

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Tübingen  
(Abteilung für Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Hofbeck**

**Inflammationsreaktion und myokardiale Funktion nach  
kardiochirurgischen Eingriffen im Kindesalter**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
BIRGIT WEISS  
aus Bietigheim-Bissingen**

**2007**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. L. Sieverding

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Breuer

Meinen Eltern  
in Dankbarkeit  
gewidmet



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 Grundlagen.....	1
1.2 Colorkinese.....	2
1.3 Zytokine.....	3
1.3.1 Interleukine.....	6
1.3.1.1 Interleukin 6.....	6
1.3.1.2 Interleukin 8.....	7
1.3.1.3 Interleukin 10.....	8
1.4 Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP).....	10
1.5 Procalcitonin (PCT).....	11
<b>2. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>15</b>
3.1 Patienten.....	15
3.1.1 Eintrittskriterien.....	15
3.1.2 Anästhesie.....	15
3.1.3 Herz-Lungen-Maschine.....	16
3.1.4 Blutentnahmen, Laborparameter und sonstige Patientendaten...	17
3.1.5 Infizierte Patienten im Verlauf.....	18
3.2 Interleukin- und LBP- Bestimmung.....	20
3.2.1 Erforderliche Geräte/Zubehör.....	21
3.2.2 Kalibration.....	22
3.2.3 Kontrollen.....	22
3.2.4 Testdurchführung.....	23
3.2.5 Chemolumineszenzreaktion.....	24
3.2.6 Referenzwerte.....	26
3.3 PCT-Bestimmung.....	26
3.3.1 Erforderliche Geräte/Zubehör.....	26
3.3.2 Testdurchführung.....	27

3.3.3 Referenzwerte.....	28
3.4 Echokardiographische Beurteilung der globalen und regionalen myokardialen Funktion (M-Mode, AQ, COK).....	29
3.4.1 Offline-Auswertung der echokardiographischen Colorkinesedaten.....	31
3.4.1.1 PS-LAX.....	31
3.4.1.2 PS-SAX.....	32
3.4.1.3 A4C.....	33
3.4.2 Statistische Auswertung der Colorkinesedaten.....	34
3.5 Datenerfassung, Datenauswertung und Einsatz statistischer Verfahren.....	36
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>37</b>
4.1 Übersicht über die wichtigsten Patientendaten.....	37
4.2 Altersverteilung.....	38
4.3 Geschlechtsverteilung.....	38
4.4 Diagnosen.....	39
4.5 Inflammationsparameter.....	41
4.5.1 Postkardiochirurgischer Verlauf.....	41
4.5.1.1 Interleukin 6 im Verlauf.....	41
4.5.1.2 Interleukin 8 im Verlauf.....	42
4.5.1.3 Interleukin 10 im Verlauf.....	42
4.5.1.4 LBP im Verlauf.....	43
4.5.1.5 CRP, Leukozyten, Körpertemperatur im Verlauf.....	44
4.5.1.6 Korrelation verschiedener Entzündungsparameter.....	46
4.5.1.7 Troponin und CK-MB im Verlauf.....	47
4.5.2 Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Inflammationsreaktion.....	50
4.5.3 Einfluss der Operationsdauer auf die Inflammationsreaktion.....	54
4.5.4 Einfluss der Beatmung auf die Inflammationsreaktion.....	57
4.5.5 Einfluss der Aortenklemmzeit auf die Inflammationsreaktion.....	59
4.5.6 Einfluss des Kreislaufstillstandes auf die	

Inflamationsreaktion.....	59
4.5.7 Einfluss der tiefsten intraoperativen Körpertemperatur auf die Inflamationsreaktion.....	61
4.5.8 Mortalität und Inflammation.....	63
4.5.9 Komplikationen und Inflammation.....	65
4.5.10 Einfluss der postoperativen Infektion auf die Inflamationsreaktion.....	68
4.6 Myokardfunktion nach Herzoperation.....	70
4.6.1 Myokardfunktion im Verlauf.....	70
4.6.1.1 M-Mode.....	70
4.6.1.2 Akustische Quantifizierung.....	71
4.6.1.3 Colorkinese.....	71
4.6.2 Methodenvergleich verschiedener transthorakaler echokardiographischer Verfahren zur Beurteilung der myokardialen Funktion (M-Mode, AQ, COK).....	73
4.6.3 Myokardfunktion (Colorkinese).....	75
4.6.3.1 Gruppenklassifizierung nach der myokardialen Kontraktion im Verlauf.....	75
4.6.3.2 Myokardfunktion (COK) und HLM.....	76
4.6.3.3 Myokardfunktion (COK) und Operationsdauer.....	77
4.6.3.4 Myokardfunktion (COK) und Beatmung.....	78
4.6.3.5 Myokardfunktion (COK) und Aortenklemmzeit.....	78
4.6.3.6 Myokardfunktion (COK) und Kreislaufstillstand.....	79
4.6.3.7 Myokardfunktion (COK) und tiefste intraoperative Temperatur.....	79
4.6.4 Myokardfunktion (COK) und postoperatives Troponin bzw. CK-MB.....	80
4.6.5 Myokardfunktion (COK) und Inflamationsparameter.....	80
4.6.6 Einfluss der postoperativen Infektionen auf die Ergebnisse der Colorkinese.....	83

<b>5.DISKUSSION</b>	<b>85</b>
5.1 Allgemeines.....	85
5.2 Verläufe der Inflammationsparameter und der Colorkinese.....	86
5.3 Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	90
5.4 Einfluss der Operationsdauer auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	93
5.5 Einfluss der Beatmungsdauer auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	94
5.6 Einfluss der Aortenklemmzeit auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	95
5.7 Einfluss des Kreislaufstillstandes auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	96
5.8 Einfluss der tiefsten intraoperativen Körpertemperatur auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	98
5.9 Einfluss der Mortalität auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	99
5.10 Einfluss der sonstigen Komplikationen auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	101
5.11 Einfluss der postoperativen lokalen Infektionen auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten.....	103
5.12 Gesamtbewertung der Zytokinreaktion.....	104
5.13 Zusammenhang zwischen Myokardfunktion (Colorkinese) und Inflammationsparameter.....	105
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>111</b>
<b>7. ANHANG</b>	<b>113</b>
7.1 Prinzipdarstellung der regionalen Analyse von COK-Bildern.....	113
7.2 Tabellarische Darstellung von Zusammenhängen.....	116
<b>8. LITERATUR</b>	<b>118</b>



**9. DANKSAGUNG**

**136**

**10. LEBENSLAUF**

**137**

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A4C	apikaler Vier-Kammer-Blick
ACT	activated clotting time (aktivierte Gerinnungszeit)
ADPP <sup>2-</sup>	Adamantylidioxetanphenylphosphat
AF	Atemfrequenz
a-lt	apikal-lateral
ant	anterior
ASD	Vorhofseptumdefekt
asp	anteroseptal
a-sp	apikal-septal
AT III	Antithrombin III
b-asp	basal-anteroseptal
AVSD	Atroventrikulärkanal
b-lt	basal-lateral
b-pst	basal-posterior
b-sp	basal-septal
C3a	Spaltprodukt der Komplementkomponente C3
C5a	Spaltprodukt der Komplementkomponente C5
CD14	Oberflächenantigen der Monozyten
CD4+	Oberflächenantigen der T-Helferzellen
COK	Colorkinese
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-Isoenzym (herzmuskelspezifisch)
Con A	Concanavalin A, Glykoprotein der Jack-Bohne
CRP	C-reaktives Protein
CSF	koloniestimulierender Faktor
CSIF	Zytokinsynthese-Inhibitionsfaktor
CW	continuous wave Doppler
2D	Zweidimensionale Echokardiographie
DILV	double inlet left ventricle
DORV	double outlet right ventricle

D-TGA	Dextro-Transposition der großen Gefäße
EDA	end-diastolic area (enddiastolische Fläche)
ESA	end-systolic area (endsystolische Fläche)
FAC	fractional area change (fraktionierte Flächenänderung)
FiO2	prozentualer Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft
FS	fractional shortening (Verkürzungsfraction)
G-CSF	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF	Herzfrequenz
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IFN	Interferon
IL	Interleukin
inf	inferior
ISTA	Aortenisthmusstenose
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LAP	left atrial pressure
lat	lateral
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LCOS	low cardiac output syndrome
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid
L-TGA	korrigierte Transposition der großen Gefäße
m-asp	mid-anteroseptal
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
m-lt	mid-lateral
M-Mode	Time-motion-Verfahren der Echokardiographie
MODS	Multiorgan-Dysfunktionssyndrom

MPO	Myeloperoxidase
m-pst	mid-posterior
m-sp	mid-septal
NO	Stickstoffmonoxid
PAF	platelet activating factor
PAP	Pulmonalarterieller Mitteldruck
PAPVC	partial anomalous pulmonary venous connection (partielle Lungenvenenfehlbildung)
PCO2	CO2-Partialdruck
PCT	Procalcitonin
PDA	Ductus arteriosus persistens
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PHA	Phythämagglutinine
PO2	Sauerstoffpartialdruck
POT	postoperativer Tag
PS	Pulmonalklappenstenose
PS-LAX	parasternale lange Achse
PS-SAX	parasternale kurze Achse
pst	posterior
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PW	pulsed wave doppler
REDA	regional end-diastolic area
RFAC	regional fractional area change
RFF	rapid filling fraction
ROI	Region of interest
RR	Blutdruck
SaO2	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
sp	septal
Th	T-Helferzelle
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz

TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TNF	Tumor necrosis factor
TOF	Fallot-Tetralogie
VSD	Ventikelseptumdefekt
ZVD	zentraler Venendruck



# 1. Einleitung

## 1.1 Grundlagen

Seit der Einführung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) können immer mehr angeborene Herzfehler im Kindesalter korrigiert oder zumindest palliativ operiert werden. Die Funktion des Myokards und die Pumpleistung des Herzens - das Herzzeitvolumen (HZV) - können durch verschiedene postoperative Faktoren beeinflusst werden. Dadurch kann der Kurzzeit- aber auch der Langzeitverlauf entscheidend geprägt werden [29].

Zu diesen Faktoren gehören Ausprägung der vorbestehenden strukturellen und funktionellen Störungen und das Ausmaß residueller Defekte, die entweder präoperativ nicht bekannt waren oder aber intraoperativ nicht oder nicht komplett korrigiert worden sind. Die Art der durchgeführten Operation ist entscheidend, insbesondere die Notwendigkeit einer Ventrikulotomie. Intraoperativ aufgetretene Komplikationen, wie zum Beispiel Alterationen der Koronarien mit eingeschränkter Perfusion beeinträchtigen den Verlauf erheblich. Herzrhythmusstörungen, hier in erster Linie ektope AV-Knotenersatzrhythmen oder höhergradige AV-Blockierungen, ebenso wie eine anhaltende Widerstandserhöhung der Lungenstrombahn können postoperative Probleme hervorrufen.

Die myokardiale Dysfunktion steht in unmittelbarem Zusammenhang zwischen intraoperativ eingesetzten Kreislaufersatz-Techniken und konsekutiv auftretendem sepsisähnlichem Syndrom (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) und postoperativer Sepsis.

Alle diese Faktoren können zu einer Reduzierung der Pumpleistung des Herzens (low output) führen und beeinflussen sich gegenseitig. Daher ist ihre Kenntnis wesentlich für die Steuerung der postoperativen Betreuung.

Residuale strukturelle und funktionelle Defekte, sowie regionale oder globale Funktionsstörungen des Myokards können durch verschiedene bildgebende Verfahren nachgewiesen werden. Als neueres Verfahren zur Quantifizierung auch von regionalen myokardialen Funktionsstörungen steht die Analyse der

Wandbewegung mittels der Colorkinese (COK) zur Verfügung. Bei dieser Untersuchungstechnik wird die Geschwindigkeit der systolischen und diastolischen Wandbewegungen des lumennahen Myokards und Endokards farbcodiert dargestellt und kann so quantifiziert werden [181].

Bislang ist die Differenzierung des Ausmaßes von systemischen Entzündungsreaktionen ausgelöst durch Operationstrauma und Einsatz der HLM einerseits und einer möglicherweise zusätzlich vorhandenen Infektion andererseits mit Problemen behaftet. Weder klinische Befunde noch die üblicherweise eingesetzten serologischen Parameter wie C-reaktives Protein (CRP) oder Zytokine erlauben eine frühe sichere Diskriminierung von postoperativer Entzündungsreaktion und Infektion nach herzchirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen [147] oder Kindern [23, 149]. Diese prospektive Studie soll dazu beitragen, die Wertigkeit der Bestimmung einzelner Interleukine für den postoperativen Verlauf bei kardiochirurgisch versorgten Kindern mit angeborenen Herzfehlern festzulegen. Es soll außerdem untersucht werden, ob die Bestimmung des Lipopolysaccharid-bindenden Proteins (LBP) zur Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis beitragen kann.

## **1.2 Colorkinese (COK)**

Die Technik der Colorkinese beruht auf der automatischen und akustischen Darstellung der Grenzflächen in Echtzeit, ergänzt durch eine Technik der Farbcodierung der Grenzflächen des Endokards. Die Colorkinese ist als Weiterentwicklung der akustischen Quantifizierung (AQ) ein zweidimensionales bildgebendes Verfahren. Bei der AQ wird eine automatische Endokard-Konturerkennung ermöglicht. Durch einen Schwellwert kann die Grenze zwischen Blut und Gewebe definiert werden und als die so gefundene Endokardkontur bildlich dargestellt werden. Die Colorkinese ermöglicht jedoch nicht nur die Quantifizierung der globalen, sondern auch der regionalen Myokardfunktion. Mit Hilfe der Colorkinese kann die systolisch-diastolische Funktion einzelner Wandsegmente qualitativ und quantitativ erfasst werden. Die



Beurteilung regionaler Myokardfunktionen ist für viele Herzerkrankungen wichtig, vor allem bei akuten Koronarsyndromen, chronischen Koronararterienerkrankungen sowie bei inotroper Myokardstimulation unter Stresstests [82, 94, 95]. Diese Echokardiographietechnik wurde in die Software eines herkömmlichen Ultraschallgerätes integriert (SONOS 5500, Hewlett-Packard Company).

Mit Hilfe der COK ergibt sich die Möglichkeit einer schnellen, objektiven und automatisierten Beurteilung der endokardialen Wandbewegung [126].

### 1.3 Zytokine

Zytokine sind Protein hormone, deren Aufgabe in der Informationsübermittlung zwischen den verschiedenen Zelltypen des Immunsystems besteht. Sie vermitteln Immun- und Entzündungsreaktionen und tragen zur Abwehr von Mikroorganismen und maligner Entartung bei. Außerdem sind sie für Reparaturmechanismen von Gewebeschäden wichtig und wirken für viele Zellen als Wachstumsfaktor. Die überwiegende Mehrzahl der Zytokine diffundiert nach ihrer Sekretion in die nähere Umgebung und beeinflusst die Funktionen der sie sezernierender Zellen (autokriner Effekt) oder anderer Zellen (parakriner Effekt) [91].

Bestimmte Zytokine werden im Rahmen natürlicher (angeborener) und spezifischer (erworbener) Immunität durch viele verschiedene Zelltypen (Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten) produziert. Zytokine sind in ihrer Wirkung pleiotrop, d.h. sie beeinflussen gleichzeitig mehrere Zelltypen und Zellfunktionen.

Zu den Zytokinen gehören Interleukine (IL), Interferone (IFN), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Wachstumsfaktoren (v.a. GM-CSF, G-CSF).

Eine weitere Unterteilung der Zytokine erfolgt in proinflammatorische Botenstoffe, die eine Entzündung verursachen oder verstärken, und in antiinflammatorische Botenstoffe, die einen Entzündungsvorgang herunterregulieren bzw. beenden. Zu den proinflammatorischen Zytokinen

gehören u.a. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8, zu den antiinflammatorischen IL-4, IL-6, IL-10 sowie IL-11 [61, 91, 146].

Die Freisetzung von Zytokinen ist ein sehr frühes Ereignis im Rahmen der Immunantwort. Erhöhte Zytokinspiegel sind bereits nachweisbar, bevor klinische Zeichen und klassische Inflammationsmarker im Serum auftreten oder positive Blutkulturen verfügbar sind. Daher haben Zytokinspiegel im Plasma einen hohen Stellenwert im Rahmen der Frühdiagnostik inflammatorischer und infektiöser Ereignisse [58].

Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass bei zahlreichen Erkrankungen erhöhte Zytokinspiegel gemessen werden konnten. Eine große Bedeutung wird ihnen in der Pathogenese des septischen Schocks und bei chronischen Erkrankungen zugeschrieben [53, 64]. Ebenso konnte bei Patienten mit unterschiedlichen myokardialen Erkrankungen wie beispielsweise angeborenen Herzfehlern [111], dilatativer Kardiomyopathie [74, 145, 175], Herzinsuffizienz [104, 131, 173, 175] und Myokarditis [160, 163] eine Erhöhung der inflammatorischen Zytokine gefunden werden.

Die Zytokine stehen ganz im Zentrum des Zusammenspiels verschiedener Faktoren, die bei einem operativen Eingriff mit oder ohne HLM zusammenwirken. Eine gute Übersicht gibt das nachstehende Schaubild (Abb. 1), modifiziert nach der Arbeit von *Brix-Christensen* [19]. Das chirurgische Trauma und die Inflammation sind in ihrer Auswirkung oft klinisch schwer oder gar nicht zu trennen. Allein schon die Sternotomie an sich verursacht eine systemische Inflammationsreaktion. Bei zusätzlichem Einsatz der HLM kommt es zu einem weiteren Anstieg der Werte. Von großer Bedeutung ist ein ausgewogenes Verhältnis der proinflammatorischen (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8) und der antiinflammatorischen (IL-1ra = IL-1 receptor antagonist und IL-10) Zytokine, dargestellt durch das Symbol der Waage im Schaubild (Abb. 1).

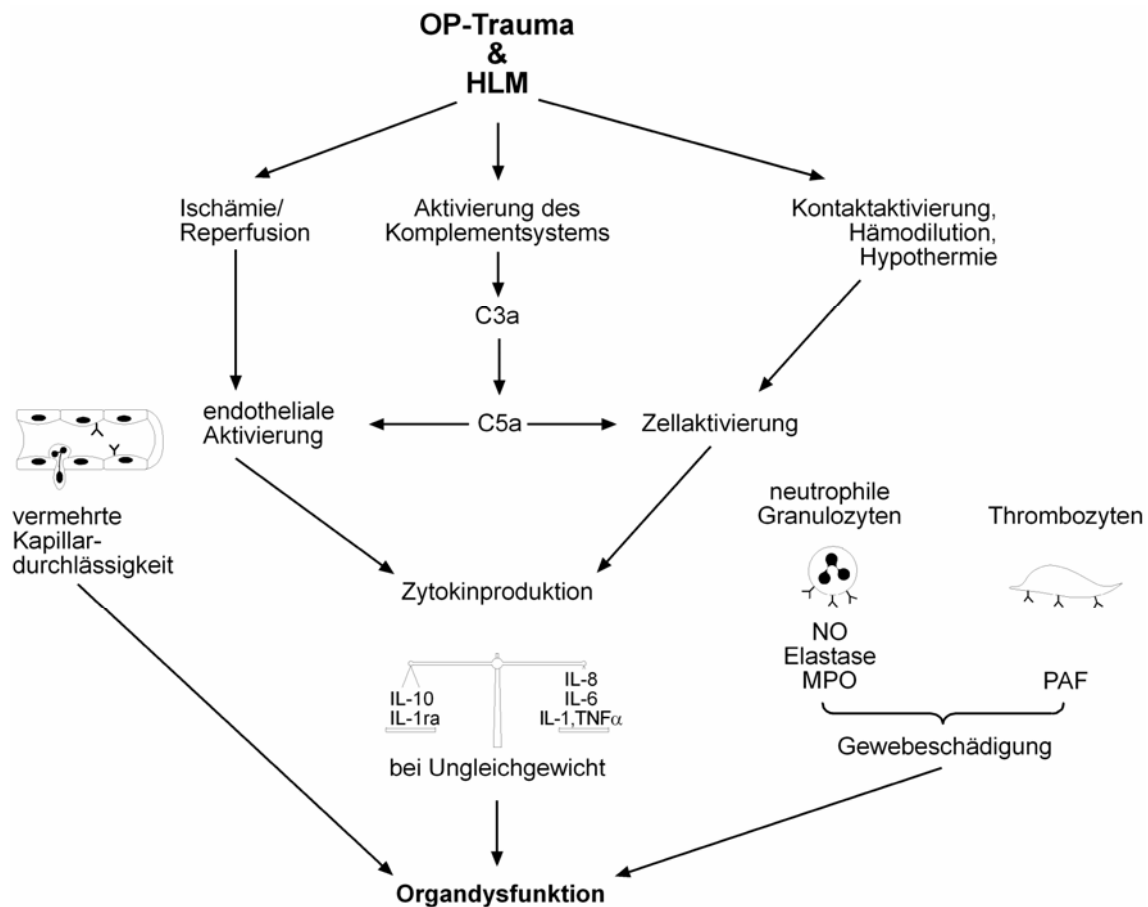


Abb. 1: Schematische Darstellung wichtiger Mediatoren der inflammatorischen Antwort auf ein operatives Trauma und die Herz-Lungen-Maschine (HLM).

(C = Komplementfaktor, IL = Interleukin, MPO = Myeloperoxidase, NO = Stickstoffmonoxid, PAF = platelet activating factor, TNF = Tumornekrosefaktor)

(modifizierte Abbildung nach Brix-Christensen [19])

Eine Organdysfunktion auf systemischer und lokaler Ebene entsteht nicht nur durch vermehrte Durchlässigkeit der Kapillaren, Veränderung und Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und Beeinträchtigung der Thrombozyten, sondern vor allem auch durch eine Imbalanz der pro- und antiinflammatorischen Zytokine [19].

Die inflammatorische Antwort kann sowohl zur Hyperaktivierung und zur Inhibierung immunkompetenter Zellen, zur Stimulation des Komplement- und

Koagulationssystems, als auch zur erhöhten Zytokinproduktion und endothelialen Dysfunktion führen [19, 93].

### **1.3.1 Interleukine**

Eine Untergruppe der Zytokine sind die Interleukine (IL-1 bis IL-18). Sie wurden als Moleküle definiert, welche von Leukozyten produziert werden und auf Leukozyten reagieren. Inzwischen ist bekannt, dass diese Moleküle auch von anderen Zellen gebildet werden und auf andere Zellen wirken, trotzdem wurde diese Nomenklatur belassen. Bildungsorte der Interleukine sind Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, Endothelzellen und Epithelzellen [146].

Sie wirken als Regulatorproteine und dienen der Kommunikation zwischen verschiedenen Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen.

Das antiinflammatorische IL-10 wird von der Leber gebildet, wohingegen die Hauptquelle proinflammatorischer Interleukine das Myokard ist [171].

#### **1.3.1.1 Interleukin 6 (IL-6)**

IL-6 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 26 kD. Das Gen für dieses Regulatorprotein befindet sich auf Chromosom 6. IL-6 wird unter anderem in Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen, Mastzellen, Astrozyten und verschiedenen Tumorzelllinien gebildet [61, 91, 99, 146]. Die Freisetzung von IL-6 wird indirekt durch Toxine wie Lipopolysaccharide (LPS) gramnegativer Bakterien und Viren, direkt durch IL-1 und in geringerem Maße durch TNF- $\alpha$  ausgelöst.

IL-6 ist ein Zytokin, das sowohl proinflammatorisch, beispielsweise bei der Vermittlung der sogenannten Akute-Phase-Antwort, als auch antiinflammatorisch wirkt, indem es die Bildung von TNF- $\alpha$  und IL-1 herunterreguliert.

Dieses Interleukin veranlasst die Hepatozyten, verschiedene Plasmaproteine, wie CRP, Fibrinogen, Serumamyloid A oder Antitrypsin zu synthetisieren, die an

der Akute-Phase-Antwort beteiligt sind. Daher wurde es früher auch als hepatozytenstimulierender Faktor bezeichnet [61, 91, 146].

Erhöhte IL6-Werte im Serum oder Plasma treten bei verschiedenen Krankheiten auf, beispielsweise bei Sepsis [86, 100, 127, 128, 178], intraabdominalen Infektionen [170], kardiogenem Schock [20], Myokardinfarkt [140] und Herzinsuffizienz [173, 175]. Außerdem finden sich Veränderungen des Interleukin-6-Spiegels bei Organtransplantationen [151], bei Abstoßungsreaktionen auf Organtransplantate [182] und bei prämaturer Geburt [54].

Die Bestimmung des IL-6-Spiegels ist prognostisch aussagekräftig für das „outcome“ nach einer Operation [19, 43, 73] oder auch für den Verlauf bei angeborenen Herzfehlern ohne Operation [176]. Der Spiegel scheint mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung zusammenzuhängen [19, 133]. Nach Operationen mit HLM steigt das IL-6 an, abhängig von der Dauer der Aortenklammzeit. Bei Gesunden ist IL-6 normalerweise sehr niedrig. Es fanden sich allerdings vereinzelt präoperativ erhöhte Werte bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern [19].

#### ***Normalwerte IL-6 (DPC Biermann)***

Neugeborene: 18-26 pg/ml

Kinder: 0-25 pg/ml

Erwachsene: 0-10 pg/ml

#### **1.3.1.2 Interleukin 8 (IL-8)**

Das IL-8 gehört wie das IL-6 zu den proinflammatorischen Zytokinen. IL-8 wird in Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Hepatozyten gebildet [61, 91, 99, 146]. Angeregt wird die IL-8-Produktion durch bakterielle und virale Infektionen, durch Lipopolysaccharide (LPS), Phythämagglutinine (PHA), Concanavalin A (Con A), IL-1, TNF- $\alpha$  und IL-3. Biochemisch handelt es sich um ein Protein aus 72 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 8 kD.

Dieses Regulatorprotein spielt vor allem bei zellmigratorischen sowie bei entzündlichen Prozessen eine entscheidende Rolle. IL-8 dient der Stimulation von Neutrophilen, Basophilen und Endothelzellen. Es wurde zunächst als granulozytenchemotaktisches Protein bezeichnet, da es die Granulozyten aus der Blutbahn ins Gewebe lockt. Inzwischen weiß man jedoch, dass die chemotaktische Wirkung nicht auf die Granulozyten begrenzt ist und auch andere Körperzellen angezogen werden [61, 91, 146].

Interleukin 8 spielt bei der Regulation vieler inflammatorischer Ereignisse eine entscheidende Rolle. Erhöhte Werte findet man bei Psoriasis [167], rheumatoider Arthritis [141], Myokardinfarkt [140], chronischer Herzinsuffizienz [37], Sepsis [105, 114] und bei Multiorganversagen [27]. Es wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen erhöhten IL-8-Werten und Misserfolg bei Tokolyse gefunden [3].

Bei Kindern, die mittels HLM am Herzen operiert werden, findet sich ein früher IL-8-Anstieg, der noch einige Stunden postoperativ andauert [6, 85, 156, 165]. Die Plasmaspiegel sind abhängig von der Dauer der Ischämie/Reperfusion [51] und von der Dauer des Einsatzes der HLM [116, 137].

Im Tiermodell wird bereits der klinische Einsatz von IL-8-Antikörpern erprobt [18]. Möglicherweise lässt sich durch die Hemmung der Aktivierung der Leukozyten ohne Verminderung der Infektabwehr dadurch die perioperative Gewebeschädigung vermindern.

#### ***Normalwerte IL-8 (DPC Biermann)***

Neugeborene: nicht messbar –63 pg/ml

Kinder: nicht messbar -10 pg/ml

Erwachsene: 5-15 pg/ml

#### **1.3.1.3 Interleukin 10 (IL-10)**

IL-10 ist ein aus 160 Aminosäuren bestehendes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 18 kD. Dieses Interleukin wird in den T-Lymphozyten produziert und zwar von der TH2-Untergruppe der CD4+-Helferzellen. Weitere

Produktionsorte sind aktivierte B-Zellen, TH1-Zellen, Makrophagen, Mastzellen, Keratinozyten [1, 61, 91, 146].

Es hemmt die antigenpräsentierende Funktion von Makrophagen und die Zytokinproduktion von TH1-Zellen (IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- $\beta$ , GM-CSF, IFN- $\gamma$ ). Aus diesem Grund wurde das IL-10 auch Zytokinsynthese-Inhibitionsfaktor (CSIF) genannt [40, 81].

IL-10 unterdrückt die Expression von Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) - Klasse-II-Molekülen durch menschliche Monozyten. Dadurch wird deren Fähigkeit, die effektive Antigenpräsentation gegenüber den T-Zell-Klonen auszuführen, gestört [40, 81, 144].

Die IL-10-Antwort setzt später ein als der Anstieg der anderen Zytokine, wie z.B. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , was die Dämpfungsfunktion der Entzündungsreaktion nach Antigenkontakt bestätigt [40, 81 144].

In der Hämatopoese wirkt IL-10 nicht als primärer Wachstumsfaktor, sondern als Co-Stimulator für das Wachstum vieler Vorläuferzellen.

Der Einfluss auf die Erythropoese dürfte nur marginal sein. Dagegen besteht eine sehr große Wirkung auf die Bildung der Megakaryozyten. Auch IL-6 und IL-11 wird diese Wirkung zugesprochen. Diese sind jedoch mehr für die frühe Immunantwort, IL-10 dagegen für die späte verantwortlich. Die Bedeutung der Blutplättchen für den Immunablauf ist jedoch nur in geringem Maße bekannt [81, 144].

Erhöhte Werte des antiinflammatorisch wirkenden IL-10 konnte beispielsweise bei Sepsis [66, 112] und angeborenen Herzfehlern [192] nachgewiesen werden. IL-10 scheint neben IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1ra) das am beständigsten bei Herzoperationen mit HLM bei Kindern und Erwachsenen freigesetzte antiinflammatorische Zytokin zu sein [19, 47, 156].

### ***Normalwerte IL-10 (DPC Biermann)***

Bis 9,1 pg/ml

#### **1.4 Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP)**

Das LBP ist ein Akute-Phase-Glykoprotein mit 60 kD [154, 174]. Die biochemische Struktur ist gut bekannt [2, 9]. Die entsprechenden Gene befinden sich auf dem Chromosom 20 [39]. LBP wird vornehmlich in der Leber gebildet. Es bindet an den Lipidanteil des Lipopolysaccharids (LPS = Endotoxin) der gramnegativen aber auch der grampositiven Zellwand. LBP ermöglicht bereits in niedriger Konzentration den Endotoxinnachweis. Die von LBP gebundenen Bakterienbestandteile werden zu CD14-Rezeptoren (LPS-Rezeptor) auf Monozyten transportiert, die wiederum die Entzündungskaskade in einem positiven Rückkopplungseffekt stimulieren (u.a. IL-6, IL-8). Gebundenes LPS, komplexiert über LBP/HDL/LDL/Apolipoprotein (HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein), kann abgebaut werden und aus der Zirkulation entfernt werden [129, 155].

Bei anhaltendem septischem Geschehen liegen die Konzentrationen über dem Referenzbereich. Das Maximum wird etwa 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Endotoxinexposition erreicht. Damit sollte der Nachweis erhöhter LBP-Spiegel eine sichere Differenzierung zwischen bakterieller Sepsis und sterilem SIRS erlauben [60, 135, 155].

Wenige Untersuchungen liegen bisher für den LBP-Verlauf nach herzchirurgischen Eingriffen vor. Aber es deutet sich an, dass mittels LBP eine Diskriminierung zwischen einem schweren Post-Perfusionssyndrom und einer schwelenden Sepsis mit deutlich schlechterer Prognose möglich ist [150]. Ebenso führt eine bereits präoperativ infolge der kardialen Grunderkrankung vorbestehende Stimulation der inflammatorischen Reaktionskette zu einem schweren postoperativen Verlauf mit deutlich höherer Mortalität [103].

Ferner sind erhöhte Plasmawerte von LBP bei Patienten beschrieben mit Krankheiten wie beispielsweise Sepsis [101], abdominelle Infektionen [78], Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, hämolytisch urämischem Syndrom oder bei Patienten mit kardiopulmonalem Bypass [56, 103].



**Normalwerte LBP (DPC Biermann)**

2,0 bis 15,2 µg/ml

**1.5 Procalcitonin (PCT)**

PCT, ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, ist die biologische Vorstufe von Calcitonin, welches normalerweise in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird. Das Molekulargewicht beträgt 13 kD [88].

Es ist seit 1993 bekannt, dass PCT bei bakteriellen, jedoch nicht bei viralen Infektionen, ansteigt und daher zur klinischen Differenzierung verwendet werden kann [62].

Die metabolische Funktion des PCT ist unbekannt. Die PCT-Bestimmung wird jedoch inzwischen im täglichen klinischen Einsatz zur Infektionsdiagnostik verwendet. Die Konzentrationsänderung nach bakteriellen Infekten geschieht rasch und lässt sich leicht bestimmen [63].

Bildungsorte des PCT sind Schilddrüsengewebe, Leukozyten, neuroendokrine Zellen der Lunge oder des Darms und die Leber [132].

Erhöhte Werte des Procalcitonins werden bei systemischen Entzündungsreaktionen infolge von Operationen [118] und infolge einer Sepsis [8, 31, 99, 124] gefunden. Vermutlich wird das PCT als Akute-Phase-Protein in der Leber nach Stimulation von proinflammatorischen Zytokinen produziert [38, 132, 142].

**Normalwert PCT (BRAHMS Diagnostica GmbH)**

Bis 0,5 ng/ml

## 2. Problemstellung und Zielsetzung

Herzchirurgische Eingriffe mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine verursachen unterschiedlich ausgeprägte peri- und postoperative Entzündungsreaktionen (Inflammation) durch Aktivierung der zellulären und humoralen Kaskaden, sowohl systemisch als auch auf Organebene. Bereits 1993 fanden *Seghaye et al.* im Verlauf kardiochirurgischer Interventionen bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern einen Anstieg einzelner Komplementfaktoren [157].

Die peri- und postoperative Inflammation auf systemischer und lokaler Ebene ist gut untersucht [4]. Neben der Quantifizierung klassischer Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten) sind möglicherweise auch Interleukine und LBP zur Einschätzung des peri- und postoperativen Verlaufs und des klinischen „outcome“ hilfreich.

Die globale und regionale myokardiale Funktion kann mit Hilfe verschiedener in den letzten Jahren weiter entwickelter echokardiographischer Verfahren nicht invasiv untersucht werden. Allein mit der in den letzten Jahren im Erprobungsstadium befindlichen Untersuchungsmethode der Colorkinese kann eine sehr differenzierte, lokale Auswertung der myokardialen Störungen durchgeführt werden. Die Colorkinese ist eine Weiterentwicklung der Akustischen Quantifizierung [181]. Eine routinemäßige Verwendung in der Klinik hat jedoch noch nicht stattfinden können, weil die Wertigkeit und Standardisierung der COK noch optimiert werden muss.

Zytokine spielen eine entscheidende Rolle in der Infektabwehr [53, 64, 182] oder bei der Abheilung von Verletzungen [35, 49, 152]. Schon vor über 60 Jahren wurde eine Assoziation zwischen Entzündungsgeschehen und Myokardischämie beobachtet [110]. Zwischenzeitlich wurden bei einer Vielzahl von myokardialen Erkrankungen erhöhte Zytokinwerte entdeckt, beispielsweise bei rheumatischen Herzerkrankungen [123], bei chronischen Herzinsuffizienz [104], bei Atherosklerose nach Herztransplantation [32, 102] sowie bei

angeborenen Herzfehlern [111]. Es finden sich Hinweise auf Zusammenhänge zwischen proinflammatorischen Zytokinen und myokardialer Dysfunktion [76].

Allerdings ist die systemische Inflammationsreaktion nach kardiochirurgischen Eingriffen mit oder ohne HLM bei Kindern im Gegensatz zum Erwachsenen variabler und weniger gut untersucht [19].

Eine systematische Überprüfung der Zusammenhänge zwischen Inflammationsreaktion gemessen mit Interleukinen, LBP, PCT und der myokardialen Funktion gemessen mit Echokardiographie-Verfahren (AQ, COK, M-Mode) wurde bislang bei einem pädiatrischen Patientengut noch nicht vorgenommen.

Die Untersuchung dient zum einen der Klärung der Frage, ob IL-6, IL-8, IL-10 und LBP als sicheres Kriterium einer systemischen bakteriellen Infektion nach Operationen am Herzen oder der herznahen Gefäßen bei Kindern herangezogen werden können. Hierzu soll der postoperative Verlauf der entsprechenden Plasmaspiegel bei herzoperierten Kindern dargestellt werden.

Zweitens soll untersucht werden, inwieweit die postoperativ eingeschränkte Herzfunktion mit dem Ausmaß der SIRS korreliert. In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang der Parameter IL-6, IL-8, IL-10, LBP und PCT mit der Funktion des Myokards mittels Colorkinesie beschrieben und quantifiziert werden.

Diese Ergebnisse sind eingebunden in ein Projekt, bei dem Laktat als Hypoperfusions- und Ischämie-Marker erfasst und PCT als Marker für das Bestehen einer systemischen Infektion herangezogen wird (*Inauguraldissertation Ch. Weiß*). Die ausführlichen PCT-Verläufe finden sich in der oben zitierten Inauguraldissertation. Hier sollen lediglich die PCT-Werte der 30 mit COK untersuchten Patienten berücksichtigt werden.

Die vorliegende prospektive Studie fand von August 2000 bis Februar 2001 an der Universitätskinderklinik Tübingen statt. Bei allen 51 erfassbaren, frisch operierten Kindern der kardiologischen Intensivstation wurden in den ersten 5 postoperativen Tagen pro- und antiinflammatorische Parameter bestimmt. Die

postoperative Myokarddepression wurde bei einer Subpopulation von 30 Patienten durch einen echokardiographisch versierten Untersucher mittels M-Mode, Akustischer Quantifizierung und Colorkinese untersucht. Anschließend erfolgte eine ausführliche Analyse der Entzündungsparameter im Vergleich zu den Ergebnissen der COK.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden bei 51 konsekutiven Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung Kinderkardiologie, nach herzchirurgischen Eingriffen postoperativ nachfolgende Untersuchungen vorgenommen. Die Untersuchungen wurden unter Zustimmung des lokalen Ethikkomitees durchgeführt. Der Zeitraum der Untersuchungen erstreckte sich von August 2000 bis Februar 2001.

##### **3.1.1 Eintrittskriterien**

1. Patientenalter <18 Jahre
2. Operation eines angeborenen Herzfehlers mit oder ohne HLM
3. präoperativ keine Infektionsnachweise (CRP <1,0 mg/dl, afebril, d.h. rektale Temperatur < 38 °C)

##### **3.1.2 Anästhesie**

Kinder mit einem Alter von über einem Jahr erhielten vor der Operation auf Station eine orale Prämedikation mit Midazolam (0,4 mg/kg KG). Kinder unter einem Lebensjahr wurden an der Operations-Schleuse vom betreuenden Anästhesisten nach Bedarf mit Midazolam intravenös sediert.

