

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

**Einfluss der modifizierten Ultrafiltration bei Eingriffen an der
Herz-Lungen-Maschine bei Säuglingen**

Dissertation

***zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

vorgelegt von: Christian Schlüter
geb. am 02.08.1976 in Troisdorf

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Zusammenfassung	6
1.1. Summary	8
2. Einleitung	10
2.1. Grundlagen angeborener Herzfehler und deren operativer Korrektur	10
2.2. Herz-Lungen-Maschine	11
2.2.1. Funktionsweise und Priming	11
2.2.2. Hämodilution an der Herz-Lungen-Maschine	12
2.2.3. Inflammation an der Herz-Lungen-Maschine	13
2.3. Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf das Immunsystem	14
2.4. Zytokine	16
2.4.1. Interleukin (IL-) 6	17
2.4.2. Interleukin (IL-) 10	18
2.5. Komplementsystem	18
2.6. Ultrafiltration in der Kinderherzchirurgie	19
2.6.1. Entwicklung der modifizierten Ultrafiltration	20
2.7. Fragestellung und Studienziel	22
3. Material und Methodik	24
3.1. Patientenkollektiv	24
3.1.1. Untersuchungsgruppen	24
3.2. Operationsablauf	25
3.3. Messzeitpunkte und Probengewinnung	26
3.4. Probenaufbereitung	27
3.5. Probenanalyse und Datenerhebung	27
3.5.1. Bestimmung der Zytokine und Komplementfaktoren	27
3.5.1.1. Testdurchführung	28
3.5.2. Bestimmung von α 1-Mikroglobulin und Protein	29

3.5.3. Berechnung der AaDO ₂	29
3.5.4. Postoperative klinische Daten	30
3.6. Statistik	30
4. Ergebnisse	31
4.1. Demographische Daten	31
4.2. Operationsdaten	32
4.3. Ultrafiltration	33
4.4. Hämatokritmessung	34
4.5. Messung der Zytokinantwort	35
4.5.1. Bestimmung von Interleukin 6 im Serum	35
4.5.2. Bestimmung von Interleukin 6 im Urin	38
4.5.3. Bestimmung von Interleukin 6 im Ultrafiltrat	40
4.5.4. Bestimmung von Interleukin 10 im Serum	41
4.5.5. Bestimmung von Interleukin 10 im Urin	44
4.5.6. Bestimmung von Interleukin 10 im Ultrafiltrat	46
4.6. Messung der Komplementaktivierung	47
4.6.1. Bestimmung des Komplementfaktors C3a im Serum	47
4.6.2. Bestimmung des Komplementfaktors C3a im Urin	50
4.6.3. Bestimmung des Komplementfaktors C3a im Ultrafiltrat	50
4.6.4. Bestimmung des Komplementfaktors C5b-9-Komplex im Serum	51
4.6.5. Bestimmung des Komplementfaktors C5b-9-Komplex im Urin	53
4.6.6. Bestimmung des Komplementfaktors C5b-9-Komplex im Ultrafiltrat	53
4.7. Klinische Parameter	54
4.7.1. Postoperative Beatmungsdauer	55
4.7.2. AaDO ₂	55
4.7.3. Kreislauffunktion	56
4.7.4. Postoperative Nierenschädigung	57
4.8. Korrelation der Zytokine und Komplementfaktoren mit den klinischen Parametern in der Gruppe I	61

4.8.1. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T1	61
4.8.2. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T2	62
4.8.3. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T3	62
4.8.4. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T4	63
4.9. Korrelation der Zytokine und Komplementfaktoren mit den klinischen Parametern in der Gruppe II	64
4.9.1. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T1	64
4.9.2. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T2	65
4.9.3. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T3	66
4.9.4. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T4	67
5. Diskussion	68
5.1. Auswirkungen der EKZ unter Einsatz der Ultrafiltration auf die klinischen Parameter	69
5.1.1. Einflussfaktoren auf den Hämatokrit	70
5.1.2. Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion	71
5.1.3. Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion	72
5.2. Messung der Zytokine im Serum	74
5.3. Messung der Zytokine im Urin	76
5.4. Messung der Komplementfaktoren	76
5.5. Korrelation der Zytokine und Komplementfaktoren mit den klinischen Variablen	77
5.5.1. Entzündungsmediatoren zum Messzeitpunkt T1	78
5.5.2. Entzündungsmediatoren zum Messzeitpunkt T2 und T3	78
5.5.3. Entzündungsmediatoren zum Messzeitpunkt T4	79
5.6. Schlussfolgerung	80
6. Literaturverzeichnis	81
7. Anhang	88
8. Danksagung	90

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AXC	Aortic cross clamping time
bzw.	beziehungsweise
CA	Cardiac arrest
ca.	circa
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
g	Gramm
ggf.	gegebenfalls
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
M	Molar
m ²	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
pg	Pikogramm
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
SIRS	systemic inflammatory response syndrome

SD	Standardabweichung
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
V.	Vena
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
μ l	Mikroliter
$^{\circ}$ C	Grad Celsius
%	Prozent

1. Zusammenfassung

Herzoperationen im Säuglingsalter werden generell unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Durch die Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit kristalloider, blutisotoner Lösung wird eine Hämodilution verursacht. Gleichzeitig wird ein Immungeschehen ausgelöst, durch das es zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Freisetzung von Zytokinen kommt. Dies kann in verschiedenem Ausmaß zu einem „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) mit generalisierten Ödemen und Organfehlfunktionen führen.

Die Ultrafiltration, primär eingesetzt, um die Effekte der Hämodilution abzumildern, scheint in der Lage zu sein, Zytokine und Komplementfaktoren zu entfernen und damit das Immungeschehen zu modulieren. Unklar ist, inwiefern die Filtrationsmenge Einfluss auf die Elimination von Immunstoffen hat und ob dadurch klinische Parameter positiv beeinflusst werden können.

Eingeschlossen in diese prospektive Studie wurden 20 Säuglinge, die aufgrund eines angeborenen Herzfehlers unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation operiert wurden. Ziel der Studie war es, den Einfluss einer körpergewichtsbezogenen Ultrafiltratmenge auf die Immunantwort und das klinische Outcome der Patienten zu untersuchen.

Bei allen Patienten wurde während der Wärmphase ein Ultrafiltratvolumen von 200 ml gewonnen. Die darüber hinaus gehende Ultrafiltration wurde entsprechend der Gruppenzuordnung durchgeführt: in Gruppe 1 erfolgte eine Filtration von weiteren 100 ml/kg Körpergewicht, in Gruppe 2 von weiteren 200 ml/kg Körpergewicht. Zu vier definierten Messzeitpunkten (vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, nach Beendigung der Ultrafiltration und 24 Stunden postoperativ) wurden Blut- und Urinproben entnommen sowie das Ultrafiltrat asserviert. Mit spezifischen ELISA-Verfahren erfolgten die Bestimmung der Zytokine IL-6 und IL-10 und der Komplementfaktoren C3a und C5b-9 im Blut, Urin und Ultrafiltrat.

Zusätzlich wurden als klinische Parameter der Hämatokritwert, das α 1-Mikroglobulin, die AaDO₂, die postoperative Beatmungsdauer und die notwendige medikamentöse Kreislaufunterstützung erhoben.

Zu den vier Messzeitpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Konzentrationen der Zytokine als auch der Komplementfaktoren in beiden Gruppen. Die signifikant unterschiedliche Ultrafiltrationsmenge zwischen beiden Gruppen hatte ebenfalls keine signifikanten Auswirkungen auf die klinischen Parameter. Auch zeigten sich keine aussagekräftigen signifikanten Korrelationen zwischen den Konzentrationen der Zytokine und Komplementfaktoren mit den klinischen Parametern zu den vier Messzeitpunkten.

Somit können wir nicht belegen, dass eine Erhöhung der Ultrafiltrationsmenge zu einer erhöhten Elimination von Zytokinen und Komplementfaktoren führt und damit Auswirkungen auf die klinischen Parameter hat.

1.1. Summary

Influence of modified ultrafiltration in pediatric cardiac surgery

Cardiac surgery in infants generally requires cardiopulmonary bypass. This leads to hemodilution because of the priming volume; in addition, it causes a strong inflammatory response with activation of the complement system and cytokine release. This leads to a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of variable expression with generalized edema and possible organ dysfunction.

Ultrafiltration has been used to reduce body water and the effects of hemodilution; it has also shown an effect in eliminating cytokines and complement factors from the circulating blood volume, thus modulating the inflammatory response. It is unclear, however, if the total amount of ultrafiltration volume has an influence on the elimination of inflammatory mediators and clinical outcome.

In this prospective study we included 20 consecutive children aged under 12 months undergoing open surgical cardiac repair on cardiopulmonary bypass. We aimed to assess the influence of different filtration volumes according to body weight of the children on inflammatory mediators and clinical parameters.

In all children, during rewarming 200 ml of fluid were withdrawn using modified ultrafiltration. The children were then randomized to two groups: group I underwent further filtration of 100 ml/kg body weight, whereas group II were treated by additional filtration of 200 ml/kg body weight. At four time points before, during and up to 24 hours after the operation samples of blood and urine as well as the ultrafiltrate were collected. Using ELISA technique, cytokines IL-6 and IL-10 and complement factors C3a and C5b-9 were

determined in all samples. We also assessed clinical parameters to compare lung function, duration of postoperative ventilation, amount of medical circulation support needed and renal function in both groups.

We found no significant difference in cytokine or complement levels between the two groups. Also, clinical parameters did not vary between the two groups. We found no significant correlation between cytokine or complement levels and clinical endpoints.

In conclusion, our results could not show that an increase in the ultrafiltration volume leads to an increase of elimination of inflammatory mediators or has an effect on the clinical outcome of the patient.

2. Einleitung

2.1. Grundlagen angeborener Herzfehler und deren operativer Korrektur

Herzfehler gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen (6). Die weltweite Inzidenz beträgt ca. 0,7 bis 0,8 % (5). In Deutschland kommen jährlich ca. 4.000 bis 6.000 Kinder mit angeborenen Herzfehlern auf die Welt (5, 6). In der deutschlandweiten PAN-Studie (Prävalenz Angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland, PAN) wurde die Prävalenz angeborener Herzfehler bei Lebendgeborenen zwischen dem 01.07.2006 und dem 30.06.2007 untersucht (46, 60). Die Ergebnisse zeigten eine Prävalenz von 107,6 pro 10.000 Lebendgeborener (1,08 %). Der Ventrikelseptumdefekt war in dieser Studie mit 53 % der häufigste ermittelte Herzfehler, nachfolgend mit einem Anteil von 18 % der Vorhofseptumdefekt (60).

Aufgrund der meist strukturellen Fehlbildung ist in den meisten Fällen eine operative Korrektur nur am offenen Herzen möglich. Erstmals klinisch eingesetzt wurde die Herz-Lungen-Maschine am 06.05.1953 bei dem operativen Verschluss eines Vorhofseptumdefektes einer 18 jährigen Patientin durch den Entwickler Gibbons selbst (28). Durch den raschen technischen Fortschritt der extrakorporalen Zirkulation und die stetige klinische Weiterentwicklung der operativen und anästhesiologischen Technik konnte die perioperative Mortalität nach kinderherzchirurgischen Eingriffen in den letzten 40 Jahren von ca. 50 % auf ca. 2 % deutlich reduziert (27) werden.

2.2. Herz-Lungen-Maschine

Der herzchirurgische Eingriff unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation ist heute ein Standardverfahren in der Herzchirurgie. Dieses Gerät ermöglicht die Ausschaltung des Herzens aus dem Kreislauf unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung einer zirkulatorischen Pumpfunktion und Sauerstoffversorgung des Körpers.

2.2.1. Funktionsweise und Priming

Zur Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses (Abbildung 1) werden die V. cava superior und die V. cava inferior kanüliert. Hiernach fließt das Blut über ein Schlauchsystem (1) zu dem venösem Reservoir (2) und wird über Pumpeinheiten (3) wie Roller- und Zentrifugalpumpen zum Oxygenator (4) geleitet. In diesem erfolgt die Oxygenierung und Decarboxylierung. Anschließend wird das Blut über eine arterielle Kanüle (5) in die Aorta ascendens transportiert (3).

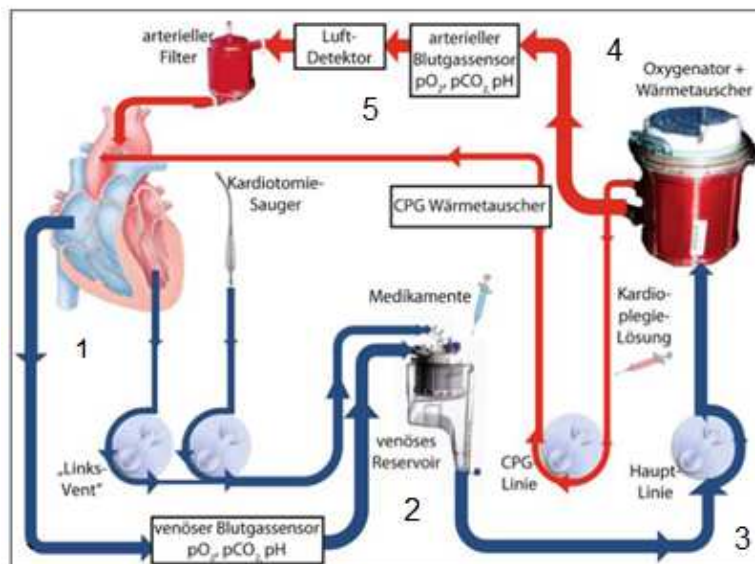


Abbildung 1: Darstellung der Herz-Lungen-Maschine. Das Blut fließt über ein Schlauchsystem (1) zu dem venösen Reservoir (2) und wird über Pumpeinheiten (3) zum Oxygenator (4) und weiter über die arterielle Kanüle (5) in die Aorta ascendens geleitet. Modifiziert nach Baehner T. et al., 2012 (3)

Unumgänglich ist präoperativ das „Priming“. Hierunter versteht man das Füllen und Entlüften der Herz-Lungen-Maschine mit dem sogenannten Prime-Volume. Hierin wird der venöse Rückstrom aus dem Patienten aufgefangen und dient somit der Vermeidung einer Luftembolisation. Dieses Füllvolumen besteht aus einer blutfreien kristalloiden, isotonen Vollelektrolytlösung, der verschiedene Komponenten wie Heparin, Natriumhydrogencarbonat, Mannitol usw. zugefügt werden können (44). Die Vermischung des Prime-Volumes führt somit zu einer Verdünnung des Patientenblutes.

2.2.2. Hämodilution an der Herz-Lungen-Maschine

Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine erfolgte in den Anfängen mit Vollblut. In Anbetracht des notwendigen hohen Verbrauches an Blutkonserven, aber auch der mit Fremdblutgabe einhergehenden Risiken (40) erfolgte die Einsparung durch Verwendung der Hämodilution (13).

Das Prinzip der Hämodilution besteht darin, dass dem Priming (Füllung der Herz-Lungen-Maschine) anstelle einer Füllung mit Vollblut physiologische Kochsalzlösungen oder Plasmaexpander zugesetzt werden. In der Regel handelt es sich beim Priming um kristalloide, blutisotone Lösungen (z.B. Ringer-Laktat-Lösungen), welchen verschiedene andere Lösungen (z.B. Natriumbikarbonat zur Pufferung), kolloide Lösungen (z.B. Haes, Dextrane oder Gelatine zur Verhinderung der Ödembildung), Mannit zur Förderung der Diurese oder Heparin zur Antikoagulation hinzugefügt werden können (25).

Das Priming wird individuell an den Patienten, d.h. an seine Laborwerte, die Ausgangssättigung, das zu behandelnde Vitium usw. angepasst (25). Wichtig ist dabei, die Füllmenge gering zu halten, da sich ansonsten Verdünnungseffekte des Patientenblutvolumens zeigen, welche wiederum zu einem erhöhten Transfusionsbedarf führen können (25).

Das Priming, aber auch die Volumengabe durch den Anästhesisten und die Kardioplegiegabe führen zu einer Reduktion des Hämatokrits, des Proteingehaltes des Blutes und der Konzentration der Gerinnungsfaktoren (25). Nachteilig resultiert daraus vor allem eine transkapilläre Flüssigkeitsverschiebung in das Gewebe durch die Abnahme der Serum-Proteinkonzentration (25).

Aufgrund der ungünstigeren Relation von Patientenkörperoberfläche und Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine im Vergleich von Kindern zu Erwachsenen ist die Entwicklung eines Kapillarlecks bei kleineren Zirkulationsvolumina bei Kindern deutlich häufiger (30, 42). Das signifikante Kapillarleck führt zu einer generalisierten Ödemneigung und durch die Flüssigkeitsverschiebungen zu Kreislaufinstabilität.

2.2.3. Inflammation an der Herz-Lungen-Maschine

Ein weiterer entscheidender Faktor, der zur Entwicklung des Kapillarlecks führt, ist die durch die extrakorporale Zirkulation ausgelöste Entzündungsreaktion (40) mit Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Interleukinen sowie Aktivierung des Komplementsystems (30), welche die kapilläre Durchlässigkeit fördern und damit zur Zellschädigung und Organfunktionsstörungen führen können.

Pulmonal kann das interstitielle Ödem zu einem reduzierten Gasaustausch und einer reduzierten pulmonalen Compliance führen. Ein myokardiales Ödem führt zu einer verringerten ventrikulären Funktion mit reduzierter diastolischer Füllung. Renale Funktionsstörungen erschweren die Ausscheidung überschüssiger Flüssigkeiten zusätzlich (40).

2.3. Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf die Immunantwort

Neben den operativen Therapien, die die Herz-Lungen-Maschine ermöglicht, ist sie zudem ursächlich für systemische und organspezifische Komplikationen (3). Die systemischen Komplikationen werden durch eine Reaktion des Immunsystems verursacht, die bei leichten und zeitlich limitierten Fällen zum „Post-Perfusions-Syndrom“ führt (9), sich allerdings in 2 - 10 % (9) der Fälle auch als „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) äußert (3, 9). 1991 wurden von der Consensus Conference des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) das „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) durch das Auftreten zweier der folgenden Symptome definiert (11):

1. Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
3. Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ bzw. Hyperventilation mit $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
4. Leukozytenzahlen $> 12000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$ oder 10 % stabkernige Granulozyten im Differentialblutbild

Die Definition wurde zur Anwendung in der Pädiatrie bei Kindern modifiziert (70):

1. Körpertemperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Tachykardie > 2 Standardabweichungen (SD) über normal für Alter ohne externe Stimuli länger als 30 min oder Bradykardie $< 10.$ Perzentile länger als 30 min
3. Mittlere Atemfrequenz > 2 SD über normal oder mechanische Ventilation
4. Leukozytose oder Leukopenie oder $> 10\%$ imm.

Während die Immunreaktion beim Erwachsenen relativ geordnet und nach einem festem Schema abläuft und insgesamt gut kontrolliert zu sein scheint, sind die Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf den kindlichen Organismus wesentlich vielschichtiger (42). Einen Grund hierfür spielt das Verhältnis zwischen der Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine und der Patientenkörperoberfläche, welches vor allem für den Grad der Immunreaktion verantwortlich gemacht wird (30, 42). Hinzu kommen ein stärkerer Metabolismus, reaktivere Lungengefäße und unreifere Organsysteme mit veränderter Homöostase (42).

Das Immungeschehen, welches bis hin zu einem Multiorganversagen führen kann (17, 18, 19), ist multifaktoriell als Folge des operativen Traumas, der Ischämie und Reperfusion von Herz und Lunge nach dem Bypass, der Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation, der Hypotension, der Applikation von Bluttransfusionen, der Gabe von Heparin und Protamin, der Hypothermie, der Hämodilution und der gestörten Hämostase zu sehen (1, 34, 42, 64). Es beinhaltet die Aktivierung des Komplementsystems, der Gerinnungskaskade und die Freisetzung von Inflammationsparametern wie Zytokinen während und nach der extrakorporalen Zirkulation (7, 16, 45, 55, 70).

Die Aktivierung der Entzündungskaskaden sowie die Durchführung der Operation in Hypothermie sowie unter Hämodilution führen zum Entstehen des „Capillary-leak“-Syndroms (9, 14, 42). Hierbei wird das Endothel geschädigt, und es kommt zu einer Verschiebung von Flüssigkeit aus den Gefäßen in das Interstitium mit daraus klinisch resultierenden schweren systemischen Ödemen, die zu Organdysfunktionen an Herz, Niere, Lunge, Leber und des Gerinnungssystems führen können (14, 49, 61).

