

**Pathophysiologie der durch den extrakorporalen Kreislauf
bedingten entzündlichen Reaktion im Kindesalter**

Marie-Christine Seghaye

**Pathophysiologie der durch den extrakorporalen Kreislauf
bedingten entzündlichen Reaktion im Kindesalter**

von der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen
Technischen Hochschule Aachen genehmigte Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach

Kinderkardiologie

Vorgelegt von

Dr. med. Marie-Christine Seghaye

aus

(B) Verviers

Referenten: Universitätsprofessor Dr. G. von Bernuth
 Universitätsprofessor Dr. B.J. Messmer
 Universitätsprofessor Dr. P.C. Heinrich
 Professor Dr. D. Schranz, Giessen

Tag der Habilitation: 9. Dezember 1996

Problembereich

Intrakardiale Eingriffe bei Kindern mit angeborenen oder erworbenen Herzfehlern erfordern den Einsatz des extrakorporalen Kreislaufs. Dieser stellt ein unphysiologisches Verfahren dar, das eine akute systemische entzündliche Reaktion hervorruft. Die unkontrollierte, durch den extrakorporalen Kreislauf bedingte entzündliche Reaktion manifestiert sich in den ersten postoperativen Stunden durch ein komplexes Krankheitsbild, das Fieber und Dysfunktion verschiedener Organsysteme einschließt. Trotz ständiger Verbesserung der herzchirurgischen und intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten belastet sie weiterhin den postoperativen Verlauf.

Die Kontrolle bzw. die Verhinderung der durch den extrakorporalen Kreislauf bedingten entzündlichen Reaktion mit dem Ziel der Senkung der Komplikationsrate nach Herzchirurgie beschäftigt heute mehrere Arbeitsgruppen. Derartige therapeutische bzw. prophylaktische Ansätze erfordern ein besseres Verständnis der Mechanismen, die die komplexe entzündliche Reaktion während des extrakorporalen Kreislaufs steuern.

Unsere Arbeit soll zur Klärung der Pathophysiologie der durch den extrakorporalen Kreislauf bedingten entzündlichen Reaktion bei Kindern beitragen und Ansätze zu ihrer Kontrolle überprüfen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Der extrakorporale Kreislauf	1
1.1.1	Historische Aspekte	1
1.1.2	Spezifische Aspekte des extrakorporalen Kreislaufs bei Kindern	2
1.2	Extrakorporaler Kreislauf und systemische entzündliche Reaktion	4
1.2.1	Die systemische entzündliche Reaktion	4
1.2.2	Extrakorporaler Kreislauf und Komplementsystem	6
1.2.2.1	Das Komplementsystem	6
1.2.2.2	Komplementaktivierung und extrakorporaler Kreislauf	10
1.2.3	Extrakorporaler Kreislauf und Zellaktivierung	11
1.2.3.1	Zellaktivierung und zelluläre Degranulierungsprodukte	11
1.2.3.2	Extrakorporaler Kreislauf und Leukozytenaktivierung	11
1.2.4	Extrakorporaler Kreislauf und Leukozyten-Endothelzellen-Interaktionen	12
1.2.4.1	Leukozyten-Endothelzellen-Interaktionen	12
1.2.4.2	Extrakorporaler Kreislauf und Leukozyten-Endothelzellen-Interaktionen	13
1.2.5	Extrakorporaler Kreislauf und Zytokinsynthese	13
1.2.5.1	Zytokine	13
1.2.5.2	Extrakorporaler Kreislauf und Zytokinsynthese	15
1.3	Klinische Manifestationen der durch den extrakorporalen Kreislauf bedingten systemischen entzündlichen Reaktion	15
1.3.1	Herz-Kreislauf Insuffizienz	15
1.3.1.1	Myokarddysfunktion	15
1.3.1.2	Kapillarschaden	16
1.3.1.3	Pulmonale Hypertension	17
1.3.1.4	Rhythmusstörungen	17
1.3.2	Multiorganversagen	18
1.3.3	Therapeutische Perspektiven	19

2.	Zielsetzung	22
3.	Methodik	24
3.1	Patienten und klinische Methodik	24
3.1.1	Patienten	24
3.1.2	Anästhesie und Protokoll des extrakorporalen Kreislaufs	24
3.1.3	Postoperative Überwachung und Therapie	28
3.1.4	Definition des postoperativen Multiorganversagen	29
3.1.5	Definition transitorischer postoperativer Rhythmusstörungen	29
3.1.6	Definition des postoperativen « capillary leak » Syndroms	29
3.2	Laboruntersuchungen	30
3.2.1	Probenentnahme und Bearbeitung	30
3.2.2	Komplementfaktoren	30
3.2.3	Leukozytendegranulierungsprodukte	31
3.2.4	Zytokine	31
3.2.5	Übrige Laborparameter	32
3.3	In vitro Untersuchungen	33
3.3.1	Anti-komplementäre Wirkung des Natriumnitroprussids	33
3.3.2	Effekt der Temperatur auf die in vitro Produktion von Tumor Nekrose Faktor- α , Interleukin-6, Interleukin-8 und Interleukin-10 im durch Endotoxin stimulierten Vollblut	34
3.4	Statistik	35
4.	Ergebnisse	36
4.1	Entzündungsparameter vor, während und nach extrakorporalem Kreislauf	36
4.1.1	Komplementaktivierung	36
4.1.2	Leukozytenmobilisation	41
4.1.3	Leukozyten- und Mastzellendegranulierung	43
4.1.4	Zytokinsynthese	48

4.2	Beziehung zwischen Entzündungsreaktion und postoperativen Komplikationen	55
4.2.1	Komplement- und Leukozytenaktivierung und Multiorganversagen	55
4.2.1.1	Klinische Ergebnisse	55
4.2.1.2	Komplement- und Leukozytenaktivierung	57
4.2.2	Histaminfreisetzung und vorübergehende postoperative Rhythmusstörungen	59
4.2.2.1	Klinische Ergebnisse	59
4.2.2.2	Laboruntersuchungen	61
4.2.3	Entzündliche Reaktion und Kapillarschaden im Neugeborenenalter	64
4.2.3.1	Klinische Ergebnisse	64
4.2.3.2	Laboruntersuchungen	67
4.3	Einfluß von Pharmaka auf die durch den extrakorporalen Kreislauf bedingte entzündliche Reaktion	72
4.3.1	Natriumnitroprussid	72
4.3.1.1	Klinische Ergebnisse	72
4.3.1.2	Laboruntersuchungen	73
4.3.2	Aprotinin	80
4.3.2.1	Klinische Ergebnisse	80
4.3.2.2	Laboruntersuchungen	81
4.4	Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die in vitro Synthese von Tumor Nekrose Faktor α , Interleukin-6, Interleukin-8 und Interleukin-10	86
5.	Diskussion	92
5.1	Die durch den extrakorporalen Kreislauf bedingte systemische entzündliche Reaktion	92
5.1.1	Komplementaktivierung	92
5.1.2	Leukozytenmobilisation	93
5.1.3	Leukozyten- und Mastzellendegranulierung	95
5.1.4	Zytokinsynthese	96
5.2	Beziehung zwischen systemischer entzündlicher Reaktion und postoperativen Komplikationen	99
5.2.1	Komplementaktivierung und postoperatives Multiorganversagen	99
5.2.2	Histaminfreisetzung während des extrakorporalen Kreislaufs und postoperative Rhythmusstörungen	102

5.3.2	Beziehung zwischen der systemischen entzündlichen Reaktion und dem Kapillarschaden bei Neugeborenen	105
5.3	Einfluß von Pharmaka auf die durch den extrakorporalen Kreislauf bedingte entzündliche Reaktion	109
5.3.1	Natriumnitroprussid	109
5.3.2	Aprotinin	113
5.4	Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die in vitro Synthese von Tumor Nekrose Faktor α , Interleukin-6, Interleukin-8 und Interleukin-10	116
6.	Zusammenfassung	120
7.	Literaturverzeichnis	123
8.	Anhang	140

Verwendete Abkürzungen

APR	Akut-Phase-Reaktion
AKR	Akzelerierter Knotenrhythmus
AVB	Atrioventrikulärer Block
C3	Komplementprotein C3
C3d	Komplementfragment C3d
C4	Komplementprotein C4
C5a	Komplementanaphylatoxin C5a
CH50	Komplement-hämolytische Aktivität
CR3 (CD11/CD18)	Komplementrezeptor 3
CLS	« capillary leak » Syndrom
DAF	« decay accelerating factor »
ECP	Eosinophil Cationisches Protein
EKG	Elektrokardiogramm
EKK	Extrakorporaler Kreislauf
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
GOT	Glutamat-Oxaloazetat-Transaminase
HSP	Hitze-Schock Protein
IL1	Interleukin-1
IL6	Interleukin-6
IL8	Interleukin-8
IL10	Interleukin-10
ISDN	Isosorbid Dinitrat
JET	Junktionale ektopische Tachykardie
KSS	Kreislaufstillstand
LPS	Lipopolysaccharid
MPO	Myeloperoxidase
NNP	Natriumnitroprussid
NO	Stickstoffmonoxid
NTG	Nitroglyzerin
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PO	Postoperativ
RAST	Polyspezifischer Radioallergosorbent Test
TNF α	Tumor Nekrose Faktor α

1. Einleitung

1.1 Der extrakorporale Kreislauf

Der extrakorporale Kreislauf (EKK) ermöglicht die Aufrechterhaltung der Körperperfusion und der Körperoxygenierung während herzchirurgischer Operationen, die mit einem intrakardialen Eingriff verbunden sind. Sein Einsatz ist daher in der Kinderherzchirurgie unvermeidbar.

Außer der systemischen entzündlichen Reaktion, mit welcher unsere Arbeit sich beschäftigt hat, induziert der EKK eine ausgeprägte und komplexe Reaktion des Organismus, an der alle Organsysteme beteiligt sind. Diese Reaktion entsteht durch die unphysiologischen Extrembedingungen, die den EKK charakterisieren, zu denen Ausschluß der Lungenperfusion, abnorme Fluß- und Temperaturverhältnisse, Ischämie, Reperfusion, Kontakt zwischen Blut und Fremdkörperoberflächen, mechanische Verletzung der Blutelemente und pharmakologische Interventionen gehören.

1.1.1 Historische Aspekte

Die erste Herzoperation mit erfolgreicher Applikation des EKK unter Anwendung eines Pumpenoxygenators wurde 1953 bei einer erwachsenen Patientin mit Vorhofseptumdefekt durchgeführt (77). Im selben Jahre operierte Lillehei mit Erfolg das erste Kind unter Einsatz einer Kreuz-Zirkulation zwischen dem Patienten und einem seiner Eltern zur Kreislaufunterstützung und -oxygenierung während der Herzoperation (117). Ab 1955 wurde auf die Kreuz-Zirkulation zugunsten des EKK mit Einsatz von Oxygenatoren neuerer Generation ("bubble"-Oxygenatoren) grundsätzlich verzichtet (104).

Einen wesentlichen Schritt in der Entwicklung der Chirurgie kongenitaler Herzfehler bedeutete die Einführung der Körperhypothermie durch Oberflächenabkühlung, die 1950 erstmalig in Tierexperimenten beschrieben wurde (18) und 1953 beim Verschuß eines Vorhofseptumdefektes ihre erste klinische Anwendung fand (114), oder durch Abkühlung des zirkulierenden Blutes mittels Wärmeaustauschers (154). Indem die Hypothermie eine Flußreduktion während des EKK bzw. einen totalen Kreislaufstillstand (192) mit einem blutfreien Zugang zu den intrakardialen Strukturen ermöglichte, konnten nunmehr bei Kleinkindern und Säuglingen und schließlich auch bei Neugeborenen korrigierende Herzoperationen durchgeführt werden.

Das Prinzip des EKK hat sich in den letzten 20 Jahren nicht wesentlich geändert. Die

Biokompatibilität der Oberflächen ist verbessert worden, Oxygenatoren sind für Kinder, Säuglinge und Neugeborene verkleinert worden, und Verfahren wie die Ultrafiltration werden ergänzend durchgeführt (57). Dagegen sind im selben Zeitraum erhebliche Fortschritte im Verständnis der in seiner Pionierzeit noch unbekanntem Pathophysiologie des EKK gemacht worden, die zu einer wesentlichen Verbesserung der perioperativen Behandlung von am Herzen operierten Kindern geführt haben.

1.1.2 Spezifische Aspekte des EKK bei Kindern

Beim Erwachsenen können die meisten herzchirurgischen Eingriffe unter normalen Flußbedingungen (2,2 bis 2,7 l/min. m²) durchgeführt werden. Beim Kind hingegen ist es häufig notwendig, den Flußindex und daher die Körpertemperatur während des EKK für eine kürzere oder längere Zeit zu senken, um das Operationsfeld möglichst blutfrei zu stellen. Die Korrektur mancher intrakardialer Mißbildungen wie komplexe Anomalien der Aorta oder totale Lungenvenenfehleitmündungen benötigt einen totalen Kreislaufstillstand.

Flußindex, Flußprofil und Temperatur des Perfusats

Aus den oben erwähnten technischen Gründen neigen die meisten Institutionen dazu, den chirurgischen Eingriff bei Kindern unter reduzierten Flußbedingungen und unter Hypothermie vorzunehmen. Unter Temperaturen von 22 bis 25°C kann der Fluß, einer "low-flow" Perfusion entsprechend, auf 25% des errechneten vollen Flusses reduziert werden. Das Perfusat und schließlich der Patient selbst werden mit Hilfe eines Wärmeaustauschers abgekühlt und wiedererwärmt. Dabei entsteht obligatorisch zwischen dem Perfusat und den Geweben ein Temperaturgradient, der besonders beim Abkühlen wegen der Gasemboliegefahr möglichst gering gehalten werden sollte. Die Gehirn- und Kerntemperatur werden durch die nasopharyngeale bzw. die rektale Temperatur geschätzt. Die zur Beförderung des Perfusats in das Herzlungenmaschinensystem am häufigsten angewandten Pumpen induzieren einen nicht-pulsatilen Fluß. Theoretisch betrachtet sollte der pulsatile Fluß dem nicht-pulsatilen Fluß überlegen sein, zumal er im Tierexperiment mit einer besseren Organperfusion assoziiert ist (74). Die klinische Relevanz der theoretischen Vorteile des pulsatilen Flusses ist jedoch nicht geklärt (90).

Tiefe Hypothermie und totaler Kreislaufstillstand

Das Konzept des kontrollierten Kreislaufstillstandes (KSS) in der Herzchirurgie basiert auf experimentellen Daten, die besagen, daß ein KSS während einer bestimmten Dauer, die mit der Körpertemperatur umgekehrt korreliert, für den Organismus gefahrlos durchgeführt werden kann. Dies setzt voraus, daß die Hypothermie selbst unschädlich ist, und daß die metabolische Aktivität der verschiedenen Organe in einem derartigen Maße reduziert wird, daß die zur Verfügung stehenden Energiereserven das Überleben der Zellen für die Dauer des KSS garantieren. Eine normale Zellstruktur und -funktion nach Beendigung des KSS sollte also gegeben sein (103).

Neben der Herabsetzung des Metabolismus verursacht die Hypothermie eine Verminderung der Zellmembranfluidität (111), die die Zellmotilität und -adhärenz beeinträchtigt.

Die genaue, für Gehirn, Niere und Leber des Kindes mit Sicherheit unschädliche Dauer des KSS während Herzoperationen ist nicht bekannt. Jedoch wird aufgrund von experimentellen Daten angenommen, daß eine KSS-Zeit von 45 Minuten unter tiefer Hypothermie keine wesentlichen Schäden verursacht (103).

Myokardprotektion

Eingriffe, die zur Beseitigung von intrakardialen Mißbildungen notwendig sind, gehen mit einer zeitlich begrenzten Myokardischämie einher. Die Reduktion des energetischen Bedarfs der Myokardzellen während der Aufhebung der Koronarperfusion wird durch die Kühlung des Myokards und die intrakoronare Perfusion einer sogenannten Kardioplegielösung, die die elektrische Aktivität der Myozyten vollständig unterdrückt, erreicht. Die Problematik der Myokardprotektion bei Kindern wird an anderer Stelle ausführlich diskutiert (38).

Füllvolumen der Herzlungenmaschine

Das Füllvolumen des Herzlungenmaschinensystems ist vom Patientengewicht und vom benutzten Oxygenator abhängig. Es besteht aus einer Kristalloidlösung oder einem Plasmaexpander und, wenn nötig, aus Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat, um während des EKK den angestrebten Hämatokritwert zu erreichen. Dieser Wert hängt wiederum vom Fluß- und Temperaturregime während des EKK ab. Die optimale Zusammensetzung des Füllvolumens bei Kindern und Neugeborenen bleibt umstritten (56).

Oxygenatoren

Die zur Zeit bei Kindern am häufigsten verwandten Oxygenatoren sind mikroporöse Membranoxygenatoren, deren variable Austauschoberfläche (0,34 bis 0,65 m²) aus Polypropylen besteht. Membranoxygenatoren, die für Kinder konzipiert werden, bieten im Vergleich zu den für Erwachsene hergestellten Systemen reduzierte Füllvolumina an. Jedoch bleibt das Füllvolumen des gesamten Systems einschließlich des langen Schlauchsystems im Verhältnis zum Blutvolumen eines Säuglings bzw. eines Neugeborenen ausgesprochen groß, sodaß eine Verdünnung des Patientenblutes in jedem Fall unvermeidbar ist.

1.2 EKK und systemische entzündliche Reaktion

1.2.1 Die systemische entzündliche Reaktion

Die systemische entzündliche Reaktion ist ein homöostatischer Prozeß, der aus spezifischen physiologischen Reaktionen besteht, die bei immunologischen oder neoplastischen Erkrankungen, Trauma, Verbrennungen oder Infektionen die Integrität des Organismus sichern sollen. Die Frühphase dieser entzündlichen Reaktion wird als Akut-Phase-Reaktion (APR) bezeichnet. Sie ist selbstlimitierend und dauert in der Regel 24 bis 48 Stunden (13). Sollte der Stimulus persistieren oder sollten die Kontrollmechanismen der APR überfordert werden, beginnt die chronische Phase der systemischen Entzündung. Wenn die Entzündungsreaktion primär unkontrolliert verläuft, so kann es zum Verlust der Homöostase des Organismus mit einer Beeinträchtigung sämtlicher Organsysteme kommen.

Die initiale Phase der APR ist durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren charakterisiert, die durch ihre chemotaktischen Eigenschaften Monozyten und Makrophagen aktivieren und die APR-Kaskade in Gang setzen. Aktivierte Monozyten und Makrophagen synthetisieren u.a. Zytokine (Tumor Nekrose Faktor- α , Interleukin-1), die wiederum eine Leukozytenaktivierung mit sekundärer Freisetzung von chemotaktischen Faktoren (z.B. Interleukin-8) induzieren. Letzere sind für die Rekrutierung von Leukozyten verantwortlich. Das Endothel ist von diesem Entzündungsprozeß mitbetroffen: Endothelzellen werden von Entzündungsmediatoren dazu veranlaßt, Adhäsionsmoleküle an ihrer Oberfläche zu exprimieren, welche wiederum Interaktionen zwischen Endothelzellen und zirkulierenden Leukozyten und Thrombozyten ermöglichen. Die durch Entzündungsmediatoren vermittelte Vasodilatation und Endothelzellkontraktion

mit “ Gap ”-Bildung und Kapillarleck, die zum interstitiellen Ödem führen, sind konstante Befunde der APR. Fieber und Synthese von Akut-Phase-Proteinen sind weitere APR-Merkmale.

Das Fieber entsteht durch die Erhöhung des thermostatischen “ Sollwertes ” der Körpertemperatur im Hypothalamus, die durch die Zytokin- (Tumor Nekrose Faktor- α , Interleukin-1 und Interleukin-6)-vermittelte Prostaglandin- E_2 Synthese bedingt ist (150). Interleukin-1 und Interleukin-6 stimulieren ebenfalls die adrenohypophysäre Achse und schließlich die Synthese des adrenocorticotropen Hormons und des Cortisols. Da Glucokortikoide die Synthese von Tumor Nekrose Faktor- α , Interleukin-1 und Interleukin-6 hemmen, entsteht hier eine negative Rückkopplung.

Die Synthese von Akut-Phase-Proteinen kennzeichnet die hepatische Phase der APR. Interleukin-6 ist der Hauptregulator der meisten Akut-Phase-Protein-Gene und induziert die hepatische Synthese des gesamten Spektrums an Akut-Phase-Proteinen (z.B. C-reaktives Protein, Fibrinogen, Haptoglobin, Komplementproteine). Es inhibiert dagegen die Synthese von Präalbumin, Albumin und Transferrin. Glucokortikoide potenzieren die Interleukin-1 und Interleukin-6 vermittelte Akut-Phase-Protein-Synthese (87).

Die Mechanismen, die die APR beenden, sind nicht vollständig geklärt. Die negative Rückkopplung, die während der APR durch die Glucokortikoidproduktion entsteht, stellt, indem sie die Synthese der meisten pro-inflammatorischen Zytokinen inhibiert, einen wesentlichen Kontrollmechanismus der APR dar. Natürliche Zytokinantagonisten, wie der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist oder der lösliche Tumor Nekrose Faktor-Rezeptor, sind potentielle Regulatoren der APR. Anti-inflammatorische Zytokine wie Interleukin-4 und Interleukin-10 sind möglicherweise ebenfalls an der Beendigung der APR beteiligt (13).
Abbildung 1.1 zeigt eine schematische Zusammenfassung der APR-Mechanismen.

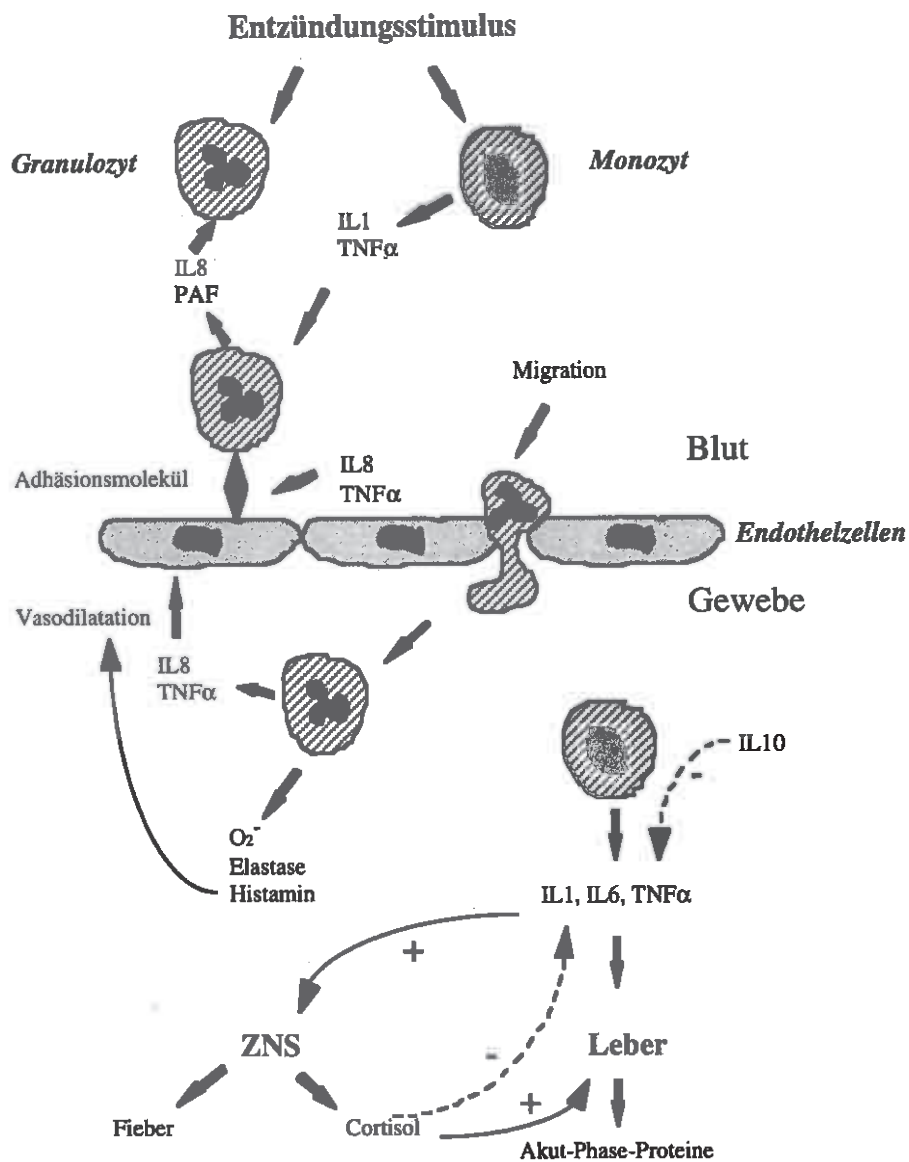


Abbildung 1.1. Schematische Darstellung des Ablaufs der Akut-Phase-Reaktion (13,87). IL: Interleukin; O₂⁻: freie Sauerstoffradikale; PAF: "platelet activating factor"; TNFα: Tumor Nekrose Faktor-α; ZNS: zentrales Nervensystem. Die durchgezogenen Linien stellen einen positiven Effekt und die unterbrochenen Linien einen negativen Effekt dar.

1.2.2 EKK und Komplementsystem

1.2.2.1 Das Komplementsystem

Das Komplementsystem besteht aus mindestens 20 plasmatischen Proteinen und 10 Membranproteinen. Letztere, die sich an der Oberfläche von inflammatorischen und immunkompetenten Zellen befinden, besitzen den aktivierten Komplementproteinen gegenüber eine Ligandenspezifität. Regulatorische Membranproteine schützen

inflammatorische und immunkompetente Zellen vor unkontrollierten Komplementreaktionen.

Das Komplementsystem ist in zwei Aktivierungswegen (klassischer und alternativer Aktivierungsweg) und in einem gemeinsamen Weg, der zur Bildung des Membran Attack-Komplexes führt, organisiert (Abbildung 1.2).

Nomenklatur

Die Komponenten des klassischen Aktivierungsweges werden mit einem C und einer Zahl bezeichnet (die vier ersten Komponenten sind C1, C4, C2 und C3). Die Komponenten des alternativen Aktivierungsweges werden mit Buchstaben beschrieben (Faktoren B, P und D). Spaltprodukte der Komplementproteine werden mit einem kleinen Buchstaben (z.B. C3a, C3b und C3d) und aktivierte Komponenten mit einem waagerechten Strich gekennzeichnet. Inaktivierte Komponenten folgen einem i (z.B. iC3b). Die C3-Rezeptoren sind CR1, CR2, CR3 und CR4. Sie werden wie andere Membranproteine mit regulatorischen Eigenschaften bezüglich der Komplementaktivität auch nach der CD-Nomenklatur eingeteilt (z.B. CR3 wird als CD11/CD18 bezeichnet).

Der alternative Aktivierungsweg

Der alternative Aktivierungsweg wird u.a. durch Polysaccharide, Pilze, Hefefragmente (Zymosan), Zellaggregate und Immunglobuline in Gang gesetzt. Die Initiation der Aktivierung hängt von der Hydrolyse eines C3-Proteins ab, die zur Bildung eines C3b-ähnlichen Moleküls (C3-H₂O) oder zur Spaltung von kleinen Mengen des C3 in C3a und C3b führt. C3b bindet den Faktor B und wandelt sich in die C3-Konvertase (C3b-Bb) um. Faktor D spaltet den fixierten Faktor B in Ba und Bb. Faktor P stabilisiert die C3-Konvertase und verzögert ihren Abbau. Dagegen inaktivieren Faktor H, Faktor I, CR1 und der "decay accelerating factor" (DAF) das Enzym.

Die C3-Konvertase des alternativen Aktivierungsweges spaltet C3, das Schlüsselement des Komplementsystems, in C3a und C3b. C3b bindet die C3-Konvertase und wird in die C5-Konvertase des alternativen Aktivierungsweges umgewandelt. Die C3b-abhängige positive Rückkopplung führt zu einer Verstärkung des alternativen Aktivierungsweges.

Der klassische Aktivierungsweg

Der klassische Aktivierungsweg ruft eine spezifische immunologische Reaktion hervor und wird bis auf einige Ausnahmen durch Antigen-Antikörper-Komplexe in Gang gesetzt.

Im Gegensatz zum alternativen Aktivierungsweg wird der klassische Aktivierungsweg nicht spontan initiiert. Seine Aktivierung führt zur Bindung von Immunglobulinen an die C1-Subkomponente C1q und zur Aktivierung von C1r und C1s. C1s, auch als C1-Esterase bekannt, spaltet C4 in C4a und C4b. C1-Esterase spaltet ebenfalls C2 in C2a und C2b. C4b und C2a bilden zusammen C4b2a, die C3-Konvertase des klassischen Aktivierungsweges. Letztere zeigt die gleichen Eigenschaften wie die C3-Konvertase des alternativen Aktivierungsweges. Die Frühphase der Aktivierung des klassischen Aktivierungsweges wird durch den C1-Esterase-Inhibitor kontrolliert.

Der klassische Aktivierungsweg kann unabhängig von Antikörpern aktiviert werden. Heparin und Protamin bilden Komplexe, die den klassischen Aktivierungsweg in Gang setzen. Das C-reaktive Protein hat in dieser Beziehung ähnliche Eigenschaften.

Der gemeinsame Aktivierungsweg des Membran-Attack-Komplexes

Die C3-Konvertasen des alternativen und klassischen Aktivierungsweges (C3bBb bzw. C4b2a) wandeln sich nach der Aufnahme eines C3b in C5-Konvertasen um. C5 wird in C5a und C5b gespalten. C5b bindet C6 und bildet C5b6. In diesen Komplex können C7, C8 und C9 aufgenommen werden. Damit ist der Membran-Attack-Komplex (Synonym: lytischer Komplex, terminaler Komplex) C5b6,7,8,9 (C5b-9) gebildet.

Der Membran-Attack-Komplex ist ein stabiles Makromolekül, das sich an der Lipidschicht der Zellmembran fixiert und transmembranäre Kanäle bildet, die einen bidirektionalen Fluß von Elektrolyten und Makromolekülen und schließlich die Zytolyse ermöglichen.

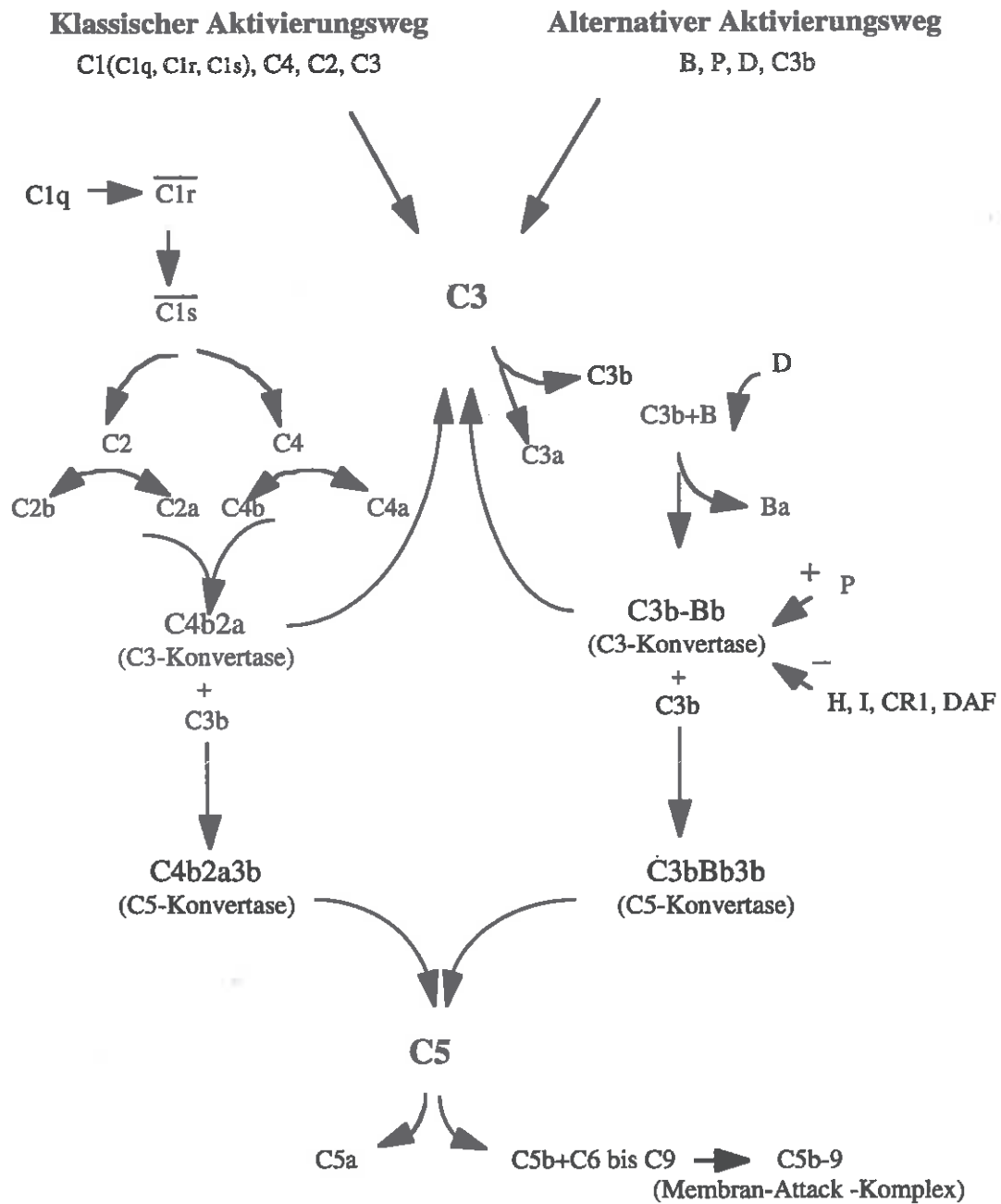


Abbildung 1.2. Schematische Darstellung der Aktivierung des Komplementsystems über beide Aktivierungswege (191). Die Komplementproteine sind im Text erläutert.

Einfluß von Medikamenten auf das Komplementsystem

Die Aktivierung des Komplementsystems wird außer von Heparin-Protamin-Komplexen auch durch weitere Pharmaka beeinflusst. Der Serinprotease-Inhibitor Aprotinin erhöht die hämolytische Aktivität des Komplementsystems und inhibiert den C1-Esterase-Inhibitor. Heparin und Glucokortikoide inhibieren dagegen die Bildung der C3-Konvertase (187).

Biologische Aktivität der Komplementproteine

Die Komplementfragmente C3a, C4a und C5a haben eine anaphylatoxische Aktivität, die durch Basophilen- und Mastzellendegranulierung charakterisiert ist. C5a ist ein sehr potenter chemotaktischer Faktor. C5a bindet spezifische Leukozytenrezeptoren, verändert die Neutrophilen- und Monozytenaktivität und induziert eine Zunahme der Zelladhärenz. Er induziert die Leukozytendegranulierung und die Freisetzung von proteolytischen Enzymen.

Einfluß des Alters auf die Aktivität des Komplementsystems

Neugeborene haben eine subnormale Aktivität des Komplementsystems mit einem strukturell abnormen C3 (202). Ihre Leukozyten zeigen nach Stimulation eine relative Defizienz in der Membranexpression von CR3 (CD11/CD18), dem Hauptadhäsionsprotein (15, 27).

1.2.2.2 Komplementaktivierung und EKK

Durch den Kontakt zwischen Blut und künstlichen Oberflächen während des EKK wird der alternative Aktivierungsweg in Gang gesetzt. Zahlreiche Arbeiten haben bewiesen, daß während des EKK eine signifikante Komplementaktivierung mit C3-Konversion, C5a-Freisetzung und Bildung des Membran-Attack-Komplexes stattfindet (40, 85, 102). Eine Aktivierung des klassischen Aktivierungsweges mit C4a-Freisetzung wird in der Regel am Ende des EKK nach Protamingabe beobachtet (101). Interventionen wie das Abkühlen (130) und das Beschichten des Herzlungenmaschinen-Systems mit Heparin (136) reduzieren möglicherweise das Ausmaß der Komplementaktivierung, während die Gabe von Glucokortikoiden keinen signifikanten Einfluß hat (68, 93, 177). Dagegen induziert der aspezifische Protease-Inhibitor Aprotinin eine signifikante Komplementaktivierung, wenn er bei Erwachsenen während des EKK zur Blutungsreduktion verabreicht wird (19).

1.2.3 EKK und Zellaktivierung

1.2.3.1 Zellaktivierung und zelluläre Degranulierungsprodukte

Wesentlich für die Propagationsphase der systemischen Entzündungsreaktion ist die Leukozytenaktivierung, die unter komplexen Kontrollmechanismen steht.

Leukozyten werden von einem Entzündungsstimulus dazu angeregt, intrazelluläre Mediatoren zu bilden und freizusetzen (144).

Neutrophile, Monozyten und Basophile haben an ihrer Oberfläche spezifische Rezeptoren für Komplementproteine (z.B. CR3 bzw. CD11/CD18, C5a-Rezeptor) (96,115) und für Zytokine (Tumor Nekrose Faktor- α , Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8) (118), die ihnen ein Aktivierungssignal vermitteln.

Aktivierte Leukozyten setzen entweder präformierte Produkte frei oder Substanzen, die akut bei der Zellaktivierung gebildet werden. Neutrophile enthalten zwei unterschiedliche Typen von sekretorischen Granula: primäre (azurophile) und sekundäre (spezifische) (155,193), wobei tertiäre und quaternäre Granula ebenfalls beschrieben worden sind (155).

Die Proteine, die sich in den primären Granula befinden, sind zum großen Teil Myeloperoxidase, Elastase, Kathepsin-G, Lysozym und unspezifische Kollagenase.

Sekundäre Granula enthalten Laktoferrin, spezifische Kollagenase und Lysozym.

Freie O₂-Radikale sind Beispiele für akut gebildete Neutrophilen-Sekretionsprodukte.

Eosinophile mit Freisetzung u.a. des eosinophil-cationischen Proteins (184), Basophile und Mastzellen mit Freisetzung von Histamin und Prostaglandin-D₂ (153) sind ebenfalls an der systemischen Entzündungsreaktion beteiligt. Histamin weist einen wichtigen immunmodulatorischen Effekt mit Kontrolle der Zytokinsynthese auf (62, 97).

Glucokortikoide inhibieren die Synthese von Entzündungsmediatoren wie z.B. Elastase, Histamin, eosinophil-cationisches Protein und Eicosanoide (138,151).

1.2.3.2 EKK und Leukozytenaktivierung

Patienten, die mit Hilfe des EKK operiert werden, zeigen eine Leukopenie, die auf eine intrapulmonale Leukozytensequestrierung zurückgeführt wird (40, 85). Letztere ist sowohl durch die Komplementaktivierung bedingt als auch von den reduzierten Flußbedingungen während des EKK abhängig (143). Die sekundäre Leukozytose mit Neutrophilie am Ende der Operation tritt erst nach Anstieg der Patiententemperatur auf über 36°C auf (143).

Im Zusammenhang mit dem EKK wurde eine signifikante Freisetzung von Laktoferrin

(188), Leukozytenelastase (7, 198), Myeloperoxidase (64), eosinophil-cationischem Protein (134) Histamin (122) und freien O₂-Radikalen (39,139,148) beschrieben. Die Produktion von freien O₂-Radikalen scheint mit dem Ausmaß der Komplementaktivierung zu korrelieren (39).

1.2.4 EKK und Leukozyten-Endothelzellen-Interaktionen

1.2.4.1 Leukozyten-Endothelzellen-Interaktionen

Die Interaktionen zwischen Leukozyten und Endothelzellen spielen bei der akuten Entzündung eine wesentliche Rolle. Nach der Attraktion am Ort der Entzündung durch chemotaktische Substanzen treten Leukozyten aus dem intravaskulären in den extravaskulären Raum ein. Adhäsionsmoleküle sind Strukturen, die an der Zellmembranoberfläche exprimiert sind (144). Sie sind für die Erkennung von Zellen und deren Befestigung an anderen Zellen, Membranen oder sogar synthetischen Oberflächen verantwortlich. Die Befestigung an Oberflächenrezeptoren ist ein Geschehen, das ein Signal zum Zellkern weiterleitet und den Zellphänotyp, die Zellmotilität, die Genexpression oder den Entzündungsstatus einer Zelle verändern wird.

Die Adhäsionsmoleküle

Adhäsionsmoleküle gehören zu den Familien der Integrine, Immunglobuline, Selektine, Carbohydrate und Phospholipide. Ihre Expression wird von chemotaktischen Substanzen bzw. Zytokinen erhöht (3,4). Der Komplementrezeptor 3 (CR3 oder CD11b/CD18), ein Integrin, das während der systemischen entzündlichen Reaktion exprimiert wird, spielt möglicherweise im Ischämie-Reperfusionsschaden eine relevante Rolle (105).

Funktionelle Aspekte der Leukozyten-Endothelzellen-Interaktionen

Die transendotheliale Migration der Leukozyten findet hauptsächlich in den postkapillären Venolen statt. Der Prozeß der Leukozytenemigration beginnt mit der Verlangsamung der Zellgeschwindigkeit und dem Rollen der Zellen an der Endotheloberfläche. Aktivierende Faktoren wie Interleukin-8, die sich an der Gefäßwand befinden (3,169), stimulieren Adhäsionsmoleküle, die nur dann effektiv werden. Nach fester Adhäsion, die von Leukozyten-Integrinen abhängt, die den Gegenrezeptor der Endothelzellen fixieren (z.B. CD11b/CD18), migrieren die Leukozyten unter dem Einfluß von promigratorischen Faktoren in das Gewebe.

1.2.4.2 EKK und Leukozyten-Endothelzellen-Interaktionen

Eine signifikante CD11/CD18-Expression findet sowohl in einem Modell des simulierten EKK (127) als auch bei operierten Patienten statt (65,146). Die Expression von CD11b, die während des EKK stattfindet, wird von Glucokortikoiden inhibiert (91).

1.2.5 EKK und Zytokinsynthese

1.2.5.1 Zytokine

Zytokine sind regulatorische Peptide, die praktisch von allen Kernzellen synthetisiert werden können. Sie haben eine pleiotropische regulatorische Wirkung, hauptsächlich auf hämatopoetische Zellen, aber auch auf viele andere Zelltypen. In der Regel sind sie in den Zellen nicht konstitutiv enthalten, sondern benötigen für ihre Synthese einen Stimulus, der sie reguliert. Ihr Wirkungsmodus ist mannigfaltig, sodaß sie autokrine, parakrine oder endokrine Eigenschaften besitzen. Sie binden hochspezifische Rezeptoren und ihr Effekt besteht in der Regel aus einer Genexpressionsveränderung in der Zielzelle. Zytokine interagieren in vivo in einem komplexen Netzwerk, das durch synergistische und antagonistische Wirkungen kontrolliert wird (186).

-Tumor Nekrose Faktor- α (TNF α)

TNF α ist ein Zytokin, das hauptsächlich von Monozyten, Makrophagen und Neutrophilen als Reaktion auf infektiöse oder immunologische Stimuli gebildet wird (35,121). Gram-negative bakterielle Lipopolysaccharide sind potente Stimuli für die TNF α -Synthese (121). In vitro wird die TNF α -Synthese nach Wärmestress (40°C) inhibiert (60). TNF α -Rezeptoren befinden sich an der Oberfläche fast aller Zelltypen des Organismus, was seine ubiquitäre Wirkung erklärt. TNF α hat chemotaktische Eigenschaften für Neutrophile (118), induziert die Synthese von Adhäsionsmolekülen (121) und trägt zur Zellrekrutierung während der systemischen entzündlichen Reaktion bei. In Anwesenheit von TNF α setzen Neutrophile freie O₂-Radikale frei und degranulieren (121). TNF α verändert die mikrovaskuläre Permeabilität durch seinen Neutrophilen-aktivierenden Effekt (23). Es hat ebenfalls eine direkte Wirkung auf die Endothelzellenkontraktion durch Depolymerisation der Aktinfasern (23,33). Der TNF α -Effekt auf die Gefäßpermeabilität wird durch synergistische Wirkungen mit anderen Zytokinen verstärkt (147).

TNF α ist ein Induktor der intrahepatischen Synthese des Komplementproteins C3 und von Faktor B (42).

- Interleukin-1 (IL1)

IL1 ist ebenfalls ein Zytokin, das von einer Großzahl von Zellen, hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen synthetisiert wird. Stimuli für die IL1-Synthese sind u.a. Endotoxin, Staphylokokken- und Streptokokkenexotoxine, Komplementproteine, Thrombin und andere Zytokine (51). IL1 ist ein Mediator der APR und induziert die Synthese von Adhäsionsmolekülen und von in Neutrophilen-Granula gespeicherten Mediatoren (52). Es hat eine prokoagulative Wirkung auf das Endothel und erhöht die Gefäßpermeabilität, wobei letzteres durch TNF α potenziert wird. IL1 ist ein Induktor der intrahepatischen Synthese der Komplementproteine C3 und Faktor B (42).

- Interleukin-6 (IL6)

IL6 wird von einer Großzahl von Zelltypen synthetisiert, hauptsächlich jedoch von Monozyten und Makrophagen. Stimuli für seine Synthese sind u.a. Endotoxin, T-Zellen-Mitogene und Zytokine wie TNF α und IL1 (92). IL6 weist anti-inflammatorische Eigenschaften auf, indem es die Synthese des IL1-Rezeptor-Antagonisten und des löslichen TNF-Rezeptors induziert (178). IL6 ist der Hauptregulator der APR (87).

- Interleukin-8 (IL8)

IL8 wurde als neutrophilenaktivierendes Protein bezeichnet. Es wird u.a. von Monozyten, Neutrophilen, Fibroblasten und Endothelzellen synthetisiert. Stimuli für seine Synthese sind Endotoxin, Staphylokokken-Enterotoxin, Komplementanaphylatoxin C5a, IL1 und TNF α (181). In einem Modell der Ischämie-Reperfusion wurde gezeigt, daß die IL8-Synthese durch die Kombination von Anoxie-Hyperoxie stimuliert wird (126).

IL8 bindet spezifische Rezeptoren und induziert die Migration von Neutrophilen durch Chemotaxis. Es stimuliert die Synthese und Freisetzung von Neutrophilendegranulierungsprodukten (u.a. Elastase, Myeloperoxidase) sowie von freien O₂-Radikalen. IL8 scheint Eosinophile und Monozyten nicht zu aktivieren (181). Es induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen (CR1, CD11/CD18) (118) und trägt damit zur Entstehung der erhöhten mikrovaskulären Permeabilität und von Neutrophileninfiltrationen im entzündeten Gewebe bei.

-Interleukin-10 (IL10)

IL10 ist ein anti-inflammatorisches Zytokin, das Monozyten und Makrophagen inaktiviert (45,145). Es wird u.a. in Lymphozyten, Monozyten, Mastzellen und Keratinozyten synthetisiert. Stimuli für seine Produktion sind Endotoxin und $\text{TNF}\alpha$ (182,190). IL10 inhibiert in vitro die Synthese von $\text{TNF}\alpha$, IL1, IL6 und IL8 (36). Es stimuliert die Synthese des IL1-Rezeptor-Antagonisten (37) und inhibiert die Expression von Adhäsionsmolekülen (132). IL10 wird bei septischen Zuständen von Erwachsenen (123) und Kindern (48) in großen Mengen freigesetzt. Im Tiermodell des Endotoxin-Schocks wird die Mortalität durch IL10 reduziert (76).

1.2.5.2 EKK und Zytokinsynthese

Eine signifikante $\text{TNF}\alpha$ -Produktion während des EKK wird von unterschiedlichen Autoren beobachtet (34) oder auch nicht beobachtet (29,67). Dagegen sind die Befunde bezüglich der IL1-, IL6- und IL8-Produktion während Herzoperationen einheitlich. IL1 ist im Monozytenlysat von erwachsenen Patienten nachgewiesen worden, seine Produktion folgte dem Gipfel der Komplementanaphylatoxine (83). Erhöhte IL8- und IL6-Konzentrationen am Ende des EKK wurden ebenfalls beobachtet (67,69,88) und korrelierten mit der Dauer der Myokardischämie (88). Wie für IL1 beobachtet, folgt der Gipfel der Zytokine dem Gipfel der Komplementanaphylatoxine und des Membran-Attack-Komplexes (173). Auch das anti-inflammatorische IL10 wurde in signifikant erhöhten Mengen am Ende des EKK nachgewiesen (175).

Glucokortikoide inhibieren die perioperative $\text{TNF}\alpha$ -, IL6- und IL8-Synthese (95) (98) und induzieren eine signifikante Zunahme der perioperativen IL10-Produktion (175).

1.3 Klinische Manifestationen der EKK-bedingten systemischen entzündlichen Reaktion

Die durch den EKK induzierte systemische entzündliche Reaktion stellt eine mögliche pathophysiologische Grundlage für intra- und postoperative Organdysfunktionen dar.