Die Durchführung der Narkose erfolgte als Intubationsnarkose in Form einer TIVA (Totale intravenöse Anästhesie). Zur Einleitung erhielten die Patienten Fentanyl (10-15 µg/kg KG), sowie Midazolam (0,5 mg/kg KG). Zur Unterhaltung der Narkose wurde bei Kindern unter 3 Jahren Midazolam und Fentanyl, bei Kindern über 3 Jahren Disoprivan und Fentanyl verwendet.

Die Muskelrelaxierung wurde mit Vecuronium durchgeführt.

Alle Patienten waren mit einem zentralen Venenkatheter (V. jugularis interna), einer arteriellen Druckmessung (A. radialis), einem Blasendauerkatheter, sowie weiteren peripher-venösen Zugängen versorgt.

Als perioperative Antibiotikaprophylaxe wurde Cefazolin in einer Dosis von 20 mg/kg KG vor dem Hautschnitt gegeben.

### **3.1.3 Herz-Lungen-Maschine (HLM)**

Bei allen Patienten, bei denen eine Operation mit HLM erforderlich wurde, wurde ein Ausgangswert für die ACT (Activated Clotting Time) bestimmt. Vor Anschluss der HLM wurde eine Antikoagulation mit Heparin (350 IE/kg KG) durchgeführt, sodass eine ACT von mindestens 400 Sekunden erreicht wurde. Im Priming der HLM waren je nach Alter und Körpergewicht des Kindes zusätzlich 1000-2000 IE Heparin enthalten. Die Rekoagulation erfolgte nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypass durch Gabe von Protaminsulfat im Verhältnis 1:1 zur vorherigen Heparin-gabe. Es wurde ein ACT-Wert entsprechend dem Ausgangswert angestrebt. Aprotinin wurde nicht verwendet. Bei Patienten (n=39), die im tief hypothermen Kreislaufstillstand operiert wurden, wurde zur Cerebroprotektion Dexamethason (10 mg/m<sup>2</sup> KOF) gegeben. Weitere zwei Dosen wurden 8 und 16 Stunden nach Beginn der HLM appliziert. Die tiefste rektal und ösophageal gemessene Temperatur lag bei 13 °C. Es wurde auf eine ausreichend lange Abkühl-dauer von mindestens 20 Minuten geachtet. Die anderen Patienten (n=12) wurden am normothermen/mild hypothermen Bypass (> 32 °C) operiert. Die HLM erfolgte mit Hilfe des Membranoxygenators Quadrox® der Firma Jostra, Deutschland.

### 3.1.4 Blutentnahmen, Laborparameter und sonstige Patientendaten

Routinemäßig erfolgten postoperative Blutentnahmen zu folgenden Zeitpunkten:

1. sofort bei der Aufnahme auf die Intensivstation
2. 6 Stunden danach
3. Postoperativer Tag 1 (POT 1)
4. Postoperativer Tag 2 (POT 2)
5. Postoperativer Tag 3 (POT 3)
6. Postoperativer Tag 4 (POT 4)
7. Postoperativer Tag 5 (POT 5)

Die Routineblutproben wurden sofort nach Entnahme bei einer Umdrehung von 3500/min 10 Minuten lang zentrifugiert, das Serum wurde abpipetiert und bei – 20 °C tiefgefroren.

Bei einzelnen Patienten konnte nicht an allen aufgeführten Terminen Blut gewonnen werden, da sie entweder vorzeitig verlegt wurden oder zwischenzeitlich verstorben waren.

Ergänzend zu den unten aufgeführten Standardparametern wurden folgende Laborparameter bestimmt: Interleukin 6, Interleukin 8, Interleukin 10, LBP und PCT.

Aus den Patientenakten wurden mit Zuordnung zu den entsprechenden postoperativen Untersuchungstagen folgende Werte zusammengestellt:

Postoperativer Allgemeinzustand, Körpertemperatur, pH-Wert, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup>, Laktat, Blutdruck (syst./diast./mittlerer), Pulsfrequenz, Art des Herzrhythmus, ZVD, LAP, PAP, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, gesamtes Bilirubin, Fibrinogen, Quickwert, PTT, AT III, CK, CK-MB, LDH, Troponin, CRP, Blutzucker, Beatmungsparameter, FiO<sub>2</sub>, Leukozyten, Thrombozyten, Pufferung, Katecholamin-Dosis, sonstige medikamentöse Therapie.

Als im Verlauf konstant bleibende Parameter wurden aus den Patientenakten folgende Werte festgehalten:

Personalien in anonymisierter Form, aktuelles Gewicht und Größe, Art des operierten Herzfehlers, Operationsmethode, Operationsdauer, Anschlussdauer der Herz-Lungen-Maschine, Dauer des Kreislaufstillstandes, tiefste Körpertemperatur, Dauer der Katecholamingabe, Dauer der Gabe von Nachlastsenkern, Dauer der antiarrhythmischen Therapie, eventueller Einsatz eines Herzschrittmachers, Beatmungsdauer, Dauer des Intensivaufenthaltes, Komplikationen.

Bei 30 Patienten aus dem obigen Patientengut wurde durch einen echokardiographisch erfahrenen Untersucher an verschiedenen postoperativen Tagen (frühpostoperativ: 1., 3., 5. POT; spätpostoperativ: 14. bis 120. POT) echokardiographische Untersuchungen mit Hilfe der Echokardiographie mit 2D-Farbdoppler, Pulsed-wave-(PW-)Doppler, Continuous-wave-(CW-)Doppler, M-Mode, AQ, COK in den Standardschnitten (parasternal lange Achse = PS-LAX, parasternal kurze Achse = PS-SAX, apikaler Vierkammerblick = A4C) vorgenommen.

Die Funktionsbeurteilungen des Myokards wurden mit folgenden vier Methoden nacheinander durchgeführt:

- a) Semiquantitative Graduierung der Kontraktilität im 2D-Bild
- b) M-Mode (Verkürzungsfraction = fractional shortening = FS)
- c) AQ (fractional area change = FAC)
- d) COK

Die entsprechenden Daten wurden zur späteren Auswertung auf Festplatte gespeichert.

### **3.1.5 Infizierte Patienten im Verlauf**

Die Feststellung einer Infektion bei operierten Patienten gelingt häufig nicht eindeutig. Allein die Definition der Begriffe „SIRS“ und „Sepsis“ war lange Zeit uneinheitlich. Bei der Konsensuskonferenz des „American College of Chest



Physicians“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) wurde folgende Definition formuliert: Bei der „SIRS“ handelt es sich um eine inflammatorische Reaktion auf verschiedene schädigende Noxen. Sie ist gekennzeichnet durch mindestens zwei der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien. Ist die systemisch inflammatorische Reaktion durch eine gesicherte infektiöse Ursache ausgelöst, wird für dieses Krankheitsbild zusätzlich der Begriff „Sepsis“ benützt [106, 120].

Tab. 1: Definition „SIRS“ [106]

<b>SIRS</b>
Hyperthermie (> 38 °C) oder Hypothermie (<36 °C)
Tachykardie (HF > 90/min)
Tachypnoe (AF > 20/min, PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg)
Leukozytenzahl (> 12000/mm <sup>3</sup> oder < 4000/mm <sup>3</sup> , 10 % unreife Neutrophile)

Für das pädiatrische Krankengut wurden diese Kriterien nach den altersentsprechenden Normwerten korrigiert (Tab. 2) [113].

Tab. 2: Altersabhängige Definition „Infektion“ [113]

	am 1.Lebenstag	< 1 Monat	1 Monat - 2 Jahre	> 2 Jahre
AF	> 60/min	> 40/min	> 30/min	> 20/min
HF	> 180/min	> 160/min	> 130/min	> 120/min
RR syst	< 50 mmHg	< 65 mmHg	< 70 mmHg	< 80 mmHg
Leuko	< 15000/mm <sup>3</sup> > 45000/mm <sup>3</sup>	< 8000/mm <sup>3</sup> > 16500/mm <sup>3</sup>	< 7500/mm <sup>3</sup> > 14000/mm <sup>3</sup>	< 5500/mm <sup>3</sup> >11000/mm <sup>3</sup>

Zeichen einer klinischen Infektion bei pädiatrischen/neonatologischen Patienten sind u.a. Tachypnoen, Hypopnoen, Apnoen, Hyperglykämie, Temperaturinstabilität. Eine fehlende Temperaturänderung bei Neugeborenen schließt eine Sepsis keineswegs aus [99].

Eine Klassifizierung nach Infektionskriterien ist daher schwierig. Der allgemein gebräuchliche Schwellenwert des CRP von 1 mg/dl kann nicht unbesehen

übernommen werden, da die Operation als solche bereits einen CRP-Anstieg hervorruft. Verschiedene Untersucher haben als postoperativen Schwellenwert als Hinweis für eine Infektion einen CRP-Wert von 7,9 mg/dl gefunden [33, 177].

Auf Grund klinischer, laborchemischer und mikrobiologischer Parameter erfolgte eine Differenzierung in 4 Gruppen:

1. nicht infiziert (CRP < 7,9 mg/dl und kein klinisches Infektionszeichen)
2. fraglich infiziert (CRP < 7,9 mg/dl und mindestens ein klinisches Infektionszeichen oder CRP ≥ 7,9 mg/dl und kein klinisches Infektionszeichen)
3. sicher infiziert (CRP ≥ 7,9 mg/dl und mindestens ein klinisches Infektionszeichen)
4. Sepsis (positive Blutkultur)

Klinische Infektionszeichen waren bei unseren Patienten: Fieber, radiologisch nachgewiesene oder auskultatorisch erhobene pathologische Lungenveränderungen, kutane Eiterbildungen, pathologischer Trommelfellbefund, verstärkte Rachenrötung, pathologischer Urinbefund.

### **3.2 Interleukin- und LBP-Bestimmung**

Zur quantitativen Bestimmung der Interleukine IL-6, IL-8, IL-10 und des LBP wurde das IMMULITE®-System (DPC Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA; Abteilung in Deutschland: DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) verwendet (vgl. Abb. 2), das eine automatische Durchführung von Festphasen-Chemolumineszenz-Enzymimmunoassays erlaubt.

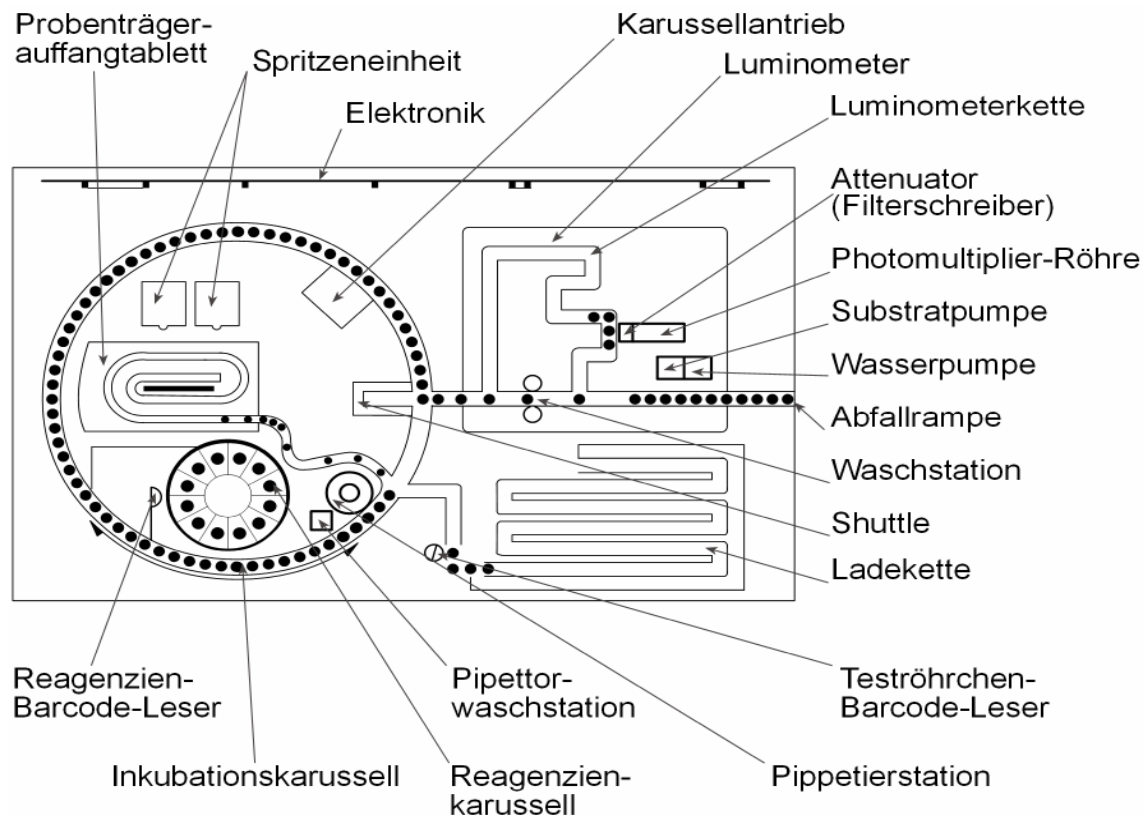


Abb. 2.: Schematischer Aufbau des Immulite®-Systems  
(modifizierte Abbildung nach IMMULITE-Bedienungshandbuch, DPC-Biermann)

### 3.2.1 Erforderliche Geräte/Zubehör

- LUMItest®Immunoassays
- Kalibratoren
- Basiskit-Kontrollen 1 und 2
- Reagenzröhrchen 12 x 75mm zur Vorbereitung des Luminometers und zur Messung des Reagenzleerwertes
- destilliertes Wasser
- Mikroliterpipetten mit austauschbaren Kunststoffspitzen
- geeignetes Luminometer

### **3.2.2 Kalibration**

Vor der Versuchsdurchführung wurde eine Kalibration (Kurvenanpassung) vorgenommen. Ein kalibrierter Kit konnte maximal 14 Tage verwendet werden, danach musste das Gerät erneut angepasst werden. Immulite verwendet gespeicherte Masterkurven, deren Parameter von DPC erstellt und in den Barcodes des Kits verschlüsselt werden. Die Kalibrationen wurden durchgeführt, um Veränderungen der Kits durch Transport oder Lagerbedingungen oder Geräteunterschiede auszugleichen.

Die Kalibratoren wurden in die Testöhrchen überführt und in die Probenträger eingesetzt. Nach jedem mit Kalibrator enthaltenen Teströhrchen wurden vier passende Teströhrchen (IL-6, IL-8, IL-10 oder LBP) in die Ladekette eingesetzt.

### **3.2.3 Kontrollen**

Vor Beginn jedes Versuchstages erfolgten Kontrollteste im Rahmen der internen Qualitätskontrolle. Die Kontrollen lagen als lyophilisiertes Interleukin bzw. LBP in zwei Konzentrationen (hoch und niedrig) in einer Protein-Puffer-Matrix vor. Die Testdurchführung der Kontrollen verlief in gleicher Weise wie jene der Patientenseren. Lagen die Kontrollwerte in den jeweiligen Referenzbereichen, konnte mit der Untersuchung der Patientenproben begonnen werden.

Tab. 3: Zielwerte der Interleukin- und LBP-Kontrollen 1 und 2 (Ko1, Ko2)

	Mittelwert	s(Standard- abweichung)	2s-Bereich (bei IL10 3s-Bereich)
Immulate IL-6, Ko1 (pg/ml)	103	9,9	8,3 - 123
Immulate IL-6, Ko2 (pg/ml)	532	37,8	456 - 608
Immulate IL-8, Ko1 (pg/ml)	87	6,4	74 - 100
Immulate IL-8, Ko2 (pg/ml)	433	28,1	377 - 489
Immulate IL-10, Ko1 (pg/ml)	28,9	1,27	25,1 – 32,7
Immulate IL-10, Ko2 (pg/ml)	259	8,52	233 - 285
Immulate LBP, Ko1 (µg/ml)	3,6	0,51	2,6 – 4,6
Immulate LBP, Ko2 (µg/ml)	35	3,28	28 - 42

### 3.2.4 Testdurchführung

Die Patientenserum wurden in ein Probenröhrchen pipettiert und in einen barcodierten Probenträger eingesetzt. Anschließend wurden nach den Probenträgern die Teströhrchen mit den gewünschten Assays in die Transportkette gestellt.

#### IL-6:

Die erforderliche Serummengung betrug 100 µl. Der Inhalt der Probenschale musste jedoch mindestens 250 µl über der erforderlichen Gesamtmenge liegen. Ein Durchlauf der Proben dauerte 2 x 30 Minuten.

#### IL-8:

Für die Testung benötigte man 50 µl Serum, wobei der Inhalt der Röhrchen mindestens 100µl über der erforderlichen Menge liegen musste. Die Testdauer betrug 30 Minuten.

IL-10:

Die zur Analyse benötigte Menge betrug 100 µl Serum. Die Röhrchen mussten mit mindestens 250 µl Flüssigkeit über dem erforderlichen Volumen gefüllt sein. Die Dauer eines Durchlaufs lag bei 30 Minuten.

LBP:

Die Patientenproben wurden im Verhältnis 1:101 mit LBP-Probenverdünner (LBP freie Protein-Puffer-Matrix mit Konservierungsmittel) diluiert. Das Gerät benötigte 5 µl vorverdünntes Serum. Mit eingerechnetem Totvolumen musste die Probenschale mit mindestens 100 µl über den 5 µl gefüllt sein. Die Testdauer betrug 30 Minuten.

### **3.2.5 Chemolumineszenzreaktion**

Beim IMMULITE®-System handelt es sich um ein Festphasen-Sandwich-Chemolumineszenz-Immunoassay. Als Festphase wird eine mit monoklonalen Antikörpern gegen Interleukin 6, 8, 10 bzw. LBP beschichtete Polystyrolkugel verwendet. Diese Kugel ist Bestandteil des Immulite®-Teströhrchens. Das Teströhrchen dient während der Testdurchführung als Reaktionsgefäß für Immunreaktion, Inkubation, Waschstufen und Signalentwicklung. IL-6, 8, 10 oder LBP aus der Patientenprobe, ein mit alkalischer Phosphatase-markierter polyklonaler Anti-Interleukin-/Anti-LBP-Antikörper und der monoklonale Anti-Interleukin- bzw. Anti-LBP-Antikörper bilden während einer 30-minütigen Inkubationszeit bei 37°C einen Sandwichkomplex. Ungebundene Komponenten werden anschließend mittels einer speziellen Zentrifugal-Waschtechnik entfernt. Zugegebenes Chemolumineszenz-Substrat (Adamantyldioxetanphenylphosphat ADPP<sup>2-</sup>) wird vom gebundenen Enzym während der folgenden 10-minütigen Inkubation in ein instabiles Zwischenprodukt umgesetzt. Dessen Zerfall führt zu einer Photonenemission (Lichtemission) und die freigesetzten Lichtimpulse können vom Photomultiplier gemessen werden. Die emittierte Lichtmenge ist direkt proportional zur Konzentration der gesuchten Parameter in den Proben. (vgl. Abb. 3)

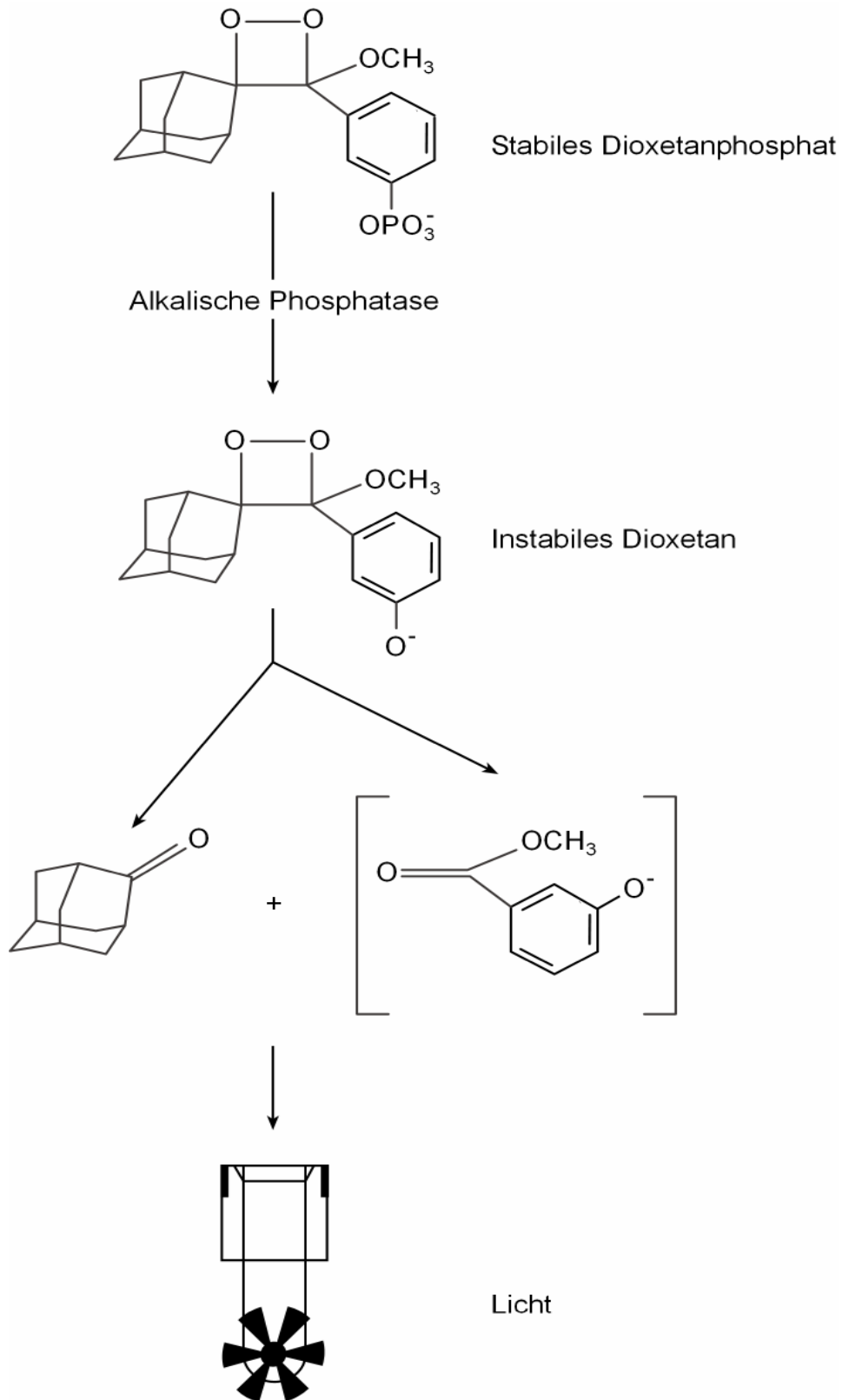


Abb.3: Ablauf der Chemolumineszenzreaktion

(modifizierte Abbildung nach IMMULITE-Bedienungsanleitung, DPC-Biermann)

### 3.2.6 Referenzwerte bei Gesunden (nach Angaben des Herstellers)

Tab. 4: Interleukin- und LBP-Referenzwerte

IL-6	zwischen nicht detektierbar und 9,7 pg/ml
IL-8	zwischen nicht detektierbar und 62 pg/ml
IL-10	zwischen nicht detektierbar und 9,1 pg/ml
LBP	2,0 µg/ml – 15,2 µg/ml

### 3.3 PCT-Bestimmung

Der LUMItest®-PCT ist ebenfalls eine Chemilumineszenzmessung zur quantitativen Bestimmung von PCT im Serum. Das Procalcitonin (Antigen) wird an zwei unterschiedlichen Stellen, dem Calcitonin- und dem Katalcalcin-Anteil, von zwei zugesetzten antigenspezifischen monoklonalen Antikörpern gebunden. Während einer der Antikörper lumineszenzmarkiert ist (Tracer), befindet sich der andere auf der Innenseite der Röhrrchen (coated tube system). Beide Antikörper reagieren mit dem Procalcitonin zu sogenannten „Sandwich-Komplexen“. Durch sorgfältiges Waschen werden überschüssige Tracer entfernt, so dass nur die an der Röhrrchenwand verbliebenen Tracer registriert werden. Die mit Hilfe des Luminometers ermittelten Signale sind den PCT-Konzentrationen der jeweiligen Probe direkt proportional. Mittels mitgelieferter Standardproben mit bekannten PCT-Konzentrationen kann eine Standardkurve erstellt werden. Zur Ermittlung der unbekanntenen PCT-Werte der Patienten wird diese Standardkurve herangezogen.

#### 3.3.1 Erforderliche Geräte/Zubehör

- beschichtete Teströhrrchen mit anti-PCT-Antikörpern
- Tracer: lumineszenzmarkierte (Akridinium-Derivat) anti-PCT-Antikörper
- Puffer
- Kalibratoren 1, 2



- lyophilisierte Kontrollen 1, 2
- Basiskit
- Waschkit
- Mikropipetten (20 µl, 250 µl) mit austauschbaren Kunststoffspitzen
- Vibrationsmischer
- Horizontalschüttler
- destilliertes Wasser
- Luminometer mit zwei Injektoren

### 3.3.2 Testdurchführung

Anfangs wurden die Reagenzien, Patientenseren und Teströhrchen auf Raumtemperatur gebracht. Zur Überprüfung des Messgerätes und der Basiskit-Reagenzien musste einmal täglich vor der Messung eines Assays der nötige Performance Test durchgeführt werden. Hierfür wurden die Basiskit-Kontrollen 1 und 2 in je 2 ml destilliertes Wasser aufgelöst. Lagen die Kontroll-Ergebnisse im Normalbereich, konnte mit der Untersuchung der Patientenproben begonnen werden.

Tab. 5: Zielwerte der PCT- Kontrollen

	Mittelwert $\pm$ 2s
Kontrolle 1	1,29 $\pm$ 0,4
Kontrolle 2	37,3 $\pm$ 9,0

In jeweiliger Doppelbestimmung wurden in die Teströhrchen S1 bis S2 20 µl PCT-Standard mit steigender Konzentration pipettiert. Anschließend wurden in weitere Teströhrchen 20 µl der Patientenseren gefüllt. Auch hier wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Sowohl zu den Standardröhrchen als auch zu den Patientenröhrchen pipettierte man 250 µl Tracer hinzu. Nach kurzzeitigem Mischen auf dem Vibrationsschüttler, wurden die Gefäße mit lichtdurchlässiger Klebefolie abgedeckt. Unter kontinuierlichem Schütteln (170-

300 U/min) wurden die Proben bei Raumtemperatur (18-25 °C) für 2 h ± 15 min inkubiert.

Nach beendetem Inkubationsschritt wurde jedem Röhrchen 1 ml Waschlösung zugegeben und anschließend dekantiert. Dieser Vorgang wurde viermal wiederholt. Für 5-10 min wurden die Röhrchen auf frischem Zellstoff über Kopf gestellt. Nach abgelaufener Zeit konnten die Röhrchen in das Luminometer eingesetzt werden. Es erfolgte eine automatische Zugabe von jeweils 300 µl der LUMItest®-Basiskit-Reagenzien 1 und 2. Emittierte Lumineszenzsignale wurden gemessen.

### 3.3.3 Referenzwerte

*Tab. 6: PCT-Referenzwerte nach Brahms-Diagnostica GmbH Henningsdorf bei Berlin*

	PCT (ng/ml)
Normalpersonen	<0,5
Chronisch entzündliche Prozesse und Autoimmunerkrankungen	<0,5
Virale Infektionen	<0,5
Leichte bis mittelschwere bakterielle Lokalfektionen	<0,5
SIRS, Polytrauma, Verbrennungen	0,5 - 2
Schwere bakterielle Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen	>2 (oft 10-100)

### 3.4 Echokardiographische Beurteilung der globalen und regionalen myokardialen Funktion (M-Mode, AQ, COK)

Die postoperativen routinemäßigen nichtinvasiven transthorakalen Echokardiographien erfolgten mit Hilfe des Echokardiographiegerätes Hewlett Packard Sonos 5500. Zum Ausschluss interindividueller Qualitätsschwankungen wurden die Untersuchungen stets durch denselben echokardiographisch versierten Untersucher durchgeführt. Um ein zweidimensionales Bild guter Qualität zu erhalten, wurden die Gesamtverstärkung und der Tiefenausgleich optimal eingestellt. Es fanden je ein 8 MHz und ein 12 MHz Schallkopf Verwendung. Zunächst wurde eine transthorakale Routineechokardiographie mit 2D-, Farb-, PW- und CW-Dopplertechnik durchgeführt. Die Kontraktilität des linken Ventrikels wurde zunächst subjektiv in der parasternalen Längsachse (PS-LAX), parasternalen kurzen Achse (PS-SAX) und im apikalen Vierkammerblick (A4C) beurteilt. Im zweiten Schritt wurde im M-Mode die Verkürzungsfraction (FS) ausgemessen (PS-SAX; PS-LAX). Im dritten Schritt wurde im Akustischen Quantifizierungsmodus der linke Ventrikel im PS-LAX, PS-SAX und A4C untersucht. Hierzu wurde manuell vom Untersucher die „Region of interest“ (ROI), das heißt die Zone des linken Ventrikels, markiert. Die integrierte Software berechnete online die enddiastolische Fläche (EDA) und die endsystolische Fläche (ESA). Aus diesen Werten wurde die fraktionierte Flächenänderung (FAC) nach folgender Formel berechnet:

$$FAC = \frac{EDA - ESA}{EDA} \times 100$$

Die FAC in Prozent wurde zur weiteren Auswertung herangezogen.

Im vierten Schritt wurde die Funktion der Colorkinese aktiviert und es erschien in der Abfolge der Systole eine Farbpalette von orange bis blau (in der Diastole blau bis gelb), entsprechend der Einwärtsbewegung bzw. Auswärtsbewegung. Es wurden Schleifen mit drei Herzzyklen in PS-LAX, PS-SAX und A4C auf Festplatte gespeichert.

Diese nicht invasive Untersuchungsmethode vergleicht reflektierte Werte aufeinander folgender akustischer Bilder und überträgt die Endokardbewegungen in Farbschichten. Diese Überlagerungen werden in zweidimensionalen Bildern konzentrisch angeordnet. Im Idealfall ergibt sich ein Bild, das den zeitlichen Ablauf der myokardialen Bewegungen darstellt, ähnlich der Jahresringe eines Baumes. Ein einzelnes endsystolisches oder enddiastolisches Bild beinhaltet das gesamte Bild der räumlichen und zeitlichen Kontraktion oder Relaxation. Das erste Zeitfenster beginnt nach der R-Zacke (für die Systole) oder einem manuell festgelegten Zeitpunkt (für die Diastole). Das Intervall zwischen den Zeitfenstern beträgt 40 ms. Für jedes Zeitfenster wird eine andere Farbe hinzugefügt. Die Breite eines Farbbandes reflektiert das Ausmaß, die Farbverteilung den zeitlichen Ablauf der endokardialen Wandbewegung. Die früh-systolischen Zeitfenster erhalten die Farbe orange-gelb, die mid-systolischen grün und die end-systolischen blau. Die früh-diastolischen Zeitfenster erscheinen blau, die mid-diastolischen grün und die end-diastolischen gelb. Die Zeit bis zum letzten systolischen Zeitfenster nach der R-Zacke beträgt maximal 360 ms, bis zum letzten diastolischen 880 ms. In der Systole stehen 9 kodierte Farbbänder für Zeitfenster mit jeweils 40 ms zur Verfügung. Für die Systole kann ein Zeitraum von  $9 \times 40$  ms, das heißt 360 ms, maximal ausgelotet werden. Dagegen sind in der Diastole maximal 14 Farbbänder verfügbar. Dyskinetische Wandveränderungen werden mit roter Farbe versehen. Lokalisierte Gebiete mit Hypokinese oder Akinese werden in den Colorkinese-Bildern durch dünne Farbbänder oder durch Fehlen der Farbe repräsentiert [65, 180, 181].

Mit Hilfe der Colorkinese-Software (EchoSoft Company, Wilmington) konnten die Daten im Labor am Computer offline ausgewertet werden. Die Bilder der parasternalen langen Achse (PS-LAX), der parasternalen kurzen Achse (PS-SAX) und des apikalen Vierkammerblicks (A4C) wurden getrennt nach einem jeweiligen Schema beurteilt.

### 3.4.1 Offline-Auswertung der echokardiographischen Colorkinese-Daten

#### 3.4.1.1 PS-LAX

Es wurden vier Grenzpunkte in die Bilder eingetragen. Der erste Punkt markierte die Mitralklappe, der zweite das distale Ende des septalen Endokards, der dritte das distale Ende des posterioren Endokards und der vierte die Aortenklappe. Die Punkte 1 und 3, sowie die Punkte 2 und 4 wurden durch zwei Geraden miteinander verbunden, deren Schnittpunkt der Ursprung der Segmenteinteilung war. Man erhielt schließlich folgende vier Segmente: das basal-anteroseptale, das mid-anteroseptale, das mid-posteriore und das basal-posteriore Segment.

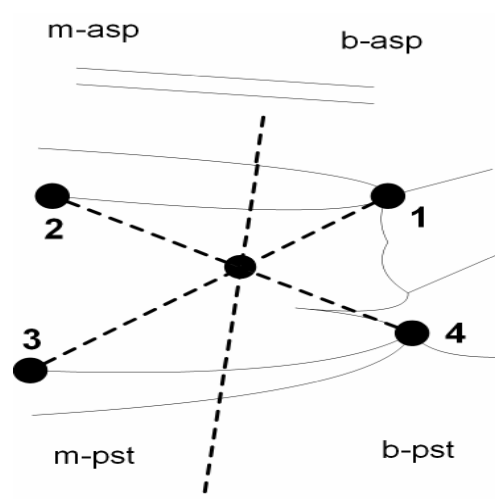
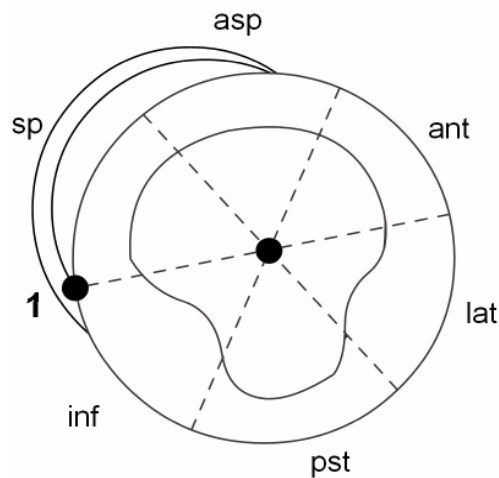


Abb. 4: Schematische Darstellung der Auswertung der Colorkinese-Bilder in der PS-LAX (*b-asp* = basal anteroseptal, *m-asp* = mid-anteroseptal, *m-pst* = mid-posterior, *b-pst* = basal posterior)

(modifizierte Abbildung nach Echo Soft Company, 1013 Centre Road, Suite 151 P.M. Box 5104 Wilmington, DE 1985)

### 3.4.1.2 PS-SAX

Man legte bei diesen Bildern nur einen Punkt fest, positioniert an die Überschneidung von Septum und Endokard des rechten Ventrikels. Die dargestellte linke Kammer wurde dann in sechs 60° Sektoren aufgeteilt. Es entstanden folgende sechs Segmente: das anteriore, das anteroseptale, das septale, das inferiore, das posteriore und das laterale Segment.



*Abb. 5: Schematische Darstellung der Auswertung der Colorkinesie-Bilder in der PS-SAX (ant = anterior, asp = anteroseptal, sp = septal, inf = inferior, pst = posterior, lat = lateral)*

*(modifizierte Abbildung nach Echo Soft Company, 1013 Centre Road, Suite 151 P.M. Box 5104 Wilmington, DE 1985)*

### 3.4.1.3 A4C

Bei diesen Bildern wurden drei Grenzpunkte gesetzt. Mit den ersten beiden wurden die Mitralsegelansätze markiert und mit dem dritten die Spitze des linken Ventrikels. Drei Geraden, die die Punkte verbinden, teilten das Herz in sechs Segmente auf. Diese lauteten: basal-lateral, mid-lateral, apikal-lateral, apikal-septal, mid-septal, basal-septal.

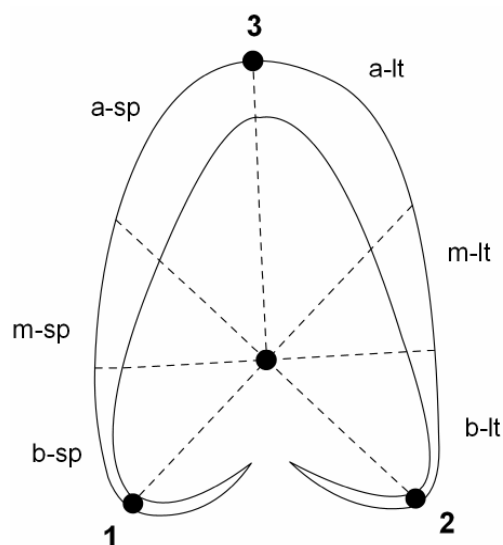


Abb. 6: Schematische Darstellung der Auswertung der Colorkinesse-Bilder im A4C (*b-lt* = basal lateral, *m-lt* = mid-lateral, *a-lt* = apical-lateral, *a-sp* = apical-septal, *m-sp* = mid-septal, *b-sp* = basal-septal)

(modifizierte Abbildung nach Echo Soft Company, 1013 Centre Road, Suite 151 P.M. Box 5104 Wilmington, DE 1985)

Die innerhalb der jeweiligen Segmente vorhandenen Farbpixel wurden dann ausgezählt und in Relation zur Segmentfläche oder Ventrikelquerschnittsfläche in Histogrammen abgebildet.

Die Farbflächen in den einzelnen Myokardsegmenten wurden im Verhältnis zur gesamten Segmentfläche prozentual dargestellt (RFAC- regional fractional area change, REDA- regional end-diastolic area). Die Farben in diesem Histogramm waren identisch mit jenen, die in den Colorkinesen-Bildern die Zeit der Endokardbewegung widerspiegeln.

*Prinzipdarstellung der regionalen Analyse von COK-Bildern:  
s. Anhang Abb.30-35*

### **3.4.2 Statistische Auswertung der Colorkinesedaten**

Zur Beurteilung der ausgewerteten Daten der jeweiligen Segmente wurde ein Z-Score angewandt. In den Tabellen 7 und 8 sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der PS-LAX bzw. des A4C gesunder Personen (Alter: 2 Monate bis 79 Jahre) angegeben. Die Normalwerte entstammen der Arbeit von *Mor-Avi et al.* [125]. Hiermit ließen sich die Rohwerte der verschiedenen Segmente auf Z-Werte transformieren.

