

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

**Serielle Lactatbestimmung
als prognostischer Parameter nach Herzoperationen
im Kindesalter
Vergleich mit der prognostischen Aussagekraft von
Procalcitonin, Interleukin 6 und 8 in Bezug auf das
postoperative Geschehen nach Herzoperationen im
Kindesalter**

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

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

**vorgelegt von
Christine Weiß
aus Bietigheim-Bissingen**

2008

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth
1.Berichterstatter: Professor Dr. L. Sieverding
2.Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Breuer

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG

1.1. Problemstellung Retrospektive Studie und Prospektive Studie

1.2. Lactat

1.2.1. Produktion des Lactats im Stoffwechsel

1.2.2. Wiederverwertung des Lactats im Stoffwechsel

1.2.3. Normalwerte

1.3. Procalcitonin

1.3.1. Allgemeines

1.3.2. Vorteile der PCT-Bestimmung für die Klinik

1.3.3. Biochemie des PCT

1.3.4. Normalwerte

1.4. Interleukine

1.4.1. Zytokine

1.4.2. Interleukine

1.4.2.1. Interleukin 6

1.4.2.2. Interleukin 8

2 MATERIAL & METHODEN, PATIENTENGUT

2.1. Patientengut

2.1.1. Retrospektive Analyse mittels Krankenakten

2.1.2. Prospektive Studie

2.2. Lactat-Bestimmung

- 2.3. Procalcitonin (PCT) -Bestimmung
 - 2.3.1. Zubehör
 - 2.3.2. Testprinzip
 - 2.3.3. Vorbereitung des Luminometers
 - 2.3.4. Testdurchführung
 - 2.3.5. Referenzwerte

- 2.4. Interleukin-Bestimmung
 - 2.4.1. Zubehör
 - 2.4.2. Testprinzip
 - 2.4.3. Testdurchführung
 - 2.4.4. Referenzwerte

- 2.5. Infektionen

- 2.6. Datenerfassung, Datenauswertung und Einsatz statistischer Verfahren

3 ERGEBNISSE

- 3.1. Retrospektive Studie
 - 3.1.1. Altersverteilung
 - 3.1.2. Geschlechtsverteilung
 - 3.1.3. Diagnosen
 - 3.1.4. Lactat
 - 3.1.5. Mortalität
 - 3.1.6. Einsatz der Herz-Lungen-Maschine
 - 3.1.7. Dauer der Aortenklemmzeit
 - 3.1.8. Dauer des Kreislaufstillstandes
 - 3.1.9. intraoperative Körpertemperatur
 - 3.1.10. Morbidität
 - 3.1.10.1. Neurologische Komplikationen
 - 3.1.10.2. Reanimation

- 3.1.10.3. Multiorganversagen
- 3.1.10.4. Rethorakotomie
- 3.1.10.5. Sonstige Komplikationen
- 3.1.11. Entzündungsparameter
 - 3.1.11.1. Leukozyten
 - 3.1.11.2. Postoperative Körpertemperatur
- 3.1.12. Transfusionen
 - 3.1.12.1. Erythrozytenkonzentrat
 - 3.1.12.2. Thrombozytenkonzentrat
 - 3.1.12.3. Fresh Frozen Plasma
 - 3.1.12.4. Humanalbumin
- 3.2. Prospektive Studie
 - 3.2.1. Patienten
 - 3.2.1.1. Altersverteilung
 - 3.2.1.2. Geschlecht
 - 3.2.1.3. Diagnosen
 - 3.2.2. Parameter
 - 3.2.2.1. Lactat
 - 3.2.2.2. Procalcitonin
 - 3.2.2.3. Interleukine
 - 3.2.2.3.1. Interleukin 6
 - 3.2.2.3.2. Interleukin 8
 - 3.2.2.4. CRP, Leukozyten, Körpertemperatur
 - 3.2.2.5. Korrelation verschiedener Parameter im Verlauf
 - 3.2.3. Beeinflussende Faktoren
 - 3.2.3.1. Herz-Lungen-Maschine
 - 3.2.3.2. Operationsdauer
 - 3.2.3.3. Beatmungsdauer
 - 3.2.3.4. Dauer der Aortenklemmzeit
 - 3.2.3.5. Dauer des Kreislaufstillstandes
 - 3.2.3.6. Tiefste intraoperative Körpertemperatur

3.2.3.7. Mortalität

3.2.3.8. Morbidität

3.2.3.9. Infektion

4 DISKUSSION

- 4.1. Allgemeines
- 4.2. Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Inflammationsparameter und das Lactat
- 4.3. Einfluss der Operationsdauer auf die Inflammationsparameter und das Lactat
- 4.4. Einfluss der Inflammationsparameter und des Lactats auf die Beatmungsdauer
- 4.5. Einfluss der Aortenklemmzeit auf die Inflammationsparameter und das Lactat
- 4.6. Einfluss des Kreislaufstillstandes auf die Inflammationsparameter und das Lactat
- 4.7. Einfluss der intraoperativen Körpertemperatur auf die Inflammationsparameter und das Lactat
- 4.8. Zusammenhang zwischen der Mortalität und den Inflammationsparametern bzw. dem Lactat
- 4.9. Zusammenhang zwischen der Morbidität und den Inflammationsparametern bzw. dem Lactat
- 4.10. Einfluss der Infektionen auf die Inflammationsparameter und das Lactat
- 4.11. Einfluss der intraoperativen Bluttransfusionen auf die Inflammationsparameter und das Lactat

5 ZUSAMMENFASSUNG

6 LITERATUR

7 DANKSAGUNG

8 LEBENSLAUF

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AF	Atemfrequenz
AI	Aorteninsuffizienz
AS	Aortenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
APP	Akute-Phase-Protein
AT III	Antithrombin III
AVSD	Atroventrikulärkanal
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-Isoenzym (herzmuskelspezifisch)
CRP	C-reaktives Protein
CSF	koloniestimulierender Faktor
DILV	Double inlet left ventricle
DIRV	Double inlet right ventricle
DOLV	Double outlet left ventricle
DORV	double outlet right ventricle
D-TGA	Dextro-Transposition der großen Gefäße
FiO2	prozentualer Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF	Herzfrequenz
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IL	Interleukin
inf	inferior
ISTA	Aortenisthmusstenose
IVS	intaktes Ventrikelseptum
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche

LAP	left atrial pressure
LDH	Laktatdehydrogenase
MA	Mitralatresie
MI	Mitralinsuffizienz
MOV	Multiorganversagen
MS	Mitralstenose
L-TGA	korrigierte Transposition der großen Gefäße
PA	Pulmonalatresie
PAP	Pulmonalarterieller Mitteldruck
PAPVC	partial anomalous pulmonary venous connection (partielle Lungenvenenfehlbildung)
PCO2	CO2-Partialdruck
PCT	Procalcitonin
PDA	Ductus arteriosus persistens
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PI	Pulmonalinsuffizienz
PO2	Sauerstoffpartialdruck
POT	postoperativer Tag
PS	Pulmonalklappenstenose
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RR	Blutdruck
SaO2	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SV	Single ventricle
TA	Tricuspidalatresie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TNF	Tumor necrosis factor
TOF	Fallot-Tetralogie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	zentraler Venendruck

1. Einleitung

1.1. Problemstellung und Zielsetzung

Herzchirurgische Eingriffe mit und ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) können mit einer Vielzahl an postoperativen Problemen verbunden sein. Vor allem durch die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine wird durch den Kontakt des Patientenblutes mit körperfremden Oberflächenmaterialien eine Aktivierung des Komplementsystems verursacht. Die Folge kann eine systemische Inflammationsreaktion sein. Da diese sich anhand von klinischen Symptomen und auch Laborparameterveränderungen meist nicht von einer postoperativen erregerbedingten Infektion unterscheiden lässt, ist das weitere therapeutische Vorgehen oft schwierig.

In dieser Arbeit wurden neuere Entzündungsparameter wie das Procalcitonin (PCT), Interleukin 6 (IL6) und Interleukin 8 (IL8) untersucht. Ziel war es, einen Parameter zu finden, der möglichst wenig durch das operative Trauma oder die Herz-Lungen-Maschine beeinflusst wird und sich somit zur zuverlässigeren Diagnostik einer postoperativen Infektion eignet.

Daher soll eruiert werden, wie das PCT und die Interleukine 6 und 8 durch Operation, HLM und andere intra- und perioperative Faktoren beeinflusst werden. Auch die Bedeutung der Bestimmung des Procalcitonins und der Interleukine 6 und 8 als prognostische Faktoren in Bezug auf das Überleben bei Herzoperationen im Kindesalter war von Interesse.

