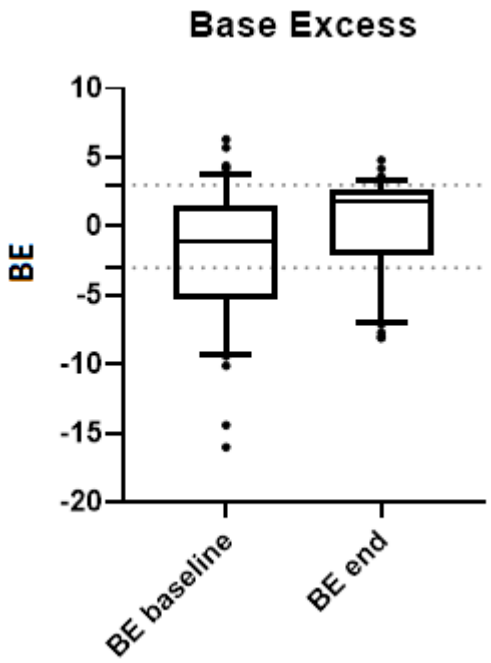


Abb. 20: Darstellung der Base-Excess- (BE) Werte des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 vor und nach Adsorbertherapie. Abgebildet sind Boxplots mit Median und Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen. Ausreißer werden als Punkte dargestellt, die gestrichelten Linien stellen die Grenzen des Normbereichs dar. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

Während sich der Median sowohl vor als auch nach Behandlung mit Werten von -1,1 bzw. 1,8 im Normbereich befand, lässt sich die Verbesserung anhand der Reichweite der Werte besser veranschaulichen. Vor Behandlung lagen die BE-Werte zwischen 6,3 und -16,0. Nach Beendigung der CytoSorb™-Therapie jedoch lagen die Werte zwischen 4,8 und -8,1. So lagen nach der Adsorbertherapie beide Quartile innerhalb des Normbereichs, während noch vor der Therapie die meisten der Werte deutlich im negativen Bereich lagen. Insgesamt verschob sich der BE durch die Behandlung in Richtung positiver Werte.

3.3.3. Hämodynamik

Wie bereits erwähnt, geht eine überschießende systemische Inflammation oft mit einer hämodynamischen Instabilität und einem erhöhten Bedarf an Katecholaminen einher.

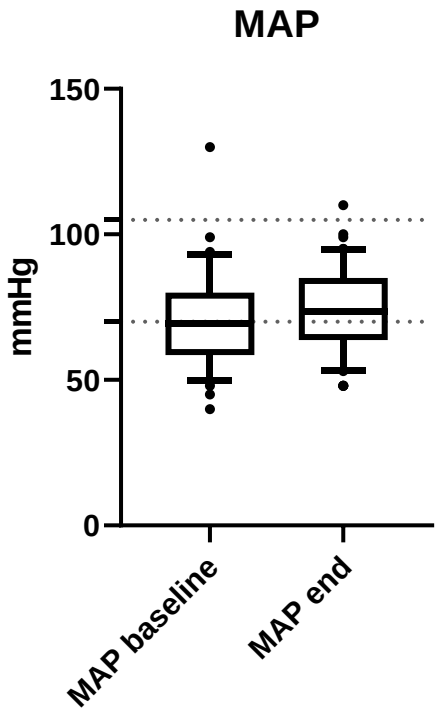


Abb. 21: Darstellung der Werte des Mittleren arteriellen Drucks (MAP) des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 vor und nach Adsorbertherapie. Abgebildet sind Boxplots mit Median und Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen. Ausreißer werden als Punkte dargestellt, die gestrichelten Linien stellen die Grenzen des Normbereichs dar. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

Der Mittlere arterielle Druck, kurz MAP, kann als Richtwert für die hämodynamische Stabilität eines Patienten herangezogen werden. Der Normbereich liegt zwischen 70 und 105 mmHg. Sinkt der Wert unter 60 mmHg kann es zur Minderperfusion von Organen kommen.
In dieser Fallserie betrug der Median vor der Adsorbertherapie 69,5 mmHg und war somit minimal unter der unteren Grenze des Normbereichs. Nach der Therapie lag er bei 73,5 mmHg und auch die gesamte Reichweite der Werte verschob sich nach oben.

Hinzukommend wurden auch die Dosen der Katecholamine untersucht, welche die Patienten zusätzlich zur CytoSorb™-Therapie erhielten. Kreislaufunterstützend wurden die Patienten bei Bedarf mit Adrenalin und/oder Noradrenalin behandelt. Verabreicht wurden die Medikamente per Perfusor.

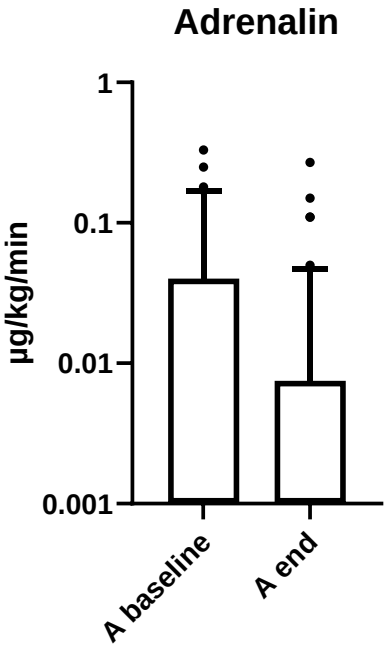


Abb. 22: Logarithmische Darstellung der Adrenalindosen (A), mit denen die Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 zu Beginn und zu Ende der Adsorbertherapie behandelt wurden. Dargestellt sind Boxplots mit Median und Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen. Ausreißer werden als Punkte dargestellt. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

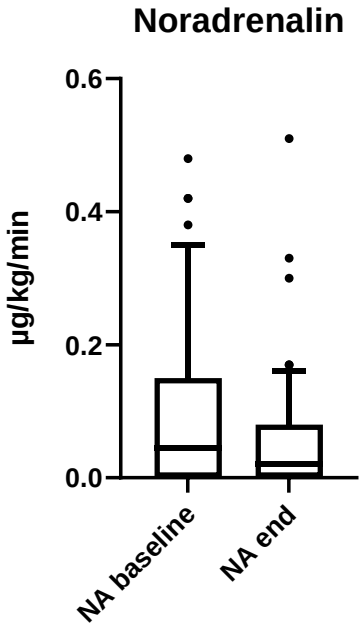


Abb. 23: Darstellung der Noradrenalindosen (NA), mit denen die Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 zu Beginn und zu Ende der Adsorbertherapie behandelt wurden. Dargestellt sind Boxplots mit Median und Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen. Ausreißer werden als Punkte dargestellt. (Baseline: Ausgangswert vor Therapie, end: Wert bei Beendigung der Therapie)

Was die Therapie mit Adrenalin angeht, lag der Median sowohl vor wie auch nach der Therapie bei 0,00 µg/kg/min. Der Mittelwert sank von anfangs 0,04 µg/kg/min auf 0,02 µg/kg/min. Bei 19 der insgesamt 68 der Adsorber wurde zu Beginn des CytoSorb™-Einsatzes zusätzlich mit Adrenalin therapiert. Nach Beendigung der Therapie wurde noch in 13 Fällen eine Kreislaufunterstützung mit Adrenalin durchgeführt.