Der Z-Wert besagt, um wie viele Standardabweichungen der Rohwert über oder unter dem Mittelwert der Normalgruppe liegt.

$$Z = \frac{\text{Rohwert} - \text{Mittelwert der Normwerte}}{\text{Standardabweichung der Normwerte}}$$

Des Weiteren erfolgte die Ermittlung des Mittelwertes der Z-Werte der vier Segmente der parasternalen langen Achse. Bei den übrigen Ebenen (PS-SAX, A4C) standen nicht ausreichend Daten für die Gesamtauswertung zur Verfügung. Deshalb konnten sie im Vergleich nicht berücksichtigt werden. Anhand der Z-Werte der vier Segmente der PS-LAX konnte die Kontraktilität zu



dem jeweiligen Zeitpunkt beurteilt werden. Um eine postoperative Veränderung der Wandbewegung beurteilen zu können, wurden mit Hilfe des Z-Wertes in vier Gruppen klassifiziert:

- Gruppe 1: Kinder mit anfangs und im Verlauf schlechten Kontraktilitätsverhältnisse. Ihr Z-Wert lag stets unter  $-1$
- Gruppe 2: Kinder mit zu jeder Zeit guten Kontraktilitätsverhältnissen
- Gruppe 3: Kinder, die anfangs schlechte Werte aufzeigten, im Verlauf aber gute Parameter aufwiesen
- Gruppe 4: Kinder, die anfangs gute Kontraktilitätsverhältnisse zeigten, sich dann aber verschlechterten

*Tab. 7: Normalwerte PS-LAX nach Mor-Avi et al. [125]*

	RFAC, %REDA	RFF, %REDA
b-asp	60±13	65±13
m-asp	67±14	64±15
m-pst	60±17	63±19
b-pst	71±13	72±14

*Tab. 8: Normalwerte A4C nach Mor-Avi et al. [125]*

	RFAC, %REDA	RFF, %REDA
b-lt	62±12	65±13
m-lt	59±12	61±14
a-lt	42±12	46±13
a-sp	49±13	48±13
m-sp	62±12	63±13
b-sp	50±12	65±12

### 3.5 Datenerfassung, Datenauswertung und Einsatz statistischer Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Die Eingabe der erhobenen Daten fand in Datenbanken des Microsoft Programmes Excel 2000 und Microsoft Word 1998 statt. Microsoft Excel wurde außerdem zum Design von Grafiken herangezogen.

Zur statistischen Datenanalyse kam die Software JMP 4.0 zur Anwendung.

Die Daten wurden zunächst einer Korrelations- und Regressionsanalyse unterworfen. Für die Auswertung wurde der Rangkoeffizient nach Spearman, der ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs darstellt, angewandt.

Um einen Zusammenhang zwischen zwei metrisch skalierten Merkmalen zu beschreiben, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Mit Hilfe dieser Regressionsanalyse ließ sich dann aus einem bekannten Wert für das x-Merkmal ein Wert für das dazugehörige y-Merkmal prognostizieren. Vorab wurde geklärt, welches der beiden Merkmale als das unabhängige x-Merkmal bzw. als das abhängige y-Merkmal bezeichnet wurde. Lag ein annähernd linearer Zusammenhang vor, so wurde eine die Punktwolke optimal repräsentierende Gerade ermittelt. Bei einer nicht-linearen Beziehung führte eine logarithmische Transformation zu einer besseren Anpassung. Logarithmiert wurden entweder der x- oder y-Wert oder beide Werte.

Bei der Auswertung diskreter Merkmale wurde der t-Test angewandt. Bei einem Vergleich zweier Stichproben wurde der Studentsche t-Test verwendet, bei einem Vergleich mehrerer Gruppen der Test nach Tukey.

Zum Vergleich von Medianen fand der Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney Anwendung.

Signifikant galten Unterschiede bei einem p-Wert von kleiner 0,05.

Für alle Tests, die in einer Tabelle dargestellt werden, wurde das multiple Testen anhand der Bonferroni-Korrektur angewandt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Übersicht über die wichtigsten Patientendaten

Zunächst sollen die wichtigsten, im Verlauf konstant bleibenden Patientendaten in Form einer Tabelle präsentiert werden:

*Tab. 9: Übersicht über die wichtigsten konstant bleibenden Patientendaten*

	<b>Gesamtgruppe</b>	<b>Colorkinese-Patienten</b>
HLM (j/n)	42/9	25/5
Kreislaufstillstand (j/n)	23/26	16/14
Geschlecht (m/w)	30/21	17/13
	<i>Median (Quartile)</i>	<i>Median (Quartile)</i>
Alter (Monate)	13 (2-48)	5,5 (2-21,5)
Gewicht (kg)	8,5 (4,3-14,7)	5,5 (3,9-9,8)
OP-Dauer (min)	230 (163-300)	215 (169-293)
HLM-Dauer (min)	101 (68-122)	95 (69-116)
Aortenklemmzeit (min)	35 (20-52)	31 (20-51)
Kreislaufstillstand Dauer (min)	28 (18-42)	24 (17-42)
Beatmungsdauer (d)	1 (1-3)	2 (1-4)
Tiefste Temperatur (°C)	20,1 (15,6-30,0)	16,8 (14,8-29,5)
Intensiv-Aufenthalt (d)	6 (4-9)	7 (5-14)

Einzelne wichtige Parameter werden in der Folge noch weiter analysiert.

## **4.2 Altersverteilung der Patienten**

Von 51 untersuchten Patienten war der jüngste 4 Tage, der älteste 16 Jahre und 3 Monate alt. Der Median des Patientengutes lag bei 13 Monaten (Quartilsabstand: 2 bis 48 Mon.). Bei einer Subpopulation von 30 Kindern wurden Colokinese-Studien durchgeführt. In dieser Gruppe war der jüngste ebenfalls 4 Tage alt, der älteste 16 Jahre und 3 Monate und der Median betrug 5,5 Monate (Quartilsabstand: 2 bis 21,5 Mon.) (vgl. Tab. 9). Bei der Detailanalyse der pro- und antiinflammatorischen Laborparameter wurden in dieser Subpopulation auch nur die bei diesen speziellen Patienten bestimmten Laborparameter berücksichtigt.

## **4.3 Geschlechtsverteilung der Patienten**

Von den 51 untersuchten Kindern waren 30 (59 %) männlichen und 21 (41 %) weiblichen Geschlechts. Die Gruppe der 30 Colokinese-Patienten bestand aus 17 (57 %) männlichen und 13 (43 %) weiblichen Patienten. (vgl. Tab. 9)

#### 4.4 Diagnosen

Die häufigsten Diagnosen waren in der Gesamtgruppe mit jeweils 5 Fällen (je 10 %) der Ventrikelseptumdefekt (VSD) bzw. die Aortenisthmusstenose (ISTA). Es folgten die Klappenvitien mit 4 Fällen (8%), VSD zusammen mit einem persistierenden Foramen ovale (PFO) ebenfalls 4 Fälle (8%), Fallot-Tetralogie (TOF) und hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) mit jeweils 3 Fällen (je 6 %), Vorhofseptumdefekt (ASD) und Dextro-Transposition der großen Gefäße (D-TGA) sowie persistierender Ductus arteriosus (PDA) mit je 2 Fällen (je 4%). Das Auftreten eines ASD zusammen mit einer partiellen Lungenvenenfehlmündung (PAPVC) und einer D-TGA zusammen mit einem Double inlet left ventricle (DILV) fand sich jeweils bei 2 Patienten (je 4%). Bei jeweils einem Patienten kamen Erkrankungen wie Double outlet right ventricle (DORV), Truncus arteriosus communis und aorto-pulmonales Fenster, sowie Kombinationen verschiedener Herzfehler vor (je 2%).(vgl. Tab. 10)

In der Subpopulation, die mittels Colorkinese untersucht wurde, fand sich folgende Verteilung: VSD in Kombination mit einem PFO 4 Fälle (13 %), VSD bzw. ISTA mit je 3 Fällen (10 %), sowie ASD und TOF mit jeweils 2 Fällen (je 7 %). D-TGA, HLHS, PDA, Klappenvitium, aorto-pulmonales Fenster und Kombinationen verschiedener Herzfehler betrafen jeweils ein Kind (je 3%). (vgl. Tab. 10)

Tab. 10: Anzahl der verschiedenen Diagnosen (mit/ohne HLM)

Diagnose	Patientenzahl - Gesamtgruppe (mit/ohne HLM)	Patientenzahl - Colorkinese-Gruppe (mit/ohne HLM)
ISTA	5 (0/5)	3 (0/3)
VSD	5 (5/0)	3 (3/0)
Klappenvitium	4 (3/1)	1 (1/0)
Aortenklappeninsuffizienz	1 (1/0)	0
Aortenklappenstenose	1 (1/0)	0
Pulmonalatresie	1 (0/1)	0
Trikuspidalatresie	1 (1/0)	1 (1/0)

VSD, PFO	4 (4/0)	4 (4/0)
TOF	3 (3/0)	2 (2/0)
HLHS	3 (3/0)	1 (1/0)
ASD	2 (2/0)	2 (2/0)
D-TGA	2 (2/0)	1 (1/0)
PDA	2 (0/2)	1 (0/1)
ASD, PAPVC	2 (2/0)	1 (1/0)
D-TGA, DILV	2 (2/0)	0
L-TGA , HLHS, Pulmonalstenose, ASD, PDA	1 (0/1)	1 (0/1)
DORV	1 (1/0)	0
aortopulmonales Fenster	1 (1/0)	1 (1/0)
Truncus arteriosus communis	1 (1/0)	0
ASD, AVSD	1 (1/0)	1 (1/0)
ASD, PDA	1 (1/0)	1 (1/0)
ASD, PFO	1 (1/0)	0
ASD, PFO, AVSD	1 (1/0)	0
ASD, D-TGA, PDA, PFO	1 (1/0)	1 (1/0)
ASD, D-TGA, VSD, PDA	1 (1/0)	1 (1/0)
VSD, PDA	1 (1/0)	1 (1/0)
VSD, Pulmonalatresie	1 (1/0)	1 (1/0)
VSD, DORV	1 (1/0)	1 (1/0)
VSD, D-TGA, Pulmonalstenose	1 (1/0)	0
TOF, PDA	1 (1/0)	1 (1/0)
ISTA, Trikuspidalinsuffizienz, Mitralstenose	1 (1/0)	1 (1/0)
Komplexes zyanotisches Vitium	1 (1/0)	0

## 4.5 Inflammationsparameter

### 4.5.1 Postkardiochirurgischer Verlauf

#### 4.5.1.1 Interleukin 6 im Verlauf

Die im Blut der Patienten gemessene IL-6 Expression zeigte im Verlauf der sieben Blutentnahmezeitpunkte initial einen deutlichen Anstieg (vgl. Abb. 7). Bei Aufnahme auf die Intensivstation nach der Operation, 6 Stunden später und am ersten postoperativen Tag lagen die IL-6-Werte aller untersuchten Kinder im pathologischen Bereich. Der Median am ersten Messzeitpunkt betrug 97,65 pg/ml (Quartilsabstand: 57,15 bis 173,5 pg/ml). Innerhalb weiterer 6 Stunden erreichte der Median das Maximum von 102,9 pg/ml (Quartilsabstand: 64,8 bis 168,25 pg/ml). Im weiteren Verlauf fielen die IL-6-Parameter stark auf 56,6 pg/ml (Quartilsabstand: 32,68 bis 91,25 pg/ml) ab, blieben jedoch weiterhin im pathologischen Bereich. Ab dem zweiten postoperativen Tag lagen die Mediane der gemessenen IL-6-Spiegel im Normbereich.

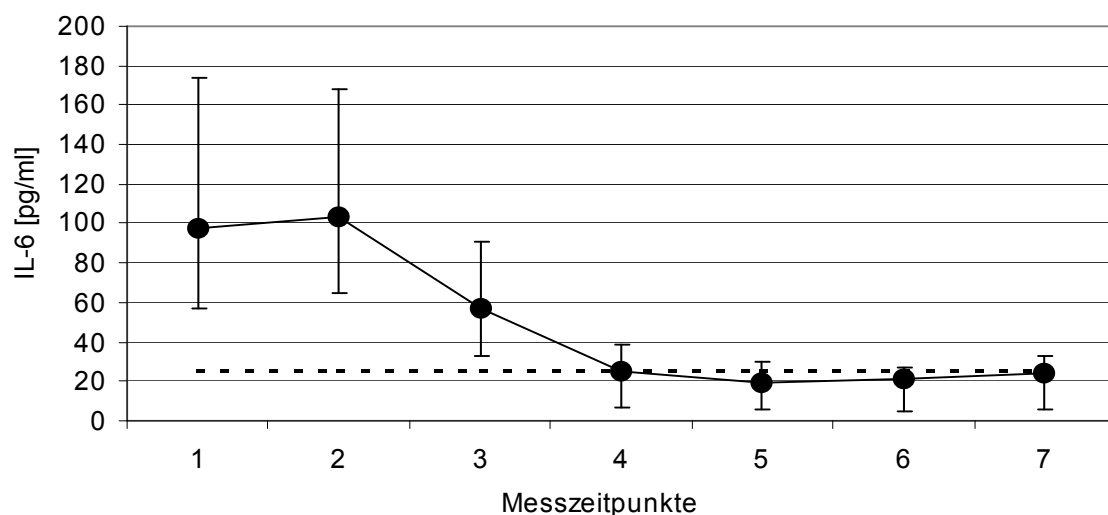


Abb. 7: Postoperativer IL-6-Verlauf (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linie = Normwertgrenze)

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Proben	50	48	48	45	34	31	21

#### 4.5.1.2 Interleukin 8 im Verlauf

Die IL-8-Messungen des gesamten Patientenkollektivs zeigten anfangs ebenfalls pathologische Werte auf. Der Median am ersten Blutentnahmezeitpunkt betrug 54 pg/ml (Quartilsabstand: 32,75 bis 132,5 pg/ml). Im Verlauf fiel der Median nach 6 Stunden auf 34 pg/ml (Quartilsabstand: 17,5 bis 71,75 pg/ml). Ab dem ersten postoperativen Tag lagen die Mediane unterhalb der Normalwertgrenze von 25 pg/ml.

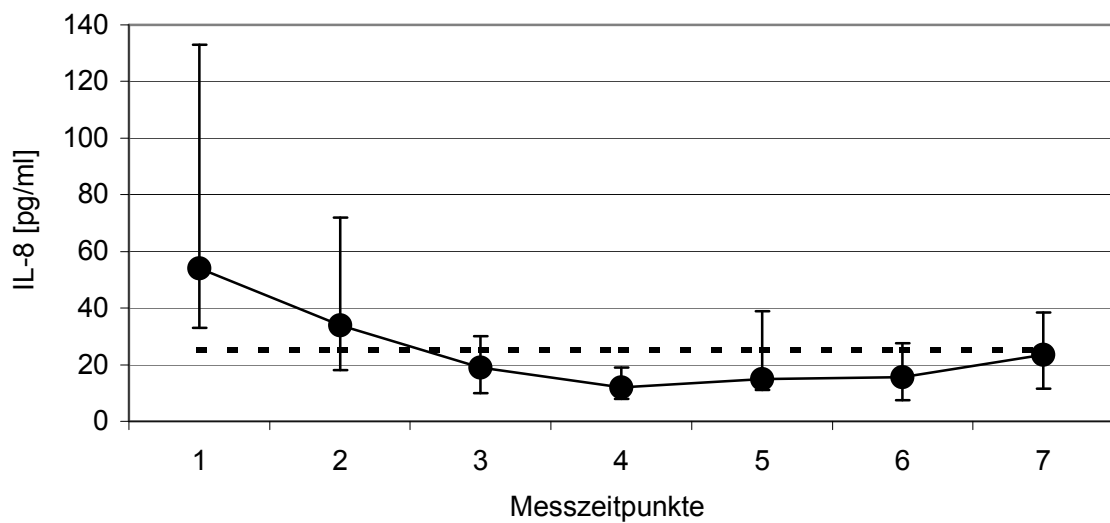


Abb. 8: Postoperativer IL-8-Verlauf (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linie = Normwertgrenze)

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Proben	40	42	43	41	29	30	22

#### 4.5.1.3 Interleukin 10 im Verlauf

Die IL-10-Werte waren initial erhöht, wobei der Median bei 32,85 pg/ml (Quartilsabstand: 5,0 bis 113,5 pg/ml) lag. Nach weiteren 6 Stunden erfolgte ein Abfall der Kurve auf einen Median von 17,45 pg/ml (Quartilsabstand: 6,63 bis 55,33 pg/ml). Die nachfolgenden 5 Blutentnahmezeitpunkte wiesen normale IL-10 Werte auf.



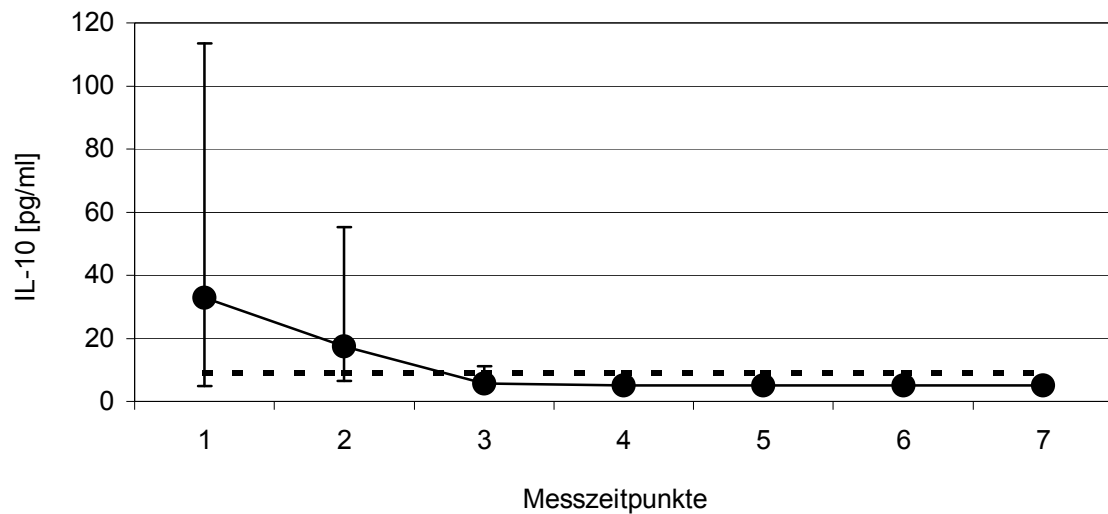


Abb. 9: Postoperativer IL-10-Verlauf (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linie = Normwertgrenze)

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Proben	32	30	32	27	23	21	15

#### 4.5.1.4 LBP im Verlauf

Am Tag der Operation lagen alle LBP-Werte im Niveau des Normalen. Ein Anstieg in den pathologischen Bereich zeigte sich erst ab dem ersten postoperativen Tag. Der Median betrug bei dieser Messung 21,8  $\mu\text{g/ml}$  (Quartilsabstand: 12,9 bis 30,9  $\mu\text{g/ml}$ ). Bis zum vierten postoperativen Tag wiesen die Mediane pathologische Werte auf, wobei eine geringe Abnahme im Verlauf zu sehen war. Erst der Median des fünften postoperativen Tages lag im Normbereich.

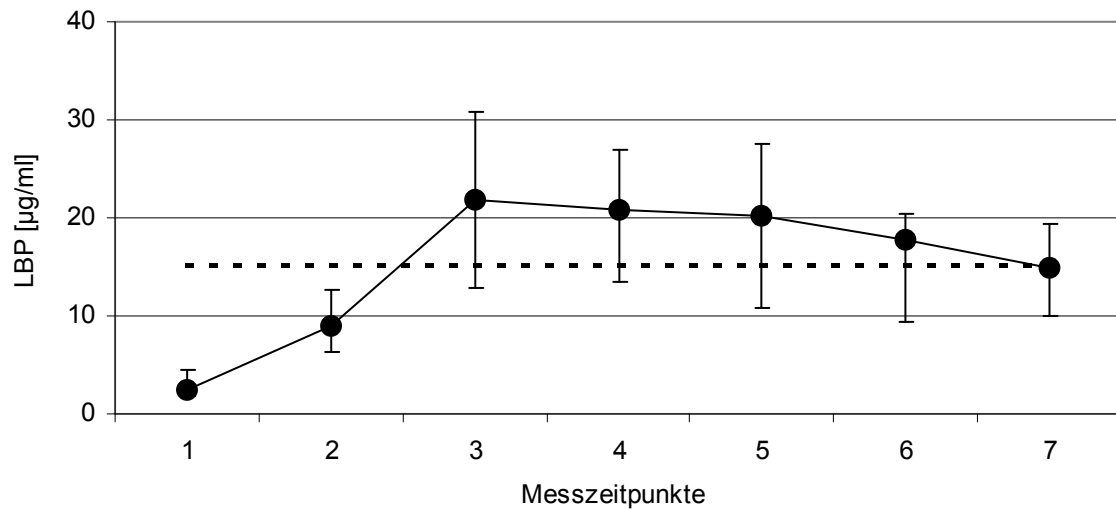


Abb. 10: Postoperativer LBP-Verlauf (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linie = Normwertgrenze)

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Proben	51	48	49	47	35	32	24

#### 4.5.1.5 CRP, Leukozyten, Körpertemperatur im Verlauf

In den Abbildungen 11a bis 11c wurden Verläufe herkömmlicher Entzündungsparameter dargestellt. Die Mediane der Körpertemperatur und der Leukozytenzahl zeigten im Verlauf über die sieben Blutentnahmezeitpunkte keine wesentlichen Schwankungen. Alle Mediane lagen innerhalb der Normalwertgrenzen.

Die CRP-Werte wiesen hingegen mit tragem Anstieg eine Zunahme bis zu einem Maximum am zweiten postoperativen Tag auf. Der Median des Maximums lag bei 8,1 mg/dl (Quatilsabstand: 5,3 bis 11,5 mg/dl). In den folgenden postoperativen Tagen kam es langsam zu einer stetigen Abnahme der CRP-Mediane. Am fünften postoperativen Tag lag der Median weiterhin oberhalb der Normwertgrenze von 0,6 mg/dl.

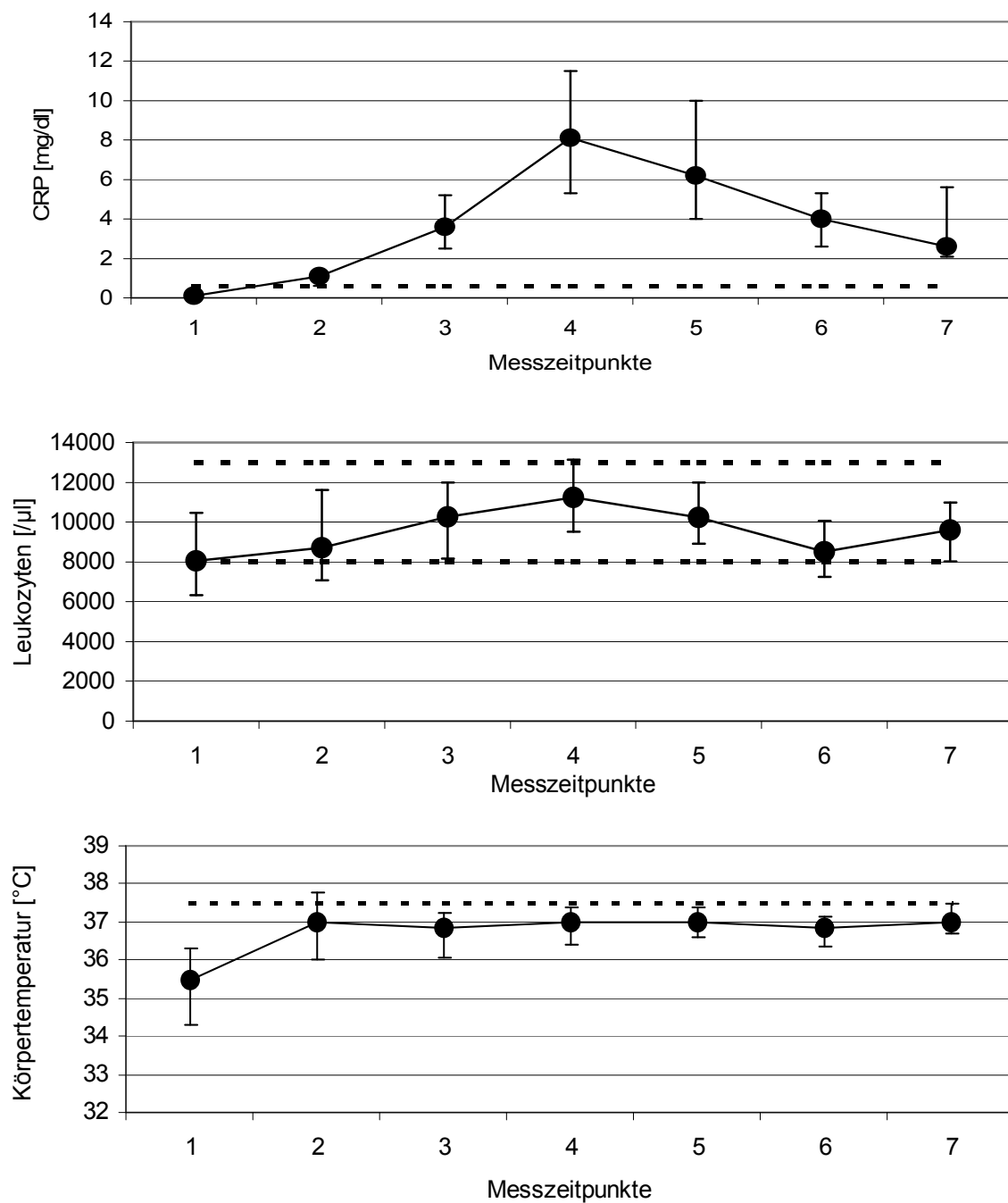


Abb. 11 a-c: Postoperative Verläufe des CRP, der Leukozyten und der Körpertemperatur (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linie = Normwertgrenze)

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Patientenanzahl (CRP)	49	50	50	47	34	29	22
Patientenanzahl (Leukozyten)	49	47	49	46	35	31	19
Patientenanzahl (Körpertemperatur)	50	45	48	46	35	30	23

Tab. 11: Zusammenfassung der Vergleichsmessungen der Mediane und Quartilsabstände verschiedener Entzündungsparameter im Verlauf (Messzeitpunkte 1 – 7)

	Temp. [°C]	Leukozyten [ / $\mu$ l]	CRP [mg/dl]	IL6 [pg/ml]	IL8 [pg/ml]	IL10 [pg/ml]	LBP [ $\mu$ g/ml]
1	35,5 34,3-36,3	8050 6338-10473	0,1 0,1-0,3	97,7 57,2-173,5	54,0 32,8-132,5	32,9 5,0-113,5	2,5 1,9-4,4
2	37,0 36,0-37,8	8710 7080-11615	1,1 0,6-1,3	102,9 64,8-168,3	34,0 17,5-71,8	17,5 6,6-55,2	9,0 6,3-12,6
3	36,9 36,1-37,3	10270 8170-12000	3,6 2,5-5,2	56,6 32,7-91,3	19,0 9,5-29,5	5,8 5,0-11,2	21,8 12,9-30,9
4	37,0 36,4-37,4	11245 9850-13128	8,1 5,3-11,5	25,3 7,0-39,1	12,0 8,0-19,0	5,0	20,9 13,4-26,9
5	37,0 36,6-37,4	10230 8920-11990	6,2 4,0-10,0	19,7 5,5-29,8	15,0 11,0-39,0	5,0	20,3 10,8-27,6
6	36,9 36,4-37,2	8515 7258-10070	4,0 2,6-5,3	20,9 5,0-26,8	15,5 7,5-27,5	5,0	17,8 9,3-20,4
7	37,0 36,7-37,5	9590 8020-10995	2,6 2,1-5,6	24,4 5,4-32,6	23,5 12,25-39,0	5,0	15,0 10,1-19,4

#### 4.5.1.6 Korrelation verschiedener Entzündungsparameter im Verlauf

Bei einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r=0,50$  ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen den Interleukinen 6 und 8. Mit einem  $p<0,0001$  bestand hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern.

Auch fand sich eine positive Beziehung zwischen den Verläufen der Interleukine 6 und 10 bzw. der Interleukine 8 und 10 mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,56$  bzw.  $r=0,40$ . Die Werte waren jeweils mit einem  $p<0,0001$  statistisch signifikant.

Die Verläufe der Interleukine korrelierten negativ mit den CRP-, Leukozyten- und Temperaturverläufen (vgl. Tab. 12). Dies bedeutet, dass die

Interleukinverläufe beim Anstieg des CRP, der Leukozyten bzw. der Körpertemperatur bereits wieder abfielen.

Das LBP hatte mit allen drei Interleukinarten eine negative Korrelation, die jeweils mit einem  $p < 0,0001$  statistisch signifikant war. Eine positive Beziehung erkannte man zwischen LBP- und CRP-Verlauf ( $r=0,65$ ;  $p < 0,0001$ ) und in analoger Weise auch zwischen LBP- und Leukozyten-Verlauf ( $r=0,12$ ;  $p=0,046$ ) bzw. Temperaturverlauf ( $r=0,34$ ;  $p < 0,0001$ ).

*Tab. 12: Korrelationskoeffizienten nach Spearman  $r$  und  $p$ -Werte (in Klammern) zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen einzelnen Entzündungsparametern*

r (p)	IL8	IL10	LBP	CRP	Leukos	Temp
IL6	0,50 ( $<0,0001$ )*	0,56 ( $<0,0001$ )*	-0,30 ( $<0,0001$ )*	-0,44 ( $<0,0001$ )*	-0,11 (0,06)	-0,10 (0,11)
IL8		0,40 ( $<0,0001$ )*	-0,31 ( $<0,0001$ )*	-0,32 ( $<0,0001$ )*	-0,22 (0,0006)*	-0,28 ( $<0,0001$ )*
IL10			-0,37 ( $<0,0001$ )*	-0,47 ( $<0,0001$ )*	-0,18 (0,021)	-0,17 (0,023)
LBP				0,65 ( $<0,0001$ )*	0,12 (0,046)	0,34 ( $<0,0001$ )*

\*statistisch signifikant, multiples Signifikanzniveau für 18 Tests (Bonferroni-Holm)

#### 4.5.1.7 Troponin und CK-MB im Verlauf

Das Troponin und das Kreatinkinase-Isoenzym CK-MB sind herzmuskelspezifische Parameter und daher als Marker für die Diagnostik kardialer Ischämien geeignet.

Die im Blut der Patienten gemessenen Troponinwerte zeigten 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation einen Anstieg. Der Median am ersten Blutentnahmezeitpunkt betrug 16,4 ng/ml (Quartilsabstand: 8,9 bis 36,1) und erhöhte sich 6 Stunden später auf 21,8 ng/ml (Quartilsabstand: 12,9 bis 44,4).

An den folgenden Tagen nahmen die medianen Werte des Troponin stetig ab (vgl. Abb. 13).

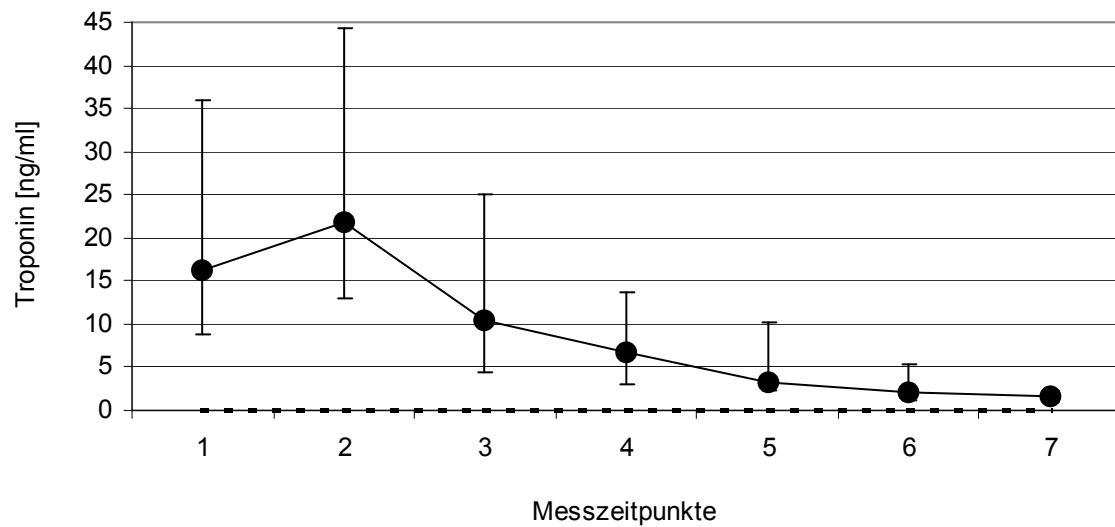


Abb. 12: Troponin im Verlauf (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linie = Normwertgrenze)

<i>Messzeitpunkt</i>	1	2	3	4	5	6	7
<i>Anzahl der Proben</i>	32	15	21	13	11	6	1

Der postoperative Verlauf der herzmuskelspezifischen Kreatinkinase wies hingegen keinen am zweiten Messpunkt erkennbaren Anstieg auf. Die Mediane dieses Enzyms fielen im Verlauf stetig ab (vgl. Abb. 13).

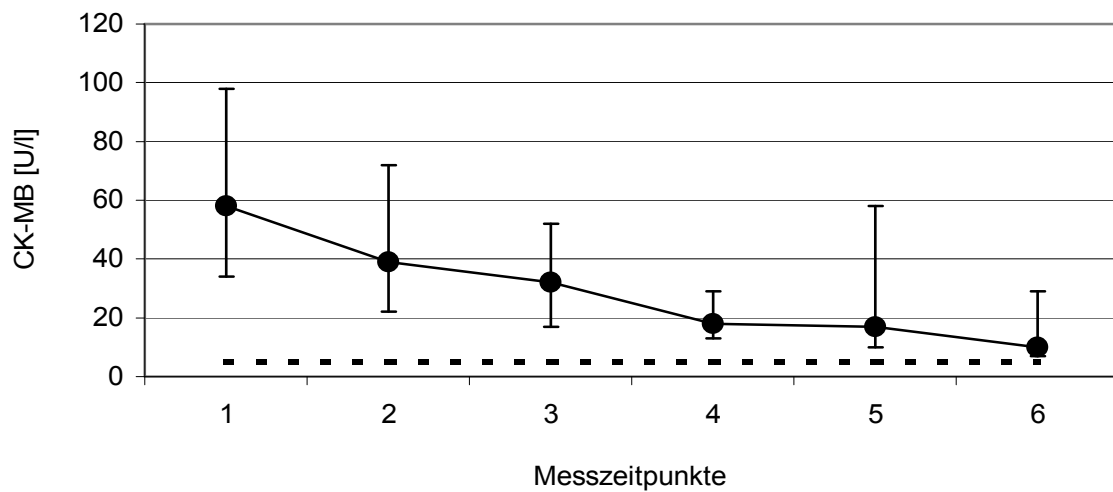


Abb. 13: CK-MB im Verlauf (Mediane  $\pm$  Quartile)

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Proben	42	36	45	36	14	14	1

Zwischen den Interleukin- bzw. LBP-Werten und den Troponin- bzw. CK-MB-Werten im postoperativen Verlauf konnte jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, wobei zwischen den LBP-Werten und den herzmuskelspezifischen Parametern eine negative Beziehung nachzuweisen war. Teilweise wurden die Interleukinwerte logarithmiert, um eine bessere Kurvenanpassung der Zusammenhänge darstellen zu können (vgl. Tab. 13).

Tab. 13: Korrelationskoeffizienten nach Spearman  $r$  und  $p$ -Werte zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen den postoperativen Verläufen von Troponin bzw. CK-MB und den Verläufen von Interleukin 6, 8, 10 bzw. LBP

r (p)	Troponin	CK-MB
IL6	0,54 ( $<0,0001$ )*	0,30 ( $<0,0001$ )*
IL8	0,33 (0,0029)*	0,36 ( $<0,0001$ )*
IL10	0,53 ( $<0,0001$ )*	0,44 ( $<0,0001$ )*
LBP	-0,26 (0,0087)*	-0,37 ( $<0,0001$ )*

\*statistisch signifikant, multiples Signifikanzniveau für 8 Tests (Bonferroni-Holm)

#### 4.5.2 Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Inflammationsreaktion

Bei 42 der Patienten erfolgte der Eingriff am Herzen mittels Herz-Lungen-Maschine. Bei den restlichen 9 Patienten wurde die Korrektur ohne extrakorporalen Kreislauf vorgenommen.

Die bei den Patienten mit HLM gemessenen Maximalwerte der Interleukine zeigten im Vergleich zu der Gruppe ohne HLM deutlich höhere Werte an. Mit Einsatz der HLM lag der Median des Maximalwertes des IL-6 bei 169,5 pg/ml, der des IL-8 bei 61,5 pg/ml und der Median des IL-10 bei 75,4 pg/ml. Somit befand sich der Median des IL-8 noch im Normwertbereich, wohingegen die Maximalwerte für IL-6 und IL-10 über den Werten bei Gesunden lagen. Ohne HLM betragen der Median für IL-6 56,7 pg/ml, für IL-8 36,0 pg/ml und für IL-10 5,0 pg/ml. Damit lagen die Mediane für IL-8 und IL-10 im Normalbereich. Der Median für IL-6 lag bei der Gruppe ohne HLM mit 56,7 pg/ml über dem Referenzwert von maximal 9,7 pg/ml. Mit einem  $p=0,0029$  bestand für das Interleukin 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HLM-Gruppe und der Gruppe ohne HLM. Ebenso konnte für das Interleukin 10 ein Signifikanzniveau erreicht werden ( $p=0,0026$ ). Der  $p$ -Wert des Interleukin 8



zeigte mit  $p=0,12$  keine signifikante Differenzierung zwischen den beiden Gruppen.

Der Median des LBP-Maximalwertes betrug bei der Gruppe unter Einsatz der HLM 23,8  $\mu\text{g/ml}$  und war damit im Gegensatz zur Gruppe ohne HLM mit einem Median von 27,3  $\mu\text{g/ml}$  mäßig erniedrigt. Im Gruppenvergleich des LBP fielen keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,91$ ). Die Mediane der beiden Gruppen befanden sich jedoch beide über dem Referenzbereich bei Gesunden, der bei 2,0 bis 15,2  $\mu\text{g/ml}$  liegt.