1.3.1 Herz-Kreislauf-Insuffizienz

1.3.1.1 Myokarddysfunktion

Eine Myokarddysfunktion entsteht peri- und postoperativ durch die Veränderung des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandes und durch entzündungsbedingte

myokardiale Läsionen. Die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Histamin, Bradykinin und Epinephrin, die eingeschränkte biologische Aktivität von vasoaktiven Mediatoren wie das atrial natriuretische Peptid und die exogene Gabe von Katecholaminen beeinträchtigen während und nach dem EKK die normale Kontrolle des vaskulären Tonus (54,157). Der Abfall des systemischen arteriellen Widerstandes, der gelegentlich der Reinstitution der Myokardperfusion folgt, wurde auf freigesetzte Leukozytendegradationsprodukte zurückgeführt (50). Kürzlich wurden im Tiermodell postoperative Neutrophileninfiltrationen und leichte strukturelle Myokardanomalien in beiden Ventrikeln festgestellt, als Hinweis darauf, daß das Myokard in den perioperativen Entzündungsprozeß einbezogen ist (55).

Frühere tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß durch die intrakoronare Gabe von Komplementanaphylatoxin C3a eine linksventrikuläre myokardiale Dysfunktion produziert werden kann (46). Im Tiermodell verbessert die Leukozytendepletion des zirkulierenden Blutes während der Myokardischämie und der Myokardreperfusion die unmittelbar postoperative systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion; ferner limitiert sie sowohl die Myeloperoxidase-Aktivität als auch die Ödembildung im Myokard (197). Klinische Untersuchungen belegten eine umgekehrte Korrelation zwischen den C3a-Konzentrationen und dem klinisch geschätzten Herzzeitvolumen 3 Stunden postoperativ (102) sowie eine Korrelation zwischen den maximalen IL6- und IL8-Konzentrationen und dem Ausmaß der linksventrikulären Wandbewegungsstörung (88). Diese Angaben legen nahe, daß die postoperativ häufig beobachtete Myokarddysfunktion zum Teil als Folge der perioperativen systemischen entzündlichen Reaktion anzusehen ist.

1.3.1.2 Kapillarschaden

Während Herzlungenmaschinen-Operationen nimmt die mikrovaskuläre Gefäßpermeabilität zu. Dies ist sowohl in früheren Untersuchungen im Tiermodell (168) als auch in klinischen Studien, die eine Zunahme des gesamten Wassergehaltes nach der Operation feststellten (81,120), bewiesen worden. Risikofaktoren für die perioperative Wassereinlagerung sind jüngeres Alter und längere Dauer des EKK (120). Entzündungsmediatoren verändern die Permeabilität der Mikrogefäße (hauptsächlich der postkapillären Venolen), entweder durch ihren direkten Effekt auf die Endothelzellen oder über eine Neutrophilenaktivierung (23). Die durch Histamin induzierte Endothelzelkontraktion und erhöhte Gefäßpermeabilität führen zu einer Zunahme des

Lymphflusses und zu einer Ödembildung (25). Weitere Entzündungsmediatoren (z.B. Bradykinin) und proinflammatorische Zytokine (z.B. $\text{TNF}\alpha$) haben vergleichbare Wirkungen auf die Gefäßpermeabilität (23) und werden als mitverantwortlich für die Entwicklung eines Kapillarschadens, des sogenannten "capillary leak" Syndroms, nach herzchirurgischen Eingriffen betrachtet (32,54). Jedoch konnte ein definitiver kausaler Zusammenhang zwischen der Freisetzung von Entzündungsmediatoren während des EKK und der Störung der Gefäßpermeabilität in klinischen Untersuchungen bisher nicht bewiesen werden.

1.3.1.3 Pulmonale Hypertension

Während des EKK werden Eicosanoide mit vasokonstriktiven Eigenschaften (Thromboxane und Leukotriene) freigesetzt (63). Diese Entzündungsmediatoren sind für die postoperative pulmonale Hypertension mitverantwortlich gemacht worden. In der Tat kann im Tierexperiment eine pulmonale Hypertension nach Komplementaktivierung produziert werden, die durch Gabe eines Thromboxanantagonisten verhindert wird (170). Ferner zeigte eine vor kurzem veröffentlichte Arbeit, daß der Einsatz von Neutrophilenadhäsionsantagonisten die intraoperative Lungenschädigung einschließlich der pulmonalen Hypertension reduziert (71). Eine primäre Läsion der pulmonalen Endothelzellen muß jedoch auch in Betracht gezogen werden: eine Endothelzellendysfunktion mit Hinweis auf eine abnorme Stickstoffmonoxidsynthese bei Kindern nach dem EKK wurde nachgewiesen (194). Ein definitiver Zusammenhang zwischen den freigesetzten Entzündungsmediatoren und dem Grad der Endothelzellendysfunktion bzw. der pulmonalarteriellen Vasokonstriktion ist bisher nicht erwiesen.

1.3.1.4 Rhythmusstörungen

Vorübergehende postoperative Rhythmusstörungen sind nach dem EKK sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern häufig. Vorläufige eigene epidemiologische Daten (166) zeigen, daß 74% der Kinder und Säuglinge nach einem herzchirurgischen Eingriff am ersten postoperativen Tag derartige Rhythmusstörungen aufweisen. Bei den beobachteten Rhythmusstörungen handelt es sich hauptsächlich um häufige supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen und um einen akzelerierten Knotenrhythmus bzw. um eine junktionale ektopische Tachykardie. Ihre Inzidenz hängt weniger von der Art der operativen Korrektur als von operativen Parametern, wie Dauer

des EKK bzw. der Myokardischämie und Grad der Hypothermie während des EKK, ab. Entzündungsmediatoren, die im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen freigesetzt werden, wie Histamin, haben neben ihren entzündlichen und immunmodulatorischen Eigenschaften arrhythmogene Wirkungen (199), die die Entwicklung von postoperativen Rhythmusstörungen beeinflussen könnten. Das Reizleitungssystem, das atriale und das ventrikuläre Myokard sowie die glatte Gefäßmuskulatur besitzen Histaminrezeptoren (H_1 - und H_2 -Rezeptoren), die in einem System organisiert sind, das dem adrenergen System ähnelt: H_2 -Rezeptoren (die das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) aktivieren) vermitteln die positiv chronotrope, die inotrope und die vasodilatatorische Wirkung des Histamins. Ihre Stimulation führt zu einer Zunahme der Aktivität aller Schrittmacherzellen, verlagert den kardialen Schrittmacher nach distal und setzt die ventrikuläre Fibrillationsschwelle herab. Dagegen vermitteln H_1 -Rezeptoren (durch einen calziumabhängigen Mechanismus) negativ inotrope und vasokonstriktive Effekte sowie eine Zunahme der atrioventrikulären Überleitungszeit bzw. einen atrioventrikulären Block ersten bis dritten Grades (26,112). Im Tiermodell wird nach intrakoronarer Gabe des Komplementanaphylatoxins C3a eine Sinustachykardie beobachtet; gleichzeitig wird eine signifikante Histaminfreisetzung im Sinus coronarius gemessen. Die Frequenz der Sinustachykardie korreliert mit der im venösen Koronarblut gemessenen Histaminkonzentration und wird durch die prophylaktische Gabe von H_2 -Blockern herabgesetzt (46). Weiterhin zeigten in vitro Versuche, daß Histamin durch die Zunahme der Automtizität von Myokardzellen junctionale ektopische Rhythmen, ventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Tachykardien hervorruft (31,59,112). Der mögliche Zusammenhang zwischen der perioperativen Histaminfreisetzung und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen nach dem EKK wurde bisher weder beim Erwachsenen noch beim Kind erforscht.

1.3.2 Multiorganversagen (MOV)

Das MOV ist eine klinische Entität, die 1973 erstmalig beim Erwachsenen beschrieben wurde (179). Seitdem ist das Syndrom aufgrund der Verbesserung der intensivmedizinischen Versorgung, die das Überleben von Patienten mit MOV überhaupt ermöglicht, zum Thema zahlreicher Veröffentlichungen in der Erwachsenenmedizin geworden. Obwohl keine validierten Daten bezüglich der einzelnen Organinsuffizienzen

zur Verfügung stehen, wird das MOV als das Versagen von mindestens zwei Organsystemen definiert (1). Jede Erkrankung, die dazu geeignet ist, den Organismus einem massiven entzündlichen Stress auszusetzen, kann durch das MOV kompliziert werden (73). Es ist mit einer hohen, über die Jahre konstant bleibenden Mortalität belastet (etwa 50%), die in der Regel von der Anzahl der betroffenen Organe abhängig ist. Nur wenige Untersuchungen haben sich mit dem MOV bei Kindern beschäftigt, sodaß für diese Altersgruppe keine epidemiologischen Daten zur Verfügung stehen. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit gibt bei Kindern, die auf einer pädiatrischen Intensivstation aufgenommen wurden, eine Inzidenz des MOV von 11% an, wobei 44% dieser Kinder herzchirurgische Patienten waren (142). Spezifische Kriterien zur Definition des MOV nach EKK bei Kindern liegen bisher nicht vor. Wir haben aus diesem Grund das MOV nach herzchirurgischem Eingriff bei Kindern als das Auftreten einer Insuffizienz von mindestens zwei Organen in der ersten postoperativen Woche definiert, zusammen mit einer Herzkreislaufinsuffizienz, einer Thrombozytopenie und hohem Fieber (164). Im Gegensatz zur Beobachtung einer sequenziellen Entwicklung des MOV beim Erwachsenen fanden wir, daß die meisten kindlichen Patienten das vollständige Bild des MOV bereits am ersten postoperativen Tag aufwiesen. Die in unserer Serie beobachtete Mortalität betrug 44%.

Das postoperative MOV erfüllt die Kriterien der klinischen Manifestation einer systemischen entzündlichen Reaktion (102,195). Untersuchungen, die belegten, daß eine Komplementaktivierung mit Leukopenie während des EKK stattfindet (40,85), und daß das Ausmaß der C3a-Freisetzung mit dem Auftreten von postoperativen Organfunktionstörungen korreliert (102), sind heute die Grundlage des Konzeptes der systemischen entzündlichen Reaktion, die sich während des EKK abspielt und sich durch eine ubiquitäre Endothelzellschädigung klinisch als MOV manifestieren kann.

1.3.3 Therapeutische Perspektiven

Die systemische entzündliche Reaktion, die während des EKK stattfindet, kann theoretisch auf verschiedenen Ebenen kontrolliert werden. Da einerseits der Kontakt zwischen Patientenblut und künstlichen Oberflächen ihr *primum movens* ist, könnte die Verbesserung der Biokompatibilität der eingesetzten Systeme ein prophylaktischer Ansatz sein. Heparinbeschichtete Systeme ermöglichen in der Tat eine deutliche Reduktion der Freisetzung von entzündlichen Mediatoren während des EKK (136). Die klinische

Relevanz solcher Interventionen bleibt jedoch unklar.

Da andererseits die Aktivierung des Komplementsystems eine frühzeitige und zentrale Rolle in der EKK-bedingten entzündlichen Reaktion zu spielen scheint (128), haben therapeutische Eingriffe, die aktivierte Komplementfragmente oder die Komplementaktivierung selbst inhibieren, eine rationale Grundlage. Spezifische Inhibitoren des Komplementsystems stehen nicht zur Verfügung, und bisher haben sich pharmakologische Interventionen wie die Gabe von Glucokortikoiden als unfähig erwiesen, die EKK-bedingte Komplementaktivierung zu inhibieren (68,177). Dagegen zeigen kürzlich veröffentlichte, mit simuliertem EKK durchgeführte Versuche, daß die Gabe von menschlichem rekombinantem löslichem Komplementrezeptor-1 (sCR1) durch seine komplementinhibitorischen Eigenschaften die EKK-bedingte C3a-Freisetzung und IL8-Synthese reduziert, wobei die Expression von CD11b/CD18 und die Elastase-Freisetzung in diesem Modell nicht beeinflußt werden (66).

Der Protease-Inhibitor Aprotinin, der zur Reduktion perioperativer Blutungen verabreicht wird, inhibiert im simulierten Modell des EKK die Aktivierung des Hageman-Systems und folglich die Kallikrein-induzierte Neutrophilenaktivierung (189). Er hat in vivo jedoch eine komplementaktivierende Wirkung (19).

Stickstoffmonoxidspender wie Natriumnitroprussid (70,86) mindern durch eine Stickstoffmonoxid-vermittelte Inhibition der Neutrophilenadhäsion (107) und eine Inhibition der intrapulmonalen Leukozytenmarginalisierung den Lungenrevaskularisations- und den Myokardsschaden in einem experimentellen Modell (2,110).

Stickstoffmonoxidspender, die gelegentlich perioperativ als Vasodilatoren verabreicht werden, haben eine potentiell entzündungshemmende Wirkung.

Ein weiterer prophylaktischer Ansatz zur Limitierung der EKK-bedingten entzündlichen Reaktion ist die Inhibition von pro-inflammatorischen Zytokinen durch Pentoxifyllin (ein Inhibitor von $\text{TNF}\alpha$ und IL1) oder durch spezifische monoklonale Antikörper gegen $\text{TNF}\alpha$ und IL1 (30). Klinische Studien sind bisher nicht abgeschlossen. Die klinische Bedeutung der präoperativen Gabe von Glucokortikoiden, die die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen inhibieren und die Synthese des natürlichen anti-inflammatorischen IL10 stimulieren (175), muß ebenfalls noch belegt werden. Jedoch erscheint das Konzept der Modulation der Wechselwirkungen im Zytokinnetzwerk im Sinne einer entzündungshemmenden Wirkung zur Kontrolle der EKK-bedingten entzündlichen Reaktion prinzipiell attraktiver als die Blockierung einzelner Zytokine durch

spezifische Antikörper. Diese Überlegung wird dadurch untermauert, daß Patienten mit MOV im Rahmen einer Sepsis hohe Konzentrationen natürlicher spezifischer Zytokinantagonisten (wie der IL1-Rezeptor-Antagonist und die löslichen TNF-Rezeptoren) aufweisen. Diese Beobachtung stellt die Indikation und den Erfolg einer exogenen Gabe solcher Antagonisten infrage (79).

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die EKK-bedingte systemische entzündliche Reaktion bei Kindern zu beschreiben, ihre klinische Relevanz zu untersuchen und schließlich klinische, pharmakologische und operative Einflußfaktoren zu analysieren.

1. Der Verlauf verschiedener Entzündungsmediatoren (Komplementproteine, Leukozytendegradationsprodukte und Zytokine), die sowohl die plasmatische als auch die zelluläre Phase der systemischen Entzündung widerspiegeln, ihre Wechselwirkungen und ihre Beziehung zu den operativen Bedingungen sollten vor, während und nach dem EKK untersucht werden. Dabei sollte auch die Frage beantwortet werden, ob die immunologische Unreife neugeborener Patienten den Verlauf der EKK-bedingten entzündlichen Reaktion beeinflusst.

2. Folgende Fragen zur klinischen Relevanz der perioperativen systemischen entzündlichen Reaktion sollten beantwortet werden:

- besteht eine kausale Beziehung zwischen dem Ausmaß der Komplementaktivierung und der Leukozytenstimulation während des EKK und dem Auftreten eines postoperativen MOV?

- besteht eine kausale Beziehung zwischen dem Ausmaß der perioperativen Histaminfreisetzung und dem Auftreten vorübergehender postoperativer Rhythmusstörungen?

- besteht eine kausale Beziehung zwischen dem Ausmaß der perioperativen systemischen entzündlichen Reaktion bzw. der perioperativen Histaminfreisetzung und TNF α -Synthese und der Entwicklung eines « capillary-leak »-Syndroms bei neugeborenen Patienten?

3. Der Einfluß von Natriumnitroprussid auf die perioperative systemische entzündliche Reaktion sollte untersucht werden. Dies war durch die Tatsache begründet, daß Natriumnitroprussid über seinen vasodilatatorischen Effekt hinaus potentielle anti-inflammatorische Eigenschaften besitzt, die beim Menschen nicht bekannt waren. Durch in vitro Versuche sollte die in vivo beobachtete komplementinhibitorische Wirkung von Natriumnitroprussid näher geklärt werden.

Ebenso sollte die Frage beantwortet werden, ob Aprotinin, das neben seinen blutungshemmenden Wirkungen sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Effekte aufweist, die EKK-bedingte entzündliche Reaktion bei Kindern beeinflusst.

4. Schließlich sollte anhand eines in vitro Modells der Leukozytenstimulation durch LPS der Einfluß der Temperatur auf die Zytokinsynthese im Erwachsenen- und im Neugeborenenblut untersucht werden. Diese Versuche waren durch eigene klinische Ergebnisse und die zur Verfügung stehende Literatur motiviert, die eine Beziehung zwischen Temperatur und Zytokinsynthese vermuten lassen.

3. Methodik

3.1 Patienten und klinische Methodik

3.1.1 Patienten

Neugeborene, Säuglinge und Kinder bis zum 18. Lebensjahr, die wegen eines angeborenen Herzfehlers zur Operation mittels EKK anstanden, wurden in unseren Untersuchungen prospektiv einbezogen. Patienten mit präoperativer System- und/oder Immunerkrankung wurden prinzipiell ausgeschlossen. Eine weitere Auswahl der Patienten erfolgte oder erfolgte nicht, je nach Zielsetzung der Untersuchung.

Die Herzoperation und die postoperative Betreuung der Patienten fanden in der Klinik für Thorax- Herz- und Gefäß-Chirurgie der RWTH Aachen (Direktor : Prof. Dr. B. J Messmer) bzw. in der Klinik für Kinderkardiologie der RWTH Aachen (Direktor : Prof. Dr. G. von Bernuth) oder im Centre Chirurgical Marie-Lannelongue Paris (Direktor : Prof. Dr. C. Planché) statt. Studienprotokolle wurden von der entsprechenden Ethikkommission genehmigt.

Epidemiologische und klinische Daten der Patienten werden im Ergebnisteil vorgestellt.

3.1.2 Anästhesie und EKK-Protokoll

Anästhesie und präoperative antibiotische Prophylaxe

Sämtlichen Patienten wurden in einem Zeitraum von mindestens 7 Tagen vor der Operation kein Salicylat verabreicht. Die Patienten werden prämediziert. Nach der Narkoseeinleitung erfolgt die nasotracheale Intubation und mechanische Beatmung (Servo 900 B Ventilator, Siemens-Elema, Stockholm, Sweden). Zur Überwachung des arteriellen und zentralvenösen Druckes während der Operation werden ein peripherer arterieller und ein zentralvenöser Katheter gelegt. Ferner wird ein Blasenkatheter zur Messung der Urinausscheidung vor, während und nach EKK eingeführt. Die Messung der Patientenkerntemperatur erfolgt durch eine Temperatursonde, die nasopharyngeal und/oder rektal eingeführt wird. Einzelheiten zu den Anästhesieprotokollen in beiden Institutionen sind in der Tabelle 3.1 zusammengefaßt.

EKK-Protokoll

Das EKK-Protokoll ist in beiden Institutionen unterschiedlich. Es ist im Rahmen der einzelnen Untersuchungen immer einheitlich gewesen.

Das EKK-System besteht in beiden Institutionen aus einer Pumpe, die einen nichtpulsatilen Fluß bewirkt und eine CO₂-Zufuhr ermöglicht, einem aus Polypropylen bestehenden Membranoxygenator, einem arteriellen Filter und einem Wärmeaustauscher für die Abkühlung und das Aufwärmen des zirkulierenden Blutes. Zur Vasodilatation während der Abkühl- und Aufwärmphase des Kindes werden in Aachen in der Regel arterielle Vasodilatoren angewandt.

Die systemische Antikoagulation wird mit Heparinsulfat (3mg/kg) erreicht, das am Ende des EKK mit Protaminsulfat in einem Verhältnis von 1:1 antagonisiert wird.

Nach der Sternotomie und dem Freipräparieren des Herzens werden der rechte Vorhof oder beide Hohlvenen und die ascendierende Aorta mit PVC- Kanülen kanüliert und an die venösen bzw. arteriellen Schenkel des mit dem Füllvolumen gefüllten EKK-

Schlauchsystems angeschlossen. Der EKK wird mit einem errechneten Flußindex von 2,4 bis 2,7 l/m² KOF/Minute eingeleitet. Das zirkulierende Blut wird mit einem

Wärmeaustauscher abgekühlt. Die Myokardischämie wird durch Abklemmen der ascendierenden Aorta oberhalb des Ursprungs der Coronararterien herbeigeführt.

Währenddessen wird die Myokardprotektion durch die intraaortale Gabe einer 4°C kalten Bretschneider Cardioplegie-Lösung (24) gesichert. Sie erfolgt entweder einmalig (30 ml/kg) oder wiederholt (10 ml/kg je 30 Minuten Ischämiezeit).

Ob der chirurgische Eingriff mit dem EKK erfolgt oder ein totaler KSS herbeigeführt wird, hängt vom Alter des Kindes, von der Art des Herzfehlers, und von der jeweiligen Institution ab. In Aachen werden in der Regel Patienten bis zum 4. Lebensjahr mit KSS operiert. Dagegen werden ältere Kinder mit durchgehendem EKK und " low flow perfusion " operiert. In Paris werden alle Patienten mit normalem Fluß operiert.

Durchgehender EKK

Der EKK wird durchgehend entweder mit normalen Flußverhältnissen (errechneter Flußindex: 2,4 bis 2,7 Liter/m² KOF/Minute) oder mit einem auf etwa 25% des errechneten Flußindex reduzierten Fluß (" low flow perfusion") gefahren. Die minimale nasopharyngeale Temperatur beträgt im Fall des durchgehenden EKK mit normalem Flußindex 24 bis 32°C und im Falle der " low flow perfusion" 22°C. Das pulmonalvenöse Blut, das auf eine Perfusion der aortopulmonalen Kollateralen zurückzuführen ist, wird über eine linksatriale Kanüle abgesaugt und dem venösen Schenkel des EKK zugeführt. Nach Beendigung des intrakardialen Eingriffes wird der Patient durch das durch den Wärmeaustauscher zirkulierende Blut aufgewärmt.

EKK und KSS

Wenn ein vollständiger KSS vorgesehen ist, wird die Kerntemperatur in der Abkühlphase bis auf etwa 16°C herabgesetzt. Der EKK wird möglichst nicht länger als 60 Minuten abgestellt. Nach Ablauf dieser Zeit werden die intrakardialen Kanülen wieder plaziert und der EKK erneut eingeleitet. Falls der chirurgische Eingriff unter KSS nicht beendet ist, wird unter "low flow perfusion" weiter operiert und am Ende der Prozedur, wie oben beschrieben, aufgewärmt. Die vorübergehende "low flow perfusion" erübrigt sich im Falle einer während des KSS komplettierten chirurgischen Korrektur.

Nach Beendigung der Operation am Herzen werden rechtsatriale und ventrikuläre Schrittmacher-Elektroden zur transitorischen elektrischen Stimulation sowie, falls indiziert, intrakardiale (linksatriale, pulmonalarterielle) Katheter für die postoperative Überwachung der hämodynamischen Parameter gelegt. Einzelheiten zum EKK-Protokoll in beiden Institutionen sind in der Tabelle 3.2 zusammengefaßt.

Verabreichte Medikamente während des EKK

Vasodilatorenregime und Blutungsprophylaxe sind für jede klinische Studie in Tabelle 3.3 angegeben. Glucokortikoide sind, bis auf die Patienten die unter 4.1.4 beschrieben sind, verabreicht worden (siehe Tabelle 3.1).

In Aachen wurde vor 1990 der α -adrenergische Blocker Phentolamin und seit 1990 der Stickstoffmonoxidspender Natriumnitroprussid zur Vasodilatation während der Abkühl- und Aufwärmphase des EKK verabreicht. Der Serin-Protease Inhibitor Aprotinin wurde 1991 bei Patienten mit zyanotischen Herzfehlern und bei Reoperationen vor Einleitung des EKK infundiert. Die Hälfte der Aprotinin-Dosis wird dem Patienten über eine kurze intravenöse Infusion verabreicht und die andere Hälfte der Dosis wird in das Füllvolumen der Maschine vermischt.

In Paris wurden den untersuchten Patienten weder Glucokortikoide noch Natriumnitroprussid oder Aprotinin verabreicht.

	Klinik für Thorax- Herz-und Gefäßchirurgie, RWTH Aachen	Centre Chirurgial Marie-Lannelongue, Paris
Prämedikation ⁽¹⁾	Midazolam	Midazolam
Narkose ⁽²⁾	Diazepam, Fentanyl-sulfat, Pancuroniumbromid	Diazepam, Fentanyl-sulfat, Pancuroniumbromid
Antibiotische Prophylaxe (vor Sternotomie)	Cefotiamhydrochlorid (25 mg/kg)	Natriumcefazolin (25 mg/kg)
Glucokortikoide	Dexamethason (3 mg/m ²)	Keine

Tabelle 3.1. Angewandte Anästhesieprotokolle, antibiotische Prophylaxe und Corticosteroidtherapie bei Narkoseeinleitung in beiden Institutionen. Die zur Narkose notwendigen Medikamente wurden in der üblichen, gewichtsentsprechenden Dosis verabreicht. ⁽¹⁾ bis auf Neugeborene; ⁽²⁾ Induktion, Aufrechterhaltung und Myoplegie.

	Aachen	Paris
Pumpe	Stöckert ⁽¹⁾	Stöckert ⁽¹⁾
Oxygenator	Membran (VPCML, Cobe ⁽²⁾ ; Masterflo D701 und D702, Dideco ⁽³⁾)	Membran (Liliput, Dideco ⁽³⁾)
Füllvolumen	750 bis 1250 ml	350 ml
Zusammenstellung	Kristalloidlösung und Erykonzentrat	Frischplasma und Erykonzentrat
Hämatokritwert	25%	30 bis 35%
Flußindex	2,7 L/m ² /Minute	2,4 L/m ² /Minute
Kreislaufstillstand	Ja	Nein
“Low flow perfusion”	Ja	Nein
Minimale T°	16° bis 22°C	24° bis 32°C
Cardioplegie	Einzelgabe	Wiederholte Gabe
Vasodilatoren	Ja	Nein

Tabelle 3.2. Zusammenfassung des Protokolls des extrakorporalen Kreislaufs in beiden Institutionen.
⁽¹⁾ Stöckert Instrumente GmbH, München, Deutschland; ⁽²⁾ Cobe Laboratories Inc., Lakewood, Colo., USA
⁽³⁾ Dideco s.p.a, Mirandola, Italien.

Klinische Studie: Ergebnisteil	Phentolamin (0,2- 0,5 mg/kg)	Natriumnitroprussid (0,5-1 µg/kg/Min.)	Aprotinin (20.000 IE/kg)
4.1.1	+	-	-
4.1.2	-	+	+/-
4.1.3	-	+	+/-
4.1.4	-	-	-
4.2.3	-	+	+
4.3.1	-	+	-

Tabelle 3.3. Verabreichte Medikamente mit potentielltem Einfluß auf die durch den EKK bedingte entzündliche Reaktion. +: bei allen-, -: bei keinem-, +/-: bei manchen Patienten verabreicht.

3.1.3 Postoperative Überwachung und Therapie

Postoperative Überwachung und Untersuchungen

Die Überwachung während der drei ersten postoperativen Tage ist in beiden Institutionen prinzipiell identisch. Hämodynamische Parameter wie arterieller Blutdruck (systolisch, mittel), zentralvenöser Druck sowie fakultativ pulmonalarterieller Druck (systolisch, mittel), und linksatrialer Druck (mittel) werden kontinuierlich gemessen. Die arterielle Sauerstoffsättigung wird kontinuierlich mittels Pulsoxymetrie überwacht. Eine invasive Messung des Herzzeitvolumens wird nicht durchgeführt. Das Herzzeitvolumen wird klinisch durch Hautwärme, Diurese und oben erwähnte hämodynamische Parameter geschätzt. Die rektale bzw. vesikale T° wird kontinuierlich über eine thermische Elektrode gemessen. Herzrhythmus und Herzfrequenz werden fortlaufend über periphere Ableitungen registriert. Bei Verdacht auf Rhythmusstörungen werden Standard-Elektrokardiogramme (EKG) abgeleitet. Falls der supraventrikuläre Rhythmus nicht identifiziert werden kann, werden über die intraoperativ gelegten rechtsatrialen Elektroden EKG-Streifen geschrieben.

Funktionelle und anatomische Verhältnisse des Herzens werden klinisch und echokardiographisch untersucht. Lungenparenchym, Lungengefäße und intrathorakale Gas- oder Flüssigkeitsergüsse werden durch Röntgenbilder des Thorax bzw. sonographisch beurteilt.

Zur Messung von Weichteilödemen bei Neugeborenen mit "capillary leak" Syndrom und Flankenanasarka wird ein radiologischer Index unter standardisierten Bedingungen (Patienten in Rückenlage, Film-Fokus-Distanz: 1 Meter) bestimmt. Dieser läßt sich durch den Quotienten Weichteilbreite in Höhe der 8. Rippe durch Durchmesser der 8. Rippe auf dem in anterior-posterior Projektion angefertigten Röntgenbild des Thorax errechnen.

Ascites bzw. intracerebrale Veränderungen werden mittels Abdomen- bzw. Schädelsonographie (beim Neugeborenen und Säugling) diagnostiziert.

Postoperative Therapie

Alle Patienten werden unmittelbar nach der Operation mit druckgesteuertem oder volumengesteuertem Beatmungsgerät mechanisch beatmet und sobald wie möglich von der mechanischen Beatmung entwöhnt und extubiert. Die inotrope Therapie besteht aus Katecholaminen, deren Dosis nach Bedarf titriert wird. Systemische und pulmonalarterielle Vasodilatoren werden ebenfalls nach klinischem Bedarf verabreicht.

Eine antibiotische Therapie bzw. Prophylaxe wird in der Regel mit Cefalosporinen der 1. oder 2. Generation bis zur Entfernung der intrakardialen Katheter und oder der intrathorakalen Drainageschläuche durchgeführt.

3.1.4 Definition des postoperativen MOV

Das postoperative MOV wird als das Auftreten, in der ersten postoperativen Woche, einer Dysfunktion von mindestens 2 vitalen Organen zusammen mit einer unter Katecholamintherapie bestehenden Herzinsuffizienz, einer Thrombozytopenie (Thrombozyten $\leq 100.000/\text{ml}$) und hohem Fieber ($T^\circ > 39^\circ\text{C}$) definiert. Kriterien, die zur Definition des Versagens einzelner Organe benutzt wurden, sind in Tabelle 3.4 zusammengefaßt.

Organsystem	Definition der Insuffizienz
Herz-Kreislauf	Niedriges (klinisch geschätztes) Herzzeitvolumen trotz adäquater Füllungsdrucke und inotroper bzw. Nachlast-senkender Therapie
Niere	Urinausscheidung $\leq 1 \text{ ml/Kg/Stunde}$ und Serumkreatinin $\geq 100 \text{ mmol/l}$
Lunge	Mechanische Beatmung mit $\text{FiO}_2 \geq 0,4$ für mehr als 5 Tage nach der Operation
Leber	GOT $\geq 500 \text{ IE/l}$ und Prothrombinzeit $\leq 50\%$
Gehirn	Krampfanfälle, Krampfäquivalente oder Coma

Tabelle 3.4. Definition der Dysfunktion von vitalen Organen. GOT, Glutamat-Oxalazetat-Transaminase. FiO_2 , inspirierte O_2 -Fraktion.

3.1.5 Definition transitorischer postoperativer Rhythmusstörungen (RS)

Transitorische postoperative RS werden arbiträr als RS definiert, die in den ersten 24 Stunden postoperativ auftreten und nicht länger als bis zum 5. postoperativen Tag bestehen bleiben. RS wurden nach den üblichen Kriterien diagnostiziert (75).

3.1.6 Definition des postoperativen "capillary leak" Syndroms (CLS)

Das postoperative CLS wird als das unmittelbar postoperative Auftreten von primär nicht kardial bedingten generalisierten Ödemen mit Entwicklung von serösen Ergüssen zusammen mit durch Volumensubstitution behandelbaren Blutdruckabfällen definiert.

3.2 Laboruntersuchungen

3.2.1 Probenentnahme und Bearbeitung

Zur Bestimmung der plasmatischen Entzündungsparameter wurden 2 ml Blut in Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-haltigen Röhrchen (Sarstedt, Saarlouis, Deutschland) entnommen. Die Proben wurden bei 3000 rpm 3 Minuten zentrifugiert und das Plasma bei -70°C bis zur Bestimmung der biologischen Parametern gelagert. Weitere 0,5 ml EDTA-Blut wurden für die Bestimmung des Blutbildes entnommen.

Blutproben wurden präoperativ aus einer peripheren Vene und postoperativ aus einem zentralvenösen Katheter entnommen. Während des EKK wurden die Proben aus dem arteriellen Schenkel bzw. aus der Linksherzkanüle des EKK-Systems gewonnen, sodaß eine transpulmonale Differenz errechnet werden konnte. Tabelle 3.4 faßt die Zeitpunkte der in unseren Untersuchungen durchgeführten Probenentnahmen zusammen.

Probenentnahme	
Präoperativ	Nach Protamingabe
Vor Narkoseeinleitung	4 Stunden nach Beendigung des EKK
Nach Heparin-gabe	24 Stunden nach Beendigung des EKK
10 Minuten nach Einleitung des EKK	48 Stunden nach Beendigung des EKK
Nach Beendigung des Kreislaufstillstandes	72 Stunden nach Beendigung des EKK
10 Minuten nach Rezirkulation	5. postoperativer Tag
Nach Entfernung der Aorten-klemme	7. postoperativer Tag
Nach Wiederbeatmung der Lungen	10. postoperativer Tag
Am Ende des EKK	

Tabelle 3.5. Zeitpunkte der Probenentnahmen vor, während und nach extrakorporalem Kreislauf (EKK).

Die Bestimmung der Entzündungsmediatoren wurde im Laboratorium des "Service d'Immunologie des Hôpitaux Universitaires Saint-Pierre et Brugmann" Direktor Prof. Dr. J. Duchateau, Freie Universität Brüssel, Brüssel, Belgien durchgeführt.

3.2.2 Komplementfaktoren

C3 und C4 wurden mit Hilfe der Immunturbidimetrie bzw. Immunnephelometrie bestimmt. Dazu wurde die Immunglobulin G-Fraktion eines Kaninchen-anti-humanen C3 oder C4 benutzt. Die automatisierte Messung erfolgte mittels RA 1000 Turbidimeter (Technicon, Brüssel, Belgien) oder mittels Behring Nephelometer Analyzer, Behring Diagnostics, Hoechst, Brüssel, Belgien).

Für die C3d-Bestimmung wurde das Plasma im Verhältnis 1:1 mit einer 22%igen Polyethylenglycol-Boratpufferlösung bei 4°C über 12 Stunden inkubiert. Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand mittels Turbidimetrie bzw. Nephelometrie wie für C3 beschrieben analysiert, und zwar mit folgender Modifikation: die Lösung wurde mit Aqua destillata auf 20% verdünnt, um die Polyethylenglycol-Konzentration während der Immunopräzipitationsreaktion auf 3,5 % zu reduzieren.

C5a wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen enzymatischen Immunoassays (Enzygnost C5a Behring, Hoechst, Belgien), den Vorgaben des Herstellers entsprechend bestimmt. Normwerte für gesunde Erwachsene liegen zwischen 0,15 und 0,45 µg/l.

3.2.3 Leukozytendegranulierungsprodukte

- **Leukozytenelastase** wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Immunoaktivationsenzym Immunoassays (Merck, Darmstadt, Deutschland) bestimmt. Normwerte für gesunde Erwachsene liegen bei 22 ± 10 µg/l (Mittelwert \pm SD).

- **Myeloperoxydase (MPO)** wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Doppelantikörper-Radioimmunoassays (Kabi Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden) bestimmt. Normwerte für gesunde Erwachsene liegen zwischen 170 und 480 µg/l.

- **Eosinophil Cationisches Protein (ECP)** wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Doppelantikörper-Radioimmunoassays (Kabi Pharmacia) bestimmt. Normwerte für gesunde Erwachsene liegen zwischen 2,3 und 16 µg/l.

- **Histamin** wurde mittels eines kommerziell erhältlichen immunoenzymatischen Assays, der auf einer Kompetition zwischen freiem Histamin und Histamin-Acetylcholinesterase basiert, bestimmt. Die Analyse ermöglicht eine Kreuzreaktion von 5% mit Methylhistamin, dem prinzipiellen Metabolit des Histamins. Normwerte für Plasmahistamin liegen < 1000 pg/ml.

3.2.4 Zytokine

TNF α , IL6, IL8 und IL10 wurden mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen immunenzymetrischen Assays (Medgenix, Fleurus, Belgien) bestimmt. Der Assay ist ein "solid phase enzyme amplified sensitivity immunoassay" (EASIA) auf dem Oligoclonal System® basierend und wird auf Mikrotiterplatten durchgeführt. Mehrere, gegen unterschiedliche Epitope des intakten Zytokins gerichtete monoklonale Antikörper werden benutzt, sodaß eine hohe Sensitivität des Assays erreicht wird. Die Spezifität der Assays

wurde vom Hersteller festgestellt, indem eine Kreuzreaktion mit 25 anderen Zytokinen ausgeschlossen wurde. Die Reproduzierbarkeitsrate der Ergebnisse beträgt 95%. Die minimale meßbare Konzentration beträgt 3 pg/ml für TNF α , 2 pg/ml für IL6, 0,7 pg/ml für IL8 und 1 pg/ml für IL10. Im Plasma des normalen Erwachsenen liegen Konzentrationen von TNF α unter 20 pg/ml, von IL6 zwischen 3,5 und 8,5 pg/ml und von IL8 unter 47 pg/ml vor. Sie liegen bei $2,45 \pm 3,2$ pg/ml (Mittelwert \pm Standardabweichung) für IL10.

3.2.5 Übrige Laborparameter

Plasmatische Proteine

Albumin (Molekulargewicht: 66.440), Retinol-Binding-Protein (Molekulargewicht: 21.199), Immunglobulin G (Molekulargewicht: 160.000) und α_2 -Makroglobulin (Molekulargewicht: 718.000) wurden mittels Laser-Nephelometrie bestimmt.

C-reaktives Protein (CRP): CRP wurde mittels Nephelometrie bestimmt. Die Detektionsgrenze der Methodik liegt bei 5 mg/l.

Blutbild: Hämatokritwert, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl und Differentialblutbild wurden mit dem elektronischen Zählgerät Cell-Dyn 3500 (Abbott Diagnostika GmbH, Wiesbaden, Deutschland) im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, RWTH Aachen (Direktor: Prof. Dr. H. Greiling) oder im Laboratoire d'Analyses Médicales, Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, Paris (Leiter: Dr. J.M. Libert) bestimmt. Eine Korrektur der Leukozytenzahl für die Hämodilution wurde bis auf die unter 4.1.4 beschriebene Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde die aktuelle Leukozytenzahl mit dem Quotienten Hämatokritwert vor Einleitung des EKK/aktueller Hämatokritwert multipliziert.

Polyspezifisches Radioallergosorbent Test (RAST) Screening: Das RAST-Screening gegen gewöhnliche Aeroallergene wurde mit Hilfe von RAST Phadiatop (Kabi Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Schweden) durchgeführt.

Anti-Aprotinin-Antikörper: Anti-Aprotinin-Immunglobulin G-Antikörper wurden mit Hilfe eines "solid phase enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) mit Aprotinin-beschichteten (50 μ g/ml) und Gelatine-gesättigten Polystyrenplatten in einem Bicarbonatpuffer (pH: 9,6) bestimmt. Das Plasma wurde 1:25 verdünnt. Die Immunglobulin G-Bindung wurde mit mittels Peroxidase-markiertem Protein A festgestellt und mittels Orthophenylendiamin photometrisch quantifiziert. Die Standardkurve wurde mit hyperimmunen Sera kalibriert. Die Ergebnisse werden in

arbiträren Einheiten angegeben. Die Detektionsgrenze lag bei 10 Einheiten. In einer Gruppe von 55 gesunden Blutspendern lagen die Anti-Aprotinin- Antikörper-Titer unter 30 Einheiten.

Alle Blutuntersuchungen, die im folgenden beschrieben werden, gehören zu den routinemäßigen Laboruntersuchungen, die nach herzchirurgischen Eingriffen durchgeführt werden. Sie wurden im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, RWTH Aachen (Direktor: Prof. Dr. H. Greiling) bestimmt.

Glutamat-Oxaloazetat-Transaminase (GOT) und Kreatinin: Die Bestimmungen wurden mit dem elektronischen Multi-Analyzer SMAC durchgeführt.

Prothrombinzeit: Die Bestimmung wurde mit Hilfe einer koagulometrischen Methode durchgeführt.

3.3 In vitro Untersuchungen

3.3.1 Anti-komplementäre Wirkung des Natriumnitroprussid (NNP)

Das Serum wurde aus dem Blut von gesunden Blutspendern des " Centre Albert Hustin ", Hôpitaux Universitaires Saint-Pierre et Brugmann, Freie Universität Brüssel, Belgien (Direktor: Prof. Dr. J Duchateau) gewonnen. Die hämolytische Aktivität des Komplementsystems (CH_{50}) wurde bei steigenden NNP-Konzentrationen (1 bis 16 mM) gemessen. CH_{50} wurde ebenfalls mit einer minimal aktiven NNP-Konzentration (0,6 mM) nach unterschiedlichen Inkubationszeiten des Serums (0, 15, 30, 60 und 120 Minuten) gemessen, sowie nach Lichtexposition (UV-Lichtexposition für 20 Minuten). Der Effekt des NNP auf die durch Zymosan induzierte C3-Konversion (C3d-Produktion) und schließlich der Effekt von Nitroglyzerin (NTG) und Isosorbid Dinitrat (ISDN) auf CH_{50} wurden ebenfalls analysiert.

CH_{50} Bestimmung

a. Alternativer Aktivierungsweg

CH_{50} des alternativen Aktivierungsweges wurde mit Hilfe von quantitativen Mikroassays mit Kaninchenerythrozyten in Gegenwart von Äthylenglycoltetraessigsäure-Mg⁺⁺-Veronal-Gelatin-Dextrose Puffer auf Mikrotiterplatten bestimmt. Die Hämolyse wurde mit einem MR 5000 Mikroplattenleser (Dynatech, van der Heyden, Brüssel, Belgien) bei 630 Nanometer, wie beschrieben (167), gemessen.

b. Klassischer Aktivierungsweg

CH50 des klassischen Aktivierungsweges wurde, wie oben beschrieben, mit Hilfe von durch Kaninchenhämolyisin sensibilisierten Schafserythrozyten, in einem Ca^{++} -, Mg^{++} -Veronal-Gelatin-Dextrose Puffer bestimmt .

Chemikalien

Folgende Lösungen wurden für die *in vitro* Versuche, den Vorgaben des Herstellers entsprechend, vorbereitet : NNP (Nipride®, Roche), NTG (Nysconitrine®, Bio-Therabel), ISDN (Cédocard®, Byk Belga), Ferrozyanat und Kaliumzyanid (Merck, Belgolabo, Belgien) und Phentolamin (Regitin®, Ciba Geigy).

3.3.2 Effekt der Temperatur auf die *in vitro* Produktion von $\text{TNF}\alpha$, IL6, IL8 und IL 10 im durch Endotoxin stimulierten Vollblut

Die im folgenden beschriebenen *in vitro* Versuche sind im Laboratorium des “ Service d’Immunologie des Hôpitaux Universitaires Saint-Pierre et Brugmann ”, Direktor : Prof. Dr. J. Duchateau, Freie Universität Brüssel, Brüssel, Belgien und im Laboratorium des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen “ Biomaterialen und Material-Gewebsinteraktionen bei Implantaten ”, Sprecher : Prof. Dr. G. Jakse durchgeführt worden.

Blut wurde unter sterilen Bedingungen aus einer peripheren Vene bei 17 gesunden, freiwilligen erwachsenen Probanden und aus der Nabelschnurvene bei 10 reifen gesunden Neugeborenen nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt in sterile endotoxinfreie Röhrchen (Endo Tube ET, Chromogenix, Haemochrom Diagnostica GmbH, Essen, Deutschland) entnommen.

Das Blut wurde im Verhältnis 1:10 mit 37°C warmer Zellkulturlösung (RPMI 1640 (mit L-Glutamin angereichert), Gibco BRL, Life Technologies LDT, Paisley, UK) in sterilen, für Zellkultur vorgesehenen Röhrchen (Falcon®, Becton Dickinson, Lincoln Park, New Jersey, USA) vermischt und verteilt. Die Proben wurden zunächst für eine Stunde bei 37°C unter 5% CO_2 angereicherter feuchter Atmosphäre inkubiert (Inkubator Heraeus HBB 2472b, Heraeus Instrumente GmbH, Hanau, Deutschland). Danach wurden für eine weitere Stunde 2 Proben bei 37°C inkubiert (Proben “ Kontrolle ” und “ LPS ”). Zwei Proben wurden für eine Stunde bei 0°C auf Eiswasser gelegt (Proben “ 0°C ” und “ 0°C+LPS ”) und zwei weitere für eine Stunde bei 42°C ins Wasserbad gelegt (Proben “ 42°C ” und “ 42°C+LPS ”). Nach Ablauf einer Stunde wurde den Proben LPS,

“ 0°C+LPS ” und “ 42°C+LPS ” Endotoxin (Lipopolysaccharid für Zellkultur von *Escherichia Coli* Lot. 026.B6 Ref. L2654, Sigma Chemical Co, St Louis, USA) in einer Endkonzentration von 1ng/ml zugeführt. Die anderen Proben wurden mit dem gleichen Volumen Kulturmedium versorgt. Die Proben wurden für 16 Stunden bei 37°C unter 5% CO₂ inkubiert. Nach der Zentrifugation (2500 rpm für 5 Minuten) wurde der Überstand gewonnen, aus dem die Konzentrationen von TNF α , IL6, IL8 und IL 10 bestimmt wurden. Die Bestimmung erfolgte wie unter 3.2.4 beschrieben. Die Methodik wurde für die Bestimmung im Zellkulturüberstand den Richtlinien des Herstellers entsprechend modifiziert.

3.4 Statistik

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) bzw. Standard Abweichung (SD) oder als Medianwert und Spannweite (Range) angegeben. Für nicht normal verteilte Daten wurden nicht-parametrische Tests angewandt. Der Mann-Whitney-U Test wurde zum Vergleich von klinischen und biologischen Parametern in 2 Patientengruppen und der Wilcoxon Test für die Analyse von verbundenen und nicht-verbundenen Stichproben angewandt. Die Analyse von zeitabhängigen Veränderungen biologischer Parameter während des EKK wurde mit multivariablen Varianzanalysen für wiederholte Vergleiche (MANOVA) durchgeführt. Für die Analyse von Kontingenztafeln wurden der Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur bzw. der Fisher exakt Test angewandt. In zwei Untersuchungen wurde eine logistische Regressionanalyse durchgeführt. Die komputersierten Daten wurden mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Statistikprogramms (SPSS PC, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) oder mittels des SAS Programms (SAS Institute, Inc., Cary, N.C., USA) im Institut für Medizinische Informatik und Biometrie (Direktor : Prof. Dr. R. Repges) durch Frau Dipl. Math. K. Buro analysiert. P-Werte < 0,05 wurden als signifikant gedeutet.

4. Ergebnisse

4.1 Entzündungsparameter vor, während und nach EKK

4.1.1 Komplementaktivierung

- Säuglinge und Kinder

In einer Gruppe von 29 Säuglingen und Kindern, deren epidemiologische Daten und Operationsparameter in der Tabelle 4.1 zusammengefaßt sind, wurden die Komplementproteine C3, C3d, C4 und C5a sowie die Leukozyten- und Neutrophilenzahl jeweils vor, während und nach dem EKK bestimmt.

Klinische Daten	
Patientenzahl (n)	29
Alter (Monate)	25 (3-213)
Diagnose (n) ⁽¹⁾	nicht zyanotisch: 13 zyanotisch: 16
Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (Minuten)	61 (31-152)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	54 (7-105)
Durchführung eines Kreislaufstillstandes (n)	18
Dauer des Kreislaufstillstandes (Minuten)	51 (6-60)
Tiefste oesophageale Temperatur (°C)	17(13-30,5)

Tabelle 4.1. Die Werte sind als Anzahl (n) oder als Medianwert und (Range) angegeben.

⁽¹⁾ Siehe Anhang I.

Die mediane Dauer des EKK betrug 54 Minuten (31-125) bei den Patienten, die mit KSS operiert wurden und 75 Minuten (32-152) bei denjenigen die ohne KSS operiert wurde (p, nicht signifikant).

Komplementproteine

- C3

Die C3-Werte fielen von normalen präoperativen Werten ($87,6 \pm 11,2$ mg/dl) auf signifikant erniedrigte Werte 10 Minuten nach Einleitung des EKK ab ($51,8 \pm 3,7$ mg/dl) ($p < 0,05$). Im weiteren blieben die C3-Werte bis zum Ende des EKK nach Protamingabe unverändert. Die C3-Werte stiegen am 1. postoperativen Tag signifikant an ($p < 0,005$) und erreichten normale präoperative Werte ab dem 2. postoperativen Tag (Abbildung 4.1).