Zytokine, wie Interleukin 6 und Interleukin 8, sind ein wichtiger Bestandteil der Immunantwort bei der Abwehr von Infektionserregern.

Das Procalcitonin ist ein Parameter, der sich bei gesunden Patienten nicht nachweisen lässt. Kommt es zu einer bakteriellen Infektion, so wird Procalcitonin im Blut messbar. Procalcitonin wird eine besondere Rolle in der Detektion von systemischen bakteriellen Infektionen im Sinne einer Sepsis zugeschrieben. Leicht erhöhte PCT-Werte nach herzchirurgischen Eingriffen im Erwachsenenalter wurden bereits mehrfach beschrieben. Sie übersteigen aber normalerweise eine Konzentration von 2 ng/ml nicht. ^{101,103,105}

Die Datenerhebung erfolgte als prospektive Studie. Procalcitonin, Interleukin 6 und Interleukin 8 wurden bei 51 herzoperierten Kindern an den ersten 5 postoperativen Tagen bestimmt.

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit war, die Aussagekraft des direkt postoperativ bestimmten Lactats zu überprüfen.

Das Lactat hat im Stoffwechsel aller Lebewesen eine zentrale Stellung. Lactat entsteht bei der anaeroben Glykolyse und kann dann auch wieder umgekehrt zur Gluconeogenese eingesetzt werden.

Die Bestimmung des Lactats in Serum und Vollblut prä-, intra- und postoperativ wird in vielen kinder-kardiologischen Zentren routinemäßig durchgeführt. Trotzdem ist die prognostische Aussagekraft bis heute umstritten. Bakker et. al. fanden einen engen Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg beim septischen Schock und der Lactatkonzentration im Blut.¹⁶ Abramson et al. sahen ähnliche Zusammenhänge bei Patienten mit Polytrauma.³

Andere Autoren, wie z.B. Hatherhill et al, fanden gegenteilige Ergebnisse und halten die Bestimmung des Lactats in der Praxis zur Prognose und Verlaufskontrolle für nutzlos.⁷⁵

Die Daten von 233 Kindern, die am Universitätsklinikum Tübingen operiert wurden, wurden retrospektiv bearbeitet. Es wurde die prognostische Aussagekraft der Lactatbestimmung in Bezug auf die postoperativen Verläufe untersucht.

1.2. Das Lactat

1.2.1. Produktion des Lactats im Stoffwechsel

Unter optimalen aeroben Bedingungen wird Glucose zu Pyruvat metabolisiert. Das Pyruvat wird anschließend in die Mitochondrien eingeschleust und durch die enzymatische Unterstützung durch die Pyruvat-Dehydrogenase über Acetyl CoA im Citratzyklus zu Kohlenstoffdioxid und Wasser abgebaut. Hierbei werden 2 Mol ATP pro Mol Glucose gebildet. Das ATP steht dem Körper als Energiequelle zur Verfügung. Eine ausreichende Versorgung mit NAD ist für die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl CoA notwendig.¹³⁹

Unter anaeroben Bedingungen ist eine Weiteroxidation des Pyruvats nicht möglich und es wird unter Verbrauch von NADH+H zu Lactat reduziert. Das dabei entstehende NAD wird wiederum von der Glycerinaldehyd-3-Phosphatdehydrogenase benötigt. Ohne NAD würde die Glykolyse nicht im anaeroben Zustand ablaufen können. Was bedeuten würde, dass kein ATP mehr gebildet werden könnte.^{135,139}

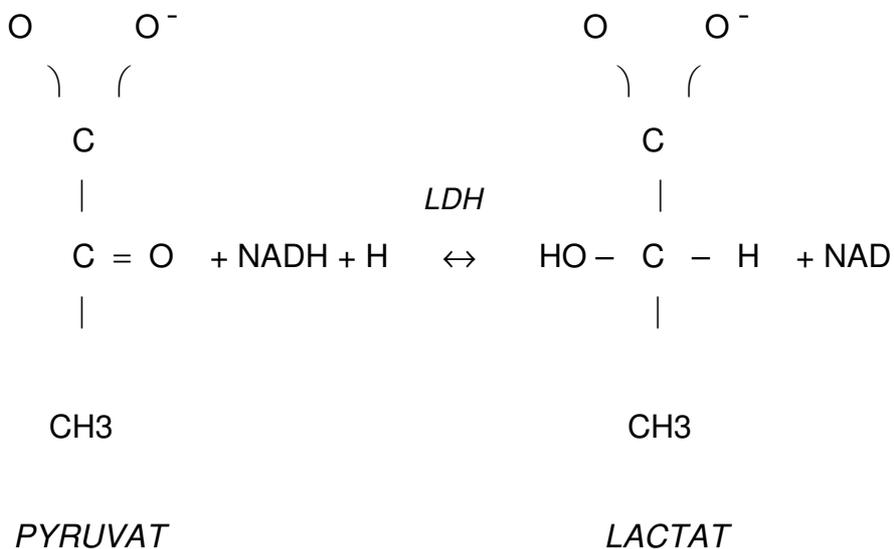


Abb.1 Umwandlung von Pyruvat in Lactat.

Im Gegensatz zur aeroben Glykolyse wird bei der anaeroben Glykolyse nur ein kleiner Teil der in der Glucose enthaltenen Energie bei der Umwandlung in Lactat gewonnen. Die dabei entstehende Energie in Form von ATP kann den Körper nur ca. 30 bis 60 Minuten ausreichend versorgen.



1.2.2. Die Wiederverwertung des Lactats im Stoffwechsel

Die Bildung des Lactats ist eine metabolische Sackgasse. Das Lactat kann nur unter Rückverwandlung in Pyruvat verstoffwechselt werden. Durch die Lactatbildung wird ein Teil der Stoffwechsellast von dem peripheren Gewebe auf die Leber verlagert. Das in der Peripherie gebildete Lactat wird über den Blutweg in die Leber transportiert und dort zu Pyruvat abgebaut. Für den weiteren Abbau von Pyruvat stehen zwei Wege zur Verfügung.

Sind die Glykogenvorräte ausreichend vorhanden und ist die Blutglucose hoch, so wird das Pyruvat über Acetyl CoA in den Citratzyklus eingeschleust. Sind die Glykogenvorräte niedrig, so wird das Pyruvat zum Wiederaufbau von Glucose verwendet .¹³⁵

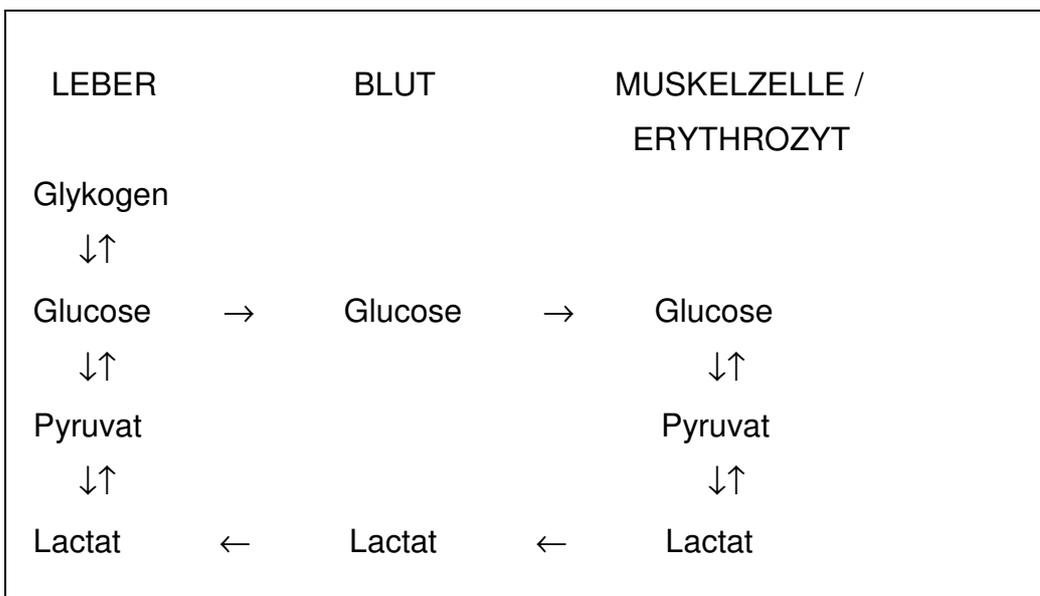


Abb.2: CORI-Zyklus⁹⁴

1.2.3. Normalwerte ¹³⁹

Lactat venös: < 2,2 mmol / l

Lactat arteriell: < 1,6 mmol / l

1.3. Procalcitonin (PCT)

1.3.1. Allgemeines

Zur Detektion einer Infektion stehen unterschiedliche Laborparameter wie das C-reaktive Protein (CRP), die Leukozytenzahl mit dem Differentialblutbild, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder die Messung der Körpertemperatur zur Verfügung.

