Aus der

Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Auswirkungen des Einsatzes des Zytokinadsorbers CytoSorb® bei kritisch kranken Patienten mit einer Störung der Mikro- und Makrozirkulation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Vassilissa Elena Natalie Michailowna Wustrow
(geb. Govorov)

aus

Lübeck

Jahr

2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erstes Gutachten:	Priv. Doz. Dr. Christina Scharf-Janßen
Zweites Gutachten:	Prof. Dr. Michael Vogeser
Drittes Gutachten:	Priv. Doz. Dr. Christian Schneider

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.07.2025

Affidavit

Eidesstattliche Versicherung

Wustrow, Vassilissa Elena Natalie Michailowna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Auswirkungen des Einsatzes des Zytokinadsorbers CytoSorb® bei kritisch kranken Patienten mit einer Störung der Mikro- und Makrozirkulation“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 31. Juli 2025 — Vassilissa Wustrow

Ort, Datum — Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Erklärung zur Übereinstimmung

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro

Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Wustrow, Vassilissa Elena Natalie Michailowna

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Auswirkungen des Einsatzes des Zytokinadsorbers CytoSorb bei kritisch kranken Patienten mit einer Störung der Mikro- und Makrozirkulation

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, den 31. Juli 2025 — Ort, Datum

Vassilissa Wustrow — Unterschrift Vassilissa Elena Natalie Michailowna Wustrow

Inhaltsverzeichnis

Affidavit **3**

Erklärung zur Übereinstimmung **4**

Inhaltsverzeichnis **5**

Abkürzungsverzeichnis **6**

1. Publikationsliste **7**

1.1 Publikationen 7

1.2 Vorträge und Poster 7

2. Beitrag zu den Veröffentlichungen **8**

2.1 Beitrag zu Paper I 8

2.2 Beitrag zu Paper II 9

3. Einleitung **11**

3.1 Mikro- und Makrozirkulation 11

3.1.1 Definition, Aufbau, Funktion 11

3.1.2 Regulationsmechanismen 13

3.1.3 Pathologie 14

3.2 Hämoadsorption 16

3.3 Forschungsvorhaben 18

Zusammenfassung **19**

4. Abstract (English): **20**

5. Paper I **21**

6. Paper II **22**

7. Literaturverzeichnis **23**

Danksagung **27**

Lebenslauf **28**

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
CS	Cytosorb®
C_a	Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut
C_v	Sauerstoffgehalt im venösen Blut
CPB	cardiopulmonary bypass
CVVHD	continuous veno-venous hemodialysis
CVVHDF	continuous veno-venous hemodiafiltration
DO_2	Sauerstoffangebot
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FGF-basic	basic fibroblast growth factor
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HVZ	Herzzzeitvolumen
ICAM	intercellular adhesion molecule
IL	interleukine
IP-10	interferon gamma-induced protein 10
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1
MIP-1	macrophage inflammatory protein 1
NO	Stickstoffmonoxid
PDGF	platelet derived growth factor
RANTES	regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted
ROS	reactive oxygen species
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
TNF	Tumornekrosefaktor
TPR	total peripheral resistance
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VEGF	vascular endothelial growth factor
VO_2	Sauerstoffverbrauch
vWF	von-Willebrand-Faktor

1. Publikationsliste

1.1 Publikationen

01/25 Wustrow, Gräfe, Graf, Scheiermann, Paal, Vogeser, Liebchen, Scharf; Lactate Clearance of the Adsorber Cytosorb® in Critically Ill Patients: A Post-Hoc Analysis of the Cyto-SOLVETrial; doi.org/10.3390/biomedicines13020418

09/24 Graf, Gräfe, Bruegel, Happich, Wustrow, Wegener, Wilfert, Zoller, Liebchen, Paal, Scharf; Extracorporeal Elimination of Pro- and Anti-inflammatory Modulators by the Cytokine Adsorber CytoSorb® in Patients with Hyperinflammation: A Prospective Study; Infect Dis Ther. 2024 Sep;13(9):2089-2101. doi: 10.1007/s40121-024-01028-8.Epub 2024 Aug 18.

1.2 Vorträge und Poster

04/23 Wustrow, Gräfe, Graf, Scheiermann, Paal, Vogeser, Liebchen, Scharf; Effects of Cytosorb® application on micro- and microcirculation in catecholamine-dependent intensive care patients: a prospective trial; (Poster); Deutscher Anästhesieokongress 2023; Düsseldorf, Deutschland

09/23 Wustrow, Happich, Paal, Vogeser, Brozat, Scharf; Use of ECCO2R in Pneumocystis jirovecii pneumonia: Elimination of CO_2, meropenem, and vancomycin Vortrag); 11th Sepsis Update 2023; Weimar, Deutschland

09/23 Wustrow, Happich, Paal, Vogeser, Brozat, Scharf; Use of ECCO2R in Pneumocystis jirovecii pneumonia: Elimination of CO_2, meropenem, and vancomycin (Poster); 11th Sepsis Update 2023; Weimar, Deutschland

2. Beitrag zu den Veröffentlichungen

Ich absolvierte meine Forschungsarbeiten berufsbegleitend in Form einer zweijährigen Zusammenarbeit mit meiner Doktormutter PD Dr. med. Christina Scharf. Die Cyto-SOLVE-Studie wurde von PD Dr. med. Christina Scharf initiiert und es lag ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Ludwig -Maximilians-Universität München (Genehmigungsnummer 21-0236) vor Beginn meiner Arbeit vor.

2.1 Beitrag zu Paper I

Meine Aufgaben im Rahmen der Publikation *„Lactate Clearance of the Adsorber Cytosorb® in Critically Ill Patients: A Post-Hoc Analysis of the CYTO-SOVLE Trial "* bestanden in der Datensammlung sowie der statistischen Datenauswertung und selbstständigen Anfertigung des Manuskriptes.

Nach ausgiebiger Recherche über den aktuellen Stand der Wissenschaft im Bereich Adsorptionsverfahren bei kritisch kranken Patienten, recherchierte ich im Detail zur Anwendung des CytoSorb® (CS) bei Patienten, deren Störung der Mikro- und Makrozirkulation auf einer Hyperinflammation, Rhabdomyolyse und Leberversagen beruht. Die durchgeführte Datenauswertung war Bestandteil der Cyto-SOLVE-Studie, die von PD Dr. med. Christina Scharf geleitet wird. Ziel der Studie ist die Beurteilung der Adsorptionsleistung von CS u.a. im Hinblick auf Laktat und Zytokine (siehe Beitrag zu Paper II) und auch die Beantwortung der Fragestellung, ob es durch die Elimination von potenziell schädlichen Substanzen, die das Krankheitsbild ausgelöst haben, zu einer hämodynamischen Stabilisierung des Patienten kommt.

Basierend auf der von PD Dr. med. Christina Scharf durchgeführten Versuchsplanung, führte ich gemeinsam mit Dr. Helen Graf die Datensammlung durch. Diese umfasste neben einer Auflistung von personenbezogenen und labordiagnostischen Daten auch die Erfassung der CS-Behandlung und die Dokumentation des klinischen Status, sowie die Unterstützung bei der Gewinnung der Blutproben zu prädefinierten Zeitpunkten nach Beginn der Therapie mit CS.