- C3d/C3

Eine signifikante C3-Konversion wurde bei allen Patienten während des EKK beobachtet. C3d/C3 stieg von normalen präoperativen Werten ($0,79 \pm 0,06$) auf signifikant erhöhte Werte nach Beendigung des EKK nach Protamingabe an ($1,53 \pm 0,1$) ($p < 0,0001$). Die C3-Konversion während des EKK war bereits nach der Reventilation der Lungen signifikant im Vergleich zu den Werten, die unmittelbar nach der Einleitung des EKK gemessen wurden ($p < 0,0001$) (Abbildung 4.2).

Es bestand keine Korrelation zwischen der Dauer des EKK, dem Grad der Hypothermie während des EKK und dem C3d/C3-Quotienten am Ende des EKK. Der C3d/C3-Quotient zu Beginn der Aufwärmphase korrelierte mit der Dauer der Myokardischämie (Spearman: $0,52$, $p < 0,01$). Der Grad der C3-Konversion am Ende des EKK blieb von der Durchführung eines totalen KSS unbeeinflusst.

- C4

Die C4-Werte fielen von normalen präoperativen Werten ($17,1 \pm 1,9$ mg/dl) auf signifikant erniedrigte Werte 10 Minuten nach Einleitung des EKK ab ($9,3 \pm 0,7$ mg/dl) ($p < 0,0001$). Im weiteren blieben die C4-Werte bis zum Ende des EKK unverändert. Ein signifikanter Anstieg wurde nach Protamingabe beobachtet ($p < 0,005$). Die C4-Werte stiegen ab dem ersten postoperativen Tag langsam an und erreichten ab dem 2. postoperativen Tag normale präoperative Werte (Abbildung 4.3).

- C5a

Am Ende des EKK und nach Protamingabe wiesen alle Patienten deutlich abnorm erhöhte C5a-Werte auf ($17,8 \pm 2,3$ $\mu\text{g/l}$). Es bestand keine Korrelation zwischen der Dauer des EKK, der Dauer der Myokardischämie, dem Grad der Hypothermie oder der Durchführung eines totalen KSS und den C5a-Werten.

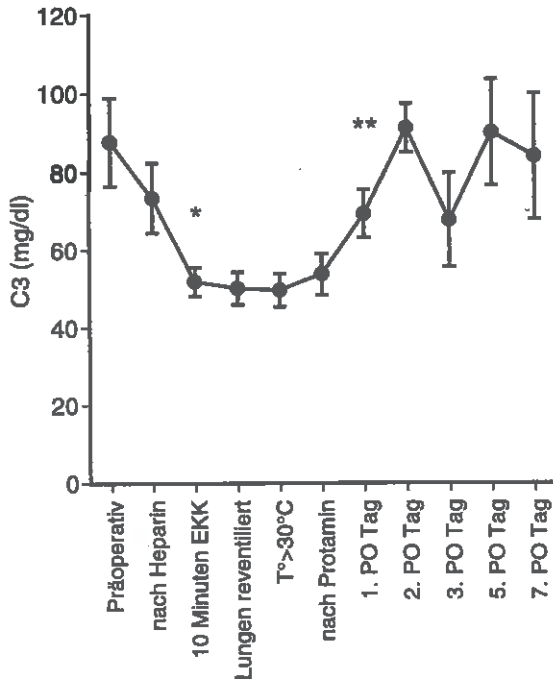


Abbildung 4.1. Verlauf des C3 vor, während und nach dem EKK.
* $p < 0,05$ und ** $p < 0,005$ im Vergleich zum vorangehenden Wert

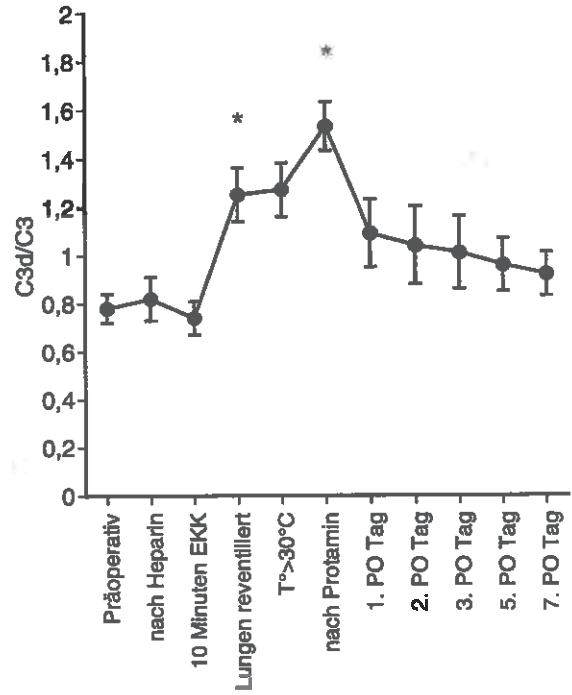


Abbildung 4.2. Verlauf des C3d/C3-Quotienten vor, während und nach dem EKK.
* $p < 0,0001$ im Vergleich zum unmittelbar vor EKK gemessenen Wert.

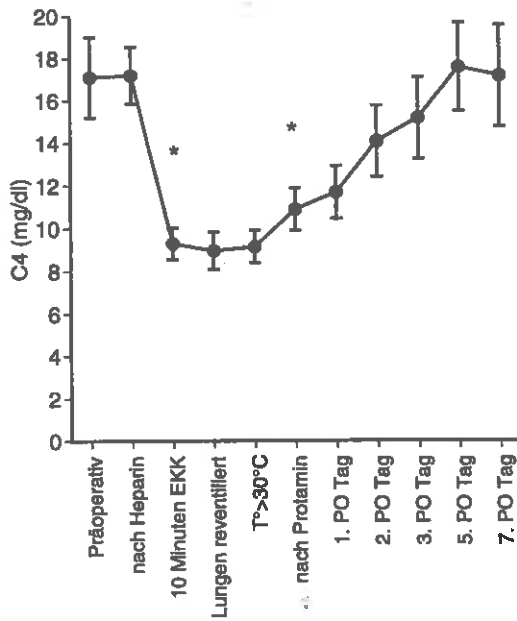


Abbildung 4.3. Verlauf des C4 vor, während und nach EKK.
* $p < 0,005$ im Vergleich zum vorangehenden Wert.

■ Leukozytenzahl

Die Leukozyten fielen von normalen präoperativen Werten (7426 ± 599 Zellen/mm³) auf signifikant erniedrigte Werte 10 Minuten nach Einleitung des EKK ab (4312 ± 569 Zellen/mm³) ($p < 0,001$). Die Leukozytenzahl stieg zwischen der Lungenreventilation und dem Ende der Aufwärmphase signifikant an ($p < 0,05$) und ferner von 7075 ± 1578 Zellen/mm³ am Ende des EKK auf 14456 ± 1806 Zellen/mm³ nach Protamingabe ($p < 0,001$). Neutrophile zeigten einen vergleichbaren Verlauf mit signifikantem Abfall von normalen präoperativen Werten (3692 ± 499 Zellen/mm³) auf signifikant erniedrigte Werte 10 Minuten nach Einleitung des EKK (1667 ± 298 Zellen/mm³) ($p < 0,005$). Die Neutrophilenzahl stieg am Ende des EKK von 2735 ± 605 Zellen/mm³ auf 8691 ± 938 Zellen/mm³ nach Protamingabe ($p < 0,02$). Es bestand keine Korrelation zwischen Leukozyten- oder Neutrophilenzahl, C3d/C3 und C5a während und nach dem EKK.

- Neugeborene

Die Komplementproteine C3, C3d, C4 und C5a und die Leukozytenzahl wurden in einer Gruppe von 13 Neugeborenen, deren klinische Daten in Tabelle 4.2 zusammengefaßt sind, untersucht.

Klinische Daten	
Patientenzahl (n)	13
Alter (Tage)	6 (4-8)
Diagnose (n)	d-TGA: 10 TLVFE: 2 PS, Hypo RV: 1
Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (Minuten)	67 (35-116)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	62 (29-88)
Dauer des Kreislaufstillstandes (Minuten)	59 (26-80)
Tiefste oesophageale Temperatur (°C)	15 (12-17)

Tabelle 4.2. Die Werte sind als Anzahl (n) oder als Medianwert und (Range) angegeben. d-TGA: d-Transposition der großen Arterien; PS, Hypo RV: kritische Pulmonalstenose und hypoplastischer rechter Ventrikel; TLVFE: totale Lungenvenenfehleinmündung.

Komplementproteine

Eine signifikante C3-Konversion mit C5a-Freisetzung fand bei allen Neugeborenen während des EKK statt. C4 fiel bei Einleitung des EKK signifikant ab und blieb bis zum Ende des

EKK unverändert. Es gab keine Korrelation zwischen der C3-Konversion und der C5a-Freisetzung und der Dauer des EKK, der Myokardischämie und des KSS.

Leukozytenzahl

Leukozyten und Neutrophile lagen präoperativ bei allen Neugeborenen im altersentsprechenden Normbereich. Leukozyten und Neutrophile fielen bei Einleitung des EKK und weiter nach Reinstitution des EKK nach Beendigung des KSS signifikant ab. Die Leukozyten- und Neutrophilenzahl blieb bis zum Ende des EKK unverändert. Ein signifikanter Anstieg der Leukozyten- und Neutrophilenzahl wurde nach Protamingabe beobachtet. Leukozyten- und Neutrophilenzahl bei Reinstitution des EKK nach KSS korrelierten mit dem zum selben Zeitpunkt gemessenen C3d/C3-Quotienten (Spearman, 0,71 bzw. 0,70, $p < 0,02$). Die C3d/C3-, C4-, C5a- und Leukozytenzahlwerte vor und während des EKK sind in der Tabelle 4.3 angegeben.

	Probenentnahme					
	1	2	3	4	5	6
C3d/C3	0,86±0,16	0,78±0,14	1,1±0,13	1,19±0,18	1,19±0,16	1,39±0,16*
C4 (mg/dl)	13,5±1,6	7,8±1,2	6,3±1,16	7,6±1,2	7,5±1,2	10,4±0,9
C5a (µg/l)						18,6±2,0
Leukozyten (Zellen/mm ³)	10060±997	3212±203 ^a	2421±230 ^a	2378±258	2329±213	7190±582 ^a
Neutrophilen (Zellen/mm ³)	5142±445	1464±122 ^b	947±110	987±156	1000±109	4101±417 ^b

Tabelle 4.3. Die Werte sind als Mittelwert±SEM angegeben. Probenentnahmen: 1: präoperativ; 2: 10 Minuten nach Einleitung des EKK; 3: nach Reinstitution des EKK nach KSS; 4: nach Lungenreventilation; 5: am Ende der Aufwärmphase; 6: nach Protamingabe. * $p < 0,0001$ im Vergleich zu den zum Zeitpunkt 2 gemessenen Werten. ^a $p < 0,0001$; ^b $p < 0,005$ im Vergleich zur vorangehenden Probenentnahme.

Zusammengefaßt zeigen diese Ergebnisse, daß eine signifikante Komplementaktivierung mit C3-Konversion und C5a-Freisetzung während Herzlungenmaschinen-Operationen bei Kindern, Säuglingen und auch Neugeborenen stattfindet. Dieses Phänomen ist von der Dauer des EKK, vom Grad der Hypothermie und von der Durchführung eines KSS unabhängig, wird aber bei Säuglingen und Kindern von der Dauer der Myokardischämie beeinflusst. Die am Ende des EKK beobachtete Leukozytose und Neutrophilie steht jenseits des Neugeborenenalters nicht in direkter Relation zum Ausmaß der Komplementaktivierung, die während des EKK stattfindet.

4.1.2 Leukozytenmobilisation

In einer Gruppe von 26 Kindern, deren klinische Daten in Tabelle 4.4 zusammengefaßt sind, wurden Leukozytenzahl und Differentialblutbild vor, während und nach dem EKK untersucht.

Klinische Daten	
Patientenzahl (n)	26
Alter (Monate)	49,5 (7-164)
Diagnose (n) ⁽¹⁾	zyanotisch: 16 nicht zyanotisch: 20
Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (Minuten)	75,5 (33-135)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	55,5 (9-82)
Durchführung eines Kreislaufstillstandes (n)	10
Dauer des Kreislaufstillstandes (Minuten)	51 (31-64)
Tiefste oesophageale Temperatur (°C)	21,2 (14-28,4)

Tabelle 4.4. Die Werte sind als Anzahl (n) oder als Medianwert und (Range) angegeben.

⁽¹⁾: Siehe Anhang II.

Verlauf der Leukozyten vor, während und nach dem EKK

Leukozytenzahl und Differentialblutbild lagen präoperativ bei allen Patienten im Normbereich. Nach Heparin-gabe wurde keine signifikante Veränderung der Leukozytenzahl beobachtet. Bis auf Lymphozyten fiel die Zahl aller Leukozytenformen nach Einleitung des EKK signifikant ab. Die Zahl aller Leukozytenformen (bis auf Eosinophile, deren Zahl signifikant abfiel) blieb während des EKK bis zum Ende der Aufwärmphase unverändert. Ein signifikanter Anstieg aller Leukozytenformen (bis auf Lymphozyten und Basophile) wurde nach Protamingabe beobachtet.

Die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild vor, während und nach dem EKK sind in Tabelle 4.5 zusammengefaßt. Ihr Verlauf ist in der Abbildung 4.4 graphisch dargestellt.

Es bestand eine Korrelation zwischen der Dauer des EKK und

- der Leukozytenzahl am Ende der Aufwärmphase und nach Protamingabe (Spearman: 0,43 und 0,49, $p < 0,05$),
- der Neutrophilenzahl am Ende der Aufwärmphase und nach Protamingabe (Spearman: 0,53 und 0,54, $p < 0,05$),
- der Lymphozyten- und Eosinophilenzahl nach Protamingabe (Spearman: 0,43 und 0,44 $p < 0,05$).

Es bestand eine Korrelation zwischen der minimalen oesophagealen Temperatur während

des EKK und der Leukozytenzahl (Spearman: 0,59, $p < 0,002$), Lymphozytenzahl (Spearman: 0,51, $p < 0,001$) und Monozytenzahl (Spearman, 0,51, $p < 0,001$) am Ende der Aufwärmphase.

Die Neutrophilenzahl am Ende der Aufwärmphase war bei den Patienten, die mit KSS operiert worden waren, signifikant niedriger als bei den Patienten, die ohne KSS operiert worden waren (1520 ± 410 versus 4238 ± 620 Zellen/ mm^3 , $p < 0,02$).

	Probenentnahmen				
	1	2	3	4	5
Leukozyten	7670 \pm 721	8592 \pm 616	5486 \pm 556 ^a	5886 \pm 703	11458 \pm 1740 ^a
Neutrophile	3365 \pm 864	4278 \pm 414	2464 \pm 286 ^a	3383 \pm 524	11322 \pm 1439 ^a
Lymphozyten	3546 \pm 415	3130 \pm 251	2480 \pm 204 ^c	2670 \pm 302	3010 \pm 339
Monozyten	410 \pm 70	510 \pm 57	330 \pm 59 ^b	240 \pm 47	400 \pm 97 ^d
Eosinophile	225 \pm 54	190 \pm 42	112 \pm 27 ^b	56 \pm 19 ^d	140 \pm 34 ^c
Basophile	39 \pm 19	21 \pm 10	4 \pm 4 ^d	13 \pm 9	6 \pm 5

Tabelle 4.5. Leukozytenzahl und Differentialblutbild (Zellen/ mm^3) sind als Mittelwert \pm SEM angegeben. Probenentnahmen: 1: präoperativ; 2: nach Heparinabgabe; 3: 10 Minuten nach Einleitung des EKK; 4: am Ende der Aufwärmphase; 5: nach Protaminabgabe. ^a $p < 0,0001$; ^b $p < 0,001$; ^c $p < 0,005$; ^d $p < 0,05$; ^e $p = 0,1$ im Vergleich zur vorangehenden Probenentnahme.

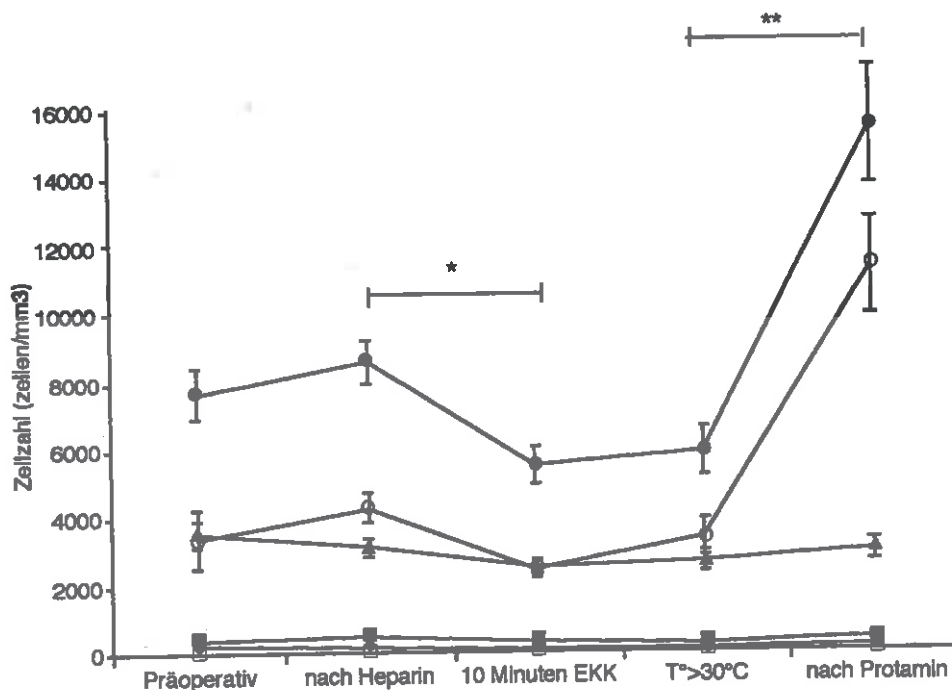


Abbildung 4. Verlauf der Leukozyten vor, während und nach EKK.

Leukozyten (●); Neutrophile (○); Lymphozyten (▲); Monozyten (■); Eosinophile (◆); Basophile (□).

* signifikanter Abfall aller Leukozytenformen bis auf Lymphozyten. ** signifikanter Anstieg aller Leukozytenformen bis auf Lymphozyten und Basophile.

Zusammengefaßt zeigen diese Ergebnisse, daß bei Einleitung des EKK eine signifikante Leukopenie auftritt, die bis auf die Lymphozyten alle Leukozytenformen betrifft.

Während des EKK selbst bleibt die Leukozytenzahl unverändert, Eosinophile fallen am Ende der Aufwärmphase signifikant ab. Eine signifikante Leukozytose, die bis auf die Lymphozyten und Basophile alle Leukozytenformen betrifft, wird am Ende des EKK beobachtet.

Leukozytenbewegungen während des EKK werden von operativen Parametern wie Dauer des EKK, Grad der Hypothermie während des EKK und Durchführung eines KSS beeinflusst.

4.1.3 Leukozyten- und Mastzellendegranulierung

- Elastase

Die Leukozyten-Elastase wurde bei den Patienten, die unter 4.1.1 beschrieben sind, bestimmt. Die Leukozyten-Elastase stieg von $67 \pm 5,3 \mu\text{g/l}$ 10 Minuten nach Einleitung des EKK bis auf $273 \pm 47 \mu\text{g/l}$ nach Protamingabe signifikant an ($p < 0,0001$). Der Anstieg der Elastase-Konzentrationen während des EKK korrelierte mit der Dauer des EKK und mit der Dauer der Myokardischämie (Spearman: 0,5 and 0,51, $p < 0,05$), jedoch nicht mit dem Grad der Hypothermie während des EKK. Der Anstieg der Elastase-Konzentrationen während des EKK korrelierte mit dem C3d/C3-Quotienten zum Zeitpunkt der Lungenreventilation (Spearman: 0,45, $p < 0,02$), am Ende der Aufwärmphase (Spearman: 0,44, $p < 0,02$) und nach Protamingabe (Spearman: 0,47, $p < 0,02$). Es bestand keine Korrelation zwischen der Leukozytenzahl und den Elastase-Konzentrationen während des EKK.

- Myeloperoxidase (MPO)

MPO wurde bei 25 Patienten, deren klinische Daten in Tabelle 4.6 zusammengefaßt sind, vor, während und nach dem EKK untersucht. C3d/C3 und Leukozytenzahl im Zusammenhang mit dem EKK bei diesen Patienten sind in Tabelle 4.7 angegeben.

Die MPO-Konzentrationen stiegen im Vergleich zu den präoperativen Werten 10 Minuten nach Einleitung des EKK signifikant an ($p < 0,0001$) und erreichten damit maximale Werte.

Im weiteren fielen die MPO-Konzentrationen am 1. postoperativen Tag auf normale präoperative Werte zurück (Abbildung 4.5). Die MPO-Konzentrationen nach

Protamingabe und 4 Stunden PO korrelierten mit der Dauer des EKK (Spearman: 0,41 und 0,59, $p < 0,05$ und $p < 0,001$) und mit der Dauer der Myokardischämie (Spearman: 0,53 und

0,75, $p < 0,05$ und $< 0,001$). Es bestand eine negative Korrelation zwischen den MPO-Konzentrationen 4 Stunden PO und der minimalen oesophagealen und rektalen Temperatur während des EKK (Spearman: -0,49 und -0,60, $p < 0,05$ und $p < 0,001$) (Abbildung 4.6).

Die MPO-Konzentrationen 4 Stunden PO korrelierten mit dem C3d/C3-Quotienten nach Protamingabe und 4 Stunden PO (Spearman: 0,59 und 0,75, $p < 0,001$) (Abbildung 4.7). Es bestand keine Korrelation zwischen Leukozytenzahl und MPO-Konzentrationen während und nach dem EKK.

Klinische Daten

Patientenzahl (n)	25
Alter (Monate)	69 (9-151)
Diagnose (n) ⁽¹⁾	nicht zyanotisch
Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (Minuten)	71 (26-121)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	30 (14-81)
Durchführung eines Kreislaufstillstandes (n)	3
Tiefste oesophageale Temperatur (°C)	26 (15-31)
Tiefste rektale Temperatur (°C)	28 (17,6-33)
Tiefste Bluttemperatur (°C)	17,5 (12,5-24,8)

Tabelle 4.6. Die Werte sind als Anzahl (n) oder als Medianwert und (Range) angegeben.⁽¹⁾Siehe Anhang III.

Probenentnahmen

	1	2	3	4	5
Leukozyten	8512±460	6917±385	3929±388	5569±724	13654±1194
C3d/C3	0,78±0,05	0,88±0,06	1,19±0,06	1,54±0,14	1,81±0,11

Tabelle 4.7. Leukozytenzahl (Zellen/mm³) und C3d/C3 sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Probenentnahmen: 1: präoperativ; 2: nach Heparin-gabe; 3: 10 Minuten nach Einleitung des EKK; 4: am Ende der Aufwärmphase; 5: nach Protamingabe.

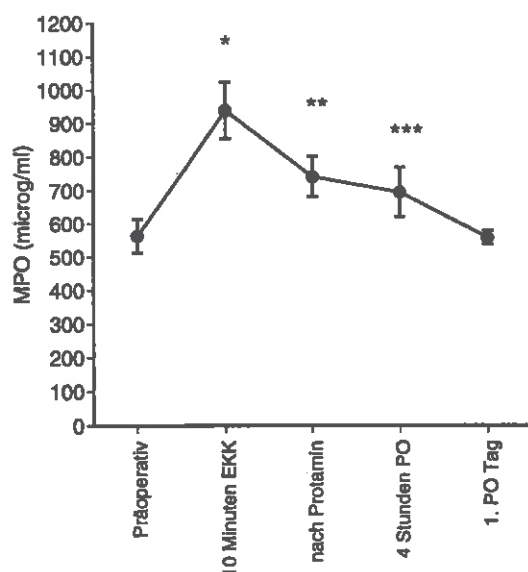


Abbildung 4.5. Verlauf der MPO vor, während und nach EKK. * $p < 0,0001$; ** $p < 0,005$ und *** $p < 0,02$ im Vergleich zum präoperativen Wert.

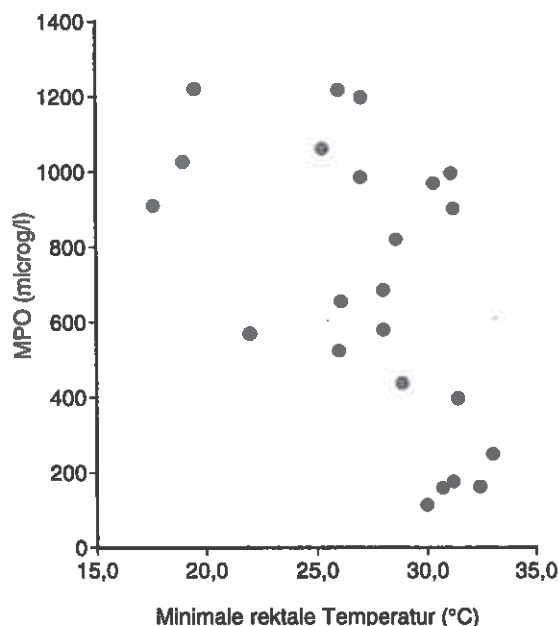


Abbildung 4.6. Korrelation zwischen MPO-Werten 4 Stunden PO und minimaler rektaler Temperatur während des EKK. Spearman: -0,60 ($p < 0,001$), ($n=23$).

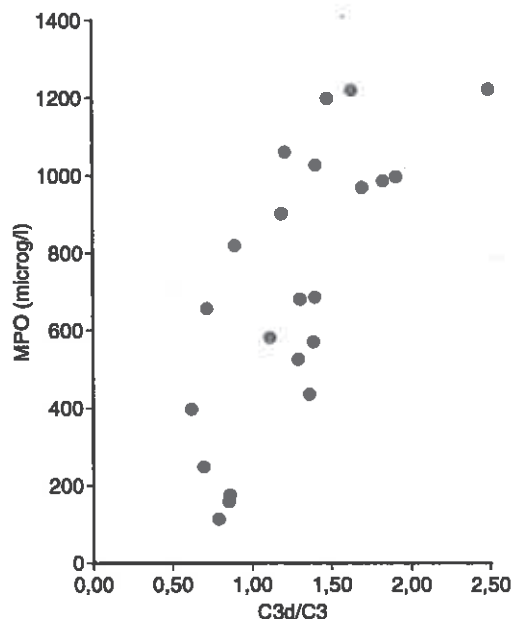


Abbildung 4.7. Korrelation zwischen MPO-Werten und C3d/C3 4 Stunden PO. Spearman: 0,75 ($p < 0,001$), ($n=23$).

- Eosinophil Cationisches Protein (ECP)

Der Verlauf von ECP wurde bei den 26 Patienten, die unter 4.1.2 beschrieben sind, untersucht.

Die ECP-Konzentrationen lagen präoperativ im Normbereich und blieben nach Heparin-gabe unverändert. Ein nicht signifikanter Anstieg der ECP-Konzentrationen wurde 10 Minuten nach Einleitung des EKK beobachtet. Die ECP-Konzentrationen stiegen während des EKK signifikant an ($p < 0,02$), wobei die ECP-Freisetzung über die EKK-Zeit hinaus andauerte. Die ECP-Konzentrationen erreichten ihren Gipfel 4 Stunden postoperativ ($p < 0,01$ im Vergleich zu den präoperativen Werten). Danach wurde eine Abnahme der ECP-Konzentrationen beobachtet, die am 1. PO Tag keinen Unterschied mehr zu den präoperativen Werten aufwies (Abbildung 4.8).

Es bestand keine Korrelation zwischen ECP-Konzentrationen am Ende des EKK und während der ersten 24 Stunden PO und der Dauer des EKK, der Myokardischämie und dem Grad der Hypothermie während des EKK. Die ECP-Konzentrationen während und nach dem EKK waren bei den Patienten, die mit und ohne KSS operiert worden waren, gleich. Es bestand keine Korrelation zwischen der Eosinophilenzahl und den ECP-Konzentrationen während und nach dem EKK.

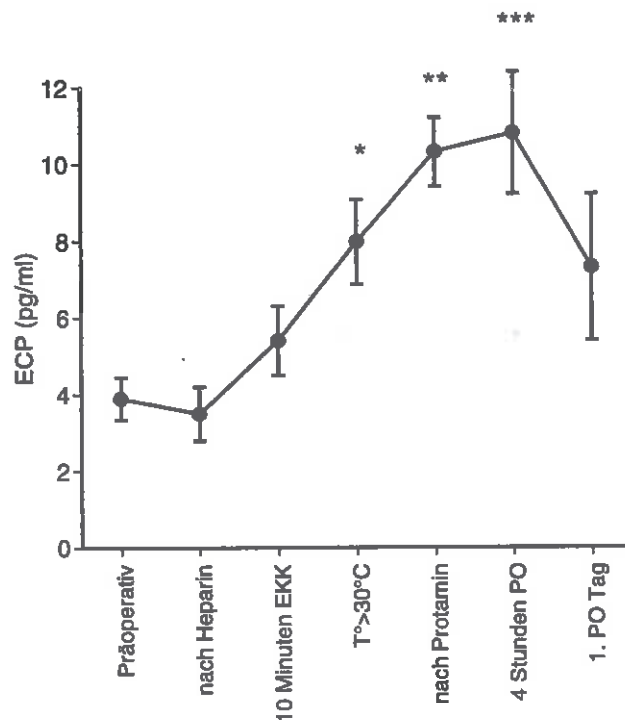


Abbildung 4.8. Verlauf des ECP vor, während und nach EKK.

* $p < 0,02$, ** $p < 0,0001$ und *** $p < 0,01$ im Vergleich zum präoperativen Wert.

- Histamin

Der Verlauf der Histaminkonzentrationen wurde während und nach dem EKK bei den Patienten, die unter 4.1.2 beschrieben sind, untersucht.

Ein nicht signifikanter Anstieg der Histaminkonzentrationen wurde während des EKK beobachtet. In den 4 ersten PO Stunden stiegen die Histaminkonzentrationen signifikant an ($p < 0,01$) und blieben im Vergleich zu den bei der Einleitung des EKK bestimmten Werten bis zum 1. PO Tag signifikant erhöht ($p < 0,0001$) (Abbildung 4.9).

Betrachtet man die Patienten einzeln, so wiesen 4 Stunden PO 8 der 26 untersuchten Kinder einen Anstieg der Histaminkonzentration von über 200% des Ausgangswertes bei Einleitung des EKK auf.

Es bestand keine Korrelation zwischen den Histaminkonzentrationen während und nach dem EKK, der Dauer des EKK und der Dauer der Myokardischämie. Dagegen bestand eine negative Korrelation zwischen den Histaminkonzentrationen 4 Stunden PO und dem tiefsten Grad der Hypothermie während des EKK (Spearman: 0,6, $p < 0,001$).

Patienten, die mit KSS operiert wurden, wiesen 4 und 24 Stunden PO signifikant höhere Histaminkonzentrationen auf als die Patienten, die ohne KSS operiert wurden (Histamin 4 Stunden PO: 918 ± 294 versus 182 ± 14 pg/ml ($p < 0,005$) und Histamin 24 Stunden PO: 758 ± 247 versus 293 ± 71 pg/ml, $p < 0,05$). Es bestand keine Korrelation zwischen der Basophilenzahl und den Histaminkonzentrationen während des EKK.

- Prostaglandin D₂ (PGD₂)

PGD₂ wurde als Marker für die Mastzellendegranulierung vor, während und nach dem EKK bei 11 der 26 unter 4.1.2 beschriebenen Patienten untersucht.

Die PGD₂-Konzentrationen betragen bei Einleitung des EKK $17,2 \pm 2,1$ pg/ml und änderten sich während des EKK nicht signifikant. Ein signifikanter Anstieg wurde 4 Stunden PO beobachtet ($p < 0,05$). PGD₂-Konzentrationen erreichten die bei Einleitung des EKK gemessenen Ausgangswerte am 1. PO Tag (Abbildung 4.10).

Es bestand keine Korrelation zwischen den PGD₂-Konzentrationen während und nach dem EKK und der Dauer des EKK, der Dauer der Myokardischämie und dem Grad der Hypothermie während des EKK.

Es bestand keine Korrelation zwischen den Histamin- und PGD₂-Konzentrationen während und nach dem EKK. Die 8 Kinder, deren Histaminkonzentrationen 4 Stunden PO einen Anstieg von über 200% im Vergleich zu den Ausgangswerten verzeichneten, zeigten zu diesem Zeitpunkt keine erhöhten PGD₂-Konzentrationen.

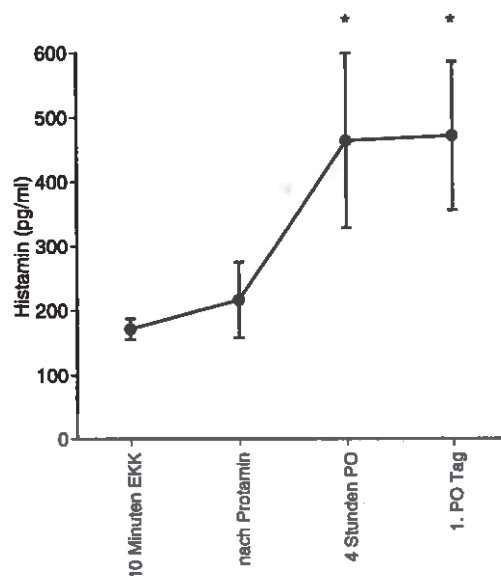


Abbildung 4.9. Verlauf des Histamins während und nach EKK. * $p < 0,01$ im Vergleich zu dem bei Einleitung des EKK gemessenen Wert.

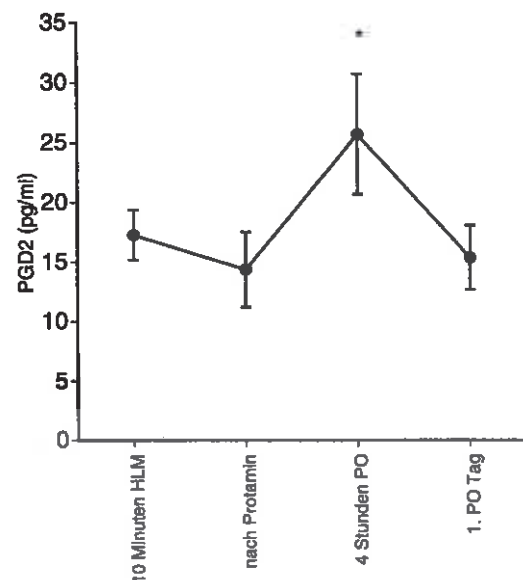


Abbildung 4.10. Verlauf des PGD₂ während und nach EKK. * $p < 0,05$ im Vergleich zum Wert bei Einleitung des EKK.

Zusammengefaßt findet während des EKK eine signifikante Leukozytendegranulierung mit Freisetzung von Elastase, MPO, ECP und Histamin statt. Eine signifikante PGD₂-Freisetzung läßt sich in den ersten PO Stunden nachweisen, als Hinweis auf eine Mastzellendegranulierung im Zusammenhang mit dem EKK. Eine Korrelation zwischen Histamin- und PGD₂-Freisetzung besteht jedoch nicht.

Die Freisetzung von Elastase und MPO während und nach dem EKK wird von der Dauer des EKK und der Myokardischämie beeinflußt, während die Freisetzung von MPO und Histamin vom Grad der Hypothermie während des EKK abhängig ist. Elastase- und MPO-Freisetzung korrelieren mit dem Grad der C3-Konversion, die während des EKK stattfindet. Eine Korrelation zwischen der Leukozytenzahl während und nach dem EKK und den Konzentrationen ihrer Degranulationsprodukte besteht nicht.

4.1.4 Zytokinsynthese

In einer Gruppe von 11 Patienten, deren klinische Daten in Tabelle 4.8 zusammengefaßt sind, wurden Leukozytenzahl (mit Differentialblutbild) und Verlauf von TNF α , IL8 und IL10 vor, während und nach dem EKK untersucht. Der transpulmonale Gradient (d.h. die Differenz zwischen den im pulmonalarteriellen und im pulmonalvenösen Blut gemessenen Konzentrationen) von TNF α , IL8 und IL10 wurde während und nach dem EKK bestimmt. Die MPO-Konzentrationen vor, während und nach dem EKK als Marker für die Leukozytenaktivierung wurden ebenfalls untersucht.

Der Verlauf von IL6 und die postoperativen CRP-Werte wurden bei den unter 4.1.3 (Tabelle 4.6) beschriebenen Patienten analysiert.

Klinische Daten	
Patientenzahl (n)	11
Alter (Monate)	3 (2-10)
Diagnose (n) ⁽¹⁾	nicht zyanotisch: 8 zyanotisch: 3
Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (Minuten)	89 (59-210)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	57 (27-107)
Durchführung eines Kreislaufstillstandes (n)	0
Tiefste rektale Temperatur (°C)	27,7 (22,5-30,7)

Tabelle 4.8. Die Werte sind als Anzahl (n) oder als Medianwert und (Range) angegeben. ⁽¹⁾Siehe Anhang IV.

- Leukozyten und MPO

Leukozyten-, Neutrophilen-, Lymphozyten- und Monozytenzahl sowie MPO-Konzentrationen vor, während und nach dem EKK sind in den Tabellen 4.9 und 4.10 zusammengefaßt.

Probenentnahmen				
	1	2	3	4
Leukozyten	8918±716	3900±440	4327±600	8240±902
Neutrophile	3060±400	1350±187	1940±475	4330±640
Lymphozyten	5240±670	2370±320	2422±325	3590±720
Monozyten	449±72	119±36	207±44	246±74
MPO	28±19	167±27	217±25	331±37

Probenentnahmen					
	5	6	7	8	9
Leukozyten	12581±1290	11336±1126	11381±1080	15245±1080	14218±1017
Neutrophile	8507±975	7093±917	8312±990	11360±1170	10530±1030
Lymphozyten	3844±605	3780±889	2490±380	2912±342	2850±341
Monozyten	176±37	407±96	554±87	860±130	694±96
MPO	248±18	188±35	180±37	86±25	26±4

Tabelle 4.9 und 4.10. Zellzahl (Zellen/mm³) und MPO-Konzentrationen (µg/ml) sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Probenentnahmen: 1: präoperativ; 2: 10 Minuten nach Einleitung des EKK; 3: nach Entfernung der Aortenklamme; 4: am Ende der Aufwärmphase; 5: nach Protamingabe; 6: 2 Stunden PO; 7: 4 Stunden PO; 8: 12 Stunden PO; 9: 24 Stunden PO.

Eine Korrelation zwischen MPO-Konzentrationen und Leukozytenzahl wurde nicht beobachtet.

- TNFα

Der präoperative TNFα-Wert betrug 26,5±9,7 pg/ml. Eine signifikante Abnahme des TNFα-Wertes wurde nach Einleitung des EKK beobachtet (p<0,005). Eine kontinuierliche signifikante TNFα-Freisetzung fand während des EKK statt (p<0,005), wobei der Gipfel der TNFα-Freisetzung nach Protamingabe beobachtet wurde (p<0,001 im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten). TNFα erreichte bei allen Patienten am 1. PO Tag präoperative Werte (Abbildung 4.11). Eine transpulmonale Differenz des TNFα-Wertes während und nach dem EKK bestand nicht.

Eine Korrelation zwischen dem TNFα-Wert und der Leukozytenzahl oder den MPO-

Konzentrationen wurde nicht beobachtet.

Ebenfalls bestand keine Korrelation zwischen dem $\text{TNF}\alpha$ -Wert nach dem EKK und der Dauer des EKK, der Dauer der Myokardischämie und dem Grad der Hypothermie während des EKK.

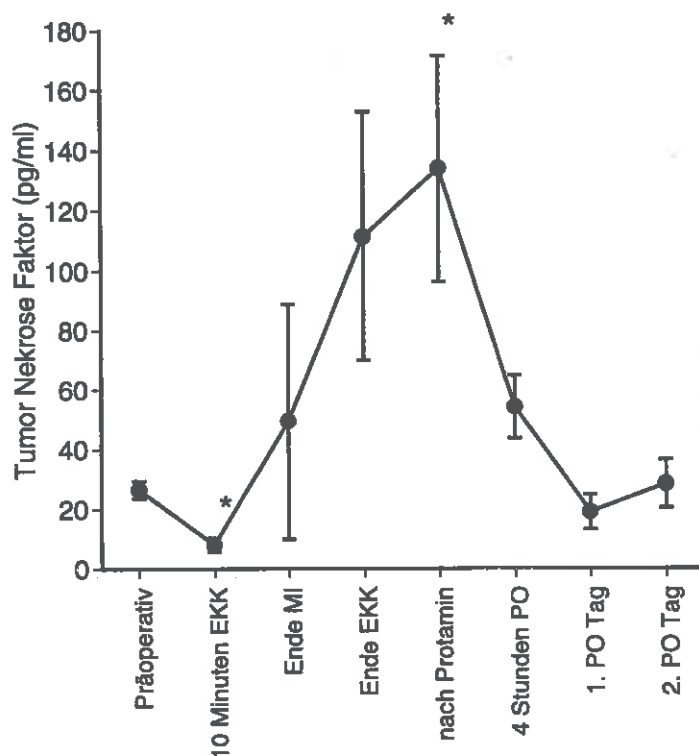


Abbildung 11. Verlauf des $\text{TNF}\alpha$ vor, während und nach EKK.

* $p < 0,001$ im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. MI: Myokardischämie

- IL8

Der präoperative IL8-Wert betrug $9,0 \pm 5,7$ pg/ml. Eine kontinuierliche signifikante IL8-Freisetzung wurde während des EKK beobachtet ($p < 0,01$). IL-8 stieg nach dem EKK weiter an und erreichte seinen Gipfel 2 Stunden PO ($p < 0,01$ im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten). IL8 erreichte normale präoperative Werte am 1. PO Tag (Abbildung 4.12). Eine transpulmonale Differenz des IL8-Wertes wurde nicht beobachtet. Der IL8-Wert 10 Minuten nach Einleitung des EKK korrelierte mit der Leukozytenzahl zu diesem Zeitpunkt (Spearman: 0,65, $p < 0,05$). Eine negative Korrelation bestand zwischen dem IL8-Wert und der Monozytenzahl am Ende des EKK (Spearman: -0,77, $p < 0,01$), nach Protamingabe (Spearman: -0,62, $p < 0,05$) und 2 Stunden PO (Spearman: -0,70, $p < 0,02$). Abbildung 4.13 zeigt die Beziehung zwischen dem IL8-Wert und der Monozytenzahl 2 Stunden PO. Es bestand keine Korrelation zwischen dem IL8-Wert am Ende des und nach

dem EKK und der Dauer des EKK, der Dauer der Myokardischämie und dem Grad der Hypothermie während des EKK.

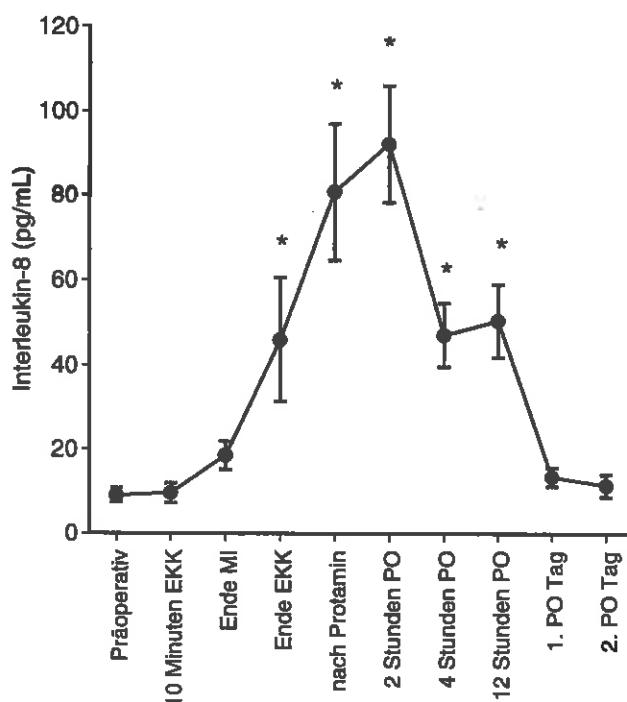


Abbildung 4.12. Verlauf des IL8 vor, während und nach EKK. * $p < 0,01$ im Vergleich zum präoperativen Wert

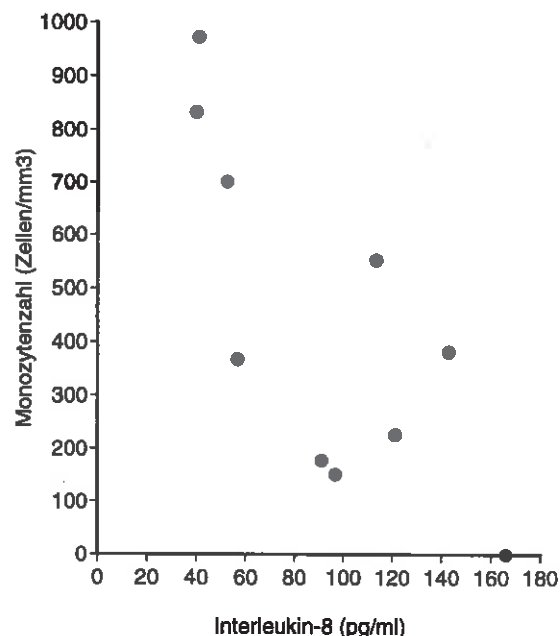


Abbildung 4.13. Korrelation zwischen der IL8-Konzentration und der Monozytenzahl 2 Stunden PO. Spearman: $-0,70$ ($p < 0,02$), ($n=10$).

- IL10

Der präoperative IL10-Wert betrug $8,4 \pm 4,9$ pg/ml. Die IL-10-Werte stiegen nach Einleitung des EKK signifikant an ($p < 0,02$) und blieben im Vergleich zu den präoperativen Werten bis zum Ende des EKK erhöht, normalisierten sich jedoch zum Zeitpunkt der Protamingabe. Im weiteren stiegen die IL10-Werte nach dem EKK an, erreichten im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten signifikant erhöhte Werte 4 Stunden PO ($p < 0,05$) und zeigten ihren Gipfel am 1. PO Tag ($p < 0,02$). Die IL10-Werte hatten sich 48 Stunden PO normalisiert (Abbildung 4.14).

Eine transpulmonale Differenz der IL10-Werte während und nach dem EKK wurde nicht beobachtet.

Es bestand weder eine Korrelation zwischen der Leukozytenzahl und den IL10-Werten noch eine Korrelation zwischen den MPO-Konzentrationen und den IL10-Werten während oder nach der Operation. Ebenso korrelierten die IL10-Werte nicht mit den $\text{TNF}\alpha$ - und IL8-Konzentrationen.

Eine negative Korrelation bestand zwischen den IL10-Werten 4 und 24 Stunden PO und der tiefsten rektalen Temperatur während des EKK (Spearman: $-0,77$ und $-0,89$, $p < 0,01$ und $p < 0,001$). Abbildung 4.15 zeigt die Beziehung zwischen maximalem IL10-Wert 24 Stunden PO und tiefster rektaler Temperatur während des EKK.

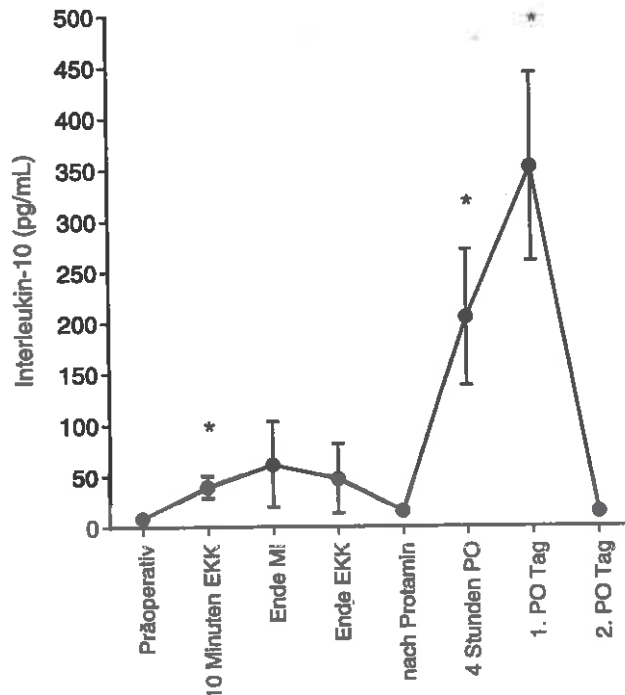


Abbildung 4.14. Verlauf des IL10 vor, während und nach EKK. * $p < 0,02$ im Vergleich zum präoperativen Wert.