*Tab. 14: Vergleich der Interleukine und des LBP bei Operationen unter Verwendung der HLM und Eingriffen ohne HLM (Mediane und Quartilsabstände)*

	mit HLM (n=42)	ohne HLM (n=9)	p-Wert
IL6-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	169,5 (111,0-255,8)	56,7 (55,5-73,8)	0,0029*
IL8-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	61,5 (32,5-137,5)	36,0 (11,0-60,0)	0,12
IL10-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	75,4 (16,2-143,5)	5,0 (5,0-7,0)	0,0026*
LBP-Maximum [ $\mu\text{g/ml}$ ] (Quartilsabstand)	23,8 (16,9-32,6)	27,3 (16,0-36,3)	0,91

\*statistisch signifikant, multiples Signifikanzniveau für 4 Tests (Bonferroni-Holm)

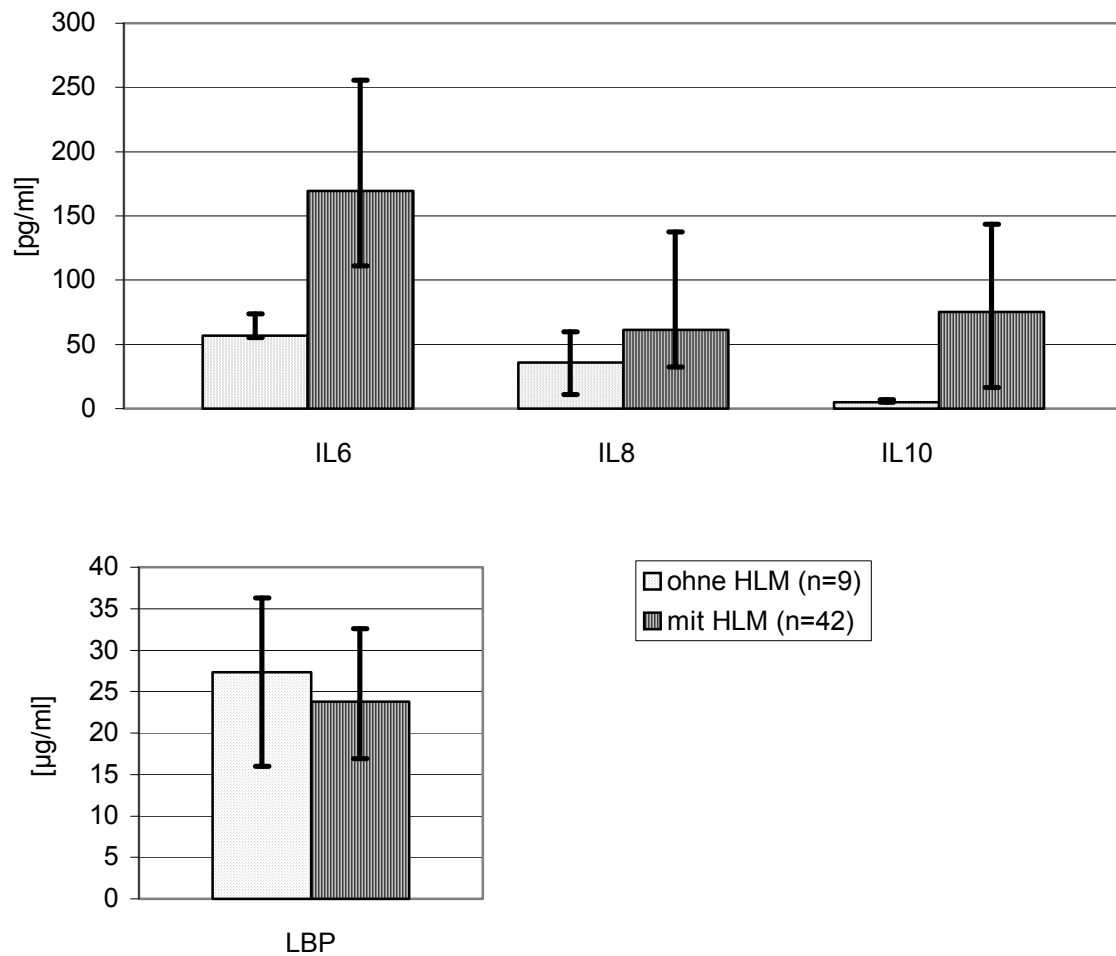


Abb. 14: Plasmaspiegel der Interleukine und des LBP bei Eingriffen ohne bzw. mit HLM (Mediane der Maximalwerte und Quartilsabstände)

Beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Maximalwert des IL-6 und der Dauer des extrakorporalen Kreislaufs ( $p=0,70$ ). Die IL-8-Maxima zeigten eine kontinuierliche Zunahme mit Abhängigkeit von der Dauer der HLM (Tab. 15). Die logarithmische Transformation des IL-8 erbrachte eine statistisch signifikante Beziehung zur HLM-Dauer ( $p=0,0052$ ). Ebenso war ein deutlicher IL-10-Anstieg in Abhängigkeit der Dauer der HLM zu erkennen. Es fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p=0,031$ ).

Zwischen den LBP-Maxima und der Dauer der HLM konnte hingegen keine signifikante Beziehung dargestellt werden ( $p=0,29$ ).

*Tab. 15: Verteilung der Patienten auf verschiedene Gruppen abhängig von der Dauer des Einsatzes der HLM (Mediane)*

HLM-Dauer [min] (Patientenzahl n)	IL6- Maximalwert [pg/ml]	IL8- Maximalwert [pg/ml]	IL10- Maximalwert [pg/ml]	LBP- Maximalwert [µg/ml]
keine HLM (n=9)	12,6	17,6	4,9	26,0
1-60 (n=6)	31,6	19,1	15,2	27,0
61-120 (n=25)	28,5	24,8	19,1	27,5
121-180 (n= 8)	26,1	28,1	18,3	22,9
>180 (n= 3)	33,7	43,5	28,0	4,5

Die Abbildungen 15a bis 15d zeigen die postoperativen Verläufe der Interleukine bzw. des LBP in der Gruppe mit Verwendung der HLM gegenüber der Gruppe ohne HLM. Die Mediane des Interleukin 6 lagen in der Gruppe mit HLM bis zum sechsten postoperativen Tag über denen, die bei den Operationen ohne HLM gemessen wurden. Die medianen IL-8-Werte der HLM-Gruppe befanden sich stets über denen der Gruppe ohne HLM. Bis zum ersten postoperativen Tag waren bei Eingriffen mit HLM gegenüber ohne HLM operierten Patienten erhöhte IL-10-Mediane zu erkennen. Die Mediane der LBP-Messungen der Patienten mit HLM waren im Vergleich zur Gegengruppe vom ersten bis zum fünften postoperativen Tag erniedrigt.

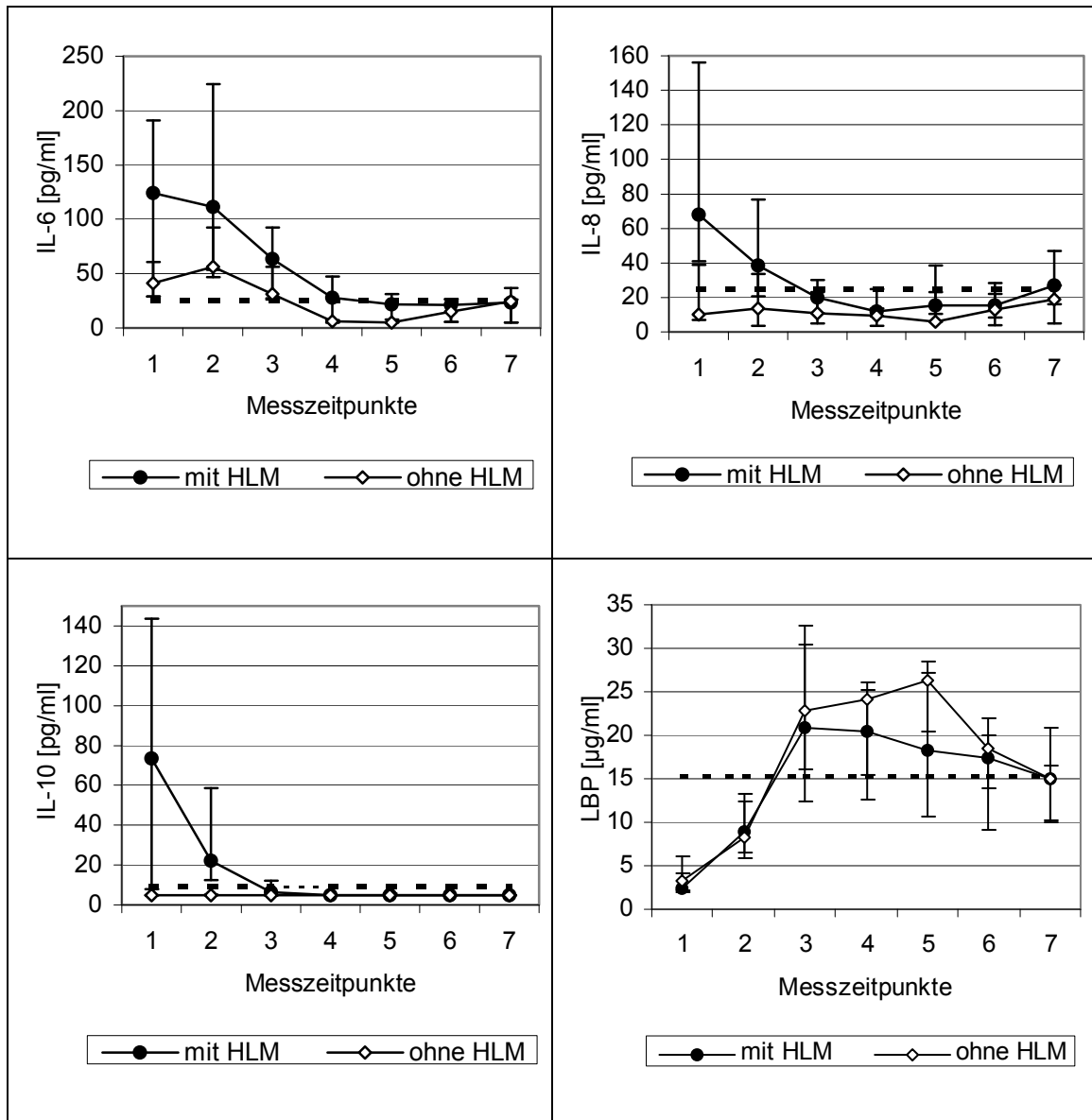


Abb. 15 a-d: Postoperative Verläufe der Interleukin- und LBP-Spiegel mit und ohne Verwendung der HLM (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linien = Normwertgrenzen)

#### 4.5.3 Einfluss der Operationsdauer auf die Inflammationsreaktion

Die Operationsdauer erstreckte sich im Patientenkollektiv von 45 Minuten bis 625 Minuten. In die Gruppe mit einer Dauer von unter 120 Minuten konnten 5 Kinder eingeteilt werden. 21 Kinder gehörten der Untergruppe mit einer OP-

Dauer von 121-240 Minuten an. 19 Kinder wurden 241-360 Minuten lang operiert und weitere 6 Patienten wurden der Gruppe mit den längsten Operationen von über 360 Minuten zugeteilt.

In Tabelle 16 konnte ein kontinuierlicher Anstieg der Mediane der maximalen Interleukinspiegel in Abhängigkeit von der Dauer der Herzoperation aufgezeigt werden. Die Maximalwerte des IL-6 korrelierten ebenfalls mit der Dauer der Herzoperation ( $p=0,0058$ ). Ebenso war die Beziehung zwischen dem IL-8-Maximum und der OP-Dauer statistisch signifikant ( $p=0,019$ ). Die IL-10 –Werte zeigten gegenüber der OP-Dauer keine Signifikanz auf ( $p=0,70$ ).

*Tab. 16: Verteilung der Mediane der maximalen Interleukinwerte auf verschiedene Gruppen der Operationsdauer*

OP-Dauer [min] (Patientenzahl n)	IL6- Maximalwert [pg/ml]	IL8- Maximalwert [pg/ml]	IL10- Maximalwert [pg/ml]	LBP- Maximalwert [µg/ml]
<120 (n= 5)	55,5	19,0	5,0	16,0
120-240 (n=21)	117,0	38,0	19,2	27,3
240-360 (n=19)	182,0	89,0	73,6	23,9
>360 (n= 6)	268,5	172,5	197,0	12,9

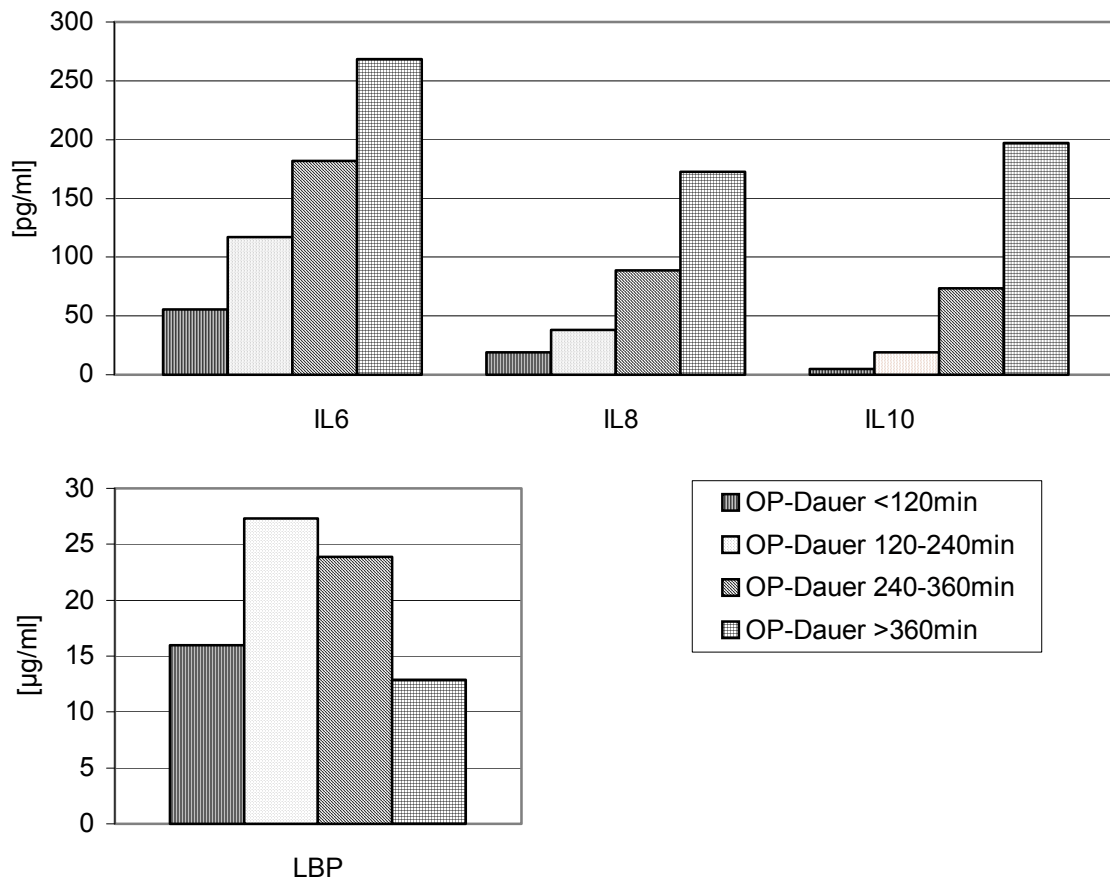


Abb. 16: Verteilung der Mediane der maximalen Interleukin- und LBP-Werte auf verschiedene Gruppen der Operationsdauer

Bei den ermittelten Werten des LBP konnte kein derartiger Zusammenhang gefunden werden. Patienten mit einer OP-Dauer von unter 120 Minuten wiesen einen Median des Maximums von 16 µg/ml auf. Die Kinder, die mit einer Dauer von 120-140 Minuten operiert wurden, ergaben den höchsten Median mit 27,3 µg/ml. Bei ansteigender Operationsdauer nahm der Maximalwert des LBP wieder ab. Er lag bei Operationsdauer von 240-360 Minuten bei 23,9 µg/ml und bei Operationsdauern über 360 Minuten bei 12,9 µg/ml. Folglich konnte zwischen den LBP-Maxima und der OP-Dauer kein Signifikanzniveau erreicht werden ( $p=0,99$ ).

#### 4.5.4 Einfluss der Beatmungsdauer auf die Inflammationsreaktion

In der postoperativen Phase erfolgte bei allen Kindern eine maschinelle Beatmung. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer in Tagen (d) bis zum Extubationszeitpunkt und die Inflammationsreaktion. Abbildung 17 und Tabelle 17 zeigen die Mediane der maximalen Interleukine bzw. des maximalen LBP in der Gruppe mit Beatmungsdauern unter 7 Tagen und in der Gruppe der Langzeitbeatmeteten mit einer Dauer von über 7 Tagen.

Tab. 17: Einfluss der Beatmungsdauer auf die Mediane der maximalen Interleukin- und LBP-Werte

	Beatmungsdauer der Überlebenden <7d (n=42)	Beatmungsdauer der Überlebenden ≥7d (n=4)	p-Wert
IL6-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	140,0 (75,2-242,5)	310,5 (231,5-518,0)	0,035
IL8-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	50,5 (28,8-86,5)	182,0 (146,8-352,3)	0,011*
IL10-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	19,2 (8,4-122,5)	75,4 (74,5-95,2)	0,38
LBP-Maximum [µg/ml] (Quartilsabstand)	24,5 (16,7-30,6)	22,8 (17,6-30,6)	0,92

\*statistisch signifikant, multiples Signifikanzniveau für 4 Tests (Bonferroni-Holm)

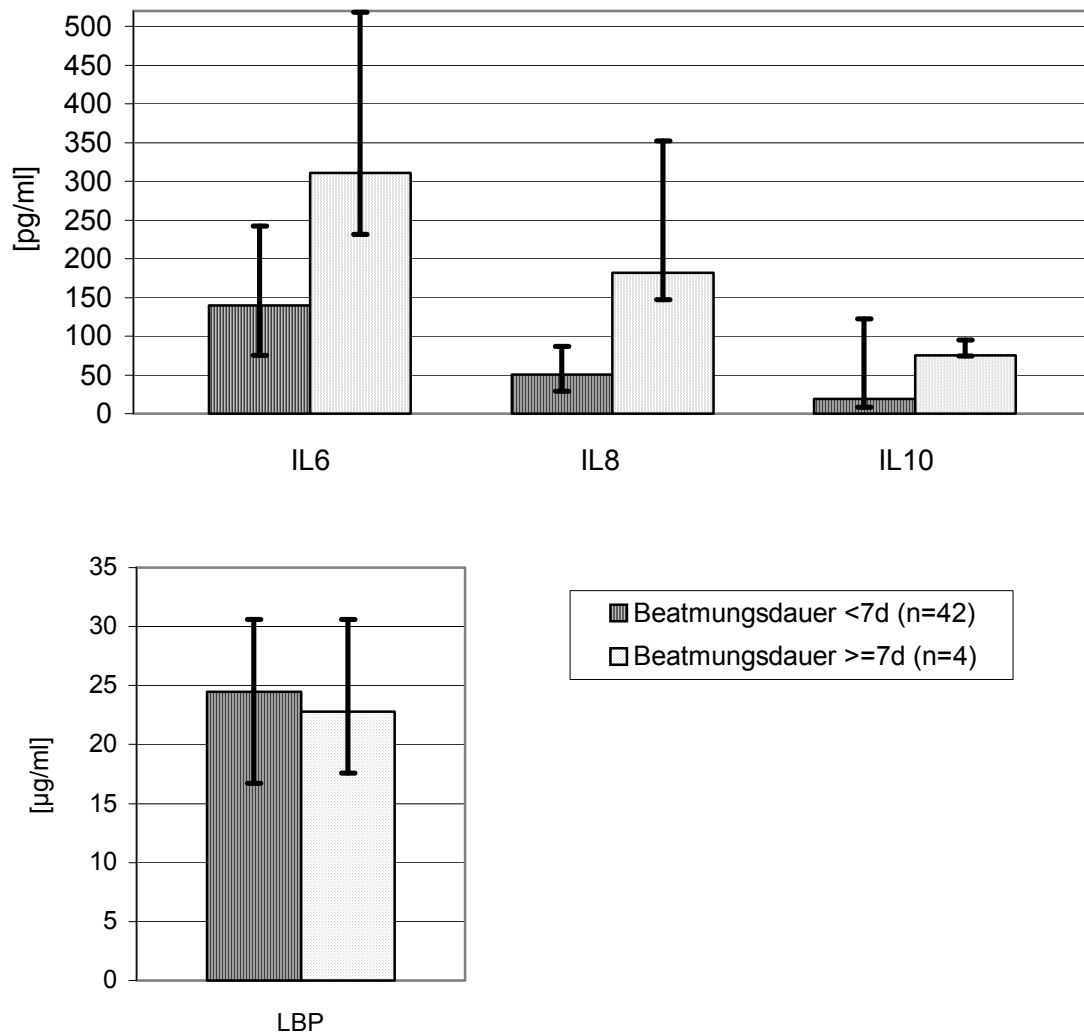


Abb. 17: Plasmaspiegel der Interleukine und des LBP für die Überlebenden mit einer Beatmungsdauer unter und über 7 Tagen (Mediane der Maximalwerte und Quartilsabstände)

Der durchgeführte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ergab hinsichtlich der Mediane der Interleukinmaxima 6 und 8 und der postoperativen Beatmungsdauer signifikante Unterschiede ( $p=0,035$  bzw.  $p=0,011$ ). Sowohl der Median der IL10-Maxima als auch der LBP-Maxima korrelierten nicht signifikant mit der Beatmungsdauer ( $p=0,38$  bzw.  $p=0,92$ ).



#### 4.5.5 Einfluss der Aortenklemmzeit auf die Inflammationsreaktion

Die Dauer der Aortenklemmzeit zeigte mit keinem der postoperativ gemessenen Maximalwerte der Interleukine bzw. des LBP einen signifikanten Zusammenhang (IL-6  $p=0,55$ ; IL-8  $p=0,57$ ; IL-10  $p=0,15$ ; LBP  $p=0,55$ ). In Tabelle 18 war kein kontinuierlicher Anstieg der Entzündungsparameter in Abhängigkeit der Zunahme der Aortenklemmzeit erkennbar.

*Tab. 18: Plasmaspiegel der Interleukine und des LBP in Abhängigkeit von der Dauer der Aortenklemmzeit (Mediane)*

Aortenklemmzeit [min] (Patientenzahl n)	IL6- Maximalwert [pg/ml]	IL8- Maximalwert [pg/ml]	IL10- Maximalwert [pg/ml]	LBP- Maximalwert [µg/ml]
0 (n= 5)	140,0	36,0	9,2	20,3
1-30 (n=16)	80,5	48,0	20,7	30,5
31-60 (n=24)	171,5	68,0	75,4	23,5
61-90 (n= 4)	148,0	140,0	-	12,5
>90 (n= 2)	205,4	8,0	-	17,5

#### 4.5.6 Einfluss des Kreislaufstillstandes auf die Inflammationsreaktion

Die Dauer des intraoperativen Kreislaufstillstandes stand weder mit den Maximalwerten des IL-6 noch mit denen des IL-8 in signifikantem Zusammenhang ( $p=0,37$  bzw.  $p=0,68$ ). In Tabelle 19 wurden die Mediane der Untergruppen ohne Kreislaufstillstand, mit Kreislaufstillstand unter 30 Minuten und über 30 Minuten dargestellt. Bei den untersuchten Kindern konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen der Dauer des intraoperativen Kreislaufstillstandes und den Maximalwerten des IL-10 nachgewiesen werden ( $p=0,0019$ ). Zwischen dem LBP-Maximum und dem Kreislaufstillstand ergab sich jedoch ebenfalls keine signifikante Beziehung ( $p=0,34$ ).

Tab. 19: Plasmaspiegel der Interleukine und des LBP, aufgeteilt in Gruppen ohne Kreislaufstillstand, mit Kreislaufstillstand unter und über 30 Minuten (Mediane und Quartilsabstand der Maximalwerte)

	kein Stillstand (n=26)	Stillstand bis 30 min (n=13)	Stillstand 31-60 min (n=10)
IL6-Maximalwert [pg/ml] (Quartilsabstand)	142,0 (67,4-274,8)	117,0 (76,6-191,0)	171,5 (111,0-233,0)
IL8-Maximalwert [pg/ml] (Quartilsabstand)	46,0 (16,5-99,5)	47,5 (29,8-106,3)	94,5 (54,3-199,5)
IL10-Maximalwert [pg/ml] (Quartilsabstand)	9,4 (5,5-16,7)	86,2 (73,6-210,0)	172,0 (110,5-318,5)
LBP-Maximalwert [µg/ml] (Quartilsabstand)	26,8 (17,9-32,9)	20,8 (16,5-34,9)	18,4 (12,1-31,5)

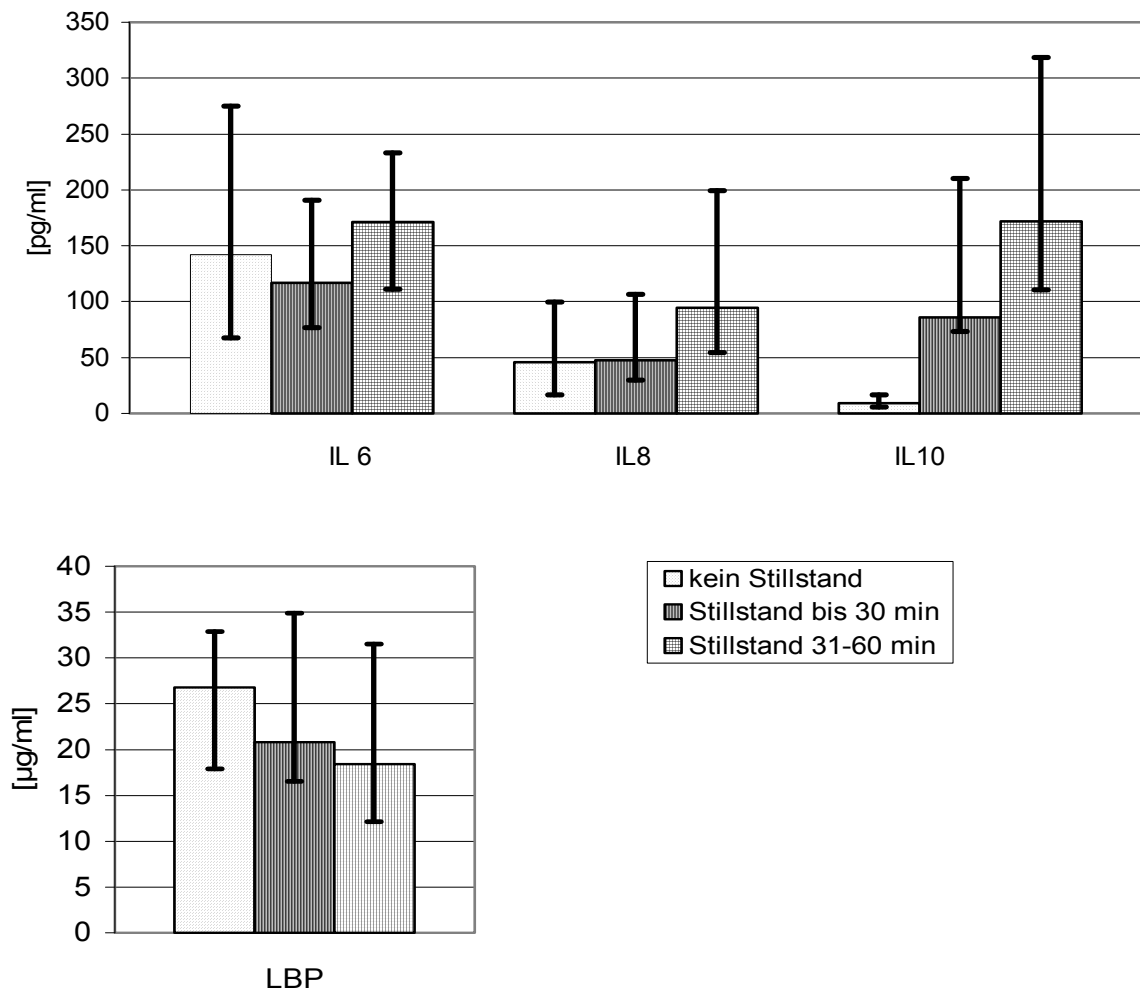


Abb. 18: Plasmaspiegel der Interleukine und des LBP in Abhängigkeit der Dauer des Kreislaufstillstandes (Mediane der Maximalwerte und Quartilsabstände)

#### 4.5.7 Einfluss der tiefsten intraoperativen Körpertemperatur auf die Inflammationsreaktion

Kurzdauernde Eingriffe am Herzen werden überwiegend in Normothermie oder milder Hypothermie ( $>32^{\circ}\text{C}$ ), länger dauernde unter systemischer Hypothermie ( $\leq 32^{\circ}\text{C}$ ) durchgeführt. In unserem Patientenkollektiv wurden 12 Kinder bei Normothermie/milder Hypothermie und 39 Kinder bei Hypothermie operiert. Die

tiefste intraoperative Körpertemperatur beeinflusste die Interleukinwerte in so weit, dass der Median der Interleukinmaxima in der Gruppe mit Hypothermie weit über dem Median der Gruppe mit Normothermie/milder Hypothermie lag (vgl. Tab. 20 und Abb. 19). Der durchgeführte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ergab jedoch hinsichtlich der IL-6- und IL-8-Werte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Mediane der IL-10-Maxima erreichten das Signifikanzniveau mit  $p=0,0011$ . Der Median der Maximalwerte des LBP war bei Normothermie/milder Hypothermie im Vergleich zur Hypothermie mäßig erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,63$ ).

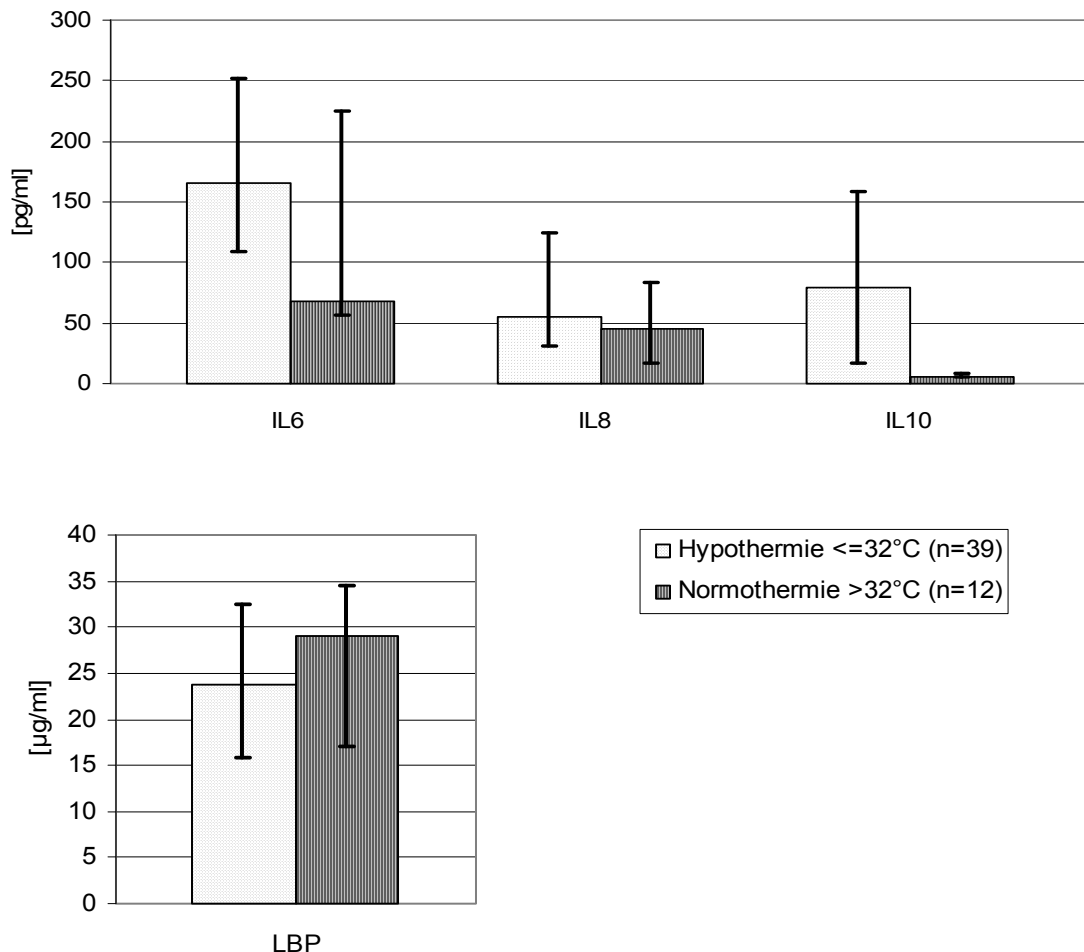


Abb. 19: Plasmaspiegel der Interleukine und des LBP in Abhängigkeit von der tiefsten intraoperativen Körpertemperatur (Mediane der Maximalwerte und Quartilsabstände)

Tab. 20: Interleukin- und LBP-Werte in Abhängigkeit von der tiefsten intraoperativen Temperatur: Hypothermie  $\leq 32^{\circ}\text{C}$ ; Normothermie/milde Hypothermie  $>32^{\circ}\text{C}$  (Mediane und Quartilsabstände)

	Hypothermie (n=39)	Normothermie/milde Hypothermie (n=12)	p-Wert
IL6-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	165,0 (109,0-252,5)	67,4 (56,1-225,0)	0,09
IL8-Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	55,0 (31,0-124)	45,5 (17,0-83,3)	0,36
IL10- Maximum [pg/ml] (Quartilsabstand)	78,9 (17,3-157,8)	6,0 (5,0-7,9)	0,0011*
LBP-Maximum [ $\mu\text{g/ml}$ ] (Quartilsabstand)	23,8 (15,8-32,4)	29,0 (17,1-34,5)	0,63

\*statistisch signifikant, multiples Signifikanzniveau für 4 Tests (Bonferroni-Holm)

#### 4.5.8 Mortalität und Inflammation

Zwei Kinder der 51 Patienten verstarben postoperativ. Folglich beträgt die Mortalitätsrate im Kollektiv 3,9% (2/51). Ein Kind verstarb am Operationstag im Alter von 6,5 Wochen nach einer Operation der Transposition der großen Gefäße mit ASD nach vorherigem Rashkind-Manöver. Zunächst war eine arterielle Switch-Operation durchgeführt worden. Dann erfolgte die „unswitch“-Operation wegen Linksherzversagen und anschließend ein modifizierter Senning-Eingriff. Das zweite Kind verstarb am ersten postoperativen Tag nach einer Rastelli-Operation im Alter von 3 Wochen. Die Operation war indiziert wegen einer TGA mit VSD und Pulmonalstenose.

Der durchschnittliche Maximalwert des IL-6 der verstorbenen Kinder lag bei 224,1 pg/ml und war damit im Vergleich zum Maximalwert der überlebenden Kinder mit 144 pg/ml (Quartilsabstand: 41,14 bis 250,0 pg/ml) erhöht. Bei dem ersten Kind, das am Operationstag verstarb betrug der IL-6-Spiegel bei der Aufnahme auf die Intensivstation 361,0 pg/ml. Wohingegen die Plasmaspiegel des IL-6 beim zweiten Kind, das am ersten postoperativen Tag verstarb, bei

87,1 pg/ml am ersten Blutentnahmezeitpunkt und bei 83,4 pg/ml am zweiten Blutentnahmezeitpunkt lagen.

Der Maximalwert des IL-8 konnte nur bei einem Verstorbenen erhoben werden, da beim zweiten Kind für die Bestimmung zu wenig Probenmaterial vorhanden war. Dieser Wert zeigte eine starke Erhöhung von 268 pg/ml auf. Im Vergleich dazu betrug der Maximalwert des IL-8 in der Gruppe der Überlebenden 54,5 pg/ml (Quartilsabstand: 8,0 bis 105,0 pg/ml).

Die ermittelten Maximalwerte des LBP der gestorbenen Patienten wiesen mit 2,4 µg/ml beim ersten Patienten und 2,5 µg/ml bzw. 5,2 µg/ml beim zweiten Patienten keine erhöhten Konzentrationen auf. Der Median des LBP-Maximums der Überlebenden lag bei 23,8 µg/ml (Quartilsabstand: 6,6 bis 32,9 µg/ml).

Der Maximalwert in der Untergruppe der Verstorbenen konnte jedoch bei einem der Patienten nur aus der ersten, bei dem anderen nur aus den ersten beiden Blutmessungen ermittelt werden, weshalb auch keine erhöhten LBP-Werte detektiert werden konnten.

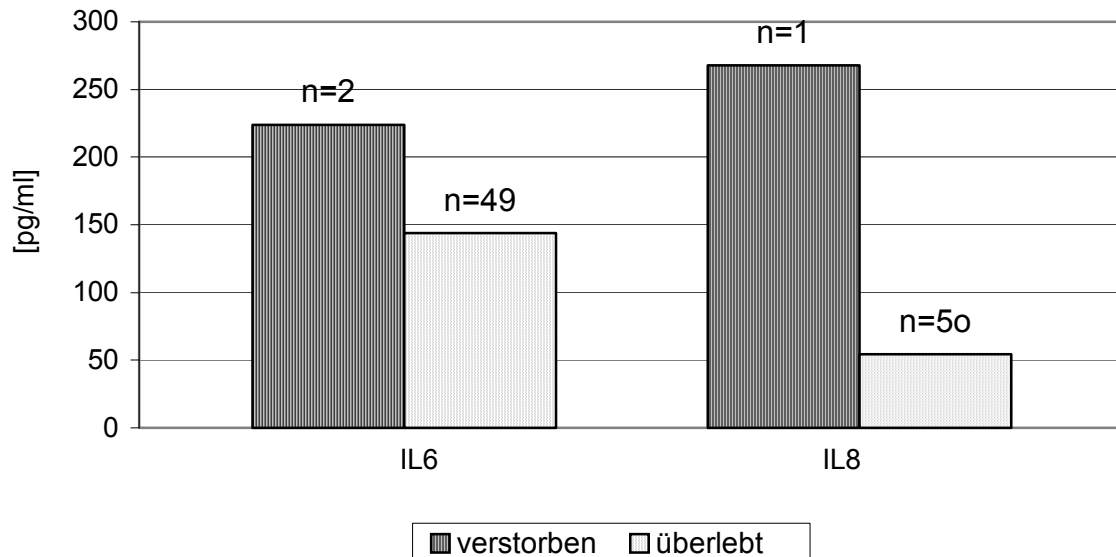


Abb. 20: Mediane der Maximalwerte der Interleukine 6 und 8 in Abhängigkeit von der Mortalität (Mediane)

#### 4.5.9 Komplikationen und Inflammation

Bei 37 von 51 Patienten traten eine oder mehrere postoperative Komplikationen auf. Am häufigsten kam es neben kardialen zu pulmonalen Komplikationen. Die größte Untergruppe stellten die Perikard- und Pleuraergüsse dar.

