

Immunphänotypisierung von Patienten im Rahmen von herzchirurgischen Operationen hinsichtlich der Entwicklung eines systemisch inflammatorischen Response-Syndroms

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Janina Louisa Kolb

aus Velbert

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Christian Bode

2. Gutachter: Prof. Dr. Jörg C. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.01.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

Meinem Vater Michael Kolb

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung	10
1.1	Das systemisch inflammatorische Response-Syndrom	10
1.1.1	Klinische Aspekte – ein Überblick.....	10
1.1.2	SIRS-Kriterien.....	11
1.2	Pathophysiologische Aspekte des SIRS – Ein Überblick.....	11
1.3	Zytokine	14
1.4	Rezeptoren und Liganden.....	15
1.4.1	LPS und TLR4	15
1.4.2	R837, R848 und TLR7/8.....	15
1.4.3	CD3/CD28 und T-Zellen	16
1.5	Die individuelle Immunantwort	17
1.6	Fragestellung.....	19
2.	Material und Methoden.....	20
2.1	Das Patientenkollektiv.....	20
2.2	Studiendesign	21
2.2.1	Präoperative Daten.....	22
2.2.2	Intraoperative Daten	22
2.2.3	Postoperative Daten	22
2.2.4	Der SOFA-Score.....	23
2.3	Experimenteller Ablauf und Durchführung	23
2.3.1	Probengewinnung.....	23
2.3.2	Stimulation	24
2.3.3	Multiplex Immunoassay	24

2.4	Statistische Methodik.....	26
2.5	Materialien	27
2.5.1	Geräte.....	27
2.5.2	Lösungen.....	28
2.5.3	Stimulatoren.....	28
3.	Ergebnisse	29
3.1	Patientencharakteristika.....	29
3.2	Klinische Parameter.....	29
3.2.1	Biometrische Merkmale und präoperative Parameter	29
3.2.2	Intraoperative Parameter	30
3.2.3	Postoperative Verlaufsparemeter	32
3.3	Vergleich SIRS- und Kontrollgruppe – Experimentelle Daten	39
3.3.1	Zytokinmessungen.....	39
4.	Diskussion.....	46
4.1	Diskussion der Methoden	46
4.1.1	Das Patientenkollektiv.....	46
4.1.2	Der SOFA-Score als Bewertungssystem.....	46
4.2	Diskussion der Ergebnisse	48
4.2.1	Klinische Daten.....	48
4.2.2	Experimentelle Daten – Zytokine	49
4.2.3	IL-6.....	52
4.2.4	TNF- α	53
4.2.5	IL-1 β	54
4.2.6	MIP-1 α , IFN- α , IP-10.....	55
4.3	Biomarker und Immunphänotypisierung	56
5.	Zusammenfassung	59

6.	Abbildungsverzeichnis.....	61
7.	Tabellenverzeichnis.....	62
8.	Literaturverzeichnis.....	63
9.	Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

BMI.....	Body-Mass-Index
CARS	Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
DC	Dendritische Zellen
ddH ₂ O	Doppelt-destilliertes Wasser
ECC-Dauer.....	Dauer der extrakorporalen Zirkulation
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb-Wert.....	Hämoglobinwert
HMGB1	High-Mobility Group Protein B1
HSP	Hitzeschockproteine
IL-1 β	Interleukin-1beta
IL-6.....	Interleukin-6
IL-7.....	Interleukin-7
IP-10	Inteferon-gamma induced Protein 10
IRF	Inteferon Regulatory Factor
LPS	Lipopolysaccharide
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein-1alpha
MIP-1 β	Macrophage Inflammatory Protein-1beta
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrome
mtDNA	Mitochondriale DNA
NF- κ B.....	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OP-Dauer.....	Operationsdauer
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PCT	Procalcitonin
PRRs.....	Pattern Recognition Rezeptoren
RNA	Ribonucleic acid
SAPE	Streptavirin PE

SIRS.....Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA-Score..... Sepsis-related organ failure assessment-score
TCR..... T-Zell-Rezeptor
TLR Toll-like-Rezeptor
TNF- α Tumornekrosefaktor-alpha

1. Einleitung

1.1 Das systemisch inflammatorische Response-Syndrom

1.1.1 Klinische Aspekte – ein Überblick

Der deutsche Report über kardiochirurgische Eingriffe hat im Jahre 2017 in Deutschland circa 76.000 offene Herzoperationen registriert, bei denen eine extrakorporale Zirkulation via Herz-Lungen-Maschine und kardiopulmonalem Bypass hergestellt wurde. Bei mehr als der Hälfte handelte es sich um koronararterielle Bypässe, ungefähr ein Viertel der Eingriffe betraf die Herzklappen (Beckmann et al., 2018). Verschiedene Studiendaten zeigen, dass nach offenen Herzoperationen die Inzidenz für ein systemisch inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) erhöht ist. Dies belegen die Ergebnisse aus einer retrospektiven Kohortenstudie mit fast 30.000 eingeschlossenen Patienten, von denen 20 % postoperativ in den ersten 24 Stunden ein SIRS entwickelten (Dieleman et al., 2017). In einer anderen Studie wiesen bis zu 30 % der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach kardiochirurgischer Operation mit kardiopulmonalem Bypass die Kriterien eines SIRS auf, zusätzlich zeigte sich ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen wie Schlaganfall, Blutungen und Tod (Squicciarro et al., 2019). Patienten mit einem SIRS haben eine fast 7-mal höhere 28-Tage-Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne SIRS (Comstedt et al., 2009). Für SIRS-Patienten ist die Wahrscheinlichkeit, eine Sepsis zu entwickeln, deutlich erhöht. Diese Progression machte eine prospektive Studie aus dem Jahr 1995 deutlich, 26 % der SIRS-Patienten auf der Intensivstation entwickelten eine Sepsis, davon fielen 4 % in einen septischen Schock, der eine Mortalität von fast 50 % aufwies (Rangel-Frausto et al., 1995).

Allgemein ist erwiesen, dass eine offene Operation am Herzen mit kardiopulmonalem Bypass die Entwicklung eines SIRS provoziert. Das SIRS ist dabei eine schwere systemische Reaktion des Wirts, die sowohl durch eine Infektion als auch durch nicht-infektiöse Ursachen ausgelöst werden kann. Letztere sind Traumata, Verbrennungen, Ischämie von Gewebe, inflammatorische Erkrankungen wie die Pankreatitis und Operationen. Durch Gewebeschaden und Zellstress wird dabei eine unkontrollierte Immunantwort ausgelöst, die zu einer systemischen Entzündung führt (Paparella, 2002). Die Symptome sind die einer Sepsis, und zwar periphere Vasodilatation, Kapillarleck, Verbrauchskoagulopathie

und Mikrothromben. Folge ist eine Flüssigkeitsverschiebung ins periphere Gewebe mit Ödembildung. Die Patienten zeigen eine positive Flüssigkeitsbilanz (Kelm et al., 2015). Klinisch veränderte Parameter sind erhöhte Laktat- und Leukozytenwerte (Andersen et al., 2013; Kabat et al., 2017). Komplikationen sind myokardiale Funktionsstörung, Ateminsuffizienz, renale Dysfunktion und multiples Organversagen (Paparella, 2002). Diese Komplikationen führen oft zu einer längeren Liegedauer auf der Intensivstation und sind mit hohen Kosten verbunden (Kovach et al., 2019). Viele klinische Therapieansätze und Studien über die Behandlung des SIRS waren bis jetzt erfolglos (Dieleman et al., 2017). Insbesondere große offene kardiochirurgische Eingriffe stellen ein Trauma dar, welches durch einen ausgeprägten Gewebeschaden zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen kann. Die Schwere dieser Entzündung und ob der Patient überhaupt ein SIRS entwickelt, ist dabei nicht nur abhängig von dem Ausmaß des Traumas, sondern auch von der individuellen Immunantwort (Sutherland et al., 2011).

1.1.2 SIRS-Kriterien

Das SIRS wird definiert anhand von vier klinischen Kriterien. Diese sind die Herzfrequenz, die Körpertemperatur, die Atemfrequenz und das Blutbild (Tabelle 1). Mindestens zwei dieser vier Kriterien müssen für die Diagnose eines SIRS erfüllt sein.

Tab. 1: SIRS-Kriterien, angelehnt an (Bone et al., 1992). Die vier SIRS-Kriterien aufgeteilt in Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz und Blutbild mit Leukozytenzahl

Herzfrequenz	≥ 90 Schläge/min
Körpertemperatur	≥ 38 °C oder ≤ 36 °C
Atemfrequenz	≥ 20 Atemzüge/min oder $p\text{CO}_2 \geq 33$ mmHg
Blutbild	Leukozyten $> 12.000/\mu\text{l}$ oder $< 4.000/\mu\text{l}$

1.2 Pathophysiologische Aspekte des SIRS – Ein Überblick

Anders als noch in den 1980er-Jahren ist heute klar, dass ein SIRS und ein folgendes Multiorganversagen auch ohne Infektionsquelle entstehen können. Dabei wird die Inflammation nicht durch Mikroorganismen selbst getriggert, sondern durch ein steriles Trauma. Der Kontakt von Blut zur fremden Oberfläche des kardiopulmonalen Bypasses stellt ein steriles Trauma dar. Seit der „Danger-Hypothese“ aus dem Jahre 1994 spricht man von Danger Signals, sogenannten Gefahrensignalen, freigesetzt bei Zellstress, -trauma oder -untergang, die eine Immunantwort triggern (Gentile und Moldawer, 2013; Matzinger,

1994). DAMPs, damage-associated molecular patterns, endogene Moleküle, die einen Gewebeschaden signalisieren, sowie PAMPs, pathogen-associated molecular patterns, mikrobielle exogene Moleküle, die eine Infektion signalisieren, lösen über Rezeptoren verschiedene Signalwege aus (Bianchi, 2007). PAMPs, wie z. B. virale RNA und Lipopolysaccharide, und DAMPs, wie High-Mobility Group Protein B1 (HMGB1), Interleukine, Hitzeschockproteine (HSP), Harnsäure und mitochondriale DNA (mtDNA) binden an Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRS) und aktivieren so verschiedene Mediatorsysteme (Bianchi, 2007; Harris und Rauti, 2006). Die PRRs, die mit DAMPs und PAMPs interagieren, sind unter anderem Toll-like-Rezeptoren (TLRs), NOD-like-Rezeptoren (NLRs) und DNA-Rezeptoren. Dass die Rezeptoren mit diversen DAMPs und PAMPs interagieren, erklärt, warum die hervorgerufenen Entzündungsreaktionen des Immunsystems trotz verschiedener Ursachen ähnlich sind, nämlich steril oder infektiös (Abbildung 2).

Die proinflammatorische Immunantwort spiegelt sich in der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-6, IL-1 β und Interferonen wider (Osuchowski et al., 2006). Die ausgelöste Immunreaktion soll dabei eigentlich dazu dienen, pathogene oder zerstörte Zellen zu eliminieren (Heilmann und Allenspach, 2017; Kumar et al., 2011). Der exzessiven und unkontrollierten Aktivierung des Immunsystems, die einhergeht mit der Aktivierung des Komplementsystems, des Koagulationssystems, dem vaskulären Endothelium, der Aktivierung von Neutrophilen und Thrombozyten und der vermehrten Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Zytokinen, steht die kompensatorische antiinflammatorische Immunantwort (CARS) gegenüber (Abbildung 1) (Gentile et al., 2012; van der Poll et al., 2017). Das CARS ist charakterisiert durch die Freisetzung von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-10, die Neuprogrammierung von antigen-präsentierenden Zellen und die Apoptose von Lymphozyten. Die antiinflammatorische Immunantwort führt zu Immunsuppression und einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen (Binkowska et al., 2015; van der Poll et al., 2017). Das Ungleichgewicht zwischen anti- und proinflammatorischer Immunantwort führt zum multiplen Organversagen. Durch eine disseminierte intravasale Gerinnung, Endothelschäden und eine gestörte Mikrozirkulation kommt es zu Zelluntergang und Organschäden (Keel und Trentz, 2005). Durch DAMPs werden Signalwege aktiviert, die Leukozyten rekrutieren und aktivieren. Es kommt zu erhöhten Leukozytenzahlen als Antwort auf eine Inflammation (Leick et al., 2014; Zindel und Kubes, 2020).

Mikro- und Makrozirkulationsstörungen führen zu Hypoperfusion und Gewebischämie, gleichzeitig steigt durch hypermetabolischen Stoffwechsel der Sauerstoffverbrauch. Die Folge ist anaerobe Glykolyse und Produktion von Laktat (Di Mauro und Schoeffler, 2016; Trzeciak et al., 2007). Bei gleichzeitiger Leberdysfunktion durch Organschäden sinkt die Laktatausscheidung, was wiederum den Laktatspiegel anhebt (Nguyen et al., 2004). Endothelschäden und das Kapillarleck verursachen eine Flüssigkeitsverschiebung ins periphere Gewebe, folglich entstehen periphere und pulmonale Ödeme. (Kelm et al., 2015).

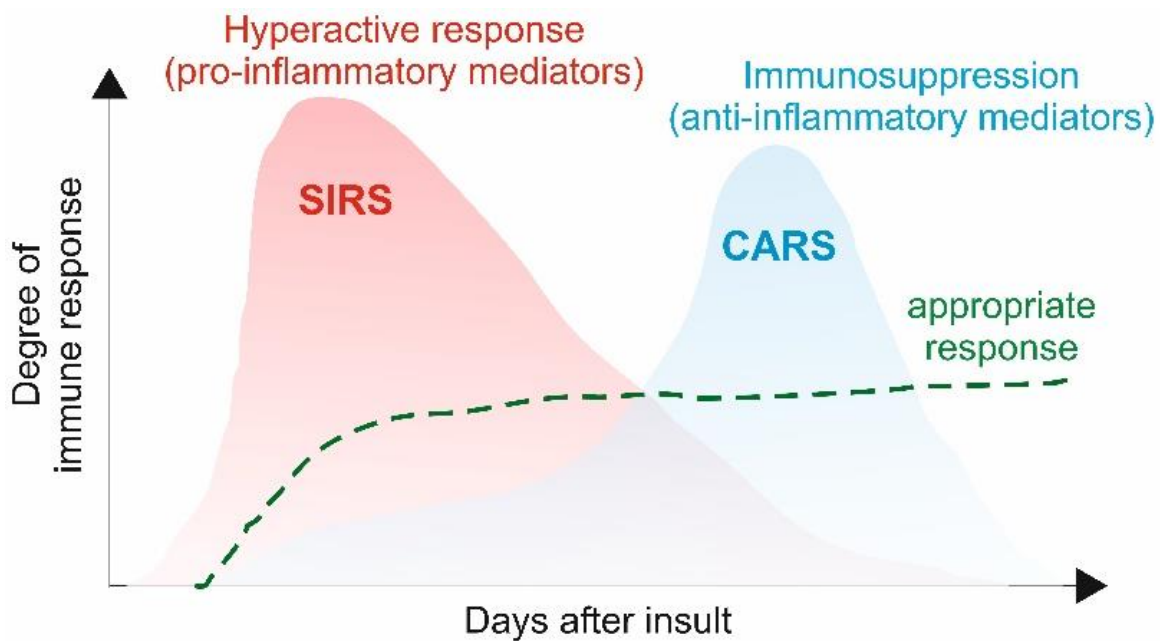


Abb. 1: Modell der post-traumatischen inflammatorischen Immunantwort.

Eine exzessive proinflammatorische Immunantwort ausgelöst durch ein Trauma führt zu einem SIRS mit der Komplikation eines frühen Multiorganversagens, gefolgt von einer immunsuppressiven Phase mit einer exzessiven antiinflammatorischen Immunantwort, genannt CARS, assoziiert mit spätem Multiorganversagen.

1.3 Zytokine

Abhängig von der Ligand-Rezeptor-Interaktion werden verschiedene Signalwege und Gene aktiviert, die für pro-inflammatorische Zytokine und Interferone kodieren (van der Poll et al., 2017). Zu diesen Zytokinen zählen unter anderem MIP-1 α und MIP-1 β , auch genannt CCL3 und CCL4, die zur Untergruppe der Chemokine gehören (Singer et al., 2016). Sie werden von Fibroblasten und allen hämatopoetischen Zellen produziert (Maurer und Stebut, 2004; Menten et al., 2002). Durch Bindung an ihre Chemokin-Rezeptoren CCR1 und CCR5 lösen sie chemotaktische und proinflammatorische Effekte aus. Sie triggern unter anderem die Produktion von weiteren proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF- α (O'Grady et al., 1999; Ren et al., 2010). IFN- α wird vor allem von plasmazytoiden dendritischen Zellen durch Stimulation von TLR7 und TLR9 ausgeschüttet (Berghöfer et al., 2006). Zytokine, die außerdem von IFN- α beeinflusst werden, sind IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α und IFN- γ (Taylor und Grossberg, 1998). Das Zytokin IP-10, auch CXCL10 genannt, wird allein durch Interferon γ induziert. Es bindet an den CXCR3-Rezeptor auf T-Zellen und wirkt dort als potentes Chemokin. IP-10 stimuliert die Migration von Monozyten, NK-Zellen und T-Zellen (Neville et al., 1997; Torvinen et al., 2007). Interleukin-1 β ist ein „Alarm“-Zytokin, welches als Entzündungsmediator fungiert und vor allem von Monozyten und Makrophagen ausgeschüttet wird (Tschopp et al., 2003). LPS oder DAMPs binden als TLRs-Agonisten an die Rezeptoren der Zellen und stimulieren so die Ausschüttung von IL-1 β (Dinarello, 2005). IL-1 β aktiviert Lymphozyten, Makrophagen und renale Zellen, mobilisiert neutrophile Granulozyten aus dem Knochenmark und induziert die Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen, Prostaglandin E2 und Interleukin 2 (Anders, 2016).

Interleukin 6 ist ein Zytokin mit pro- und antiinflammatorischen Eigenschaften (Scheller et al., 2011). Die Produktion von IL-6 wird sowohl durch DAMPs bei einem Gewebeschaden als auch durch PAMPs wie LPS getriggert (Tanaka et al., 2014). IL-6 wirkt über zwei Rezeptoren, den membrangebundenen IL-6-Rezeptor exprimiert auf Leberzellen und Leukozyten und den löslichen sIL-6-Rezeptor. (Jones, 2005; Jones und Rose-John, 2002). IL-6 steuert unter anderem die Leukozytenzahlen, aktiviert die Differenzierung und Antigen-Sekretion von B-Lymphozyten und fördert die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen (Rose-John, 2018). Interleukin 7 ist ein hämatopoetischer Wachstumsfak-

tor, der von Stromazellen lymphatischen Gewebes wie Knochenmark und Thymus produziert wird (Mazzucchelli und Durum, 2007). IL-7 bindet an den IL-7-Rezeptor und stimuliert über Signalwege die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von B-, T- und NK-Zellen (Nguyen et al., 2017). Tumornekrosefaktor- α ist ein Zytokin, welches an lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt ist. Es wird hauptsächlich produziert von Makrophagen und Lymphozyten (Horiuchi et al., 2010). Es bindet an den TNF1- oder TNF2-Rezeptor und aktiviert NF- κ B. TNF- α induziert so die Zellaktivierung, Zelldifferenzierung und die Zytokinproduktion (Rahman und McFadden, 2006). Die lokalen Effekte auf Endothelzellen führen zu Vasodilatation, Ödem und erhöhtem intravaskulären Thromboserisiko (Bradley, 2008; Zelová und Hošek, 2013). TNF- α ist eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine. Es ist entscheidend für die schützende Immunantwort bei Inflammation und Krankheit. Bei einem SIRS oder einem septischem Schock kommt es zu hohen systemischen Konzentrationen von TNF- α (Hehlhans und Pfeffer, 2005).