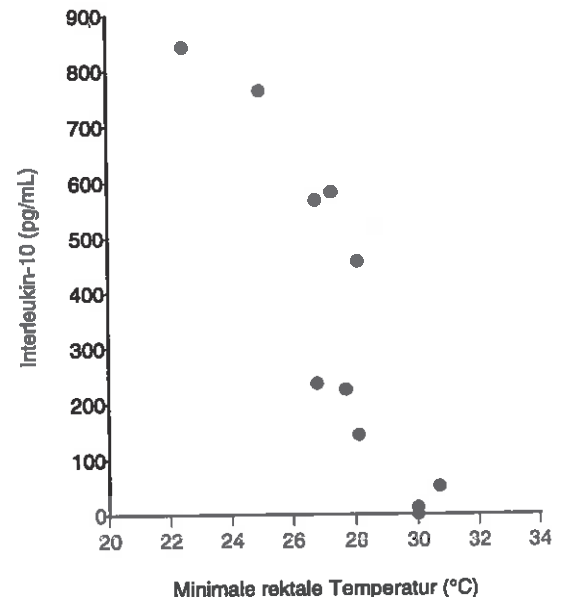


Abbildung 4.15. Korrelation zwischen dem IL10-Wert am ersten PO Tag und der minimalen rektalen Temperatur während des EKK. Spearman: $-0,89$ ($p < 0,001$), ($n=11$).

- IL6

Der präoperative IL6-Wert betrug $9 \pm 1,7$ pg/ml. Eine signifikante IL6-Freisetzung fand während des EKK statt ($p < 0,0001$). IL6 stieg weiter an und erreichte seinen maximalen Wert im untersuchten Zeitraum 4 Stunden PO ($p < 0,0001$ im Vergleich zu den präoperativen Werten) (Abbildung 4.16)

Es bestand keine Korrelation zwischen den IL6-Konzentrationen während und nach dem EKK und der Dauer des EKK sowie der Dauer der Myokardischämie. Dagegen bestand eine negative Korrelation zwischen den IL6-Konzentrationen 4 Stunden PO und der tiefsten Maschinenblut-Temperatur während des EKK (Spearman: $-0,51$, $p < 0,05$) (Abbildung 4.17).

Eine Korrelation wurde zwischen der IL6-Konzentration 4 Stunden PO und dem CRP-Wert 12 Stunden PO beobachtet (Spearman: 0,73, $p < 0,002$) (Abbildung 4.18).

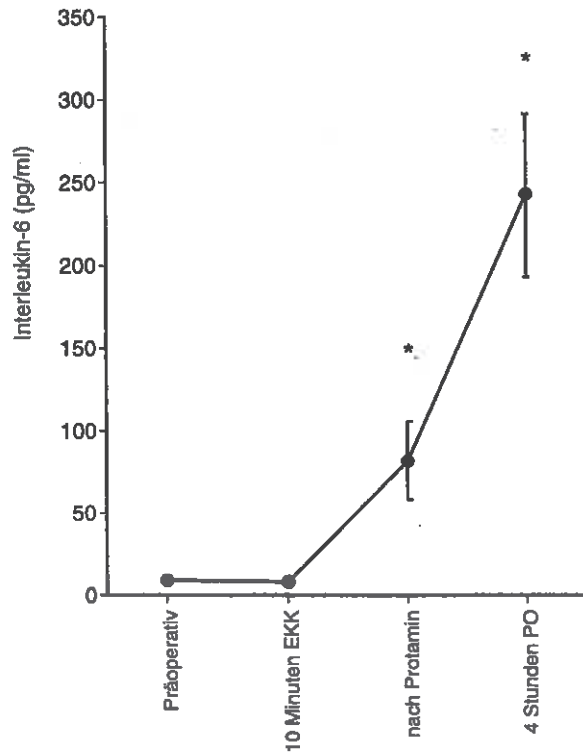


Abbildung 4.16. Verlauf des IL6 vor, während und nach EKK. * $p < 0,0001$ im Vergleich zum präoperativen Wert.

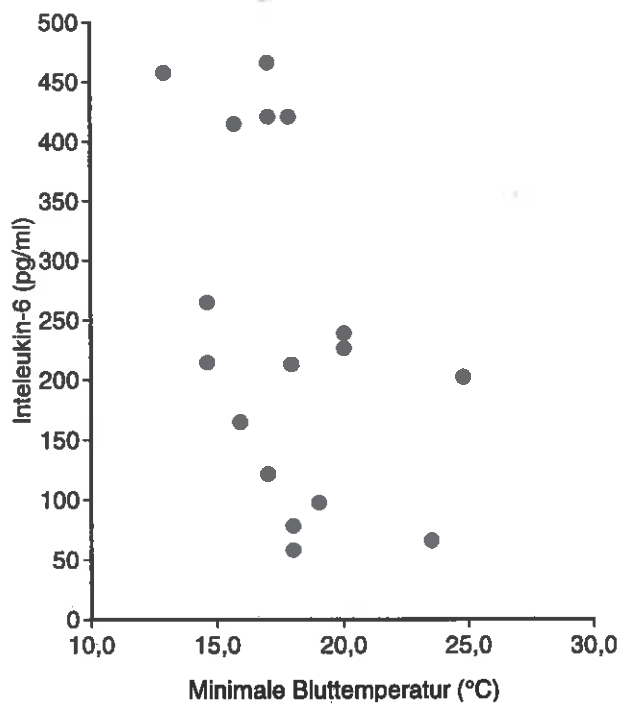


Abbildung 4.17. Beziehung zwischen den IL6-Konzentrationen 4 Stunden PO und der minimalen Maschinenblut Temperatur. Spearman: -0,51 ($p < 0,05$), ($n=17$).

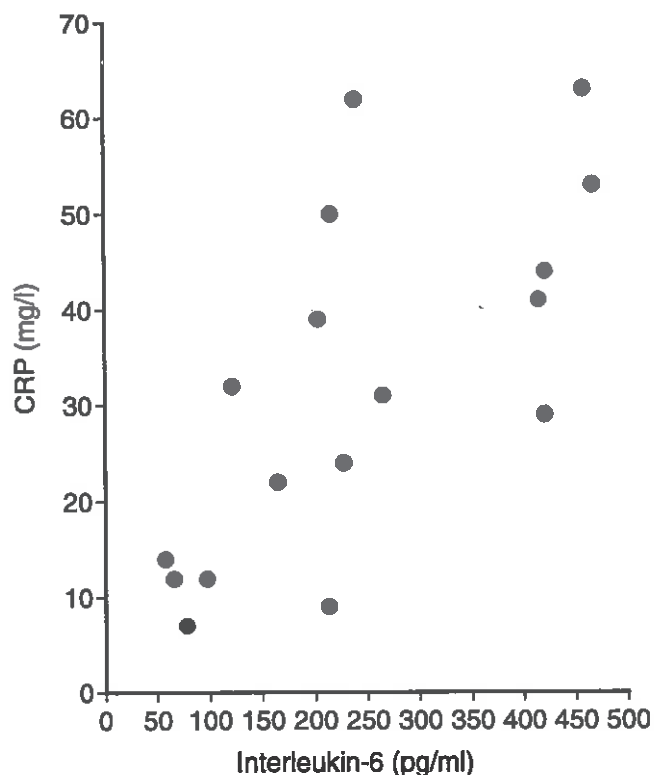


Abbildung 4.18. Beziehung zwischen dem CRP-Wert 12 Stunden PO und den IL6-Konzentrationen 4 Stunden PO. Spearman: 0,73 ($p < 0,002$), ($n=17$).

Zusammengefaßt findet während des EKK eine signifikante $\text{TNF}\alpha$ -, IL6-, IL8- und IL10-Freisetzung statt, die von der Dauer des EKK und der Myokardischämie nicht beeinflusst wird. Hingegen korrelieren IL6- und IL10-Freisetzung (aber nicht die $\text{TNF}\alpha$ - und IL8-Freisetzung) mit dem Grad der Hypothermie während des EKK.

Weiterhin wird eine Korrelation zwischen den IL8-Konzentrationen und der Leukozytenmobilisation während des EKK beobachtet.

4.2 Beziehung zwischen Entzündungsreaktion und postoperativen Komplikationen

4.2.1 Komplement- und Leukozytenaktivierung und Multiorganversagen (MOV)

Die Beziehung zwischen Komplement- und Leukozytenaktivierung und MOV wurde bei den unter 4.1.1 beschriebenen Patienten untersucht.

4.2.1.1 Klinische Ergebnisse

Ein postoperatives MOV, der unter 3.1.4 angegebenen Definition entsprechend, trat bei 8 der 29 untersuchten Patienten (27,5%) auf. Drei dieser Patienten verstarben.

Das Alter bei der Operation und Dauer des EKK, der Myokardischämie und des KSS waren bei den Patienten, die ein MOV entwickelten oder nicht entwickelten, nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4.11). Sieben der 8 Patienten mit MOV litten an einem zyanotischen Herzfehler, und 3 von diesen wurden nach Fontan operiert (Tabelle 4.12).

Die Patienten mit MOV zeigten alle eine Herz-Kreislauf-Insuffizienz, hohes Fieber (Temperatur $>39^{\circ}\text{C}$), ein akutes Nieren- und Leberversagen, Gerinnungsstörungen, eine Thrombozytopenie, eine respiratorische Insuffizienz und eine neurologische Beteiligung in den 3 ersten PO Tagen. Sieben der 8 Patienten mit MOV hatten postoperative Rhythmusstörungen, wobei 6 eine junctionale ektopische Tachykardie aufwiesen.

Die klinischen Ergebnisse der Patienten mit und ohne MOV sind in der Tabelle 4.13 zusammengefaßt.

Klinische Daten	Mit MOV n=8	Ohne MOV n=21
Alter (Monate)	24,5 (7,5-213)	25 (3-119)
Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (Minuten)	95 (42-152)	59 (31-125)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	61 (49-104)	56 (7-105)
Dauer des Kreislaufstillstandes (Minuten)	51 (46-60)	52 (6-59)

Tabelle 4.11. Die Werte sind als Median (Range) angegeben. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne MOV besteht nicht.

Diagnose	Art der Operation	mit MOV	ohne MOV
		n=8	n=21
ASD II	Verschluß	0	5
VSD	Patchverschluß	0	5 ⁽¹⁾
Fallot'sche Tetralogie	Korrektur	2	4
PA, VSD, AP-Shunt	- RVOT-Erweiterung	0	1
	- Korrektur	1	0
PA, hypoplastischer RV	Atrioseptostomie	0	1
DORV, PS	Korrektur	0	1
Taussig-Bing, PB	- Senning, VSD-Verschluß	1	1
	- ASO, VSD-Verschluß	0	1
ASD I	Korrektur	0	1
AVSD	Korrektur	1 ⁽²⁾	1
MS nach AVSD-Korrektur	MKE	0	1
TA, PS	Fontan	2	0
SV, TGA, PB	Fontan	1	0

Tabelle 4.12. ASD: Vorhofseptumdefekt (I: primum Typ; II: secundum Typ); AP-Shunt: aorto-pulmonaler Shunt; AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV: Double outlet right ventricle; MS: Mitralkstenose; PA: Pulmonalatresie; PB: Pulmonalisbanding; PS: Pulmonalstenose; RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; RV: rechter ventrikel; SV: univentrikuläres Herz; TA: Trikuspidalatresie; Taussig-Bing: Taussig-Bing Komplex; TGA: Transposition der großen Gefäße; VSD: Ventrikelseptumdefekt. Patienten mit Trisomie 21: ⁽¹⁾ n=2, ⁽²⁾ n=1.

Beteiligtes Organsystem	Patienten mit MOV n=8	Patienten ohne MOV n=21	p-Wert
Herz			
- Rhythmusstörungen:	JET: n=6; AVBIII: n=1	JET: n=2	<0,005
- Catecholaminbedarf:	Adrenalin und Dopamin: n=8	Adrenalin und Dopamin: n=0	<0,001
Nieren			
- Oligurie oder Anurie:	n=8	n=0	<0,005
- Peritonealdialyse:	n=4		
- Hemodialyse:	n=1		
Leber			
- GOT≥500 IE/l:	n=8 (Median: 4220 IE/l)	n=0 (Median: 242 IE/l)	<0,001
- Bilirubin ≥20 µmol/l:	n=8 (Median: 67 µmol/l)	n=2 (Median: 30 µmol/l)	<0,001
Lungen	n=6 ⁽¹⁾	n=4 ⁽¹⁾	<0,05
Zentralnervensystem			
- Koma:	n=7	n=0	<0,001
- Krampfanfälle:	n=1	n=0	NS
Fieber	n=8	n=4	<0,001
Gerinnung			
- PTZ<50%:	n=8 (Median: 29%)	n=1 (42%)	<0,001
- Thrombozytopenie:	n=8 (Median: 32.000/ml)	n=11 (Median: 84.000/ml)	NS
Verstorbene	n=3	n=1	NS

Tabelle 4.13. Die Werte sind als Anzahl (n) oder Median (Range) angegeben. AVB III: kompletter atrioventrikulärer Block; JET: junktionale ektopische Tachykardie; GOT: Glutamat-Oxaloacetat-Transaminase; PTZ: Prothrombinzeit; NS: nicht signifikant ⁽¹⁾: verstorbene Patienten ausgeschlossen.

4.2.1.2 Komplement- und Leukozytenaktivierung

- C3

Präoperativ wiesen die Patienten mit und ohne MOV keine unterschiedlichen C3-Werte auf. Bei Einleitung des EKK zeigten Patienten mit MOV im Vergleich zu den Patienten ohne MOV signifikant niedrigere C3-Werte ($p < 0,02$). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war am Ende des EKK nach Protamingabe ebenfalls nachweisbar ($p < 0,01$) und blieb bis zum 5. PO Tag vorhanden (Abbildung 19).

- C4

C4 war präoperativ in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit postoperativem MOV zeigten bereits bei Einleitung des EKK signifikant niedrigere C4-Werte als die Patienten ohne MOV ($p < 0,05$). Dieser Unterschied blieb während des gesamten EKK und während der ersten PO Woche bestehen (Abbildung 20).

- C3d/C3

Der C3d/C3-Quotient war präoperativ in beiden Gruppen gleich. Patienten mit postoperativem MOV wiesen bereits bei der Lungenreventilation signifikant höhere C3d/C3-Werte auf als Patienten ohne MOV ($p < 0,05$). Dieser Unterschied persistierte am Ende der Aufwärmphase ($p < 0,05$) und nach Protamingabe ($p < 0,05$) sowie postoperativ bis zum Ende der ersten PO Woche (Abbildung 21).

- C5a

Der nach Protamingabe gemessene C5a-Wert betrug $23,4 \pm 4,3 \mu\text{g/l}$ bei den Patienten mit MOV und $16,1 \pm 2,7 \mu\text{g/l}$ bei den Patienten ohne MOV (p , NS).

- Leukozytenelastase

Die Freisetzung der Leukozytenelastase während des EKK war bei den Patienten mit MOV signifikant ausgeprägter als bei den Patienten ohne MOV und betrug $450 \pm 115 \mu\text{g/l}$ versus $220 \pm 36 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,05$).

- CRP

Das CRP lag präoperativ bei allen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Die Patienten mit MOV hatten am 1. und am 2. PO Tag signifikant niedrigere CRP-Werte als die Patienten ohne MOV ($25 \pm 25 \text{ mg/l}$ und $27 \pm 9,6 \text{ mg/l}$ versus $120 \pm 18 \text{ mg/l}$ und $76 \pm 12 \text{ mg/l}$, $p < 0,0001$ und $p < 0,002$).

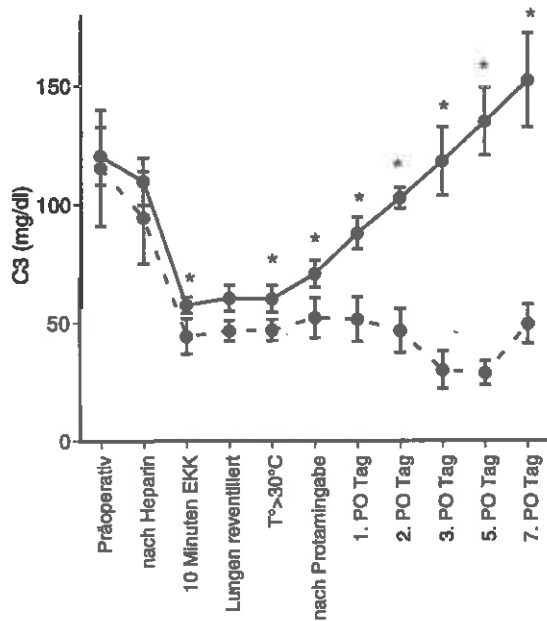


Abbildung 19. Verlauf des C3 vor, während und nach EKK bei Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne MOV (durchgezogene Linie). * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,02$).

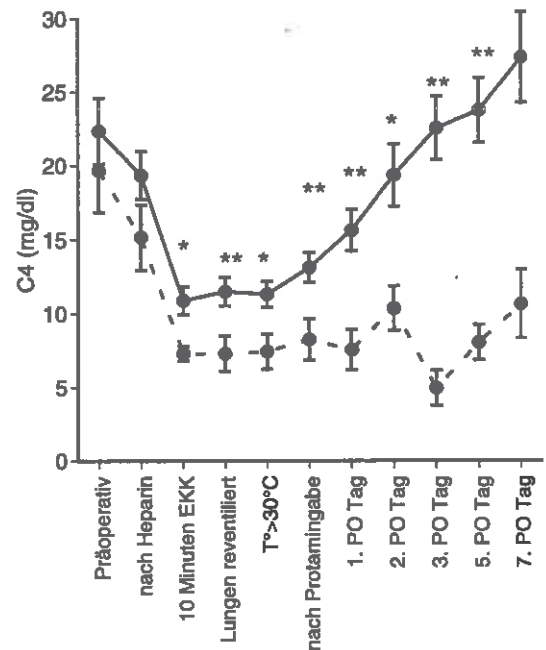


Abbildung 20. Verlauf des C4 vor, während und nach EKK bei Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne MOV (durchgezogene Linie). * ($p < 0,05$) und ** ($p < 0,01$) zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

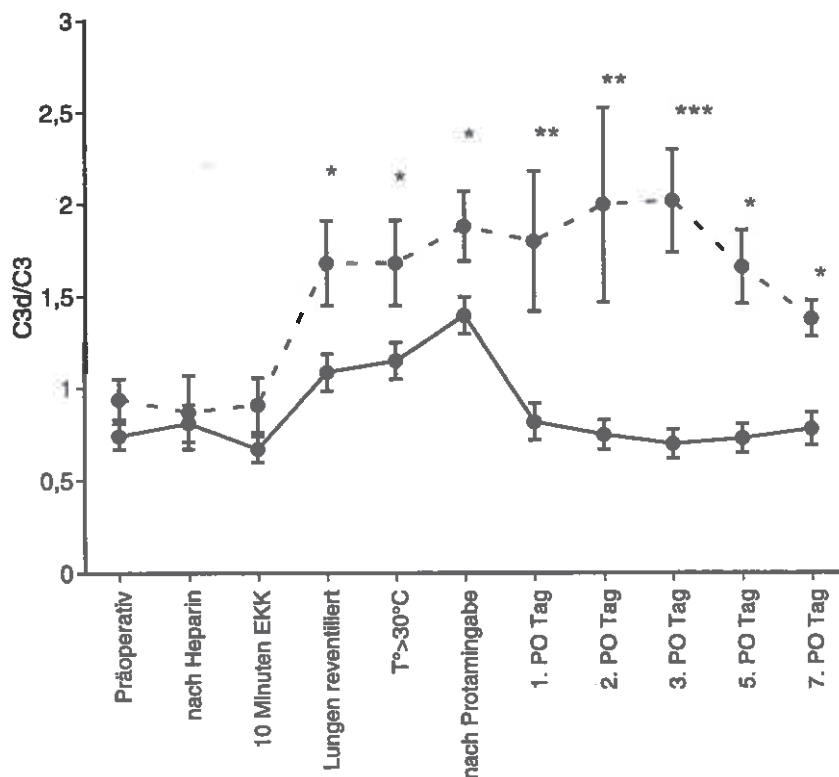


Abbildung 21. Verlauf des C3d/C3-Quotienten vor, während und nach EKK bei Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne MOV (durchgezogene Linie). * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,005$) und *** ($p < 0,0001$) zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

- Ergebnisse der logistischen Regression

Folgende Variablen wurden für die logistische Regression zur Voraussage des postoperativen MOV mitanalysiert: das Alter bei der Operation, die präoperative Zyanose, die Dauer des EKK, die Dauer der Myokardischämie, der C3d/C3-Quotient bei Lungenreventilation, am Ende der Aufwärmphase und nach Protamingabe und die Leukozytenelastase-Freisetzung während des EKK.

Von den berücksichtigten Variablen wurden der C3d/C3-Quotient bei der Lungenreventilation und die Leukozytenelastase-Freisetzung während des EKK in das Endmodell aufgenommen (Tabelle 4.14). Das Modell ermöglichte eine korrekte Voraussage in 76% der Fälle mit einer Spezifität von 90% und einer Sensitivität von 37,5%.

Variablen	Parameterschätzer	Standard Fehler
Leukozytenelastase-Freisetzung während des EKK:	0,0057	0,0032
C3d/C3 bei Lungenreventilation:	1,35	0,80

Tabelle 4.14. Ergebnisse der logistischen Regression. Intercept: $-0,45 \pm 1,66$.

Zusammengefaßt weisen Patienten, die ein postoperatives MOV entwickeln, bereits während des EKK eine signifikant ausgeprägtere C3-Konversion und Leukozytenelastase-Freisetzung auf als Patienten, die diese Komplikation nicht zeigen. Eine abnorme C3-Konversion sowie deutlich erniedrigte C3- und C4-Werte sind bei den Patienten mit MOV bis zum Ende der ersten PO Woche nachweisbar.

4.2.2 Histaminfreisetzung und vorübergehende postoperative Rhythmusstörungen (RS)

4.2.2.1 Klinische Ergebnisse

Die Patienten, die unter 4.1.2 beschrieben sind, wurden je nach Auftreten von vorübergehenden postoperativen RS, wie sie unter 3.1.5 definiert sind, analysiert. Acht der 26 Patienten entwickelten transitorische postoperative RS.

Die Patienten mit RS waren jünger als die Patienten ohne RS ($p < 0,05$). Die Dauer des EKK und der Myokardischämie waren in beiden Gruppen identisch. Ein KSS war bei den Patienten mit RS signifikant häufiger durchgeführt worden als bei den Patienten ohne RS (6/8 versus 4/18) ($p < 0,05$). Der unmittelbar postoperative Katecholamin- (Adrenalin,

Dopamin) und Natriumnitroprussid-Bedarf war in beiden Gruppen gleich. Tabelle 4.15 faßt klinische Parameter bei den Patienten mit und ohne RS zusammen.

	Mit RS (n=8)	Ohne RS (n=18)	P-Wert
Alter (Monate)	14,5 (7-135)	61,5 (8-164)	<0,05
Dauer des EKK (Minuten)	60,5 (41-135)	80 (33-122)	NS
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	59 (20-74)	53 (9-82)	NS
Durchführung eines KSS (n)	6	4	<0,05
Dauer des KSS (Minuten)	57,5 (31-64)	43 (41-52)	NS
Adrenalin PO (µg/kg/Minute)	0,09 (0-0,58)	0 (0-0,34)	NS
Dopamin PO (µg/kg/Minute)	3,75 (0-7)	3,82 (0-7)	NS
Natriumnitroprussid PO (µg/kg/Minute)	0,65 (0,05-1,6)	0,55 (0-1,56)	NS

Tabelle 4.15. Die Werte sind als Anzahl (n) oder Median (Range) angegeben. RS: postoperative transitorische Rhythmusstörungen; EKK: extrakorporaler Kreislauf; KSS: Kreislaufstillstand; PO: postoperativ.

- Art der RS

Folgende RS wurden beobachtet: akzelerierter Knotenrhythmus (AKR) (n=3), junctionale ektopische Tachykardie (JET) (n=3), atrioventrikulärer Block (AVB) II. Grades Typ I (n=1) und AVB III. Grades (n=1). Drei der 8 Patienten mit RS wiesen unmittelbar nach der Operation einen normalen Sinusrhythmus auf und entwickelten ihre RS in einem Zeitraum bis zu 5 Stunden PO (4 bis 5 Stunden, Median: 4 Stunden) (AKR: n=2, AVB II. Grades: n=1). Der Patient mit AVB II. Grades zeigte initiale Episoden von Sinustachykardie, die mit Phasen von AVB II. Grades alternierten und 12 Stunden andauerten. Der Rhythmus war bei den 5 anderen Patienten bereits unmittelbar nach Beendigung der Operation pathologisch: (AKR: n=3, JET: n=1, AVB III. Grades: n=1). Zwei der 3 Patienten mit unmittelbar postoperativem AKR entwickelten eine JET 4 Stunden nach der Operation. Fünf der 8 Patienten mit RS benötigten eine antiarrhythmische Therapie: atriale oder ventrikuläre Stimulation (oder beides) in 3 Fällen (AKR: n=1, AVB II. Grades: n=1, AVB III. Grades: n=1) und Digoxin während 24 Stunden in 2 Fällen (beide mit JET). Die RS verschwanden bei 6 der 8 Patienten nach 12 bis 96 Stunden (Median: 33 Stunden). Bei den 2 übrigen Patienten maskierte die JET ein persistierendes Sinusknotensyndrom bzw. einen AVB III. Grades, die nach 48 bzw. 54 Stunden PO offensichtlich wurden, als die Knotenfrequenz abnahm. Bis auf diese 2 Patienten war der Befund des Langzeit-EKG's am Entlassungstag bei allen Patienten mit und ohne RS normal. Tabelle 4.16 faßt die klinischen Daten der 8 Patienten mit RS zusammen.

Patient	Art der RS	Maximale HF (Schläge/Min.)	Beginn (St. PO)	Ende (St. PO)	Therapie	RS bei Entlassung
5	JET	150	sofort ⁽¹⁾	48	Digoxin	SSS
8	AKR	100	sofort	36	Pacing	nein
10	AVB II	150	5	36	Pacing	nein
12	AKR	100	4	30	nein	nein
13	JET	180	sofort ⁽¹⁾	54	Digoxin	AVB III
15	AKR	110	4	30	nein	nein
17	JET	200	5	36	nein	nein
19	AVB III	40	sofort	96	Pacing	nein

Tabelle 4.16. Patientenummer: siehe Anhang III. AVB: atrioventrikulärer Block; AKR: akzelerierter Knotenrhythmus; RS: Rhythmusstörungen; HF: Herzfrequenz; JET: junctionale ektopische Tachykardie; PO: postoperativ; SSS: Sinusknotensyndrom; ST: Stunde. ⁽¹⁾ Patient mit unmittelbar PO AKR.

4.2.2.2 Histamin und ECP-Freisetzung

- Histamin

Die Histaminkonzentration bei der Einleitung des EKK betrug 180 ± 76 pg/ml bei den Patienten mit RS und 175 ± 78 bei den Patienten ohne RS ($p=NS$). Die Patienten mit RS hatten einen signifikant ausgeprägteren Anstieg der Histaminkonzentrationen während des EKK und bis zu 4 Stunden PO (MANOVA, $p < 0,005$) und zeigten signifikant höhere Histaminkonzentrationen 4 Stunden PO als die Patienten ohne RS ($p < 0,02$).

Fünf der 8 Patienten mit RS und 3 der 18 Patienten ohne RS wiesen 4 Stunden PO einen Anstieg ihrer Histaminwerte von über 200% der Ausgangswerte bei der Einleitung des EKK ($p=0,06$) auf.

Der Verlauf der Histaminkonzentrationen während und nach dem EKK bei den Patienten mit und ohne RS ist in der Abbildung 22 dargestellt. Abbildung 23 detailliert diesen Verlauf bei den 8 Patienten mit RS.

- ECP

Die ECP-Konzentrationen waren bei der Einleitung des EKK in beiden Gruppen vergleichbar und betragen $5,1 \pm 1,2$ µg/l bei den Patienten mit RS und $5,5 \pm 1,3$ µg/l bei den Patienten ohne RS. Bei den Patienten mit RS tendierte der Anstieg der ECP-Konzentrationen während des EKK und bis zu 4 Stunden PO höher zu sein als bei den Patienten ohne RS (MANOVA, $p=0,07$). Die Patienten mit RS hatten 4 Stunden PO

signifikant höhere ECP-Konzentrationen als die Patienten ohne RS ($p < 0,05$). Die ECP-Konzentrationen fielen am 1. PO Tag bei den Patienten mit RS abrupt ab, wobei die ECP-Konzentrationen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich waren. Der Verlauf der ECP-Konzentrationen bei den Patienten mit und ohne RS ist in der Abbildung 24 dargestellt

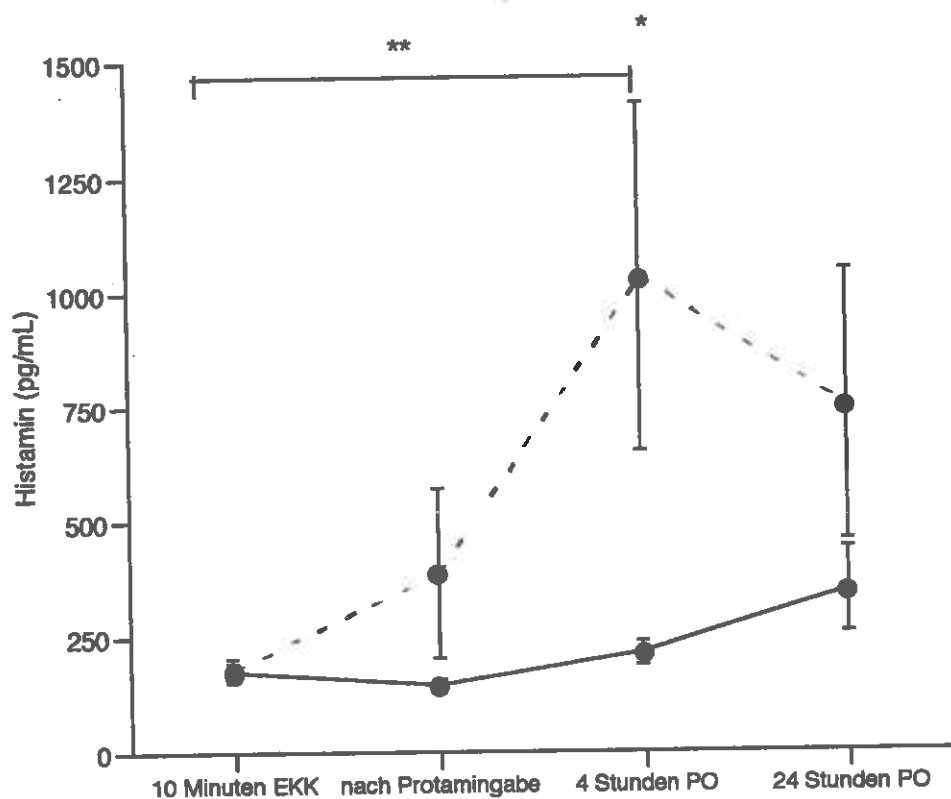


Abbildung 22. Verlauf des Histamins während und nach EKK bei Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne postoperative transitorische RS (durchgezogene Linie) * zeigt eine signifikante Differenz ($p < 0,02$) der Histaminkonzentration zwischen beiden Gruppen und ** zeigt einen signifikant höheren Anstieg der Histaminkonzentration während und nach EKK ($p < 0,005$) bei den Patienten mit RS.

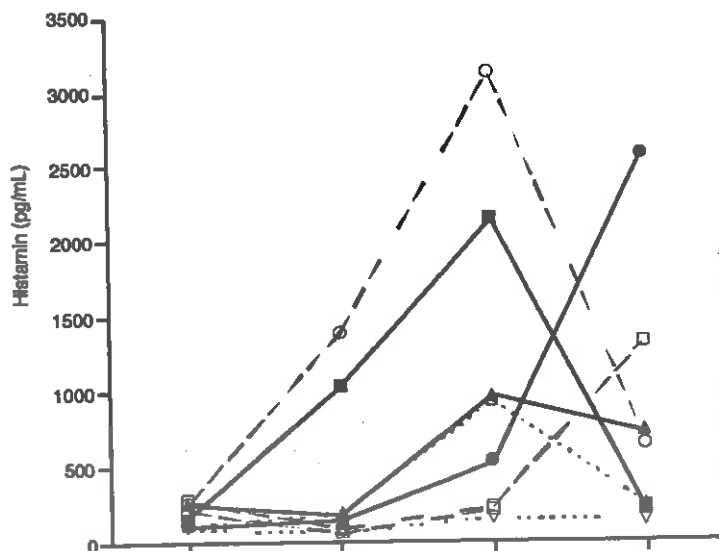


Abbildung 23. Verlauf des Histamins bei den 8 Patienten mit RS. ■, ● und ▲: Patienten n° 5, 13 und 17 mit JET. ○, □ und ◻: Patienten n° 8, 12 und 15 mit AKR. ▽ und △: Patienten n° 10 und 19 mit AVB II und AVB III. Patient n°15 und Patient n°19 zeigen keine erhöhte Histaminkonzentration.

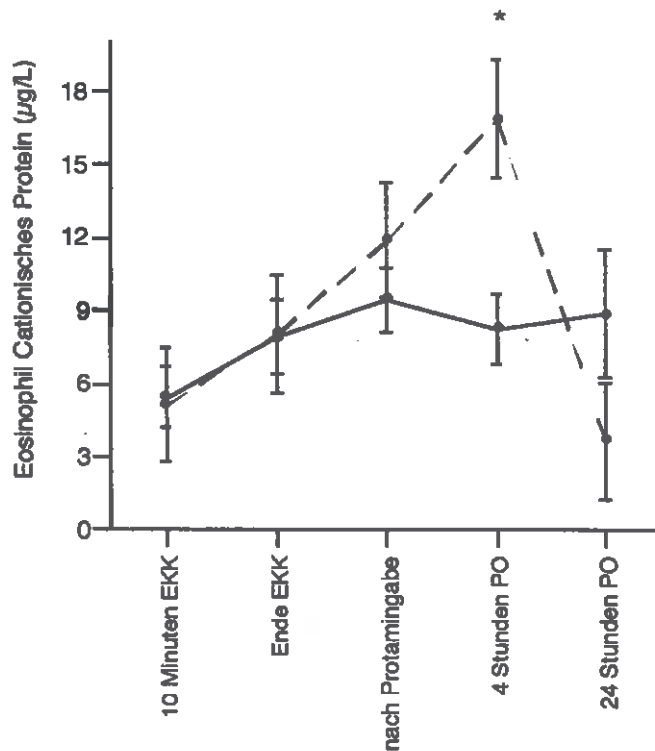


Abbildung 24. Verlauf des ECP vor, während und nach EKK bei den Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne RS (durchgezogene Linie). * zeigt eine signifikante Differenz ($p < 0,05$) zwischen beiden Gruppen.

- Leukozytenzahl und Differentialblutbild

Es bestand kein Unterschied in der Leukozytenzahl und im Differentialblutbild während und nach dem EKK zwischen den Patienten mit und ohne RS.

- Polyspezifisches RAST-Screening

Eine positives RAST-Screening wurde bei 7 der 26 untersuchten Kinder nachgewiesen und entsprach damit der normalen Atopieprävalenz in der normalen Bevölkerung. Ein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne RS bestand nicht.

- Ergebnisse der logistischen Regression

Folgende Variablen wurden für die logistische Regression zur Voraussage von postoperativen RS mitanalysiert: das Alter bei der Operation, der Verschuß eines Ventrikelseptumdefektes, die Dauer des EKK, die Dauer der Myokardischämie, die Dauer des KSS, die Adrenalindosis am Ende der Operation, die Histaminkonzentration nach Protamingabe, die Histaminkonzentration 4 und 24 Stunden PO, die Histaminfreisetzung während des EKK, die Histaminfreisetzung während des EKK und der 4 ersten PO Stunden, die Histaminfreisetzung während des EKK und des 1. PO Tages, die ECP-Konzentrationen nach Protamingabe, die ECP-Konzentrationen 4 und 24 Stunden PO, die ECP-Freisetzung während des EKK, die ECP-Freisetzung während des EKK und des 1.

PO Tages. Die Histaminfreisetzung während des EKK und der 4 ersten PO Stunden und die ECP-Freisetzung während des EKK und des 1. PO Tages wurden in das Endmodell aufgenommen. Das Modell ermöglichte die Voraussage von postoperativen RS mit einer Sensitivität von 94,4% und einer Spezifität von 62,5% (Tabelle 4.17).

Variablen	Parameterschätzer	Standard Fehler
Histaminfreisetzung	0,0059	0,0032
ECP-Freisetzung	1,30	0,98

Tabelle 4.17. Ergebnisse der logistischen Regression. Intercept: $1,85 \pm 0,70$.

Zusammengefaßt fanden wir, daß Patienten die postoperativ transitorische RS entwickelten signifikant jünger waren und häufiger mit KSS unter tiefer Hypothermie operiert wurden als diejenigen die keine RS entwickelten. Weitere operative Parameter wie die Dauer des EKK oder der Myokardischämie bzw. der operative Verschuß eines Ventrikelseptumdefektes scheinen in unserer Serie keinen Einfluß gehabt zu haben. Dagegen zeigten Patienten, die postoperative transitorische RS entwickelten, im Zusammenhang mit dem EKK eine signifikant ausgeprägtere Histaminfreisetzung als die Patienten, die keine RS entwickelten. Die ECP-Konzentrationen waren bei den Patienten mit RS in der frühen PO Phase ebenfalls signifikant höher. Dagegen bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied in der Leukozytenzahl während und nach dem EKK. Ferner bestand bei den Patienten mit RS keine erhöhte Prävalenz einer Atopie.

4.2.3 Entzündliche Reaktion und Kapillarschaden im Neugeborenenalter

Die Entzündungsreaktion wurde bei 24 reifen Neugeborenen, bei denen eine arterielle Switch Operation im Alter von 2 bis 23 Tagen (median: 6 Tagen) wegen einer einfachen Transposition der großen Gefäße durchgeführt wurde, untersucht. Die Patienten wurden je nach Auftreten eines postoperativen « Capillary Leak » Syndroms (CLS) in 2 Gruppen aufgeteilt.

4.2.3.1 Klinische Ergebnisse

Dreizehn der 24 untersuchten Patienten entwickelten ein CLS, der unter 3.1.6 angegebenen Definition entsprechend. Die klinischen Daten der Patienten mit und ohne CLS sind in der Tabelle 4.18 zusammengefaßt.

Bei allen Patienten konnte bei der unmittelbar postoperativ durchgeführten

Echokardiographie eine primäre Herz-Kreislauf-Dysfunktion ausgeschlossen werden. Ein Patient mit CLS wies am 4. PO Tag klinische und angiographische Zeichen einer Thrombose der oberen Hohlvene auf. Dieser Patient verstarb aufgrund dieser Komplikation 3 Monate PO.

Das Alter bei der Operation, die Dosierung des Prostaglandin-E₁, die Häufigkeit der Herzkatheteruntersuchung und Ballon-Atrioseptostomie, der Zeitabstand zwischen dieser Prozedur und der Operation und die Häufigkeit einer präoperativen mechanischen Beatmung waren bei den Patienten mit und ohne CLS nicht signifikant unterschiedlich. Die Dauer des EKK, der Myokardischämie und des KSS sowie der Grad der Hypothermie und die Flußrate während der Operation waren in beiden Gruppen vergleichbar. Der Katecholaminbedarf und die Dosierung von Natriumnitroprussid unmittelbar nach der Operation waren bei den Patienten mit und ohne CLS ebenfalls ähnlich. Die Wasserbilanz und die Diurese während des EKK waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Substitution mit frischgefrorenem Plasma am Ende des EKK war bei den Patienten mit CLS umfangreicher als bei den Patienten ohne CLS (p=0,08). Die präoperativen Daten sind in der Tabelle 4.19, die perioperativen Daten in der Tabelle 4.20 zusammengefaßt.

	Mit CLS n=13	Ohne CLS n=11	p-Wert
Anasarka (n)	13	0	
Pleuraergüsse (n)	13	0	
Ascites (n)	7	0	
Radiologischer Index:			
- präoperativ	1,9±0,2	1,7±0,1	NS
- 1 Stunde PO	2,0±0,2	2,0±0,1	NS
- 24 Stunden PO	2,6±0,4	1,8±0,1	0,08
- 48 Stunden PO	4,2±0,8	2,1±0,3	<0,01

Tabelle 4.18. Werte sind als Anzahl (n) oder Mittelwert±SEM angegeben.

Präoperative Daten	Mit CLS n=13	Ohne CLS n=11
Alter bei der Operation (Tage)	7 (2-23)	6 (3-12)
Präoperative Herzkatheteruntersuchung (n)	9	7
Zeitabstand zwischen Herzkatheteruntersuchung und Operation (Tage)	6.1±1.7	5.6±1.5
Präoperative mechanische Beatmung (n)	9	4
Präoperative PGE ₁ -Dosis (µg/kg/min.)	0.038±0.01	0.036±0.01

Tabelle 4.19. Werte als Anzahl (n), Median und (Range) oder Mittelwert±SEM. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne « Capillary leak » Syndrom (CLS).

Perioperative Daten	Mit CLS	Ohne CLS
	n=13	n=11
Dauer des EKK (Minuten)	55.6±4.1	50.6±5.4
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	66.0±2.3	64.9±9.9
Dauer des KSS (Minuten)	60.2±1.4	58.1±1.5
Minimale oesophageale Temperatur (°C)	15.1±0.5	14.3±0.5
Flußrate 10 Minuten nach Beginn des EKK (l/min.m ²)	2.7±0.1	2.7±0.05
Flußrate bei Lungenreventilation (l/min.m ²)	2.5±0.1	2.3±0.3
Natriumnitroprussidosis während EKK (µg/kg/min.)	2.0±0.3	1.7±0.4
Natriumnitroprussidosis am Ende des EKK (µg/kg/min.)	1.1±0.03	1.03±0.15
Adrenalinosis am Ende des EKK (µg/kg/min.)	0.25±0.03	0.25±0.06
Flüssigkeitsbilanz während des EKK (ml)	73.3±22.0	79.5±19.7
Diurese während des EKK (ml/kg/Stunde)	12.5±3.0	8.3±1.9
Plasmasubstitution am Ende des EKK (ml/kg)	12.1±1.9 ⁽¹⁾	6.0±2.3 ⁽¹⁾
Albuminsubstitution am Ende des EKK (n)	3	4
(ml/kg)	7.7 (7.5-8.8)	8.3 (4.3-9.3)

Tabelle 4.20. Werte als Anzahl (n), Median und (Range) oder Mittelwert±SEM. EKK: extrakorporaler Kreislauf; KSS: Kreislaufstillstand. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne « Capillary leak » Syndrom (CLS). ⁽¹⁾: p=0,08.

Bis auf den ZVD 24 Stunden PO waren die hämodynamischen Parameter und der Katecholaminbedarf in den ersten 24 postoperativen Stunden in beiden Patientengruppen vergleichbar. Die kumulative Wasserbilanz über die ersten 24 Stunden PO war bei den Patienten mit CLS signifikant höher als bei den Patienten ohne CLS (p<0,005). Zwei Patienten mit CLS entwickelten eine transitorische Niereninsuffizienz mit erhöhten Kreatininwerten. Die maximalen GOT-Werte, die maximalen CK-Werte und der Oxygenationsindex 4 und 24 Stunden PO waren in beiden Patientengruppen vergleichbar. Die Dauer der postoperativen mechanischen Beatmung und die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation waren bei den Patienten mit CLS signifikant länger als bei den Patienten ohne CLS (p<0,005).

Tabelle 4.21 faßt die postoperativen Daten der Patienten mit und ohne CLS zusammen.

Postoperative Daten	Mit CLS	Ohne CLS	P-Wert
	n=13	n=11	
Arterieller Mitteldruck 4 Stunden PO (mm Hg)	61±2.8	59±1.9	NS
24 Stunden PO	52±1.7	54.5±1.7	NS
Zentralvenöser Druck 4 Stunden PO (mm Hg)	5.7±0.3	4.7±0.6	NS
24 Stunden PO	7.4±0.5	5.4±0.4	<0.05
Adrenalinosis 4 Stunden PO (µg/kg/min.)	0.21±0.05	0.15±0.03	NS
24 Stunden PO	0.21±0.1	0.14±0.08	NS
NNP-Dosis 4 Stunden PO (µg/kg/min.)	1.2±0.1	1.03±0.11	NS
24 Stunden PO	1,2±0.08	1.0±0.15	NS
Plasma- und Albuminsubstitution über die ersten 3 Tage PO (ml/kg)	94.2±11.3	65.6±16.4	0.075
Flüssigkeitsbilanz 24 Stunden PO (ml/kg/Stunden)	4.5±0.4	2.5±0.3	<0.005
Niereninsuffizienz (n)	2	0	
Maximaler Kreatininwert (mmol/l)	69.1±11.0	52.9±2.6	NS
PaO ₂ /FiO ₂ 4 Stunden PO	204±30	242±40	NS
24 Stunden PO	203±31	245±37	NS
Dauer der mechanischen Beatmung (Stunden)	139±15 ⁽¹⁾	68±6	<0.005
Maximale GOT-Werte (IU/l)	61±24	33±3	NS
Maximale CK-Werte (IU/l)	400±108	286±19	NS
Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation (Tage)	9.5±1.6 ⁽¹⁾	5±0.5	<0.005
Verstorbene (n)	1	0	NS

Tabelle 4.21. Werte als Anzahl (n) oder Mittelwert±SEM. NNP: Natriumnitroprussid; GOT: Glutamat-Oxaloacetat-Transaminase; CK: Kreatinkinase. ⁽¹⁾: der verstorbene Patient ist ausgeschlossen.

4.2.3.2 Laboruntersuchungen

Hämatokritwerte, Albumin-, Retinol Binding Protein-, Immunoglobulin G- und α₂-Makroglobulin-Konzentrationen vor, während und nach dem EKK

Der Verlauf der Hämatokritwerte vor, während und nach dem EKK war bei den Patienten mit und ohne CLS nicht signifikant unterschiedlich (Abbildung 25).

Die präoperativen Albuminkonzentrationen waren in beiden Patientengruppen vergleichbar und fielen bei der Einleitung des EKK bei allen Patienten ab. Die Albuminkonzentrationen während des EKK waren bei den Patienten mit CLS signifikant niedriger als bei den Patienten ohne CLS (p<0,05). Nach der Lungenreventilation fielen bei den Patienten ohne CLS die Albuminkonzentrationen auf ähnlich niedrige Werte wie bei den Patienten mit CLS ab. (Abbildung 26). Die präoperativen Retinol Binding Protein-, Immunoglobulin G- und α₂-Makroglobulin-Konzentrationen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Im Vergleich zu den präoperativen Werten fielen 10 Minuten nach der Einleitung des EKK die relativen Konzentrationen von Albumin, Immunoglobulin G und α₂-Makroglobulin bei den Patienten mit CLS auf signifikant niedrigere Werte als bei den Patienten ohne CLS ab

($p < 0,05$) (Abbildung 27). Die relative Retinol Binding Protein-Konzentration war bei den Patienten mit CLS niedriger als bei den Patienten ohne CLS, die Differenz erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p < 0,1$).

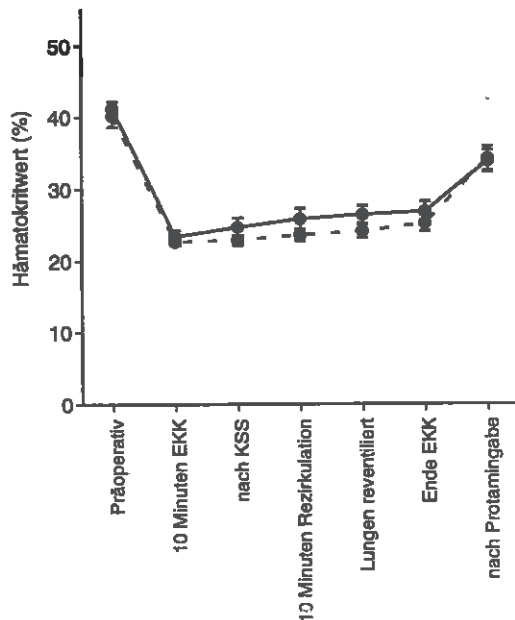


Abbildung 25. Verlauf des Hämatokritwertes vor, während und nach EKK bei den Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne CLS (durchgezogene Linie).

