

Systemic Inflammatory Response Syndrome in der Herzchirurgie: Neue Therapie-möglichkeiten durch den Einsatz eines Cytokin-Adsorbers während EKZ?

ZUSAMMENFASSUNG

Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) ist nach wie vor die Schlüsseltechnologie bei der Durchführung von Herzoperationen. Aktuell verwendete Conventional Extracorporeal Circulation Systeme (CECC) müssen weiter optimiert werden [14], um deren Biokompatibilität zu verbessern. An der LMU München wurden positive Erfahrungen mit minimierter Perfusionstechnologie konsequent umgesetzt. Diese minimierten/optimierten Perfusionssysteme können durch modernste Perfusionstechnologie die Inflammatorik [15, 16, 17, 18] reduzieren, sind aber bei komplexen Eingriffen wie Re-Operationen, hypothermem Herz-Kreislauf-Stillstand oder Mehrfacheingriffen limitiert. Bei diesen Operationen ist es möglich, dass sich ein sogenanntes Postperfusionssyndrom (PPS) entwickelt, welches in 2–10 % der Fälle im Vollbild eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) endet. Das Interleukin-6 (IL-6) dient als Indikator dieser Entzündungsreaktion. Die inflammatorischen Prozesse im Körper können nicht nur mikrobiell, sondern auch toxisch, traumatisch, immunologisch und ischämisch ausgelöst werden [5]. Eine vielversprechende zusätzliche Therapieoption stellt die neu eingeführte CytoSorb®-Technologie bei Patienten mit SIRS und erhöhten Cytokinwerten infolge einer kardiopulmonalen Bypass-Operation dar. Bei Eingriffen mit Beteiligung von Aortenbogen, selektiver antegrader Gehirnperfusion und hypothermem Herz-Kreislauf-Stillstand kommt es zu besonders langen Perfusions- und Ischämiezeiten. Es wird postuliert, dass der präventive Einsatz eines Cytokin-Adsorbers im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) einen positiven Einfluss auf wesentliche klinische und inflammatorische Parameter hat. In der vorliegenden retrospektiven Observationsuntersuchung wurden zwei Gruppen (n = 20) analysiert. In

die Kontrollgruppe (A) wurden 20 Patienten (01/2012 bis 12/2012) mit einem hypothermen Herz-Kreislauf-Stillstand und antegrader Gehirnperfusion eingeschlossen. In die Untersuchungsgruppe (CS) wurden ebenfalls 20 Patienten (02/2013 bis 11/2013) mit hypothermem Herz-Kreislauf-Stillstand, antegrader Gehirnperfusion und zusätzlichem Cytokin-Adsorber eingeschlossen. Das IL-6 unterschied sich während des gesamten postoperativen Verlaufs zwischen der Kontroll- und Untersuchungsgruppe signifikant, das Fibrinogen reagierte mit deutlich geringerer Aktivierung. Bei den Leukozyten zeigte sich ein positiver Trend in der CytoSorb-Gruppe. Das CRP zeigte in der CS-Gruppe einen geringeren Anstieg und eine schnellere Normalisierung. Das Procalcitonin war in der Kontrollgruppe hochsignifikant erhöht.

SCHLÜSSELWÖRTER

Inflammation, CECC, MAPS, Cytokin

ABSTRACT

The ECC is still the key technology in the performance of cardiac surgery. Currently used conventional extracorporeal circulation (CECC) systems need to be further optimized [14]. At LMU Munich positive experiences with minimized perfusion were consistently implemented. Minimized/optimized perfusion can reduce the inflammation by advanced perfusion technology [15, 16, 17, 18], but in complex interventions such as re-operations, hypothermic arrest or multiple interventions you reach the limits. Despite the use of modern perfusion technology, it is possible that a post-perfusion syndrome (PPS) can develop during long operations leading to SIRS in 2–10 % of all cases. The newly introduced CytoSorb technology is a promising treatment option in patients with SIRS due to cardiopulmonary bypass surgery and increased cytokine values. Procedures involving the aortic arch, selective antegrade

cerebral perfusion and hypothermic arrest require extra-long perfusion and ischemic time. It is postulated that the preventive use of a cytokine adsorber during open heart surgery with heart-lung-machine has a positive impact on significant clinical and inflammatory parameters. In a retrospective study two patient groups (n = 20) were evaluated. The aim of this retrospective observational study is thus to analyze the effect of CytoSorb on the inflammatory response evolving. The IL-6 differs significantly in control and investigatory group during the postoperative course; fibrinogen reacts with significantly lower activation. The leucocyte shows a positive trend in the CytoSorb group. The CRP in the CS group showed a lower rise and a faster normalization. The procalcitonin increased with high significance in the control group.

KEY WORDS

Inflammation, CECC, MAPS, Cytokines

EINLEITUNG

Herzchirurgische Eingriffe sind mit post-OP SIRS verbunden

Das Auftreten eines systemischen Entzündungsreaktions-Syndroms (SIRS) ist eine der wesentlichen Komplikationen nach Operation unter Verwendung der HLM. Klinisch reicht das Spektrum von kurzzeitigen Organfunktionseinschränkungen bis hin zum Multiorganversagen und Tod.