2.4. Zytokine

Zytokine sind pluripotente Polypeptide bzw. kleine Proteine, die von verschiedenen immunkompetenten Zellen wie Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Endothelzellen (15) auf unterschiedliche Reize hin ausgeschüttet werden. Sie übernehmen die Kommunikation zwischen den Immunzellen, indem sie über spezifische Rezeptoren ihre Wirkung an der produzierenden Zelle (autokrin), an benachbarten Zellen (parakrin) oder systemisch entfalten. So wird die Dauer und die Intensität der Immunantwort entscheidend durch die Interaktion der Zytokine beeinflusst (39). Einige Zytokine haben vor allem entzündungsverstärkende Eigenschaften; zu dieser proinflammatorischen Zytokingruppe gehören z.B. TNF- α , Interleukin 1, Interleukin 6 und Interleukin 8 (39). Interleukin 10 hingegen gehört zu einer Gruppe von antiinflammatorischen Zytokinen, die in ihrer Wirkung vor allem entzündungshemmend wirken (39). Antiinflammatorische Zytokine haben die Aufgabe, eine übermäßige Entzündungsreaktion zu kontrollieren. Kommt es hierbei zu einem Kontrollverlust, äußert sich dieses in einer systemischen Entzündungsreaktion und ggf. einem SIRS (39).

Zur Aufrechterhaltung einer normalen Organfunktion ist somit ein Gleichgewicht zwischen anti- und proinflammatorischen Zytokinen notwendig (Abbildung 2). Im Rahmen der Störung dieser Balance entwickelt sich bei Überwiegen der antiinflammatorischen Zytokine eine Immunparalyse mit erhöhter Infektbereitschaft. Überwiegen dagegen die proinflammatorischen Zytokine, so wird eine überschießende Entzündungsreaktion ausgelöst. Beide Situationen können letztendlich zu einer Organdysfunktion bzw. zu einem Organversagen führen (15).

Bei den Zytokinen, die während und nach der extrakorporalen Zirkulation freigesetzt werden, handelt es sich vor allem um TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 und IL-10 (15, 19, 32, 36). In unserer Studie untersuchten wir die Konzentrationen von Interleukin 6 und Interleukin 10, so dass im Weiteren nur auf die beiden Zytokine eingegangen werden wird.

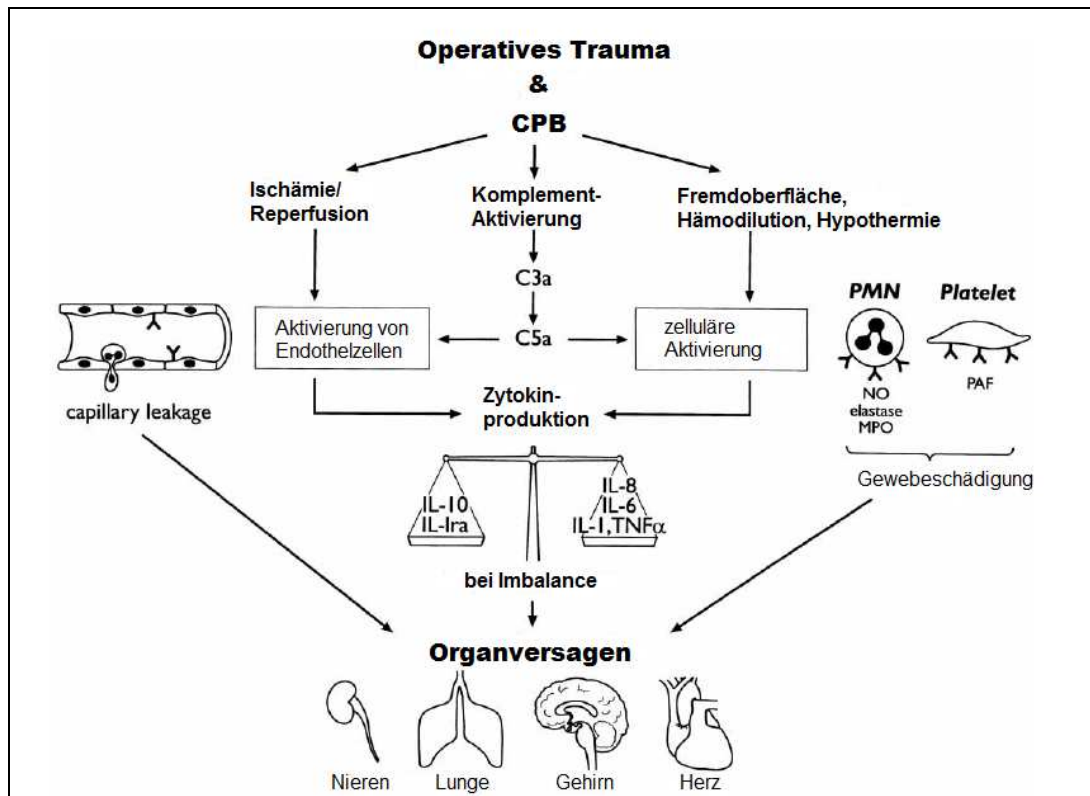


Abbildung 2: Multifaktoriell bedingt kommt es durch das operative Trauma und den kardiopulmonalen Bypass zur Komplementaktivierung und Zytokinproduktion. Durch ein Ungleichgewicht der antiinflammatorischen und proinflammatorischen Zytokine kann ein Organversagen hervorgerufen werden. Modifiziert nach Brix-Christensen V. 2001 (15).

2.4.1. Interleukin (IL-) 6

Interleukin 6 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 21 kDa (38). Die Synthese erfolgt in verschiedenen Zellen, unter anderem in Monozyten und Makrophagen, Fibroblasten und Lymphozyten. IL-6 gehört zu der proinflammatorischen Gruppe von Zytokinen und vermittelt im Rahmen der Entzündungsreaktion verschiedene Funktionen. Über eine Interaktion mit einem spezifischen Rezeptorkomplex ist IL-6 unter anderem an der Induktion von Akut-Phase-Proteinen in der Leber und der Aktivierung von B- und T-Lymphozyten sowie des Gerinnungssystems beteiligt und wirkt auch eigenständig als Pyrogen (38).

2.4.2. Interleukin (IL-)10

Interleukin 10 gehört zur Gruppe der antiinflammatorisch wirkenden Zytokine. Mit einem Molekulargewicht von 18 kDa wird das Polypeptid unter anderem in Monozyten und Makrophagen und B- und T-Lymphozyten synthetisiert (38). Es trägt über die Hemmung der Effektorfunktion von Monozyten und Makrophagen zur Kontrolle der Immunreaktion bei, indem es die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-2 und IL-3 hemmt (38).

2.5. Komplementsystem

Zum Komplementsystem gehören über 30 Einzelfaktoren, die kaskadenartig im Rahmen der Immunantwort direkt Entzündungszellen wie Makrophagen aktivieren, Bakterien opsonieren oder selbst zur Zytolyse durch den sogenannten „membrane attack complex“ führen. Die wichtigsten Hauptkomponenten werden mit C1 bis C9 bezeichnet. Die Aktivierung erfolgt dazu entweder über den sogenannten „klassischen“ oder den „alternativen“ Weg, wobei diese Nomenklatur mehr die Abfolge der historischen Entdeckung denn die Abläufe in der Komplementkaskade widerspiegelt.

Beim „klassischen“ Weg wird ausgehend von C1 nach Aktivierung durch Antikörper-Antigen-Komplexe eine Kaskade gestartet, die nach Aktivierung von C3 und C5 die Bildung des „membrane attack complex“ (C5-9-Komplex) einleitet. Dieser besteht aus den Faktoren C5b, C6, C7, C8 und C9 und hat eine lytische Wirkung an der Zellmembran der Zielzelle (59). Beim „alternativen“ Weg erfolgt eine direkte Aktivierung von C3, ohne dass zuvor eine Antigen-Antikörper-Komplex-Präsentation stattgefunden haben muss. Viele der Spaltprodukte auf dem Weg der Komplementaktivierung haben ihrerseits bereits biologische Aktivität.

Im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führen u.a. der Fremdoberflächenkontakt zur Aktivierung des alternativen Weges mit Bildung von C3a und C5a, während der klassische Weg durch die Heparinantagonisierung mit Protamin aktiviert wird und zur Bildung von C4a und C3a führt (9, 42).

Besondere Bedeutung kommt hierbei den „Anaphylatoxinen“ C3a und C5a zu. Neben der Mastzelldegranulation und Histaminfreisetzung z.B. im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion spielen diese Spaltprodukte auch durch die durch sie vermittelte Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität auf lokaler und systemischer Ebene eine wichtige Rolle bei der Ödembildung und septisch bedingten Mikrozirkulationsstörung (9). Die Aktivierung von Endothelzellen mit Expression von leukozytären Adhäsionsmolekülen sowie die Aktivierung von Leukozyten und Thrombozyten, sowie die Produktion von O₂-Radikalen und NO führt zum „capillary leak“-Syndrom und Multiorganversagen sowie zur Zytokinproduktion (42).

2.6. Ultrafiltration in der Kinderherzchirurgie

Um die Auswirkungen dieser Komplikationen zumindest teilweise aufzuheben, wurde ab den 1980er Jahren die Ultrafiltration des zirkulierenden Volumens eingeführt (69).

Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung der Ultrafiltration zu einer nachgewiesenen Reduktion dieser Komplikationen durch Elimination überschüssigen Gewebewassers (40) sowie zur Elimination proinflammatorischer Substanzen führt (25, 41, 69).

Hierzu wurde ein feinporiger Filter zwischen den arteriellen und venösen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine geschaltet. Über einen hydrostatischen Druckgradienten war es damit während der Aufwärmphase möglich,

überschießende Flüssigkeit zu entfernen. Als filtrierbares Volumen stand aber aufgrund der Filterposition nur das im venösen Reservoir befindliche Volumen zur Verfügung (69). Dieses Verfahren wird als konventionelle Ultrafiltration bezeichnet und wird während der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt.

2.6.1. Entwicklung der modifizierten Ultrafiltration

Um diese Probleme zu vermeiden, schlugen Naik und Elliott 1991 (24) eine entscheidende Modifikation des bisherigen Filtrationsablaufs vor, die seitdem als modifizierte Ultrafiltration (modified ultrafiltration, MUF) oder – nach dem Londoner Kinderkrankenhaus „Great Ormond Street“, in dem die Autoren arbeiteten – GOS bezeichnet wird und vor allem in der Kinderherzchirurgie weltweit Anwendung findet. Der Unterschied zum bis dahin etablierten, im folgenden konventionelle Ultrafiltration (conventional ultrafiltration, CUF) genannten Verfahren bestand darin, dass die Filtration erst am Ende der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt wird. Hierzu wird der Hämofilter (Abbildung 3) nicht an das venöse Reservoir, sondern an die venöse Kanüle angeschlossen. Während der extrakorporalen Zirkulation ist der Hämofilter aus dem Maschinenkreislauf ausgeklemmt. Erst nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation kann so durch eine Flussumkehr über den arteriellen Schenkel und den Filter das Blut über die venöse Kanüle zurückgegeben werden (49).

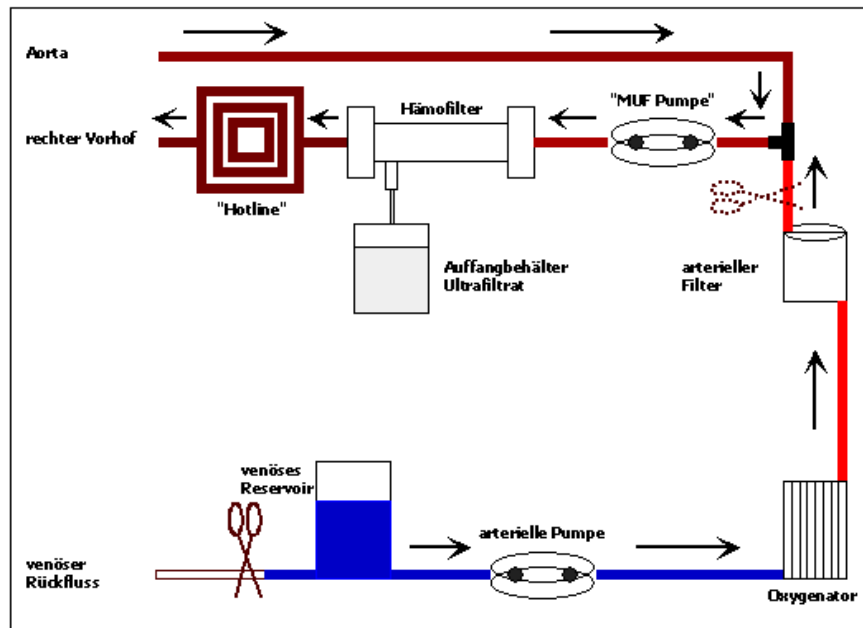


Abbildung 3:

Modifizierte Ultrafiltration nach Naik und Elliott.

Nach dem die EKZ beendet ist, wird aus dem arteriellen Schenkel durch die MUF-Pumpe Blut aus der Aorta über den Hämofilter und die Hotline wieder dem rechten Vorhof zugeführt. Modifiziert nach Münch F. et al. 2003 (49).

Die Vorteile dieser technischen Modifikation liegen darin, dass das Blutvolumen des Patienten filtriert wird und nicht das venöse Reservoirvolumen. Hierdurch ist die Effektivität in der Entfernung des überschüssigen Körperwassers wesentlich höher. Als Effekt wurde hieraus eine deutliche klinische Verbesserung erzielt; so konnten nicht nur positive Effekte auf die Reduktion des gesamten Körperwassers (52), sondern auch auf die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und den Blutverlust über Drainagen nachgewiesen werden (53). Durch die modifizierte Ultrafiltration ist es zudem möglich Zytokine und Komplementfaktoren aus dem Blutkreislauf zu entfernen (41, 69). Diese zirkulieren im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation im Blut, ohne sich spezifisch binden zu können, und können so Schäden an den Organsystemen (49) verursachen.

2.7. Fragestellung und Studienziel

Im Rahmen des kardiopulmonalen Bypasses kann es wie zuvor dargestellt multifaktoriell bedingt als Folge des operativen Traumas, der Ischämie und Reperfusion von Herz und Lunge nach dem Bypass, der Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation (34, 64), der Hämodilution und auch der gestörten Hämostase zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Freisetzung von Inflammationsfaktoren wie Zytokinen kommen (7, 16, 45, 55, 70). Entwickelt sich hierbei eine Imbalance zwischen den proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen, überwiegt dann die systemische Entzündungsreaktion oder immunsuppressive Effekte treten ein. Dieses Immungeschehen kann in 2 - 10 % (9) der Fälle zum „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) führen und letztendlich zum Multi-Organ-Versagen. Die Ultrafiltration, primär eingesetzt, um die Effekte der Hämodilution abzumildern, scheint zudem in der Lage zu sein, Zytokine und Komplementfaktoren aus dem Blutkreislauf zu entfernen (41, 69).

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen einer körpergewichtsadaptierten Ultrafiltrationsmenge auf die Immunantwort und deren Einfluss auf klinische Parameter zu vier verschiedenen Zeitpunkten in einem Zeitraum vor Beginn der Operation und Narkoseeinleitung bis 24 Stunden postoperativ zu untersuchen.

Folgende Fragen sollten dabei geklärt werden:

1. Führt eine vermehrte Ultrafiltration zu einer vermehrten Elimination der pro- oder antiinflammatorisch wirksamen Zytokine IL-6 und IL-10?
2. Führt eine vermehrte Ultrafiltration zu einer vermehrten Elimination der Komplementfaktoren C3a und C5b-9-Komplex?
3. Führt eine vermehrte Ultrafiltration zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes der Patienten, gemessen an der Beatmungsdauer, des

pulmonalen Gasaustausches, der Nierenschädigung und der Notwendigkeit einer medikamentösen Kreislaufunterstützung?

4. Besteht eine Korrelation zwischen den inflammatorischen Mediatoren und den klinischen Parametern mit Hinblick auf das unterschiedliche Filtratvolumen?

3. Material und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Eingeschlossen in diese prospektive Studie wurden zwischen Juni 2001 und Februar 2002 konsekutiv 20 Säuglinge bis zum ersten Lebensjahr, bei denen eine Korrekturoperation aufgrund eines angeborenen Herzfehlers unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes vorgenommen werden musste. Die Eltern wurden im Rahmen des präoperativen Aufklärungsgespräches über das Forschungsvorhaben informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Nicht eingeschlossen in die Studie wurden Säuglinge, bei denen Herzoperationen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wurden oder bei denen keine schriftliche Einwilligung der Eltern vorlag. Eine Übersicht über die Patientencharakteristika und die im Einzelnen durchgeführten Operationen gibt die Tabelle 1 im Anhang.

3.1.1. Untersuchungsgruppen

Im Studienprotokoll wurden zwei Beobachtungsgruppen definiert, bei denen die Auswirkung einer körpergewichtsadaptierten Ultrafiltrationsmenge auf die Immunantwort und klinischen Parameter untersucht werden sollte. Bei allen Patienten wurde zunächst während der Wärmphase ein Ultrafiltratvolumen von 200 ml gewonnen. Die darüber hinaus gehende Ultrafiltration wurde entsprechend der Gruppenzuordnung durchgeführt:

In Gruppe 1 erfolgte eine Filtration von weiteren 100 ml/kg Körpergewicht.

In Gruppe 2 erfolgte eine Filtration von weiteren 200 ml/kg Körpergewicht.

Die Einteilung der Patienten in die beiden Untersuchungsgruppen war im Vorfeld mit Hilfe einer Randomisierungstabelle vorgenommen worden.

3.2. Operationsablauf

Alle Operationen wurden in etablierter und konstanter Technik in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Nach Eröffnung des Thorax über eine mediane Sternotomie wurde nach Gabe von Heparin zur Aufhebung der Gerinnung der Anschluss an die extrakorporale Zirkulation nach Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofs (bei Versorgung eines kompletten AV-Kanals: beider Hohlvenen) vorgenommen. Nach Gabe der Kardioplegie in die Aortenwurzel wurde die Korrekturoperation vorgenommen. Das Füllvolumen der Herzlungenmaschine setzte sich zusammen aus 100 ml Ringer-Laktat-Lösung (Ringer Lactat DAB 7 Braun®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und 80 ml Gelatinelösung (Gelafundin® 4 %, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) sowie einer Blutkonserve entsprechend 220 ml.

Die extrakorporale Zirkulation wurde mit nicht pulsatilem Blutfluss und einem Strom-Zeit-Volumen von 1 l/min/m^2 Körperoberfläche betrieben. Mit Hilfe vasokonstriktorisch oder vasodilatatorisch wirksamer Medikamente wurde als Perfusionsdruck ein arterieller Mitteldruck zwischen 50 und 90 mmHg angestrebt. Auftretender Volumenmangel konnte durch Nachfüllen von Gelatine-Lösung in die Herzlungenmaschine ausgeglichen werden. Um einen kalkulierten Hämatokrit über 20 % zu erreichen, wurden bei Unterschreitung Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Nach Ende der extrakorporalen Zirkulation wurde zur Wiederherstellung der Blutgerinnung ggf. Protamin (Protamin Roche®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) appliziert.

Nach Einlage eines linksatrialen Druckmesskatheters und Aufnähen atrialer und ventrikulärer Schrittmachersonden erfolgte dann nach Reperfusion und Wiedererwärmung die Filtration von 200 ml Ultrafiltrat. Die weitere Ultrafiltration wurde im Anschluss daran entsprechend der dem Studienprotokoll und der Gruppenzuteilung mit 100 ml/kg Körpergewicht beziehungsweise 200 ml/kg Körpergewicht durchgeführt. Anschließend erfolgte das schrittweise Entwöhnen von der extrakorporalen Zirkulation und die Dekanülierung. Die Operation wurde mit sorgfältiger Blutstillung, Einlage pleuraler und mediastinaler Drainagen und schichtweisem Verschluss des Thorax beendet und die Patienten zur postoperativen Überwachung auf die Intensivstation der Klinik für Pädiatrie transportiert.

3.3. Messzeitpunkte und Probengewinnung

Zu vier definierten Messzeitpunkten wurden Blut- und Urinproben entnommen:

1. Messzeitpunkt (T1): vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung
2. Messzeitpunkt (T2): vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration
3. Messzeitpunkt (T3): nach Beendigung der Ultrafiltration
4. Messzeitpunkt (T4): 24 Stunden postoperativ

Eine schematische Darstellung des Studienprotokoll zeigt Abbildung 4.