1.4 Rezeptoren und Liganden

1.4.1 LPS und TLR4

TLR4 kann neben PAMPS ebenso von Liganden wie DAMPs, zum Beispiel Hyaluronsäure oder HMGB1, aktiviert werden und ist somit der Prototyp der TLRs, der sowohl bei einer Sepsis als auch bei einem SIRS involviert ist (Mollen et al., 2006) (Lee und Seong, 2009). TLR4 ist als Transmembranprotein der einzige Rezeptor, der beide Signalwege der TLRs aktiviert: den MyD88-abhängigen Signalweg, der zur frühen Aktivierung von Transkriptionsfaktor NF- κ B und zur Produktion von inflammatorischen Zytokinen wie IL-6 führt, sowie den MyD88-unabhängigen Signalweg, der zur späten Aktivierung von NF- κ B und IRF3 und so zusätzlich zur Produktion von Typ-1-Interferonen führt (Kagan et al., 2008; Rowe et al., 2006). TLR4 wird in seiner antiviralen Funktion von LPS, ein großer Bestandteil der Zellmembran von gramnegativen Bakterien, aktiviert (Hoshino et al., 1999; Janeway und Medzhitov, 2002).

1.4.2 R837, R848 und TLR7/8

Abgesehen von PAMPS können auch körpereigene durch Zelltod freigesetzte Moleküle wie DNA und RNA eine TLR7/8-Antwort auslösen. Unter gesunden Bedingungen lösen sterile körpereigene Nukleinsäuren keine Immunantwort aus, da sie durch Serumnuklea-

sen abgebaut werden und die TLRs im Endosom vor ihnen geschützt sind. Bei entzündlichen und autoimmunen Prozessen können diese Mechanismen gestört sein, sodass die Nucleinsäuren Zugang zu den endosomalen TLRs finden und eine Immunantwort auslösen (Barton et al., 2006). Infektionen erhöhen vermutlich das Risiko, dass körpereigene DNA und RNA, unter anderem freigesetzt bei sterilen Traumata, Zugang zu den TLRs erhalten (Kim et al., 2008). TLR7 und TLR 8 dienen in ihrer antiviralen Funktion als Sensor für bestimmte Virusinfektionen (Akira et al., 2001; Akira et al., 2006). Die Rezeptoren erkennen die eingeschleusten Nucleinsäuren und aktivieren über MyD88 unterschiedliche Interferon-regulatorische-Faktoren (IRF) und NF- κ B. Dies induziert die Produktion von inflammatorischen Zytokinen wie IL-6 (Hemmi et al., 2002; Testerman et al., 1995). Die ersten bekannten Moleküle, die eine TLR7-Antwort auslösten, waren Imidazochinolin-Derivate. Das sind synthetische kleine molekulare Verbindungen, die über MyD88 eine Immunantwort aktivieren. R837, genannt Imiquimod, war das zuerst entdeckte Imidazochinolin-Derivat, welches allein den Toll-like-Rezeptor 7 stimuliert und eine Immunantwort auslöst. R-848, genannt Resiquimod, ist das potentere Derivat von Imiquimod und gehört genau wie R837 zu den Immunmodulatoren. R848 induziert als Agonist von TLR7 und TLR8 eine antivirale Immunantwort, bei der es zusätzlich zur TLR7-Antwort durch Stimulation von TLR8 auf myeloiden DC und Monozyten zur Aktivierung von NF- κ B und zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen kommt (Jurk et al., 2002; Weeks und Gibson, 1994).

1.4.3 CD3/CD28 und T-Zellen

DAMPs werden neben anderen immunkompetenten Zellen auch von T-Lymphozyten erkannt und aktivieren diese zur Zytokinproduktion (Castellheim et al., 2009a). Dabei wird das Antigen den T-Zellen durch antigen-präsentierende Zellen (APCs) präsentiert (Smith-Garvin et al., 2009). Die Aktivierung von T-Zellen führt über NF- κ B zur Produktion von Zytokinen wie IL-2, IL-5 und TNF- α (Fulop et al., 2012). *In vitro* können T-Zellen über CD3- und CD28-Antikörper stimuliert werden. CD3-Antikörper können über den TCR-CD3-Komplex an T-Zellen binden. CD28-Antikörper binden über den Korezeptor CD28 an T-Zellen. Gekoppelt an beads können die Antikörper Antigen-unabhängig T-Zellen aktivieren (Bashour et al., 2014). Sie imitieren Antigen-präsentierende Zellen und stimulieren eine Immunantwort via T-Zellen *in vitro*. Der Weg über den TCR allein ist nicht

effizient genug, sodass CD3-Antikörper nur im Beisein von CD28-Antikörpern die Aktivierung und Expansion von T-Zellen auslösen. Dabei werden Zytokine produziert (Martkanchan et al., 2016; Trickett und Kwan, 2003).

1.5 Die individuelle Immunantwort

Das SIRS ist eine Diagnose, die anhand klinischer Kriterien gestellt wird. Es gilt, dies möglichst früh zu diagnostizieren, um so bald wie möglich eine symptomatische Therapie einzuleiten und einem negativen Verlauf entgegenzuwirken. In zahlreichen klinischen Studien waren Versuche, die abweichende Immunantwort zu modifizieren, erfolglos (van der Poll et al., 2017). Über Jahrzehnte wurden viele Strategien erforscht, um Patienten, die nach Operation oder Trauma ein SIRS entwickeln, gezielt zu therapieren und schon präventiv die Entwicklung eines SIRS zu verhindern. Die Ergebnisse dieser zahlreichen klinischen Studien waren jedoch kaum aufschlussreich (Dieleman et al., 2017). Die Immunantwort hängt nicht nur von der Intensität des Gewebeschadens selbst ab, sondern auch von der individuellen Veranlagung des Patienten, auf DAMPs immunologisch zu reagieren. Gemessen wird diese Immunantwort bzw. Immunaktivität anhand der Ausschüttung von Immunmediatoren, als wichtigste Gruppe sind die proinflammatorischen Zytokine zu nennen (Stoppelkamp et al., 2015). Zytokine gehören als Polypeptide zu den Signalmolekülen, die von verschiedenen Zellen als Antwort auf einen bestimmten Stimulus ausgeschüttet werden (Jaffer et al., 2010). Man weiß heute, dass eine Homogenität von intra-individuellen Zytokinmustern existiert. Durch Stimulation von Immunzellen kann die individuelle Immunantwort anhand der Ausschüttung von Mediatoren gemessen werden. Dabei reagiert jedes Individuum in seiner Immunantwort auf einen definierten Stimulus unterschiedlich stark (Mueller et al., 2012). Jeder Patient hat dabei eine individuelle, sehr komplexe Kombination von genetischen Polymorphismen. Neben genetischen Faktoren wird die individuelle Immunantwort auch durch Epigenetik, Metabolismus, soziale Konditionen, Alter und Umweltfaktoren beeinflusst (Li et al., 2016a; Li et al., 2016b). Zytokinmuster als Teil des immunologischen Phänotyps gehören zu dem genetischen Abdruck eines jeden Individuums. Personalisierte Medizin fokussiert sich auf spezifische Eigenschaften wie den Immunstatus und passt die Behandlung an den individuellen Phänotyp an (Lazăr et al., 2019; Vincent, 2017).

1.6 Fragestellung

Obwohl man schon lange weiß, dass kardiochirurgische Operationen die Entstehung eines SIRS triggern, ist noch wenig darüber bekannt, warum der eine Patient postoperativ ein SIRS entwickelt und der andere nicht, trotz ähnlicher Voraussetzungen.

Es ist schon lange erwiesen, dass Patienten, die an einer systemisch inflammatorischen Immunantwort leiden, im Krankheitsverlauf erhöhte Zytokin-Level aufweisen. Um die Prädisposition für ein SIRS zu untersuchen, steht in dieser Studie vor allem der Vergleich der Immunreaktivität zwischen SIRS- und Kontrollgruppe vor dem Trauma im Fokus, sodass hier präoperative Zytokin-Level verglichen werden. Es besteht die Hypothese, dass Patienten, die postoperativ ein SIRS entwickeln, schon präoperativ eine erhöhte Immunreaktivität aufweisen. Des Weiteren stellt sich die Frage, inwiefern eine vorausgegangene Stimulation mit Immunaktivatoren die Zytokin-Konzentrationen beeinflusst und welche Bedeutung ihr beigemessen werden kann. Ziel ist es, ein postoperatives SIRS anhand der immunologischen Phänotypen vorherzusagen und Biomarker wie bestimmte Zytokin-Level zu bestimmen, die die individuelle Veranlagung für ein SIRS widerspiegeln. Diese Biomarker könnten dabei helfen, die Entwicklung eines postoperativen SIRS bei Patienten, die sich einer offenen kardiochirurgischen Operation unterziehen, zu prognostizieren und Ansätze für personalisierte Therapien bzw. Prävention zu bieten.

, die postoperativ ein SIRS entwickeln, schon präoperativ eine erhöhte Immunreaktivität aufweisen..

2. Material und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

Die Grundlage dieser prospektiven diagnostischen Längsschnittstudie bildet die Zusammenschau der Analyse von experimentellen und klinischen Daten, welche prä-, intra- und postoperativ an einem bestimmten Patientenkollektiv im Gesamtzeitraum von Dezember 2016 bis Juli 2019 am Universitätsklinikum Bonn erhoben und gemessen wurden. Die Patienten hatten sich einer offenen kardiochirurgischen Operation in Form eines Koronararterien-Bypasses oder eines Aortenklappenersatzes unterzogen und waren postoperativ in Behandlung. Die Einschlusskriterien waren die folgenden:

- Patientenalter über 18 Jahre
- Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung der Probanden
- offene Operation an der Herz-Lungen-Maschine

Es ergaben sich im Detail folgende Ausschlusskriterien:

- Patientenalter unter 18 Jahre
- keine Einverständniserklärung des Probanden
- bestehende Infektion (Leukozytose ($> 12 \text{ G/l}$); Leukopenie ($< 4 \text{ G/l}$); Fieber ($> 38 \text{ °C}$); PCT ($> 0.5 \text{ ng/ml}$))
- Nierenversagen ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
- Leberversagen (Bilirubin $> 1.2 \text{ mg/dl}$)
- neurodegenerative Erkrankungen
- maligne Erkrankungen
- laufende Immuntherapie (Steroide, Biologicals, Chemotherapie)

Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv repräsentiert eine standardisierte Kohorte mit einem definierten chirurgischen Trauma. Diese Kohorte von 30 Patienten wurde hinsichtlich des postoperativen Outcomes in zwei Gruppen unterteilt, eine Patientengruppe von 15 Patienten mit postoperativ kompliziertem Verlauf (SIRS) und eine Kontrollgruppe von 15 Patienten mit unkompliziertem Verlauf (kein SIRS). Ausschlaggebend war die Entwicklung eines SIRS, gemessen an einem absoluten Anstieg des SOFA-

Score ≥ 3 Punkte (Delta-SOFA-Score) am ersten postoperativen Tag. Als Ausgangswert wurde dafür der präoperative SOFA-Score verwendet. Patienten mit SOFA-Score-Anstieg < 3 Punkten fielen in die Kontrollgruppe. Patienten, die anhand der klinischen Parameter nicht eindeutig einer Gruppe zugeteilt werden konnten, wurden nicht mehr in den Studienverlauf mit einbezogen.

2.2 Studiendesign

Nach präoperativer Auswahl der Patienten folgten sechs Zeitpunkte der Blutabnahme für die Stimulation und Zytokinmessung sowie Erhebung verschiedener prä-, intra- und postoperativer Parameter und des SOFA-Score. Während der intraoperativen Phase nahm der Anästhesist zweimal Blut ab, einmal präoperativ und einmal postoperativ. Im stationären Setting wurden dann im Verlauf zu vier weiteren Zeitpunkten Blutabnahmen durchgeführt. Dieses Blut wurde mit Immunmodulatoren stimuliert und die Immunantwort gemessen (deep immune profiling). Die Zeitpunkte waren insgesamt folgende:

1. Präoperativ/direkt nach Anästhesieeinleitung
2. 0 Stunden postoperativ
3. 6 Stunden postoperativ
4. 24 Stunden/am 1.Tag postoperativ
5. Am 3.Tag postoperativ
6. Am 7.Tag postoperativ

Während des Patientenaufenthalts im Krankenhaus gab es jeden Tag routinemäßige Blutabnahmen und Visiten, dort wurden Laborparameter und weitere klinische Variablen erhoben. Diese Arbeit umfasst die Auswertung der Zytokinmessungen an nur einem der sechs Blutabnahme-Zeitpunkte, sodass im Ergebnisteil die Messung der Immunantwort zum präoperativen Zeitpunkt (deep immune profiling) gezeigt wird. Das hier beschriebene und in Abbildung 3 dargestellte Immunprofiling zu sechs verschiedenen Zeitpunkten stellt das gesamte Studiendesign der Arbeitsgruppe dar, die laborchemischen Ergebnisse dieser Arbeit beziehen sich allesamt auf den Zeitpunkt vor der Operation. Der Punkt genetische Analyse (monocyte genomics) bezieht sich somit auch auf einen anderen Bereich der Arbeitsgruppe, der der Vollständigkeit halber aufgeführt, aber in dieser Arbeit nicht analysiert wurde.

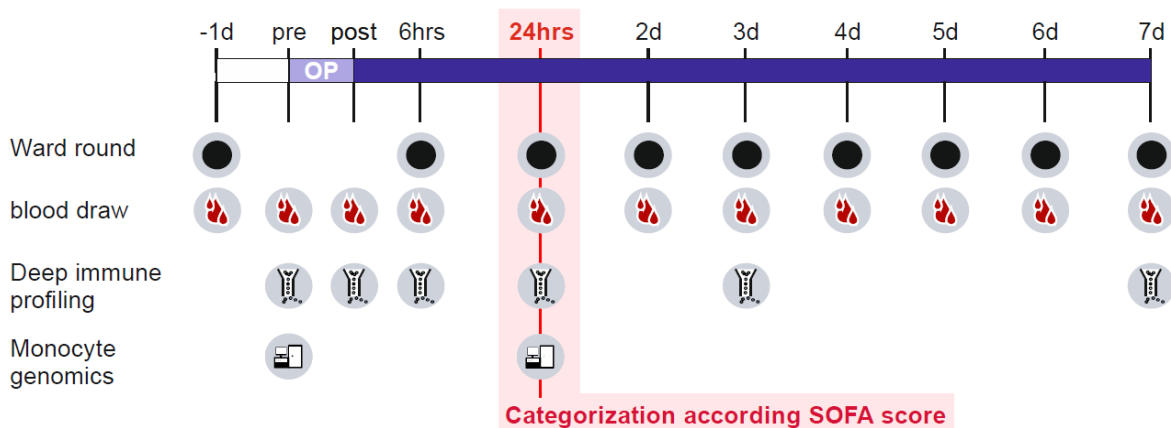


Abb. 2: Studiendesign: Zeitplan der Probengewinnung und Datenerhebung.

Zeitpunkte der Visite (ward round), der routinemäßigen Blutabnahme (blood draw), der Stimulation und Zytokinmessungen (deep immune profiling) und der weiteren genetischen Analyse (monocyte genomics). Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Operation (24hrs) wurde anhand des SOFA-Score entschieden, zu welcher Kohorte der Patient gehört.

2.2.1 Präoperative Daten

Präoperativ wurden das Geschlecht, das Alter, der BMI, das Vorliegen von Allergie, Diabetes, Vorhofflimmern oder durchgemachtem Herzinfarkt, die Einnahme immunsuppressiver Medikamente, die Messwerte für die Leukozytenzahl und der Hb-Wert erhoben.

2.2.2 Intraoperative Daten

Intraoperativ wurden die OP-Dauer, die ECC-Dauer, die Klemmzeit, die minimale Körpertemperatur, der niedrigste Hb-Wert, der niedrigste pH-Wert, die Dauer des Blutdruckabfalls < 60 mmHg, der Arterenol- und Dobutamin-Verbrauch und die Gabe von Blutprodukten dokumentiert.

2.2.3 Postoperative Daten

Erfasst wurden im postoperativen Verlauf die Laborwerte für Leukozyten, Laktat- und pH-Wert, die Flüssigkeitsbilanz, die Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes und die Mortalität.

2.2.4 Der SOFA-Score

Um den klinischen Status der Patienten postoperativ auf der Intensivstation und im Verlauf zu beurteilen, wurde der SOFA-Score verwendet. Basierend auf sechs verschiedenen Parametern, welche das respiratorische, das kardiovaskuläre, das renale, das hepatische, das neurologische und das Gerinnungssystem bewerten, dient dieser zur Erfassung der Organfunktionen bzw. des Organversagens (Vincent et al., 1996). Der SOFA-Score wurde regelmäßig zu fünf verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Vor der Operation, 6 Stunden nach Operation, an Tag 1, 3 und 7 postoperativ.

Tab. 2: Der SOFA-Score, angelehnt an Vincent et al., 1996. Dargestellt sind die sechs zu bewertenden Organsysteme, für die jeweils ein Parameter bestimmt wird. Je nach Ausprägung des Parameters werden ein bis vier Punkte vergeben. Die Summe aller Punkte ergibt den SOFA-Score. Mindestpunktzahl sind sechs Punkte, Höchstpunktzahl 24.

Organ-System	Parameter	1	2	3	4
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	< 400	< 300	< 200 und künstliche Beatmung	< 100 und künstliche Beatmung
Gerinnung	Thrombozyten/μl	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Leber	Bilirubin mg/dl	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	> 12.0
Herz-Kreislauf-System	Mittlerer arterieller Druck in mmHg, Katecholamine in μg/kg/min für mindestens 1 Stunde	MAD < 70	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 oder Adrenalin ≥ 0.1 oder Noradrenalin ≥ 0.1
Nerven-System	Glascow Coma Scale	13–14	10–12	6–9	< 6
Niere	Kreatinin mg/dl	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 oder < 500ml Urin/Tag	> 5 oder < 200ml Urin/Tag

2.3 Experimenteller Ablauf und Durchführung

2.3.1 Probengewinnung

Jedem Patienten wurde zu sechs verschiedenen Zeitpunkten Blut abgenommen. Die Blutabnahme erfolgte venös, wenn vorhanden über einen zentralen Venenkatheter, ansonsten durch eine direkte venöse Blutabnahme. Es wurde mit einem standardisierten Verfahren ähnlich dem TruCluture® System gearbeitet (Mueller et al., 2012), bei dem das Vollblut direkt in die mit Stimuli befüllten Kryoröhrchen gefüllt wird. Diese selbst dienten dabei als

Inkubatoren. Jedes 2-ml-Röhrchen war durch einen zu scannenden ID-Code dem Patienten und dem jeweiligen Abnahmezeitpunkt direkt zuzuordnen. Jedes Röhrchen war farbig gekennzeichnet, jede Farbe einem bestimmten Stimulus zugeteilt. Insgesamt gab es sechs verschiedene Röhrchen pro Zeitpunkt, von denen vier jeweils 1.2 ml Zellkulturmedium angereichert mit Immunaktivatoren wie R837, R848, LPS und CD3/CD28 enthielten. Eines enthielt lediglich Puffer und diente so als Negativkontrolle.