Auslöser und Mechanismen

Die Auslöser für dieses komplexe Syndrom sind multifaktoriell (Abb. 1). Neben dem chirurgischen und anästhesiologischen Operationstrauma per se sind es vor allem die pathophysiologischen Gegebenheiten der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wie Hämodilution, mechanische Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile, Kontakt des Blutes mit Luft sowie mit künstlichen Oberflächen, die zu einer Aktivierung insbesondere der unspezifischen Immun-

antwort und assoziierter Kaskadensysteme führen.

Auch der Ischämie- oder Reperfusionsschaden sowie die Ischämie-assoziierte Freisetzung von Endotoxin aus dem Darmtrakt stellen potente Auslöser dar [1]. So kommt es binnen Minuten zur systemischen Aktivierung des Komplementsystems und der Bildung der Komplementfaktoren C3a, C5a und C5b-C9 [2]. C5a bewirkt zelluläre Reaktionen bei Mastzel-

wie das chirurgische Trauma verursachen eine Aktivierung der Kaskadensysteme (Abb. 2):

- Kallikrein-Kininsystem
- Komplementsystem
- Gerinnungs- und Fibrinolyse-System
- Blutdruck-System

Bereits beim Hautschnitt kommt es zur Freisetzung von thromboplastischem Material, was wiederum zu einer Aktivierung

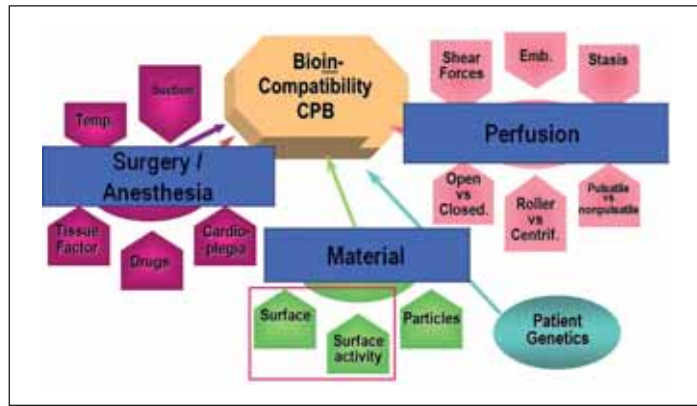


Abb. 1: Einflussgrößen auf die Entstehung eines SIRS nach Eingriffen unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine

len, Granulozyten, Monozyten und führt letztendlich zur systemischen Aktivierung des Endothels. Die Aktivierung neutrophiler Granulozyten löst die Freisetzung von lytischen Enzymen (Elastase) und Sauerstoffradikalen aus und führt so zu Endothelläsionen, aber auch zu Schädigungen innerhalb der Organe [3].

Systemische Entzündung über die Kontaktphase

Die Fremdoberfläche des extrakorporalen Systems, die temporäre Ischämie und die anschließende Reperfusion der Organe so-

des Gerinnungssystems führt. Auslöser ist der Tissue Factor, welcher Faktor VII (Proconvertin) in Faktor VIIa umwandelt. Daraus entsteht der Tenase-Komplex, der die plasmatische Gerinnung vermittelt. Über das Kontaktsystem wird via Faktor VIIa/f aus hochmolekularem Kininogen Bradykinin gebildet. Bradykinin seiner-

seits bewirkt die Verstärkung der Entzündungsreaktion, während über Kallikrein und C1 eine systemische Blutdrucksenkung, eine verstärkte Kapillarmembranpermeabilität und vermehrte Ödembildung einsetzt [4].

Rolle von Cytokinen

Die inflammatorischen Prozesse im Körper können nicht nur mikrobiell, sondern auch toxisch, traumatisch, immunologisch und ischämisch ausgelöst werden [5]. Prinzipiell dienen diese Vorgänge der Inaktivierung und Beseitigung der stimulierenden Ursache und haben eigentlich die Einleitung reparativer Heilungsprozesse zum Ziel. Während sich der Anteil des operativen Traumas an der Entzündungsreaktion im Rahmen der isolierten Koronarchirurgie abschätzen lässt, beobachtet man bei komplexeren Eingriffen (z. B. Mehrfacheingriffe, Aortendissektion) einen deutlichen Anstieg der Inflam-

beschriebenen Aktivierungskaskaden stellt demnach die Ausschüttung verschiedener pro- und antiinflammatorischer Cytokine (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) dar [6, 7, 8, 9]. Diese interzellulären Botenstoffe werden von diversen Zellen in Reaktion auf unterschiedliche Stimuli (z. B. IL-1 β , TNF α , Endotoxin, freie Sauerstoffradikale) ausgeschüttet, wobei die Bildung und Freisetzung durch den intrazellulären Transkriptionsfaktor NF-kB vermittelt wird [10].

Nach Initiierung des kardiopulmonalen Bypasses steigen die Plasmakonzentrationen der Cytokine sehr schnell an. Dabei korreliert das Ausmaß der Cytokin-Ausschüttung mit der Maschinenzeit sowie der Aorten-Klemmzeit [11]. Ergebnisse von Cremer et al. zeigen, dass eine hohe Plasmakonzentration von Cytokinen, insbesondere jedoch von IL-6, mit einem schwereren Verlauf der inflammatorischen Antwort und ausgeprägteren postoperativen Komplikationen einhergehen [12]. Interleukin-6 dient somit als Indikator dieser Entzündungsreaktion.

