

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München
Direktor: Univ.- Prof. Dr. P. Tassani-Prell

**Der Einfluss der präoperativen Gabe von Dexamethason auf die
generalisierte Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation
bei Neugeborenen**

Raphael J.M. Köhler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. P. Tassani - Prell
2. Univ.- Prof. Dr. P. Ewert

Die Dissertation wurde am 27.05.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2015 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ACT	Activated clotting time
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASD	Atriumseptumdefekt
ASO	Arterial switch Operation
AAZ	Aortenabklemmzeit
C1-INH	C1-Esteraseinhibitor
CRP	C-reaktives Protein
cTNT	Kardiales Troponin T
DHM	Deutschen Herzzentrum München
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Flow Rate	Förderleistung der Herz-Lungen-Maschine
gtt	Tropfen
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
I-kappaBa	Inhibitor kappaBa
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
ISDN	Isosorbiddinitrat
kD	Kilo-Dalton
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche

KSS	Kreislaufstillstand
LPS	Lipopolysaccharid
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
MUF	Modifizierte Ultrafiltration
MW	Molekulargewicht
NF-kappaB	Nuclear factor KappaB
OI	Oxygenierungsindex
p	Signifikanzniveau
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PGE-1	Prostaglandin E1
PMEA	Poly-2-methoxy-ethyl-acrylat
Prime	Vorfällung der Herz-Lungen-Maschine
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SCCM	Society of Critical Care Medicine Consensus
SpaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
TGA	Transposition der großen Arterien
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Weaning	Entwöhnungsphase von der Herz-Lungen-Maschine
ZVD	Zentralvenöser Blutdruck
*	p < 0,05

Gliederung

Abkürzungsverzeichnis	2
Gliederung.....	4
1 Einleitung	7
1.1 Transposition der großen Arterien	7
1.1.1 Epidemiologie und Pathomechanismus.....	7
1.1.2 Operationsmöglichkeiten	8
1.2 Herz-Lungen-Maschine und generalisierte Entzündungsreaktion.....	9
1.3 Pathophysiologie der Entzündungsreaktion	11
1.3.1 Auslöser und Pathomechanismen der Entzündungsreaktion	11
1.3.2 Komplementaktivierung durch die Herz-Lungen-Maschine	12
1.3.3 Leukozytenaktivierung.....	13
1.3.4 Zytokinfreisetzung	14
1.3.5 Interleukin 6.....	15
1.3.6 Interleukin 10.....	16
1.3.7 Capillary leak syndrome	17
1.4 Prävention der generalisierten Entzündungsreaktion.....	18
1.4.1 Leukozytenfilter	18
1.4.2 Aprotinin	18
1.4.3 Modifizierte Ultrafiltration	19
1.4.4 Intraoperative Körpertemperatur.....	19
1.4.5 Beschichtungen der Herz-Lungen-Maschine.....	19
1.4.6 C1-Esteraseinhibitor	20
1.4.7 Kortikosteroide.....	20
1.5 Problemstellung	21
2 Patienten und Methodik	22
2.1 Patienten und Einschlusskriterien	22
2.2 Studienaufbau.....	22

2.3	Studienprotokoll	23
2.3.1	Protokoll der Herz-Lungen-Maschine	23
2.3.2	Laboruntersuchungen.....	23
2.3.3	Hämodynamische Untersuchungen.....	25
2.3.4	Blutgasuntersuchungen.....	25
2.3.5	Medikamenten - und Volumengaben.....	25
2.3.6	Scoresystem.....	26
2.4	Anästhesie und operativer Eingriff	31
2.4.1	Narkose	31
2.4.2	Extrakorporale Zirkulation.....	32
2.4.3	Monitoring.....	33
2.4.4	Arterial switch Operation	34
2.5	Statistische Methoden.....	34
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Patientenkollektiv	35
3.2	Herzchirurgischer Eingriff.....	36
3.3	Narkose und extrakorporale Zirkulation	36
3.3.1	Volumenbedarf vor und nach der Herz-Lungen-Maschine	36
3.3.2	Füllung der Herz-Lungen-Maschine	37
3.4	Postoperativer Verlauf.....	38
3.4.1	Medikamentöse Therapie	38
3.4.2	Kreislaufparameter	39
3.4.3	Flüssigkeitsbilanz	41
3.4.4	Oxygenierungsindex.....	41
3.4.5	Blutbild.....	42
3.4.6	OP-Scores.....	45
3.4.7	Kreislaufscore.....	45
3.4.8	Entzündungsmediatoren.....	46
4	Diskussion.....	51

4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	51
4.2	Patientenkollektiv	52
4.3	Klinische Parameter	52
4.3.1	Kreislaufwirksame Medikamente und kardiales Troponin T	52
4.3.2	Flüssigkeitsbilanz	53
4.3.3	Lungenfunktion	55
4.4	Laborchemische Parameter	56
4.4.1	Interleukine	56
4.4.2	Leukozyten	59
4.5	Glukokortikoide und Outcome in der Literatur	61
4.5.1	Verbesserung des Outcome	61
4.5.2	Negative Auswirkungen der Steroidtherapie	62
4.6	Einflussfaktoren auf Ergebnisse und Outcome	64
4.6.1	Dosierung und Wahl des geeigneten Glukokortikoids	64
4.6.2	Zeitpunkt der Gabe	66
4.6.3	Einfluss von Glukokortikoiden auf die Komplementaktivierung	67
4.6.4	Unterschiede in der Pathogenese der durch die Herz-Lungen- Maschine induzierten Entzündungsreaktion zur Sepsis	68
4.6.5	Prostaglandin E1	69
4.6.6	Aprotinin	70
4.6.7	Operatives Trauma	71
4.6.8	Endotoxintranslokation	71
5	Zusammenfassung	73
6	Veröffentlichung der Studienergebnisse	75
7	Literaturverzeichnis	76
8	Danksagung	89

1 Einleitung

1.1 Transposition der großen Arterien

1.1.1 Epidemiologie und Pathomechanismus

Die Transposition der großen Arterien (TGA) stellt mit 4-6% aller kongenitalen Herzvitien den zweithäufigsten zyanotischen Herzfehler dar. Ihre Inzidenz wird mit ca. 1:4500 angegeben. Sie betrifft in 60 bis 70% das männliche Geschlecht. Bis zu Beginn der chirurgischen Therapie starben ca. 90% der Patienten bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres [92].

Bei der TGA sind Lungen- und Körperkreislauf nicht wie physiologisch hintereinander, sondern parallel geschaltet. Der rechte Ventrikel pumpt das sauerstoffarme venöse Blut aus dem Körperkreislauf direkt unter Umgehung der Lunge in die Aorta, während der linke Ventrikel das sauerstoffreiche Blut aus dem Lungenkreislauf über die Arteria pulmonalis zurück in die Lunge befördert. Diese Parallelschaltung der Kreisläufe führt sehr schnell zum Tod, sofern kein Austausch von sauerstoffarmem mit sauerstoffreichem Blut über eine Kurzschlussverbindung (Shunt) möglich ist. Physiologischerweise bleibt bei Neugeborenen der Ductus arteriosus Botalli nach der Geburt noch einige Tage offen und ermöglicht so den Austausch zwischen sauerstoffarmem und sauerstoffreichem Blut. Dies sichert das kurzfristige Überleben bei Neugeborenen mit TGA. Häufig bestehen jedoch zusätzlich zur TGA weitere Vitien wie z.B. ein Atriumseptumdefekt (ASD) oder ein Ventrikelseptumdefekt (VSD), welche eine Shuntfunktion zwischen dem Lungen- und Körperkreislauf ermöglichen. Fehlen diese Kurzschlussverbindungen, führt die TGA nach Schluss des Ductus arteriosus Botalli zu einer schweren Hypoxämie und somit zum Tod des Patienten.

Es gibt zwei Formen der TGA, die l-TGA und die d-TGA. Bei der d-TGA ist die Lage der Vorhöfe und der Kammern des Herzens zueinander normal ausgebildet. Es herrscht jedoch eine ventrikulo-arterielle Diskordanz [71] [24], d.h. die beiden großen Arterien sind in ihrer Position zu den Ventrikeln

vertauscht. Die Pulmonalarterie entspringt aus dem linken anstelle des rechten, und die Aorta aus dem rechten anstelle des linken Ventrikels.

Bei der sehr viel selteneren Form der I-TGA auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, herrscht zusätzlich zur ventrikulo-arteriellen Diskordanz eine atrioventrikuläre Diskordanz, d. h., die Herzkammern sind morphologisch in ihrer Stellung zu den Vorhöfen vertauscht. Sie wird auch als die kongenital korrigierte Form der TGA bezeichnet [77].

1.1.2 Operationsmöglichkeiten

Wird nach Geburt bei einem Neugeborenen eine TGA ohne ausreichende Shuntfunktion festgestellt, so kann der sich postpartal schließende Ductus arteriosus Botalli bis zur korrigierenden Operation durch Gabe von Prostaglandin E1 (PGE-1) medikamentös offen gehalten werden [116]. Weiterhin kann in einer Herzkatheteruntersuchung eine Ballonatrioseptostomie nach Rashkind [124] durchgeführt werden. Dabei wird über einen Ballonkatheter das Vorhofseptum rupturiert, um einen links-rechts Shunt zu ermöglichen. Anschließend sollte die Korrekturoperation in den ersten drei Lebenswochen durchgeführt werden.

Im Jahre 1959 gelang es Senning zum ersten Mal durch seine entwickelte Technik des „Vorhoftausches“ eine TGA zu operieren [139]. 1964 berichtete Mustard einen Erfolg durch eine Modifizierung des Senning Verfahrens [110]. Dabei wird das aus den Hohlvenen stammende sauerstoffarme Blut durch einen angelegten Tunnel, dem sog. „Baffle“ vom rechten Vorhof direkt zur Mitralklappe geleitet, sodass es über den linken Ventrikel in den Lungenkreislauf gepumpt werden kann. Das sauerstoffreiche Blut fließt aus den Lungenvenen am „Baffle“ vorbei zur Trikuspidalklappe und vom rechten Ventrikel in die Aorta.

1975 gelang es Jatene zum ersten Mal eine Arterial switch Operation (ASO) an einem Patienten mit TGA und VSD erfolgreich durchzuführen [72]. Bei der ASO werden die Pulmonalarterie und die Aorta vom Herzen an ihrer Mündung getrennt und in ihre anatomisch korrekte Position getauscht. Es erfolgt außerdem eine Reimplantation der Koronargefäße in die neue Aortenwand. Seit den neunziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurde die ASO zum

Standardverfahren [24]. Sie entspricht letztendlich einer Mischung verschiedener operativer Techniken, u.a. von Jatene, Lecompte, Quaegebeur und Mee [77]. Im Deutschen Herzzentrum München (DHM) wird die ASO seit 1983 durchgeführt. Haas et al. untersuchten retrospektiv die Langzeitergebnisse der 285 Patienten, an denen zwischen 1983 und 1997 am DHM eine ASO durchgeführt wurde. Sie fanden dabei eine Krankenhausmortalität von 3,5 Prozent. Die Langzeitüberlebensrate betrug fünf und zehn Jahre nach Operation jeweils 93 Prozent, sowie nach 15 Jahren 86 Prozent. Die ASO wird aufgrund dieser guten Langzeitergebnisse als optimale Operation zur Korrektur der TGA angesehen [55].

1.2 Herz-Lungen-Maschine und generalisierte Entzündungsreaktion

Die erste erfolgreiche Operation eines Vorhofseptumdefektes mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch John Gibbon im Jahre 1953 stellte einen Meilenstein in der Geschichte der Herzchirurgie dar [35, 65, 118]. Durch die Herz-Lungen-Maschine wurden Operationen am offenen Herzen revolutioniert und komplexe Eingriffe erst ermöglicht. Seit den 60er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts kam man jedoch zunehmend zu der Erkenntnis, dass der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Körper des Patienten zu einer generalisierten Entzündungsreaktion mit erhöhter postoperativer Mortalität führt [84, 85]. Klinisch wird diese generalisierte Entzündungsreaktion auch als „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) oder „post-pump-syndrome“ bezeichnet. Sie ist nach der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz von 1992 ein Zustand generalisierter Entzündung, die bei Patienten mit diversen Erkrankungen wie Infektionen, Pankreatitis, Polytrauma, hämorrhagischem Schock, ischämischen Zuständen oder autoimmunbedingter Organverletzung, auftritt [15]. Das SIRS kann sowohl laborchemisch als auch klinisch erfasst werden. Es ist für Erwachsene durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden vier Kriterien definiert [15]:

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90 /min)
- Tachypnoe (Atemfrequenz ≥ 20 /min) oder Hyperventilation mit einem $\text{PaCO}_2 \leq 4.3$ kPa / ≤ 33 mmHg oder bei maschineller Beatmung einem Oxygenierungsindex von < 200 mmHg
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Im Jahr 2005 wurden die SIRS-Kriterien in der internationalen pädiatrischen Sepsis-Konsensuskonferenz für Kinder und Neugeborene modifiziert [51]. Hier wurde das SIRS durch Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden vier Kriterien definiert. Eines dieser Kriterien muss dabei anormale Körpertemperatur oder Leukozytenzahl sein:

- Fieber ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie (Herzfrequenz zwei Standardabweichungen über der normalen altersabhängigen Herzfrequenz, oder für Kinder unter einem Jahr: Bradykardie, definiert als Herzfrequenz $< 10.$ altersabhängigen Perzentile (jeweils in Abwesenheit von externen oder medikamentösen Stimuli sowie kongenitalen Herzfehlern)
- Atemfrequenz: $>$ zwei Standardabweichungen der normalen altersabhängigen Herzfrequenz oder maschinelle Beatmung
- Leukozytenzahl altersabhängig erhöht oder erniedrigt, oder $> 10\%$ unreife neutrophile Leukozyten

Im Unterschied zur Sepsis fehlt bei dem SIRS ein nachweisbarer oder vermuteter Infektionsfokus [15]. Die Entzündungsreaktion tritt meist mit einer Latenz von wenigen Stunden nach Operation und extrakorporaler Zirkulation (EKZ) auf. Es kommt zu einem komplexen Entzündungsprozess, der zur Schädigung aller Organsysteme führt. Postoperativ findet sich gehäuft eine Störung der Lungenfunktion mit Lungenödem und Hypoxämie im Sinne eines „acute respiratory distress syndromes“ (ARDS) [13]. Weiterhin kann es zu hämorrhagischen Diathesen, myokardialer Dysfunktion, akutem

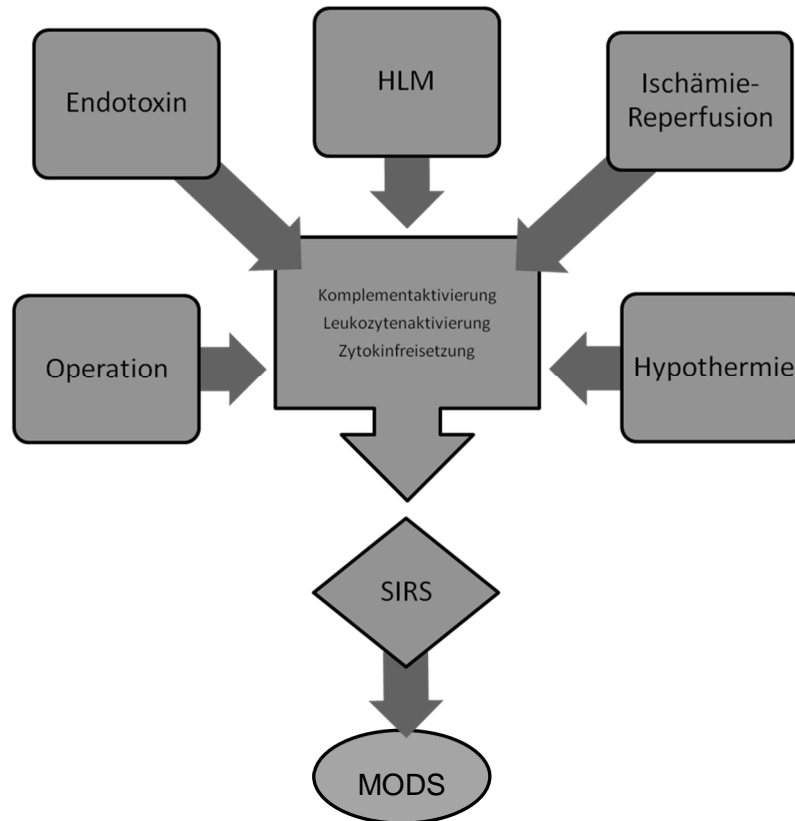
Nierenversagen, Leberfunktionsstörungen und neurologischen Einschränkungen führen. Dieses Vollbild der generalisierten Entzündungsreaktion führt dann zu einem Zustand, der als „multiple organ dysfunction syndrome“ (MODS) [15] bezeichnet wird und sich in einer erhöhten Mortalitätsrate äußert [20, 85].

1.3 Pathophysiologie der Entzündungsreaktion

1.3.1 Auslöser und Pathomechanismen der Entzündungsreaktion

Als Auslöser dieser generalisierten Entzündungsreaktion werden verschiedene Aspekte diskutiert, wobei der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine eine bedeutende Rolle spielt [8]. Als weitere Ursachen für die generalisierte Entzündungsreaktion werden das Operationstrauma, die Hypothermie, der myokardiale Ischämie-Reperfusionsvorgang, der reduzierte pulmonale Blutfluss während der HLM sowie die Freisetzung bakteriellen Endotoxins aus geschädigten Darmoberflächen gesehen [6, 20, 114, 175]. Weiterhin bestehen Einflüsse durch vorhandene Infektionen, die Anwendung von Pharmaka oder Fremdblutbestandteilen sowie der individuellen Grunderkrankung. Aufgrund der meist fehlenden Zuordnungsmöglichkeit zu einem Auslöser sowie der komplexen Zusammenhänge entsteht in der klinischen Behandlung ein oft schwer überschaubares Bild. Eine Übersicht der Pathomechanismen gibt Abbildung 1:

Abbildung 1 Pathomechanismen SIRS



Während der Entzündungsreaktion kommt es zu einer Aktivierung von Komplementsystem, Blutgerinnung und Leukozyten. Außerdem kommt es zur Freisetzung von Zytokinen, Arachanoidonsäureabkömmlingen, freien Radikalen, Stickstoffmonoxid, Plättchen-aktivierendem Faktor und Endothelinen [175]. Im Zusammenspiel führen diese zur Endothel- und Organschädigung. Ungeachtet der auslösenden Ursache läuft die Aktivierungskaskade der zellulären und humoralen Immunantwort weitgehend ähnlich ab [8]. Sie soll im Folgenden erklärt werden.

1.3.2 Komplementaktivierung durch die Herz-Lungen-Maschine

Das Komplementsystem ist ein Komplex aus über dreißig verschiedenen Proteinen, welche im Plasma in ihren inaktiven Vorstufen zirkulieren. Im Rahmen der Aktivierung kommt es zu einer kaskadenartigen Kettenreaktion, in der die inaktiven Vorstufen enzymatisch zu aktiven Metaboliten gespalten werden [36]. Während der extrakorporalen Zirkulation fließt das Blut über die

Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine, wodurch die Gerinnungskaskade ausgelöst wird und es zu einer Aktivierung des Komplementsystems kommt [8]. Das Komplementsystem spielt vor allem zu Beginn der Entzündungsreaktion eine maßgebliche Rolle. Es kann typischerweise auf zwei Arten aktiviert werden: dem klassischen und dem alternativen Weg.

Der klassische Weg beschreibt die Aktivierung durch Antigen-Antikörperkomplexe, die z.B. bei der Abwehr von Fremdorganismen entstehen. Im Zuge der Aktivierung durch die Herz-Lungen-Maschine spielt der alternative Weg jedoch eine weit größere Rolle [136]. Dabei erfolgt die Aktivierung vor allem durch Polysaccharide aus bakteriellen Zellwänden und die Fremdoberfläche künstlicher medizinischer Oberflächen, die mit Blut in Berührung kommen [6, 135]. Die Aktivierungskaskade beider Wege mündet in der Bildung des Enzyms C3-Konvertase. Dieses Enzym aktiviert das Protein C3, ein Schlüsselprotein der Endsequenz des Komplementsystems. Dadurch entstehen die Anaphylatoxine C3a und C5a [85, 175]. C3a gilt als potentes Stimulans der Thrombozytenaggregation, während C5a vor allem die Leukozytenaktivierung und -adhäsion an die Endothelzellen fördert [164].

1.3.3 Leukozytenaktivierung

Leukozyten besitzen auf ihrer Oberfläche spezifische Rezeptoren, die durch Zytokine, Interferone, Plättchen-aktivierenden-Faktor oder die oben beschriebenen Komplementfaktoren C3a und C5a aktiviert werden können. Ein weiterer Aktivierungsweg besteht durch den direkten Kontakt mit Fremdoberflächen der Herz-Lungen-Maschine [8]. Im Rahmen ihrer Aktivierung exprimieren die Leukozyten Adhäsionsmoleküle auf ihrer Oberfläche, die ihnen die Adhäsion an die Endothelwand und damit die Migration ins Gewebe ermöglichen. Die aktivierten Leukozyten bilden freie Radikale und setzen proteolytische Enzyme wie z.B. Elastase frei. Sie führen somit zur Endothel- und Organschädigung [17].

1.3.4 Zytokinfreisetzung

Zytokine sind eine große Gruppe von Polypeptiden und Glykopeptiden mit einem Molekulargewicht von 5 bis 70 Kilo-Dalton (kD). Sie werden von verschiedenen Zellen des Immunsystems, vor allem aber von Monozyten und Makrophagen als Antwort auf Infektion oder Gewebsverletzung gebildet. Ihre Aufgabe ist die Regulation der Immunantwort und Entzündungsreaktion [93, 161].

Sie verfügen über mannigfaltige und untereinander redundante Eigenschaften. Es gibt proinflammatorische und antiinflammatorische Zytokine. Viele der Zytokine induzieren die Bildung weiterer Zytokine, andere inhibieren deren Bildung. Sie wirken an den Zielzellen über spezifische Rezeptoren auf der Zellmembran und führen über eine intrazelluläre Signalkaskade zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren. Diese bewirken im Zellkern durch Bindung an regulatorische DNA-Abschnitte die Aktivierung unterschiedlicher Gene und damit die Produktion von Proteinen [140]. Die meisten Zytokine wirken physiologisch in extrem kleiner Konzentration vor allem lokal am Ort ihrer Exprimierung. Sie sind deswegen normalerweise im Blut nicht - oder in nur sehr geringer Konzentration - nachweisbar. Im physiologischen Zustand sind sie dabei unerlässlich für die Funktion der Immunabwehr und der Gewebserneuerung. In pathologischen Zuständen wie nach Trauma, bei Sepsis oder in Schockzuständen werden die Zytokine in großem Maß produziert und können im Blut nachgewiesen werden. Die wichtigsten proinflammatorischen Zytokine sind Interleukin-1-alpha, Interleukin-1-beta, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8). Sie alle sind potente Pyrogene und im Körper für die Akute-Phase-Reaktion zuständig. In großen Mengen können sie eine disseminierte intravasale Koagulopathie, Hypotension und Schock auslösen [161].