2.3.2 Stimulation

Die Blutabnahme und *In-vitro*-Stimulation gestalteten sich immer nach demselben Protokoll und bestanden aus folgenden Schritten:

1. Vorheizen des Thermocyclers auf 37 °C
2. Auftauen der zuvor bei -20 °C gefrorenen Kryoröhrchen
3. Einscannen der ID-Codes zum zugehörigen Patienten
4. venöse Blutabnahme von drei Hirudin-Monovetten a 1.6 ml
5. Pipettieren von 600 µl Vollblut zu jedem der sechs Kryoröhrchen
6. Inkubation für sechs Stunden bei 37 °C
7. Zentrifugieren mit 800 Umdrehungen bei 23 °C für zehn Minuten
8. Transfer des Überstandes in acht neue leere, barcodierte 2-ml-Kryoröhrchen
9. Einscannen der neuen ID-Codes zum zugehörigen Patienten
10. Zugabe von 400 µl Lyse-Puffer zu den Zellen
11. Mehrmaliges Pipettieren
12. Lagerung der Kryoröhrchen mit Überstand und lysierten Zellen bei -80 °C

2.3.3 Multiplex Immunoassay

Nach Stimulation der Patientenproben folgte die Messung der Proteine mittels Multiplex Immunoassays (ProcartaPlex) von Thermo Fisher. Dafür wurden die bislang bei -80 °C tiefgefrorenen Überstände der präoperativen Zeitpunkte benutzt, um unter der Verwendung von magnetischen Beads von Luminex aus einer Blutprobe verschiedene Zytokine zu detektieren und zu quantifizieren. Im Gegensatz zu dem Prinzip des traditionellen Sandwich-Elisa ist bei Nutzung des Multiplex Immunoassays die Detektion von mehreren Biomolekülen gleichzeitig möglich. Die magnetische Beads sind dabei mit zwei Fluoreszenzfarbstoffen eingefärbte magnetische Funktionspartikel. Die Kombination der zwei

Farbstoffe führt zu vielen unterscheidbaren Fluoreszenzkodierungen und somit zu verschiedenen Populationen von Beads, die über ihre Farbkodierung für einen bestimmten Analyt kodieren. Jedes Set an Beads wird dabei mit einem bestimmten Antikörper beladen. Diese bilden die Festphase für ein individuelles Assay und binden bei Inkubation ein in der Probe enthaltenes Biomolekül. Über einen zweiten Antikörper, der an das Biomolekül koppelt, wird ebenfalls mittels eines Fluoreszenzfarbstoffes die Quantifizierung durchgeführt. In der Durchflusszytometrie sind somit die Klassifizierung und die Quantifizierung der Analyten nebeneinander möglich.

Die detaillierte Durchführung gestaltete sich wie folgt:

1. Vorbereitung der Antigen Standards

- a. Ansetzen der Standards: Die fünf Röhrchen, befüllt mit Antigen Standard, wurden bei 2 000 g für zehn Sekunden zentrifugiert und dann jeweils mit 50 µl Universal Assay Buffer aufgefüllt. Nach zehn Sekunden Vortexen und erneutem Zentrifugieren bei 2000 g für zehn Sekunden wurden die Röhrchen für zehn Minuten auf Eis inkubiert. Anschließend wurden alle fünf Standards in einem Röhrchen zu 250 µl Antigen Standard Mix vermischt. Es folgte erneutes Vortexen und Zentrifugieren.
- b. Herstellen der Verdünnungsreihe: Es folgte eine vierfache Verdünnungsreihe. Dazu wurden acht Röhrchen benötigt, in das erste Standardröhrchen wurden 200 µl von dem Antigen Standard Mix hinzugegeben, in Röhrchen zwei bis sieben 150 µl Universal Assay Buffer. Von dem ersten Röhrchen wurden dann 50 µl ins zweite transferiert, es wurde durch mehrmaliges Pipettieren durchgemischt. Von dem zweiten Röhrchen wurden 50 µl ins dritte Röhrchen transferiert und durch mehrmaliges Pipettieren gemischt. Dieser Schritt wurde bis zum siebten Röhrchen wiederholt. Das achte Röhrchen diente als Hintergrundkontrolle und wurde lediglich mit 200 µl Universal Assay Buffer befüllt.

2. Assay Protokoll

- a. Hinzugabe der Antibody Magnetic Beads: Zuerst erfolgte das Vortexen der magnetischen Beads für 30 Sekunden. Mit der Mehrkanalpipette wurde dann zu jedem Well der 384-Well-Platte 25 µl der Beads hinzugegeben. Es folgte ein einmaliges Waschen mit dem Wash Buffer unter Verwendung des automatischen Plate

washer. Das 10*Wash-Buffer-Konzentrat wurde zuvor mit 900 ml ddH₂O auf einen Liter verdünnt.

- b. Inkubation mit Standards, Proben und Kontrollen: Es wurden zu jedem Well 6.25 µl Universal Assay Buffer hinzugegeben. Die Standard-Wells wurden zusätzlich mit 6.25 µl Standard befüllt, die Proben wurden zusätzlich mit 6.25 µl Serum befüllt und zu den Kontrollen wurde noch 6.25 µl Assay Buffer hinzugegeben. Die schwarze 384-Well-Platte wurde abgedeckt und für zwei Stunden auf einem Microplate Shaker bei 1350 rpm inkubiert.
 - c. Inkubation mit Detection Antibody Mixture: Die Platte wurde mit dem Wash Buffer im Plate Washer zweimal gewaschen. Zu jedem Well wurden 6.25 µl Detection Antibody Mix hinzugegeben. Die Platte wurde abgedeckt und wieder für 30 Minuten auf dem Microplate Shaker inkubiert.
 - d. Inkubation mit SAPE: Nach erneutem zweimaligen Waschen der Platte wurde jedem Well 12.5 µl SAPE-Lösung, Streptavirin-PE, hinzugefügt. Die Platte wurde abgedeckt und 30 Minuten inkubiert.
 - e. Hinzugabe von Reading Buffer: Die Platte wurde zweimal gewaschen und anschließend jedes Well mit 50 µl Reading Buffer befüllt. Die Platte wurde abgedeckt und für fünf Minuten inkubiert.
3. FlexMap 3D Einstellungen
 - a. Es folgte die Messung der Zytokine mit dem FlexMap 3D Instrument. Einstellungen: Sample Size 40 µl, DD Gate: 7500-15000, PMT: High, Bad Events: 100. Die Ergebnisse wurden mit der Millypley Analyse Software übersetzt.

2.4 Statistische Methodik

Die kategoriellen klinischen Daten wurden mit dem exakten Fisher-Test berechnet, hier wurde das Programm Prism verwendet. Der Großteil der kontinuierlichen klinischen Daten und auch der experimentellen Daten wurden nach Prüfung auf Normalverteilung mit dem Zweistichproben-t-Test bei unabhängigen Stichproben mit Microsoft Excel und SPSS auf Signifikanz geprüft. Die Berechnung der nicht normal verteilten Daten erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test in SPSS.

2.5 Materialien

2.5.1 Geräte

Monovetten	S-Monovetten 1.6 ml Hirudin, Sarstedt, Nümbrecht
Monovettenadapter	S-Monovetten-Multi-Adapter, Sarstedt
Multifly-Kanüle	Safety-Multifly-Kanüle, Sarstedt
Kryoröhrchen	2 ml barcodierte Kryoröhrchen, Brooks, Massachusetts, USA
Racks	Laborhalter für Kryoröhrchen, Brooks
Pipetten	P1000; P200, Eppendorf, Hamburg
Mehrkanalpipette	Elektronische Multichannel Pipette, Matrix 125µl, Thermo Fisher, Waltham, Massachusetts, USA
Pipettenspitzen	Clip Tip Pipettenspitzen, 125 µl, Thermo Fisher; SurPhob Spitzen, 1250 µl, steril, Biozym, Hesisch Oldendorf
Sterile Werkbank	Hera safe, Heraeus, Hanau
Heizblock	Thermomixer comfort mit Block für Kryoröhrchen; Thermomixer C, Eppendorf
Klebefolien	Folien zum Abdecken der Mikrotiterplatten, Thermo Fisher
Vortex-Schüttler	Vortexer VV3, VWR, Radnor, Pennsylvania, USA
Mikrotiterplatten	Nunc™384-Well Polystyrene Microplate, Thermo Fisher
Zentrifuge	Varifuge 3.OR, Heraeus; Zentrifuge 5430 R, Eppendorf

Kühlschränke	-80 C U535 Innova, Eppendorf; -20 °C Frostter, Bosch, Stuttgart
Microplate Washer	405 Select Microplate Washer, BioTek, Winooski, Vermont, USA
FlexMap 3D	FlexMap 3D, Luminex, Austin, Texas, USA
2.5.2 Lösungen	
Lyse-Puffer	Lysis Buffer DL, MN, Düren
Assay Buffer	Universal Assay Buffer, Thermo Fisher
Standards	Standard Mix A-E, Thermo Fisher
Magnetische Beads	33-plex Beads, Thermo Fisher
SAPE-Lösung	Streptavidin- PE, Thermo Fisher
Detection Antibody Mix	33-plex Detection Antibody, Thermo Fisher
Reading Buffer	Reading Buffer, Thermo Fisher
Wash Buffer	10*Wash Buffer, Thermo Fisher
2.5.3 Stimulatoren	
R837	Resiquimod, #tlrl-r848, Invivogen, San Diego, Kalifornien
R848	Imiquimod, #tlrl-imqs, Invivogen
LPSup	LPSup, E.coli 0111: B4, #tlrl3pelps, Invivogen
CD3	Human CD3e, Clone UCHT1, #MAB100, R&D, Minneapolis, USA
CD28	Human CD28, Clone 28,2, #302902, Biolegend, San Diego, Kalifornien

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Aus den Patienten, welche sich im beobachteten Zeitraum zwischen Dezember 2016 und Juli 2019 einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, wurden 15 Patienten für die SIRS-Gruppe ausgewählt. Diese Einteilung ergab sich aus einem absoluten Anstieg des SOFA-Score ≥ 3 Punkte ausgehend vom präoperativen Wert zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Operation. Der SIRS-Gruppe gegenübergestellt wurden 15 Patienten, die das Kriterium nicht erfüllten und einen absoluten Anstieg des SOFA-Score < 3 Punkten aufwiesen. Es ergab sich eine Stichprobengröße von $n = 30$ mit zwei Kohorten a 15 Patienten, die SIRS-Gruppe und die Nicht-SIRS-/Kontrollgruppe.

3.2 Klinische Parameter

3.2.1 Biometrische Merkmale und präoperative Parameter

Die beiden Patientengruppen wurden im Hinblick auf biometrische Merkmale und präoperative Parameter verglichen (Tabelle 3). Bei den kontinuierlichen Variablen wurde unter Annahme der Normalverteilung auf einen Gruppenunterschied mit dem t-Test geprüft, dargestellt sind Mediane und Interquartilsabstände. Bei den kategoriellen Variablen (ja/nein) wurde auf einen Gruppenunterschied mit dem exakten Fisher-Test geprüft, dargestellt sind die absoluten und relativen Häufigkeiten. Keine der biometrischen und präoperativen Variablen verglichen zwischen den Patientengruppen ergab einen signifikanten Unterschied. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen war somit gewährleistet und ähnliche präoperative Eigenschaften waren gegeben. Betrachtet wurde hier der zweiseitige p-Wert.

Tab. 3: Vergleich der biometrischen Merkmale und präoperativen Parameter von SIRS- und Kontrollgruppe

Kohorte	Kein SIRS	SIRS
Patientenzahl	15	15
Geschlecht		
weiblich	3 (20 %)	5 (33.3 %)
männlich	12 (80 %)	10 (66.67 %)
Alter	69 (55–73)	70 (62–73)
BMI	25.7 kg/m ² (23.7–26.5)	27.8 kg/m ² (24.4–32.45)
Allergie	2 (13.33 %)	3 (20 %)
Diabetes	1 (6.67 %)	4 (26.67 %)
Immunsuppressive Medikamente	0 (0 %)	0 (0 %)
Z. n. Herzinfarkt	2 (13.33 %)	2 (13.33 %)
Vorhofflimmern	3 (20 %)	2 (13.33 %)
Leukozyten	7 G/L (6.1–8.45)	7.11 G/L (6.46–8.56)
Hb	14.6 g/dl (13.95–15.6)	14.4 g/dl (13.05–14.85)
SOFA-Score (Median; Spannweite)	0 (0–1)	0 (0–1)

BMI: Body-Mass-Index, Hb: Hämoglobin

3.2.2 Intraoperative Parameter

Da sich die Patienten aus beiden Gruppen einem standardisierten Eingriff (offene Herzoperation unter extrakorporaler Zirkulation) unterzogen, wurden in diesem Zusammenhang die intraoperativen Daten verglichen. Unter der Annahme der Normalverteilung wurde für diese Daten der t-Test angewendet. Dargestellt sind Mediane und Interquartilsabstände. Im Hinblick auf die intraoperative Gabe (ja/nein) von Blutprodukten (EKs, FFPs, TKs) wurden beide Gruppen verglichen, hier wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeiten. Es fand sich für keinen intraoperativen

Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der SIRS- und der Kein-SIRS-Gruppe (Tabelle 4). Demnach wurde also von vergleichbaren Operationsbedingungen ausgegangen. Betrachtet wird hier der zweiseitige p-Wert.

Tab. 4: Vergleich der intraoperativen Parameter von SIRS- und Kontrollgruppe

Kohorte	Kein SIRS	SIRS
Patientenzahl	15	15
OP-Dauer	279 min. (221.5–303.5)	294 min. (254–376.5)
ECC-Dauer	127 min. (102.25–141)	134 min. (112–172)
Klemmzeit	83 min. (60.75–97)	90 min. (74.50–106)
Minimale Temperatur	33.6 °C (32.38–33.95)	34 °C (32.70–34.15)
Minimaler Hb	9.7 g/dl (8.88–11.2)	9.5 g/dl (8.4–10.15)
Minimaler pH-Wert	7.3 pH (7.28–7.34)	7.3 pH (7.28–7.34)
MAD < 60mmHg	102 min. (50.25–120.5)	73 min. (60.5–134)
Arterenol	0.07 µg/kg/min. (0.03–0.1)	0.09 µg/kg/min. (0.05–0.11)
Dobutamin	0.9 µg/kg/min. (0.81–1.22)	0.8 µg/kg/min. (0.52–1.1)
EKs	2 (13.33 %)	6 (40 %)
FFPs	1 (6.67 %)	2 (13.33 %)
TKs	1 (6.67 %)	2 (13.33 %)

ECC: Extrakorporelle Zirkulation, MAD: Mittlerer arterieller Druck, EKs: Erythrozytenkonzentrate, FFPs: Fresh Frozen Plasma, TKs: Thrombozytenkonzentrate

3.2.3 Postoperative Verlaufparameter

Im postoperativen Verlauf wurden verschiedene Parameter und Laborwerte der Patienten erhoben und miteinander verglichen. Gegenübergestellt sind die Mittelwerte der SIRS- und Kontrollgruppe (Tabelle 5). Zusätzlich angegeben ist die Mittelwertdifferenz. Unter Annahme der Normalverteilung wurde der Zweistichproben-t-Test durchgeführt, dargestellt ist der p-Wert. Die Analyse der Mittelwertdifferenzen der gemessenen Parameter ergab für die meisten Werte eine Erhöhung innerhalb der SIRS-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Patienten der SIRS-Gruppe präsentierten zu allen Zeitpunkten außer an Tag 7 höhere Leukozytenwerte. Eine signifikante Veränderung fand sich 6-h-postoperativ ($p = 0.036$) und an Tag 1 ($p = 0.014$), zu diesen Zeitpunkten zeigten die Patienten der SIRS-Gruppe signifikant höhere Leukozytenzahlen als die Kontrollgruppe. Die maximalen Laktatwerte, die im Zeitraum von 6 Stunden postoperativ bis zum Tag 1 gemessen wurden, präsentierten sich in der SIRS-Gruppe signifikant erhöht, verglichen mit den Werten der Kontrollgruppe ($p = 0.045$). Auch im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 3 konnten im Schnitt höhere maximale Laktatwerte in der SIRS-Gruppe beobachtet werden. Die Auswertung des Laktatwertes ($p = 0.033$) und pH-Wertes ($p = 0.022$) sowie der Flüssigkeitsbilanz ($p = < 0.001$) an Tag 1 ergab einen signifikanten Unterschied für alle drei Parameter. Betrachtet wird hier der einseitige p-Wert.

Tab. 5: Laborwerte und Flüssigkeitsbilanz von SIRS- und Kontrollgruppe im Verlauf

Verlaufsparemeter	Mittelwert		Mittelwertdifferenz (p-Wert)
Kohorte	Kein SIRS	SIRS	
Leukozyten G/L			
Präoperativ	7.3	7.5	0.21 (0.366)
6-h-post-op	9.37	11.61	2.24 (0.036) *
Tag 1	10.16	12.34	2.18 (0.014) *
Tag 3	9.19	10.51	1.32 (0.106)
Tag 7	9.96	9.63	-0.33 (0.414)
Max. Laktat mmol/L			
6-h-post-op bis Tag 1	1.95	3.24	1.29 (0.045) *
Tag 1 bis Tag 3	1.55	2.76	1.22 (0.059)
Tag 3 bis Tag 7	1.68	1.58	-0.1 (0.328)
Akt. Laktat mmol/L, Tag 1	1.42	2.21	0.79 (0.033) *
Akt. pH-Wert, Tag 1	7.4	7.42	0.03 (0.022) *
Flüssigkeitsbilanz in ml, Tag 1	1631.93	4192.53	2560.6 (< 0.001) *

T-Test: * p-Wert < 0.05

Die Betrachtung weiterer Verlaufsparemeter umfasste den SOFA-Score sowie die Aufenthaltstage im Krankenhaus und auf der Intensivstation. Gegenübergestellt sind Mediane, diese wurden unter der Annahme nicht normalverteilter Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft (Tabelle 6). Der präoperative SOFA-Score wies keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen auf. Es fanden sich signifikante Veränderungen des SOFA-Score zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Operation ($p = 0.007$), an Tag 1 ($p = < 0.001$) und Tag 3 ($p = < 0.001$). Beide Beobachtungsgruppen unterschieden sich in Bezug auf die Anzahl der Tage, die die Patienten insgesamt im Krankenhaus (KH-Tage) und auf der

Intensivstation (ICU-Tage) verbrachten. Es konnte ein signifikanter Unterschied der Liegedauer auf der Intensivstation beobachtet werden ($p = < 0.001$). Die Mortalität im Krankenhaus erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Gerechnet wurde mit dem Exakten Fisher-Test.