Daraufhin erfolgte die statische Auswertung der gesammelten Daten, die ich gemeinsam mit PD Dr. med. Christina Scharf durchführte. Anschließend erstellte ich das Manuskript und stellte es mit PD Dr. med. Christina Scharf gemeinsam fertig.

Bei dieser Veröffentlichung bin ich aufgrund der intensiven Arbeit v.a. im Bereich der Datenerhebung, statistischen Auswertung und Erstellung des Manuskriptes alleinige Erstautorin. PD Dr. med. Christina Scharf ist aufgrund der intensiven Zusammenarbeit sowie als konzeptionell Verantwortliche die Letztautorin dieser Publikation. Die restlichen Coautorinnen und Coautoren Dr. med. Caroline Gräfe, Dr. med. Helen Graf, PD Dr. med. Dr. phil. nat. Patrick Scheiermann, PD Dr. med. Uwe Liebchen, alle als Ärztinnen und Ärzte in der Klinik für Anaesthesiologie der LMU München tätig, sowie die Labormediziner Dr. med. univ. Dr. rer. nat. Michael Paal PhD und Prof. Dr. med. Michael Vogeser waren konzeptionell an der Studie oder in der Messung der Laborparameter sowie der kritischen Durchsicht des Manuskriptes beteiligt.

Im April 2023 präsentierte ich die Ergebnisse als Poster auf dem Deutschen Anästhesiekongress in Düsseldorf.

2.2 Beitrag zu Paper II

Bei der zweiten Veröffentlichung „*Extracorporeal Elimination of Pro- and Anti-inflammatory Modulators by the Cytokine Adsorber Cytosorb® in Patients with Hyperinflammation: A Prospective Study“* lagen meine Aufgaben in der Literaturrecherche, der Diskussion der Ergebnisse sowie Mitarbeit bei der schriftlichen Ausarbeitung des Manuskriptes in Form von Editieren des Manuskriptes sowie Mitgestaltung der Grafiken.

Die Daten stammen aus der prospektiven Cyto-SOLVE-Studie, die das Ausmaß der Adsorption von Zytokinen bei kritisch kranken Patienten im Rahmen einer Hyperinflammation oder Sepsis untersucht.

PD Dr. med. Christina Scharf führte in enger Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Mathias Brügel, PD Dr. med. Uwe Liebchen und PD Dr. med. Michael Zoller die Versuchsplanung durch. Aljoscha Wegener führte die Gewinnung der Blutproben aus arteriellem Blut des Patienten, sowie vor und nach der CS-Kartusche durch. Die Blutproben erfolgten zu prädefinierten Zeitpunkten kurz nach Beginn der Therapie mit CS, sowie nach sechs und zwölf Stunden. Nach Zentrifugation des EDTA antikoagulierten Blutes noch auf der Intensivstation erfolgte die Einfrierung der Proben. Nachdem Dr. med. univ. Dr. rer. nat. Michael Paal die Verfahren zur Messung der Zytokine implementiert hat, erfolgte die laborchemische Analyse durch Wolfgang Wilfert und Dr. med. Felix L. Happich.

Aufgrund der Mitarbeit bei der schriftlichen Anfertigung des Manuskriptes und einer ausführlichen Literaturrecherche bin ich Co-Autorin dieser Veröffentlichung. Durch die intensive Zusammenarbeit bei der Fertigstellung des Manuskriptes teilen sich Dr. Helen Graf und Dr. Caroline Gräfe die Erstautorenschaft. PD Dr. med. Christina Scharf ist als konzeptionell Verantwortliche nicht nur Letztautorin, sondern auch "Corresponding Author". Die Coautoren Aljoscha Wegener, PD Dr. med. Michael Zoller und PD Dr. med. Uwe Liebchen sind als Ärzte in der Klinik für Anaesthesiologie der LMU tätig, während PD Dr. med. Mathias Brügel, Dr. med. Felix L. Happich, Wolfgang Wilfert und Dr. med. univ. Dr. rer. nat. Michael Paal im Institut für Labormedizin der LMU München beschäftigt sind.

3. Einleitung

Die Einleitung behandelt neben Adsorptionsverfahren die Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Kreislaufes, um die Grundlagen einer gestörten Mikro- und Makrozirkulation bei kritisch kranken Patienten darzustellen. Dies ist essenziell für das Verständnis der übergeordneten Fragestellung der beiden Veröffentlichungen.

3.1 Mikro- und Makrozirkulation

3.1.1 Definition, Aufbau, Funktion

Sowohl das Herz als auch große arterielle und venöse Blutgefäße ab einer Größe von 300 µm repräsentieren die Makrozirkulation des menschlichen Körpers. Sie ist vor allem durch die mechanische Kontraktion des Herzens zur Verteilung des Blutvolumens verantwortlich (Laurent et al., 2022). Die Messung des Blutdrucks dient als diagnostisches Verfahren, um mögliche Störungen der Makrozirkulation zu detektieren. (Avolio et al., 2010).

Das Herzzeitvolumen ist das Volumen, das pro Minute vom Herz in den Kreislauf gepumpt wird und dient als Maß für die Leistung des Herzens. Es lässt sich mithilfe des Fick´schen Prinzips(Perry et al., 2019) ermitteln:

$$HZV = \frac{VO_2}{C_a - C_v}$$

HZV = Herzzeitvolumen, VO_2 = aufgenommene Menge an reinem gasförmigem Sauerstoff pro Minute in ml, C_a = Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut, C_v = Sauerstoffgehalt im gemischt-venösen Blut

Mithilfe eines Spirometers lässt sich die aufgenommene Sauerstoffmenge messen und mithilfe der Messung des Sauerstoffgehaltes in arteriellem und gemischt-venösen Blut die arteriovenöse Konzentrationsdifferenz ermitteln (Perry et al., 2019).

Mikrozirkulation kann aufgrund struktureller und funktioneller Eigenschaften des Herz-Kreislaufsystems definiert werden. Sie umfasst den Blutfluss der kleinsten Gefäße des Körpers im Bereich der Endstrombahn und lässt sich anatomisch in Kapillaren und die ihnen vor- und nachgeschalteten Arteriolen und Venolen, sowie die terminalen Lymphgefäße unterteilen (Laurent et al., 2022). Insgesamt beträgt der Anteil der kleinen Arterien (Innendurchmesser < 100 µm) und der Arteriolen (Innendurchmesser von < 30 µm) ca. 50 % des Gesamtwiderstandes (TPR = total peripheral resistance) (Laurent et al., 2009,

Climie et al., 2019). Hierbei kommt es vor allem durch die starke Abnahme der Einzelradien zum starken Einfluss auf den TPR (Hagen – Poiseuille – Gesetz $R \sim 1/r^4$) (Silverman and Petersen, 2024).