1.3.5 Interleukin 6

IL-6 ist ein aus 212 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 26 kD. Sein genetischer Code liegt auf Chromosom 7 [12, 88]. IL-6 gilt als der Hauptmediator der Akute-Phase-Reaktion bei Entzündung und Trauma [61]. Es wird im menschlichen Körper von zahlreichen Zellen, darunter Fibroblasten, Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen und Kardiomyozyten sezerniert und besitzt im Organismus eine Halbwertszeit von einer Stunde. IL-6 spielt eine wichtige Rolle in der körpereigenen Immunabwehr. Seine Hauptaufgabe ist es, die Produktion von Akute-Phase-Proteinen, wie z.B. des C-reaktiven Proteins (CRP) in der Leber zu induzieren und die B-Lymphozyten zur Differenzierung anzuregen [23, 61]. Darüber hinaus beeinflusst IL-6 die Ausbildung von zytotoxischen T-Zellen, natürlichen Killerzellen und T-Gedächtniszellen. Schon Ende der achtziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts wurde die Rolle von IL-6 im Rahmen der Sepsis erkannt [56]. Heute wird IL-6 klinisch erfolgreich in der Frühdiagnostik der Sepsis und der Neugeborenensepsis verwendet. Hierbei korreliert die Höhe der IL-6 Spiegel mit der Schwere der Erkrankung und gilt als prognostischer Marker [28, 47, 87]. Mit einem Anstiegsmaximum von ein bis zwei Stunden nach Entzündungsbeginn kann IL-6 wesentlich früher als das CRP im Blut nachgewiesen werden, da dieses erst mit einer Latenz von 24 bis 48 Stunden nach Induktion durch IL-6 im Körper gebildet wird. Dadurch eignet sich IL-6 die diagnostische Lücke einer beginnenden systemischen Entzündungsreaktion bei noch negativem CRP zu schließen [76]. Eine weitere klinische Anwendungsmöglichkeit ist die frühzeitige Erkennung beginnender Abstoßungsreaktionen durch erhöhte IL-6-Spiegel in der Transplantationsmedizin [75].

Bei chirurgischen Eingriffen mit und ohne dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist IL-6 das meist sezernierte Zytokin [161]. Bei Herzoperationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine kommt es während und direkt nach der extrakorporalen Zirkulation zu erhöhten IL-6 Werten [1, 48, 81]. In mehreren Studien konnte außerdem eine Korrelation zwischen der IL-6 Konzentration, der Operations- und HLM-Dauer sowie der Aortenabklemmzeit (AAZ) festgestellt

werden [62, 81, 179]. Zudem scheint die Konzentration von IL-6 mit dem Ausmaß und Dauer der postoperativen Entzündungsreaktion [67], der Beatmungsdauer und der Länge des Intensivaufenthaltes [4], der postoperativen Lungenfunktion [57], der Gewebsschädigung und den postoperativen Komplikationen sowie der Mortalität [147] zu korrelieren. Persistierend hohe postoperative IL-6 Werte prognostizieren eine deutlich erhöhte Letalität [70]. Diese Eigenschaften machen IL-6 zu einem geeigneten Marker zur Messung des Ausmaßes der postoperativen generalisierten Entzündungsreaktion.

1.3.6 Interleukin 10

Interleukin 10 (IL-10) ist ein aus 160 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 18 kD. Der genetische Code für IL-10 liegt auf Chromosom 1 [125]. Es gehört zu den immunsuppressiven Zytokinen [69]. IL-10 wird von verschiedenen Zellen des Immunsystems, darunter T-Helfer-Zellen, B-Zellen, aktivierten Makrophagen und Keratinozyten sezerniert [107, 125]. Seine Produktion wird u.a. durch bakterielles Endotoxin und TNF- α stimuliert [166]. Es reguliert die Funktion und Differenzierung verschiedener Zelltypen u.a. von Stammzellen, Mastzellen, Makrophagen, Thymozyten, B- und T-Zellen [107, 125, 143]. In vitro unterdrückt IL-10 die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, TNF- α , IL-6 und IL-8 [22, 43] sowie seine eigene Produktion [125]. Eine seiner Hauptaufgaben ist die Inhibition der Zytokinproduktion von Makrophagen [22, 43]. Aufgrund dieser Wirkung wird IL-10 auch als „Makrophagen-inhibitierender-Faktor“ bezeichnet [107]. Diese Funktionen charakterisieren IL-10 als potenten Suppressor der zellulären Immunabwehr [125]. Darüber hinaus besitzt es die Eigenschaft B-Zellen zu stimulieren und sie zur Proliferation und Antikörperproduktion anzuregen [69, 125]. Die immunsuppressive Wirkung von IL-10 wird heute klinisch experimentell untersucht und in der Therapie der rheumatoiden Arthritis [132], des Morbus Crohn [31], des Asthma bronchiale [95], der multiplen Sklerose [180] und weiteren Erkrankungen angewandt. Im Rahmen herzchirurgischer Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine kommt es neben einem Anstieg an proinflammatorischen Zytokinen auch zu einer

Konzentrationserhöhung von IL-10 [78, 134, 151]. Seghaye et al. fanden bereits zehn Minuten nach Beginn der EKZ eine signifikante Erhöhung an IL-10, die bis zum ersten postoperativen Tag anhielt [134]. Es erscheint möglich, dass die Ausschüttung von IL-10 einen kompensatorischen bzw. gegensteuernden Prozess zu der Produktion proinflammatorischer Zytokine darstellt [41]. Miyaoka et al. propagieren, dass die Balance von IL-6 zu IL-10 möglicherweise eine prognostische Aussagekraft über die Entstehung bzw. den Verlauf einer postoperativen SIRS-Reaktion haben könnte [104].

1.3.7 Capillary leak syndrome

Zusammenfassend wird die Endothelschädigung mit Störung der Mikrozirkulation und Steigerung der kapillaren Permeabilität allgemein als pathophysiologische Ursache für die mit der Herz-Lungen-Maschine assoziierten Organschäden angesehen [17, 85].

Anaphylatoxine (z.B. C3a und C5a), Interleukine und Lipopolysaccharide aktivieren neutrophile Granulozyten, Thrombozyten und das Kapillarendothel selbst. Weiterhin kommt es zu Histaminfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten, was zu einer peripheren Vasodilatation, einer Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände und damit zum Austritt von Flüssigkeit in das Gewebe führt. Die aktivierten Granulozyten migrieren in das Gewebe und setzen lokal Proteasen, Radikale und andere zytotoxische Substanzen frei. Hierdurch kommt es zu einem Zustand nicht kardialer generalisierter Ödeme, der in der Literatur als „capillary leak syndrome“ bezeichnet wird [138].

1.4 Prävention der generalisierten Entzündungsreaktion

Seit der pathophysiologischen Erkenntnis der Herz-Lungen-Maschine als einem der Auslöser der postoperativen Entzündungsreaktion und ihrer schädigenden Wirkung auf den Organismus wurden diverse Therapieansätze diskutiert. Auf die Wichtigsten soll im Folgenden eingegangen werden.

1.4.1 Leukozytenfilter

Versuche mit mechanischen Leukozytenfiltern die gewebsschädigenden aktivierten Leukozyten aus dem Blut der Herz-Lungen-Maschine zu filtern, wurden seit Mitte der neunziger Jahre durchgeführt. Es konnte eine Reduktion der inflammatorischen Mediatoren im Blut festgestellt werden, jedoch ohne entscheidenden Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten. Der Nutzen dieser auf spezialisierte Zentren beschränkten Technik wird weiterhin kontrovers diskutiert [7, 102, 131].

1.4.2 Aprotinin

Aprotinin (Trasylo[®]), ein unspezifischer Serinproteaseinhibitor mit hämostatischer Wirkung wurde seit seiner Entdeckung weltweit in der Herzchirurgie zur Reduktion postoperativer Blutungen genutzt [14]. Neben seiner antifibrinolytischen Wirkung wirkt Aprotinin immunmodulatorisch und stabilisiert die Thrombozytenfunktion [128, 129]. Durch die Behandlung mit Aprotinin bei herzchirurgischen Operationen konnte eine verminderte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und eine Erhöhung des IL-10-Spiegels festgestellt werden [153]. Dieses Ergebnis konnte jedoch in einer anderen Studie bei Neugeborenen, die mit niedrig dosiertem Aprotinin nach Herzoperationen behandelt wurden, nicht reproduziert werden [137]. Im Jahr 2008 wurde die kanadische BART-Studie (Blood Conservation using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), welche die Wirkung von Aprotinin gegenüber Tranexamsäure und Aminocaprinsäure in der Vermeidung von schweren Blutungen während Operationen untersuchen sollte, abgebrochen, da man unter Aprotinin eine erhöhte Mortalitätsrate feststellte [40]. Daher bleibt der Einsatz heute nach Abwägung des Nutzen-Risikoprofils umstritten. Das Medikament wurde zwischenzeitlich vom Markt genommen.

1.4.3 Modifizierte Ultrafiltration

Die modifizierte Ultrafiltration ist ein in der Kinderherzanästhesie etabliertes Verfahren um überschüssiges Gewebwasser zu entfernen und den Hämatokrit während der Entwöhnungsphase (Weaning) von der HLM anzuheben. Das Gewebwasser entsteht aufgrund der ungünstigen Relation des kleinen Blutvolumenverhältnisses des Kindes zum Primingvolumen der HLM [37]. Weiterhin wird durch die Hämofiltration eine Reduktion der Entzündungsparameter erreicht. Mehrere Studien fanden nach Einsatz der modifizierten Ultrafiltration eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine und Komplementfaktoren wie IL-6, TNF- α , C3a und C5a [73, 74].

1.4.4 Intraoperative Körpertemperatur

Die Temperatur hat ebenso einen Einfluss auf die Entzündungsreaktion. So konnte gezeigt werden, dass eine moderate Hypothermie bis 28 Grad Celsius Körpertemperatur im Gegensatz zu einer tiefen Hypothermie bis 20 Grad Celsius zu weniger Leukozytenaktivierung und Freisetzung inflammatorischer Mediatoren führen kann [122, 123].

1.4.5 Beschichtungen der Herz-Lungen-Maschine

Unterschiedliche mechanische Veränderungen an der Herz-Lungen-Maschine sowie deren Einfluss auf die generalisierte Entzündungsreaktion wurden untersucht. Harig et al. untersuchten die Beschichtung der Fremdoberflächen der HLM mit Heparin und konnten dabei eine signifikante Reduktion der IL-6 und IL-8 Ausschüttung feststellen [60]. De Somer et al. beschrieben eine reduzierte Komplementaktivierung durch eine Phosphorylcolinbeschichtung der HLM [29]. Ueyama et al. verglichen Systeme mit Heparin- und Poly-2-methoxyethyl-acrylatbeschichtungen (PMEA) versus unbeschichteten Systemen. Sie fanden eine gleichwertige Reduktion der systemischen Inflammation durch Heparin- und PMEA-Beschichtung im Gegensatz zu einem unbeschichteten System [163].

1.4.6 C1-Esteraseinhibitor

C1-Esteraseinhibitor (C1-INH) ist ein Protein, welches natürlicherweise vom Körper produziert wird. Es vermag in der Komplementaktivierung den klassischen Weg zu hemmen und spielt auch eine wichtige Rolle bei der Inaktivierung der Gerinnungskaskade durch Hemmung der aktivierten Faktoren XI und XII. Dadurch ist C1-INH ein wichtiges Steuerungselement der entzündlichen Reaktion und des intrinsischen Gerinnungssystems [21]. Fehlt es im Körper, so kann es zur Ausbildung eines hereditären angioneurotischen Ödems kommen. C1-INH kann dann medikamentös therapeutisch verabreicht werden. Wie oben beschrieben scheint die Aktivierung des Komplementsystems durch die HLM eine der Hauptursachen für die postoperative generalisierte Entzündungsreaktion zu sein. Tassani et al. fanden durch die präoperative Gabe von C1-INH bei Neugeborenen, die mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, eine Reduktion des proinflammatorischen Zytokins IL-6 sowie eine verbesserte pulmonale Oxygenierung [154].

1.4.7 Kortikosteroide

Kortikosteroide können in Mineralkortikoide und Glukokortikoide unterteilt werden. Letztere besitzen vielfältige metabolische, immunsuppressive und antiinflammatorische Eigenschaften.

Die DNA-vermittelte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (wie IL-2, IL-6 und IL-8) wird durch den Transkriptionsfaktor NF-kappaB (nuclear factor KappaB) gesteuert. NF-kappaB kann in seiner Aktivität wiederum durch I-kappaBa (Inhibitor kappaBa) blockiert werden. Die Produktion von I-kappaBa wird durch Glukokortikoide induziert. Somit hemmen Glukokortikoide durch die Inaktivierung von NF-kappaB über I-kappaBa die Zytokinproduktion und damit die Inflammation. Des Weiteren wirken Glukokortikoide durch die direkte Hemmung der Phospholipase A2, wodurch die Bildung von Arachnoidonsäurederivaten wie Thromboxan und Prostaglandinen blockiert wird [9, 11, 130]. Klinisch lassen sich medikamentös zugeführte Glukokortikoide in verschiedene Wirkungsstärken unterteilen. Der Referenzwert und die jeweiligen Referenzdosen beruhen dabei auf der vom Körper hergestellten

Tagesdosis von 25mg endogenem Kortisol [59]. Eine Übersicht über die verschiedenen in der Praxis angewandten Glukokortikoide und deren Äquivalenzdosen gibt Tabelle 1:

Tabelle 1 Äquivalenzdosis und Wirkungsstärke verschiedener Glukokortikoide

Generischer Name	Wirkungsstärke	Äquivalenzdosis
Kortisol	1	25
Kortison	0,8	35
Prednison	4	5
Prednisolon	4	5
Methylprednisolon	5	4
Betamethason	25	1,2
Dexamethason	30	0,75

modifiziert nach:[59]; Äquivalenzdosis in [mg]

1.5 Problemstellung

In der Literatur wird bei Neugeborenen, die mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert werden, die Inzidenz der generalisierten Entzündungsreaktion mit Entwicklung eines capillary leak syndrome mit 37-54% angegeben [138, 148]. Hauptursächlich für die Entzündungsreaktion erscheint der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine [145]. Diese komplexe systemische Entzündungsreaktion lässt sich, wie oben beschrieben, laborchemisch durch Zytokinnachweis messen und reproduzieren. Die Abschwächung der Entzündungsreaktion durch die Gabe von Glukokortikoiden wurde in den 1960er Jahren das erste Mal beschrieben. Fortan wurden Steroide in der Herzanästhesie zunehmend verwendet [109, 126]. Ihr Einfluss auf die generalisierte Entzündungsreaktion und das klinische Outcome der Patienten wird weiterhin in aktuellen Studien mit teils kontroversen Ergebnissen untersucht.

Ziel dieser Studie war es, die Zytokinproduktion von IL-6 und IL-10 während herzchirurgischer Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine bei Neugeborenen zu dokumentieren, und den Einfluss der präoperativen Dexamethasongabe auf die Entzündungsmediatoren sowie das klinische Outcome der Patienten zu untersuchen.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten und Einschlusskriterien

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie wurden 20 Neugeborene mit Transposition der großen Arterien untersucht, darunter 16 Jungen und 4 Mädchen. Die Patienten wurden alle einer elektiven „Arterial-Switch-Operation“ unterzogen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt. Alle Eltern wurden eingehend über Ablauf und Ziel der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme ihrer Kinder. Die Einschlusskriterien sind in Tabelle 2 ersichtlich:

Tabelle 2: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
Diagnose: Transposition der großen Arterien
Keine präoperative Behandlung mit Kortikosteroiden
Alter nicht größer als vier Wochen
Durchführung der elektiven Korrekturoperation: „Arterial Switch“
Keine Teilnahme an einer anderen Studie
Keine weiteren kongenitalen Missbildungen

2.2 Studienaufbau

Die Studie wurde doppelblind randomisiert durchgeführt. Es wurde vor Studienbeginn ein Randomisierungsschema mit zwei Gruppen A und B erstellt. Die Patienten wurden zufällig auf die Studien- bzw. Kontrollgruppe aufgeteilt. Dabei wurden für die Gruppen entsprechende Lösungszubereitungen im Voraus in einer festen Reihenfolge festgelegt. Lösung A beinhaltete Dexamethason mit der Dosierung 1mg/kg Körpergewicht (KG). Lösung B bestand aus 0,9 prozentiger Natriumchloridlösung ohne Zusatz. Die Lösungen wurden nach genanntem Schema für jeden Patienten neu von der Apotheke des Deutschen Herzzentrums München zubereitet. Erst nach Abschluss der

Studie wurde das Randomisierungsschema veröffentlicht. Die Lösung wurde den Patienten eine Stunde vor der Anästhesieeinleitung im Rahmen der Prämedikation auf Station injiziert.

2.3 Studienprotokoll

Bei allen Patienten wurde der klinische Verlauf von einem Tag vor der Operation bis zum zehnten postoperativen Tag auf der Intensivstation beobachtet, sofern bis dahin keine Verlegung auf Normalstation stattfand. Weiterhin wurden intraoperativ folgende Parameter erhoben.

2.3.1 Protokoll der Herz-Lungen-Maschine

Das Protokoll der Herz-Lungen-Maschine, welches folgende Angaben beinhaltet, wurde ausgewertet:

- Dauer der Herz-Lungen-Maschine
- Aortenabklemmzeit
- Kreislaufstillstandsdauer
- tiefste rektale und ösophageale Temperatur
- Heparinmenge
- Erythrozyten-, Plasma- sowie Kristalloidfüllmenge der HLM

2.3.2 Laboruntersuchungen

Das Routinelabor sowie die Entzündungsmediatoren wurden an zehn definierten Zeitpunkten bestimmt:

- nach Anästhesieeinleitung (nach Einl.)
- zehn Minuten nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine (10´HLM)
- zum Ende der Herz-Lungen-Maschine (Ende HLM)
- eine Stunde nach Ende der Herz-Lungen-Maschine (1h n. HLM)
- vier Stunden nach Operationsende (4h post OP)
- erster postoperativer Tag (1. Tag)
- zweiter postoperativer Tag (2. Tag)
- dritter postoperativer Tag (3. Tag)
- fünfter postoperativer Tag (5. Tag)

- zehnter postoperativer Tag (10. Tag)

Zusätzlich zum Routinelabor wurde das kardiale Troponin T (cTNT) sowie die Konzentrationen von IL-6 und IL-10 gemessen. Die dazu benötigte Blutentnahme von 10ml erfolgte bei allen Patienten aus einem arteriellen Zugang (22G, Abbocath®, Abbott, Wiesbaden). Vor jeder Blutentnahme wurden 10ml Vorlauf abgenommen und anschließend venös wieder verabreicht. Das Blut wurde in zwei Heparin- und zwei EDTA-beschichtete Mikro-Probengefäße (Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) verteilt und sofort zur Verarbeitung ins Labor gebracht. Die Troponinwerte wurden im Rahmen des Routinelabors sofort gemessen. Zur Rationalisierung wurden die Interleukine zu einem späteren Zeitpunkt von allen Patienten gesammelt gemessen. Dazu wurden die Proben zuvor bei 3000 U/min für 10 min und bei 4°C zentrifugiert. Das Plasma wurde in 1ml-Röhrchen pipettiert und bei -70°C eingefroren und aufbewahrt. Die spätere Messung der Zytokine erfolgte durch die im Folgenden beschriebenen Enzymimmunoassays.

2.3.2.1 Interleukine 6 und 10

Die Bestimmung von Interleukin-6 erfolgte mit dem „Immulate IL6 solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay“ (Immulate® system, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Das Prinzip basiert auf der antikörpervermittelten Kopplung von Interleukin-6 zum einen an eine feste Phase und zum anderen an ein Enzym (Phosphatase). Das Enzym spaltet ein zugegebenes Substrat, welches daraufhin Licht emittiert. Die Anzahl der Photonen ist zur Menge an Interleukin-6 proportional. Die Messung erfolgte im automatisierten Immulate-System®, bei welchem die Zugabe der Reagenzien, die Inkubation, die Separationen und die Messung der Photonenstrahlung vollautomatisch erfolgen.

Analog wurde die Messung von Interleukin-10 durchgeführt: „Immulate IL10 solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay“ (Immulate® system, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA).

2.3.2.2 Kardiales Troponin T

Das kardiale Troponin T wurde in einem 1-Schritt Sandwich-Test nach dem Elektro-Chemi-Lumineszenz-Immunoassay-Prinzip (ECLIA) auf dem Analyseautomaten Elecsys 1010 (Roche Diagnostics Mannheim) bestimmt.

2.3.3 Hämodynamische Untersuchungen

Perioperativ wurden folgende hämodynamische Parameter gemessen:

- Herzfrequenz (HF)
- mittlerer arterieller Druck (MAD)
- zentralvenöser Druck (ZVD)
- Einfuhr (ml)
- Ausfuhr (ml)
- Bilanz (ml/kg/h)

Die Messungen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

- am Tag vor der Operation (präOP)
- vier Stunden nach Operationsende (4h)
- erster postoperativer Tag (1. Tag)
- zweiter postoperativer Tag (2. Tag)
- dritter postoperativer Tag (3. Tag)
- fünfter postoperativer Tag (5. Tag)
- zehnter postoperativer Tag (10. Tag)

2.3.4 Blutgasuntersuchungen

Blutgasanalysen fanden zu den gleichen Zeitpunkten wie die Messung der Hämodynamik (s.2.3.3) statt. Zur Beurteilung der Lungenfunktion wurde der Oxygenierungsindex (OI) bestimmt.

2.3.5 Medikamenten - und Volumengaben

Präoperativ wurde festgehalten, ob die Patienten Prostaglandin E1 , Furosemid oder Spironolacton benötigten. Intraoperativ wurden zum einen die Vorfüllung (Prime) und die Zugaben der Herz-Lungen-Maschine aufgezeichnet (s.2.3.1), zum anderen wurde der Verbrauch an kolloiden- und kristalloiden

Volumenersatzstoffen sowie die Aprotinindosis dokumentiert. Intra- und postoperativ wurde weiterhin der Verbrauch an folgenden kreislaufwirksamen Medikamenten und Volumengaben festgehalten:

- Dopamin
- Dobutamin
- Isosorbiddinitrat (ISDN)
- Humanalbumin (HA)
- Erythrozytenkonzentrat (EK)
- Fresh-Frozen-Plasma (FFP)
- Thrombozytenkonzentrat (TK)

Die Dokumentation fand zu den gleichen Zeitpunkten der Messung der Hämodynamik und der Blutgasuntersuchungen statt (s. 2.3.3).