Zu Beginn der CytoSorb™-Therapie wurde bei 36 der Adsorber zusätzlich mit Noradrenalin behandelt, nach der Adsorptionstherapie war dies in 28 Fällen notwendig.
Der Median sank von 0,05 µg/kg/min anfangs auf 0,02 µg/kg/min nach Adsorption.

3.4. ECMO-Flussraten

Abhängig davon, aufgrund welcher Indikation eine ECMO eingesetzt wird, schwanken auch die Einstellungen für den Blutfluss innerhalb des Systems. Bei den Patienten in dieser Fallserie wurden lediglich solche mit veno-arteriellem Zugang untersucht, respektive Patienten mit dem Bedarf eines Ersatzes sowohl der pulmonalen als auch der kardialen Funktion.
Die folgende Grafik stellt die Flussdaten der Patienten dar, die während der CytoSorb™-Therapie an eine extrakorporale Membranoxygenierung angeschlossen waren.

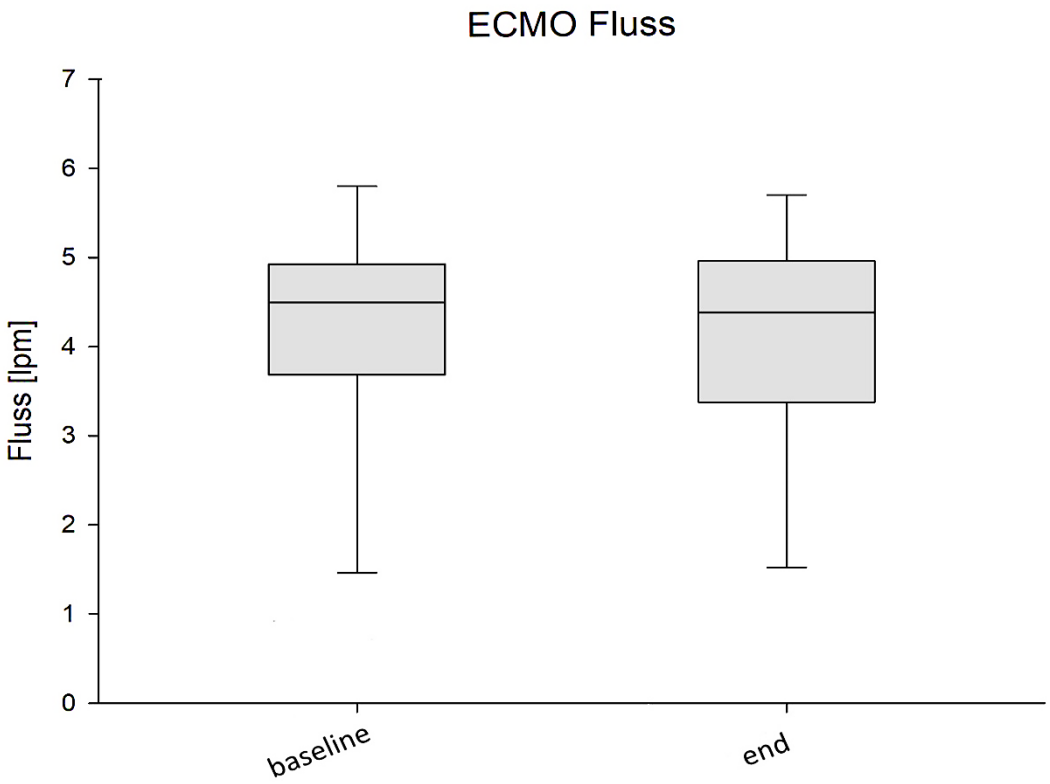


Abb. 24: Darstellung der Flussdaten der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei den Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 zu Beginn und bei Beendigung der CytoSorb™-Therapie. Abgebildet sind Boxplots mit Median und Reichweite der Werte anhand von Whiskerantennen.

Zu Beginn der Adsorbertherapie betrug der Median 4,5 lpm, bei Beendigung der Therapie betrug er 4,5 lpm. Lediglich der Interquartilenabstand war bei Beendigung der Therapie im Vergleich zu Therapiebeginn etwas größer.

Bezüglich der Behandlungsdauer mit einer ECMO wurden die Patienten in drei Gruppe eingeteilt:

- Gruppe A: ECMO-Laufzeit 1-100 h (n=7)
- Gruppe B: ECMO-Laufzeit 101-200 h (n=10)
- Gruppe C: ECMO-Laufzeit >200 h (n=10)

Dargestellt ist dies in der folgenden Abbildung.

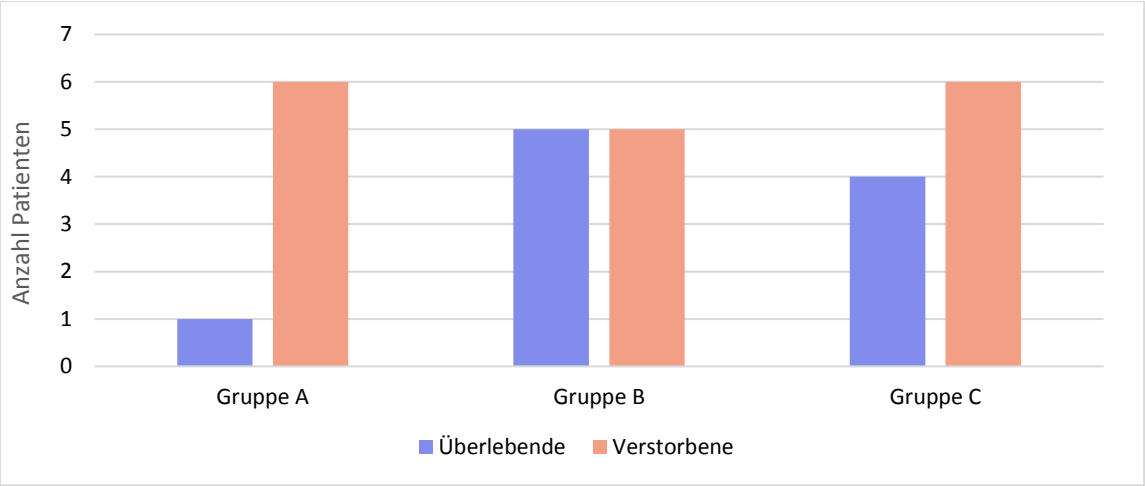


Abb. 25: Säulendiagramm der jeweiligen Anteile überlebender und verstorbener Patienten des Ulmer Patientenkollektivs 2013-2018 anhand der Behandlungsdauer mit Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) (Gruppe A: ECMO-Laufzeit 1-100h; Gruppe B: ECMO-Laufzeit 101-200h; Gruppe C: ECMO-Laufzeit >200h)