Ab einem Durchmesser von 4-8 µm spricht man schließlich von Kapillaren (Guven et al., 2020). Diese tragen weitere 23-30% zum Gesamtwiderstand bei (Laurent et al., 2022). Durch die starke Verzweigung der Gefäße kommt es nicht nur zu einer extrem großen Austauschfläche von ca. 300 m^3, sondern auch durch den ausgesprochen hohen Gesamtquerschnitt von 0,2-0,4 m^2 zu einer niedrigen Strömungsgeschwindigkeit, um ideale Bedingungen für die Gewebeversorgung und den Stoffaustausch zu ermöglichen (Murrant and Fletcher, 2022).

Venolen weisen eine hohe Permeabilität und bilden gemeinsam mit den Kapillaren die terminale Strombahn. Diese sichert die metabolische Versorgung des Gewebes sowie den Abtransport von toxischen Stoffwechselendprodukten (Hellenthal et al., 2022, Li et al., 2022). Der Stoffaustausch wird dabei v.a. durch die geringe Dicke der Endothelzellschicht sowie die durch den hohen Gefäßquerschnitt bedingte niedrige Strömungsgeschwindigkeit begünstigt (Reiterer and Branco, 2020) .

Essenziell für die Funktion der Kapillaren ist die den Endothelzellen aufgelagerte Glykokalix – eine nach intraluminal ragende Schicht aus Glykoproteinen, Proteoglykanen und Glycosaminoglykanen. Sie dient unter anderem als Chemo- und Mechanorezeptor sowie als Sensor für die Scherkräfte innerhalb des Gefäßes und interagiert mit Leukozyten (Ishiko et al., 2024).

Es ist auch heutzutage eine Herausforderung die Mikrozirkulation klinisch zu beurteilen (Ocak et al., 2016). Laktat und die zentralvenöse Sättigung werden häufig als Surrogatparameter verwendet, um Rückschlüsse auf die Gewebeperfusion und -versorgung zu ziehen (Mallat et al., 2022). Laktat zeigt als End-/ Nebenprodukt der anaeroben Glykolyse ein Missmatch zwischen Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2) im Gewebe an. Die Sauerstoffversorgung des Gewebes ist unabdingbar, um aerob Adenosintriphosohat (ATP) und Energie herzustellen und somit die zelluläre Funktion zu erhalten (Mallat et al., 2022).

Überwiegt der Sauerstoffverbrauch die Sauerstoffversorgung, kommt es zum anaeroben Metabolismus, um Gewebehypoxie und Zelltod zu verhindern und die Zellfunktionen aufrechtzuerhalten (Mallat et al., 2022). Das menschliche Gewebe hat keinen Sauerstoff-

speicher und daher ist eine verlässliche Sauerstoffversorgung – angepasst an den aktuellen Bedarf – essenziell. Sauerstoff gelangt über Diffusion aus dem Blutgefäß ins Gewebe. Kommt es zu einer Störung der Mikrozirkulation, einer erhöhten Permeabilität und somit zu Ödemen, so ist die Diffusionsstrecke erhöht und das Sauerstoffangebot vermindert (Mallat et al., 2022).

3.1.2 Regulationsmechanismen

Die Verteilung des Blutvolumens des Körpers unterliegt komplexen Regulationsmechanismen. Übergeordnetes Ziel ist mithilfe des arteriellen Blutdruckes eine den aktuellen Stoffwechselvorgängen angepasste Durchblutung und somit Versorgung der einzelnen Organe zu gewährleisten.

3.1.2.1 Regulation des Blutdrucks

Das Kreislaufzentrum in der Formatio reticularis ist die zentrale Struktur der Kreislaufregulation. Kurzfristige Regulationsmechanismen werden hierbei vor allem durch das vegetative Nervensystem vermittelt: über Pressorezeptoren im Bereich des Aortenbogens, Volumenrezeptoren in den Vorhöfen und der A. pulmonalis und B-Sensoren in den Vorhöfen, werden nicht nur der Sympathikus oder Parasympathikus aktiviert, sondern auch Reflexe wie z.B. der Vorhof-Dehnungs-Reflex vermittelt. Die längerfristigen Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgt durch Anpassung des Gesamtvolumens des Blutes: eine renale Mangeldurchblutung durch Absinken des arteriellen Mitteldruckes oder einer verminderten Osmolarität oder einem vermindertem Natriumgehalt des Blutplasmas, sorgt via Renin-Angiotensin-Aldosteron-System für eine direkte Vasokonstriktion und eine vermehrte Natriumchlorid- und Wasserrückresorption (Behrends et al., 2017).

3.1.2.2 Regulation der Organdurchblutung

Die Durchblutung der Organe kann durch lokale, aber auch zentrale Mechanismen an den aktuellen Bedarf angepasst werden oder konstant gehalten werden.

Die metabolische Autoregulation passt die Durchblutung in Organen in Abhängigkeit von Kreislaufmetaboliten wie CO_2, H^+, Laktat, Adenosindiphosphat (ADP), Adenosinmonophospaht (AMP) oder Adenosin an den aktuellen Verbrauch an (Behrends et al., 2017).

Die myogene Autoregulation (Bayliss-Effekt) vermittelt bei erhöhtem transmuralem Druck durch Dehnung der Gefäßwand eine reflektorische Vasokonstriktion aus, um den Blutfluss im nachgeschalteten Organ konstant zu halten (Behrends et al., 2017).

Im Rahmen der chemischen Autoregulation können parakrin wirkende Substanzen wie z.B. Prostaglandine, Bradykinin, Histamin, Serotonin und Endothelin sowohl für eine Vasodilatation als auch -konstriktion sorgen. Stickstoffmonoxid (NO) ist der stärkte endogene Vasodilatator und führt durch Absenkung der intrazelllulären Ca^{2+} - Konzentration zur Dilatation des Gefäßes (Behrends et al., 2017).

Die zentralen Regulationsmechanismen der Organdurchblutung modulieren den Gefäßtonus mittels Sympathikus und Parasympathikus, aber auch durch im Blut zirkulierende Katecholamine wie Noradrenalin und Adrenalin (Behrends et al., 2017).

3.1.3 Pathologie

Das klinische Bild des Schocks ist definiert als lebensbedrohliches Herz-Kreislaufversagen, welches durch eine Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf charakterisiert ist und zu einer inadäquaten Sauerstoffversorgung der Zellen führt (Blumlein and Griffiths, 2022, Standl et al., 2018). Unabhängig von der Genese kommt es zu einem durch ein Missverhältnis zwischen erforderlichem und tatsächlichem Herzzeitvolumen, sodass es zu einer unzureichenden Gewebeperfusion und Sauerstoffversorgung kommt. Dies führt zu einer anaeroben Stoffwechsellage, die sich durch einen erhöhten Anfall von Laktat äußert (Mallat et al., 2022). Abhängig von der Ätiologie unterscheidet man einen hypovolämischen Schock, einen kardiogenen Schock, einen obstruktiven Schock und einen distributiven Schock. Allen gemeinsam ist die gemeinsame Endstrecke – der so genannte Circulus vitiosus des Schocks: Hypovolämie führt zu einem reduziertem Herzzeitvolumen, das wiederum zu einer Gewebehypoxie mit resultierenden Gewebsazidose führt (Blumlein and Griffiths, 2022). Durch Erhöhung der Kapillarpermeabilität kommt es zur Extravasation und somit zur Aggravierung der Hypovolämie (Standl et al., 2018).