2.3.6 Scoresystem

Um den klinischen Verlauf der Patienten in den zwei Gruppen zu objektivieren und vergleichbar zu machen wurden Scoresysteme entwickelt. Dabei wurde zwischen drei Scores unterschieden:

2.3.6.1 OP-Score

Der OP-Score umfasste die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung des Operationsverlaufs:

- Dauer der Herz-Lungen-Maschine in Minuten
- Dauer des Herz-Kreislaufstillstandes in Minuten
- Dauer der Aortenabklemmzeit in Minuten

Es konnten, wie in Tabelle 3 gezeigt, für jeden der oben genannten drei Parameter, je nach Zeitdauer, ein bis vier Punkte errechnet werden.

Daraus resultierten ein minimal erreichbares Ergebnis von 3 Punkten und ein maximal erreichbares Ergebnis von 12 Punkten. Eine niedrige Punktezahl spiegelte einen unkomplizierten Operationsverlauf wider. Im Gegensatz dazu entsprach eine hohe Punktezahl einem erschwerten Operationsverlauf.

Tabelle 3: Score OP

Punkte	1	2	3	4
HLM-Dauer	<60 Min.	60-120 Min.	120-180 Min.	>180 Min.
KSS-Dauer	<30 Min.	30-45 Min.	45-60 Min.	>60 Min.
AAZ	<60 Min.	60-90 Min.	90-120 Min.	>120 Min.

HLM=Herz-Lungen-Maschine; KSS=Kreislaufstillstand; AAZ=Aortenabklemmzeit

2.3.6.2 Weaning-HLM-Score

Das Weaning von der Herz-Lungen-Maschine bezeichnet die Zeit zwischen dem Öffnen der Aortenklemme und der Beendigung der extrakorporalen Zirkulation. Während dieser Entwöhnungsphase der EKZ wurde der totale Bypass zuerst auf einen partiellen Bypass umgestellt. Dabei wurde die Aortenklemme gelöst und es folgte eine Lockerung der Schlingen um die zum Herzen führenden Hohlvenen. Dadurch wurde ein partieller Blutfluss zur Lunge ermöglicht. Die Beatmung der Lunge wurde gleichzeitig wieder aufgenommen. Nach Stabilisierung des Kreislaufs wurden die Kanülen der Herz-Lungen-Maschine aus den Gefäßen entfernt. Falls das Herz nicht spontan zu schlagen begann wurden therapeutische Maßnahmen ergriffen, welche im Weaning-HLM-Score festgehalten wurden.

Er umfasste die folgenden Kriterien:

- 1) Anzahl der verabreichten Inotropika
- 2) Erfolgte Vasodilatatorengabe: ja/nein
- 3) Stickstoffmonoxidgabe: ja/nein
- 4) erfolgtes Pacing: ja/nein

Pro erhaltenem Inotropikum wurde ein Punkt vergeben, bis zu einem Maximum von vier. Bei Vasodilatatorengabe, Stickstoffmonoxidgabe und Pacing, erfolgte die Punktevergabe jeweils nach folgendem Prinzip:

- Gabe erforderlich = 1 Punkt
- Gabe nicht erforderlich = 0 Punkte

Tabelle 4: Weaning-HLM-Score

Punkte	0	1	2	3	4
Anzahl Inotropika	0	1	2	3	4
Vasodilatatorengabe	Nein	Ja			
Stickstoffmonoxidgabe	Nein	Ja			
erfolgtes Pacing	Nein	Ja			

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, konnten 0 bis 7 Punkte erreicht werden. Ein geringer Punktwert entsprach einer guten Adaption des Herz-Kreislaufsystems, ein niedriger Wert dagegen einer erschwerten Adaption.

2.3.6.3 Kreislaufscore

Der Kreislaufscore diente zur Beurteilung des postoperativen klinischen Verlaufs der Patienten auf der Intensivstation. Er wurde jeweils vier und 24 Stunden nach der Operation aufgezeichnet und umfasste die folgenden Kriterien:

- 1) Anzahl der Inotropika
- 2) Volumengabe in ml/kg/h
- 3) Rhythmusstörungen im EKG: ja/nein
- 4) erfolgtes Pacing: ja/nein
- 5) mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg
- 6) zentraler Venendruck in mmHg
- 7) Diurese in ml/kg/h

Die Punktevergabe des Kreislaufscores zeigt Tabelle 5

Tabelle 5: Kreislauf-Score

Anzahl Inotropika	1	1
	2	2
	3	3
	>3	4
Volumengabe	<2,5 ml/kg/h	1
	2,5-5 ml/kg/h	2
	5-7,5 ml/kg/h	3
	>7,5 ml/kg/h	4
Rhythmusstörungen	keine	0
	SVES, VES	1
	AVB Grad 2 oder 3	2
	SVT, KT	3
	VT, KF	4
Pacing	nein	0
	ja	1
MAD	45-60 mmHg	0
	> 60 mmHg	1
	35-45 mmHg	2
	<35mmHg	3
ZVD	5-10 mmHg	0
	<5 mmHg	1
	10-12 mmHg	2
	>12 mmHg	3
Diurese	>1,5 ml/kg/h	0
	1-1,5 ml/kg/h	1
	0,5-1 ml/kg/h	2
	<0,5 ml/kg/h	3

SVES = supraventrikuläre Extrasystolen; VES = ventrikuläre Extrasystolen; KT = Kammertachykardie;
 AVB = atrio-ventrikulärer Block; VT = ventrikuläre Tachykardie

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich wird, ergibt sich unter Addition der Punkte ein Gesamtwert mit einer Schwankungsbreite zwischen 2 und 24 Punkten. Dabei repräsentiert 2 den besten, 24 den schlechtesten postoperativen Zustand des Patienten.

2.4 Anästhesie und operativer Eingriff

2.4.1 Narkose

Eine halbe Stunde vor Verlegung in den Operationsaal wurden die Patienten mit Diazepam (Valiquid®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) 1ggt./kg KG prämediziert. Die Anästhesie erfolgte nach hausinternem Schema für Neugeborene mittels intravenöser Gabe von Sufentanil, Midazolam und Pancuronium. Die Narkose wurde mit 1µg/kg KG Sufentanil (Janssen-Cilag GmbH, Neuss), 100µg/kg KG Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) und 0,1mg/kg Pancuronium (Organon®, Organon, Oberschleißheim) eingeleitet. Im Anschluss an die Anästhesieeinleitung erhielten die Patienten 8ml/kg KG Dextran 10g, MW 40000 (Longasteril®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mittels Bolusgabe bis maximal 6µg/kg KG Sufentanil, 0,3 mg/kg KG Midazolam und 0,05mg/kg KG Pancuronium. Als antibiotische Prophylaxe wurde Cefuroxim (Zinazef®, Hoechst, Bad Soden) mit 50 mg/kg KG im Anschluss an die Narkoseeinleitung und ein zweites Mal mit gleicher Dosis kurz vor Inbetriebnahme der Herz-Lungen-Maschine verabreicht. Während der Entwöhnungsphase von der HLM wurde zusätzlich Dopamin (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) mit 3-7 µg/kg/min sowie Dobutamin (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) mit 5-10 µg/kg/min verabreicht. Falls mit dieser Unterstützung die extrakorporale Zirkulation nicht beendet werden konnte, kamen weitere positiv inotrope Substanzen wie Adrenalin und Noradrenalin zur Verwendung. Nach hausinternem Schema wurden alle Patienten mit Aprotinin (Trasylol®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) behandelt.

2.4.2 Extrakorporale Zirkulation

Die Herz-Lungen-Maschine (Stöckert, München) setzte sich aus folgenden Komponenten zusammen: Membranoxygenator mit integriertem Wärmeaustauscher (Liliput; Dideco, Mirandola, Italien), Roller-Pumpen (Stöckert, München), arteriellem Filter (D734, Micro 40, Dideco), Blutreservoir (Venocard, Dideco, Puchheim) und Ultrafiltrationseinheit mit Polysulfonmembranfilter (Rapido BLS 627, Sorin-Biomedics, Puchheim). Nach Inzision des rechten Vorhofs und anschließender bicavalärer Kannülierung wurde die Aorta ascendens kannüliert und der kardiopulmonale Bypass angeschlossen. Das Material der Schläuche bestand aus Silikon in den Größen 3/16`` French für den arteriellen und 1/4`` French für den venösen Schenkel. Das Blutreservoir diente zum Sammeln des Kardiotomiesaugerblutes und als Zwischenspeicher des venös abgeleiteten Blutes vor der Oxygenierung. Vor Installation des kardiopulmonalen Bypasses wurde eine systemische Antikoagulation mit 3 mg/kg KG Heparin (Liquemin®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) durchgeführt. Die Antikoagulation wurde im Operationssaal mit Hilfe der ACT Gerinnungszeit (= Activated clotting time, Celite Aktivator) überprüft. Während des kardiopulmonalen Bypasses wurde ein Zielwert zwischen 400 und 600 Sekunden eingestellt, welcher alle 30 Minuten kontrolliert wurde. Bei einem Ergebnis der ACT Gerinnungszeit unter 400 Sekunden erfolgte eine erneute Heparin-gabe von 1mg/kg KG. Die Förderleistung (Flow Rate) der extrakorporalen Zirkulation wurde auf die Körperoberfläche (KOF) des Patienten bezogen und startete mit 2,4 L/min/m² KOF. Nach Erreichen einer Hypothermie mit einer Körpertemperatur von 24°C rektal wurde die Flow Rate auf 1,2 L/min/m² KOF gesenkt. In der Aufwärmphase wurde die Förderleistung wieder auf 2,4 L/min/m² KOF eingestellt. Als Zielwert für die Oxygenierung wurde ein Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) von annähernd 100 mmHg eingestellt. Zur Überprüfung fanden regelmäßig im Abstand von 30 Minuten Blutgasanalysen statt. Das Säure-Basen Management wurde nach alpha-stat Bedingungen, zur Gewährleistung eines Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) von 40mmHg, durchgeführt. Ebenfalls wurden die Hämatokritkonzentration und die Sauerstoffsättigung

kontinuierlich mit der Kontrolleinheit der Herz-Lungen-Maschine überwacht. Die Hypothermie wurde durch die Raumtemperatur und den Einsatz von Wassermatten (Blanketrol II, Cincinnatti Sub Zero, Cincinnatti, Ohio, USA) erreicht. Nach Kreislaufübernahme durch die Herz-Lungen-Maschine und beginnender Abkühlung des Patienten wurde die Aorta abgeklemmt. Zur Myokardprotektion wurde im Anschluß die auf 4°C temperierte kristalloide Kardioplegielösung (Custodiol®; Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) mit 30 ml/kg KG über die Aortenwurzel in den Koronarkreislauf eingebracht und damit ein schlaffer Herzstillstand induziert. Ein Kältebrunnen, bestehend aus 4°C kalter Kochsalzlösung, sorgte für eine zusätzliche lokale Kühlung des Herzens. Unmittelbar nach der Entwöhnung (Weaning) des Patienten von der Herz-Lungen-Maschine wurde eine modifizierte Ultrafiltration (MUF) durchgeführt und damit eine Anhebung des Hämatokrits erreicht. Unter Verwendung eines Autotransfusionsgerätes (Cellsaver®, Haemonetics, München) wurde den Patienten das in der Herz-Lungen-Maschine verbliebene Restblut nach Wiederaufbereitung als Erythrozytenkonzentrat, entweder noch im Operationssaal oder anschließend auf der Intensivstation, retransfundiert. Die Wiederherstellung der Blutgerinnung nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses erfolgte mit Protaminsulfat im Verhältnis 1:1,5.

2.4.3 Monitoring

Das bei herzchirurgischen Operationen standardisierte erweiterte Monitoring wurde angewandt. Dazu zählten die EKG Überwachung, die nicht invasive Blutdrucküberwachung sowie die Pulsoxymetrie. Die intraarterielle Blutdruckmessung und Blutgasüberwachung erfolgte über einen Zugang in der Arteria radialis. Zur Erfassung des zentral-venösen Druckes wurde ein doppelumiger zentraler Venenkatheter in Seldingertechnik in die V. jugularis interna eingeführt. Die Kinder wurden alle nasotracheal intubiert und mit 100% Sauerstoff beatmet. Zur Überwachung der Intubation wurde ein Kapnometer eingesetzt. Die Urinausscheidung wurde mittels eines Blasenkatheters, die Körpertemperatur mittels rektalen und ösophagealen Temperatursonden kontrolliert.

2.4.4 Arterial switch Operation

Der Zugang zum Operationssitus erfolgte über eine mediane Sternotomie mit anschließendem Eröffnen des Perikards und Präparation der Aorta, der Pulmonalarterien und des Ductus arteriosus. Im chirurgischen Operationsverlauf wurde zuerst der Ductus arteriosus durchtrennt und die Aorta und A. pulmonalis supra-valvulär abgesetzt. Die Koronararterien wurden reseziert und in den ehemaligen Pulmonalisstumpf wieder eingesetzt. Die Neo-Aorta wurde unter Anwendung des Lecompte Manövers (Positionierung der Pulmonalarterie anterior der Aorta) [90] durch End-zu-End Anastomose der distalen Aorta mit dem Pulmonalarterienstumpf gebildet. Um die bei der Resektion der Koronargefäße entstandenen Defekte zu ersetzen, wurde ein perikardialer „Pantaloons Patch“ nach Paillole [117] verwendet. Anschließend wurde eine End-zu-End Anastomose von Aortenstumpf und Neopulmonalis durchgeführt. Vor Verschluss des Thorax wurden Schrittmacherdrähte eingesetzt.

2.5 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verarbeitet. Aufgrund nicht normalverteilter Daten und des kleinen Patientenkollektivs wurden die Ergebnisse als Median, mit der jeweiligen 25. und 75. Perzentile in Klammern, angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 13.0 für Windows (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Marketing Department, Chicago, Illinois). Die Ergebnisse wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Ab einem Wert von $p < 0,05$ wurden die Unterschiede in den Gruppen als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Bei den Werten, die im folgenden Text angegeben sind, handelt es sich um den statistischen Median aller zu einer Untersuchungsgruppe gehörenden Ergebnisse mit den dazugehörigen 25. und 75. Perzentilen in Klammern. Statistisch signifikant unterschiedliche Werte werden in den Tabellen durch einen Stern (*) gekennzeichnet.

3.1 Patientenkollektiv

Es ergab sich eine Zuteilung von acht Patienten auf die Studiengruppe, darunter zwei Mädchen und sechs Jungen. Auf die Kontrollgruppe fielen zwölf Patienten, darunter zwei Mädchen und zehn Jungen. Tabelle 6 zeigt die demographischen Daten, welche keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen:

Tabelle 6 Demographische Daten

	Studiengruppe n=8	Kontrollgruppe n=12
Alter [Tage]	10 (8/14)	11 (10/13)
Gewicht [g]	3505 (3362/3657)	3400 (3225/3792)
Größe [cm]	53 (52/54)	52 (52/53)
Körperoberfläche [m ²]	0,21(0,21/0,22)	0,21(0,21/0,23)

Neben der Transposition der großen Arterien fand sich bei einem Patienten in der Studiengruppe und bei fünf Patienten in der Kontrollgruppe ein Ventrikelseptumdefekt. Ein Atriumseptumdefekt bestand bei keinem der Patienten in der Studiengruppe, jedoch bei vier Patienten in der Kontrollgruppe. Weiterhin bedurfte es präoperativ bei sechs Patienten in der Studiengruppe und neun Patienten in der Kontrollgruppe einer Ballonatrioseptomie nach Rashkind. In beiden Gruppen mussten jeweils drei Patienten präoperativ auf der Intensivstation beatmet werden. Tabelle 7 zeigt die Vormedikation der Patienten:

Tabelle 7 Vormedikation

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Furosemid	8	10
Spironolacton	1	5
Katecholamine	0	0
PGE-1	8	9
Digoxin	0	0

PGE-1=Prostaglandin E-1

3.2 Herzchirurgischer Eingriff

Der operative Verlauf war bei allen Patienten unkompliziert. Vor Operationsbeginn wurde die Körpertemperatur der Patienten abgekühlt. Dabei lag die Temperatur in der Studiengruppe im Median bei 23,9 (21,8/25,3) Grad Celsius rektal und 24 (22/24,9) Grad Celsius ösophageal. In der Kontrollgruppe betrug die Körpertemperatur im Median bei 24,8 (23,4/26,1) Grad Celsius rektal und 24,2 (23/25,5) Grad ösophageal. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Herzstillstand wurde bei allen Patienten mit 150ml Kardioplegielösung erreicht. Die Dauer der operativen und anästhesiologischen Maßnahmen zeigt Tabelle 8:

Tabelle 8 OP Daten

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Operationsdauer	230 (219/239)	238 (221/249)
EKZ-Dauer	124 (121/130)	138 (124/146)
AAZ	63* (53/66)	76 (69/81)

Operationsdauer [min];EKZ = Extrakorporale Zirkulation [min]; AAZ = Aortenabklemmzeit [min]; * = p < 0,05

Operations- und EKZ-Dauer waren in beiden Gruppen ähnlich. Einzig die Aortenabklemmzeit war in der Studiengruppe signifikant kürzer.

3.3 Narkose und extrakorporale Zirkulation

3.3.1 Volumenbedarf vor und nach der Herz-Lungen-Maschine

In der Studiengruppe benötigten die Patienten, in der Zeit in der ihr Kreislauf nicht durch die HLM übernommen wurde im Median 52,5ml (30ml/62,5ml) kolloidale Lösung. In der Kontrollgruppe wurden im Median 60ml

(36,25ml/100ml) benötigt. In der Studiengruppe benötigten die Patienten in dieser Zeit im Median 125ml (75ml/225ml) Fresh-Frozen-Plasma. In der Kontrollgruppe benötigten die Patienten im Median 150ml (100ml/212ml) FFP. Humanalbumin wurde in beiden Gruppen von keinem der Patienten benötigt. Die Unterschiede bezüglich kolloidaler Flüssigkeitssubstitution und FFP-Gabe waren statistisch nicht signifikant.

3.3.2 Füllung der Herz-Lungen-Maschine

Der Narkoseverlauf gestaltete sich bei allen Patienten beider Gruppen komplikationslos. Den Verbrauch an Narkotika zeigt Tabelle 9. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant:

Tabelle 9 Verbrauch an Narkotika

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Dormicum	2 (1,2/3,8)	1,75 (1/3,4)
Sufentanyl	42 (35/50)	30 (24/40)
Pancuronium	2 (1,4/2,5)	2 (1,8/2,3)

Dormicum [mg] Sufentanil [µg] Pancuronium [mg]

Die Prime wurde in Abhängigkeit der Körperoberfläche der Patienten berechnet und durch Zugaben erweitert. In der Studiengruppe wurde die HLM inklusive Zugaben im Median mit 275ml (145ml/335ml) Erythrozytenkonzentrat, 183ml (100ml/280ml) FFP und 320ml (275ml/623ml) NaCl befüllt, in der Kontrollgruppe respektive mit 250ml (150ml/285ml) Erythrozytenkonzentrat, 190ml (100ml/215ml) FFP und 410ml (300ml/525ml) NaCl.

Bei allen Patienten wurde nach der Entwöhnungsphase von der Herz-Lungen-Maschine eine modifizierte Ultrafiltration durchgeführt. Dabei wurden in der Studiengruppe im Median 150ml (130ml/200ml) hämofiltriert, in der Kontrollgruppe ebenso 150ml (130ml/208ml).

Weiterhin wurden alle Patienten mit Aprotinin (Trasylo®l®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) behandelt. Dabei erhielten die Patienten in der Studiengruppe im Median 622.500 IE (582.500 IE/707.500 IE) Aprotinin, die Kontrollgruppe erhielt 610.000 IE (600.000 IE/638.750 IE). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

3.4 Postoperativer Verlauf

Die Patienten hatten in beiden Gruppen einen unauffälligen postoperativen Verlauf. Es gab keine Todesfälle.

Tabelle 10 Beatmungsdauer und Intensivtage

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Beatmungstage	5 (5/6)	5,5 (5/6)
Intensivtage	8 (7,75/9,25)	8 (7/9)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Beatmungsdauer und Intensivzeit zwischen den beiden Gruppen.

3.4.1 Medikamentöse Therapie

Die von den Patienten im Gruppenvergleich perioperativ benötigten kreislaufwirksamen Medikamente zeigt Tabelle 11:

Tabelle 11 Verbrauch kreislaufwirksamer Medikamente in der Studien- und Kontrollgruppe

	präOP	4h	1. Tag	2. Tag	3. Tag	5. Tag	10.Tag
(1) Dopamin	0	4(3/5)	3(3/3)	3(3/3,3)	3(2,6/3)	0,8(0/3)	0
(0)Dopamin	0	3(3/5)	3(3/3)	3 (3/3,3)	3(3/3,5)	1,5(0/3)	0
(1)Dobutamin	0	5*(5/5)	4(3/5)	4(3/5)	3(3/3,5)	0	0
(0)Dobutamin	0	7(5/7,25)	5(3/6)	3 (2,4/5)	3(1,9/5)	0(0/2,5)	0
(1)ISDN	0	0(0/0,7)	0,9(0/2)	0,9(0/1,3)	0(0/1,2)	0	0
(0)Isosorbid-dinitrat	0	0(0,1)	0,9(0,4/1,1)	0,8(0/1,2)	0,7(0/1)	0,4(0/1,1)	0

Dopamin und Dobutamin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]; ISDN = Isosorbiddinitrat [mg/h]; (1) = Studiengruppe; (0) = Kontrollgruppe; *= $p < 0,05$

Vier Stunden postoperativ benötigten die Patienten der Studiengruppe signifikant weniger Dobutamin als die Patienten der Kontrollgruppe. Ansonsten war der Verbrauch an kreislaufwirksamen Medikamenten vergleichbar ohne signifikanten Unterschied.

Die von den Patienten im perioperativen Verlauf benötigte Transfusionsmenge zeigt Tabelle 12. Die Erythrozytenkonzentratgaben schließen die Eigenblutretrotransfusion aus der modifizierten Ultrafiltration mit ein. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

Tabelle 12 Transfusionsbedarf

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
EK	95 (50/174)	122(94/161)
HA	107 (12/127)	88(15/152)
FFP	85 (50/134)	93(52/106)
TK	0	0

Kumulativer Verbrauch an Blutprodukten aller Patienten einer Gruppe bis zum zehnten postoperativen Tag in [ml]
 EK=Erythrozytenkonzentrat; HA=Humanalbumin; FFP=Fresh-Frozen-Plasma; TK=Thrombozytenkonzentrat

3.4.2 Kreislaufparameter

Tabelle 13 Mittlerer arterieller Blutdruck

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
präOP	47,5 (44/50)	46 (42/56)
4h	54 (48/61)	55,5 (52/62)
1. Tag	53,5 (48/62)	51,5 (47/55)
2. Tag	50 (48/53)	48 (46/52)
3. Tag	47 (45/50)	52,5 (48/54)
5. Tag	54 (47/57)	55,5 (52/57)
10. Tag	65 (59/73)	55 (48/62)

mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im mittleren arteriellen Blutdruck beider Gruppen.