*Tab. 21: Art und Anzahl postoperativer Komplikationen*

	Anzahl
kardiale Komplikationen:	
- Perikarderguss	16
- Postkardiotomiesyndrom	1
- Reanimation	2
pulmonale Komplikationen:	
- Pleuraerguss	23
- Pneumothorax	5
- Dystelektase/Atelektase	4
- Chylothorax	3
- Pneumonie	2
- Reintubation	2
renale Komplikationen:	
- passagere Oligo-Anurie	2
- Harnwegsinfekt	1
Weiteres:	
- Otitis media	1
- kutane Infektion	2
- Zwerchfellparese	3
- Re-Thorakotomie	2
- Tod	2

Die Gruppe von Patienten mit im Verlauf diagnostiziertem Pleura- bzw. Perikarderguss zeigten erhöhte Mediane der IL-6- bzw. IL-8-Maximalwerte im Vergleich zur Gruppe ohne derartige Komplikationen. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. Tab. 22). Auch konnte ein höherer Median der IL-10-Maximalwerte bei Patienten mit Pleuraerguss erkannt werden. Bei den Kindern mit Perikarderguss lag dieser Median deutlich aber nicht signifikant unterhalb der Vergleichsgruppe. Der Median der LBP-Werte war mit oder ohne Pleuraerguss annähernd gleich. Der Median der LBP-Maximalwerte war hingegen in der Gruppe mit Perikarderguss statistisch signifikant höher gelegen ( $p=0,015$ ).

*Tab. 22: Einfluss des Pleura- bzw. Perikardergusses auf die Mediane der maximalen Interleukin- und LBP-Werte*

	mit Pleuraerguss (n=23)	ohne Pleuraerguss (n=28)	p-Wert
IL6-Maximum [pg/ml]	165,0	128,5	0,52
IL8-Maximum [pg/ml]	68,0	54,5	0,92
IL10-Maximum [pg/ml]	61,1	41,1	0,68
LBP-Maximum [ $\mu$ g/ml]	23,9	23,8	0,85
	mit Perikarderguss (n=16)	ohne Perikarderguss (n=35)	p-Wert
IL6-Maximum [pg/ml]	148,5	144,0	0,73
IL8-Maximum [pg/ml]	61,5	47,0	0,40
IL10-Maximum [pg/ml]	48,5	62,1	0,75
LBP-Maximum [ $\mu$ g/ml]	31,3	20,4	0,015



Tab. 23: Auflistung der Mediane der maximalen Interleukin- und LBP-Werte bei verschiedenen Komplikationen; bei Komplikationen mit einer Patientenzahl  $\leq 3$  wurden die einzelnen Patienten dargestellt

		IL6-Max [pg/ml]	IL8-Max [pg/ml]	IL10-Max [pg/ml]	LBP-Max [µg/ml]
alle 51 Patienten		144,0	55,0	55,4	23,9
Postkardiotomiesyndrom		65,2	46,0	17,6	23,2
Reanimation	1.Pat.	144,0	36,0	-	18,9
	2.Pat.	974,0	809,0	-	26,5
Pneumothorax		255,0	106,0	55,5	23,9
Dystelektase/Atelektase		145,5	78,5	81,8	20,3
Chylothorax	1.Pat.	41,5	48,0	86,2	21,2
	2.Pat.	711,0	397,0	-	17,5
	3.Pat.	174,0	97,0	48,5	25,1
Pneumonie	1.Pat.	234,0	13,0	6,5	23,8
	2.Pat.	76,1	28,0	210,0	20,4
Reintubation	1.Pat.	366,0	95,0	75,4	19,1
	2.Pat.	55,5	60,0	5,0	39,9
passagere Oligo-Anurie	1.Pat.	227,0	198,0	389,0	8,8
	2.Pat.	161,0	164,0	73,6	42,7
Harnwegsinfekt		132,0	11,0	88,1	40,2
Otitis media		110,0	55,0	172,0	31,9
Kutane Infektion	1.Pat	191,0	140,0	-	13,1
	2.Pat	87,1	268,0	-	5,2
Zwerchfellparese	1.Pat.	256,0	14,0	5,0	32,9
	2.Pat.	191,0	140,0	-	13,1
	3.Pat.	974,0	809,0	-	26,5
Re-Thorakotomie	1.Pat.	191,0	140,0	-	13,1
	2.Pat.	1000,0	1621,0	-	33,9

#### 4.5.10 Einfluss der postoperativen Infektionen auf die Inflammationsparameter

Auf Grund klinischer, laborchemischer und mikrobiologischer Parameter erfolgte eine Differenzierung in 4 Gruppen.

Als nicht infiziert wurden diejenigen Kinder gewertet, die einen CRP-Wert von unter 7,9 mg/dl aufwiesen und keine Infektionszeichen hatten. Dies waren 19 von 51 Patienten.

Als fraglich infiziert wurden die Patienten eingestuft, bei denen der CRP-Spiegel unter 7,9 mg/dl lag und mindestens ein klinisches Infektionszeichen bestand, bzw. bei denen der Spiegel  $\geq 7,9$  mg/dl betrug und kein klinisches Infektionszeichen gefunden wurde. Dies waren 21 von 51 Patienten.

Als sicher infiziert wurden diejenigen Patienten gewertet, die einen CRP-Schwellenwert von 7,9 mg/dl erreichten oder überschritten und mindestens ein klinisches Infektionszeichen boten. Dies waren 11 von 51 Patienten.

Es fanden sich keine Patienten mit einer gesicherten postoperativen Sepsis. Bei keinem Patienten wurden eine positive Blutkultur oder Zeichen einer schweren systemischen Infektion festgestellt.

*Tab. 24: Mediane der maximalen Interleukin- und LBP-Werte bei sicheren, fraglichen und ohne postoperative Infektionen*

	IL6-Max [pg/ml]	IL8-Max [pg/ml]	IL10-Max [pg/ml]	LBP-Max [µg/ml]
Keine Infektion (n=19)	114,0	51,0	80,0	20,2
Fragliche Infektion (n=21)	227,0	74,0	15,5	20,4
Sichere Infektion (n=11)	140,0	49,5	50,0	31,9
Sepsis (n=0)	-	-	-	-

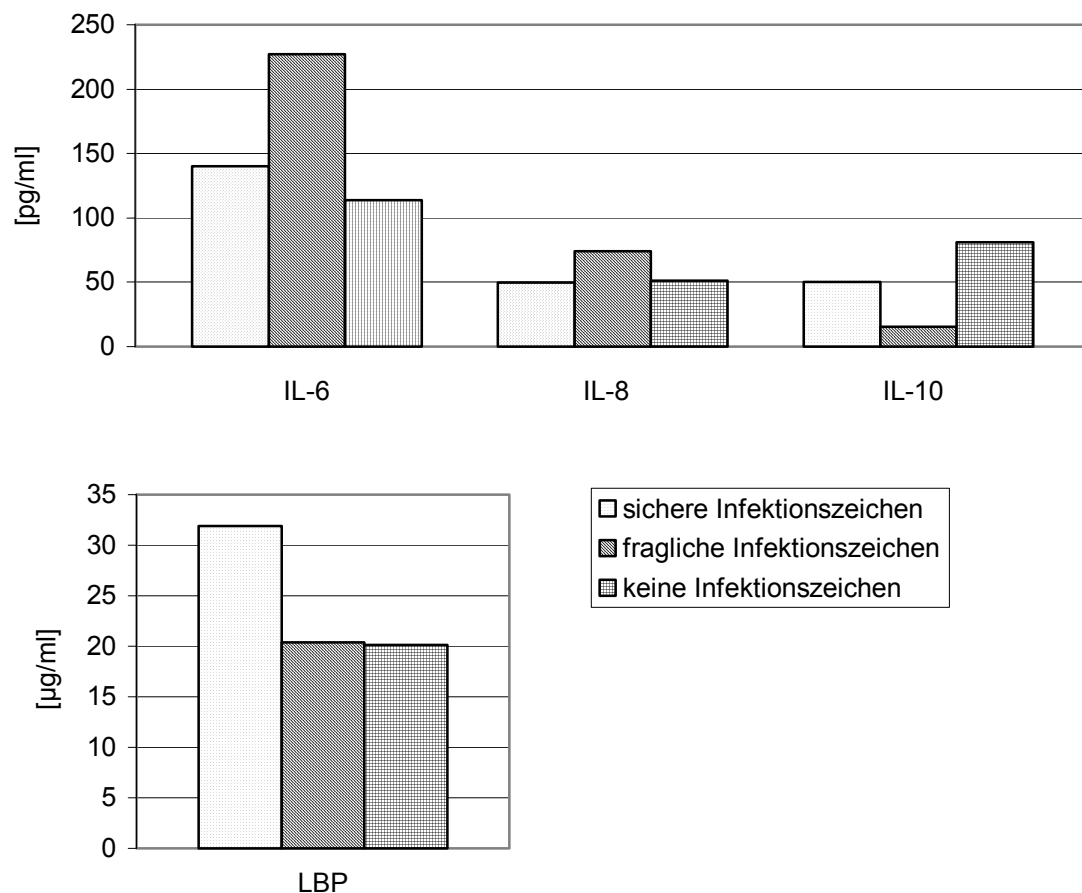


Abb. 21: Mediane der maximalen Interleukin- und LBP-Werte bei sicheren, fraglichen und ohne postoperative Infektionen

Die Werte von Tabelle 24 und Abbildung 21 zeigen, dass die Interleukinspiegel-6 bei den fraglich infizierten Patienten am höchsten und bei den infizierten oder nicht infizierten nur gering unterschiedlich lagen. Bei den IL-8-Werten unterschieden sich alle 3 Gruppen nur unwesentlich. Die IL-10-Werte der nicht infizierten Patienten waren etwas höher als die der infizierten, die IL-10-Werte der fraglich infizierten lagen deutlich unter den beiden anderen Gruppen. Bei den LBP-Spiegeln war der Spiegel in der Gruppe der sicher infizierten signifikant höher als in der Gruppe der nicht infizierten ( $p=0,0152$ ), bzw. der Gruppe der fraglich infizierten ( $p=0,0495$ ).

## 4.6 Myokardfunktion nach Herzoperation

### 4.6.1 Myokardfunktion im Verlauf

Es gelang aus organisatorischen Gründen nicht, bei allen echokardiographischen Untersuchungsmethoden, jeweils einen Messwert zu erhalten. Dies führte in Abhängigkeit vom Untersuchungstag zu unterschiedlichen Patientenzahlen. Aus diesem Grund konnte auch keine statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgen und lediglich eine deskriptive Darstellung vorgenommen werden. Unter jedem Schaubild wird die Anzahl der Patienten angegeben.

#### 4.6.1.1 M-Mode

Anhand der Verkürzungsfraktion (FS) des M-Modus der Echokardiographie ist eine Verschlechterung der Kontraktilitätsfunktion an dem 1. POT und an 2./3. POT zu erkennen. An diesen Tagen liegen die Mediane der 30 Patienten außerhalb des definierten Normwertbereichs (vgl. Abb. 22).

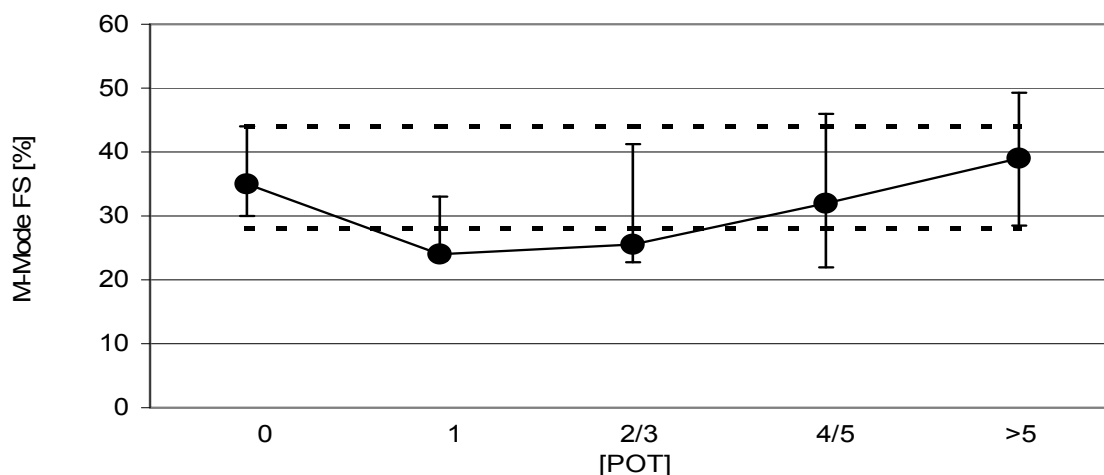


Abb. 22: Postoperativer Verlauf des M-Modus anhand der Verkürzungsfraktion FS [%] (Mediane  $\pm$  Quartile; gestrichelte Linien = Normwertbereich)

Postoperativer Tag (POT)	0	1	2/3	4/5	>5
Patientenanzahl	19	5	20	13	22

#### 4.6.1.2 Akustische Quantifizierung

Bei Betrachtung des postoperativen Verlaufs der Akustischen Quantifizierung wird eine Myokarddepression am 1. POT deutlich. An den fortlaufenden Untersuchungstagen kommt es zu einer raschen Kontraktilitätsverbesserung. Die qualitative Einschätzung des Untersuchers bestätigt diesen Verlauf.

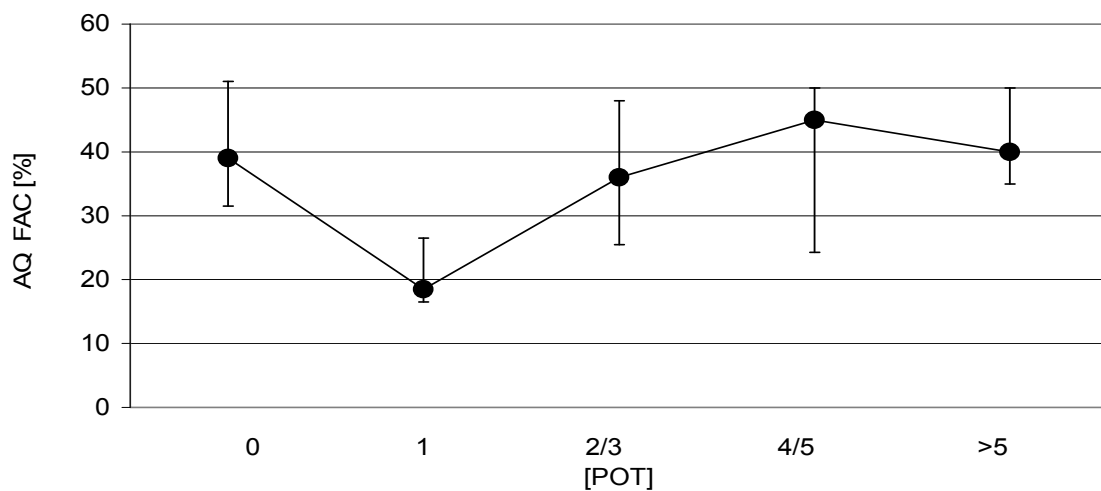


Abb. 23: Postoperativer Verlauf der Akustischen Quantifizierung (AQ) anhand der fractional area change FAC [%] (Mediane  $\pm$  Quartile)

Postoperativer Tag (POT)	0	1	2/3	4/5	>5
Patientenanzahl	18	6	19	12	21

#### 4.6.1.3 Colorkinese

In Tabelle 25 wurden die regionalen linksventrikulären Endokardbewegungen der bei den 30 Kinder angewandten Colorkinese aufgelistet. Dargestellt wurden die regional fractional area change der Systole und die regional filling fraction der Diastole für alle Segmente der parasternalen Längsachse am Tag der Operation und am ersten postoperativen Tag. Die Normalwerte der Arbeit von Mor-Avi et al. [125] wurden vergleichsweise in die Tabelle 25 aufgenommen.

Tab. 25: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der PS-LAX. RFAC: systolic fractional area change; RFF: diastolic filling fraction; REDA: regional end-diastolic area

	Normalwerte	OP-Tag	1.POT
PS-LAX: RFAC, %REDA			
- b-asp	60 $\pm$ 13	46 $\pm$ 17	36 $\pm$ 14
- m-asp	67 $\pm$ 14	61 $\pm$ 15	49 $\pm$ 22
- m-pst	60 $\pm$ 17	70 $\pm$ 24	67 $\pm$ 26
- b-pst	71 $\pm$ 13	70 $\pm$ 20	72 $\pm$ 18
PS-LAX: RFF, %REDA			
- b-asp	65 $\pm$ 13	64 $\pm$ 24	59 $\pm$ 24
- m-asp	64 $\pm$ 15	68 $\pm$ 16	56 $\pm$ 21
- m-pst	63 $\pm$ 19	75 $\pm$ 25	68 $\pm$ 30
- b-pst	72 $\pm$ 14	67 $\pm$ 24	78 $\pm$ 22

Um den postoperativen Verlauf der Endokardbewegungen der Patienten zu erhalten, wurden die mittleren Z-Werte der vier Segmente der systolischen parasternalen Längsachse ermittelt. Die Abbildung 24 präsentiert den postoperativen Verlauf anhand der Mediane und der Quartilsabstände der ausgewerteten Patienten. Am Tag nach der Operation war eine deutliche Depression der Myokardbewegungen zu erkennen. Der Median fiel von einem initialen Z-Wert von  $-0,14$  auf einen Wert von  $-1,20$  am ersten postoperativen Tag ab. In den darauffolgenden Tagen kam es zu einer raschen Normalisierung der Z-Werte.

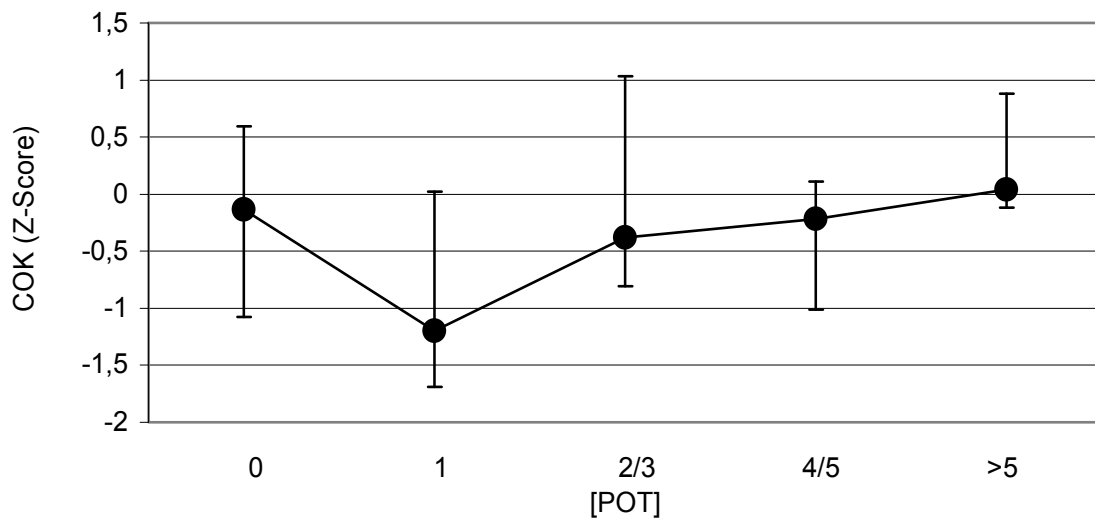


Abb. 24: Postoperativer Verlauf der Z-Werte der systolischen Colorkinesemessungen (PS-LAX) (Mediane  $\pm$  Quartile)

Postoperativer Tag (POT)	0	1	2/3	4/5	>5
Patientenanzahl	16	9	23	17	20

#### 4.6.2 Methodenvergleich verschiedener transthorakaler echokardiographischer Verfahren zur Beurteilung der myokardialen Funktion (M-Mode, AQ, COK)

Es wurde ein Methodenvergleich der Colorkinese mit der Akustischen Quantifizierung und dem M-Mode der Echokardiographie vorgenommen. Verglichen wurden die Z-Werte der COK mit der fraktionierten Flächenänderung FAC der Akustischen Quantifizierung und der Verkürzungsfraktion FS im M-Mode. Beide Vergleiche zeigten einen signifikanten linearen Zusammenhang mit einem jeweiligen  $p < 0,0001$  auf. In den Abbildungen 25 a bis 25c sind zu erkennen, dass die drei berechneten Kurven die Punktwolke optimal repräsentieren.

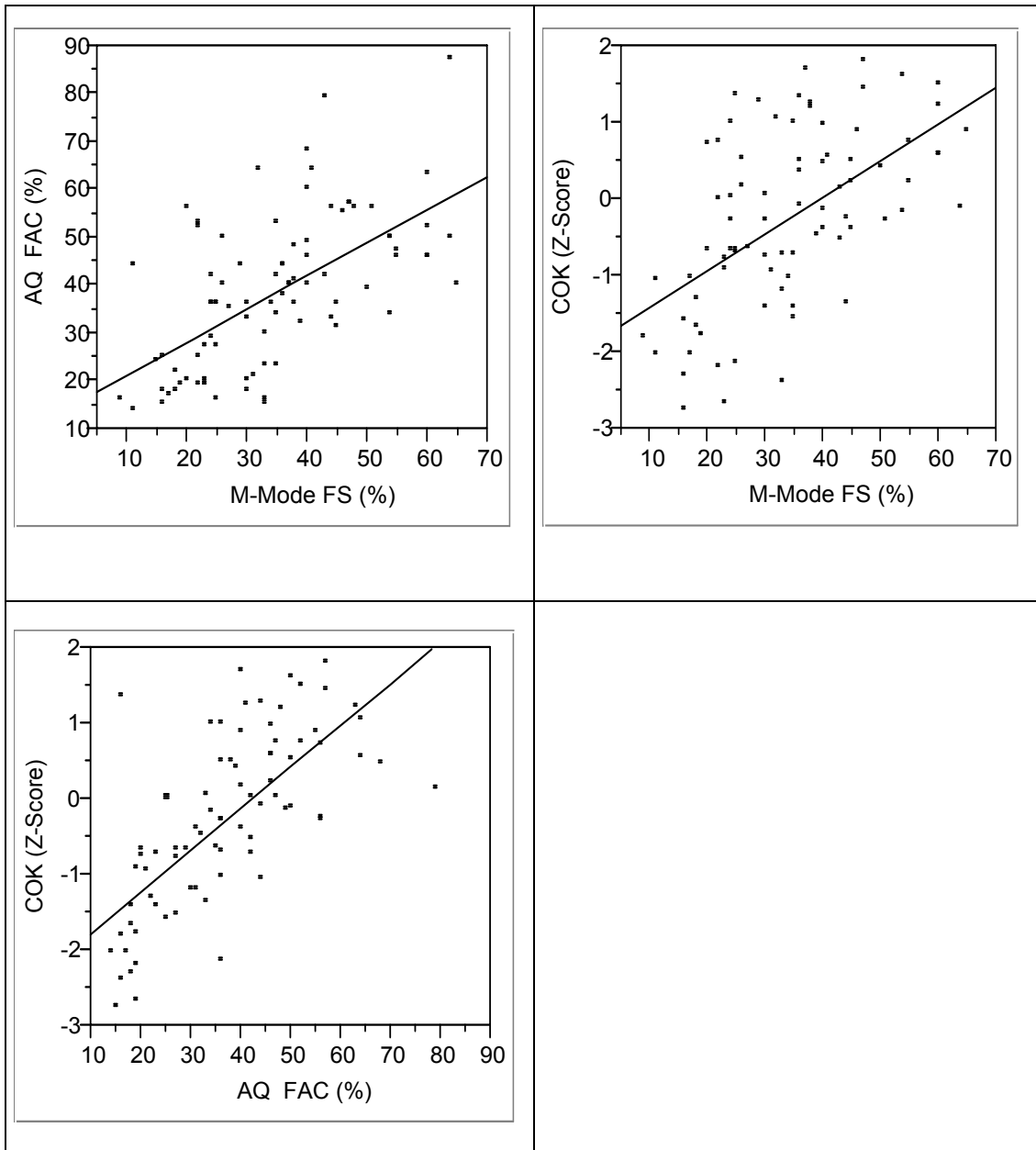


Abb. 25 a-c: Methodenvergleich (M-Mode, Akustische Quantifizierung AQ, Colorkinese COK);  $p < 0,0001$  für alle 3 Vergleiche



### **4.6.3 Myokardfunktion (Colorkinese)**

#### **4.6.3.1 Gruppenklassifizierung nach der myokardialen Kontraktilität im Verlauf**

Die Einteilung der mittels Colorkinese untersuchten Patienten erfolgte in Abhängigkeit der myokardialen Kontraktilität im postoperativen Verlauf in vier Gruppen. In die erste Gruppe mit stets schlechten Myokardbewegungen konnten 2 Patienten aufgenommen werden. Die zweite Gruppe, die stets normale Werte aufzeigte, umfasste 16 Kinder. Die dritte Gruppe mit 8 Patienten entwickelte erst im Verlauf normale Kontraktilitätsverhältnisse. Das eine Kind der vierten Gruppe wies anfangs normale, im Verlauf jedoch eine schlechte Myokardfunktion auf. 3 der 30 Patienten der Colorkinese-Gruppe konnten keiner der vier Gruppen zugeteilt werden, da sie nicht an ausreichend vielen Untersuchungen im longitudinalen Verlauf teilnehmen konnten.

Tab. 26: Colorkinese-Gruppeneinteilung anhand des Z-Scores im Verlauf

im Verlauf		besser (+)	schlechter (-)
		initial	
gut (+)	<b>Gruppe 2 (++) (n=16)</b>	<b>Gruppe 4 (+-) (n=1)</b>	
	Diagnosen: 2 VSD                      1 VSD, DORV 2 ASD                      1 ASD, PDA 3 ISTA                      1 ASD, PAPVC 1 D-TGA                    1 D-TGA, PDA 2 VSD, PFO                1 TOF, PDA 1 VSD, PDA	Diagnose: 1 ISTA, PS, TI	
schlecht (-)	<b>Gruppe 3 (-+) (n=8)</b>	<b>Gruppe 1 (--)(n=2)</b>	
	Diagnosen: 1 VSD                      1 Pulmonalatresie, VSD 1 VSD, PFO                2 TOF 1 ASD, AVSD              1 HLHS 1 aortopulmonales- Fenster	Diagnosen: 1 Trikuspidalatresie 1 VSD, PFO	

#### 4.6.3.2 Myokardfunktion (Colorkinese) und HLM

Die Z-Werte der Colorkinese der Kinder mit Eingriffen unter Verwendung der Herz Lungen-Maschine lagen deutlich unterhalb jener Kinder, die ohne HLM operiert wurden (vgl. Abb. 26). Der Median der Z-Werte der mit HLM operierten Kinder viel von einem intialen Wert von -0,30 auf einen Z-Wert von -1,32 am ersten postoperativen Tag ab, um am zweiten postoperativen Tag bereits wieder auf -0,55 anzusteigen. Bei den ohne HLM operierten Kindern verminderten sich die Z-Werte nur unbedeutend von 0,87 bei Aufnahme auf die Intensivstation über 0,73 am ersten bis 0,57 am zweiten postoperativen Tag.

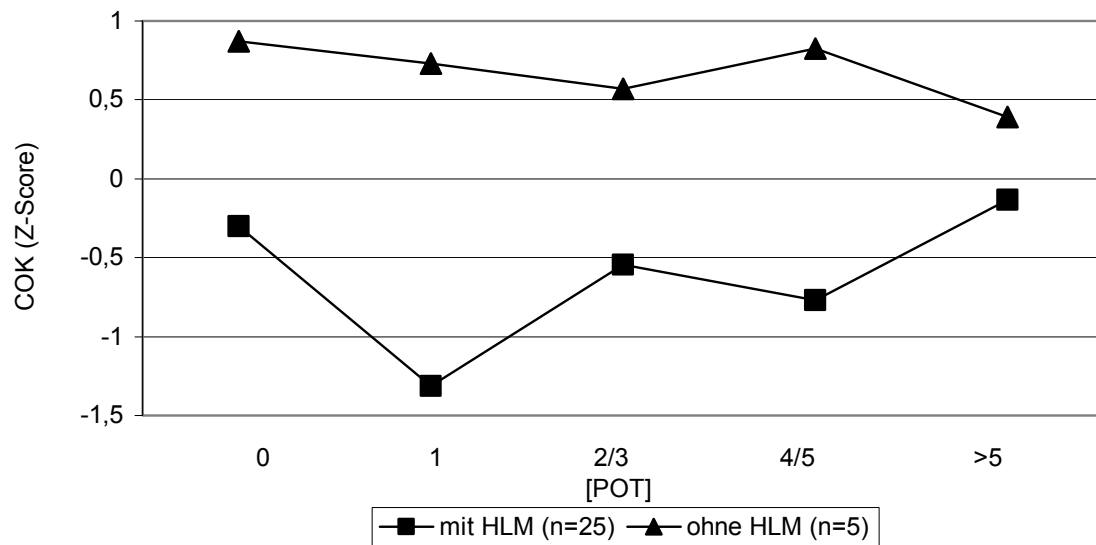


Abb. 26: Postoperativen Verläufe der medianen Z-Werte bei Eingriffen mit und ohne HLM

#### 4.6.3.3 Myokardfunktion (Colorkinese) und Operationsdauer

Bei Betrachtung der verschiedenen Gruppen der Colorkinese wiesen die Kinder mit stets schlechter Myokardfunktion oder mit im Verlauf verschlechternden Werten (Gruppen 1 und 4) deutlich längere OP-Zeiten auf im Gegensatz zu den Patienten mit im Verlauf immer guten bzw. besser werdenden Myokardbewegungen (Gruppen 2 und 3). Der Median der Operationsdauer lag in der ersten Gruppe bei 5 Stunden und 25 Minuten bzw. in der vierten Gruppe bei 6 Stunden und 20 Minuten. Die Mediane der Operationsdauern der beiden anderen Gruppen lagen bei 3 Stunden und 15 Minuten (Gruppe 2) bzw. bei 3 Stunden und 37 Minuten (Gruppe 3).

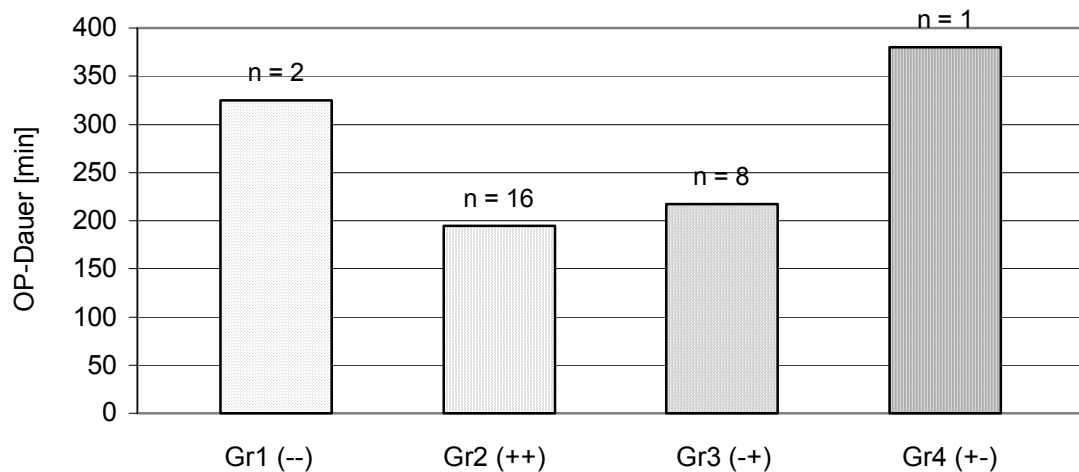


Abb. 27: Klassifizierte Colorkinesegruppen und deren medianen Operationsdauern;

Gr1 schlechte Kontraktilitätsverhältnisse

Gr2 gute Kontraktilitätsverhältnisse

Gr3 initial schlechte, dann gute Kontraktilitätsverhältnisse

Gr4 initial gute, dann schlechte Kontraktilitätsverhältnisse

#### 4.6.3.4 Myokardfunktion (Colorkinese) und Beatmung

In den vier nach der Kontraktilität eingeteilten Gruppen konnte kein Zusammenhang mit der Dauer der maschinellen Beatmung festgestellt werden. Die beiden Kinder der ersten Gruppe wurden 2 Tage lang beatmet, das der vierten Gruppe 1 Tag lang. Der Median der zweiten Gruppe lag bei 1 Tag und der der dritten Gruppe bei 2,5 Tagen.

#### 4.6.3.5 Myokardfunktion (Colorkinese) und Aortenklemmzeit

Colorkinese-Patienten der Gruppen mit schlechten bzw. im Verlauf schlechter werdenden Myokardfunktion hatten Aortenklemmzeiten von 45 Minuten bzw. 37,5 Minuten. In der zweiten Gruppe mit stets normalen Myokardbewegungen

konnte ein Median von 27,5 Minuten gefunden werden. Der Median der dritten Gruppe lag bei 33,5 Minuten.

#### 4.6.3.6 Myokardfunktion (Colorkinese) und Kreislaufstillstand

Wurde die Dauer des Kreislaufstillstandes in den unterschiedlichen Gruppen der Colorkinese betrachtet, so fand man in der Gruppe 1 einen medianen Herzstillstand von 30 Minuten. Der Median der Gruppe 2 lag hingegen nur bei 2 Minuten und der der Gruppe 3 bei 21 Minuten. Das Kind der Gruppe 4 hatte keinen Kreislaufstillstand.

#### 4.6.3.7 Myokardfunktion (Colorkinese) und tiefste intraoperative Temperatur

Die medianen Z-Werte der Colorkinese wiesen bei hypothermen im Vergleich zu normothermen/mild hypothermen Eingriffen weitaus schlechtere Werte auf. Erst ab dem fünften postoperativen Tag näherten sich die Z-Werte der beiden Gruppen an (vgl. Abb. 28).

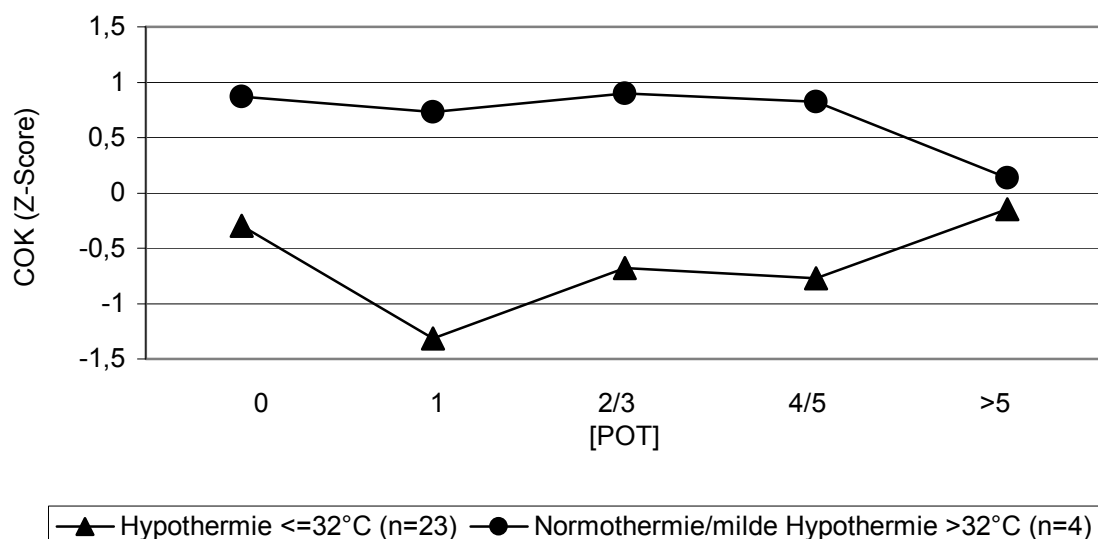


Abb. 28: Postoperativen Verläufe der medianen Z-Werte bei intraoperativer Hypo- und Normothermie

#### 4.6.4 Myokardfunktion (Colorkinese) und postoperatives Troponin bzw. CK-MB

Das Troponin und das Kreatinkinase-Isoenzym CK-MB sind herzmuskelspezifische Parameter. In Tabelle 27 sind die medianen Troponin- und CK-MB-Werte der klassifizierten Colorkinese-Gruppen angegeben. Die Mediane des Troponins waren mit Ausnahme der Kinder mit schlechten Myokardbewegungen annähernd gleich. Die Werte der schlechten Gruppe konnten nicht ermittelt werden, da bei diesen 2 Patienten keine entsprechenden Laborparameter vorhanden waren. Der Median des CK-MB lag in der ersten Gruppe mit schlechten Kontraktilitätsverhältnissen mit 90 U/l deutlich über jenem der Kinder mit stets guten Myokardbewegungen mit 62 U/l. Das mediane CK-MB war bei 77 U/l und das Kind mit im Verlauf verschlechterndem CK-MB wies einen Wert von 29 U/l auf.

*Tab. 27: Klassifizierte Colorkinesegruppen und deren medianen Troponin- und CK-MB-Werte*

Colorkinesegruppen	Troponin [ng/ml]	CK-MB [U/l]
Gr1 (- -) (n=2)		90
Gr2 (++) (n=16)	22,6	62
Gr3 (- +) (n=8)	23,6	77
Gr4 (+ -) (n=1)	11,1	29

#### 4.6.5 Myokardfunktion (Colorkinese) und Inflammationsparameter

In Tabelle 28 und Abbildung 29 sind die Mediane der maximalen Entzündungsparameter der klassifizierten Colorkinese-Gruppen angegeben. Die Gruppen mit schlechten und mit schlechter werdenden Kontraktilitätsverhältnissen (Gruppe 1 und 4) zeigten im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen erhöhte maximale IL-6-Werte und PCT-Werte auf.

Das CRP zeigte in den einzelnen Gruppen lediglich geringe Schwankungen. Die Patienten mit schlechten im Vergleich zu denjenigen mit guten Myokardbewegungen wiesen ein mäßig erhöhtes CRP auf. Die Leukozytenmaxima waren in der dritten Gruppe mit im Verlauf besser werdenden Kontraktilitäten am höchsten und in der zweiten Gruppe mit stets guten Verhältnissen am geringsten. Es konnten jedoch keine wesentlichen Schwankungen festgestellt werden.

Die Maximalwerte des IL-8 lagen in der dritten und vierten Gruppe über denen der ersten beiden Gruppen.

Der Patient der vierten Gruppe erbrachte einen niederen maximalen IL-10-Wert. Die beiden mittleren Gruppen zeigten dagegen hohe IL-10-Parameter, wobei der Median der Gruppe 3 über dem der Gruppe 2 lag. Für die beiden Kinder der Gruppe 1 stand zur Messung des IL-10 nicht ausreichend Blut zur Verfügung.