Es wurden für die einzelnen Gruppen jeweils die Anteile der Überlebenden, sowie der verstorbenen Patienten berechnet. In Gruppe A betrug der Anteil der verstorbenen Patienten 85,7%, in Gruppe B waren es 50% und in Gruppe C betrug der Anteil 60%.

4. Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der retrospektiven Aufarbeitung der Daten von 27 Patienten der herzchirurgischen Intensivstation, welche Aufgrund der Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung und darauffolgender überschießender systemischer Inflammationsreaktion mithilfe eines CytoSorb™-Hämoadsorbers behandelt wurden. Es erfolgte eine Einschätzung der Mortalitätswahrscheinlichkeit der Patienten anhand unterschiedlicher Severity Scores, was einen besseren Vergleich des Patientenkollektivs mit anderen Studien ermöglicht. Anschließend wurde die Kinetik verschiedener Parameter vor und nach der Behandlung evaluiert, exemplarisch IL-6 und IL-8, Serumlaktatwerte und Dosen applizierter Katecholamine. Bei der Untersuchung ließ sich ein Rückgang der Inflammationsparameter sowie eine Stabilisierung der hämodynamischen Situation der Patienten durch die CytoSorb™-Therapie beobachten.

4.1. Studienpopulation

Diese Fallserie umfasst ein Patientenkollektiv von insgesamt 27 Patienten, da nur jene Patienten inkludiert wurden, welche mithilfe einer VA-ECMO behandelt wurden. Unter dieser Prämisse sind auch die Ergebnisse der Untersuchungen zu betrachten. Ein größeres Patientenkollektiv bei Studien über Hämoadsorption unter ECMO-Therapie sucht man jedoch auch in anderen Berichten vergeblich. Lediglich verschiedene Fallberichte sowie einzelne Fallserien wurden zu diesem Thema veröffentlicht. Exemplarisch veröffentlichten Kogelmann et al. 2019 eine Fallserie mit einer Patientenzahl von 7 (Kogelmann et al., 2019). Andere Publikationen betreffen Tierstudien und keine Patientenfälle, beispielsweise die Untersuchungen von Morimont et al., welche 2019 beim Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine in Brüssel vorgestellt wurden (Morimont et al., 2019). Andere Veröffentlichungen zum Thema sind Einzelfallberichte.

4.2. Ergebnisdiskussion

Da die extrakorporale Membranoxygenierung ein Verfahren darstellt, welches nur als letzte Option nach Versagen jeglicher konservativer Therapiemöglichkeiten

eingesetzt wird, ist das Patientenkollektiv entsprechend stark vital bedroht. Ersichtlich wird dies auch an der Auswertung der physiologischen Scores zur Abschätzung der Mortalitätswahrscheinlichkeit. Deshalb darf das Hauptaugenmerk bei der Beurteilung der Ergebnisse nicht lediglich auf der Betrachtung der Verbesserung des Überlebens liegen. Die Entwicklung jener Parameter, welche messbar durch den Adsorber beeinflusst werden, stehen im Vordergrund. Unter der Adsorptionstherapie konnte ein Rückgang der Parameter beobachtet werden, darunter wichtige Inflammationsmediatoren wie IL-6 und IL-8, was bereits Arbeiten wie die von Hosgood et al. 2017 belegten (Hosgood et al., 2017). Zudem konnte eine Verbesserung der hämodynamischen Situation der Patienten beobachtet werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungsergebnissen zum Thema CytoSorb™-Einsatz bei Sepsispatienten (Kogelmann et al., 2017).

4.2.1. Scoring-Systeme

Bezüglich der Mortalitätswahrscheinlichkeit wurden in dieser Fallserie drei Scoring Systeme zur Hilfe genommen: der EuroSCORE II, der APACHE II Score und der SOFA Score. Da sich im Vergleich der Scores große Unterschiede der durchschnittlich berechneten Mortalitätswahrscheinlichkeiten zeigten, wurde auf eine eventuell genauere Vorhersage bezüglich der tatsächlich verstorbenen Patienten untersucht.

Hierzu wurden die berechneten Scores jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt: die der überlebenden Patienten (Survivors) und die der verstorbenen Patienten (Non-Survivors). Im Falle des EuroSCORE II betrug der durchschnittliche Wert der Survivors 20,2%, bei den Non-Survivors waren es 26,2%. Dieser Wert unterscheidet sich immer noch deutlich vom tatsächlichen Sterbeanteil in dieser Fallserie, welcher 63% betrug. Der Grund für die Ungenauigkeit in diesem Fall könnte sein, dass der Score ursprünglich als Hilfsmittel für herzchirurgische Patienten entwickelt wurde, in dieser Fallserie jedoch auch konservativ behandelte Patienten inkludiert sind. Zudem wurde der EuroSCORE II als Instrument zur Prognoseabschätzung bei herzchirurgischen Eingriffen verwendet. Für Patienten, die mit einer ECMO behandelt werden müssen, scheint die Vorhersagefähigkeit des EuroSCORE II nicht hinreichend. Zwar werden hier präoperative und intraoperative Risiken mit bewertet, nicht aber postoperative Verlaufsschweregrade mit einbezogen.

Die durchschnittlich mit dem APACHE II Score berechneten Mortalitäts-wahrscheinlichkeiten betrugen in der Gruppe der Survivors 61,2%, in der Gruppe der Non-Survivors waren es 59,1%. Damit wurde den überlebenden Patienten im Voraus ein höheres Sterberisiko zugesprochen als den tatsächlich Verstorbenen. Dennoch liegt der mit dem APACHE II Score berechnete Wert von allen Severity Scores am nächsten an der tatsächlichen Mortalität.
Die mit dem SOFA Score berechneten Mortalitätswahrscheinlichkeiten betrugen für die Survivors durchschnittlich 51,4%, für die Non-Survivors lagen die berechneten Werte bei 55,6% im Mittel.
Diese Fallserie betreffend lässt sich also sagen, dass die mit dem APACHE II Score berechnete Mortalitätswahrscheinlichkeit am nächsten bei der beobachteten Sterblichkeit lag. Für den SOFA Score war eine ähnlich gute Übereinstimmung mit den tatsächlichen Sterberisiken zu kalkulieren. Mit dem EuroSCORE II dagegen lag die kalkulierte Mortalität weit von der tatsächlichen entfernt, sodass dieser Score in diesem Fall als am wenigsten dienlich betrachtet werden kann. Dies entspricht damit auch dem Einsatz des EuroSCORE II, der eine präoperative Abschätzung eines Sterblichkeitsrisikos speziell in einer herzchirurgischen Patientenpopulation abbildet.