Nachteilig bei allen Parametern ist die geringe Spezifität, d.h. nicht infektionsbedingte Ursachen können einen Anstieg des Messwertes hervorrufen.

Solche nicht infektionsbedingten Auslöser können beispielsweise autoimmunologische oder chronische Erkrankungen, Operationstraumen oder Verbrennungsunfälle sein.

Ein weiteres Problem ergibt sich auch dadurch, dass Parameter wie zum Beispiel das CRP mit einer gewissen Latenz reagieren, sowohl beim Ansteigen als auch beim Abfallen.

Seit 1993 steht mit dem Procalcitonin (PCT) ein neuer Parameter zur Verfügung um systemische Infektionen, durch Bakterien verursacht, zu erfassen und von viralen Infektionen zu differenzieren. ^{66,68}

1.3.2. Die Vorteile des PCT

PCT weist im Vergleich zu herkömmlichen Infektionsparametern einige Vorteile auf. Das PCT erfasst nur systemische bakterielle Infektionen und wird nicht oder nur geringfügig von lokal begrenzten Entzündungen, viralen Infektionen, chronischen und immunologischen Erkrankungen oder chirurgischen Eingriffen

induziert. Insbesondere finden sich in der Literatur Hinweise, dass durch kardiochirurgische Eingriffe unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine oder eine systemische Inflammationsreaktion (SIRS) keine PCT-Anstiege hervorgerufen werden. Wohl aber kommt es im Rahmen einer Sepsis zu einem deutlichen Anstieg.^{7,8,25} Eine geringere PCT-Reaktion entsteht bei einer Mediastinitis.⁷

Das PCT kann im Rahmen von Tumorerkrankungen, wie z.B. dem C-Zell-Karzinom und dem kleinzelligen Karzinom ansteigen.^{31,83,112} Diese Tatsache spielt allerdings in unserem Untersuchungsgut keine Rolle

Des Weiteren reagiert der Organismus bereits innerhalb von 2 – 6 Stunden nach Infektionsbeginn mit einem Anstieg des PCT. Der Rückgang der PCT-Werte hängt von der Plasmahalbwertszeit und der Neuproduktion ab. Die Halbwertszeit des PCT liegt bei 20 - 24 Stunden und ermöglicht somit einen stabilen und gut interpretierbaren Verlauf ohne hohe Spitzenwerte oder fälschlich niedrig erscheinende Werte.

Die Anstiegskinetik des PCT ist gegenüber der Interleukine nur wenig verzögert. Das PCT reagiert im Vergleich mit dem CRP wesentlich schneller.

Eine hohe Stabilität im Plasma und Serum ex vivo machen das PCT als einen gut zu handhabenden Parameter interessant.¹⁰⁵

1.3.3. Biochemie des PCT

Procalcitonin ist ein, aus 116 Aminosäuren bestehendes, Protein. Es entsteht aus Pre-Procalcitonin durch spezifische Proteolyse und wird unter physiologischen Bedingungen in den C-Zellen der Schilddrüse in Calcitonin umgewandelt.^{28,83,105}

Bei gesunden Personen spielt das Procalcitonin eine untergeordnete Rolle und dient lediglich als Vorläufer-Molekül des Calcitonins. Die Umwandlung des Procalcitonins zu Calcitonin erfolgt in den C-Zellen der Schilddrüse. Daher gelangt fast kein Procalcitonin in den Blutkreislauf.²⁸

Die Induktion von PCT kann durch bakterielle Endotoxine, durch Exotoxine oder durch einige Zytokine erfolgen.

Der Ursprung des bakteriell induzierten Procalcitonins im Plasma ist unklar. Offensichtlich wird es nicht in der Schilddrüse gebildet, da auch bei thyreoidektomierten Patienten im Rahmen einer Sepsis deutliche PCT-Erhöhungen nachgewiesen werden konnten.¹⁵ Desweiteren geht eine PCT-Erhöhung nicht mit einer Erhöhung des Calcitonins einher.

Mögliche Entstehungsorte könnten Leukozyten oder neuroendokrine Zellen der Lunge oder des Darms sein. Nach anderen Autoren scheint die Leber die Hauptproduktionsstelle zu sein.¹¹⁰ Möglicherweise verhindern Zytokine und Endotoxine die Spaltung von Procalcitonin zu Calcitonin, was zu einem Anstieg des nicht mehr gespaltenen PCT führt.

Procalcitonin im Serum ist sehr stabil und wird nicht zu Calcitonin umgewandelt. Die Elimination von PCT erfolgt sehr wahrscheinlich durch Proteolyse. Die renale Ausscheidung spielt keine bedeutende Rolle, so dass es auch bei Niereninsuffizienz zu keiner Kumulation kommt.¹⁰⁵

1.3.4. Normwerte

Werte unter 0,5 ng/ml in Plasma oder Serum sind als normal anzusehen.

Konzentrationen zwischen 0,5 und 2 ng/ml gelten als leicht erhöht, Werte zwischen 2 und 5 ng/ml sind mäßig und Werte zwischen 5 ng/ml und 10 ng/ml stark erhöht. Ab einer PCT-Konzentration von 10 ng/ml ist von einer systemisch- bakteriellen Infektion auszugehen.

Ein Anstieg des PCT bis auf Konzentrationen von 1000 ng/ml ist möglich.

1.4. Interleukine

1.4.1. Zytokine

Zytokine sind Moleküle, die an der Signalübermittlung zwischen verschiedenen Zellen im Verlauf der Immunantwort beteiligt sind. Sie sind in der Lage Entzündungsreaktionen am Ort der mikrobiellen Absiedlung auszulösen. Zudem stimulieren sie die Produktion von Antikörpern. Im Rahmen der natürlichen Immunität werden die Effektorzytokine vor allem von Monozyten produziert. Sie werden deshalb dort auch als Monokine bezeichnet.

Während der spezifischen Immunreaktion werden sie allerdings von aktivierten T-Lymphozyten gebildet und werden hier Lymphokine genannt. Alle Zytokine bestehen aus Proteinen oder Peptiden, einige enthalten zusätzlich Zuckermoleküle.

Zytokine arbeiten nicht alleine. Die Reihenfolge ihrer Aktivierung, sowie die Kombination von verschiedenen Zytokinen ist entscheidend für die Induktion der Immunantwort. Es sind sowohl synergistische als auch antagonistische Effekte möglich. Ihre Wirkungen können autokrin, endokrin oder parakrin erfolgen.

Alle bakterielle Infektionen führen zu einer mehr oder weniger starken Produktion von Zytokinen und anderen akute Phase Proteinen [APP].⁶⁸

Sie lassen sich in verschiedene Kategorien einteilen:^{1,65,116}

- Interferone, die bei der Begrenzung sich ausbreitender viraler Infektionen helfen
- $\text{TNF}\alpha$ und $\text{TNF}\beta$, die bei Entzündungsreaktionen und zytotoxischen Abläufen eine wichtige Rolle spielen.
- Koloniestimulierender Faktor (CSF)
Er unterstützt die Teilung und Differenzierung von Knochenmarkstammzellen und von Leukozytenvorläufern.
- Interleukine
Diese Zytokin-Gruppe soll im Folgenden eingehender besprochen werden.

1.4.2. Interleukine

Die Interleukine bilden eine große Gruppe der Zytokine. Sie werden hauptsächlich von T-Zellen, einige von mononukleären Phagozyten oder Gewebezellen produziert.

Jedes Interleukin hat Einfluss auf eine spezifische, den passenden Interleukin-Rezeptor tragende Gruppe von Zellen.

Die Interleukine bieten ein breites Funktionsspektrum.

1.3.2.1. Interleukin 6

Interleukin 6 wird auch als „B-Zell-differenzierender Faktor“ oder als „hepatozytenstimulierender Faktor“ bezeichnet.

