

Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München  
des Klinikums rechts der Isar  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. E. Kochs)

**Systemische Entzündungsreaktionen (SIRS) bei der Korrektur kongenitaler  
Herzfehler, low flow cardiopulmonary bypass (LFCPB) versus deep  
hypothermic cardiac arrest (DHCA)**

Martina Stefanie Heilmaier

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. E. Kochs
2. Univ.- Prof. Dr. B. Holzmann

Die Dissertation wurde am 10.12.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät der Medizin am 05.05.2004 angenommen.

## Gliederung

1.	Einleitung	5
1.1	Herzerkrankungen	5
1.2	Entstehung und Pathophysiologie der untersuchten Herzfehler	5
1.2.1	Der Vorhofseptumdefekt (ASD)	5
1.2.2	Der Ventrikelseptumdefekt (VSD)	6
1.2.3	Persistierender Atrioventrikularkanal (AV-Kanal)	7
1.2.4	Transposition der großen Arterien (TGA)	7
1.2.5	Truncus arteriosus communis (TAC)	8
1.2.6	Pulmonalatresie (PA)	9
1.2.7	Fallot'sche Tetralogie	9
1.3	Entwicklung der operativen Methoden in der Herzchirurgie	10
2.	Fragestellung	14
3.	Methoden	15
3.1	Studienaufbau	15
3.1.1	Überblick	15
3.1.2	Analysetechnik der Mediatoren	15
3.1.2.1	Interleukin-6	15
3.1.2.2	Interleukin-8	16
3.1.2.3	Anaphylatoxin C3a	17
3.1.3	Bestimmung der Blutgasanalysen	18
3.1.4	Hämodynamische Messungen	18
3.1.5	Kühlung	18
3.1.6	Anästhesiologisches Vorgehen	19
3.1.7	Herzchirurgischer Eingriff und extrakorporale Zirkulation	19
3.1.7.1	DHCA	20
3.1.7.2	LF	21
3.1.8	Klinischer Verlauf	21
3.1.9	Radiologischer Index	22
3.2	Studie	23
3.2.1	Allgemeines	23
3.2.2	Studienprotokoll	23

4.	Ergebnisse	25
4.1	Patientenkollektiv	25
4.2	Operation	26
4.3	Vitalwerte	27
4.3.1	Kreislauf	27
4.3.2	Beatmungsparameter/ Blutgasanalyse	28
4.4	Blutbild	31
4.5	Entzündungsmediatoren	33
4.6	Postoperative Diagnostik	34
5.	Diskussion	37
5.1	Patientenkollektiv	37
5.2	Operation	37
5.3	Vitalwerte	39
5.3.1	Kreislauf	39
5.3.2	Beatmungsparameter/ Blutgasanalyse	40
5.3.3	Säure-Basen-Haushalt	42
5.4	Blutbild	44
5.5	Konzentration der Entzündungsmediatoren	45
5.6	Postoperative Diagnostik	46
6.	Zusammenfassung	48
7.	Literaturverzeichnis	50
8.	Danksagung	56
9.	Lebenslauf	57

## Abkürzungen

ACT	activated clotting time
ASD	Vorhofseptumdefekt
ATP	Adenosintriphosphat
BE	base excess
C3a	aktivierter Komplementfaktor 3
CA	Carboanhydrase
CMR	Chrommonoxydreduktase
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CPB	cardio pulmonary bypass
DHCA	deep hypothermic cardiac arrest
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
FFP	fresh frozen plasma
H <sub>2</sub> O	Wasser
Hb	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonat
HF	Herzfrequenz
HKT	Hämatokrit
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IL6	Interleukin 6
IL8	Interleukin 8
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LFCPB	low flow cardio pulmonary bypass
MAD	mittlerer arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OH	Hydroxidion
PA	Pulmonalatresie
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxiddruck
PAO <sub>2</sub>	alveolärer Sauerstoffdruck
PCO <sub>2</sub>	Kohlendioxiddruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
PRIME	HLM Vorfüllung

SAO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SEM	standard error of the mean
TAC	Truncus arteriosus communis
TAPVC	totaler aorto-pulmo-ventrikulärer Kanal
TGA	Transposition der großen Arterien
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	Zentraler Venendruck

# 1. Einleitung

## 1.1 Herzerkrankungen

1% aller Säuglinge (6000/a), die in Deutschland auf die Welt kommen, leiden an einem angeborenen Herzfehler. Ohne eine Korrektur würden 40 % dieser Kinder das 5. Lebensjahr nicht erreichen. 1999 führte man bei 1664 Säuglingen in deren ersten Lebensjahr herzchirurgische Eingriffe mittels der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durch. Die Mortalität lag mit 7.5 %, d.h. 124 Kindern, weit unter der Mortalität von 40%, die unter natürlichem Verlauf eingetreten wäre<sup>32</sup>. Die Ursache hierfür liegt in der ständigen Weiterentwicklung der Techniken in der Herzchirurgie und aller beteiligten Disziplinen. So konnte die postoperative Mortalität bei Säuglingen im ersten Lebensjahr im Jahr 2001 um weitere Prozentpunkte auf 6,9 % gesenkt werden<sup>33</sup>.

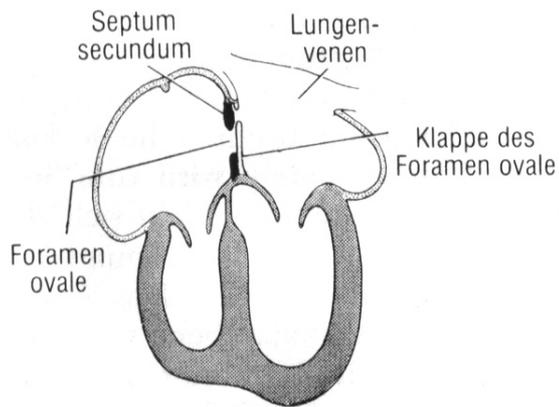
## 1.2 Entstehung und Pathophysiologie der untersuchten Herzfehler

Um die Auswirkung der Herzfehler auf die Lebensqualität der Kinder beurteilen zu können, bedarf es einer genaueren Betrachtung der anatomischen Anomalien und der daraus resultierenden physiologischen Veränderungen der Blutversorgung des Körpers.

### 1.2.1 Der Vorhofseptumdefekt (ASD)

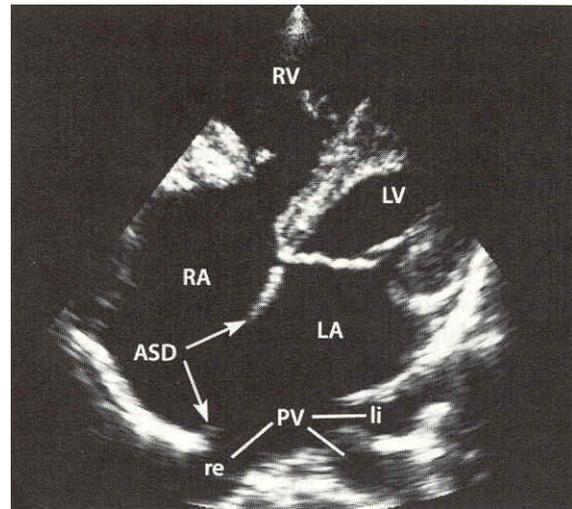
Bei der Entwicklung des Herzens entsteht im 6-mm-Fetal-Stadium aus der Einsenkung des Vorhofs daches ein Septum primum, das von oben auf das im Atrioventrikularkanal gelegene Endokardkissen zuwächst. Aus dem Endokardkissen entwickelt sich ebenfalls ein Septum primum, das sich nach kranial entwickelt. So bleibt nach Abschluss des Wachstums beider Septen nur noch ein schmaler Spalt, das Ostium primum, bestehen. Darüber bildet sich aus dem Dach des Spatium interseptolobulare das Septum secundum, das analog dem Septum primum von oben und unten aufeinander zuwächst. Dabei liegen bei regelrechter embryonaler Entwicklung Ostium primum und Ostium secundum nicht auf einer Höhe, so dass nach der Geburt, durch den unterschiedlichen Druck in den beiden Vorhöfen, die Septen aneinander gedrückt werden und sich das Foramen ovale schließt.

Ist dies nicht der Fall, z.B. bei Entstehung der Septen aus nur einer Anlage, bleibt ein Loch bestehen, das nicht vollständig geschlossen werden kann. Die Pathologie des Vorhofseptumdefektes beruht auf diesem offenen Foramen ovale. Durch dieses tritt aufgrund des Druckgradienten zwischen den Vorhöfen Blut aus dem linken in den rechten Vorhof, aus dem Hochdruck- in das Niederdrucksystem. Es kommt zu einer Volumenmehrbelastung des rechten Herzens mit Lungenüberflutung, die auf Dauer eine pulmonale Hypertonie und im späteren Verlauf eine kardiale Dekompensation verursacht.



**Abbildung 1:** Vorhofseptumdefekt

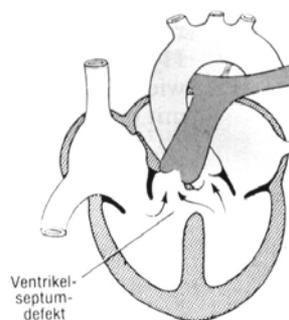
A) nach J. Langman<sup>44</sup>



B) Echokardiogramm aus dem Deutschen Herzzentrum München (DHM)

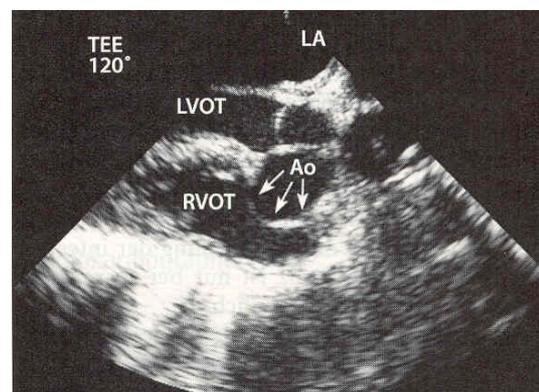
### 1.2.2 Der Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Ebenso wie im Vorhof entsteht auch in den Kammern das Septum aus zwei Anteilen. Das aus dem Truncus arteriosus gebildete Septum aortopulmonale, das Aorta und A. pulmonalis voneinander trennt, verschmilzt mit Muskelwülsten, die aus dem Konus cordis stammen. Bei fehlender Verschmelzung bleibt ein Loch bestehen, der VSD. Auch hier gelangt durch den normalerweise besonders in der Systole bestehenden Druckgradienten zwischen dem rechten und dem linken Ventrikel (RV 40/5mmHg, LV 110/10mmHg) zu viel Blut in den rechten Ventrikel. Durch die Volumenbelastung kommt es zu einer exzentrischen Hypertrophie des rechten Ventrikels und zu einer Volumenüberbelastung der Lunge mit ihren Folgen.



**Abbildung 2:** Ventrikelseptumdefekt

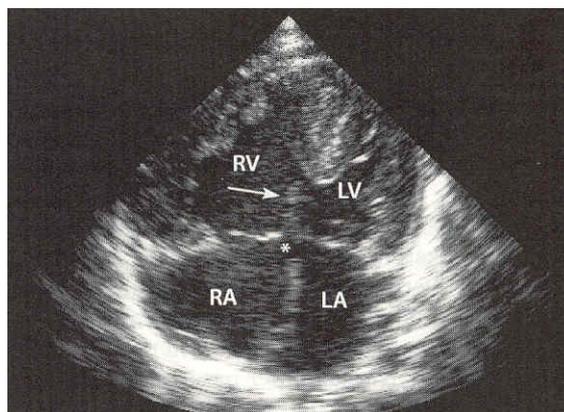
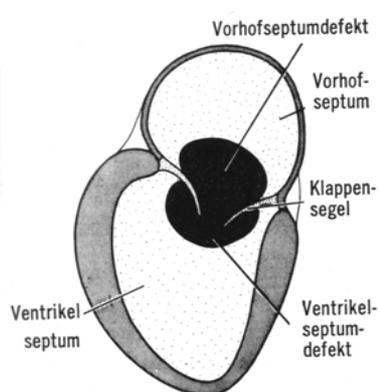
A) nach J. Langman<sup>44</sup>



B) Echokardiogramm nach DHM

### 1.2.3 Persistierender Atrioventrikularkanal (AV-Kanal)

Der Atrioventrikularkanal ist der verengte Abschnitt des Herzschlauches zwischen dem Vorhof- und dem Kammerbereich. Dort bilden sich aus Endothel zwei Endokardkissen, die aufeinander zuwachsen und durch Mesenchymproliferation den Ursprung für die Segelklappen bilden. Bei einem persistierenden Atrioventrikularkanal bleiben die Endothelkissen getrennt, was wiederum dazu führt, dass sich die Septen nicht vollständig ausbilden. Es kommt wie bei ASD und VSD zu einem Links-Rechts-Shunt mit Volumenbelastung des rechten Herzens. Darüber hinaus kommt es durch die fehlende oder unvollständige Ausbildung der Mitralklappe und der Trikuspidalklappe zu einer Klappeninsuffizienz.



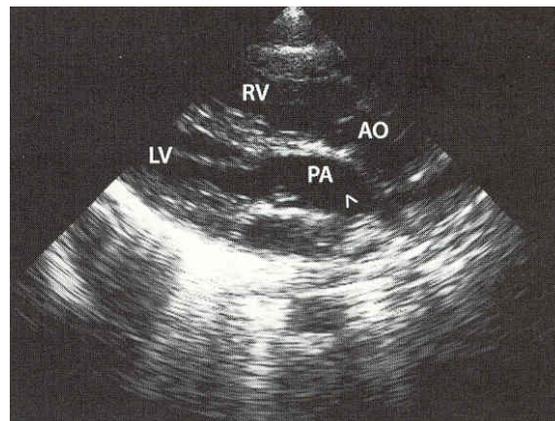
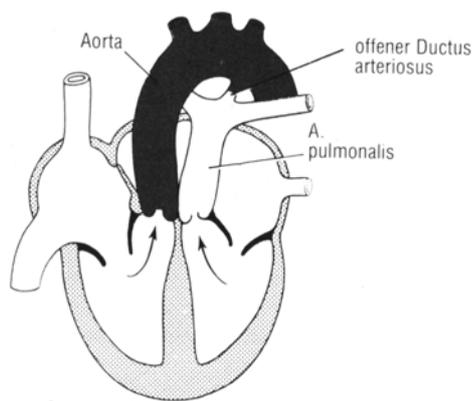
**Abbildung 3:** Persistierender Atrioventrikularkanal

A) nach J. Langman<sup>44</sup>

B) Echokardiogramm nach DHM

### 1.2.4 Transposition der großen Arterien (TGA)

Bei der Transposition der großen Arterien entspringt die Aorta aus dem rechten Ventrikel, die A. pulmonalis aus dem linken. Dadurch sind Körper- und Lungenkreislauf parallel geschaltet und nicht in Serie, wie es in der normalen Physiologie der Fall ist. Durch die Parallelschaltung sind beide Kreisläufe beinahe vollständig voneinander getrennt. Eine Verbindung, die eine Vermischung von arteriellem und venösem Blut erlaubt, besteht oft nur in einem offenen Ductus arteriosus Botalli. Dieser verbindet die Aorta mit der A. pulmonalis und bewirkt bei einer TGA einen Blutfluss von der Aorta zur Pulmonalarterie. Aufgrund des geringen Blutvolumens, das durch den Ductus arteriosus fließt, sind die Patienten stark zyanotisch, der Sauerstoffgehalt des Blutes ist gering und damit die Versorgung des Gewebes mit O<sub>2</sub> nicht ausreichend. Die Ursache für die Transposition liegt in der fehlenden Spiralisierung des Septum aorticopulmonale. Aorta und Arteria pulmonalis entstehen in der Embryonalentwicklung aus einem gemeinsamen Gefäßrohr, das durch ein spiralisiertes Septum, das Septum aorticopulmonale, in die beiden Auswurfbahnen unterteilt wird. So zieht die aus dem linken Ventrikel stammende Aorta nach rechts, die aus dem rechten Ventrikel kommende A. pulmonalis nach links.



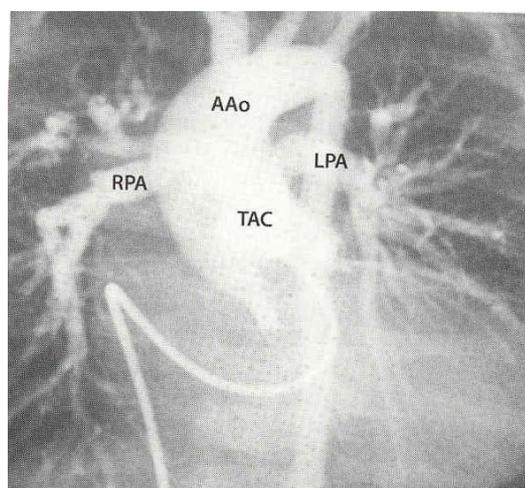
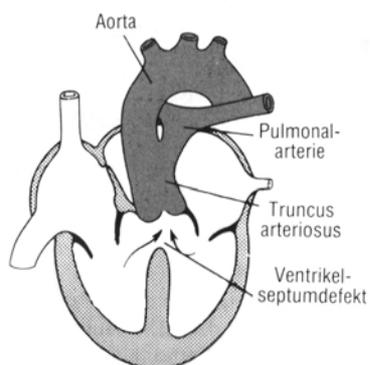
**Abbildung 4:** Transposition der großen Arterien

A) nach J. Langman<sup>44</sup>

B) Echokardiogramm nach DHM

### 1.2.5 Truncus arteriosus communis (TAC)

Wie schon beim VSD beschrieben, entsteht das Kammerseptum durch das Aufeinanderzuwachsen von Truncus und Konus. Verschmelzen die beiden Spiralleisten nicht, bleibt eine Verbindung zwischen Aorta und A. pulmonalis bestehen, der Truncus arteriosus communis. Zusätzlich besteht auch immer ein Ventrikelseptumdefekt. Dadurch reitet der ungeteilte Truncus auf beiden Ventrikeln. Durch einen Rechts-Links-Shunt vermischt sich das venöse Blut des rechten Ventrikels mit dem arteriellen Blut des linken Ventrikels. Es gelangt vermehrt venöses Blut über die Arterien in den Organismus. Dies führt makroskopisch zu einer Blauverfärbung (Zyanose) der Extremitäten. Mikroskopisch kommt es durch den verminderten Sauerstoffgehalt des gemischtvenösen Blutes zu einer Sauerstoffminderversorgung der Gewebe, die sich besonders in Zeiten eines gesteigerten Sauerstoffbedarfs, z.B. beim Schreien, auswirkt.