Klinische Auswirkungen

Klinisch manifestiert sich die inflammatorische Reaktion in diversen postoperativen Komplikationen. Diese reichen von myokardialer Dysfunktion, Arrhythmien, Schlaganfall, akutem Lungenversagen, neurokognitiven Funktionsstörungen bis hin zur Störung der Gerinnung sowie der Nieren- und Leberfunktion. Je nach Progression des Verlaufes kann es letzten Endes bis zum Multiorganversagen oder Tod kommen. Der Schweregrad des SIRS, wie auch das Ausmaß der Organfunktionsstörungen variiert stark zwischen verschiedenen Patienten und ist abhängig von einer Vielzahl von Faktoren (Art des Eingriffs, Maschinenzeit, verwendete HLM, Komorbiditäten, genetische Prädispositionen). Aus diesem Grund ist es enorm wichtig, die Schwere der inflammatorischen Reaktion und den Grad der Organfunktionsstörungen genau zu charakterisieren.

Strategien und Ansätze

In den letzten Jahren wurden viele Versuche unternommen, dem SIRS im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe unter Verwendung der HLM mittels pharmakologischer und technischer Strategien zu begegnen. Eine sehr gute Übersicht hierzu gibt die Arbeit von Paparella et al. [10].

Auf technischer Seite werden folgende drei Strategien verfolgt:

- Verhinderung bzw. Verminderung der inflammatorischen Reaktion durch Schaffung bestmöglicher physiologischer Ge-

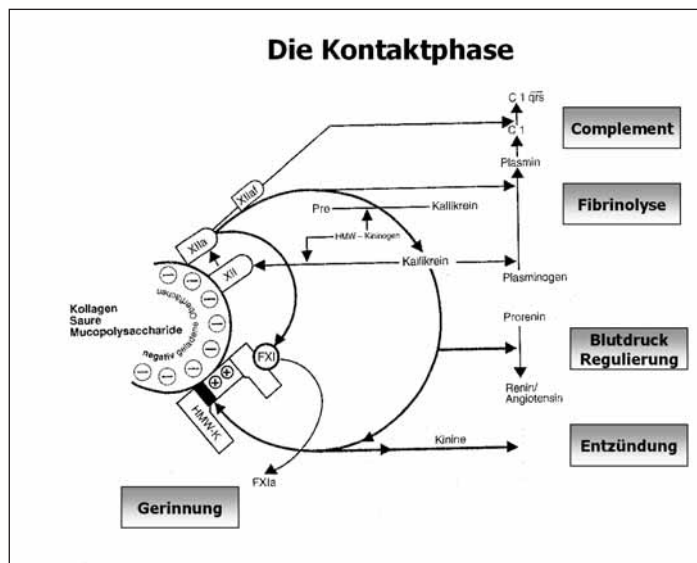


Abb. 2: Kontaktphase der plasmatischen Gerinnung und Wechselwirkungen zwischen Entzündung und Hämostase

gebenheiten und Biokompatibilität, hier spielt die Optimierung bestehender Perfusionsverfahren, deren Beschichtung, Füllungsvolumina, Fluss- und Pumpentyp eine wesentliche Rolle.

- Schonende intraoperative Behandlung des Blutes (Sauger-/Ventblut-Separation), um die Aktivierung der Kaskaden zu begrenzen und einem postoperativen SIRS bestmöglich vorzubeugen, auch der Einsatz einer Ultrafiltration in der EKZ mit dem Ziel der Reduktion inflammatorischer Mediatoren sowie der Einsatz von Techniken zur Depletion von Leukozyten sind durchführbar.
- Postoperative Behandlung zur Eindämmung des SIRS durch Reduktion der Plasmaspiegel von inflammatorischen Mediatoren im postoperativen Verlauf.

All die zuvor beschriebenen Ansätze haben in der Vergangenheit nur moderate Erfolge gebracht. So konnten beispielsweise durch die Reduktion von Cytokinen und anderen inflammatorischen Mediatoren mit Hilfe von Ultrafiltration keinerlei klinische Vorteile für den Patienten beobachtet werden [13].

CytoSorb als neue therapeutische Option?

Eine vielversprechende Therapieoption stellt die neu eingeführte CytoSorb-Technologie zur Verwendung als Zusatztherapie bei Patienten mit SIRS infolge einer kardiopulmonalen Bypassoperation und erhöhten Cytokinwerten dar. CytoSorb basiert auf hochgradig biokompatiblen, porösen Polymer-Kugeln, die ein breites Spektrum von Entzündungsmediatoren wie Cytokine, Chemokine, aber auch verschiedene Stoffwechselmetabolite wie z. B. freies Hämoglobin oder Myoglobin mit Molekülgrößen bis 55 kDa aus der Zirkulation nachweislich entfernen können. Die autoregulatorischen Eigenschaften des Polymers sorgen ferner dafür, dass exzessive Mediatoren-Plasmaspiegel auf ein Level gesenkt werden, auf dem der Körper die außer Kontrolle geratene Immunreaktion wieder selbst steuern kann. CytoSorb wurde sowohl in Kombination mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) als auch im Rahmen eines kardio-pulmonalen Bypass (CPB) an der HLM als auch allein als Mittel der Hämoperfusion geprüft.

Gegenwärtiger Wissensstand zu Perfusionsverfahren: MECC und MAPS-Systeme

Die EKZ ist nach wie vor die Schlüsseltechnologie bei der Durchführung von Herzoperationen. Perfusionsysteme und

Perfusionsstrategien wurden in den zurückliegenden Jahren wiederholt modifiziert und den jeweiligen gegebenen technischen Möglichkeiten angepasst. Heute eingesetzte Conventional Extracorporeal Circulation Systeme (CECC) müssen weiter optimiert werden [14]. An der LMU München wird aufgrund positiver Erfahrungen mit minimierten Perfusionstechnologien (MECC) das Modified Adult Perfusion System (MAPS) eingesetzt.