Es ist heutzutage unumstritten, dass eine Störung der Mikro- und Makrozirkulation eine essenzielle Bedeutung für Prognose und Verlauf einer Erkrankung hat. Der Outcome der häufig schwerkranken Patienten ist dabei vor allem vom Ausmaß der Einschränkung der Mikrozirkulation abhängig (Sakr et al., 2004, Mouncey et al., 2015, De Backer et al.,

2013). Eine Hyperlaktatämie ist dabei mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert (Gunnerson et al., 2006, Khosravani et al., 2009, Howell et al., 2007). Die Makrozirkulation korreliert nicht zwingend mit der Mikrozirkulation, sodass auch eine durch Volumen- und Katecholamintherapie wiederhergestellte Makrozirkulation trotzdem noch mit Einschränkungen der Mikrozirkulation einhergehen kann (Sarta-Mantilla et al., 2024, Bakker and Ince, 2020).

Eine Störung der Makrozirkulation ist vor allem durch einen Abfall des Blutdruckes gekennzeichnet, der zum einen durch einen relativen aber auch durch einen absoluten Volumenmangel ausgelöst wird: so kommt es beispielsweise im Rahmen einer Sepsis zu einer Zytokin-vermittelten Induktion der Stickstoffmonoxid-Synthase, die durch erhöhte Stickstoffmonoxidfreisetzung nicht nur eine Vasodilatation vermittelt, sondern auch zu einem Funktionsverlust der Widerstandsgefäße führt (Singh et al., 2022).

Eine dysregulierte Immunantwort im Rahmen einer Sepsis führt durch Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen zu einer Aktivierung der Endothelzellen, sodass es zu einer verstärkten Expression von proinflammatorischen Oberflächenproteinen kommt (Faure et al., 2001). Die daraufhin sezernierten proinflammatorischen Mediatoren wie TNF, IL-1 oder auch Sauerstoffradikale (Reactice Oxygen Species, ROS) vermitteln einen durch Proteasen bedingten enzymatischen Abbau der Glykokalix (Shedding), aber auch eine Caspase-8 vermittelte Apoptose von Teilen des Endothelverbandes (Aird, 2003). Diese Schädigung und Veränderung der Endothelzellen führt zu einer Störung ihrer Funktion: durch Schädigung der Barrierefunktion kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren und somit zu einer Ansammlung von freiem Wasser im Gewebe. Durch das subendotheliale Ödem kommt es jedoch auch zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke für Sauerstoff und somit zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung des Gewebes (Siddall and Radhakrishnan, 2019). Darüber hinaus führt die intravasale Hypovolämie zu einer kardiovaskulären Dysfunktion.

Da auch das Gerinnungssystem eng mit dem Immunsystem verbunden ist, kommt es auch im Rahmen der dysregulierten Immunantwort zu einer erhöhten Gerinnungsneigung, da unter anderem von-Willebrand-Faktor (vWF) aus Endothelzellen ausgeschüttet werden oder auch vermehrt tissue Factor in den Entzündungszellen Granulozyten und Monozyten gebildet wird. Es kommt zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren, sodass sich vermehrt Mikrothromben und in den mikrovaskulären Gefäßabschnitten zu einer Störung der Perfusion führen (Li et al., 2024).

Kapillaren haben mit 4 µm einen deutlichen geringeren Durchmesser als Erythrozyten mit 7 µm, sodass die Erythrozyten an die Grenze ihrer maximalen Verformbarkeit kommen. Saldanha konnte zeigen, dass es im Rahmen der Sepsis zu einer verminderten Verformbarkeit der Erythrozyten kommt, sodass dies zu einer Stagnation des Blutflusses und somit zu einer weiteren Verschlechterung der Mikrozirkulation führt (Saldanha, 2020).

3.2 Hämoadsorption

Als Hämoadsorption bezeichnet man ein therapeutisches Verfahren, bei dem es durch das physikalische Grundprinzip der Adsorption zur Elimination von Substanzen im menschlichen Blut kommt. Definitionsgemäß lagert sich hierbei eine Substanz an der Oberfläche einer anderen Substanz ab und reichert sich dort an. Im Gegensatz zur Absorption dringt sie jedoch nicht in dessen Oberfläche ein und es entsteht auch keine chemische Bindung zwischen den Substanzen, sondern sie haften lediglich durch von Van-der-Waals-Kräfte an der Grenzfläche (Sun et al., 2017).

Die Idee, dass die Elimination von giftigen Substanzen aus dem Körper zu einer Linderung der Symptome oder gar Genesung führt, ist nicht neu und war schon in der antiken Säftelehre bekannt: hier versuchte man durch Aderlässe die „verdorbenen Säfte“ gänzlich aus dem Körper zu entfernen oder zumindest „besser durchmischte Säfte“ zu erzeugen (Kostakopoulos et al., 2024, Yapijakis, 2009).

Die Säftelehre wurde als gängiges Krankheits- und Körperrezept im 19. Jahrhundert überholt, als Rudolf Virchow durch die Zellularpathologie die (größtenteils) noch heutige gültigen Vorstellungen von den Vorgängen im menschlichen Körper prägte – der Grundsatz Heilung durch Entfernung des auslösenden Agens herbeizuführen, blieb jedoch (Ribatti, 2018).

Thomas Graham legte mit seinen Diffusionsexperimenten 1854 den Grundstein für die noch heute verwendeten Grundprinzipien der Dialyse, bei der es durch Osmose durch eine semipermeable Membran zum Entfernen von toxischen Stoffen aus dem Blut kommt. Fast 90 Jahre später machte Willem Johann Kolff erste erfolgreiche Experimente mit einer künstlichen Niere an Patienten mit akutem Nierenversagen (Vienken, 2009).

Durch medizinische Innovation ist es heutzutage nicht nur möglich Toxine im Rahmen von akuten oder chronischem Nierenversagen, Vergiftungen oder Leberversagen zu entfernen, sondern auch die Mediatoren hyperinflammatorischer Zustände wie der Sepsis

sowie Immunkomplexe bei Autoimmunkrankheiten oder auch bei Graft versus Host Reaktionen zu entfernen (Kovacs, 2020).

Hierfür stehen verschiedene Hämoadsorptionsprodukte wie zum Beispiel CS, Jafron® HA-Serie oder auch Biosky ® MG-Serie zur Verfügung (de Nooijer et al., 2009): diese unterscheiden sich vor allem in ihren Adsorptionscharakteristika sowie ihren technischen Eigenschaften. Das aktuell am weitesten verbreitete und somit auch am besten untersuchte Verfahren ist CS, das nicht nur im septischen oder vasoplegischen Schock bei nicht-infektiösen Auslösern eingesetzt werden kann, sondern auch während herzchirurgischen Eingriffe, um das Blutungsrisiko zu senken (Becker et al., 2023). Er ist zugelassen für Patienten mit einem erhöhten Zytokin-, Bilirubin- oder Myoglobinspiegel, sowie während einer kardiopulmonalen Bypassoperation zur intraoperativen Entfernung von Ticagrelor und Rivaroxaban (Becker et al., 2023).