4.2.2. Outcome und mögliche Korrelationen

Die Indikation für den Einsatz der ECMO bei den Patienten dieser Fallserie stellte einheitlich ein Versagen der Pumpfunktion des Herzens in Kombination mit einer nicht ausreichenden pulmonalen Funktion dar. Daher müssen vor allem andere Faktoren bei der Suche nach Gründen für das Therapieversagen bei manchen der Patienten berücksichtigt werden.
Das Alter der Patienten unterlag einer großen Spannweite von 36 bis 76 Jahren. Dies liegt vorrangig daran, dass sowohl notfallmäßig eingelieferte Patienten beispielsweise nach einem Unfall zum Kollektiv gehören, genauso wie Patienten nach geplanter Operation aus diversen Gründen und mit Komplikationen, welche einer extrakorporalen Membranoxygenierung bedurften. Dies bedingt auch, dass die Patienten die unterschiedlichsten Komorbiditäten mitbrachten, welche als Störfaktoren Einfluss auf die Mortalität hatten. Das durchschnittliche Alter der Survivors betrug 55,9 Jahre, das der Non-Survivors 55,1 Jahre. Damit ließ sich für

unser Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen Alter und Outcome feststellen.

Bei Patienten, die an eine Extrakorporale Membranoxygenierung angeschlossen werden, liegt, wie bereits erwähnt, eine starke vitale Bedrohung vor. Dies liegt darin begründet, dass die ECMO nur als Ultima Ratio eingesetzt wird. Erst wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten vollständig ausgeschöpft sind, egal ob konventionell oder operativ, wird der Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation in Betracht gezogen. Trotz allem ist die Mortalität des Patientenkollektivs mit 63% unter intensiver Therapie vergleichbar mit anderen Kollektiven unter ECMO-Therapie. Zum Vergleich betrug die internationale Sterblichkeit erwachsener Patienten unter ECMO-Therapie im Jahr 2018 laut der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) 61%. In der 2019 von Kogelmann et. al veröffentlichten Fallserie betrug der Anteil überlebender ECMO-Patienten unter Hämoadsorptionstherapie auf der Intensivstation 57,1% (Kogelmann et al., 2019) . Bei dieser Studie war das Patientenkollektiv mit nur 7 Patienten jedoch recht klein. Zudem bestand das Kollektiv, im Gegensatz zu dieser Fallserie, nicht aus VA-ECMO-, sondern allein aus VV-ECMO-Patienten.

Wie eingangs bereits erläutert, trägt die ECMO selbst über die Aktivierung verschiedener Kaskaden zur Förderung der systemischen Hyperinflammations-reaktion bei. Deshalb ist auch die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Ausgang der Behandlung und der ECMO-Therapie von Interesse. Es ist das Ziel der ECLS Therapie, das pulmonale bzw. kardiovaskuläre System für die Dauer der Behandlung zu entlasten, respektive den Organen Zeit zu geben, sich unter reduzierter Anstrengung zu erholen. Daher scheint es auch nicht verwunderlich, dass eine kurze Behandlungsdauer mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet zu sein scheint.

Bei längerer Therapiedauer über 100 Stunden ist der Anteil der überlebenden Patienten höher als bei einer ECMO-Behandlungsdauer unter 100 Stunden (vgl. Abbildung 25). Jedoch muss hierbei auch beachtet werden, dass in Gruppe A bei 4 der 6 verstorbenen Patienten aufgrund schwerer Blutungskomplikationen und der therapierefraktären Situation eine Therapieeinstellung vorgenommen wurde, welche dann zum Tode führte.

Aufgrund der geringen Patientenanzahl lässt sich indessen nur schwer ein Unterschied zwischen den Gruppen B und C festmachen. Zwar ist der Anteil überlebender Patienten in Gruppe B mit 50% höher als in Gruppe C mit 40%, es lässt sich jedoch nur schwerlich sagen, ob dies auch auf größere Studienpopulationen übertragbar ist. In Gruppe B erfolgte bei allen fünf verstorbenen Patienten eine Therapieeinstellung. Äquivalent zu Gruppe A lässt sich auch in Gruppe C das Versterben von 4 der 6 verstorbenen Patienten auf eine Therapieeinstellung zurückführen, bei den anderen beiden Verstorbenen bestand eine therapierefraktäre Situation.

Auch in der 2017 von Smith et al. veröffentlichten Analyse des ELSO Registers zum Thema Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Outcome zeigte sich, dass eine Therapiedauer für vier Tage oder kürzer mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist. Dies lag laut Smith et al. daran, dass es vor allem am ersten Behandlungstag häufiger zu letal verlaufenden Hämorrhagien kommen kann. Hinzukommend beobachteten die Autoren, dass es direkt zu Beginn der Therapie häufiger zu Therapieversagen kommt und ein vorliegendes Organversagen weiter fortschreitet, sodass die ECMO-Behandlung abgebrochen werden muss (Smith et al., 2017).

Weiterhin wurde evaluiert, ob ein Zusammenhang zwischen den Blutflusswerten und dem Outcome besteht. Der durchschnittliche Blutfluss in der ECMO betrug bei den Überlebenden 4 lpm, bei den Verstorbenen betrug er 4,4 lpm. Insgesamt waren sich die Blutflusswerte bei den Patienten in dieser Fallserie sehr ähnlich. Aus diesem Grund sind auch die Unterschiede nicht groß genug, um einen Schluss bezüglich eines eventuellen Überlebensvorteils ziehen zu können.

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Outcome zu untersuchen, wurden die Patienten erneut in zwei Gruppen eingeteilt: männlich und weiblich. Bei den weiblichen Patienten betrug der Anteil der Verstorbenen 100%. Bei den männlichen Patienten betrug der Anteil der Verstorbenen 56,5%. Aufgrund des niedrigen Frauenanteils (n=4) ist es schwer zu sagen, ob sich hier eventuell ein Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und schlechterem Outcome zeigt, oder ob es sich um eine zufällige Verteilung handelt.