Das MAPS-System (Abb. 3) unterscheidet sich fundamental von den CECC-Systemen. Es verfügt über eine minimierte Fremdoberfläche, reduzierte Schläuche mit kleinerem Durchmesser (venös $\frac{3}{8}$ Zoll), ein kleineres Füllvolumen und ist komplett beschichtet.

Es ist nachvollziehbar, dass dadurch ein geringerer negativer Einfluss auf zelluläre Blutaktivierung [15, 16] und die möglicherweise resultierenden Organfunktionsstörungen besteht. Teoh et al. konnten in einer Studie den Einfluss von Mediatoren (IL-6) auf den Herzindex und den peripheren Gefäßwiderstand belegen [17]. Eine zunehmende Zahl an Autoren zeigt, dass sich die Verwendung von komplett beschichteten Systemen, von reduziertem Füllvolumen und die Minimierung des

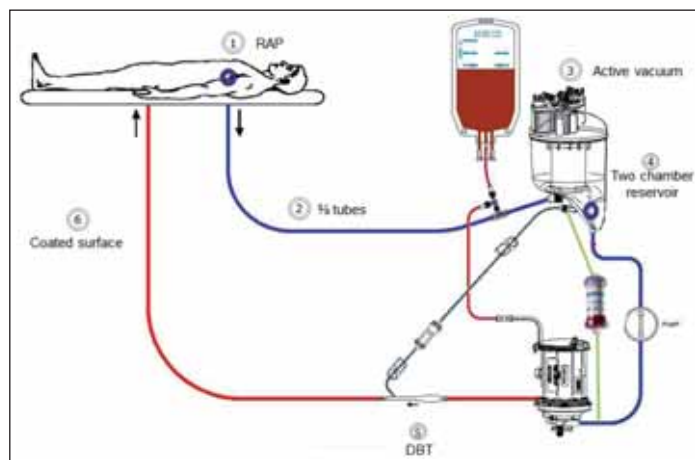


Abb. 3: Modified Adult Perfusion System (MAPS)

Blut-Luft-Kontaktes günstig auf das klinische Ergebnis der Patienten auswirken, wie auch die verminderte Gabe von Noradrenalin und reduzierter Bedarf von Blutprodukten [18]. Trotz des Einsatzes modernster Perfusionstechnologie ist es bei Operationen wie z. B. Re-Eingriffen, bei hypothermem Herz-Kreislauf-Stillstand und Mehrfacheingriffen mit langen Perfusionszeiten möglich, dass sich ein so genanntes Postperfusionssyndrom (PPS) entwickelt, welches in 2–10 % der Fälle im Vollbild eines SIRS endet. Bei Eingriffen mit Beteiligung des Aortenbogens, bei selektiver antegrader Gehirnperfusion (Abb. 4) und hypo-

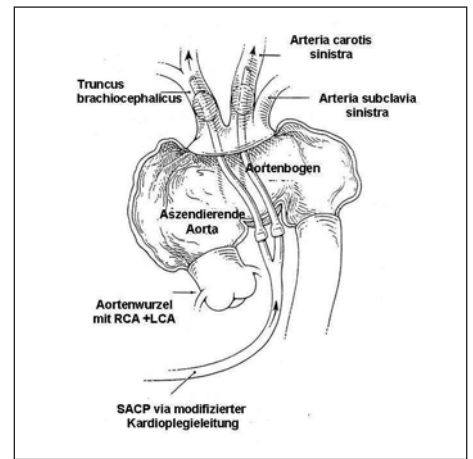


Abb. 4: Eingriff mit Beteiligung des Aortenbogens

thermem Herz-Kreislauf-Stillstand kommt es zu besonders langen Perfusions- und Ischämiezeiten.

Zielstellung und statistische Auswertung

Es wird postuliert, dass der präventive Einsatz von CytoSorb im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen mit HLM einen positiven Einfluss auf wesentliche klinische und inflammatorische Parameter hat.

Ziel der hier vorgelegten retrospektiven Observationsstudie ist es, den Effekt von CytoSorb auf die sich entwickelnde inflammatorische Antwort zu analysieren.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm WinSTAT für Microsoft® Windows durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden in Microsoft® Excel eingepflegt, alle Diagramme und Berechnungen wurden mit WinSTAT erstellt. Um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu testen, wurde der t-Test durchgeführt. Als Signifikanzwert wurde $p \leq 0,05$ angesehen.

MATERIAL UND METHODEN

Das Protokoll für den hypothermen Stillstand (HS) ist an der LMU standardisiert. Dabei wird die Körperkerntemperatur auf 25 °C gesenkt. Die antegrade Gehirnperfusion wird mit Flussraten bis zu 800 ml/min bei 18 °C mit einem Druck im Mittel von ca. 60–75 mmHg durchgeführt. Das Nah-Infrarot-Spektroskopie-Monitoring (NIRS) wird bei diesen Eingriffen angelegt, um eine angestrebte Zielsätti-

gung von ca. 60–80 % pro Hemisphäre zu überwachen. Seit Februar 2013 wurde bei diesen Operationen zusätzlich der Cytokin-Adsorber CytoSorb® (CytoSorbents Corporation, New Jersey, USA) in das Perfusionssystem installiert (Abb. 5).