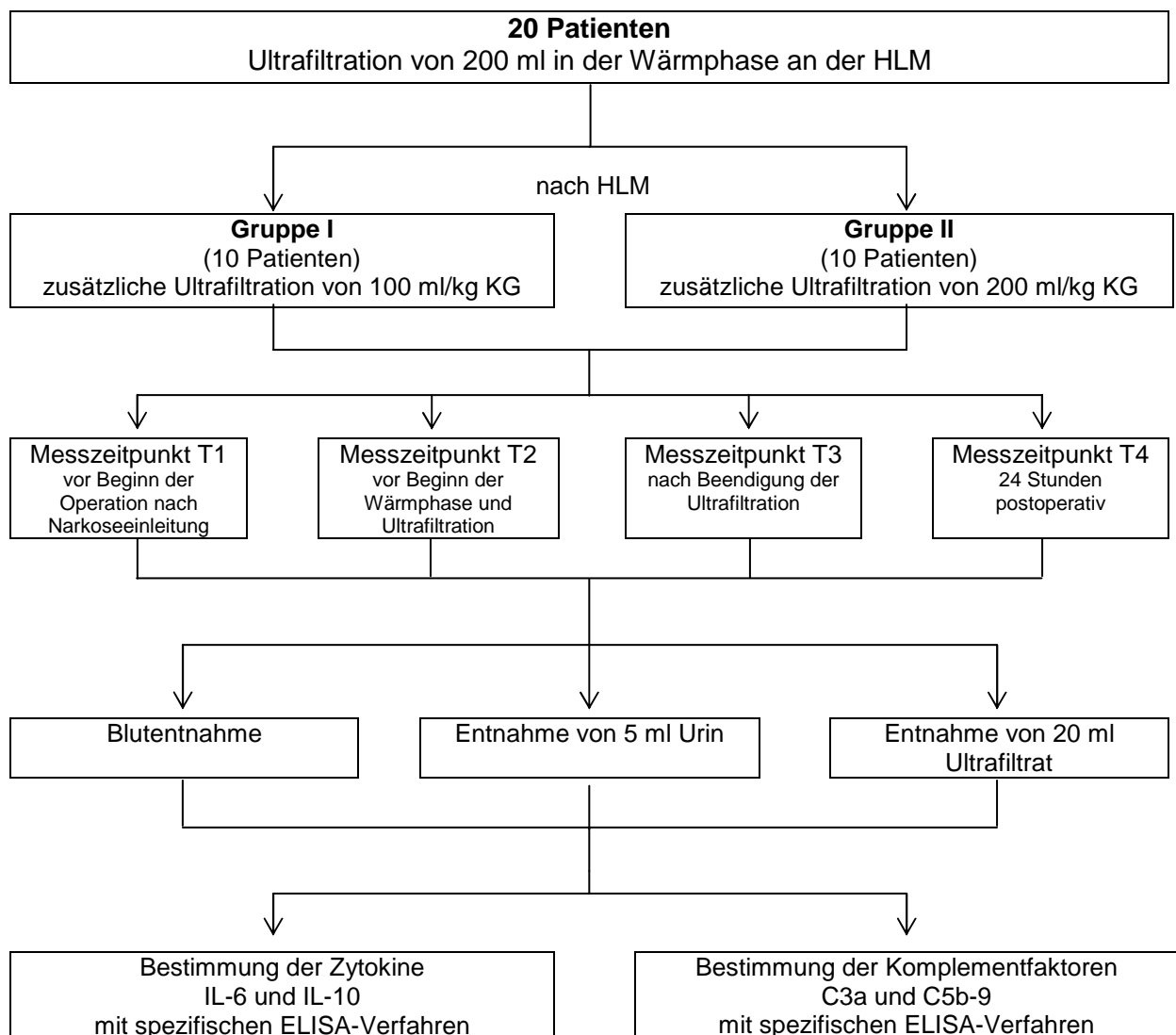


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.

Die Blutentnahme erfolgte zu den jeweiligen Zeitpunkten aus einer arteriellen Kanüle in kommerziell erhältliche Kunststoffmonovetten (EDTA-Monovette, Serum-Monovette, Sarstedt, Nümbrecht). Die Probe zum Messzeitpunkt 2 wurde aus dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine entnommen. Zu den gleichen Zeitpunkten wurden 5 ml Urin steril aus dem Urinkatheter gewonnen. Aus dem Ultrafiltrat wurden jeweils 20 ml asserviert.

3.4. Probenaufbereitung

Alle Proben wurden sofort nach der Probengewinnung auf Eis zur weiteren Aufbereitung in das anästhesiologische Forschungslabor transportiert.

Dort wurden die Serum- bzw. EDTA-Monovetten für 10 Minuten bei 2000 x g und 4 °C zentrifugiert, der Überstand in sterile Eppendorf-Reaktionsgefäße aliquotiert und bis zur weiteren Analyse bei – 80 °C aufbewahrt. Es wurde beim Pipettieren streng darauf geachtet, keine Kontamination mit zellulären Bestandteilen zu erhalten, um das Plasma nicht mit zellulären Zytokinen zu verunreinigen.

Auch die Urinproben sowie das Ultrafiltrat wurden in Eppendorf-Reaktionsgefäße aliquotiert und bei - 80° C bis zur weiteren Verwendung gelagert.

3.5. Probenanalyse und Datenerhebung

3.5.1. Bestimmung der Zytokine und Komplementfaktoren

Alle Bestimmungen erfolgten mittels kommerziell erhältlichen ELISA-Kits (enzyme linked immunosorbant assay). Für die Bestimmung der Interleukine IL-6 und IL-10 wurden Kits der Firma Roche (Roche Molecular Diagnostics, Mannheim), für die Bestimmung der C3a-Konzentration sowie des C5b-9-Komplex Kits der Firma Innogenetics (Innogenetics GmbH, Heiden) verwendet.

Zugrunde liegt allen Testverfahren ein „Sandwich“-Prinzip: Das zu bestimmende Agens wird zwischen zwei Antikörpern eingebettet. Diese beiden Antikörper binden spezifisch an zwei verschiedene Epitope des zu messenden Agens. Unspezifische Bindungen werden in mehreren Waschschritten gelöst. Somit ist die Intensität der Farbreaktion proportional zur Konzentration des gebundenen Agens.

3.5.1.1. Testdurchführung

Die Roche-Kits zur quantitativen Bestimmung von IL-6 und IL-10 bedienen sich zweier Mausantikörper, die spezifisch an unterschiedliche Epitope des zu messenden Interleukins binden. Einer der Antikörper ist Biotin-markiert und bindet an die Streptavidin-beschichtete Wand der Mikrotiterplatte, der andere Antikörper ist ein Peroxidase-markierter Detektionsantikörper, der nach einem Waschschriff und Zugabe einer Stopplösung nach Entwicklung mit Tetramethylbenzidin als Substrat photometrisch bei 450 nm gemessen werden kann.

Die Innogenetics-Kits bestehen aus einer mit einem spezifischen Mausantikörper beschichteten Mikrotiterplatte, an die die in den Proben enthaltenen C3a-Fragmente beziehungsweise der C5b-9 Komplex fest haften. Durch einen Waschschriff werden nicht gebundene Komplexe entfernt. Die gebundenen Komplexe werden anschließend mit einem spezifischen Peroxidase-markiertem Antikörper, der für das C3a-Fragment vom Kaninchen und für den C5b-9 Komplex von der Ziege stammt, inkubiert und nach einem weiteren Waschschriff nach Entwicklung mit einer Substratlösung (C3a: Tetramethylbenzidin, C5b-9 Komplex: 0,7 % 2-2'-Azino-di-(3-Ethylbenzthiazol schweflige Säure) Diammonium-Salz in 0,1 M Citratpuffer mit 0,1 % H₂O₂) photometrisch bei 450 nm (C3a) beziehungsweise 405 nm (C5b-9 Komplex) gemessen. Das C3a ist sehr instabil und geht in das stabilere C3a-desArg über. Das hier verwendete Kit bestimmt diese stabile Form und gibt damit eine verlässlichere Aussage über die tatsächliche Komplementaktivierung.

Die Testserie führt jeweils Standards mit bekannten Konzentrationen mit. Durch Auftragen der Konzentration gegen die gemessene Extinktion entsteht eine Kalibrierungskurve, an der die Konzentration der zu messenden Proben abgelesen werden kann. Diese Absorptionsmessung erfolgte für alle Assays mittels eines automatisierten ELISA-Readers (Mikrotek-Laborsysteme GmbH, Overrath). Die Daten wurden mit dem Softwarepaket „MikroWin“ (Mikrotek-Laborsysteme GmbH, Overrath) ausgewertet und die Standardkurven sowie die Zytokin- bzw. Komplementkonzentrationen softwarebasiert ermittelt.

3.5.2. Bestimmung von α 1-Mikroglobulin und Protein

Die Bestimmung der α 1-Mikroglobulin- und Proteinkonzentrationen im Serum, im Urin und im Ultrafiltrat erfolgte nach gängigen Routinebestimmungsmethoden im Zentrallabor der Universitätskliniken des Saarlandes.

3.5.3. Berechnung der AaDO₂

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ist ein Maß für den transalveolären Gasaustausch und wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\begin{aligned} \text{AaDO}_2 &= \text{pAO}_2 - \text{paO}_2 \\ &= [(\text{pB} - \text{pH}_2\text{O}) * \text{F}_i\text{O}_2 - \text{paCO}_2] - \text{paO}_2 \end{aligned}$$

Der Barometerdruck (pB) wurde dabei mit 760 mmHg festgesetzt und ein Wert von 47 mmHg für den Wasserdampfdruck (pH₂O) bei 37 °C und 100 % Luftfeuchte in den Alveolen angenommen.

3.5.4. Postoperative klinische Daten

Die postoperativen Katecholamindosierungen sowie die Beatmungsparameter wurden den Krankenakten der pädiatrischen Intensivstation entnommen.

3.6. Statistik

Die Eingabe der Daten erfolgte zunächst in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel für Windows, Microsoft Corp., Richmond, USA). Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SigmaStat 3.1 (Jandel Scientific, San Raphael, USA) durchgeführt.

Für Intergruppenvergleiche wurde der Mann-Whitney-Rangsummen-Test verwendet. Innergruppenvergleiche über den Zeitverlauf wurden mit dem Friedmann Repeated Measure Analysis of Variance (ANOVA) on Ranks berechnet. Im Falle der Signifikanz erfolgte die weitere Auswertung mit einem post hoc Student-Newman-Keuls-Test. Korrelationen zwischen den Zytokinen bzw. Komplementfaktoren und den klinischen Parametern wurden mit den Spearman correlation Test bemessen.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Darstellung der Daten erfolgte, falls nicht anders angegeben, als Mittelwerte \pm Standardabweichung (MW \pm DS). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm SigmaPlot 9.0 (Jandel Scientific, San Raphael, USA).

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

20 konsekutiv operierte Säuglinge, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zwischen Juni 2001 und Februar 2002 in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 9 männliche Säuglinge und 11 weibliche Säuglinge operiert. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich $148,7 \pm 113,3$ Tage alt, das jüngste Kind wurde im Alter von 5 Tagen operiert. Das Gewicht betrug im Schnitt $5359,8 \pm 1825,7$ g, die Körperoberfläche betrug $0,28 \pm 0,0$ m².

	Gruppe I (n=10)	Gruppe II (n=10)	Signifikanz p-Wert
Alter (Tage)	$154 \pm 123,4$ (5 – 384)	$143,3 \pm 109,4$ (10 – 359)	0,84
Geschlecht (männlich : weiblich)	5 : 5	4 : 6	
Größe (cm)	$62 \pm 8,9$ (49 – 77)	$58,8 \pm 10,2$ (40,5 – 77)	0,435
Gewicht (g)	$5780,5 \pm 2090,7$ (2910 – 10360)	$4939 \pm 1507,5$ (3230 – 7390)	0,316
Körperoberfläche (m ²)	$0,30 \pm 0,08$ (0,19 – 0,45)	$0,27 \pm 0,07$ (0,18 – 0,38)	0,341

Tabelle 2: Demographische Daten der operierten Patienten.
Die Daten sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern).

Per Randomisierung waren die Patienten im Vorfeld in die beiden Beobachtungsgruppen mit unterschiedlichen Filtrationsraten eingeteilt worden. In der Gruppe I (100 ml/kg KG), bestehend aus 5 männlichen und 5 weiblichen

Säuglingen, betrug das Durchschnittsalter $154 \pm 123,4$ Tage, das Gewicht $5780,5 \pm 2090,7$ g. Die Gruppe II (200 ml/kg KG) bestand aus 4 männlichen und 6 weiblichen Säuglingen, die im Durchschnitt $143,3 \pm 109,4$ Tage alt und $4939 \pm 1507,5$ g schwer waren.

4.2. Operationsdaten

Die Kennzahlen der Operationsdaten gibt Tabelle 3 wieder. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation betrug in Gruppe I $119,6 \pm 52,7$ min, in Gruppe II $102,9 \pm 29,7$ min und war damit statistisch nicht unterschiedlich. Auch die Zeiten für die Aortenabklemmzeit und den Kreislaufstillstand waren vergleichbar in beiden Gruppen.

	Gruppe I (n = 10)	Gruppe II (n = 10)	Signifikanz p-Wert
Extrakorporale Zirkulation (min)	$119,6 \pm 52,7$ (65 – 252)	$102,9 \pm 29,7$ (60 – 164)	0,394
Aortenabklemmzeit (min)	$52,8 \pm 13,5$ (28 – 75)	$54,7 \pm 14,9$ (29 – 80)	0,768
Kreislaufstillstand (min)	$22,4 \pm 12,5$ (1 – 36)	$18,8 \pm 13,9$ (0 – 41)	0,550

Tabelle 3: Operationsdaten.
Die Daten sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern).

Ein Kind (Nr. 4, männlich, Gruppe I) verstarb in tabula nach bereits beendigter operativer Korrektur eines hypoplastischen Linksherzsyndroms im therapieresistenten Kreislaufversagen. Die Kreislaufdepression trat ungefähr nach einer Stunde ein, nachdem bereits eine Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation stattgefunden hatte und dekanüliert worden war. Ein Zusammenhang mit der erfolgten Ultrafiltration ist daher nicht anzunehmen. Alle anderen Operationen verliefen komplikationslos.

4.3. Ultrafiltration

Bei allen Kindern wurden gemäß dem Studienprotokoll während der Wärmphase zunächst 200 ml Ultrafiltrat gewonnen. Die weitere Ultrafiltration erfolgte körpergewichtsadaptiert mit 100 ml/kg KG in Gruppe I bzw. mit 200 ml/kg KG in Gruppe II. Somit konnten in Gruppe I insgesamt durchschnittlich $723 \pm 153,6$ ml Ultrafiltrat gewonnen werden, in Gruppe II $110 \pm 214,7$ ml. Maximal konnten bis zu 1500 ml Volumen filtriert werden.

	Gruppe I (n=10)	Gruppe II (n=10)	Signifikanz p-Wert
Ultrafiltrat, gesamt (ml)	$723 \pm 153,6$ (420 – 900)	$1100 \pm 214,7^*$ (850 – 1500)	<0,001
Ultrafiltrat, gewichtsbezogen (ml/kg KG)	$92,2 \pm 14,4$ (65,6 – 114,9)	$188,4 \pm 21^*$ (135,3 – 203,5)	<0,001

Tabelle 4: Ultrafiltratmengen.
Die Daten sind angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern). * bezeichnet Signifikanz zwischen Gruppe I und Gruppe II.

Bezogen auf das Körpergewicht der Patienten wurde die protokollgemäße Zielvorgabe mit $92,2 \pm 14,4$ ml/kg KG in Gruppe I bzw. $188,4 \pm 21$ ml/kg KG in Gruppe II damit sehr genau erreicht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind hierbei erwartungsgemäß und studienprotokollgerecht signifikant (Abbildung 5).

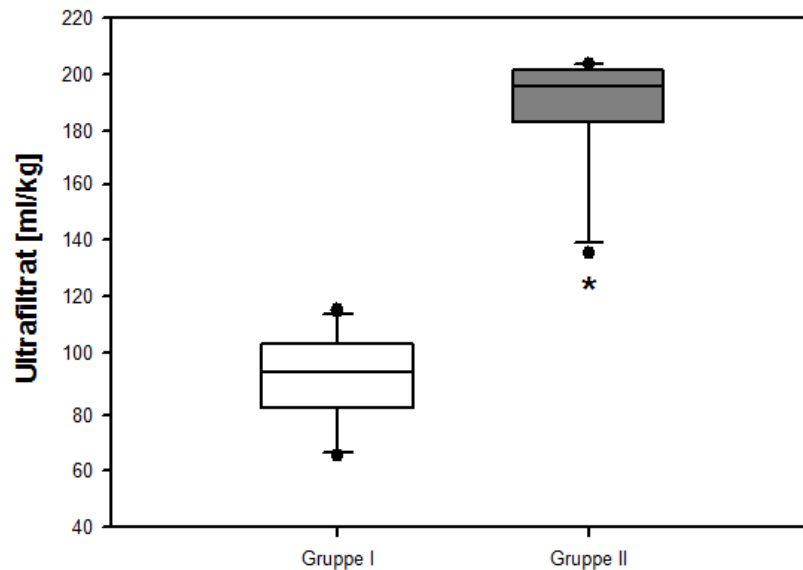


Abbildung. 5: Abbildung Ultrafiltrat bezogen auf das Körpergewicht (ml/kg KG) im Gruppenvergleich.* bezeichnet die Signifikanz ($p < 0,05$) zwischen Gruppe I und Gruppe II.

4.4. Hämatokritmessung

Die an der Herz-Lungen-Maschine notwendige Hämodilution wird anhand des Hämatokritwertes (Abbildung 6) gemessen. Zu Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde im Patientenkollektiv ein Hämatokrit in Gruppe I von $20,20 \pm 2,82$ % und in Gruppe II von $20,60 \pm 3,66$ % erreicht. Dieser war in beiden Untersuchungsgruppen beinahe exakt gleich und blieb über die Zeitdauer der extrakorporalen Zirkulation weitgehend konstant. Durch die Ultrafiltration kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des Hämatokritwertes auf $27,50 \pm 4,88$ % in Gruppe I und auf $26,40 \pm 6,31$ % in Gruppe II. Der erreichte Hämatokritwert unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

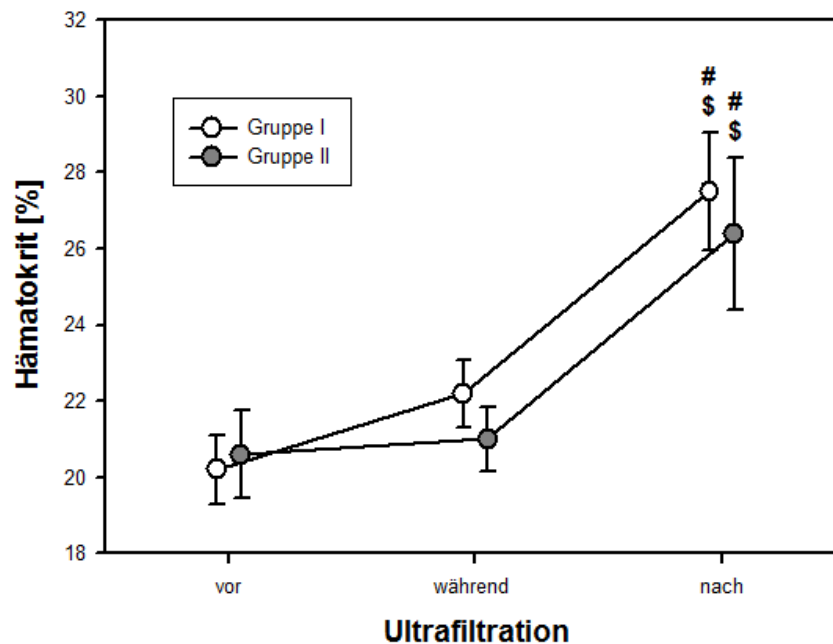


Abbildung 6: Hämatokritverlauf. Darstellung als MW und SD. Messung des Hämatokrits vor, während und nach Durchführung der Ultrafiltration. # bezeichnet einen signifikanten Unterschied vor und nach Durchführung der Ultrafiltration. \$ bezeichnet einen signifikanten Unterschied vor und während der Ultrafiltration. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.5. Messung der Zytokinantwort

4.5.1. Bestimmung von Interleukin 6 im Serum

Der zeitliche Verlauf der gemessenen IL-6-Konzentration im Serum zeigt in beiden Gruppen einen leichten Abfall zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Zeitpunkt T1, welcher nicht signifikant ist. Beide Gruppen zeigen zum Zeitpunkt T3 einen Anstieg der IL-6-Konzentration, welcher sowohl im Vergleich zum Zeitpunkt T1 ($p=0,017$ in Gruppe I, $p < 0,001$ in Gruppe II) als auch zu T2 ($p=0,017$ in Gruppe I, $p < 0,001$ in Gruppe II) signifikant ist. Zum Zeitpunkt T4 kommt es wieder zu einem Abfall. In Gruppe I ist dieser Abfall zum Zeitpunkt T4 nur im Vergleich zum Zeitpunkt T3 signifikant ($p=0,017$). In Gruppe II ist der Abfall zum Zeitpunkt T4 sowohl im Vergleich zum Zeitpunkt T1 ($p < 0,001$), T2 ($p < 0,001$) als auch zum Zeitpunkt T3 ($p < 0,001$) signifikant (Abbildung 7,

Tabelle 5 und Tabelle 6).