Tabelle 14 Herzfrequenz

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
präOP	147 (143/155)	150 (145/157)
4h	157 (150/166)	159 (146/165)
1. Tag	145 (139/160)	146 (130/151)
2. Tag	135 (125/140)	137 (127/146)
3. Tag	130 (114/135)	132 (115/140)
5. Tag	135 (130/150)	133 (127/141)
10. Tag	140 (132/140)	140 (130/142)

Herzfrequenz [Schläge/min]

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Herzfrequenz beider Gruppen.

Tabelle 15 Zentralvenöser Blutdruck

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
präOP	7 (6/7)	7 (6/8)
4h	6,5 (6/7,3)	8 (7/8,3)
1. Tag	7 (6,8/7)	8 (6,8/9,3)
2. Tag	7 (5,8/7,3)	8 (7/9)
3. Tag	7 (5,5/8)	6 (6/7)
5. Tag	3 (3/7)	5,5 (5/6)
10. Tag	keine Werte	keine Werte

zentralvenöser Blutdruck [mmH₂O]

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Werten des zentralvenösen Druckes beider Gruppen.

3.4.3 Flüssigkeitsbilanz

Tabelle 16 Bilanzierung

	präOP	4h	1. Tag	2. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag
(1)Diurese	5,35	6,75	5,4	6	5,65	3,7	5,25
(0)Diurese	3,95	8,6	3,5	5,5	6,55	5	3,8
(1)Einfuhr	263,5	220	454	287,5	326	420,5	235
(0)Einfuhr	266,5	312,5	516,5	291,5	297,5	416,5	445
(1)Ausfuhr	262,5	197,5*	539,5	412	470,5	436,5	320
(0)Ausfuhr	297,5	276,5	529	423,5	524	359	290
(1)Bilanz	0,31	2,355	-1,56	-2,2	-1,66	-0,1	-0,535
(0)Bilanz	0,125	0,6	-0,225	-1,4	-2,3	0,3	1,47

Die Werte sind jeweils für die Studiengruppe (1) sowie für die Kontrollgruppe (0) als Median angegeben.

Diurese [ml/kg KG/h]; Einfuhr [ml]; Ausfuhr [ml]; Bilanz [ml/kg/h]; * = $p < 0,05$

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Diurese beider Gruppen. Vier Stunden postoperativ fiel in beiden Gruppen eine positive Bilanz auf. Diese war in der Studiengruppe deutlich ausgeprägter. Statistisch signifikant war einzig die erniedrigte Ausfuhr in der Studiengruppe vier Stunden postoperativ.

3.4.4 Oxygenierungsindex

Der Oxygenierungsindex (OI) entspricht der Division des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO₂) durch die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) und ergibt eine Aussage über die Lungenfunktion beatmeter Patienten. Der Definition nach entspricht ein OI von kleiner 300mmHg einer „acute lung injury“. Fällt der OI unter 200mmHg, so spricht man von einem „acute respiratory distress syndrome“ [13]. Tabelle 17 zeigt den Oxygenierungsindex zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten im Gruppenvergleich:

Tabelle 17 Oxygenierungsindex

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
präOP	239 (162/327)	312 (277/333)
4h	100 (80/145)	106 (93/114)
1. Tag	143 (115/176)	131 (112/174)
2. Tag	227 (168/283)	208 (162/261)
3. Tag	312 (282/334)	287 (243/318)
5. Tag	346 (320/385)	428 (333/453)
10. Tag	452 (411/472)	421 (401/439)

Oxygenierungsindex=PaO₂/FiO₂ [mmHg]

Die Werte des OI unterschieden sich zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant. Definitionsgemäß erlitten postoperativ alle Patienten ein ARDS prononcierend vier Stunden postoperativ und erholten sich 48 bis 72 Stunden postoperativ.

3.4.5 Blutbild

Tabelle 18 Hämoglobin

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
nach Einl.	11,6 (10,3/13,4)	10,7 (9,2/12,8)
10'HLM	7,5 (7,3/8,3)	7,5 (6,8/8)
Ende HLM	8,7 (8/10,6)	8,5 (7,9/9,3)
1h n. HLM	10,8 (9,9/14,6)	11,8 (9,4/13,0)
4h post OP	15,3 (14,4/17,1)	15,0 (14,2/16,3)
1. Tag	16,1 (15,7/17,1)	16,3 (15,4/16,8)
2. Tag	13,7 (12,6/14,1)	14,2 (13,2/15,4)
3. Tag	12,8 (12,5/14,3)	13,6 (12,7/14,2)
5. Tag	13,5 (13,2/14,6)	14,9 (14,1/15,3)
10. Tag	14,3 (13,8/14,5)	14,4 (13,1/15,6)

Hämoglobin [g/dl]

Tabelle 19 Hämatokrit

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
nach Einl.	32 (29/37)	31 (26/36)
10'HLM	21 (21/23)	21 (20/23)
Ende HLM	25 (21/28)	24 (23/26)
1h n. HLM	32 (29/41)	33 (27/39)
4h post OP	44 (40/47)	43 (40/45)
1. Tag	44 (43/46)	44 (42/47)
2. Tag	38 (36/41)	42 (38/44)
3. Tag	38 (38/41)	39 (39/42)
5. Tag	41 (40/45)	44 (42/46)
10. Tag	41 (40/42)	42 (38/47)

Hämatokrit [%]

Der Abfall der Blutzellbestandteile nach Beginn der Herz-Lungen-Maschine lässt sich durch die Verdünnung mit der Primingflüssigkeit erklären. Es bestand im gesamten Verlauf kein statistisch signifikanter Unterschied der Hämoglobin- und Hämatokritwerte in beiden Gruppen.

Tabelle 20 Leukozyten

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
nach Einl.	10,3 (7,4/11,4)	7,9 (6,1/9,7)
10'HLM	2,1 (2,0/3,0)	2,8 (1,5/3,7)
Ende HLM	5 (2,9/8)	3,0 (2,3/4,5)
1h n. HLM	9,9 (7,9/13,0)	7,35 (6,0/8,3)
4h post OP	13,6* (12,2/14,1)	7,6 (6,4/10,0)
1. Tag	13,1* (11,0/14,8)	9,7 (7,9/10,3)
2. Tag	12,7* (11,3/15,6)	10,8 (9,6/11,7)
3. Tag	11,1* (10,0/13,2)	8,9 (8,1/9,9)
5. Tag	13,8* (12,0/15,1)	8,7 (6,8/10,9)
10. Tag	10,7 (9,8/11,8)	10,0 (8,2/10,8)

Leukozytenanzahl in [1000/ μ l]; * = $p < 0,05$

Zum Zeitpunkt „nach Einleitung“ waren die Leukozytenwerte der Studiengruppe im Median höher als die in der Kontrollgruppe, jedoch nicht statistisch signifikant. Nach Beginn der HLM fielen die Leukozyten in beiden Gruppen in

Bezug auf den Ausgangswert ab. Dieses Phänomen hielt bis eine Stunde nach Beendigung der HLM an. Statistisch signifikant fiel die durchgehende Erhöhung der Leukozyten in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe aus. Und zwar vier Stunden nach Beendigung der HLM bis zum fünften postoperativen Tag.

Tabelle 21 Thrombozyten

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
nach Einl.	380 (298/392)	368 (301/449)
10'HLM	96 (83/149)	136 (109/162)
Ende HLM	93 (79/119)	105 (98/117)
1h n. HLM	91 (75/92)	97 (85/116)
4h post OP	101 (76/122)	104 (85/115)
1. Tag	110 (90/165)	123 (92/165)
2. Tag	159 (120/178)	145 (115/160)
3. Tag	176 (122/190)	135 (95/153)
5. Tag	201(150/246)	136 (102/170)
10. Tag	362 (291/400)	352 (237/409)

Thrombozytenanzahl in [1000/ μ l]

Ohne statistisch signifikanten Unterschied in den Thrombozytenwerten beider Gruppen war ein Trend zu niedrigeren Werten in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bis zum Messzeitpunkt „4h post OP“ festzustellen. In den folgenden Messungen kehrte sich dieser Trend um. Wiederum ist der abrupte Abfall der Thrombozyten nach Beginn der HLM durch die Verdünnung der Prime zu erklären.

3.4.6 OP-Scores

Tabelle 22 OP- und Weaning HLM-Score

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
OP	5,5 (5/6)	6 (6/6)
Weaning HLM	2 (2/2,25)	2 (2/2)

3.4.7 Kreislaufscore

Tabelle 23 Kreislaufscore

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
4h	5,5 (4,75/6,25)	6 (5/6)
24h	4 (3/4,25)	3,5 (3/4,25)

Bezüglich der OP- und Kreislaufscores zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.4.8 Entzündungsmediatoren

3.4.8.1 Interleukin-6

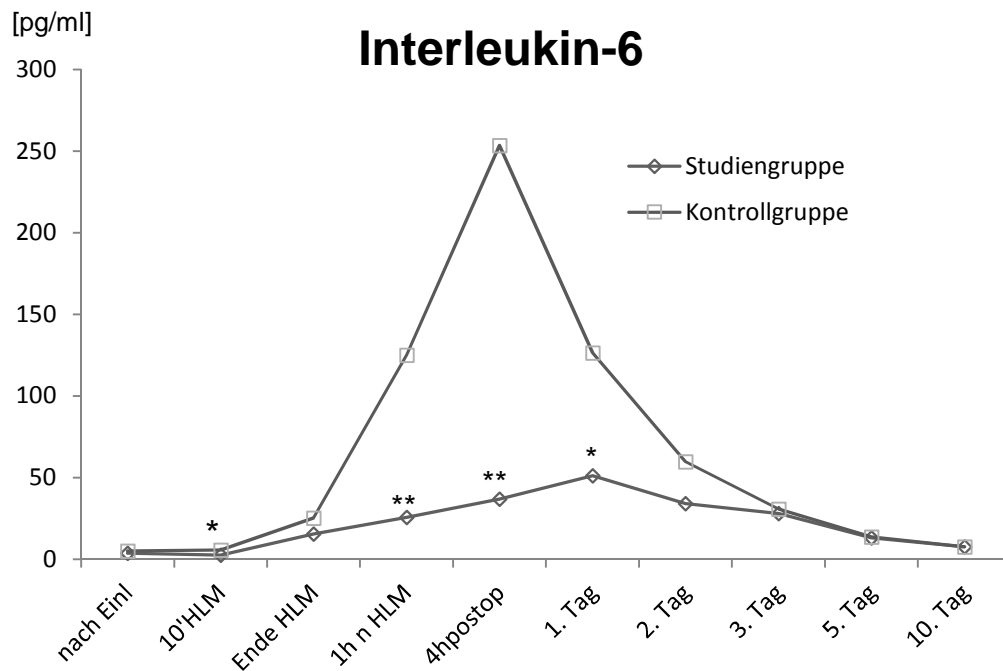


Abbildung 2 Verlauf Interleukin-6; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$; Diagrammpunkte repräsentieren den Median. Aufgrund der Übersichtlichkeit wurde hier auf die Quartile verzichtet, diese sind in Tabelle 24 ersichtlich.

Tabelle 24 Interleukin 6 Verlauf

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
nach Einl.	3,6 (1,9/9,2)	5 (4,2/8,1)
10min HLM	2,4 *(1,9/3,5)	5,6 (4,6/9,4)
Ende HLM	15,5 (8,0/22,9)	25,2 (13,5/61,1)
1h n. HLM	25,6 **(22,7/29,8)	125 (74,7/171)
4h post OP	36,8 **(26,4/50,0)	253,5 (140,1/387,5)
1. Tag	51,2 *(33,7/77,4)	126,5 (85,3/183,8)
2. Tag	34,1 (25,8/52,4)	59,7 (41/76,6)
3. Tag	27,9 (22,3/35,6)	30,7 (21,2/39,8)
5. Tag	13,0 (12,3/20,8)	13,7 (8,6/26,7)
10. Tag	7,6 (2,8/12,7)	7,55 (6,5/10,0)

IL-6 [pg/ml]; * = $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe; ** = $p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe stieg die Konzentration von Interleukin-6 ab der Narkoseeinleitung bis vier Stunden postoperativ von 5,0 pg/l (4,1pg/l / 8,0pg/l) auf das Maximum von 253 pg/l (141pg/l / 388pg/l) an. Am ersten postoperativen Tag war sie weiterhin erhöht bei 126 pg/l (85 pg/l / 184 pg/l), wobei sie sich bis zum dritten postoperativen Tag an die Werte der Studiengruppe annäherte und bis zum zehnten postoperativen Tag nahezu in den Normbereich abfiel.

Der Konzentrationsanstieg von Interleukin-6 in der Studiengruppe fiel deutlich geringer aus. Es stieg dabei kontinuierlich von 3,5 pg/l (1,9 pg/l / 9,2 pg/l) nach Narkoseeinleitung auf das Maximum von 51,2 pg/l (33,8 pg/l / 77,4 pg/l) am ersten postoperativen Tag und fiel dann kontinuierlich bis zum zehnten postoperativen Tag nahezu in den Normbereich ab. Die Unterschiede der Werte zwischen Studien- und Kontrollgruppe sind zu den Zeitpunkten „10 HLM“, „1h n. HLM“, „4h post OP“ sowie „1.Tag“ statistisch signifikant.

3.4.8.2 Interleukin 10

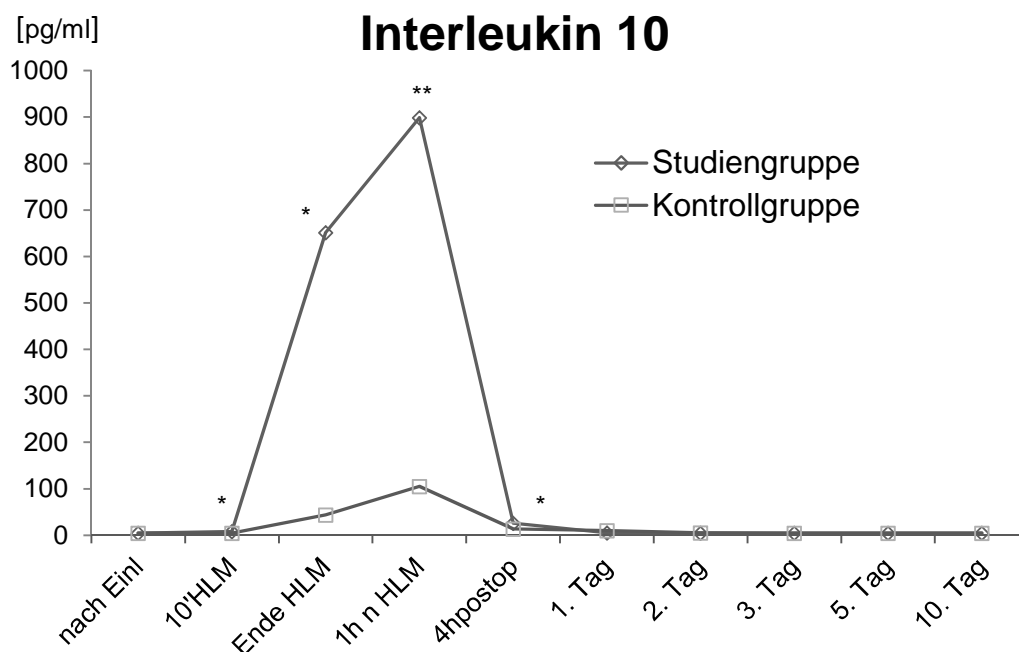


Abbildung 3 Verlauf Interleukin 10; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$; Diagrammpunkte repräsentieren den Median. Aufgrund der Übersichtlichkeit wurde hier auf die Quartile verzichtet, diese sind in Tabelle 25 ersichtlich

Tabelle 25 Interleukin 10 Verlauf

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
nach Einl.	4,9 (4,9/12,9)	4,9 (4,9/4,9)
10min HLM	7,85* (4,9/10,5)	4,9 (4,9/4,9)
Ende HLM	651,5* (651,5/287,4)	44,2 (24,2/67,4)
1h n. HLM	899 ** (705,8/1847)	105,1 (43,8/216,5)
4h post OP	25,95 (17,4/43,4)	13,8 (7,9/16,6)
1. Tag	9,3 (8/9,8)	10 (6,4/12,3)
2. Tag	4,9 (4,9/5,8)	5 (4,9/7,8)
3. Tag	4,9 (4,9/4,9)	4,9 (4,9/5,1)
5. Tag	4,9 (4,9/4,9)	4,9 (4,9/4,9)
10. Tag	4,9 (4,9/4,9)	4,9 (4,9/4,9)

IL-10 [pg/ml] * = $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe; ** = $p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrollgruppe

In der Studiengruppe stieg Interleukin 10 von der Baseline 4,9pg/l (4,9 pg/l / 13pg/l) bis zum Ende der extrakorporalen Zirkulation rasch auf 651 pg/l (287 pg/l / 1261 pg/l) bzw. bis eine Stunde nach Beendigung der HLM auf den

Maximalwert von 899 pg/l (706 pg/l / 1846 pg/l) an. Bis vier Stunden postoperativ fiel der Wert ebenso rasch wieder auf ein normalniedriges Niveau von 26,0 pg/l (17,4 pg/l / 43,4 pg/l). Dabei war vom Zeitpunkt „10` HLM“ bis zum ersten postoperativen Tag ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen.

In der Kontrollgruppe ließ sich um einen Tag versetzt gegenüber der Studiengruppe ebenso ein Anstieg von Interleukin 10 über das normale Niveau feststellen. Im Gegensatz zur Studiengruppe jedoch postoperativ von der Baseline von 4,9 pg/l (4,9 pg/l / 4,9 pg/l) nur auf ein maximales Niveau von 105,1 (43,8 pg/l / 216,5 pg/l) pg/l. Bis zum zweiten postoperativen Tag fiel der Wert ebenso wieder auf Normalniveau.

3.4.8.3 Kardiales Troponin T

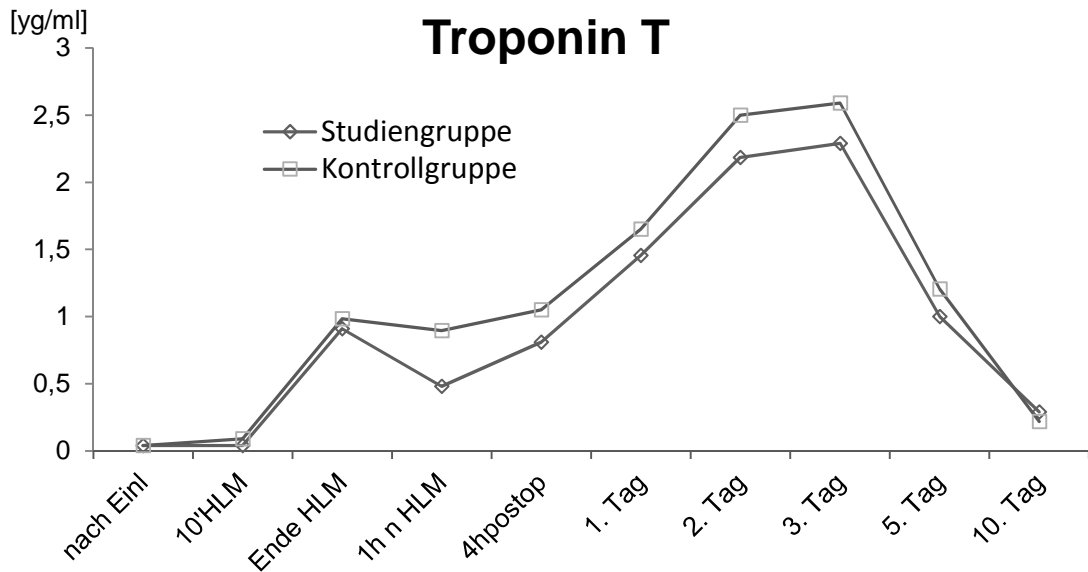


Abbildung 4: Verlauf kardiales Troponin T

Die cTNT-Werte folgten in beiden Gruppen derselben Kinematik und stiegen vom Beginn bis zum Ende der HLM an, fielen bis eine Stunde nach HLM etwas ab, um dann kontinuierlich bis zum zweiten postoperativen Tag auf den Maximalwert anzusteigen. Es folgte eine Plateauphase bis zum dritten postoperativen Tag mit anschließendem Abfall auf Normalniveau bis zum zehnten postoperativen Tag. In der Studiengruppe zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe durchgehend niedrigere Werte. Trotz der durchwegs niedrigeren Werte bestand zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie an Neugeborenen nach Korrektur einer Transposition der großen Arterien bestätigt das Auftreten eines „systemic inflammatory response syndromes“ nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine [138, 149]. Es wurde gezeigt, dass sich Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine intra- und postoperativ in einer Erhöhung der IL-6 Spiegel widerspiegeln und dass diese laborchemische Inflammation durch die präoperative Gabe von Dexamethason (1mg/kg/KG) unterdrückt werden konnte. Die Bildung von Interleukin 6 konnte durch die präoperative Gabe von Dexamethason in der Studiengruppe signifikant reduziert werden. Analog dazu kam es in der Studiengruppe zu einer signifikanten Erhöhung von Interleukin 10. Klinisch unterschieden sich die Patienten der untersuchten Gruppen im Outcome nur in wenigen Punkten. Die Patienten in der Studiengruppe wiesen vier Stunden postoperativ einen niedrigeren Bedarf an Inotropika auf und hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere cTNT-Werte, wenn auch statistisch nicht signifikant. Bezüglich Lungen- und Nierenfunktion konnten wir keine Vorteile durch die Dexamethasongabe beobachten. Lediglich die Ausfuhr war in der Studiengruppe vier Stunden postoperativ signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Bezüglich der Dauer der Beatmung, des Intensivaufenthaltes und der Letalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie keinen eindeutigen klinischen Benefit von Dexamethason auf das Outcome der Patienten belegen.

4.2 Patientenkollektiv

Es wurden zwei homogene Gruppen mit einheitlichen Grunderkrankungen und Operationsverfahren untersucht. Der klinische Verlauf war in beiden Gruppen komplikationslos. Todesfälle wurden nicht beobachtet.