Es besitzt ein Molekulargewicht von 20000 Dalton. Bildungsorte dieses Zytokins sind vor allem Makrophagen, Fibroblasten, T-Zellen und einige B-Zellen, sowie Endothelzellen.^{1,6}

Die Hauptzielzellen sind T- und B-Zellen, sowie Hepatozyten und Thymozyten. Es fördert die Differenzierung von B-Zellen zu Antikörper-formierenden Zellen. In der Leber bewirkt es eine Stimulation der Produktion von Proteinen der Akutphase und es vermag ruhende Stammzellen zu aktivieren.¹⁴ Es spielt außerdem eine Rolle bei der Wachstumsstimulierung von malignen Plasmazelllinien (z.B. Myelomzellen).^{1,65,116}

Normalwerte IL-6:⁵⁴

Neugeborene:	18 - 26 pg/ml
Kinder:	0 - 25 pg/ml
Erwachsene:	0 - 10 pg/ml

1.4.2.2. Interleukin 8

Interleukin 8 besitzt ein Molekulargewicht von 20 000 Dalton. Es wird hauptsächlich von aktivierten T-Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen gebildet.^{6,59} Seine Hauptwirkung besteht darin, im Falle einer Entzündung Neutrophile und T-Zellen zur Chemotaxis zu aktivieren.^{23,116} In diesem Fall wird das IL8 an Sulfidoproteoglykane auf der Oberfläche von Endothelzellen gebunden.¹ Es scheint sowohl für die vollständige Anheftung als auch für die anschließende Leukozytendurchwanderung verantwortlich zu sein.⁸⁸ Interleukin 8 zählt zu den akute-Phase-Proteinen (APP). IL 8 wird u.a. in Endothelzellen und Makrophagen produziert.

Normalwerte IL8:⁵⁴

Neugeborene: nicht messbar - 63 pg/ml

Kinder: nicht messbar - 10 pg/ml

Erwachsene: 5 - 15 pg/ml

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Retrospektive Analyse mittels Krankenakten

Von März 1997 bis Mai 1998 wurden in der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Kinderkardiologie 259 Kinder am Herzen operiert.

Hierbei wurden Operationen, bei denen ein Schrittmacher implantiert oder explantiert wurde, nicht berücksichtigt.

Vier der Kinder verstarben intraoperativ und standen so für die postoperative Auswertung nicht zur Verfügung. Bei einem postoperativ verstorbenen Patienten und bei 21 überlebenden Patienten wurden postoperativ nicht ausreichend häufig Lactatwerte bestimmt. Dadurch konnten insgesamt 26 der 259 Patienten nicht in die endgültige Untersuchung aufgenommen werden.

Die retrospektive Studie mit allen Parametern beinhaltet somit 233 Patienten, deren Alter zwischen einem Tag und 16,5 Jahren lag.

Aus den Akten wurden folgende Daten entnommen:

- Personalien, Gewicht, Länge
- Art des Herzfehlers, vorausgegangene Korrekturoperationen, Begleiterkrankungen
- Klinischer Zustand vor Operation
- Operation: Datum, Art der OP, Indikation, Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, Dauer der HLM, Dauer des Kreislaufstillstands, Dauer der Aortenklemmzeit, niedrigste Körpertemperatur, Anzahl benötigter Konserven, Komplikationen
- Klinischer Zustand postoperativ, Parameter, die die Atmung betreffen (pH, PCO₂, BE, HCO₃, PO₂, SaO₂), Beatmungsparameter (inspiratorischer Spitzen- und Mitteldruck, PEEP, O₂-Zufuhr). Parameter zur Einschätzung der Kreislaufsituation (systolischer, diastolischer, mittlerer Blutdruck, Puls, Rhythmus, ZVD, LAP, PAP, Analgosedierung, Relaxierung), Gerinnung

(Quick, PTT, Fibrinogen, AT III), Lactat, Blutzucker, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin

- Laborparameter im Verlauf: Lactat, CK, CK-MB, LDH, GPT, GOT, gesamtes Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Kalium, Beatmungs- und Kreislaufparameter wie oben beschrieben.
- Postoperativer Verlauf: Tod, Beatmungsdauer, Dauer der Katecholamintherapie, Dauer der Intensivtherapie, neurologische Komplikationen, Reanimation, Rethorakotomie, Rhythmusstörungen, Abhängigkeit vom Schrittmacher, Multiorganversagen

2.1.2. Prospektive Studie

Die prospektive Studie beinhaltet 51 Patienten, die zwischen August 2000 und Februar 2001 im Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Kinderkardiologie unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert wurden.

Die vor dem operativen Eingriff durch den Anästhesisten durchgeführte Prämediation erfolgte mit Midazolam. Als Narkose erhielten die Kinder eine Intubationsnarkose in Form einer TIVA (Totale intravenöse Anästhesie). Eingeleitet wurde die Narkose mit Fentanyl und Midazolam. Bei Kindern unter 3 Jahren kamen zur Unterhaltung der Narkose weiterhin Fentanyl und Midazolam zum Einsatz, Kinder über 3 Jahren erhielten Propofol und Fentanyl. Als Muskelrelaxans wurde Vecuroniumbromid verwendet.

Zu Beginn der Operation wurde zur perioperativen Endokarditisprophylaxe Cefazolin verabreicht.

Kam es intraoperativ zum Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (Membranoxenator Quadrox®, Firma Jostra, Deutschland), so erfolgte vor Anschluss dieser eine Antikoagulation mit Heparin. Die Rekoagulation nach Beendigung des Einsatzes wurde durch die Gabe von Protaminsulfat erreicht.

Kinder, die in tiefer Hypothermie operiert wurden, erhielten zur cerebralen Protektion Dexamethason.

Die Datenaufnahme erfolgte parallel zum stationären Aufenthalt der Kinder.

Die Bestimmung der folgenden Parameter erfolgte siebenmal. Das erste Mal bei der Aufnahme auf der kinderkardiologischen Intensivstation nach der Operation, das zweite Mal sechs Stunden später, und dann die folgenden fünf postoperativen Tage jeweils einmal täglich, vorausgesetzt die Blutentnahme war über einen Venenverweilkatheter möglich. Eine Venenpunktion wurde aus ethischen Gründen nicht durchgeführt.

Tab.1 Messzeitpunkte

Blutentnahme	Zeitpunkt
1.	Postoperative Aufnahme auf kinderkardiologische Intensivstation (1. Postoperativer Tag)
2.	6 Stunden nach der ersten Blutentnahme (1.Postoperativer Tag)
3.	Tag nach Operationstag (2. Postoperativer Tag)
4.	3. Postoperativer Tag
5.	4. Postoperativer Tag
6.	5. Postoperativer Tag
7.	6. Postoperativer Tag

Das Blut wurde direkt nach der Entnahme zentrifugiert und anschließend das Serum abpipettiert. Das Serum wurde zunächst bei -20°C tiefgefroren, um dann nach der vollständigen Probengewinnung von allen 51 Patienten die PCT-Bestimmung und die Interleukin-Messung (mit der Hilfe von BRAHMS Diagnostica GmbH und DPC-Biermann) durchführen zu können.

Daten, die nach diesem Schema erhoben wurden:

- Lactat, Procalcitonin, Interleukin 6 und 8
- pH, PCO₂, PO₂, SaO₂, Kalium, Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer Druck), Puls, Rhythmus, ZVD, LAP, PAP, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, gesamtes Bilirubin, Fibrinogen, Quick, PTT, AT III, CK, CK-MB, LDH, Troponin, CRP, Blutzucker, Beatmungseinstellung, FiO₂, Leukozyten,

Thrombozyten, Pufferung, Katecholamin-Dosis, medikamentöse Therapie, postoperativer Allgemeinzustand, Temperatur

Einmalig erhobene Daten aus den Patientenakten

- Personalien, Gewicht, Größe, Art des Herzfehlers
- Operation: Indikation, Art der OP, Dauer der OP, Anschlussdauer der Herz-Lungen-Maschine, Dauer des Kreislaufstillstands, tiefste Körpertemperatur
- Postoperativer Verlauf: Dauer der Katecholamin-Gabe, Dauer der Gabe von Nitrolingual, antiarrhythmische Therapie, Schrittmacher, Beatmungsdauer, Dauer der Intensivtherapie, Komplikationen

2.2. Lactat-Bestimmung

Die Bestimmung der Lactatwerte erfolgte parallel zur kapillären Blutgasanalyse durch ein Radiometer mit der Option zur Messung des Lactats.

2.3. Procalcitonin (PCT) –Bestimmung

2.3.1. Zubehör

Die Chemielumineszenzmessung zur Bestimmung der PCT-Werte wurde mittels eines speziellen Messgerätes, dem Luminometer durchgeführt. Zu den technischen Voraussetzungen dieses gehören mindestens zwei automatische Injektionspumpen. Weiterhin müssen Luminometerröhrchen mit der Abmessung von 12x75 mm in der Messposition aufgenommen werden können.