Da schon seit geraumer Zeit bekannt ist, dass ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Sterberisiko einhergeht, wurde das Patientenkollektiv auch daraufhin untersucht. Der Mittelwert des BMI der verstorbenen Patienten betrug 30,7 und zeigt damit ein adipöses Patientenklientel. Der Anteil der verstorbenen Patienten mit einem BMI im Normbereich (BMI 18,5-25; n=6) betrug 50%. In der Gruppe der Patienten mit Übergewicht (BMI 25-30; n=11) betrug der Anteil der Verstorbenen 45,5%. Bei den Patienten mit Adipositas (BMI >30; n=10) verstarben 90% (vgl. Abb. 7).
Diese Ergebnisse bestätigen, dass Adipositas als bedeutender Risikofaktor für Mortalität agiert. Es ist also nicht verwunderlich, dass die Patienten mit Adipositas die größte Fraktion der Verstorbenen darstellen. Dass die Patienten mit Übergewicht gegenüber denen mit Normalgewicht einen gewissen Überlebensvorteil haben, könnte durch zusätzlich zur Verfügung stehenden Energiereserven des Körpers erklärt werden, welche in der Krankheitssituation mobilisiert werden können. Insgesamt konnte jedoch in dieser Fallserie das sogenannte Adipositas-Paradoxon, also dass adipöse Patienten bessere Überlebenschancen bei kritischen Erkrankungen haben, nicht bestätigt werden. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass sich bei adipösen Patienten die Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung technisch schwieriger gestaltet als bei schlanken Patienten. Hinzukommend muss auch erwähnt werden, dass die tatsächliche klinische Relevanz eines Adipositas-Paradoxons seit geraumer Zeit diskutiert wird. Vor allem im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen wird die Existenz eines protektiven Faktors von Übergewicht aktuell kritisch hinterfragt (Iliodromiti et al., 2018).

4.2.3. Effektivität des CytoSorb™-Adsorbers

Um die Effektivität der Adsorption von Interleukin-6 abhängig von der Höhe des Ausgangsplasmaspiegels besser beurteilen zu können, erfolgte die Ermittlung der durchschnittlichen Reduktion der Interleukinkonzentrationen von zu Beginn der Therapie bis 24 Stunden nach Therapieende. Wie bereits oben beschrieben erfolgte hierfür eine Einteilung anhand der Interleukinspiegel zu Beginn der Therapie. Als niedrig galten Werte <165 pg/ml, als hoch galten Werte >1000 pg/ml.
Für niedrige Anfangswerte betrug diese Reduktion(low)=0,09. Es erfolgte also eine durchschnittliche Reduktion der IL-6-Werte um 9%, bei einer Fallzahl von n=17.

In der Subgruppe der Patienten mit hohen Anfangswerten ergab sich ein Wert von Reduktion(high)=0,682. Dies entspricht einer durchschnittlichen Reduktion um 68,2%, bei einer Fallzahl von n=10.

Dabei zeigt sich:

Reduktion(low) < Reduktion(high),

womit verdeutlicht werden kann, dass bei hohen Plasmakonzentrationen die Adsorption von Il-6 erheblich stärker ausfällt, als bei niedrigen. Dies deckt sich auch mit den Aussagen des Herstellers CytoSorbents®.

Die durch den Adsorber erreichte Reduktion der durchschnittlichen IL-8-Plasmakonzentrationen betrug 30,3%. Die benötigten Adrenalin- sowie Noradrenalindosen unter Therapie konnten jeweils um 55% verringert werden. Der Laktatwert konnte durchschnittlich um 48,9% gesenkt werden.
Zudem erfolgte durch die CytoSorb™-Therapie eine Verschiebung der Base Excess-Werte in den Normbereich. Da der Base Excess als wichtiger Prognoseindikator für das Auftreten von Multiorganversagen und Sterblichkeit auf Intensivstation dient (Jouffroy et al., 2014), spricht auch dies für ein durch den Adsorber verbessertes Outcome.
Aufgrund der Tatsache, dass alle diese Parameter bei Erhöhung der Plasmaspiegel beziehungsweise bei hohen benötigten Medikamentendosen mit einem verschlechterten Outcome vergesellschaftet sind, kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung mit dem CytoSorb™-Adsorber zur Verbesserung der klinischen Situation inklusive der hämodynamischen Stabilität beiträgt.

Die Extrakorporale Membranoxygenierung bedeutet bereits an sich einen Überlebensvorteil für schwer kranke Patienten, da sie das Überleben verlängern kann, auch wenn Herz und/oder Lunge versagen. Dass aber durch die Therapie selbst eine überschießende Inflammationsreaktion ausgelöst werden kann, schmälert entsprechend den Therapieerfolg. Dass diese Immunreaktion durch den CytoSorb™-Adsorber zumindest teilweise unterdrückt oder vermindert werden kann, könnte im Idealfall in einem besseren Outcome und einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit resultieren.

Es konnten während der gesamten Behandlung mit dem CytoSorb™-Adsorber keine behandlungsbedingten Komplikationen oder Nebenwirkungen beobachtet werden.

4.3. Schwächen dieser Fallserie

Die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Fallserie werden limitiert durch ein begrenztes Patientenkollektiv. Um aussagefähige Ergebnisse zu erhalten, wäre eine Beobachtung in einem deutlich größeren Patientenkollektiv wünschenswert. Dies könnte auch helfen, die doch erheblichen Datenstreuungen zu reduzieren. Für eine Evaluation der tatsächlichen Effektivität der CytoSorb™-Therapie als Kombination mit der ECMO empfiehlt sich ein Studienmodell mit einer Kontrollgruppe.