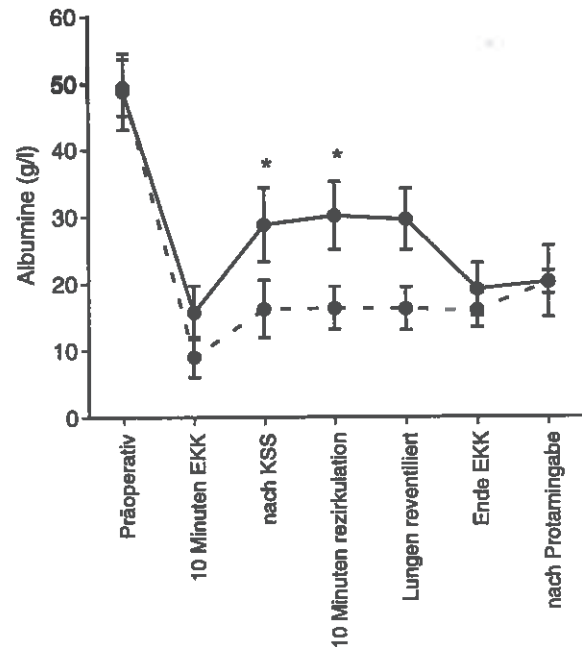


Abbildung 26. Verlauf des Albumins vor, während und nach EKK bei den Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne CLS (durchgezogene Linie). * zeigt signifikant unterschiedliche Albuminkonzentrationen zwischen beiden Gruppen ($p < 0,05$)

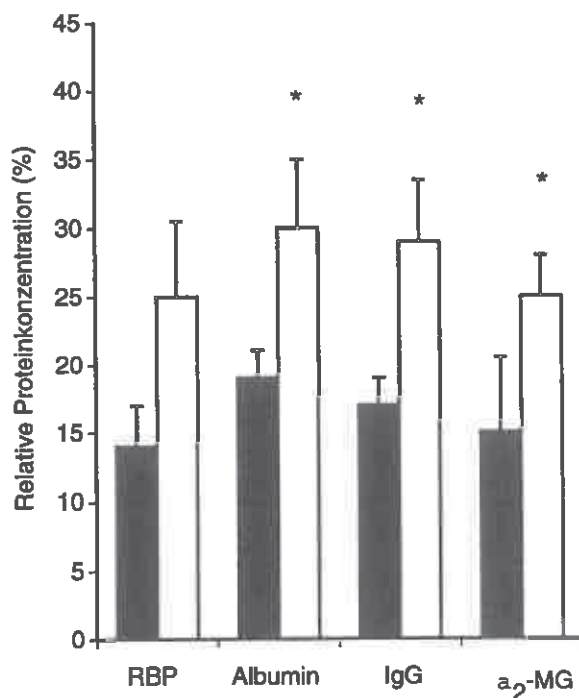


Abbildung 27. Relative Proteinkonzentrationen (im Vergleich zum präoperativen Wert) 10 Minuten nach Einleitung des EKK bei den Patienten mit (schwarze Säule) und ohne CLS (weiße Säule). * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. RBP: Retinol Binding Protein; IgG: Immunglobulin G; α_2 -MG: α_2 -Makroglobulin.

Komplementfaktoren

Die präoperativen C3- und C4-Werte waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die C3- und C4-Werte fielen nach Einleitung des EKK bei den Patienten mit CLS auf signifikant niedrigere Werte ab und dieser Unterschied persistierte bis zum Ende des EKK. Die C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrationen und der Quotient C3d/C3 waren vor und nach dem EKK in beiden Patientengruppen vergleichbar (Daten werden nicht gezeigt).

Die C5a-Konzentrationen waren präoperativ in beiden Patientengruppen pathologisch erhöht. Die Patienten mit CLS hatten zu diesem Zeitpunkt signifikant höhere C5a-Konzentrationen als die Patienten ohne CLS (C5a: $3,0 \pm 0,6 \mu\text{g/l}$ versus $0,9 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$) ($p < 0,05$). Die C5a-Konzentrationen waren während und nach dem EKK in beiden Gruppen nicht mehr unterschiedlich (Daten werden nicht gezeigt). Die präoperativen C5a-Konzentrationen korrelierten mit der kumulativen Flüssigkeitsbilanz über die ersten 24 Stunden PO (Spearman: 0,47, $p < 0,05$), mit dem radiologischen Index am 1. und 2. PO Tag (Spearman: 0,70 und 0,47, $p < 0,05$) und mit der Dauer der mechanischen Beatmung nach der Operation (Spearman: 0,67, $p < 0,05$). Der präoperative C5a-Wert war von der präoperativen Beatmung unabhängig.

TNF α

Die TNF α -Konzentrationen waren vor und während des EKK in beiden Gruppen vergleichbar. Nach Protamingabe waren die TNF α Konzentrationen bei den Patienten mit CLS signifikant höher als bei den Patienten ohne CLS ($p < 0,05$). Abbildung 28 zeigt den Verlauf des TNF α vor, während und nach dem EKK bei den Patienten mit und ohne CLS. Die TNF α -Konzentrationen vor, während und nach dem EKK korrelierten weder mit der Dauer des EKK und der Dauer der Myokardischämie, noch mit der Dauer des KSS.

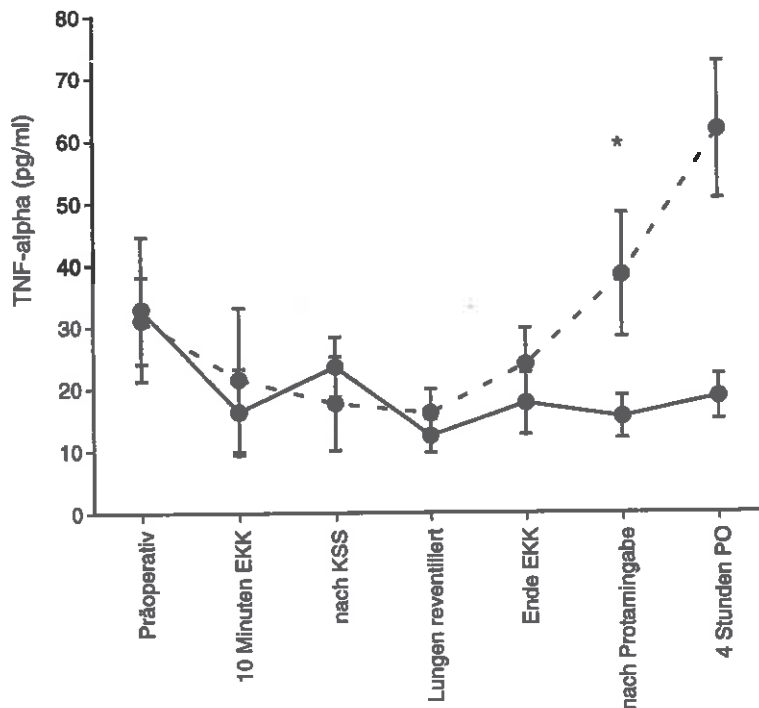


Abbildung 28. Verlauf des TNF α vor, während und nach EKK bei den Patienten mit (unterbrochene Linie) und ohne CLS (durchgehende Linie). * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,05$).

Histamin

Die Histaminfreisetzung während des EKK (Histaminkonzentration nach Protamingabe minus Histaminkonzentration 10 Minuten nach Einleitung des EKK) war bei den Patienten mit CLS signifikant höher als bei den Patienten ohne CLS (Histaminfreisetzung: 724 ± 396 pg/ml versus -50 ± 58 pg/ml) ($p < 0,05$).

Leukozytenzahl

Die präoperative Leukozytenzahl war bei den Patienten mit CLS signifikant höher als bei den Patienten ohne CLS (Leukozyten: 17.900 ± 800 Zellen/mm³ versus 11.700 ± 800 Zellen/mm³) ($p < 0,05$). Während und nach dem EKK wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede beobachtet (Daten werden nicht gezeigt). Die präoperative Leukozytenzahl korrelierte mit der kumulativen Flüssigkeitsbilanz über die ersten 24 Stunden PO (Spearman: 0,50, $p < 0,05$) und mit dem maximalen radiologischen Index am 2. PO Tag (Spearman: 0,45, $p < 0,05$).

CRP

Der präoperative CRP-Wert lag bei 8 Patienten mit CLS und bei 7 Patienten ohne CLS über der Bestimmbarkeitsgrenze (p : NS). Der CRP-Wert war sowohl präoperativ als auch postoperativ bei den Patienten mit und ohne CLS vergleichbar.

Zusammengefaßt sind bei reifen Neugeborenen, die postoperativ klinische Zeichen eines « capillary leak » Syndroms aufweisen, im Vergleich zu den Patienten, die diese Komplikation nicht entwickeln, die C5a-Werte und die Leukozytenzahl vor der Operation signifikant erhöht. Die Patienten mit CLS haben im Vergleich zu den Patienten ohne CLS signifikant niedrigere Albuminkonzentrationen bei gleichen Hämatokritwerten während des EKK. Der signifikant höhere Abfall der Konzentrationen von Proteinen mit unterschiedlichem Molekulargewicht bei den Patienten mit CLS ist bereits 10 Minuten nach Einleitung des EKK nachweisbar.

Die Patienten mit CLS zeigen eine signifikant höhere Histaminfreisetzung während des EKK und eine signifikant höhere TNF α Produktion am Ende des EKK.

4.3 Einfluss von Pharmaka auf die EKK-bedingte entzündliche Reaktion

4.3.1 Natriumnitroprussid

Klinische Untersuchung

Der Einfluß des Stickstoffmonoxidspenders Natriumnitroprussid (NNP) auf die EKK-bedingte entzündliche Reaktion wurde bei 16 Patienten untersucht, deren klinische Daten in der Tabelle 4.22 angegeben sind. Diese 16 Patienten wurden konsekutiv zu der Gruppe von 29 Patienten, die unter 4.2.1 beschrieben wurden, operiert. Das EKK-Protokoll war in beiden Patientengruppen identisch, bis auf eine einzige Ausnahme: zur Vasodilatation während der Abkühl- und Aufwärmphase des EKK wurde bei den hier untersuchten 16 Patienten eine kontinuierliche NNP-Infusion (0,6 bis 2,7 µg/kg/Minute) verabreicht. Dagegen wurde bei den anderen 29 Patienten der α -adrenergische Blocker Phentolamin verwendet. Die Einführung des NNP in das EKK-Protokoll stellte eine arbiträre Änderung der perioperativen Versorgung in unserer Institution dar, sodaß eine prospektive Randomisierung der vasodilatatorischen Therapie während des EKK nicht erfolgte. Die klinischen und biologischen Ergebnisse - in beiden Gruppen prospektiv erhoben - wurden in Bezug auf die perioperative vasodilatatorische Therapie retrospektiv verglichen. Die Komplementproteine C3, C3d, C4 und C5a sowie die Leukozytenzahl und die Leukozytenelastase wurden bei den 16 Patienten vor, während und nach dem EKK bestimmt.

Klinische Daten	
Patientenzahl (n)	16
Alter bei der Operation (Monate)	14 (6-83)
Diagnose (n) ⁽¹⁾	nicht zyanotisch: 11 zyanotisch: 5.
Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (Minuten)	55 (35-273)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	58 (29-124)
Durchführung eines Kreislaufstillstandes (n)	12
Dauer des Kreislaufstillstandes (Minuten)	51 (6-59)
Tiefste oesophageale Temperatur (°C)	15,7 (14-24)

Tabelle 4.22. Die Werte sind als Anzahl (n) oder Median und (Range) angegeben. ⁽¹⁾: siehe Anhang V.

4.3.1.1 Klinische Ergebnisse

Die Dauer des EKK, der Myokardischämie und des KSS sowie der Grad der Hypothermie während des EKK unterschieden sich bei den Patienten, die mit bzw. ohne NNP behandelt

wurden, nicht. Ein Patient (Patient n°12) konnte aufgrund einer schweren rechtsventrikulären Insuffizienz nicht vom EKK entwöhnt werden und verstarb in tabula. Zwei Patienten (Patient n°14 und Patient n°15) entwickelten ein postoperatives MOV - wie unter 3.1.4 beschrieben -, beide nach Fontan-Operation, und verstarben am 5. bzw. am 10. postoperativen Tag. Die Inzidenz des MOV in der hier untersuchten Gruppe (2/16) nahm im Vergleich zur vorherigen Serie (8/29) ab, die Differenz erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau von 5% ($p=0,1$). Tabelle 4.23 faßt die klinischen Daten in beiden Gruppen zusammen.

Variablen	Mit NNP	Ohne NNP	p-Wert
	n=16	n=29	
Alter bei der Operation (Monate)	14 (6-83)	25 (3-213)	NS
Dauer des EKK (Minuten)	55 (35-273)	61 (31-152)	NS
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	58 (29-124)	54 (7-105)	NS
Durchführung eines KSS (n)	12	18	NS
Dauer des KSS (Minuten)	51 (6-59)	51 (6-60)	NS
Tiefste oesophageale Temperatur (°C)	15,7 (14-24)	17 (13-30,5)	NS
Inzidenz des MOV (n)	2	8	0,1
Verstorbene (n)	3	4	NS

Tabelle 4.23. Die Werte sind als Anzahl (n) oder Median und (Range) angegeben. EKK: extrakorporaler Kreislauf; KSS: Kreislaufstillstand; MOV: Multiorganversagen; NNP: Natriumnitroprussid.

4.3.1.2 Laboruntersuchungen

Komplementproteine

- C3

Die präoperativen C3-Werte lagen bei den 16 Patienten, die mit NNP behandelt wurden, im Normbereich (C3: 121 ± 6 mg/dl). C3 fiel bei Einleitung des EKK auf 56 ± 3 mg/dl ab und blieb bis zum Ende des EKK nach Protamingabe unverändert (C3: 68 ± 3 mg/dl). C3 stieg ab dem 1. PO Tag langsam an und erreichte normale Werte am 5. PO Tag, wie unter 4.1.1 für die Kontrollgruppe beschrieben.

- C3d/C3

Der C3d/C3-Quotient lag präoperativ bei den 16 Patienten, die mit NNP behandelt wurden, im Normbereich (C3d/C3: $0,75 \pm 0,09$). C3d/C3 stieg während des EKK signifikant an, von einem Ausgangswert von $0,66 \pm 0,08$ 10 Minuten nach Einleitung des EKK bis auf einen maximalen Wert von $1,10 \pm 0,11$ nach Protamingabe ($p < 0,001$). C3d/C3 erreichte normale

präoperative Werte am 1. PO Tag ($C3d/C3:0,80 \pm 0,11$). Die $C3d/C3$ -Werte lagen bis Ende der 1. PO Woche im Normbereich.

Die präoperativen $C3d/C3$ -Werte unterschieden sich von den bei den 29 Kontrollpatienten gemessenen Werten nicht. Die Patienten, die mit NNP behandelt wurden, zeigten am Ende des EKK im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere C3-Konversion

($p=0,02$). Die Differenz zwischen $C3d/C3$ nach Protamingabe und nach Einleitung des EKK war bei den mit NNP behandelten Patienten ebenfalls signifikant niedriger ($p = 0,02$).

Abbildung 29 zeigt den Verlauf des Quotienten $C3d/C3$ vor, während und nach dem EKK bei den 16 Patienten, die mit NNP behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe.

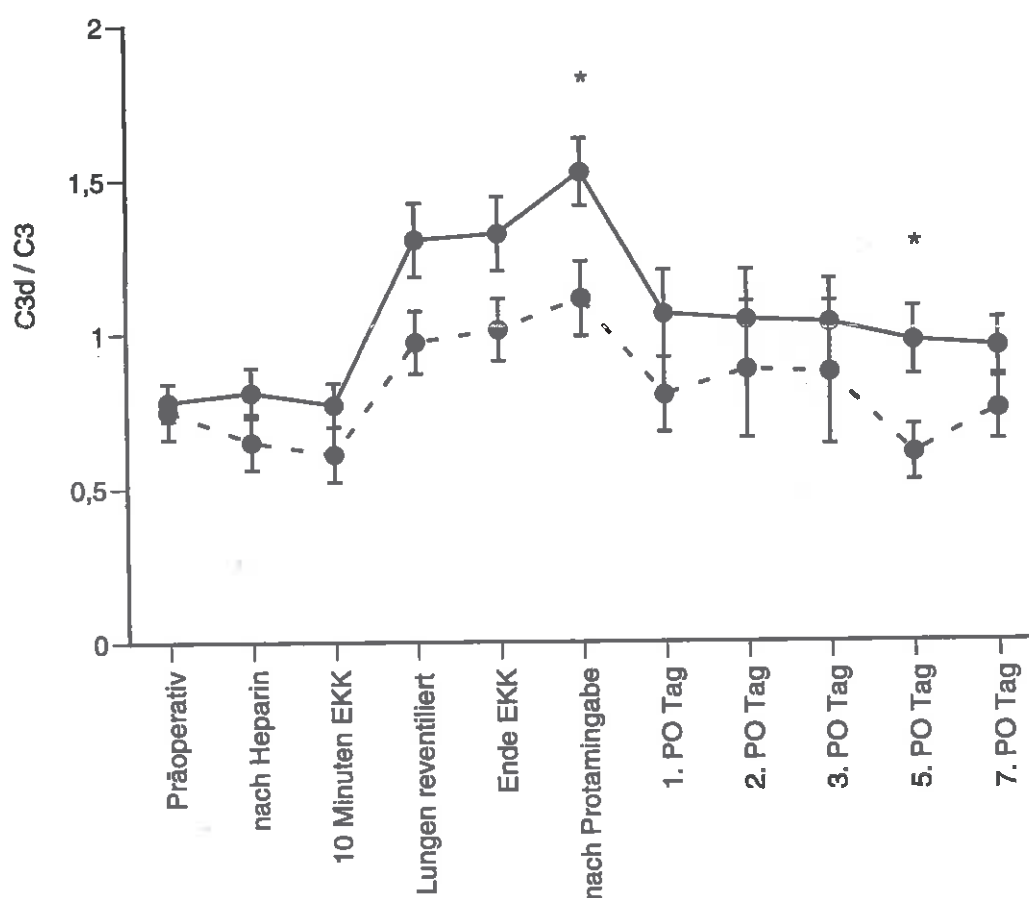


Abbildung 29. Verlauf des $C3d/C3$ -Quotienten vor, während und nach EKK bei den Patienten die mit NNP behandeln wurden (unterbrochene Linie) und bei den Kontrollpatienten (durchgezogene Linie). * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

- C4

Die Werte und der Verlauf des Komplementproteins C4 waren bei den mit NNP behandelten Patienten und denjenigen der Kontrollgruppe identisch (Daten werden nicht gezeigt).

- C5a

Alle 16 Patienten zeigten nach Protamingabe pathologisch erhöhte C5a-Werte (C5a: $8,6 \pm 1,1 \mu\text{g/l}$). Diese waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger (C5a: $18 \pm 3 \mu\text{g/l}$) ($p < 0,05$). (Abbildung 30).

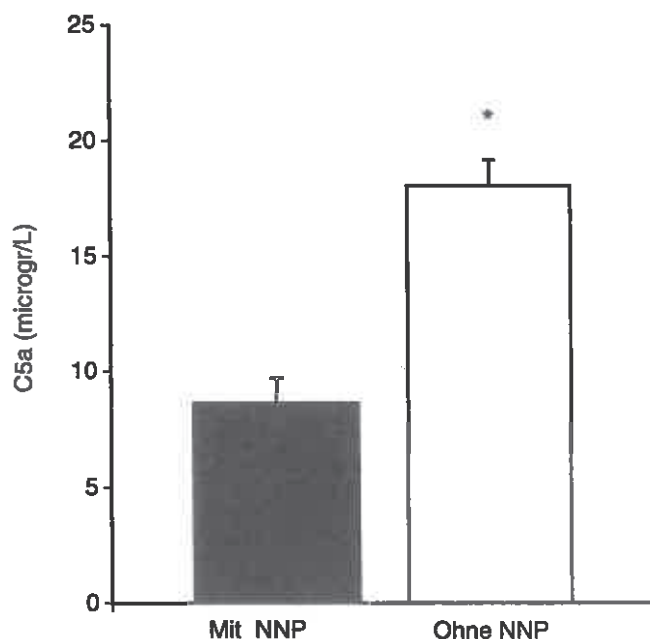


Abbildung 30. C5a-Wert nach Protamingabe bei den mit Natriumnitroprussid (NNP)-behandelten Patienten und bei den Kontrollpatienten. * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,05$).

Leukozyten und Neutrophile

Die Tabelle 4.24 faßt die Werte der Leukozyten und Neutrophilen vor, während und nach dem EKK bei den Patienten, die mit oder ohne NNP behandelt wurden, zusammen. Die Patienten, die mit NNP behandelt wurden, zeigten eine signifikant niedrigere Leukozytenzahl nach der Lungenreventilation ($p < 0,02$) und am Ende des EKK ($p < 0,05$) sowie eine ebenfalls signifikant niedrigere Neutrophilenzahl nach der Lungenreventilation ($p < 0,05$) als die Patienten, die kein NNP erhielten.

Leukozytenelastase

Die Leukozytenelastase betrug bei den mit NNP behandelten Patienten $106 \pm 14 \text{ mg/l}$ bei Einleitung des EKK und $418 \pm 61 \text{ mg/l}$ nach Protamingabe. Diese Werte unterschieden sich von den bei den Kontrollpatienten beobachteten Werten nicht (Tabelle 4.24).

Variablen	Mit NNP n=16	Ohne NNP n=29	p-Wert
Leukozyten (Zellen/mm³)			
Präoperativ	6800±550	7430±600	NS
10 Minuten nach EKK	3300±600	4300±570	NS
Nach Lungenreventilation	2800±375	4590±600	<0,02
Ende EKK	3700±810	7070±1580	<0,05
Nach Protamingabe	11300±1450 ⁽¹⁾	14460±1800	NS
Neutrophile (Zellen/ mm³)			
Präoperativ	3300±550	3700±500	NS
10 Minuten nach EKK	1300±150	1670±300	NS
Nach Lungenreventilation	1000±225	2250±610	<0,05
Ende EKK	1800±650	2735±600	NS
Nach Protamingabe	7800±1100 ⁽¹⁾	8690±940	NS
Leukozytenelastase			
10 Minuten nach EKK	106±15	79±7	NS
Nach Protamingabe	418±61 ⁽¹⁾	355±45	NS

Tabelle 4.24. Die Werte sind als Anzahl (n) oder Mittelwert±SEM angegeben. EKK: extrakorporaler Kreislauf; NNP: Natriumnitroprussid. ⁽¹⁾: n=15 (der verstorbene Patient ist ausgeschlossen).

In vitro Untersuchung

- Einfluß von NNP auf die funktionelle Aktivität des klassischen und des alternativen Aktivierungsweges (CH₅₀).

Das Serum von 7 gesunden Blutspendern wurde untersucht.

Eine von der NNP-Dosis abhängige Abnahme der funktionellen Aktivität sowohl des klassischen als auch des alternativen Aktivierungsweges wurde beobachtet. Die NNP-Konzentration, die eine 50%ige Reduzierung des CH₅₀ bewirkt (50% inhibitorische NNP-Konzentration), betrug 14,0±1,1 mM für den klassischen und 4,2±0,3 für den alternativen Aktivierungsweg (Abbildung 31).

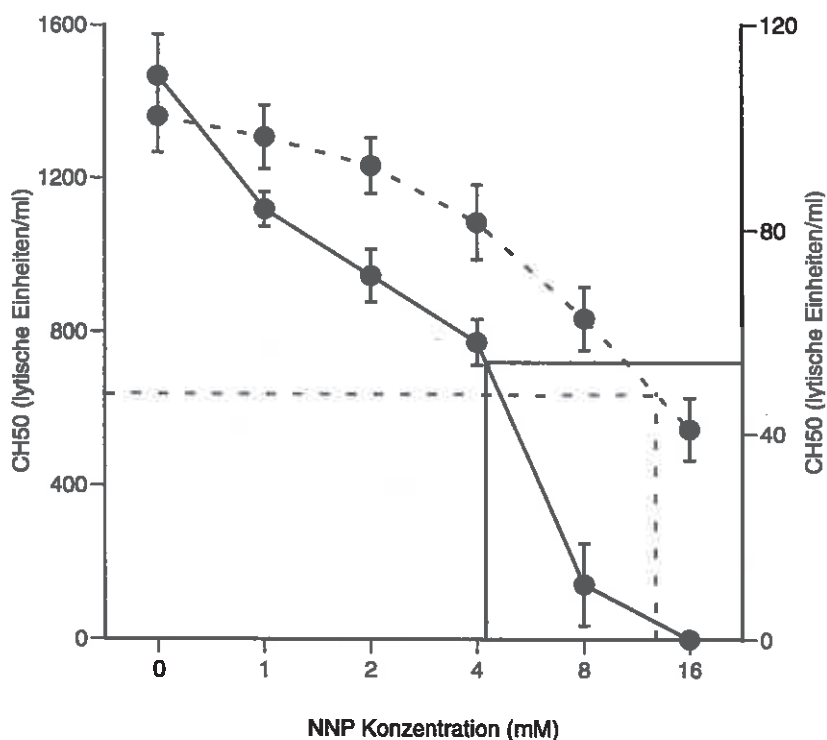


Abbildung 31. Einfluß von Natriumnitroprussid (NNP) auf den CH_{50} des klassischen (unterbrochene Linie) und des alternativen Aktivierungsweges (durchgezogene Linie). Die Werte sind als Mittelwert \pm SD angegeben. Die projizierten Geraden geben die 50% inhibitorische NNP-Konzentration für beide Aktivierungswege an.

- Einfluß von lichtdegradiertem NNP auf CH_{50}

Im Vergleich zu den oben angegebenen Werten wurde nach einer NNP-Lichtdegradierung eine signifikante Abnahme der NNP-Konzentration, die eine 50% Reduzierung des CH_{50} bewirkt (50% inhibitorische NNP-Konzentration), für beide Aktivierungswege beobachtet. Die 50% inhibitorische NNP-Konzentration betrug $0,2\pm 0,001$ mM für den alternativen und $2,7\pm 0,1$ mM für den klassischen Aktivierungsweg ($p < 0,001$ versus lichtgeschütztes NNP). Tabelle 4.25 faßt den Einfluß von lichtgeschütztem und lichtdegradiertem NNP auf CH_{50} zusammen.

50% inhibitorische NNP-Konzentration auf CH_{50} (mM)			
	lichtgeschütztes NNP	lichtdegradiertes NNP	p-Wert
Klassischer Aktivierungsweg	$14,0\pm 1,1$	$2,7\pm 0,1$	$<0,001$
Alternativer Aktivierungsweg	$4,2\pm 0,3$	$0,2\pm 0,001$	$<0,001$

Tabelle 4.25. Die Werte sind als Mittelwert \pm SEM angegeben. NNP: Natriumnitroprussid.

- Einfluß der Dauer der Präinkubation mit lichtdegradiertem NNP auf CH₅₀

CH₅₀ nahm mit steigender Inkubationszeit (0 bis 120 Minuten) mit einer suboptimalen NNP-Konzentration (0,6 mM) in allen untersuchten Sera (n=6) ab (Abbildung 32).

- Einfluß von NNP auf die Zymosan-induzierte C3-Konversion

Das Serum von 5 Blutspendern wurde untersucht. Der C3d-Wert betrug in den Kunststoffröhrchen, die als Kontrolle dienten, $22,8 \pm 5,1$ µg/ml; dies deutet auf eine C3-Konversion durch Kontakt zwischen Serum und Kunststoffmaterial über den alternativen Aktivierungsweg hin. Das Hinzufügen von Zymosan induzierte einen weiteren Anstieg des C3d-Wertes bis auf $29,7 \pm 5,0$ µg/ml ($p < 0,001$). Dagegen wurde eine signifikante Reduktion der C3d-Generation nach Zusatz von NNP (8 mM) bis auf $17,0 \pm 4,0$ µg/ml beobachtet ($p < 0,0001$). Dieser Wert unterschied sich ebenfalls signifikant von dem Kontrollwert ($p < 0,001$) (Abbildung 33).

- Effekt von lichtgeschütztem NNP, von Nitroglycerin (NTG) und von Isosorbid Dinitrat (ISDN) auf CH₅₀ des alternativen Aktivierungsweges

Das Serum von 6 gesunden Blutspendern wurde untersucht. CH₅₀ betrug in der Kontrollprobe 74 ± 5 lytische Einheiten/l. Dagegen wurde eine signifikante Reduktion des CH₅₀ in den mit den verschiedenen Nitrodilatoren behandelten Sera beobachtet: 50 ± 5 lytische Einheiten/l mit NNP ($p < 0,05$), 55 ± 5 lytische Einheiten/l mit NTG ($p < 0,05$) und 54 ± 5 lytische Einheiten/l mit ISDN ($p < 0,05$) (Abbildung 34).

- Effekt von Kaliumferrozyanid und Kaliumzyanid auf das CH₅₀.

Eine Wirkung dieser NNP-Metaboliten auf CH₅₀ wurde ausgeschlossen (Daten werden nicht gezeigt).

- Effekt von Phentolamin

Ein Effekt von Phentolamin auf die Komplementaktivierung in vitro wurde ausgeschlossen (Daten werden nicht gezeigt).

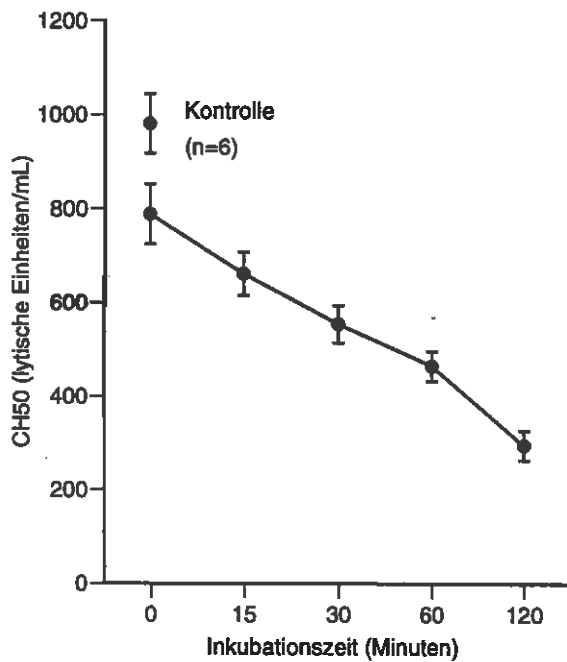


Abbildung 32. Effekt der Präinkubation des Serums mit lichtdegradiertem Natriumnitroprussid (0,6 mM) auf den CH₅₀. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±SD angegeben.

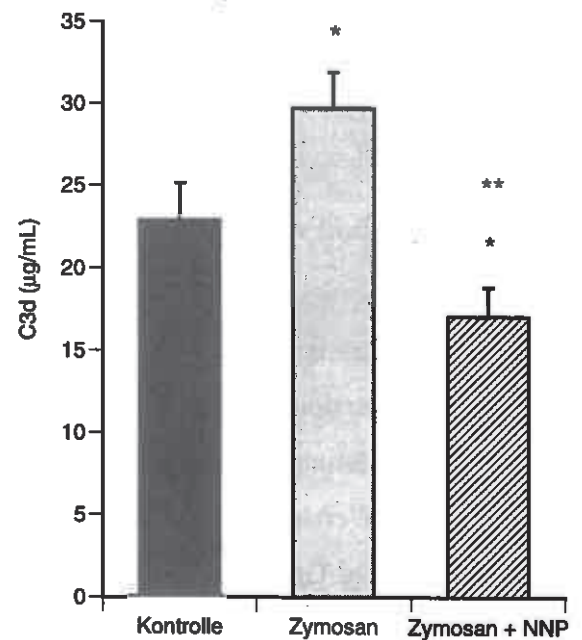


Abbildung 33. Effekt von Natriumnitroprussid (NNP) auf die durch Zymosan induzierte C3-Konversion. * $p < 0,001$ und ** $p < 0,0001$ im Vergleich zur Kontrollprobe. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±SD angegeben.

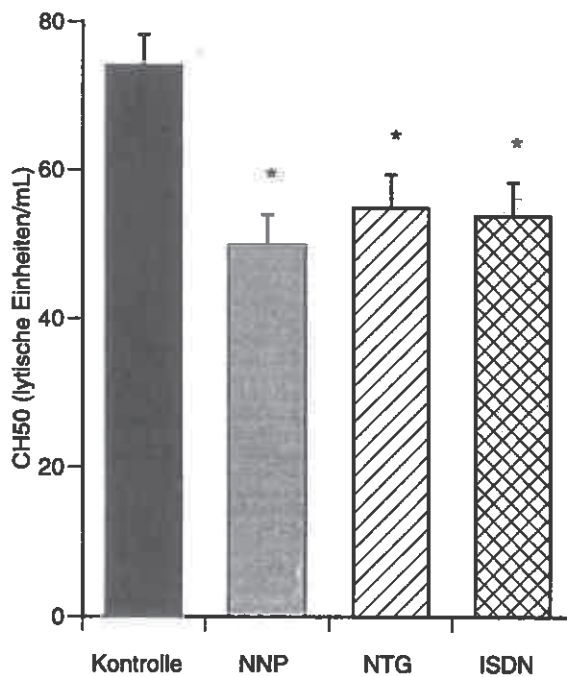


Abbildung 34. Effekt von lichtgeschütztem Natriumnitroprussid (NNP) (1mM), von Nitroglycerin (NTG) (1mM) und von Isosorbid Dinitrat (ISDN) (1mM) auf CH₅₀ des alternativen Aktivierungsweges. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±SD angegeben. * zeigt eine signifikante Reduktion der C3-Konversion im Vergleich zur Kontrollprobe ($p < 0,05$).

Zusammengefaßt zeigen Patienten, bei denen die Vasodilatation während der Abkühl- und Aufwärmphase des EKK mit dem Stickstoffmonoxid-Spender NNP durchgeführt wird, eine signifikant niedrigere C3-Konversion, C5a-Freisetzung und Leukozytenmobilisation während des EKK als Patienten, die Phentolamin erhielten.

In vitro konnte demonstriert werden, daß NNP die funktionelle Aktivität des alternativen und klassischen Aktivierungsweges des Komplementsystems und die C3-Konversion durch den alternativen Aktivierungsweg inhibiert. Der inhibitorische Effekt des NNP wird durch die NNP-Lichtdegradierung und durch die Präinkubation der Sera mit NNP verstärkt. Andere Nitrodilatoren wie NTG und ISDN, die ebenfalls Stickstoffmonoxid-Spender sind, weisen in vitro eine vergleichbare komplementinhibitorische Wirkung wie NNP auf.

4.3.2 Aprotinin

Der Effekt des unspezifischen Serinprotease-Inhibitors Aprotinin wurde in einer klinischen randomisierten Studie untersucht. In das Studienprotokoll wurden 25 Patienten einbezogen. Das Auswahlkriterium war ein nicht zyanotischer Herzfehler, der einer primären, relativ einfachen, mit niedrigem Risiko verbundenen Operation mit Hilfe des EKK bedurfte. Die Patientendaten sind unter 4.1.3, Tabelle 4.6, zusammengefaßt. Elf Patienten erhielten randomisiert Aprotinin in einer Dosis von 20.000 KIE/kg, 14 Patienten nicht.

4.3.2.1 Klinische Ergebnisse

Das Alter bei der Operation, die Diagnose und die Operationsparameter unterschieden sich in beiden Patientengruppen nicht. Ferner bestand in Bezug auf die postoperativen hämodynamischen Parameter, auf die postoperative rektale Temperatur und auf den postoperativen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten kein Unterschied zwischen den Patienten, die mit oder ohne Aprotinin behandelt wurden. Der Blutverlust über die ersten 24 Stunden PO und die Menge an Blutprodukten, die über den gesamten postoperativen Verlauf verabreicht wurden, waren in beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Tabelle 4.26 faßt die klinischen Ergebnisse der Patienten zusammen.

Patientendaten	Aprotinin-Gruppe n=11	Kontroll-Gruppe n=14
Alter bei der Operation (Monate)	63 (9,5-138)	71 (9,5-151)
Dauer des EKK (Minuten)	75 (26-121)	59.5 (44-120)
Dauer der Myokardischämie (Minuten)	27 (14-69)	33 (16-81)
Durchführung eines KSS (n)	1	2
Minimale rektale Temperatur (°C)	28.6 (17.6-26.9)	28 (19.5-33)
Minimale oesophageale Temperatur (°C)	26 (15-28.8)	26 (16-31)
Katecholamine PO (n)		
Adrenalin	1	1
Dopamin	4	4
Blutverlust (ml/m ²) (zwischen Thoraxverschluß und 24 Stunden PO)	48 (0-200)	71 (0-930)
Gabe von Blutprodukten PO (Einheiten)		
Erythrozytenkonzentrat	0 (0-2)	0.5 (0-3)
Frischgefrorenes Plasma	0	0 (0-3)
Blutdruck (mittel) 4 Stunden PO	69 (48-78)	71 (50-101)
(mm Hg) 24 Stunden PO	78 (48-96)	75 (63-95)
Rektale Temperatur (°C) 4 Stunden PO	38 (37-38.7)	37.8 (37-38.8)
24 Stunden PO	37.6 (37-38.2)	37.4 (37-37.9)
PaO ₂ /FiO ₂ (Torr) 4 Stunden PO	453 (87-755) ⁽¹⁾	478 (250-560) ⁽²⁾
Kreatinin-clearance 24 Stunden PO (ml/min./1.73 m ²)	110 (36-395)	104 (49-443)
Maximale GOT-Werte (IE/l)	50 (26-107)	38 (15-69)
Dauer der mechanischen Beatmung (Stunden)	8 (2-27)	6.5 (2-75)
Dauer des stationären Aufenthaltes (Tage)	14 (13-17)	14 (12-23)

Tabelle 4.26. Die Werte sind als Anzahl (n) oder Median und (Range) angegeben. EKK: extrakorporaler Kreislauf; GOT: Glutamat-Oxaloazetat-Transaminase; KSS: Kreislaufstillstand. PO: postoperativ. ⁽¹⁾: n=9; ⁽²⁾: n=10.

4.3.2.2 Laboruntersuchungen

Komplementproteine

- C3d/C3

Der C3d/C3-Quotient stieg während des EKK in beiden Patientengruppen im gleichen Maße signifikant an und erreichte seinen maximalen Wert nach Protamingabe ($p < 0,001$ im Vergleich zu den Ausgangswerten). Der C3d/C3-Quotient lag in beiden Gruppen ab dem 1. PO Tag wieder im Normbereich (Abbildung 35).

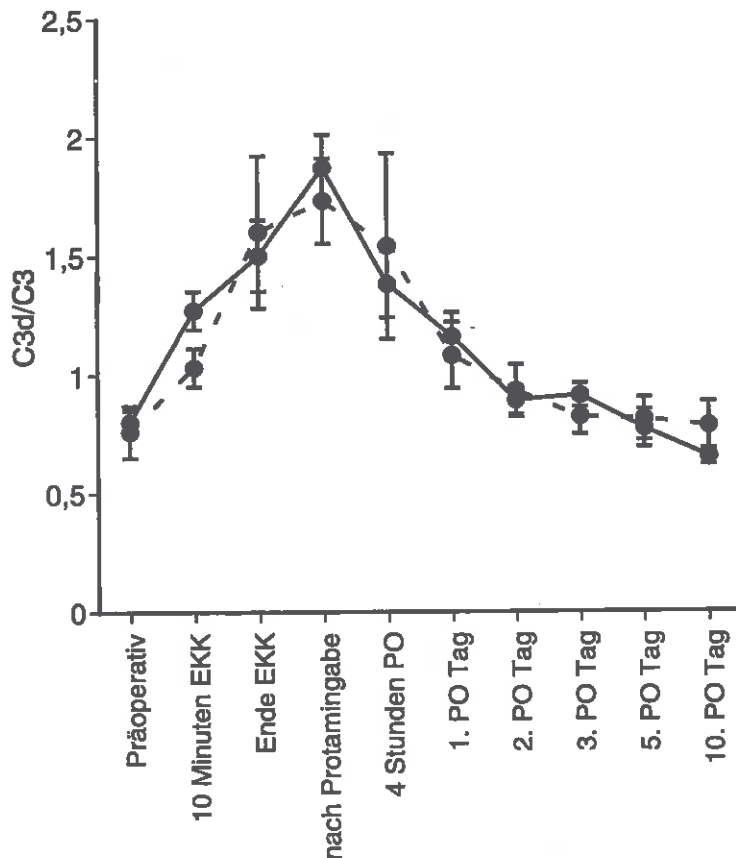


Abbildung 35. Verlauf des C3d/C3-Quotienten vor, während und nach EKK bei den mit Aprotinin behandelten Patienten (unterbrochene Linie) und bei den Kontrollpatienten (durchgezogene Linie). Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht nicht.

- C5a

C5a stieg in beiden Gruppen von normalen präoperativen Werten ($0,38 \pm 0,09 \mu\text{g/l}$ in der Aprotinigruppe und $0,30 \pm 0,08 \mu\text{g/l}$ in der Kontrollgruppe) auf pathologisch erhöhte Werte nach Protamingabe ($0,76 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$ in der Aprotinigruppe und $1,1 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$ in der Kontrollgruppe). C5a erreichte normale Werte ab 4 Stunden PO. Beide Gruppen wiesen sowohl während als auch nach dem EKK ähnliche C5a-Werte auf.

Zytokine

- TNF α

Die präoperativen TNF α Konzentrationen betragen $28 \pm 4,5 \text{ pg/ml}$ in der Aprotinin- und $28,5 \pm 4,7 \text{ pg/ml}$ in der Kontrollgruppe (p: NS). Weder in der einen noch in der anderen Gruppe wurde eine signifikante TNF α Freisetzung während und nach dem EKK beobachtet.

- IL6

Die IL6-Konzentrationen lagen präoperativ in beiden Patientengruppen im Normbereich und betragen $7,8 \pm 2,5 \text{ pg/ml}$ in der Aprotinigruppe (n=8) und $8,6 \pm 2,4 \text{ pg/ml}$ in der

Kontrollgruppe (n=9) (p: NS). Die IL6-Konzentrationen stiegen während des EKK bis zum 10-fachen ihrer Ausgangswerte und erreichten ihre maximalen Werte innerhalb des Studienzeitraumes 4 Stunden PO (p<0,001). Die maximalen IL6-Konzentrationen betragen 285±48 pg/ml in der Aprotinin- und 205±49 pg/ml in der Kontrollgruppe (p: NS).

- CRP

CRP lag bei allen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze vor dem EKK und 4 Stunden PO. CRP erreichte erhöhte Werte am ersten PO Tag: 36,1±8,2 mg/l in der Aprotinin- bzw. 66,0±8,0 in der Kontrollgruppe (p: NS).

Leukozyten und Neutrophile

Die Leukozyten fielen in beiden Gruppen von normalen und vergleichbaren präoperativen Werten bei Einleitung des EKK ab (p<0,01). Die Leukozyten stiegen während des EKK in beiden Gruppen und zeigten einen signifikanten Anstieg nach Protamingabe, wie unter 4.1.2 beschrieben. Die Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden, wiesen einen weniger ausgeprägten Anstieg der Leukozytenzahl zwischen dem Ende des EKK und der Protamingabe (MANOVA, p<0,1) sowie einen signifikant weniger ausgeprägten Anstieg der Neutrophilenzahl zwischen dem Ende des EKK und der Protamingabe auf (MANOVA, p<0,05) als die Kontrollpatienten. Abbildung 36 und Abbildung 37 zeigen den Verlauf der Leukozyten bzw. der Neutrophilen vor, während und nach dem EKK.

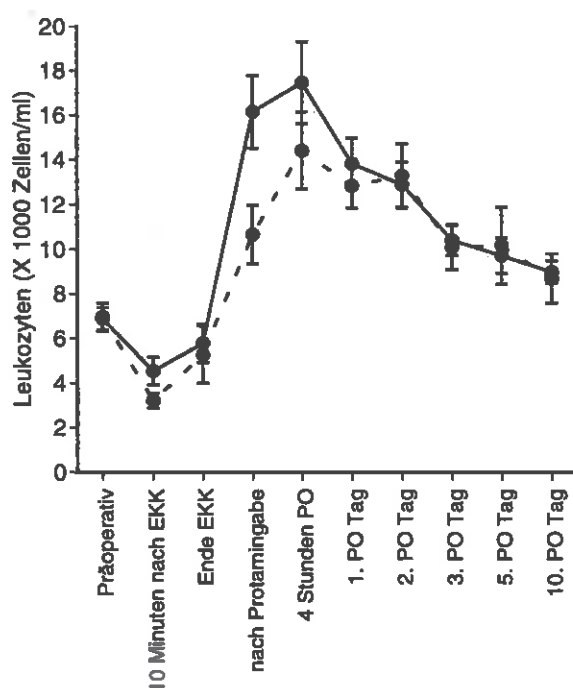


Abbildung 36. Verlauf der Leukozyten vor, während und nach EKK bei den mit Aprotinin behandelten Patienten (unterbrochene Linie) und bei den Kontrollpatienten (durchgezogene Linie).

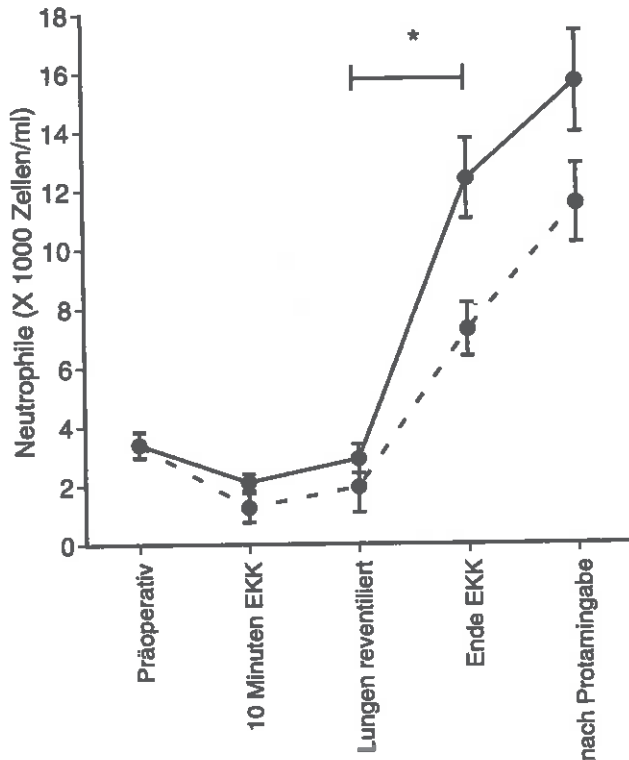


Abbildung 37. Verlauf der Neutrophilen vor, während und nach EKK bei den mit Aprotinin behandelten Patienten (unterbrochene Linie) und bei den Kontrollpatienten (durchgezogene Linie). * zeigt einen signifikant unterschiedlichen Anstieg der Neutrophilenzahl am Ende des EKK ($p < 0,05$).

Leukozytendegradationsprodukte

- MPO

Die MPO-Konzentrationen stiegen während des EKK in beiden Gruppen im gleichen Maße signifikant an ($p < 0,001$). Die präoperativen Werte betragen $494 \pm 68 \mu\text{g/l}$ in der Aprotinin- und $616 \pm 72 \mu\text{g/l}$ in der Kontrollgruppe (p : NS). Die maximalen Werten wurden in beiden Gruppen 10 Minuten nach Einleitung des EKK erreicht und betragen $931 \pm 152 \mu\text{g/l}$ in der Aprotinin- und $948 \pm 96 \mu\text{g/l}$ in der Kontrollgruppe (p : NS). Die MPO-Konzentrationen blieben nach Protamingabe im Vergleich zu den präoperativen Werten erhöht und erreichten präoperative Werte ab dem 1. PO Tag, wie unter 4.1.3 beschrieben.

- ECP

Die präoperativen ECP-Konzentrationen stiegen während des EKK in beiden Gruppen im gleichen Maße an ($p < 0,001$). Die präoperativen ECP-Konzentrationen betragen $3,8 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$ in der Aprotinin- und $4,4 \pm 1,1 \mu\text{g/l}$ in der Kontrollgruppe (p : NS). Die maximalen ECP-Konzentrationen nach Protamingabe betragen $11,8 \pm 2,1 \mu\text{g/l}$ bzw. $8,5 \pm 1,3 \mu\text{g/l}$ (p : NS). Die ECP-Konzentrationen erreichten ihre Normwerte ab dem 1. PO Tag.

- Histamin

Die Histaminkonzentrationen betragen 10 Minuten nach Einleitung des EKK $67,4 \pm 21$ pg/ml in der Aprotinin- und $76,6 \pm 21$ pg/ml in der Kontrollgruppe (p: NS). Eine signifikante Histaminfreisetzung wurde während des EKK selbst in keiner der beiden Gruppen beobachtet. Dagegen wurden im Vergleich zu den 10 Minuten nach EKK gemessenen Ausgangswerten signifikant erhöhte Histaminkonzentrationen 4 Stunden PO gemessen ($p < 0,01$). Die maximalen Histaminkonzentrationen betragen $157,8 \pm 19,5$ pg/ml in der Aprotinigruppe und $166,1 \pm 19,0$ pg/ml in der Kontrollgruppe (p: NS).