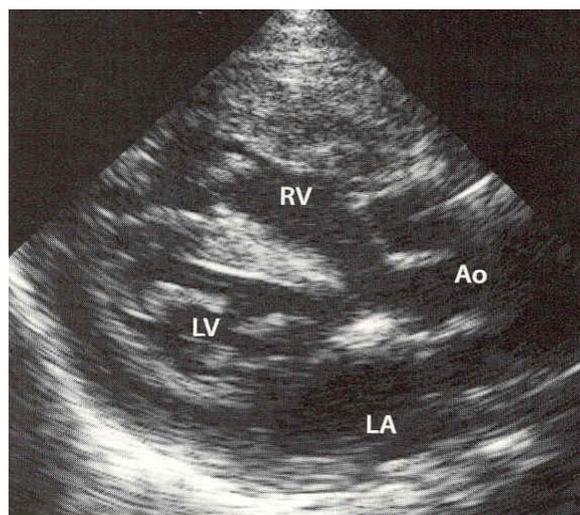
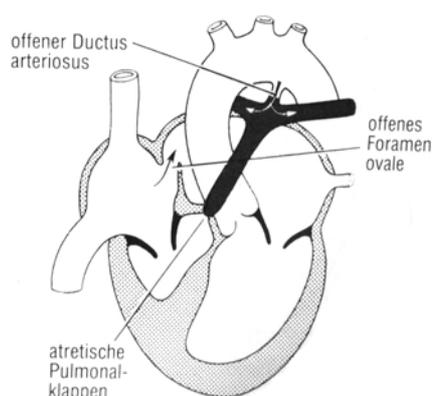
**Abbildung 5:** Truncus arteriosus communis

A) nach J. Langman<sup>44</sup>

B) Echokardiogramm nach DHM

### 1.2.6 Pulmonalatresie (PA)/ -stenose (PS)

Bei der Pulmonalatresie/ -stenose sind die einzelnen Taschen der Pulmonalklappe zusammengewachsen. Dadurch besteht ein geringerer Durchmesser der Auswurfbahn des rechten Herzens oder ein vollständiger Verschluss. Dieses Hindernis muss durch einen höheren Druck überwunden werden. Es kommt zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels mit Hypertrophie und Rückstau in den großen Kreislauf mit Ödemen, Stauungsleber, etc. Ohne einen zusätzlichen Herzfehler, wie z.B. ein offenes Foramen ovale und einem offenen Ductus arteriosus Botalli, würden die Kinder innerhalb von Sekunden versterben. Durch das offene Foramen ovale gelangt venöses Blut vom rechten in den linken Vorhof und wird dem Körperkreislauf zur Verfügung gestellt. Durch den offenen Ductus arteriosus Botalli gelangt Blut von der Aorta über die Arteria pulmonalis in die Lunge, wird dort oxygeniert und vermischt sich im linken Vorhof mit dem venösen Blut aus dem rechten Vorhof. Das Mischverhältnis von arteriellem zu venösem Blut liegt weit auf der Seite des venösen, so dass die Patienten zum einen ein zyanotisches Erscheinungsbild liefern, zum anderen die Sauerstoffversorgung der Gewebe, analog des TCA, nicht ausreichend ist.



**Abbildung 6:** Pulmonalatresie

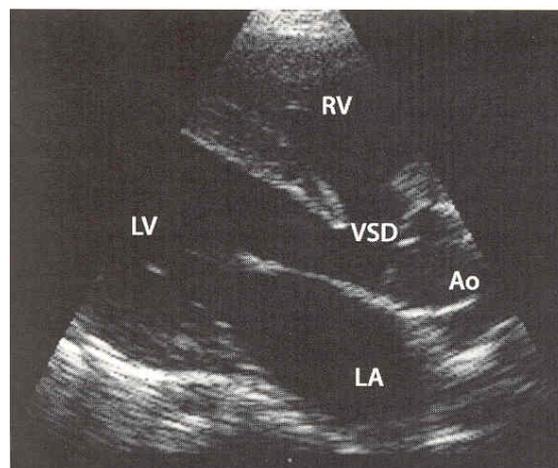
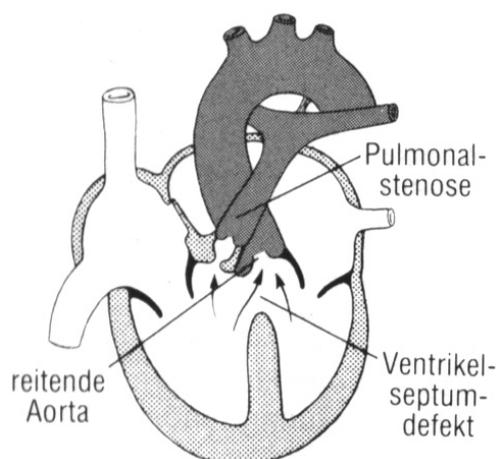
A) nach J. Langman<sup>44</sup>

B) Echokardiogramm nach DHM

### 1.2.7 Fallot'sche Tetralogie

Die Fallot Tetralogie ist ein Herzfehler mit Stenose der A. pulmonalis, reitender Aorta, VSD und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Verursacht wird sie durch eine Verlagerung des Septum aortopulmonale nach vorne, wodurch der Konus ungleich auf das Aortenlumen und das Pulmonalarterienlumen verteilt wird. Die Folge davon ist ein eingengtes rechtes Kammerausflussgebiet und ein großer Defekt im Septum interventrikulare, über dem die Aorta sitzt. Durch die Pulmonalstenose kommt es zu einer Druckzunahme im rechten Ventrikel.

Übersteigt der Druck im rechten Ventrikel den des linken, so kommt es über den VSD zu einem Bluteinstrom aus dem rechten Ventrikel in den linken, dem Rechts-Links-Shunt. Der Körperkreislauf erhält über die reitende Aorta ständig minder-oxygeniertes Blut, das in den Körperkreislauf gelangt und dort zu einer Zyanose führt.



**Abbildung 7:** Fallot'sche Tetralogie

A) nach J. Langman<sup>44</sup>

B) Echokardiogramm nach DDM

Durch die pathologische Physiologie aller beschriebener Herzfehler kommt es zu einer verminderten Leistungsfähigkeit des Herzens mit ungenügender Nährstoffversorgung des kindlichen Organismus. Die Kinder sind weniger belastungsfähig als ihre gesunden Altersgenossen. Sie fallen durch Trinkschwäche, Wachstumsretardierung und gegebenenfalls Atemnot auf. Um ihnen ein normales Leben zu ermöglichen, muss der Herzfehler korrigiert werden.

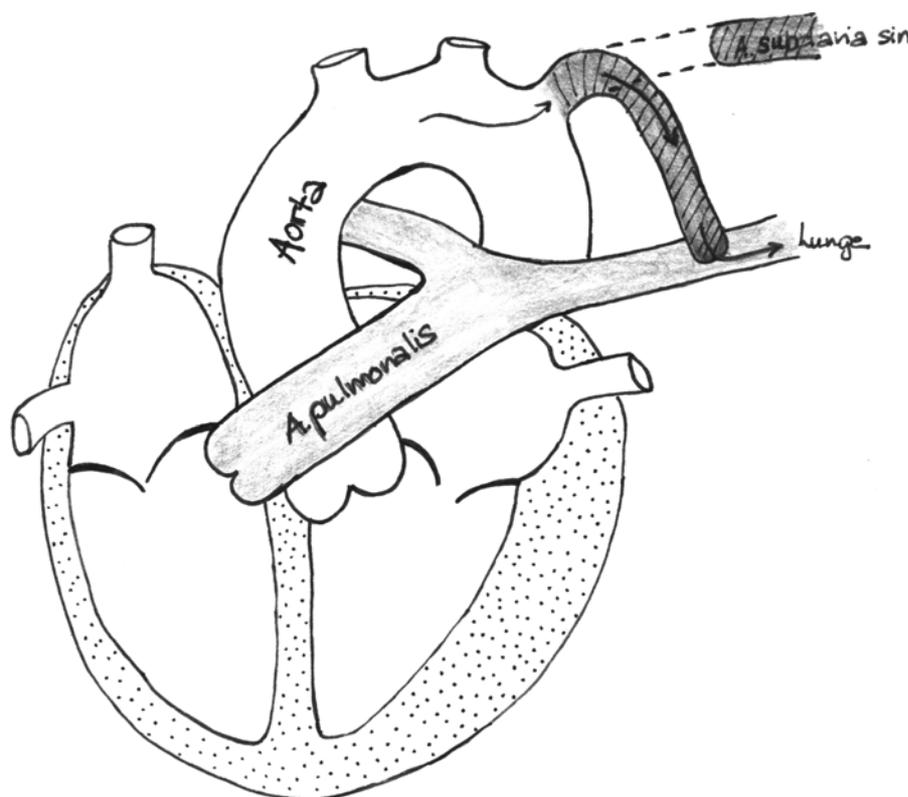
### 1.3 Entwicklung der operativen Methoden in der Herzchirurgie

Werden heute von der Herzchirurgie hauptsächlich ältere Menschen, die an Koronarerkrankungen und/oder Abnutzungserscheinungen der Klappen leiden, behandelt, entstand die Herzchirurgie ursprünglich, um kongenitale Herzfehler zu beheben und so die Sterblichkeit unter Kindern mit Herzfehlern zu senken.

So korrigierten Robert E. Gross<sup>25</sup> und John P. Hubbard im Oktober 1938 erstmals erfolgreich einen persistierenden Ductus arteriosus an einem 7 ½ Jahre alten Mädchen.

Im Zeitraum von Oktober 1944 bis Februar 1945 operierten Alfred Blalock und Helen B. Taussig 3 Kinder mit Fallot Tetralogie<sup>14</sup>. Durch die bestehende Pulmonalstenose gelangte nicht genügend Blut in die Lunge, um dort oxygeniert zu werden. Bei dieser von Blalock und Taussig erstmalig durchgeführten Operation wurde entweder die A. subclavia oder der

Truncus brachiocephalicus distal ihrer Wurzel aus der Aorta durchtrennt und mit einer der Pulmonalarterien anastomosiert. Mittels des höheren Drucks im arteriellen System gelangte das Blut über die geschaffene Umleitung in die Lunge. Die proximalen Enden der A. subclavia bzw. des Truncus brachiocephalicus wurden abgebunden. Dadurch wurde die Hauptblutversorgung des Armes unterbunden. Dessen Versorgung konnte jedoch durch Kollateralarterien zu einem Minimum gewährleistet werden. Hierbei handelte es sich aber um eine palliative Operation, der angeborene Herzfehler wurde nicht behoben.



**Abbildung 8:** Durch die mit Hilfe der A. subclavia (schraffiert) geschaffene Verbindung zwischen Aorta (AO) und A. pulmonalis (PA) gelangt Blut in die Lungen (Blutflussrichtung: →)

Erschwerend kam hinzu, dass das Operationsfeld nicht blutleer war. Die Chirurgen führten die Korrekturen, z.B. von Septumdefekten, ohne Einsicht in das Operationsfeld durch<sup>56</sup>.

1950 bewies W. G. Bigelow an Hunden, dass die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen und der arterielle Druck absinken und damit der gesamte Stoffwechsel des Hundes unter Hypothermie reduziert war<sup>12</sup>. Des Weiteren öffnete er mehreren Hunden den Thorax und unterbrach die Blutzirkulation für 15 Minuten<sup>13</sup>. Noch waren die Experimente mit einer hohen Mortalität der Versuchstiere verbunden.

John Lewis<sup>45</sup> und Mansur Taufic schlossen 1952 zum ersten Mal einen ASD unter direkter Sicht bei einem fünfjährigen Mädchen, nachdem diese Operation von ihnen bereits erfolgreich an Hunden durchgeführt worden war.

Zur gleichen Zeit entwickelte John H. Gibbon<sup>24</sup> eine Maschine, die die Funktion von Lunge und Herz übernehmen sollte, um der durch den Kreislaufstillstand zu erwartenden Ischämie der Gewebe entgegenzuwirken. Dadurch konnte man auch kompliziertere Eingriffe in Angriff nehmen. Mit Hilfe dieser ersten Herz-Lungen-Maschine korrigierte er drei Vorhofseptumdefekte. Ihr Nachteil war zu diesem Zeitpunkt jedoch das Füllvolumen der Maschine, das ein Mehrfaches des kindlichen Blutvolumens betrug. Erst im Laufe der folgenden Jahre wurden diese Maschinen so weit verbessert, dass sie auch ohne größere Probleme bei kleinen Kindern angewendet werden konnten. Sowohl Brian Barratt-Boyes<sup>5</sup> in Neuseeland als auch Atsumi Mori<sup>54</sup> und seine Kollegen von der Kyoto Universität verbanden in den siebziger Jahren die beiden Techniken miteinander: die Kinder wurden mit Hilfe einer Eisdecke auf rektale Temperaturen von 25°C gekühlt und anschließend an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen, um ein weiteres Sinken der Körpertemperatur auf 24°-20° C zu ermöglichen. Nach der in Kreislaufstillstand durchgeführten Operation wurde die Herz-Lungen-Maschine für das Aufwärmen des Körpers wieder angestellt.

Wurden bis in die achtziger Jahre ausschließlich Korrekturen angeborener Herzfehler bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, so operierte Kirklin<sup>39</sup> 1985 dank der verbesserten Technik der Herz-Lungen-Maschinen und der Op-Verfahren zum ersten Mal kongenitale Herzvitien bei Neugeborenen.

Dadurch, dass die Letalität bei herzchirurgischen Eingriffen immer weiter gesunken war (so zuletzt 6,9% im Jahr 2001<sup>33</sup>), hatten sich die Zielsetzungen der Spezialisten in soweit geändert, dass nicht mehr nur das alleinige Überleben des Patienten im Vordergrund stand, sondern auch seine Lebensqualität nach der Korrekturoperation. Dabei trat als zentrale Frage die durch fehlende (DHCA) oder verminderte (LFCPB) Perfusion des Gehirns verursachte Ischämie und deren nachfolgende neurologische Probleme in den Vordergrund<sup>57</sup>.

Basierend auf den Entwicklungen der letzten 50 Jahre verfährt die Herzchirurgie bei der Korrektur kongenitaler Herzfehler heute wie folgt:

In der Einleitung wird die Körpertemperatur bei allen Operationsmethoden mittels Kühldecken auf Temperaturen von 30°C gesenkt. Dabei muss immer die Gefahr eines kälteinduzierten Kammerflimmerns im Auge behalten werden. Im Operationssaal erfolgt nach Eröffnung des Thorax der Anschluss der HLM an das Kreislaufsystem des Patienten. Über den rechten Vorhof wird ein ableitendes Schlauchsystem gelegt, an das die Pumpeneinheit (Zentrifugalpumpe) angeschlossen ist. Der daran angeschlossene Membranoxygenator übernimmt die Lungenfunktion und reichert das Blut mit Sauerstoff an. Vom Oxygenator gelangt das Blut über einen Wärmeaustauscher, der die Körpertemperatur weiter herabsenkt, über eine Silikonkanüle in die Aorta ascendens zum Patientenkreislauf zurück. Bei Erreichen einer rektalen Temperatur von 15° C – 19°C erfolgt der Eingriff. Im Falle einer Operation unter LFCPB bleibt die HLM angeschlossen, der Organismus wird während der kompletten Operation mit sauerstoffreichem Blut aus der HLM versorgt. Bei einer Operation in DHCA wird die Pumpe abgestellt, das Blutvolumen des Herzens in das Pumpenreservoir geleitet und die

venöse Kanüle aus dem Vorhof gezogen. Die arterielle Kanüle wird abgeklemmt und vom arteriellen Schenkel getrennt. Arterieller und venöser Schenkel werden kurzgeschlossen, damit das Blut während der Operation in der Maschine bis zum Ende der DHCA zirkulieren kann. Nach Beendigung der Korrektur wird die venöse Kanüle wieder in den rechten Vorhof gelegt, der arterielle und der venöse Schenkel voneinander getrennt und an die jeweiligen Kanülen angeschlossen. Die Luft wird aus den Kammern gepresst und die HLM wieder angeschlossen. Durch den Wärmeaustauscher wird die Körpertemperatur auf Werte um 36° - 37°C angehoben, wobei der Unterschied zwischen Bluttemperatur und Körperkerntemperatur nicht mehr als 10°C betragen darf. Setzt der Sinusrhythmus während des Aufwärmens nicht wieder von selber ein, so wird er durch Kardioversion erzeugt. Bei Erreichen der Ausgangstemperatur und stabilem Kreislauf wird die HLM vom Körper getrennt.

## 2. Fragestellung

Heutzutage finden die meisten Operationen unter kontinuierlicher extrakorporaler Zirkulation (LFPCP: low flow cardiopulmonary bypass) statt, unter der Annahme, die Ischämie des Gehirns und die daraus resultierende zentralvenöse Schädigung zu verringern<sup>57</sup>. Ausnahmen bilden die Korrektur der totalen Lungenvenenfehlmündungen (TAPVC: total of the pulmonary vein) und des hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS: hypoplastic left heart syndrome), da bei einem Kreislaufstillstand eine bessere Übersicht über das Operationsgebiet herrscht.

Die Vorteile des Kreislaufstillstandes unter tiefer Hypothermie (DHCA: deep hypothermia cardiocirculatory arrest) bestehen

1. in einer kürzeren EKZ-Zeit
2. in einem blutleeren chirurgischen Feld
3. in einem kanülenfreien Operationsgebiet
4. und in der Anwendbarkeit auch bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 2500g.

Die kontinuierliche Zirkulation ermöglicht:

1. eine längere Operation und dadurch auch
2. Korrektur komplexerer Herzfehler (Fallot'sche Tetralogie)

Es besteht jedoch nicht nur die Gefahr einer Ischämie im Gehirn, sondern auch andere Organe des Körpers sind von der Minderperfusion betroffen. Menasche<sup>51</sup> et al berichtete, dass ein LFPCP bei verminderter Körpertemperatur (32° - 34°C) im Vergleich zu einem CPB bei normaler Körpertemperatur (37°C) zu einer verminderten systemischen Entzündungsreaktion führt. Des weiteren zeigt Quing et al. in einer an 24 Schweinen durchgeführten Studie, dass es bei Benutzung moderater Hypothermie (28°C), im Vergleich zu Normothermie (37°C) und tiefer Hypothermie (20°C), zu einer geringeren systemischen Konzentration an pro-inflammatorischen Mediatoren und einer erhöhten Konzentration an anti-inflammatorischen Mediatoren kommt<sup>59</sup>.

Dadurch stellt sich die Frage, ob sich die von Quing<sup>59</sup> erhobene Studie auch auf den Menschen, in diesem Fall besonders auf Neugeborene, übertragen lässt.

Ist durch die länger andauernde Ischämie des Gewebes mit anschließender Reperfusion bei der Methode der DHCA eine stärkere Entzündungsreaktion der Gewebe zu erwarten oder entsteht durch die vermehrte Flüssigkeitszufuhr bei der LFPCP ein erhöhtes Entzündungspotential?