Eine weitere Einschränkung bei der Interpretation dieser Ergebnisse besteht darin, dass der Einfluss durch eine Anwendung eines Nierenersatzverfahrens unberücksichtigt bleibt. Prinzipiell kann auch durch ein Nierenersatzverfahren Einfluss auf die Elimination inflammatorischer Mediatoren genommen werden. Dennoch ist dies aufgrund der reduzierten Oberfläche von Dialysatoren (ca. 2 m^2) im Vergleich zur adsorptiven Oberfläche des Adsorbers (ca. 40.000 m^2) mit hoher Wahrscheinlichkeit vernachlässigbar.
Auch eine in ähnlichen Studien häufig erwähnte Beeinflussung des Zustandes durch ein ECMO-induziertes erworbenes von-Willebrand-Syndrom wurde in diesem Kontext nicht mit einbezogen. Dabei handelt es sich, wie der Name bereits sagt, um eine erworbene Form des von-Willebrand-Syndroms, welches unter anderem durch die Extrakorporale Membranoxygenierung, hämatologische Störungen oder kardiovaskuläre Defekte ausgelöst werden kann (Mital, 2016). Der Mangel an von-Willebrand-Faktor kommt durch eine Zerstörung desselbigen im Pumpensystem der ECMO aufgrund von wirkenden Scherkräften zustande. Zusätzlich erfolgt ein vermehrter enzymatischer Abbau (Feldmann, 2014). Dieser Mangel führt auch bei der erworbenen Form des von-Willebrand-Syndroms zu einer gestörten Gerinnung und konsekutiven Blutungen. Störungen der Gerinnung, respektive Blutungen zählen zu den häufigeren Nebeneffekten einer extrakorporalen Zirkulation und können durch hinzukommend auftretende Defekte im Ablauf der Koagulation noch verstärkt werden. Daher sind sie für das Outcome der Patienten nicht unerheblich. In die Ergebnisse dieser Fallserie wurden selbige jedoch nicht miteinbezogen.

Abschließend lässt sich also sagen, dass die Hämoadsorption eine sinnvolle ergänzende Therapie zur Extrakorporalen Membranoxygenierung darstellen kann, wenn in der Pathogenese der akuten Erkrankung eine hyperinflammatorische Reaktion mit ursächlich zu vermuten ist oder eine inflammationsgetriggerte Störung der Organfunktionen vorliegt. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedenste Parameter auf die Behandlung ansprechen. Sie bietet eine Möglichkeit, die durch die ECMO selbst induzierte überschießende systemische Inflammationsreaktion einzudämmen und damit eine schwerwiegende Nebenwirkung der extrakorporalen Zirkulation zu kontrollieren. Dies ermöglicht es sowohl dem kardiovaskulären als auch dem pulmonalen System, unter reduzierter Belastung zu regenerieren.
Die hämodynamische Situation der Patienten wurde effektiv stabilisiert und auch Entzündungszeichen wurden positiv beeinflusst. Im Zusammenspiel wirken sich beide Faktoren positiv auf den Krankheitsverlauf aus. Folglich gibt die Kombination mit einer Hämoadsorptionstherapie einen Anhalt auf eine Verbesserung des Outcomes und der Überlebenschancen der Patienten unter ECMO-Therapie.

5. Zusammenfassung

Eine überschießende systemische Inflammationsreaktion auf die Behandlung mit einer Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) stellt eine zusätzliche Herausforderung in der Therapie von Patienten mit Herz- und/oder Lungenversagen dar und verringert die Überlebenschancen selbiger. Während der Einsatz von Hämoadsorption bei septischen Patienten bereits in vielen Zentren zum Standard gehört, gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse zu deren Anwendung bei durch die ECMO induzierten Entzündungsreaktionen. Das Ziel der Untersuchungen in dieser Arbeit war daher, die Entwicklung verschiedener inflammationsabhängiger Parameter unter ECMO-Therapie in Kombination mit einer CytoSorb™-Hämoadsorption zu beobachten und eine eventuelle Beeinflussung zu evaluieren.

Hierzu wurden bei 27 Patienten der kardiochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm verschiedene Laborparameter, exemplarisch Interleukin-6, Interleukin-8 und Plasmalaktatspiegel, Werte des mittleren arteriellen Drucks und benötigte Katecholamindosen zu Beginn und bei Beendigung der Therapie mit einem CytoSorb™-Adsorber unter veno-arterieller ECMO gemessen. Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv durch - durch die Patienten bewilligte - Einsicht in die Patientenakten. Anschließend erfolgte eine deskriptive Statistik der Daten und die Berechnung der durchschnittlichen Reduktion der Parameter durch die Hämoadsorption.

Es konnte gezeigt werden, dass sich sämtliche der untersuchten Parameter über die Zeitspanne der Therapie mit Hämoadsorption verbesserten. Angelehnt an andere Untersuchungen zum Einsatz des CytoSorb™-Adsorbers konnte bestätigt werden, dass die Elimination der Inflammationsparameter bei hohen Anfangswerten mit einer durchschnittlichen Reduktion der Interleukin-6-Spiegel um 68% deutlich stärker erfolgt als bei niedrigen, bei denen die durchschnittliche Reduktion lediglich 9% betrug. Auch die benötigte Dosis an Katecholaminen konnten durch den Adsorber um etwa 50% gesenkt und die hämodynamische Situation der Patienten stabilisiert werden.

Diese Ergebnisse bedürfen weiterer Untersuchungen mit größerem Studienkollektiv sowie randomisierter Zuteilung in Behandlungs- und Kontrollgruppe. Dennoch verspricht die Hämoadsorption eine effektive Möglichkeit, in Zukunft die Überlebenschancen von Patienten unter ECMO-Therapie zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrams. (2018). Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults. *Intensive Care Medicine,* 44, 717-729
2. Ad, N., Holmes, S. D., Patel, J., Pritchard, G., Shuman, D. J., & Halpin, L. (2016). Comparison of EuroSCORE II, original EuroSCORE, and the society of thoracic surgeons risk score in cardiac surgery patients. *The Annals of Thoracic Surgery,* 102, 573-579
3. Assmann, A., Boeken, U., Klotz, S., Harringer, W., & Beckmann, A. (2018). Organization and application of ECLS therapy-A nationwide survey in german cardiosurgical departments. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon,* 67, 164-169
4. Baran, D.A. (2017). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and the critical cardiac patient, *Current Transplantation Reports,* 4, 218-225
5. Bartlett, R. H., Roloff, D. W., Cornell, R. G., Andrews, A. F., Dillon, P. W., & Zwischenberger, J. B. (1985). Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: A prospective randomized study, *Pediatrics*, 76, 479-487
6. Bouch, D., Christopher, & Thompson, J., P. (2008). Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain,* 8, 181-185
7. Bradley, J. R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease, *The Journal of Pathology,* 214, 149-160
8. Brunkhorst. (2017). International registry on the use of the CytoSorb (R)-adsorber in ICU patients (NCT02312024)-preliminary results. *Infection, 45*, 56
9. Burrell, A., & Muller, T. (2018). Inflammation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Villain or innocent bystander? *Journal of Thoracic Disease,* 10, 652-653
10. Cheung, P. Y., Sawicki, G., Salas, E., Etches, P. C., Schulz, R., & Radomski, M. W. (2000). The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. *Critical Care Medicine,* 28, 2584-2590
11. Datzmann, T., & Trager, K. (2018). Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption, *Journal of Thoracic Disease,* 10, 653-660