Das erforderliche Zubehör besteht aus LUMItest® Immunoassays [Brahms Diagnostica GmbH], destilliertem Wasser, einer Mikroliterpipette (50µl) mit austauschbarer Kunststoffspitze, Reagenzröhrchen von 12x72mm Größe zur Vorbereitung des Luminometers und zur Messung des Reagenzienleerwertes. Des Weiteren müssen diese Röhrchen phosphoreszenzarm sein und dürfen nur eine geringe Neigung zu statischen Aufladungen haben.

2.3.2. Das Testprinzip

Der LUMItest® PCT ist ein immunologischer Assay zur Bestimmung von PCT im Humanserum und Plasma. Dabei wird das Procalcitonin an zwei verschiedenen Stellen, dem Calcitonin- und dem Katalcalcin-Anteil, durch zwei im Überschuss eingesetzte Antikörper gebunden. Es handelt sich dabei um antigenspezifische monoklonale Antikörper von denen der eine lumineszenzmarkiert und der andere auf der Innenseite der Röhrrchen (coated tube system) fixiert ist. Während der Inkubationsphase binden die Antikörper die PCT-Moleküle an sich und bilden sogenannte „Sandwich-Komplexe“. Dadurch wird der lumineszenzmarkierte Antikörper an die Röhrrcheninnenseite gebunden. Überschüssige Antikörper werden anschließend durch sorgfältiges Waschen entfernt. Danach wird der Anteil an verbliebenen markierten Antikörpern mit Hilfe des Luminometers bestimmt. Die Größe des Lumineszenzsignals ist der PCT-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Durch die Bestimmung der mitgelieferten Standardproben mit bekannten PCT-Konzentrationen kann eine Standardkurve ermittelt werden mit deren Hilfe die unbekanntes PCT-Konzentrationen berechnet werden können.

2.3.3. Vorbereitung des Luminometers

Nach der Entfernung der Spülflüssigkeit aus dem Pumpensystem werden die Basiskit-Reagenzien in das System eingespült. Anschließend erfolgt der zur Überprüfung des Messgerätes und der Basiskit-Reagenzien einmal täglich vor der Messung eines Assays nötige Performance Test. Dazu werden die Basiskit-Kontrollen BK1 und BK2 je in 2 ml destilliertem Wasser gelöst. Den genauen Testablauf und die entsprechende Geräteeinstellung ist der Anleitung zu entnehmen. Liegen die Ergebnisse der Funktionsprüfung im auf dem Kontrollzettel angegebenen Normbereich, so kann mit der Messung des Assays begonnen werden.

2.3.4. Testablauf

Zuerst werden 20 ml der PCT-Standards S1-S6 mit steigender Konzentration in die Teströhrchen pipettiert. Danach werden in die folgenden Teströhrchen 20 ml des jeweils zu untersuchenden Patientenserums gegeben. Es wurden Doppelbestimmungen vorgenommen. Anschließend werden in jedes Teströhrchen 250 µl Tracer (Antikörper) pipettiert. Die Teströhrchen werden mit lichtundurchlässiger Klebefolie abgedeckt und für 2 h ± 15 min bei Raumtemperatur unter ständigem Schütteln (170-300 U/min) lichtgeschützt inkubiert.

Nach Beendigung der Inkubationsphase werden alle Röhrchen mit 1 ml Waschlösung versetzt und anschließend dekantiert. Dieser Waschvorgang wird viermal wiederholt. Nach dem letzten Waschdurchgang werden die Röhrchen ein letztes Mal dekantiert, nicht mehr umgedreht und für 5-10 Minuten auf Zellstoff über Kopf stehengelassen. Die Entfernung der Flüssigkeitsreste wird durch mehrmaliges kräftiges Klopfen auf den Zellstoff unterstützt.

Nun können die Röhrchen nacheinander zur Messung in das Luminometer gestellt werden.

Die analytische Assaysensitivität liegt bei 0,1 ng/ml.

2.3.5. Referenzwerte (Tab.2) ⁵³

	[ng/ml]
Normalpersonen	<0,5
Chron. entzündliche und Autoimmun-Erkrankungen	<0,5
Virusinfektionen	<0,5
Leichte bis mittelschwere bakterielle Lokalinfectionen	<0,5
SIRS, Polytrauma, Verbrennungen	0,5 – 2
Schwere bakterielle Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen	>2 (oft 10-100)

2.4. Interleukin-Bestimmung

Zur quantitativen Bestimmung der Interleukine 6 und 8 wurde das Gerät IMMULITE®-System (DPC Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA; Abteilung Deutschland: DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) verwendet.

2.4.1. Zubehör

- IL 6 -Teströhrchen (mit Anti-IL6-Antikörper (monoklonal, Maus) beschichtete Polystyrol Kugeln, barcodiert)
- IL 8 -Teströhrchen (mit Anti-IL8-Antikörper (monoklonal, Kaninchen) beschichtete Polystyrol Kugeln, barcodiert)
- Chemilumineszierendes Enzymsubstrat
- Kalibratoren
- Mikroliterpipette
- Patienten-Serum

2.4.2. Testprinzip

Chemilumineszenz-Reaktion:

Zunächst wird die Probe mit einem Reagenz inkubiert. Dieses Reagenz enthält alkalische Phosphatase und wird während der Immunreaktion auf der im Teströhrchen befindlichen Kugel gebunden. Nach Beendigung der Kalibrationszeit wird die beschichtete Kugel gewaschen. Anschließend wird der gebundene Marker über ein lumineszierendes Substrat quantifiziert. Die Messung des emittierten Lichts wird mit einem Photomultiplier gemessen.

2.4.3. Testdurchführung

Zur Messung des IL6 und IL8 werden 100µl und 50µl Serum benötigt. Das Serum wird in ein Probenröhrchen pipettiert, welches anschließend im codierten Probenträger in die Transportkette des Messgerätes eingesetzt wird.

2.4.4. Referenzwerte⁵³

Tab.3 Referenzwerte für IL6 und IL8

IL-6	Neugeborene: 18-26 pg/ml Kinder: 0-25 pg/ml Erwachsene: 0-10 pg/ml
IL-8	Neugeborene: 0-63 pg/ml Kinder: 0-10pg/ml Erwachsene: 0-10pg/ml

2.5. Infektionen

In vielen Fällen ist der sichere Nachweis einer Infektion schwierig. Allein die Definition der Begriffe „SIRS“ und „Sepsis“ war lange Zeit uneinheitlich. Bei der Konsensuskonferenz des „American College of Chest Physicans“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) wurde folgende Definition formuliert: Bei der „SIRS“ handelt es sich um eine inflammatorische Reaktion auf verschiedene schädigende Noxen. Sie ist gekennzeichnet durch mindestens zwei der in Tabelle 4 aufgeführten Kriterien. Ist die systemisch inflammatorische Reaktion durch eine gesicherte infektiöse Ursache ausgelöst, wird für dieses Krankheitsbild zusätzlich der Begriff „Sepsis“ benützt.^{93,106}

Tab. 4: Definition „SIRS“⁹³[Lischke 1999]

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

Für das pädiatrische Krankengut wurden diese Kriterien nach den altersentsprechenden Normwerten korrigiert (Tab. 5).⁹⁶

Tab. 5: Altersabhängige Definition „Infektion“⁹⁶[Martinot 1997]

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

Zeichen einer klinischen Infektion bei pädiatrischen/neonatologischen Patienten sind u.a. Tachypnoen, Hypopnoen, Apnoen, Hyperglykämie, Temperaturinstabilität. Eine fehlende Temperaturänderung bei Neugeborenen schließt eine Sepsis keineswegs aus.⁸⁹

Eine Klassifizierung nach Infektionskriterien ist daher schwierig. Der allgemein gebräuchliche Schwellenwert des CRP von 1 mg/dl kann nicht unbesehen übernommen werden, da die Operation als solche bereits einen CRP-Anstieg hervorruft. Verschiedene Untersucher haben als postoperativen Schwellenwert als Hinweis für eine Infektion einen CRP-Wert von 7,9 mg/dl gefunden.^{46,141}

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

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

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

2.6. Datenerfassung, Datenauswertung und Einsatz statistischer Verfahren

Zur Bearbeitung der Daten wurden die Programme Microsoft Excel, Microsoft Word und JMP 4.0. verwendet.