## **3. Methoden**

### **3.1 Studienaufbau**

#### **3.1.1 Überblick**

Um eine Lösung der Problemstellung zu erzielen, versuchten wir mittels standardisierter Tests, Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen dem Patientenkollektiv des Kreislaufstillstands und dem Low-flow-Patientenkollektiv in Bezug auf die systemische Entzündungsreaktion zu finden. Dazu wurden die Zytokine Interleukin 6 und 8, sowie das Anaphylatoxin C3a gewählt. Zur Bestimmung des resultierenden Kapillarlecks wurden die Gewichtszunahme, die Flüssigkeitsbilanz und der radiologische „soft tissue-index“ errechnet.

#### **3.1.2 Analysetechnik der Mediatoren**

Zu den Messzeitpunkten während der extrakorporalen Zirkulation erfolgte die Blutabnahme aus dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine, die anderen Blutproben wurden aus der arteriellen Kanüle entnommen und in Röhrchen (Sarstedt, Nürnberg, Germany) abgefüllt. Für die Bestimmung des Blutbildes wurden EDTA-Röhrchen (Sarstedt, Nürnberg, Germany) verwendet. Serum-Röhrchen ohne Zusätze dienten zur Messung der Interleukine-6 und -8, sowie des Anaphylatoxin C3a. Die verschiedenen Parameter, die im Labor als Routineverfahren zur Verfügung stehen, wurden sofort gemessen. Um ein rationelles Vorgehen zu ermöglichen, führten wir die Bestimmung der Interleukine zu einem späteren Zeitpunkt im „Batch“ durch. Hierfür wurden Plasma und Serum durch Zentrifugation für 10 Minuten mit 3000 Umdrehungen und bei 4°C gewonnen. Der Überstand wurde in 1 ml Röhrchen abgefüllt. Dabei achteten wir darauf, dass keine Kontamination mit zellulären Bestandteilen im Röhrchen erfolgte, um keine Verfälschung durch zelluläre Zytokin-Produktion zu erhalten. Die Röhrchen wurden bis zur Bestimmung bei -70°C gelagert. Jedes Röhrchen wurde nur einmal aufgetaut, da wiederholte Auftau- und Einfriervorgänge die Konzentration der Mediatoren verändern. Die Bestimmung der Mediatoren erfolgte mittels der im Folgenden näher beschriebenen Immuno-Enzymometrischer Assays bzw. dem Radio-Immuno-Assay.

##### **3.1.2.1 Interleukin-6**

Die Bestimmung des Interleukin-6 erfolgte mit dem „Immulite IL-6 solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay“ (Immulite® system, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Die Festphase der Testeinheit ist mit einem Anti-Liganden überzogen. Die Probe aus dem Serum des Patienten wurde zusammen mit monoklonalem Antikörper und Ligand-markiertem Antigen für 60 Minuten bei 37°C inkubiert. Der monoklonale Antikörper ist sowohl alkalisch- als auch Phosphatase-konjugiert. Interleukin-6 bildet dabei mit den beiden Antikörpern, welche die beiden unterschiedlichen Varianten des

Moleküls erkennen, einen Sandwich-Komplex. Dieser wird durch eine Ligand-anti-Ligand-Brücke an die Festphase gebunden. Ungebundenes Konjugat wurde durch Waschen und Zentrifugieren entfernt. Danach fügten wir Chemilumineszentsubstrat hinzu und inkubierten die Probe für weitere 10 Minuten. Das Substrat ist ein Phosphatester, der in Gegenwart alkalischer Phosphatase hydrolysiert, um ein instabiles Zwischenprodukt zu bilden. Die kontinuierliche Produktion dieses Intermediärproduktes bewirkt eine ständige Emission von Licht. Der gebundene Komplex (und dadurch die Aussendung der Photonen) ist der Konzentration des Interleukin-6 proportional und kann gemessen werden. Die Messung erfolgte im automatisierten Immulite<sup>®</sup>-System (Immulite<sup>®</sup> system, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA), bei dem die Zugabe der Reagenzien, die Inkubation, die Separationen und auch die Messung der Photonenstrahlung vollautomatisch erfolgt. Der Messbereich des Assays liegt zwischen 1 und 2 000 pg/ml. Die Spezifität des Tests wurde durch die folgende Tabelle (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA, Oktober 1997) gezeigt:

Substrat	zugegebene Menge (pg/ml)	gemessene Konzentration (pg/dl)	Kreuzreaktion in Prozent
IL-2	10 000	5,6	0,056
IL-2r	10 000	nnwb	Nnwb
IL-8	10 000	4,8	0,048
IL-1 $\beta$	10 000	7,9	0,079
TNF $\alpha$	10 000	4,5	0,045

nnwb = nicht nachweisbar

### 3.1.2.2 Interleukin-8

Analog der Messung von Interleukin-6 erfolgte die Messung von Interleukin-8 mit dem „Immulite IL-8 solid-phase, two-site chemiluminescent immunometric assay“ (Immulite<sup>®</sup> system, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Die Festphase der Testeinheit ist mit dem Interleukin-8 Antikörper überzogen. Die Probe aus dem Serum des Patienten wurde zusammen mit polyklonalem Antikörper für Interleukin-8 (alkalisch und Phosphatase-konjugiert) für 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Interleukin-8 bildete dabei einen Antikörper-Sandwich-Komplex. Ungebundenes Konjugat wurde anschließend durch Waschen und Zentrifugieren entfernt. Danach wurde Chemilumineszentsubstrat zugefügt und für weitere 10 Minuten inkubiert. Dieses Substrat ist ein Phosphatester, der in Gegenwart alkalischer Phosphatase hydrolysiert, um ein instabiles Zwischenprodukt zu bilden. Die

kontinuierliche Produktion dieses Intermediärproduktes bewirkt eine ständige Emission von Licht. Der gebundene Komplex (und dadurch die Aussendung der Photonen) ist der Konzentration des Interleukin-8 proportional und kann gemessen werden. Der Messbereich des Assays liegt zwischen 2 und 75 000 pg/ml. Die Spezifität des Tests wurde durch die folgende Tabelle (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA, August 1997) gezeigt:

Substrat	zugegebene Menge (pg/ml)	gemessene Konzentration (pg/dl)	Kreuzreaktion in Prozent
IL-1 $\beta$	10 000	nnwb	nnwb
IL-2	10 000	nnwb	nnwb
IL-2r	10 000	nnwb	nnwb
IL-4	10 000	nnwb	nnwb
IL-6	10 000	nnwb	nnwb
IFN	10 000	nnwb	nnwb
TNF $\alpha$	10 000	nnwb	nnwb

nnwb = nicht nachweisbar

### 3.1.2.3 Anaphylatoxin C3a

Die Messung von Anaphylatoxin C3a erfolgte mit dem „Human complement C3a des Arg [<sup>125</sup>I] assay system“ (BIOTRAK, cellular communication assays, Amersham Pharmacia Biotech UK Limited, England).

Das Patientenserum wurde mit <sup>125</sup>I-C3a bekannter Konzentration vermischt (Graphik 1). Dazu wurde eine bekannte Menge Antikörper gegeben, um deren Bindungsstellen die beiden C3a konkurrieren. Die Röhrchen wurden bei Raumtemperatur 30 min inkubiert. Anschließend wurde ein zweiter Antikörper (goat anti-rabbit) dazugegeben, weitere 30 min inkubiert und ultrazentrifugiert. Dabei trennten sich die Antikörper-Antigen-Komplexe von den ungebundenen Bestandteilen. Mittels eines Gamma-Scintillations-Zählers konnte die Zerfallsrate der radioaktiv markierten Anaphylatoxine gemessen und dadurch in einer Standardkurve die Konzentration bestimmt werden. Daraus wiederum errechnete sich die Konzentration an C3a, die im Patientenserum vorhanden war und in pg/ml angegeben wird.

**Frei**<sup>125</sup>I Ligand

} + Antikörper = {

Serum-Ligand

**Gebunden**<sup>125</sup>I Ligand–Antikörper

Serum-Ligand-Antikörper

**Graphik 1**

Die Spezifität der verwendeten Assays war hoch, Matrixeffekte konnten nicht beobachtet werden. Hook-Effekte waren in Aufstockversuchen nicht nachweisbar, die Assays wiesen keine Verschleppungen auf.

### 3.1.3 Bestimmung der Blutgasanalysen

Arterielle und gemischt-venöse Blutgasanalysen wurden in separaten 1 ml Abnehmeröhrchen durchgeführt (Ciba Corning, Medfield, MA, USA).

### 3.1.4 Hämodynamische Messungen

Die hämodynamischen Messungen wurden mit dem bei Herzoperationen standardisierten erweiterten Monitoring durchgeführt. Dieses bestand aus EKG mit automatischer ST-Analyse der Ableitung II, Pulsoxymetrie und Messungen des arteriellen Druckes mittels direkter arterieller Messungen über die Arteria radialis (Marquette, Milwaukee, WI, USA). Die Messung des zentralvenösen Druckes erfolgte mittels doppellumigem zentralen Venenkatheter (4F, Arrow, Reading, PA, USA) in der Vena jugularis interna. Zur Anästhesieeinleitung wurde eine peripher-venöse Kanüle (22 Ga, Abbocath<sup>®</sup>, Abbott, Wiesbaden) plziert. Nach Anästhesieeinleitung und nasotrachealer Intubation wurden die Patienten mit reinem Sauerstoff maschinell beatmet (Cato, Cicero EM, Dräger, Lübeck). Die Normoventilation wurde mit einem Massenspektrometer (Marquette; Milwaukee, WI, USA) und mit Blutgasanalysen (Ciba Corning, Medfield, MA, USA) kontrolliert. Danach wurde zur arteriellen Druckmessung eine Kanüle in die Arteria radialis (24 Ga bei <4 kg Körpergewicht, 22 Ga bei 4-10 kg Körpergewicht, Jelco, Ethicon, Pomezia, Italien) eingeführt. Die hämodynamischen Messungen umfassten zu den jeweiligen Messzeitpunkten: Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und zentralvenöser Druck (ZVD).

### 3.1.5 Kühlung

Durch die Raumtemperatur im Operationssaal kühlten die Kinder schon spontan ab. Unterstützt wurde das natürliche Absinken der Körpertemperatur durch den Einsatz einer Wassermatte (Blanketrol II, Cincinnatti Sub Zero, Cincinnatti, Ohio), die bis zu Beginn der EKZ eine rektale Temperatur von 32-33°C ermöglichte. Das weitere Herabkühlen übernahm die Herz-Lungen-Maschine (siehe weiter unten in 3.1.7.1 und 3.1.7.2).

### 3.1.6 Anästhesiologisches Vorgehen

Die präoperative Therapie mit kardialen Medikamenten ( $\beta$ -Blocker, Nitrate, Antiarrhythmika) wurde auch am Morgen der Operation wie üblich fortgesetzt. Etwa 45 Minuten vor der Anästhesieeinleitung wurde den Patienten intramuskulär 0,01 mg/kg Körpergewicht (KG) Atropin (Braun, Melsungen, Germany), 0,04 mg/kg KG Flunitrazepam (Rohypnol<sup>®</sup>, Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) und, wenn das Kind älter als 5 Monate war, 0,2 mg/kg KG Morphin (Merck, Darmstadt) als Prämedikation verabreicht. Es wurde eine intravenöse Anästhesie mit Sufentanil/Midazolam/Rocuronium durchgeführt. Die Einleitung der Anästhesie erfolgte mit 1  $\mu$ g/kg KG Sufentanil (Janssen-Cilag, Neuss), 100  $\mu$ g/kg KG Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen) und 0,45 mg/kg KG Rocuronium (Esmeron<sup>®</sup>, Organon Teknika, Eppelheim). Durch Bolusgabe bis maximal 6  $\mu$ g/kg KG Sufentanil, 0,3 mg/kg KG Midazolam und 1 mg/kg KG Rocuronium wurde die Anästhesie aufrechterhalten. Dexamethason (1mg/kg KG) wurde vor dem Eingriff und je 50 mg/kg KG Cefuroxim (Zinazef<sup>®</sup>, Hoechst, Bad Soden) zu Beginn sowie am Ende der Operation verabreicht. Dopamin (Fresenius Kabi, Bad Homburg) mit 3  $\mu$ g/kg/min wurde während der gesamten Dauer der Operation zur Unterstützung der Nierenfunktion gegeben. Nach Beenden der extrakorporalen Zirkulation stellten wir Dopamin auf 5  $\mu$ g/kg/min ein. Falls weitere inotrope Unterstützung nötig war, wurde aufgrund der hämodynamischen Messungen vorgegangen. Der mittlere arterielle Druck wurde dabei über 50 mmHg gehalten. Dazu wurde entweder Dopamin oder/und Dobutamin (Fresenius Kabi, Bad Homburg) bis 10  $\mu$ g/kg/min verwendet. Falls mit dieser Unterstützung die extrakorporale Zirkulation nicht beendet werden konnte, wurden Dopamin und Dobutamin mit anderen positiv inotropen Substanzen (Adrenalin/ Noradrenalin) kombiniert. Die Wahl der geeigneten Katecholamine wurde aufgrund der hämodynamischen Messung vorgenommen und im Studienprotokoll erfasst. Nach dem Ende der Operation wurde auf der Intensivstation eine Analgosedierung mit 0,1 mg/kg KG Morphin und 0,02 mg/kg KG Flunitrazepam in Boli durchgeführt, die bei Erfüllung folgender Kriterien beendet wurde: stabile Kreislaufverhältnisse (nur geringe Unterstützung mit Katecholaminen, Dopamin/Dobutamin bis maximal 5  $\mu$ g/kg/min), Patient ist warm und nicht zentralisiert, wach und hat ausreichende Spontanatmung mit einem  $pO_2 > 40$  mmHg bei  $FiO_2 < 0,6$ .

### 3.1.7 Herzchirurgischer Eingriff und extrakorporale Zirkulation

Die systemische Antikoagulation vor Installation der extrakorporalen Zirkulation wurde mit 3 mg/kg Heparin (Liquemin<sup>®</sup> N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) vorgenommen. Falls die im Operationssaal bestimmte ACT-Gerinnungszeit (=Activated Clotting Time, Hemocrom Aktivator) unterhalb von 400 Sekunden lag, wurde 1 mg/kg Heparin nachgegeben. Die Kontrolle erfolgte während der gesamten Dauer der extrakorporalen Zirkulation nach jeweils 30 Minuten. Der Zugang zum Operationssitus erfolgte über eine

mediane Sternotomie. Die Herz-Lungen-Maschine (Stöckert, München) wurde über die arterielle Kanüle in der Aorta ascendens und über die venöse Kanüle im rechten Vorhof angeschlossen. Die Schläuche waren aus Silikon, wobei für den arteriellen Schenkel 3/16" French, für den venösen Schenkel 1/4" French benutzt wurden. Das Kardiotomiereservoir (Venocard, Dideco, Puchheim) nahm das Blut der beiden Sauger auf und diente auch als venöses Reservoir. Im arteriellen Teil war der Membran-Oxygenator mit integriertem Wärmetauscher (Liliput, Dideco, Mirandola, Italien) untergebracht, ein arterieller Filter (D734, Micro 40, Dideco) schloss sich an. Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine bestand aus einer Konserve Erythrocytenkonzentrat (250ml), einer Konserve Fresh Frozen Plasma (250ml), 100 ml Ringer Laktat (Baxter, Irvine, CA, USA), 3 ml/kg KG Mannit 20% (Thomaemannit<sup>®</sup>, Delta-Pharma GmbH), 2,5 ml/kg KG Bikarbonat 4,2% (Delta-Pharma GmbH, Pfullingen) und 1000 IE Heparin (Liquemin<sup>®</sup> N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen). Die Ultrafiltration erfolgte mit einem Polysulfonmembranfilter (Rapido BLS 627, Sorin-Biomedics, Puchheim). Die Förderleistung der Herz-Lungen-Maschine wurde auf die Körperoberfläche (KOF) des Patienten bezogen. Sie betrug 2,4 l/min/m<sup>2</sup> KOF. Die Oxygenierung wurde auf einen Sauerstoffpartialdruck von ungefähr 100 mmHg eingestellt und durch Blutgasanalysen alle 30 Minuten kontrolliert. Nach Erreichen der für den jeweiligen Patienten berechneten 100% Flussrate und der vollständigen Übernahme des Körperkreislaufs durch die Herz-Lungen-Maschine, wurde die Aorta quergeklemmt und mit 4°C kalter kristalloider Kardioplegielösung (Bretschneider'sche Lösung, Köhler, Alsbach-Haehnlein) der Herzstillstand induziert. Darüber hinaus wurde das Herz lokal im Kältebrunnen mit 4°C kalter Kochsalzlösung gekühlt. Das weitere Management erfolgte je nach Gruppeneinteilung (siehe folgende Kapitel).

### **3.1.7.1 DHCA**

Den Patienten der DHCA-Gruppe wurde eine arterielle Kanüle in die Aorta ascendens und für den venösen Rückfluss eine Kanüle in den rechten Vorhof gelegt. Mit Hilfe der HLM wurde eine systemische Hypothermie mit ösophagealen Temperaturen um 16°C und rektalen Temperaturen um 18°C erreicht. Die Dauer der Kühlung musste mindestens 20 min betragen. Bevor die Herz-Lungen-Maschine für die Zeit des Eingriffes abgeschaltet wurde, verlangsamten wir die Fließgeschwindigkeit von 2,4 l/min/m<sup>2</sup> KOF auf 1,2 l/min/m<sup>2</sup> KOF. Nach der Abklemmung der Aorta wurden 50 ml/kg kalte Kardioplegielösung (Bretschneider, Custodiol, Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Germany) über den arteriellen Schenkel infundiert. Das Säure-Basen-Management wurde nach alpha-stat-Bedingungen durchgeführt, um einen pCO<sub>2</sub> von 40 mmHg zu gewährleisten. Um den Kreislauf nach der Korrekturoperation wieder zu normalisieren, wurde die Flussrate von anfänglich 1,2 l/min/m<sup>2</sup> KOF auf 2,4 l/min/m<sup>2</sup> KOF gesteigert, gleichzeitig wurde die Körpertemperatur durch den Wärmeaustauscher auf 28°C rektal angehoben. Der Temperaturunterschied zwischen Perfusionsflüssigkeit und rektaler Temperatur betrug zu keiner Zeit der Aufwärmphase mehr

als 10°C. Mannitol 20% wurde in einer Dosierung von 3 ml/kg KG während des Aufwärmens gegeben.