Tab. 6: SOFA-Score, Liegedauer und Mortalität von SIRS- und Kontrollgruppe

Verlaufsparemeter	Median		p-Wert
Kohorte	Kein SIRS	SIRS	
SOFA-Score			
Präoperativ	0	0	1
6-h-post-op	9	10	0.007 *
Tag 1	1	5	< 0.001 *
Tag 3	0	5	< 0.001 *
Tag 7	0	0	0.325
ICU-Tage	1	4	< 0.001 *
KH-Tage	15	18	0.106
Mann-Whitney-U: * p-Wert: < 0.05			
	Häufigkeiten absolut [relativ]		Odds ratio (p-Wert) [95 % Konfidenzintervall]
Mortalität	0 (0 %)	1 (6.67 %)	3.21 (0.5) [0.12; 85.37]
Exakter Fisher-Test: * p-Wert < 0.05			

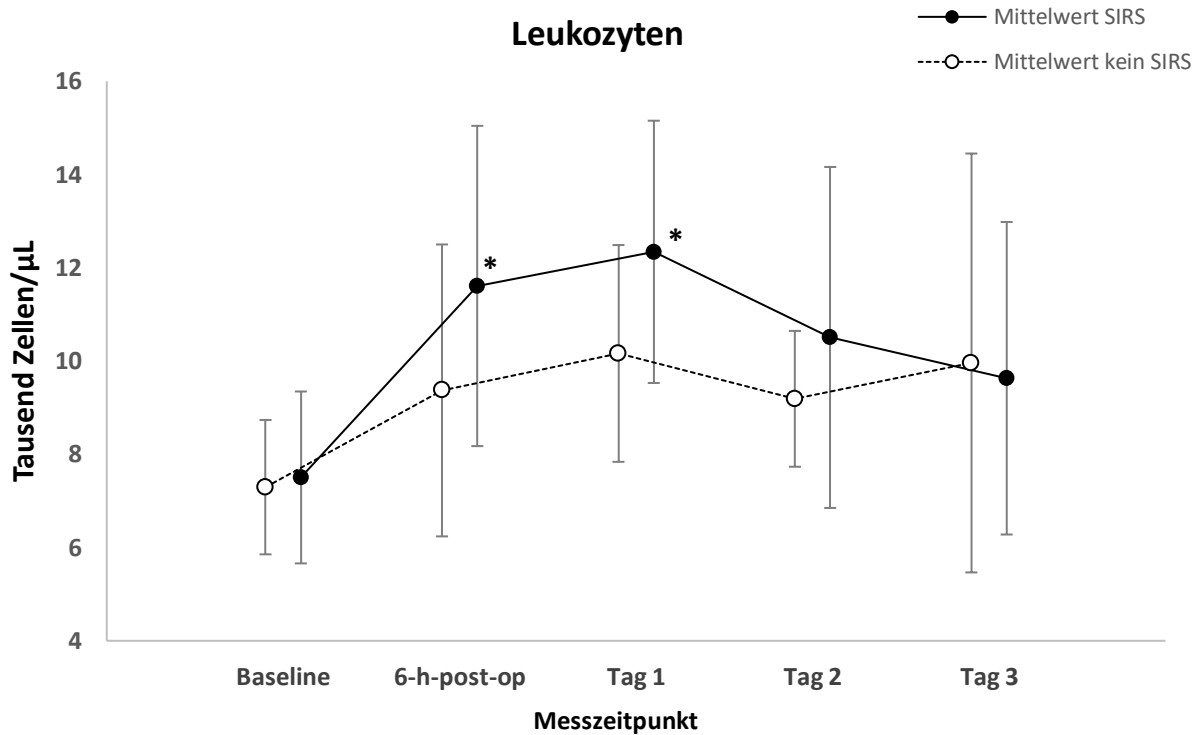


Abb. 3: Veränderung der Leukozytenzahl im Verlauf basierend auf den erhobenen Daten

Messung der Leukozytenkonzentration in Zellen/µL zu fünf Messzeitpunkte. Gemessen wurde präoperativ, 6 Stunden nach Operation, an Tag 1, 3 und 7. Kein signifikanter Unterschied der präoperativen Werte zwischen SIRS- und Kontrollgruppe. Signifikante Veränderungen der Werte zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Operation ($p = 0.036$) und an Tag 1 ($p = 0.024$). Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung. p-Wert: * < 0.05.

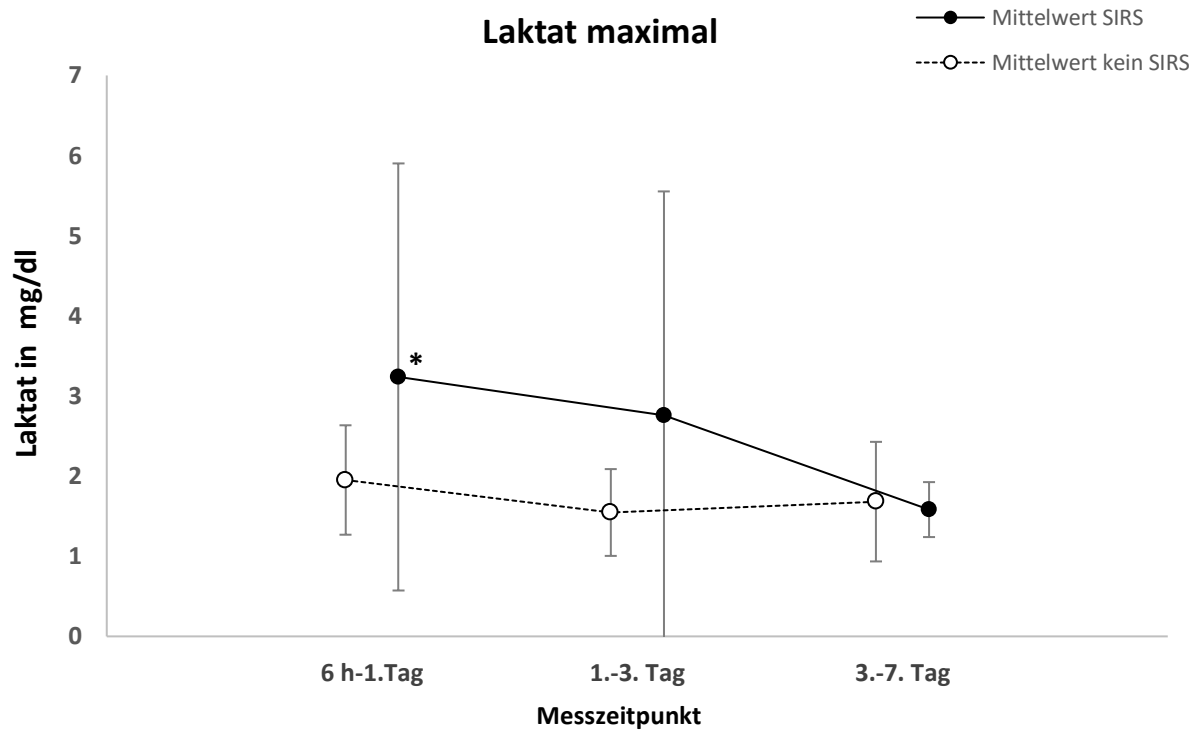


Abb. 4: Veränderung der maximalen Laktatwerte im Verlauf basierend auf den erhobenen Daten

Messung der Laktatkonzentration in mg/dl über drei Zeiträume. Erhoben wurden die maximalen Laktatwerte im Zeitraum von 6 Stunden nach der Operation bis zum 1. Tag, von Tag 1 bis Tag 3 und von Tag 3 bis Tag 7. Signifikante Veränderungen der Werte zwischen SIRS- und Kontrollgruppe im ersten Zeitraum ($p = 0.045$). Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung. p-Wert: * < 0.05.

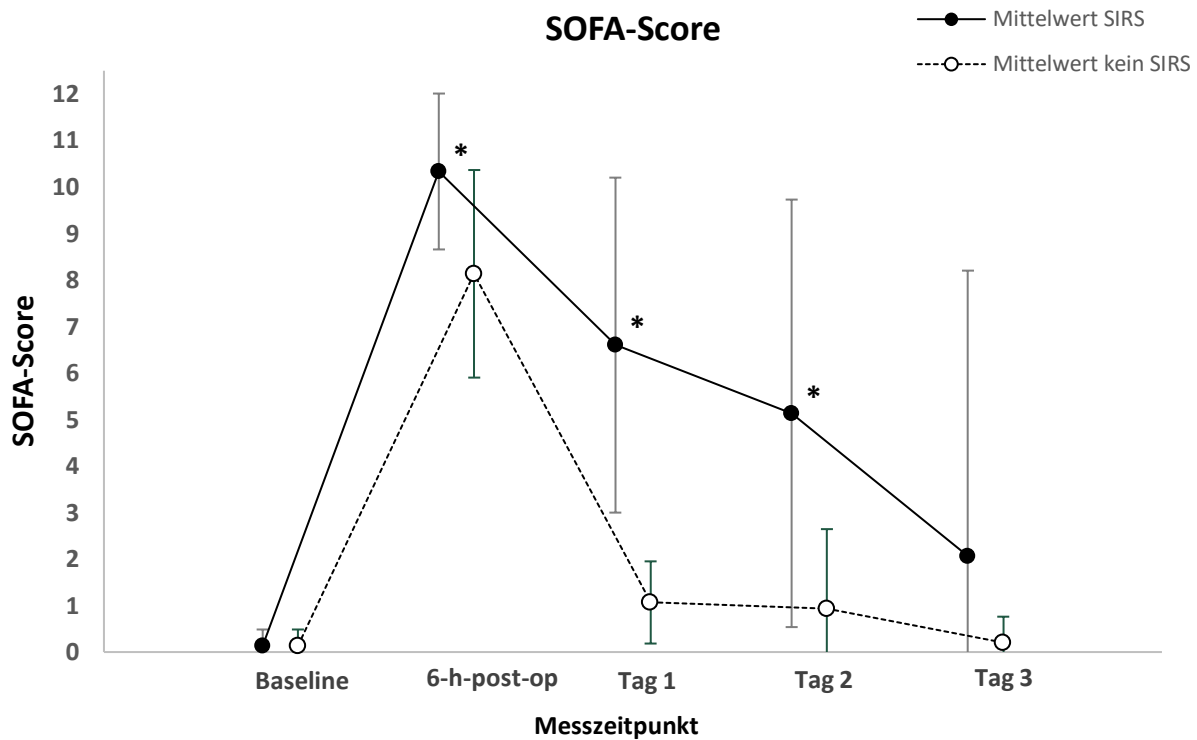


Abb. 5: Veränderung des SOFA-Score im Verlauf basierend auf den erhobenen Daten

Erhebung des SOFA-Score zu fünf verschiedenen Zeitpunkten. Der Score wurde präoperativ, 6 Stunden nach Operation, an Tag 1, 3 und 7 bestimmt. Die präoperativen Mittelwerte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht. Signifikante Veränderungen des SOFA-Score zum Zeitpunkt 6-h-post-op ($p = 0.007$), an Tag 1 ($p < 0.001$) und Tag 3 ($p < 0.001$) zwischen SIRS- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung. p-Wert: * < 0.05 .

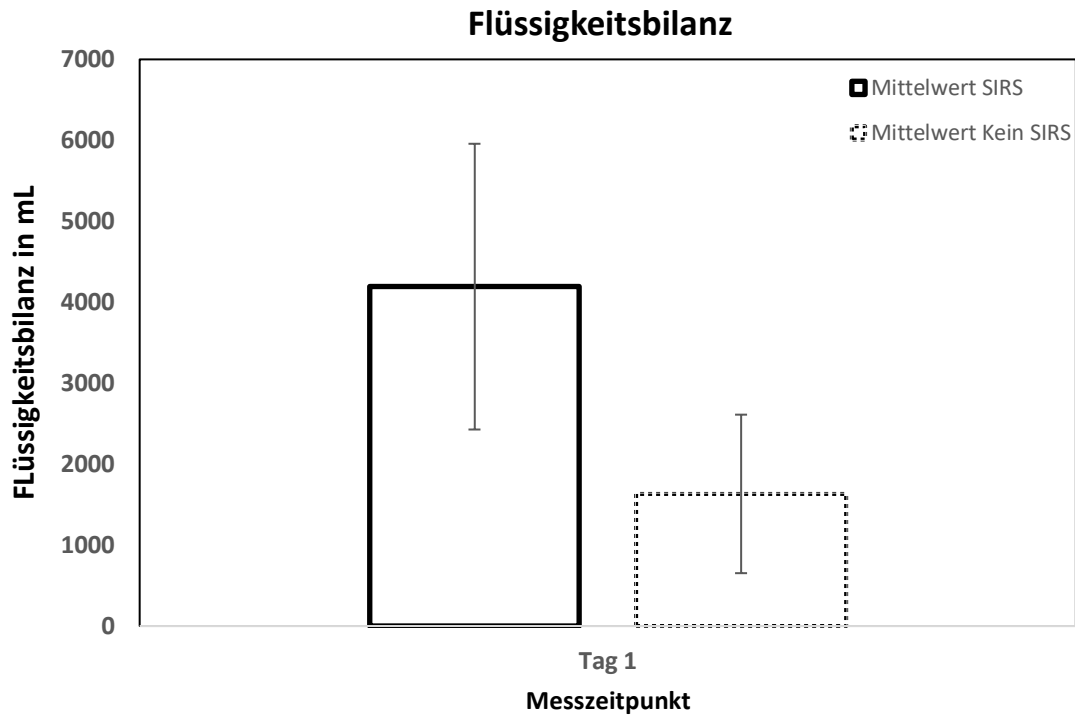


Abb. 6: Unterschied der Flüssigkeitsbilanz zwischen SIRS- und Kontrollgruppe

Gemessen wurde die Flüssigkeitsbilanz an Tag 1 postoperativ um sechs Uhr morgens, bilanziert wurde der Zeitraum der letzten 24 Stunden auf der Intensivstation. Signifikante Veränderung der erhobenen Bilanz an Tag 1 ($p = < 0.001$). Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung. p-Wert: * < 0.05 .

3.3 Vergleich SIRS- und Kontrollgruppe – Experimentelle Daten

3.3.1 Zytokinmessungen

Die Zytokinkonzentrationen wurden in den präoperativ gewonnenen Blutproben der 30 Patienten gemessen. Die Stimulation der Blutproben erfolgte jeweils mit den vier Stimuli R837, R848, LPS und CD3/CD28. Die Probe ohne Immunaktivator diente als Kontrolle. Für jedes Zytokin ergaben sich also pro Patienten fünf verschiedene Messungen. In Tabelle 7 gegenübergestellt sind die Mittelwerte der 15 Patienten aus der SIRS-Gruppe und die Mittelwerte der 15 Patienten aus der Kontrollgruppe. Verwendet wurde unter Annahme der Normalverteilung der Zweistichproben-t-Test. Angegeben sind der Mittelwert, die Mittelwertdifferenz und der einseitige p-Wert. Daten, für die keine Normalverteilung angenommen werden konnte, wurden mit dem Mann-Whitney-U Test berechnet. Für diese Daten ist keine Mittelwertdifferenz angegeben, lediglich der einseitige p-Wert. Signifikante Veränderungen zeigten sich in der SIRS-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe (Tabelle 7) für die Zytokinwerte bei Stimulation mit R837 für IP-10 ($p = 0.046$) und IL-7 ($p = 0.048$), bei Stimulation mit R848 für IP-10 ($p = 0.048$), IL-6 ($p = 0.041$, Abbildung 7), IL-7 ($p = 0.028$), MIP-1 β ($p = 0.033$) und IFN- α ($p = 0.043$), bei Stimulation mit LPS für IL-1 β ($p = 0.029$, Abbildung 6), IP-10 ($p = 0.032$), IL-6 ($p = 0.006$), TNF- α ($p = 0.037$, Abbildung 8) und MIP-1 β ($p = 0.021$), bei Stimulation mit CD3/CD28 für MIP-1 α ($p = 0.048$) und IL-7 ($p = 0.034$). Für die Proben ohne Immunaktivator (Kontrolle) ließen sich keine signifikanten Veränderungen erkennen. Für die genannten Zytokine ergaben sich also in der Auswertung signifikante Unterschiede für die Konzentrationen in beiden Gruppen mit höher verzeichneten Werten in der SIRS-Gruppe. Die meisten signifikanten Zytokinlevel erbrachte die Stimulation mit R848 und LPS.

Tab. 7: Gegenüberstellung der präoperativen Zytokinkonzentrationen in pg/mL von SIRS- und Kontrollgruppe

		Mittelwert		Mittelwertdifferenz (p-Wert)
Kohorte		Kein SIRS	SIRS	
Zytokine	Stimuli			
MIP-1α	Kontrolle	ND	ND	
	R837	44.91	56.92	12 (0.154)
	R848	50.84	90.84	40 (0.097)
	LPS	104.50	182.85	78.35 (0.077)
	CD3/CD28	20.11	46.38	26.27 (0.048) *
IL-1β	Kontrolle	ND	ND	
	R837	13.73	18.93	5.2 (0.216)
	R848	12.45	29.42	16.97 (0.127)
	LPS	40.62	109.66	69.04 (0.029) *
	CD3/CD28	ND	ND	
IP-10	Kontrolle	ND	ND	
	R837	128.36	295.84	167.48 (0.046) *
	R848	200.40	479.76	279.36 (0.048) *
	LPS	10.40	86.80	76.4 (0.032) *
	CD3/CD28	128.20	293.86	(0.436)

	Kontrolle	ND	ND	
	R837	261.15	389.86	128.7 (0.145)
IL-6	R848	201.81	378.25	176.44 (0.041) *
	LPS	762.39	1955.36	1192.96 (0.006) *
	CD3/CD28	ND	ND	
	Kontrolle	1.24	2.16	0.92 (0.067)
	R837	1.51	2.79	1.28 (0.048) *
IL-7	R848	1.47	2.99	1.51 (0.028) *
	LPS	1.77	6.12	(0.412)
	CD3/CD28	1.61	3.16	1.56 (0.034) *
	Kontrolle	ND	ND	
	R837	34.11	44.96	10.85 (0.173)
TNF-α	R848	71.03	84.46	13.43 (0.252)
	LPS	180.41	315.63	135.22 (0.037) *
	CD3/CD28	28.32	54.57	26.24 (0.07)
	Kontrolle	64.76	176.72	111.96(0.123)
	R837	571.98	774.32	202.34 (0.082)
MIP-1β	R848	699.69	1130.89	431.21 (0.033) *
	LPS	1874.57	3579.93	1705.37 (0.021) *
	CD3/CD28	382.04	639.38	(0.106)

	Kontrolle	ND	ND	
	R837	ND	ND	
IFN-α	R848	13.64	28.36	14.72 (0.043) *
	LPS	ND	ND	
	CD3/CD28	ND	ND	

t-Test: p-Wert: * < 0.05 ND: Non detectable

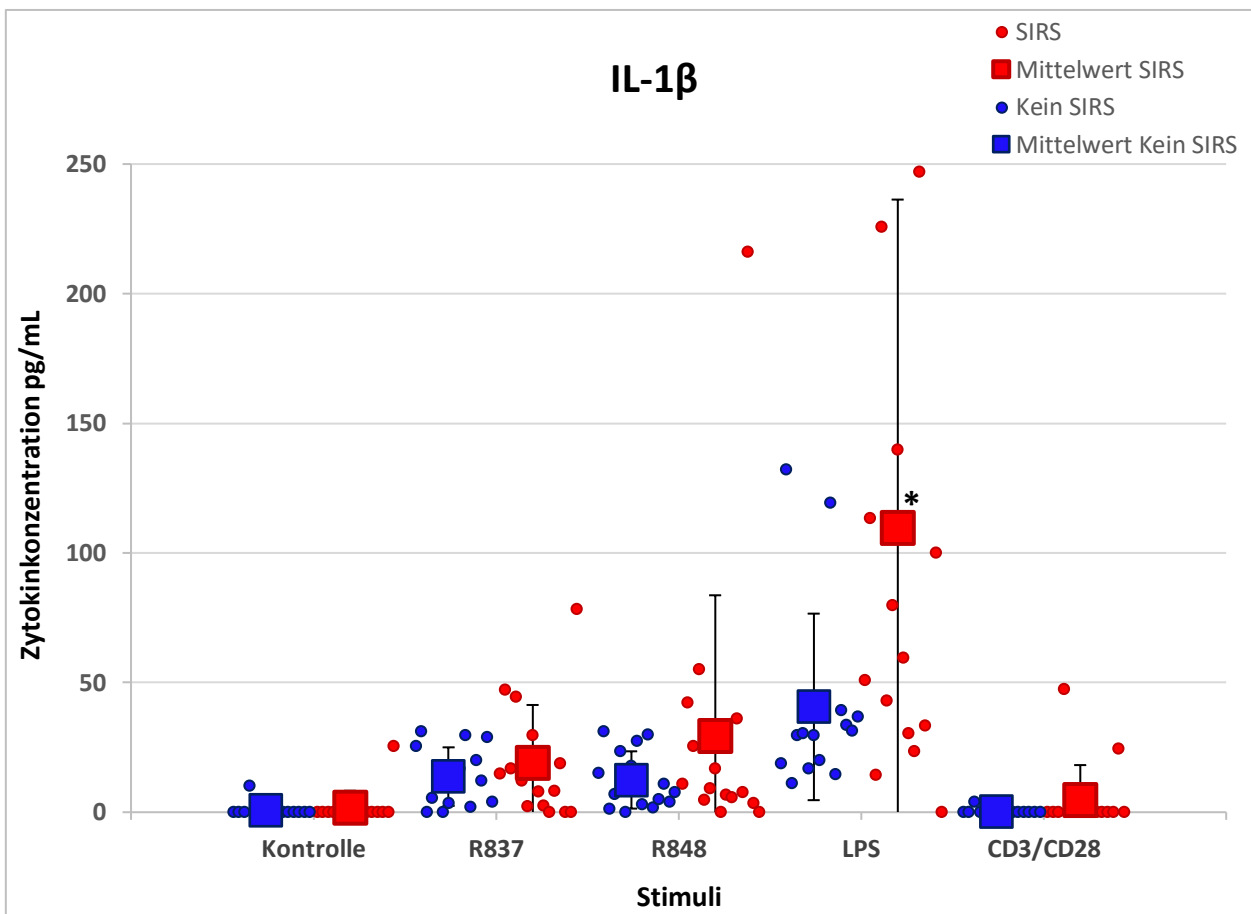


Abb. 7: Präoperative Zytokinkonzentrationen von IL-1 β in SIRS- und Kontrollgruppe

Gemessen wurden die Zytokinwerte in pg/mL von präoperativ gewonnenem Patientenblut. Dieses wurde vorab mit den Immunaktivatoren R837, R848, LPS und CD3/CD28 stimuliert. Die Kontrolle war die Probe ohne Stimulus. Signifikante Veränderungen der Zytokinkonzentrationen von IL-1 β bei Stimulation mit LPS ($p = 0.029$). Die SIRS-Gruppe wies hier signifikant höhere Konzentrationen auf als die Kontrollgruppe. Keine statistisch verwertbaren Messwerte bei Stimulation mit CD3/CD28 und der Probe ohne Stimulus (Kontrolle). Die meisten Werte waren hier unter dem Detektionslimit. Dargestellt sind die einzelnen Messwerte und Mittelwert \pm Standardabweichung von SIRS- und Kontrollgruppe. p-Wert: * < 0.05 .