Technische Daten	
Max. Blutfluss:	400 ml/min
Max. Druck:	500 mmHg
Oberfläche:	40.000 m ²
Priming Volumen:	275 ml
Anwendungsdauer:	bis 24 h

Abb. 5: Cytokin-Adsorber CytoSorb

In der retrospektiven Untersuchung wurden zwei Gruppen (n = 20) analysiert. In die Kontrollgruppe (A) wurden 20 Patienten (01/2012 bis 12/2012) mit einem hypothermen Herz-Kreislauf-Stillstand und antegrader Gehirnperfusion eingeschlossen. In die Untersuchungsgruppe (CS) wurden ebenfalls 20 Patienten (02/2013 bis 11/2013) mit hypothermem Herz-Kreislauf-Stillstand, antegrader Gehirnperfusion und zusätzlichem Cytokin-Adsorber eingeschlossen. In beiden Gruppen kam das HS-Protokoll zur Anwendung. Blutproben der Patienten wurden unmittelbar nach der Operation und 1–3 Tage postoperativ entnommen und laborchemisch aufgearbeitet.

Folgende Laborparameter wurden untersucht:

– C-reaktives Protein (CRP; MW: 23 KD): CRP ist ein Akute-Phase-Protein. Neben seiner Bedeutung als Gewebe-Trauma-Marker in der Diagnostik hat es eine wichtige Bedeutung als Protein im Rahmen der Entzündungsreaktion. Veränderungen der CRP-Konzentrationen sind mit einer Verzögerung von ca. 18 Stunden im Blut nachweisbar.

Gruppen	HLM Zeit	Cross Clamp	Reperfusion	Stillstand	Hirn-perfusion
A (n=20)	224,45	144,30	68,75	50,30	47,95
CS (n=20)	213,05	138,55	59,20	40,80	43,45
	n.s. p= 0,463	n.s. p= 0,618	n.s. p=0,223	n.s. p=0,169	n.s. p=0,568

Tab. 1: Charakterisierung der Patientenkollektive bezüglich Maschinenzeiten, Ischämie- und Reperfu-sionszeiten, Zeit des Herzstillstandes und der Hirnperfusion (Zeiten in Minuten)

CS Group vs A Group	postop (1)	1.Tag (2)	2.Tag (3)	3.Tag (4)
IL-6	s. p = 0,033	s. p = 0,031	h.s. p = 0,004	h.s. p = 0,005
Fib	n.s. p = 0,657	n.s. p = 0,550	n.s. p = 0,151	s. p = 0,019
Leu	n.s. p = 0,788	n.s. p = 0,652	n.s. p = 0,536	n.s. p = 0,234
CRP	s. p = 0,028	n.s. p = 0,079	n.s. p = 0,747	n.s. p = 0,516
PCT	h.s. p = 0,008	h.s. p < 0,002	h.s. p < 0,001	h.s. p < 0,001

Tab. 2: Statistische Auswertung des postoperativen Verlaufs der Entzündungsparameter in beiden Gruppen (s.: signifikant, n.s.: nicht signifikant, h.s.: hochsignifikant)

- Procalcitonin (PCT; MW: 17 KD): PCT ist der beste Diagnoseparameter für eine bakterielle Infektion und Standard in Krankenhäusern. PCT wird zur Steuerung der antimikrobiellen Chemotherapie eingesetzt. Cave: Falsch positive Werte können nach herzchirurgischen Operationen bzw. nach Cytokinsturm auftreten [19].
- Leukozyten (Leu): Die weißen Blutkörperchen phagozytieren Krankheitskeime, Tumorzellen und Giftstoffe. Eine erhöhte Leukozytenzahl spiegelt eine Aktivierung der Entzündung wider.
- Fibrinogen (Fib; MW: 340 KD): Fibrinogen wird im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion aus endogenen Speichern freigesetzt. Dies erfolgt im Rahmen von Gewebeschädigungen (Traumata, Infektionen) oder als Teil der unspezifischen Immunreaktion innerhalb von 6–48 Stunden.
- Interleukin-6 (IL-6; MW: 25 KD): IL-6 gehört zur Gruppe der proinflammatori-

schen Cytokine. Es wird über IL-1β aktiviert. Interleukin-6 ist ein wichtiger Mediator zwischen der unspezifischen und der spezifischen Immunreaktion in Bezug auf Entzündungsprozesse.

ERGEBNISSE

Es gab zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Maschinenzeiten, Ischämie- und Reperfu-sionszeiten, Zeit des Herzstillstandes und der Hirnperfusion. Somit waren beide Gruppen vergleichbar und statistisch auswertbar. Es ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Entzündungsparametern zwischen den beiden Gruppen unmittelbar nach Operation. Damit hat die Behandlung mit CytoSorb eine direkte Auswirkung auf das Ausmaß des SIRS. Fibrinogen als Akute-Phase-Protein zeigt einen Trend zur Dämpfung dieser Reaktion. Die Bewertung der einzelnen Laborwerte soll im Weiteren vorgenommen werden.