Hierfür wird eine Adsorberkartusche in einen extrakorporalen Blutkreislauf (z.B. intermittierender Hämodialyse oder auch kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CCRT), extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder kardiopulmonalem Bypass (CPB)) integriert und für bis zu 24h belassen (Becker et al., 2023). Quervernetzte Polymere mit einer Oberfläche von 45.000 Quadratmetern sollen kleine und mittelgroße hydrophobe Moleküle bis zu einer Größe von 60 kDa adsorbieren (Becker et al., 2023). Er ist explizit zur Entfernung von spezifischen Substanzgruppen CE zugelassen und entfernt neben Zytokinen auch andere Entzündungsmediatoren (wie z.B. Chemokine). Hierbei kommt es im Rahmen einer konzentrationsabhängigen Entfernung zur effektiveren Entfernung von Substanzen, die in hoher Konzentration vorliegen (Becker et al., 2023). CS wird vor allem bei therapierefraktärem septischen und vasoplegischem Schock (Saldaña-Gastulo et al., 2023, Heymann et al., 2023, Snow et al., 2021) sowie intra- und perioperativ im Rahmen der Herzchirurgie (Schmoeckel et al., 2025, Matejic-Spasic et al., 2024, Spatola et al., 2024) eingesetzt. Ziel ist eine Modulation der Immunantwort, d.h. durch eine Reduktion von Zytokinen und Mediatoren im Plasma eine Verbesserung der Hämodynamik, einen positiven Effekt auf das Kapillarleck und positive Beeinflussung einer möglichen inflammationsbedingten Gewebeschädigung und Organdysfunktion günstig zu beeinflussen (Becker et al., 2023).

3.3 Forschungsvorhaben

Übergeordnetes Ziel meiner Promotionsarbeit ist die Auswirkungen des Einsatzes des Zytokinadsorbers CS bei kritisch kranken Patienten mit einer Störung der Mikro- und Makrozirkulation zu untersuchen. Die Fragestellung ist Teil der prospektiven Cyto-SOLVE Studie. Trotz intensiver Forschungsbemühungen in den letzten Jahrzehnten ist auch die Mortalität von kritisch kranken Patienten anhaltend hoch, sodass auch weiterhin die Evaluation neuer Therapieansätze zur zielgerichteten Therapie notwendig sind.

Der Fokus der ersten Veröffentlichung liegt auf der Fragestellung, ob der Einsatz von CS bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität im Sinne einer Katecholamintherapie sowie Laktatämie zu einer erhöhten Laktatclearance führt. Einige Autoren beschreiben eine Reduktion des Laktats im Blut durch den Einsatz von CS (Paul et al., 2021, Hakemi et al., 2022, Calabrò et al., 2019, Kogelmann et al., 2017). Hierbei fand jedoch keine direkte Messung der Laktatclearance des Devices statt und CS wurde zumeist mit einer Dialyse kombiniert, die Laktat eliminieren kann (Hakemi et al., 2022, Calabrò et al., 2019, Kogelmann et al., 2017, De Corte et al., 2014, Hourmozdi et al., 2018). Einige Autoren beschreiben zudem, dass der Einsatz von CS zu einer hämodynamischen Stabilisierung führt (Persic et al., 2022, Kogelmann et al., 2017, Friesecke et al., 2017, Bruenger et al., 2015). Im Gegensatz dazu gibt es jedoch andere Studien, die keine hämodynamische Stabilisierung innerhalb der ersten 24h nach Beginn der Therapie mit CS feststellen konnten (Träger et al., 2016, Leonardis et al., 2018, Poli et al., 2019). Dies soll weitergehend evaluiert werden.

Ein weiteres Ziel der Therapie mit CS ist die Modulation der Immunantwort durch effektive Senkung erhöhter Zytokinspiegel, um die überschießende Immunantwort einzudämmen. Mehrere Veröffentlichungen weisen jedoch darauf hin, dass es durch den Einsatz von CS zu keiner anhaltenden Senkung von Entzündungswerten kommt oder dass es zwar zu einer relevanten Entfernung von IL-6 aus dem Organismus kam, dies jedoch nicht zu einem signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von IL-6 geführt hat(Stockmann et al., 2022, Supady et al., 2021, Schädler et al., 2017). Da es bisher keine Untersuchungen gibt, die in einer prospektiven Studie evaluiert, in welchem Ausmaß CS zu einer Reduktion von pro- aber auch anti-inflammatorischen Zytokine führt, liegt das Hauptaugenmerk der zweiten Veröffentlichung auf dieser Fragestellung. Des Weiteren ist auch die Sättigungskinetik der Kartusche bisher nicht untersucht worden.

Zusammenfassung

Ziel meiner Forschungsarbeiten war den Effekt von CS bei kritisch kranken Patienten mit Fokus auf die Veränderung der Mikro- und Makrozirkulation sowie die Entfernung von Zytokinen zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass es durch den Einsatz von CS zu keiner relevanten Zunahme der Laktatclearance und damit zu keiner Adsorption von Laktat durch CS kommt (Wustrow et al., 2025). Ebenso kam es im Beobachtungszeitraum von 12 Stunden während des Einsatzes zu keiner Veränderung der Laktatkonzentration im Blut. Lediglich der Dialysefilter hat eine relevante Laktatclearance von ca. 30-40ml/min. Dieser war jedoch im Rahmen des Multiorganversagens der Patienten bereits vor der Therapie mit CS etabliert. Interessanterweise kam es in 54% der Fälle sogar zu einer negativen Laktatclearance des CS. Eine mögliche Erklärung ist die nach langer Einsatzdauer des CS beschriebene Desorption von Substanzen durch den CS oder die Laktatproduktion durch im Adsorber verbliebene Thrombozyten (Brozat et al., 2025). Dieses Phänomen wird jedoch durch den vorliegenden Versuch nur unzureichend untersucht, daher müssen weitere Untersuchungen folgen.

In der zweiten Veröffentlichung lag der Fokus vor allem auf der Fragestellung in welchem Ausmaß der CS pro- und antiinflammatorische Zytokine adsorbiert. Dafür wurde die Konzentration der proinflammatorischen Zytokine IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10, Interferone- γ, TNF-α, VEGF, MCP-1, MIP-1, RANTES, IP-10, ICAM, VCAM die Konzentration der anti-inflammatorischen Zytokine IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, FGF-basic und PDGF bestimmt und ihre Clearance durch den Adsorber CS gemessen. Nachdem bei Therapiestart eine sehr hohe Clearance von 70-100 ml/min sowohl für pro- als auch für anti-inflammatorische Zytokine beobachtet werden konnte, fiel diese sechs Stunden nach Therapiestart auf 10-30 ml/min ab. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen. Wir konnten zeigen, dass der Einsatz von CS bei diesen Patienten nicht nur zu einer gewünschten Adsorption von pro-inflammatorischen Zytokinen führte, sondern auch zu einer Adsorption von anti-inflammatorischen Zytokinen, was potentiell mit Nebenwirkungen assoziiert sein kann. Zudem nimmt die Clearance des Zytokinadsorbers CS innerhalb der ersten sechs Stunden rapide ab (Graf et al., 2024). Zusammenfassend ist bis dato unklar, ob diese unselektive Adsorption der Zytokine einen Benefit oder vielleicht sogar einen Schaden für den Patienten bringt, sodass diese weiterführende Fragestellung im Rahmen weiterer Studien untersucht werden sollte.