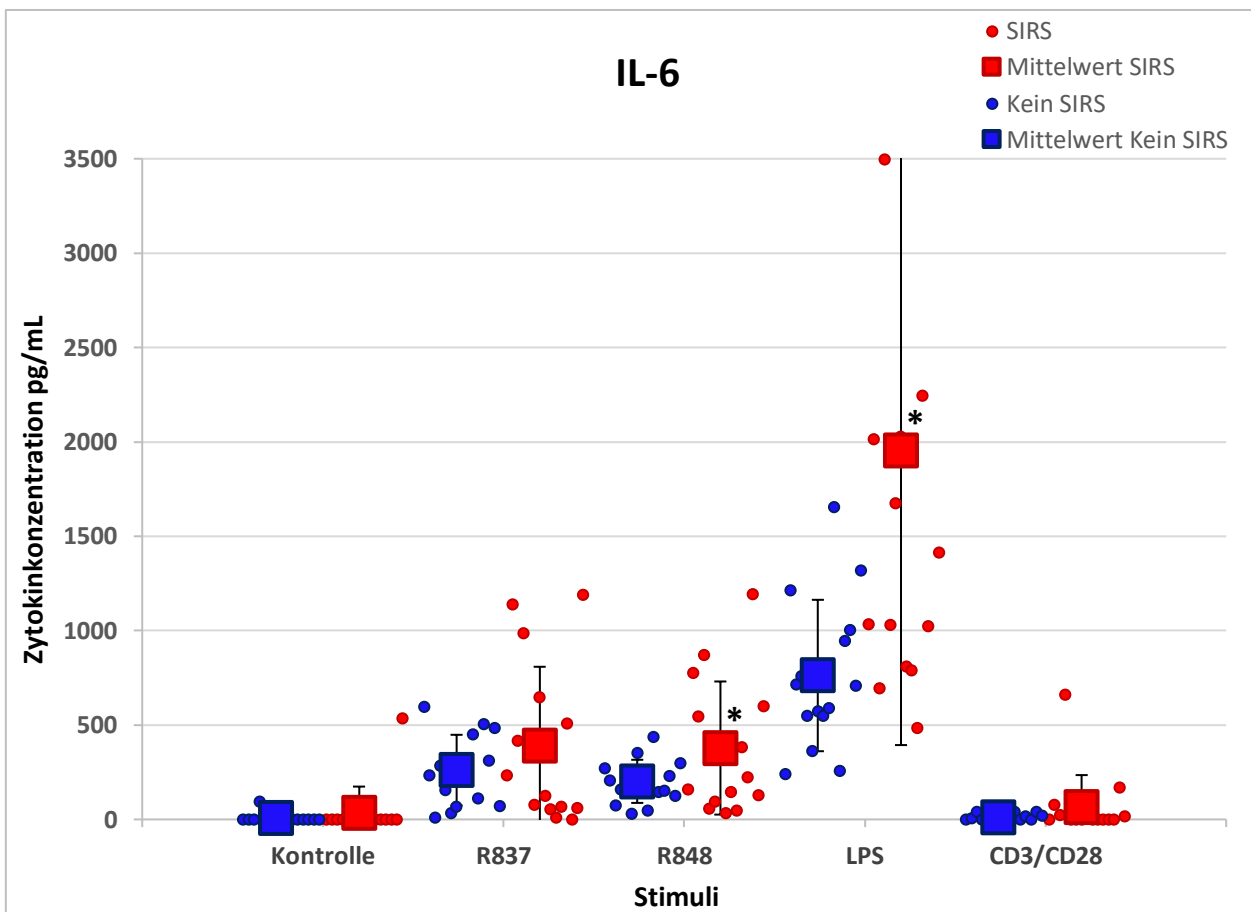


Abb. 8: Präoperative Zytokinkonzentrationen von IL-6 in SIRS- und Kontrollgruppe

Gemessen wurden die Zytokinwerte in pg/mL von präoperativ gewonnenem Patientenblut. Dieses wurde vorab mit den Immunaktivatoren R837, R848, LPS und CD3/CD28 stimuliert. Die Kontrolle war die Probe ohne Stimulus. Signifikante Veränderungen der Zytokinkonzentrationen von IL-6 bei Stimulation mit R848 ($p = 0.041$) und LPS ($p = 0.006$). Die SIRS-Gruppe wies hier signifikant höhere Konzentrationen auf als die Kontrollgruppe. Keine statistisch verwertbaren Messwerte bei Stimulation mit CD3/CD28 und der Probe ohne Stimulus (Kontrolle). Die meisten Werte waren hier unter dem Detektionslimit. Dargestellt sind die einzelnen Messwerte und Mittelwert \pm Standardabweichung von SIRS- und Kontrollgruppe. p-Wert: * < 0.05 .

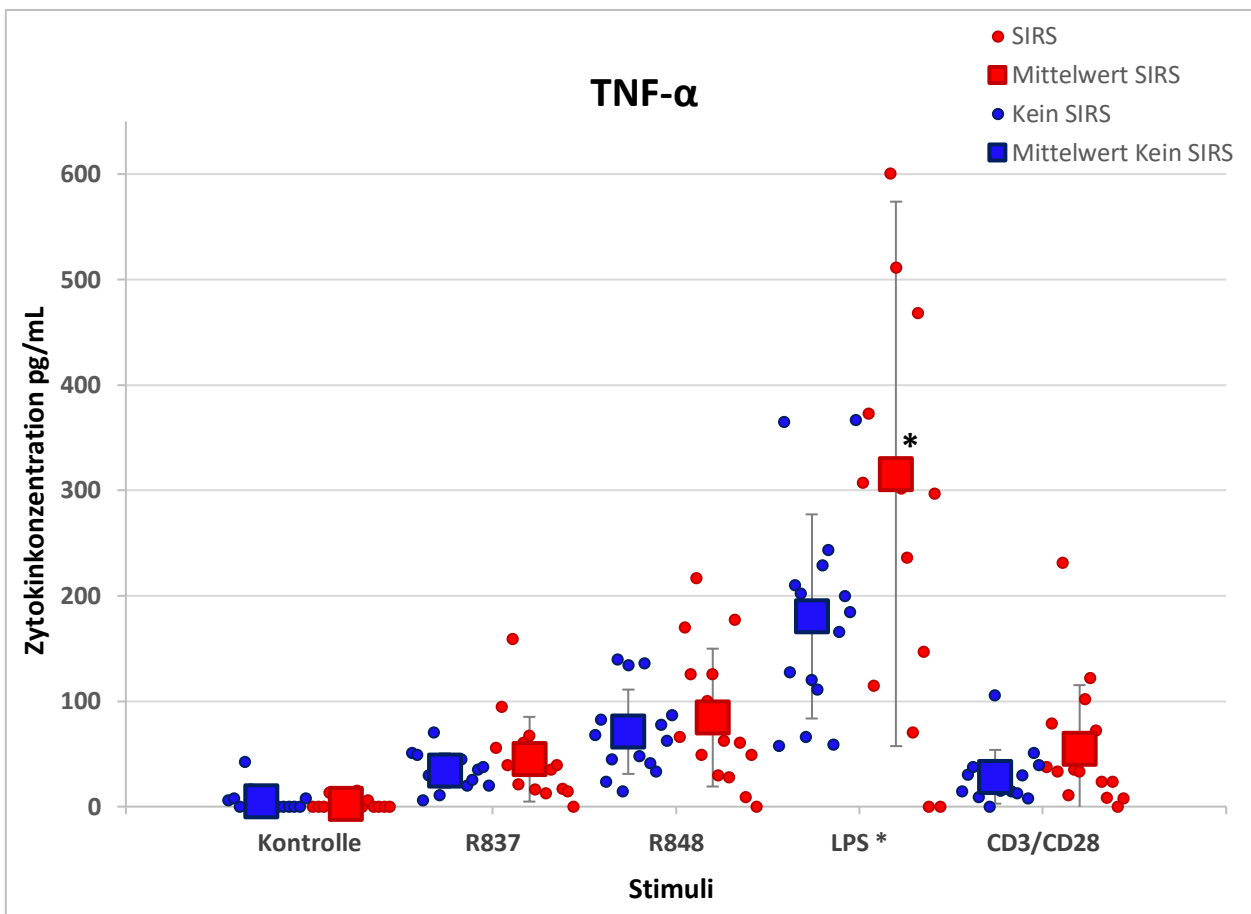


Abb. 9: Präoperative Zytokinkonzentrationen von TNF- α in SIRS- und Kontrollgruppe

Gemessen wurden die Zytokinwerte in pg/mL von präoperativ gewonnenem Patientenblut. Dieses wurde vorab mit den Immunaktivatoren R837, R848, LPS und CD3/CD28 stimuliert. Die Kontrolle war die Probe ohne Stimulus. Signifikante Veränderungen der Zytokinkonzentrationen von TNF- α bei Stimulation mit LPS ($p = 0.037$). Die SIRS-Gruppe wies hier signifikant höhere Konzentrationen auf als die Kontrollgruppe. Keine statistisch verwertbaren Messwerte bei der Probe ohne Stimulus (Kontrolle). Die meisten Werte waren hier unter dem Detektionslimit. Dargestellt sind die einzelnen Messwerte und Mittelwert \pm Standardabweichung von SIRS- und Kontrollgruppe. p -Wert: * < 0.05 .

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Das Patientenkollektiv

Die Auswahl des Patientenkollektivs fiel auf eine Gruppe von Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unter extrakorporaler Zirkulation unterzogen. Diese Auswahl wurde getroffen, da Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass eine erhöhte Inzidenz aufweisen, ein SIRS zu entwickeln. Demnach wurden Patienten mit einem ähnlichen chirurgischen Trauma gewählt, welches dafür bekannt ist, die Entstehung eines SIRS zu provozieren (Kraft et al., 2015). Die Ausschluss- und Einschlusskriterien führten zu einem Kollektiv mit vergleichbaren präoperativen Voraussetzungen. Um äußere Einflüsse und Ursachen zu minimieren, wurden Patienten mit sehr langen Operationszeiten oder intraoperativen Komplikationen von der Studie ausgeschlossen. Es ergab sich ein Patientenkollektiv mit ähnlichen biometrischen, präoperativen und intraoperativen Eigenschaften, ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen für diese Variablen. So wurden ähnliche Voraussetzungen für alle Patienten geschaffen, um die immunologische Veranlagung für die Entwicklung eines nicht-infektiösen SIRS zu untersuchen (Stoppelkamp et al., 2015).

4.1.2 Der SOFA-Score als Bewertungssystem

Der SOFA-Score ist ein entscheidendes Instrument für die Evaluierung von Organdysfunktionen. Er ist ein geeignetes Scoring-System, um das Ausmaß der Organdysfunktion von Patienten bei Aufnahme und im weiteren stationären Verlauf auf der Intensivstation zu quantifizieren. Gerade aber bei Patienten nach kardiochirurgischen Operationen ist die Bewertung durch den SOFA-Score limitiert. Es ergeben sich Schwierigkeiten für den SOFA-Score als prognostischen Parameter für das Outcome bei Patienten nach kardialer Operation (Turner et al., 1995). Patienten nach Operation am kardiopulmonalen Bypass sind in den Stunden nach der Operation normalerweise noch intubiert und weisen oft einen niedrigen Horowitz-Quotienten auf. Auch wenn dieser periprozedurale Zustand nicht lange anhält und wenig Einfluss hat auf den weiteren postoperativen Verlauf, kann er den SOFA-Score bezüglich der Bewertung des respiratorischen Systems verfälschen (Weiss

et al., 2000). Der neurologische Status, gemessen am GCS, wird beeinflusst durch postoperative Sedierung und ist so eingeschränkt in seiner Aussagekraft (Doerr et al., 2011). Diese Erkenntnisse erklären die vorliegenden SOFA-Score-Werte der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Operation. Zu diesem Zeitpunkt erfüllten nicht nur die Patienten der SIRS-Gruppe das Kriterium absoluter Anstieg des SOFA-Score (Delta-SOFA-Score) ≥ 3 Punkte, sondern auch die der Kontrollgruppe. Der Zeitpunkt, zu dem der SOFA-Score bestimmt wird, ist also entscheidend. Dabei erwies sich der Zeitpunkt 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation als geeignet (Jain et al., 2016). Der SOFA-Score, der in der hier durchgeführten Studie sechs Stunden nach der Operation erhoben wurde, war durch die postoperativen Umstände in seiner Aussagekraft limitiert. Deshalb wurde der 24-Stunden-Zeitpunkt gewählt, um zu bewerten, ob bei den Patienten ein SIRS vorlag oder nicht.

Die SIRS-Kriterien erwiesen sich in vielen Studien als ungeeignete Screening-Kriterien für das Vorliegen einer Sepsis oder Infektion bei hospitalisierten Patienten. Zwar weisen sie eine hohe Sensitivität auf, sind jedoch wenig spezifisch (Ghnewa et al., 2020; Mak et al., 2019). Gerade für Patienten nach offenem herzchirurgischem Eingriff erwiesen sich die SIRS-Kriterien (Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Leukozytenzahl) als ineffektiv und anfällig für Störfaktoren und Manipulationen auf der Intensivstation (Pätilä et al., 2006). Die meisten Patienten sind nach kardiochirurgischer Operation mit einem passageren Schrittmacher versorgt, der die Herzfrequenz steuert. Die Körpertemperatur ist durch die postoperative Aufwärmphase nach erzeugter Hypothermie durch die Herz-Lungen-Maschine verfälscht. Ebenso zeigen die meisten Patienten durch den operativen Reiz artifiziell eine Leukozytose. Somit sind die SIRS-Kriterien postoperativ zur Identifizierung eines SIRS nicht anwendbar (Golovkin et al., 2012; Moreno et al., 1999).

Aber auch generell ist unter hospitalisierten Patienten die Prävalenz, die SIRS-Kriterien zu erfüllen, sehr hoch. Laut Churpek et al. treffen auf fast 50 % der stationären Patienten die SIRS-Kriterien während eines Krankenhausaufenthalts zu, obwohl keine Sepsis und keine Infektion vorliegen (Churpek et al., 2015). Gleichzeitig kann es sein, dass stark erkrankte Patienten die SIRS-Kriterien nicht erfüllen und somit nicht erfasst werden. Es ist nicht ersichtlich, ob die in den Kriterien erfassten Parameter durch eine physiologische oder durch eine pathologische Immunantwort aufgrund einer Organdysfunktion verändert

sind (Kaukonen et al., 2015). Der Mangel an Spezifität führt dazu, dass die SIRS-Kriterien ungeeignet sind spezifisch die Patienten zu detektieren, die an einer Sepsis oder einem SIRS leiden (Fernando et al., 2018).

Verwendet wurde in dieser Studie der Delta-SOFA-Score, der laut vorausgegangenen Studien eine hohe Korrelation mit dem Outcome und der Mortalität auf einer Intensivstation und im Krankenhaus aufweist, gerade im Zeitraum 24 bis 48 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation (Lambden et al., 2019; Moreno et al., 1999). Die prognostische Wertigkeit des SOFA-Score untersuchte eine Studie aus dem Jahr 2017 mit 184.875 Patienten. Ein SOFA-Score-Anstieg um mehr als zwei Punkte bei Patienten mit vermuteter Infektion auf der Intensivstation hatte eine höhere Vorhersagekraft bezüglich Krankenhausmortalität und Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation als die SIRS-Kriterien, so die Ergebnisse der Studie. Die SIRS-Kriterien waren wenig aussagekräftig bezüglich der Mortalität bei Intensivpatienten mit möglicher Infektion (Raith et al., 2017). Der SOFA-Score dagegen ist qualifiziert ein SIRS postoperativ zu erkennen.

In dieser Studie wurde der SOFA-Score als geeignetes Scoring-System gewählt, um zwischen Patienten mit und ohne SIRS zu unterscheiden. So konnte gewährleistet werden, dass der Großteil aller Patienten, die unter einem nicht-infektiösen Immungeschehen leiden, erfasst wird. Zudem konnten so die Patienten ohne ein SIRS klar von den Patienten mit einem SIRS abgegrenzt werden. Der SOFA-Score zum Zeitpunkt 24 Stunden postoperativ ermöglichte die bestmögliche Identifizierung von Patienten mit SIRS für die vorliegende Studie.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Klinische Daten

Für die SIRS-Gruppe ließen sich zu allen Messzeitpunkten höhere SOFA-Scores bestimmen als für die Kontrollgruppe. Zusätzlich zu Tag 1, an dem die Einteilung der Gruppen erfolgte, ergaben sich signifikante Unterschiede im Score auch an Tag 3. Dieses Ergebnis bestätigte die korrekte Gruppeneinteilung. Bei der SIRS-Gruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine längere Liegedauer auf der Intensivstation beobachtet werden. Bereits vorausgegangene Studien belegen, dass der SOFA-Score positiv mit der ICU-Liegedauer korreliert (Engel et al., 2003; Milić et al., 2009). Zusätzlich zum SOFA-Score wur-

den in der SIRS-Gruppe höhere postoperative Werte verzeichnet für Laktat, Leukozytenzahl und Bilanz mit signifikanten Veränderungen an Tag 1. Es ist schon lange bekannt, dass die Anzahl der Leukozyten als Antwort auf Krankheit, Infektion und Trauma signifikant steigt (Chmielewski und Strzelec, 2018; Kabat et al., 2017). Erhöhte Laktatlevel werden verursacht durch Ischämie, Schock und Sepsis (Chertoff et al., 2015). Die positive Flüssigkeitsbilanz gilt als Biomarker für schwere Erkrankungen (Bagshaw et al., 2008). 2019 wurde in einer Studie festgehalten, dass bei Intensivpatienten mit einem SIRS die Flüssigkeitseinfuhr und Bilanz über 12 und 48 Stunden mit Organversagen, gemessen an dem SOFA-Score, korrelierte (Li, 2019).