Zwischen beiden Gruppen gab es an keinem der 4 Messzeitpunkte signifikante Unterschiede (Abbildung 7, Tabelle 7).

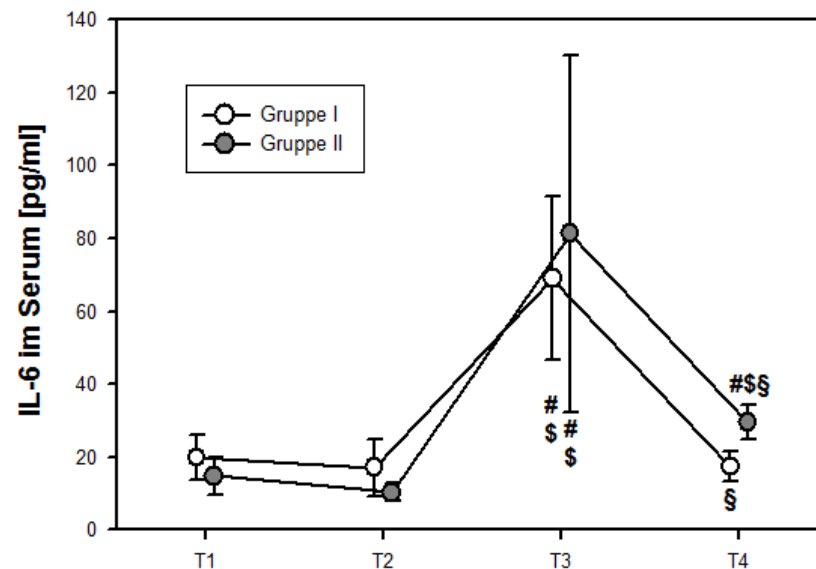


Abbildung 7: IL-6-Konzentration im Serum.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. # bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T1, \$ bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T2, § bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T3. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Messzeitpunkt	n	IL-6
Gruppe I	T1	10	19,91 ± 19,98
	T2	10	17,08 ± 24,83
	T3	10	69,02 ± 71,17
	T4	9	17,49 ± 12,57
Gruppe II	T1	10	14,83 ± 15,88
	T2	10	10,31 ± 7,87
	T3	10	81,34 ± 155,23
	T4	9	29,59 ± 14,76

Tabelle 5: IL-6 Konzentration im Serum.

Darstellung als MW ± SD; n = Anzahl der Seren mit messbarer IL-6-Konzentration. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

	Messzeitpunkt	Signifikanz
Gruppe I	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	sig.*
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	sig.*
	T2 vs. T4	n.s.
	T3 vs. T4	sig.*
Gruppe II	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	sig.**
	T1 vs. T4	sig.**
	T2 vs. T3	sig.**
	T2 vs. T4	sig.**
	T3 vs. T4	sig.**

Tabelle 6: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die Gruppe I und Gruppe II. Einfache Varianzanalyse (ANOVA) nach statistischer Prüfung mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Signifikanzniveau $p < 0,05$. n.s.: nicht signifikant, sig.: signifikant, * $p < 0,017$, ** $p < 0,001$.
T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Messzeitpunkt	Gruppe	IL-6	Signifikanz p -Wert
T1	Gruppe I	19,91 ± 19,98	0,791
	Gruppe II	14,83 ± 15,88	
T2	Gruppe I	17,08 ± 24,83	0,940
	Gruppe II	10,31 ± 7,87	
T3	Gruppe I	69,02 ± 71,17	0,850
	Gruppe II	81,34 ± 155,23	
T4	Gruppe I	17,49 ± 12,57	0,080
	Gruppe II	29,59 ± 14,76	

Tabelle 7: Darstellung der Varianzanalyse zwischen Gruppe I und Gruppe II zum Zeitpunkt T1 bis T4.
Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

4.5.2. Bestimmung von Interleukin 6 im Urin

Der zeitliche Verlauf der gemessenen IL-6-Konzentration im Urin zeigt in beiden Gruppen einen leichten Anstieg zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Zeitpunkt T1. Im weiteren Verlauf kommt es sowohl zum Zeitpunkt T3 als auch zum Zeitpunkt T4 zu einem weiteren Abfall der gemessenen Konzentration. Es zeigen sich keine signifikanten Änderungen der gemessenen IL-6-Konzentration im Urin im Verlauf der Messzeitpunkte T1 bis T4 (Abbildung 8, Tabelle 8 und 9). Zwischen den 2 Gruppen gibt es nur zum Zeitpunkt T4 einen signifikanten Unterschied ($p = 0,025$). Hier ist die gemessene Konzentration von IL-6 in Gruppe II im Vergleich zu Gruppe I signifikant höher (Abbildung 8, Tabelle 10).

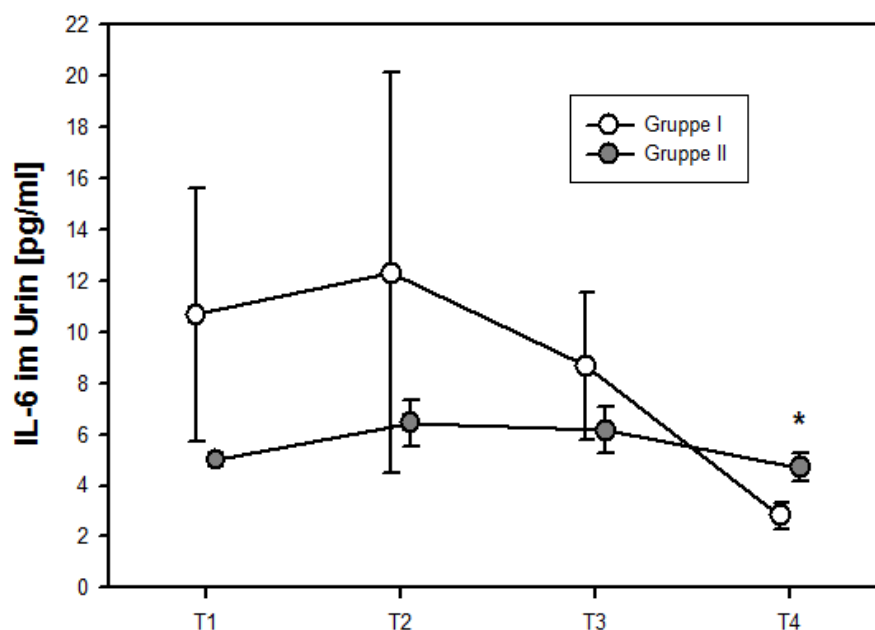


Abbildung 8: IL-6-Konzentration im Urin. Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. * bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T4 zwischen Gruppe I und Gruppe II. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Messzeitpunkt	n	IL-6
Gruppe I	T1	10	10,67 ± 15,72
	T2	10	12,30 ± 24,78
	T3	10	8,67 ± 9,15
	T4	9	2,83 ± 1,52
Gruppe II	T1	10	5,00 ± 0,00
	T2	10	6,46 ± 2,86
	T3	10	6,16 ± 2,87
	T4	9	4,70 ± 1,69

Tabelle 8: IL-6 Konzentration im Urin. Darstellung als MW ± SD; n = Anzahl der Seren mit messbarer IL-6-Konzentration. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

	Messzeitpunkt	Signifikanz <i>p</i> -Wert
Gruppe I	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	n.s.
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	n.s.
	T2 vs. T4	n.s.
Gruppe II	T3 vs. T4	n.s.
	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	n.s.
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	n.s.
	T2 vs. T4	n.s.
	T3 vs. T4	n.s.

Tabelle 9: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die Gruppe I und Gruppe II. Einfache Varianzanalyse (ANOVA) nach statistischer Prüfung mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Signifikanzniveau $p < 0,05$. n.s.: nicht signifikant. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Messzeitpunkt	Gruppe	IL-6	Signifikanz <i>p</i> -Wert
T1	Gruppe I	10,67 ± 15,72	0,382
	Gruppe II	5,00 ± 0,00	
T2	Gruppe I	12,30 ± 24,78	0,241
	Gruppe II	6,46 ± 2,86	
T3	Gruppe I	8,67 ± 9,15	0,256
	Gruppe II	6,16 ± 2,87	
T4	Gruppe I	2,83 ± 1,52	0,025
	Gruppe II	4,70 ± 1,69	

Tabelle 10: Darstellung der Varianzanalyse zwischen Gruppe I und Gruppe II zum Zeitpunkt T1 bis T4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

4.5.3. Bestimmung von Interleukin 6 im Ultrafiltrat

Die im Ultrafiltrat gemessene Konzentration von Interleukin 6 war in beiden Gruppen annähernd gleich, so dass sich hier keine signifikanten Unterschiede ergaben (Abbildung 9, Tabelle 11).

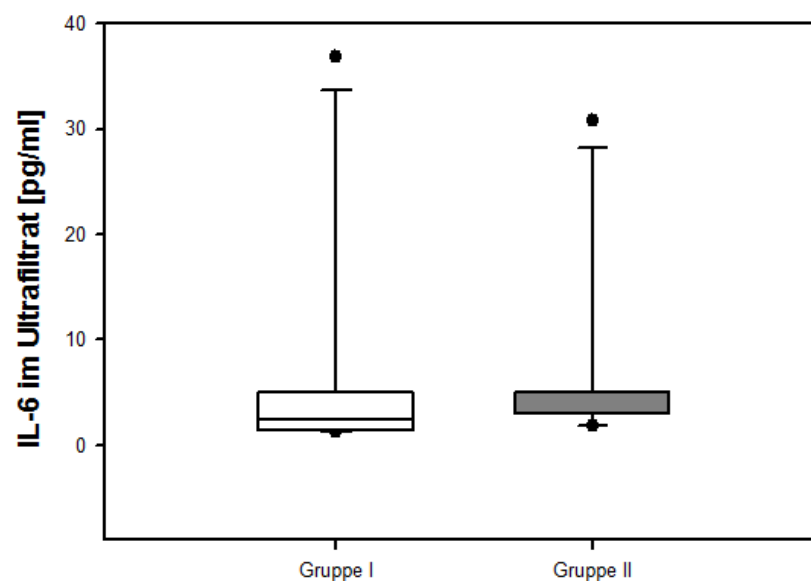


Abbildung: 9: IL-6-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Gruppe I (<i>n</i> = 10)	Gruppe II (<i>n</i> = 10)	Signifikanz <i>p</i> -Wert
IL-6 (Ultrafiltrat)	6,15 ± 10,89	6,81 ± 8,52	0,151

Tabelle 11: IL-6-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich
Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.5.4. Bestimmung von Interleukin 10 im Serum

Der zeitliche Verlauf der gemessenen IL-10-Konzentration im Serum zeigt in Gruppe I zunächst zum Zeitpunkt T2 einen minimalen nicht signifikanten Anstieg im Vergleich zum Zeitpunkt T1. In Gruppe II kommt es zum Zeitpunkt T2 zu einem minimalen nicht signifikanten Abfall im Vergleich zum Zeitpunkt T1. Der weitere zeitliche Verlauf der gemessenen Konzentration von IL-10 zeigt in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg zum Zeitpunkt T3 im Vergleich zum Zeitpunkt T2 ($p < 0,001$ in Gruppe I, $p = 0,009$ in Gruppe II) und zum Zeitpunkt T1 ($p < 0,001$ in Gruppe I, $p = 0,009$ in Gruppe II). Anschließend kommt es zum Zeitpunkt T4 in beiden Gruppen wieder zu einem Abfall der IL-10-Konzentration (Abbildung 10, Tabelle 12 und 13). Dieser ist nur im Vergleich zum Zeitpunkt T3 signifikant ($p < 0,001$ in Gruppe I, $p = 0,009$ in Gruppe II).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es an keinem der gemessenen 4 Messzeitpunkte (Abbildung 10, Tabelle 14).

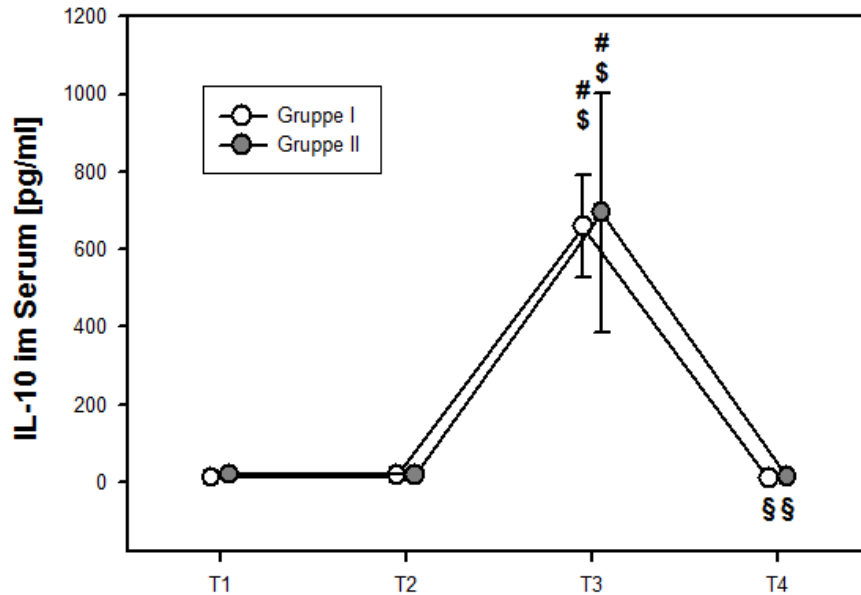


Abbildung 10: IL-10-Konzentration im Serum.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. # bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T1, \$ bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T2, § bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T3. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Messzeitpunkt	n	IL-10
Gruppe I	T1	10	12,55 ± 9,95
	T2	10	17,43 ± 40,99
	T3	10	659,04 ± 416,64
	T4	9	9,68 ± 6,19
Gruppe II	T1	10	20,33 ± 19,25
	T2	10	19,10 ± 25,67
	T3	10	694,99 ± 976,10
	T4	9	13,78 ± 8,00

Tabelle 12: IL-10 Konzentration im Serum.

Darstellung als MW ± SD; n = Anzahl der Seren mit messbarer IL-6-Konzentration. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

	Messzeitpunkt	Signifikanz <i>p</i> -Wert
Gruppe I	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	sig.*
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	sig.*
	T2 vs. T4	n.s.
	T3 vs. T4	sig.*
Gruppe II	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	sig.**
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	sig.**
	T2 vs. T4	n.s.
	T3 vs. T4	sig.**

Tabelle 13: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die Gruppe I und Gruppe II. Einfache Varianzanalyse (ANOVA) nach statistischer Prüfung mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Signifikanzniveau $p < 0,05$. n.s.: nicht signifikant, sig.: signifikant, * $p < 0,001$, ** $p = 0,009$.
T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Messzeitpunkt	Gruppe	IL-10	Signifikanz <i>p</i> -Wert
T1	Gruppe I	12,55 ± 9,95	0,271
	Gruppe II	20,33 ± 19,25	
T2	Gruppe I	17,43 ± 40,99	0,254
	Gruppe II	19,10 ± 25,67	
T3	Gruppe I	659,04 ± 416,64	0,916
	Gruppe II	694,99 ± 976,10	
T4	Gruppe I	9,68 ± 6,19	0,242
	Gruppe II	13,78 ± 8,00	

Tabelle 14: Darstellung der Varianzanalyse zwischen Gruppe I und Gruppe II zum Zeitpunkt T1 bis T4.
Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

4.5.5. Bestimmung von Interleukin 10 im Urin

Der zeitliche Verlauf der gemessenen IL-10-Konzentration im Urin zeigt in Gruppe I zum Zeitpunkt T2 einen Anstieg im Vergleich zum Zeitpunkt T1. Zum Zeitpunkt T3 fällt die gemessene Konzentration wieder ab und steigt wieder zum Zeitpunkt T4 an. In Gruppe II fällt die gemessene Konzentration zunächst zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Zeitpunkt T1 ab. Zu Zeitpunkt T3 und T4 steigt die IL-Konzentration wieder an. In beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Änderungen der gemessenen Konzentrationen im Verlauf der 4 Messzeitpunkte (Abbildung 11, Tabelle 15 und 16). Auch zwischen den beiden Gruppen gab es an keinem der 4 Messzeitpunkte signifikante Unterschiede (Abbildung 11, Tabelle 17).

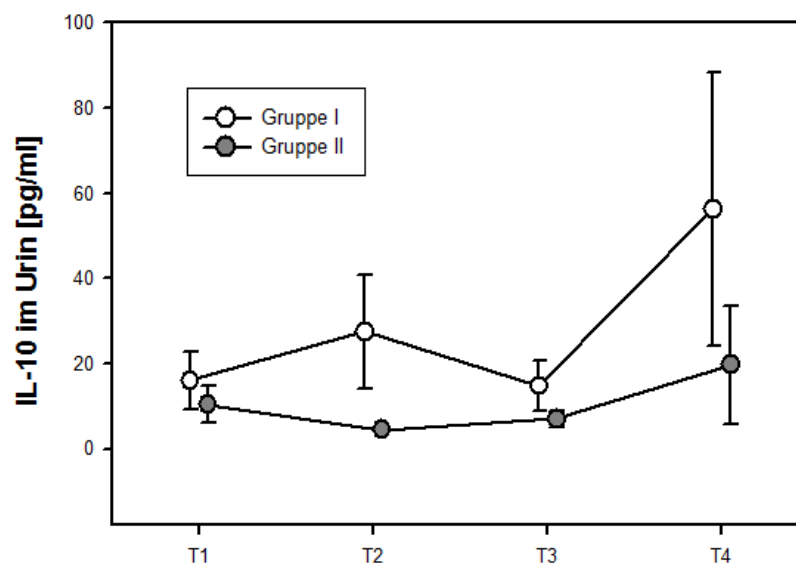


Abbildung. 11: IL-10-Konzentration im Urin.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. * bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T4 zwischen Gruppe I und Gruppe II. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Messzeitpunkt	n	IL-10
Gruppe I	T1	10	16,02 ± 21,52
	T2	10	27,50 ± 42,43
	T3	10	14,71 ± 18,63
	T4	9	56,24 ± 95,90
Gruppe II	T1	10	10,34 ± 13,71
	T2	10	4,50 ± 1,58
	T3	10	7,04 ± 6,07
	T4	9	19,64 ± 41,86

Tabelle 15: IL-10 Konzentration im Urin. Darstellung als MW ± SD; n = Anzahl der Seren mit messbarer IL-6-Konzentration. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

	Messzeitpunkt	Signifikanz <i>p</i> -Wert
Gruppe I	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	n.s.
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	n.s.
	T2 vs. T4	n.s.
	T3 vs. T4	n.s.
Gruppe II	T1 vs. T2	n.s.
	T1 vs. T3	n.s.
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	n.s.
	T2 vs. T4	n.s.
	T3 vs. T4	n.s.

Tabelle 16: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die Gruppe I und Gruppe II. Einfache Varianzanalyse (ANOVA) nach statistischer Prüfung mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Signifikanzniveau $p < 0,05$. n.s.: nicht signifikant. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Messzeitpunkt	Gruppe	IL-10	Signifikanz p -Wert
T1	Gruppe I	16,02 \pm 21,52	0,970
	Gruppe II	10,34 \pm 13,71	
T2	Gruppe I	27,50 \pm 42,43	0,543
	Gruppe II	4,50 \pm 1,58	
T3	Gruppe I	14,71 \pm 18,63	0,472
	Gruppe II	7,04 \pm 6,07	
T4	Gruppe I	56,24 \pm 95,90	0,399
	Gruppe II	19,64 \pm 41,86	

Tabelle 17: Darstellung der Varianzanalyse zwischen Gruppe I und Gruppe II zum Zeitpunkt T1 bis T4. Darstellung als MW \pm SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

4.5.6. Bestimmung von Interleukin 10 im Ultrafiltrat

Die im Ultrafiltrat gemessene Konzentration von Interleukin 10 war in beiden Gruppen annähernd gleich, so dass sich hier keine signifikanten Unterschiede ergaben (Abbildung 12, Tabelle 18).