Bei der statistischen Auswertung diskreter Merkmale wurde der t-Test angewandt. Bei einem Vergleich zweier Stichproben wurde der Student'sche t-Test verwendet, bei einem Vergleich mehrerer Gruppen der Test nach Tukey.

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

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

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse Retrospektive Studie

3.1.1. Altersverteilung

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des kardiochirurgischen Eingriffs lag zwischen einem Tag und 17 Jahren.

Je jünger der Patient desto höher lagen die durchschnittlichen postoperativen Lactatwerte.

Neugeborene hatten im Vergleich zu Kindern nach dem ersten Lebensjahr im Durchschnitt höhere Lactatwerte.

Tab. 6 Altersverteilung in Gruppen mit Zuordnung der durchschnittlichen, bzw. minimalen und maximalen Lactatwerte

Alter	Patientenanzahl	Median Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
Bis 1 Woche	16	4,4	1,3 – 13,0
Bis 1 Monat	16	2,7	0,9 – 21,3
Bis 6 Monate	36	2,5	1,2 – 22,4
Bis 1 Jahr	28	2,3	0,7 – 9,4
Bis 6 Jahre	95	1,7	0,6 – 16,8
Bis 17 Jahre	42	1,5	0,7 – 19,6

3.1.2. Geschlechtsverteilung

42% der Patienten waren männlichen, 58% weiblichen Geschlechts.

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die postoperativen Lactatwerte.

Tab.7: Geschlechtsverteilung, durchschnittliche, minimale und maximale postoperative Lactatwerte

Geschlecht	Patientenanzahl	Median Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
Weiblich	98	1,8	0,6 – 22,4
Männlich	135	2,1	0,6 – 21,3

3.1.3. Diagnosen

Die folgenden Diagnosen lagen, wie in Tabelle 8 in alphabetischer Reihenfolge dargestellt, bei den Patienten vor. Zur vereinfachten Darstellung wurden weitere kardiale Nebenbefunde vernachlässigt.

Tab. 8: Anzahl der verschiedenen Diagnosen

Diagnosen	Patientenanzahl	Diagnosen	Patientenanzahl
A.lusoria	1	MI	3
AI ± TI/ MI	6	PA+IVS	6
Aortopulm. Fenster	1	PA+VSD	1
AS	14	PAPVC	5
ASD II ± MI/ TI	10	PDA	8
AVSD	13	PI	1
DORV	10	PS	5
d-TGA	17	PS+VSD	3
Falot	33	SV ± DILV / DOLV	15
HLHS	5	TA ± PA / PS	10
ISTA	26	TI	2
ISTA+AS+VSD	1	Truncus art. com.	1
MA+DIRV	1	VSD ± MI / TI	35

3.1.4. Lactat

Der Median der Lactatwerte der 233 Patienten bei der postoperativen Aufnahme auf die kinderkardiologische Intensivstation lag mit 1,9 mmol/l unterhalb der Normwertgrenze von 2 mmol/l, der Mittelwert lag mit 3,4 mmol/l [0,6-22,4 mmol/l] über der Normwertgrenze.

3.1.5. Mortalität

Die 214 überlebenden Patienten zeigten einen Median der Lactatwerte von 1,9 mmol/l [0,6-19,6 mmol/l], wohingegen die Kinder (n=19), die im Verlauf des postoperativen Intensivstationaufenthalts verstarben, einen Wert von 10,8 mmol/l [2,1-22,4 mmol/l] erreichten.

In der Gruppe mit postoperativen Lactatwerten > 6 mmol/l (n=34) betrug die Mortalität 41,1%, bei Lactatwerten < 6 mmol/l (n=199) lag die Mortalitätsrate bei 2%. Die Mediane der Lactatwerte beider Gruppen waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$).

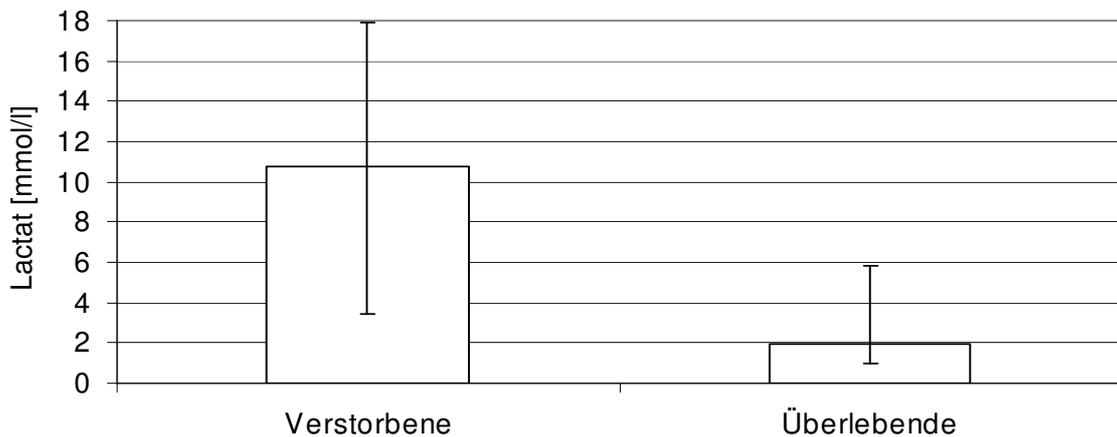


Abb.3 Mediane Lactatwerte in Abhängigkeit von der Mortalität, 90%- und 10%-Quantil

3.1.6. Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) (37 Patienten) betrug der Median der Lactatwerte 1,2 mmol/l [0,6-2,1 mmol/l], mit HLM (196 Patienten) 2,3 mmol/l [0,6-22,4 mmol/l].

In Abhängigkeit von der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine stieg das Lactat signifikant an.

Von den 196 Patienten, die mit Hilfe der HLM operiert wurden, dauerte die Unterstützung durch die HLM bei 21 Patienten bis zu 60 min, diese Gruppe zeigte postoperativ einen medianen Lactatwert von 1,5 mmol/l [0,6-4,2 mmol/l]. 91 Patienten der HLM-Gruppe wurden unter Zuhilfenahme der HLM zwischen 61 und 120 min operiert. Hier kam es postoperativ zu einem medianen Lactatwert von 1,9 mmol/l [0,8-10,7 mmol/l]. Über eine Dauer von 121-180 min wurde die HLM bei 67 Patienten eingesetzt. Der mediane postoperative Lactatwert betrug in dieser Gruppe 2,7 mmol/l [0,9-22,4 mmol/l]. Den höchsten postoperativen Lactatwert mit 6,7 mmol/l [1,9-21,3 mmol/l] erzielte die Gruppe der Patienten (n=17), die länger als 3 Stunden (maximal 378 min) mit HLM operiert wurden.

Wird die Dauer des Einsatzes der HLM ohne Einteilung in Untergruppen mit den postoperativen Lactatwerten korreliert, so erhält man ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$).

Tab.9 Postoperative Lactatwerte in Abhängigkeit von der Dauer der HLM

Dauer der HLM	Patientenanzahl	Median Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
Keine	37	1,2	0,6 – 2,1
OP mit HLM	196	2,3	0,6 – 22,4
1 – 60 min	21	1,5	0,6 – 4,2
61 – 120 min	91	1,9	0,8 – 10,7
121 --180 min	67	2,7	0,9 – 22,4
><180 min	17	6,7	1,9 – 21,3