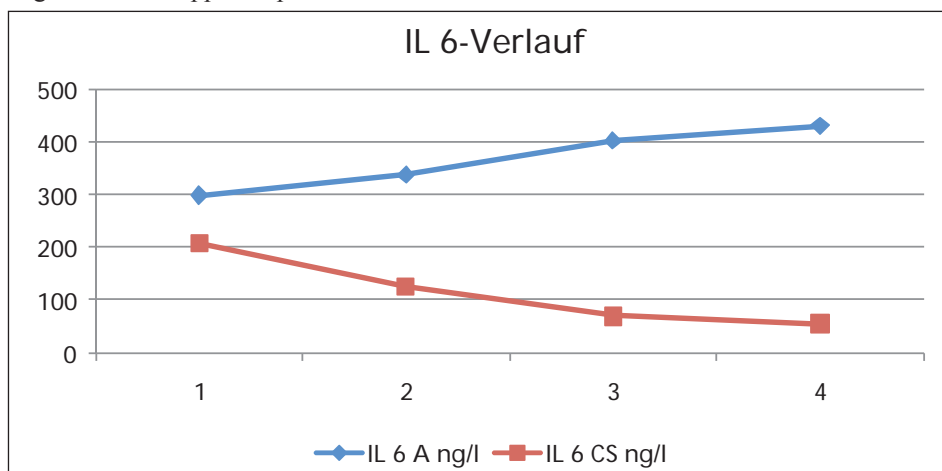


Abb. 6: Postoperativer Verlauf von IL-6 in beiden Vergleichsgruppen

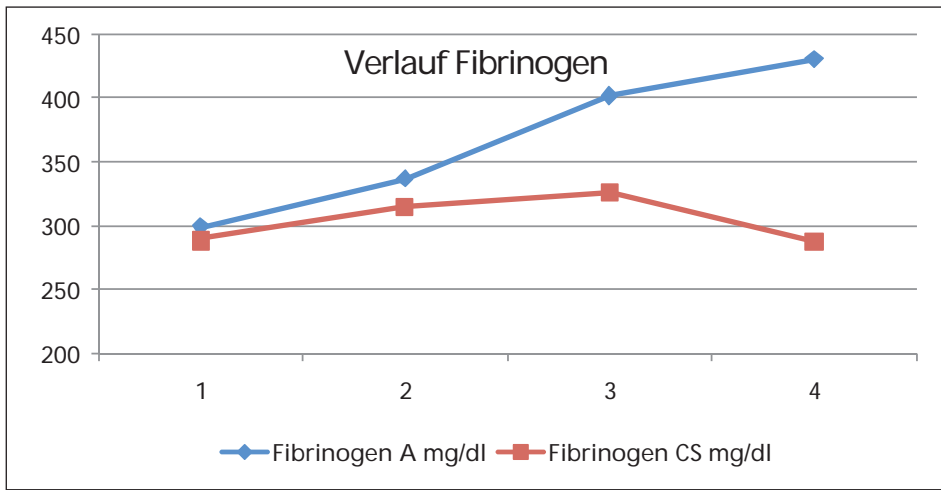


Abb. 7: Postoperativer Verlauf von Fibrinogen in beiden Vergleichsgruppen

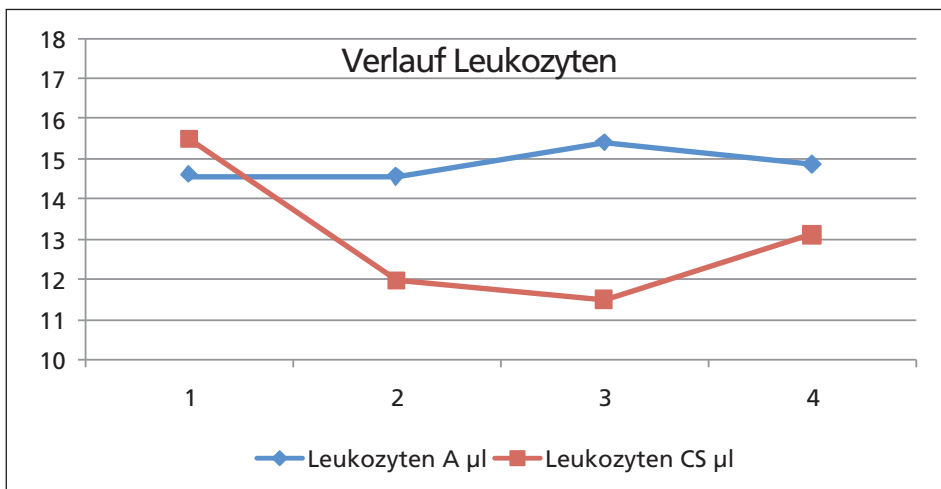


Abb. 8: Postoperativer Verlauf der Leukozytenzahl in beiden Vergleichsgruppen

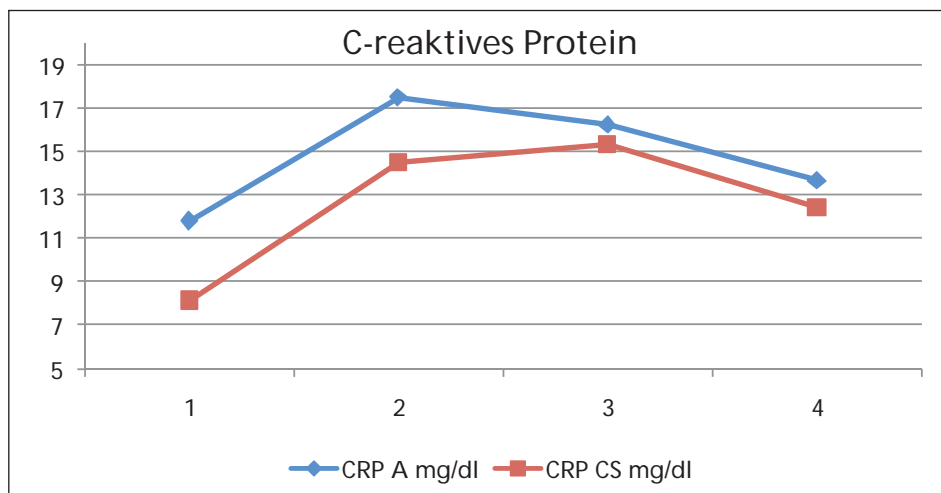


Abb. 9: Postoperativer Verlauf von CRP in beiden Vergleichsgruppen

Interleukin-6

IL-6 unterscheidet sich während des gesamten postoperativen Verlaufs zwischen der Kontroll- und Untersuchungsgruppe signifikant. Während IL-6 in der CytoSorb-Gruppe postoperativ moderat erhöht ist und sich im Verlauf der folgenden 3 Tage wieder dem Normalwert annähert, steigt der bereits postoperativ erhöhte Wert in der Kontrollgruppe auch weiterhin an.

Fibrinogen

Unter CytoSorb kommt es zu einem geringeren postoperativen Anstieg als beim Kontrollkollektiv. Werte bis 400 mg/dl liegen im physiologischen Bereich [20]. Während die Werte für Fibrinogen in der Behandlungsgruppe im postoperativen Verlauf stets innerhalb dieses Bereichs liegen und bereits ab dem dritten postoperativen Tag beginnen zu sinken, steigen die

Werte in der Kontrollgruppe deutlich über diesen Grenzwert.

Leukozyten

Direkt nach Operationsende kommt es in beiden Gruppen zur Leukozytose. Die Anzahl der aktivierten Leukozyten sinkt unter CytoSorb sichtbar schneller und bleibt während des gesamten Beobachtungszeitraumes unterhalb der Leukozytenzahl der Kontrollgruppe.

C-reaktives Protein