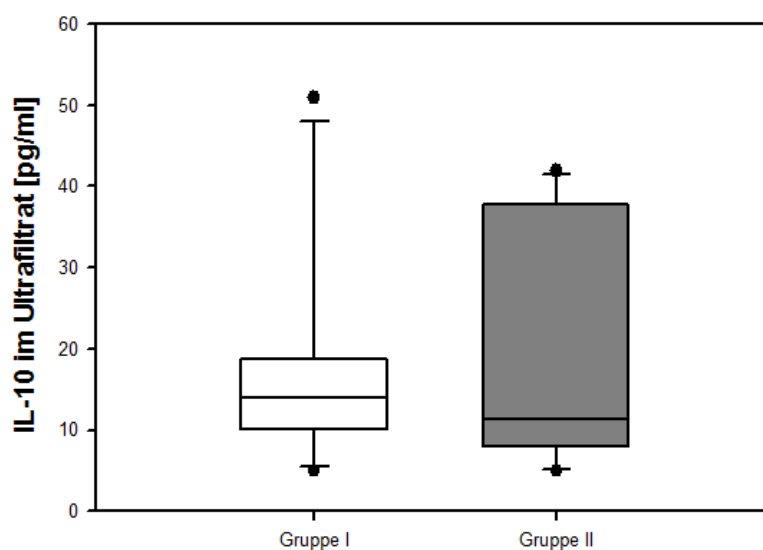


Abbildung 12: IL-10-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich. Darstellung als MW \pm SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Gruppe I (<i>n</i> = 10)	Gruppe II (<i>n</i> = 10)	Signifikanz <i>p</i> -Wert
IL-10 (Ultrafiltrat)	16,98 ± 12,79	18,36 ± 14,69	0,369

Tabelle: 18: IL-10-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.6. Messung der Komplementaktivierung

4.6.1. Bestimmung des Komplementfaktors C3a im Serum

In Gruppe II zeigt der zeitliche Verlauf (Abbildung 13, Tabelle 19 und 20) einen Anstieg des Komplementfaktors C3a im Vergleich vom Messzeitpunkt T1 zu T2 ($p=0,015$). Im weiteren Verlauf steigt zum Zeitpunkt T3 die Konzentration von C3a noch weiter an und ist sowohl im Vergleich zum Zeitpunkt T2 als auch zum Zeitpunkt T1 signifikant höher ($p=0,015$). Zum Zeitpunkt T4 fällt die Konzentration wieder ab und ist verglichen zum Zeitpunkt T3 und Zeitpunkt T2 signifikant niedriger ($p=0,015$). In Gruppe I ist es vergleichbar, allerdings waren hier zu viele fehlende bzw. nicht messbare Daten vorhanden, so dass eine aussagekräftige Statistik nicht möglich war (Tabelle 19).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es an keinem der gemessenen 4 Messzeitpunkte (Tabelle 21).

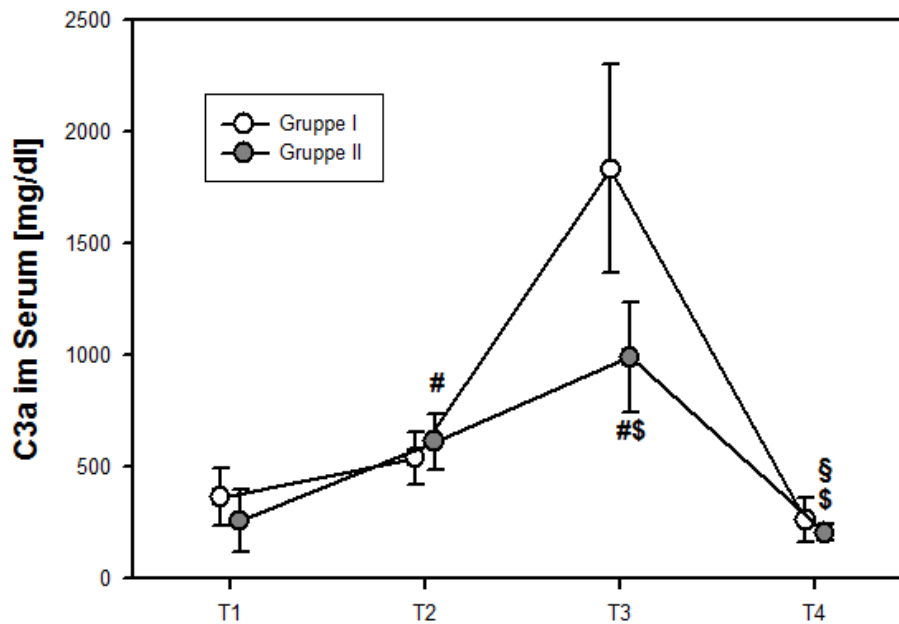


Abbildung 13: C3a-Konzentration im Serum.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. # bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T1, \$ bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T2, § bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T3. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Messzeitpunkt	n	C3-a
Gruppe I	T1	9	365,63 ± 388,12
	T2	10	541,18 ± 368,73
	T3	9	1833,74 ± 1398,94
	T4	9	264,00 ± 295,09
Gruppe II	T1	9	259,87 ± 418,44
	T2	10	616,34 ± 394,58
	T3	8	992,49 ± 694,41
	T4	9	205,95 ± 109,61

Tabelle 19: C3a-Konzentration im Serum.

Darstellung als MW ± SD; n = Anzahl der Seren mit messbarer C3a-Konzentration. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

	Messzeitpunkt	Signifikanz <i>p</i> -Wert
Gruppe I	T1 vs. T2	<i>zu viele fehlende Daten</i>
	T1 vs. T3	
	T1 vs. T4	
	T2 vs. T3	
	T2 vs. T4	
	T3 vs. T4	
Gruppe II	T1 vs. T2	sig.**
	T1 vs. T3	sig.**
	T1 vs. T4	n.s.
	T2 vs. T3	sig.**
	T2 vs. T4	sig.**
	T3 vs. T4	sig.**

Tabelle 20: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die Gruppe I und Gruppe II. Einfache Varianzanalyse (ANOVA) nach statistischer Prüfung mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Signifikanzniveau $p < 0,05$. n.s.: nicht signifikant, sig.: signifikant, ** $p = 0,015$.
T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Messzeitpunkt	Gruppe	C3a	Signifikanz <i>p</i> -Wert
T1	Gruppe I	365,63 ± 388,12	0,331
	Gruppe II	259,87 ± 418,44	
T2	Gruppe I	541,18 ± 368,73	0,665
	Gruppe II	616,34 ± 394,58	
T3	Gruppe I	1833,74 ± 1398,94	0,268
	Gruppe II	992,49 ± 694,41	
T4	Gruppe I	264,00 ± 295,09	0,596
	Gruppe II	205,95 ± 109,61	

Tabelle 21: Darstellung der Varianzanalyse zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

4.6.2. Bestimmung des Komplementfaktors C3a im Urin

Die Konzentrationen von C3a im Urin waren nicht messbar gewesen.

4.6.3. Bestimmung des Komplementfaktors C3a im Ultrafiltrat

Die im Ultrafiltrat gemessene Konzentration von des Komplementfaktors C3a war in beiden Gruppen annähernd gleich, so dass sich hier keine signifikanten Unterschiede ergaben (Abbildung 14, Tabelle 22).

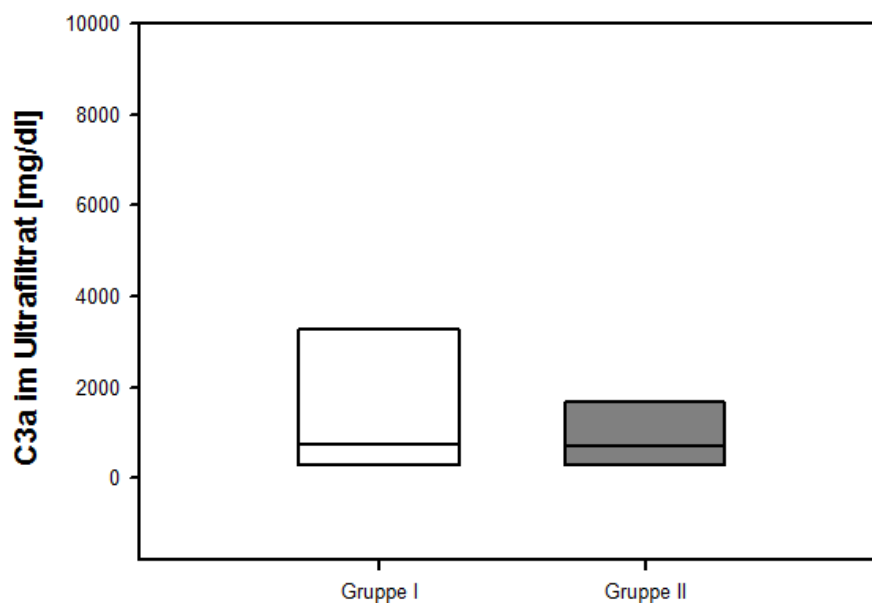


Abbildung 14: C3a-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich. Darstellung als MW \pm SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Gruppe I (<i>n</i> = 10)	Gruppe II (<i>n</i> = 10)	Signifikanz <i>p</i> -Wert
C3a (Ultrafiltrat)	2038,35 \pm 3363,73	935,49 \pm 744,25	0,931

Tabelle: 22: C3a-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich. Darstellung als MW \pm SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.6.4. Bestimmung des Komplementfaktors C5b-9-Komplex im Serum

Gruppe I und Gruppe II zeigen annähernd den gleichen zeitlichen Verlauf (Abbildung 15, Tabelle 23 und 24). Zum Messzeitpunkt T2 kommt es im Vergleich zum Zeitpunkt T1 zu einem leichten Anstieg ohne Signifikanz. Zu Zeitpunkt T3 kommt es in beiden Gruppen zu einem weiteren, hier aber signifikanten Anstieg sowohl zum Zeitpunkt T1 als auch zum Zeitpunkt T2 ($p < 0,001$, in Gruppe I, $p < 0,001$ in Gruppe II). Zum Zeitpunkt T4 fällt die Konzentration wieder ab, signifikant zu Zeitpunkt T3 ($p < 0,001$ in Gruppe I, $p < 0,001$ in Gruppe II).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es an keinem der gemessenen 4 Messzeitpunkte (Tabelle 25).

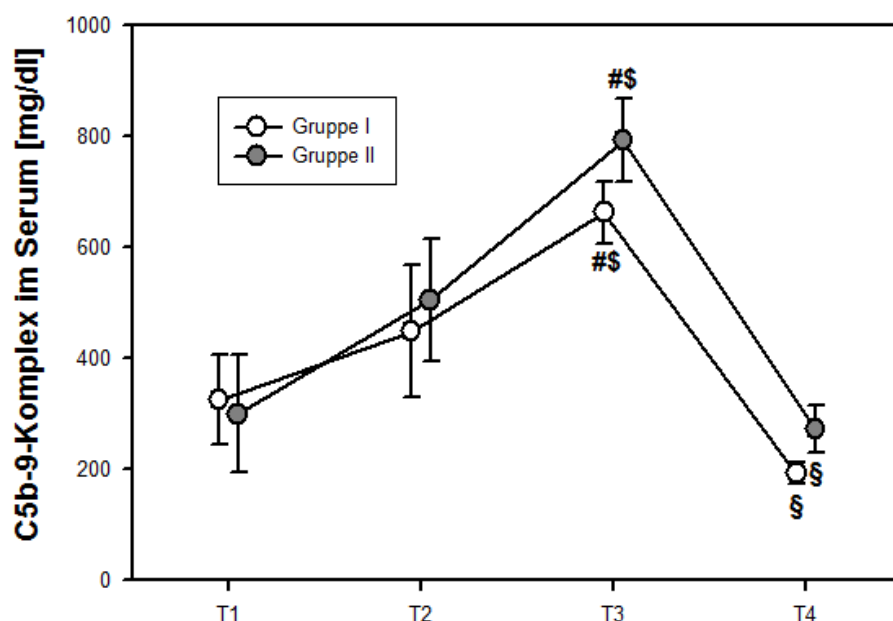


Abbildung 15: C5b-9-Komplex-Konzentration im Serum.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. # bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T1, \$ bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T2, § bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T3. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Messzeitpunkt	n	C5b-9-Komplex
Gruppe I	T1	10	325,36 ± 255,01
	T2	10	448,65 ± 375,32
	T3	9	663,41 ± 166,46
	T4	8	193,73 ± 52,47
Gruppe II	T1	9	300,11 ± 316,49
	T2	10	505,95 ± 350,07
	T3	10	793,54 ± 237,21
	T4	9	272,57 ± 125,81

Tabelle 23: C5b-9-Komplex Konzentration im Serum. Darstellung als MW ± SD; n = Anzahl der Seren mit messbarer C5b-9-Komplex-Konzentration. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

	Messzeitpunkt	Signifikanz <i>p</i> -Wert
Gruppe I	T1 vs. T2	<i>n.s.</i>
	T1 vs. T3	<i>sig.*</i>
	T1 vs. T4	<i>n.s.</i>
	T2 vs. T3	<i>sig.*</i>
	T2 vs. T4	<i>n.s.</i>
	T3 vs. T4	<i>sig.*</i>
Gruppe II	T1 vs. T2	<i>n.s.</i>
	T1 vs. T3	<i>sig.**</i>
	T1 vs. T4	<i>n.s.</i>
	T2 vs. T3	<i>sig.**</i>
	T2 vs. T4	<i>n.s.</i>
	T3 vs. T4	<i>sig.**</i>

Tabelle 24: Darstellung des zeitlichen Verlaufs T1 – T4 für die Gruppe I und Gruppe II. Einfache Varianzanalyse (ANOVA) nach statistischer Prüfung mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Signifikanzniveau $p < 0,05$. *n.s.*: nicht signifikant, *sig.*: signifikant, $*p < 0,001$, $**p < 0,001$. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Messzeitpunkt	Gruppe	C5b-9-Komplex	Signifikanz <i>p</i> -Wert
T1	Gruppe I	325,36 ± 255,01	0,488
	Gruppe II	300,11 ± 316,49	
T2	Gruppe I	448,65 ± 375,32	0,728
	Gruppe II	505,95 ± 350,07	
T3	Gruppe I	663,41 ± 166,46	0,189
	Gruppe II	793,54 ± 237,21	
T4	Gruppe I	193,73 ± 52,47	0,229
	Gruppe II	272,57 ± 125,81	

Tabelle 25: Darstellung der Varianzanalyse zwischen den einzelnen Narkoseverfahren zum Zeitpunkt T 1 – 4. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$. T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmphase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

4.6.5. Bestimmung des Komplementfaktors C5b-9-Komplex im Urin

Die Konzentrationen von C3a im Urin waren nicht messbar gewesen.

4.6.6. Bestimmung des Komplementfaktors C5b-9-Komplex im Ultrafiltrat

Die im Ultrafiltrat gemessene Konzentration des Komplementfaktors C5b-9-Komplex war in beiden Gruppen annähernd gleich, so dass sich hier keine signifikanten Unterschiede ergaben (Abbildung 16, Tabelle 26).

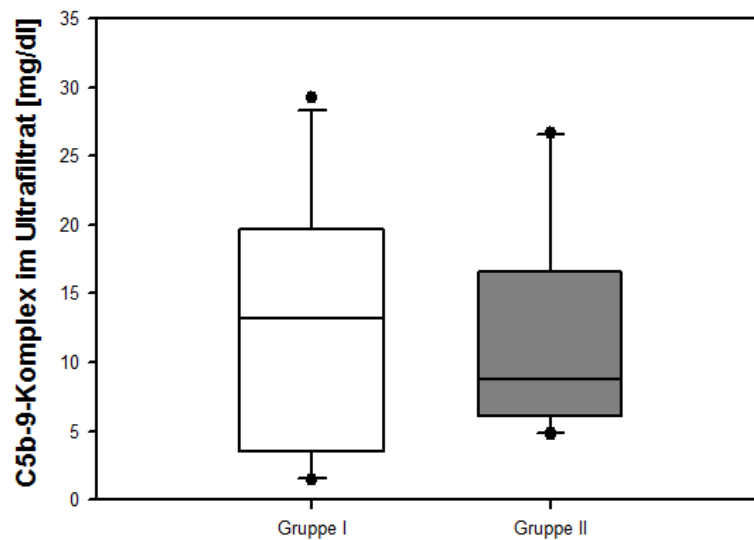


Abbildung 16: C5b-9-Komplex-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich: Darstellung als MW \pm SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Gruppe I (<i>n</i> = 10)	Gruppe II (<i>n</i> = 10)	Signifikanz <i>p</i> -Wert
C5b-9-Komplex (Ultrafiltrat)	2038,35 \pm 3363,73	935,49 \pm 744,25	0,931

Tabelle: 26: C5b-9-Komplex-Konzentration im Ultrafiltrat im Gruppenvergleich: Darstellung als MW \pm SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.7. Klinische Parameter

4.7.1. Postoperative Beatmungsdauer

Alle Kinder wurden postoperativ beatmet auf die pädiatrische Intensivstation verlegt. In Gruppe I konnten 5 von 9 Kindern innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden extubiert werden. In Gruppe II wurde nur ein Kind innerhalb der ersten 24 Stunden extubiert. Die scheinbar hohe Intubationszeit in Gruppe II ist vor allem durch die Langzeitbeatmung eines

Kindes erklärt, das erst nach 435 Stunden extubiert werden konnte. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich nicht (Tabelle 27 und Abbildung 17).

	Gruppe I (n=10)	Gruppe II (n=10)	Signifikanz p-Wert
Intubationsdauer (h)	45,3 ± 36,46 (16,0 – 114,0)	96,94 ± 127,98 (18,75 – 435,0)	0,216

Tabelle 27: Postoperative Intubationsdauer in Stunden. Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern). Signifikanzniveau $p < 0,05$.

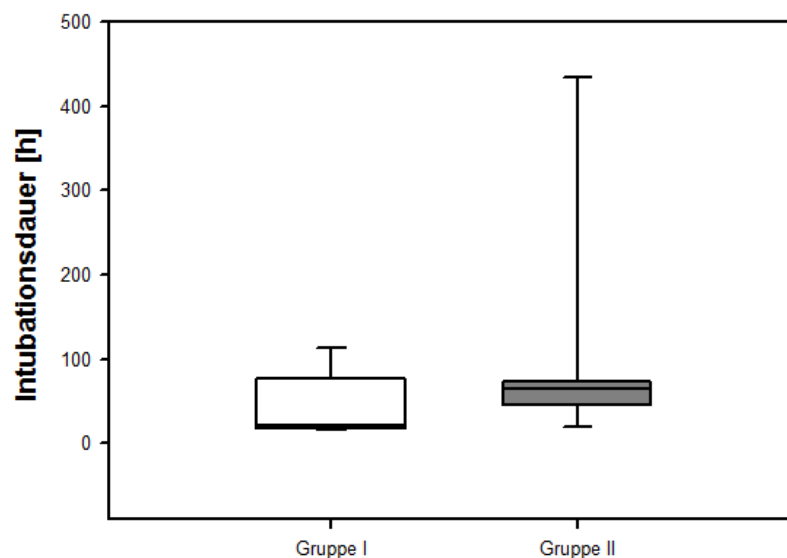


Abbildung 17: Postoperative Intubationsdauer in Stunden. Darstellung als MW ± SD; Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.7.2. AaDO₂

Der Verlauf der AaDO₂ als Parameter des pulmonalen Gasaustausches zeigte in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum nach 6, 12 und 24 Stunden nach der Operation einen stetigen Rückgang. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Werten der jeweiligen Zeitpunkte beobachteten wir zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nicht (Abbildung 18).