Das Randomisierungsschema war von vornherein auf die Untersuchung einer größeren Patientenzahl ausgelegt. Da außerdem zwei Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllten, kam es zu ungleichen Fallzahlen (8 vs. 12) in den Versuchsgruppen. Aufgrund der insgesamt relativ kleinen Fallzahl können aus den Studienergebnissen klinische Empfehlungen nur eingeschränkt abgeleitet werden. Betrachtet man die aktuelle Literatur, so findet man jedoch aktuelle gleichartige Studien mit ähnlich kleinen Fallzahlen [99, 104, 138, 144].

4.3 Klinische Parameter

4.3.1 Kreislaufwirksame Medikamente und kardiales Troponin T

Die Dosierung der kreislaufwirksamen Medikamente war in unserer Studie nur zum Zeitpunkt vier Stunden postoperativ signifikant unterschiedlich. Hier benötigte die Studiengruppe signifikant weniger inotropische Unterstützung durch Dobutamin (5 vs. 7 µg/kg/h). Dies könnte ein positiver Effekt der Dexamethasongabe gewesen sein. Die myokardiale Dysfunktion nach Einsatz der HLM kann durch mehrere Mechanismen erklärt werden. Die Ischämiezeit des Herzens sowie der Reperfusionsvorgang führen zu einer direkten Schädigung des Herzmuskels, welche sich in einer Erhöhung des kardialen Troponin T im Blut äußert. In unserem Fall zeigten sich, statistisch nicht signifikant, durchwegs niedrigere Troponin T-Werte in der Studiengruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe. In Zusammenschau mit dem niedrigeren Bedarf an Dobutamin könnte man also auf einen myokardprotektiven Effekt von Dexamethason schließen. Jedoch zeigte sich in der Studiengruppe auch eine signifikant kürzere Aortenabklemmzeit. Daraus folgert sich eine verkürzte Ischämiezeit des Herzens in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies vermag den reduzierten Verbrauch an Dobutamin und die niedrigeren cTNT-Werte in der Studiengruppe ebenso plausibel zu erklären. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre die Abschwächung der

inflammationsbedingten Kreislaufdepression durch Dexamethason. Die generalisierte Entzündungsreaktion nach Einsatz der HLM führt zu einer Vasodilatation der Gefäße mit „capillary leak“ und reduziertem peripherem Widerstand. Hierdurch kommt es zu einem verminderten venösen Rückfluss zum Herzen und damit zu einer verminderten Vorlast. Gesetzt dem Frank-Starling-Mechanismus kommt es hierdurch zu einem verminderten Schlagvolumen des Herzens mit Hypotension und Minderversorgung der Organe. Dobutamin wirkt durch seinen β_1 -mimetischen Effekt am Herzen positiv inotrop und bewirkt dadurch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens. Somit führt es zu einer verbesserten peripheren Durchblutung. Dies könnte die erhöhte Herzfrequenz in beiden Gruppen vier Stunden postoperativ erklären. Somit könnte Dexamethason durch Abschwächung der Entzündungsreaktion und peripheren Vasodilatation den niedrigeren Dobutaminverbrauch in der Studiengruppe bewirkt haben.

Es bestehen weiterhin Hinweise, dass IL-6 eine direkte Schädigung am Herzen verursacht. Hennein et al. demonstrierten eine positive Korrelation von zirkulierendem IL-6 und IL-8 zu linksventrikulären Wandbewegungsstörungen und myokardialer Ischämie [62]. Durch die Unterdrückung der IL-6 Produktion könnte Dexamethason einen myokardprotektiven Einfluss, mit niedrigerem Katecholaminbedarf in der Studiengruppe vier Stunden postoperativ, gehabt haben.

4.3.2 Flüssigkeitsbilanz

Vier Stunden postoperativ fiel in beiden Gruppen eine positive Bilanz auf. Dies lässt sich durch das zusätzliche Volumen der Prime erklären. Die positive Bilanz war in der Studiengruppe ausgeprägter im Sinne einer Retention. Statistisch signifikant war einzig die erniedrigte Ausfuhr in der Studiengruppe vier Stunden postoperativ. Eine Korrelation zu dem Kreatininwert fehlt, da dieser nicht Teil des Studienprotokolls war.

Eine perioperative renale Dysfunktion in der Herzchirurgie trägt zu einer erhöhten postoperativen Morbidität, Mortalität und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt bei [100]. Während Herzoperationen mit Hilfe der HLM erleiden Patienten mit präoperativ normaler Nierenfunktion eine transiente

Nierenfunktionsstörung multifaktorieller Genese [177]. Zum einen kommt es durch den extrakorporalen Kreislauf zur Blutdrucksenkung mit Hypoperfusion der Niere. Zum anderen tragen die durch die HLM verursachte Hämolyse sowie das SIRS zur Funktionsstörung bei [97]. Über die Wirkung von Glukokortikoiden auf die renale Dysfunktion ist wenig bekannt. Nonoyama et. al untersuchten die Wirkung von Dexamethason auf die Nierenfunktion bei herzchirurgischen Operationen und fanden eine erhöhte postoperative Diurese ohne Einfluss auf den Kreatininwert. Sie folgerten daraus einen nephroprotektiven Effekt [113]. Dies widerspricht sich mit der statistisch nicht signifikanten erniedrigten Diurese in der Dexamethasongruppe in unserer Studie vier Stunden postoperativ.

Loef et al. fanden in einer prospektiven, randomisierten Studie keinen protektiven Effekt von Dexamethason (1mg/kg) auf die perioperative Nierenfunktionsstörung. Sie fanden eine erniedrigte Kreatininclearance in der Dexamethasongruppe im Gegensatz zur Placebogruppe und betonen die Nebenwirkungen wie eine insulinbedürftige Hyperglykämie mit Glucosurie [97]. In unserer Studie kam es durch die Gabe von Dexamethason in der Studiengruppe zu einer Retention direkt postoperativ mit positiver Bilanzierung und statistisch signifikant reduzierter Ausfuhr vier Stunden postoperativ. Jedoch war die Einfuhr zu diesem Zeitpunkt in der Studiengruppe im Median um 92,5ml geringer als in der Kontrollgruppe. Die Ursache hierfür lässt sich anhand der gemessenen Daten nicht erklären. Es erscheint jedoch wahrscheinlich, dass die Kinder aufgrund des klinischen Bildes negativ bilanziert werden sollten. Letztendlich ist ein nephroprotektiver Effekt von Glukokortikoiden nicht bewiesen. Dem gegenüber steht die durch Glukokortikoide bewirkte Flüssigkeitsretention durch mineralkortikoide Wirkungen, welche jedoch für Dexamethason nicht, oder nur sehr gering beschrieben sind.

Ein weiterer Einflussfaktor in der Nierenfunktion bestand in der Vormedikation der Patienten. So erhielten präoperativ in der Studiengruppe alle Patienten, in der Kontrollgruppe 10 von 12 Patienten Furosemid. Spironolacton erhielt in der Studiengruppe ein Patient, in der Kontrollgruppe jedoch fünf Patienten. Spironolacton ist ein Aldosteronrezeptorantagonist mit einer diuretischen Wirkung durch vermehrte Ausscheidung von Natrium und Wasser. Gleichzeitig

führt er zu einer Retention von Kalium. Er wird in der Therapie der Herzinsuffizienz zur Vorlastsenkung eingesetzt. Es ist vorstellbar, dass der erhöhte Einsatz von Spironolacton in der Kontrollgruppe die Diurese erhöhte und somit einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

4.3.3 Lungenfunktion

Es konnten keine positiven Auswirkungen der Steroidgabe auf die postoperative Lungenfunktion oder die Beatmungsdauer festgestellt werden. Bezüglich des OI war in beiden Gruppen postoperativ definitionsgemäß ein ARDS festzustellen. Im Rahmen der SIRS-Reaktion entsteht im Körper in engem Zusammenhang mit IL-6 auch Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) als Akute-Phase-Protein. Für TNF- α ist eine lungenschädigende Wirkung bekannt. Patienten, die im Rahmen einer Neoplasie mit rekombinantem TNF- α behandelt wurden, entwickelten darauf eine respiratorische Insuffizienz. Diese Lungenschädigung wird TNF- α -abhängig durch zytotoxischen Schaden am Alveolarkapillarendothel mit erhöhter Permeabilität hervorgerufen und führt mit hoher Inzidenz zu einem ARDS [150]. TNF- α vermag Leukozyten zur Produktion und Ausschüttung von gewebsschädigenden Substanzen anzuregen sowie deren Adhäsionsfähigkeit zum Endothel zu verstärken. Es ist bekannt, dass der Effekt der Leukozytenaktivierung mit konsekutiver Ausschüttung von Elastase vor allem zu Schäden in der Lunge führt [86, 162]. Glukokortikoide vermögen die TNF- α -Bildung zu unterdrücken, die Leukozytenaktivierung zu inhibieren und die Lungenschädigung abzuschwächen [66, 150]. Somit müsste in unserer Studie eine Verbesserung der Lungenfunktion in der Studiengruppe zu erwarten gewesen sein. Betrachtet man jedoch in unserem Fall die TGA als Grunderkrankung der Studienpopulation, so besteht ein zyanotischer Herzfehler mit zentraler Hypoxie und Azidose, welcher per se schon eine inflammatorische Reaktion des Körpers auszulösen vermag [121]. Somit ist es wahrscheinlich, dass es schon präoperativ zu einer Leukozyten- und Komplementaktivierung mit Schädigung der Lunge gekommen ist. Dies würde sich dann wie in unserem Fall in den OI-Werten widerspiegeln, die schon präoperativ in beiden Gruppen auf eine „acute lung injury“ deuten. Die OI-Werte fallen in der Studiengruppe, wenn auch nicht statistisch signifikant, präoperativ niedriger aus als in der

Kontrollgruppe. Dies ist als ein Grund für den ausbleibenden pulmonalen Benefit denkbar. Andererseits zeigen Beispiele aus der Literatur ähnliche Studien mit gleichbleibender oder sogar verschlechterter Lungenfunktion durch die Glukokortikoidgabe [26, 27, 42].

4.4 Laborchemische Parameter

4.4.1 Interleukine

Es gilt als bewiesen, dass die therapeutische Gabe von Steroiden vor, während und nach der Operation zu einer nachweislichen Reduktion inflammatorischer Mediatoren führt [18, 38, 168]. In unserer Studie wurde der Verlauf der Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen nach Einsatz der HLM untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass IL-6 und IL-10 während herzchirurgischen Operationen mit Hilfe der HLM per se freigesetzt werden und diese Freisetzung durch die Gabe von Dexamethason beeinflusst werden kann.

4.4.1.1 Interleukin 6

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass durch die Gabe von Dexamethason die Ausschüttung von IL-6 reduziert werden kann. Nichts desto trotz kommt es dennoch zu erhöhten Spiegeln im Blut der Patienten in beiden Gruppen. Dennoch war die IL-6-Konzentration in der Studiengruppe im Gegensatz zur Placebogruppe vier Stunden postoperativ ca. 7-fach geringer. Auch war die Anstiegsgeschwindigkeit des IL-6 in der Studiengruppe wesentlich langsamer. So war der Maximalwert hier erst am ersten postoperativen Tag zu finden. Zu diesem Zeitpunkt war die IL-6-Konzentration in der Kontrollgruppe schon wieder um ca. die Hälfte ihrer Maximalkonzentration abgesunken. Die Maximalkonzentration des IL-6 trat in der Studiengruppe einen Tag postoperativ auf. Es kam dabei zu einer 14-fachen Erhöhung in Bezug auf die Baseline. Der Wert fiel im Verlauf stetig bis zum zehnten postoperativen Tag auf Normalniveau ab.

In der Kontrollgruppe kam es früher, nämlich bereits vier Stunden postoperativ zu einer maximalen Erhöhung des IL-6 Spiegels. Im Vergleich zur Baseline war kam es zu einer 51-fachen Erhöhung. Auch hier fiel der Wert bis zum zehnten

postoperativen Tag stetig ab. Dies deckt sich mit anderen Ergebnissen in der Literatur [68, 156]. Steinberg et al. fanden eine Maximalkonzentration von IL-6 drei Stunden nach HLM, wobei die Werte in den folgenden 24 Stunden postoperativ wieder auf Normalniveau absanken [146]. Andere Studien beobachteten zwei bis vier Stunden nach Hautschnitt einen Maximalwert und den Abfall auf Normalniveau zum dritten bis fünften postoperativen Tag [120, 161]. In unserer Studie war die Maximalkonzentration von IL-6 im Gegensatz zu IL-10 erst verspätet im Blut nachweisbar. Dieses Phänomen kann unter anderem durch die Ergebnisse einer Studie von Wan et al. erklärt werden. Sie fanden heraus, dass die Sekretion proinflammatorischer Zytokine zu einem großen Anteil im Herzen im Rahmen des Ischämie-Reperfusionsvorganges erfolgt [172]. Dieses Ergebnis wird durch eine weitere Studie bestärkt, in der eine positive Korrelation zwischen kardialer Ischämie und Dysfunktion in Bezug auf die Menge sezernierter proinflammatorischer Zytokine belegt wurde [62].

4.4.1.2 Interleukin 10

Bei Neugeborenen, die mit Hilfe der HLM operiert werden kommt es zu einer erhöhten Synthese von IL-10 [134]. Eine nachweisbare Erhöhung des IL-10-Spiegels durch Glukokortikoidgabe konnte in der Literatur gezeigt werden [151, 171, 173]. Weiterhin wird ein protektiver Effekt der durch Glukokortikoide stimulierten IL-10 Sekretion auf das Outcome bei Neugeborenen vermutet [134]. Das Phänomen der glukokortikoidassoziierten IL-10 Synthese konnten wir auch in unserer Studie zeigen.

IL-10 wurde in beiden Gruppen vermehrt produziert. Im Gegensatz zu IL-6 zeigt es sein Maximum bereits eine Stunde nach Beginn der HLM. In der Studiengruppe kam es hierbei zu einer statistisch signifikanten Erhöhung um das hundertachtzigfache im Bezug auf die Baseline und um das 8,5-fache in Bezug auf die Kontrollgruppe. Innerhalb unserer Kontrollgruppe kam es zu einem einundzwanzigfachen Anstieg von IL-10 in Bezug auf die Baseline. Tabardel et. al konnten mit einer zehnfachen Erhöhung von IL-10 durch eine Steroidgabe ein ähnliches Ergebnis erzielen [151]. Bemerkenswert ist der frühe Anstieg von IL-10 in der Studiengruppe. Dieser zeigt sich bereits zehn Minuten

nach Beginn der HLM und erreicht das 78-fache des Ausgangswertes bis zum Ende der HLM. Im Gegensatz dazu erscheint IL-6 erst nach Ende der HLM im Blut und erreicht sein Maximum vier Stunden postoperativ. Die von uns beobachtete Kinetik von IL-10 lässt darauf schließen, dass es direkt nach Beginn der HLM durch einen unklaren Stimulus noch vor der Synthese proinflammatorischer Zytokine produziert wird. Bemerkenswert ist, dass IL-10 in beiden Gruppen transient erhöht war, jedoch in der Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dies zeigt, dass eine natürlich stattfindende IL-10 Ausschüttung durch die HLM ausgelöst wird, und Dexamethason in der Lage ist, diese zu potenzieren. Und zwar in Abwesenheit proinflammatorischer Zytokine. Es ist also zu vermuten, dass die Produktion von IL-10 nicht allein von der Synthese proinflammatorischer Zytokine abhängig ist. Es zeigt, dass eine antiinflammatorische Aktion noch vor der eigentlichen Produktion des inflammatorischen IL-6 stattfindet.

Der genaue Stimulus und Mechanismus der erhöhten Ausschüttung von IL-10 ist bisher nicht geklärt. IL-10 wird hauptsächlich von Zellen des Monozyten-Makrophagensystems sezerniert. Jedoch auch andere Zellen wie T- und B-Lymphozyten sind in der Lage IL-10 zu produzieren [125]. TNF- α kann die IL-10 Produktion durch Monozyten in vitro anregen [176]. Es ist bekannt, dass die TNF- α Produktion durch Steroide gehemmt werden kann. Dieser Effekt konnte bereits mehrfach in Studien nachgewiesen werden [101, 150]. In unserer Studie wurde die Konzentration von TNF- α nicht gemessen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass TNF- α durch die Dexamethasongabe unterdrückt worden ist und somit nicht als Stimulus der IL-10 Produktion in Betracht kommt.

Der in direktem zeitlichen Zusammenhang stehende Anstieg von IL-10 während der HLM erhärtet diese als primären Stimulus. Unklar erschien bis vor kurzem auch der Syntheseort von IL-10. Wan et al konnten in einer Studie zeigen, dass bei Patienten die mit Hilfe der HLM operiert wurden und Glukokortikoide erhielten, der Hauptsyntheseort für IL-10 in der Leber zu finden ist [173]. Die durch die Minderperfusion während der HLM verursachte hepatogene Funktionsstörung wird hier als Stimulus für die IL-10 Produktion gesehen. In diesem Zusammenhang konnte auch eine positive Korrelation zwischen der

Länge der EKZ mit dem Ausmaß der IL-10-Produktion gefunden werden [174]. Bei Lebertransplantationen konnte dieses Ergebnis jedoch nicht reproduziert werden. Hierbei konnte kein Zusammenhang von Ischämie- und Reperusionszeiten auf das Ausmaß der IL-10 Synthese gefunden werden [89]. Glukokortikoide scheinen die IL-10 Produktion primär in der Leber zu beeinflussen. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang auch, dass der Gewebespiegel von Methylprednisolon zwei Stunden nach Gabe in der Leber drei Mal höher ist als im Myokard [91].

4.4.2 Leukozyten

Die schädigenden Effekte des SIRS werden zu einem großen Anteil durch Aktivierung, Adhäsion und Migration von Leukozyten ins Gewebe hervorgerufen. Dort setzen sie aggressive Mediatoren wie z.B. Elastase frei, die zur Endothel- und Organschädigung führen. Ein gängiges Modell beschreibt die Fremdoberfläche der HLM als einen der Hauptauslöser der Leukozytenaktivierung [17].

In unserer Studie zeigten sich zwei Auffälligkeiten in Bezug auf die Leukozyten. Zunächst konnte man in beiden Gruppen einen rapiden Abfall nach Beginn der HLM beobachten. Der Leukozytenabfall während der HLM lässt sich einerseits durch den Verdünnungseffekt der Prime, andererseits durch die Komplement- und Leukozytenaktivierung erklären [44, 58]. Diese Leukozytenaktivierung kann durch unterschiedliche Mediatoren wie C3a, C5a, Plättchen aktivierenden Faktor, Leukotrien B₄, sowie die Fremdoberfläche der HLM ausgelöst werden. Sie führt zur Expression von unterschiedlichen Adhäsionsmolekülen (u.a. CD11b/CD18) auf der Zellwand, durch welche sich die weißen Blutkörperchen an das Endothel anhaften, mit ihm interagieren und in das Gewebe migrieren können [175]. Dadurch sind sie laborchemisch nicht mehr im Blut nachweisbar. In mehreren Studien konnten erhöhte Level dieser Adhäsionsmoleküle nach Einsatz der HLM gemessen werden. Man vermutet eine Korrelation von erhöhten Plasmaspiegeln auf das Ausmaß der Inflammation sowie z.B. den leukozyteninduzierten Lungenschaden. Eine Beeinflussung der Expression dieser Moleküle durch Steroide konnte demonstriert werden. Gormley et al. fanden in vitro an der HLM eine

verminderte Expression der Leukozytenadhäsionsmoleküle CD11b und CD18 durch die Gabe von Methylprednisolon (30mg/kg). Dieses Ergebnis war statistisch jedoch nicht signifikant [52]. Hill et al. konnten durch die Gabe von einem Gramm Methylprednisolon eine statistisch signifikante Reduktion der Expression von CD11b bei zirkulierenden neutrophilen Granulozyten feststellen. Sie führten diesen Effekt auf eine verminderte Zytokinausschüttung und die dadurch vermittelte Aktivierung der weißen Blutkörperchen zurück [64]. Dieser Effekt konnte von Volk et al. durch die Gabe von Methylprednisolon (15mg/kg) bestätigt werden. Sie fanden eine signifikante Reduktion des Adhäsionsmoleküls HLA DR [170]. Weiterhin konnte durch experimentelle Hemmung der Adhäsionsmoleküle im Tierversuch eine verbesserte postoperative Lungenfunktion festgestellt werden [32, 33, 50, 54].

Der primäre Leukozytenabfall in beiden Gruppen unserer Studie lässt vermuten, dass die Dexamethasongabe die Aktivierung nicht verhindern konnte. Betrachtet man in unserer Studie jedoch die statistisch signifikant erhöhten Leukozytenwerte in der Studiengruppe vier Stunden postoperativ bis zum fünften Tag, so könnte man daraus folgern, dass Dexamethason die Aggregation und Adhäsion der Leukozyten verhindert haben könnte. Ein Effekt der evtl. durch die eine Stunde vor Narkoseeinleitung erfolgte Dexamethasongabe noch nicht während der HLM, jedoch später, zu tragen kam. In der Literatur wurde als Zeitpunkt der Glukokortikoidgabe bisher die Anästhesieeinleitung als ausreichend zur Verhinderung der Leukozytenaktivierung angesehen. Eine Studie von Gu et al. deutet aber auf eine schon früher stattfindende Leukozytenaktivierung hin. Es konnte gezeigt werden, dass vor der eigentlichen Aktivierung ein sogenanntes „Priming“ der Leukozyten stattfindet. Dieses Priming wird durch ein aktivierendes Ereignis oder durch ein bestimmtes Agens hervorgerufen. Es ist definiert durch eine erhöhte Zellaktivität in Erwartung eines dann folgenden sekundären Stimulus, der dann letztendlich die Aktivierung der Leukozyten hervorruft. Also ein Zustand der „Voraktivierung“. Diese Voraktivierung kann z.B. durch das chirurgische Trauma, Anästhetika oder Katheteranlagen hervorgerufen werden. Auch Heparin wurde als sog. „Primer“ identifiziert [53]. Hieraus leitet sich die

möglichst frühzeitige Gabe von Glukokortikoiden zur Abschwächung der Entzündungsreaktion ab [96, 171]. Als Zeitraum werden in der Literatur mehrere Stunden bis spätestens 30 Minuten vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses empfohlen. Betrachtet man unsere Studie, so fand die Dexamethasongabe eine Stunde vor Anästhesieeinleitung, und damit ca. drei Stunden vor Beginn der HLM statt. In jedem Fall jedoch in ausreichendem Abstand zu möglichen Primingereignissen.