Anti-Aprotinin-Antikörper

Präoperativ wurden anti-Aprotinin-Antikörper bei keinem der 25 Patienten nachgewiesen. Zwei Wochen postoperativ wies ein Patient der Aprotinigruppe (und kein Patient der Kontrollgruppe) positive anti-Aprotinin-Antikörper auf (p: NS). Bei diesem letztem Patienten stieg der Titer von einem präoperativen Wert von 25 AE auf 200 AE. Zusammengefaßt zeigen Patienten, die eine relativ niedrige Dosis des Serin-Protease-Inhibitors Aprotinin erhalten (20.000 KIE/kg), keinen reduzierten Blutverlust über die ersten 24 Stunden PO und keinen reduzierten Bedarf an Blutprodukten während des gesamten postoperativen Verlaufs.

Aprotinin, in der hier angewandten Dosierung, beeinflusst die C3-Konversion nicht, und hat weder einen Effekt auf die C5a-Generation noch auf die Zytokinsynthese. Dagegen reduziert Aprotinin die Leukozyten- und Neutrophilenmobilisierung am Ende des EKK nach Protamingabe, ohne die Leukozytendegranulierung während und nach EKK zu beeinflussen.

Einer der 11 Patienten, die Aprotinin erhielten, wies 2 Wochen nach der Operation positive anti-Aprotinin-Antikörper auf.

Zusammengefaßt hat Aprotinin in der von uns angewandten Dosierung, außer einer Inhibition der Leukozyten- und Neutrophilen-Mobilisation am Ende des EKK, keinen signifikanten Einfluß auf die perioperative entzündliche Reaktion. Ferner hat niedrigdosiertes Aprotinin keinen signifikanten Effekt auf den perioperativen Blutverlust. Anti-Aprotinin-Antikörper wurden bei einem Patient 2 Wochen nach Aprotinigungabe nachgewiesen.

4.4 Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die *in vitro* Synthese von TNF α , IL6, IL8 und IL10

Der Einfluß von Kälte- (0°C) und Wärmestress (42°C) auf die Synthese von Zytokinen wurde in einem *in vitro* Modell der Zellkultur im Vollblut bei Erwachsenen und Neugeborenen, wie unter 3.3 beschrieben, untersucht. Tabelle 4.27 faßt den Versuchsplan zusammen.

Probenbezeichnung	Manipulation		
	T°-Stress	LPS	Inkubationszeit (37°C)
Kontrolle	Nein	Nein	16 Stunden
LPS	Nein	1 ng/ml	16 Stunden
0°C-LPS	0°C für 1 Stunde	1 ng/ml	16 Stunden
42°C-LPS	42°C für 1 Stunde	1 ng/ml	16 Stunden

Tabelle 4.27. T°: Temperatur; LPS: Lipopolysaccharid.

- TNF α

Die TNF α -Konzentrationen in den Kontrollproben betragen $33,8 \pm 4,7$ pg/ml im Nabelschnurblut und $28,5 \pm 9,6$ pg/ml im Erwachsenenblut. Im Vergleich dazu stiegen die TNF α -Konzentrationen nach der Endotoxinstimulation auf 1729 ± 336 pg/ml im Nabelschnurblut ($p < 0,005$) und auf 1473 ± 166 pg/ml im Erwachsenenblut ($p < 0,01$) an. Verglichen damit wurde nach Kältestress eine signifikante Abnahme der TNF α -Konzentrationen sowohl im Nabelschnurblut (1032 ± 195 pg/ml) ($p < 0,005$) als auch im Erwachsenenblut (948 ± 170 pg/ml) ($p < 0,01$) gemessen.

Im Vergleich zu den Kontrollwerten nach der Endotoxinstimulation wurde nach Wärmestress eine nicht signifikante Abnahme der TNF α -Konzentrationen im Nabelschnurblut (1411 ± 228 pg/ml) ($p: 0,1$) und im Erwachsenenblut (955 ± 300 pg/ml) ($p: 0,06$) gefunden. Es bestand keine signifikante Differenz zwischen den Werten im Nabelschnurblut und denjenigen im Erwachsenenblut. Der Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die TNF α -Synthese im Nabelschnurblut ist in Abbildung 38 und derjenige im Erwachsenenblut in Abbildung 39 dargestellt.

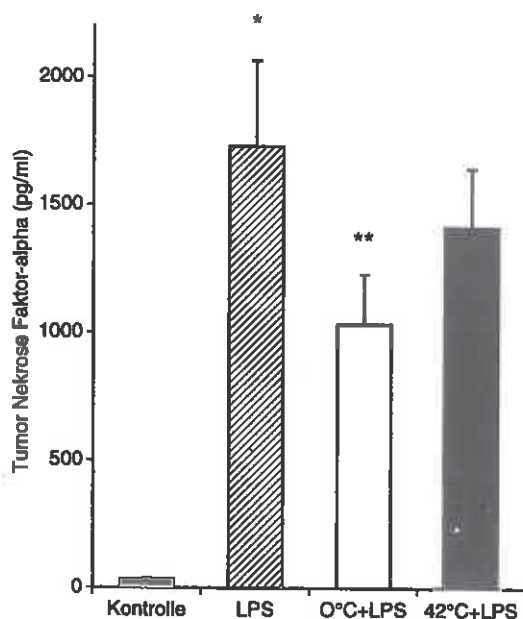


Abbildung 38. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die TNF α -Produktion im Nabelschnurblut nach Endotoxin (LPS)-Stimulation (n=10). * zeigt eine signifikante TNF α -Synthese nach LPS-Stimulation (p<0,005). **: p<0,005 im Vergleich zur « LPS »-Probe.

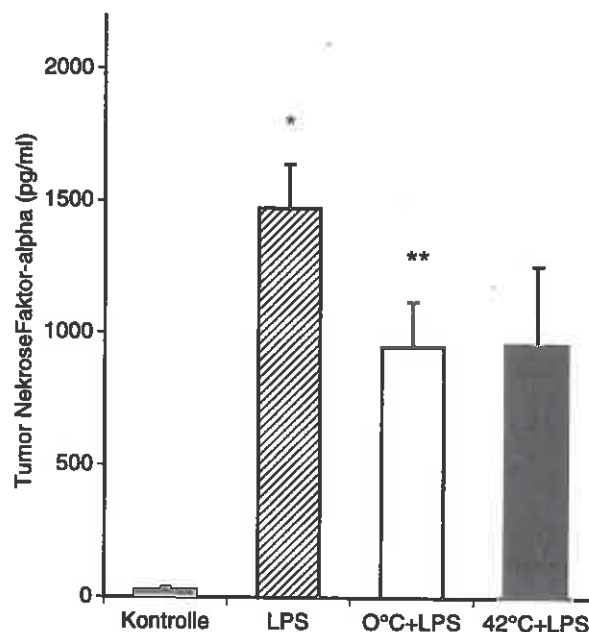


Abbildung 39. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die TNF α -Produktion im Erwachsenenblut nach Endotoxin (LPS)-Stimulation (17). * zeigt eine signifikante TNF α -Synthese nach LPS-Stimulation (p<0,01). **: p<0,01 im Vergleich zur « LPS »-Probe.

- IL6

Die IL6-Konzentrationen in den Kontrollproben betragen 0 ± 0 pg/ml im Nabelschnurblut und $34,5 \pm 22,2$ pg/ml im Erwachsenenblut. Im Vergleich dazu stiegen die IL6-Konzentrationen nach Endotoxinstimulation bis auf 2438 ± 452 pg/ml im Nabelschnurblut (p<0,02) und auf 2220 ± 338 pg/ml bei den Erwachsenen (p<0,05). Im Vergleich damit wurde nach Kältetestress eine signifikante Zunahme der IL6-Konzentration im Nabelschnurblut gemessen (3225 ± 410 pg/ml) (p<0,02), jedoch nicht beim Erwachsenen (2520 ± 572 pg/ml).

Im Vergleich zu den Kontrollwerten nach Endotoxinstimulation wurden nach Wärmestress weder im Nabelschnurblut noch im Erwachsenenblut signifikant unterschiedliche IL6-Konzentrationen gemessen. Abbildung 40 und 41 stellen den Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die IL6-Produktion im Nabelschnurblut bzw. im Erwachsenenblut dar.

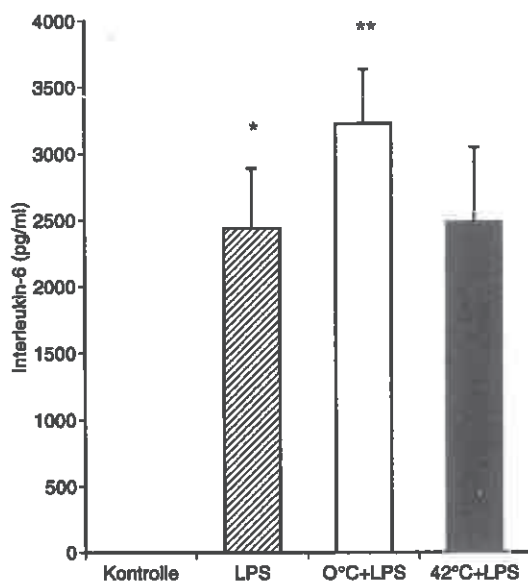


Abbildung 40. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die IL6-Produktion im Nabelschnurblut nach Endotoxin (LPS)-Stimulation (n=8). * zeigt eine signifikante IL6-Synthese nach LPS-Stimulation ($p<0,02$). **: $p<0,02$ im Vergleich zur « LPS »-Probe.

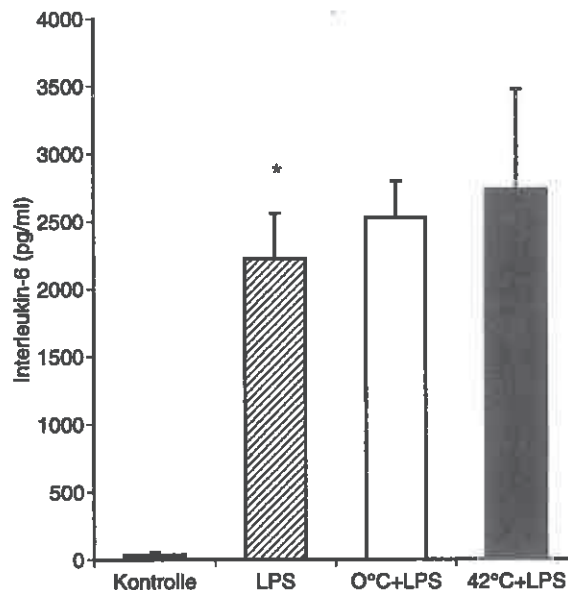


Abbildung 41. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die IL6-Produktion im Erwachsenenblut nach Endotoxin (LPS)-Stimulation (n=6). * zeigt eine signifikante TNF α -Synthese nach LPS-Stimulation ($p<0,05$).

-IL8

Die IL8-Konzentrationen in den Kontrollproben betragen $30\pm 6,6$ pg/ml im Nabelschnurblut und $11,4\pm 5,1$ pg/ml im Erwachsenenblut. Nach Endotoxinstimulation stiegen die IL8-Konzentrationen auf $791,8\pm 99,5$ im Nabelschnurblut ($p<0,02$) und auf $408,5\pm 83$ pg/ml im Erwachsenenblut ($p<0,05$). Im Vergleich damit stiegen nach Kältetestress die IL8-Konzentrationen im Nabelschnurblut bis auf $1074,8\pm 114,6$ pg/ml ($p<0,02$), blieben jedoch im Erwachsenenblut unverändert ($511\pm 116,6$ pg/ml). Nach Wärmestress wurde im Nabelschnurblut und im Erwachsenenblut eine nicht signifikant unterschiedliche Abnahme der IL8-Konzentrationen gemessen. Der Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die IL8-Synthese im Nabelschnurblut ist in Abbildung 42 dargestellt und im Erwachsenenblut in Abbildung 43.

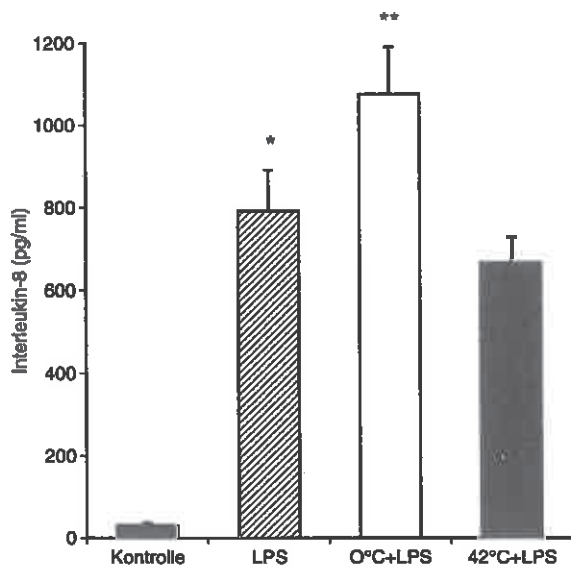


Abbildung 42. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die IL8-Produktion im Nabelschnurblut nach Endotoxin (LPS)-Stimulation (n=8). * zeigt eine signifikante IL8-Synthese nach LPS-Stimulation ($p < 0,02$). **: $p < 0,02$ im Vergleich zur « LPS »-Probe.

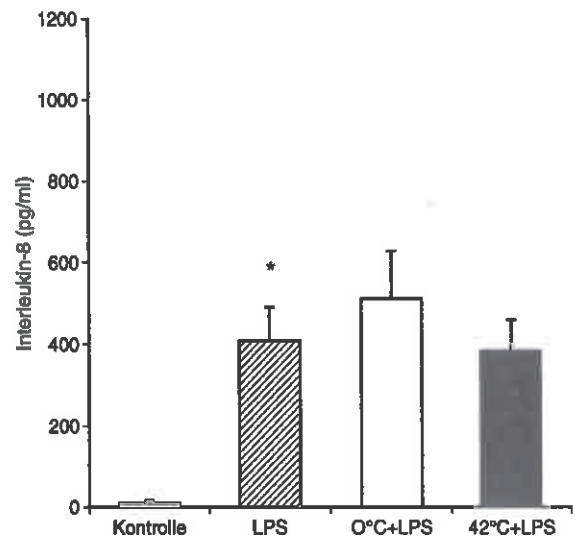


Abbildung 43. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die IL8-Produktion im Erwachsenenblut nach Endotoxin (LPS)-Stimulation (n=6). * zeigt eine signifikante IL8-Synthese nach LPS-Stimulation ($p < 0,05$).

- IL10

Die IL10-Konzentrationen in den Kontrollproben betragen $2,85 \pm 1,12$ pg/ml bei den Neugeborenen und $4,87 \pm 2,64$ pg/ml bei den Erwachsenen.

Nach der Endotoxinstimulation stiegen die IL10-Konzentrationen auf $73,0 \pm 16,6$ pg/ml bei den Neugeborenen ($p < 0,005$) und auf $46,7 \pm 5,4$ pg/ml bei den Erwachsenen ($p < 0,0001$) an. Im Vergleich zu diesen Referenzwerten wurde eine signifikante Zunahme der IL10-Konzentration nach Kältestress sowohl bei den Neugeborenen ($134,2 \pm 34,2$ pg/ml) ($p < 0,005$) als auch bei den Erwachsenen ($77,8 \pm 8,1$ pg/ml) ($p < 0,002$) beobachtet. Dagegen wurde nach Wärmestress eine im Vergleich zu den Referenzwerten signifikante Abnahme der IL10-Konzentrationen sowohl bei den Neugeborenen ($39,0 \pm 8,5$ pg/ml) ($p < 0,01$) als auch bei den Erwachsenen ($21,7 \pm 4,4$ pg/ml) ($p < 0,01$) gemessen. Es bestand keine signifikante Differenz zwischen den Werten im Nabelschnurblut und denjenigen im Erwachsenenblut. Der Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die IL10-Produktion beim Erwachsenen ist in Abbildungen 44 und derjenige beim Neugeborenen in Abbildung 45 dargestellt.

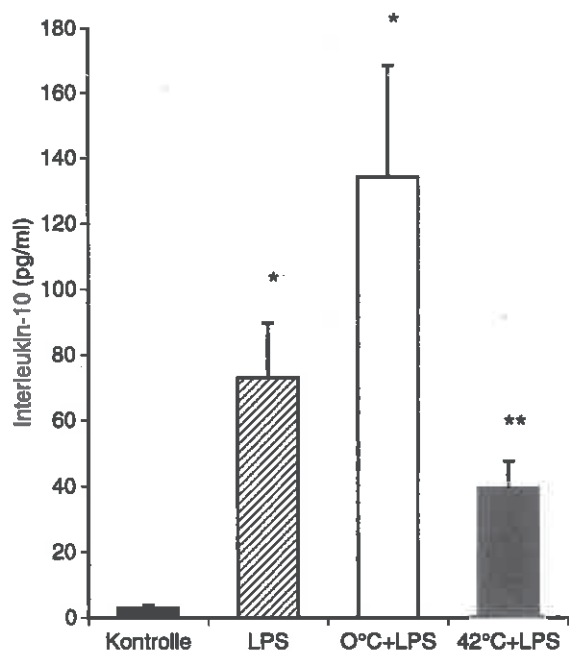


Abbildung 44. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die durch Endotoxin (LPS)-stimulierte IL10-Produktion im Nabelschnurblut (n=10). * zeigt eine signifikante IL10-Produktion nach LPS-Stimulation im Vergleich zur Kontrollprobe ($p < 0,005$). ** : $p < 0,005$ und ***: $p < 0,01$ im Vergleich zur « LPS »-Probe.

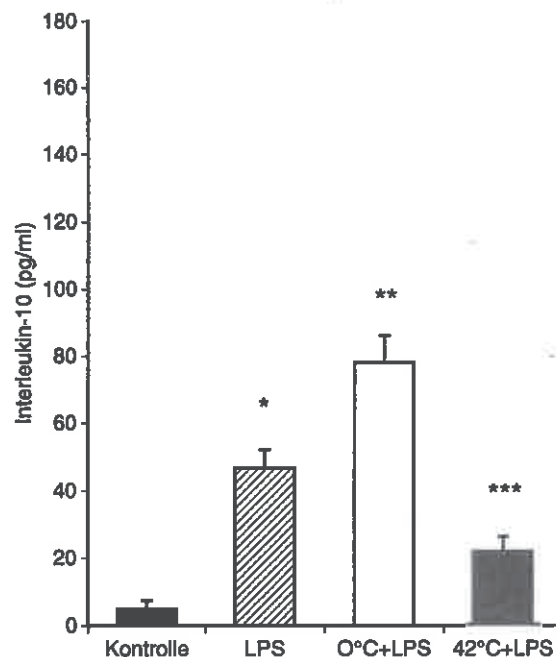


Abbildung 45. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die durch Endotoxin (LPS)-stimulierte IL10-Produktion im Erwachsenenblut (n=17). * zeigt eine signifikante IL10-Produktion nach LPS-Stimulation im Vergleich zur Kontrollprobe ($p < 0,0001$). ** : $p < 0,002$ und ***: $p < 0,01$ im Vergleich zur « LPS »-Probe.

Der Effekt von Kälte- und Wärmestress auf die Zytokinsynthese in vitro ist in Tabelle 4.29 zusammengefaßt.

	Zytokine							
	TNF α		IL6		IL8		IL10	
	NSB	EB	NSB	EB	NSB	EB	NSB	EB
Kältestress	↓	↓	↑	–	↑	–	↑	↑
Wärmestress	–	–	–	–	–	–	↓	↓

Tabelle 4.29. Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die Zytokinsynthese in vitro. NSB: Nabelschnurblut; EB: Erwachsenenblut; ↑: signifikante Zunahme; ↓: signifikante Abnahme; –: kein signifikanter Effekt.

Zusammengefaßt setzen mit Endotoxin stimulierte Leukozyten aus Nabelschnurblut ebenso wie aus Erwachsenenblut neben den pro-inflammatorischen Zytokinen $\text{TNF}\alpha$, IL6 und IL8 signifikante Mengen des anti-inflammatorischen IL10 frei.

Im Nabelschnurblut wird die IL6-, IL8- und hauptsächlich die IL10-Produktion durch Kältestress stimuliert und die $\text{TNF}\alpha$ -Synthese inhibiert. Im Erwachsenenblut wird die IL10-Produktion durch Kälte stimuliert, die IL6-, IL8-Synthese werden nicht signifikant beeinflusst und die $\text{TNF}\alpha$ -Synthese inhibiert. Im Nabelschnurblut sowie im Erwachsenenblut wird die IL10-Synthese durch Wärmestress inhibiert. Die $\text{TNF}\alpha$ -Synthese wird tendenziell durch Wärmestress inhibiert, wobei IL6- und IL8-Synthese nicht signifikant beeinflusst werden.

5. Diskussion

5.1 EKK-bedingte systemische entzündliche Reaktion

5.1.1 Komplementaktivierung

Anfang der achtziger Jahre wurde gezeigt, daß Herzoperationen mit Einsatz des EKK eine Aktivierung des Komplementsystems bis zum terminalen Komplex (Membran-Attack-Komplex) zur Folge haben (40,102). Während dieses Phänomen beim Erwachsenen ausführlich untersucht wurde, haben sich nur wenige Studien mit dem Verlauf der Komplementaktivierung und den ihr zugrundeliegenden Mechanismen im Kindesalter beschäftigt (125,159).

Unsere Untersuchungen zeigen, daß Neugeborene, Säuglinge und Kinder während des EKK eine signifikante Komplementaktivierung mit C3-Konversion und C5a-Freisetzung aufweisen (159,162). Die beschriebene suboptimale Funktion des alternativen Aktivierungsweges bei Neugeborenen (27,202) scheint diesen Prozeß nicht zu beeinflussen.

Es ist allgemein akzeptiert, daß der alternative Aktivierungsweg durch den Kontakt zwischen den künstlichen Oberflächen des Herzlungenmaschinen-Systems und dem Patientenblut in Gang gesetzt wird (40,102). Ferner wird der klassische Aktivierungsweg nach Protamingabe durch Heparin-Protamin-Komplexe aktiviert (101). In unserer Serie wurde weder während des EKK noch nach Protamingabe ein signifikanter C4-Verbrauch beobachtet. Im Gegenteil, der C4-Wert stieg am Ende des EKK signifikant an, wobei die Blut- und Frischplasma-Gabe, die zu diesem Zeitpunkt üblicherweise erfolgt, für eine C4-Substitution verantwortlich sein könnte. Eine definitive Aussage bezüglich der Beteiligung des klassischen Aktivierungsweges an der EKK-bedingten Komplementaktivierung ist nur durch den Nachweis von spezifischen aktivierten Komplementfragmenten des klassischen Aktivierungsweges wie C4a möglich. Unsere Patienten zeigten eine signifikante C3-Konversion, die ihren Gipfel nach Protamingabe erreichte, bereits nach der Wiederbelüftung der Lungen d.h. nach der Reinstitution der Myokardperfusion und dem Aufwärmen des Patienten. Diese Beobachtung könnte auf einen komplementaktivierenden Effekt der Myokardischämie selbst hinweisen. Die Korrelation zwischen dem C3d/C3-Quotienten und der Dauer der Myokardischämie, die wir beobachteten, untermauert diese Annahme. Es ist denkbar, daß

die während der Myokardischämie marginalisierten Leukozyten unmittelbar nach der Myokardreperfusion durch die Freisetzung von Degranulierungsprodukten und die Bildung von Zellaggregaten (152) den alternativen Aktivierungsweg in Gang gesetzt haben (191). Da aber die Cardioplegielösung eine Blutstase während der Myokardischämie und das "no-reflow"-Phänomen verhindert (8), erscheint die Hypothese des ischämischen Myokards als wesentliche Quelle für die EKK-bedingte Komplementaktivierung eher unwahrscheinlich. Möglicherweise spielt das simultan zur Wiederbelüftung der Lungen stattfindende Aufwärmen des zirkulierenden Blutes für die C3-Konversion eine entscheidende Rolle. Die enzymatischen Reaktionen, die die Komplementaktivierung kontrollieren, sind in der Tat temperaturabhängig (129,130). Es ist also anzunehmen, daß sie ihre unter hypothermischen Bedingungen eingeschränkte Aktivität nach dem Erreichen physiologischer Temperaturen normalisieren.

Der Grad der Hypothermie während des EKK bzw. die Durchführung eines Kreislaufstillstandes hatten in unserer Serie keinen Einfluß auf die C3-Konversion und die C5a-Generation. Ferner fanden wir, im Gegensatz zur Beobachtung anderer Autoren (102), keinen Zusammenhang zwischen der Dauer des EKK und dem Ausmaß der Komplementaktivierung. Der kaskadenartige Ablauf der Komplementaktivierung und die vielfältigen Faktoren, die ihn kontrollieren, machen eine enge Beziehung zwischen der Dauer des inflammatorischen Stresses und dem Ausmaß der C3-Konversion bzw. der C5a-Generation unwahrscheinlich.

5.1.2 Leukozytenmobilisation

Unsere Ergebnisse zeigen, daß bei der Einleitung des EKK eine signifikante Leukopenie auftritt, die bis auf die Lymphozyten alle Leukozytenformen betrifft. Während des EKK bleiben die Leukozytenzahl und die Leukozytenformen unverändert. Eine signifikante Leukozytose, die bis auf die Lymphozyten und Basophile alle Formen betrifft, wird am Ende des EKK beobachtet. Die Leukozytenkinetik während und unmittelbar nach dem EKK steht unter dem Einfluß verschiedener physikalischer und entzündlicher Faktoren. Eine Leukozytenadhäsion auf den künstlichen Membranen des Herzlungenmaschinen-Systems liegt nach Einleitung des EKK sicherlich vor (180). Ferner wurde bei erwachsenen Patienten nachgewiesen, daß die beobachtete Neutropenie zum Teil auf die Reduktion des Blutflusses und auf die Hypothermie zurückzuführen ist (143). Dies ist dadurch zu erklären, daß die Flußreduktion und die Hypothermie die Eigenschaften der

Zellmembranen modifizieren und eine Zellmarginalisierung im Gewebe hervorrufen (143,152). Sobald der Lungenblutfluß auf 10% des normalen Wertes reduziert ist, wird die Lunge ein wichtiger Ort der Leukozytenmarginalisierung (143). Das Leukozyten-“Trapping” in anderen Organen ist beim Menschen bisher nicht untersucht worden. Andere Faktoren, die sich auf die Leukozytenmobilisation während und nach dem EKK auswirken, sind die Entzündungsmediatoren, die die Leukozytenmotilität direkt oder indirekt beeinflussen. In unserer Serie wurde bei Neugeborenen eine Korrelation zwischen dem C3d/C3-Quotienten und der Leukozytenzahl während des EKK beobachtet, sodaß es naheliegt, daß chemotaktische Komplementfaktoren die Leukozytenmobilisation stimulieren. Die hier involvierten Mechanismen sind jedoch komplex, zumal aktivierte Komplementfragmente gleichzeitig eine Leukozytenattraktion aus dem marginalisierten Pool wie auch eine Leukozytenaggregation und -marginalisierung durch die Synthese von Adhäsionsmolekülen verursachen können (3,191). Neben den aktivierten Komplementfragmenten haben andere Faktoren einen Einfluß auf die Expression von Adhäsionsmolekülen (3,4); es wurde sogar kürzlich gezeigt, daß die Inhibition des Komplementsystems mit Hilfe des CR1 die Expression des Adhäsionsmoleküls CD11b/CD18 im simulierten EKK nicht hemmt (66). Schließlich stellt die Anzahl der Leukozyten, die während des EKK zirkulieren, lediglich die Resultante aus den demarginalisierten und marginalisierten Zellen dar und ermöglicht alleine keine Aussage über ihren Aktivierungsstatus.

Unsere Patienten wiesen am Ende des EKK eine Leukozytose auf, die von der Dauer des EKK, die das Ausmaß des gesamten intraoperativen entzündlichen Stresses widerspiegelt (102), abhängig war. Das Wiedereinsetzen der Lungenperfusion, das Aufwärmen der Patienten und die systemische Freisetzung von chemoattraktiven Substanzen sind Faktoren, die zusammen die Leukozytendemarginalisierung am Ende des EKK beeinflussen. Da der Leukozytenverlauf bei den Patienten, die präoperativ Glucokortikoide erhielten (4.1.2) bzw. nicht erhielten (4.1.4), ähnlich war, scheint die Rolle der Glucokortikoide (die eine Neutrophilie mit Lymphopenie induzieren (43)) auf die Leukozytenmobilisation nicht im Vordergrund zu stehen. In beiden Patientengruppen beobachteten wir, daß die Zahl der Lymphozyten, im Gegensatz zu derjenigen der Neutrophilen, durch den EKK wenig verändert wird.

Patienten, die unter KSS und tiefer Hypothermie operiert wurden, zeigten am Ende des EKK eine weniger ausgeprägte Leukozytose, möglicherweise aufgrund der Leukozyten-

marginalisierenden Wirkung der tiefen Hypothermie (143). Dieser Effekt war von der Dauer des EKK, die bei den Patienten mit und ohne KSS gleich lang war, unabhängig.

5.1.3 Leukozyten- und Mastzellendegranulierung

Der Prozeß der Degranulierung, der durch den EKK in Gang gesetzt wird, betrifft nicht nur die Neutrophilen und die Monozyten, sondern auch die Eosinophilen und die Basophilen. In der Tat beobachteten wir bei unseren Patienten eine signifikante Ausschüttung von ECP und Histamin neben der Freisetzung von Elastase und Myeloperoxidase (159,160,161). Elastase und Myeloperoxidase gelten als Hauptmarker für die Neutrophilendegranulierung (155), wobei Myeloperoxidase als Marker für den Neutrophilen-Aktivierungsgrad der Elastase überlegen ist (64). Die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Elastase- und Myeloperoxidase-Freisetzung und dem C3d/C3-Quotienten, die wir am Ende der Operation bei unseren Patienten fanden, weist u.a. auf den anaphylatoxischen Effekt der Komplementfragmente während des EKK hin. Da die Myeloperoxidase-Freisetzung jedoch ihren Gipfel sehr früh nach Beginn des EKK erreichte, d.h. bevor eine signifikante C3-Konversion überhaupt nachweisbar war, müssen bei unseren Patienten weitere Mechanismen die Leukozytendegranulierung mitbeeinflusst haben. Dazu gehören der direkte Kontakt zwischen den Leukozyten und den Fremdoberflächen und die Freisetzung von aktivierten Mediatoren des Hageman-Systems. Eine Aktivierung des Hageman-Systems konnten wir anhand der Präkallikrein-Bestimmung nicht nachweisen (159), während erhöhte Bradykinin-Konzentrationen während des EKK von anderen demonstriert wurden (189).

In unserer Serie korrelierte die Elastase- und Myeloperoxidase-Freisetzung mit der Dauer des EKK und der Myokardischämie, als Hinweis auf die Abhängigkeit der Leukozytendegranulierung von der Dauer des gesamten EKK-bedingten entzündlichen Stresses.

Im Gegensatz zur Myeloperoxidase-Freisetzung, die früh nach der Einleitung des EKK massiv auftrat, war die Ausschüttung von ECP aus den Eosinophilen und von Histamin und PGD₂ aus den Basophilen und Mastzellen bei unseren Patienten verzögert. Die Mechanismen, die der während des EKK beobachteten Sequenz der Freisetzung verschiedener Leukozyten- bzw. Mastzellendegranulierungsprodukte zugrundeliegen, bleiben ungeklärt. In vitro Untersuchungen zeigen, daß die Natur der Proteinasen, die aus den Leukozyten degranulieren, und deren Degranulierungskinetik von der Art des Stimulus

und vom Entzündungsstadium der Zellen vor der Stimulation abhängen (155,185). Diese Daten werden jedoch von in vivo Studien nicht belegt (184). Es bleibt ungeklärt, ob eine Aktivierungssequenz der Leukozyten (zB. eine primäre Neutrophilendegranulierung, gefolgt von einer Eosinophilen- und Basophilendegranulierung) während des EKK besteht. Ebenso ist unklar, ob aus Leukozyten freigesetzte Proteinase, die an der Spaltung von Komplementfragmenten und von Komponenten des Hageman-Systems beteiligt sein können (106,155,185), eine spätere Zellaktivierung mit Degranulierung hervorrufen. Die Freisetzung von ECP und Histamin war bei unseren Patienten von der Dauer des EKK und der Myokardischämie unbeeinflusst. Sie korrelierte hingegen mit dem Grad der Hypothermie während des EKK, eine Korrelation, die wir ebenfalls für die Myeloperoxidase-Freisetzung fanden (Abbildung 4.6). Diese bisher nicht bekannte Beziehung mag auf den physikalischen Effekt der Hypothermie auf die Zellmembranbewegungen zurückzuführen sein. Durch die Hypothermie werden "Capping" und intrazelluläre Integration der Liganden, die sich an der Zellmembranoberfläche befinden, inhibiert, sodaß eine Ligandenakkumulation entsteht (149). Sobald die Temperaturbedingungen es ermöglichen, sind die Zellen einem massiven Degranulierungsstimulus ausgesetzt.

In unseren Untersuchungen hatten Histamin und PGD_2 weder während noch nach dem EKK einen parallelen Verlauf: im Gegensatz zu Histamin stiegen die PGD_2 -Konzentrationen ausschließlich am Ende des EKK an und waren am ersten postoperativen Tag vollständig normalisiert. Diese Beobachtung legt nahe, daß Basophile und nicht Mastzellen für die intra- und postoperative Histaminfreisetzung bei unseren Patienten verantwortlich gewesen sind. Im Übereinstimmung mit anderen (64,198) fanden wir keine Korrelation zwischen der Konzentration von Leukozytendegranulierungsprodukten und der simultan gemessenen Leukozytenzahl, die, wie oben diskutiert, keinen guten Marker für den Aktivierungsgrad der Zellen darstellt.

5.1.4 Zytokinsynthese

Nur wenige Arbeiten haben sich mit der EKK-bedingten Zytokinsynthese beim Kind beschäftigt (34,67). Unsere Ergebnisse belegen, daß während des EKK eine signifikante Synthese der pro-inflammatorischen Zytokine $\text{TNF}\alpha$, IL6 und IL8 und ebenfalls des anti-inflammatorischen IL10 stattfindet (156,160). Bis auf einzelne Berichte über eine EKK-bedingte IL8-Synthese (67) und $\text{TNF}\alpha$ -Produktion (34) stehen vergleichbare Daten nicht

zur Verfügung. Dagegen ist die Zytokinproduktion beim am Herzen operierten Erwachsenen durch zahlreiche Arbeiten gut dokumentiert. Es wurde gezeigt, daß während des EKK IL1, IL6, IL8 und TNF α produziert werden (83,88,95,98,173,175), und daß der Zytokingipfel dem Gipfel der aktivierten Komplementfragmente folgt (83,173). Ferner wurde kürzlich beobachtet, daß während des EKK eine wenig ausgeprägte, jedoch signifikante IL10-Synthese stattfindet, als Hinweis auf eine anti-inflammatorische Reaktion des dem EKK ausgesetzten Organismus (175).

Pro- und anti-inflammatorische Zytokine zeigten in unserer Untersuchung einen unterschiedlichen Verlauf: TNF α und IL8 stiegen während des EKK progressiv an und erreichten ihren Gipfel nach Protamingabe bzw. in der frühen postoperativen Periode, während IL6 im untersuchten Zeitraum seinen Gipfel 4 Stunden postoperativ aufwies. IL10 hingegen zeigte einen doppelgipfligen Verlauf, mit einem ersten schwachen, jedoch signifikanten Anstieg 10 Minuten nach der Einleitung des EKK, gefolgt von einer Normalisierung seiner Konzentrationen sowie einem zweiten, jetzt maximalen Anstieg 24 Stunden nach der Operation. Der vergleichbare Verlauf der pro-inflammatorischen Zytokine während des EKK spricht für einen gemeinsamen Stimulationsmechanismus der involvierten Zellen (hauptsächlich Monozyten, Makrophagen, Neutrophile und Endothelzellen), der durch die aktivierten Komplementfragmente bedingt sein könnte (83,173). Da eine signifikante transpulmonale Differenz der Zytokinkonzentrationen nicht nachzuweisen war, sind pulmonale Endothelzellen und Makrophagen hier für eine bedeutsame Zytokinsynthese ausgeschlossen.

Bemerkenswerterweise fand in unserer Untersuchung ein signifikanter Anstieg von TNF α und IL8 nach Reinstitution der Myokardperfusion und Wiederaufwärmen des Patienten statt. Dieser Verlauf unterstützt die Hypothese, daß die Myokardischämie ebenfalls ein relevanter Stimulus für die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen sein könnte (99). Es ist in der Tat bekannt, daß eine Kombination von anoxischen und hyperoxischen Manipulationen die IL8-Synthese induziert, die eine wichtige Rolle in den Ischämie-Reperfusionsschäden spielen könnte (126).

Wir beobachteten während und nach dem EKK eine signifikante IL10-Produktion, die einen nahezu spiegelbildlichen Verlauf zu den pro-inflammatorischen Zytokinen aufwies. Diese Beobachtung spricht für eine Kontrolle der pro-inflammatorischen Zytokinsynthese durch IL10. IL10 ist für seine Eigenschaft, pro-inflammatorische Zytokine zu inhibieren, bekannt. In vitro hemmt IL10 die Synthese von TNF α , IL1, IL6 und IL8 (36,76,116) und

ebenfalls seine eigene Produktion (145). Es ist denkbar, daß IL10 bei unseren Patienten die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen inhibiert und damit eine Kontrolle der systemischen entzündlichen Reaktion, die diese Kinder aufwiesen, übernommen hat. Da aber der IL10-Gipfel mindestens 20 Stunden nach dem Gipfel der pro-inflammatorischen Zytokine auftrat, scheint die IL10-Produktion in vivo eine Antwort auf den entzündlichen Stimulus zu sein (182,190). Die primäre Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen ist daher von der IL10-Synthese nicht gehemmt.

Die Analyse der maximalen IL10-Konzentrationen bei unseren Patienten zeigte, daß nicht alle, sondern nur diejenigen, bei denen die Kerntemperatur während des EKK auf unter 30°C herabgesetzt wurde, am ersten postoperativen Tag erhöhte IL10-Werte aufwiesen. Zwischen den maximalen IL10-Konzentrationen und der minimalen rektalen Temperatur wurde eine gute Korrelation gefunden (Abbildung 4.15). Eine ähnliche Korrelation wurde zwischen den maximalen IL6-Werten (Abbildung 4.17), nicht jedoch zwischen IL8 bzw. TNF α und der minimalen Bluttemperatur während des EKK nachgewiesen. Der Mechanismus, der die Beziehung zwischen IL10- bzw. IL6-Synthese und Hypothermie bestimmt, ist unklar, wobei ein Effekt der Kälte auf das Zytoskelett und schließlich auf die Genexpression von Proteinen diskutiert werden kann (siehe 5.4). Unsere Ergebnisse legen nahe, daß die Kälte-induzierte IL10-Synthese den organprotektiven Effekt der Hypothermie zum Teil erklären könnte, auch wenn gleichzeitig eine vermehrte IL6-Produktion induziert wird. IL6 ist der Hauptregulator der APR (87), und wenn seine erhöhten Werte auch auf einen entzündlichen Zustand hindeuten und mit der Morbidität im septischen Schock assoziiert sind (141), hat dieses Zytokin selbst - im Gegensatz zu TNF α - doch keine zytotoxischen Eigenschaften. IL6 erhöht die Produktion des IL1-Rezeptor-Antagonisten und des löslichen TNF-Rezeptors, sodaß es durchaus anti-inflammatorische Wirkungen hat (178).

Wir fanden eine gute Korrelation zwischen der maximalen IL6-Konzentration 4 Stunden postoperativ und dem CRP-Wert 8 Stunden später. Dies bestätigt die bekannte Induktion der intrahepatischen Akut-Phase-Protein-Synthese durch IL6 (87).

In unserer Untersuchung fanden wir während und nach dem EKK eine Korrelation zwischen der Leukozytenmobilisation und den IL8-Konzentrationen. IL8 ist ein potenter chemotaktischer Faktor für Neutrophile (181), der den Leukozytenverkehr bei unseren Patienten beeinflussen könnte, wie die 10 Minuten nach Einleitung des EKK zwischen Leukozytenzahl und IL8 bestehende Relation nahelegt. Am Ende des EKK ist die

Beziehung zwischen zirkulierenden Zellen (hier Monozyten) und IL8-Konzentration negativ. Diese Beobachtung könnte ein Hinweis auf die Eigenschaft von IL8 sein, durch die Expression von Adhäsionsmolekülen eine Leukozytenmarginalisierung am Ende des EKK hervorzurufen (4).

Zusammengefaßt zeigen diese Ergebnisse, daß der EKK eine systemische entzündliche Reaktion bei Kindern hervorruft, an der Komplementaktivierung, Leukozytenstimulation und Zytokinsynthese beteiligt sind. Operationsparameter wie die Dauer des EKK bzw. der Myokardischämie und besonders der Grad der Hypothermie während des EKK beeinflussen das Ausmaß der perioperativen entzündlichen Reaktion. Die Hypothermie verstärkt einerseits die Leukozytendegranulierung, andererseits korreliert sie mit der Produktion des anti-inflammatorischen IL10 und des IL6. Diese letztere Beobachtung legt nahe, daß die Hypothermie neben ihrer den Stoffwechsel drosselnden Wirkung auch durch einen anti-inflammatorischen Effekt organprotektiv wirken könnte.

5.2 Beziehung zwischen systemischer entzündlicher Reaktion und postoperativen Komplikationen

5.2.1 Komplementaktivierung und postoperatives MOV

Aufgrund unserer klinischen Erfahrungen mit Kindern, die nach operativer Korrektur eines kongenitalen Herzfehlers mit Einsatz des EKK eine Dysfunktion vitaler Organe aufwiesen, definierten wir diagnostische Kriterien für das postoperative MOV (164). Wir postulierten, daß diese Komplikation eine Folge der durch den EKK bedingten systemischen entzündlichen Reaktion, d.h. ein sekundäres Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (1) sei. Die Beziehung zwischen der perioperativen systemischen entzündlichen Reaktion und MOV, obwohl ausführlich diskutiert (30,33,128,195), wurde bisher nicht belegt.

In der hier untersuchten Serie entwickelten 8 der 29 Kinder ein MOV, das sich klinisch als ein homogenes Krankheitsbild manifestierte und bis zum 3. postoperativen Tag bei allen Patienten klinisch vollständig ausgebildet war (159). Alle Patienten mit MOV benötigten unmittelbar postoperativ Katecholamine in hoher Dosis. Alle wiesen eine Niereninsuffizienz und eine Leberinsuffizienz sowie hohes Fieber und Gerinnungsstörungen mit Thrombozytopenie auf. Sieben der 8 Patienten zeigten Rhythmusstörungen (wobei 6 dieser 7 Patienten eine junctionale ektopische Tachykardie

hatten), 7 der 8 Patienten entwickelten neurologische Störungen und 6 eine respiratorische Insuffizienz. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (73) war das MOV in unserer Serie mit einer hohen Mortalität (40%) belastet.

Die vorhandenen präoperativen klinischen Daten waren für das Auftreten eines MOV nicht diskriminierend. Sieben der 8 Patienten hatten jedoch einen zyanotischen Herzfehler, und 3 Kinder wurden nach Fontan operiert. Die Dauer des EKK, die Dauer der Myokardischämie und der Hypothermiegrad waren bei den Patienten mit und ohne MOV nicht unterschiedlich.

Dagegen waren die Marker der Komplementaktivierung und der Leukozytenstimulation während des EKK frühzeitig diskriminierend. Die Patienten mit MOV zeigten im Vergleich zu den Patienten ohne MOV bereits nach der Wiederbelüftung der Lungen eine signifikant ausgeprägtere C3-Konversion, die bis zum Ende des EKK und sogar postoperativ weiterhin bestand. Die C3- und C4-Werte während des EKK waren bei den Patienten mit MOV signifikant niedriger und deuten somit auf einen ausgeprägteren Verbrauch dieser Proteine hin. Die C5a-Konzentrationen hingegen waren in beiden Gruppen gleich. Das C5a fixiert sich an den Neutrophilen, die für dieses Komplementanaphylatoxin eine große Avidität aufweisen und es aus dem zirkulierenden Pool entfernen (80). Das Vorhandensein ähnlicher C5a-Konzentrationen ist aus diesem Grund mit einer unterschiedlichen C5a-Generation nicht unvereinbar. Es kann also bei den Patienten mit postoperativem MOV von einer ausgeprägteren, durch den EKK bedingten Komplementaktivierung bzw. C3-Konversion ausgegangen werden. Eine frühere Untersuchung zeigte eine ähnliche Korrelation zwischen C3a-Konzentrationen und isolierter postoperativer Organdysfunktion (102).

Auch Elastase wurde bei unseren Patienten mit MOV in größeren Mengen aus den Neutrophilen freigesetzt. Diese Beobachtung spricht dafür, daß aktivierte Komplementfragmente wie der Membran-Attack-Komplex für den Zellzerfall bei unseren Patienten nicht allein verantwortlich sind, sondern daß weitere Mechanismen wie die Leukozytenaktivierung und die Freisetzung von proteolytischen Enzymen ebenfalls beteiligt sind (193).

Obwohl wir für die Ergebnisse des C3d/C3-Quotienten eine breite Standardabweichung beobachteten, die es nicht erlaubte, aus diesem Wert Voraussagen für individuelle Patienten zu treffen, wurden von allen mit der logistischen Regression getesteten Parametern die intraoperative C3-Konversion und die Elastase-Freisetzung in das Modell

aufgenommen, das schließlich in 76% der Fälle eine korrekte Voraussage des MOV ermöglichte.

Der Grund für die interindividuell unterschiedliche Komplementaktivierung und Elastase-Freisetzung, die bei unseren Patienten und ebenfalls in anderen Untersuchungen beobachtet wird, ist unklar. Es ist jedoch vorstellbar, daß in unserer Serie weitere Parameter wie die präoperative Zyanose, die bei 7 der 8 Patienten mit MOV bestand, einen Einfluß gehabt haben. Die präoperative Zyanose hat durch die begleitende Polyglobulie zu einer ausgeprägteren Hämodilution des Patientenblutes geführt, die wiederum einen Stimulationsfaktor für das Hagemansystem darstellt (94).

Die Patienten mit MOV wiesen postoperativ im Vergleich zu den Patienten, die diese Komplikation nicht entwickelten, einen zweiten Gipfel des C3d/C3-Quotienten mit extrem niedrigen C3- und C4-Werten auf. Neben dem kaskadenartigen Mechanismus, der die C3-Konversion verstärkt, unterhält sich das MOV durch die unzureichende Clearance der aktivierten Komplementfragmente und durch die insuffiziente intrahepatische Synthese von C3 und C4 sicherlich auch selbst. Die Leberinsuffizienz, die bei allen unseren Patienten Bestandteil des MOV war, ist vermutlich auch für die signifikant niedrigeren CRP-Werte, die diese Patienten aufwiesen, verantwortlich. Die trotz des ausgeprägteren systemischen Entzündungsstressses eingeschränkte CRP-Synthese bei Patienten mit postoperativer Leberinsuffizienz erschwert die Interpretation der gemessenen biologischen Marker der APR. Obschon wir bei Kindern mit offensichtlich normaler postoperativer Leberfunktion eine gute Korrelation zwischen IL6-Konzentrationen und CRP-Synthese fanden (siehe 4.1.4 und 4.3.2), wurde das CRP von anderen, die bei ihren Patienten die postoperative Leberinsuffizienz nicht berücksichtigten, als unzuverlässiger Marker der entzündlichen Reaktion nach EKK beim Kind beurteilt (9).

Obwohl Neugeborene im gleichen Maße wie ältere Kinder während des EKK eine signifikante Komplementaktivierung mit C3-Konversion und C5a-Freisetzung und eine vergleichbare Neutrophilenaktivierung aufweisen, wurde in unserer gesamten Erfahrung das vollständige Bild des MOV in dieser Altersgruppe nicht beobachtet. Die Unreife der Komplementrezeptoren CR3 (CD11b/CD18) (27,202), die eine eingeschränkte Adhäsion von aktivierten Neutrophilen hervorruft, mag eine bestimmte natürliche Organprotektion beim Neugeborenen hervorrufen. Das PGE₁, das den meisten am Herzen operierten Neugeborenen zum Offenhalten des Ductus arteriosus präoperativ verabreicht wird, könnte ebenfalls durch seine bekannte zytoprotektive Wirkung (41) einen Schutz gegen

schädigende Effekte des EKK bieten.

In unserer Serie wurden weitere Entzündungsmediatoren, die an der Entstehung von postoperativen Organdysfunktionen potentiell beteiligt sein könnten, nicht untersucht. Es ist denkbar, daß Zytokine wie $TNF\alpha$, die in der Pathophysiologie des MOV nach Sepsis eine mögliche Rolle spielen (141), bei unseren Patienten ebenfalls beteiligt gewesen sind. Bisher ist jedoch keine Beziehung zwischen den Zytokinkonzentrationen und der postoperativen Morbidität demonstriert worden.