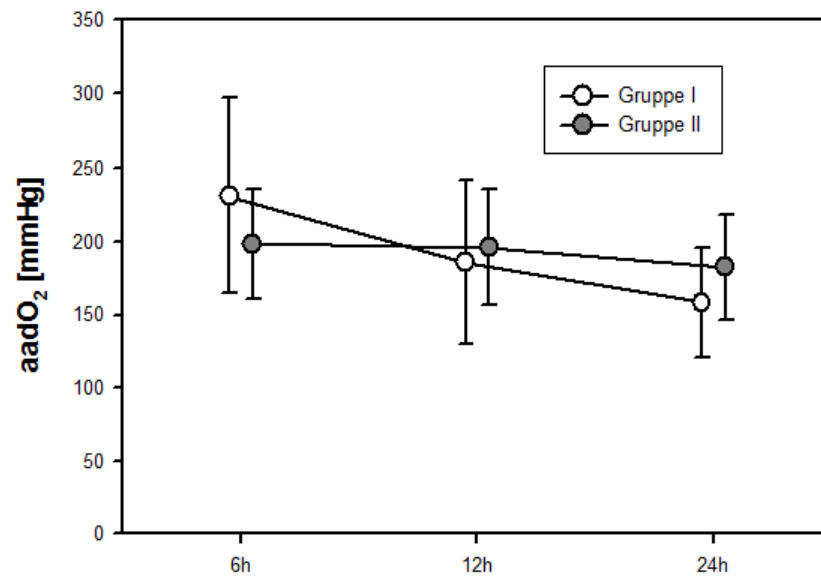


Abbildung 18: AaDO₂-Verlauf.
Darstellung als MW und SD. 6h, 12h und 24 h nach der Operation.
Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.7.3. Kreislauffunktion

Nach internen Standards der Pädiatrischen Intensivstation erhielten die operierten Säuglinge zur Kreislaufunterstützung Katecholamine. Die grundlegende Katecholamingabe erfolgte dabei mit Adrenalin (Suprarenin®), bei Bedarf und je nach Kreislaufsituation wurde zusätzlich Norepinephrin (Arterenol®) gegeben. Die Gabe von Dopamin wurde nicht weiter untersucht, weil diese nur in einer geringen sogenannten „Nierendosis“ appliziert wurde. Die Tabelle 28 zeigt den gesamten Verbrauch pro kg KG von Suprarenin und Arterenol. Zwischen Gruppe I und Gruppe II konnten dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den pro kg KG verbrauchten Katecholaminen nachgewiesen werden.

	Gruppe I (n = 10)	Gruppe II (n = 10)	Signifikanz p-Wert
Suprarenin µg/kg KG	2394,60 ± 1303,70 (1094,4 – 4536,0)	4348,29 ± 5222,65 (0,0 – 14832,0)	0,291
Arterenol µg/kg KG	243,07 ± 500,75 (0,0 – 1478,4)	1441,86 ± 2113,20 (0,0 – 5140,80)	0,153

Tabelle 28: Katecholaminverbrauch in µg/kg KG.
Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern). * bezeichnet Signifikanz zwischen Gruppe I und Gruppe II. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.7.4. Postoperative Nierenschädigung

Die Konzentration des α 1-Mikroglobulins im Urin wurde zu den 4 beschriebenen Zeitpunkten T1 bis T4 in beiden Gruppen untersucht. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes sowie zwischen Gruppe I und Gruppe II (Abbildung 19 und Tabelle 29).

Ein weiterer Marker, der eine Nierenschädigung anzeigt, ist die Gesamtproteinkonzentration im Urin und Blut. Im Urin zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes als auch zwischen beiden Gruppen (Abbildung 20 und Tabelle 30).

Der zeitliche Verlauf der Gesamtproteinkonzentration im Serum zeigte in Gruppe I einen signifikanten Abfall zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Zeitpunkt T1 ($p < 0,001$), anschließend stieg die Konzentration zum Zeitpunkt T3 ($p < 0,001$) und T4 ($p < 0,001$) signifikant weiter an.

In Gruppe II zeigte sich ein ähnlicher Verlauf mit signifikantem Abfall der Konzentration zum Zeitpunkt T2 ($p < 0,001$) und anschließendem signifikantem Anstieg zum Zeitpunkt T3 ($p < 0,001$) und T4 ($p < 0,001$), bis auf eine fehlende Signifikanz zwischen dem Zeitpunkt T3 und T1.

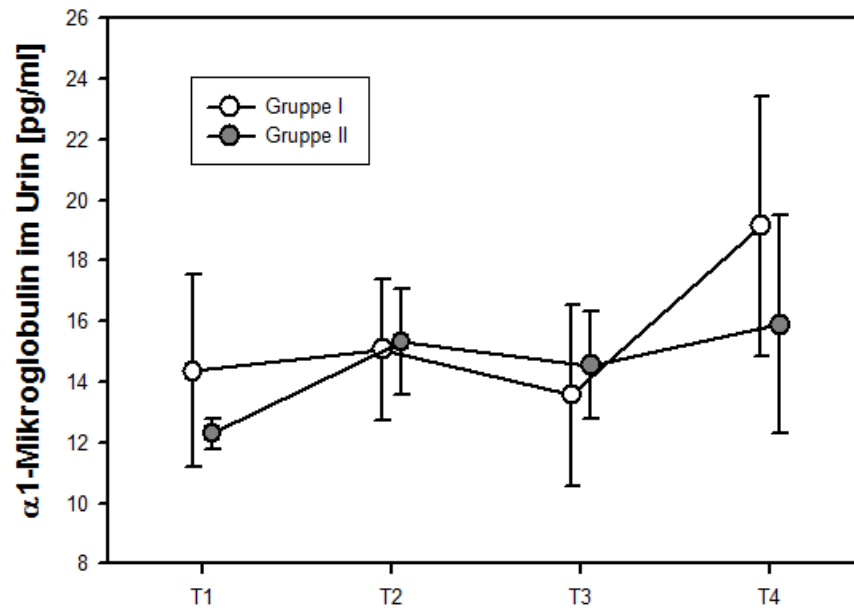


Abbildung 19: α 1-Mikroglobulin im Urin.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Gruppe I (<i>n</i> = 10)	Gruppe II (<i>n</i> = 10)	Signifikanz <i>p</i> -Wert
T1	14,36 ± 10,07 (5,8 – 42,5)	12,30 ± 1,59 (10,8 – 16,7)	1,000
T2	15,07 ± 7,38 (10,2 – 33,4)	15,33 ± 5,50 (12 – 25,1)	0,594
T3	13,57 ± 9,43 (7,1 – 39,6)	14,54 ± 5,59 (7 – 27,7)	0,325
T4	19,14 ± 12,86 (10 – 46,6)	15,90 ± 10,78 (5,9 – 43,6)	0,930

Tabelle 29: α 1-Mikroglobulin im Urin.

T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern). Signifikanzniveau $p < 0,05$.

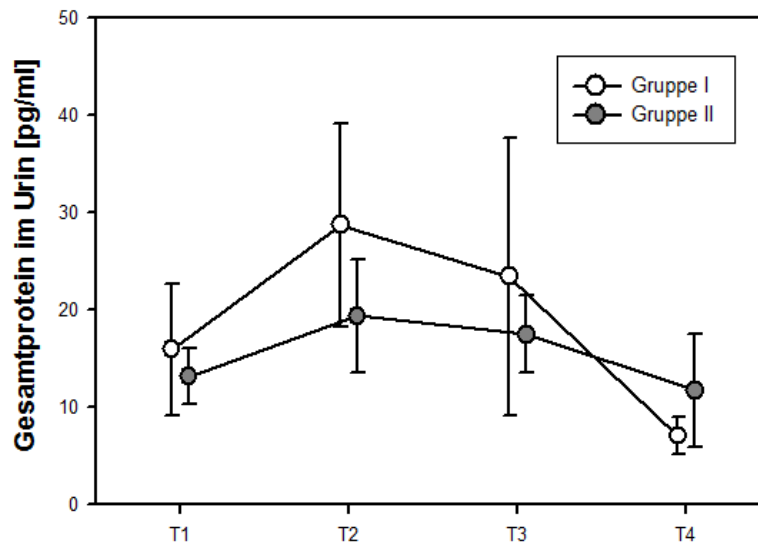


Abbildung 20: Gesamtproteinkonzentration im Urin.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Gruppe I (n = 10)	Gruppe II (n = 10)	Signifikanz p-Wert
T1	16,0 ± 17,86 (3 – 51)	13,17 ± 7,03 (0 - 19)	0,723
T2	28,78 ± 31,35 (3 – 88))	19,44 ± 17,49 (5 - 58)	0,724
T3	23,44 ± 42,76 (3 – 137))	17,50 ± 11,21 (5 – 33)	0,470
T4	7,13 ± 5,54 (2 - 16)	11,78 ± 17,39 (0 - 51)	0,630

Tabelle 30: Gesamtproteinkonzentration im Urin.

T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern). Signifikanzniveau $p < 0,05$.

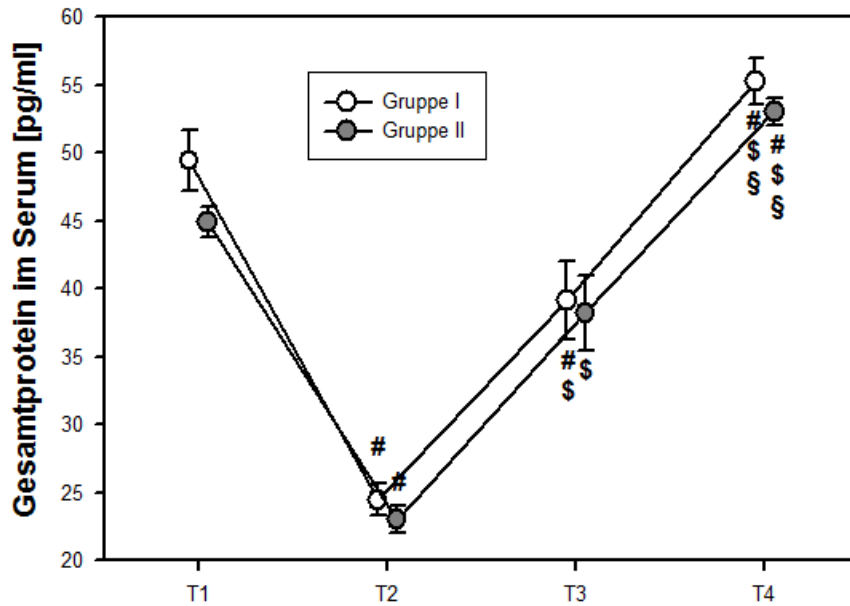


Abbildung 21: Gesamtproteinkonzentration im Serum.

Darstellung als MW und SD. T1: vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: Nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ. # bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T1, \$ bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T2, § bezeichnet einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt T3. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Gruppe I (n = 10)	Gruppe II (n = 10)	Signifikanz p-Wert
T1	49,45 ± 7,03 (38,3 – 57,6)	44,91 ± 3,27 (41,3 – 51,8)	0,131
T2	24,50 ± 3,74 (18,0 – 30,5)	23,01 ± 3,19 (16,7 – 27,8)	0,350
T3	39,15 ± 9,02 (17,1 – 47,2)	38,23 ± 8,87 (18,9 – 47,9)	0,821
T4	55,23 ± 4,80 (49,8 – 63,1)	53,06 ± 3,06 (47,6 – 56,3)	0,278

Tabelle 31: Gesamtproteinkonzentration im Serum.

T1: vor Beginn der Operation nach Narkoseeinleitung, T2: vor Beginn der Wärmephase und Ultrafiltration, T3: nach Beendigung der Ultrafiltration, T4: 24 Stunden postoperativ.

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. als Minima und Maxima (in Klammern). Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.8. Korrelation der Zytokine und Komplementfaktoren mit den klinischen Parametern in der Gruppe I

4.8.1. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T1

Interleukin 6 korreliert mit geringerer Körperoberfläche, niedrigem Hämatokrit vor der Durchführung der Ultrafiltration sowie mit längerer Intubationsdauer. C5b-9-Komplex korreliert mit geringerer Körperoberfläche und niedrigerem Hämatokrit vor Durchführung der Ultrafiltration. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-10 oder C3a und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 32).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	-0,73	0,01	0,37	0,28	-0,63	0,06	-0,68	0,03
HKT vor	-0,68	0,03	0,62	0,05	-0,27	0,46	-0,78	0,01
Intubationsdauer	0,75	0,02	-0,57	0,09	0,33	0,39	0,55	0,11
α1-Mikroglobulin T1	0,14	0,68	-0,04	0,89	-0,39	0,29	-0,22	0,54
Gesamtprotein sT1	-0,33	0,33	0,54	0,10	-0,07	0,84	-0,29	0,40
Gesamtprotein uT1	0,27	0,49	0,34	0,44	0,67	0,07	0,69	0,07

Tabelle 32: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T1 in der Gruppe I. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.8.2. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T2

Interleukin 6 korreliert mit geringerer Körperoberfläche, höherem Hämatokrit während der Ultrafiltration sowie mit längerer Intubationsdauer. C5b-9 korrelierte mit geringerer Körperoberfläche. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-10 oder C3a und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 33).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	-0,67	0,03	-0,39	0,24	0,02	0,95	-0,72	0,01
HKT mittel	0,74	0,01	0,38	0,28	-0,04	0,89	0,39	0,24
Intubationsdauer	0,71	0,02	0,12	0,71	-0,13	0,71	0,5	0,15
α 1-Mikroglobulin T2	-0,22	0,54	-0,01	0,97	0,10	0,79	-0,02	0,95
Gesamtprotein sT2	-0,35	0,31	0,62	0,05	0,08	0,81	-0,22	0,51
Gesamtprotein uT2	0,07	0,84	0,39	0,29	0,24	0,49	0,49	0,17

Tabelle 33: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T2 in der Gruppe I. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.8.3. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T3

Interleukin 6 korreliert mit höherem Hämatokrit nach Durchführung der Ultrafiltration. Interleukin-10 korreliert mit niedrigerem AaDO₂ 6 Stunden postoperativ. C5b-9 korreliert mit niedrigerem AaDO₂ 6 Stunden postoperativ. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen C3a und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 34).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	-0,29	0,40	0,37	0,28	0,00	0,98	0,40	0,26
Ultrafiltrat/kg KG	-0,05	0,86	-0,32	0,35	0,23	0,52	-0,12	0,74
EKZ	0,60	0,06	0,47	0,15	-0,06	0,84	0,14	0,68
AXC	0,14	0,68	-0,10	0,76	0,30	0,41	0,16	0,64
CA	0,37	0,28	0,32	0,35	0,12	0,74	-0,10	0,78
HKT nach	0,837	0,00	0,32	0,35	0,21	0,55	0,16	0,64
AaDO2 6h	-0,28	0,43	-0,85	0,00	-0,07	0,84	-0,74	0,03
AaDO2 12h	-0,23	0,52	-0,60	0,08	0,15	0,68	-0,50	0,18
AaDO2 24h	-0,12	0,74	-0,47	0,19	-0,43	0,22	-0,48	0,21
Intubationsdauer	0,17	0,64	-0,45	0,20	-0,02	0,95	-0,29	0,46
Suprarenin	0,20	0,58	0,10	0,77	-0,42	0,24	-0,10	0,79
Arterenol	0,04	0,91	0,24	0,52	-0,29	0,41	-0,11	0,75
α 1-Mikroglobulin T3	0,08	0,81	0,08	0,81	0,25	0,49	0,05	0,88
Gesamtprotein sT3	-0,03	0,92	0,14	0,68	0,25	0,49	0,18	0,61
Gesamtprotein uT3	0,02	0,95	0,32	0,38	-0,19	0,62	0,17	0,66
Gesamtprotein im Ultrafiltrat	-0,14	0,71	-0,10	0,79	0,46	0,26	0,43	0,30

Tabelle 34: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T3 in der Gruppe I. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.8.4. Korrelation innerhalb der Gruppe I zum Zeitpunkt T4

Innerhalb der Gruppe I fanden sich zum Zeitpunkt T4 keine Korrelationen zwischen den Zytokinen oder den Komplementfaktoren und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 35).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	-0,32	0,38	0,35	0,33	-0,63	0,06	-0,43	0,26
Ultrafiltrat/kg KG	0,17	0,64	0,01	0,95	-0,38	0,29	-0,52	0,16
AaDO2 24h	0,02	0,95	-0,32	0,38	0,10	0,79	-0,33	0,39
Intubationsdauer	0,42	0,24	-0,39	0,26	0,55	0,14	0,45	0,23
Suprarenin	-0,24	0,52	0,15	0,68	0,20	0,62	0,15	0,71
Arterenol	-0,53	0,12	0,20	0,58	-0,14	0,71	-0,03	0,93
α 1-Mikroglobulin T4	-0,17	0,64	0,53	0,12	0,17	0,66	-0,27	0,50
Gesamtprotein sT4	-0,45	0,23	0,22	0,58	-0,10	0,79	-0,57	0,12
Gesamtprotein uT4	-0,10	0,79	0,34	0,39	0,30	0,46	-0,05	0,89
Gesamtprotein im Ultrafiltrat	-0,71	0,05	-0,16	0,72	-0,25	0,55	-0,83	0,06

Tabelle 35: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T4 in der Gruppe I. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.9. Korrelation der Zytokine und Komplementfaktoren mit den klinischen Parametern in der Gruppe II

4.9.1. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T1

Interleukin 10 und C3a korrelieren mit höherer Konzentration von α 1-Mikroglobulin zum Zeitpunkt T1. C5b-9-Komplex korreliert mit kürzerer Intubationsdauer. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-6 und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 36).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	-0,42	0,21	0,06	0,87	0,42	0,24	-0,58	0,09
HKT vor	0,50	0,13	0,20	0,56	0,06	0,84	-0,40	0,26
Intubationsdauer	-0,19	0,61	-0,04	0,88	-0,10	0,79	-0,71	0,04
α1-Mikroglobulin T1	0,05	0,87	0,79	0,01	0,82	0,01	-0,06	0,84
Gesamtprotein sT1	-0,08	0,81	-0,08	0,81	0,08	0,81	0,03	0,91
Gesamtprotein uT1	-0,40	0,42	0,09	0,80	0,00	1,00	0,00	1,00

Tabelle 36: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T1 in der Gruppe II. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.9.2. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T2

Interleukin 10 korreliert mit niedrigerer Gesamtproteinkonzentration im Serum zum Zeitpunkt T2. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-6, C3a oder C5b-9-Komplex und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 37).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	-0,40	0,24	-0,34	0,31	-0,09	0,79	-0,15	0,66
HKT mittel	0,61	0,06	-0,18	0,61	0,17	0,63	0,11	0,73
Intubationsdauer	-0,40	0,26	0,12	0,74	0,02	0,95	0,02	0,95
α1-Mikroglobulin T2	0,00	1,00	0,05	0,87	0,22	0,54	0,16	0,66
Gesamtprotein sT2	-0,46	0,16	-0,77	0,01	0,22	0,54	0,13	0,71
Gesamtprotein uT2	-0,37	0,31	-0,24	0,52	-0,18	0,61	-0,34	0,36

Tabelle 37: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T2 in der Gruppe II. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.9.3. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T3

C3a korreliert mit höherer Körperoberfläche. C5b-9-Komplex korreliert mit höherer α 1-Mikroglobulin-Konzentration zum Zeitpunkt T3 und höherer Gesamtproteinkonzentration im Urin zum Zeitpunkt T3. Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-6 oder IL-10 und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 38).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	0,12	0,71	-0,02	0,92	0,90	0,00	0,14	0,68
Ultrafiltrat/kg KG	-0,12	0,73	-0,31	0,37	-0,62	0,09	-0,49	0,14
EKZ	0,40	0,23	0,21	0,54	0,11	0,75	0,14	0,68
AXC	0,03	0,92	0,17	0,61	0,26	0,50	0,50	0,13
CA	-0,37	0,28	0,34	0,31	0,41	0,29	0,47	0,16
HKT nach	0,59	0,07	-0,32	0,35	-0,59	0,10	-0,24	0,49
AaDO2 6h	0,19	0,58	-0,07	0,84	-0,26	0,50	-0,14	0,68
AaDO2 12h	0,32	0,35	0,39	0,24	-0,33	0,39	0,18	0,61
AaDO2 24h	0,43	0,22	0,55	0,11	-0,29	0,49	0,30	0,41
Intubationsdauer	0,07	0,84	0,30	0,41	0,04	0,91	0,17	0,64
Suprarenin	-0,02	0,95	0,16	0,63	0,45	0,23	0,39	0,24
Arterenol	-0,11	0,73	0,24	0,47	0,10	0,79	0,60	0,06
α 1-Mikroglobulin T3	-0,12	0,73	0,45	0,19	-0,32	0,42	0,74	0,01
Gesamtprotein sT3	0,30	0,37	0,24	0,47	0,48	0,21	0,04	0,89
Gesamtprotein uT3	-0,68	0,06	0,42	0,26	-0,35	0,39	0,86	0,01
Gesamtprotein im Ultrafiltrat	-0,51	0,14	-0,29	0,41	-0,18	0,62	0,12	0,74

Tabelle 38: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T3 in der Gruppe II. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

4.9.4. Korrelation innerhalb der Gruppe II zum Zeitpunkt T4

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-6, IL-10, C3a oder C5b-9-Komplex und irgendeiner klinischen Variable (Tabelle 39).