Die Verteilungen des LBP erbrachte erhöhte Werte in den Gruppen 2 und 4 gegenüber den Gruppen 1 und 3.

*Tab. 28: Mediane der maximalen Entzündungsparametern in Abhängigkeit der nach Myokardverhältnissen (Colorkinese) eingeteilten Gruppen*

Entzündungsparameter	Gruppe 1 (- -)	Gruppe 2 (++)	Gruppe 3 (- +)	Gruppe 4 (+ -)
CRP [mg/l]	9,22	8,78	6,77	8,14
Leukozyten [/ $\mu$ l]	12245	11755	14695	12250
IL6 [pg/ml]	197,5	113,5	152,5	256,0
IL8 [pg/ml]	54,0	57,5	72,5	14,0
IL10 [pg/ml]	-	68,8	79,9	5,0
LBP [ $\mu$ g/ml]	20,1	32,3	23,3	32,9
PCT [ng/ml]	11,2	1,6	2,8	4,2

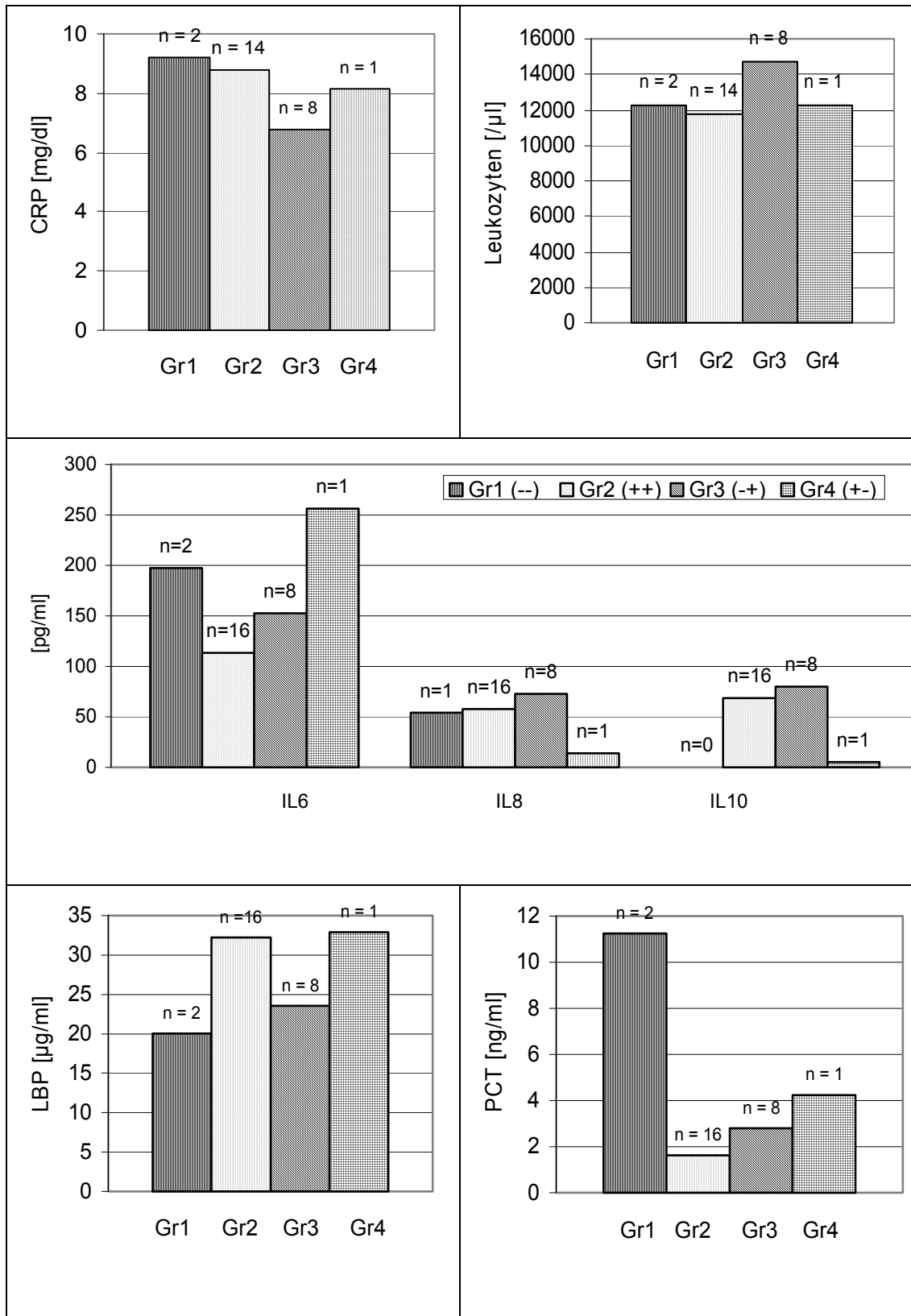


Abb. 29 a-e: Mediane der maximalen Entzündungsparametern in Abhängigkeit der nach der Myokardfunktion (Colorkinese) eingeteilten Gruppen (Gr)



#### 4.6.6 Einfluss der postoperativen Infektionen auf die Ergebnisse der Colorkinese

Es fanden sich, wie in Abschnitt 4.5.10 erläutert, keine Patienten mit gesicherter systemischer Infektion. Bei den Patienten mit möglicher lokaler Infektion hatten wir eine Gruppeneinteilung in sicher, fraglich und nicht infiziert vorgenommen. Wenn die Subpopulation der mit COK ausgewerteten Patienten analysiert wird, ergibt sich bei den 30 Kindern folgende Verteilung: 7 wurden als sicher infiziert eingestuft, 11 als fraglich infiziert und 12 als nicht infiziert. Wie in Abschnitt 4.6.3.1 beschrieben fehlten bei 3 Kindern einige COK-Messwerte, so dass sie bei der Gruppeneinteilung nicht berücksichtigt werden konnten. Diese 3 Kinder gehörten zur Gruppe der fraglich infizierten.

*Tab. 29: Zusammenhang zwischen postoperativen Infektionen und Ergebnissen der Colorkinese*

*COK-Gruppe 1 schlechte Kontraktilitätsverhältnisse*

*COK-Gruppe 2 gute Kontraktilitätsverhältnisse*

*COK-Gruppe 3 initial schlechte, dann gute Kontraktilitätsverhältnisse*

*COK-Gruppe 4 initial gute, dann schlechte Kontraktilitätsverhältnisse*

	COK-Gruppe 1	COK-Gruppe 2	COK-Gruppe 3	COK-Gruppe 4
Sicher Infizierte	0	6	1	0
Fraglich Infizierte	1	3	3	1
Nicht Infizierte	1	7	4	0

Die Kinder mit sicherer postoperativer Infektion hatten alle entweder gute oder sich verbessernde Myokardfunktionen. Von den Patienten ohne Infektion wurden 7 in die Gruppe 2 (gute Kontraktilitätsverhältnisse) und 4 in die Gruppe 3 (im Verlauf besser werdende Kontraktilitätsverhältnisse) und 1 Kind in Gruppe 1

(schlechte Kontraktilitätsverhältnisse) eingeordnet. Bei den fraglich Infizierten konnten jeweils 3 Kinder in die COK-Gruppen 2 und 3, bzw. je 1 Kind in die Gruppen 1 und 4 eingeteilt werden.

## 5. Diskussion

### 5.1 Allgemeines

Die Korrektur-Operation angeborener Herzfehler erfolgt in der Mehrzahl der Fälle mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. Das Zusammenspiel von Art des Herzfehlers, Narkose, chirurgischem Trauma und HLM beeinflusst die akute systemische inflammatorische Reaktion (SIRS) mit Aktivierung verschiedener humoraler und zellulärer Kaskaden [19, 93]. Bei der HLM werden durch Kontakt mit nicht-endothelialen Oberflächen Erythrozyten hämolysiert und Thrombozyten in ihrer Funktion gestört und in ihrer Zahl reduziert. Es findet eine Aktivierung der Blutgerinnung, der Fibrinolyse, des Renin-Angiotensinogen-Systems und des Kalikrein-Bradykinin-Systems statt. Des Weiteren werden spezifische Mediatoren, wie Zytokine und Adhäsionsmoleküle freigesetzt, die zu einer generalisierten Abwehrreaktion des Organismus, vergleichbar mit einer systemischen Entzündungsreaktion, führen [16, 48, 162, 166, 178]. Dabei spielt sowohl die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 [19, 22, 76, 121, 166, 186] und IL8 [19, 76, 87, 121, 169, 186] als auch antiinflammatorische Zytokine wie IL10 [19, 169] eine entscheidende Rolle.

In der Literatur wird für das LBP ebenfalls ein postoperativer Anstieg beschrieben, der allerdings im Vergleich zu den Interleukinen verzögert sein soll [103]. Die Veränderung der beschriebenen Parameter kommt auch dann zustande, wenn keine klinisch nachweisbaren systemischen Infektionen bei den Patienten auftreten. Es muss folglich differenziert werden zwischen der durch den operativen Eingriff provozierten und nachweisbaren systemischen Inflammationsreaktion und einer zusätzlich durch pathogene Keime hervorgerufenen systemischen Entzündungsreaktion. In unserem Patientengut von 51 postoperativ nachuntersuchten Kindern war kein Kind mit einer klinisch erkennbaren systemischen Infektion.

## 5.2 Verläufe der Inflammationsparameter und der Colorkinesedaten

Das proinflammatorische Zytokin Interleukin 6 ist ein wichtiger Mediator in der Reaktion des Körpers auf den operativen Eingriff. Erhöhte IL-6-Spiegel nach herzchirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen [22, 24, 89] und Kindern [187, 188] sind gut dokumentiert. Die IL-6-Plasmaspiegel der in unserer Studie untersuchten Kinder lagen zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation, 6 Stunden später und am ersten postoperativen Tag im pathologischen Bereich. Das Maximum der IL-6-Werte von 102,9 pg/ml wurde 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erreicht. In der Literatur ist sowohl von einem Maximum 2 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation [47] als auch von einem maximalen Anstieg 6 Stunden nach Operationsbeginn [78] berichtet worden. Ab dem zweiten postoperativen Tag lagen die Mediane der Patienten wieder im Normbereich. Andere Studien beschrieben IL-6-Werte, die sich zwischen dem ersten und dritten postoperativen Tag wieder unterhalb der Normwertgrenze befanden [78, 83].

Hingegen steigt das CRP, das ein empfindlicher, aber unspezifischer Indikator für entzündliche Prozesse und Gewebsschädigungen ist, zeitlich nach den IL6-Erhöhungen an. Das CRP erreicht seine Maximalkonzentration erst am zweiten postoperativen Tag. In Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur wird aus den hier dargelegten Werten ersichtlich, dass IL6 ein um ca. 24 bis 72 Stunden früheres Maximum als das CRP zeigt [10, 35, 99, 134, 178]. Somit kann die Bestimmung des IL6 eine beginnende Gewebsschädigung früher anzeigen als der CRP-Anstieg [99]. Auch unsere Ergebnisse bestätigen dies eindeutig.

Die Plasmaspiegel des Interleukin 8 waren in unserem Patientenkollektiv ebenfalls früh postoperativ erhöht. Das Maximum konnte bereits am ersten Blutentnahmezeitpunkt, also direkt nach Aufnahme auf die Intensivstation detektiert werden. Schon ab dem ersten postoperativen Tag lag der Median der maximalen IL-8-Werte wieder im Normbereich. IL-8 zeigte somit eine ähnliche Anstiegskinetik wie das postoperative IL-6, jedoch mit rascherem Abfall auf

Normalwerte. Es fand sich eine signifikant positive Korrelation zwischen den Werten des Interleukin 6 und 8 ( $r=0,5042$ ;  $p<0,0001$ ). In der analysierten Literatur sind vergleichbare postoperative IL-8-Verläufe sowohl bei Erwachsenen [59] als auch bei Kindern [51] beschrieben worden.

Der postoperative Verlauf des antiinflammatorischen IL-10 ähnelt dem des IL-8. Auch hier lagen die Mediane der maximalen IL-10-Werte der ersten beiden Messzeitpunkte oberhalb des Normbereichs. Nach einem initialen Höhepunkt bei Aufnahme auf die Intensivstation fielen die Werte stetig ab. Ab dem ersten postoperativen Tag waren die IL-10-Werte wie die IL-8-Werte wieder unterhalb der Normwertgrenze von 9,1 pg/ml. Diese postoperative Kinetik ist identisch mit dem von *Ernofsson et al.* [48] bei Erwachsenen beschriebenen IL-10-Verläufen. In der Literatur wird die gegenregulatorische Wirkung des antiinflammatorischen IL-10 zu den proinflammatorischen Zytokinen IL-6 und IL-8 betont [19, 40]. *De Waal Malefyt et al.* hatten bei durch LPS aktivierten Monozyten einen entsprechenden gegenregulatorischen Anstieg finden können [40]. Der verzögerte Anstieg wurde von *Rennick et al.* mit der Dämpfung der inflammatorischen Antwort nach Antigen-Kontakt in Verbindung gebracht [144]. Bei postoperativen Untersuchungen nach kardiochirurgischen Eingriffen fanden *McBride et al.* bei ihren untersuchten Kindern wie wir eine spontane Normalisierung der IL-10-Konzentrationen bereits ab dem ersten postoperativen Tag [116]. *Hiki et al.* berichteten von noch erhöhten IL-10-Spiegeln am ersten postoperativen Tag, allerdings bei Kindern, die einer abdominal-chirurgischen Operation unterzogen wurden [78].

Offensichtlich kommt es nur dann zu einem verzögerten IL-10-Anstieg, wenn ein Entzündungsgeschehen bakterieller oder viraler Genese zu Grunde liegt, nicht jedoch bei der systemischen postoperativen Immunantwort. Einen weiteren Einfluss auf den IL-10-Verlauf dürfte die bei uns generell vor HLM durchgeführte präoperative Corticoid-Prophylaxe gehabt haben. Bei Aufnahme auf die Intensivstation fand sich nur bei den Patienten mit HLM eine deutliche IL-10-Erhöhung. *Tabardel et al.* hatten einen 10-fach höheren, ca. vier Stunden nach Freigabe der Aortenklammung anhaltenden IL-10-Anstieg bei

präoperativer Corticoid-Gabe gefunden [169]. IL-10 könnte eine große Rolle bei der antiinflammatorischen Wirkung des Corticoids spielen.

In Übereinstimmung mit der Literatur, konnten auch wir eine positive Korrelation zwischen den IL-10- und den IL-6- bzw. IL-8-Werten beobachten [90]. Diese positiven Korrelationen ( $r=0,5578$  bzw.  $0,4035$ ) waren mit jeweils  $p<0,0001$  signifikant.

LBP ist ein Akute-Phase-Protein, das vor allem in der Leber produziert wird und auf Bakterien und deren Endotoxin reagiert. Der postoperative LBP-Anstieg erfolgte zeitlich nach dem Anstieg der Interleukin-Werte. Der Maximalwert wurde erst 24 Stunden postoperativ ermittelt. Diese Beobachtung stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen überein. Die Interleukinwerte fielen schneller ab als die LBP-Werte. Die Interleukine besitzen eine kürzere Halbwertszeit [103]. Erst ab dem fünften postoperativen Tag lag der Median der LBP-Werte wieder im Normalbereich. *Hiki et al.* berichteten von LBP-Anstiegen nach abdominellen chirurgischen Eingriffen bei Kindern, die bis zum zweiten postoperativen Tag anstiegen und ebenso in den darauf folgenden Tagen erst langsam abfielen [78]. Der LBP- und der CRP-Verlauf verhielten sich in unserer Untersuchung in ähnlicher Weise, wohingegen das Maximum des LBP ein Tag vor dem Gipfel des CRP-Anstiegs zu finden war. Das LBP im Verlauf korrelierte signifikant mit den postoperativ gemessenen herkömmlichen Entzündungsparametern, wie dem CRP ( $r=0,6478$ ,  $p<0,0001$ ), den Leukozyten ( $r=0,1206$ ,  $p=0,0458$ ) und der Körpertemperatur ( $r=0,3372$ ,  $p<0,0001$ ). Das LBP steht in der systemischen inflammatorischen Antwort also zeitlich zwischen dem Anstieg der Interleukinspiegel und dem CRP-Spiegel. Die Bestimmung des LBP-Spiegels hilft gut bei der Differenzierung zwischen bakteriellen Infekten und sterilem SIRS [60, 135, 155]. So fanden wir bei unseren Patienten den höchsten LBP-Wert von  $40,2 \mu\text{g/ml}$  bei einem Kind mit postoperativem Harnwegsinfekt.

Sogar einfache herzchirurgische Eingriffe können zu messbarer kardialer Dysfunktion führen. Der vorübergehende Rückgang der kardialen

Auswurfleistung wird als „low cardiac output syndrome“ (LCOS) bezeichnet. Die quantitative Messung der Myokardleistung in der postoperativen Periode bei herzchirurgisch behandelten Kindern ist aufwendig und bislang nicht gut standardisiert [42]. *Chaturvedi et al.* benutzten beispielsweise Mikrokatheter zur Registrierung einer intrakardialen Druck-Volumen-Kurve. Trotz dieser diffizilen und invasiven Technik konnten 15-20 % der untersuchten Patienten aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden [30].

Die Einschätzung der postoperativen kardialen Leistungsfähigkeit erfolgte bei unseren Patienten mit Hilfe der Colorkinese. Zur Beurteilung der ausgewerteten Daten wurde ein Z-Score angewandt. Der Z-Wert besagt, um wie viele Standardabweichungen der Rohwert über oder unter dem Mittelwert der Normalgruppe liegt. Die Normalwerte entstammen einer Arbeit von *Mor-Avi et al.* [125].

Der postoperative Verlauf des Medians der Z-Werte der 30 mittels Colorkinese untersuchten Kinder zeigte regelhaft folgendes Muster: Zunächst eine deutliche Wandbewegungsstörung am ersten postoperativen Tag. Der Median der Z-Werte fiel von einem initialen Wert von -0,14 auf einen Wert von -1,20, entsprechend  $> 1$  Standardabweichung (SD - 1,2), am ersten postoperativen Tag ab. In den folgenden Tagen kam es dann zu einer schnellen Besserung der Kontraktilitätsverhältnisse. Nach dem fünften postoperativen Tag entsprach der Median der Z-Werte dem gesunder Personen. *Hövels-Gürich et al.* beschrieben eine vergleichbare Verschlechterung der Myokardfunktion, untersucht mit Hilfe einer qualitativ beurteilten zweidimensionalen transthorakalen Echokardiographiemethode 24 Stunden nach Beendigung der HLM [79]. *Wernovsky et al.* fanden bei Nachuntersuchungen von Neugeborenen und Säuglingen nach arterieller Switch-Operation mit Hilfe invasiver Messungen der kardialen Auswurfleistung ebenfalls eine früh-postoperative Myokarddepression. Die niedrigste Auswurfleistung war 9-12 Stunden postoperativ. Der Ausgangswert wurde 24 Stunden nach Operation erreicht [191]. Interessant ist, dass die mit COK nachweisbare Myokarddepression so früh wie der LBP-Anstieg und noch vor dem CRP-Anstieg auftritt. Allerdings

kann aus der Beschreibung der COK-Ergebnisse zunächst noch kein Rückschluss auf die Kausalität der Myokarddepression gemacht werden.

Dass die Z-Werte der Colorkinese der von uns untersuchten Patienten ein Maß der myokardialen Kontraktilität darstellen, wurde durch einen signifikanten linearen Zusammenhang der Z-Werte und der Verkürzungsfraction FS des M-Modus der Echokardiographie bzw. der fraktionierten Flächenänderung FAC der Akustischen Quantifizierung bestätigt (jeweilige  $p < 0,0001$ ). Die Colorkinese hat im Gegensatz zum M-Mode theoretisch den Vorteil, dass auch regionale und diastolische Wandbewegungen des Myokards detailliert ausgewertet werden können. So werden beispielsweise auch geringe Septumdyskinesien gut dargestellt. Im Rahmen dieser Arbeit konnten jedoch die einzelnen regionalen Parameter und die Diastole nicht berücksichtigt werden. Bei der Auswertung der Z-Werte konnte nur eine Aussage über die globale und nicht über die regionale Myokardbewegung getroffen werden, da es uns bei der relativ niedrigen Fallzahl nicht gelang, statistische Aussagen über regionale Beeinträchtigungen der Myokardbewegungen zu machen. Weiterhin erwies sich das zur Verfügung stehende Auswertungsmodul hinsichtlich seiner zeitlichen Auflösung als ungeeignet für eine diastolische Auswertung bei höheren Herzfrequenzen. Dadurch konnte das vorhandene Potential der Colorkinese nicht voll ausgeschöpft werden.

### **5.3 Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten**

Die Herz-Lungen-Maschine induziert während der Operation eine systemische inflammatorische Antwort, woraus ein Anstieg vieler Entzündungsmediatoren resultiert [5, 21, 27, 69, 84, 156, 165].

Die meisten Berichte in der Literatur zeigen einen signifikanten IL-6-Anstieg während und nach HLM, mit einem maximal erreichten Wert einige Stunden nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs. Bei *Carvalho et al.* lag dieser maximale Wert 2 Stunden [26], bei *Cremer et al.* 3 Stunden [34] und bei *Hennein et al.* 12 Stunden nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine [76].



Die Maximalwerte des Interleukin 6 bei unserem Patientenkollektiv mit HLM zeigten ebenfalls im Vergleich zu der Gruppe ohne HLM stark erhöhte Werte an. Mit Einsatz der HLM lag der Median des Maximalwertes des IL-6 bei 169,5 pg/ml, ohne HLM betrug der Median 56,7 pg/ml. Mit einem  $p=0,0029$  bestand für das Interleukin 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der HLM-Gruppe und der Gruppe ohne HLM. In einer Arbeit von *Sakai et al.*, in der IL6-Konzentrationen nach Herztransplantationen bei Erwachsenen gemessen wurden, stieg das IL6 nach HLM auf ähnlich hohe Werte an (180 pg/ml mit HLM, 53 pg/ml ohne HLM) [151]. Vergleichbar mit den Resultaten anderer Autoren [4, 22, 26, 59, 73, 80, 158] fand sich auch in unseren Untersuchungen keine Korrelation zwischen den maximalen IL-6-Werten und der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine ( $p=0,6961$ ). Allerdings berichten andere Verfasser von einer statistisch signifikanten Beziehung zwischen IL6 und der Dauer des extrakorporalen Kreislaufs [41, 83, 149].

Bei unseren Patienten fanden sich unter HLM nicht nur erhöhte IL-6, sondern auch erhöhte IL-8-Werte. Die 42 Kinder mit HLM zeigten einen Median der maximalen IL-8-Werte von 61,5 pg/ml, der vergleichsweise mit den 9 Kindern ohne HLM mit einem Median von 36,0 pg/ml deutlich erhöht war. Der Unterschied der beiden Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,1200$ ). In der Literatur gibt es zahlreiche Untersuchungen zu erhöhten IL-8-Werten während und nach Benutzung der HLM [5, 7, 83, 87, 116, 171]. Die Gipfel des IL-8-Verlaufs mit HLM fanden sich jedoch bei den einzelnen Autoren zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Bei manchen konnte das Maximum 1 bis 3 Stunden nach HLM-Ende erreicht werden [7, 51, 158, 171], andere wiesen 16 bis 18 Stunden nach HLM-Ende einen zweiten IL-8-Gipfel auf [76]. Die logarithmische Transformation des IL-8 erbrachte bei unseren Patienten eine statistisch signifikante Beziehung zur Dauer der HLM ( $p=0,0052$ ). Andere Veröffentlichungen haben sowohl von signifikanten Korrelationen zwischen den IL-8-Konzentrationen und der Dauer der HLM berichtet [51, 83, 149], als auch eine derartige Beziehung verneint [4, 21, 59, 158].

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führt nicht nur zum Anstieg proinflammatorischer Zytokine sondern auch zur Vermehrung antiinflammatorischer Zytokine. Verschiedene Autoren haben von erhöhten IL-10-Werten nach Verwendung der HLM berichtet [84, 168]. Der Median der maximalen IL-10-Werte unserer untersuchten Kinder lag in der Gruppe mit HLM bei 75,4 pg/ml. Er war damit im Vergleich zum Median der Gruppe ohne extrakorporalen Kreislauf mit 5,0 pg/ml stark erhöht. Der IL-10-Anstieg verlief in Abhängigkeit der Dauer der HLM. Es fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p=0,0308$ ). In der Literatur wird sowohl von Korrelationen zwischen IL-10 und der Dauer der HLM berichtet [70], vereinzelt kann auch keine derartige Beziehung gefunden werden [156]. Der Anstieg des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 könnte eine protektive Rolle spielen, indem es die Produktion proinflammatorischer Zytokine unterdrückt [28, 52].

Operationen mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine induzieren einen Anstieg des LBP [17, 56]. Die 42 mit HLM operierten Kinder hatten einen LBP-Median von 23,8  $\mu\text{g/ml}$ . Die 9 Kinder, die ohne HLM operiert wurden, zeigten einen Median der maximalen LBP-Werte von 27,3  $\mu\text{g/ml}$ . Zwischen der Dauer der HLM und den Maxima des LBP konnte keine signifikante Korrelation dargestellt werden ( $p=0,2856$ ). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass andere Parameter als die Einwirkung der HLM für den LBP-Anstieg bedeutender sind.

Schon früh wurde festgestellt, dass die Herz-Lungen-Maschine neben einer inflammatorischen Reaktion auch für eine Organdysfunktion nach operativen Korrekturen am Herzen verantwortlich gemacht werden kann [22]. Beim Vergleich der mit bzw. ohne Einsatz der HLM operierten Patienten konnten wir mit Hilfe der Colorkinese zeigen, dass nur die Kinder, die mit HLM operiert wurden, eine Myokarddepression am ersten postoperativen Tag hatten. Die HLM oder die Art der Operationstechnik schien somit nach unseren Ergebnissen für eine postoperative Funktionsstörung des Herzmuskels mitverantwortlich zu sein. In der Literatur ist von einer positiven Korrelation zwischen Myokarddysfunktion und Dauer der HLM berichtet [79]. Dies stützt

das übliche Vorgehen kardiochirurgische Eingriffe möglichst ohne Maschine durchzuführen.

#### **5.4 Einfluss der Operationsdauer auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten**

In unserer Studie wurde ersichtlich, dass der IL-6-Anstieg von der Länge der Herzoperationen abhängig war. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen den maximalen IL-6-Werten und der Dauer der Operation gefunden werden ( $p=0,0058$ ). In der Literatur ist sowohl von positiver Korrelation zwischen IL-6 und der OP-Dauer berichtet [4], als auch ein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern verneint worden [73].

Bezüglich der Korrelation der IL-8-Werte und der Dauer des operativen Eingriffs fanden wir wie *Antonelli et al.* [4] eine statistisch signifikante Beziehung zwischen den IL-8-Maxima und der Dauer der Operation ( $p=0,0188$ ).

Mit zunehmender Operationsdauer konnten auch tendenziell höhere IL-10-Werte ermittelt werden. Die IL-10-Werte zeigten gegenüber der OP-Dauer jedoch keine Signifikanz ( $p=0,6965$ ).

Die Produktion des Lipopolysaccharid-bindenden Proteins war nicht von der Dauer des operativen Eingriffs abhängig. Zwischen den LBP-Maxima und der OP-Dauer konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden ( $p=0,9947$ ).

Je nach Art des Vitiums und Art der Operationstechnik war die Operationsdauer unterschiedlich. Die Colorkinesewerte zeigten einen Zusammenhang mit der Dauer des operativen Eingriffes. Die Kinder mit deutlich längeren Operationszeiten finden sich in der Gruppe mit im Verlauf stets schlechten oder sich verschlechternden Werten (Gruppe 1 und 4). Kinder mit postoperativ immer gut verlaufenden bzw. besser werdenden Kontraktilitätsverhältnissen (Gruppe 2 und 3) hatten erkennbar kürzere Operationszeiten.

### **5.5 Einfluss der Beatmungsdauer auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten**

In Übereinstimmung mit Ergebnissen aus der Literatur fanden wir eine Assoziation zwischen verlängerter mechanischer Beatmung und erhöhten IL-6-Konzentrationen [183]. Kinder, die über eine Woche beatmet werden mussten, zeigten einen Median der IL-6-Maxima von 310,5 pg/ml. Die unter einer Woche Beatmeten wiesen hingegen einen statistisch signifikant niedrigeren Median von 140,0 pg/ml auf ( $p=0,0353$ ).

Langzeitbeatmete wiesen nicht nur signifikant erhöhte IL-6-Spiegel auf, sondern auch signifikant erhöhte IL-8-Werte ( $p=0,0107$ ). Der Median der über einer Woche Beatmeten lag mit 182,0 pg/ml deutlich über dem Median von 50,5 pg/ml der unter einer Woche beatmeten Kinder. In der Literatur ist beschrieben worden, dass Patienten mit verlängerter Beatmungszeit von über 24 Stunden signifikant höhere IL-8-Werte hatten im Vergleich zu Patienten mit einer Beatmungsdauer unter 24 Stunden [148].

Patienten, die über einen längeren Zeitraum beatmet wurden, wiesen einen Median maximaler IL-10-Werte von 75,4 pg/ml auf. Unter einer Woche beatmete Patienten hatten einen Median von 19,2 pg/ml. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,3846$ ).

Die LBP-Spiegel wiesen keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,92$ ) bei Langzeit- oder Kurzzeit-Beatmeten auf.

*Cullen et al.* fanden einen Zusammenhang zwischen postoperativer Myokarddepression und Beatmungsdauer [36]. Wir konnten keine nachweisbare Relation zwischen der Dauer der maschinellen Beatmung und der durch COK gemessenen postoperativen myokardialen Bewegungsbeeinträchtigung feststellen.

## 5.6 Einfluss der Aortenklemmzeit auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten

Bei Betrachtung der maximalen IL-6-Werte im Patientenkollektiv, kam es zu keiner Korrelation zwischen den IL-6-Maxima und der Aortenklemmzeit, was von anderen Untersuchern bestätigt wurde [59, 73]. Im Gegensatz dazu sahen *Hennein et al.* die Aortenklemmzeit als einen Vorhersagewert für die postoperativen Zytokinwerte an. Eine länger Aortenklemmzeit ließ höhere proinflammatorische Zytokinreaktionen (v.a. IL-6) erwarten [76]. Auch aus anderen Studien ist bekannt, dass die Höhe der Zytokinfreisetzung von der Dauer der Ischämie abhängt [4, 71, 89, 184]. Ischämie- und Reperfusionsschäden führen direkt oder indirekt über Entzündungsmediatoren zu Phänomenen der Gewebeaktivierung [45, 98, 143]. *Wan et al.* zeigten, dass Herztransplantierte im Vergleich zu Operierten mit koronarem Bypass längere ischämische Perioden aufwiesen und deshalb bei jenen auch höhere IL6-Werte gefunden werden konnten [186].

Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der ischämischen Periode und den IL-8-Spiegeln finden. Parallele Ergebnisse zeigten andere Arbeiten [21, 59, 158], wohingegen des öfteren von einer positiven Korrelation zwischen IL-8-Werten und der Aortenklemmzeit berichtet wurde [4, 16, 89, 186].

Myokardischämie und Myokardreperfusion sind mit einer intensiven Immunreaktion verbunden, welche über die Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-6-Induktion und nachfolgender Reaktion der Neutrophilen zu einer Schädigung der Herzmuskelzellen führen kann [55]. Bei Patienten mit durchblutungsgestörten Myokardbezirken konnten erhöhte IL-10-Werte gefunden werden, wohingegen bei normal durchbluteten Herzmuskelsegmenten kein IL-10-Anstieg gefunden wurde. Lymphozyten, die in die ischämischen und wieder durchblutete Herzmuskulatur eindringen, exprimieren IL-10. Wenn jedoch keine Reperfusion durchgeführt wurde, wurde

kein signifikanter IL-10-Anstieg bemerkt [55]. Auch andere Arbeiten berichten von einer Erhöhung des IL-10 nach Reperfusion [115, 189]. Zu der Beziehung zwischen der Aortenklemmzeit und den IL-10-Spiegeln gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben. Ein neuere Arbeit zeigte eine positive Korrelation [70], ältere Arbeiten dagegen keine Korrelation [156, 186]. Die Aortenklemmzeit korrelierte auch bei uns nicht mit den postoperativen Maximalwerten des IL-10.

Die maximalen postoperativen LBP-Werte korrelierten in unserer Untersuchung nicht mit der Dauer der Aortenklemmzeit ( $p=0,55$ ).

Dagegen hat die Ischämiedauer einen Einfluss auf die mit der Colorkinese untersuchten Kontraktilitätsverhältnisse. Patienten der Gruppe 1 und 4, also mit schlechten oder im Verlauf schlechter werdenden myokardialen Wandbewegungen, wiesen mediane Aortenklemmzeiten von 45 Minuten bzw. 37,5 Minuten auf. Vergleichsweise dazu hatten Kinder mit stets guten Kontraktilitätsverhältnissen einen medianen Wert von 27,5 Minuten und Kinder mit im Verlauf sich verbessernden Werten einen Median von 33,5 Minuten. *Hövels-Gürich et al.* beschrieben ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Myokarddysfunktion und der Aortenklemmzeit [79].

### **5.7 Einfluss des Kreislaufstillstandes auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten**

Es besteht die Annahme, dass ein Kreislaufstillstand wahrscheinlich aufgrund des ausgeprägten Ischämie-Reperfusions-Mechanismus das Entzündungsgeschehen zusätzlich verstärken könnte. Bei *Antonelli et al.* wies die Gruppe mit Kreislaufstillstand 3 Stunden nach Beendigung der HLM signifikant erhöhte IL-6-Werte auf. Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen IL-6 und der Stillstandsdauer gefunden ( $r=0,714$ ;  $p=0,048$ ) [4]. Bei unseren Patienten stand die Dauer des Kreislaufstillstands mit den maximalen IL-6-Spiegeln in keinem signifikanten Zusammenhang ( $p=0,3712$ ), wobei jedoch

der Abnahmezeitpunkt (6 Stunden postoperativ) möglicherweise bereits nach dem IL-6 Peak lag.

Der Kreislaufstillstand veränderte in unserem Patientengut die Höhe der IL-8-Ausschüttung. Patienten mit einem Kreislaufstillstand von 30 bis 60 min wiesen erhöhte IL-8-Werte auf, Patienten mit einer Stillstandsdauer von bis zu 30 min hingegen hatten nur unbedeutend höhere Werte als die Kinder ohne perioperativen Kreislaufstillstand. Es konnte kein signifikanter Bezug zwischen der Dauer des intraoperativen Kreislaufstillstands und den Maximalwerten des IL-8 gefunden werden. *Antonelli et al.* zeigten bei Patienten mit Kreislaufstillstand signifikant erhöhte IL-8-Werte, die Dauer des Stillstands korrelierte jedoch nicht mit den IL-8-Konzentrationen [4].

Bei den von uns untersuchten Kindern mit Kreislaufstillstand konnten jedoch erhöhte IL-10-Werte bestimmt werden. Die Höhe der IL-10-Spiegel war von der Dauer des intraoperativen Kreislaufstillstandes abhängig. Es fand sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Dauer des Kreislaufstillstands und den Maximalwerten des IL10 ( $p=0,0019$ ). Dies könnte bedeuten, dass bei längerem Stillstand eine immunologische Gegenregulation induziert wird.

Bei den postoperativen LBP-Werten ergab sich keine signifikante Korrelation mit der Dauer des Kreislaufstillstandes ( $p=0,34$ ).

Patienten, die einem länger dauernden Kreislaufstillstand unterworfen waren, wiesen deutlich schlechtere Colorkinese-Werte auf, als solche mit einem kurzen Kreislaufstillstand. Eine logische Erklärung wäre, dass es sich bei Operationen, die einen längeren Kreislaufstillstand benötigten, in der Regel um grössere und damit das Myokard stärker belastende Eingriffe gehandelt hat. Diese passagere Myokardbeeinträchtigung konnte mit der COK dann eindeutig bestätigt werden.

## 5.8 Einfluss der tiefsten intraoperativen Körpertemperatur auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten

Kurzdauernde Eingriffe werden überwiegend in Normothermie (34-36°C), länger dauernde unter systemischer Hypothermie (26-32°C) durchgeführt. Die Hypothermie führt zu einer Verlangsamung der Stoffwechselprozesse, wodurch weniger Sauerstoff- und Substratangebote notwendig werden. Aus diesem Grund kann das Flussvolumen der Herz-Lungen-Maschine in Abhängigkeit von der Temperatur erheblich reduziert werden [162]. Kinder, die in unserem Kollektiv unter Hypothermie operiert wurden, zeigten im Vergleich zu der Gruppe mit Normothermie, bzw. milder Hypothermie, tendenziell höhere IL-6-Spiegel. Der Median der IL-6-Maxima lag bei den 39 Patienten unter Hypothermie bei 165 pg/ml und bei denen unter Normothermie/milder Hypothermie bei 67,4 pg/ml. Zwischen den beiden Gruppen konnte jedoch keine eindeutige Signifikanz erreicht werden (0,0852). In der Literatur findet man Widersprüche bezüglich der temperaturabhängigen IL-6-Produktion. Einige Veröffentlichungen bestätigen die Annahme, dass Operierte unter Hypothermie größere IL-6-Anstiege als unter Normothermie aufweisen [67, 80, 107]. *Frering et al.* hingegen fanden keine temperaturabhängige IL-6-Produktionszunahme [59]. Andere Autoren beschrieben bei Normothermie signifikant höhere IL-6-Spiegel als bei Hypothermie [121]. Die erhöhte Entzündungsreaktion bezüglich der IL-6-Werte bei unseren hypothermen Patienten könnte auf eine Zellschädigung und Induktion von Inflammationsvorgängen durch den kühlenden und wiedererwärmenden Prozess zurückzuführen sein.

Unsere IL-8-Werte differierten nicht wesentlich bei Hypo- und Normothermie. Die Patienten unter hypothermen Bedingungen zeigten nur gering erhöhte IL-8-Werte. *Birdi et al.* hatten von ähnlichen Ergebnissen berichtet, fanden jedoch in der Gruppe mit Normothermie eine schnellere Normalisierung der IL-8-Werte als in der Gruppe mit Hypothermie [13]. Andere Autoren belegten hingegen bei Patienten unter Hypothermie einen signifikant größeren IL-8-Anstieg als unter Normothermie [67].



Die tiefste intraoperative Temperatur könnte einen Einfluss auf die Produktion des IL-10 haben: Einige Verfasser fanden eine erhöhte IL-10-Synthese bei Operationen unter hypothermen Bedingungen [80, 156, 179]. Auch bei unseren Untersuchungen war der Median der maximalen IL-10-Spiegel mit 78,9 pg/ml weit über dem Median normothermer Operationen mit 6,0 pg/ml gelegen. Der Unterschied der beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p=0,0011$ ).