### **3.1.7.2 LF**

In der LF-Gruppe wurden den Patienten zwei venöse Rückflusskanülen in die Vv. cavae gesteckt. Die Säuglinge erfuhren eine Senkung ihrer Körpertemperatur auf 24°C rektal auf die gleiche Art wie die Kinder der DHCA-Gruppe. Die Herz-Lungen-Maschine lief konstant mit 1,2 l/min/m<sup>2</sup> KOF während der ganzen Korrekturoperation. Nach der Abklemmung der Aorta wurden 50ml/kg KG kalte Kardioplegielösung (Bretschneider, Custodiol, Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Germany) über den arteriellen Schenkel infundiert. Das Säure-Basen-Management wurde nach alpha-stat-Bedingungen durchgeführt, um einen pCO<sub>2</sub> von 40 mmHg zu gewährleisten. Nach Beendigung der Korrektur wurde der Blutfluss von 1,2 l/min/m<sup>2</sup> langsam auf 2,4 l/min/m<sup>2</sup> KOF angehoben. Mannitol 20% wurde in einer Dosierung von 3 ml/kg KG während des Aufwärmens gegeben.

Nach dem Entleeren der venösen und arteriellen Schläuche sowie der Filter wurde das im extrakorporalen Kreislauf zurückgebliebene Blut mit einem Autotransfusionsgerät (Cell-Saver<sup>®</sup>, Haemonetics, München) aufbereitet und retransfundiert.

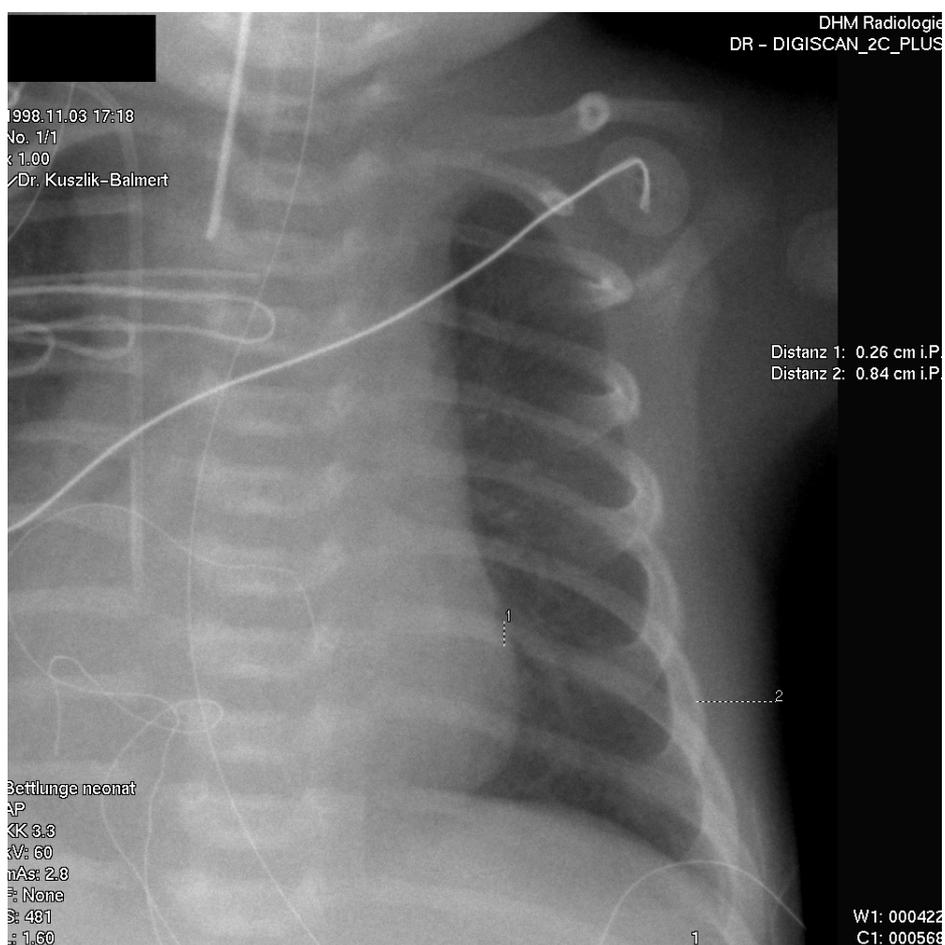
### **3.1.8 Klinischer Verlauf**

Bis zur Entlassung wurden alle Patienten intensiv betreut. Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation erfassten wir insbesondere die kardiale Funktion, den Verbrauch kreislaufwirksamer Medikamente, die Urinausscheidung und eventuelle Komplikationen, ebenso die Dauer der postoperativen Nachbeatmung und die Dauer der Therapie auf der Intensivstation. Ferner wurde die Menge des Blutverlustes in den ersten 6 Stunden und bis zum Entfernen der Drainagen festgehalten, sowie eine eventuell durchgeführte Retransfusion dieses Blutes und die Urinbilanzierung. Das Gewicht des Patienten und dessen Veränderung im Laufe der ersten 4 Tage postoperativ wurde mittels einer Säuglingswaage (SECA, AS Wäage-technik, Freising) bestimmt. Der Verbrauch an Blutbestandteilen (Eigenblutbestandteile, Erythrozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma, Thrombozytenkonzentrate) wurde bis zur Entlassung dokumentiert.

### 3.1.9 Radiologischer Index

Um eine Aussage über den ödematösen Zustand des Gewebes zu machen, wurde der radiologische Index des Weichteilgewebes bestimmt. Dazu machten wir eine anterior-posterior Röntgenaufnahme des Thorax. In ihr wurde die Dicke der 8. Rippe in Medioklavikularlinie (1) und der Rippen-Haut-Abstand (2), der sogenannte Weichteilmantel, lateral über der 8. Rippe gemessen. Diese beiden Werte wurden wie folgt in Beziehung gesetzt:

$$\text{Rad. Index} = \text{Dicke des Weichteilmantels/Rippendicke}$$



**Abbildung 9:** Röntgenbild in ap mit Einzeichnung des Weichteilmantels

## **3.2 Studie**

### **3.2.1 Allgemeines**

Die Untersuchung war prospektiv angelegt. Die Operationsart wurde durch elektronisch bestimmte Nummern randomisiert. Die behandelnden Kollegen auf der Intensivstation hatten, um eine identische Nachbehandlung zu gewährleisten, keine Kenntnis von der Gruppeneinteilung der Patienten.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki von 1964 sowie deren späteren Revisionen durchgeführt. Es wurden nur Patienten in die Untersuchung aufgenommen, deren Eltern eine schriftliche Zustimmung zu der Studie gegeben hatten. Das Studienprotokoll genehmigte die Ethikkommission der Technischen Universität München.

In die Studie wurden 23 Patienten mit einem Körpergewicht <10 kg eingeschlossen, die sich zwischen September 1998 und Mai 2000 einer Korrektur ihres angeborenen Herzfehlers am Deutschen Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München unterzogen. Bei folgenden Herzfehlern konnte die Untersuchung durchgeführt werden, da diese alternativ mit DHCA- bzw. LF-Technik operiert werden können: Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, Atrioventrikulärer-Kanal, Transposition der großen Arterien, Truncus arteriosus communis, TAPV und Fallot-Tetralogie.

### **3.2.2 Studienprotokoll**

Die verschiedenen Parameter und hämodynamischen Untersuchungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- 1) in der Einleitung der Anästhesie
- 2) während der EKZ, bei Beginn der Wiedererwärmung des Patienten (Rektaltemperatur 30°C)
- 3) 30 Minuten nach der EKZ
- 4) 2 Stunden nach der EKZ

Laboruntersuchungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- 1) in der Einleitung der Anästhesie
- 2) während der EKZ, bei Beginn der Wiedererwärmung des Patienten (Rektaltemperatur 30°C)
- 3) 30 Minuten nach der EKZ
- 4) 2 Stunden nach der EKZ
- 5) 4 Stunden nach der EKZ
- 6) 24 Stunden nach der EKZ

Blutgasuntersuchungen und Tests der Lungenfunktion bzw. der Beatmungsparameter fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

- 1) in der Einleitung der Anästhesie
- 2) Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine

- 3) während der EKZ, bei Beginn der Wiedererwärmung des Patienten (Rektaltemperatur 30°C)
- 4) 30 Minuten nach der EKZ

Der radiologisch bestimmte Weichgewebeindex wurde anhand der Röntgenbilder

- 1) präoperativ,
- 2) am ersten und
- 3) am zweiten Tag postoperativ bestimmt.

Sowohl das Gewicht als auch die Bilanzierung von Urin und Blut wurden jeweils am ersten, zweiten, dritten und vierten Tag postoperativ aufgenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Die Daten der 23 Patienten, die präoperativ erhoben wurden, sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Es handelt sich ausschließlich um Patienten des Deutschen Herzzentrums in München.

#### Tabelle 1

(Bei den Werten dieser Tabelle und allen weiteren Daten, die im folgenden Text niedergeschrieben wurden, handelt es sich um den statistischen Mittelwert aller zu einer der Untersuchungsgruppe gehörenden Ergebnisse mit dem dazugehörigen mittleren Standardfehler SEM (standard error of the mean).)

	LF	DHCA
Alter (in Tagen)	84 $\pm$ 21	139 $\pm$ 28
Größe (in cm)	60,5 $\pm$ 3	60,0 $\pm$ 2,5
Gewicht (in Gramm)	5024 $\pm$ 580	4619 $\pm$ 513
Kopfumfang (in cm)	29 $\pm$ 1,8	28 $\pm$ 2,3

Ursachen für ihre Einweisung in die Klinik:

#### Tabelle 2: Krankheiten

	LF	DHCA
Ventrikelseptumdefekt	6	4
AV-Kanal	1	5
Transposition der großen Arterien	3	
TAC		1
PA		1
Fallot	2	

Keines der Kinder hatte zur Zeit der Einweisung Rhythmusstörungen, bei 3 von ihnen wurden Ödeme festgestellt, ein Anasarka lag bei 2 Kindern vor.

16 Patienten nahmen bereits vor der Einlieferung in das Deutsche Herzzentrum Diuretika. Weitere Medikamente waren bei 4 Kindern wie folgt verschrieben worden:

- 1x Heparin
- 1x Atosil, Kalitrans
- 1x Lanicor
- 1x ACC, Aldactone

Desweiteren wurden 3 Kinder bei Aufnahme künstlich beatmet.

## 4.2 Operation

Vor Beginn des operativen Eingriffs wurde die Körpertemperatur beider Patientenkollektive herabgesenkt. Für die LF-Gruppe lagen die mittleren Minimaltemperaturen bei 20,9°C ösophageal mit einem SEM von 1,0°C und bei 22,6°C rektal mit einem SEM von 1,3°C. Die Gruppe mit Kreislaufstillstand wurde auf ein Minimum von 15,7°C ösophageal mit einem SEM von 0,4°C und 17,7°C rektal mit einem SEM von 0,7°C abgekühlt.

Die Operationsdauer beider Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Operationszeit (in Minuten)**

	LF	DHCA
Operationsdauer gesamt	246 ± 30	245 ± 30
Dauer EKZ	130 ± 19	85 ± 8
Aortenabklemmung	72 ± 6	70 ± 8
DHCA		40 ± 4
Reperfusionzeit	35 ± 6	36 ± 5

Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine, die sogenannte PRIME, betrug in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patienten im Falle der LF Operation im Mittel 680,7 ml mit einem SEM von 29,5 ml, bei der DHCA Operation betrug sie 784,0 ml mit einem SEM von 26,7 ml. Sie setzte sich bei beiden Gruppen aus den folgenden Anteilen zusammen: je 1 Konserve Erythrozytenkonzentrat (EK), 1 Konserve Fresh-frozen-Plasma (FFP), sowie kristalline als auch kolloidale Flüssigkeit.

**Tabelle 4: Bestandteile der PRIME**

	LF	DHCA
Ringerlösung (in ml)	259,2 ± 23,4	331,8 ± 14,8
Mannit (in ml)	15,1 ± 1,5	15,0 ± 1,5

Teilweise musste, bedingt durch den Blutverlust, während der Operation Primingflüssigkeit in Form von kristalliner und kolloidaler Flüssigkeit zugeführt werden, um das von der Herz-Lungen-Maschine benötigte Volumen aufrechtzuerhalten. Die Patienten mit LF-Operation benötigten im Durchschnitt 34,2 ml kolloidale und 111,7 ml kristalline Lösung zusätzlich, die DHCA-Patienten 277,3 ml kristalline Lösung.

Des Weiteren erhielten die Patienten kristalline und kolloidale Lösung während der EKZ:

**Tabelle 5: Flüssigkeitszufuhr**

	LF	DHCA
Kristalline Lsg. (in ml)	298,5 ± 49,6	260,4 ± 34,0
Kolloidale Lsg. (in ml)	62,3 ± 24,0	34,5 ± 9,8

Man kann also von einer annähernd äquivalenten Gesamtflüssigkeitszufuhr in Höhe von 1187,4 ml (LF) bzw. 1356,2 ml (DHCA) ausgehen.

Die Ausscheidung betrug während der gesamten Operationsdauer 244,8 ml ± 67,3 ml in der LF- Gruppe und 206,2 ml ± 48,2 ml bei der DHCA-Gruppe. Davon fielen 110,3 ml ± 23,3 ml bzw. 75,6 ml ± 16,4 ml auf die EKZ-Zeit. Somit war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

### 4.3 Vitalwerte

#### 4.3.1 Kreislauf

Um einen genaueren Eindruck des Allgemeinzustandes während und nach der Operation zu erhalten, wurden die Vitalwerte zu 4 verschiedenen Zeitpunkten gemessen und sind hier in den Tabellen 6, 7 und 8 dargestellt.

**Tabelle 6: Herzfrequenz** (in Schlägen pro Minute)

	LF	DHCA
Herzfrequenz in der Einleitung	130 ± 5	116 ± 4
Herzfrequenz EKZ	137 ± 10	98 ± 15
Herzfrequenz 0,5 Std. nach EKZ	151 ± 3	143 ± 5
Herzfrequenz 2 Std. nach EKZ	147 ± 4	139 ± 4

Zeitpunkt (ZP) 1: Einleitung, ZP 2: vor EKZ , ZP 3: nach EKZ, ZP 4: 2 Std. nach EKZ

Die Herzfrequenz stieg bei beiden Gruppen nach EKZ an und blieb auch noch 2 Stunden nach EKZ auf einem höheren Wert als vor Beginn der Operation. Unterschiede gab es bei der Herzfrequenz während der EKZ: bei LF stieg die Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert, bei DHCA sank sie ab.

**Tabelle 7: Mittlerer Arterieller Druck** (in mmHg)

	LF	DHCA
MAD während der Einleitung	51 $\pm$ 2	48 $\pm$ 3
MAD EKZ	45 $\pm$ 2	47 $\pm$ 3
MAD 0,5 Std. nach EKZ	52 $\pm$ 3	56 $\pm$ 3
MAD 2 Std. nach EKZ	54 $\pm$ 3	60 $\pm$ 2

Zeitpunkt (ZP) 1: Einleitung, ZP 2: vor EKZ, ZP 3: nach EKZ, ZP 4: 2 Std. Nach EKZ

Die Änderung des mittleren arteriellen Druckes betrug in der LF-Gruppe im Mittel 3 mmHg im Gegensatz zu einem Druckanstieg von 12 mmHg in der DHCA-Gruppe.

**Tabelle 8: Zentralvenöser Druck** (in mmH<sub>2</sub>O)

	LF	DHCA
ZVD während der Einleitung	8 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1
ZVD EKZ	5 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
ZVD 0,5 Std. nach EKZ	11 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1
ZVD 2 Std. nach EKZ	9 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1

Zeitpunkt (ZP) 1: Einleitung, ZP 2: vor EKZ, ZP 3: nach EKZ, ZP 4: 2 Std. nach EKZ

Die LF-Gruppe hatte sowohl vor als auch während EKZ bereits einen tendenziell höheren zentralvenösen Druck, 2 Stunden nach EKZ war kein signifikanter Unterschied mehr zu sehen.

Um diese Vitalwerte aufrecht erhalten zu können, bekamen die Patienten Dopamin. Die Dosierung lag in beiden Gruppen zu den in den Tabellen 6 – 8 angegebenen Zeiten im Mittel zum Zeitpunkt 1 bei 1,3 mg/dl  $\pm$  0,5 mg/dl (Low flow) bzw. 1,6 mg/dl  $\pm$  0,5 mg/dl (DHCA), zum ZP 2 bei 2,8 mg/dl  $\pm$  0,4 mg/dl (Low flow) bzw. 2,4 mg/dl  $\pm$  0,5 mg/dl (DHCA), zum ZP 3 bei 4,0 mg/dl  $\pm$  0,4 mg/dl (Low flow) bzw. 4,5 mg/dl  $\pm$  0,4 mg/dl (DHCA). Erst zum Zeitpunkt 4 zeigte sich ein Mehrverbrauch von 4,5 mg/dl  $\pm$  0,3 mg/dl Dopamin bei DHCA im Gegensatz zu 2,3 mg/dl  $\pm$  0,6 mg/dl bei LF.

#### 4.3.2 Beatmungsparameter/ Blutgasanalyse

Alle Patienten wurden während der Operation und auch noch einige Zeit danach auf der Intensivstation künstlich beatmet. Das Atemzugvolumen, die Frequenz der Atemzüge und der Druck, sowohl während der Inspiration als auch der Expiration, wurden in der Einleitung nach EKZ und 2 Std. nach EKZ gemessen. Dabei zeigten sich bei Atemzugvolumen, Frequenz und

Inspirationsdruck keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 9). Eine PEEP-Beatmung hingegen wurde nur von LF-Patienten benötigt.