4. Abstract (English):

The aim of my research was to investigate the effect of CS in critically ill patients, with a focus on changes in micro- and macrocirculation as well as cytokine removal.

It was shown that the use of CS did not lead to a relevant increase in lactate clearance and thus did not result in lactate adsorption by CS (Wustrow et al., 2025). Similarly, during the 12-hour observation period, no change in blood lactate concentration was observed while CS was in use. Only the dialysis filter showed a relevant lactate clearance of approximately 30-40 ml/min. However, this filter had already been established before CS therapy as part of the patients' multi-organ failure treatment. Interestingly, in 54% of cases, there was even a negative lactate clearance with CS. A possible explanation could be the desorption of substances by CS after prolonged use, as previously described, or lactate production by platelets remaining in the adsorber (Graf et al., 2024). However, this phenomenon was not sufficiently investigated in the present study, so further research is necessary.

The second publication focused primarily on the extent to which CS adsorbs pro- and anti-inflammatory cytokines. For this purpose, the concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10, interferon-γ, TNF-α, VEGF, MCP-1, MIP-1, RANTES, IP-10, ICAM, and VCAM, as well as the concentrations of anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, FGF-basic, and PDGF, were determined, and their clearance by the CS adsorber was measured. At the start of therapy, a very high clearance of 70-100 ml/min was observed for both pro- and anti-inflammatory cytokines, which then decreased to 10-30 ml/min six hours after therapy initiation. No difference was observed between pro- and anti-inflammatory cytokines. We were able to demonstrate that the use of CS in these patients led not only to the desired adsorption of pro-inflammatory cytokines but also to the adsorption of anti-inflammatory cytokines, which could potentially be associated with side effects. Moreover, the clearance of the cytokine adsorber CS decreased rapidly within the first six hours (Brozat et al., 2025).

In summary, it remains unclear whether this non-selective cytokine adsorption provides a benefit or potentially harms the patient. Therefore, this issue should be further investigated in future studies.

5. Paper I

Wustrow, Gräfe, Graf, Scheiermann, Paal, Vogeser, Liebchen, Scharf; Lactate Clearance of the Adsorber Cytosorb® in Critically Ill Patients: A Post-Hoc Analysis of the Cyto-SOLVETrial; doi.org/10.3390/biomedicines13020418

6. Paper II

Graf, Gräfe, Bruegel, Happich, Wustrow, Wegener, Wilfert, Zoller, Liebchen, Paal, Scharf; Extracorporeal Elimination of Pro- and Anti-inflammatory Modulators by the Cytokine Adsorber CytoSorb® in Patients with Hyperinflammation: A Prospective Study; Infect Dis Ther. 2024 Sep;13(9):2089-2101. doi: 10.1007/s40121-024-01028-8.Epub 2024 Aug 18.

7. Literaturverzeichnis

AIRD, W. C. 2003. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood,* 101**,** 3765-77.

AVOLIO, A. P., BUTLIN, M. & WALSH, A. 2010. Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis--their role in enhancing cardiovascular assessment. *Physiol Meas,* 31**,** R1-47.

BAKKER, J. & INCE, C. 2020. Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock. *Curr Opin Crit Care,* 26**,** 267-272.

BECKER, S., LANG, H., VOLLMER BARBOSA, C., TIAN, Z., MELK, A. & SCHMIDT, B. M. W. 2023. Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care,* 27**,** 215.

BEHRENDS, J. C., BISCHOFBERGER, J., DEUTZMANN, R., EHMKE, H., FRINGS, S., GRISSMER, S., HOTH, M., KURTZ, A., LEIPZIGER, J., MÜLLER, F., PEDIAN, C., RETTIG, J., WAGNER, C. & WISCHMEYER, E. 2017. *Duale Reihe Physiologie*, Thieme.

BLUMLEIN, D. & GRIFFITHS, I. 2022. Shock: aetiology, pathophysiology and management. *Br J Nurs,* 31**,** 422-428.

BROZAT, C. I., ZOLLER, M., FRANK, S., BRUEGEL, M., GRÄFE, C., REBHOLZ, D., PAAL, M., GRAF, H., LIEBCHEN, U. & SCHARF, C. 2025. Albumin and Platelet Loss during the Application of CytoSorb® in Critically Ill Patients: A post hoc Analysis of the Cyto-SOLVE Trial. *Blood Purif,* 54**,** 93-101.

BRUENGER, F., KIZNER, L., WEILE, J., MORSHUIS, M. & GUMMERT, J. F. 2015. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *Int J Artif Organs,* 38**,** 113-6.

CALABRÒ, M. G., FEBRES, D., RECCA, G., LEMBO, R., FOMINSKIY, E., SCANDROGLIO, A. M., ZANGRILLO, A. & PAPPALARDO, F. 2019. Blood Purification With CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience. *Artif Organs,* 43**,** 189-194.

CLIMIE, R. E., VAN SLOTEN, T. T., BRUNO, R. M., TADDEI, S., EMPANA, J. P., STEHOUWER, C. D. A., SHARMAN, J. E., BOUTOUYRIE, P. & LAURENT, S. 2019. Macrovasculature and Microvasculature at the Crossroads Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertension,* 73**,** 1138-1149.

DE BACKER, D., DONADELLO, K., SAKR, Y., OSPINA-TASCON, G., SALGADO, D., SCOLLETTA, S. & VINCENT, J. L. 2013. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med,* 41**,** 791-9.

DE CORTE, W., VUYLSTEKE, S., DE WAELE, J. J., DHONDT, A. W., DECRUYENAERE, J., VANHOLDER, R. & HOSTE, E. A. 2014. Severe lactic acidosis in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *J Crit Care,* 29**,** 650-5.

DE NOOIJER, R., BOT, I., VON DER THÜSEN, J. H., LEEUWENBURGH, M. A., OVERKLEEFT, H. S., KRAAIJEVELD, A. O., DORLAND, R., VAN SANTBRINK, P. J., VAN HEININGEN, S. H., WESTRA, M. M., KOVANEN, P. T., JUKEMA, J. W., VAN DER WALL, E. E., VAN BERKEL, T. J., SHI, G. P. & BIESSEN, E. A. 2009. Leukocyte cathepsin S is a potent regulator of both cell and matrix turnover in advanced atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 29**,** 188-94.

FAURE, E., THOMAS, L., XU, H., MEDVEDEV, A., EQUILS, O. & ARDITI, M. 2001. Bacterial lipopolysaccharide and IFN-gamma induce Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human endothelial cells: role of NF-kappa B activation. *J Immunol,* 166**,** 2018-24.

FRIESECKE, S., STECHER, S. S., GROSS, S., FELIX, S. B. & NIERHAUS, A. 2017. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs,* 20**,** 252-259.