Zwischen den Patienten mit hypothermen und normothermen Operationskonditionen konnten wir keine wesentlichen Unterschiede in bezug auf die LBP-Bildung finden. Der Median der normothermen Gruppe mit 29,0  $\mu\text{g/ml}$  lag sogar gering über dem Median der maximalen LBP-Werte der hypothermen Gruppe mit 23,8  $\mu\text{g/ml}$ . Dies bedeutet, dass die LBP-Erhöhung wohl mit bakteriellen systemischen Infektionen [72, 75] aber nicht mit der Belastung der Operation korreliert.

Die medianen Z-Werte der Colorkinese wiesen bei hypothermen im Vergleich zu normothermen/mild hypothermen Eingriffen weitaus schlechtere Werte auf. Nur die Patienten unter hypothermen Bedingungen zeigten im postoperativen Verlauf eine Myokarddepression, vor allem am ersten postoperativen Tag. Erst ab dem fünften postoperativen Tag näherten sich die Z-Werte der beiden Gruppen an. Dies könnte bedeuten, dass die Myokardfunktion mehrere Tage durch die Hypothermie beeinträchtigt blieb. Andererseits ist auch hier zu berücksichtigen, dass große Eingriffe eher in Hypothermie durchgeführt wurden als kleine.

### **5.9 Einfluss der Mortalität auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten**

Erhöhte IL-6-Spiegel stellen einen Vorhersagewert für die Mortalität dar [136]. Zwei der 51 von uns untersuchten Kinder verstarben im postoperativen Verlauf. Der durchschnittliche Maximalwert des IL-6 der verstorbenen Kinder lag bei 224,1 pg/ml und war damit im Vergleich zum Maximalwert der überlebenden

Kinder mit 144 pg/ml deutlich erhöht. Wegen der niedrigen Fallzahl konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen gefunden werden ( $p=0,6920$ ). Auch bei anderen Autoren konnte man bei Patienten, die verstorben waren, erhöhte IL-6-Werte finden [73, 170]. Es konnte eine Korrelation zwischen den IL-6-Werten und der postoperativen Mortalität gefunden werden [73, 176].

Wie auch bei anderen Autoren [7, 134] war der Maximalwert des IL8 des verstorbenen Kindes mit 268 pg/ml stark erhöht. Im Vergleich dazu betrug der Höchstwert des IL-8 in der Gruppe der Überlebenden 54,5 pg/ml. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war wegen der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant ( $p=0,1418$ ). Beim zweiten verstorbenen Kind konnte der IL-8-Wert nicht bestimmt werden. Dies gilt ferner für die IL-10-Werte beider verstorbener Kinder.

Die beiden verstorbenen Patienten sind frühpostoperativ verstorben. Bis zum Todeszeitpunkt konnte beim ersten nur einmalig bei Aufnahme auf die Intensivstation und beim zweiten nur zu den ersten beiden Blutmesszeitpunkten Material gewonnen werden. Die LBP-Werte lagen jeweils im Normalbereich. Diese Ergebnisse fügten sich in das Gesamtbild der LBP-Kinetik, die ja erst einen Anstieg am dritten Messzeitpunkt (erster postoperativer Tag) darbot.

*Marty et al.* hatten bei nach Sepsis verstorbenen Patienten einen signifikant erhöhten IL-8-Wert, nicht dagegen bei Patienten, die an Multiorganversagen verstorben waren, gefunden [114]. Da nur zwei unserer Patienten verstorben waren, kann eine statistische Aussage nicht getroffen werden.

Eine Untersuchung mit Hilfe der Colorkinese war bei den beiden verstorbenen Patienten nicht möglich. Daher kann hierzu keine Aussage gemacht werden.

## 5.10 Einfluss der sonstigen Komplikationen auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten

Der Anstieg proinflammatorischer Zytokine könnte für die Entwicklung postoperativer Komplikationen bedeutend sein [51, 76, 186]. Erkenntnisse früherer Studien haben gezeigt, dass an SIRS (systemic inflammatory response syndrome) leidende Patienten ein erhöhtes Risiko haben, ein Multiorganversagen zu entwickeln, und anfälliger für postoperative Komplikationen sind [93, 172]. *Millar et al.* wiesen bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen mit tiefer Hypothermie nach, dass die Entfernung von IL-6 durch Hämofiltration positive Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf hatte [122]. Eine große Wertigkeit besitzen Zytokinplasmaspiegel bei der Diagnosestellung von Infektionen und Sepsis [58]. Kinder mit Sepsis wiesen signifikant erhöhte IL-6-Werte auf [12, 86, 100]. Patienten nach Herzoperationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zeigen, wie auch bei unserem Kollektiv nachgewiesen, dass die IL-6-Werte nach einem initialen Anstieg bei komplikationslosen Verlauf sehr schnell wieder auf Normalwerte abfallen. Ein verzögerter IL-6-Abfall oder ein Wiederanstieg der IL-6-Spiegel im weiteren Verlauf kann auf eine infektiöse Komplikation hinweisen [58, 170].

Bei unseren Patienten fanden sich keine Kinder mit Sepsis, so dass hierzu keine Aussage gemacht werden konnte.

Bei den 23 Kindern mit Pleuraerguss zeigten sich erhöhte IL-6-Werte im Vergleich zu jenen ohne diese Komplikationsart. Der Median der Maxima mit Pleuraerguss lag bei 165,0 pg/ml, ohne Pleuraerguss bei 128,5 pg/ml. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p=0,5198$ ). Das Vorkommen eines Perikardergusses schien keine Auswirkung auf die IL-6-Konzentrationen zu haben. Ein Kind mit postoperativem Pneumothorax hatte ein IL-6-Maximum von 255,0 pg/ml. Zwei Kinder hatten eine im Verlauf diagnostizierte Pneumonie. Nur eines der beiden Kinder zeigte stark erhöhte IL-6 Werte mit einem Maximum bei 234,0 pg/ml, das Maximum des anderen Kindes lag bei 76,1 pg/ml. Bei drei Kindern wurde postoperativ eine Zwerchfellparese festgestellt. Alle drei zeigten

erhöhte IL6-Maxima von 191,0 pg/ml bis 974 pg/ml. Ein Kind mit Re-Thorakothomie hatte das höchste IL-6-Maximum aller Kinder mit über 1000 pg/ml.

IL-8 spielt ebenso wie das IL-6 eine Rolle bei der Entwicklung postoperativer Komplikationen. Die Verabreichung von anti-IL-8-Antikörpern bei Kaninchen verminderte pulmonale [159] und kardiale [18] Reperfusionsschäden. Bei Patienten mit einer diagnostizierten Sepsis ließen sich sehr hohe IL-8-Werte ermitteln [12, 105]. Es wurde auch bei anderen Bakterieninfektionen erhöhte IL-8-Werte festgestellt [57, 96].

Patienten, bei denen im Laufe der Beobachtungen die Komplikation eines Pleuraergusses oder eines Perikardergusses auftraten, wiesen erhöhte Mediane maximaler IL-8-Werte auf. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Ein Kind unseres Patientengutes hatte postoperativ einen Pneumothorax und wies einen erhöhten maximalen IL-8-Wert von 106,0 pg/ml auf. Zwei Kinder mit einer passageren Oligo-/Anurie und ein Kind mit einer kutanen Infektion hatten erhöhte maximale IL-8-Werte. Die extremsten IL-8-Werte zeigte ein Kind mit Rethorakotomie am Operationstag. Es hatte bei der Aufnahme auf die Intensivstation (Messzeitpunkt 1) einen IL-8-Gipfel von 1621,0 pg/ml. Der IL-8-Wert fiel spontan nach 6 Stunden auf 277pg/ml ab. Nach der zwischenzeitlichen Rethorakotomie lag der Wert am ersten postoperativen Tag (Messzeitpunkt 3) bei 113 pg/ml.

Es wurde von erhöhten IL-8-Werten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation berichtet [161]. Bei diesen Reanimierten stiegen die IL-8-Werte ein bis zwei Stunden nach Reanimation deutlich an. Patienten, die nicht erfolgreich reanimiert wurden, zeigten keinen IL-8-Anstieg. Die Autoren interpretierten den IL-8-Anstieg als Antwort auf die Reperfusion. Von unseren Patienten wurden zwei erfolgreich reanimiert, der eine 10 Stunden und der andere ca. 24 Stunden postoperativ. Der maximale IL-8-Wert war jedoch nur bei einem Kind stark erhöht, bei dem zweiten konnte kein Anstieg gefunden werden. Somit kann gesagt werden, dass die Interleukinspiegel bei verschiedenen

Komplikationsarten unterschiedlich reagieren. Eine statistische Auswertung war jedoch auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich.

Bei Betrachtung der postoperativen Komplikationen in unserem Kollektiv wiesen die Patienten mit Perikarderguss signifikant erhöhte maximale LBP-Spiegel auf ( $p=0,0150$ ). Dagegen zeigten Kinder mit Pleuraerguss keinen derartigen Anstieg. Die Mediane der maximalen LBP waren in beiden Gruppen mit oder ohne Pleuraerguss annähernd gleich.

Ein Kind mit im postoperativen Verlauf diagnostiziertem Harnwegsinfekt hatte einen Maximalwert des LBP von  $40,2 \mu\text{g/ml}$ . Dieser Wert war im Vergleich zum Median der Gesamtgruppe mit  $23,9 \mu\text{g/ml}$  stark erhöht.

### **5.11 Einfluss der postoperativen lokalen Infektionen auf die Inflammationsparameter und die Colorkinesedaten**

Bei unseren Ergebnissen finden sich keine statistisch signifikanten Relationen zwischen den Interleukinwerten und den Untergruppen der Patienten mit oder ohne lokale Infektionen. Lediglich beim LBP-Spiegel ergaben sich signifikante Erhöhungen bei den sicher lokal infizierten Patienten.

Es muss jedoch beachtet werden, dass die hier gewählte klinische Einteilung in die Infektionsgruppen in drei Klassen (sicher, fraglich, bzw. nicht infiziert) mit Hilfe einer Kombination aus einem Score klinischer Zeichen und einem laborchemischen Standardparameter (CRP) durchgeführt wurde. Bei den von uns untersuchten Kindern konnte keines mit systemischer Infektion gefunden werden. Der sichere Nachweis einer Sepsis, bzw. der Beleg einer generalisierten Infektion, ist im frühpostoperativen Setting einer ausgeprägten Inflammationsreaktion schwierig. Zur Suche eines objektiven „Goldstandards“ ist eine wesentlich höhere Patientenzahl erforderlich. Um eine ausreichend hohe Zahl postoperativer systemischer Infektionen nach kardiochirurgischen Eingriffen detektieren zu können, benötigt man eine ca. 10 fach höhere Zahl an Verlaufskontrollen. So fanden *Rothemberger et al.* [147] bei 563 nachuntersuchten kardiochirurgisch behandelten erwachsenen Patienten 7

Patienten mit systemischer Infektion (1,2 %). Casey beschreibt bei 1,3 % von 840 Patienten ein sogenanntes adult respiratory distress syndrome (ARDS), das in der Pathogenese und im Ablauf der Sepsis gleich gesetzt wird [27].

Bei unseren nachuntersuchten Kindern waren in der als sicher lokal infizierten Gruppe eingestuft die große Mehrheit in der guten COK-Einteilung, nur 1 Patient in der Gruppe mit schlechten COK-Werten. Auch hier ist wegen der geringen Fallzahl und des notwendigerweise erforderlichen subjektiven Ratings keine schlüssige Aussage möglich.

### **5.12 Gesamtbewertung der Zytokinreaktion**

Wie gezeigt beeinflussen OP-Dauer, HLM, HLM-Dauer, Hypothermie und Kreislaufstillstand das Ausmaß der Ausschüttung der Zytokine. Auch wo kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden konnte, fand sich ein Trend zu erhöhten Werten (IL-6 bei HLM-Dauer über 180 min, IL-6 und IL-8 bei Hypothermie, IL-6 und IL-8 bei Kreislaufstillstand über 30 min). Dies wird gestützt durch den auch unter diesen Bedingungen signifikanten Anstieg des antiinflammatorischen IL-10. Erhöhte Werte finden sich auch bei Komplikationen, stark erhöhte Werte sind prognostisch ungünstig. Lediglich zeigte die Zytokinreaktion keine Abhängigkeit von der Ischämiedauer bzw. der Aortenklemmzeit. Möglicherweise stellt die Aortenabklemmung unter den Bedingungen der Hypothermie und des Kreislaufstillstandes eine untergeordnete Noxe dar.

Die Beurteilung der zum Teil widersprüchlichen, publizierten Daten bleibt schwierig und kann nicht immer aufgelöst werden. Unterschiede in der Messmethode (EIA versus Elisa), in der perioperativen, antiinflammatorischen Behandlung (+Cortison), im Aufbau der HLM-Maschine (Bubble-Oxygenator versus Membran-Oxygenator, beschichtet versus unbeschichtet Schläuche), in der Durchführung des Herzstillstandes (+ Cardioplegie, unterschiedliche Cardioplegielösungen) lassen einen direkten Vergleich nicht zu. Weiterhin wirkt sich das Ausmaß der präoperativen Herzinsuffizienz und der Gebrauch von

Inotropika möglicherweise auf die Ausschüttung pro- und antiinflammatorischer Zytokine aus [21]. Die zu unterschiedlichen Zeiten gefundenen Maxima liegen ganz wesentlich in den unterschiedlichen Messzeitpunkten begründet. Ob die Erfassung der Kinetik und die damit mögliche Berechnung der Gesamtausschüttung der Zytokine aussagefähiger ist, bleibt zweifelhaft [20, 80].

### **5.13 Zusammenhang zwischen Myokardfunktion (Colorkinese) und Inflammationsparameter**

Ob die erhöhten Zytokinspiegel an einer myokardialen Schädigung beteiligt sind und es daher zu einer Depression der Myokardfunktion kommt, wurde anhand 30 mittels Colorkinese untersuchten Kindern überprüft. Proinflammatorische Zytokine spielen eine Schlüsselrolle in der Entzündungskaskade und könnten eine kardiale Dysfunktion induzieren. Die Verantwortlichkeit perioperativer Zytokinproduktionen für die Entwicklung postoperativer myokardialer Dysfunktion wurde bereits bei erwachsenen Patienten nach Herzoperationen nachgewiesen [76, 153, 184]. Es wird vermutet, dass die Myokarddepression durch einen Anstieg des Stickstoffmonoxids vermittelt wird. Zytokine können indirekt die Expression der Kalzium-abhängigen Stickoxid-Synthetase in den kardialen Myozyten verstärken [77, 92]. Ein Überschuss an Stickstoffmonoxid könnte nicht nur die Myokardfunktion reduzieren, sondern auch zytotoxisch sein, eine chronische Myokardschädigung fördern und eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion bewirken [145]. *Yokoyama et al.* wiesen in einer in vitro-Untersuchung nach, dass der negativ inotrope Effekt von Zytokinen (TNF- $\alpha$ ) durch eine Beeinträchtigung des intrazellulären Kalziumgleichgewichts zustande kommt [193]. *Pagani et al.* zeigten in einem aufwendigen Tiermodell, dass die Gabe von Zytokinen (TNF- $\alpha$ ) eine reversible Schwächung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion bewirkt [139].

Das Myokard ist allerdings nicht nur Zielorgan für proinflammatorische Zytokine, sondern auch Produktionsort vieler zirkulierender Zytokine [46, 119, 153]. *Orús*

*et al.* berichteten von einem Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Werten und einer geringen Auswurfleistung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie [136]. Eine geringe Herzauswurfleistung bei Patienten nach einer Fontan-Operation war ebenfalls mit stark erhöhten IL-6-Spiegeln verbunden. Eine Kausalität zwischen der Myokarddepression und diesen erhöhten Spiegeln erscheint möglich [108].

In der Literatur sind zahlreiche Arbeiten zu finden, in denen Zytokine mit einem negativ inotropen Effekt assoziiert sind [50, 111, 138, 164, 173].

Herzmuskelspezifische Parameter wie das Troponin oder das Isoenzym der Kreatinkinase CK-MB zeigten bei unseren Untersuchungen jeweils eine positive Korrelation mit den Interleukin-6-Werten. Die Beziehung zwischen den postoperativen IL-6- und Troponin-Spiegeln war statistisch signifikant ( $r=0,5366$ ;  $p=0,0322$ ). Es fand sich eine signifikante Korrelation der CK-MB-Werte und der logarithmisch transformierten IL-6-Werten ( $p=0,0477$ ). In vorherigen Studien wurde kardiales Troponin T und I als Indikator perioperativen Zellschadens bei Erwachsenen nach Herzoperationen festgestellt [25, 109]. Troponin-Werte [79] und CK-MB-Werte [89, 140] korrelierten mit IL-6-Werten. Hingegen gibt es auch Studien, in denen keine Beziehung zwischen einem herzmuskelspezifischem Parameter und Interleukin-6-Spiegeln gefunden werden konnten [56].

*Hennein et al.* konnten mittels transoesophagealer Echokardiographie feststellen, dass abnormale linksventrikuläre Wandbewegungen mit ansteigenden Werten von IL-6 korrelierten. Patienten, bei denen sich der durch transoesophageale Echokardiographie gemessene Score im postoperativen Verlauf verschlechterte, hatten zehnfach höhere IL-6-Werte als jene die ihren Score verbesserten [76]. *Hövels-Gürich et al.* detektierten ebenfalls erhöhte IL-6-Spiegel bei Neugeborenen mit Myokarddysfunktion, gemessen anhand transthorakaler Echokardiographie und perioperativer Troponin-Werten [79]. Wir konnten nachweisen, dass in der Gruppe der Patienten, die in der Colorkinesse schlechte (Gruppe 1) oder schlechter werdende (Gruppe 4) Kontraktilitätsverhältnisse aufwiesen, erhöhte maximale IL-6-Werte zeigten. Die Kinder mit im Verlauf stets guten Myokardbewegungen (Gruppe 2) wiesen den



vergleichsweise geringsten Median der maximalen IL-6-Spiegel auf. Der klassische Entzündungsparameter CRP zeigte dagegen beim Vergleich der Gruppen nur geringe Schwankungen. Diese Tatsache und die Beobachtung einer signifikanten Korrelation zwischen IL-6-Spiegeln und Troponin- bzw. CK-MB-Werten unterstützen die Annahme, dass das Interleukin 6 bei der myokardialen Schädigung beteiligt ist und es daher zu einer Depression der Myokardfunktion kommt. Zwar könnte auch umgekehrt die Myokardschädigung sekundär den IL-6-Anstieg bewirken. Durch unsere Ergebnisse kann nicht eindeutig differenziert werden, ob die Myokarddepression durch den Zytokinanstieg hervorgerufen wird, oder ob die Myokardschädigung den Zytokinanstieg bewirkt. Möglicherweise werden Myokarddepression und Zytokinanstieg unabhängig voneinander durch sonstige perioperative Faktoren (Umfang der Operation, Art des Vitiums) beeinflusst.

*Neumann et al.* spekulieren, dass eine Anti-Zytokin-Therapie zur Eindämmung einer Myokardinfarktausbreitung beitragen könnte [130]. *Casey* regt an, monoklonale Antikörper u.a. gegen IL-6 zur Vorbeugung des Multiorganversagens einzusetzen [27]. Analog ist nach unseren Untersuchungen zu überlegen, ob bei kardiochirurgischen Eingriffen die Gabe von Anti-IL-6-Substanzen das „outcome“ verbessern könnte. Eine Verminderung des IL-6-Spiegels könnte eventuell auch durch Peritonealdialyse erreicht werden [14, 42].

Erhöhte IL-8-Spiegel wurden bei Patienten mit verschiedenen kardialen Erkrankungen gemessen, beispielsweise nach akutem Herzinfarkt [130, 184] oder bei Herzinsuffizienz [37]. Bei Betrachtung der Parameter Troponin und CK-MB, die hochspezifische Marker für eine Myokardschädigung sind, konnte auch zwischen IL-8 und Troponin bzw. CK-MB eine positive Korrelation gefunden werden ( $r=0,3307$  bzw.  $0,3648$ ). Mit einem  $p=0,0012$  konnte zwischen IL-8 und CK-MB eine statistisch signifikante Korrelation erstellt werden. Ebenso erreichten logarithmisch transformierte IL-8-Werte und CK-MB-Werte das Signifikanzniveau. Diese Ergebnisse deuten an, dass IL-8 ein wichtiger Mediator bei der Entstehung von Myokardschäden darstellt. Auch bei anderen

Untersuchern korrelierte der postoperative Anstieg von IL-8 mit dem Anstieg von Troponin [79, 185] und mit der Erhöhung der CK-MB [89]. Es konnte gezeigt werden, dass abnormale linksventrikuläre Wandbewegungen, die mit transösophagealer Echokardiographie gemessen wurden, mit ansteigenden Werten des IL-8 verbunden waren [76]. Ermittelte schlechte Scores waren mit erhöhten IL-8-Werten signifikant korreliert. *Hövels-Gürich et al.* wiesen neben erhöhten IL-6- auch erhöhte IL-8-Werte bei Neugeborenen mit Myokarddysfunktion auf [79]. *Damas et al.* fanden eine signifikante inverse Korrelation zwischen IL-8 und der linksventrikulären Auswurfraction ( $r=-0,67$ ;  $p<0,001$ ) [37]. Wir konnten in bezug auf das Interleukin 8 keine entsprechenden Ergebnisse finden. Die Kinder wurden nach ihren mit Hilfe der Colorkinesse ermittelten Kontraktilitätsverhältnisse in Gruppen klassifiziert. Die Patienten der ersten beiden Gruppen, also mit im Verlauf stets schlechten oder stets guten Kontraktilitätsverhältnissen, wiesen annähernd gleiche mediane IL-8-Werte auf. Die der beiden anderen Gruppen mit im Laufe sich verbessernden oder verschlechternden myokardialen Verhältnissen hatten vergleichsweise dazu erhöhte IL-8-Konzentrationen. IL-8 hätte somit keine Beziehung zu dem Grad des Myokardschadens. Unsere Ergebnisse zeigen, dass in der Colorkinesse nachweisbare myokardiale Störungen mit Erhöhung der IL-6-Werte, nicht jedoch mit Anstieg der IL-8-Werte verbunden sind.

Nicht nur die proinflammatorischen Zytokine, wie beispielsweise die Interleukine 6 und 8, zeigten eine positive Korrelation zu den muskelspezifischen Parametern Troponin und CK-MB. Auch der Anstieg des antiinflammatorischen Mediators Interleukin 10 war mit erhöhten Troponin- bzw. CK-MB-Werten assoziiert ( $r=0,5260$  bzw.  $r=0,4432$ ). Die Beziehung der logarithmisch transformierten IL-10-Spiegel und der Troponinkonzentrationen war statistisch signifikant ( $p=0,0070$ ). Ebenso war die Korrelation zwischen IL-10 und CK-MB mit einem  $p=0,0012$  signifikant. In der Annahme, dass erhöhte proinflammatorische Zytokine eine Depression des Myokards mitverursachen, könnten die IL-10-Spiegel bei diesem Geschehen ebenfalls ansteigen, um die myokardialen Komplikationen einzudämmen. IL-10 könnte somit eine protektive

Rolle bei der Regulierung proinflammatorischer Zytokine spielen. Im Zusammenhang mit der Immunglobulingabe bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz fand sich ein Anstieg des IL-10-Spiegels mit gleichzeitiger Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion [15, 68]. Bei unseren Patienten zeigte sich, dass Kinder der Gruppe 2 und 3, d.h. Kinder mit stets guten oder im Verlauf besser werdenden Kontraktilitätsverhältnissen, stark erhöhte IL-10-Werte aufwiesen. Die erhöhten IL-10-Konzentrationen stehen folglich mit den sich verbessernden und stets guten Kontraktilitätsverhältnissen in Verbindung. Der Patient mit im Verlauf sich verschlechternder Myokardverhältnisse (Gruppe 4) hatte dem entsprechend keinen erhöhten Median der maximalen IL-10-Werte.

Wir können in unserer Arbeit bei pädiatrischen Patienten nachweisen, dass postoperativ erhöhte IL-10 Werte mit einer guten postoperativen myokardialen Funktion oder Erholung in Zusammenhang stehen.

In der Literatur ist beschrieben, dass die LBP-Bestimmung hilfreich zur Differenzierung zwischen bakteriellem, viralem und mykotischem Geschehen ist. Bei Virusinfektionen ist kein stark erhöhtes LBP nachweisbar. Neugeborene [11] und Erwachsene [150] mit bakterieller Sepsis wiesen dagegen stark erhöhte LBP-Werte auf. Auch sollen Patienten, die im postoperativen Verlauf Kriterien für das Auftreten einer schweren hämodynamischen Störung aufwiesen, signifikant höhere präoperative LBP-Spiegel haben [103].

*Fransen et al.* beschrieben, dass bei erwachsenen koronarchirurgischen Patienten die CK-MB als Marker für den Myokardschaden nicht signifikant mit dem LBP assoziiert war [56]. Auch in dem hier untersuchten pädiatrischen Patientengut konnten wir keinerlei positive Korrelation zwischen den myokardialen Markern Troponin bzw. CK-MB und dem Inflammationsmarker LBP zeigen.

Des weiteren konnten wir keinen Zusammenhang zwischen den postoperativen LBP-Spiegeln und der Qualität der Kontraktilitätsverhältnisse bei den mit COK untersuchten Patienten gefunden werden. Zwar hatten Patienten mit guten Herzwandbewegungen (Gruppe 2) höhere LBP-Maxima als Kinder mit stets

schlechten Myokardbewegungen (Gruppe 1). Der Patient mit sich verschlechternden Colorkinesewerten (Gruppe 4) hatte einen annähernd ähnlichen Median der maximalen LBP-Spiegel wie die Gruppe 2, d.h. die Patienten mit gut bleibenden Werten. Die sich im Verlauf bessernden Patienten (Gruppe 3) haben vergleichbare Spiegel wie die stets schlecht bleibenden. Dies weist darauf hin, dass der LBP-Spiegel zwar mit der Inflammation aber nicht mit der Kontraktilität in Zusammenhang steht.

Die Gruppen mit postoperativ schlechten und schlechter werdenden Kontraktilitätsverhältnissen (Gruppe 1 und 4) zeigten im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen mit guten myokardialen Verhältnissen (Gruppe 2 und 3) erhöhte maximale PCT-Werte auf.

Um nachzuweisen, ob eine inflammatorische Reaktion mit der Kontraktilität des Herzens korreliert, wurden verschiedene Entzündungsparameter mit den mit Hilfe der Colorkinesewerte eingeteilten Gruppen verglichen. In der Literatur konnte man signifikant erhöhte PCT- und IL-6-Konzentrationen, nicht jedoch erhöhte CRP- und LBP-Spiegel bei Patienten mit MODS (Multiorgan-Dysfunktionssyndrom) finden [150]. In unserem Patientenkollektiv wiesen die Kinder mit schlechten und mit schlechter werdenden Kontraktilitätsverhältnissen (Gruppe 1 und 4) im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen ebenfalls erhöhte IL-6- und PCT-Werte auf. Dieser Zusammenhang fehlte bei IL-8, IL-10, LBP und CRP.

Erhöhte IL-6 und PCT-Spiegel, die vor allem aus der durch die HLM verursachten systemischen Entzündungsreaktion entstanden sind, könnten in direktem Zusammenhang mit der postoperativen Myokarddepression stehen, wobei über die Kausalität keine Aussage gemacht werden kann.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie werden serielle Bestimmungen der Interleukine 6, 8, 10 und des LBP nach Herzoperationen bei 51 Kindern im Alter von 4 Tagen bis 16 Jahren der Universitätskinderklinik Tübingen aus den Jahren 2000/2001 referiert. Die Abhängigkeit und klinische Wertigkeit dieser Interleukin- und LBP-Spiegel von perioperativen Parametern, wie Operationsdauer, HLM-Dauer, Aortenklemmzeit, Hypothermie, Kreislaufstillstand, Beatmungsdauer und Infektionen wurde überprüft. OP-Dauer, HLM, HLM-Dauer, Hypothermie und Kreislaufstillstand beeinflussen das Ausmaß der Ausschüttung der Zytokine. Die Zytokinreaktion zeigte lediglich keine Abhängigkeit von der Ischämiedauer bzw. der Aortenklemmzeit. Möglicherweise stellt die Aortenabklemmung unter den Bedingungen der Hypothermie und des Kreislaufstillstandes eine untergeordnete Noxe dar. In der bisherigen Literatur dargestellte widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Verlaufs der Zytokin- und LBP-Konzentrationen nach Operationen werden mit den eigenen Messungen verglichen und diskutiert.

Bei 30 dieser Patienten wurde die Korrelation zur mittels Colorkinese bestimmten Myokarddepression dargestellt. Es wurde in unserer Arbeit nachgewiesen, dass die postoperative passagere myokardiale Dysfunktion mit dem operativen Prozess selbst und mit intraoperativen Faktoren, wie dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, der systemischen Hypo- oder Normothermie und der Dauer der Aortenklemmzeit korreliert. Beim Vergleich der mit bzw. ohne Einsatz der HLM operierten Patienten konnten wir mit Hilfe der Colorkinese zeigen, dass nur die Kinder, die mit HLM operiert wurden, eine Myokarddepression am ersten postoperativen Tag hatten. Die HLM schien somit nach unseren Ergebnissen für eine postoperative Funktionsstörung des Herzmuskels mitverantwortlich zu sein.

Proinflammatorische Zytokine spielen eine entscheidende Rolle in der Entzündungskaskade nach herzchirurgischen Eingriffen und können zu einer Dysfunktion des Herzens führen, bzw. kann umgekehrt die Dysfunktion die Bildung der Zytokine begünstigen. Diese Tatsache und die Beobachtung einer

signifikanten Korrelation zwischen IL-6-Spiegeln und Troponin- bzw. CK-MB-Werten unterstützen die Annahme, dass das Interleukin 6 bei der myokardialen Schädigung beteiligt ist und es daher zu einer Depression der Myokardfunktion kommt. Allerdings könnte auch umgekehrt die Myokardschädigung sekundär den IL-6-Anstieg bewirken.

Unsere Resultate unterstützen die Vorstellung, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-, bzw. PCT-Spiegeln und einer Schädigung des Myokards bestehen könnte. Dies trifft nicht für die IL-8-, IL-10-, LBP- und CRP-Werte zu.

Wir können bei pädiatrischen herzchirurgisch behandelten Patienten belegen, dass postoperativ erhöhte IL-10 Werte mit einer guten myokardialen Funktion oder Erholung verbunden sind. Die Untersuchungen weisen darauf hin, dass zur Verbesserung des postoperativen „outcome“ therapeutische Maßnahmen zur Verminderung des proinflammatorischen Zytokins IL-6 und der PCT-Produktion/Freisetzung bzw. zur Erhöhung der antiinflammatorischen IL-10-Produktion/Freisetzung erfolgversprechend sein könnten.

Es wird bestätigt, dass die Colorkinese eine gute, nicht invasive Methode ist, um bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen die Myokardfunktion zu überprüfen. Die Ergebnisse zeigen den gleichen zeitlichen Verlauf wie die sehr früh postoperativ reagierenden Interleukine verglichen mit der systemischen inflammatorischen Antwort des Körpers.

Eine Aussage über den Verlauf der Entzündungsparameter und über die Myokardfunktion bei klinisch erkennbarer systemischer Infektion kann auf Grund unserer Untersuchung nicht gemacht werden, da bei keinem unserer Patienten eine postoperative Sepsis nachweisbar war.

Allerdings kann in unserer Arbeit gezeigt werden, dass die postoperative Bestimmung des LBP-Spiegels, nicht jedoch der Interleukin-Spiegel 6, 8, 10, gut zum Beleg einer lokalen Infektion (z. B. Pneumonie, Harnwegsinfektion) beitragen kann.

## 7. Anhang

### 7.1 Prinzipdarstellung der regionalen Analyse von COK-Bildern

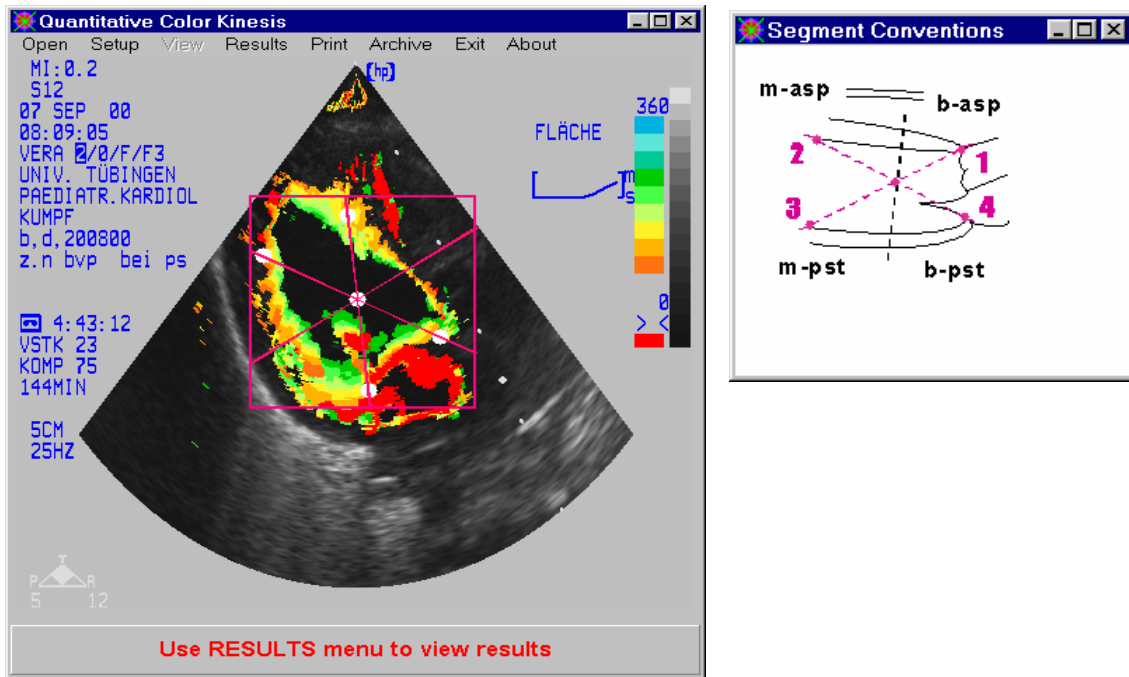


Abb. 30: PS-LAX, Systole

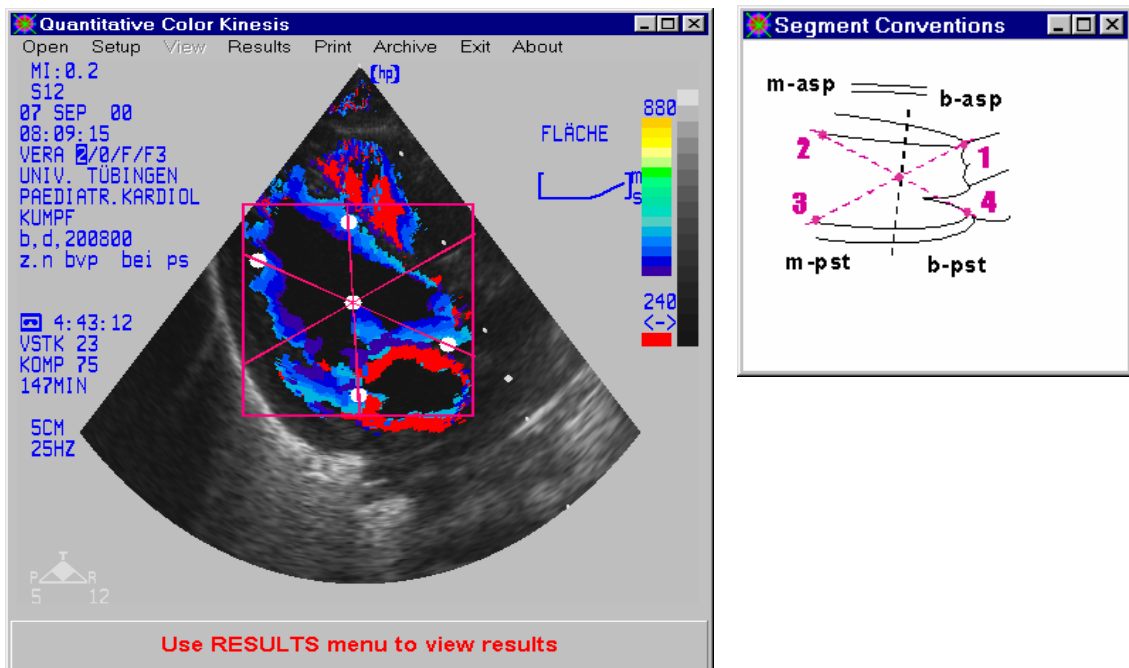


Abb. 31: PS-LAX, Diastole

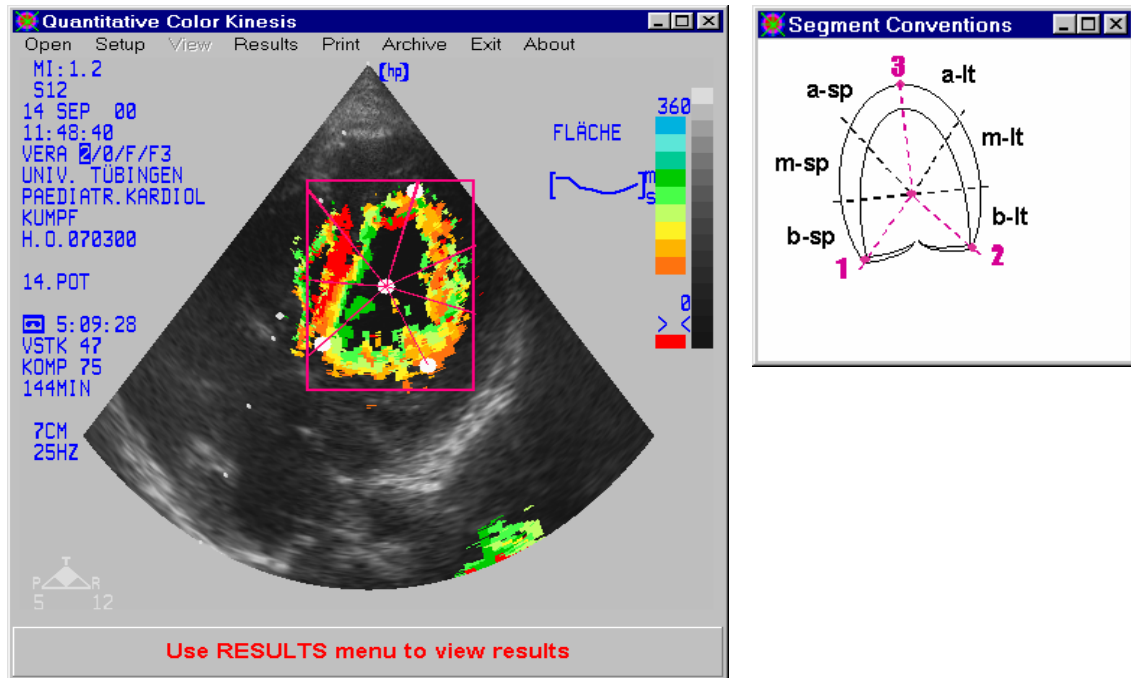


Abb. 32: A4C, Systole

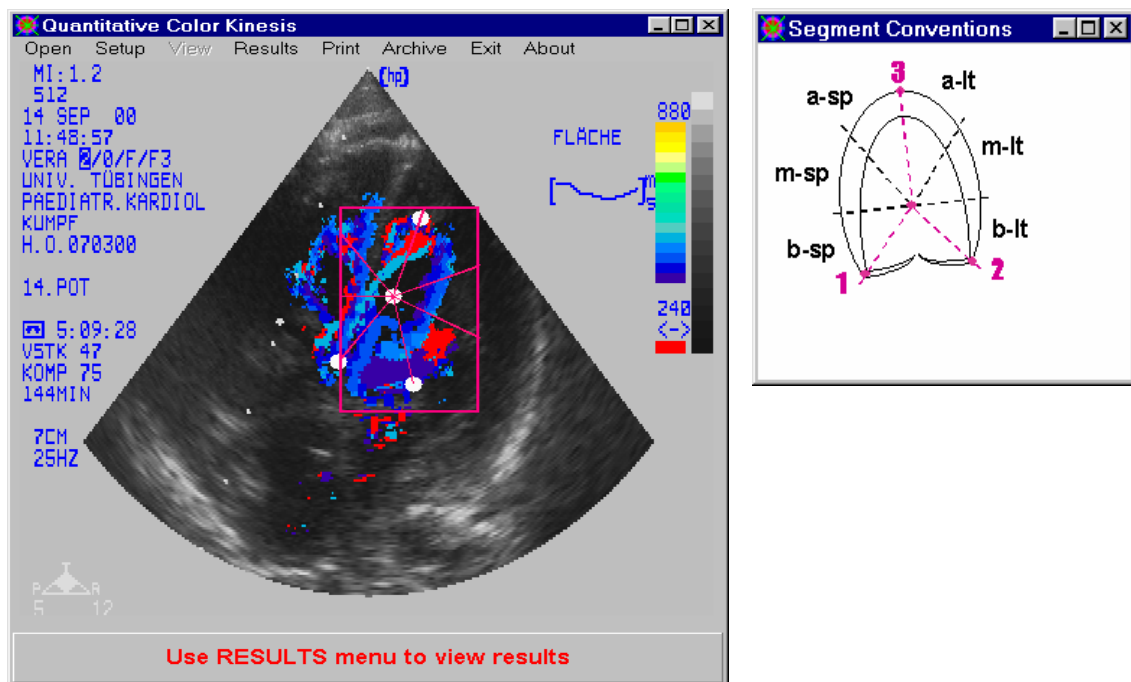


Abb. 33: A4C, Diastole



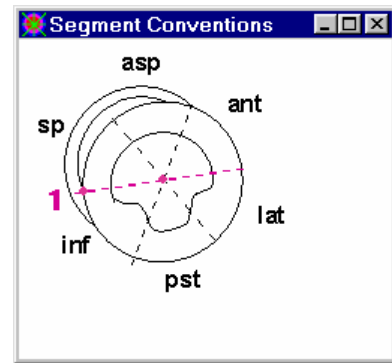
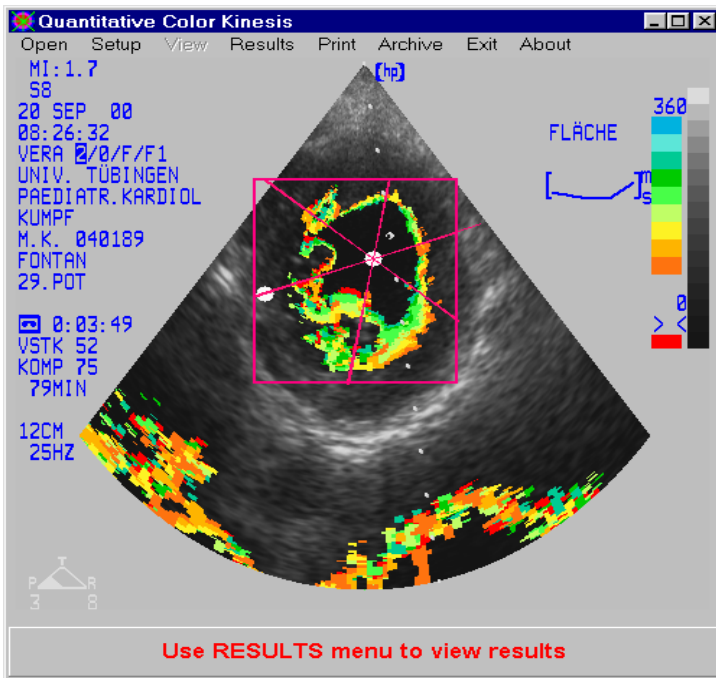