Im Rahmen der folgenden 3 Tage sinkt der CRP-Wert wieder auf einen physiologisch nahezu normalen Wert. Unter CytoSorb ist auch hier der Anstieg geringer und es kommt zu einer schnelleren Normalisierung.

Procalcitonin

Der Anstieg unter CytoSorb-Therapie fällt bedeutend geringer aus, als in der Kontrollgruppe und ist zu allen Zeitpunkten der Messung hochsignifikant. Im Verlauf sinkt der PCT in der CytoSorb-Gruppe zudem schneller wieder ab.

DISKUSSION

Die Reduktion des postoperativen SIRS nach Eingriffen unter Anwendung der HLM ist ein wesentliches Ziel der kardiochirurgischen Behandlung. Sie führt zur Verminderung von operationsassoziierten Komplikationen und verbessert die Mortalität dieser Eingriffe. Eine wesentliche Rolle beim SIRS spielen eine überschießende Inflammation und Akute-Phase-Reaktion [2]. Ausdruck dessen sind erhöhte Cytokin- und Fibrinogenwerte im Blut [11,12]. Durch die Verwendung eines Cytokin-Adsorbers steht dem Therapeuten nun eine Option zur Verfügung, diese überschießende Reaktion zu reduzieren. Wird der Adsorber während der HLM verwendet, kommt es zu einer signifikanten Verminderung der Cytokine wie z. B. IL-6. CytoSorb kann also eine überschießende Inflammationsreaktion deutlich dämpfen.

Diese Tatsache wirkt sich positiv auf die anderen Systeme aus, die über die Kontaktpase miteinander in Verbindung stehen [10]. Auch diese reagieren mit deutlich geringerer Aktivierung. Ein Maß für die Ausprägung der Akute-Phase-Reaktion, die mit der Entzündung einhergeht, ist die Freisetzung von Fibrinogen aus endogenen Speichern. Als großes Molekül kann es bei pathophysiologischen Konzentrationen > 400 mg/dl die Rheologie des Blutes beeinflussen.