12. Day, J. R., & Taylor, K. M. (2005). The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International Journal of Surgery,* 3, 129-140
13. Egger, C. (2014). Das erworbene von-Willebrand-Syndrom bei ECLS-Patienten: Wie teste ich Blutpumpen und Oxygenatoren in vitro? *Kardiotechnik,* 23, 3-7
14. Eichhorn, T., Rauscher, S., Hammer, C., Groger, M., Fischer, M. B., & Weber, V. (2016). Polystyrene-divinylbenzene-based adsorbents reduce endothelial activation and monocyte adhesion under septic conditions in a pore size-dependent manner. *Inflammation,* 39, 1736-1746
15. Esper, S. A., Levy, J. H., Waters, J. H., & Welsby, I. J. (2014). Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: A review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesthesia and Analgesia,* 118, 731-743
16. Gibbon, J. H., Jr. (1954). Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine,* 37, 171-185
17. Halaweish, I., Cole, A., Cooley, E., Lynch, W. R., & Haft, J. W. (2015). Roller and centrifugal pumps: A retrospective comparison of bleeding complications in extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs),* 61, 496-501
18. Henne-Bruns, D., Dürig, M., Kremer, B. (2001). Prinzip der extrakorporalen Zirkulation (EKZ). Hrsg. *Chirurgie*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme – Verlag, 2001, 948-955
19. Hill, J. D., O'Brien, T. G., Murray, J. J., Dontigny, L., Bramson, M. L., Osborn, J. J., & Gerbode, F. (1972). Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *The New England Journal of Medicine,* 286, 629-634
20. Hosgood, S. A., Moore, T., Kleverlaan, T., Adams, T., & Nicholson, M. L. (2017). Haemoadsorption reduces the inflammatory response and improves blood flow during ex vivo renal perfusion in an experimental model. *Journal of Translational Medicine,* 15, 216
21. Huber, R., Mennicke, C., Heitmann, K. U., Helling, H. J., & Huber, P. M. (1994). Membrane versus bubble oxygenator in hyperthermic regional perfusion: A prospective randomized clinical study. *European Surgical Research,* 26, 210-*220*

22. Iliodromiti, S., Celis-Morales, C. A., Lyall, D. M., Anderson, J., Gray, S. R., Mackay, D. F., Sattar, N. (2018). The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: A cohort study of 296 535 adults of white european descent. *European Heart Journal,* 39, 1514-1520
23. Jones, S. A., Horiuchi, S., Topley, N., Yamamoto, N., & Fuller, G. M. (2001). The soluble interleukin 6 receptor: Mechanisms of production and implications in disease. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology,* 15, 43-58
24. Jouffroy, R., Lamhaut, L., Guyard, A., Phillipe, P., Deluze, T., Jaffry, M., . . . Carli, P. (2014). Base excess and lactate as prognostic indicators for patients treated by extra corporeal life support after out hospital cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *Resuscitation,* 85, 1764-1768
25. Kellum, J. A., Song, M., & Venkataraman, R. (2004). Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Critical Care Medicine,* 32, 801-805
26. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine,* 13, 818-829
27. Kogelmann, K., Jarczak, D., Scheller, M., & Druner, M. (2017). Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Critical Care (London, England),* 21, 74
28. Kogelmann, K., Scheller, M., Drüner, M., & Jarczak, D. (2019). Use of hemoadsorption in sepsis-associated ECMO-dependent severe ARDS: A case series. *Journal of the Intensive Care Society,* 21, 183-190
29. Kon, Z. N., Bittle, G. J., Pasrija, C., Pham, S. M., Mazzeffi, M. A., Herr, D. L., Griffith, B. P. (2017). Venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for adult patients with acute respiratory distress syndrome requiring precannulation hemodynamic support: A review of the ELSO registry. *The Annals of Thoracic Surgery,* 104, 645-649
30. Kraft, F., Schmidt, C., Van Aken, H., & Zarbock, A. (2015). Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology,* 29, 113-123

31. Kristeller, J. L., Jankowski, A., & Reinaker, T. (2014). Role of corticosteroids during cardiopulmonary bypass. *Hospital Pharmacy,* 49, 232-236
32. Kruger, P., Saffarzadeh, M., Weber, A. N., Rieber, N., Radsak, M., von Bernuth, H., Hartl, D. (2015). Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathogens,* 11, 1-22
33. Kruttgen, A., & Rose-John, S. (2012). Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research,* 32, 60-65
34. Lehle, K., Philipp, A., Muller, T., Schettler, F., Bein, T., Schmid, C., & Lubnow, M. (2014). Flow dynamics of different adult ECMO systems: A clinical evaluation. *Artificial Organs*, 38, 391-398
35. McILwain, R. B., Timpa, J. G., Kurundkar, A. R., Holt, D. W., Kelly, D. R., Hartman, Y. E., Neel, M. L., Karnatak, R. K., Schelonka, R. L., Anantharamaiah, G. M., Killingsworth, C. R., Maheshwari, A. (2010). Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology,* 90, 128-139
36. Millar, J. E., Fanning, J. P., McDonald, C. I., McAuley, D. F., & Fraser, J. F. (2016). The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A review of the pathophysiology. *Critical Care (London, England),* 20, 629-634
37. Mital, A. (2016). Acquired von Willebrand syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 25, 1337-1344
38. Morimont, P., Desaive, T., Amand, T., Rego, A., Koch, J., Lagny, M., Habran, S., Lambermont, B. (2019) Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption in post-resuscitation disease. *Critical Care,* 23, 194
39. Napp, L. C., Kuhn, C., & Bauersachs, J. (2017). ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock. [ECMO bei Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiogenem Schock] *Herz,* 42, 27-44
40. Nemeth, E., Szigeti, S., Varga, T., Daroczi, L., Barati, Z., Merkely, B., & Gal, J. (2018). Continuous cytokine haemoadsorption incorporated into a venoarterial

ECMO circuit for the management of postcardiotomy cardiogenic and septic shock - a case report. *Perfusion,* 33, 593-596