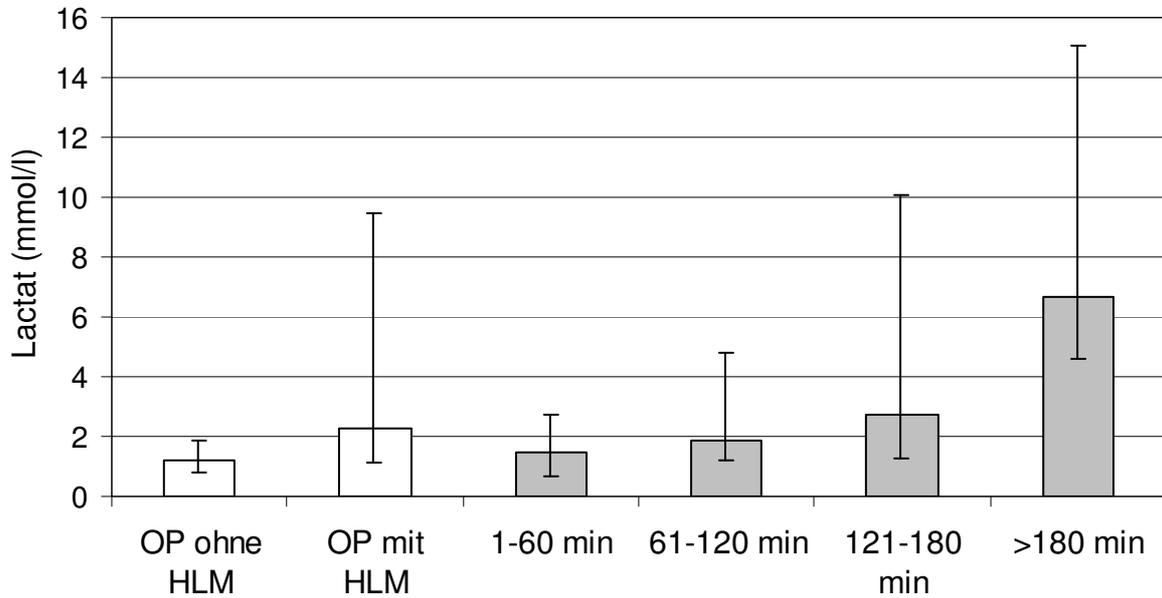


Abb. 4: Mediane Lactatwerte in Abhängigkeit von der Dauer des HLM-Einsatzes mit 90%- und 10%-Quantilen

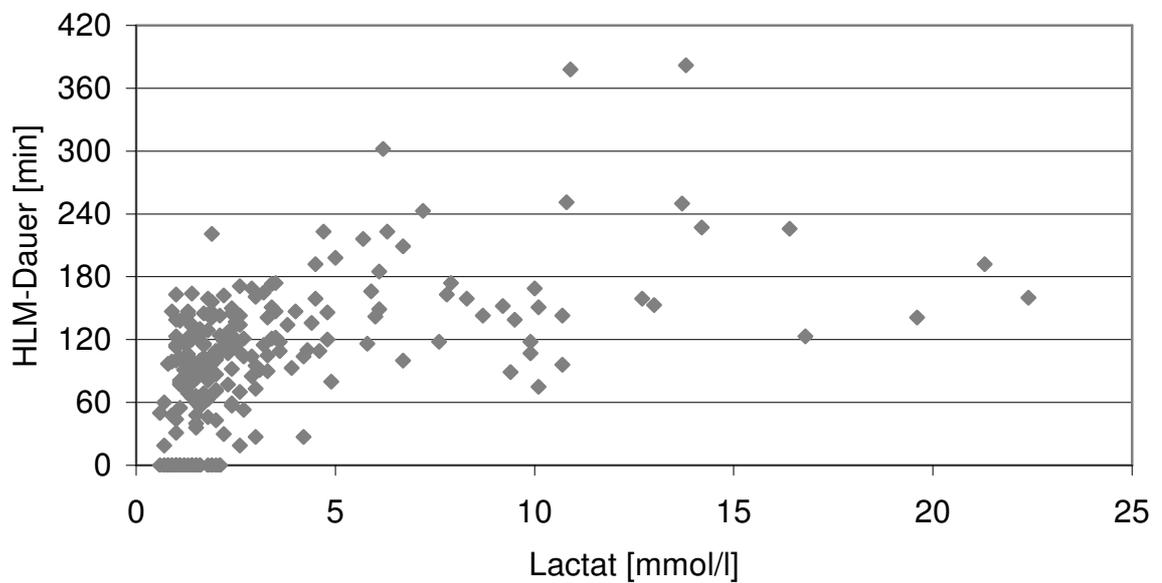


Abb.5: Punktediagramm der einzelnen Lactatwerte mit entsprechender HLM-Dauer

3.1.7. Dauer der Aortenklemmzeit

Eine Aortenklemmzeit bis zu 30 Minuten beeinflusste die postoperativen Lactatwerte im Vergleich zu Patienten, die ohne Abklemmen der Aorta operiert wurden, nicht. Wurden allerdings Abklemmzeiten über 30 Minuten notwendig, so stiegen die postoperativen Lactatwerte mit der Dauer der Abklemmzeit an. Den höchsten medianen Lactatwert mit 4,7 mmol/l [1,0-13,8] erreichte die Patientengruppe mit einer Aortenklemmzeit über 90 Minuten.

Die Dauer der Aortenklemmzeit korreliert ebenso wie die Dauer des HLM-Einsatzes mit der Höhe des postoperativen Lactatwertes ($p < 0,0001$).

Tab.10 : Dauer der Aortenklemmzeit, postoperative Lactatwerte (Durchschnitt, Minimum, Maximum)

Aortenklemmzeit	Patientenanzahl	Median Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
Keine	40	1,4	0,6 – 14,2
Bis 30 min	60	1,5	0,6 – 9,9
31 – 60 min	85	2,2	0,8 – 21,3
61 – 90 min	41	3,4	1,0 – 22,4
>90 min	7	4,7	1,0 – 13,8

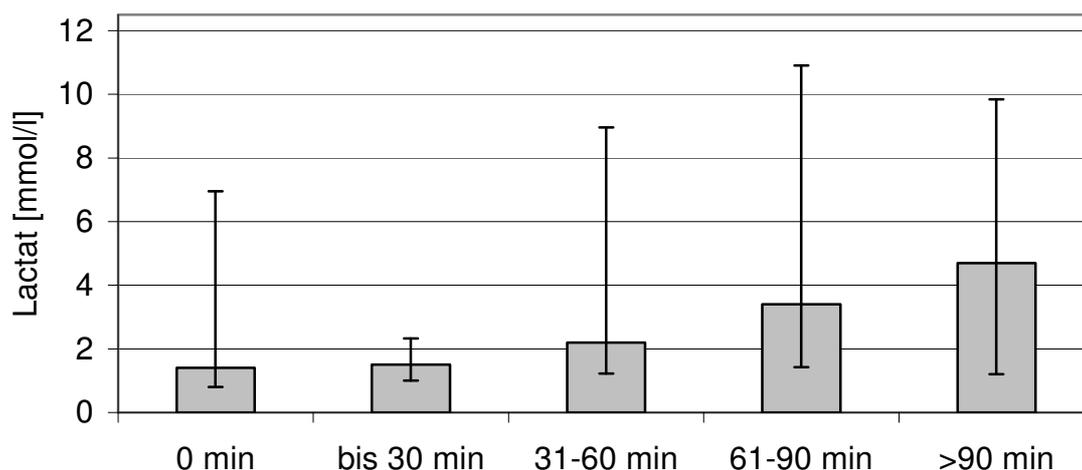


Abb. 6: Mediane der Lactatwerte in Abhängigkeit von der Dauer der Aortenklemmzeit mit 90%- und 10%-Quantilen

3.1.8. Dauer des Kreislaufstillstandes

Der Einfluss der Dauer des intraoperativen Kreislaufstillstandes auf die postoperativen Lactatwerte war ähnlich. Patienten, die ohne oder mit einem Kreislaufstillstand von bis zu 30 Minuten operiert wurden, zeigten einen medianen postoperativen Lactatwert von 1,5 mmol/l bzw. 2,5 mmol/l. Bei Zunahme der Dauer des Kreislaufstillstandes kam es zu einem Anstieg der medianen postoperativen Lactatwerte auf bis zu 6,5 mmol/l.

Die Dauer des Kreislaufstillstandes korreliert mit dem postoperativen Lactatanstieg (signifikant, $p < 0,0001$).