**Tabelle 9: Atmung**

	LF	DHCA
Atemzugvolumen Einleitung	55,5 ± 3,6	65,8 ± 4,9
Atemzugvolumen nach EKZ	60,5 ± 6,2	63,9 ± 5,2
Atemzugvolumen 2 Std. n. EKZ	64,9 ± 8,0	62,7 ± 5,8
Frequenz Einleitung	35,4 ± 1,7	31,8 ± 1,3
Frequenz nach EKZ	34,5 ± 1,6	31,5 ± 1,3
Frequenz 2 Std. n. EKZ	37,3 ± 1,7	31,5 ± 1,3
Inspiration Einleitung	21,6 ± 2,1	19,5 ± 1,0
Inspiration nach EKZ	22,5 ± 2,2	22,0 ± 1,4
Inspiration 2 Std. n. EKZ	21,1 ± 1,5	21,0 ± 1,1
Expiration Einleitung	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0
Expiration nach EKZ	0,4 ± 0,3	0,0 ± 0,0
Expiration 2 Std. n. EKZ	0,5 ± 0,4	0,0 ± 0,0

Atemzugvolumen in ml/Zug, Frequenz in Züge/min, Inspiration in mmH<sub>2</sub>O, Expiration in mmH<sub>2</sub>O

**Tabelle 10: Blutgase**

	LF	DHCA
SAO <sub>2</sub> Einleitung	95,6 ± 2,0	97,6 ± 1,0
SAO <sub>2</sub> HLM PRIME	98,5 ± 0,4	94,1 ± 3,4
SAO <sub>2</sub> EKZ	98,9 ± 0,3	98,6 ± 0,3
SAO <sub>2</sub> 0.5 Std. nach EKZ	96,0 ± 1,7	97,3 ± 0,9
SAO <sub>2</sub> 2Std. nach EKZ	86,5 ± 10,4	97,6 ± 1,0
PAO <sub>2</sub> Einleitung	186,5 ± 41,3	222,8 ± 57,2
PAO <sub>2</sub> HLM PRIME	242,4 ± 45,3	217,8 ± 34,2
PAO <sub>2</sub> HLM	155,7 ± 14,2	177,2 ± 17,6
PAO <sub>2</sub> 0.5 Std. nach EKZ	123,9 ± 17,5	164,8 ± 29,2
PAO <sub>2</sub> 2 Std. nach EKZ	95,4 ± 15,3	217,0 ± 36,7
PCO <sub>2</sub> Einleitung	46,8 ± 4,7	37,7 ± 3,1
PCO <sub>2</sub> HLM PRIME	50,4 ± 3,3	58,4 ± 8,9
PCO <sub>2</sub> HLM	35,0 ± 2,3	35,1 ± 3,3
PCO <sub>2</sub> 0,5 Std. nach EKZ	46,0 ± 2,8	35,9 ± 1,0
PCO <sub>2</sub> 2 Std. nach EKZ	43,2 ± 2,7	36,0 ± 2,1

SAO<sub>2</sub>: %, PAO<sub>2</sub>: kPa, PCO<sub>2</sub>: in kPa

Die Sauerstoffsättigung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven. Der Sauerstoffpartialdruck war zu Beginn der Messungen bei beiden Gruppen annähernd gleich groß, änderte sich im Verlauf jedoch insofern, als dass er bei der LF-Gruppe absank und bei der DHCA-Gruppe unverändert blieb.

Für unsere Patienten wurde das Säure – Basen – Gleichgewicht anhand des pH – Wertes, der Bikarbonatkonzentration, wichtiges Puffersystem, und des Basenüberschusses, der das Verhältnis zwischen Säure ( $H^+$ ) und Base ( $OH^-$ ) darstellt, gemessen:

**Tabelle 11: Säure-Basen-Haushalt**

	LF	DHCA
pH Einleitung	7,35 $\pm$ 0,03	7,43 $\pm$ 0,03
pH HLM PRIME	7,16 $\pm$ 0,04	7,08 $\pm$ 0,06
pH HLM	7,40 $\pm$ 0,02	7,34 $\pm$ 0,02
pH 0.5 Std. nach EKZ	7,31 $\pm$ 0,02	7,35 $\pm$ 0,01
pH 2 Std. nach EKZ	7,34 $\pm$ 0,03	7,40 $\pm$ 0,02
HCO <sub>3</sub> Einleitung	25,86 $\pm$ 1,28	26,75 $\pm$ 1,48
HCO <sub>3</sub> HLM PRIME	17,30 $\pm$ 1,42	16,49 $\pm$ 1,40
HCO <sub>3</sub> HLM	21,45 $\pm$ 0,98	18,57 $\pm$ 0,97
HCO <sub>3</sub> 0.5 Std. nach EKZ	22,75 $\pm$ 0,68	20,42 $\pm$ 0,63
HCO <sub>3</sub> 2 Std. nach EKZ	23,00 $\pm$ 0,87	21,69 $\pm$ 0,66
BE Einleitung	0,75 $\pm$ 1,33	2,77 $\pm$ 1,16
BE HLM PRIME	-9,31 $\pm$ 1,64	-12,82 $\pm$ 2,30
BE HLM	-2,52 $\pm$ 1,00	-5,91 $\pm$ 0,73
BE 0,5 Std. nach EKZ	-3,14 $\pm$ 0,67	-3,95 $\pm$ 0,70
BE 2 Std. nach EKZ	-2,00 $\pm$ 1,12	-2,31 $\pm$ 0,68

Die Konzentration [HCO<sub>3</sub>] ist in mmol/l, der Basenüberschuss BE in mmol/l angegeben.

Weder bei dem pH-Wert noch bei der Bikarbonatkonzentration oder dem Basenüberschuss war ein signifikanter Unterschied zwischen LF und DHCA festzustellen.

#### 4.4 Blutbild

**Tabelle 12: Hämatokrit in %**

	LF	DHCA
HKT Einleitung	32,9 ± 0,4	30,7 ± 1,3
HKT EKZ	25,2 ± 0,5	25,1 ± 1,3
HKT 0,5 Std. nach EKZ	34,4 ± 0,4	37,4 ± 1,9
HKT 2 Std. nach EKZ	40,5 ± 0,6	41,3 ± 1,8
HKT 4 Std. nach EKZ	43,3 ± 0,5	37,6 ± 1,9
HKT 24 Std. nach EKZ	45,2 ± 0,5	41,5 ± 2,0

Der Hämatokritwert unterschied sich im Verlauf des Versuches nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

**Tabelle 13: Hämoglobin gemessen in g/dl**

	LF	DHCA
Hb Einleitung	11,0 ± 0,4	10,1 ± 0,6
Hb EKZ	8,6 ± 0,5	8,4 ± 0,5
Hb 0,5 Std. nach EKZ	11,7 ± 0,4	12,8 ± 0,7
Hb 2 Std. nach EKZ	14,1 ± 0,6	14,5 ± 0,7
Hb 4 Std. nach EKZ	15,2 ± 0,5	13,1 ± 0,7
Hb 24 Std. nach EKZ	15,8 ± 0,5	14,5 ± 0,8

Die Hämoglobinwerte der LF-Kinder lagen am Ende der HLM unterhalb dem Wert der DHCA-Kinder, sie stiegen dann jedoch stärker an.

Bedingt durch die PRIME-Flüssigkeit nahm die Anzahl der Zellen im Blut der Patienten zu Beginn des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine erheblich ab (Tabellen 14-16).

**Tabelle 14: Leukozyten**

	LF	DHCA
Leukozyten Einleitung	7,69 ± 0,79	5,67 ± 0,97
Leukozyten EKZ	3,31 ± 0,43	3,18 ± 0,60
Leukozyten 0,5 Std. nach EKZ	8,98 ± 0,70	9,94 ± 0,70
Leukozyten 2 Std. nach EKZ	11,54 ± 1,33	9,74 ± 0,98
Leukozyten 4 Std. nach EKZ	12,20 ± 1,18	9,10 ± 1,15
Leukozyten 24 Std. nach EKZ	13,67 ± 0,94	11,78 ± 1,47

Leukozytenanzahl In 1000/ $\mu$ l angegeben

Es zeigte sich aber, dass postoperativ die Leukozytenanzahl der LF-Patienten etwas stärker anstieg als die der DHCA-Patienten.

**Tabelle 15: Lymphozyten**

	LF	DHCA
Lymphozyten Einleitung	3,38 ± 0,45	2,69 ± 0,37
Lymphozyten EKZ	1,49 ± 0,30	1,32 ± 0,31
Lymphozyten 0,5 Std. nach EKZ	1,97 ± 0,30	2,04 ± 0,30
Lymphozyten 2 Std. nach EKZ	1,87 ± 0,30	1,47 ± 0,15
Lymphozyten 4 Std. nach EKZ	1,56 ± 0,30	1,30 ± 0,18
Lymphozyten 24 Std. nach EKZ	2,37 ± 0,37	1,96 ± 0,24

Lymphozytenanzahl in 1000/ $\mu$ l angegeben

Die Anzahl der Lymphozyten zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

**Tabelle 16: Thrombozyten**

	LF	DHCA
Thrombozyten Einleitung	340,00 ± 32,92	340,67 ± 46,26
Thrombozyten EKZ	96,91 ± 15,91	78,11 ± 8,78
Thrombozyten 0,5 Std. nach EKZ	87,27 ± 14,12	91,67 ± 11,76
Thrombozyten 2 Std. nach EKZ	108,53 ± 18,93	104,11 ± 12,71
Thrombozyten 4 Std. nach EKZ	111,92 ± 16,29	93,00 ± 13,09
Thrombozyten 24 Std. nach EKZ	128,80 ± 19,38	86,78 ± 11,05

Thrombozytenanzahl in 1000/ $\mu$ l angegeben

Die Anzahl der Thrombozyten der LF-Gruppe nahm nach EKZ stetig zu, während die Thrombozytenzahl der DHCA-Gruppe auf gleichbleibend niedrigem Niveau blieb.

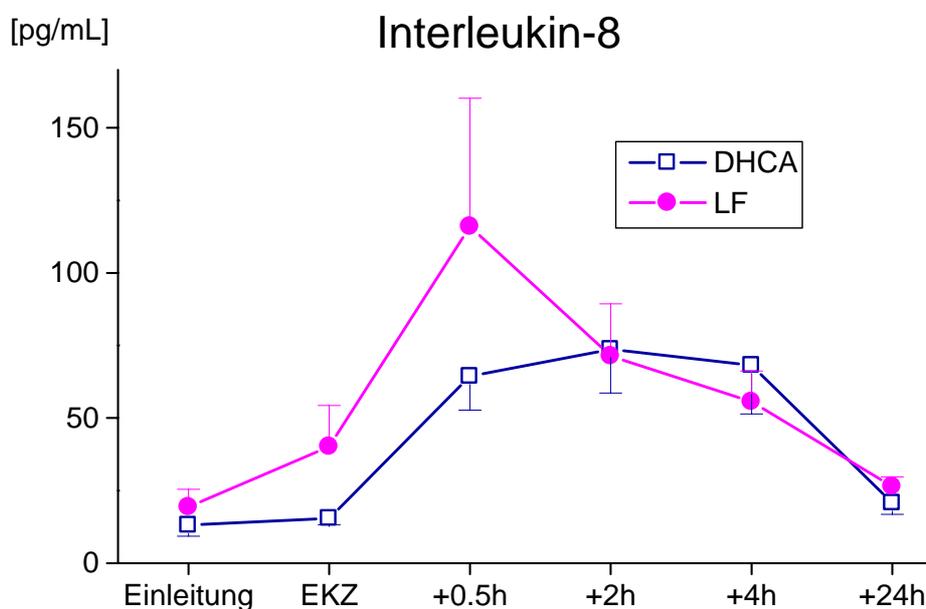
## 4.5 Entzündungsmediatoren

**Tabelle 17: Interleukin 6**

	LF	DHCA
Interleukin 6 Einleitung	76,23 $\pm$ 39,00	10,80 $\pm$ 2,90
Interleukin 6 EKZ	85,85 $\pm$ 36,53	17,89 $\pm$ 2,58
Interleukin 6 0,5 Std. nach EKZ	258,24 $\pm$ 96,61	167,81 $\pm$ 32,86
Interleukin 6 2 Std. nach EKZ	338,04 $\pm$ 117,00	374,20 $\pm$ 83,81
Interleukin 6 4 Std. nach EKZ	188,28 $\pm$ 48,63	272,4 $\pm$ 49,88
Interleukin 6 24 Std. nach EKZ	58,49 $\pm$ 20,06	88,06 $\pm$ 24,37

Interleukin 6 in pg/ml

Das Patientenkollektiv des LF-Eingriffs hatte zu Beginn der Operation eine höhere IL-6 Konzentration, die bis nach EKZ um das Dreifache anstieg. Das Patientenkollektiv, das dem DHCA-Eingriff unterzogen wurde, zeigte in dieser Phase einen Anstieg der Konzentration um das Zehnfache. Die Maximalwerte der beiden Gruppen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied. Vierundzwanzig Stunden nach EKZ lag der Interleukin 6-Wert der DHCA-Gruppe aber noch deutlich über dem Ausgangswert, bei der LF-Gruppe lag er darunter.



**Abbildung 10:** ILL8\_1 wurde in der Einleitung, ILL8\_2 während EKZ, ILL8\_3 0,5 Std. nach EKZ, ILL8\_4 2 Std. nach EKZ, ILL8\_5 4 Std. nach EKZ und ILL8\_6 24 Std. nach EKZ abgenommen.

Wie aus der Abbildung 10 ersichtlich ist, stieg der Interleukin 8-Wert beider Gruppen im Verlauf der Operation an, um nach 24 Stunden auf den Ausgangswert zurückzukehren. Bildete die Konzentration des Interleukin 8 der DHCA-Gruppe jedoch ein Plateau mit drei sehr ähnlichen Konzentrationen (im Mittel: 64,38 zu 73,70 zu 68,21), so zeigt die LF-Gruppe einen signifikanten Anstieg ihrer Kurve mit einem Maximum von 116,04 zum Zeitpunkt 3.

**Tabelle 18: Anaphylatoxin C3a**

	LF	DHCA
C3a Einleitung	1119,00 ± 189,09	1237,55 ± 107,02
C3a EKZ	5761,20 ± 1688,07	3751,36 ± 287,98
C3a 0,5 Std. nach EKZ	5545,20 ± 1091,57	4589,55 ± 444,50
C3a 2 Std. nach EKZ	4270,20 ± 872,90	3610,64 ± 428,93
C3a 4 Std. nach EKZ	4448,80 ± 1010,05	3436,70 ± 512,53
C3a 24 Std. nach EKZ	2813,00 ± 1132,39	1446,36 ± 189,81

Anaphylatoxin C3a in pg/ml

Auch die Konzentration des Anaphylatoxin C3a war während den Messungen bei der LF-Gruppe höher als bei der DHCA-Gruppe.

#### 4.6 Postoperative Diagnostik

Auf der Intensivstation betrug die Intubationsdauer in der LF-Gruppe  $3,3 \pm 0,8$  und in der DHCA-Gruppe  $7,36 \pm 3,35$  Tage, danach wurden die Kinder extubiert. Der Unterschied resultiert daraus, dass ein Kind der DHCA-Gruppe 40 Tage beatmet werden musste (siehe auch weiter unten: Komplikationen). Die durchschnittliche Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation betrug in der LF-Gruppe  $7,91 \pm 1,5$  und in der DHCA-Gruppe  $16,82 \pm 6,47$  Tage. Wiederum bedingt durch den Langzeitpatienten.

Der Blutverlust über Redon war in der ersten Stunde mit  $14,5 \pm 2,1$  ml in der LF-Gruppe gleich hoch wie in der DHCA-Gruppe, in der er bei  $15,0 \pm 2,9$  ml lag. In den ersten 6 Stunden betrug der Blutverlust  $47,7 \pm 5,1$  ml in der LF-Gruppe versus  $49,1 \pm 5,8$  ml in der DHCA-Gruppe. Der Gesamtblutverlust belief sich auf  $108,6 \pm 12,1$  ml in der LF-Gruppe versus  $116,8 \pm 29,4$  ml in der DHCA-Gruppe. Um den Blutverlust aufzufangen, wurde Erythrozytenkonzentrat (EK) und Fresh-frozen-Plasma (FFP) gegeben. Die Menge unterschied sich zwischen den beiden Gruppen erheblich: so bekamen LF-Patienten  $234,1 \pm 42,5$  ml EK versus  $119,5 \pm 42,2$  ml bei DHCA. An FFP wurde der LF-Gruppe  $95,2 \pm 40,7$  ml gegeben, während die DHCA-Gruppe gar keines benötigte. Des Weiteren bekam ein LF-Patient Thrombozytenkonzentrat. In der LF-

Gruppe erhielten 11 von 12 Patienten Fremdblut, versus 6 von 11 Patienten in der DHCA-Gruppe.

Die Gesamtmenge des Urins in den ersten 24 Stunden postoperativen war bei beiden Gruppen gleich:  $458,3 \pm 58,8$  ml (LF) versus  $460,3 \pm 80,8$  ml (DHCA).

**Tabelle 19: Flüssigkeitsbilanz**

	LF	DHCA
Flüssigkeitsbilanz 1. Tag p.o.	$-29,65 \pm 60,39$	$-195,18 \pm 71,06$
Flüssigkeitsbilanz 2. Tag p.o.	$-133,82 \pm 60,22$	$-62,00 \pm 43,80$
Flüssigkeitsbilanz 3. Tag p.o.	$-66,20 \pm 59,43$	$13,10 \pm 35,61$
Flüssigkeitsbilanz 4. Tag p.o.	$122,89 \pm 61,34$	$18,70 \pm 23,77$

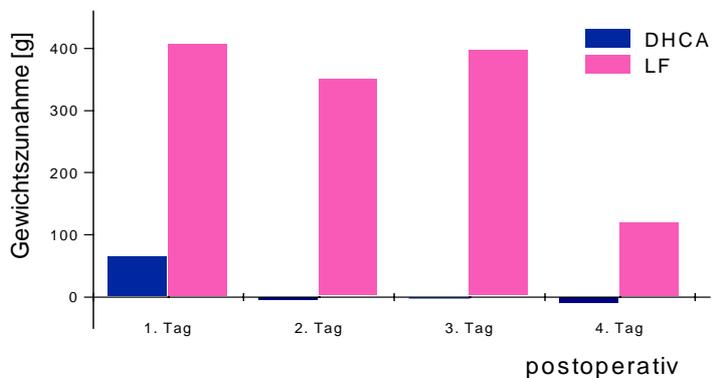
Bei der Flüssigkeitsbilanz zeigte sich ein Unterschied dahingehend, dass die DHCA-Patienten innerhalb der ersten Stunde weitaus mehr ausschieden als die LF-Patienten, das relativierte sich aber bis zum Ende der Intensivbeobachtung.

**Tabelle 20: Radiologischer Index**

	LF	DHCA
Radiologischer Index präoperat.	$2,10 \pm 0,4$	$1,72 \pm 0,3$
Radiologischer Index 1.Tag po	$2,44 \pm 0,3$	$1,69 \pm 0,2$
Radiologischer Index 2. Tag po	$3,10 \pm 0,5$	$1,80 \pm 0,2$

Der Radiologische Weichteilindex zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der LFCPB und der DHCA Gruppe. Blieb der Index bei letzterer postoperativ nahezu auf dem gleichen Niveau wie präoperativ, so steigt er bei der LFCPB Gruppe leicht an.

Die Gewichtszunahme postoperativ zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. So nahm die LF-Gruppe deutlich an Gewicht zu, die DHCA-Gruppe hingegen verlor sogar etwas an Gewicht.



**Abbildung 11:** Gewichtszunahme postoperativ

Im postoperativen Verlauf traten sowohl in der LF-Gruppe als auch in der DHCA-Gruppe Komplikationen auf. So benötigten in der Gruppe LF 2 Patienten eine Reoperation, einem Patienten wurde der Thorax erst am 4.Tag postoperativ geschlossen, ein Patient erkrankte an Pneumonie und einer starb am 2. Tag postoperativ. In der Gruppe DHCA hatte ein Patient eine Reoperation, ein weiterer hatte einen AV-Block III. Grades, war zusätzlich kreislaufinstabil und wurde deshalb 40 Tage auf der Intensivstation beatmet.