Abb. 34: PS-SAX, Systole

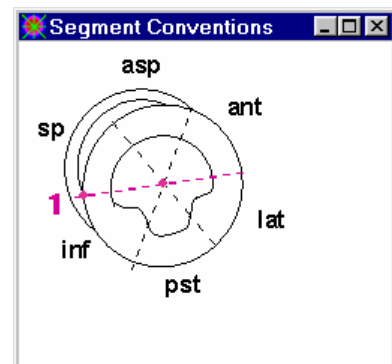
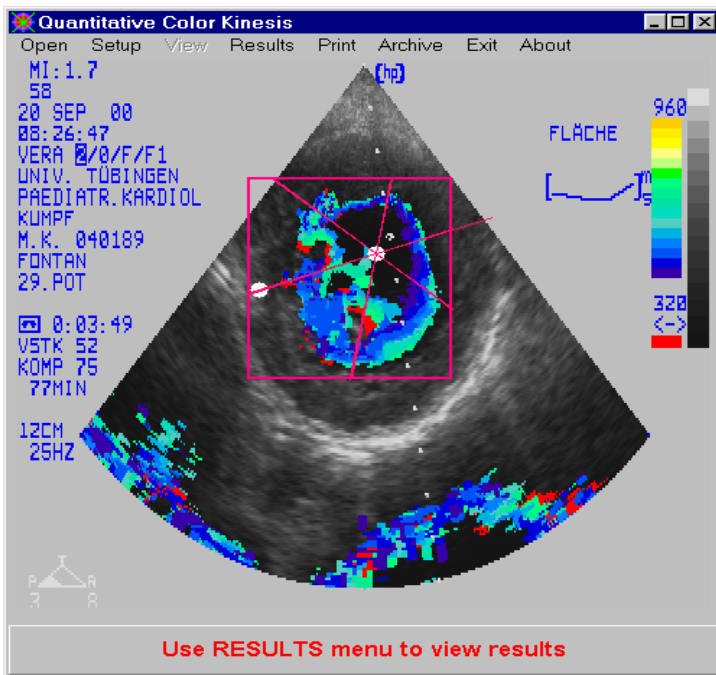


Abb. 35: PS-SAX, Diastole

## 7.2 Tabellarische Darstellung von Zusammenhängen

Tab. 30: Übersicht der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ )

<b>Interleukin 6 im Verlauf</b>	IL-8 im Verlauf	$p < 0,0001$	
	IL-10 im Verlauf	$p < 0,0001$	
	LBP im Verlauf	$p < 0,0001$	
	CRP im Verlauf	$p < 0,0001$	
	Leukozyten im Verlauf	$p = 0,0600$	
	Troponin im Verlauf	$p < 0,0001$	
	CK-MB im Verlauf	$p < 0,0001$	
	<b>Interleukin 6-Maximalwert</b>	mit / ohne HLM	$p = 0,0029$
		OP-Dauer	$p = 0,0058$
		Beatmungsdauer $< / \geq 7$ Tage	$p = 0,0035$
		Aortenklemmzeit	$p = 0,55$
		Kreislaufstillstand	$p = 0,37$
		Hypo-/Normothermie	$p = 0,09$
<b>Interleukin 8 im Verlauf</b>	IL-6 im Verlauf	$p < 0,0001$	
	IL-10 im Verlauf	$p < 0,0001$	
	LBP im Verlauf	$p < 0,0001$	
	CRP im Verlauf	$p < 0,0001$	
	Leukozyten im Verlauf	$p = 0,0006$	
	Troponin im Verlauf	$p = 0,0029$	
	CK-MB im Verlauf	$p < 0,0001$	
	<b>Interleukin 8-Maximalwert</b>	mit / ohne HLM	$p = 0,12$
		OP-Dauer	$p = 0,019$
		Beatmungsdauer $< / \geq 7$ Tage	$p = 0,0110$
		Aortenklemmzeit	$p = 0,57$
		Kreislaufstillstand	$p = 0,68$
		Hypo-/Normothermie	$p = 0,36$
<b>Interleukin 10 im Verlauf</b>	IL-6 im Verlauf	$p < 0,0001$	
	IL-8 im Verlauf	$p < 0,0001$	

<b>Interleukin 10-Maximalwert</b>	LBP im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	CRP im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	Leukozyten im Verlauf	<i>p</i> =0,0210
	Troponin im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	CK-MB im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	mit / ohne HLM	<i>p</i> =0,0026
	OP-Dauer	<i>p</i> =0,70
	Beatmungsdauer < / ≥ 7 Tage	<i>p</i> =0,38
	Aortenklemmzeit	<i>p</i> =0,15
	Kreislaufstillstand	<i>p</i> =0,0019
	Hypo-/Normothermie	<i>p</i> =0,0011
<b>LBP im Verlauf</b>  <b>LBP-Maximalwert</b>	IL-6 im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	IL-8 im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	IL-10 im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	CRP im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	Leukozyten im Verlauf	<i>p</i> =0,0460
	Troponin im Verlauf	<i>p</i> =0,0087
	CK-MB im Verlauf	<i>p</i> <0,0001
	mit / ohne HLM	<i>p</i> =0,91
	OP-Dauer	<i>p</i> =0,99
	Beatmungsdauer < / ≥ 7 Tage	<i>p</i> =0,92
	Aortenklemmzeit	<i>p</i> =0,55
	Kreislaufstillstand	<i>p</i> =0,34
	Hypo-/Normothermie	0,63

## 8. Literaturverzeichnis

1. **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.** Immunologie. Hans-Huber-Verlag, Bern, 1996.
2. **Albers J, Tu AY, Wolfbauer G, Cheung M, Marcovina S.** Molecular biology of phospholipid transfer protein. *Current Opinion in Lipidology.* 1996;7:88-93.
3. **Allbert J, Naef III R, Perry K, Magann E, Whitworth N, Morrison J.** Amniotic fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels predict the success of tocolysis in patients with preterm labor. *J Soc Gynecol Invest.* 1994;1:264-268.
4. **Antonelli M, Testa G, Tritapepe L, D'Errico RR, Costa D, Giovannelli L, Riccioni L, Gasparetto A, Catena G.** IL-8, IL-6 and ICAM-1 in serum of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass with and without cardiocirculatory arrest. *J Cardiovasc Surg.* 1999;40:803-809.
5. **Ascione RA, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD.** Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1198-1204.
6. **Ashraf S, Bhattacharya K, Tian Y, Watterson K.** Cytokine and S 100B levels in paediatric patients undergoing corrective cardiac surgery with or without total circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:32-37.
7. **Ashraf SS, Tian Y, Zacharrias S, Cowan D, Martin P, Watterson K.** Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:862-868.
8. **Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C.** High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515-518.
9. **Beamer L, Carroll S, Eisenberg D.** The BPI/LBP family of proteins: A structural analysis of conserved regions. *Protein Science.* 1998;7:906-914.
10. **Behr D, Hernvann A, Pouard P, Spizzi I, Leca F, Vouhe P, Ekindjian O.** Interleukin-6 and C-reactive protein during pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin Chem.* 1995;41:467-469.
11. **Berner R, Fürll B, Stelter F, Dröse J, Müller HP, Schütt C.** Elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in plasma in neonatal early-onset sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:440-445.

12. **Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, Richter K, Tawfeek MS, Clad A, Brandis M.** Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1 beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res.* 1998;44:469-477.
13. **Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD.** The effect of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:540-545.
14. **Bokesch PM, Kapural MB, Mossad EB, Cavaglia M, Appachi E, Drummond-Webb JJ, Mee RB.** Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass in neonates? *Ann Thorac Surg.* 2000;70:639-643.
15. **Bolger A, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Oliver B, Rauchhaus M, Coats A, Adcock M, Anker S.** Effect of Interleukin-10 on the Production of Tumor Necrosis Factor-Alpha by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2002;90:384-389.
16. **Borowiec JW, Hagman L, Tötterman TH, Pekna, M, Venge P, Thelin S.** Circulating cytokines and granulocyte-derived enzymes during complex heart surgery. *Scan J Thor Cardiovasc Surg.* 1995;29:167-174.
17. **Bouma M, Maessen J, Weerwind P, Dentener M, Fransen E, de Jong D, Buurman W.** Release of lipopolysaccharide toxicity-modulating proteins in patients undergoing cardiopulmonary bypass using noncoated and heparin-coated extracorporeal circuits: a clinical pilot study. *Chest.* 1997;111:577-583.
18. **Boyle Jr EM, Kovacich JC, Hèbert CA, Cauty TG Jr, Chi E, Morgan EN, Pohlman TH, Verrier ED.** Inhibition of interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:114-121.
19. **Brix-Christensen V.** The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:671-679.
20. **Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD.** Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardigenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol.* 1999;72:3-10.
21. **Burns SA, Newburger JW, Xiao M, Mayer, JE Jr, Walsh AZ, Neufeld EJ.** Induction of interleukin-8 messenger RNA in heart and skeletal muscle during pediatric cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1995;92:II315-321.

22. **Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Roker GM.** Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:833-838.
23. **Butler J, Pathi VL, Paton RD, Logan RW, MacArthur KJ, Jamieson MP, Pollack JC.** Acute-phase responses to cardiopulmonary bypass in children weighing less than 10 kilograms. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:538-542.
24. **Butler J, Roker GM, Westaby S.** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:552-559.
25. **Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC.** Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:435-440.
26. **Carvalho MV, Maluf MA, Catani R, La Rotta CAA, Gomes WJ, Salomão R, da Silva CM, Carvalho AC, Branco JN, Buffolo E.** Cytokines and pediatric open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young.* 2001;11:36-43.
27. **Casey LC.** Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:S92-96.
28. **Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G.** Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med.* 1993;178:2207-2211.
29. **Chang CI, Hanley FL, Wernovsky G, Wesswi DL.** Pediatric cardiac intensive care. Williams Wilkins, Baltimore, 1998, pp 3-574.
30. **Chaturvedi RR, Lincoln C, Gothard JW, Scallan MH, White PA, Redington AN, Shore DF.** Left ventricular dysfunction after open repair of simple congenital heart defects in infants and children: quantitation with the use of a conductance catheter immediately after bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:77-83.
31. **Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, de Giusti M, Osburn JF, Pacifico L.** Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;26:664-672.
32. **Clausell N, Coles J, Rabinovitch M.** Cardiac transplant associated coronary arteriopathy is associated with increased smooth muscle cell fibronectin synthesis which is regulated by interleukin-6 and TGF $\beta$ . *Circulation.* 1991;84:II-486.

33. **Cooper D, Sharples L, Cornelissen J, Wallwork J, Alexander G, Trull A.** Comparison between procalcitonin, serum amyloid A, and C-reactive protein as markers of serious bacterial and fungal infections after solid organ transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2001;33:1808-1810.
34. **Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG.** Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1714-1720.
35. **Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, van Damme J, Shenkin A.** Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990;79:161-165.
36. **Cullen S, Shore D, Redington A.** Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation*. 1995;91:1782-1789.
37. **Damas JK, Gullestad L, Ueland T, Solum NO, Simonsen S, Frøland SS, Aukrust P.** CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure – possible role of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res*. 2000;45:428-436.
38. **Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohoun C.** Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1605-1608.
39. **Day JR, Albers JJ, Lofton-Day CE, Gilbert TL, Ching AF, Grant FJ, O'Hara PS, Marcovina SM, Adolphson JL.** Complete cDNA encoding human plasma phospholipid transfer protein from human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1994;269:9388-9391.
40. **De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE.** Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*. 1991;174:1209-1220.
41. **Deng MC, Dasch B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH.** Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:184-190.
42. **Dent CL, Nelson DP.** Low cardiac output in the intensive care setting. *Cardiac Intensive Care Unit. The Heart Center Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.*

43. **Donati A, Battisti D, Recchioni A, Paoletti P, Conti G, Caporelli S, Adrario E, Pelaia P, Pietropaoli P.** Predictive value of interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and gastric intramucosal pH (pH-i) in major abdominal surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24:329-335.
44. **DPC-Biermann.** IMMULITE® and IMMULITE ® 2000 Reference Range Compendium. 33-34.
45. **Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL, Geske RS.** Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD18-dependent mechanism. *Circulation.* 1995;92:2276-2283.
46. **Dreyer WJ, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Bowles NE, Michael LH, Entman ML.** Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:256-263.
47. **Duval EL, Kavelaars A, Veenhuizen L, van Vught AJ, van de Wal HJ, Heijnen CJ.** Pro- and anti-inflammatory cytokine patterns during and after cardiac surgery in young children. *Eur J Pediatr.* 1999;158:387-393.
48. **Ernofsson M, Thelin S, Siegbahn A.** Monocyte tissue factor expression, cell activation, and thrombin formation during cardiopulmonary bypass: a clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:576-584.
49. **Ertel W, Faist E, Nestle C, Hueltnner L, Storck M, Schildberg FW.** Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J Surg Res.* 1990;48:622-628.
50. **Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL.** Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science.* 1992;257:387-389.
51. **Finn A, Naik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliott M.** Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:234-241.
52. **Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A.** IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991;147:3815-3822.
53. **Fong Y, Lowry SF.** Tumor necrosis factor in the pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;55:157-170.
54. **Foulon W, van Liedekerke D, Demanet C, Decatte L, Dewaele M, Naessens A.** Markers of infection and their relationship to preterm delivery. *Am J Perinatology.* 1995;12:208-211.



55. **Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, Ballantyne CM, Michael LH, Smith CW, Entman ML.** IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury. *J Immunol.* 2000;165:2798-2808.
56. **Fransen EJ, Maessen JG, Hermens WT, Glatz JFC, Buurman WA.** Peri-operative myocardial tissue injury and the release of inflammatory mediators in coronary artery bypass graft patients. *Cardiovasc Res.* 2000;45:853-859.
57. **Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F.** Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics.* 1999;104:447-453.
58. **Fraunberger P, Walli AK, Seidel D.** Cytokine analysis. What is feasible-what is useful? *Internist.* 2001;42:35-46.
59. **Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmots JM.** Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:636-641.
60. **Froon AH, Dentener MA, Greve JW, Ramsay G, Buurman WA.** Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *J Infect Dis.* 1995;171:1250-1257.
61. **Gemsa D, Kalden JR, Resch K.** *Immunologie. Grundlagen-Klinik-Praxis.* Georg Thieme Verlag, 1976/1991.
62. **Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996;128:570-573.
63. **Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Larrot M, Guérin S, Ravilly S, Lefèvre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C.** Comparison of procalcitonin with c-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:875-881.
64. **Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J.** Septic shock: pathogenesis. *Lancet.* 1991;338:732-736.
65. **Godoy IE, Mor-Avi V, Spencer KT, Lang RM.** Objective echocardiographic evaluation of the cardiovascular system: state of the art. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12:553-560.
66. **Gogos CHA, Drosou E, Bassaris P, Skoutelis A.** Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis.* 2000;181:176-180.

67. **Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, Schmid ER, Schurr U, Frisullo R, Maly F, Turina M.** Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:723-728.
68. **Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, Simonsen S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S, Ueland T, Froland SS, Aukrust P.** Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2001;103:220-225.
69. **Hall RI, Smith MS, Rocker G.** The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg.* 1997;85:766-782.
70. **Harig F, Cesnjevar R, Mahmoud FO, von der Emde J.** Perioperative factors influencing interleukin 10 release under cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47:361-368.
71. **Hasper D, Hummel M; Kleber FX, Reindl I, Volk HD.** Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:761-765.
72. **Haudek SB, Natmessnig BE, Redl H, Schlag G, Hatlen LE, Tobias PS.** Isolation, partial characterization, and concentration in experimental sepsis of baboon lipopolysaccharide-binding protein. *J Lab Clin Med.* 2000;136:363-370.
73. **Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM.** Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med.* 1998;24:481-486.
74. **Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK.** TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet.* 1990;335:294-295.
75. **Heinrich JM, Bernheiden M, Minigo G, Yang KK, Schütt C, Männel DN, Jack RS.** The essential role of lipopolysaccharide-binding protein in protection of mice against a peritoneal Salmonella infection involves the rapid induction of an inflammatory response. *J Immunol.* 2001;167:1624-1628.
76. **Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS.** Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:626-635.

77. **Hibbs JB, Westenfelder C, Taintor R, Vavrin Z, Kablitz C, Baranowski RL, Ward JH, Menlove RL, McMurry MP, Kushner JP, Samlowski W.** Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy. *J Clin Invest.* 1992;89:867-877.
78. **Hiki N, Berger D, Mimura Y, Frick J, Dentener MA, Buurman WA, Seidelmann M, Kaminishi M, Beger HG.** Release of endotoxin-binding proteins during major elective surgery: role of soluble CD14 in phagocytic activation. *World J Surg.* 2000;24:499-506.
79. **Hövels-Gürich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, Schumacher K, Minkenberg R, Duchateau J, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC.** Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:811-820.
80. **Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renauld JC, Valadi D, Noirhomme P, Goenen M.** Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2001;29:1903-1909.
81. **Howard M, O'Garra A, Ishida H, de Waal Malefyt R, de Vries J.** Biological properties of interleukin 10. *J Clin Immunol.* 1992;12:239-247.
82. **Isomura T, Suma H, Horii T, Sato T, Kikuchi N.** Partial left ventriculectomy, ventriculoplasty or valvular surgery for idiopathic dilated cardiomyopathy – the role of intra-operative echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:239-245.
83. **Ito H, Hamano K, Gohra H, Katoh T, Fujimura Y, Tsuboi H, Esato K.** Relationship between respiratory distress and cytokine response after cardiopulmonary bypass. *Surg Today.* 1997;27:220-225.
84. **Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, Safran D.** High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology.* 1996;85:965-976.
85. **Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D.** Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effect on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology.* 1994;81:1881-1889.
86. **Källman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmstrom B, Schollin J.** Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr.* 1999;88:880-884.

87. **Kalfin RE, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton DW, Kreutzer DL, Das DK.** Induction of interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1993;88:II 401-406.
88. **Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K.** Procalcitonin-a new indicator of the sytemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25:329-334.
89. **Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S.** Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of IL-8 and IL-6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth*. 1993;40:1016-1021.
90. **Kawamura T, Wakusawa R, Inada K.** Interleukin-10 and Interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1997;44:38-42.
91. **Keller R.** Immunologie und Immunopathologie. Georg Thieme Verlag, 1994.
92. **Kinugawa K, Takahashi T, Kohomoto O, Yao A, Aoyagi T, Momomura S, Hirata Y, Serizawa T.** Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on  $[Ca^{2+}]$  and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes. *Circ Res*. 1994;75:285-295.
93. **Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD.** Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86:845-857.
94. **Koch R, Lang RM, Garcia MJ, Weinert L, Bednarz J, Korcarz C, Coughlan B, Spiegel A, Kaji E, Spencer KT, Mor-Avi V.** Objective evaluation of regional left ventricular wall motion during dobutamine stress echocardiographic studies using segmental analysis of color kinesis images. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:409-419.
95. **Krahwinkel W, Haltern G, Gülker H.** Echocardiographic quantification of regional left ventricular wall motion with color kinesis. *Am J Cardiol*. 2000;85:245-250.
96. **Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R.** Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate*. 2001;80:118-123.
97. **Kukielka GL, Smith CW, LaRosa GJ, Manning AM, Mendoza LH, Daly TJ, Hughes BJ, Youker KA, Hawkins HK, Michael LH, Rot A, Entman ML.** Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest*. 1995;95:89-103.

98. **Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman LM.** Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation.* 1995;92:1866-1875.
99. **Kunz D, Kohse KP.** Diagnostic of inflammation in pediatric patients. *J Lab Med.* 2002;26:335-340.
100. **Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G.** Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis days before clinical manifestation. *Lancet.* 1998;352:1271-1277.
101. **Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, Pfeil D, Hallatscheck W, Burger R, Schumann RR.** LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest.* 1998;101:2065-2071.
102. **Leavy JA, Marboe CC, Barr ML, Rose EA, Brett J, Stern D.** Myocardial interleukin-6: A marker for accelerated graft atherosclerosis following cardiac transplantation. *Circulation.* 1991;84:II-486.
103. **Lequier LL, Nikaidoh H, Leonard S, Bokovoy J, White ML, Scannon PJ, Giroir BP.** Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest.* 2000;117:1706-1712.
104. **Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M.** Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-241.
105. **Lin KJ, Lin J, Hanasawa K, Tani T, Kodama M.** Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. *Shock.* 2000;14:95-100.
106. **Lischke V, Westphal K, Behne M, Kessler P.** Sepsis oder SIRS-das Problem der Definition. *Zentralbl Chir.* 1999;124:682-686
107. **Luhm J, Schromm AB, Seydel U, Brandenburg K, Wellinghausen N, Riedel E, Schumann RR, Rink L.** Hypothermia enhances the biological activity of lipopolysaccharide by altering its fluidity state. *Eur J Biochem.* 1998;256:325-333.
108. **Mainwaring RD, Lamberti JJ, Hugli TE.** Complement activation and cytokine generation after modified Fontan procedure. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1715-1720.

109. **Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B.** Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem.* 1994;40:2066-2070.
110. **Mallory GK, White PD, Salcedo-Salgar J.** The spread of healing of myocardial infarction: a study of the pathological anatomy in seventy-two cases. *Am Heart J.* 1939;18:647-671.
111. **Mann DL, Young JB.** Basic mechanism in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest.* 1994;105:897-904.
112. **Marchant A, Devière J, Byle B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M.** Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet.* 1994;343:707-708.
113. **Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V.** Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13:277-281.
114. **Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavillon JM.** Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med.* 1994;22:673-679.
115. **McBride TW, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM.** Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth.* 1995;75:724-733.
116. **McBride WT, Armstrong MA, Gilliland H, McMurray TJ.** The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery. *Cytokine.* 1996;8:724-729.
117. **Meisner M, Hutzler A, Tschaikowsky K, Harig F, Von der Emde J.** Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering.* 1998;3:174-178.
118. **Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J.** Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24:680-684.
119. **Meldrum DR, Meng X, Dinarello CA, Ayala A, Cain BS, Shames BD, Ao L, Banerjee A, Harken AH.** Human myocardial tissue TNF $\alpha$  expression following acute global ischemia in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:1683-1689.
120. **Members of the American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee.** Definition

for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874.

121. **Menasché P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A.** A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:293-299.
122. **Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, Scallan M, Lincoln C.** Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1499-502.
123. **Miller LC, Gray ED, Mansour M, Abdin ZH, Kamel R, Zaher S, Regelman WE.** Cytokines and immunoglobulin in rheumatic heart disease: production by blood and tonsillar mononuclear cells. *J Rheumatol.* 1989;16:1436-1442.
124. **Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J.** Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997;86:209-212.
125. **Mor-Avi V, Spencer K, Gorcsan J, Demaria A, Kimball T, Monaghan M, Perez J, Sun JP, Weinert L, Bednarz J, Collins K, Edelman K, Kwan OL, Glascock B, Hancock J, Baumann C, Thomas J, Lang R.** Normal values of regional left ventricular endocardial motion: multicenter color kinesis study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H2464-2476.
126. **Mor-Avi V, Vignon P, Koch R, Weinert L, Garcia M, Spencer KT, Lang RM.** Segmental analysis of kinesis images: new method for quantification of the magnitude and timing of endocardial motion during left ventricular systole and diastole. *Circulation.* 1997;95:2082-2097.
127. **Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L.** Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med.* 1994;22:1102-1107.
128. **Müller M.** Interleukin 6 (IL-6) ein wichtiger Parameter in der Infektiondiagnostik. Vortrag gehalten im Krankenhaus Dresden-Neustadt 30.1.2001.
129. **Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D.** The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997;4:113-116.

130. **Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, Schoming A.** Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:748-755.
131. **Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD.** Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1838-1842.
132. **Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Schraffordt Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH.** Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*. 2000;28:458-461.
133. **Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, Kitagawa K, Yasuda T, Toda H, Tanaka N, Mori T.** Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine*. 1992;4:298-304.
134. **Olsson C, Siegbahn A, Henze A, Nilsson B, Venge P, Joachimsson PO, Thelin S.** Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce circulating complement factors and interleukin-6 in paediatric heart surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2000;34:33-40.
135. **Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Parejo NA, Pribble JP, Lemke JH.** Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis*. 1999;180:1584-1589.
136. **Orús J, Roig E, Perez-Villa F, Paré C, Azqueta M, Filella X, Heras M, Sanz G.** Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:419-425.
137. **Ozawa T, Yoshihara K, Koyama N, Watanabe Y, Shiono N, Takanashi Y.** Clinical efficacy of heparin-bonded bypass circuits related to cytokine responses in children. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:584-590.
138. **Packer M.** Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? *Circulation*. 1995;92:1379-1382.
139. **Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visnert MS.** Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest*. 1992;90:389-398.
140. **Pannitteri G, Marino B, Campa PP, Martucci R, Testa U, Peschle C.** Interleukins 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997;80:622-625.



141. **Peichl P, Ceska M, Effenberger F, Haberhauer G, Broell H, Lindley IJ.** Presence of NAP-1/IL-8 in synovial fluids indicates a possible pathogenic role in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 1991;34:333-339.
142. **Redl H, Schiesser A, Togel E, Assicot M, Bohuon C.** Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock.* 2001;16:25-27.
143. **Reinke P, Döcke WD, Kox W, Zuckermann H, Volk HD.** Neue Entwicklungen in der Immundiagnostik intensivmedizinischer Patienten. *Dtsch Med Wschr.* 1999;124:1527-1529.
144. **Rennick D, Berg D, Holland G.** Interleukin 10: an overview. *Prog Growth Factor Res.* 1993;4:207-227.
145. **Roig E, Orús J, Paré C, Azequeta M, Filella X, Perez-Villa, Heras M, Sanz G.** Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82:688-690.
146. **Roitt IM, Brostoff J, Male DK.** Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Georg Thieme Verlag, 1987.
147. **Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C.** Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:275-279.
148. **Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Berendes E, Schmid C, Tjan TD, Wilhelm MJ, Erren M, Bocker D, Scheld HH.** The impact of anti-endotoxin core antibodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:124-130.
149. **Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, Michelsen S, Aasen AO, Pedersen T, Mollnes TE.** Complement activation and release of tumor necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumour necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55:79-86.
150. **Sablotzki A, Borgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE, Czeslick E.** Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49:273-278.
151. **Sakai T, Latson TW, Whitten CW, Ring WS, Lipton JM, Giesecke AH, O'Flaherty DN.** Perioperative measurements of IL-6 and alpha-

- melanocyte-stimulating hormone in cardiac transplant patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7:17-22.
152. **Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M.** Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine.* 1994;6:181-186.
153. **Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohata T, Matsuda H.** Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:511-517.
154. **Schumann RR, Leong SR, Flagg GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, Tobias PS, Ulevitch RJ.** Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science.* 1990;249:1429-1431.
155. **Schumann RR, Zweigner J.** A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:271-274.
156. **Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planché C.** Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:545-553.
157. **Seghaye M, Duchateau J, Grabitz R, Faymonville M, Messmer B, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G.** Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:978-987.
158. **Seghaye M, Duchateau J, Grabitz R, Nitsch G, Marcus C, Messmer B, von Bernuth G.** Complement, leukocytes and leucocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:29-36.
159. **Sekido N, Mukaida N, Harada A, Nakanishi I, Watanabe Y, Matsushima K.** Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. *Nature.* 1993;365:654-657.
160. **Seko Y, Takahashi N, Yagita H, Okumura K, Yazaki Y.** Expression of cytokine mRNAs in murine hearts with acute myocarditis caused by Coxsackievirus b3. *J Pathol.* 1997;183:105-108.
161. **Shyu KG, Chang H, Lin CC, Huang FY, Hung CR.** Concentrations of serum interleukin-8 after successful cardiopulmonary resuscitation in patients with cardiopulmonary arrest. *Am Heart J.* 1997;134:551-556.
162. **Siewert R.** *Chirurgie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2001, 7.Auflage.

163. **Smith SC, Allen PM.** Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myosin-induced myocarditis. *Circ Res.* 1992;70:856-863.
164. **Stangl V, Baumann G, Stangl K, Felix SB.** Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2002;53:12-30.
165. **Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizekis C, Greenwald J, Flisser A, Spencer FC, Galloway AC.** Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60:525-529.
166. **Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM.** Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:1008-1016.
167. **Sticherling M, Bornscheuer E, Schroder JM, Christophers E.** Localization of neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8-immunoreactivity in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol.* 1991;96:26-30.
168. **Sugita T, Watarida S, Katsuyama K, Nakajima Y, Yamamoto R, Mori A.** Interleukin-10 concentration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112:1127-1128.
169. **Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marécaux G, Shahla M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL.** Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery.* 1996;119:76-80.
170. **Tang GJ, Kuo CD, Yen TC, Kuo HS, Chan KH, Yien HW, Lee TY.** Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients. *Crit Care Med.* 1996;24:423-428.
171. **Tassani P, Richter JA, Eising GP, Barankay A, Braun SL, Harhnel CH, Spaeth P, Schad H, Meisner H.** Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13:285-291.
172. **Tennenberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS.** Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:597-601.
173. **Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, LeJemtel TH.** Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:964-971.

174. **Tobias PS, Soldau K, Ulevitch RJ.** Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J Exp Med.* 1986;164:777-193.
175. **Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bries RD, Young JB, Mann DL.** Tumor necrosis factor- $\alpha$  and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation.* 1996;93:704-711.
176. **Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M.** Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:391-398.
177. **Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Medonça A, Vincent JL.** Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:498-504.
178. **Van Deventer SJ, Büller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A.** Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood.* 1990;76:2520-2526.
179. **Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Hermanns B, Klosterhalfen B, Woltje M, Chakupurakal R, Schumacher K, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC.** Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduces myocardial cell damage and myocardial death related to cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1216-1223.
180. **Vignon P, Mor-Avi V, Weinert L, Koch R, Spencer KT, Lang RM.** Quantitative evaluation of global and regional left ventricular diastolic function with color kinesis. *Circulation.* 1998;97:1053-1061.
181. **Voigt JU, von Bibra H, Daniel WG.** Neue Techniken zur Quantifizierung der Myokardfunktion : Akustische Quantifizierung, Color Kinesis, Gewebedoppler und "Strain Rate Imaging". *Z Kardiol.* 2000;89:1 97–103.
182. **Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T.** The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin-6, interleukin-1, and fatal outcome. *J Exp Med.* 1989;169:333-338.
183. **Walpoth BH, Eggensperger N, Hauser SP, Neidhart P, Kurt G, Spaeth PJ, Althaus U.** Effects of unprocessed and processed cardiopulmonary bypass blood retransfused into patients after cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 1999;22:210-216.

184. **Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL.** Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:806-811.
185. **Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP.** Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:52-57.
186. **Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachiere JL, Goldman M, Vincent JL, LeClerc JL.** Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:469-477.
187. **Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, Wang CM, Lin PL, Chang CI, Huang CH, Chu SH.** Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:651-656.
188. **Watanabe T, Sakai Y, Mayumi T, Shimomura T, Song MH, Tajima K, Suenaga Y, Kawaradani Y, Saito Y, Yamada T.** Effect of ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Artif Organs.* 1998;22:1052-1055.
189. **Wei M, Kuukasjärvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M.** Cytokine responses in patients undergoing coronary artery bypass surgery after ischemic preconditioning. *Scand Cardiovasc J.* 2001;35:142-146.
190. **Weiß C.** Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Verlag, 2. Auflage 2001.
191. **Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley F, Hickey P, Walsh AZ, Chang AC, Castañeda AR, Newburger JW, Wessel DL.** Postoperative course and haemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation.* 1995;92:2226-2235.
192. **Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M, Tomoike H.** Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-Alpha. *Jpn Circ.* 1999;63:951-956.
193. **Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL.** Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest.* 1993;92:2303-2312.

## 9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. L. Sieverding für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Unterstützung und Beratung bei der Bearbeitung des Themas.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr. med. M. Kumpf für die allzeit gute Betreuung und Hilfe bei der Ausarbeitung dieser Arbeit, sowie für die Durchführung der Colorkinese.

Dank sagen möchte ich Frau Dr. med. C. Bernhardt, die mir mit ihrer fachlichen Kompetenz beistand.

Besonderen Dank schulde ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Station A8 West. Frau E. Bieser (MTA) danke ich für die hervorragende Koordination der täglichen Blutentnahmen und ihre ständige Hilfsbereitschaft.

Des weiteren danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Hormonlabors der Universitäts-Kinderklinik Tübingen für ihre Hilfe bei den laborchemischen Untersuchungen. Diesbezüglich möchte ich insbesondere Herrn Dr. M. W. Elmlinger, Frau U. Stieglitz (CTA) und Frau M. Eder (LTA) meinen Dank aussprechen.

Für die statistische Beratung möchte ich Herrn Dr. R. Vonthein aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Schwester Christine für die sehr kooperative Zusammenarbeit und ihre anhaltende Unterstützung.

Bastian Pristl danke ich für die Erstellung der Grafiken dieser Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken, die mich während meiner gesamten Studienzeit in jeder Hinsicht unterstützt haben.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Birgit Weiß  
Geburtsdatum/-ort: 23. Juli 1978 in Bietigheim-Bissingen  
Familienstand: ledig  
Konfession: evangelisch  
Eltern: Vater: Dr. med. Hermann Weiß, Facharzt für  
Pädiatrie  
Mutter: Renate Weiß, geb. Mayer, Lehrerin  
Geschwister: Schwester: Christine Weiß, Assistenzärztin

### Schulbildung:

1985-1989 Grundschule: Kasteneckschule, Freiberg/N  
1989-1998 Gymnasium: Oscar-Paret-Schule, Freiberg/N  
1998 Erlangung der Hochschulreife

### Studiengang:

WS 1998/99-  
WS 2004/05 Studium der Humanmedizin an der Universität  
Tübingen  
06.09.2000 Ärztliche Vorprüfung  
28.08.2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
06.04.2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2004-2005 Praktisches Jahr  
11.05.2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
seit 2005 Assistenzärztin Kinderklinik Ludwigsburg