GRAF, H., GRÄFE, C., BRUEGEL, M., HAPPICH, F. L., WUSTROW, V., WEGENER, A., WILFERT, W., ZOLLER, M., LIEBCHEN, U., PAAL, M. & SCHARF, C. 2024. Extracorporeal Elimination of Pro- and Anti-inflammatory Modulators by the Cytokine Adsorber CytoSorb(®) in Patients with Hyperinflammation: A Prospective Study. *Infect Dis Ther,* 13**,** 2089-2101.

GUNNERSON, K. J., SAUL, M., HE, S. & KELLUM, J. A. 2006. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care,* 10**,** R22.

GUVEN, G., HILTY, M. P. & INCE, C. 2020. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif,* 49**,** 143-150.

HAKEMI, M. S., NASSIRI, A. A., NOBAKHT, A., MARDANI, M., DARAZAM, I. A., PARSA, M., MIRI, M. M., SHAHRAMI, R., KOOMLEH, A. A., ENTEZARMAHDI, K. & KARIMI, A. 2022. Benefit of Hemoadsorption Therapy in Patients Suffering Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Case Series. *Blood Purif,* 51**,** 823-830.

HELLENTHAL, K. E. M., BRABENEC, L. & WAGNER, N. M. 2022. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells,* 11.

HEYMANN, M., SCHORER, R. & PUTZU, A. 2023. The Effect of CytoSorb on Inflammatory Markers in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med,* 51**,** 1659-1673.

HOURMOZDI, J. J., GILL, J., MILLER, J. B., MARKIN, A., ADAMS, B., SOI, V., JAEHNE, A. K., TAYLOR, A. R., LANGBERG, S., RODRIGUEZ, L., FOX, C., UDUMAN, J., YESSAYAN, L. T. & RIVERS, E. P. 2018. Change in Lactate Levels After Hemodialysis in Patients With End-Stage Renal Disease. *Ann Emerg Med,* 71**,** 737-742.

HOWELL, M. D., DONNINO, M., CLARDY, P., TALMOR, D. & SHAPIRO, N. I. 2007. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med,* 33**,** 1892-9.

ISHIKO, S., KOLLER, A., DENG, W., HUANG, A. & SUN, D. 2024. Liposomal nanocarriers of preassembled glycocalyx restore normal venular permeability in sepsis: assessed quantitatively with a novel microchamber system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.

KHOSRAVANI, H., SHAHPORI, R., STELFOX, H. T., KIRKPATRICK, A. W. & LAUPLAND, K. B. 2009. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care,* 13**,** R90.

KOGELMANN, K., JARCZAK, D., SCHELLER, M. & DRÜNER, M. 2017. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care,* 21**,** 74.

KOSTAKOPOULOS, N. A., BELLOS, T. C., KATSIMPERIS, S. & TZELVES, L. 2024. Hippocrates of Kos (460-377 BC): The Founder and Pioneer of Clinical Medicine. *Cureus,* 16**,** e70602.

KOVACS, J. 2020. Hemoadsorption in Critical Care - It is a Useful or a Harmful Technique? *J Crit Care Med (Targu Mures),* 6**,** 207-209.

LAURENT, S., AGABITI-ROSEI, C., BRUNO, R. M. & RIZZONI, D. 2022. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension,* 79**,** 479-490.

LAURENT, S., BRIET, M. & BOUTOUYRIE, P. 2009. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension,* 54**,** 388-92.

LEONARDIS, F., DE ANGELIS, V., FRISARDI, F., PIETRAFITTA, C., RIVA, I., VALETTI, T. M., BROLETTI, V., MARCHESI, G., MENATO, L., NANI, R., MARSON, F., FABBRIS, M., CABRINI, L., COLOMBO, S., ZANGRILLO, A., CONIGLIO, C., GORDINI, G., STALTERI, L., GIULIANI, G., DALMASTRI, V. & LA MANNA, G. 2018. Effect of Hemoadsorption for Cytokine Removal in Pneumococcal and Meningococcal Sepsis. *Case Rep Crit Care,* 2018**,** 1205613.

LI, N., HAO, R., REN, P., WANG, J., DONG, J., YE, T., ZHAO, D., QIAO, X., MENG, Z., GAN, H., LIU, S., SUN, Y., DOU, G. & GU, R. 2024. Glycosaminoglycans: Participants in Microvascular Coagulation of Sepsis. *Thromb Haemost,* 124**,** 599-612.

LI, X., TAN, T., WU, H., ZHANG, C., LUO, D., ZHU, W., LI, B. & ZHUANG, J. 2022. Characteristics of sublingual microcirculatory changes during the early postoperative period following cardiopulmonary bypass-assisted cardiac surgery-a prospective cohort study. *J Thorac Dis,* 14**,** 3992-4002.

MALLAT, J., RAHMAN, N., HAMED, F., HERNANDEZ, G. & FISCHER, M. O. 2022. Pathophysiology, mechanisms, and managements of tissue hypoxia. *Anaesth Crit Care Pain Med,* 41**,** 101087.

MATEJIC-SPASIC, M., LINDSTEDT, S., LEBRETON, G., DZEMALI, O., SUWALSKI, P., FOLLIGUET, T., GEIDEL, S., KLAUTZ, R. J. M., BAUFRETON, C., LIVI, U., GUNAYDIN, S., DELIARGYRIS, E. N., WENDT, D. & THIELMANN, M. 2024. The role of hemoadsorption in cardiac surgery - a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord,* 24**,** 258.

MOUNCEY, P. R., OSBORN, T. M., POWER, G. S., HARRISON, D. A., SADIQUE, M. Z., GRIEVE, R. D., JAHAN, R., HARVEY, S. E., BELL, D., BION, J. F., COATS, T. J., SINGER, M., YOUNG, J. D. & ROWAN, K. M. 2015. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med,* 372**,** 1301-11.

MURRANT, C. L. & FLETCHER, N. M. 2022. Capillary communication: the role of capillaries in sensing the tissue environment, coordinating the microvascular, and controlling blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 323**,** H1019-h1036.

OCAK, I., KARA, A. & INCE, C. 2016. Monitoring microcirculation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol,* 30**,** 407-418.

PAUL, R., SATHE, P., KUMAR, S., PRASAD, S., ALEEM, M. & SAKHALVALKAR, P. 2021. Multicentered prospective investigator initiated study to evaluate the clinical outcomes with extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb(®)) in patients with sepsis and septic shock. *World J Crit Care Med,* 10**,** 22-34.

PERRY, D. A., THOMSON, L. M., PIGULA, F. A., POLIZZOTTI, B. D., DINARDO, J. A., NEDDER, A., GAUVREAU, K. & KHEIR, J. N. 2019. Changes in tissue oxygen tension, venous saturation, and Fick-based assessments of cardiac output during hyperoxia. *Acta Anaesthesiol Scand,* 63**,** 93-100.

PERSIC, V., JERMAN, A., MALGAJ VRECKO, M., BERDEN, J., GORJUP, V., STECHER, A., LUKIC, M., JEREB, M., TALESKA STUPICA, G. & GUBENSEK, J. 2022. Effect of CytoSorb Coupled with Hemodialysis on Interleukin-6 and Hemodynamic Parameters in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med,* 11.