	IL-6		IL-10		C3a		C5b-9	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Körperoberfläche	0,04	0,88	-0,09	0,78	0,24	0,52	-0,28	0,43
Ultrafiltrat/kg KG	-0,02	0,95	0,19	0,58	-0,12	0,74	0,15	0,68
AaDO2 24h	0,35	0,33	-0,20	0,58	0,18	0,61	0,25	0,49
Intubationsdauer	0,13	0,71	0,42	0,24	-0,17	0,64	-0,43	0,22
Suprarenin	0,13	0,71	-0,31	0,38	0,45	0,20	0,42	0,24
Aterenol	0,21	0,55	0,13	0,71	0,38	0,29	0,41	0,24
α1-Mikroglobulin T4	-0,30	0,41	0,19	0,61	-0,06	0,84	0,00	0,98
Gesamtprotein sT4	0,57	0,10	-0,41	0,26	0,24	0,49	-0,22	0,55
Gesamtprotein uT4	-0,13	0,71	-0,14	0,68	-0,05	0,88	0,33	0,36
Gesamtprotein im Ultrafiltrat	-0,20	0,58	0,16	0,66	-0,47	0,21	0,74	0,42

Tabelle 39: Spearman Rank Korrelation Koeffizient (r) von IL-6, IL-10, C3a, C5b-9 und den klinischen Variablen zum Messzeitpunkt T3 in der Gruppe II. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Auswirkungen einer körporgewichtsadaptierten Ultrafiltrationsmenge auf die Immunantwort (IL-6-, IL-10-, C3a-, C5b-9-Komplex-Spiegel) und klinische Parameter (AaDO₂, postoperative Katecholamindosierung, Beatmungsdauer) zu vier definierten Messzeitpunkten zu untersuchen. Die definierten Messzeitpunkte (T1 bis T4) lagen dabei in dem Zeitraum vor Beginn der Operation und Narkoseeinleitung bis 24 Stunden postoperativ. Der Messzeitpunkt T1 diente bei allen Patienten als präoperativer Referenzwert und erfolgte somit vor Beginn der Operation und nach Narkoseeinleitung. Der Zeitpunkt vor Beginn der Wärmephase und der Ultrafiltration wurde als Messzeitpunkt T2 definiert. Nach Beendigung der Ultrafiltration erfolgte der Messzeitpunkt T3 sowie 24 Stunden postoperativ der Messzeitpunkt T4, um die Auswirkungen der klinischen Parameter und der Immunantwort in der Erholungsphase zu beobachten.

Von besonderem Interesse im Rahmen dieser Studie war, ob zum Ultrafiltrat von 200 ml eine zusätzliche Filtration von 100 ml/kg KG oder eine zusätzliche Filtration von 200 ml/kg KG einen Unterschied auf die Immunantwort und die klinischen Parameter ausübt. Um dieses durchführen zu können, erfolgten zu den vier definierten Messzeitpunkten die Blutentnahme aus einer arteriellen Kanüle bzw. zum Messzeitpunkt T2 aus dem arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine sowie die Gewinnung von 5 ml Urin aus dem Urinkatheter zu den vier definierten Messzeitpunkten. Zusätzlich wurden aus dem Ultrafiltrat jeweils 20 ml asserviert.

Ein Kind (Nr. 4, männlich, Gruppe I) verstarb in tabula nach bereits beendigter operativer Korrektur eines hypoplastischen Linksherzsyndroms im therapierefraktären Kreislaufversagen. Die Kreislaufdepression trat ungefähr nach einer Stunde ein, nachdem eine Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation stattgefunden hatte und dekanüliert worden war. Somit konnten bei diesem Patienten die Werte für den Messzeitpunkt T4 nicht bestimmt werden.

Die Herzoperationen wurden unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt. Dieses Verfahren ist allerdings neben den vielen technischen Vorteilen, die es bietet, ursächlich für systemische und organspezifische Komplikationen, die als Postperfusionssyndrom bzw. als schwerste Komplikation als SIRS zu einem Multi-Organversagen führen können (17, 18, 19). Neben der Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation sind zudem die Folgen des operativen Traumas, die Ischämie und Reperfusion von Herz und Lunge nach dem Bypass, die Hämodilution und die gestörte Hämostase als weitere multifaktorielle Komponenten zu sehen (1, 34, 42, 64). Im Rahmen dieses Immungeschehens kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und der Gerinnungskaskade sowie zur Freisetzung von Inflammationsparametern wie Zytokinen während und nach der extrakorporalen Zirkulation (7, 16, 45, 55, 70).

5.1. Auswirkungen der EKZ unter Einsatz der Ultrafiltration auf die klinischen Parameter

Der Einsatz der modifizierten Ultrafiltration in der Kinderherzchirurgie ist heute ein anerkanntes Verfahren (49) im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine. Im Vergleich zu Erwachsenen ist das Blutvolumen von Kindern kleiner im Verhältnis zum Prime Volume (53), daher ist die modifizierte Ultrafiltration effektiver im Rahmen von Eingriffen bei Kindern als bei Erwachsenen.

Eine Vielzahl von Studien zeigte bereits, dass die modifizierte Ultrafiltration das klinische Outcome positiv beeinflusst (20, 21, 49, 52, 53). Die modifizierte Ultrafiltration führt zu einer Reduktion des gesamten Körperwassers und damit zu einer Erhöhung des Hämatokrits und somit zu einer Erhöhung des Hämoglobinwertes und des onkotischen Druckes. Die Reduktion des Körperwassers bewirkt wiederum eine Senkung des pulmonalarteriellen Druckes und damit eine Senkung der Nachlast des rechten Herzens und Erhöhung der Vorlast für den linken Ventrikel. Dieses erhöht das

Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen. Positive Effekte konnten ebenfalls in der Reduktion von Blutverlusten über Drainagen (23, 53) sowie in der Reduktion von Bluttransfusionen (4, 23) nachgewiesen werden. Zudem zeigten sich eine Reduktion der Nachbeatmungszeit (4,52, 53) und eine Reduktion des Aufenthaltes auf der Intensivstation (1, 52, 53).

Diese Vorteile der modifizierten Ultrafiltration scheinen im Vergleich zur konventionellen Ultrafiltration zu überwiegen. Allerdings zeigt z.B. die prospektiv randomisierte Studie von Thompsen et al. (63), der die Unterschiede der modifizierten Ultrafiltration und der konventionellen Ultrafiltration in der Kinderherzchirurgie untersuchte, keine Unterschiede in Bezug auf Hämatokrit, Hämodynamik, ventrikuläre Funktion, Gabe von Blutprodukten, Dauer der Intubation oder dem Intensivaufenthalt.

Allerdings scheint auch das Gewicht der Kinder und die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses eine Rolle auf das klinische Outcome zu spielen. So identifizierten Soares et al eine Risikogruppe für die Entwicklung des SIRS von Kindern mit einem niedrigeren Körpergewicht und einer längeren Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, welche mit einer längeren postoperativen Intubationsdauer und längerem Intensivaufenthalt verbunden sind (61).

5.1.1. Einflussfaktoren auf den Hämatokrit

Die im Rahmen der Herz-Lungen-Maschine verwendeten Pumpen führen durch entstehende Scherkräfte, aber auch durch direktes Trauma zu einer Schädigung der Blutbestandteile und somit zur Hämolyse. Dieses wird von verschiedenen anderen Autoren als einer der Gründe für einen Hämatokrit-/Hämoglobinabfall gesehen und somit für eine erhöhte Transfusionspflichtigkeit von Fremdblut (3).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die modifizierte Ultrafiltration im Vergleich zur konventionellen Ultrafiltration zu einer Erhöhung des Hämatokritwertes führt (23, 52). Ein Grund hierfür kann sein, dass im Rahmen der modifizierten Ultrafiltration mehr Volumen filtriert werden kann als während der konventionellen Ultrafiltration.

Nach unserem Studienprotokoll wurden während der Wärmephase bei allen Kindern 200 ml Ultrafiltrat gewonnen. Anschließend erfolgte die weitere Ultrafiltration gewichtsadaptiert mit 100 ml/kg KG in Gruppe I und in Gruppe II mit 200 ml/kg KG. Somit wurde erwartungsgemäß in Gruppe II mit $188,4 \pm 21$ ml/kg KG signifikant mehr Flüssigkeit ultrafiltriert als in Gruppe I mit $92,2 \pm 14,4$ ml/kg KG. Führt nun dieser signifikante Unterschied in der Ultrafiltratmenge zu einem Unterschied in Bezug auf den Hämatokrit? Beide Gruppen zeigten signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Messungen, so ist der Hämatokrit in beiden Gruppen zum Zeitpunkt T4 signifikant höher als zum Zeitpunkt T1 sowie im Vergleich zum Zeitpunkt T2 und T3. Allerdings führte eine vermehrte Filtration in Gruppe II im Vergleich zu Gruppe I nicht zu einem signifikant höheren Hämatokritwert.

5.1.2. Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion

Im Rahmen der Herz-Lungen-Maschine entwickelt sich durch die Erhöhung des extravasalen Lungenwassers eine pulmonale Dysfunktion, die zu einem eingeschränkten Gasaustausch (3, 65) führt. Mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1,7 % kann sich ein ARDS entwickeln (3). Zusätzlich bedingt die inflammatorische Reaktion einen erhöhten Lungengefäßwiderstand, eine Abnahme der Lungencompliance sowie eine Abnahme der funktionellen Restkapazität (65). Durch die Ultrafiltration und damit Senkung des Körperwassers wird durch Studien eine Reduktion der Nachbeatmungszeit (4, 47, 52, 53) postuliert.

Eine Studie, die 2000 von Nagashima et al. (51) veröffentlicht wurde und die die Effekte einer Hämofiltration auf die respiratorische Funktion untersuchte, zeigte in der Gruppe, in der eine Hämofiltration durchgeführt wurde, eine signifikant ($p < 0,01$) kürzere durchschnittliche Beatmungsdauer von $2,7 \pm 0,3$ Tage, während die Gruppe, in der keine Filtration durchgeführt wurde, eine durchschnittliche Beatmungsdauer von $4,1 \pm 0,4$ Tagen zeigte.

Innerhalb dieser vorliegenden Studie wurden alle Kinder postoperativ beatmet auf die pädiatrische Intensivstation verlegt. In Gruppe I zeigte sich eine Beatmungsdauer von $45,30 \pm 36,46$ Stunden und in Gruppe II eine Beatmungsdauer von $96,94 \pm 127,98$ Stunden. Die unterschiedliche Ultrafiltration zeigte keinen Einfluss auf die Länge der Beatmungsdauer. Vielmehr zeigt sich, dass die Patienten in Gruppe II mit einer höheren Ultrafiltrationsmenge, wenn auch nicht signifikant, aber doch postoperativ tendenziell länger beatmet werden mussten als in Gruppe I. Allerdings muss hier hinzugefügt werden, dass ein Kind in Gruppe II mit einer postoperativen Beatmungsdauer von 435 Stunden einen Ausreißer darstellt und somit die Beatmungsdauer in dieser Gruppe erhöht.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Lungenfunktion zusätzlich anhand der alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz ($AaDO_2$) beurteilt. Diese stellt die Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdrücken (pO_2) im Atemgasgemisch der Alveolen und dem arteriellen Blut dar. Sie ist demnach ein Maß für den transalveolären Gasaustausch. In beiden Gruppen zeigten sich in dem Beobachtungszeitraum fallende $AaDO_2$ -Werte wie auch bei Nagashima et al (51) beschrieben, allerdings in unserer Studie ohne signifikante Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe II.

5.1.3. Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion

Etwa 32,8% der Kinder nach herzchirurgischen Operationen entwickeln eine akute Nierenschädigung, diese kann in 20 - 79% zur Mortalität führen (56).

Die akute Schädigung der Niere wird durch eine Vielzahl von Faktoren verursacht. Zum einen kann eine bereits bestehende Dysfunktion durch das erniedrigte Herzzeitvolumen verschlechtert werden, zum anderen sind die glomeruläre Filtrationsrate aber auch andere Nierenfunktionen bei Kindern noch nicht ausgebildet (42). Zum anderen wird der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit begleitender Hypotension, Hämolyse, Hämodilution und systemischer Inflammation als Ursache gesehen (31).

Die renale Dysfunktion verursacht schließlich eine Zunahme des Körperwassers sowie des interstitiellen Lungenödems (42). Eine erhöhte Konzentration von IL-6, so fanden einige Studien heraus, ist beim akuten Nierenversagen nicht nur im Serum (47), sondern auch im Urin nachweisbar (22).

Das α 1-Mikroglobulin ist ein niedermolekulares Glykoprotein, welches in der Leber synthetisiert wird. Es wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus rückresorbiert (71). Im Rahmen der Schädigung des proximalen Tubulus wird es in erhöhten Konzentrationen ausgeschieden und ist damit ein Marker für eine Nierenschädigung (13, 29, 71). Unsere Untersuchungen konnten aufweisen, dass die Konzentration von α 1-Mikroglobulin zum Zeitpunkt T4 höher ist als zum Zeitpunkt T1, also während der Operation ansteigt, allerdings nicht signifikant und sich zwischen den beiden Gruppen nicht unterscheidet.

Eine längere Dauer des kardiopulmonalen Bypasses führt zu einem höheren Nachweis der Konzentration von α 1-Mikroglobulin sowie zu einer höheren Inzidenz einer akuten Nierenschädigung (71). Allerdings geht eine längere Dauer des kardiopulmonalen Bypasses mit einer längeren renalen Ischämiezeit und ausgeprägteren Ischämie-Reperfusion einher, daher muss eher eine komplexe Pathophysiologie der akuten renalen Ischämie angenommen werden und nicht nur eine durch eine inflammatorische Reaktion bedingte.

Die Untersuchungen von Morgan et al. belegen dies, sie konnten zwar eine erhöhte Zytokin-Konzentration nach kardiopulmonalem Bypass erheben, allerdings fanden sie keinen Zusammenhang zwischen einer akuten Nierenschädigung und dem Zytokinnachweis (50). Daher gehen sie von einer multifaktoriellen Genese der akuten Nierenschädigung nach kardiopulmonalem Bypass aus und halten die Zytokine nicht für die wichtigsten Verursacher (50).

5.2. Messung der Zytokine im Serum

Die Operation an der Herz-Lungen-Maschine führt durch die Freisetzung von Endotoxinen, aber auch durch die Komplementaktivierung und die Ischämie-Reperfusion zur Freisetzung von Zytokinen (42, 58, 66). Hierbei werden v.a. die Spiegel von IL-6, IL-8 und TNF- α erhöht (15, 61). Als Gegenspieler dieser proinflammatorischen Zytokine wird auch eine Freisetzung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 (15, 61) berichtet, welches die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine inhibiert (15). Die Freisetzung von IL-10 wird durch IL-6 stimuliert (42). Damit ist anzunehmen, dass die Reaktion des Immunsystems und damit die Entwicklung eines SIRS nach herzchirurgischen Operationen an der Herz-Lungen-Maschine von dem Gleichgewicht dieser Zytokine abhängig sind (9). Nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine wurden bei Kindern mit myokardialer Dysfunktion erhöhte Spiegel der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 gefunden (37). Die inflammatorische Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation bedingt nicht nur eine Lungendysfunktion, sondern auch eine myokardiale Dysfunktion (48). Allerdings wird diese zusätzlich durch die Ischämie und Reperfusion durch das Abklemmen der Aorta und durch das direkte chirurgische Trauma mitverursacht (42). Trotz dessen wird die inflammatorische Reaktion als hauptsächlicher Mitverursacher der myokardialen Dysfunktion angesehen (48).

So zeigten Studien, dass ein erhöhtes Verhältnis von IL-6 zu IL-10 mit einem schlechten Outcome einherging, während ein erhöhtes Verhältnis von IL-10 zu IL-6 mit einem besseren Outcome einherging (36, 62). Dieses bestätigten Oka et al., die eine Korrelation von erhöhten IL-6-Spiegeln mit einem nachteiligen Outcome aufweisen konnten (54).

Die maximale Freisetzung, so wird es von verschiedenen Autoren beschrieben, der Zytokine wird v.a. während der „Rewarming“-Phase der extrakorporalen Zirkulation beobachtet (14, 41). Wan et al. gehen davon aus, dass in der Frühphase v.a. proinflammatorische Zytokine nachzuweisen sind und antiinflammatorische Zytokine erst später nachgewiesen werden (66).

Der Anstieg des IL-6-Spiegels zeigt sich fast am Ende der extrakorporalen Zirkulation und findet sein Ende in den ersten Stunden nach der Operation (42). Jensen et al. berichtet 2 Stunden nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses von der höchsten Interleukin-6-Konzentration (39). Kubicki et al. konnte dieses bestätigen, zudem berichtete er davon, dass Interleukin 6 im peripheren Blut von gesunden Kindern nicht nachweisbar ist (43). Allan et al. (1) untersuchten die Konzentrationen der Zytokine im Plasma und zeigten, dass die Konzentration von Interleukin 6 sofort nach dem kardiopulmonalen Bypass und 6 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden hiernach auch weiter ansteigt. Die Konzentration von Interleukin 10 zeigte ebenfalls einen sofortigen Anstieg nach dem kardiopulmonalen Bypass und fiel 24 Stunden postoperativ wieder auf die Basislinie. Gormley et al. konnten eine signifikant erhöhte Konzentration von Interleukin-10 nach 2 Stunden und 24 Stunden nach der Revaskularisation verglichen mit dem Basiswert nachweisen (29).

In unserer Studie zeigte sich sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II nach Beendigung der Ultrafiltration die signifikant höchste Konzentration sowohl für Interlukin 6 als auch für Interleukin 10. 24 Stunden postoperativ kam es bei beiden Zytokinen in beiden Gruppen zu einem Abfall beinahe auf den Basiswert. Zwischen beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das bedeutet, dass eine Erhöhung der Ultrafiltration nicht zu einer erhöhten Elimination von Zytokinen führte.

Dies wird durch andere Studien bestätigt, die keinen Unterschied in der Elimination von inflammatorischen Mediatoren zwischen der konventionellen und der modifizierten Ultrafiltration (67) bzw. zwischen der Durchführung einer Ultrafiltration und keiner Ultrafiltration (2) feststellen konnten. Brancaccio et al. (14) stellte ebenfalls fest, dass die konventionelle Ultrafiltration nicht für das Entziehen von Interleukin 6 effektiv ist. Berdat et al. zeigten in einer Studie, die die verschiedenen Ultrafiltrationsmethoden und -filter in der Kinderherzchirurgie untersuchte, dass die Kombination aus konventioneller und modifizierter Ultrafiltration mit einem Polysulfonfilter die effektivste Strategie ist, um inflammatorische Mediatoren, darunter auch IL-6 und IL-10, zu entziehen (8).

5.3. Messung der Zytokine im Urin

Hauptsächlich befassen sich die Studien, die die inflammatorische Reaktion nach kardiopulmonalem Bypass untersuchen, auf die Messung der inflammatorischen Mediatoren im Blut. Daher liegen kaum Studien vor, die inflammatorischen Mediatoren im Urin nachweisen konnten. Da proinflammatorische Zytokine ein geringeres Molekulargewicht haben als antiinflammatorische Zytokine, wird daher angenommen, dass diese schneller glomerulär filtriert werden (29). Allerdings hat Interleukin 6 als proinflammatorisches Zytokine ein größeres Molekulargewicht (26.000Da) als das antiinflammatorische Zytokin Interleukin 10 (18.000Da), so dass hier die These nicht plausibel erscheint (26, 38). Die renale Filtration von proinflammatorischen Zytokinen während der inflammatorischen Reaktion wird als Resultat der Schädigung der proximalen Tubuli durch NO-Produktion gesehen (29). In dieser Studie konnte Gormley et al. minimale Konzentrationen von Interleukin 10 im Urin nachweisen. Unsere Studie konnte sowohl Interleukin 6 als auch Interleukin 10 im Urin nachweisen. Interleukin 6 zeigte in beiden Gruppen die höchste Konzentration zum Zeitpunkt T2, die in den weiteren Messungen wieder absank. Interleukin 10 zeigte in beiden Gruppen zu Zeitpunkt T4 die höchste Konzentration.

5.4. Messung der Komplementfaktoren

Ein signifikanter Anstieg der Entzündungsmediatoren wird auch für die Komplementfaktoren C3a und C5b-9-Komplex beschrieben. Jensen et al. (39) fanden die höchste Konzentration von C3a und C5b-9-Komplex direkt nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses. Kubicki et al. (43) beschrieben dagegen während der Operation hohe Konzentration von C3a, die in den ersten 2 Stunden nach dem kardiopulmonalen Bypass rapide abfallen.