## 5. Diskussion

Heutzutage werden die meisten Operationen in LFCPB durchgeführt, um die neurologischen Probleme, die durch eine Ischämie im zentralen Nervensystem entstehen könnten, zu verringern. So wurde gezeigt, dass eine pathologische Aktivität im EEG in den ersten 48 Stunden nach Operation in Kreislaufstillstand häufiger auftritt als nach reiner Bypassoperation<sup>57</sup>. Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus zeigte sich jedoch kein Unterschied bei der neurologischen Untersuchung<sup>57</sup>. Der Stoffwechsel des Gehirns, gemessen am Sauerstoffverbrauch  $CMRO_2$ , ist nach DHCA signifikant niedriger als nach LFCPB. Der Unterschied der  $O_2$ -Sättigung zwischen prae- und post-DHCA, gemessen im Sinus sagitalis, ist im Vergleich zur Dauerperfusion vergrößert<sup>43</sup>. Gleichzeitig sieht man bei direkter Betrachtung unter dem Elektronenmikroskop nach 60 minütigem Kreislaufstillstand im Gehirn Gefäße, die kollabiert sind. Die perivaskulären Astrozyten sowie ihre Zytoplasmabestandteile, die Mitochondrien und Lysosomen, sind angeschwollen. Die Basalmembran ist verdickt<sup>43</sup>. Auf molekularer Ebene kommt es zu einem Kalziumeinstrom in die Zellen. Die intrazelluläre Kalziumkonzentration kann dabei die physiologische Konzentration bis um die tausendfache Menge übersteigen und somit Werte von 1.0 mM erreichen. Dadurch wird das Enzym Phospholipase aktiviert, das durch eine Änderung der Lipidzusammensetzung in der Membran zu einer erhöhten Permeabilität beiträgt<sup>22</sup>. Des Weiteren kommt es durch freie Radikale (OH•, NO•) zu einer Inaktivierung der Enzyme der Atmungskette in den Mitochondrien<sup>61</sup>. Um diese Kaskade zu verhindern, wird in der Theorie die Operation unter kontinuierlicher extrakorporaler Zirkulation bevorzugt. In der Praxis ist sie jedoch nicht immer durchführbar, da aufwendige und komplizierte Anomalien (TAPVC, HLHS) leichter im Kreislaufstillstand korrigiert werden können. Ein Grund hierfür ist die genauere Darstellung der anatomischen Strukturen in dem, durch den Kreislaufstillstand, blutleerem Operationsfeld.

### 5.1 Patientenkollektiv

Die beiden Kollektive unterschieden sich nicht in Größe, Gewicht und Alter der Patienten und waren damit vergleichbar mit den in der Literatur vorliegenden Untersuchungen<sup>5, 7, 23</sup>.

Wie bei anderen Studien auf dem Gebiet der Kinderherzchirurgie konnten die Diagnosen auch in der vorliegenden Untersuchung nicht einheitlich gestaltet werden<sup>10</sup>.

### 5.2 Operation

Der Grund für die unterschiedlichen Körpertemperaturen der Patienten während der Operation, sowohl ösophageal als auch rektal, begründet sich auf den unterschiedlichen Operationsverfahren. Bei dem Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie (DHCA) wurde der Stoffwechsel durch die Senkung der Körpertemperatur auf Werte um die 15°C reduziert. Dies war gewollt, man versuchte dadurch den Metabolismus in den Organen, insbesondere im

Gehirn, zu senken und die Gefahr einer ischämischen Schädigung so gering wie möglich zu halten.

Basierend auf Beobachtungen im Tierreich bei den Murmeltieren, die in der Zeit des Winterschlafes durch Adaptation der Körpertemperatur an die Außentemperatur einen verminderten Metabolismus haben<sup>3</sup>, gelangte man zu der Annahme, dass sich auch der Metabolismus des Menschen unter Senkung der Körpertemperatur verringern würde. Diese Beziehung ist jedoch weder exponentieller noch linearer Natur. Eine Verbindung zwischen Temperaturabnahme und Stoffwechsellinderung besteht über den Temperaturkoeffizienten Q10. Dieser berechnet sich aus dem Quotienten der CMRO<sub>2</sub>, die zu zwei 10°C voneinander entfernten Körpertemperaturen gehören. Für den Körper als „Gesamtorgan“ liegt der Q10 bei 2.0, d.h. eine Senkung des Metabolismus um 50% je 10°C-Temperaturabnahme. Für das Gehirn variieren die Q10-Werte (siehe Tabelle 21).

**Tabelle 21**

	<b>Spezies</b>	<b>Temperaturabfall</b>	<b>Q10 im Gehirn</b>
Rosomoff <sup>64</sup>	Hund	35°C-26°C	3.0
Bering <sup>10</sup>	Affe	37°C-19°C	3.5
Norwood <sup>58</sup>	Kind	37°C-18°C	2.2
Michenfelder <sup>53</sup>	Hund	37°C-27°C	2.2
Greeley <sup>23</sup>	Kind	37°C-18°C	3.6
Croughwell <sup>16</sup>	Mensch	37°C-27°C	2.8

Verschiedene Q10-Werte bei mehreren Autoren.

Dadurch ist es schwer, die genaue Dauer zu ermitteln, in der eine Operation abgeschlossen sein muss, ohne dass es zu einer Schädigung des Gehirns kommt. Nimmt man einen Q10-Wert von 2.0 bei einer maximalen Ischämiedauer von 5 Minuten bei Normothermie an, so könnte das Gehirn bei 27°C 10 Minuten, bei 17°C 20 Minuten Kreislaufstillstand aushalten. Liegt der Q10 aber zwischen 3 und 3.5 beträgt die mögliche Dauer des Kreislaufstillstandes 45 – 63 Minuten<sup>52</sup>.

Damit korrespondiert die von McCullough 1999 durchgeführte Untersuchung<sup>49</sup>, die zeigte, dass bei einer Körperkerntemperatur von 15°C die Stoffwechselaktivität des Gehirns noch immer bei 17% liegt und es somit zu einer Ischämie mit anschließender Nekrose, Vernarbung und fehlerhafter Übertragung neuronaler Information kommen kann.

Bei der LFCPB ist die Senkung der Temperatur bis zu 15°C nicht nötig, da die Gewebe durch die verlangsamte, aber doch ständige Blutzirkulation mit einem Minimum an Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Das Gehirn wird fast ausschließlich von Glukose ernährt. Der organeigene Glykogenspeicher ist jedoch sehr gering, so dass innerhalb kürzester Zeit keine Glukose mehr zur ATP-Produktion zur Verfügung steht. Unter MNR Spektroskopie konnte bei

Schafen gezeigt werden, dass nach einem Kreislaufstillstand von 60 Minuten bei einer Körperkerntemperatur von 15°C die Speicher der energiereichen Phosphate (Adenosintriphosphat, Phosphocreatinin) fast vollkommen verbraucht sind. Dadurch können ATP-abhängige Kanäle, allen voran der Na/K-Kanal, ihre Funktion nicht aufrecht erhalten, es kommt zu einem Stillstand der Transportsysteme zwischen Intravasal- und Intrazellularraum. Die Konzentration an anorganischem Phosphat wird durch den 60 minütigen Kreislaufstillstand stark erhöht. Bei HLM kann der normale Pumpenfluss von 80 ml/kg/min auf 10 ml/kg/min gesenkt werden, ohne dass sich der ATP-Pool des Körpers verringert. Die Stoffwechselfunktionen des Gehirns bleiben erhalten, es kommt nicht zu einer Ischämie. Wird die Durchblutung jedoch auf 5ml/kg/min reduziert, ist der Speicher nach 2 Stunden verbraucht und es muss ebenfalls mit zerebralen Schädigungen gerechnet werden<sup>69</sup>.

Die Gesamtdauer bei beiden Gruppen war identisch, auch die Zeit der Aortenabklemmung und die Reperfusionzeit zeigten keine Unterschiede. Die Dauer der EKZ verringert sich in der DHCA Gruppe um die Dauer des Kreislaufstillstandes. Hierbei handelt es sich um den entscheidenden Unterschied zwischen den beiden verglichenen Operationstechniken.

Addiert man die Volumina, bestehend aus Vorfüllung (PRIME), kristalliner Lösung und kolloidaler Lösung, die während der EKZ zugeführt wurden, so stellt sich heraus, dass die LF-Gruppe im Durchschnitt 169 ml, d.h. 12,5%, weniger Flüssigkeit bekam. Als logischer Schluss würde sich daraus ergeben, dass die Gewichtszunahme bei der DHCA-Gruppe größer sein müsste. Diese Aussage ist jedoch insofern falsch, als dass der intraoperative Blutverlust, das Restblutvolumen, das in der Herz-Lungenmaschine verblieb und der Plasmaverlust des Cell-Savers nicht genau berechnet werden kann. Deshalb ist die Flüssigkeitsbilanzierung kein genauer Parameter, der etwas über den Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden aussagen kann. Eine objektive Aussage bekommt man über das Gewicht. Im Gegensatz zur LF-Gruppe ist bei der DHCA-Gruppe keine Gewichtszunahme zu beobachten. Diese Ergebnisse korrespondieren mit den Ergebnissen der Boston Circulatory Arrest Study<sup>7, 8, 57</sup>, bei der die Patienten, die unter DHCA operiert wurden, eine signifikant geringere Gewichtszunahme hatten. Der Grund dafür dürfte in der verkürzten EKZ-Zeit liegen<sup>75</sup>.

## 5.3 Vitalwerte

### 5.3.1 Kreislauf

Die Herzfrequenz des Patientenkollektivs mit Operation in Kreislaufstillstand war präoperativ etwas höher als bei der Vergleichsgruppe (130/min versus 117/min). Sie nahm jedoch bei beiden Gruppen, von vor Beginn des Eingriffs bis nach der Korrektur, zu. Die Ursache hierfür

ist eine iatrogene Einstellung der Vitalfunktionen postoperativ im Sinne einer optimalen Versorgung des durch den Eingriff geschädigten Organismus. Angestrebt wird der für das Alter der Patienten normale Mittelwert der Herzfrequenz. Dieser liegt bei 120 Schlägen in der Minute<sup>42</sup>, mit Schwankungen zwischen 100 und 140 Schlägen pro Minute. Dazu wurde, neben der Flüssigkeitssubstitution, die positiv inotrope und chronotrope Wirkung von Dopamin postoperativ ausgenutzt.

Der mittlere arterielle Druck zeigte postoperativ, im Vergleich zu präoperativ, einen leichten Anstieg in der DHCA-Gruppe, in der LF-Gruppe blieb er konstant. Bedingt durch die vom Kreislaufstillstand erzeugte Ischämie in der Peripherie, besonders in der Muskulatur, versuchte der Organismus durch einen höheren MAD und ein erhöhtes Herzminutenvolumen den Geweben mehr Blut zuzuführen, um den Grad der Schädigung einzudämmen.

Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Messungen zeigte G. Wernovsky in einer Studie von 1995, dass sich der mittlere arterielle Blutdruck bei beiden Methoden postoperativ nicht unterscheidet<sup>74</sup>.

Der zentralvenöse Druck betrug bei beiden Gruppen nach extrakorporaler Zirkulation 10 mmHg. Ein zentralvenöser Druck von 10 mmHg, der dem hochnormalen Idealwert entspricht, bewirkt einen Rückstrom des Blutes zum Herzen, d.h. eine Erhöhung der Vorlast im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus. Dadurch wird das Volumenangebot an den rechten Ventrikel optimiert, es wird mehr Blut in den Lungen oxigeniert und steht damit dem Organismus zur Verfügung.

Sämtliche Korrekturen der Vitalwerte dienten folglich der raschen Beendigung des ischämischen Zustandes und der Normalisierung der Körperfunktion.

### **5.3.2 Beatmungsparameter/ Blutgasanalyse**

Die Beatmung der Patienten erfolgte durch mechanische Ventilation. Deshalb waren Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Inspirationsdruck nahezu identisch.

Unterschiede bestanden nur in der Beatmung mittels PEEP (Positive End Expiratory Pressure), die bei einigen der LF-Patienten benötigt wurde. Eine Erklärung hierfür liegt in einer, durch ein Lungenödem bedingten, schlechteren Perfusion des Sauerstoffes und einer geringeren Compliance in der LFCPB<sup>65</sup>.

Beatmet wurde mit 100% Sauerstoff. Der Sauerstoffpartialdruck zeigte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Blieb er bei der DHCA-Gruppe relativ konstant, so sank er im Laufe des Eingriffs bei der LFCPB-Gruppe bis zu 2 Stunden nach EKZ auf die Hälfte des Ausgangswertes.

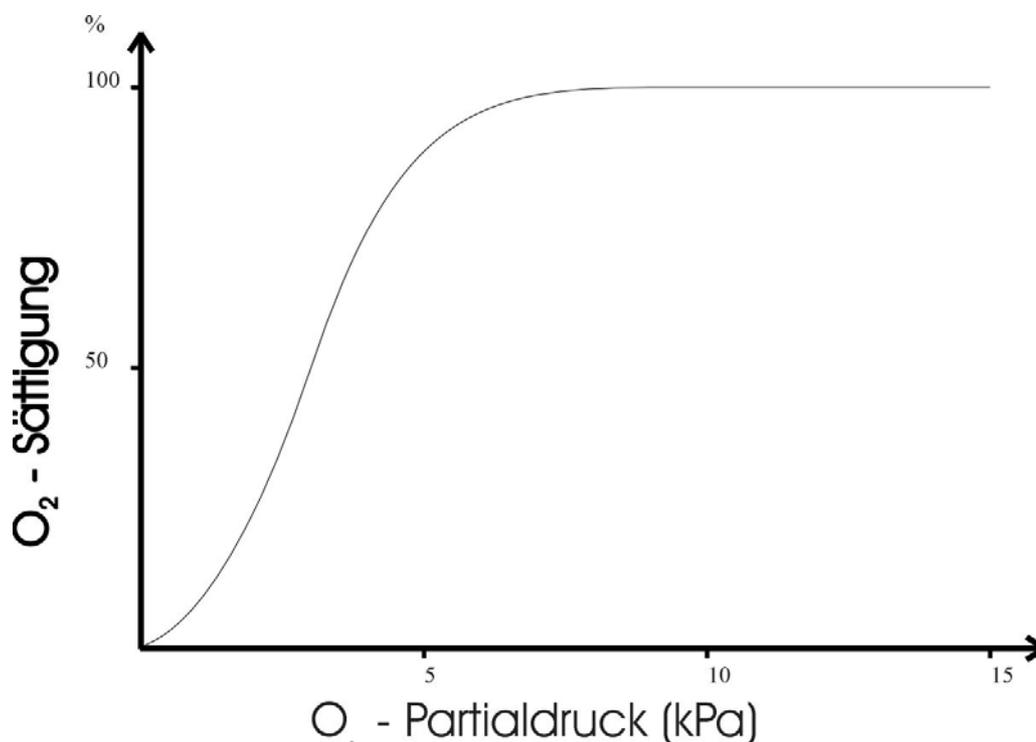
Beatmet man einen gesunden Menschen mit reinem Sauerstoff, so würde man, bedingt durch den Luftdruck von 717 mmHg, der in München vorliegt, von einem Sauerstoffpartialdruck von nahezu 717 mmHg ausgehen können. Berücksichtigt man den arteriellen Druck von CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O, so tritt die Alveolargasgleichung in Kraft:

$$PAO_2 = 717 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg} - PaCO_2 / 0,8$$

PAO<sub>2</sub>: alveolärer O<sub>2</sub> Druck; 717 mmHg: Luftdruck in München; 47 mmHg: alveolarer H<sub>2</sub>O Druck; PaCO<sub>2</sub>: arterieller CO<sub>2</sub> Druck; 0,8: CO<sub>2</sub>-Druck-Konstante

Geht man von einem PaCO<sub>2</sub> von 50 mmHg aus, so liegt nach obiger Gleichung der PAO<sub>2</sub> und damit auch der PaO<sub>2</sub> bei 607,5 mmHg.

Diese Werte wurden postoperativ nicht erreicht, da die Compliance der Lunge postoperativ vermindert war. Dies ist durch die Ischämie des Lungengewebes und mögliche interstitielle Ödeme, die aufgrund der Entzündungsreaktionen entstanden sind, zu erklären. Durch den sigmoiden Verlauf der Sauerstoffsättigungskurve kam es aber trotz Schwankungen des Partialdrucks zwischen den beiden Gruppen nicht zu einem Unterschied der Sättigung. (siehe Grafik)



**Abbildung 12:** O<sub>2</sub>-Bindungskurve des Blutes

Der CO<sub>2</sub>-Partialdruck blieb bei beiden Gruppen konstant bei einem Wert um 40mmHg. Dabei handelt es sich um den normalen pCO<sub>2</sub> des Blutes, der für ein neutrales Säure-Basen-

Verhältnis mit einem pH-Wert von 7,42 steht. Würde der  $p\text{CO}_2$  ansteigen, käme es zu einer Vasodilatation der Gefäße, vor allem im Gehirn, und führte somit zu einer Blutdrucksenkung<sup>23</sup>. Hyperventilation mit  $\text{CO}_2$ -Abatmung auf der anderen Seite würde zu einer Vasokonstriktion mit einer Verminderung des Blutvolumens und einer Druckerhöhung führen.

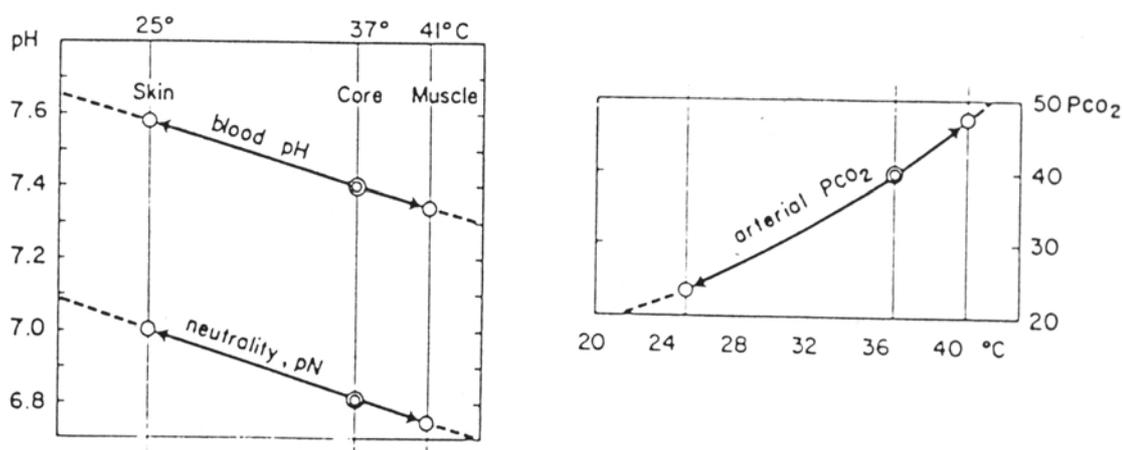
### 5.3.3 Säure-Basen-Haushalt

Der pH-Wert der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Der pH-Wert der Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine lag unter dem physiologischen pH-Wert des Blutes. Ursache hierfür ist der azidotische pH-Wert der Erythrozytenkonzentrate, der durch die Bildung von Lactat in den Erythrozyten, das aufgrund der Lagerung nicht durch Lactatdehydrogenase abgebaut werden kann, entstand. Diese Auswirkung der PRIME führte in beiden Gruppen zu einem stärker negativen Basenüberschuß, der nicht so gravierend war, dass man ihm hätte entgegensteuern müssen.