Die veränderten klinischen Parameter wie Laktat, pH, Leukozytenzahl, Bilanz und Liegedauer sind für ein SIRS typische Beobachtungen und konsistent mit den Unterschieden bezüglich des SOFA-Score zwischen beiden Gruppen. Die klinischen Ergebnisse verifizierten also den Vergleich zwischen der Kontroll- und der SIRS-Gruppe und rechtfertigten die Verwendung des SOFA-Score als Bewertungssystem. Für die Mortalität war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur Literatur, die nicht nur besagt, dass der SOFA-Score mit der Mortalität korreliert, sondern auch dass ein SIRS mit erhöhter Inzidenz für Mortalität einhergeht (Lambden et al., 2019; Moreno et al., 1999; Paparella, 2002; Squicciarro et al., 2019). Eine mögliche Erklärung für die hier abweichenden Ergebnisse liefert das kleine Patientenkollektiv, eine Erweiterung der Stichprobengröße könnte passendere Ergebnisse vorlegen.

4.2.2 Experimentelle Daten – Zytokine

Die präoperativen Konzentrationen der gemessenen Zytokine waren unter Stimulation mit Immunaktivatoren in der SIRS-Gruppe bei allen Messungen höher als in der Kontrollgruppe. Signifikante Ergebnisse konnten beobachtet werden für IL-6, IL-7, TNF- α , IL-1 β , MIP-1 α , MIP-1 β , IFN- α und IP-10. Insgesamt zeigten sich die meisten signifikanten Unterschiede bei Stimulation mit R848 und LPS. In den Kontrollmessungen ohne Immunaktivatoren zeigten sich für kein Zytokin signifikante Veränderungen. Im Jahre 2005 beschrieben Stoppelkamp et al. in einer Studie mit 21 Patienten, dass bei allen untersuchten Probanden am Ende der kardiovaskulären Operation hohe Zytokinwerte für IL-6 und IL-8 nach Stimulation mit LPS zu erkennen waren, ohne Unterschied zwischen SIRS- und

Kontrollgruppe. Die Erkenntnis daraus war, dass IL-6 und IL-8 als proinflammatorische Zytokine nicht geeignet sind für die frühe Prädiktion eines SIRS (Stoppelkamp et al., 2015). In Frage stellen kann man an der Studie von Stoppelkamp et al. sicherlich die Einteilung der Gruppen anhand der SIRS-Kriterien nach kardiochirurgischer Operation und das kleine Patientenkollektiv mit nur 21 Patienten. Börgermann et al. beobachteten 2007 bei Patienten nach Operation mit kardiopulmonalem Bypass sogar fallende Zytokinwerte für TNF- α , IL-6 und IL-8 trotz LPS-Stimulation. Der Messzeitpunkt lag in der Studie von Börgermann et al. in der direkten Phase nach der Operation. Geschlussfolgert wurde eine transiente LPS-Unterempfindlichkeit nach kardiopulmonalem Bypass (Börgermann et al., 2007).

Festzuhalten ist, dass der Messzeitpunkt von proinflammatorischen Zytokinen gerade bei Patienten mit Traumata eine entscheidende Rolle spielt. Zudem kann man davon ausgehen, dass es High- und Low-Responder in der Bevölkerung gibt. Diese Hypothese bestätigte eine Studie aus dem Jahre 2004, in der die Zytokinwerte von 62 chirurgischen Intensivpatienten mit jenen von 12 Kontrollpatienten verglichen wurden. Nur unter LPS-Stimulation konnten überhaupt Zytokinwerte gemessen werden. Es ergab sich eine Gruppe mit hohen und eine Gruppe mit niedrigen Zytokinleveln. Die Gruppe mit geringen Werten, charakterisiert durch eine Endotoxin-Toleranz mit wenig Immunantwort auf LPS-Stimulation, zeigte ein signifikant schlechteres Outcome (Heagy et al., 2003). Der High-Responder-Hypothese gab auch eine andere Versuchsreihe von Lombardi et al. recht, in der die Rezeptoren TLR4 und TLR7/8 mit LPS bzw. R848 stimuliert wurden und so dendritische Zellen zur Produktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen anregten. Es ließ sich eine signifikante Variabilität erkennen bezüglich der Hochregulation der Zytokine durch dendritische Zellen bei verschiedenen gesunden Probanden (Lombardi et al., 2009). Zu den entscheidenden Variablen, die die Messung von Zytokinen als Immunantwort beeinflussen, gehören der Zeitpunkt der Messung, die Stimulation mit Immunaktivatoren und die individuelle Veranlagung.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie deckten einen deutlichen Unterschied zwischen Zytokinleveln der SIRS- und Kontrollgruppe auf. Der Messzeitpunkt lag dabei vor dem Trauma. Der Einfluss des kardiopulmonalen Bypasses auf die Immunantwort spielte

also bei der hier erfolgten präoperativen Messung keine Rolle. Es wurden nicht nur insgesamt hohe Zytokinwerte gemessen, sondern signifikant höhere Level in der SIRS-Gruppe. Entscheidend war die Einteilung der Gruppen anhand des SOFA-Score, der weitaus spezifischer ist als die SIRS-Kriterien. Die Ergebnisse der Kontrollproben machten deutlich, dass sich ohne Stimulation mit Immunaktivatoren keine signifikante Veränderung in der SIRS-Gruppe ergab. Die Stimulation schien auch präoperativ notwendig, um überhaupt eine Immunantwort auszulösen. Kumpf et al. bestätigten diese Annahme mit einer Studie aus dem Jahre 2006. 62 Patienten, die sich bei Krebsleiden einem chirurgischen Eingriff unterzogen, zeigten keine Veränderungen in den Zytokinkonzentrationen ohne Stimulation. Bei Stimulation mit LPS stiegen die Konzentrationen von IL-6 und TNF- α an. Gemessen wurde präoperativ (Kumpf et al., 2006). Dass LPS als synthetischer TLR4-Ligand ein potenter Immunaktivator ist, haben schon viele Studien erwiesen. Typisch ist die Stimulation zwei verschiedener Signalwege, die zur Produktion von Zytokinen und Interferonen führt. Als wichtigste sind proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-1 β , TNF- α sowie IFN- α und IFN- γ und die Chemokine MIP-1 α und MIP-1 β zu nennen (Coch et al., 2013; Li et al., 2014). IFN- α stimuliert wiederum IP-10 (Neville et al., 1997). LPS zeigte sich auch in den hier gewonnenen Ergebnissen neben R848 als potentester Stimulus. Weitere signifikante Ergebnisse könnte die Kombination von einzelnen Stimulatoren erbringen. So hat sich zum Beispiel in vorausgegangenen Studien die Kombination von TLR4- und TLR7/8-Liganden als potenzierend auf die Immunantwort erwiesen (Fischetti et al., 2017).

Dass es posttraumatisch zu hohen Zytokinwerten kommen kann, ist durch viele Studien belegt (Hildebrand et al., 2005). Bei 96 Patienten, die sich einer Lungenoperation unterzogen, wurden bei Naht und 24 Stunden postoperativ Zytokine gemessen. Patienten mit postoperativen Komplikationen hatte signifikant höhere Werte für IL-6, IL-8 und IL-10 (Kaufmann et al., 2018). Signifikant höhere Level für die SIRS-Gruppe nach kardiochirurgischer Operation mit extrakorporaler Zirkulation ergab eine Studie aus dem Jahr 2001. Gemessen wurde postoperativ (Sablitzki et al., 2001). In der hier durchgeführten Versuchsreihe lag der gewählte Messzeitpunkt präoperativ, um unabhängig vom Trauma Zytokinmuster zu erfassen. Es ist wissenschaftlich erwiesen, dass Patienten mit einem SIRS nach Operation eine erhöhte Immunantwort zeigen. Gleichzeitig belegen Studien, dass

ein Teil der gesunden Patienten nach Stimulation erhöhte Zytokinlevel aufweisen (Li et al., 2016b).

Die in der hier vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse beweisen, dass die Patienten, die schon im gesunden Zustand mit einer erhöhten Immunantwort auf einen Stimulus reagieren, genau diejenigen sind, die nach Trauma ein SIRS entwickeln. Es ist also nicht nur davon auszugehen, dass die Muster von Zytokinausschüttungen als Antwort auf Stimulation hoch individuell und variabel sind (Li et al., 2016b; Mueller et al., 2012), sondern dass es Menschen gibt, die durch diese individuelle Variabilität der Zytokinantwort eine Prädisposition haben, inflammatorische Krankheiten wie ein SIRS zu entwickeln. Der SOFA-Score, die längere Liegedauer auf der Intensivstation, die erhöhten Laktat-Werte, die hohen Leukozytenlevel und die positive Flüssigkeitsbilanz bildeten dabei die klinischen Phänotypen zu der präoperativen Immunantwort ab. Es ist davon auszugehen, dass eine größere Stichprobe noch weitere signifikante Veränderungen aufweisen würde.

4.2.3 IL-6

IL-6 gehört zu den wesentlichen proinflammatorischen Zytokinen im posttraumatischen Verlauf (Hildebrand et al., 2005). Stoppelkamp et al. evaluierten in ihrer Studie im Jahr 2006 IL-6 als nicht geeigneten prädiktiven Wert für ein SIRS, da zwar nach kardiovaskulärer Operation erhöhte IL-6-Level gemessen werden konnten, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen SIRS- und Kontrollgruppe. (Stoppelkamp et al., 2015). Hierbei erfolgte allerdings keine Stimulation. In unserer Studie imponierten signifikante Unterschiede für IL-6 zwischen SIRS- und Kontrollgruppe bei Stimulation mit R848 und LPS, sodass anzunehmen ist, dass eine vorausgegangene Stimulation in der Studie von Stoppelkamp et. al auch postoperativ einen Unterschied zwischen den Gruppen demaskiert hätte. 2008 konnte bei 80 Patienten nach Femurfraktur erhöhte IL-6-Level beobachtet werden. Die erhöhten IL-6-Level der Patienten mit Fraktur, bestimmt bei Aufnahme und an Tag 1 bis 7, korrelierten positiv mit der Diagnose eines SIRS. Außerdem korrelierten das Vorliegen eines SIRS und IL-6-Werte > 300 pg/mL mit erhöhtem Risiko für Komplikationen wie Pneumonie (Giannoudis et al., 2008). Steigende IL-6-Konzentrationen bei Patienten mit Sepsis/SIRS beschrieben auch Oda et al. 2005, dabei korrelierte der SOFA-Score signifikant mit IL-6-Leveln (Oda et al., 2005). In der Studie von Wutzler et al. konnte IL-6 als prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines SIRS gewertet werden

(Wutzler et al., 2009). Festzuhalten ist, dass sich eben genannte Studien auf die Phase nach dem Trauma bezogen, die Messungen wurden nach Operation oder nach Aufnahme auf der Intensivstation durchgeführt. Die in der hier vorliegenden Studie durchgeführten Blutabnahmen erfolgten vor dem Trauma, sodass die hier gemessenen IL-6-Werte die Immunantwort im Gesunden widerspiegeln.

Janský et al. beschrieben schon 2003, dass im Blut von gesunden Probanden bei Inkubation mit LPS eine verstärkte IL-6-Produktion zu verzeichnen war (Janský et al., 2003). Eine umfangreiche Studie mit zwei unabhängigen Kohorten von 200 und 500 Probanden ergab Ähnliches. In dieser Studie reagierte Blut von gesunden Probanden, stimuliert mit Bestandteilen von Bakterien, Pilzen, Viren und nicht mikrobiellen Stimuli, mit erhöhten Zytokinspiegeln verglichen mit unstimulierten Kontrollen. IL-6 zeigte dabei eine viel stärkere inter-individuelle Variation als jedes andere Zytokin. Bei keinem anderen Zytokin ergaben sich so große Unterschiede in den Messwerten zwischen den gesunden Probanden. Dies ließ einen großen Einfluss der (epi-)genetischen Variation auf die IL-6-Produktion vermuten (Li et al., 2016b).

Folgendes ist bis dato bekannt: IL-6 wird vermehrt während der Entwicklung eines SIRS produziert (Giannoudis et al., 2008; Oda et al., 2005; Wutzler et al., 2009), IL-6 wird auch im Gesunden vermehrt produziert bei Stimulation mit Immunaktivatoren wie LPS (Janský et al., 2003) und die IL-6-Produktion ist dabei individuell verschieden und variiert je nach Proband (Li et al., 2016b). Diese Erkenntnisse werden durch die hier erhobenen Ergebnisse erweitert. Aus ihnen resultiert, dass die gesunden Patienten, die präoperativ hohe IL-6-Konzentrationen aufwiesen, tatsächlich auch diejenigen waren, die nach dem Trauma ein SIRS entwickelten. Der präoperative IL-6-Wert kann somit als prädiktiv für die Entwicklung eines SIRS bewertet werden und könnte in Zukunft als Biomarker dienen.

4.2.4 TNF- α

Auch TNF- α wurde 2015 in der Studie von Stoppelkamp et al. als nicht prädiktiver Wert für die Entwicklung eines SIRS eingestuft, da sich kein Unterschied in den postoperativen Konzentrationen zwischen SIRS- und Kontrollgruppe ergeben hatte (Stoppelkamp et al., 2015). Auch für TNF- α wurde in der hier vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen aufgezeigt. Die hier erhobenen präoperativen TNF- α -Werte waren unter Stimulation mit LPS in der SIRS-Gruppe signifikant erhöht, dies bekräftigt in

Zusammenschau mit den oben genannten Daten bezüglich IL-6 die Vermutung, dass die Stimulation einen Unterschied zwischen beiden Gruppen aufdecken kann.

Dass als Antwort auf LPS von Monozyten große Mengen an TNF- α produziert werden, ist lange bekannt (van der Bruggen et al., 1999). Zu TNF- α -Messungen an gesunden Probanden vor kardiochirurgischer Operation ist jedoch wenig publiziert. Schon in den 1990er-Jahren wurde entdeckt, dass Polymorphismen in den TNF-Genen als genetische Marker für Patienten mit erhöhter TNF- α -Antwort und schlechter Prognose nach Trauma dienen können (Stüber et al., 1996). Genau wie die IL-6-Antwort ist auch die individuelle inflammatorische TNF- α -Antwort genetisch determiniert (Bittar et al., 2005; Majetschak et al., 1999). Was das im Detail bedeutet, untersuchte eine Studie aus dem Jahr 2003 mit 95 Patienten, die sich einer kardialen Operation unterzogen. Dort konnte für Patienten mit einer spezifischen Konstellation der TNF-Allele ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines SIRS nach kardialer Operation angenommen werden (Tomasdottir et al., 2003). Die Ergebnisse einer Studie an einem ähnlichen Patientenkollektiv aus dem Jahre 2006 bestätigten diese Annahme. Bestimmte TNF- α -Genotypen konnten mit erhöhten postoperativen TNF- α -Leveln längerer Liegedauer auf der Intensivstation und gesteigerter Mortalität assoziiert werden (Bittar et al., 2006). Es wurde vermutet, dass TNF- α Genotypen und postoperative TNF- α -Level als Marker fungieren und Hochrisikopatienten identifizieren können.

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie zeigen die inter-individuellen Unterschiede der TNF- α -Level zum präoperativen Zeitpunkt und bestätigen so die Annahme, dass die TNF- α -Antwort (epi-)genetisch determiniert ist. Dabei trafen die präoperativ gemessenen erhöhten TNF- α -Level genau auf die Patienten zu, die postoperativ ein SIRS entwickelten und Komplikationen durchliefen. Präoperative TNF- α -Level könnten also hilfreich dabei sein, Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines SIRS zu identifizieren.

4.2.5 IL-1 β

IL-1 β , ausgeschüttet unter inflammatorischen und autoimmunen Bedingungen, wird als prädiktiver Marker für posttraumatische Organdysfunktion kontrovers diskutiert. Frink et al. veröffentlichten 2009 eine Studie mit 143 Patienten mit Trauma, bei denen für 14 Tage IL-1 β -Level gemessen und die Kriterien für ein Multiorganversagen (MODS) bestimmt wurden. Das Resultat war, dass das posttraumatische Organversagen, definiert

an den MODS-Kriterien, nicht mit der Höhe der IL-1 β -Plasmalevel assoziiert war. IL-1 β wurde somit als nicht geeigneter Parameter gewertet, eine posttraumatische Organdysfunktion zu prognostizieren (Frink et al., 2009). Eine Studie aus dem Jahr 1993 mit 22 Patienten belegte dagegen, dass höhere IL-1 β -Konzentrationen assoziiert waren mit Organversagen und Mortalität (Roumen et al., 1993). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Guisasola et al, in der polytraumatisierte Patienten bei Aufnahme signifikante Veränderungen der IL-1 β -Werte verglichen mit der Kontrollgruppe aufwiesen (Guisasola et al., 2015).

Die hier erhobenen Ergebnisse zeigen höhere IL-1 β -Level in der SIRS-Gruppe mit signifikanten Unterschieden bei Stimulation mit LPS. Es ist also davon auszugehen, dass IL-1 β mit Organdysfunktion assoziiert ist. Die unterschiedlichen Ergebnisse der oben genannten Studien sind möglicherweise auf kleine Stichprobengrößen, unterschiedliche Bewertungssysteme der Organdysfunktion und die geringe Halbwertszeit von IL-1 β von sechs Minuten zurückzuführen (Lin et al., 2000).

Dass Patienten mit einem SIRS höhere IL-1 β -Konzentrationen aufwiesen, ließ sich in der Studie von Stoppelkamp et al. beobachten (Stoppelkamp et al., 2015). Der Messzeitpunkt belief sich dort allerdings auf das Ende der Operation, während er bei den hier vorliegenden Daten präoperativ lag. IL-1 β kann anhand der hier gewonnenen Ergebnisse als prädiktiver Marker für ein SIRS gewertet werden. Dass die IL-1 β -Ausschüttung getriggert wird durch PAMPs wie LPS via TLR4, wurde in vielen Studien bewiesen (Lopez-Castejon und Brough, 2011; Vanden Berghe et al., 2014; Xie et al., 2014). Die hier erhobenen Daten demonstrieren außerdem, dass Patienten, die postoperativ ein SIRS entwickelten, verglichen mit der Kontrollgruppe schon präoperativ erhöhte IL-1 β -Level unter LPS-Stimulation aufwiesen.

4.2.6 MIP-1 α , IFN- α , IP-10

Während einer akuten Inflammation werden Chemokine wie MIP-1 α durch Stimulation mit Endotoxinen, viralen Proteinen und proinflammatorischen Zytokinen vermehrt produziert (Bhavsar et al., 2015; O'Grady et al., 1999). 1998 stellten Stoiser et al. fest, dass Patienten mit einem SIRS erhöhte MIP-1 α -Level aufweisen, verglichen mit Patienten ohne ein SIRS (Stoiser et al., 1998). In der vorliegenden Studie waren die MIP-1 α -Level in der SIRS-Gruppe bei Stimulation mit CD3/CD28 präoperativ signifikant erhöht.