Die Leukozytose in der Studiengruppe lässt sich auch noch durch einen glukokortikoidassoziierten Effekt erklären. Nakagawa et al. fanden bei Kaninchen durch die Gabe von Dexamethason (2mg/kg) eine vermehrte Freigabe von Leukozyten aus dem Knochenmark, eine steroidassoziierte Verlängerung Leukozytenhalbwertszeit, sowie eine Einschwemmung von „marginalisierten“ Leukozyten in den Blutkreislauf [111].

4.5 Glukokortikoide und Outcome in der Literatur

4.5.1 Verbesserung des Outcome

Die Studienergebnisse der medikamentösen Steroidtherapie zu Verbesserung des klinischen Outcome sind widersprüchlich. Es gibt mehrere Studien, die positive Effekte bezüglich der Organfunktionen feststellen konnten. Kawamura et al. konnten eine durch die zweimalige perioperative Gabe von 30mg/kg Methylprednisolon bei Erwachsenen eine Reduktion von IL-6 und IL-8 feststellen. Klinisch kam es zu einem Benefit im Sinne eines besseren postoperativen Herzindex in der Studiengruppe. Jedoch blieb der Verbrauch an kreislaufwirksamen Medikamenten in beiden Gruppen gleich [79]. Bronicki et al. untersuchten den Effekt einer einmaligen Gabe von Dexamethason 1mg/kg vor Beginn der EKZ bei ca. zwei Jahre alten Kindern in einer doppelblinden, randomisierten Studie. Sie fanden eine deutliche Reduktion der IL-6 Level sowie ein besseres klinisches Outcome in Dexamethasongruppe. So beobachteten sie sowohl einen deutlich geringeren alveolar-arteriellen Oxygenationsgradienten in den ersten 24 Stunden postoperativ, als auch eine kürzere Beatmungsdauer. Weiterhin benötigten die Patienten in den ersten 48 Stunden postoperativ weniger Volumensubstitution [18]. Dietzman et al konnten

in einer großen Studie an 427 Patienten placebokontrolliert zeigen, dass Patienten, die Methylprednisolon (30mg/kg) erhielten eine signifikant verminderte periphere Vasokonstriktion und verbesserte Flussraten an der HLM aufwiesen. Klinisch waren die Beatmungsdauer und Intensivzeit kürzer [30]. Ähnliche Ergebnisse fanden Niazi et al. Sie untersuchten bereits 1979 placebokontrolliert 90 Erwachsene, die entweder Methylprednisolon (30mg/kg) oder Dexamethason (6mg/kg) erhielten. Sie fanden in den mit Steroiden behandelten Gruppen im Gegensatz zu der Placebogruppe einen signifikant höheren Herzindex sowie eine signifikant verminderte periphere Vasodilatation [112]. Tassani et al. führten eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie an 52 Erwachsenen durch. Sie untersuchten die präoperative Gabe von 1g Methylprednisolon im Vergleich zu Placebo und fanden eine erhöhte Lungencompliance mit verbesserter Oxygenierung sowie einen erhöhten Herzindex [155]. Toledo-Pereyra et al. untersuchten doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert 95 Patienten, die Methylprednisolon (30mg/kg) sieben Mal perioperativ erhielten. Sie fanden keine klinischen Unterschiede bezogen auf die Laborwerte, Komplikationen oder Intensivdauer. Jedoch kam es in der Studiengruppe unerklärter Weise zu signifikant weniger Todesfällen [160].

4.5.2 Negative Auswirkungen der Steroidtherapie

Andere Studien konnten wiederum keine positiven Effekte beobachten. Teilweise wurde auch eine negative Beeinflussung der Organsysteme durch Glukokortikoide bei Einsatz der HLM festgestellt. Morariu et al. untersuchten bei Erwachsenen doppelblind und randomisiert den Effekt der Gabe von Dexamethason 1mg/kg präoperativ sowie 0.5 mg/kg nach acht Stunden auf die IL-6, IL-8 und IL10 Werte, sowie das klinische Outcome bezogen auf Darm-, Myokard-, Leber-, Nieren- und Lungenschäden [108]. Trotz laborchemischer Abschwächung der SIRS-Reaktion mit Reduktion der IL-6 und IL-8 Werte sowie Erhöhung des IL-10 Wertes, hatten die Patienten eine schlechtere pulmonale Funktion mit einer längeren Zeit bis zur Extubation. Als Nebenwirkung beobachteten sie außerdem postoperativ erhöhte Glukosewerte in der Studiengruppe.

Neuere Studien betonen häufig die Nebenwirkungen der Glukokortikoidgabe und deren Einfluss auf das Outcome der Patienten. Fillinger et al. beschrieben eine positive immunmodulatorische Wirkung von Methylprednisolon auf die Entzündungsparameter. Klinisch konnten sie jedoch kein Benefit auf das Outcome erkennen. Sie beobachteten jedoch eine perioperative signifikante Hyperglykämie bei den Patienten der Studiengruppe [42]. Dies wird durch die Ergebnisse einer Studie von Mayumi et al. unterstützt. Sie untersuchten Patienten, die Methylprednisolon (20mg/kg) zweimalig peripoperativ erhielten, und fanden signifikant höhere Blutglukose- und Laktatlevel. Die behandelten Patienten wiesen weniger febrile Episoden im Vergleich zu Placebogruppe auf. Herzindex, Blutgaswerte und Beatmungsdauer unterschieden sich indessen nicht. Der schädigende Effekt einer hyperglykämischen Stoffwechsellage bei Patienten auf Intensivstation ist Gegenstand einiger aktueller Studien [119, 165]. Vanhorebeek et al. demonstrierten, dass eine Hyperglykämie bei schwer kranken Patienten zu Organschäden durch vermehrte Produktion von Sauerstoffradikalen in Hepatozyten führt [167]. Erst kürzlich untersuchten sie das Outcome von 700 Patienten auf einer pädiatrischen Intensivstation bezüglich des Blutglukosespiegels. In einer Gruppe wurde der Blutzucker durch Insulininfusionen strikt im altersbezogenen Normbereich gehalten, während die andere Gruppe Insulin nur dann erhielt, wenn der Blutglukosespiegels über 11.9 mmol/L lag. Dabei zeigte sich in der Studiengruppe eine deutliche Verbesserung des Kurzzeitoutcomes [169].

Weitere Nebenwirkungen der Therapie mit Steroiden sind lange bekannt und können sich also durchaus negativ auf das Outcome der Patienten auswirken. So ist das Risiko von Gastritis, gastrointestinalen Blutungen, Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen erhöht. Dies sollte in der Therapieentscheidung auch in unserem Fall maßgeblich berücksichtigt werden. In jedem Fall erscheint es wichtig auf eine strikte postoperative Blutzuckereinstellung zu achten.

4.6 Einflussfaktoren auf Ergebnisse und Outcome

Insgesamt beweisen unsere Studienergebnisse eine laborchemische Abschwächung der Entzündungsreaktion nahezu ohne klinischen Benefit. Fasst man die Ergebnisse in der Literatur zusammen, so weisen sie zunehmend auf einen rein laborchemischen- nicht jedoch klinischen Therapieeffekt hin. Die Abschwächung der Entzündungsparameter durch Glukokortikoide ist ein konstant zu beobachtendes Phänomen, die Ergebnisse zum Outcome sind letzten Endes widersprüchlich.

Wie kann man sich erklären, dass Dexamethason in unserer Studie einen signifikanten Einfluss auf die laborchemische Entzündungsreaktion, jedoch keinen direkten Einfluss auf das postoperative Outcome hatte? Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Entzündungsreaktion kommen hier mehrere Ansätze in Frage.

4.6.1 Dosierung und Wahl des geeigneten Glukokortikoids

Die am häufigsten in Studien verwendeten Glukokortikoide sind Dexamethason und Methylprednisolon. Die Wahl des geeigneten Glukokortikoids scheint jedoch in Bezug auf die Regulation der Entzündungsreaktion eine untergeordnete Rolle zu spielen. Studien zeigten eine vergleichbare Wirkung von Methylprednisolon und Dexamethason auf die Entzündungsreaktion. Tabardel et al. verglichen an 22 Erwachsenen, bei denen eine koronare Venenbypassoperation durchgeführt wurde, placebokontrolliert den Effekt von Dexamethason (1mg/Kg) mit dem von Methylprednisolon (30mg/kg). Sie konnten eine vergleichbare Unterdrückung der IL-8-Konzentration verzeichnen. Weiterhin erhöhten beide Glukokortikoide die Konzentration von IL-10 um das Zehnfache [151].

Seit den sechziger Jahren wird Methylprednisolon wegen seiner antiinflammatorischen Potenz und seiner geringen Neigung zur Natrium- und Wasserretention als Mittel der Wahl zur Reduktion der generalisierten Inflammation bei Einsatz der HLM eingesetzt [25]. In der Herzanästhesie wird daher auch heute üblicherweise Methylprednisolon und seltener Dexamethason verwendet. Als Dosierung wählt man üblicherweise 30mg/kg präoperativ, da sich diese Dosierung im Rahmen von Studien des septischen

Schocks als therapeutisch erwies [25]. Bei dreißigfach höherer Potenz entspricht dies der Gabe von 1mg/kg Dexamethason.

Hier stellt sich in unserer Studie die Frage nach der richtigen Dosierung, und damit, ob 1mg Dexamethason pro Kilogramm Körpergewicht ausreichend sind. In unserem Fall hatten die Kinder in beiden Gruppen ein durchschnittliches Körpergewicht von 3,5kg und erhielten somit jeweils eine intravenöse Bolusgabe von 3,5mg Dexamethason. Die endogene Kortisolproduktion des gesunden Menschen beträgt im Normalzustand 5,7mg pro Quadratmeter Körperoberfläche in 24 Stunden [39]. Die durchschnittlich gemessene Körperoberfläche unserer Probanden sowohl in der Studien-, als auch in der Kontrollgruppe betrug 0,21 Quadratmeter. Hieraus lässt sich eine durchschnittliche endogene Kortisolproduktion der Probanden in unserer Studie von 1,2mg errechnen. Dies entspricht einer Äquivalenzdosis von 0,04mg intravenös zugeführtem Dexamethason, welches eine dreißigfache Potenz gegenüber Kortisol besitzt. Entsprechend erhielten die Patienten in unserer Studie mit 3,5mg Dexamethason die siebenundachtzigfache Dosis ihrer endogenen Kortisolproduktion. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass es sich in unserem Kollektiv um schwerkranke Patienten handelte, welche sich einem großen operativen Eingriff unterzogen. In der Literatur wird bei Erwachsenen unter diesen Umständen eine gesteigerte tägliche Kortisolproduktion bis zu 150mg pro Tag beschrieben [83]. Rechnet man dies Anhand der idealisierten Körperoberfläche eines standardisierten Erwachsenen (1.85m² bei einer Größe von 175cm und einem Gewicht von 70kg; nach [34]) auf Neugeborene um, so ergibt sich unter diesen Umständen maximalen Stress eine reelle tägliche endogene Kortisolproduktion von bis zu 17mg (entspricht 0,56mg Dexamethason). Die von uns verabreichte Dosis von 3,5mg Dexamethason beträgt also immer noch das ca. sechsfache der hypothetisch angenommenen endogenen Kortisolproduktion schwerkranker Patienten. Letztlich beweist die signifikante Suppression von IL-6 in der Studiengruppe eine ausreichende Dosierung in unserer Studie. Betrachtet man außerdem die Literatur, so ist die von uns verwendete Dosierung von Dexamethason gängig [18, 108].

Dem gegenüber stehen aktuellere Studienergebnisse zur „low-dose“ Therapie mit Glukokortikoiden während des kardiopulmonalen Bypass bei Erwachsenen. Whitlock et al. präsentierten im Jahr 2006 eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie an 60 Erwachsenen, in der sie eine vom Gewicht unabhängige Dosis von 250mg Methylprednisolon zweimalig verabreichten. Sie konnten eine signifikante Suppression von IL-6 und eine korrelierende verminderte Beatmungsdauer, einen verminderten Blutverlust sowie eine Verkürzung der Intensivzeit vermerken. Hieraus wurde gefolgert, dass eine „low-dose“ Methylprednisolongabe die gleichen positiven Effekte auf das SIRS hat, jedoch mit verminderten Nebenwirkungen [178]. Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen durch low-dose Methylprednisolongaben: Bourban et al. (10mg/kg) [16]; Yilmaz et al. (1mg/kg) [181].

4.6.2 Zeitpunkt der Gabe

Wie schon in Abschnitt 4.4.2 erklärt, ist die Gabe in ausreichendem Abstand zu möglichen Primingereignissen durchzuführen. Zum weiteren Verständnis des richtigen Zeitpunktes der Glukokortikoidgabe ist die Pharmakodynamik von wesentlicher Bedeutung. Im Blut zirkulierende Steroide sind in zwei Fraktionen vorhanden. Zum einen werden sie an Plasmaproteine (Glukokortikoid-bindendes-Globulin und Albumin) gebunden, zum anderen liegen sie in ungebundener Form vor. Pharmakologisch wirksam ist dabei nur der freie Anteil [25]. Dies erklärt die dosisabhängige Wirkung der Steroide. In niedriger Dosierung ist der freie Anteil kleiner, in hoher Dosierung, nach Ausschöpfen der Proteinbindung, entsprechend höher. Appliziert man den Patienten nun während des kardiopulmonalen Bypass Fresh-Frozen-Plasma, so ist eine Reduktion des Dexamethasonspiegels – zusätzlich zur Verdünnung durch die Prime - durch die Bindung an Plasmaproteine durchaus denkbar. Thompson et al. fanden heraus, dass sich bei einigen Patienten der Methylprednisolonspiegel nach der präoperativen Gabe einer Dosis von 30mg/kg, ein bis zwei Stunden später spontan rapide verminderte. Diese Beobachtung wurde durch die Verdünnung der HLM noch weiter verstärkt [158]. Durch eine zusätzliche Gabe einer Dosis von 30mg/Kg zum Beginn der HLM konnte der Methylprednisolonspiegel jedoch aufrecht erhalten werden. Hier zeigte die

Messung des interindividuellen Methylprednisolonspiegels im Blut der Patienten dennoch stark variierende Werte (140-330µg/l) [159]. Es wurde daher vorgeschlagen, das Regime um eine weitere Gabe zum Beginn der HLM zu erweitern. Dies ist teils standardisiert für folgende Studien übernommen worden [25]. Vor diesem Hintergrund wäre in unserer Studie eine erneute Gabe von Dexamethason zum Zeitpunkt der HLM zu diskutieren. Andererseits wirkt Dexamethason mit einer biologischen Halbwertszeit von 36-54 Stunden im Gegensatz zu Methylprednisolon mit einer Halbwertszeit von 12-36 Stunden wesentlich länger [59].

4.6.3 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Komplementaktivierung

Wir bewiesen in unserer Studie die modulatorische Wirkung von Dexamethason auf die Interleukinproduktion. Jedoch sind neben der Zytokinproduktion die Komplement - und Leukozytenaktivierung pathophysiologisch ursächlich für die Entzündungsreaktion nach Einsatz der HLM. Sollte Dexamethason die Aktivierung dieser Komponenten nicht verhindern können, so wäre dies ein Ansatzpunkt zur Erklärung des fehlenden klinischen Benefit auf unsere Patienten. In mehreren Studien konnte an Erwachsenen und Kindern bewiesen werden, dass eine einfache Gabe von Methylprednisolon (30mg/kg) vor der HLM die Komplementaktivierung nicht verhindern konnte [45, 58, 157]. Wie groß die klinische Relevanz der Aktivierung des Komplementsystems wirklich ist, ist bis heute jedoch nicht eindeutig belegt. Es gibt einige Studien die sich mit Komplementaktivierung und Outcome beschäftigt haben und deren Ergebnisse das Komplementsystem als eine maßgebliche Komponente auf das Outcome betrachten. Dabei vermuten Kirklin et al., dass von der C3a-Konzentration (Anaphylatoxin des Endweges der Komplementaktivierung) drei Stunden nach der HLM auf das Auftreten postoperativer Komplikationen geschlossen werden könne [85]. Moore et al. erkannten bei einigen Patienten einen Zusammenhang zwischen der C3a-Konzentration und der Beatmungsdauer [106]. In einer Studie von Seghaye et al. zeigte sich eine positive Korrelation zwischen anhaltend erhöhter C3-Konversion und dem Auftreten eines MODS [136]. Weiterhin fanden Stiller et al. bei Kindern, die ein capillary leak syndrome nach Einsatz der HLM entwickelten, deutlich erhöhte C3a- und C5a-Konzentrationen

[148]. Geht man nun davon aus, dass Glukokortikoide allein die Komplementaktivierung nicht unterdrücken können, so wäre hier als Lösungsansatz die zusätzliche Gabe von C1-Esteraseinhibitor zur Beeinflussung des Komplementsystems zu erwägen. Der potentielle Benefit von C1-INH auf das klinische Outcome ist weiterhin Gegenstand aktueller Studien [10, 154].

4.6.4 Unterschiede in der Pathogenese der durch die Herz-Lungen-Maschine induzierten Entzündungsreaktion zur Sepsis

Ein weiterer wichtiger Aspekt zum Verständnis der Pathophysiologie ist die Dauer der zur Entstehung des SIRS einwirkenden Noxe. Das SIRS ist ein Zustand generalisierter Entzündung mit mannigfaltigen Ursachen. Wie bereits beschrieben, leitet sich die Indikation der Steroidtherapie zur Prävention der Entzündungsreaktion nach Einsatz der HLM aus den Erfahrungen in der Steroidtherapie der Sepsis ab. Die Sepsis ist definitionsgemäß ein SIRS mit nachweisbarem oder vermutetem Infektionsherd als auslösende Noxe [15] und Glukokortikoide sind Hormone die vom Körper als Antwort auf jegliche Art von Stress produziert werden. In der Pharmakotherapie der Sepsis wird die low-dose Steroidtherapie angewendet. Hier wird die endogene Kortisolmenge, welche vom Körper durch eine relative Nebenniereninsuffizienz nicht mehr in ausreichender Menge produziert werden kann, exogen verabreicht [3, 19, 82]. Dosisabhängig verursacht die low-dose Therapie also keine Immunsuppression - welche in der Sepsis kontraproduktiv wäre - sondern versetzt den Körper in einen Zustand der maximalen Abwehrbereitschaft. In der SIRS nach Einsatz der HLM entsteht die Entzündungsreaktion unter anderem durch den Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche. Diese stellt im Gegensatz zu Infektionserregern keine per se schädigende Noxe dar. Hinzu kommt, dass der Infektionsherd bei der Sepsis je nach Ausmaß Tage bis Wochen besteht, plus die Zeit, in der das Immunsystem des Körpers auf die Infektion reagiert und Abwehrmaßnahmen einleitet. Im Gegensatz dazu steht die Noxe HLM als Auslöser des SIRS mit einer Dauer im Bereich von Stunden. Auslöser und einwirkende Dauer auf den Körper sind also in der generalisierten Entzündungsreaktion nach Einsatz der HLM und der Sepsis höchst

unterschiedlich und nicht vergleichbar. Insofern ist in unserem Fall ein immunsuppressiver Effekt im Gegensatz zur Sepsis wünschenswert, was wiederum die Hochdosistherapie mit Glukokortikoiden rechtfertigt. Hypothetisch könnte man jedoch davon ausgehen, dass der Körper auch ohne exogen zugeführte Glukokortikoide adäquat auf die kurzzeitige Noxe HLM zu reagieren vermag. Dies wäre ein Ansatzpunkt zur Erklärung der widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich des Outcome der Patienten. So erscheint die Glukokortikoidtherapie eher einen laborkosmetischen Effekt zu bewirken als das Outcome der Patienten gesichert zu verbessern. Logischerweise wäre dann der richtige Ansatzpunkt eine Maskierung des ursächlichen Auslösers der Entzündungsreaktion zu erwirken, als eine Abschwächung der Reaktion durch Medikamente. Dies legt das Augenmerk weiterer Studien z.B. auf die Untersuchung von HLM-Beschichtungen, die eine Mimikry der Fremdoberfläche ermöglichen.

4.6.5 Prostaglandin E1

Prostaglandin E1 (PGE-1) ist ein Vasodilatator, der bei der TGA verwendet wird, um zu verhindern, dass sich der Ductus arteriosus Botalli postpartal verschließt [115]. Dadurch wird der Shuntfluss von oxygeniertem- zu unoxygeniertem Blut bis zur Operation aufrecht erhalten. In unserer Studie erhielten alle acht Patienten der Studiengruppe, sowie 9 von 12 Patienten der Kontrollgruppe PGE-1. Es wurde experimentell gezeigt, dass PGE-1 bezüglich des Ischämie-Reperfusionsschadens einen zytoprotektiven Effekt besitzt [105, 141]. Weiterhin soll es die Leukozytenadhäsion und -migration durch das Endothel verhindern, sowie die TNF- α Expression von Leukozyten verringern [98]. In einer Studie von Kawamura et al. wurde der Einfluss von PGE-1 auf die Zytokinbalance untersucht. Dabei unterdrückte PGE-1 die Bildung von IL-6 und IL-8, jedoch nicht die von IL-10 [80]. Diese Ergebnisse beweisen, dass PGE-1 die Zytokinbalance in Richtung Antiinflammation verschiebt, vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie. Da alle Patienten der Studiengruppe PGE-1 erhielten, so müsste es einen synergistischen Effekt zusammen mit Dexamethasongabe ausgeübt haben. Das Ausmaß dieses Effektes bleibt jedoch unklar. Da nicht alle Patienten in der Kontrollgruppe

PGE-1 erhielten, kann man daraus schließen, dass die Ergebnisdifferenz faktisch kleiner ist.

4.6.6 Aprotinin

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wurde Aprotinin am Deutschen Herzzentrum München routinemäßig zur Reduktion der postoperativen Blutungen sowie zur Abschwächung der Entzündungsreaktion angewandt. Die Ergebnisse der BART-Studie lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Die standardisierte Anwendung von Aprotinin in unserer Studie ist zu kritisieren, da zu vermuten ist, dass der Einsatz von Aprotinin einen direkten Einfluss auf die Ergebnisse gehabt hat. Hill et al. bewiesen, dass Aprotinin durch Reduktion der TNF- α -Ausschüttung und CD11b-Expression bei Erwachsenen einen gleichwertigen Effekt wie Methylprednisolon in der Abschwächung der HLM-induzierten Entzündungsreaktion hatte [63]. Tassani et al. beobachteten durch die Gabe von hoch dosiertem Aprotinin eine Reduktion von IL-6 sowie eine Steigerung des antiinflammatorischen IL-1-Rezeptorantagonisten [153]. Diese positiven Ergebnisse in Bezug auf die Abschwächung der Immunreaktion konnten in weiteren Studien jedoch teilweise nicht reproduziert werden. So zeigte eine Studie von Ashraf et al. keinen inhibierenden Effekt von niedrig dosiertem Aprotinin auf die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine [5]. Auch Seghaye et al. konnten in einer an 25 pädiatrischen Patienten durchgeführten Studie die HLM-assoziierte IL-6-Synthese durch niedrig dosiertes Aprotinin nicht verhindern. Sie beobachteten einen modulierenden Effekt bezüglich der Leukozytenaktivierung, jedoch konnte die Komplementaktivierung nicht verhindert werden [137]. Letztlich sind die Ergebnisse des Effektes von Aprotinin auf das SIRS widersprüchlich und erscheinen vor allem dosisabhängig. In unserer Studie wurde Aprotinin jedoch hoch dosiert allen Patienten verabreicht. Insofern lässt die Studie keine direkte Aussage über den alleinigen bzw. anteiligen Effekt von Dexamethason auf die Entwicklung des SIRS zu.