Laut Rahn et al. sinkt der pH-Wert des Blutes in Abhängigkeit von der Körpertemperatur parallel zum pH-Wert des Wassers bei gleicher Temperatur<sup>62</sup> (siehe Abbildung 12). Die Änderung des pH-Wertes mit der Temperatur lässt sich durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$\Delta\text{pH}/\Delta T \sim -0,017 \text{ pH units}/1^\circ\text{C}$$

Das bedeutet, dass sich pro  $1^\circ\text{C}$  Temperaturverlust der pH-Wert um 0,017 Einheiten von seinem Ausgangswert verändert. Bei Hypothermie steigt der pH-Wert und wird alkalischer.



**Abbildung 13:** Die Neutralität von Wasser verändert sich parallel zum pH-Wert des Blutes.

Betrachtet man den Säure-Basen-Haushalt von Wechselblütern, so stellt man fest, dass ihr intrazellulärer pH-Wert unabhängig von der Temperatur bei elektrochemischer Neutralität ist,

d.h.  $[H^+]$  gleich  $[OH^-]$  gehalten wird. Gleichzeitig wird der extrazelluläre pH-Wert bei Hypothermie leicht alkalisch. Dies bedeutet auf molekularer Ebene, dass sich die elektrischen Ladungen des Imidazolringes der Aminosäure Histidin, die in vielen Proteinen vorkommt, kaum verändert. Dadurch bleiben die Struktur und die Funktion der Proteine erhalten. Auf diesem Mechanismus basiert die pH- und  $pCO_2$ -Messung unter  $\alpha$ -stat, die in diesem Versuch angewandt wurde. Ausgehend von den Wechselblütern verspricht man sich auch beim Menschen eine geringere Schädigung des Gewebes, wenn man bei Hypothermie den pH-Wert durch respiratorische Alkalose, d.h.  $pCO_2$ -Verminderung, anhebt. So kam es durch die alkalische PRIME zu einer Veränderung des  $pCO_2$  von  $46,8 \pm 4,7$  mmHg bei LF präoperativ zu  $35,0 \pm 2,3$  mmHg intraoperativ, bei DHCA von  $37,7 \pm 3,1$  mmHg zu  $35,1 \pm 3,3$  mmHg intraoperativ.

Unter pH-stat Bedingung, die auf Untersuchungen bei winterschlafhaltenden Säugern beruht, sinkt der pH-Wert im Blut ab, es kommt im Gegensatz zur  $\alpha$ -stat-Methode zu einer Azidose und einer Hyperkapnie.

**Tabelle 22**

In vivo Temperatur	Bei 37°C gemessen und erfasst				Korrektur nach in vivo Temperatur			
	pH <sub>a</sub>		pCO <sub>2</sub> (mmHg)		pH <sub>a</sub>		pCO <sub>2</sub> (mmHg)	
	$\alpha$ -stat	pH-stat	$\alpha$ -stat	pH-stat	$\alpha$ -stat	pH-stat	$\alpha$ -stat	pH-stat
37°C	7,40	7,40	40	40	7,40	7,40	40	40
33°C	7,40	7,34	40	47	7,44	7,40	35	40
30°C	7,40	7,30	40	54	7,50	7,40	29	40
27°C	7,40	7,26	40	62	7,55	7,40	26	40
23°C	7,40	7,21	40	74	7,60	7,40	22	40
20°C	7,40	7,18	40	84	7,65	7,40	19	40

Nach Kaplan<sup>34</sup>

Uneinigkeit herrscht darüber, welche der beiden Methoden die bessere ist. In zahlreichen Studien, in denen die beiden Methoden miteinander verglichen wurden, zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich einer höheren Reinfarktrate oder einem erhöhten postoperativen Dopaminbedarf nach cardiopulmonalem Bypass<sup>6</sup>. Ebenso wenig zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Nierenfunktion<sup>4</sup>. Zu diskutieren ist die Auswirkung der pH-Veränderung auf das Gehirn. Unter pH-stat kommt es zu einer vermehrten cerebralen Vasodilatation, die auf einen Verlust der cerebralen Autoregulation zurückzuführen ist<sup>46, 47, 48, 55, 63</sup>. Unter  $\alpha$ -stat scheint die Autoregulation des Gehirns erhalten zu bleiben<sup>29</sup>. Bellinger et al. gehen davon aus, dass es zu keinem signifikanten Unterschied der psychomotorischen Entwicklung der Kinder kommt, die unter  $\alpha$ -stat bzw. pH-stat operiert wurden<sup>9</sup>. Verbindet man die beiden Methoden miteinander, indem man bei einer Temperatur von 14°C von pH-stat zu  $\alpha$ -stat wechselt, erholt sich der cerebrale Stoffwechsel schneller als bei der Verwendung nur einer Methode<sup>67</sup>.

Man darf in dem vorliegenden Fall jedoch nicht außer acht lassen, dass die Kinder, die unter DHCA operiert wurden, für die Dauer des elektiven Eingriffs keine cerebrale Perfusion hatten.

## 5.4 Blutbild

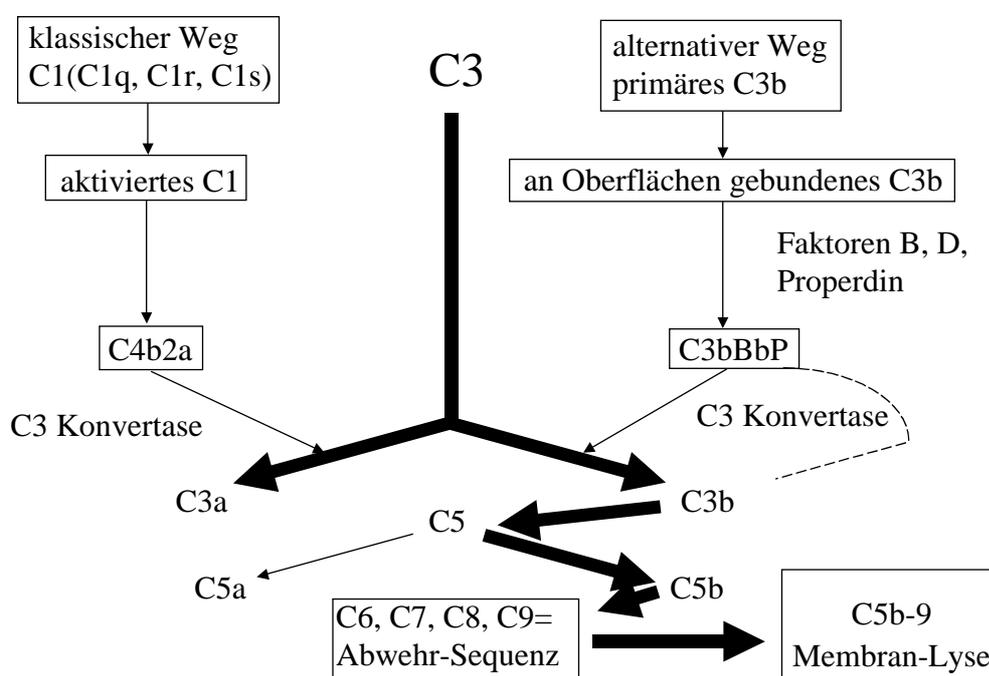
Durch die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine wurde das Blut bis zu einem berechneten Zielhämatokrit verdünnt. Positiver Nebeneffekt dieser Verdünnung ist die Senkung des Risikos für thromboembolische Zwischenfälle. Mit Abnahme der Temperatur nimmt die Viskosität des Blutes zu<sup>20</sup>. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Mikrothromben. Postoperativ wird der Hämatokrit durch das Ultrafiltrat aus der Herz-Lungen-Maschine und die Gabe von Erythrozytenkonzentrat wieder angehoben. Dies zeigte einen positiven Effekt auf die postoperative Entwicklung der Patienten<sup>70</sup>. Der Hämoglobingehalt des Blutes steigt und damit auch der maximal für den Sauerstofftransport zur Verfügung stehende Carrier. Ein weiterer Vorteil der Ultrafiltration liegt in der Säuberung des Plasmas von proinflammatorischen Substanzen<sup>30, 31</sup>. Ebenso verbessert sich durch die Ultrafiltration die Hämodynamik und die postoperative Sauerstoffsättigung<sup>30</sup>.

Sowohl die Leukozyten als auch die Lymphozyten zeigten einen leichten Anstieg der Konzentration in beiden Gruppen. Dieser Anstieg ist durch ihre Aufgabe als Zellen des Immunsystems zu erklären. Bedingt durch die Ischämie bei der DHCA-Gruppe und die daraus resultierende Gewebsnekrose kommt es zur Freisetzung von chemotaktischen Stoffen aus dem zerstörten Gewebe, die die Freisetzung von Entzündungszellen aus dem Knochenmark initiieren. Das vermutlich stärker ausgeprägte Gewebsödem der LF-Gruppe setzte den gleichen Mechanismus in Gang. Des Weiteren führt die Thorakotomie mit Gewebsverletzung des Subkutangewebes, der Muskulatur und des Herzens zu einer makroskopisch sichtbaren Verletzung des Gewebes mit Aktivierung der Entzündungskaskade. Bei minimalinvasiven Operationsverfahren in der Herzchirurgie ist der Anstieg der herzspezifischen Enzyme Myoglobin, Troponin und Creatinkinase MB signifikant niedriger als bei dem konventionellen Eingriff<sup>38</sup>. Procalcitonin als Marker der Entzündungsreaktion steigt bei minimalinvasiver Chirurgie ebenfalls weniger stark an als nach Thorakotomie<sup>37</sup>.

Die Anzahl der Thrombozyten sank nach EKZ in der DHCA-Gruppe, in der LF-Gruppe stieg sie an. Die während der Ischämie bei DHCA entstandenen Mikrotraumen wurden durch Thrombozyten verschlossen. Es kam zu einer intravasalen Verbrauchskoagulopathie mit Verlust an freien Thrombozyten im Blut. Da durch die Verbrauchskoagulopathie und die HLM die Gerinnungsfaktoren verloren gingen, substituierten wir, basierend auf der Studie von Addonizio<sup>1, 2</sup>, FFP.

## 5.5 Konzentration der Entzündungsmediatoren

Durch den Kontakt des menschlichen Blutes mit den künstlichen Oberflächen des Oxygenators und des Schlauchsystems kam es zu einer Auslösung der akuten Entzündungsreaktion, des „systemic inflammatory response syndrome“, mit Ausschüttung humoraler Mediatoren. Zum einen entsteht durch den direkten Kontakt der Blutzellen mit der HLM eine Zellschädigung, zum anderen wird die Entzündungskaskade durch die Zugabe von Heparin in die Vorfüllung der HML gestartet. Durch letztere kommt es zu einer Aktivierung des klassischen Entzündungspfad über die Bildung von Faktor XIIa, Plasmin und Fibrinogenspaltprodukten. Beide Wege führen zu einem Einsetzen der Komplement-Kaskade (siehe Abbildung 14)



**Abbildung 14:** Das Komplement-System nach Kirklin<sup>40</sup> 1989

Aktiviertes Anaphylatoxin C3a führt zu einer Aktivierung von C5 zu C5a, das wiederum die Bildung von Zytokinen bewirkt. Zytokine sind eine weitere Hauptgruppe der proinflammatorischen Reaktion. Genau wie Hormone werden diese Substanzen von bestimmten Zellen produziert (siehe unten), um im Organismus ihre Wirkung zu entfalten. Ihre Ausschüttung erfolgt vornehmlich nach externer Stimulation. Zusätzlich lösen Ischämie, Reperfusion und Komplementaktivierung die Zytokinproduktion aus. Dabei wird u. a. Interleukin-6, ein Glykoprotein mit einem mittleren Molekulargewicht von 26 000 Dalton, von Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten, Lymphoblasten und Endothelzellen der glatten Muskulatur sezerniert. Interleukin-6 ist hauptsächlich an der sogenannten Akute-Phase-Reaktion der generalisierten Entzündungsreaktion beteiligt<sup>17</sup>. Die Reaktion ist durch Fieber, Tachykardie, Leukozytose, veränderte Gefäßpermeabilität, Katabolismus, etc. gekennzeichnet.

Verschiedene Untersuchungen<sup>18, 27</sup> konnten einen Zusammenhang zwischen dem Spiegel des Interleukin-6 und der myokardialen Funktion nachweisen. Dabei konnte, analog der hier vorliegenden Studie, gezeigt werden, dass der Spiegel des Interleukin-6 mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation, nicht aber mit der Dauer der Ischämie korreliert<sup>75</sup>.

Interleukin-8 wird ebenfalls von Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten gebildet. Wan et al. gibt für den Ort der Entstehung von Interleukin-6 und Interleukin-8 das Herz an<sup>72</sup>, während anti-inflammatorische Interleukine vornehmlich in der Leber gebildet werden sollen<sup>73</sup>. Die Auslöser zur Interleukin-8-Bildung sind IL-1, TNF $\alpha$  und Endotoxin<sup>19, 28, 36</sup>. Die Bedeutung des Interleukin-8 bei der proinflammatorischen Reaktion ist in seinem Einfluss auf die Leukozyten zu sehen. Es kommt zu einer Aktivierung neutrophiler Granulozyten. Dadurch werden Adhäsionsmoleküle gebildet, die wiederum zur Adhäsion von Leukozyten an des Endothel führen<sup>21, 35</sup>. Interleukin-8 hat nach dem derzeitigen Kenntnisstand seine hervorragende Bedeutung in der Verknüpfung der humoralen mit der zellulären Immunantwort.

Die Entzündungsmediatoren Interleukin-8 und Anaphylatoxin C3a waren in der Gruppe der DHCA-Patienten signifikant niedriger als in der LF-Gruppe. Interleukin-6 war eine Tendenz niedriger in der DHCA-Gruppe als bei den LF-Patienten. Eine Erklärung hierfür kann sowohl in der kürzeren Dauer der EKZ liegen, als auch in der niedrigeren Temperatur.

Eine an Schweinen durchgeführte Arbeit ergab, dass ein Unterschied der inflammatorischen und antiinflammatorischen Antwort zwischen Normothermie (37°C), moderater Hypothermie (28°C) und tiefer Hypothermie (20°C) besteht. Die geringste Konzentration proinflammatorischer Mediatoren fand sich jedoch bei der Gruppe der moderaten Hypothermie. Bezogen auf unsere Untersuchungen hätte die Entzündungsreaktion deshalb bei der LFCPB geringer ausfallen müssen<sup>50, 51</sup>.

Eine 1993 von Seghayé durchgeführte Untersuchung zeigte einen signifikant größeren Anstieg der Konzentration an Anaphylatoxin C3a bei Multiorganversagen nach kardialen Eingriffen<sup>66</sup>.

## 5.6 Postoperative Diagnostik

In der postoperativen Phase erholten sich die Kinder beider Gruppen gleich schnell von dem Eingriff. Die Tatsache, dass die LF-Gruppe postoperativ mit mehr Erythrozytenkonzentrat und FFP versorgt werden musste, liegt an der längeren EKZ Dauer. Dadurch passiert das Blut öfter die Pumpen und Sauger der Herz-Lungen-Maschine, an denen die Zellen des Blutes hängen bleiben und zerstört werden. Die hämolysierten Zellen wurden postoperativ durch die Gabe von Fremdblut ersetzt.

Daraus resultierte auch die ungleiche Flüssigkeitsbilanz in den ersten Tagen, die sich aber am 4. Tag postoperativ wieder relativiert hatte.

Bedingt durch die länger dauernde EKZ-Zeit bei LF war die Gewichtszunahme in dieser Gruppe höher. Dieses Ergebnis wird auch von anderen Studien bestätigt<sup>74</sup>. Die Ursache für eine stärkere Gewichtszunahme in der CPB lässt sich zum einen durch die stärkere Entzündungsreaktion, zum anderen durch die Entstehung des kapillären Lecks erklären. Hierbei kommt es durch die Entzündungsmediatoren zu einer erhöhten Permeabilität der vaskulären Membranen mit verstärktem Plasmaprotein- und Wasseraustritt aus den Gefäßen in das Gewebe<sup>68</sup>. Um diesen Proteinaustritt zu beweisen, markierte Tassani et al. Albumin mit dem Farbstoff Evans blue, der sich zu 99,2% an das Protein bindet<sup>71</sup>. Die Evans blue Verschwinderate zeigte vor und nach der extrakorporalen Zirkulation in der Spektrometrie keine signifikante Veränderung des Absorptionsspektrums. Dies steht im Kontrast zu bewiesenen Albuminverschwinderraten bei Studien an gesunden Männern<sup>19, 26</sup>. Die Entstehung des kapillären Lecks mit Proteinverlust durch Entzündungsmediatoren ist somit fraglich.

Der Anstieg des Radiologischen Index in der LF-Gruppe ergab sich aus der Tatsache, dass es durch die Wassereinlagerung und der damit verbundenen Gewichtszunahme zu einer ödematösen Aufschwemmung des subkutanen Fettgewebes kam.

## 6. Zusammenfassung

Bei der Korrektur kongenitaler Herzfehler im Neugeborenenalter kommen zwei unterschiedliche Operationsverfahren zum Einsatz: zum einen die Operation mit Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie (DHCA), die vor allem in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts Anwendung fand, zum anderen die Operation unter kontinuierlicher Extrakorporaler Zirkulation (LFCPB). Durch die Technik der DHCA war es erstmals möglich angeborene Herzfehler im Neugeborenenalter direkt korrigierend zu operieren. Davor konnte eine Korrektur nur ab einem gewissen Alter und Körpergewicht durchgeführt werden, so dass im Säuglingsalter nur palliative Operationsverfahren (z. B. Blalock-Taussig-Shunt<sup>14</sup>) eingesetzt wurden. Die eigentliche Korrekturoperation erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt. In den letzten 10 Jahren konnte die Methode des LFCPB auch bei Operationen an Neugeborenen zum Einsatz kommen, da sich die Technik der Herz-Lungen-Maschine, insbesondere eine Reduktion des Füllvolumens, verbessert hatte. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, zu untersuchen, ob es bezüglich der systemischen Entzündungsreaktion einen Unterschied zwischen den beiden Operationsverfahren gibt.