R848 induziert die IFN- α -Sekretion durch Makrophagen und Monozyten, dies entdeckten Ahonen et al. schon 1999 (Ahonen et al., 1999). Über TLR7 und TLR9, in großem Maße exprimiert auf plasmazytoiden dendritischen Zellen, stimuliert R848 als Ligand die IFN- α -Produktion (Wang et al., 2012). In den vorliegenden Daten fand sich ein Unterschied zwischen Kontroll- und SIRS-Gruppe für IFN- α -Konzentrationen bei Stimulation mit R848.

IP-10, stimuliert durch IFN I und II sowie LPS, ist bekannt als Biomarker für die Schwere verschiedener Erkrankungen (Dufour et al., 2002). Alliterationen in IP-10-Leveln sind assoziiert mit inflammatorischen Erkrankungen (Liu et al., 2011). So wurde 2017 in einer Studie deutlich, dass IP-10-Serumlevel mit akuten respiratorischen Infektionen korrelierten (Hayney et al., 2017). IP-10-Werte ließen sich in den hier erhobenen Daten als erhöht in der SIRS-Gruppe beobachten mit signifikanten Ergebnissen bei Stimulation mit R837, R848 und LPS.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MIP-1 α , IFN- α und IP-10 präoperativ signifikant erhöhte Konzentrationen in der SIRS-Gruppe aufwiesen und somit als prädiktiv für die postoperative Entwicklung eines SIRS bewertet werden konnten.

4.3 Biomarker und Immunphänotypisierung

Biomarker spielen eine große Rolle in der personalisierten Medizin. Sie helfen zwischen dem gesunden und dem kranken Zustand zu differenzieren (Bhavsar et al., 2015). Zytokine als Biomarker wurden schon in vielen Studien untersucht, dabei ergaben sich posttraumatisch unterschiedliche Muster von Zytokinleveln zwischen SIRS- und Kontrollgruppen (Volpin et al., 2014). Die Erklärung dafür lieferten weitere Studien, die eine inter-individuelle Variation und Sensibilität in der Zytokinantwort auf verschiedene Stimuli beschrieben (Lee et al., 2014; Mueller et al., 2012).

In den hier durchgeführten Messungen ließen sich unterschiedliche Zytokinmuster zwischen SIRS- und Kontrollgruppe zum präoperativen Zeitpunkt beobachten. Dabei variierte das Ausmaß dieser Unterschiede je nach Zytokin und Stimulus. Für IP-10 zeigten sich zum Beispiel signifikante Veränderungen bei Stimulation mit R837, R848 und LPS. Für MIP-1 α ergaben sich Veränderungen bei Stimulation mit CD3/CD28. Erklärungen da-

für erbrachten vorausgegangene Studien, die die Immunantwort als zytokin- und stimulluspezifisch beschreiben. Sie erläuterten, dass die komplexen Mechanismen, die die Variabilität der Zytokinantwort steuern, vom menschlichen Mikrobiom, von Umweltfaktoren und genetischer Veranlagung beeinflusst werden (Schirmer et al., 2016; Ter Horst et al., 2016). Da für die beiden hier untersuchten Gruppen ähnliche demografische und intraoperative Bedingungen sowie ein ähnliches Trauma gewählt wurden, ist anzunehmen, dass die vorliegenden unterschiedlichen Zytokinmuster auf individueller genetischer Veranlagung beruhen. Der Stimulus spielt dabei eine entscheidende Rolle. Li et al. stellten fest, dass Individuen High- oder Low-Responder bezüglich aller Zytokine sein können, die bei Stimulation mit einem spezifischen Pathogen produziert werden (Li et al., 2016a)

Obwohl Zytokine als Biomarker weitreichend untersucht sind, hat sich noch kein prädiktiver Biomarker für ein SIRS im klinischen Alltag etabliert (Novotny, 2010). Eine Schwierigkeit ist, dass sich immunologische Biomarker sehr stark zwischen Individuen unterscheiden, wodurch sich ihre Werte kaum anhand von Referenzwerten interpretieren lassen. Aussagekräftiger ist immer noch der Vergleich von Testwerten des Patienten mit vorherigen Ergebnissen (Aziz et al., 2019). Cut-off-Werte festzulegen, die als Marker spezifisch die Veranlagung eines SIRS vorhersagen, ist aufgrund der hohen Individualität bis jetzt nicht erfolgreich und auch in dieser Studie nicht gelungen. Mögliche Fehlerquellen dieser Versuchsreihe waren außerdem das kleine Patientenkollektiv, die Detektionsgrenzen der Messmethoden sowie die Kinetik der verschiedenen Zytokine und Stimulatoren. Dass sich Werte für bestimmte Marker bei Gesunden und Kranken oft überlappen, stellte eine weitere Schwierigkeit dar. Es ist bis dato nicht möglich, Zytokin-Level als „normal“ einzuordnen, wenn man Steady States betrachtet (Calfee und Pugin, 2012). Die Therapie sollte sich in Zukunft also weniger auf generalisierte Grenzwerte konzentrieren als vielmehr auf das Individuum.

Prognostic und Predictive Enrichment könnten dabei als Strategien eine fundamentale Rolle spielen, die Therapie zu spezifizieren. Prognostic Enrichment ist definiert als Selektion einer Untergruppe, die ein höheres Risiko aufweist, mit einer bestimmten Krankheit assoziierte Komplikationen zu durchlaufen. Predictive Enrichment bezieht sich auf eine Untergruppe, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf eine Therapie reagiert, begründet durch bestimmte biologische Mechanismen (Stanski und Wong, 2020; Wong et al.,

2016). Die Kombination von beidem führt zur Klassifizierung von Hochrisikopatienten für bestimmte Krankheiten, die eher von einer Therapie profitieren. Das Resultat dieser Studie bildet einen Bestandteil der Immunphänotypisierung von Patienten mit postoperativem SIRS ab und könnte dazu beitragen, den Phänotyp anhand des präoperativen Immunstatus zu klassifizieren und Therapien an den individuellen Phänotyp anzupassen (Vincent, 2017).

5. Zusammenfassung

Das SIRS stellt eine generalisierte inflammatorische Immunantwort auf einen äußeren Reiz wie DAMPs oder PAMPs dar. Einen solchen Reiz repräsentiert die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation, sodass die Entwicklung eines SIRS eine häufige Komplikation nach kardiochirurgischer Operation ist. Die Entwicklung eines SIRS, welches zu Organdysfunktion und Tod führen kann, ist dabei nicht nur von dem Ausmaß des Gewebeschadens und der Schwere des Traumas, sondern auch von Umweltfaktoren und genetischen Voraussetzungen abhängig. Trotz scheinbar gleicher Bedingungen durch standardisierte Operationsprotokolle entwickeln einige Patienten ein SIRS und andere nicht. In dieser Studie wurden Patienten gesucht, die postoperativ ein nicht-infektiöses SIRS entwickeln, um die präoperative Aufstellung der Zytokine mit den post-operativen klinischen Phänotypen zu vergleichen. Definiert wurde das Vorliegen eines SIRS anhand des Delta SOFA-Score ≥ 3 Punkte am ersten Tag postoperativ. 15 SIRS-Patienten wurden 15 Kontrollpatienten gegenübergestellt. Auf die Blutabnahme und Stimulation folgte die Zytokinmessung. Stimuliert wurde das Blut mit den Immunaktivatoren R837, R848, LPS und CD3/CD28. Beide Gruppen wiesen ein ähnliches Trauma sowie ähnliche biometrische Merkmale und intraoperative Bedingungen auf. Dadurch wurden annähernd gleiche Voraussetzungen geschaffen, um die immunologische Antwort eines nicht-infektiösen SIRS zu untersuchen. Verglichen wurden außerdem Verlaufparameter und Blutwerte vom präoperativen Zeitpunkt bis zum siebten Tag postoperativ. Signifikant höhere Werte für Laktat und Flüssigkeitsbilanz an Tag 1 postoperativ und eine signifikant längere Liegedauer auf Intensivstation für die SIRS-Gruppe bestätigten die pathophysiologischen Vorgänge und verifizierten die Gruppeneinteilung. Die präoperativen Zytokinlevel für IL-6, IL-7, IL-1 β , TNF- α , MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10 und IFN- α ergaben nach Stimulation signifikant erhöhte Werte in der SIRS-Gruppe. In den Kontrollproben ohne Stimulus ließ sich für keine einzige Zytokinkonzentration ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen finden. Die Stimulation trägt also maßgeblich dazu bei, den Unterschied zwischen SIRS und Nicht-SIRS zu demaskieren. Patienten, die postoperativ ein SIRS entwickelten, unterschieden sich schon vor dem SIRS auslösenden Trauma in der Expression von Zytokinen und somit in ihrer individuellen Immunantwort. Die präoperativen Unterschiede

der hier erhobenen Zytokinmuster können einen Bestandteil der individuellen Immunphänotypisierung bilden und als potenzielle Biomarker die Diskriminierung von Hochrisikopatienten bereits vor der Operation ermöglichen. Insgesamt konnte diese Studie durch signifikante Veränderungen der präoperativen Zytokinwerten nach Stimulation der Patienten, die postoperativ ein SIRS durchliefen, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SIRS, neue Erkenntnisse über die SIRS-Empfindlichkeit liefern. Diese und weitere Studien könnten einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, personalisierte Therapien zu spezifizieren. Personalisierte Therapie wird in Zukunft unter paralleler Anwendung von Prognostic und Predictive Enrichment für die Behandlung eines SIRS von großer Bedeutung sein. Die Variationen der individuellen Zytokinmuster von Patienten, die für die Entwicklung eines SIRS anfällig sind, sollten in weiteren Studien im Detail untersucht werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Modell der post-traumatischen inflammatorischen Immunantwort.	13
Abb. 2: Studiendesign: Zeitplan der Probengewinnung und Datenerhebung.	22
Abb. 3: Veränderung der Leukozytenzahl im Verlauf basierend auf den erhobenen Daten	35
Abb. 4: Veränderung der maximalen Laktatwerte im Verlauf basierend auf den erhobenen Daten	36
Abb. 5: Veränderung des SOFA-Score im Verlauf basierend auf den erhobenen Daten	37
Abb. 6: Unterschied der Flüssigkeitsbilanz zwischen SIRS- und Kontrollgruppe	38
Abb. 7: Präoperative Zytokinkonzentrationen von IL-1 β in SIRS- und Kontrollgruppe ..	43
Abb. 8: Präoperative Zytokinkonzentrationen von IL-6 in SIRS- und Kontrollgruppe	44
Abb. 9: Präoperative Zytokinkonzentrationen von TNF- α in SIRS- und Kontrollgruppe	45

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: SIRS-Kriterien, angelehnt an (Bone et al., 1992).....	11
Tab. 2: Der SOFA-Score, angelehnt an Vincent et al., 1996	23
Tab. 3: Vergleich der biometrischen Merkmale und präoperativen Parameter von SIRS- und Kontrollgruppe	30
Tab. 4: Vergleich der intraoperativen Parameter von SIRS- und Kontrollgruppe.....	31
Tab. 5: Laborwerte und Flüssigkeitsbilanz von SIRS- und Kontrollgruppe im Verlauf ...	33
Tab. 6: SOFA-Score, Liegedauer und Mortalität von SIRS- und Kontrollgruppe	34
Tab. 7: Gegenüberstellung der präoperativen Zytokinkonzentrationen in pg/mL von SIRS- und Kontrollgruppe	40

8. Literaturverzeichnis

Ahonen CL, Gibson SJ, Smith RM, Pederson LK, Lindh JM, Tomai MA, Vasilakos JP. Dendritic Cell Maturation and Subsequent Enhanced T-Cell Stimulation Induced with the Novel Synthetic Immune Response Modifier R-848. *Cellular immunology* 1999; 197: 62–72. DOI: 10.1006/cimm.1999.1555

Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature immunology* 2001; 2: 675–680. DOI: 10.1038/90609

Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783–801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015

Anders H-J. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 27: 2564–2575. DOI: 10.1681/ASN.2016020177

Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clinic proceedings* 2013; 88: 1127–1140. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012

Aziz N, Detels R, Quint JJ, Gjertson D, Ryner T, Butch AW. Biological variation of immunological blood biomarkers in healthy individuals and quality goals for biomarker tests. *BMC immunology* 2019; 20: 33. DOI: 10.1186/s12865-019-0313-0

Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2008; 12: 169. DOI: 10.1186/cc6948

Barton GM, Kagan JC, Medzhitov R. Intracellular localization of Toll-like receptor 9 prevents recognition of self DNA but facilitates access to viral DNA. *Nature immunology* 2006; 7: 49–56. DOI: 10.1038/ni1280

Bashour KT, Gondarenko A, Chen H, Shen K, Liu X, Huse M, Hone JC, Kam LC. CD28 and CD3 have complementary roles in T-cell traction forces. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111: 2241–2246. DOI: 10.1073/pnas.1315606111

Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2018; 66: 608–621. DOI: 10.1055/s-0038-1676131

Berghöfer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females. *Journal of immunology* 2006; 177: 2088–2096. DOI: 10.4049/jimmunol.177.4.2088

Bhavsar I, Miller CS, Al-Sabbagh M. Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha (MIP-1 alpha)/CCL3: As a Biomarker. *General Methods in Biomarker Research and their Applications* 2015; 1: 223–249. DOI: 10.1007/978-94-007-7696-8_27

Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of leukocyte biology* 2007; 81: 1–5. DOI: 10.1189/jlb.0306164

Binkowska AM, Michalak G, Słotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Central-European journal of immunology* 2015; 40: 206–216. DOI: 10.5114/ceji.2015.52835

Bittar MN, Carey JA, Barnard J, Fildes JE, Pravica V, Yonan N, Hutchinson IV. Interleukin 6 G-174C polymorphism influences outcome following coronary revascularization surgery. *The heart surgery forum* 2005; 8: E140-145. DOI: 10.1532/HSF98.20041120

Bittar MN, Carey JA, Barnard JB, Pravica V, Deiraniya AK, Yonan N, Hutchinson IV. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 81: 132–137. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.037

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644

Börgermann J, Flohé S, Scheubel RJ, Kuss O, Simm A, Schade FU, Friedrich I. Regulation of cytokine synthesis in cardiac surgery: Role of extracorporeal circuit and humoral

mediators in vivo and in vitro. *Inflammation research* 2007; 56: 126–132. DOI: 10.1007/s00011-006-6152-5

Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of pathology* 2008; 214: 149–160. DOI: 10.1002/path.2287

Calfee CS, Pugin J. The search for diagnostic markers in sepsis: many miles yet to go. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 186: 2–4. DOI: 10.1164/rccm.201205-0854ED

Castellheim A, Brekke O-L, Espevik T, Harboe M, Mollnes TE. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scandinavian journal of immunology* 2009a; 69: 479–491. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x

Castellheim A, Brekke O-L, Espevik T, Harboe M, Mollnes TE. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scandinavian journal of immunology* 2009b; 69: 479–491. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x

Chertoff J, Chisum M, Garcia B, Lascano J. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *Journal of intensive care* 2015; 3: 39. DOI: 10.1186/s40560-015-0105-4

Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia morphologica* 2018; 77: 171–178. DOI: 10.5603/FM.a2017.0101

Churpek MM, Zdravec FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015; 192: 958–964. DOI: 10.1164/rccm.201502-0275OC

Coch C, Lück C, Schwickart A, Putschli B, Renn M, Höller T, Barchet W, Hartmann G, Schlee M. A human in vitro whole blood assay to predict the systemic cytokine response to therapeutic oligonucleotides including siRNA. *PloS one* 2013; 8: e71057. DOI: 10.1371/journal.pone.0071057

Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scandinavian journal of*

trauma, resuscitation and emergency medicine 2009; 17: 67. DOI: 10.1186/1757-7241-17-67

Di Mauro FM, Schoeffler GL. Point of Care Measurement of Lactate. Topics in companion animal medicine 2016; 31: 35–43. DOI: 10.1053/j.tcam.2016.05.004

Dieleman JM, Peelen LM, Coulson TG, Tran L, Reid CM, Smith JA, Myles PS, Pilcher D. Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. British journal of anaesthesia 2017; 119: 637–644. DOI: 10.1093/bja/aex239

Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. The Journal of experimental medicine 2005; 201: 1355–1359. DOI: 10.1084/jem.20050640

Doerr F, Badreldin AM, Heldwein MB, Bossert T, Richter M, Lehmann T, Bayer O, Hekmat K. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. Journal of cardiothoracic surgery 2011; 6: 21. DOI: 10.1186/1749-8090-6-21

Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD. IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. Journal of immunology 2002; 168: 3195–3204. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3195

Engel JM, Junger A, Zimmer M, Hartmann B, Benson M, Röhrig R, Banzhaf A, Hempelmann G. Korrelation eines automatisch generierten SOFA-Scores und seiner abgeleiteten Größen mit der Liegedauer auf einer operativen Intensivstation. Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS 2003; 38: 397–402. DOI: 10.1055/s-2003-39358

Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochweg B, Seely AJE, Perry JJ. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of internal medicine 2018; 168: 266–275. DOI: 10.7326/M17-2820

Fischetti L, Zhong Z, Pinder CL, Tregoning JS, Shattock RJ. The synergistic effects of combining TLR ligand based adjuvants on the cytokine response are dependent upon p38/JNK signalling. Cytokine 2017; 99: 287–296. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.08.009

Frink M, van Griensven M, Kobbe P, Brin T, Zeckey C, Vaske B, Krettek C, Hildebrand F. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2009; 17: 49. DOI: 10.1186/1757-7241-17-49

Fulop T, Le Page A, Garneau H, Azimi N, Baehl S, Dupuis G, Pawelec G, Larbi A. Aging, immunosenescence and membrane rafts: the lipid connection. *Longevity & healthspan* 2012; 1: 6. DOI: 10.1186/2046-2395-1-6

Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, Moldawer LL, Moore FA. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012; 72: 1491–1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000

Gentile LF, Moldawer LL. DAMPs, PAMPs, and the origins of SIRS in bacterial sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)* 2013; 39: 113–114. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318277109c

Ghnewa YG, Fish M, Jennings A, Carter MJ, Shankar-Hari M. Auf Wiedersehen SIRS? Angeborene, trainierte und adaptive Immunität und Pathogenese von Organfunktionsstörungen. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2020; 115: 10–14. DOI: 10.1007/s00063-020-00683-2

Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, van Griensven M, Krettek C, Pape H-C. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? *The Journal of trauma* 2008; 65: 646–652. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181820d48

Golovkin AS, Matveeva VG, Grigoriev EV, Shukevich DL, Bayrakova YV, Barbarash LS. sTREM-1 as a Prognostic Marker of Postoperative Complications in Cardiac Surgery. *ISRN inflammation* 2012; 2012: 382862. DOI: 10.5402/2012/382862

Guisasola MC, Ortiz A, Chana F, Alonso B, Vaquero J. Early inflammatory response in polytraumatized patients: Cytokines and heat shock proteins. A pilot study. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2015; 101: 607–611. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.03.014

Harris HE, Raucci A. Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO reports* 2006; 7: 774–778. DOI: 10.1038/sj.embor.7400759

Hayney MS, Henriquez KM, Barnet JH, Ewers T, Champion HM, Flannery S, Barrett B. Serum IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) as a biomarker for severity of acute respiratory infection in healthy adults. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2017; 90: 32–37. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.03.003

Heagy W, Nieman K, Hansen C, Cohen M, Danielson D, West MA. Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. *Surgical infections* 2003; 4: 171–180. DOI: 10.1089/109629603766956960

Hehlgans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 2005; 115: 1–20. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02143.x