4.6.7 Operatives Trauma

Die postoperative Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen bei Operationen mit Hilfe der HLM ist weitreichend untersucht. Aufgrund der in der Einleitung beschriebenen vielfältigen Auslösemechanismen der Inflammation bleibt bis dato unklar, zu welchem Anteil die Inflammation auf den Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen der HLM zurückzuführen ist. SIRS-Reaktionen entstehen auch als Folge von Operationen ohne HLM [49]. Fransen et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Verlauf von IL-6 an Patienten, die mit und ohne HLM einer koronaren Bypassoperation unterzogen wurden. Die IL-6 Sekretion war in der Gruppe, die ohne HLM operiert wurde in gleicher Ausprägung vorhanden wie in der, die mit Einsatz der HLM operiert wurde. Hieraus schließen die Autoren, dass die vermehrte IL-6 Produktion hauptsächlich durch das operative Trauma, und nicht durch die HLM hervorgerufen wird [46]. Dieser Aspekt zeigt den Stellenwert einer gewebsschonenden und standardisierten Operationstechnik zur Vermeidung postoperativer SIRS-Reaktionen.

4.6.8 Endotoxintranslokation

Eine weitere Theorie der Entstehung des SIRS nach Einsatz der HLM beruht auf der Translokation von Bakterienendotoxin aus dem Darm in den Blutkreislauf. Es konnte gezeigt werden, dass während der HLM eine Minderperfusion des Splanchnikusgebietes stattfindet. Dies führt zu einer transienten Ischämie der Darmmukosa und ermöglicht eine Translokation der Bakterien in die Blutbahn und damit zur Endotoxinämie [127, 142, 152]. Endotoxine, auch Lipopolysaccharide (LPS) genannt, sind Bestandteile der äußeren Zellwand Gram-negativer Erreger. Bei der Zerstörung dieser Erreger werden die Endotoxine freigesetzt. Sie sind potente Auslöser der inflammatorischen Immunantwort und führen zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Auf diesem Weg können sie zur Sepsis und zum septischen Schock führen. Sie stimulieren die Produktion von IL-6 und TNF- α durch Monozyten, Endothelzellen, Granulozyten und Lymphozyten. Im Körper binden Endotoxine an das Lipopolysaccharid-bindende-Protein, einem Akute-Phase-Protein. Hierdurch wird die Wirkung des LPS an den Zielzellen

verstärkt [133]. Es wird erneut deutlich, dass die Pathogenese der SIRS nach Einsatz der HLM multifaktoriell ist, und es verschiedene Ansätze zur Reduktion der Immunantwort benötigt. Ein in diesem Zusammenhang beschriebener Ansatz ist die Verbesserung der intestinalen Blutversorgung durch Inotropika. So wurde z.B. durch die Therapie mit Dopexamin und Dobutamin eine Verbesserung der Durchblutung des Splanchnikusgebietes beschrieben [94, 103].

Im Hinblick auf die Therapie mit Steroiden und der Freisetzung von LPS aus dem Darm erscheint auch das Ergebnis einer Studie von Andersen et al. als bemerkenswert [2]. Durch die Gabe von Methylprednisolon (30mg/kg) fanden sie placebokontrolliert signifikant höhere Endotoxinkonzentrationen im Blut von Patienten, die eine Venenbypassoperation mit Hilfe der HLM erhielten. Dies deutet auf eine glukokortikoidassoziierte reduzierte Endotoxinclearance und könnte sich als kontraproduktiv auf die Abschwächung der SIRS-Reaktion erweisen.

5 Zusammenfassung

Herzchirurgische Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine lösen eine systemische generalisierte Entzündungsreaktion mit potentieller Schädigung aller Organsysteme bis hin zum Multiorganversagen aus. Dies verlängert den Krankenhausaufenthalt, erhöht die Mortalitätsrate und verursacht nicht zuletzt Kosten im Gesundheitssystem. Die Entzündungsreaktion lässt sich laborchemisch durch Zytokinnachweis erfassen. Glukokortikoide wirken antiinflammatorisch und vermögen die Entzündungsreaktion nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu beeinflussen. Sie finden dafür in der Herzanästhesie seit über 30 Jahren Verwendung. Über den Einfluss von Glukokortikoiden auf das postoperative Outcome der Patienten herrschen widersprüchliche Meinungen und Studienergebnisse. Ziel unserer Studie war es die postoperative Entzündungsreaktion klinisch und laborchemisch zu objektivieren, sowie den Einfluss einer einmaligen präoperativen Gabe von Dexamethason auf eine Korrelation zum Outcome der Patienten zu überprüfen.

Ein homogenes Patientenkollektiv, bestehend aus 20 Neugeborenen mit Transposition der großen Arterien, wurde einer elektiven und standardisierten „arterial switch Operation“ unterzogen. Die Studie wurde doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt. Der Studiengruppe wurde Dexamethason (1mg/kg) eine Stunde vor Anästhesieeinleitung intravenös appliziert, die Kontrollgruppe erhielt stattdessen Kochsalzlösung. Es erfolgte, beginnend am Tag vor der Operation bis zum zehnten postoperativen Tag, die Messung verschiedener klinischer- und laborchemischer Parameter sowie von Interleukin 6 und 10.

Laborchemisch ließ sich durch die Dexamethasongabe eine statistisch signifikante Unterdrückung des inflammatorisch wirkenden Interleukin 6 sowie eine signifikante Erhöhung des antiinflammatorisch wirkenden Interleukin 10 feststellen. Wir fanden nicht signifikante niedrigere cTNT-Werte sowie einen signifikant niedrigeren Bedarf an Dobutamin vier Stunden postoperativ in der Studiengruppe. Dies lässt sich jedoch auch durch die signifikant kürzere Aortenabklemmzeit in der Studiengruppe erklären. Eine klinische Korrelation

zum Outcome der Patienten bezüglich Nieren- und Lungenfunktion, sowie zu Beatmungsdauer und Intensivaufenthalt konnte nicht gefunden werden. Dies deckt sich weitgehend mit Ergebnissen anderer Studien. Unsere Ergebnisse lassen aufgrund der kleinen Studienpopulation nur sehr eingeschränkt verallgemeinerbare Aussagen zu. Weitere große klinische Studien sind dazu notwendig. In diesem Hinblick sollten auch andere Auslöser der systemischen Entzündungsreaktion wie z.B. das operative Trauma oder eine Hypoperfusion des Darmes mit Endotoxinämie nicht außer Acht gelassen werden. Letztlich erscheint auch die weitere Erforschung von Techniken zur Reduzierung des pathogenen Potentials der HLM als Auslöser der Entzündungsreaktion, sei es durch Beschichtungen oder mechanische Änderungen, sinnvoll.

6 Veröffentlichung der Studienergebnisse

Teile der Ergebnisse dieser Studie wurden 2007 im Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia in folgendem Artikel veröffentlicht:

Tassani, P., Schad, H., Schreiber, C., Zaccaria, F., Haas, F., Mossinger, H., Altmeyer, S., Kohler, R., Seghaye, M.C., Lange, R., *Extravasation of albumin after cardiopulmonary bypass in newborns*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 21 (2007) 174-178.

7 Literaturverzeichnis

1. Almdahl, S.M., Waage, A., Ivert, T., Vaage, J., *Release of bioactive interleukin 6 but not of tumour necrosis factor- α after elective cardiopulmonary bypass.* Perfusion. 8 (1993) 233-238.
2. Andersen, L.W., Baek, L., Thomsen, B.S., Rasmussen, J.P., *Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery.* J Cardiothorac Anesth. 3 (1989) 544-549.
3. Annane, D., *Corticosteroids for septic shock.* Crit Care Med. 29 (2001) S117-120.
4. Appachi, E., Mossad, E., Mee, R.B., Bokesch, P., *Perioperative serum interleukins in neonates with hypoplastic left-heart syndrome and transposition of the great arteries.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 21 (2007) 184-190.
5. Ashraf, S., Tian, Y., Cowan, D., Nair, U., Chatrath, R., Saunders, N.R., Watterson, K.G., Martin, P.G., *"Low-dose" aprotinin modifies hemostasis but not proinflammatory cytokine release.* Ann Thorac Surg. 63 (1997) 68-73.
6. Asimakopoulos, G., *Mechanisms of the systemic inflammatory response.* Perfusion. 14 (1999) 269-277.
7. Asimakopoulos, G., *The inflammatory response to CPB: the role of leukocyte filtration.* Perfusion. 17 Suppl (2002) 7-10.
8. Asimakopoulos, G., Taylor, K.M., *Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules.* Ann Thorac Surg. 66 (1998) 2135-2144.
9. Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., Helmberg, A., Karin, M., *Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis.* Science. 270 (1995) 286-290.
10. Baig, K., Nassar, R., Craig, D.M., Quick, G., Jr., Jiang, H.X., Frank, M.M., Lodge, A.J., Anderson, P.A., Jagers, J., *Complement factor 1 inhibitor improves cardiopulmonary function in neonatal cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg. 83 (2007) 1477-1482; discussion 1483.
11. Barnes, P.J., *Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms.* Clin Sci (Lond). 94 (1998) 557-572.
12. Barton, B.E., *IL-6: insights into novel biological activities.* Clin Immunol Immunopathol. 85 (1997) 16-20.
13. Bernard, G.R., Artigas, A., Brigham, K.L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., Lamy, M., Legall, J.R., Morris, A., Spragg, R., *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.* Am J Respir Crit Care Med. 149 (1994) 818-824.
14. Bidstrup, B.P., Royston, D., Sapsford, R.N., Taylor, K.M., *Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylo). J Thorac Cardiovasc Surg. 97 (1989) 364-372.*
15. Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M., Sibbald, W.J., *Definitions for sepsis and organ failure*

and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 101 (1992) 1644-1655.

16. Bourbon, A., Vionnet, M., Leprince, P., Vaissier, E., Copeland, J., McDonagh, P., Debre, P.Gandjbakhch, I., *The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. Eur J Cardiothorac Surg. 26 (2004) 932-938.*
17. Boyle, E.M., Jr., Pohlman, T.H., Johnson, M.C.Verrier, E.D., *Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. Ann Thorac Surg. 63 (1997) 277-284.*
18. Bronicki, R.A., Backer, C.L., Baden, H.P., Mavroudis, C., Crawford, S.E.Green, T.P., *Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Ann Thorac Surg. 69 (2000) 1490-1495.*
19. Burry, L.D.Wax, R.S., *Role of corticosteroids in septic shock. Ann Pharmacother. 38 (2004) 464-472.*
20. Butler, J., Rocker, G.M.Westaby, S., *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 55 (1993) 552-559.*
21. Caliezi, C., Wuillemin, W.A., Zeerleder, S., Redondo, M., Eisele, B.Hack, C.E., *C1-Esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. Pharmacol Rev. 52 (2000) 91-112.*
22. Cassatella, M.A., 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 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. J Exp Med. 178 (1993) 2207-2211.*
23. Castell, J.V., Gomez-Lechon, M.J., David, M., Andus, T., Geiger, T., Trullenque, R., Fabra, R.Heinrich, P.C., *Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. FEBS Lett. 242 (1989) 237-239.*
24. Castenada, A.R., Jonas, R.A., Mayer, J.E.Hanley, F.L., *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant. 1994: W.B. Saunders Company. 506.*
25. Chaney, M.A., *Corticosteroids and cardiopulmonary bypass : a review of clinical investigations. Chest. 121 (2002) 921-931.*
26. Chaney, M.A., Durazo-Arvizu, R.A., Nikolov, M.P., Blakeman, B.P.Bakhos, M., *Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. J Thorac Cardiovasc Surg. 121 (2001) 561-569.*
27. Chaney, M.A., Nikolov, M.P., Blakeman, B.P., Bakhos, M.Slogoff, S., *Hemodynamic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac operation and early extubation. Ann Thorac Surg. 67 (1999) 1006-1011.*
28. Damas, P., Ledoux, D., Nys, M., Vrindts, Y., De Groote, D., Franchimont, P.Lamy, M., *Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. Ann Surg. 215 (1992) 356-362.*

29. De Somer, F., Francois, K., van Oeveren, W., Poelaert, J., De Wolf, D., Ebels, T., Van Nooten, G., *Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface*. Eur J Cardiothorac Surg. 18 (2000) 602-606.
30. Dietzman, R.H., Lunseth, J.B., Goott, B., Berger, E.C., *The use of methylprednisolone during cardiopulmonary bypass. A review of 427 cases*. J Thorac Cardiovasc Surg. 69 (1975) 870-873.
31. Doherty, G., Bennett, G., Patil, S., Cheifetz, A., Moss, A.C., *Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev(2009) CD006873.
32. Dreyer, W.J., Michael, L.H., Millman, E.E., Berens, K.L., *Neutrophil activation and adhesion molecule expression in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass*. Cardiovasc Res. 29 (1995) 775-781.
33. Dreyer, W.J., Michael, L.H., Millman, E.E., Berens, K.L., Geske, R.S., *Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Evidence for a CD18-dependent mechanism*. Circulation. 92 (1995) 2276-2283.
34. Du Bois, D., Du Bois, E.F., *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition. 5 (1989) 303-311; discussion 312-303.
35. Edmunds, L.H., Jr., *The evolution of cardiopulmonary bypass: lessons to be learned*. Perfusion. 17 (2002) 243-251.
36. Ehrnthaller, C., Ignatius, A., Gebhard, F., Huber-Lang, M., *New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system*. Mol Med. 17 (2011) 317-329.
37. Elliott, M.J., *Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations*. Ann Thorac Surg. 56 (1993) 1518-1522.
38. Engelman, R.M., Rousou, J.A., Flack, J.E., 3rd, Deaton, D.W., Kalfin, R., Das, D.K., *Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg. 60 (1995) 801-804.
39. Esteban, N.V., Loughlin, T., Yergey, A.L., Zawadzki, J.K., Booth, J.D., Winterer, J.C., Loriaux, D.L., *Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry*. J Clin Endocrinol Metab. 72 (1991) 39-45.
40. Fergusson, D.A., Hebert, P.C., Mazer, C.D., Fremes, S., MacAdams, C., Murkin, J.M., Teoh, K., Duke, P.C., Arellano, R., Blajchman, M.A., Bussieres, J.S., Cote, D., Karski, J., Martineau, R., Robblee, J.A., Rodger, M., Wells, G., Clinch, J., Pretorius, R., *A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery*. N Engl J Med. 358 (2008) 2319-2331.
41. Fernando, R., Chan, R., *Anti-inflammatory pre-treatment and the resultant effects of interleukin-10: adjuncts to multi-therapeutical strategies*. Perfusion. 15 (2000) 501-505.
42. Fillinger, M.P., Rassias, A.J., Guyre, P.M., Sanders, J.H., Beach, M., Pahl, J., Watson, R.B., Whalen, P.K., Yeo, K.T., Yeager, M.P.,

- Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 16 (2002) 163-169.
43. Fiorentino, D.F., Zlotnik, A., Mosmann, T.R., Howard, M.O'Garra, A., *IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages.* J Immunol. 147 (1991) 3815-3822.
 44. Fosse, E., Mollnes, T.E., Ingvaldsen, B., *Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg. 93 (1987) 860-866.
 45. Fosse, E., Mollnes, T.E., Osterud, A., Aasen, A.O., *Effects of methylprednisolone on complement activation and leukocyte counts during cardiopulmonary bypass.* Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 21 (1987) 255-261.
 46. Fransen, E., Maessen, J., Dentener, M., Senden, N., Geskes, G., Buurman, W., *Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation.* Chest. 113 (1998) 1290-1295.
 47. Fraunberger, P., Walli, A.K., Seidel, D., *Stellenwert von Zytokinen in der Sepsis-Diagnostik.* Transfusion Medicine and Hemotherapy. 23 (1996) 109-116.
 48. Frering, B., Philip, I., Dehoux, M., Rolland, C., Langlois, J.M., Desmots, J.M., *Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg. 108 (1994) 636-641.
 49. Froom, A.H., Greve, J.W., Van der Linden, C.J., Buurman, W.A., *Increased concentrations of cytokines and adhesion molecules in patients after repair of abdominal aortic aneurysm.* Eur J Surg. 162 (1996) 287-296.
 50. Gillinov, A.M., Bator, J.M., Zehr, K.J., Redmond, J.M., Burch, R.M., Ko, C., Winkelstein, J.A., Stuart, R.S., Baumgartner, W.A., Cameron, D.E., *Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators.* Ann Thorac Surg. 56 (1993) 847-853.
 51. Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A., *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.* Pediatr Crit Care Med. 6 (2005) 2-8.
 52. Gormley, S.M., Armstrong, M.A., McMurray, T.J., McBride, W.T., *The effect of methylprednisolone on cytokine concentration and leukocyte adhesion molecule expression in an isolated cardiopulmonary bypass system.* Cytokine. 22 (2003) 149-155.
 53. Gu, Y.J., Schoen, P., Tigchelaar, I., Loef, B.G., Ebels, T., Rankin, A.J., van Oeveren, W., *Increased neutrophil priming and sensitization before commencing cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients.* Ann Thorac Surg. 74 (2002) 1173-1179.
 54. Gu, Y.J., van Oeveren, W., Boonstra, P.W., de Haan, J., Wildevuur, C.R., *Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg. 53 (1992) 839-843.
 55. Haas, F., Wottke, M., Poppert, H., Meisner, H., *Long-term survival and functional follow-up in patients after the arterial switch operation.* Ann Thorac Surg. 68 (1999) 1692-1697.

56. Hack, C.E., De Groot, E.R., Felt-Bersma, R.J., Nuijens, J.H., Strack Van Schijndel, R.J., Eerenberg-Belmer, A.J., Thijs, L.G.Aarden, L.A., *Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis*. Blood. 74 (1989) 1704-1710.
57. Halter, J., Steinberg, J., Fink, G., Lutz, C., Picone, A., Maybury, R., Fedors, N., DiRocco, J., Lee, H.M.Nieman, G., *Evidence of systemic cytokine release in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. J Extra Corpor Technol. 37 (2005) 272-277.
58. Hammerschmidt, D.E., Stroncek, D.F., Bowers, T.K., Lammi-Keefe, C.J., Kurth, D.M., Ozalins, A., Nicoloff, D.M., Lillehei, R.C., Craddock, P.R.Jacob, H.S., *Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg. 81 (1981) 370-377.
59. Hanns Kaiser, H.K.K., *Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis*. 11., neu bearb. Aufl. 2002 ed. Vol. Seite 184. Sept. 2002, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 496 S., 420 Abb., kart.
60. Harig, F., Feyrer, R., Mahmoud, F.O., Blum, U.von der Emde, J., *Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin*. Thorac Cardiovasc Surg. 47 (1999) 111-118.
61. Heinrich, P.C., Castell, J.V.Andus, T., *Interleukin-6 and the acute phase response*. Biochem J. 265 (1990) 621-636.
62. Hennein, H.A., Ebba, H., Rodriguez, J.L., Merrick, S.H., Keith, F.M., Bronstein, M.H., Leung, J.M., Mangano, D.T., Greenfield, L.J.Rankin, J.S., *Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization*. J Thorac Cardiovasc Surg. 108 (1994) 626-635.
63. Hill, G.E., Alonso, A., Spurzem, J.R., Stammers, A.H.Robbins, R.A., *Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans*. J Thorac Cardiovasc Surg. 110 (1995) 1658-1662.
64. Hill, G.E., Alonso, A., Thiele, G.M.Robbins, R.A., *Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans*. Anesth Analg. 79 (1994) 23-27.
65. Hill, J.D., *John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine*. Ann Thorac Surg. 34 (1982) 337-341.
66. Hind, C.R., Griffin, J.F., Pack, S., Latchman, Y.E., Drake, H.F., Jones, H.M., Brostoff, J., Dormandy, T.L.Treasures, T., *Effect of cardiopulmonary bypass on circulating concentrations of leucocyte elastase and free radical activity*. Cardiovasc Res. 22 (1988) 37-41.
67. Hirai, S., *Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 9 (2003) 365-370.
68. Hovels-Gurich, H.H., Schumacher, K., Vazquez-Jimenez, J.F., Qing, M., Huffmeier, U., Buding, B., Messmer, B.J., von Bernuth, G.Seghaye, M.C., *Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation*. Ann Thorac Surg. 73 (2002) 601-608; discussion 608-609.

69. Howard, M., O'Garra, A., Ishida, H., de Waal Malefyt, R., de Vries, J., *Biological properties of interleukin 10*. J Clin Immunol. 12 (1992) 239-247.
70. Hummel, M., Czerlinski, S., Friedel, N., Liebenthal, C., Hasper, D., von Baehr, R., Hetzer, R., Volk, H.D., *Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation*. Crit Care Med. 22 (1994) 448-454.
71. Jagers, J.J., Cameron, D.E., Herlong, J.R., Ungerleider, R.M., *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: transposition of the great arteries*. Ann Thorac Surg. 69 (2000) S205-235.
72. Jatene, A.D., Fontes, V.F., Paulista, P.P., de Souza, L.C., Neger, F., Galantier, M., Souza, J.E., *Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report*. Arq Bras Cardiol. 28 (1975) 461-464.
73. Journois, D., *Hemofiltration during cardiopulmonary bypass*. Kidney Int Suppl. 66 (1998) S174-177.
74. Journois, D., Pouard, P., Greeley, W.J., Mauriat, P., Vouhe, P., Safran, D., *Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components*. Anesthesiology. 81 (1994) 1181-1189; discussion 1126A-1127A.
75. Kaden, J., Priesterjahn, R., *Increasing urinary IL-6 levels announce kidney graft rejection*. Transpl Int. 13 Suppl 1 (2000) S34-41.
76. Kamimura, D., Ishihara, K., Hirano, T., *IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model*. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 149 (2003) 1-38.
77. Karl, T.R., Cochrane, A., Brizard, C.P., *Arterial switch operation. Surgical solutions to complex problems*. Tex Heart Inst J. 24 (1997) 322-333.
78. Kawamura, T., Inada, K., Nara, N., Wakusawa, R., Endo, S., *Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery*. Crit Care Med. 27 (1999) 545-548.
79. Kawamura, T., Inada, K., Okada, H., Okada, K., Wakusawa, R., *Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery*. Can J Anaesth. 42 (1995) 399-403.
80. Kawamura, T., Nara, N., Kadosaki, M., Inada, K., Endo, S., *Prostaglandin E1 reduces myocardial reperfusion injury by inhibiting proinflammatory cytokines production during cardiac surgery*. Crit Care Med. 28 (2000) 2201-2208.
81. Kawamura, T., Wakusawa, R., Okada, K., Inada, S., *Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury*. Can J Anaesth. 40 (1993) 1016-1021.
82. Keh, D., Sprung, C.L., *Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review*. Crit Care Med. 32 (2004) S527-533.
83. Kehlet, H., Binder, C., *Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients*. Br J Anaesth. 45 (1973) 1043-1048.