41. Neumann, F. J., Marx, N., Gawaz, M., Brand, K., Ott, I., Rokitta, C., Sticherling, C., Meinl, C., May, A., Schömig, A. (1997). Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation,* 95, 2387-2394
42. Nilsson, B., Ekdahl, K. N., Mollnes, T. E., & Lambris, J. D. (2007). The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Molecular Immunology,* 44, 82-94
43. Noon, G. P., Kane, L. E., Feldman, L., Peterson, J. A., & DeBakey, M. E. (1985). Reduction of blood trauma in roller pumps for long-term perfusion. *World Journal of Surgery,* 9, 65-71
44. Noyez, L., Kievit, P. C., van Swieten, H. A., & de Boer, M. J. (2012). Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Netherlands Heart Journal: Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation,* 20, 494-498
45. Peng, Z. Y., Carter, M. J., & Kellum, J. A. (2008). Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Critical Care Medicine,* 36, 1573-1577
46. Poli, E. C., Rimmelé, T., & Schneider, A. G. (2018). Hemoadsorption with CytoSorb((R)). *Intensive Care Medicine,* 45, 236-239
47. Rastan, A.J., Krämer, K., Doll, N., & Mohr, F.W. (2006). Kardiale Indikation zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). In: Feindt P., Harig F., Weyand M., *Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine,* Steinkopff Verlag, 2006, 243-259
48. Rimmelé, T., & Kellum, J. A. (2011). Clinical review: Blood purification for sepsis. *Critical Care (London, England),* 15, 205
49. Smith, M., Vukomanovic, A., Brodie, D., Thiagarajan, R., Rycus, P., & Buscher, H. (2017). Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: An analysis of the extracorporeal life support organization (ELSO) registry. *Critical Care (London, England),* 21, 45-53
50. Song, M., Winchester, J., Albright, R. L., Capponi, V. J., Choquette, M. D., & Kellum, J. A. (2004). Cytokine removal with a novel adsorbent polymer. *Blood Purification,* 22, 428-434

51. Thiagarajan, R. R., Barbaro, R. P., Rycus, P. T., Mcmullan, D. M., Conrad, S. A., Fortenberry, J. D., Paden, M. L., ELSO member centers. (2017). Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992),* 63, 60-67
52. Tosson, R., Klak, K., Sivitanidis, E., Laczkovics, A., Merget, R., & Wiebalck, A. (2001). The extracorporeal circulation in the treatment of pulmonary diseases. [Die extrakorporale Kreislaufzirkulation bei der Behandlung von Lungenkrankheiten] *Pneumologie (Stuttgart, Germany),* 55, 409-413
53. Träger, K., Fritzler, D., Fischer, G., Schröder, J., Skrabal, C., Liebold, A., & Reinelt, H. (2016). Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: A case series. *The International Journal of Artificial Organs,* 39, 141-146
54. Träger K, Skrabal C, Fischer G, Schroeder J, Marenski L, Liebold A, Reinelt H, Datzmann T. (2020). Hemoadsorption treatment with CytoSorb® in patients with extracorporeal life support therapy: A case series. *Int J Artif Organs.* 43,422-429
55. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Thijs, L. G. (1996). The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine. *Intensive Care Medicine,* 22, 707-710
56. Wang, S., Force, M., Kunselman, A. R., Palanzo, D., Brehm, C., & Undar, A. (2018). Hemodynamic evaluation of avalon elite bi-caval dual lumen cannulas and femoral arterial cannulas. *Artificial Organs,* 43, 41-53
57. Wendel, H. P., Scheule , A.M., Eckstein, F., & Ziemer, G. (1999). Haemocompatibility of paediatric membrane oxygenators with heparin-coated surfaces. *Perfusion,* 14, 21-28
58. Winchester, J. F., Kellum, J. A., Ronco, C., Brady, J. A., Quartararo, P. J., Salsberg, J. A., & Levin, N. W. (2003). Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response syndrome. *Blood Purification,* 21, 79-84
59. Yeager, T., & Roy, S. (2017). Evolution of gas permeable membranes for extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial Organs,* 41, 700-709
60. Zimmerman, G. A., McIntyre, T. M., & Prescott, S. M. (1985). Thrombin stimulates the adherence of neutrophils to human endothelial cells in vitro. *The Journal of Clinical Investigation*), 76, 2235-2246

7. Anhang

APACHE II Score

Es werden entsprechend dem Ausmaß der Abweichung vom Normwert Punkte vergeben für folgende Parameter:

- Temperatur <36°C; >38,4°C
- Mittlerer Arterieller Blutdruck <70mmHg; >109mmHg
- Herzfrequenz <70; >109
- Atemfrequenz <12; >24
- aPO_2 (FiO_2>50%) >200 oder PaO_2 (FiO_2<50%) <70
- arterieller PH <7,33; >7,49 oder HCO_3 <22; >31,9
- Serum-Na^+ <3,5 mEq/L; >5,4 mEq/L
- Serumkreatinin <0,6 mg/dl; >1,4 mg/dl
- Hämatokrit <30; >45,9
- Leukozytenzahl <$3x10^9$/L; >$14,9x10^9$/L
- Glasgow Coma Scale <15
- Alter >44 Jahre
- In der Vorgeschichte schweres Organversagen oder Immunschwäche (Leberzirrhose, chronische Lungenerkrankung, Dialyseabhängigkeit, NYHA Klasse IV)

EuroSCORE II

Folgende Parameter fließen mit unterschiedlicher Relevanz in die Berechnung ein:

- Alter
- Geschlecht
- Nierenfunktionsstörung abhängig von der Kreatininclearance
- Extrakardiale Arteriopathie
- Eingeschränkte Beweglichkeit
- Frühere Herzoperation
- Chronische Lungenerkrankung
- Aktive Endokarditis
- Kritischer präoperativer Zustand

- Insulinbedürftiger Diabetes
- NYHA-Klasse
- Bestehende Klasse 4 Angina pectoris nach der CCS-Klassifikation
- Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion
- Kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
- Pulmonale Hypertension
- Dringlichkeit der Operation
- Schweregrad der Prozedur (isolierte CABG, 2 oder mehr Prozeduren etc.)
- Operation an der thorakalen Aorta

SOFA-Score

Folgende Parameter fließen mit unterschiedlicher Relevanz in die Berechnung ein:

- FiO_2
- PaO_2
- Anwendung von mechanischer Beatmung
- Thrombozytenzahl $<150x10^3/\mu l$
- Bilirubinwert >1,2 mg/dl
- Wert auf der Glasgow Coma Scale
- Mittlerer arterieller Blutdruck <70 mmHg
- Applikation von Vasopressoren
- Kreatininwert >1,2 mg/dl
- Urinausscheidung <500ml/d

8. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med Karl Träger, Leiter der interdisziplinären operativen Intensivmedizin in Ulm, für die Überlassung des Themas, sowie die hervorragende wissenschaftliche und methodische Unterstützung und Hilfsbereitschaft während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem danke ich auch Herrn Dr. Daniel Fritzler für den freundlichen Rat und die vielen sachlichen Hinweise, die mir bei der Verfassung dieser Arbeit halfen.

Besonders möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern, Birgit und Jürgen Marenski, für die jahrelange uneingeschränkte und geduldige vielseitige Unterstützung danken.

9. Lebenslauf

Diese Seite wurde aus Datenschutzgründen entfernt.