Heilmann RM, Allenspach K. Pattern-recognition receptors: signaling pathways and dysregulation in canine chronic enteropathies-brief review. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* 2017; 29: 781–787. DOI: 10.1177/1040638717728545

Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nature immunology* 2002; 3: 196–200. DOI: 10.1038/ni758

Hildebrand F, Pape H-C, Krettek C. Die Bedeutung der Zytokine in der posttraumatischen Entzündungsreaktion. *Der Unfallchirurg* 2005; 108: 793-4, 796-803. DOI: 10.1007/s00113-005-1005-1

Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S-i, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010; 49: 1215–1228. DOI: 10.1093/rheumatology/keq031

Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, Takeda K, Akira S. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *Journal of immunology* 1999; 162: 3749–3752

Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia* 2010; 2: 161–175

Jain A, Palta S, Saroa R, Palta A, Sama S, Gombar S. Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient's outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2016; 32: 364–368. DOI: 10.4103/0970-9185.168165

Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annual review of immunology* 2002; 20: 197–216. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359

Janský L, Reymanová P, Kopecký J. Dynamics of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by LPS or infected by *Borrelia*. *Physiological research* 2003; 52: 593–598

Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *Journal of immunology* 2005; 175: 3463–3468. DOI: 10.4049/jimmunol.175.6.3463

Jones SA, Rose-John S. The role of soluble receptors in cytokine biology: the agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2002; 1592: 251–263. DOI: 10.1016/S0167-4889(02)00319-1

Jurk M, Heil F, Vollmer J, Schetter C, Krieg AM, Wagner H, Lipford G, Bauer S. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nature immunology* 2002; 3: 499. DOI: 10.1038/ni0602-499

Kabat GC, Kim MY, Manson JE, Lessin L, Lin J, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. White Blood Cell Count and Total and Cause-Specific Mortality in the Women's Health Initiative. *American journal of epidemiology* 2017; 186: 63–72. DOI: 10.1093/aje/kww226

Kagan JC, Su T, Horng T, Chow A, Akira S, Medzhitov R. TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon-beta. *Nature immunology* 2008; 9: 361–368. DOI: 10.1038/ni1569

Kaufmann KB, Heinrich S, Staehle HF, Bogatyreva L, Buerkle H, Goebel U. Perioperative cytokine profile during lung surgery predicts patients at risk for postoperative complications-A prospective, clinical study. *PloS one* 2018; 13: e0199807. DOI: 10.1371/journal.pone.0199807

Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 1629–1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236

Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36: 691–709. DOI: 10.1016/j.injury.2004.12.037

Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock (Augusta, Ga.)* 2015; 43: 68–73. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000268

Kim Y-M, Brinkmann MM, Paquet M-E, Ploegh HL. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature* 2008; 452: 234–238. DOI: 10.1038/nature06726

Kovach CP, Fletcher GS, Rudd KE, Grant RM, Carlbom DJ. Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital. *PloS one* 2019; 14: e0222563. DOI: 10.1371/journal.pone.0222563

Kraft F, Schmidt C, van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 2015; 29: 113–123. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.03.001

Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *International reviews of immunology* 2011; 30: 16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976

Kumpf O, Hamann L, Schlag PM, Schumann RR. Pre- and postoperative cytokine release after in vitro whole blood lipopolysaccharide stimulation and frequent toll-like receptor 4 polymorphisms. *Shock (Augusta, Ga.)* 2006; 25: 123–128. DOI: 10.1097/01.shk.0000190823.44030.e6

Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical care (London, England)* 2019; 23: 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7

Lazăr A, Georgescu AM, Vitin A, Azamfirei L. Precision Medicine and its Role in the Treatment of Sepsis: A Personalised View. *The Journal of Critical Care Medicine* 2019; 5: 90–96. DOI: 10.2478/jccm-2019-0017

Lee K-M, Seong S-Y. Partial role of TLR4 as a receptor responding to damage-associated molecular pattern. *Immunology letters* 2009; 125: 31–39. DOI: 10.1016/j.imlet.2009.05.006

Lee MN, Ye C, Villani A-C, Raj T, Li W, Eisenhaure TM, Imboywa SH, Chipendo PI, Ran FA, Slowikowski K, Ward LD, Raddassi K, McCabe C, Lee MH, Frohlich IY, Hafler DA, Kellis M, Raychaudhuri S, Zhang F, Stranger BE, Benoist CO, Jager PL de, Regev A, Hacohen N. Common genetic variants modulate pathogen-sensing responses in human dendritic cells. *Science (New York, N.Y.)* 2014; 343: 1246980. DOI: 10.1126/science.1246980

Leick M, Azcutia V, Newton G, Luscinskas FW. Leukocyte recruitment in inflammation: basic concepts and new mechanistic insights based on new models and microscopic imaging technologies. *Cell and tissue research* 2014; 355: 647–656. DOI: 10.1007/s00441-014-1809-9

Li L. Effects of Fluid Resuscitation on Organ Failure and Mortality in Patients with Acute Pancreatitis and Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 2019; 22: 17021–17029. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.22.003825

Li W, Yang S, Kim SO, Reid G, Challis JRG, Bocking AD. Lipopolysaccharide-Induced Profiles of Cytokine, Chemokine, and Growth Factors Produced by Human Decidual Cells Are Altered by *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 Supernatant. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 2014; 21: 939–947. DOI: 10.1177/1933719113519171

Li Y, Oosting M, Deelen P, Ricaño-Ponce I, Smeekens S, Jaeger M, Matzaraki V, Swertz MA, Xavier RJ, Franke L, Wijmenga C, Joosten LAB, Kumar V, Netea MG. Inter-individual

variability and genetic influences on cytokine responses to bacteria and fungi. *Nature medicine* 2016a; 22: 952–960. DOI: 10.1038/nm.4139

Li Y, Oosting M, Smeekens SP, Jaeger M, Aguirre-Gamboa R, Le KTT, Deelen P, Ricaño-Ponce I, Schoffelen T, Jansen AFM, Swertz MA, Withoff S, van de Vosse E, van Deuren M, van de Veerdonk F, Zhernakova A, van der Meer JWM, Xavier RJ, Franke L, Joosten LAB, Wijmenga C, Kumar V, Netea MG. A Functional Genomics Approach to Understand Variation in Cytokine Production in Humans. *Cell* 2016b; 167: 1099-1110.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.017

Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117–126. DOI: 10.1067/msy.2000.101584

Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, Stiles JK. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2011; 22: 121–130. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.06.001

Lombardi V, van Overtvelt L, Horiot S, Moingeon P. Human dendritic cells stimulated via TLR7 and/or TLR8 induce the sequential production of Il-10, IFN-gamma, and IL-17A by naive CD4+ T cells. *The Journal of Immunology* 2009; 182: 3372–3379. DOI: 10.4049/jimmunol.0801969

Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2011; 22: 189–195. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001

Majetschak M, Flohé S, Obertacke U, Schröder J, Staubach K, Nast-Kolb D, Schade FU, Stüber F. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Annals of surgery* 1999; 230: 207–214. DOI: 10.1097/00000658-199908000-00011

Mak MHW, Low JK, Junnarkar SP, Huey TCW, Shelat VG. A prospective validation of Sepsis-3 guidelines in acute hepatobiliary sepsis: qSOFA lacks sensitivity and SIRS criteria lacks specificity (Cohort Study). *International journal of surgery (London, England)* 2019; 72: 71–77. DOI: 10.1016/j.ijssu.2019.10.022

Martkamchan S, Onlamoon N, Wang S, Pattanapanyasat K, Ammaranond P. The Effects of Anti-CD3/CD28 Coated Beads and IL-2 on Expanded T Cell for Immunotherapy. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University* 2016; 25: 821–828. DOI: 10.17219/acem/35771

- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annual review of immunology* 1994; 12: 991–1045. DOI: 10.1146/annurev.iy.12.040194.005015
- Maurer M, Stebut E von. Macrophage inflammatory protein-1. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2004; 36: 1882–1886. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.10.019
- Mazzucchelli R, Durum SK. Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. *Nature reviews. Immunology* 2007; 7: 144–154. DOI: 10.1038/nri2023
- Menten P, Wuyts A, van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002; 13: 455–481. DOI: 10.1016/S1359-6101(02)00045-X
- Milić M, Goranović T, Holjevac JK. Correlation of APACHE II and SOFA scores with length of stay in various surgical intensive care units. *Collegium antropologicum* 2009; 33: 831–835
- Miller AC, Rashid RM, Elamin EM. The "T" in trauma: the helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients. *The Journal of trauma* 2007; 63: 1407–1417. DOI: 10.1097/TA.0b013e31815b839e
- Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, Prince JM, Levy RM, Billiar TR. Emerging paradigm: toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock (Augusta, Ga.)* 2006; 26: 430–437. DOI: 10.1097/01.shk.0000228797.41044.08
- Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive care medicine* 1999; 25: 686–696. DOI: 10.1007/s001340050931
- Mueller SC, März R, Schmolz M, Drewelow B. Intraindividual long term stability and response corridors of cytokines in healthy volunteers detected by a standardized whole-blood culture system for bed-side application. *BMC Medical Research Methodology* 2012; 12: 112. DOI: 10.1186/1471-2288-12-112

Neville LF, Mathiak G, Bagasra O. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): A novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 1997; 8: 207–219. DOI: 10.1016/S1359-6101(97)00015-4

Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine* 2004; 32: 1637–1642. DOI: 10.1097/01.ccm.0000132904.35713.a7

Nguyen V, Mendelsohn A, Larrick JW. Interleukin-7 and Immunosenescence. *Journal of immunology research* 2017; 2017: 4807853. DOI: 10.1155/2017/4807853

Novotny AR. Biomarkers in SIRS and sepsis: Quo vadis? *Journal of emergencies, trauma, and shock* 2010; 3: 36–38. DOI: 10.4103/0974-2700.58665

Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K-i, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005; 29: 169–175. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.10.010

O'Grady NP, Tropea M, Preas HL, Reda D, Vandivier RW, Banks SM, Suffredini AF. Detection of macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta during experimental endotoxemia and human sepsis. *The Journal of infectious diseases* 1999; 179: 136–141. DOI: 10.1086/314559

Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *Journal of immunology* 2006; 177: 1967–1974. DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1967

Paparella D. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2002; 21: 232–244. DOI: 10.1016/S1010-7940(01)01099-5

Pätilä T, Kukkonen S, Vento A, Pettilä V, Suojaranta-Ylinen R. Relation of the Sequential Organ Failure Assessment score to morbidity and mortality after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 82: 2072–2078. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.06.025

- Rahman MM, McFadden G. Modulation of tumor necrosis factor by microbial pathogens. *PLoS pathogens* 2006; 2: e4. DOI: 10.1371/journal.ppat.0020004
- Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, Pilcher DV. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317: 290–300. DOI: 10.1001/jama.2016.20328
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117. DOI: 10.1001/jama.1995.03520260039030
- Ren M, Guo Q, Guo L, Lenz M, Qian F, Koenen RR, Xu H, Schilling AB, Weber C, Ye RD, Dinner AR, Tang W-J. Polymerization of MIP-1 chemokine (CCL3 and CCL4) and clearance of MIP-1 by insulin-degrading enzyme. *The EMBO journal* 2010; 29: 3952–3966. DOI: 10.1038/emboj.2010.256
- Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2018; 10: a028415. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415
- Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, Nieuwenhuijzen GA, Sauerwein RW, van der Meer JW, Goris RJ. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Annals of surgery* 1993; 218: 769–776. DOI: 10.1097/00000658-199312000-00011
- Rowe DC, McGettrick AF, Latz E, Monks BG, Gay NJ, Yamamoto M, Akira S, O'Neill LA, Fitzgerald KA, Golenbock DT. The myristoylation of TRIF-related adaptor molecule is essential for Toll-like receptor 4 signal transduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103: 6299–6304. DOI: 10.1073/pnas.0510041103
- Sablotzki A, Mann V, Simm A, Czeslick E. Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes bei eskalierendem SIRS nach herzchirurgischen Operationen*. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2001; 36: 552–559. DOI: 10.1055/s-2001-17262

Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et biophysica acta* 2011; 1813: 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, Ter Horst R, Jansen T, Jacobs L, Bonder MJ, Kurilshikov A, Fu J, Joosten LAB, Zhernakova A, Huttenhower C, Wijmenga C, Netea MG, Xavier RJ. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell* 2016; 167: 1125-1136.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annual review of immunology* 2009; 27: 591–619. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132706

Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, Margari V, Guida P, Visicchio G, Kounakis G, Favale A, Dambruoso P, Mastrototaro G, Lorusso R, Paparella D. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2019; 33: 1682–1690. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.043

Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nature reviews. Nephrology* 2020; 16: 20–31. DOI: 10.1038/s41581-019-0199-3

Stoiser B, Knapp S, Thalhammer F, Locker GJ, Kofler J, Hollenstein U, Staudinger T, Wilfing A, Frass M, Burgmann H. Time course of immunological markers in patients with the systemic inflammatory response syndrome: evaluation of sCD14, sVCAM-1, sELAM-1, MIP-1 alpha and TGF-beta 2. *European journal of clinical investigation* 1998; 28: 672–678. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1998.00326.x

Stoppelkamp S, Veseli K, Stang K, Schlensak C, Wendel HP, Walker T. Identification of Predictive Early Biomarkers for Sterile-SIRS after Cardiovascular Surgery. *PloS one* 2015; 10: e0135527. DOI: 10.1371/journal.pone.0135527

Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Critical care medicine* 1996; 24: 381–384. DOI: 10.1097/00003246-199603000-00004

Sutherland A, Thomas M, Brandon RA, Brandon RB, Lipman J, Tang B, McLean A, Pascoe R, Price G, Nguyen T, Stone G, Venter D. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis. *Critical care (London, England)* 2011; 15: R149. DOI: 10.1186/cc10274

Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2014; 6: a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295

Taylor JL, Grossberg SE. The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. *Seminars in oncology* 1998; 25: 23–29

Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, Oosting M, Swertz MA, Li Y, Kumar V, Diavatopoulos DA, Jansen AFM, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, van Herwaarden AE, Janssen M, van der Molen RG, Joosten I, Sweep FCGJ, Smit JW, Netea-Maier RT, Koenders MMJF, Xavier RJ, van der Meer JWM, Dinarello CA, Pavelka N, Wijmenga C, Notebaart RA, Joosten LAB, Netea MG. Host and Environmental Factors Influencing Individual Human Cytokine Responses. *Cell* 2016; 167: 1111-1124.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.018

Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, Wagner TL, Tomai MA. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *Journal of leukocyte biology* 1995; 58: 365–372. DOI: 10.1002/jlb.58.3.365

Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten S-E. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 2003; 97: 944-949. DOI: 10.1213/01.ane.0000078574.76915.11

Torvinen M, Campwala H, Kilty I. The role of IFN-gamma in regulation of IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10) expression in lung epithelial cell and peripheral blood mononuclear cell co-cultures. *Respiratory research* 2007; 8: 80. DOI: 10.1186/1465-9921-8-80

Trickett A, Kwan YL. T cell stimulation and expansion using anti-CD3/CD28 beads. *Journal of Immunological Methods* 2003; 275: 251–255. DOI: 10.1016/S0022-1759(03)00010-3

Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of emergency medicine* 2007; 49: 88-98.e1-2. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.08.021

Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nature reviews. Molecular cell biology* 2003; 4: 95–104. DOI: 10.1038/nrm1019

Turner JS, Morgan CJ, Thakrar B, Pepper JR. Difficulties in predicting outcome in cardiac surgery patients. *Critical care medicine* 1995; 23: 1843–1850. DOI: 10.1097/00003246-199511000-00010

van der Bruggen T, Nijenhuis S, van Raaij E, Verhoef J, van Asbeck BS. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production by human monocytes involves the raf-1/MEK1-MEK2/ERK1-ERK2 pathway. *Infection and Immunity* 1999; 67: 3824–3829. DOI: 10.1128/IAI.67.8.3824-3829.1999

van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature reviews. Immunology* 2017; 17: 407–420. DOI: 10.1038/nri.2017.36

Vanden Berghe T, Demon D, Bogaert P, Vandendriessche B, Goethals A, Depuydt B, Vuylsteke M, Roelandt R, van Wonterghem E, Vandenbroecke J, Choi SM, Meyer E, Krautwald S, Declercq W, Takahashi N, Cauwels A, Vandenabeele P. Simultaneous targeting of IL-1 and IL-18 is required for protection against inflammatory and septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014; 189: 282–291. DOI: 10.1164/rccm.201308-1535OC

Vincent J-L. The coming era of precision medicine for intensive care. *Critical Care* 2017; 21: 314. DOI: 10.1186/s13054-017-1910-z

Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care medicine* 1996; 22: 707–710. DOI: 10.1007/BF01709751

Volpin G, Cohen M, Assaf M, Meir T, Katz R, Pollack S. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF β) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients. *International orthopaedics* 2014; 38: 1303–1309. DOI: 10.1007/s00264-013-2261-2

Wang JP, Zhang L, Madera RF, Woda M, Libraty DH. Plasmacytoid dendritic cell interferon- α production to R-848 stimulation is decreased in male infants. *BMC immunology* 2012; 13: 35. DOI: 10.1186/1471-2172-13-35

Weeks CE, Gibson SJ. Induction of interferon and other cytokines by imiquimod and its hydroxylated metabolite R-842 in human blood cells in vitro. *Journal of interferon research* 1994; 14: 81–85

Weiss YG, Merin G, Koganov E, Ribo A, Oppenheim-Eden A, Medalion B, Peruanski M, Reider E, Bar-Ziv J, Hanson WC, Pizov R. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2000; 14: 506–513. DOI: 10.1053/jcan.2000.9488

Wong HR, Atkinson SJ, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, Weiss SL, Fitzgerald JC, Checchia PA, Meyer K, Quasney M, Hall M, Gedeit R, Freishtat RJ, Nowak J, Raj SS, Gertz S, Lindsell CJ. Combining Prognostic and Predictive Enrichment Strategies to Identify Children With Septic Shock Responsive to Corticosteroids*. *Critical care medicine* 2016; 44: e1000-e1003. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001833

Wutzler S, Maier M, Lehnert M, Henrich D, Walcher F, Maegele M, Laurer H, Marzi I. Suppression and recovery of LPS-stimulated monocyte activity after trauma is correlated with increasing injury severity: a prospective clinical study. *The Journal of trauma* 2009; 66: 1273–1280. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181968054

Xie Q, Shen W-W, Zhong J, Huang C, Zhang L, Li J. Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate induces IL-1 β and IL-18 secretion through the NLRP3 inflammasome in RAW264.7 murine macrophage cells. *International journal of molecular medicine* 2014; 34: 341–349. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1755

Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflammation research* 2013; 62: 641–651. DOI: 10.1007/s00011-013-0633-0

Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annual review of pathology* 2020; 15: 493–518. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847

9. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Dissertation ihren Beitrag geleistet haben. Ich bedanke mich besonders bei meinen Doktorvätern Herrn PD Dr. Christian Bode und Herrn PD Dr. Folkert Steinhagen für die Übertragung dieser klinischen Studie und die Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Mein aufrichtiger Dank gilt der beteiligten Arbeitsgruppe, besonders zu nennen Frau Anna Rier, Herr Mario Fox, Herr Dr. Konrad Peukert und Frau Dr. Susanne Schmidt. Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. Marcus Thudium für die Zuarbeit von anästhesiologischer Seite und bei Herrn Dr. Christian Staerk für die großzügige Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Doktorarbeit. Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Martin Speer für seine stetige Hilfsbereitschaft bei den statistischen Analysen. Ein großes Dankeschön geht an Herrn Enrico Kotalla, Doktorand dieser Arbeitsgruppe, Kommilitone und Freund. Danke für deinen Einsatz und deine Zuverlässigkeit.