84. Kirklin, J.K., Blackstone, E.H.Kirklin, J.W., *Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects*. Blood Purif. 5 (1987) 168-178.
85. Kirklin, J.K., Westaby, S., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W., Chenoweth, D.E.Pacifico, A.D., *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg. 86 (1983) 845-857.
86. Kuei, J.H., Tashkin, D.P.Figlin, R.A., *Pulmonary toxicity of recombinant human tumor necrosis factor*. Chest. 96 (1989) 334-338.
87. Laborada, G., Rego, M., Jain, A., Guliano, M., Stavola, J., Ballabh, P., Krauss, A.N., Auld, P.A.Nesin, M., *Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis*. Am J Perinatol. 20 (2003) 491-501.
88. Le, J.M.Vilcek, J., *Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response*. Lab Invest. 61 (1989) 588-602.
89. Le Moine, O., Marchant, A., Durand, F., Ickx, B., Pradier, O., Belghiti, J., Abramowicz, D., Gelin, M., Goldman, M.Deviere, J., *Systemic release of interleukin-10 during orthotopic liver transplantation*. Hepatology. 20 (1994) 889-892.
90. Lecompte, Y., Zannini, L., Hazan, E., Jarreau, M.M., Bex, J.P., Tu, T.V.Neveux, J.Y., *Anatomic correction of transposition of the great arteries*. J Thorac Cardiovasc Surg. 82 (1981) 629-631.
91. Lefer, A.M., Okuda, M.Ogletree, M.L., *Tissue uptake of 3H-methylprednisolone in acute myocardial ischemia*. J Thorac Cardiovasc Surg. 74 (1977) 37-43.
92. Liebman, J., Cullum, L.Belloc, N.B., *Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics*. Circulation. 40 (1969) 237-262.
93. Liew, F.Y., *The role of innate cytokines in inflammatory response*. Immunol Lett. 85 (2003) 131-134.
94. Lisbon, A., *Dopexamine, dobutamine, and dopamine increase splanchnic blood flow: what is the evidence?* Chest. 123 (2003) 460S-463S.
95. Lloyd, C.M.Hawrylowicz, C.M., *Regulatory T cells in asthma*. Immunity. 31 (2009) 438-449.
96. Lodge, A.J., Chai, P.J., Daggett, C.W., Ungerleider, R.M.Jaggers, J., *Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important*. J Thorac Cardiovasc Surg. 117 (1999) 515-522.
97. Loef, B.G., Henning, R.H., Epema, A.H., Rietman, G.W., van Oeveren, W., Navis, G.J.Ebels, T., *Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. Br J Anaesth. 93 (2004) 793-798.
98. Lou, J., Buhler, L., Deng, S., Mentha, G., Montesano, R., Grau, G.E.Morel, P., *Inhibition of leukocyte adherence and transendothelial migration in cultured human liver vascular endothelial cells by prostaglandin E1*. Hepatology. 27 (1998) 822-828.
99. Madhok, A.B., Ojamaa, K., Haridas, V., Parnell, V.A., Pahwa, S.Chowdhury, D., *Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease*. Pediatr Cardiol. 27 (2006) 408-413.

100. Mangano, C.M., Diamondstone, L.S., Ramsay, J.G., Aggarwal, A., Herskowitz, A.M., Mangano, D.T., *Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.* Ann Intern Med. 128 (1998) 194-203.
101. Marchant, A., Amraoui, Z., Gueydan, C., Bruyns, C., Le Moine, O., Vandenaabeele, P., Fiers, W., Buurman, W.A., Goldman, M., *Methylprednisolone differentially regulates IL-10 and tumour necrosis factor (TNF) production during murine endotoxaemia.* Clin Exp Immunol. 106 (1996) 91-96.
102. Matheis, G., Scholz, M., Simon, A., Dzemali, O., Moritz, A., *Leukocyte filtration in cardiac surgery: a review.* Perfusion. 16 (2001) 361-370.
103. Meier-Hellmann, A., Sakka, S.G., Reinhart, K., *Catecholamines and splanchnic perfusion.* Schweiz Med Wochenschr. 130 (2000) 1942-1947.
104. Miyaoka, K., Iwase, M., Suzuki, R., Kondo, G., Watanabe, H., Ito, D., Nagumo, M., *Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation.* J Surg Res. 125 (2005) 144-150.
105. Mizoguchi, Y., Tsutsui, H., Miyajima, K., Sakagami, Y., Seki, S., Kobayashi, K., Yamamoto, S., Morisawa, S., *The protective effects of prostaglandin E1 in an experimental massive hepatic cell necrosis model.* Hepatology. 7 (1987) 1184-1188.
106. Moore, F.D., Jr., Warner, K.G., Assousa, S., Valeri, C.R., Khuri, S.F., *The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution.* Ann Surg. 208 (1988) 95-103.
107. Moore, K.W., O'Garra, A., de Waal Malefyt, R., Vieira, P., Mosmann, T.R., *Interleukin-10.* Annu Rev Immunol. 11 (1993) 165-190.
108. Morariu, A.M., Loef, B.G., Aarts, L.P., Rietman, G.W., Rakhorst, G., van Oeveren, W., Epema, A.H., *Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury.* Chest. 128 (2005) 2677-2687.
109. Moses, M.L., Camishion, R.C., Tokunaga, K., Pierucci, L., Jr., Davies, A.L., Nealon, T.F., Jr., *Effect of corticosteroid on the acidosis of prolonged cardiopulmonary bypass.* J Surg Res. 6 (1966) 354-360.
110. Mustard, W.T., *Successful Two-Stage Correction of Transposition of the Great Vessels.* Surgery. 55 (1964) 469-472.
111. Nakagawa, M., Terashima, T., D'Yachkova, Y., Bondy, G.P., Hogg, J.C., van Eeden, S.F., *Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes.* Circulation. 98 (1998) 2307-2313.
112. Niazi, Z., Flodin, P., Joyce, L., Smith, J., Mauer, H., Lillehei, R.C., *Effects of glucocorticosteroids in patients undergoing coronary artery bypass surgery.* Chest. 76 (1979) 262-268.
113. Nonoyama, A., Katsuda, H., Nakahashi, M., Uchiyama, S., Kubo, S., *Studies on the massive administration of corticosteroid during open heart surgery. Its effect to renal function.* Jpn Circ J. 34 (1970) 711-724.

114. Ohri, S.K., *Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass*. *Perfusion*. 11 (1996) 200-212.
115. Olley, P.M., Coceani, F., *Prostaglandins and the ductus arteriosus*. *Annu Rev Med*. 32 (1981) 375-385.
116. Page, G.G., *Patent ductus arteriosus in the premature neonate*. *Heart Lung*. 14 (1985) 156-162.
117. Paillole, C., Sidi, D., Kachaner, J., Planche, C., Belot, J.P., Villain, E., Le Bidois, J., Piechaud, J.F., Pedroni, E., *Fate of pulmonary artery after anatomic correction of simple transposition of great arteries in newborn infants*. *Circulation*. 78 (1988) 870-876.
118. Pastuszko, P., Edie, R.N., *John H. Gibbon, Jr., the inventor of the first successful heart-lung machine*. *J Card Surg*. 19 (2004) 65-73.
119. Preissig, C.M., Rigby, M.R., Maher, K.O., *Glycemic control for postoperative pediatric cardiac patients*. *Pediatr Cardiol*. 30 (2009) 1098-1104.
120. Pullicino, E.A., Carli, F., Poole, S., Rafferty, B., Malik, S.T., Elia, M., *The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury*. *Lymphokine Res*. 9 (1990) 231-238.
121. Qing, M., Schumacher, K., Heise, R., Woltje, M., Vazquez-Jimenez, J.F., Richter, T., Arranda-Carrero, M., Hess, J., von Bernuth, G., Seghaye, M.C., *Intramyocardial synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines in infants with congenital cardiac defects*. *J Am Coll Cardiol*. 41 (2003) 2266-2274.
122. Qing, M., Vazquez-Jimenez, J.F., Klosterhalfen, B., Sigler, M., Schumacher, K., Duchateau, J., Messmer, B.J., von Bernuth, G., Seghaye, M.C., *Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage*. *Shock*. 15 (2001) 372-377.
123. Qing, M., Woltje, M., Schumacher, K., Sokalska, M., Vazquez-Jimenez, J.F., Minkenber, R., Seghaye, M.C., *The use of moderate hypothermia during cardiac surgery is associated with repression of tumour necrosis factor-alpha via inhibition of activating protein-1: an experimental study*. *Crit Care*. 10 (2006) R57.
124. Rashkind, W.J., *Atrioseptostomy by balloon catheter in congenital heart disease*. *Radiol Clin North Am*. 9 (1971) 193-202.
125. Rennick, D., Berg, D., Holland, G., *Interleukin 10: an overview*. *Prog Growth Factor Res*. 4 (1992) 207-227.
126. Replogle, R.L., Gazzaniga, A.B., Gross, R.E., *Use of corticosteroids during cardiopulmonary bypass: possible lysosome stabilization*. *Circulation*. 33 (1966) 186-92.
127. Riddington, D.W., Venkatesh, B., Boivin, C.M., Bonser, R.S., Elliott, T.S., Marshall, T., Mountford, P.J., Bion, J.F., *Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. *Jama*. 275 (1996) 1007-1012.
128. Royston, D., *High-dose aprotinin therapy: a review of the first five years' experience*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 6 (1992) 76-100.

129. Royston, D., Bidstrup, B.P., Taylor, K.M.Sapsford, R.N., *Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery.* Lancet. 2 (1987) 1289-1291.
130. Scheinman, R.I., Cogswell, P.C., Lofquist, A.K.Baldwin, A.S., Jr., *Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids.* Science. 270 (1995) 283-286.
131. Scholz, M., Simon, A., Matheis, G., Dzemali, O., Henrich, D., Kleine, P., Wimmer-Reinecker, G.Moritz, A., *Leukocyte filtration fails to limit functional neutrophil activity during cardiac surgery.* Inflamm Res. 51 (2002) 363-368.
132. Schulze-Tanzil, G., Zreiqat, H., Sabat, R., Kohl, B., Halder, A., Muller, R.D.John, T., *Interleukin-10 and Articular Cartilage: Experimental Therapeutical Approaches in Cartilage Disorders.* Curr Gene Ther(2009).
133. Schumann, R.R., Rietschel, E.T.Loppnow, H., *The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin.* Med Microbiol Immunol. 183 (1994) 279-297.
134. Seghaye, M., Duchateau, J., Bruniaux, J., Demontoux, S., Bosson, C., Serraf, A., Lecronier, G., Mokhfi, E.Planche, C., *Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg. 111 (1996) 545-553.
135. Seghaye, M.C., *The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children.* Cardiol Young. 13 (2003) 228-239.
136. Seghaye, M.C., Duchateau, J., Grabitz, R.G., Faymonville, M.L., Messmer, B.J., Buro-Rathsmann, K.von Bernuth, G., *Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure.* J Thorac Cardiovasc Surg. 106 (1993) 978-987.
137. Seghaye, M.C., Duchateau, J., Grabitz, R.G., Jablonka, K., Wenzl, T., Marcus, C., Messmer, B.J.von Bernuth, G., *Influence of low-dose aprotinin on the inflammatory reaction due to cardiopulmonary bypass in children.* Ann Thorac Surg. 61 (1996) 1205-1211.
138. Seghaye, M.C., Grabitz, R.G., Duchateau, J., Busse, S., Dabritz, S., Koch, D., Alzen, G., Hornchen, H., Messmer, B.J.Von Bernuth, G., *Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg. 112 (1996) 687-697.
139. Senning, A., *Surgical correction of transposition of the great vessels.* Surgery. 45 (1959) 966-980.
140. Sherwood, E.R.Toliver-Kinsky, T., *Mechanisms of the inflammatory response.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 18 (2004) 385-405.
141. Simpson, P.J., Mickelson, J., Fantone, J.C., Gallagher, K.P.Lucchesi, B.R., *Reduction of experimental canine myocardial infarct size with prostaglandin E1: inhibition of neutrophil migration and activation.* J Pharmacol Exp Ther. 244 (1988) 619-624.
142. Sinclair, D.G., Haslam, P.L., Quinlan, G.J., Pepper, J.R.Evans, T.W., *The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability.* Chest. 108 (1995) 718-724.

143. Sironi, M., Munoz, C., Pollicino, T., Siboni, A., Sciacca, F.L., Bernasconi, S., Vecchi, A., Colotta, F., Mantovani, A., *Divergent effects of interleukin-10 on cytokine production by mononuclear phagocytes and endothelial cells.* Eur J Immunol. 23 (1993) 2692-2695.
144. Sobieski, M.A., 2nd, Graham, J.D., Pappas, P.S., Tatroles, A.J., Slaughter, M.S., *Reducing the effects of the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: can single dose steroids blunt systemic inflammatory response syndrome?* Asaio J. 54 (2008) 203-206.
145. Sonntag, J., Dahnert, I., Stiller, B., Hetzer, R., Lange, P.E., *Complement and contact activation during cardiovascular operations in infants.* Ann Thorac Surg. 65 (1998) 525-531.
146. Steinberg, J.B., Kapelanski, D.P., Olson, J.D., Weiler, J.M., *Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg. 106 (1993) 1008-1016.
147. Stensballe, J., Christiansen, M., Tonnesen, E., Espersen, K., Lippert, F.K., Rasmussen, L.S., *The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality.* Acta Anaesthesiol Scand. 53 (2009) 515-521.
148. Stiller, B., Sonntag, J., Dahnert, I., Alexi-Meskishvili, V., Hetzer, R., Fischer, T., Lange, P.E., *Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor.* Intensive Care Med. 27 (2001) 193-200.
149. Stocker, C.F., Shekerdemian, L.S., Visvanathan, K., Skinner, N., Brizard, C.P., Carlin, J.B., Horton, S.B., Penny, D.J., *Cardiopulmonary bypass elicits a prominent innate immune response in children with congenital heart disease.* J Thorac Cardiovasc Surg. 127 (2004) 1523-1525.
150. Sumida, M., Inaba, H., Isawa, E., Fujimoto, S., Satoh, T., Kawamata, M., *Prevention by methylprednisolone of increased circulating tumor necrosis factor-alpha levels and lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome due to intraperitoneal hyperthermia.* Anesth Analg. 88 (1999) 771-776.
151. Tabardel, Y., Duchateau, J., Schmartz, D., Marecaux, G., Shahla, M., Barvais, L., Leclerc, J.L., Vincent, J.L., *Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men.* Surgery. 119 (1996) 76-80.
152. Tao, W., Zwischenberger, J.B., Nguyen, T.T., Vertrees, R.A., McDaniel, L.B., Nutt, L.K., Herndon, D.N., Kramer, G.C., *Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand.* J Thorac Cardiovasc Surg. 110 (1995) 819-828.
153. Tassani, P., Augustin, N., Barankay, A., Braun, S.L., Zaccaria, F., Richter, J.A., *High-dose aprotinin modulates the balance between proinflammatory and anti-inflammatory responses during coronary artery bypass graft surgery.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 14 (2000) 682-686.
154. Tassani, P., Kunkel, R., Richter, J.A., Oechsler, H., Lorenz, H.P., Braun, S.L., Eising, G.P., Haas, F., Paek, S.U., Bauernschmitt, R., Jochum, M., Lange, R., *Effect of C1-esterase-inhibitor on capillary leak and*

- inflammatory response syndrome during arterial switch operations in neonates.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 15 (2001) 469-473.
155. Tassani, P., Richter, J.A., Barankay, A., Braun, S.L., Haehnel, C., Spaeth, P., Schad, H., Meisner, H., *Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures?* J Cardiothorac Vasc Anesth. 13 (1999) 165-172.
 156. Tassani, P., Schad, H., Winkler, C., Bernhard, A., Ettner, U., Braun, S.L., Eising, G.P., Kochs, E., Lange, R., Richter, J.A., *Capillary leak syndrome after cardiopulmonary bypass in elective, uncomplicated coronary artery bypass grafting operations: does it exist?* J Thorac Cardiovasc Surg. 123 (2002) 735-741.
 157. Tennenberg, S.D., Bailey, W.W., Cotta, L.A., Brodt, J.K., Solomkin, J.S., *The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass.* Surgery. 100 (1986) 134-142.
 158. Thompson, M.A., Broadbent, M.P., *Methylprednisolone prior to cardiopulmonary bypass.* Anaesthesia. 35 (1980) 345-353.
 159. Thompson, M.A., Broadbent, M.P., English, J., *Plasma levels of methylprednisolone following administration during cardiac surgery.* Anaesthesia. 37 (1982) 405-407.
 160. Toledo-Pereyra, L.H., Lin, C.Y., Kundler, H., Replogle, R.L., *Steroids in heart surgery: a clinical double-blind and randomized study.* Am Surg. 46 (1980) 155-160.
 161. Tonnesen, E., Christensen, V.B., Toft, P., *The role of cytokines in cardiac surgery.* Int J Cardiol. 53 Suppl (1996) S1-10.
 162. Tonz, M., Mihaljevic, T., von Segesser, L.K., Fehr, J., Schmid, E.R., Turina, M.I., *Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible?* Chest. 108 (1995) 1551-1556.
 163. Ueyama, K., Nishimura, K., Nishina, T., Nakamura, T., Ikeda, T., Komeda, M., *PMEA coating of pump circuit and oxygenator may attenuate the early systemic inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery.* Asaio J. 50 (2004) 369-372.
 164. Utley, J.R., *Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues.* J Card Surg. 5 (1990) 177-189.
 165. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., Bouillon, R., *Intensive insulin therapy in the critically ill patients.* N Engl J Med. 345 (2001) 1359-1367.
 166. van der Poll, T., Jansen, J., Levi, M., ten Cate, H., ten Cate, J.W., van Deventer, S.J., *Regulation of interleukin 10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees.* J Exp Med. 180 (1994) 1985-1988.
 167. Vanhorebeek, I., De Vos, R., Mesotten, D., Wouters, P.J., De Wolf-Peeters, C., Van den Berghe, G., *Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients.* Lancet. 365 (2005) 53-59.
 168. Varan, B., Tokel, K., Mercan, S., Donmez, A., Aslamaci, S., *Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its*

- modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. Pediatr Cardiol.* 23 (2002) 437-441.
169. Vlasselaers, D., Milants, I., Desmet, L., Wouters, P.J., Vanhorebeek, I., van den Heuvel, I., Mesotten, D., Casaer, M.P., Meyfroidt, G., Ingels, C., Muller, J., Van Cromphaut, S., Schetz, M. Van den Berghe, G., *Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study.* *Lancet.* 373 (2009) 547-556.
 170. Volk, T., Schmutzler, M., Engelhardt, L., Docke, W.D., Volk, H.D., Konertz, W. Kox, W.J., *Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass.* *Crit Care Med.* 29 (2001) 2137-2142.
 171. Wan, S., DeSmet, J.M., Antoine, M., Goldman, M., Vincent, J.L. LeClerc, J.L., *Steroid administration in heart and heart-lung transplantation: is the timing adequate?* *Ann Thorac Surg.* 61 (1996) 674-678.
 172. Wan, S., DeSmet, J.M., Barvais, L., Goldstein, M., Vincent, J.L. LeClerc, J.L., *Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112 (1996) 806-811.
 173. Wan, S., LeClerc, J.L., Schmartz, D., Barvais, L., Huynh, C.H., Deviere, J., DeSmet, J.M. Vincent, J.L., *Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients.* *Am Heart J.* 133 (1997) 335-339.
 174. Wan, S., LeClerc, J.L. Vincent, J.L., *Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation.* *Ann Thorac Surg.* 63 (1997) 269-276.
 175. Wan, S., LeClerc, J.L. Vincent, J.L., *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies.* *Chest.* 112 (1997) 676-692.
 176. Wanidworanun, C. Strober, W., *Predominant role of tumor necrosis factor-alpha in human monocyte IL-10 synthesis.* *J Immunol.* 151 (1993) 6853-6861.
 177. Westhuyzen, J., McGiffin, D.C., McCarthy, J. Fleming, S.J., *Tubular nephrotoxicity after cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass.* *Clin Chim Acta.* 228 (1994) 123-132.
 178. Whitlock, R.P., Young, E., Noora, J., Farrokhyar, F., Blackall, M. Teoh, K.H., *Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I.* *J Surg Res.* 132 (2006) 188-194.
 179. Whitten, C.W., Hill, G.E., Ivy, R., Greilich, P.E. Lipton, J.M., *Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery?* *Anesth Analg.* 86 (1998) 28-33.
 180. Wiendl, H., Neuhaus, O., Kappos, L. Hohlfeld, R., *[Multiple sclerosis. Current review of failed and discontinued clinical trials of drug treatment].* *Nervenarzt.* 71 (2000) 597-610.
 181. Yilmaz, M., Ener, S., Akalin, H., Sagdic, K., Serdar, O.A. Cengiz, M., *Effect of low-dose methyl prednisolone on serum cytokine levels following extracorporeal circulation.* *Perfusion.* 14 (1999) 201-206.

8 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München, für die Überlassung des Themas und die stets engagierte und geduldige Unterstützung, sowohl in der organisatorischen Durchführung der Studie als auch in der Ausarbeitung der Dissertation.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Lange und Herrn Prof. Dr. Schreiber der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie für die Unterstützung und Geduld in der Durchführung unserer Studie.

Herrn Prof. Dr. Hess und Frau Prof. Dr. Seghaye der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler sowie Herrn Prof. Dr. Schad danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Planung und Ausarbeitung der Methodik.

Ich danke allen Mitarbeitern der Operationsabteilung und der Intensivstation des Herzzentrums, die ihre Geduld und Hilfe bei der Durchführung der Messungen bewiesen haben.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern des Labors des Herzzentrums, v.a. Herrn Dr. S. L. Braun und Frau K. Löschenkohl für die Bestimmung der laborchemischen Befunde und der Interleukine, sowie allen Mitarbeitern der Abteilung für experimentelle Herzchirurgie des Herzzentrums.

Bedanken möchte ich mich auch Frau Kienmoser für die Unterstützung in der Ausarbeitung der Ergebnisse.