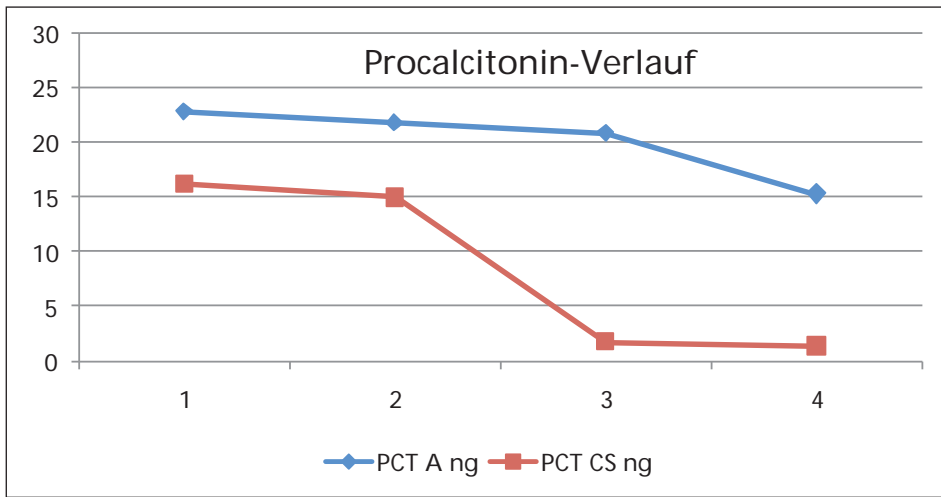


Abb. 10: Postoperativer Verlauf von PCT in beiden Vergleichsgruppen

Ein wichtiges Kriterium für ein SIRS ist das Auftreten einer Leukopenie bzw. einer Leukozytose. Beide sind Ausdruck einer gesteigerten Entzündungsreaktion. Auch hier zeigt sich ein positiver Trend in der CytoSorb-Gruppe. Der Anstieg des CRP-Werts ist aufgrund seiner Trägheit (Aktivierung über IL-6) erst nach 24 Stunden nachvollziehbar. Dies ist auch der Grund, warum CRP als Marker für die Entzündungsreaktion seine Bedeutung verloren hat. Im weiteren Verlauf kann CRP möglicherweise wertvolle Hinweise auf die gewebstraumatische Reaktion des Patienten liefern.

Der Normwert von Procalcitonin liegt bei 0,5 µg/ml. Bei bakteriellen Infektionen ist PCT ein zuverlässiger diagnostischer Marker. Bei kardiochirurgischen Eingriffen können durch den Cytokinsturm bzw. Translokationsphänomene von Bakterien oder deren Bestandteile aus dem Darmlumen falsch positive Werte auftreten. Auch der geringere Anstieg und die schnelle physiologische Normalisierung sprechen für eine geringere Ausprägung des SIRS unter CytoSorb. Für den Kardiochirurgen ergibt sich daraus die zweifelhafte Notwendigkeit einer antimikrobiellen Chemotherapie, die aber möglicherweise nicht notwendig ist.

Gleichzeitig kann bei Patienten, die ein schweres SIRS entwickeln, eine Schrankenstörung mit Kapillarleck auftreten [8]. Sie zu verhindern, ist für den Therapeuten essentiell. Dabei kann die Dämpfung der Hyperergie über CytoSorb ein Schlüssel zur Vermeidung von SIRS-assoziierten Komplikationen bei diesen Patienten sein.

Die hier vorgestellten Daten zeigen die Zuverlässigkeit der neuen CytoSorb-Therapie im Bereich der Kardiochirurgie. Gleichwohl müssen die erhobenen Daten in einer kontrollierten klinischen Studie validiert werden. Sollten sich die Ergebnis-

se auch in einer solchen Studie bestätigen, könnte sich CytoSorb als Routinemaßnahme in der Kardiochirurgie etablieren.

LITERATUR

- [1] Ohri SK, Bowles CT: Gastrointestinal complications of cardiopulmonary bypass. In: Pepper J, Yacoub MH (Hg): Annual of cardiac surgery. Current Science, London 1995: 74–86
- [2] Chenoweth DE et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. N Engl J Med 1981; 304: 497–503
- [3] Dreyer WJ et al: Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD18-dependent mechanism. Circulation 1995 Oct; 92(8): 2276–83
- [4] Edmunds LH Jr: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1998 Nov; 66 (5 Suppl): 12–16; discussion 25–28
- [5] Koch T, Heller S: Sepsis/SIRS: Pathomechanismen und therapeutische Ansätze. Anästhesiologie und Intensivmedizin 1996, 37: 386–403
- [6] Frering B, Philip I, Dehoux M et al: Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108(4): 636–41
- [7] Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, Merin G: Serum levels of IL-1, IL-6 and tumor necrosis factors in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy. Clin Exp Immunol 1992 Aug; 89(2): 255–260
- [8] Casey LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multi-system organ failure. Ann Thorac Surg 1993; 56: 92–96
- [9] McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. Br J Anaesth 1995 Dec; 75(6): 724–733
- [10] Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. Eur J Cardiothorac Surg 2002 Feb; 21(2): 232–244

- [11] Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL et al: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 626–35.
- [12] Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Thorac Surg 1996 Jun; 61(6): 1714–20.
- [13] Grunfelder J, Zund G, Schoeberlein A, Maly FE, Schurr U, Guntli S, Fischer K, Turina M: Modified ultrafiltration lowers adhesion molecules and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17: 77–83.
- [14] Ranucci M, Solomon A, Dietrich W, Dyke CM, et al: Patient blood management during cardiac surgery: Do we have enough evidence for clinical practice? J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142(2): 249.e1–249.e32
- [15] Alevizon et al: Can a mini-bypass circuit improve perfusion in cardiac surgery compared to conventional cardiopulmonary bypass? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009; 8(4): 457–466
- [16] Remadi JP et al: Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation system or with a standard cardiopulmonary bypass American Heart Journal 2006; 151: 198
- [17] Teoh KH, Bradley CA, Gaudie J, Burrows H: Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm cardiac surgery. Circulation 1992; II: 347–353
- [18] Born F et al: Modified adult perfusion system – MAPS. KARDIOTECHNIK 2010; 2: 33–36
- [19] Meisner M: PCT in: Thomas L (Hg): Labor und Diagnose, Frankfurt: TH-Books 1998
- [20] Bartels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen, Stuttgart: Thieme 1998

INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren haben keine finanziellen Interessen oder Beziehungen, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Frank Born M.Ct.
Herzchirurgische Klinik an der
LMU München – Herzklinik am Augustinum
Marchioninstr. 15
81377 München
Frank.Born@med.uni-muenchen.de