5.2.2 Histaminfreisetzung während des EKK und postoperative Rhythmusstörungen

Bezüglich der Freisetzung von Histamin während des EKK stehen in der Literatur nur spärliche Informationen zur Verfügung (54,122); ihre klinische Bedeutung ist bisher nicht untersucht worden.

Neben seinen entzündlichen und immunmodulatorischen Eigenschaften wirkt Histamin auf das Herz (26,59,112). Hierbei handelt es sich insbesondere um arrhythmogene Wirkungen, die durch tierexperimentelle Untersuchungen belegt sind (112) und beim Menschen entweder nach Histamingabe (119) oder im anaphylaktischen Schock auftreten (131).

Durch seinen die Phase 4 der Depolarisation stimulierenden Effekt erhöht Histamin die normale Automtizität der intrakardialen Schrittmacherzellen (112). Ferner kann es durch die Induktion von langsamen Erregungen ("slow response action potential"), die für den Sinusknoten, den AV-Knoten, die Zellen des Sinus coronarius und schließlich für verletzte Myokarzellen typisch sind (75), tachykarde Rhythmusstörungen hervorrufen (59). Diese die Herzfrequenz steigernden Wirkungen des Histamins werden durch H_2 -Rezeptoren vermittelt (112). Auf der anderen Seite gehören atrioventrikuläre Überleitungsstörungen ebenfalls zu den pathophysiologischen Wirkungen des Histamins auf das Reizbildungs- und -leitungssystem: durch Histamingabe kann im Tierexperiment ein AVB I. bis III. Grades produziert werden, der durch die Gabe eines H_1 -Blockers verhindert wird (112). Dieser letztere, die Herzfrequenz senkende Effekt des Histamins wird durch H_1 -Rezeptoren vermittelt (112).

Unsere Hypothese war, daß das während des EKK freigesetzte Histamin an der Entstehung von postoperativen Rhythmusstörungen beteiligt ist.

Vorübergehende Rhythmusstörungen nach EKK sind beim Kind häufig (166). Bisher hat

sich jedoch keine Untersuchung mit deren Pathophysiologie gezielt beschäftigt. In unserem untersuchten Patientenkollektiv beobachteten wir bei 8 der 26 Kinder vorübergehende Rhythmusstörungen (161). Knotenrhythmen (AKR oder JET) waren am häufigsten, gefolgt von einem AVB (AVB II mit Sinustachykardie und AVB III). Die Rhythmusstörungen bildeten sich bei allen Patienten bis zur 5. postoperativen Stunde aus und verschwanden wieder bis zum 4. postoperativen Tag, wobei sich allerdings anschließend bei 2 Patienten definitive Rhythmusstörungen (kompletter AVB und Sinusknotendysfunktionssyndrom) manifestierten.

Die Analyse der epidemiologischen Daten und Operationsparameter zeigte, daß Patienten mit vorübergehenden Rhythmusstörungen jünger waren und häufiger in tiefer Hypothermie mit KSS operiert wurden, als die Patienten, die keine Rhythmusstörungen entwickelten. Da in unserer Institution jüngere Patienten vorzugsweise mit KSS operiert werden, müssen jüngeres Alter und KSS als voneinander abhängige Variablen betrachtet werden.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß die Patienten, die postoperative Rhythmusstörungen entwickelten, während und nach dem EKK eine ausgeprägtere Histamin- und ECP-Freisetzung aufwiesen als die Patienten, die diese Komplikation nicht zeigten. Diese Beobachtung spricht zum einen für einen größeren Entzündungsstimulus bei den Patienten mit Rhythmusstörungen; zum anderen legt sie nahe, daß Histamin an der Entstehung postoperativer Rhythmusstörungen beteiligt sein könnte.

Für die Histaminfreisetzung während des EKK kommen, wie oben diskutiert, theoretisch zwei Quellen in Frage, und zwar die Gewebsmastzellen und die zirkulierenden Basophilen. Das Myokard beinhaltet etwa $3\mu\text{g/g}$ Histamin in Gewebsmastzellen, das nach Gabe von Opiaten, Curare, Komplementanaphylatoxinen oder nach Antigen-Antikörper-Reaktionen unter experimentellen Bedingungen freigesetzt wird (59). Die vorübergehende PGD_2 -Freisetzung, die bei unseren Patienten auftrat, ohne mit dem Ausmaß der Histaminfreisetzung zu korrelieren, schließt aktivierte Gewebsmastzellen als Hauptquelle für das zirkulierende Histamin aus. Nichtsdestoweniger kann über eine mögliche intramyokardiale Histaminfreisetzung keine Aussage gemacht werden, da wir sie nicht untersuchen konnten.

Die Beziehung, die wir zwischen der Durchführung eines KSS (ohne Einfluß der Myokardischämiedauer) und dem Auftreten von postoperativen Rhythmusstörungen beobachteten, kann als Ausdruck des Einflusses der tiefen Hypothermie (und nicht der Myokardischämie) auf die Histaminfreisetzung betrachtet werden. Die Beziehung

zwischen der tiefen Hypothermie und der Histaminfreisetzung wurde bereits diskutiert (siehe 5.1.3).

Die Analyse des Histaminverlaufs bei den einzelnen Patienten mit Rhythmusstörungen zeigt, daß 6 der 8 Kinder während oder nach dem EKK pathologische Histaminkonzentrationen aufwiesen, davon alle Patienten mit JET. Ein Patient mit AKR und der Patient mit AVB III hatten hingegen normale Histaminwerte.

Die JET ist eine schwerwiegende Rhythmusstörung, die im Kindesalter fast ausschließlich nach Herzoperationen mit Einsatz des EKK beobachtet wird und deren Behandlung häufig ineffektiv ist (78). Sie ist in der Regel selbstlimitierend und sistiert etwa 72 Stunden postoperativ, sofern der Patient überlebt (78,82). Die Pathophysiologie der JET ist nicht geklärt, allerdings spielen Einflußfaktoren wie der zugrundeliegende Herzfehler, eine erhöhte vagolytische Aktivität und die Gabe von Sedativa und Curarederivaten eine Rolle (78). In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß eine Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen nach Gabe von Opiaten und Muskelrelaxantien beobachtet wird (124). Im Gegensatz zur JET wird der AKR nach Herzoperationen gut toleriert und kann, falls erforderlich, mittels Vorhofstimulation symptomatisch erfolgreich behandelt werden. Wir nehmen an, daß der AKR entweder eine milde Form der JET mit aktiver Beschleunigung des Knotenrhythmus oder eine passive Manifestation im Sinne eines relativ schnellen Knotenersatzrhythmus bei vorübergehender Sinusknotendysfunktion darstellt. Bemerkenswert ist, daß 2 der 3 Patienten mit JET initial einen AKR aufwiesen, dessen Frequenz in den ersten postoperativen Stunden progressiv anstieg. Diese Beobachtung, die für einen dem AKR und der JET gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus spricht, wird von der bekannten dosisabhängigen Wirkung von Histamin auf die Herzfrequenz (46,112,113) unterstützt.

Wir vermuten also, daß das freigesetzte Histamin bei unseren Patienten AKR und JET verursacht hat. Ferner könnte Histamin aufgrund seines verlangsamenden Effekts auf die AV-Überleitung ebenfalls für den von uns beobachteten AVB II mit Sinutachykardie verantwortlich gewesen sein (112). Unwahrscheinlich ist hingegen, daß Histamin den AVB III, der bei einem Patienten nach Korrektur eines ASD I mit Mitralklappenrekonstruktion vorübergehend auftrat, verursacht hat, zumal dieser Patient keine erhöhten plasmatischen Histaminkonzentrationen zeigte. Es ist anzunehmen, daß bei diesem Kind der AVB III durch das Operationstrauma bedingt gewesen ist.

Parallel zu ihren erhöhten Histaminwerten wiesen unsere Patienten mit

Rhythmusstörungen während und nach dem EKK signifikant höhere ECP-Konzentrationen auf als die Patientinnen, die keine Rhythmusstörungen entwickelten. Obwohl das ECP neurotoxisch und kardiotoxisch ist (172,185) liegen zur Zeit keine Informationen vor, die ihm arrhythmogene Eigenschaften zuordnen. Vielmehr muß unserer Meinung nach die ausgeprägtere ECP-Freisetzung als ein Hinweis auf das größere Ausmaß der Entzündungsreaktion bei den Patienten mit Rhythmusstörungen betrachtet werden. Das Ergebnis der logistischen Regression bestätigt in unserer Serie die Relevanz der Histamin- und ECP-Freisetzung für die Voraussage von postoperativen Rhythmusstörungen. Dagegen scheinen andere Faktoren wie die Dauer des EKK und der Myokardischämie und der operative Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes (d.h. ein operatives Trauma in der Nähe des Atrioventrikularknotens) keinen Einfluß zu haben. Weitere Untersuchungen, die wir zur Zeit durchführen, sind notwendig, um bezüglich der postoperativen Rhythmusstörungen bei Kindern genauere epidemiologische Daten zu gewinnen und um die Rolle des freigesetzten Histamins in der Pathophysiologie postoperativer Rhythmusstörungen weiter zu klären. Schließlich soll die Effektivität von Histaminrezeptor-Antagonisten zur Behandlung bestimmter postoperativer Rhythmusstörungen überprüft werden.

5.2.3 Beziehung zwischen der systemischen entzündlichen Reaktion und dem Kapillarschaden bei Neugeborenen

Eine Zunahme des interstitiellen Wassergehalts, die aufgrund einer erhöhten Gefäßpermeabilität entsteht, ist besonders beim jüngeren Patienten eine häufige Komplikation von Herzoperationen mit Einsatz des EKK (120). Es wird angenommen, daß Entzündungsmediatoren, die im Zusammenhang mit dem EKK freigesetzt werden, für die Entwicklung des interstitiellen Ödems verantwortlich sind (195). Diese Beziehung ist jedoch bisher nicht bewiesen worden.

In unserer Serie trat das CLS bei 13 der 25 untersuchten Patienten auf (165). Diese Inzidenz entspricht unserer gesamten Erfahrung. Aus der gründlichen Analyse der präoperativen klinischen Daten und der Operationsparameter konnten keine für die Entwicklung des CLS schlüssigen Kriterien hergeleitet werden.

Unsere Ergebnisse zeigten hingegen, daß Neugeborene mit CLS im Vergleich zu den Patienten, die diese Komplikation nicht entwickelten, bereits 10 Minuten nach Einleitung des EKK ein ausgeprägteres Proteinleck aufwiesen. Die Zusammenstellung des

Maschinenfüllvolumens war einheitlich und der Verlauf des Hämatokritwertes während des EKK war in beiden Gruppen vergleichbar, sodaß eine ausgeprägtere Hämodilution für die niedrigeren Proteinkonzentrationen bei den Patienten mit CLS nicht verantwortlich war. Dagegen wurde eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität für verschiedene Proteine mit einem Molekulargewicht von 21.199 bis 718.000 bei Patienten mit CLS festgestellt. Dies beweist, daß die an der subendothelialen Membran entstandenen Lücken die extravaskuläre Passage von kleinen und auch von großen Proteinen wie das α_2 -Makroglobulin zulassen. Dies ist auch in der idiopathischen Form des CLS (beim Clarkson-Syndrom) beschrieben worden (10).

Nach der Wiederbelüftung der Lungen glichen sich die Albuminkonzentrationen bei den Patienten mit und ohne CLS aus; dies ist möglicherweise auf die größere Zufuhr von Frischplasma bei den Patienten mit CLS zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen.

Entzündliche Mediatoren wie $\text{TNF}\alpha$ und Histamin, die während des EKK freigesetzt werden, spielen für die Veränderung der mikrovaskulären Permeabilität eine wesentliche Rolle. Es wird angenommen, daß Entzündungsmediatoren, indem sie die Ladung der subendothelialen Membran verändern, eine Endothelzellenkontraktion verursachen und interzelluläre Lücken hervorrufen (6,23,147). Ein indirekter Effekt entzündlicher Mediatoren besteht in der Aktivierung von Neutrophilen und der Expression von Adhäsionsmolekülen, die in den postkapillaren Venolen die subendotheliale Membran beschädigen (23). Im Rahmen dieser indirekten Auswirkung induziert $\text{TNF}\alpha$ u.a. die Expression des Adhäsionsmoleküls ELAM-1 in den Endothelzellen (33). Pro-inflammatorische Zytokine bzw. Zytokine und akute Agonisten der Entzündung wie Histamin interagieren synergistisch auf die Gefäßpermeabilität : in der Tat wurde im Tierexperiment gezeigt, daß ihre jeweiligen Konzentrationen, die notwendig sind, um einen vergleichbaren Kapillarschaden zu induzieren, deutlich reduziert werden können, wenn sie zusammen verabreicht werden (16). In unserer Serie zeigten Patienten mit CLS im Vergleich zu den Patienten, die diese Komplikation nicht aufwiesen, während des EKK eine ausgeprägtere $\text{TNF}\alpha$ -Synthese und Histaminfreisetzung. Unsere Beobachtung legt also nahe, daß sowohl $\text{TNF}\alpha$ als auch Histamin an der Entstehung des perioperativen Kapillarschadens bei unseren Patienten beteiligt gewesen sind. Zu dem frühen Zeitpunkt, zu dem eine erhöhte Kapillarpermeabilität bereits nachgewiesen werden konnte, war jedoch bei den Patienten mit CLS keine Erhöhung der $\text{TNF}\alpha$ - und Histaminkonzentrationen festzustellen. Es ist anzunehmen, daß die bei den Patienten mit

CLS erhöhte Kapillarpermeabilität in der Frühphase des EKK einen extravaskulären Verlust von $\text{TNF}\alpha$ und Histamin, die beide Proteine mit kleinem Molekulargewicht sind, verursacht hat.

Im Gegensatz zur ausgeprägteren $\text{TNF}\alpha$ -Synthese und Histaminfreisetzung konnte in unserer Serie bei den Patienten mit CLS keine ausgeprägtere Komplementaktivierung nachgewiesen werden. In der Tat waren, dem Verlauf von Proteinen mit ähnlichem Molekulargewicht wie IgG entsprechend, die Konzentrationen der Komplementproteine C3 und C4 während des EKK bei den Patienten mit CLS signifikant niedriger als bei den Patienten ohne CLS. Der insbesondere bei Patienten mit CLS erhöhte Proteinverlust läßt in bezug auf eine etwaige erhöhte Produktion von Komplementanaphylatoxinen (beide Gruppen mit und ohne CLS wiesen hier vergleichbare Werte auf) kein Urteil zu. Da aber erhöhte $\text{TNF}\alpha$ - und Histaminkonzentrationen bei den Patienten mit CLS für eine ausgeprägtere Leukozytenaktivierung sprechen, ist anzunehmen, daß das Ausmaß der Komplementaktivierung in beiden Patientengruppen unterschiedlich gewesen ist. Komplementanaphylatoxine sind in der Tat nicht ausschließlich, jedoch vorwiegend für die Leukozytenaktivierung während des EKK verantwortlich (85,173). Die Leukozytenzahl, die während des EKK in beiden Patientengruppen gleich war, spricht für ähnliche Konzentrationen von zirkulierenden chemotaktischen Substanzen.

Bemerkenswerterweise zeigten unsere Patienten mit CLS keine unterschiedlichen Konzentrationen des C1-Esterase-Inhibitors während und nach dem EKK, obwohl ein Verbrauch bzw. Mangel dieses Proteins im Sepsis-bedingten CLS beschrieben wird (135). Unsere Beobachtung wird jedoch durch die Tatsache, daß in der idiopathischen Form des CLS eine normale Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors gemessen wird, unterstützt (176), sodaß anzunehmen ist, daß ein C1-Esterase-Inhibitor-Mangel für das während des EKK entstehende CLS keine dominierende pathophysiologische Rolle spielt.

Unsere Patienten mit CLS wiesen bereits vor der Operation C5a-Werte und eine Leukozytenzahl auf, die signifikant höher waren, als bei den Patienten ohne CLS. Obwohl die CRP-Werte in beiden Patientengruppen nicht unterschiedlich waren, spricht diese Beobachtung für einen präoperativen Entzündungsstatus bei den Patienten mit CLS. Dieser Status war von der PGE_1 -Therapie, von der präoperativen Herzkatheteruntersuchung und von der präoperativen mechanischen Beatmung unabhängig. Dies bestätigt unsere Beobachtung, daß bei manchen, jedoch nicht bei allen Neugeborenen, bereits vor dem EKK eine ausgeprägte Komplementaktivierung

festzustellen ist (162). Die Ursache für diesen beobachteten Entzündungsstatus ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. Es ist denkbar, daß dieser Status die EKK-bedingte systemische Entzündungsreaktion durch das "priming" von immunkompetenten Zellen verstärkt hat (13) und dadurch den in unserer Untersuchung kurz nach Einleitung des EKK beobachteten Kapillarschaden bei den Patienten mit CLS ermöglicht bzw. verstärkt hat. Diese Hypothese wird durch den Zusammenhang zwischen den präoperativen C5a-Werten bzw. der präoperativen Leukozytenzahl und der postoperativen Flüssigkeitsbilanz bzw. dem radiologischen Index, den wir bei allen unseren Patienten fanden, unterstützt. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob eine Kontrolle der präoperativen Entzündungsreaktion das Auftreten des CLS bei am Herzen operierten Neugeborenen verhindern kann.

Zusammengefaßt zeigen unsere Ergebnisse, daß die durch den EKK bedingte entzündliche Reaktion bzw. die Freisetzung spezifischer Mediatoren mit bestimmten postoperativen Komplikationen assoziiert ist. Wir fanden, daß das Ausmaß der C3-Konversion und der Leukozytenstimulation bereits während des EKK mit dem Auftreten eines MOV korrelierte. Ferner beobachteten wir, daß hohe Histaminblutkonzentrationen mit dem Auftreten von vorübergehenden postoperativen RS assoziiert waren. Schließlich konnten wir nachweisen, daß Neugeborene mit postoperativem CLS bereits bei Beginn des EKK eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität und eine ausgeprägte TNF α - und Histaminfreisetzung aufweisen. Diese Beobachtungen lassen einen kausalen Zusammenhang zwischen Ausmaß der C3-Konversion und MOV, Ausmaß der Histaminfreisetzung und postoperativen RS und zwischen TNF α -Synthese und Histaminfreisetzung und CLS vermuten. Der Grad der C3-Konversion bzw. der Histaminfreisetzung und der TNF α -Synthese hat, bezogen auf Patientengruppen, die ein MOV bzw. vorübergehenden Rhythmusstörungen oder ein CLS entwickeln oder nicht entwickeln, einen diskriminierenden Wert. Das Ausmaß der systemischen entzündlichen Reaktion ermöglicht jedoch keine Voraussage der beobachteten Komplikationen auf individueller Ebene.

5.3 Einfluß von Pharmaka auf die EKK-bedingte entzündliche Reaktion

5.3.1 Natriumnitroprussid

Durch eine arbiträre Änderung des EKK-Protokolls wurde in unserer Institution das Natriumnitroprussid (NNP) anstelle von Phentolamin zur Vasodilatation während der Abkühl- und Aufwärmphase des EKK eingeführt. Diese Änderung führte uns dazu, zwei Patientengruppen, die konsekutiv operiert worden waren, getrennt zu untersuchen und den Einfluß von NNP auf die systemische entzündliche Reaktion bei diesen Patienten zu analysieren (163).

Das NNP ist ein langbekannter Nitrovasodilatator, der kürzlich als Stickstoffmonoxid (NO)-Spender wiederentdeckt wurde (70,86). Die Freisetzung von NO aus dem NNP-Molekül hängt von einer Reduktionsreaktion ab, die bei Lichtexposition oder in Gegenwart von Erythrozytenmembranen, von Membranen der glatten Muskelzellen oder von reduzierenden Proteinen wie Hämoglobin stattfindet (86).

Die Ergebnisse unserer klinischen Untersuchungen zeigen, daß die Patienten, bei denen intraoperativ NNP als Vasodilatator verabreicht wurde, eine signifikant niedrigere C3-Konversion und C5a-Generation am Ende des EKK aufwiesen, als die Patienten, die das Medikament nicht bekamen. Ein Effekt des NNP auf die C4-Konzentrationen wurde in unserer Studie nicht beobachtet. Da aber C4, wie unsere und andere Untersuchungen zeigen (101,156), während des EKK offensichtlich nicht verbraucht wird, ist diese Beobachtung allein kein schlüssiger Beweis dafür, daß ein inhibitorischer Effekt des NNP auf den klassischen Aktivierungsweg während des EKK auszuschließen ist.

Unsere Patienten, die mit NNP behandelt wurden, zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Lungenreventilation und am Ende der Aufwärmphase. Ein Effekt von NNP auf den Leukozytenverkehr während des EKK ist somit anzunehmen. Dieser Effekt läßt sich u.a. durch die Inhibition der C3-Konversion und die Bildung von chemoattraktiven Substanzen wie C5a bei den Patienten, die NNP bekamen, erklären. Nach Protamingabe waren jedoch die Leukozytenzahl und die Elastase-Konzentrationen in beiden Gruppen gleich. Diese Beobachtung legt nahe, daß andere Faktoren als die aktivierten Komplementfragmente die Leukozytenstimulation und die Leukozytendegranulierung am Ende des EKK bzw. nach Protamingabe bestimmen. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten tierexperimentellen Arbeit untermauert, die zeigt, daß im simulierten EKK die Gabe des

rekombinanten Komplementrezeptors CR1 die Elastase-Freisetzung und die Expression des Adhäsionsmoleküls CD11b/CD18 nicht beeinflusst, obwohl sie eine signifikante Reduktion der C3a-Produktion hervorruft (66). Faktoren, die neben den Komplementanaphylatoxinen die Leukozytenmobilisation und/oder die Leukozytendegranulierung am Ende des EKK bei unseren Patienten haben beeinflussen können, sind physikalischer Natur wie das Aufwärmen des Patienten (130), sowie chemotaktische bzw. chemokinetische Substanzen wie der aktivierte Hageman-Faktor, Bradykinin, Histamin, $\text{TNF}\alpha$ und IL8 (106,118,153).

Um unsere Hypothese der komplementhemmenden Wirkung des NNP zu verifizieren, wurden von uns in vitro Experimente durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Experimente zeigten, daß sowohl der alternative als auch der klassische Aktivierungsweg des Komplementsystems durch NNP dosisabhängig inhibiert wird. Der inhibitorische Effekt des NNP betrifft die C3-Konvertase beider Aktivierungswege und hemmt die Aktivierung der Komplementkaskade bis zum lytischen Komplex. Ein Effekt von NNP auf den alternativen Aktivierungsweg wurde mit deutlich (3-fach) niedrigeren Konzentrationen als denjenigen, die für einen vergleichbaren Effekt auf den klassischen Aktivierungsweg notwendig sind, beobachtet. Diese Differenz bedarf jedoch einer vorsichtigen Interpretation, da sie von unseren methodischen Bedingungen direkt abhängig sein könnte: die Aktivierung des alternativen Aktivierungswegs, die mittels Hämolyse von Kaninchenerythrozyten gemessen wird, führt im Vergleich zur Aktivierung des klassischen Aktivierungswegs, die an der Hämolyse von Schafserthrozyten gemessen wird, zu einer geringeren Bildung von C3-Konvertase. Die Aktivität der C3-Konvertase des alternativen Aktivierungswegs ist damit leichter inhibierbar.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß NNP unter experimentellen Bedingungen, die ausschließlich die Aktivierung des alternativen Aktivierungswegs zulassen, die Zymosan-induzierte C3d-Generation inhibiert. Sie beweisen damit, daß der inhibitorische Effekt von NNP auf das Komplementsystem zumindest die C3-Konvertase des alternativen Aktivierungswegs betrifft. Der genaue Mechanismus, der hierfür verantwortlich ist, bleibt zu klären.

Ferner zeigen unsere Experimente, daß die Lichtdegradation des NNP und die Präinkubation des getesteten Serums mit NNP den inhibitorischen Effekt des Medikamentes auf die in vitro gemessene lytische Aktivität des Komplementsystems verstärkt. Diese Feststellung legt nahe, daß nicht das NNP selbst komplementhemmend

ist, sondern daß zumindest einer seiner Metabolite ihm seine komplementinhibitorische Wirkung verleiht. Eine etwaige Rolle der NNP-Metaboliten Ferrozyanat und Zyanid wurde ausgeschlossen.

Ein weiterer NNP-Metabolit ist NO, das nach Lichtexposition oder nach nicht-enzymatischer einfacher Reduktion von NNP abgespalten wird (12,70,86). Da die Lichtexposition in unseren Experimenten die inhibitorische Aktivität des NNP auf das Komplementsystem verstärkte und weitere NO-Spender wie Nitroglyzerin und Isosorbid Dinitrat einen vergleichbaren Effekt auf die lytische Aktivität des Komplementsystems hatten, denken wir, daß die Inhibition der Komplementaktivierung, die NNP sowohl in vitro als auch in vivo bewirkt, durch NO vermittelt wird. Diese Beobachtung (163) ist unserer Kenntnis nach die erste, die auf eine komplementinhibitorische Wirkung des NO hinweist.

In unserer klinischen Studie waren die C3-Konversion und die C5a-Produktion durch die NNP-Gabe zwar reduziert, jedoch nicht vollständig aufgehoben. Es muß darauf hingewiesen werden, daß wir uns mit unserer prospektiven Studie nicht das Ziel gesetzt hatten, den ungeahnten komplementinhibitorischen Effekt von NNP zu untersuchen. NNP wurde aufgrund seiner vasodilatatorischen Eigenschaften verabreicht und seine Dosierung den hämodynamischen Parametern entsprechend angepasst. Die Dosis-Wirkungskurve, die wir in vitro beschreiben, könnte für die inkomplette Inhibition der Komplementaktivierung bei unseren Patienten verantwortlich sein. Die NNP-Konzentrationen, die in vitro notwendig waren, um einen komplementinhibitorischen Effekt zu erzeugen (0,2 bis 1 mM), entsprechen mit 60 bis 300 mg/l dem 30- bis 100-fachen der Konzentration, die ein Kind, dem eine Stunde lang 2 µg/kg/Minute NNP verabreicht werden, schließlich bekommt. Andererseits führen hämolytische Tests zur Beurteilung der funktionellen Aktivität des Komplementsystems unvermeidlich zur Freisetzung von freiem Hämoglobin, einem potenten NO-Antagonisten (12). Es ist daher anzunehmen, daß die experimentellen Bedingungen unserer Untersuchungen selbst die Dosis-Wirkungskurve des NNP in bezug auf seinen antikomplementären Effekt negativ beeinflußt haben. Effiziente NNP-Konzentrationen könnten daher in vivo deutlich niedriger liegen als diejenigen, die in vitro notwendig sind, um einen vergleichbaren komplementinhibitorischen Effekt zu erreichen, wobei eine einfache Dosis-Wirkungskurve in vivo nicht zu erwarten ist. In der Tat stellen in vivo die NNP-Abspaltung und die NO-Freisetzung einen dynamischen Prozeß dar, der u.a. von der ubiquitären Präsenz von

reduzierenden Substanzen, die die NO-Freisetzung verstärken oder im Gegenteil von oxydativen Substanzen, die die NO-Freisetzung inhibieren, abhängig ist (12). Die Konzentration dieser Substanzen ist in den verschiedenen Geweben unterschiedlich und wird sicherlich vom Entzündungsstatus des Patienten beeinflusst. Intrazelluläre Produkte wie freies Hämoglobin und freie O₂-Radikale, die im Rahmen des EKK freigesetzt werden, oder auch Zellmembranen haben die Eigenschaft, die lokale NO-Freisetzung aus dem NNP zu verstärken oder zu inhibieren (12). Ferner spielen möglicherweise physikalische Faktoren, wie die bei unseren Patienten durchgeführte Hypothermie, ebenfalls eine relevante Rolle, da mit der in vitro bei Temperaturen zwischen 15° und 30°C beobachteten NO-Freisetzung aus dem NNP die Temperaturabhängigkeit dieses Vorgangs bewiesen worden ist (12).

Tierexperimentelle Untersuchungen der Ischämie-Reperfusion zeigten, daß NNP durch die NO-vermittelte Inhibition der intrapulmonalen Leukozytenmarginalisierung den Lungenrevaskularisationsschaden mindert (2). Es ist anzunehmen, daß der inhibitorische Effekt von NNP auf die C3-Konversion und die C5a-Freisetzung den Leukozytenverkehr in diesem Modell beeinflusst hat. Außerdem wurde gezeigt, daß endogenes NO die Expression des Adhäsionsmoleküls CD11/CD18 und dadurch die Leukozytenaggregation inhibiert (107). Darüber hinaus sind ähnliche Effekte mit einem neuen NO-Spender demonstriert worden (107).

Obwohl unsere Ergebnisse einen entzündungshemmenden Effekt des NNP während des EKK bei Kindern zeigen, konnte die klinische Relevanz der verminderten Komplementaktivierung, die wir beobachteten, nicht eindeutig demonstriert werden. Wir beobachteten zwar in unserer Studie eine Abnahme der Inzidenz des MOV, diese erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau von 5%. Nichtsdestoweniger nahm in unserer Erfahrung seit der Einführung von NNP in unser EKK-Protokoll die Häufigkeit des MOV signifikant ab (158). Der endgültige Nachweis des klinisch protektiven Effektes des NNP kann nur mit Hilfe einer prospektiven randomisierten Studie erfolgen. Aus ethischen Gründen werden wir diese randomisierte Untersuchung an der hiesigen Institution nicht durchführen, da wir aufgrund unserer Ergebnisse und des aktuellen Standes der Kenntnisse von der protektiven Wirkung des NNP überzeugt sind.

NNP ist zum heutigen Zeitpunkt den anderen NO-Spendern, die in der Klinik Anwendung finden, überlegen. Zu seinen positiven Eigenschaften gehören die kurze Halbwertszeit, seine vasodilatatorischen Eigenschaften auf den systemischen und pulmonalen Kreislauf,

die Verbesserung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels und die Verbesserung des postoperativen Herzzeitvolumens (14,70,86,137). Es wurde bewiesen, daß seine Verabreichung bei Kindern nach EKK in Mengen, die mit den in unserer Studie eingesetzten Mengen vergleichbar sind, in bezug auf die Thiozyanat-Toxizität ungefährlich ist (108). Diese Beobachtung entspricht unserer langjährigen Erfahrung.

Zusammengefaßt zeigten wir in unserer in vitro Untersuchung, daß NNP einen komplementinhibitorischen Effekt hat, der zumindest die C3-Konvertase beider Aktivierungswege involviert und wahrscheinlich durch NO vermittelt wird. In unserer klinischen Studie wiesen Patienten, die mit NNP behandelt wurden, im Vergleich zu denjenigen, die das Medikament nicht bekamen, eine verminderte C3-Konversion und C5a-Produktion sowie eine verminderte Leukozytenzahl während des EKK auf. In Anbetracht seiner günstigen hämodynamischen Eigenschaften scheint uns daher das NNP der für die Behandlung von Patienten, die mit Hilfe des EKK operiert werden, am besten geeignete Vasodilatator zu sein.

5.3.2 Aprotinin

Der Serinprotease-Inhibitor Aprotinin wird in den meisten herzchirurgischen Zentren zur perioperativen Blutungsreduktion angewandt (17), wobei sein blutsparender Effekt beim Kind umstritten ist (21,49). Seine hämostatische Wirkung wird auf seine antifibrinolytischen Eigenschaften sowie auf seinen protektiven Effekt auf die Thrombozytenfunktion zurückgeführt (183). Aprotinin inhibiert Trypsin, Kallikrein und Plasmin und verhindert die Aktivierung des Hageman-Faktors (72). Seine potentiellen entzündungshemmenden Wirkungen, die durch die Kontrolle des Hageman-Systems erklärt werden, werden jedoch kontrovers diskutiert: durch seine aspezifische Antiprotease-Wirkung antagonisiert Aprotinin auch den C1-Esterase-Inhibitor; es verstärkt damit die hämolytische Aktivität des C1 und ebenso die Komplementaktivierung in vitro (47). Beim Erwachsenen wurde Aprotinin eine signifikante Komplementaktivierung mit C3a-Freisetzung während des EKK zugeschrieben (19).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß Aprotinin in einer niedrigen Dosierung (20.000 KIE/kg) die EKK-bedingte entzündliche Reaktion beim Kind nicht wesentlich beeinflusst (160). In unserer Serie wiesen während des EKK die mit Aprotinin behandelten Kinder und die Kontrollpatienten eine signifikante und in ihrem Ausmaß vergleichbare C3-Konversion und C5a-Produktion auf (160).

Die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und früheren Daten, die sowohl in vitro (47) als auch in vivo (19) eine Aprotinin-abhängige Komplementaktivierung beschreiben, ist unklar. Das angewandte Dosierungsschema könnte für den komplementaktivierenden Effekt relevant sein: die vermehrte C3a-Freisetzung in vivo wurde in der Tat unter einer hochdosierten Aprotiningabe beobachtet, während wir ein niedriges Dosierungsschema anwandten. Außerdem muß der Effekt von Aprotinin auf das Komplementsystem als die Resultante der Inhibition von komplementaktivierenden und von komplementregulierenden Proteasen (133,191) betrachtet werden. Ferner könnten sich ein komplementaktivierender Effekt und ein inhibitorischer Effekt auf das Hageman-System, insbesondere auf das Kallikrein, das eine C5a-Generation hervorrufen kann (106), in vivo ausgleichen.

Obwohl in unserer Serie die plasmatischen Konzentrationen von C5a in beiden Gruppen gleich waren, zeigten die mit Aprotinin behandelten Patienten eine signifikant niedrigere Neutrophilenmobilisation am Ende der Aufwärmphase, nach Wiederbelüftung der Lungen und nach Protamingabe als die Kontrollpatienten. Der Effekt von Aprotinin auf die Neutrophilenmobilisation kann entweder die Folge einer niedrigeren Chemoattraktion der Leukozyten aus dem marginalisierten Pool oder die Folge einer ausgeprägteren peripheren Zelladhäsion sein. Da unsere Ergebnisse keinen Hinweis auf eine Verstärkung der entzündlichen Reaktion durch Aprotinin geben und da gezeigt wurde, daß Aprotinin die Expression von Adhäsionsmolekülen während des EKK nicht beeinflusst (22), ist eine ausgeprägtere Neutrophilenadhäsion bei den behandelten Patienten unwahrscheinlich. Zudem wurde gezeigt, daß die Neutrophilenfunktion, einschließlich der Antwort auf einen chemotaktischen Stimulus, durch Aprotinin geschützt wird (28). Vielmehr könnte für die von uns beobachtete weniger ausgeprägte Neutrophilie am Ende des EKK eine niedrigere Chemoattraktion (zB. durch eine verminderte Freisetzung von aktivierten Proteinen des Hageman-Systems (109,189)) und der in vitro beschriebene inhibitorische Effekt von Aprotinin auf die Antigen-induzierte Leukozytenmigration (28) verantwortlich gewesen sein. Dieser inhibitorische Effekt entsteht möglicherweise als Folge des Einflusses von Aprotinin auf den Leukozyten-inhibitorischen-Faktor. Aprotinin könnte sowohl die lymphozytäre Synthese des Leukozyten-inhibitorischen-Faktors stimulieren, seinen Abbau hemmen oder die Sensibilität der Zielzellen für den Leukozyten-inhibitorischen-Faktor steigern (28).

Im Gegensatz zum Verlauf der Leukozyten und Neutrophilen war in unserer Serie die

Freisetzung der Leukozytendegranulierungsprodukte (Myeloperoxidase, ECP, Histamin) bei den Patienten, die Aprotinin bekamen oder nicht bekamen, ähnlich. Diese Beobachtung, die frühere bestätigt, (189) legt nahe, daß Aprotinin, obwohl es in niedriger Dosierung die Leukozytenmobilisation während des EKK inhibiert, keinen Einfluß auf die Leukozytendegranulierung hat, die sowohl zirkulierende als auch nicht zirkulierende (marginalisierte) Zellen betrifft. Auch die Zytokinsynthese blieb bei unseren Patienten durch die Behandlung mit Aprotinin unbeeinflusst.

Da die IL6-Synthese und die CRP-Werte während und nach dem EKK in beiden Gruppen nicht unterschiedlich waren, kann ein relevanter Einfluß von Aprotinin auf die APR in unserer Serie ausgeschlossen werden.

Aprotinin ist dafür bekannt, aufgrund seines hohen pH (pH 9,6) seltene, jedoch lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen zu verursachen (72). Wir beobachteten bei unseren Patienten weder eine solche Komplikation noch eine durch die Gabe von Aprotinin bedingte Erhöhung des Histaminspiegels. Obwohl Aprotinin als schwach immunogenes Protein betrachtet wird (72), wies einer der 11 behandelten Patienten 2 Wochen nach der Operation positive Aprotinin-Antikörper auf. Aufgrund der kleinen Zahl unserer Patienten erlaubt dieser Befund keine definitive Aussage bezüglich der Immunogenität des Aprotinins bei Kindern; er sollte jedoch bezüglich der routinemäßigen Anwendung von Aprotinin bei Kindern mit komplexen Herzfehlern, bei denen oft Reoperationen erforderlich sind, zur Zurückhaltung veranlassen.

Die klinischen Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen, daß niedrigdosiertes Aprotinin nach Herzoperationen bei Kindern keinen blutsparenden Effekt hat (20). Nebenwirkungen wie eine Niereninsuffizienz oder eine intravasale Gerinnung (196) verzeichneten wir nicht. Eine disseminierte intravasale Gerinnung wurde als schwerwiegende Komplikation der Aprotinintherapie bei Erwachsenen, bei denen ein Aortenersatz unter hypothermischem EKK mit Einsatz des KSS durchgeführt wurde, beobachtet (174). Sie wurde auf die Inhibition des Protein C und der normalen fibrinolytischen Aktivität des Endothels, die während des KSS oder unter reduzierten Flußbedingungen die mikrovaskuläre Thrombosierung verhindern sollte, zurückgeführt (196).

Zusammengefaßt scheint niedrigdosiertes Aprotinin bis auf eine Inhibition der Neutrophilenmigration am Ende des EKK, deren klinische Relevanz unklar ist, keinen wesentlichen Einfluß auf die EKK-bedingte entzündliche Reaktion zu haben.

Aprotinin-Antikörper wurden bei einem der behandelten Patienten nachgewiesen.

Angesichts der Gefahr einer allergischen Reaktion bei Reapplikation von Aprotinin und des fehlenden blutsparenden Effekts von niedrigdosiertem Aprotinin sollte die Indikation seiner Anwendung für jeden Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

5.4 Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die in vitro Synthese von TNF α , IL6, IL8 und IL10

Unsere Ergebnisse bezüglich der Zytokinsynthese während des EKK bzw. die von uns beobachtete Beziehung zwischen der Zytokinproduktion und dem Grad der Hypothermie führten uns dazu, den Einfluß von Kälte- und Wärmestress auf die Zytokinsynthese in einem standardisierten in vitro Modell zu untersuchen. Dieses Modell der Vollblutkultur hat sich aufgrund seiner besseren Reproduzierbarkeit der Monozytenkultur gegenüber als überlegen erwiesen (44).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß nach der Gabe von 1 ng/ml LPS und einer 16 Stunden langen Inkubation bei 37°C eine signifikante Produktion von TNF α , IL6, IL8 und IL10 sowohl im Erwachsenenblut als auch im Nabelschnurblut stattfindet. Die in vitro Produktion von TNF α , IL6 und IL8 im Nabelschnurblut wurde bereits demonstriert (140,200); wir zeigen hier, daß Monozyten und Makrophagen von reifen Neugeborenen ebenfalls signifikante Mengen des anti-inflammatorischen IL10 nach LPS-Stimulation produzieren und freisetzen. Diese Produktion unterscheidet sich nicht von derjenigen, die im Erwachsenenblut beobachtet wird. LPS und TNF α sind in vitro und in vivo potente Induktoren der IL10-Synthese (45,190). Da wir keine sequenzielle Zytokinbestimmung im Zellkulturüberstand durchgeführt haben, können wir in unserem Modell die jeweilige Rolle von LPS bzw. TNF α für die IL10-Produktion nicht differenzieren.

Die TNF α - und IL6-Konzentrationen im Zellkulturüberstand waren im Nabelschnurblut und im Erwachsenenblut nicht unterschiedlich, sodaß von einer vergleichbaren Monozytenstimulierbarkeit bei Neugeborenen und Erwachsenen ausgegangen werden kann. Bemerkenswerterweise waren die IL8-Konzentrationen im Nabelschnurblut höher als im Erwachsenenblut. Dieser Unterschied muß vorsichtig interpretiert werden, da die Bedingungen bei der Entnahme des Nabelschnurblutes, die unvermeidlich zu einer Hypoxie und einem erhöhten venösen Druck führen, eine Läsion der Endothelzellen der Nabelvene und eine Aktivierung der Leukozyten, die eine IL8-Synthese nach LPS-Stimulation verstärken können, nicht ausschließen lassen (126). Nach dem vorbereitenden Wärmestress nahm die LPS-induzierte IL10-Synthese sowohl im NSB als auch im

Erwachsenen-Blut signifikant ab. Die TNF α - und IL8-Produktion waren tendenziell vermindert. Im Gegensatz blieb die IL6-Synthese unbeeinflusst.

Nach einem vorbereitenden Kältestress nahm die LPS-induzierte TNF α -Produktion signifikant ab, und zwar sowohl im Erwachsenenblut als auch im Nabelschnurblut. Die IL6-, IL8- und IL10-Synthese im Nabelschnurblut sowie die IL10-Synthese im Erwachsenenblut nahmen hingegen signifikant zu. Der vorbereitende Wärmestress hatte keinen signifikanten Einfluß auf die LPS-induzierte TNF α , IL6- und IL8-Synthese, weder im Nabelschnurblut noch im Erwachsenenblut. Dagegen führte er zu einer signifikanten Reduktion der IL10-Produktion im Nabelschnurblut und im Erwachsenenblut.

Aus diesen Ergebnissen gehen zwei Tatsachen hervor: zum einen modulieren Kälte- und Wärmestress in vitro die Synthese mancher Zytokine in unterschiedlicher Weise; zum anderen werden die TNF α -Synthese einerseits und die IL6-, IL8- und IL10-Produktion andererseits vom Kältestress gegensätzlich beeinflusst.

Nur wenige Untersuchungen haben sich bisher mit dem Einfluß von Wärme und Kälte auf die Zytokinsynthese beschäftigt (84). Da eine Verbindung zwischen thermischem Stress und der Induktion von Stress-Proteinen belegt ist (58), liegt es nahe, die Modulation der Zytokinsynthese, die wir in unserer Studie beobachteten, durch einen Effekt der Stress-Proteine zu erklären. Hitze-Schock-Proteine (HSP) sind Stress-Proteine, die bei der Entstehung einer für die Zelle oder den Organismus ungünstigen oder stressbeladenen Umgebung zügig exprimiert werden. Sie schützen die Zellen, die einem Stress ausgesetzt werden, indem sie die Proteinintegrität aufrechterhalten. Wärme und Kälte sind Stress-Situationen, die eine Induktion von HSP hervorrufen (53,100,201). Insbesondere führen sowohl der Kälte- als auch der Wärmestress in unserem in vitro Modell zu einer intrazellulären Induktion der Stress-Proteine HSP-27, HSP-60, HSP-70 und HSP-90 (J Duchateau, persönliche Mitteilung). Frühere Untersuchungen demonstrierten, daß der Wärmestress durch einen Mechanismus, der die Transkription der TNF α -mRNA involviert, eine Inhibition der TNF α -Synthese induziert (171). In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, daß der Effekt des Wärmestresses auf die TNF α -Produktion selektiv ist, da die Transkription der Aktin-mRNA nicht beeinflusst wird. Es konnte ausgeschlossen werden, daß die Induktion von HSP-70 für die TNF α -mRNA-Repression verantwortlich ist, da die Induktion von HSP-70-mRNA der TNF α -Repression eindeutig folgt. Eine weitere Untersuchung zeigte, daß der Wärmestress, im Gegensatz zu seinem inhibierenden Effekt auf die TNF α -Synthese, die IL6-Produktion nicht hemmt, obwohl

HSP induziert werden (60). In unserem Modell konnte keine signifikante Modulation der LPS-induzierten Zytokinsynthese nach Inkubation der Zellkultur mit diesen Stress-Proteinen nachgewiesen werden (J Duchateau, persönliche Mitteilung). Unsere Daten legen also nahe, daß Kälte- und Wärmestress einen die Zytokinsynthese modulierenden Mechanismus induzieren, der von der HSP-Induktion unabhängig ist. Die Tatsache, daß Kälte- und Wärmestress eine unterschiedliche Modulation der Zytokinsynthese bewirken, unterstützt diese Annahme und impliziert, daß der Kältestress und der Wärmestress unterschiedliche intrazelluläre Mechanismen in Gang setzen.

Die Ergebnisse unserer *in vitro* Untersuchung, die eine Zunahme der IL6-Produktion (im Nabelschnurblut) und der IL10-Produktion (im Nabelschnurblut und im Erwachsenenblut) nach Kältestress zeigen, bestätigen unsere klinischen Ergebnisse (siehe 4.1), wobei allerdings die Temperaturen in unserem *in vitro* Modell weit unterhalb der Temperaturen liegen, unter welchen der EKK durchgeführt wird. Im Gegensatz zu unserem *in vitro* Befund im Nabelschnurblut fanden wir *in vivo* beim Kind keinen Zusammenhang zwischen der IL8-Produktion und dem Grad der Hypothermie. Diese Diskrepanz findet zur Zeit keine Erklärung, wobei der mögliche Einfluß der Abnahmebedingungen des Nabelschnurblutes auf die erhöhte Stimulierbarkeit von Zellen, die IL8 produzieren, bereits diskutiert worden ist.

Die Kälte, im Gegensatz zur Wärme, vermindert die Zellmembranfluidität und verändert die Organisation des Zytoskeletts. Das Zytoskelett und insbesondere seine mikrotubulären Strukturen spielen in vielen entzündlichen Prozessen eine wichtige Rolle (61), wie die sehr potente anti-inflammatorische Wirkung von zytostatischen, Mikrotubuli-depolymerisierenden Substanzen wie Colchicin zeigt. Das Zytoskelett bzw. die Mikrotubuli kontrollieren die Organisation und die Funktion der Rezeptoren, die sich an der Zelloberfläche befinden, sowie die intrazellulären Transportmechanismen, die für die Proteinsynthese notwendig sind (89). Die Zytokinsynthese und der mikrotubuläre Apparat des Zytoskeletts sind miteinander verbunden (11). Eine Studie zeigte, daß Colchicin *in vitro* eine Inhibition der LPS-induzierten TNF α -Synthese durch einen Mechanismus, der die Induktion von TNF α -mRNA hemmt, verursacht (5). Im Gegensatz hierzu bewirkte Colchicin unter gleichen Bedingungen durch einen Mechanismus, der IL1 β -mRNA induziert, eine Zunahme der IL1 β -Produktion. Die Autoren bewiesen, daß sowohl die Repression der TNF α -mRNA als auch die Induktion von IL1 β -mRNA mit nachweisbaren Veränderungen des Zytoskeletts verbunden waren, und sie schlossen daraus, daß die

Regulation der $\text{TNF}\alpha$ -Synthese und der $\text{IL1}\beta$ -Produktion durch den mikrotubulären Apparat vermittelt wird.

Die von diesen Autoren beschriebene selektive Regulation der Zytokinsynthese durch die Colchicin-induzierte mikrotubuläre Depolymerisation bekräftigt unsere eigenen Ergebnisse, die eine selektive Inhibition der $\text{TNF}\alpha$ -Synthese und Stimulation der IL6 -, IL8 - und IL10 -Produktion durch Kälte zeigen. Die Tatsache, daß Colchicin die IL10 -Produktion in unserem *in vitro* Modell stimuliert (J Duchateau, persönliche Mitteilung), verstärkt unsere Vermutung, daß der Kältestress in unserer Studie die Zytokinsynthese durch einen Mechanismus, der den mikrotubulären Apparat involviert, moduliert hat. Inwiefern die Wärme einen ähnlichen intrazellulären Prozeß induziert, bleibt zu klären. Die Ergebnisse unserer *in vitro* Untersuchung bestätigen unsere klinische Beobachtung der Beziehung zwischen dem Grad der Hypothermie während des EKK und der postoperativen IL6 - und IL10 -Synthese beim Kind. IL6 ist der Hauptregulator der APR und besitzt wie IL10 anti-inflammatorische Eigenschaften, wie die Induktion des IL1 -Rezeptor-Antagonisten und des flüssigen TNF -Rezeptors (178).

Zusammengefaßt zeigen unsere *in vitro* Versuche, daß das Neugeborenenblut eine ähnliche sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Zytokinproduktion wie das Erwachsenenblut nach LPS-Stimulation aufweist. *In vitro* wirken Kälte- und Wärmestress unterschiedlich, indem sie einen unterschiedlichen und selektiven Einfluß auf die Zytokinsynthese haben. Der Mechanismus, der nach Wärmestress die Zytokinsynthese hemmt, impliziert möglicherweise die mRNA-Repression, deren genauer Ablauf nicht geklärt ist. Die Modulation der Zytokinsynthese durch Kälte könnte hingegen durch eine selektive Inhibition oder Stimulation der Zytokingentranskription durch die reversible Inaktivierung des mikrotubulären Apparates zustande kommen.