Journois et al. (41) konnten mittels der Hämofiltration eine Reduktion der Plasmakonzentration von C3a erreichen und fanden hohe Konzentrationen von C3a im Ultrafiltrat.

Antunes et al. (2) dagegen beschrieben, dass die Ultrafiltration, allerdings bei Erwachsenen, C3a aus dem Blutkreislauf nicht entfernen kann. Sie fanden in den Spiegeln keine signifikanten Unterschiede zwischen der Durchführung einer Ultrafiltration und ohne die Durchführung einer Ultrafiltration.

Unsere Ergebnisse zeigen die höchste Konzentration für C3a und C5b-9-Komplex in beiden Gruppen zum Zeitpunkt T3, also nach Beendigung der Ultrafiltration. Somit stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Jensen et al. überein. Allerdings können wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen, ebenso nicht in den Konzentrationen der Zytokine im Ultrafiltrat.

5.5. Korrelation der Zytokine und Komplementfaktoren mit den klinischen Variablen

Insgesamt lassen sich nur sehr wenige Studien finden, die Zytokine und Komplementfaktoren mit klinischen Variablen korrelierten. Hauptsächlich wird beschrieben, dass die Zytokine oder Komplementfaktoren erhöht sind bei Kindern / Säuglingen, die im Rahmen einer Herz-Lungen-Maschine einer Herzoperation unterzogen werden müssen. Diese Erhöhung wird von den Autoren als Ursache für die postoperative Morbidität und Mortalität gesehen (1). Des Weiteren befassen sich die meisten Untersuchungen nur mit dem Nachweis von Zytokinen und nur sehr wenige mit dem Nachweis von Komplementfaktoren.

5.5.1. Entzündungsmediatoren zum Messzeitpunkt T1

In Gruppe I zeigten IL-6 und C5b-9-Komplex in dieser Studie vor Beginn der Operation, aber nach Narkoseeinleitung (Messzeitpunkt T1), eine umgekehrt proportionale Korrelation mit der Körperoberfläche der Säuglinge, dieses wird in Bezug auf IL-6 durch Allan et al. bestätigt (1). Zudem zeigte sich ebenfalls eine umgekehrt proportionale Korrelation mit dem vor Operation bestimmten Hämatokrit. IL-6 korrelierte zusätzlich mit einer längeren Intubationsdauer, auch dieses wird in der Studie von Allan et al. bestätigt. (1). Für IL-10 und C3a fanden sich keine Korrelationen in Gruppe I. Allan et al. fanden in Bezug auf IL-10 präoperativ keine Korrelationen mit klinischen Variablen (1). In Gruppe II fanden sich für IL-6 keine Korrelationen, dies mag an der erhöhten Ultrafiltratmenge im Vergleich zu Gruppe I liegen. Dies könnte auch die in Gruppe II im Vergleich zu Gruppe I nun vorliegende umgekehrt proportionale Korrelation mit der Intubationsdauer erklären. Im Gegensatz zu Gruppe I korrelieren jetzt IL-10 und C3a mit einer erhöhten α 1-Mikroglobulin-Konzentration.

5.5.2. Entzündungsmediatoren zum Messzeitpunkt T2 und T3

Alle Studien, die den Nachweis der Entzündungsmediatoren mit den klinischen Parametern korrelierten, untersuchten dies in der Regel präoperativ, perioperativ und postoperativ. Studien, die die perioperative Zeit wie wir in einen Zeitpunkt vor Beginn der Ultrafiltration und einen nach Beendigung der Ultrafiltration unterteilten, fanden wir nicht. Insgesamt zeigte sich, dass perioperativ Jensen et al. hinsichtlich IL-6 und C3a keine Korrelationen fanden (39). C5b-9-Komplex korrelierte während des kardiopulmonalen Bypasses mit höherem Alter und höherem Gewicht. Dieses kann durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden. Zum Zeitpunkt T2 zeigte sich in unserer Studie eine umgekehrt proportionale Korrelation mit der Körperoberfläche in Gruppe I. In Gruppe II finden sich die Korrelation nicht. Allan et al. kann hinsichtlich IL-10 perioperativ keine Korrelationen mit klinischen Parametern (1) nachweisen, in

Gruppe I zeigen sich die gleichen Ergebnisse in unserer Studie sowohl zum

Zeitpunkt T2 als auch zum Zeitpunkt T3. Obwohl Jensen et al. (39) keine Korrelation für IL-6 nachweisen kann, wird die umgekehrte proportionale Korrelation für die Körperoberfläche und die Korrelation mit längerer Intubationsdauer von Allan et al. (1) bestätigt.

Kubicki et al. (43) zeigten, dass eine längere Intubationsdauer, ein höherer Bedarf an inotropen Substanzen und eine höhere serologische Laktatkonzentration mit dem „capillary leak“-Syndrom korrelieren. Patienten, die ein „capillary leak“-Syndrom entwickelten, zeigten niedrigere IL-6-Konzentrationen 2 Stunden nach dem kardiopulmonalem Bypass. Kubicki et al. (43) sehen IL-6 als einen guten Prädiktor für das klinische Outcome. Dieses wird durch Hauser et al. (33) bekräftigt, die bei Patienten mit einer erhöhten IL-6-Konzentration während und kurz nach dem kardiopulmonalem Bypass eine erhöhte Mortalität nachgewiesen haben. In unserer Studie konnte einzig IL-6 mit einer längeren Intubationsdauer in Korrelation gebracht werden, was zumindest für eine schlechtere Morbidität spricht.

5.5.3. Entzündungsmediatoren zum Messzeitpunkt T4

Der 24 Stunden postoperativ bestimmte Spiegel von IL-6 korrelierte signifikant mit längerer Intubationsdauer und einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation (1). Jensen et al. (39) zeigten eine Korrelation von C3a mit präoperativ erhöhtem Hämoglobin, längerer Aortenklemmzeit und längerer CPB-Dauer. IL-6 korrelierte am ersten postoperativen Tag mit präoperativ erhöhtem Hämoglobin, längerer Aortenklemmzeit, längerer CPB-Dauer, längerer Dauer der Beatmungszeit. Für C3a fanden sich 24 Stunden postoperativ keine Korrelationen. In unserer Studie fanden sich auch 24 Stunden postoperativ weder in Gruppe I noch in Gruppe II Korrelationen.

5.6. Schlussfolgerung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob zum Ultrafiltrat von 200 ml eine zusätzliche Filtration von 100 ml/kg KG oder eine zusätzliche Filtration von 200 ml/kg KG einen Unterschied in der Elimination von Komplementkomponenten (C3a und C5b-9-Komplex) und Zytokinen (IL-6 und IL-10) zeigt und ob sich dabei eine Korrelation zu klinischen Parametern ergibt.

Wir fanden weder für die Zytokine noch für die Komplementfaktoren einen signifikanten Einfluss durch die Menge des ultrafiltrierten Volumens. Auch das klinische Outcome, das wir anhand kritischer Organsysteme und –funktionen wie der Lunge, der Niere und dem Kreislauf im Gruppenvergleich untersucht haben, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Relevante Korrelationen zwischen den Inflammationsmediatoren und den klinischen Daten konnten wir im Vergleich der beiden Gruppen ebenfalls nicht darstellen.

Somit können wir nicht belegen, dass eine Erhöhung der Ultrafiltrationsmenge zu einer erhöhten Elimination von Zytokinen und Komplementfaktoren führt und damit Auswirkungen auf die klinischen Parameter hat.

6. Literaturverzeichnis

1. Allan CK, Newburger JW, McGrath E, Elder J, Psoinos C, Laussen PC, del Nido PJ, Wypij D, McGowan FX Jr (2010) The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 111(5):1244-51
2. Antunes N, Dragosavc D, Petrucci Junior O, Oliveira PP, Kosour C, Blotta MH, Braile DM, Vieira RW (2008) The use of ultrafiltration for inflammatory mediators removal during cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass graf surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 23(2):175-82
3. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B, Hoeft A, Baumgarten G, Knuefermann P (2012) Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie. *Anaesthesist* 61: 846-856
4. Bando K, Turrentine MW, Vijay P, Sharp TG, Sekine Y, Lalone BJ, Szekely L, Brown JW (1998) Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 66:821-828
5. Bauer U, Lange PE (2003) Angeborene Herzfehler. *Humboldt-Spektrum* 1:4-9.
6. Bauer U, Niggemeyer M, Vigl M, Lange PE (2006) Angeborene Herzfehler – Epidemiologie, Langzeitverlauf und Lebensqualität. *Med Welt* 57:171-175.
7. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Dekel B, Paret G (2003) Chemokines and the inflammatory response following cardiopulmonary bypass—a new target for therapeutic intervention? A review. *Paediatr Anaesth;* 13:655–61
8. Berdat PA, Eichenberger E, Ebell J, Pfammatter JP, Pavlovic M, Zobrist C, Gyax E, Nydegger U, Carrel T (2004) Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 127(6):1688-96.

9. Boeken U, Feindt P (2008) Ist das SIRS/Sepsis-Syndrom in der Herzchirurgie Folge der extrakorporalen Zirkulation und damit unvermeidlich? *Z Herz- Thorax- Gefäßchir.* 22: 110-118
10. Börgermann J, Scheubel RJ, Simm A, Silber RE, Friedrich I (2007) Inflammatory response in on- versus off-pump myocardial revascularization. Is CC really culprit? *Thorac Cardiovasc Surg* 55;73-480
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 101: 1644-1655
12. Bonventre JV (2007) Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contrib Nephrol.* 156:213-9
13. Bormann B, Friedrich M, Fremdblutsparende Methoden(1993), *Klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin* 43: 161-171
14. Brancaccio G, Villa E, Girolami E, Michielon G, Feltri C, Mazzera E, Costa D, Isacchi G, Iannace E, Amodeo A, Di Donato RM (2005) Inflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery and variable effect of the hemofiltration process. *Perfusion* 20(5):263-8
15. Brix-Christensen V (2001) The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 45(6):671-9.
16. Butler J, Rucker GM, Westaby S (1993) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*; 55:552–9
17. Butler J, Pathi VL, Paton RD, et al. (1996) Acute-phase responses to cardiopulmonary bypass in children weighing less than 10 kilograms. *Ann Thorac Surg* 62:538–542
18. Casey WF, Hauser GJ, Hannallah RS, Midgley FM, Khan WN (1992) Circulating endotoxin and tumor necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 20:1090–1096
19. Casey LC (1993) Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 56: S92–S96

20. Daggett CW, Lodge AJ, Scarborough JE, Chai PJ, Jagers J, Ungerleider RM (1998) Modified ultrafiltration versus conventional ultrafiltration: a randomized prospective study in neonatal piglets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 115(2):336-42
21. Davies MJ, Nguyen K, Gaynor JW, Elliott MJ (1998) Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 115(2):361-70
22. Dennen P, Altmann C, Kaufman J, Klein CL, Andres-Hernando A, Ahuja NH, Edelstein CL, Cadnapaphornchai MA, Keniston A, Faubel S (2010) Urine interleukin-6 is an early biomarker of acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 14(5):R181
23. Draaisma AM, Hazekamp MG, Frank M, Anes N, Schoof PH, Huysmans HA (1997) Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 64(2):521-5
24. Elliott MJ (1993) Ultrafiltration and modified ultrafiltration in paediatric open heart operation. *Ann Thorac Surg* 56: 1518-1522
25. Feindt P, Harig F, Weyand M (2006) Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Steinkopff Verlag
26. Fitzgerald DJ, Cecere G (2002) Hemofiltration and inflammatory mediators. *Perfusion.* 17 Suppl:23-8
27. Freedom RM, Lock J, Bicker JT (2000) Pediatric cardiology and cardiovascular surgery: 1950-2000. *Circulation.* Nov 14; 102 (20 Suppl4):IV58-68
28. Gibbon JH Jr (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171-185.
29. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA, McClean E, MacGowan SW, Campalani G, McMurray TJ (2002) Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal function during cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. *Cytokine.* 17(2):61-5
30. Graves K (2001) Anwendung der modifizierten Ultrafiltration (MUF) und anderer Ultrafiltrationsverfahren in der Kinderherzchirurgie. *Kardiotechnik* 10(3):82-91

31. Haase M, Haase-Fielitz (2011) Akute Nierenschädigung nach Herzchirurgie. Frühdiagnose mit Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertem Lipocalin. *Intensivmed* 48:474-479
32. Hall RI, Smith MS, Ricker G (1997) The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg.* 85(4):766-82.
33. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM (1998) Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med.* 24(5):481-6
34. Hirai S (2003) Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 9:365–370
35. Homeister JW, Satoh P, Lucchesi BR (1992) Effects of complement activation in the isolated heart. Role of the terminal complement components. *Circ Res.* 71(2):303-19
36. Hövels-Gürich HH, Schumacher K, Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Hüffmeier U, Buding B, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC (2002) Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 73(2):601-9
37. Hövels-Gürich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, Schumacher K, Minkenberg R, Duchateau J, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC (2002) Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124(4):811-20
38. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T (2010) Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2(3):161-75
39. Jensen E, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth R, Andréasson S (2001) Clinical variables and pro-inflammatory activation in paediatric heart surgery. *Scand Cardiovasc J.* 35(3):201-6
40. Jonas RA, Elliott MJ (1994) *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children.* Butterworth-Heinemann

41. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhé P, Safran D (1994) Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 81:1181-1189
42. Kozik DJ, Tweddell JS (2006) Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 81(6):S2347-54
43. Kubicki R, Grohmann J, Siepe M, Benk C, Humburger F, Rensing-Ehl A, Stiller B (2013) Early prediction of capillary leak syndrome in infants after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 44(2):275-81
44. Larsen R (2011) *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Springer-Verlag.
45. Levy JH, Tanaka KA (2003) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*;75:S715–20
46. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (2010) Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: results of the first registration year of the PAN study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 222:321-330
47. Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P, Faubel S (2009) Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care*. 13(4):R104
48. Menasché P (1995) The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol*. 10(6):597-604
49. Münch F, Vestweber-Wilmes E, Bretzger J, Hakami L, Weyand M, Cesnjevar R (2003) „MUF-DeLuxe“ – Erlanger Verfahren der modifizierten Ultrafiltration. *Kardiotechnik* 4: 138-141
50. Morgan CJ, Gill PJ, Lam S, Joffe AR (2013) Peri-operative interventions, but not inflammatory mediators, increase risk of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 39(5):934-41
51. Nagashima M, Imai Y, Seo K, Terada M, Aoki M, Shinóka T, Koide M (2000) Effect of hemofiltrated whole blood pump priming on

- hemodynamics and respiratory function after the arterial switch operation in neonates. *Ann Thorac Surg.* 70(6):1901-6
52. Naik SK, Knight A, Elliot MJ (1991) A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* 84: 422-431
53. Naik SK, Elliott MJ (1993) Ultrafiltration and paediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 8(1):101-112
54. Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, Kitagawa K, Yasuda T, Toda H, Tanaka N, et al. (1992) Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 4(4):298-304
55. Paparella D, Yau TM, Young E (2002) Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*;21:232–44.
56. Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Hjortdal VE (2007) Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 51(10):1344-9.
57. Pintar T, Collard CD (2003) The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anaesthesiol Clin North America* 21(3);453-464
58. Raja SG, Dreyfus GD (2005) Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 13(4):382-95
59. Schmidt RF, Lang F, Thews T (2005) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg
60. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW (2011) Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 100(12):1111-7
61. Soares LC, Ribas D, Spring R, Silva JM, Miyague NI (2009) Clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Arq Bras Cardiol.* 94(1):127-33
62. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A (1999) Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a

- poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 27(7):1262-4
63. Thompson LD, McElhinney DB, Findlay P, Miller-Hance W, Chen MJ, Minami M, Petrossian E, Parry AJ, Reddy VM, Hanley FL (2001) A prospective randomized study comparing volume-standardized modified and conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 122(2):220-8
64. Varan B, Tokel K, Mercan S, Donmez A, Aslamaci S (2002) Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone; high dose versus low dose. *Pediatr cardiol* 23:437–441
65. Vidal Melo MF (2004) Clinical respiratory physiology of the neonate and infant with congenital heart disease. *Int Anesthesiol Clin.* 42(4):29-43
66. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL (1997) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112;676-692
67. Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, Wang CM, Lin PL, Chang CI, Huang CH, Chu SH (1996) Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* (2):651-6
68. Wang W, Zhu DM, Huang HM, Cai XM, Xu C, Jlang LM, Shen LS (2007) Effect of flow rate, negative pressure, and duration of modified ultrafiltration on hemodynamics and inflammatory mediators. *ASAIO J.* 53(1):41-5
69. Wang S, Palanzo D, Ündar A (2012) Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures. *Perfusion* 27:438-446
70. Wheeler DS, Jeffries HE, Zimmermann JJ, Wong HR, Carcillo JA (2011) Sepsis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *World J Pediatr Congenital Heart Surg.* 2(3): 393-399
71. Zheng J, Xiao Y, Chong M, Chen Y, Yao Y, Jin M, Liu Y, Han L (2013) The effect of cardiopulmonary bypass duration on renal injury after congenital heart surgery in infants and young children. *Adv Clin Exp Med.* 22(5):693-8

7. Anhang

Nummer	Geschlecht	Alter (Tage)	Indikation	Korrekturoperation
1	m	11	TGA	Arterielle Umkehroperation
2	m	97	PA, VSD	RV-PA-Conduit, VSD-Verschluss (Dacronpatch)
3	w	259	DORV	Hemifontan
4	m	5	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	
5	w	220	CAVC	Verschluss (Dacronpatch ventrikulär, Perikardpatch atrial)
6	w	202	Fallot	Korrektur (VSD- Verschluss, RV-PA- Conduit)
7	m	107	TGA	Arterielle Umkehroperation
8	w	10	ASD, VSD	ASD-Verschluss (Direktnaht), VSD- Verschluss (Dacronpatch)
9	w	166	Fallot	Korrektur (VSD- Verschluss, Patchplastik RVOT)
10	w	384	Fallot	Korrektur (VSD- Verschluss, RV-PA- Conduit)

Nummer	Geschlecht	Alter (Tage)	Indikation	Korrekturoperation
11	w	283	CAVC	Verschluss (Dacron- und Perikardpatch)
12	m	11	TGA	Arterielle Umkehroperation
13	m	177	VSD	VSD-Verschluss (Dacronpatch)
14	w	172	ASD, VSD	ASD-Verschluss (Direktnaht), VSD- Verschluss (Dacronpatch)
15	w	211	CAVC	Verschluss (Dacronpatch ventrikuläre, Perikardpatch atrial)
16	m	181	Fallot	Korrektur (VSD- Verschluss, RV-PA- Conduit)
17	w	98	CAVC	Verschluss (Dacronpatch ventrikulär, Perikardpatch atrial)
18	m	9	TGA	Arterielle Umkehroperation
19	m	61	DORV, TGA, VSD	Arterielle Umkehroperation
20	w	359	PA, VSD	RV-PA-Conduit, VSD-Verschluss (Dacronpatch)

Tabelle 1: Patientendaten mit den dazu gehörigen Indikationen und durchgeführten Operationen.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers, Direktor der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik und die Überlassung des Themas. Seine tatkräftige, unermüdliche und aufmunternde persönliche Unterstützung hat die Erstellung dieser Arbeit begleitet und maßgeblich die Fertigstellung ermöglicht.

Herrn Prof. Dr. med. Michael Bauer danke ich für seine konstruktive Hilfestellung bei der Planung der Arbeit.

Ein herzlicher Dank geht an Frau Beate Wolf für ihre exzellente Anleitung und ihre tatkräftige Unterstützung bei den laborchemischen Analysen sowie ihre grenzenlose Geduld und hilfreichen Ratschläge.

Herrn Jürgen Priebe, leitender Kardiotechniker in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, danke ich für seine geduldigen Erklärungen zur Technik der Herz-Lungen-Maschine und seine zuverlässige Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit im OP.

Bei den ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Intensivstation KK-01 der Kinderklinik bedanke ich mich für die unkomplizierte Zusammenarbeit und die Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung während der postoperativen Betreuung der Patienten.

Ein herzliches Dankeschön gilt Herrn Dr. med. Jan Erik Slotta, der mir bei dem statistischen Teil dieser Dissertation mit freundschaftlichem Rat helfend zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Monika Bobkowski für ihre tatkräftige Unterstützung und liebevolle Ermutigung nicht nur bei dieser Arbeit.

Danken möchte ich von Herzen meinen Eltern, die mich während des Studiums und darüber hinaus stets unterstützt haben und immer uneingeschränkt hinter mir stehen.