Dazu wurden 23 Kinder mit angeborenem Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt, Atrioventrikularkanal, Transposition der großen Gefäße, Truncus arteriosus communis, Pulmonalatresie und Fallot'sche Tetralogie) und einem Körpergewicht < 10 kg elektronisch randomisiert. 11 Patienten wurden einer Operation im Kreislaufstillstand unterzogen, 12 Kinder erhielten die Korrektur bei kontinuierlicher extrakorporaler Zirkulation. Um einen Unterschied der Entzündungsreaktion feststellen zu können, wurden prä-, intra- und postoperativ die Konzentrationen der Entzündungsparameter Interleukin 6, Interleukin 8, Anaphylatoxin C3a und der Leukozyten im Blut gemessen. Als klinische Parameter dienten die Gewichtsveränderung zwischen prä- und postoperativ und der radiologische Weichteilindex.

Alle Patienten hatten einen unkomplizierten Operationsverlauf. Die Dauer der gesamten Operation unter Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie war gleichlang wie die Dauer der Operation in kontinuierlicher extrakorporaler Zirkulation (245+30 versus 246+30 Minuten). Die Dauer des Kreislaufstillstands betrug 40+4 Minuten in der DHCA-Gruppe. Um diese Zeit ist die Dauer der extrakorporalen Zirkulation in der LFCPB-Gruppe verlängert (130+19 min bei LFCPB versus 85+8 min bei DHCA).

Die Konzentration der Leukozyten stieg postoperativ in beiden Gruppen an. In der LFCPB-Gruppe betrug der Ausgangswert  $7,69 \pm 0,79 \times 1000/\mu\text{l}$  und stieg auf  $13,67 \pm 0,94 \times 1000/\mu\text{l}$  24 Stunden nach extrakorporaler Zirkulation an. Unter DHCA stieg die Konzentration von  $5,67 \pm 0,97 \times 1000/\mu\text{l}$  auf  $11,78 \pm 1,47 \times 1000/\mu\text{l}$ . Ebenso verhielt es sich mit der Konzentration von Interleukin 6. Auf dem Peak 6 Stunden nach EKZ betrug der Wert für LFCPB  $338,04 \pm 117,0 \text{ pg/ml}$ , der Wert für DHCA  $374,2 \pm 83,81 \text{ pg/ml}$ . Signifikante Unterschiede gab es in dem Konzentrationsanstieg der Interleukin 8. Eine halbe Stunde nach EKZ lag die Interleukin 8-Konzentration nach kontinuierlicher EKZ bei  $116 \pm 44 \text{ pg/ml}$  vs.  $64 \pm 12 \text{ pg/ml}$  nach Kreislaufstillstand. Auch die Konzentration des Anaphylatoxin C3a stieg in der LFCPB-

Gruppe stärker an: 5761+1688 ng/ml vs. 3751+388 ng/ml in der DHCA-Gruppe. Der Grund für die stärkere proinflammatorische Reaktion bei kontinuierlicher extrakorporaler Zirkulation könnte in einem längeren Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine (Schlauchsystem und Oxygenator) liegen.

Postoperativ hatten die Kinder, die mittels LFCPB operiert wurden, eine größere Gewichtszunahme zu verzeichnen (408+118 g versus 65+61 g bei DHCA). Diese Gewichtszunahme stellt eine Komplikation im postoperativen Management der Patienten dar, da sie dadurch im Durchschnitt etwa 1/6 ihres Körpergewichts an Wasser in kürzester Zeit zunahm. Die ödematöse Wassereinlagerung zeigte sich auch in einem radiologischen Weichteilindex: 3,10+0,5 in der LFCPB-Gruppe versus 1,80+0,2 in der DHCA-Gruppe.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Korrektur kongenitaler Herzfehler in Kreislaufstillstand bei tiefer Hypothermie eine geringer ausfallende Entzündungsreaktion im menschlichen Körper hervorruft als die Operation unter kontinuierlicher extrakorporaler Zirkulation. Die kürzere Dauer der extrakorporalen Zirkulation kann hier als vorteilhaft gelten. Wegen der prinzipiellen Gefahr von neurologischen Komplikationen nach Operationen im tiefen hypothermen Kreislaufstillstand geht die Tendenz der modernen Herzchirurgie in die Richtung darauf, wenn möglich, zu verzichten. Auch die als sicher geltenden Zeiträume von etwa 45 Minuten Kreislaufstillstand bei einer Körpertemperatur von unter 18°C (rektal) sind nicht frei von Risiken. So ist es zwar fraglich, inwieweit die Intelligenz der Kinder<sup>60</sup> durch Kreislaufstillstand beeinträchtigt wird, dass neurologische Defizite mit nicht unerheblicher Inzidenz vorkommen, lässt sich jedoch nicht bestreiten<sup>57</sup>. Trotz der günstigeren Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die Entwicklung der generalisierten Entzündungsreaktion bei Anwendung des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes (DHCA) wird dieser in der Zukunft wohl nur noch bei wenigen speziellen Indikationen zur Anwendung kommen.

## 7. Literatur

1. **Addonizio** VA, Strauss III JF, Colman RW, Edmunds LH: Effects of prostaglandine E1 on platelet loss during in vivo and in vitro extracorporeal circulation with a bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:119-126
2. **Arnold** W: Energetics of social hibernation. Carey C, Florant GL, Wunder BA, Horwitz B: *Life in the cold*. Westview Press 1993; 65-80
3. **Badner** NH, Murkin JM, Lok P: Renal funktion is not influenced by differences in pH management and pulsatile/nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991; 75:A65
4. **Barrat-Boyes** BG, Simpson M, Neutze JM: Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1971; 43:125-30
5. **Bashein** G, Townes BD, Nessly ML, Bledsoe SW, Hornbein TF, Davis KB, Goldstein DE, Coppel DB: A randomized study of carbon dioxide management during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1990; 72:7-15
6. **Bellinger** DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC: Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1995; 322:549-555
7. **Bellinger** DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G: Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100:526-532
8. **Bellinger** DC, Wypij D, du Plessis AJ, Rappaport LA, Riviello J, Jonas RA, Newburger JW: Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:893-89
9. **Bering** EA: Effect of body temperature change on cerebral oxygen consumption of the intact monkey. *Am J Physiol* 1961; 200:417-419
10. **Bettendorf** M, Schmidt KG, Grulich-Henn J: Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356:529-34
11. **Bigelow** WG, Lindsay WK, Greenwood WF: Hypothermia, its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Ann Surg* 1950; 132:849-866
12. **Bigelow** WG, Callaghan JC, Hopps JA: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. *Ann Surg* 1950; 132:531-539
13. **Blalock** A, Taussig HB: The surgical treatment of malformations of the heart. *JAMA* 1945; 128:189-203

- 14. Catalano C**, Muscelli E, Quinones Galvan A, Baldi S, Masoni A, Gibb I: Effect of insuline on systemic and renal handling of albumine in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes* 1997; 46:868-875
- 15. Croughwell N**, Smith LR, Quill T: The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:549-554
- 16. Cruickshank AM**, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci Colch* 1990; 79:161-165
- 17. Deng MC**, Dash B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH: Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:184-190
- 18. Dinarello CA**, Wolff SM: The role of Interleukin 1 in disease. *N Eng J Med* 1993; 328:106-113
- 19. Eckmann DM**, Bowers S, Stecker M, Cheung AT: Haematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity. *Anesth Analg* 2000; 91:539-545
- 20. Edmunds LH**, Ellison N, Colman RW, Niewiarowski S, Koneti Rao A, Addonizio VP, Stephenson LW, Edie RN: Platelet function during cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:805-812
- 21. Finn A**, Moat N, Rebeck N, Klein N, Strobel S, Elliott M: Changes in neutrophil CD11b/CD18 and L-selectin expression and release of interleukin 8 and elastase in paediatric cardiopulmonary bypass. *Agents Actions* 1993; 38:44-46
- 22. Fiskum G**: Metabolic failure and oxidative stress contibute to Sichemic Neurological Impairment and delayed cell death. *Neuroprotection by T.J.J. Blank, Williams and Wilkins* 1997; 1-22
- 23. Greeley WJ**, Ken FH, Meliones JN, Ungerleider RM: The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism and blood flow in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:783-794
- 24. Gibbon JH**: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine* 1954; März 171-180
- 25. Gross RE**, Hubbard JP: Surgical ligation of a patent ductus arteriosus, report of first successful case. *JAMA* 1939; 112:729-731
- 26. Haskell A**, Nadel ER, Stachenfeld NS, Nagashima K, Mack GW: Transkapillary escape rate of albumine in humans during exercise-induced hypervolemia. *J Appl Physiol* 1997; 83:407-413
- 27. Hennein HA**, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS: Relationship of the proinflammatory cytokines to

myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626-635

**28. Jorens** PG, De JR, De BW, Van DJ, Van OF, Bossaert L, Walter P, Herman AG, Rampart M: Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:890-895

**29. Johnsson** P, Messeter K, Ryding E, Nordstrom L, Stahl E: Cerebral blood flow and autoregulation during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:386-390

**30. Journois** D, Pouard P, Greeley WP, Mauriat P, Vouhe P, Safran D: Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 1994; 81:1181-1189

**31. Journois** D, Vaccaroni L, Rambur R, Langarde M, Keita M, Pouard P: Removal of complement fragments by ultrafiltration during pediatric cardiopulmonary bypass. *Contrib Nephrol* 1995; 116:179-182

**32. Kalmár** P, Irrgang E: Cardiac Surgery in Germany during 1999: A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:XXVII - XXX

**33. Kalmár** P, Irrgang E: Cardiac Surgery in Germany during 2001: A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:30-35

**34. Kaplan** JA, Goldsmith HW: Cardiac Anesthesia. WB Saunders Company 1993, Section V, Chapter 28, 919-950

**35. Kawahito** K, Kawakami M, Fujiwara T, Adachi H, Ino T: Interleukin-8 and monocyte chemotactic activation factor responses to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:99-102

**36. 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 [see comments]. *Can J Anaesth* 1993; 40:1016-1021

**37. Kilger** E, Pichler B, Goetz AE, Rank N, Welte M, Morstedt K, Vetter HO, Godje O, Schmitz C, Lamm P, Engelschalk E, Muehlbeyer D, Frey L: Procalcitonin as marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:130-133

**38. Kilger** E, Pichler B, Weis F, Goetz A, Lamm P, Schutz A, Muehlbeyer D, Frey L: Markers of myocardial ischemia after minimally invasive and conventional coronary operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:2023-2028

**39. Kirklin** JK, Blackstone EH, Barger LM, Pacifico AD: The repair of atrioventricular septal defects in infancy. *Int J Cardiol* 1986; 13:333-360

**40. Kirklin** JK: The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass, *Cardiopulmonary Bypass: Current concepts and controversies*. Tinker J: Philadelphia, WB Saunders, 1989

- 41. Koichiroh** N, Vuylsteke A, Crosbie AE, Messahel S, Oduro-Dominah A, Menon DK: Cerebrovascular cytokines responses during coronary artery bypass surgery: specific production of Interleukine-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999; 89:823-828
- 42. Kurz** R, Roos R: Checkliste Pädiatrie. Thieme Verlag 2000; 2. Auflage, S. 6 Tab. 3
- 43. Langley** SM, Chai PJ, Miller SE, Mault JR, Jagggers JJ, Tsui SS, Lodge AJ, Lafurgey A, Ungerleider RM: Intermittent perfusion protects the brain during hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:4-12
- 44. Langman** J: Medizinische Embryologie. Thieme Verlag 2000; 8.Auflage: Kapitel 12:193-245
- 45. Lewis** FJ, Taussig M: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia. *Surgery* 1953; 33:52-59
- 46. Lundar** T, Lindegaard KF, Froysaker T, Aaslid R, Wiberg J, Nornes H: Cerebral perfusion during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1985, 40:144-150
- 47. Lundar** T, Lindegaard KF, Froysaker T, Aaslid R, Grip A, Nornes H: Dissociation between cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:582-587
- 48. Lundar** T, Lindegaard KF, Froysaker T, Grip A, Bergmann M, Am-Holen E, Nornes H: Cerebral dioxide reactivity during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:525-530
- 49. McCullough** JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griep RB: Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1895-1899
- 50. Menasché** P, Peynet J, Larivière J, Tronc F, Piwnica A, Bloch G, Tedgui A: Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? *Circulation* 1994; 90:275-279
- 51. Menasché** P, Peynet J, Haeffner-Cavaillon N, Carreno MP, Dechaumaray T, Dillisse V, Faris B, Piwnica A, Bloch G, Tedgui A: Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92:334-340
- 52. Michenfelder** JD: The Hypothermic Brain. *Anesthesia and the brain*, Churchill Livingstone New York, Edinburgh 1988; 23-34
- 53. Michenfelder** JD, Milde JH: The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology* 1991; 75:130-136
- 54. Mori** A, Muraoka R, Yokota Y, Okamoto Y, Ando F, Fukumasu H, Oku H, Shirohani H, Hikasa Y: Deep hypothermia combined with cardiac bypass for cardiac surgery in neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:422-429

- 55. Murkin JM**, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudaon G: Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anest Analg* 1987; 66:825-832
- 56. Murray G**: Closure of defects in cardiac septa. *Ann Surg* 1948; 128:843-853
- 57. Newburger JW**, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban K, Farrell DM, Holmes GL, Helmers SL, Constantinou J, Carrazana E, Barlow JK, Walsh AZ, Lucius KC, Share JC, Wessel DL, Hanley FL, Mayer JE, Castaneda AR, Ware JH: A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med* 1993; 329:1057-1064
- 58. Norwood WI**, Norwood CR, Castaneda AR: Cerebral anoxia: effect of deep hypothermia and pH. *Surgery* 1979; 86:203-209
- 59. Quing M**, Vazquez-Jiminez JF, Klosterhalfen B, Sigler M, Schumacher K, Duchateau J: Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and postoperative organ damage. *Shock* 2001; 119:1110-1118
- 60. Oates RK**, Simpson JM, Turnbull JAB, Cartmill TB: The relationship between intelligence and duration of circulatory arrest with deep hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:786-792
- 61. Radi R**, Rodriguez M, Castro L, Telleri R: Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxynitrite. *Arch Biochem biophys* 1994; 308: 89-95
- 62. Rahn H**: Body temperature and acid-base regulation. *Pneumologie* 1974; 151:87-94
- 63. Rogers AT**, Stump DA, Gravlee GP, Prough DS, Angert KC, Wallenhaupt SL, Roy RC, Phipps J: Response of cerebral blood flow to phenylephrine infusion during hypothermic cardiopulmonary bypass: influence in PaCO<sub>2</sub> management. *Anesthesiology* 1988; 69:547-551
- 64. Rosomoff HL**, Holaday DA: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954; 179:85-88
- 65. Slama K**, Gesch M, Bock JC, Pietschmann SM, Schaffartzik W, Pison U: Unilateral lung edema: effects on pulmonary gas exchange, hemodynamics, and pulmonary perfusion distribution. *J Appl Physiol* 2000; 89:1513-1521
- 66. Seghaye MC**, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro RK, von Bernuth G: Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:978-987
- 67. Skaryak LA**, Chai PJ, Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM: Blood gas management and degree of cooling: effects on cerebral metabolism before and after circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1649-1657

- 68. Smith** EE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW: Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:225-233
- 69. Swain** JA, McDonald TJ, Griffith PK, Balaban RS, Clark RE, Cleckler T: Low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:76-84
- 70. Tassani** P, Richter JA, Eising GP, Barankay A, Braun SL, Haehnel CH: Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:285-291
- 71. Tassani** P, Schad H, Winkler C, Bernhard A, Ettner U, Braun SL, Eising GP, Kochs E, Lange R, Richter JA: Capillary leak syndrome after cardiopulmonary bypass in elective, uncomplicated coronary artery bypass grafting operations: Does it exist? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:735-741
- 72. Wan** S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:806-811
- 73. Wan** S, LeClerc JL, Schmarz D, Barvais L, Huynh CH, Deviere J, DeSmet JM, Vincent JL: Hepatic release of interleukin 10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J* 1997; 133:335-339
- 74. Wernovsky** G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR: Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low-flow circulatory bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92:2226-2235
- 75. Whitten** CW, Hill G, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM: 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* 1998; 86:28-33

## 8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mir bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit geholfen haben.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Physiker E. Kochs für die Überlassung des Themas.

Meinem Betreuer Herrn PD Dr. P. Tassani gebührt größter Dank für die stets engagierte und geduldige Unterstützung, sowohl in der organisatorischen Durchführung der Studie als auch in der Ausarbeitung der Dissertation.

Herrn Dr. A. Barankay danke ich herzlich für die tatkräftige Unterstützung insbesondere bei der Auswertung der Ergebnisse.

Ich danke allen Mitarbeitern der Operationsabteilung und den Pflegekräften der Kinderintensivstation des Herzzentrums, die mich bei der Durchführung der Messungen unterstützt haben.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Labors des Deutschen Herzzentrums, v.a. Herrn Dr. S. L. Braun und Frau K. Löschenkohl für die Mitbestimmung der laborchemischen Befunde und der Interleukine.

Ebenso möchte ich mich auch bei Herrn Dr. U. Hess und Frau U. Lang für die Messung des Radiologischen Index bedanken.

## 9. Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Martina Stefanie Heilmaier  
Anschrift: Garmischer Allee 66  
86438 Kissing  
Geburtstag: 19.05.1976  
Geburtsort: Bobingen  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

### Ausbildung

1982-1986 Grundschule Hochzoll-Süd, Augsburg  
1986-1996 Rudolf-Diesel-Gymnasium, Augsburg  
5/1997-4/1999 Studium der Medizin, Ludwig Maximilian Universität, München  
5/1999- 5/2003 Studium der Medizin, Technische Universität, München

### Examen

3/1999 Physikum  
3/2000 1. Staatsexamen  
3/2002 2. Staatsexamen  
5/2003 3. Staatsexamen

### Praktika

11/1996-12/1996 Pflegepraktikum in der Orthopädie, Hessing Klinik, Augsburg  
9/1999 Famulatur in der Inneren Medizin, Western General Hospital, Edinburgh (Schottland)  
8/2000-9/2000 Famulatur in der Anästhesie, DHM, München  
3/2001 Famulatur in der Psychiatrie, MRI, München  
8/2001 Praxisfamulatur in der HNO, München  
4/2002-7/2002 PJ in der Gynäkologie, MRI, München  
8/2002-11/2002 PJ in der Inneren Medizin, CHUV, Lausanne (Schweiz)  
12/2002-3/2003 PJ in der Chirurgie, Virgen Macarenas, Sevilla (Spanien)

### Sprachen

Englisch, Französisch, Spanisch

Martina Heilmaier