Unsere Ergebnisse legen nahe, daß Kälte, über ihren protektiven metabolischen Effekt hinaus, eine entzündungshemmende Wirkung hat.

6. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß der Einsatz des extrakorporalen Kreislaufs zur Durchführung von Herzoperationen im Kindesalter eine systemische entzündliche Reaktion hervorruft, die die Aktivierung des Komplementsystems mit C3-Konversion und C5a-Freisetzung sowie Leukozytenstimulation und Zytokinsynthese einschließt. Faktoren, die während des extrakorporalen Kreislaufs die Komplementaktivierung beeinflussen, sind Dauer der Myokardischämie und vermutlich physikalische Bedingungen wie die Temperaturänderungen zum Abkühlen und Aufwärmen des Patienten während der Operation. Dagegen ist das Ausmaß der Komplementaktivierung unabhängig vom Alter des Patienten: Neugeborene zeigen, trotz ihrer niedrigen Aktivität des alternativen Aktivierungsweges, eine vergleichbare C3-Konversion und C5a-Freisetzung wie Säuglinge und Kinder.

Die Komplementaktivierung mit Freisetzung von Komplementanaphylatoxinen ist an der Leukozytenstimulation beteiligt, die sich u.a. durch die Leukozytenmobilisation, die Freisetzung von präformierten Leukozyten-Degranulierungsprodukten und die Synthese von Zytokinen ausdrückt.

Wir beobachteten bei unseren Patienten eine signifikante Leukopenie unmittelbar nach Einleitung des extrakorporalen Kreislaufs, als Ausdruck des Leukozytenmarginalisierenden Effektes der Hypothermie und der Reduktion des pulmonalen Blutflusses. Eine signifikante Leukozytose fand sich dagegen am Ende des extrakorporalen Kreislaufs nach Protamingabe, als Hinweis auf den chemoattraktiven demarginalisierenden Effekt von freigesetzten Mediatoren (z.B.

Komplementanaphylatoxin C5a), die am Ende des extrakorporalen Kreislaufs in deutlich erhöhten Konzentrationen zirkulieren. Unsere Patienten zeigten während und nach dem extrakorporalen Kreislauf eine signifikante Freisetzung von Degranulierungsprodukten aus aktivierten Leukozyten: Elastase und Myeloperoxidase aus Neutrophilen und Monozyten, Eosinophil Cationisches Protein aus Eosinophilen und Histamin aus Basophilen. Eine strenge Beziehung zwischen Leukozytenzahl und Konzentrationen der freigesetzten Degranulierungsprodukte wurde nicht beobachtet. In der Tat wird die Leukozytendegranulierung durch mehrere Faktoren beeinflusst wie u.a. durch das Ausmaß der C3-Konversion, den Grad der Hypothermie und die Durchführung eines Kreislaufstillstandes.

Wir zeigten, daß Synthese und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen (TNF α ,

IL8), von IL6 (dem Hauptregulator der Akut-Phase-Reaktion) und des anti-inflammatorischen Zytokins IL10 Teil der durch den extrakorporalen Kreislauf bedingten systemischen entzündlichen Reaktion sind. Die Zytokinsynthese während und nach dem extrakorporalen Kreislauf steht u.a. unter dem Einfluß physikalischer Faktoren, wie die Beziehung zwischen der IL6- bzw. der IL10-Freisetzung und der minimalen Blut- bzw. rektalen Temperatur während des extrakorporalen Kreislaufs zeigt.

Wir untersuchten bei unseren Patienten die klinische Relevanz der durch den extrakorporalen Kreislauf bedingten entzündlichen Reaktion und stellten die Hypothese auf, daß das Multiorganversagen sowie bestimmte vorübergehende Herzrhythmusstörungen und das « capillary leak » Syndrom postoperative klinische Manifestationen der systemischen entzündlichen Reaktion sind.

Das Multiorganversagen war in unserer Serie eine relativ häufige und mit einer hohen Mortalität (40%) belastete Komplikation. Die meisten Patienten mit Multiorganversagen waren wegen eines zyanotischen Herzfehlers operiert worden. Sie zeigten bereits während des extrakorporalen Kreislaufs eine ausgeprägtere C3-Konversion und Freisetzung von Leukozyten-Elastase als die Patienten, die kein Multiorganversagen entwickelten. Diese Beobachtung spricht für einen kausalen Zusammenhang zwischen Bildung bzw. Freisetzung von zytotoxischen Mediatoren und dem beobachteten generalisierten Zellzerfall, der das Multiorganversagen charakterisiert.

Patienten mit vorübergehenden postoperativen Herzrhythmusstörungen zeigten eine ausgeprägtere Histaminfreisetzung sowie eine stärkere Eosinophilendegranulierung als diejenigen, die keine derartigen Rhythmusstörungen aufwiesen. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß Histamin, das bekanntlich arrhythmogene Eigenschaften besitzt, möglicherweise das Auftreten bestimmter vorübergehender postoperativer Rhythmusstörungen wie einer junctionalen ektopischen Tachykardie und eines akzelerierten Knotenrhythmus begünstigt.

Schließlich fanden wir, daß Neugeborene, die postoperativ ein « capillary-leak » Syndrom entwickeln, bereits präoperativ durch einen Entzündungsstatus mit hohen C5a-Konzentrationen und Leukozytose gekennzeichnet sind. Diese Patienten zeigten im Vergleich zu denjenigen, die kein « capillary-leak » Syndrom entwickelten, bereits 10 Minuten nach Einleitung des extrakorporalen Kreislaufs einen größeren Proteinverlust sowie während und unmittelbar nach dem extrakorporalen Kreislauf eine ausgeprägtere Freisetzung bzw. Synthese von Histamin bzw. $\text{TNF}\alpha$, die beide eine Erhöhung der

mikrovaskulären Permeabilität verursachen.

Unsere Ergebnisse weisen also darauf hin, daß die genannten Komplikationen nach Herzoperationen im Kindesalter als Folge der systemischen entzündlichen Reaktion betrachtet werden können, und daß bestimmte Entzündungsmediatoren an ihrer Entstehung beteiligt sind. Folglich liegt es nahe, Komplement-inhibitorische Substanzen, Histaminantagonisten und Inhibitoren der $\text{TNF}\alpha$ -Synthese im Hinblick auf eine Behandlung bzw. Prophylaxe dieser Komplikationen zu prüfen.

Wir zeigten, daß der NO-Spender Natriumnitroprussid, wenn er Kindern während des extrakorporalen Kreislaufs in der üblichen vasodilatatorischen Dosierung verabreicht wird, die C3-Konversion und die C5a-Freisetzung herabsetzt. In unserer klinischen Untersuchung führte der Komplement-inhibitorische Effekt von Natriumnitroprussid zu einer Abnahme der Häufigkeit des postoperativen Multiorganversagens. In vitro Untersuchungen bestätigten den antikomplementären Effekt von Natriumnitroprussid und zeigten, daß dieser vermutlich durch NO vermittelt wird und zumindest die Inhibition der C3-Konvertasen beider Aktivierungswege involviert.

Der Serinprotease-Inhibitor Aprotinin hingegen hat, wenn er in einer relativ niedrigen Dosis verabreicht wird, keinen wesentlichen Einfluß auf die perioperative entzündliche Reaktion außer einer Hemmung der Leukozytenmobilisation am Ende des extrakorporalen Kreislaufs, deren klinischen Relevanz unklar ist.

Weitere Ansätze zur Reduktion bzw. besseren Kontrolle der durch den extrakorporalen Kreislauf bedingten entzündlichen Reaktion ergeben sich vermutlich durch die Beeinflussung physikalischer Bedingungen wie z.B. durch das Abkühlen der Patienten während der Operation. Unsere klinischen Ergebnisse zeigen in der Tat einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Hypothermie während des extrakorporalen Kreislaufs und der Synthese von anti-inflammatorischen Zytokinen. In vitro Versuche, die wir durchführten, um die Beziehung zwischen Temperaturveränderungen und Zytokinsynthese zu klären, zeigten, daß Kälte- und Wärmestress unterschiedlich wirken. Der Wärmestress unterdrückt die IL10-Synthese, ohne in unserem Modell die Synthese anderer Zytokine signifikant zu beeinflussen. Die Modulation der Zytokinsynthese durch den Kältestress könnte hingegen durch eine selektive Inhibition ($\text{TNF}\alpha$) bzw. Stimulation (IL6, IL10) der Zytokingentranskription vermittelt sein.

Weitere Untersuchungen sind notwendig um die klinische Relevanz des anti-inflammatorischen Effektes der Hypothermie zu überprüfen.

7. Literaturverzeichnis

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
2. Abdih H, Kelly CJ, Bouchier-Hayes D, William R, Watson G, Redmond HP, Burke P, Bouchier-Hayes DJ. Nitric Oxide (endothelium derived relaxing factor) attenuates revascularization-induced lung injury. *J Surg Res* 1994;57:39-43.
3. Adams DH, Shaw S. Leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994;343:831-836.
4. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504-512.
5. Allen JN, Herzyk DJ, Wewers MD. Colchicine has opposite effects on interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha production. *Am J Physiol* 1991;261:L315-L321.
6. Anderson JA, Miller FN, Sims DE, Edwards MJ. Tumor necrosis factor causes microvascular protein leakage independently of neutrophils or mast cells. *J Surg Res* 1994;56:485-490.
7. Antonsen S, Brandslund I, Clemensen S, Sofeldt S, Madsen T, Alstrup P. Neutrophil lysosomal enzyme release and complement activation during cardiopulmonary bypass. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1987;21:47-52.
8. Argano V, Galinanes M, Edmondson S, Hearse DJ. Effects of cardioplegia on vascular function and the "no-reflow" phenomenon after ischemia and reperfusion: studies in the isolated blood-perfused rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:432-442.
9. Aronen M, Leijala M, Meri S. Value of C-reactive protein in reflecting the magnitude of complement activation in children undergoing open-heart surgery. *Intensive Care Med* 1990;16:128-132.
10. Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, Gelfand JA, MacDonald WJ, Heck LW, Cohen EL, Kaplan AP, Frank MM. Systemic Capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy. Studies in a sixth patient and review of the literature. *Medicine* 1977;56:225-239.
11. Baldari CT, Telford JL. The intracellular precursor of IL-1 β is associated with microtubules in activated U-937 cells. *J Immunol* 1989;142:785-791.
12. Bates JN, Baker MT, Guerra R, Harrison DG. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue. Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochem Pharmacol* 1991;42:S157-S165.

13. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
14. Benzing GIII, Helmsworth JA, Schreiber JT, Kaplan S. Nitroprusside and epinephrine for treatment of low output in children after open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1979;27:523-528.
15. Berger M. Complement deficiency and neutrophil dysfunction as risk factors for bacterial infection in newborns and the role of granulocyte transfusion in therapy. *Rev Inf Dis* 1990;12:S401-S409.
16. Beynon HLC, Haskard DO, Davies KA, Haroutunian R, Walport MJ. Combinations of low concentrations of cytokines and acute agonists synergize in increasing the permeability of endothelial monolayers. *Clin Exp Immunol* 1993;91:314-319.
17. Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, Taylor KM, Treasure T. Aprotinin therapy in cardiac operations: A report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom. *Ann Thorac Surg* 1993;55:971-976.
18. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia- its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature. *Ann Thorac Surg* 1950;132:849-866.
19. Blauhut B, Gross C, Necek S, Doran JE, Spath P, Lundsgaard Hansen P. Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:958-967.
20. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Wege N, Dapper F, Hempelmann G. Comparison of two aprotinin dosage regimens in pediatric patients having cardiac operations. Influence on platelet function and blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:705-711.
21. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Wege N, Dapper F, Hempelmann G. Aprotinin in pediatric cardiac operations: platelet function, blood loss, and use of homologous blood. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1460-1466.
22. Boldt J, Osmer C, Schindler E, Linke L-C, Stertmann W-A, Hempelmann G. Circulating adhesion molecules in cardiac operations: Influence of high-dose aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1995;59:100-105.
23. Brain SD. Introduction: The Microcirculation. In: Brain SD, ed. *Immunopharmacology of the Microcirculation*. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1994:1-7.
24. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980;28:295-302.
25. Brigham KL, Owen PJ. Increased sheep lung vascular permeability caused by histamine. *Circ Res* 1975;37:647-657.

26. Bristow MR, Ginsburg R, Harrison DC. Histamine and the heart: The other receptor system. *Am J Cardiol* 1982;49:249-251.
27. Bruce MC, Baley JE, Medvik KA, Berger M. Impaired surface membrane expression of C3bi but not C3b receptors on neonatal neutrophils. *Pediatr Res* 1987;21:306-311.
28. Burden AC, Stacey RL, Wood RFM, Bell PR. The effect of protease inhibitors on leukocyte migration inhibition to tuberculin extract (P.P.D.). *Immunology* 1978;34:217-221.
29. Butler J, Pillai R, Rocker GM, Westaby S, Parker D, Shale DJ. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:25-30.
30. Butler J, Rocker G, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-559.
31. Capurro N, Levi R. The heart as a target organ in systemic allergic reactions: comparison of cardiac anaphylaxis in vivo and in vitro. *Circ Res* 1975;36:520-528.
32. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-S96.
33. Casey LC. Role of cytokines in systemic capillary leak syndrome. In: Aggarwal BB, Puri RK, eds. *Human cytokines: Their role in disease and therapy*. Cambridge, MA: Blackwell Science, 1995:601-607.
34. Casey WF, Hauser GJ, Hannallah RS, Midgley FM, Khan WN. Circulating endotoxin and tumor necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1992;20:1090-1096.
35. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995;16:21-26.
36. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 β in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993;178:2207-2211.
37. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S. Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 1994;179:1695-1699.

38. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. Myocardial preservation in the immature heart. In: Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, eds. *Cardiac surgery of the neonate and infant*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.: W.B. Saunders Company, 1994:41-53.
39. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, Russo P, Orzulak TA, Schnell WA, O'Brien JF, Pluth JR. Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986;74:III-130-133.
40. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304:497-503.
41. Chopra J, Webster RO. PGE1 inhibits neutrophil adherence and neutrophil-mediated injury to cultured endothelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:915-920.
42. Colten HR, Strunk RC. Synthesis of complement components in liver and at extrahepatic sites. In: Whaley K, Loos M, Weiler JM, eds. *Complement in health and disease*. Dordrecht, Boston, London.: Kluwer Academic Publishers, 1993:127-158.
43. Cupps TR. Effects of glucocorticoids on lymphocyte function. In: Schleimer RP, Claman HN, Oronsky A, eds. *Anti-inflammatory steroid action*. San Diego, New York, Berkeley, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, Inc., 1989:132-150.
44. De Groote D, Zangerle PF, Gevaert Y, Fassotte MF, Beguin Y, Noizat Pirenne F, Pirenne J, Gathy R, Lopez M, Dehart I, et al . Direct stimulation of cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, IL-2, IFN-gamma and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation. *Cytokine* 1992;4:239-248.
45. de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo M-G, Spits H, de Vries JE. Interleukin-10. *Curr Op Immunol* 1992;4:314-320.
46. del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:886-890.
47. Delage J-M, Simard J, Lehner-Netsch G. The enhancement of the haemolytic activity of the first component of complement by Trasyolol. *Immunology* 1976;31:601-606.
48. Derkx B, Marchant A, Goldman M, Bijlmer R, van Deventer S. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:229-232.
49. Dietrich W, Mossinger H, Spannagl M, Jochum M, Wendt P, Barankay A, Meisner H, Richter JA. Hemostatic activation during cardiopulmonary bypass with different aprotinin dosages in pediatric patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:712-720.

50. Digerness SB, Kirklin JW, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JK, Samuelson PN. Coronary and systemic vascular resistance during reperfusion after global myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1988;46:447-454.
51. Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J* 1988;2:108-115.
52. Dinarello CA. Interleukin-1. In: Thomson A, ed. *The Cytokine Handbook*. London: Academic Press Limited, 1991:47-82.
53. Donati YRA, Kantengwa S, Polla BS. Phagocytosis and heat shock response in human monocytes-macrophages. *Pathobiology* 1991;59:156-161.
54. Downing SW, Edmunds LHJ. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1236-1243.
55. Elgebaly SA, Houser SL, el Kerm AF, Doyle K, Gillies C, Dalecki K. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1994;57:391-396.
56. Elliott M, Rao PV, Hampton M. Current paediatric perfusion practice in the UK. *Perfusion* 1993;8:7-25.
57. Elliott MJ. Perfusion techniques. In: Stark J, de Leval M, eds. . 2nd Ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1994:155-174.
58. Elliott T. Stress proteins. In: Roitt IM, Delves PJ, eds. *Encyclopedia of Immunology*. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1992:1402-1404.
59. Endou M, Levi R. Histamine in the heart. *Eur J Clin Invest* 1995;25 Suppl 1:5-11.
60. Ensor JE, Wiener SM, McCrea KA, Viscardi RM, Crawford EK, Hasday JD. Differential effects of hyperthermia on macrophage interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha expression. *Am J Physiol* 1994;266:C967-C974.
61. Ermert L, Bruckner H, Walmrath D, Grimminger F, Aktories K, Suttrop N, Duncker HR, Seeger W. Role of endothelial cytoskeleton in high permeability edema due to botulinum C2 toxin in perfused rabbit lungs. *Am J Physiol* 1995;268:L753-L761.
62. Falus A, Meretey K. Histamine: an early messenger in inflammatory and immune reactions. *Immunol Today* 1992;13:154-156.
63. Faymonville ME, Deby Dupont G, Larbuisson R, Deby C, Bodson L, Limet R, Lamy M. Prostaglandin E2, prostacyclin, and thromboxane changes during nonpulsatile cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:858-866.

64. Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J, Paulus JM, Adam A, Deby-Dupont G, Deby C, Albert A, Larbuisson R, Limet R, Lamy M. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:309-317.
65. Finn A, Moat N, Rebuck N, Klein N, Strobel S, Elliott M. Changes in neutrophil CD11b/CD18 and L-selectin expression and release of interleukin 8 and elastase in paediatric cardiopulmonary bypass. *Agents Actions* 1993;38:C44-C46.
66. Finn A, Morgan BP, Rebuck N, Klein N, Rogers CA, Hibbs M, Elliott M, Shore DF, Evans TW, Strobel S, Moat N. Effects of inhibition of complement activation using recombinant soluble complement receptor 1 on neutrophil CD11B/CD11 and L-selectin expression and release of interleukin-8 and elastase in simulated cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:451-459.
67. Finn A, Naik S, Klein N, Levinski RJ, Strobel S, Elliott M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:234-241.
68. Fosse E, Mollnes TE, Osterud A, Aasen AO. Effects of methylprednisolone on complement activation and leukocyte counts during cardiopulmonary bypass. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1987;21:255-261.
69. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:636-641.
70. Friederich JA, Butterworth JF. Sodium nitroprusside: Twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995;81:152-162.
71. Friedman M, Wang SY, Sellke FW, Cohn WE, Weintraub RM, Johnson RG. Neutrophil adhesion blockade with NPC 15669 decreases pulmonary injury after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:460-468.
72. Fritz H, Wunderer G. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organ. *Arzneim Forsch* 1983;33:479-494.
73. Fry DE. Diagnosis and epidemiology of multiple organ failure. In: Deitch EA, ed. *Multiple Organ failure: Pathophysiology and basic concepts of therapy*. New York, Stuttgart, New York: Thieme Medical Publishers, Georg Thieme Verlag, 1990:13-25.
74. Fukae K, Tominaga R, Tokunaga S, Kawachi Y, Imaizumi T, Yasui H. The effects of pulsatile and nonpulsatile systemic perfusion on renal sympathetic nerve activity in anesthetized dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:478-484.

75. Garson A Jr. Anatomy of the conduction system. In: Garson A, ed. *The electrocardiogram in infants and children: A systemic approach*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983:3-8.
76. Gérard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenaabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-550.
77. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. In: *Recent advances of in cardiovascular physiology and surgery*. Minneapolis: University of Minnesota, 1953:107-113.
78. Gillette PC. Diagnosis and management of postoperative junctional ectopic tachycardia. *Am Heart J* 1989;118:192-194.
79. Goldie AS, Fearon KC, Ross JA, Barclay GR, Jackson RE, Grant IS, Ramsay G, Blyth AS, Howie JC. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group. *JAMA* 1995;274:172-177.
80. Goldstein IM. Complement: Biologically Active Products. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. New York: Raven Press, 1988:55-74.
81. Gonzalez J, Morrissey T, Byrne T, Rizzo R, Wilmore D. Bioelectric impedance detects fluid retention in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:111-118.
82. Grant JW, Serwer GA, Armstrong BE, Oldham HN, Anderson PAW. Junctional tachycardia in infants and children after open heart surgery for congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1216-1218.
83. Haeffner-Cavaillon N, Rousselier N, Ponzio O, Carreno M-P, Laude M, Carpentier A, Kazatchkine MD. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1100-1106.
84. Hall TJ. Role of hsp70 in cytokine production. *Experientia* 1994;50:1048-1053.
85. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, Lammi-Keefe CJ, Kurth DM, Ozalins A, Nicoloff DM, Lillehei RC, Craddock PR, Jacob HS. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:370-377.
86. Harrison DG, Bates JN. The nitrovasodilators. New Ideas about old drugs. *Circulation* 1993;87:1461-1467.

87. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-636.
88. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-635.
89. Hesketh J. Translation and the cytoskeleton: a mechanism for targeted protein synthesis. *Mol Biol Rep* 1994;19:233-243.
90. Hickey PR, Buckley MJ, Philbin DM. Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: Review of a counterproductive controversy. *Ann Thorac Surg* 1983;36:720-737.
91. Hill GE, Alonso A, Thiele GM, Robbins RA. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1994;79:23-27.
92. Hirano T. Interleukin-6. In: Thomson A, ed. *The Cytokine Handbook*. London: Academic Press Limited, 1991:169-190.
93. Jansen NJ, Van Oeveren W, van Vliet M, Stoutenbeek CP, Eysman L, Wildevuur CR. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:211-217.
94. Johnston AR, Cochrane CG, Revak SD. The relationship between PF/Dil and activated human Hageman factor. *J Immunol* 1974;113:103-109.
95. Jorens PG, De Jongh R, De Backer W, Van Damme J, Van Overveld F, Bossaert L, Walter P, Herman AG, Rampart M. Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:890-895.
96. Jürgensen H, Braam U, Pult P, Kownatzki E, Schmutzler W. Human C5a induces a substantial histamine release in human basophils but not tissue mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;85:487-488.
97. Kaplan AP, Reddigari S, Baeza M, Kuna P. Histamine releasing factors and cytokine-dependent activation of basophils and mast cells. *Adv Immunol* 1991;50:237-260.
98. Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:399-403.
99. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993;40:1016-1021.

100. Kindas-Mügge I, Hammerle AH, Frölich I, Oismüller C, Mischke M, Trautinger F. Granulocytes of critically ill patients spontaneously express the 72 kD heat shock protein. *Circ Shock* 1993;39:247-252.
101. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW, Bitran DD, Curd JG, Reves JG, Samuelson PN. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 1986;41:193-199.
102. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-857.
103. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, eds. *Cardiac surgery. Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications*. 2nd Ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone, 1993:61-127.
104. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Mayo Clin Proc* 1955;30:201-206.
105. Korthuis RJ, Anderson DC, Granger DN. Role of neutrophil-endothelial cell adhesion in inflammatory disorders. *J Crit Care* 1994;9:47-71.
106. Kozin F, Cochrane CG. The contact activation system of plasma: Biochemistry and pathophysiology. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, eds. *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. New York: Raven Press, Ltd, 1988:101-120.
107. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4651-4655.
108. Kunathai S, Sholler GF, Celermajer JM, O'Halloran M, Cartmill TB, Nunn GR. Nitroprusside in children after cardiopulmonary bypass: A study of thiocyanate toxicity. *Ped cardiol* 1989;10:121-124.
109. Laurel M-TP, Ratnoff OD, Everson B. Inhibition of the activation of Hageman factor (factor XII) by aprotinin (Trasylo). *J Lab Clin Med* 1992;119:580-585.
110. Lefter DJ, Nakanishi K, Johnston WE, Vinten-Johansen J. Antineutrophil and Myocardial protecting actions of a novel nitric oxide donor after acute myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation* 1993;88:2337-2350.
111. Lenaz G. Membrane fluidity and its alterations in disease. In: Benga G, Tager JM, eds. *Biomembranes. Basic and medical research*. Berlin, Heidelberg, New-York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag, 1988:13-49.

112. Levi R, Owen DAA, Trzeciakowski J. Actions of Histamine on the heart and vasculature. In: Ganellin CR, Parsons ME, eds. *Pharmacology of histamine receptors*. Bristol, London, Boston: Wright, PSG., 1982:236-297.
113. Levi R, Zavec JH. Acceleration of idioventricular rhythms by histamine in guinea pig heart: mediation by H₂ receptors. *Circ Res* 1979;44:847-855.
114. Lewis FS, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52-59.
115. Lewis SL, van Epps DE, Chenoweth DE. C5a receptor modulation on neutrophils and monocytes from chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 1986;26:37-44.
116. Li L, Elliott JF, Mosmann T. IL-10 inhibits cytokine production, vascular leakage, and swelling during T helper 1 cell-induced delayed-type hypersensitivity. *J Immunol* 1994;153:3967-3978.
117. Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Patton RN, Moller JH. The first open-heart repairs of ventricular septal defect, atrioventricular communis, and tetralogy of Fallot using extracorporeal circulation by cross-circulation: A 30 year Follow-up. *Ann Thorac Surg* 1986;41:4-21.
118. Liu JH, Djeu JY. Role of cytokines in neutrophil functions. In: Aggarwal BB, Puri RK, eds. *Human cytokines: Their role in disease and therapy*. Cambridge, MA: Blackwell Sciences, Inc., 1995:71-86.
119. Lorenz W, Doenicke A, Schöning B, Ohmann C, Grote B, Neugebauer E. Definition and classification of the histamine release response to drugs in anesthesia and surgery: Studies in the conscious human subject. *Klin Wochenschr* 1982;60:896-913.
120. Maehara T, Novak I, Wyse RK, Elliot MJ. Perioperative monitoring of total body water by bio-electrical impedance in children undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:258-264.
121. Manogue K, van Deventer SJH, Cerami A. Tumour Necrosis Factor alpha or cachectin. In: Thomson A, ed. *The Cytokine Handbook*. London: Academic Press Limited, 1991:241-256.
122. Marath A, Man W, Taylor KM, Deverall PB, Parsons S, Jones OH, Lincoln C, Kimberley A. Plasma histamine profiles in paediatric cardiopulmonary bypass. *Agents Actions* 1988;23:339-342.
123. Marchant A, Devière J, Byl B, De Groote D, Vincent J-L, Goldman M. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994;343:707-708.

124. Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:116-125.
125. Meri S, Aronen M, Leijala M. Complement activation during cardiopulmonary bypass in children. *Complement* 1988;5:46-54.
126. Metinko AP, Kunkel SL, Standiford TJ, Strieter RM. Anoxia-hyperoxia induces monocyte-derived interleukin-8. *J Clin Invest* 1992;90:791-798.
127. Moat NE, Rebuck N, Shore DF, Evans TW, Finn AHR. Humoral and cellular activation in a simulated extracorporeal circuit. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1509-1514.
128. Moat NE, Shore DE, Ewans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:563-573.
129. Mollnes TE, Garred P, Bergseth G. Effect of time, temperature and anticoagulants on in vitro complement activation: consequences for collection and preservation of samples to be examined for complement activation. *Clin Exp Immunol* 1988;73:484-488.
130. Moore FD, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 1988;208:95-103.
131. Moss J, Rosow CE. Histamine Release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 1983;59:330-339.
132. Mulligan MS, Jones ML, Vaporciyan AA, Howard MC, Ward PA. Protective effects of IL-4 and IL-10 against immune complex-induced lung injury. *J Immunol* 1993;151:5666-5674.
133. Müller-Eberhard HJ. Complement: Chemistry and Pathways. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, eds. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. New York: Raven Press, 1988:21-53.
134. Nilsson L, Peterson C, Venge P, Borowiec JW, Thelin ST. Eosinophil granule proteins in cardiopulmonary bypass with and without heparin coating. *Ann Thorac Surg* 1995;59:713-716.
135. Nürnberger W, Göbel U, Stannigel H, Eisele B, Janssen A, Delvos U. C1-inhibitor concentrate for sepsis-related capillary leak syndrome. *Lancet* 1992;339:990.
136. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MAL, Oystese R, Venge P. Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1623-1632.

137. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. *Circulation* 1994;89:2070-2078.
138. Peers SH. Anti-inflammatory steroids. In: Brain SD, ed. *Immunopharmacology of the microcirculation*. Academic Press Ltd, 1994:207-219.
139. Pesonen EJ, Korpela R, Peltola K, Leijala M, Sairanen H, Raivio KO, Venge P, Andersson S. Regional generation of free oxygen radicals during cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:768-73.
140. Pillay V, Savage N, Laburn H. Circulating cytokine concentrations and cytokine production by monocytes from newborn babies and adults. *Pediatr Res* 1994;428:197-201.
141. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-575.
142. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrell CA. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1994;22:1025-1031.
143. Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, Glovsky M, Martin BA, Hogg JC. The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:91-96.
144. Rampart M. Neutrophil-endothelial cell interactions. In: Brain SD, ed. *Immunopharmacology of the microcirculation*. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic press, 1994:77-107.
145. Renninck D, Berg D, Holland G. Interleukin 10: An overview. *Prog Growth Fact Res* 1992;4:207-227.
146. Rinder CS, Gaal D, Student LA, Smith BR. Platelet-leukocyte activation and modulation of adhesion receptors in pediatric patients with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:280-288.
147. Royall JA, Berkow RL, Beckman JS, Cunningham MK, Matalon S, Freeman BA. Tumor necrosis factor and interleukin 1 α increase vascular endothelial permeability. *Am J Physiol* 1989;257:L399-L410.
148. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Taylor KM. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:759-766.

149. Sajjani AN, Ranadive NS, Movat HZ. Redistribution of immunoglobulin receptors on human neutrophils and its relationship to the release of lysosomal enzymes. *Lab Invest* 1976;35:143-151.
150. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994;330:1880-1885.
151. Schleimer RP. Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S59-S69.
152. Schmid-Schönbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc* 1987;46:2397-2401.
153. Schwartz LB. Preformed mediators of human mast cells and basophils. In: Holgate ST, ed. *Mast cells, mediators and disease*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1988:129-147.
154. Sealy WC, Brown IW, Young WG. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open-heart surgery. *Ann Surg* 1958;147:603-613.
155. Segal AW, Venge P. The neutrophil in inflammation. In: Venge P, Lindbom A, eds. *Inflammation. Basic mechanisms, tissue injuring principles and clinical models*. Almqvist and Wiksell, 1985:105-120.
156. Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planché C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:545-553.
157. Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Détruit H, Bosson C, Lecronier G, Mokhfi E, Serraf A, Planché C. Atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, total nitrites and nitrates in infants undergoing cardiac operations. Relations to postoperative hemodynamic changes. *Intensive Care Med* 1996;22:S180 (Abstrakt)
158. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Engelhardt W, Messmer BJ, von Bernuth G. Perioperative Anwendung von Natriumnitroprussid zur Reduktion von Herz-Lungen-Maschinen-induzierten Komplikationen beim Kind. *Z Kardiologie* 1992;81:58 (Abstrakt).
159. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro Rathsmann K, von Bernuth G. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:978-987.
160. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Jablonka K, Wenzl T, Marcus C, Messmer BJ, von Bernuth G. Influence of low-dose aprotinin on the inflammatory reaction due to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1205-1211.

161. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Mertes J, Marcus C, Buro K, Messmer BJ, von Bernuth G. Histamine liberation related to cardiopulmonary bypass in children: possible relation to transient postoperative arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:971-81.
162. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Nitsch G, Marcus C, Messmer BJ, von Bernuth G. Complement, leukocytes, and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:29-36.
163. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Wolff T, Marcus C, Engelhardt W, Hörnchen H, Messmer BJ, von Bernuth G. Effect of sodium nitroprusside on complement activation induced by cardiopulmonary bypass: a clinical and experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:882-892.
164. Seghaye MC, Engelhardt W, Grabitz RG, Faymonville ME, Hörnchen H, Messmer BJ, von Bernuth G. Multiple system organ failure after open heart surgery in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:49-53.
165. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Däbritz S, Koch D, Alzen G, Hörnchen H, Messmer BJ, von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996: im Druck.
166. Seghaye MC, Grabitz RG, Meyer A, Massin M, Redaelli M, Merz U, Hörnchen H, Messmer BJ, von Bernuth G. Unmittelbar postoperative Herz-Rhythmusstörungen nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen beim Kind. Vorläufige Ergebnisse. *Z Kardiol* 1995;84:777 (Abstrakt).
167. Servais G, Walmagh J, Duchateau J. Simple quantitative haemolytic microassay for determination of complement alternative pathway activation. *J Immunol Methods* 1991;140:93-100.
168. Smith EE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:225-233.
169. Smith WB, Gamble JR, Clark-Lewis I, Vadas MA. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration. *Immunology* 1991;72:65-72.
170. Smith WJ, Murphy MP, Appleyard RF, Rizzo RJ, Aklog L, Laurence RG, Cohn LH. Prevention of complement-induced pulmonary hypertension and improvement of right ventricular function by selective thromboxane receptor antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:800-806.

171. Snyder YM, Guthrie L, Evans GF, Zuckerman S. Transcriptional inhibition of endotoxin-induced monokine synthesis following heat shock in murine peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol* 1992;51:181-187.
172. Spry CJF, Tai PC. The cardiotoxicity of eosinophils. *Postgrad Med J* 1983;59:147-151.
173. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1008-1016.
174. Sundt TM, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1418-1424.
175. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marécaux G, Shahla M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996;119:76-80.
176. Teelucksingh S, Padfield PL. Systemic capillary leak syndrome. *Lancet* 1989;i:330-301.
177. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, Brodt JK, Solomkin JS. The effects of methyprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1986;100:134-142.
178. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994;83:113-118.
179. Tilney NL, Bailey CL, Morgan AP. Sequential systems failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973;178:117-122.
180. van Aken WG, Davies JA. Interaction of leukocytes and red cells with surfaces. In: Cazenave JP, Davies JA, Kazatchkine MD, van Aken WG, eds. *Blood-surface interactions. Biological principles underlying haemocompatibility with artificial materials*. Amsterdam, New York: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1986:107-121.
181. Van Damme J. Interleukin-8 and related molecules. In: Thomson A, ed. *The cytokine handbook*. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1991:201-214.
182. van der Poll T, Jansen J, Levi M, ten Cate H, ten Cate JW, van Deventer SJH. Regulation of interleukin 10 release by tumor necrosis factor in humans and in chimpanzees. *J Exp Med* 1994;180:1985-1988.

183. Van Oeveren W, Eijssman L, Roozendaal KJ, Wildevuur CR. Platelet preservation by aprotinin during cardiopulmonary bypass [letter]. *Lancet* 1988;1:644.
184. Venge P. Human eosinophil granule proteins: Structure, function and release. In: *Immunopharmacology of eosinophils*. Academic Press Ltd, 1993:43-55.
185. Venge P, Peterson CGB. Eosinophil biochemistry and killing mechanisms. In: *Eosinophils in asthma*. Academic press Ltd, 1989:163-177.
186. Vilcek J, Le J. Immunology of the Cytokines: an introduction. In: Thomson A, ed. *The Cytokine Handbook*. London: Academic Press Limited, 1991:1-17.
187. von Zabern I. Drugs and low molecular weight compounds affecting the complement system. In: Sim RB, ed. *Activators and Inhibitors of Complement*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1993:137-148.
188. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, Gluszko P, Abrams W, Weinbaum G, Wenger RK, Rucinski B, Niewiarowski S, Edmunds LEJr, Colman RW. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987;69:324-330.
189. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Gluszko P, Niewiarowski S, Colman RW, Edmunds LH. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1-10.
190. Wanidworanum C, Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993;151:6853-6851.
191. Weiler JM. Introduction. In: Whaley K, Loos M, Weiler JM, eds. *Complement in Health and Disease*. 2nd Ed. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 1993:1-37.
192. Weiss M, Piwnica A, Lenfant C, Dubost C. Circulatory arrest under deep hypothermia obtained with a pump oxygenator system and a thermal exchanger. Preliminary note on the experimental study of a method applicable to cardiac surgery. *Rev Franc Etudes Clin Biol* 1960;5:65-71.
193. Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med* 1980;303:27-34.
194. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thomson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:2128-2138.
195. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* 1987;13:89-95.

196. Westaby S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1033-1041.
197. Wilson IC, Gardner TJ, DiNatale JM, Gillinov AM, Curtis WE, Cameron DE. Temporary leukocyte depletion reduces ventricular dysfunction during prolonged postischemic reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:805-810.
198. Wolf B, Zeplin HE, Reinards R, Knobl H, Kleesiek K, Minale C, Messmer BJ, Greiling H. Elastase: A sensible indicator for granulocyte lesions by extracorporeal oxygenators. In: Nosé Y, Kjellstrand C, Ivanovitch P, eds. *Progress in artificial organs*. Cleveland: ISAO Press, 1985:575-578.
199. Wolff AA, Levi R. Histamine and cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1986;58:1-16.
200. Yachie A, Takano N, Yokoi T, Kato K, Kasahara Y, Miyawaki T, Taniguchi N. The capability of neonatal Leukocytes to produce IL-6 on stimulation assessed by whole blood culture. *Pediatr Res* 1990;27:227-233.
201. Yamashita K, Eguchi Y, Kajiwara K, Ito H. Mild hypothermia ameliorates ubiquitin synthesis and prevents delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Stroke* 1991;22:1574-1581.
202. Zach TL, Hostetter MK. Biochemical abnormalities of the third component of complement in neonates. *Pediatr Res* 1989;26:116-120.

8. Anhang

Anhang I: Diagnose der unter 4.1.1 beschriebenen Patienten und angewandte Operationsverfahren⁽¹⁾

Patient	Diagnose	Operationsverfahren
1	VSD	Patch-Verschluß
2	Taussig-Bing, PB	Senning, VSD-Verschluß, Debanding
3	VSD	Patch-Verschluß
4	PA, hypoplastischer RV	Atrioseptostomie
5	VSD	Patch-Verschluß
6	TA, PS, AP-Shunt	Fontan
7	Taussig-Bing, PB	Senning, VSD-Verschluß, Debanding
8	Falot'sche Tetralogie	Korrektur
9	Falot'sche Tetralogie	Korrektur
10	VSD, Trisomie 21	Patch-Verschluß
11	Falot'sche Tetralogie	Korrektur
12	PA, VSD, AP-Shunt	Korrektur
13	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
14	AVSD	Korrektur
15	DORV, PS	Korrektur
16	Falot'sche Tetralogie	Korrektur
17	ASD II	Verschluß
18	SV, TGA, PB	modifizierter Fontan
19	Falot'sche Tetralogie	Korrektur
20	Inlet VSD, Trisomie 21	Patch-Verschluß
21	ASD I, Mitralspalt	ASD-Verschluß, MK-Rekonstruktion
22	TA, PS, AP-Shunt	Fontan
23	PA, VSD, AP-Shunt	RVOT-Erweiterung
24	Taussig-Bing	ASO, VSD-Verschluß
25	MS nach AVSD-Korrektur	MKE
26	Falot'sche Tetralogie, AP-Shunt	Korrektur
27	ASD II	Verschluß
28	ASD II	Verschluß
29	ASD II	Verschluß

⁽¹⁾ Die Patienten wurden an der RWTH Aachen operiert.

AP-Shunt: aortopulmonaler Shunt; ASD: Vorhofseptumdefekt; AVSD: Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV: double outlet right ventricle; MK: Mitralklappe; MS: Mitralklappenstenose; PA: Pulmonalstenose; PB: Pulmonalisbanding; PS: Pulmonalstenose; RV: rechter Ventrikel; SV: univentrikuläres Herz; TA: Trikuspidalatresie; Taussig-Bing: Taussig-Bing Komplex; TGA: Transposition der großen Gefäße; VSD: Ventrikelseptumdefekt; I: primum Typ; II: secundum Typ.

Anhang II: Diagnose der unter 4.1.2 beschriebenen Patienten und angewandte Operationsverfahren⁽¹⁾

Patienten	Diagnose	Operationsverfahren
1	Ebstein-Anomalie	Trikuspidalklappenrekonstruktion
2	Rest VSD nach DORV-Korrektur	VSD-Verschluß
3	VSD	Fallot'sche Tetralogie
4	PI nach Fallot-Korrektur	Konduit-Implantation
5	DORV, MS	TCPC
6	VSD	Patch-Verschluß
7	VSD	Patch-Verschluß
8	VSD, PS	Patch-Verschluß
9	VSD	Patch-Verschluß
10	PS	Kommissurotomie der PK
11	ASD Sinus venosus	ASD-Verschluß
12	ASD II	Verschluß
13	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
14	Valvuläre Aortenstenose	Kommissurotomie
15	VSD, Trisomie 21	Patch-Verschluß
16	Fallot'sche Tetralogie	Korrektur
17	Fallot'sche Tetralogie	Korrektur
18	VSD	Patch-Verschluß
19	ASD I, Mitralispalt	ASD-Verschluß, MK-Rekonstruktion
20	VSD, PS	VSD Patch-Verschluß, Kommissurotomie der PK
21	VSD	Patch-Verschluß
22	ASD I, Mitralispalt	ASD-Verschluß, MK-Rekonstruktion
23	ASD I, Mitralispalt	ASD-Verschluß, MK-Rekonstruktion
24	ASD II	Verschluß
25	VSD	Patch-Verschluß
26	ASD II	Verschluß

⁽¹⁾ Die Patienten wurden an der RWTH Aachen operiert.

ASD: Vorhofseptumdefekt; AVSD: Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV: double outlet right ventricle; MK: Mitralklappe; MS: Mitralklappenstenose; PI: Pulmonalisinsuffizienz; PK: Pulmonalklappe; PS: Pulmonalstenose; RV: rechter Ventrikel; TCPC: totale cavopulmonale Anastomose; VSD: Ventrikelseptumdefekt; I: primum Typ; II: secundum Typ.

Anhang III: Diagnose der unter 4.1.3 beschriebenen Patienten und angewandte Operationsverfahren ⁽¹⁾

Patient	Diagnose	Operationsverfahren
1	ASD II	Verschuß
2	ASD II	Verschuß
3	Valvuläre Aortenstenose	Kommissurotomie
4	ASD II	Verschuß
5	ASD II	Verschuß
6	ASD II	Verschuß
7	ASD II	Verschuß
8	VSD	Patch-Verschuß
9	ASD II	Verschuß
10	ASD II	Verschuß
11	VSD	Patch-Verschuß
12	ASD Sinus venosus	Verschuß
13	ASD II	Verschuß
14	ASD I, Mitralispalt	ASD-Verschuß, MK-Rekonstruktion
15	VSD	Patch-Verschuß
16	VSD	Patch-Verschuß
17	ASD II	Verschuß
18	VSD	Patch-Verschuß
19	VSD	Patch-Verschuß
20	VSD	Patch-Verschuß
21	ASD Sinus venosus	Verschuß
22	VSD	Patch-Verschuß
23	Valvuläre Aortenstenose	Kommissurotomie
24	ASD II	Verschuß
25	Supra-avalvuläre Aortenstenose	Patcherweiterung der Aorta Ascendens

⁽¹⁾ Die Patienten wurden an der RWTH Aachen operiert.

ASD: Vorhofseptumdefekt; MK: Mitralklappe; VSD: Ventrikelseptumdefekt; I: primum Typ; II: secundum Typ.

Anhang IV: Diagnose der unter 4.1.4 beschriebenen Patienten und angewandte Operationsverfahren ⁽¹⁾

Patientennummer	Diagnose	Operationsverfahren
1	DORV, PB	Korrektur
2	VSD	VSD-Verschuß
3	VSD	VSD-Verschuß
4	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
5	Fallot'sche Tetralogie	Korrektur
6	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
7	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
8	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
9	VSD	VSD-Verschuß
10	VSD	VSD-Verschuß
11	Fallot'sche Tetralogie	Korrektur

⁽¹⁾ Die Patienten wurden am « Centre Chirurgical Marie Lannelongue » operiert.
 AVSD: Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV: double outlet right ventricle; PB: Pulmonalisbanding; VSD: Ventrikelseptumdefekt.

Anhang V: Diagnose der unter 4.3.1 beschriebenen Patienten und angewandte Operationsverfahren ⁽¹⁾

Patientennummer	Diagnose	Operationsverfahren
1	Bland-White-Garland Syndrom	Reimplantation der linken Coronararterie
2	Multiple VSDs, ASD	Patch-Verschluß
3	Linksventrikulärer Tumor	Extirpation
4	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
5	Valvuläre Aortenstenose	Kommissurotomie
6	Fallot'sche Tetralogie	Korrektur
7	VSD, Trisomie 21	Patch-Verschluß
8	AVSD	Korrektur
9	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
10	AVSD, Trisomie 21	Korrektur
11	TGA, ASD	Senning
12	Fallot'sche Tetralogie, RVOT-Erweiterung, RV-Insuffizienz	VSD-Verschluß
13	Fallot'sche Tetralogie	Korrektur
14	SV, TGA, PB, Korrigierte Isthmusstenose	Fontan
15	DORV, L-TGA, hypoplastischer LV, Sub-PS	Fontan
16	TGA, VSD; Rest-VSD und Sub-PS nach Senning	VSD-Verschluß, LVOT-Erweiterung

⁽¹⁾ Die Patienten wurden an der RWTH Aachen operiert.

ASD: Vorhofseptumdefekt; AVSD: Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV: double outlet right ventricle; L: levo; LV: linker Ventrikel; LVOT: linksventrikulärer Ausflußtrakt; PB: Pulmonalisbanding; PS: Pulmonalstenose; RV: rechter Ventrikel; RVOT: rechtsventrikulärer Ausflußtrakt; SV: univentrikuläres Herz; TGA: Transposition der großen Gefäße; VSD: Ventrikelseptumdefekt; I: primum Typ; II: secundum Typ.

Danksagung

Meinem klinischen Lehrer, Herrn Universitäts-Professor Dr. G. von Bernuth danke ich für seine außerordentliche wissenschaftliche Förderung, sein Vertrauen und die mir gegebene Möglichkeit zur Habilitation.

Diese Arbeit wäre ohne seine großzügige Unterstützung nicht entstanden.

Herrn Universitäts-Professor Dr. J. Duchateau (Service d'Immunologie, Hôpitaux Universitaires Brugmann et St Pierre, Freie Universität Brüssel) danke ich für seine stets liebenswürdige Hilfe beim Aufbau der hier beschriebenen Untersuchungen und bei der Interpretation der erhobenen Ergebnisse.

Ich habe ihm die Einführung in das Gebiet der Immunologie zu verdanken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Universitäts-Professor Dr. B.J. Messmer (Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie) für seine freundliche Unterstützung bei den an seinen Patienten durchgeführten Untersuchungen.

Ebenso danke ich Herrn Universitäts-Professor Dr. H. Hörnchen (Neonatologische Intensivmedizin) sowie den Kollegen und Schwestern der Kinderintensivstation für die sehr gute Zusammenarbeit.

Frau Dr. med. C. Marcus (Klinik für Anästhesiologie) und ihren Mitarbeitern danke ich für ihre vorbildliche Kooperation.

Herrn Universitäts-Professor Dr. C. Planché (Centre Chirurgical Marie-Lannelongue, Paris) danke ich für die mir gegebene Möglichkeit, in seiner Abteilung zu arbeiten und seine Patienten zu untersuchen.

Herrn Universitäts-Professor Dr. Dr. H. Greiling (Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie sowie Klinisch-Chemisches Labor) möchte ich für die Bestimmung der Blutbilder in seinem Labor danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau I. Sprangers und Herrn H. Collet (Service d'Immunologie, Hôpitaux Universitaires Brugmann et St Pierre, Freie Universität Brüssel) für ihre ausgezeichnete medizinisch-technische Assistenz.

Meinen Kollegen Frau Dr. H. Hövels-Gürich und Herrn Dr. R.G. Grabitz danke ich für ihre freundschaftliche Unterstützung und kritische Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit.

Frau Dipl. math. K. Buro (Institut für Medizinische Informatik und Biometrie) danke ich für ihre sehr nützliche Hilfe bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Herrn Dr. med. W. Heyl (Frauenklinik) danke ich für seine sehr effektive Kooperation.

Im Rahmen ihrer exzellenten Doktorarbeiten haben Frau S. Busse, Herr K. Jablonka und Frau J. Mertes einen wichtigen Beitrag zu den klinischen Untersuchungen geleistet.