POLI, E. C., SIMONI, C., ANDRÉ, P., BUCLIN, T., LONGCHAMP, D., PEREZ, M. H., FERRY, T. & SCHNEIDER, A. G. 2019. Clindamycin clearance during Cytosorb(®) hemoadsorption: A case report and pharmacokinetic study. *Int J Artif Organs,* 42**,** 258-262.

REITERER, M. & BRANCO, C. M. 2020. Endothelial cells and organ function: applications and implications of understanding unique and reciprocal remodelling. *Febs j,* 287**,** 1088-1100.

RIBATTI, D. 2018. An historical note on the cell theory. *Exp Cell Res,* 364**,** 1-4.

SAKR, Y., DUBOIS, M. J., DE BACKER, D., CRETEUR, J. & VINCENT, J. L. 2004. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med,* 32**,** 1825-31.

SALDAÑA-GASTULO, J. J. C., LLAMAS-BARBARÁN, M. D. R., CORONEL-CHUCOS, L. G. & HURTADO-ROCA, Y. 2023. Cytokine hemoadsorption with CytoSorb® in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Sci,* 35**,** 217-225.

SALDANHA, C. 2020. Hemorheology, microcirculation and macrocirculation. *Rev Port Cardiol (Engl Ed),* 39**,** 25-26.

SARTA-MANTILLA, M., FERNÁNDEZ-SARMIENTO, J., ACEVEDO, L., MULETT, H., NIETO, A., LUCENA, N., LANCHEROS, J. & DUQUE, C. 2024. Microcirculation, endothelium and glycocalyx changes associated with the use of milrinone in children with septic shock. *Transl Pediatr,* 13**,** 727-737.

SCHÄDLER, D., PAUSCH, C., HEISE, D., MEIER-HELLMANN, A., BREDERLAU, J., WEILER, N., MARX, G., PUTENSEN, C., SPIES, C., JÖRRES, A., QUINTEL, M., ENGEL, C., KELLUM, J. A. & KUHLMANN, M. K. 2017. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One,* 12**,** e0187015.

SCHMOECKEL, M., THIELMANN, M., VITANOVA, K., EBERLE, T., MARCZIN, N., HASSAN, K., LIEBOLD, A., LINDSTEDT, S., MÄCHLER, G., MATEJIC-SPASIC, M., WENDT, D., DELIARGYRIS, E. N. & STOREY, R. F. 2025. Direct-acting oral anticoagulant removal by intraoperative hemoadsorption in CABG and/or single valve surgery: interim analysis of the International Safe and Timely Antithrombotic Removal (STAR) registry. *J Cardiothorac Surg,* 20**,** 74.

SIDDALL, E. & RADHAKRISHNAN, J. 2019. Capillary leak syndrome: a cytokine and catecholamine storm? *Kidney Int,* 95**,** 1009-1011.

SILVERMAN, A. & PETERSEN, N. H. 2024. Physiology, Cerebral Autoregulation. *StatPearls.* Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Nils Petersen declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

SINGH, J., LEE, Y. & KELLUM, J. A. 2022. A new perspective on NO pathway in sepsis and ADMA lowering as a potential therapeutic approach. *Crit Care,* 26**,** 246.

SNOW, T. A. C., LITTLEWOOD, S., CORREDOR, C., SINGER, M. & ARULKUMARAN, N. 2021. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif,* 50**,** 462-472.

SPATOLA, L., GRANATA, A., D'AMICO, M., ODDO, G. & GAMBARO, A. 2024. Hemadsorption with CytoSorb®: focus on the latest experiences in cardiac surgery patients. *J Artif Organs*.

STANDL, T., ANNECKE, T., CASCORBI, I., HELLER, A. R., SABASHNIKOV, A. & TESKE, W. 2018. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int,* 115**,** 757-768.

STOCKMANN, H., THELEN, P., STROBEN, F., PIGORSCH, M., KELLER, T., KRANNICH, A., SPIES, C., TRESKATSCH, S., OCKEN, M., KUNZ, J. V., KRÜGER, A., KHADZHYNOV, D., KRON, S., BUDDE, K., ECKARDT, K. U., ENGHARD, P. & LEHNER, L. J. 2022. CytoSorb Rescue for COVID-19 Patients With Vasoplegic Shock and Multiple Organ Failure: A Prospective, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Study. *Crit Care Med,* 50**,** 964-976.

SUN, L., YANG, L., ZHANG, Y. D., SHI, Q., LU, R. F. & DENG, W. Q. 2017. Accurate van der Waals force field for gas adsorption in porous materials. *J Comput Chem,* 38**,** 1991-1999.

SUPADY, A., WEBER, E., RIEDER, M., LOTHER, A., NIKLAUS, T., ZAHN, T., FRECH, F., MÜLLER, S., KUHL, M., BENK, C., MAIER, S., TRUMMER, G., FLÜGLER, A., KRÜGER, K., SEKANDARZAD, A., STACHON, P., ZOTZMANN, V., BODE, C., BIEVER, P. M., STAUDACHER, D., WENGENMAYER, T., GRAF, E. & DUERSCHMIED, D. 2021. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med,* 9**,** 755-762.

TRÄGER, K., SCHÜTZ, C., FISCHER, G., SCHRÖDER, J., SKRABAL, C., LIEBOLD, A. & REINELT, H. 2016. Cytokine Reduction in the Setting of an ARDS-Associated Inflammatory Response with Multiple Organ Failure. *Case Rep Crit Care,* 2016**,** 9852073.

VIENKEN, J. 2009. 'Bioengineering for life': a tribute to Willem Johan Kolff. *Nephrol Dial Transplant,* 24**,** 2299-301.

WUSTROW, V., GRÄFE, C., GRAF, H., SCHEIERMANN, P., PAAL, M., VOGESER, M., LIEBCHEN, U. & SCHARF, C. 2025. Lactate Clearance of the Adsorber Cytosorb(®) in Critically Ill Patients: A Post-Hoc Analysis of the Cyto-SOLVE Trial. *Biomedicines,* 13.

YAPIJAKIS, C. 2009. Hippocrates of Kos, the father of clinical medicine, and Asclepiades of Bithynia, the father of molecular medicine. Review. *In Vivo,* 23**,** 507-14.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich dafür bedanken, dass mir während der Erstellung dieser Arbeit von vielen Seiten Unterstützung zuteilwurde.

Ich danke Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler für die Möglichkeit an der Klinik für Anaesthesiologie zu promovieren.

Mein aufrichtiger Dank gilt meiner Erstbetreuerin PD Dr. med. Christina Scharf-Janßen für die Überlassung dieses Dissertationsthemas, die hervorragende Betreuung sowie stetige Unterstützung. Ebenso danke ich meinen Betreuern PD Dr. med. Uwe Liebchen sowie Prof. Dr. med. Michael Vogeser für die Hilfsbereitschaft und den wissenschaftlichen Rat, mit dem sie mich stets unterstützt haben.

Darüber hinaus danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe sowie allen weiteren Coautor*innen der Veröffentlichungen für die gute Zusammenarbeit, ihre Hilfsbereitschaft und wichtigen Anregungen.

Ich danke meiner Familie von ganzem Herzen für die fortwährende Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Michael, der mich unermüdlich unterstützt hat.