Tab. 11: Dauer des intraoperativen Kreislaufstillstandes

Kreislaufstillstand	Patientenanzahl	Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
Keine	142	1,5	0,6 – 16,4
Bis 30 min	37	2,5	1,1 – 19,6
31 – 60 min	44	3	1,3 – 21,3
61 – 90 min	10	6,5	1,9 – 22,4

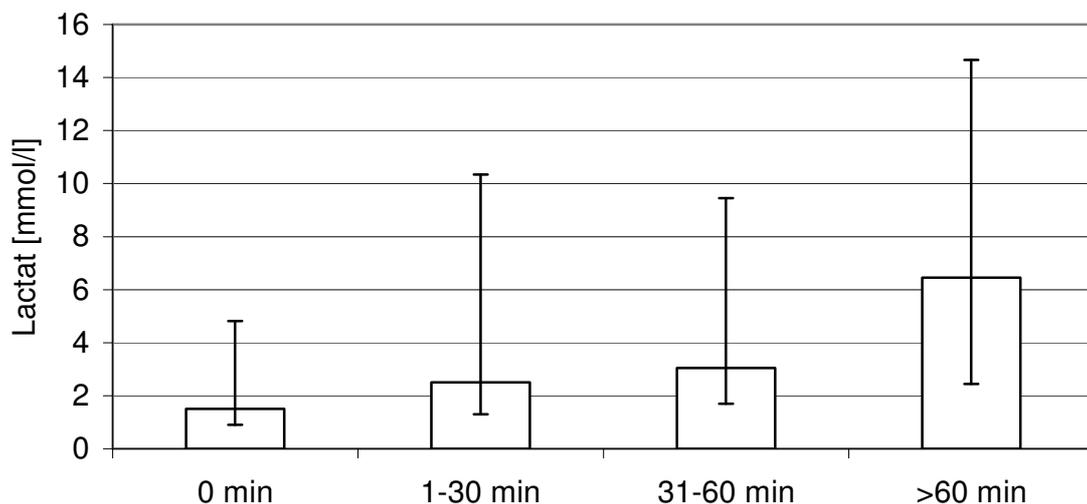


Abb. 7: Lactatwerte in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes mit 10- und 90%-Quantilen

3.1.9. Tiefste intraoperative Temperatur

Patienten, die in Hypothermie (21,0 - 32 °C), in tiefer Hypothermie (<21 °C) oder in Normothermie (>32 °C) operiert wurden, hatten deutlich unterschiedliche Lactat-Medianwerte.²

Patienten (n=87) mit einem kardiochirurgischen Eingriff in tiefer Hypothermie im Durchschnitt weisen deutlich höhere postoperative Lactatwerte auf, als Patienten, die in Hypothermie (n=88) oder gar in Normothermie (n= 58) operiert wurden.

Die tiefste intraoperative Temperatur und die postoperativen Lactatwerte korrelieren negativ miteinander ($p < 0,0001$).

Tab.12: Intraoperative Körpertemperatur

OP-Art	Patienten- anzahl	Median Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
Tiefe Hypothermie (<21 °C)	87	3,2	1,1 – 22,4
Hypothermie (21-32 °C)	88	1,8	0,6 – 16,4
Normothermie (>32 °C)	58	1,4	0,6 – 14,2

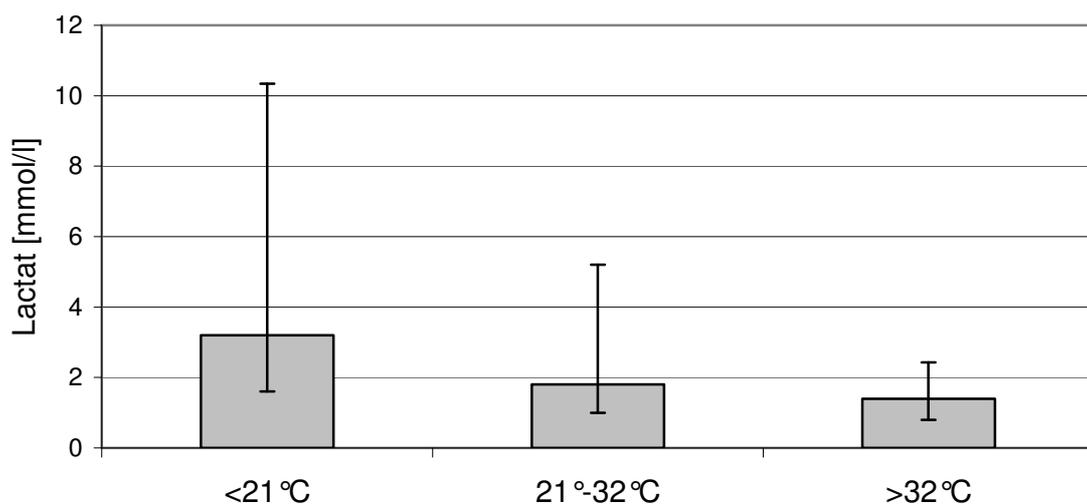


Abb. 8: Mediane Lactatwerte in Abhängigkeit von der tiefsten intraoperativen Körpertemperatur mit Darstellung der 90%- und 10%-Quantile

3.1.10. Morbidität

3.1.10.1. Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen, wie pathologische Pupillenreaktion, Krampfanfälle, Plexusblutungen, traten bei 23 Patienten auf. Diese Kinder zeigten deutlich höhere durchschnittliche Lactatwerte (9 mmol/l [1,0-22,4 mmol/l]) als die ohne neurologische Auffälligkeiten (2,8 mmol/l [0,6-21,3] mmol/l). Bei Lactatwerten < 6 mmol/l (n=199) litten 4% unter neurologischen Komplikationen.

In der Gruppe mit postoperativen Lactatwerten > 6 mmol/l (n=34) zeigten 44,1% neurologische Komplikationen.

Die postoperativen Lactatwerte korrelieren signifikant mit neurologischen Komplikationen im postoperativen Verlauf ($p < 0,0001$).

3.1.10.2. Herz-Kreislauf-Stillstand mit Reanimation

Kinder, die im postoperativen Verlauf reanimiert werden mussten (n=20), zeigten einen deutlich höher liegenden Lactat-Median (9,4 mmol/l [1,9 - 22,4 mmol/l]) als Kinder (n=213), die nicht reanimiert werden mussten (1,8 mmol/l [0,6 – 21,3 mmol/l]). Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,0001$).

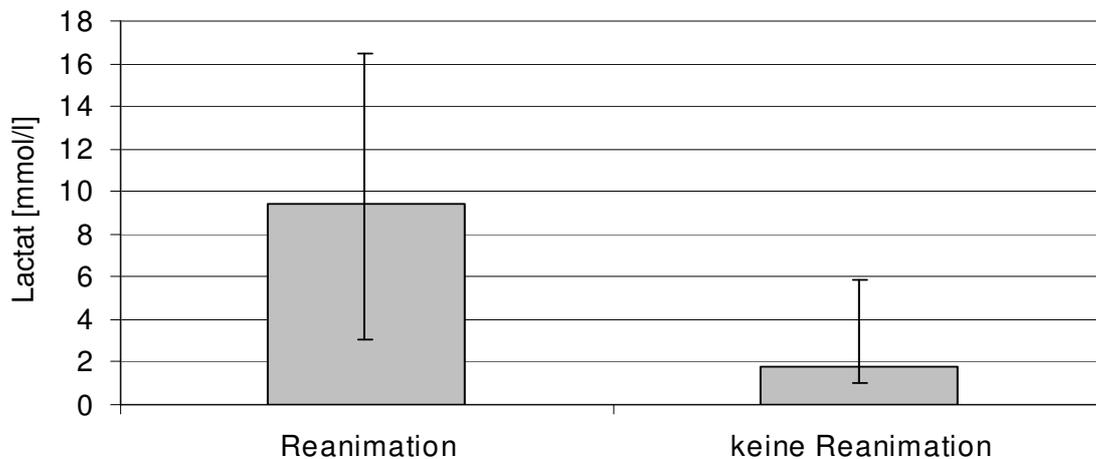


Abb. 9: Lactatwerte in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Reanimation

3.1.10.3. Multiorganversagen (MOV)

Ein Multiorganversagen wurde dann angenommen, wenn Nieren- und Leberwerte pathologische waren. Die Normwertgrenzen werden in der folgenden Tabelle dargestellt: ¹³¹

Tab. 13: Kriterien für ein Multiorganversagen

Organ	Altersgruppe	Laborparameter
Leber	< 1 Jahr	GPT > 80 U/l
	> 1 Jahr	GPT > 45 U/l
	alle	Bili > 2 mg/dl
Niere	< 1 Jahr	Krea > 0,8 mg/dl
	> 1 Jahr	Krea > 1,4 mg/dl

10 der 233 Kinder erlitten ein Multiorganversagen. Dabei stieg der Median der Lactatwerte postoperativ auf 9,3 [2,1 – 19,6 mmol/l] gegenüber 1,9 mmol/l [0,6 – 22,4] ohne MOV. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,0001$.

In der Gruppe mit postoperativen Lactatwerten > 6 mmol/l entwickelten 21,4 % ein MOV, gegenüber 1,5 % bei Werten < 6 mmol/l.

Die Kinder, bei denen es im postoperativen Verlauf zu einem Multiorganversagen kam, hatten signifikant höhere postoperative Lactatwerte ($p < 0,0001$)

Tab. 14: Multiorganversagen im postoperativen Verlauf

Multiorganversagen	Patientenanzahl	Median Lactat[mmol/l]	Lactat Min – Max
ja	10	9,3	2,1 – 19,6
nein	223	1,9	0,6 – 22,4

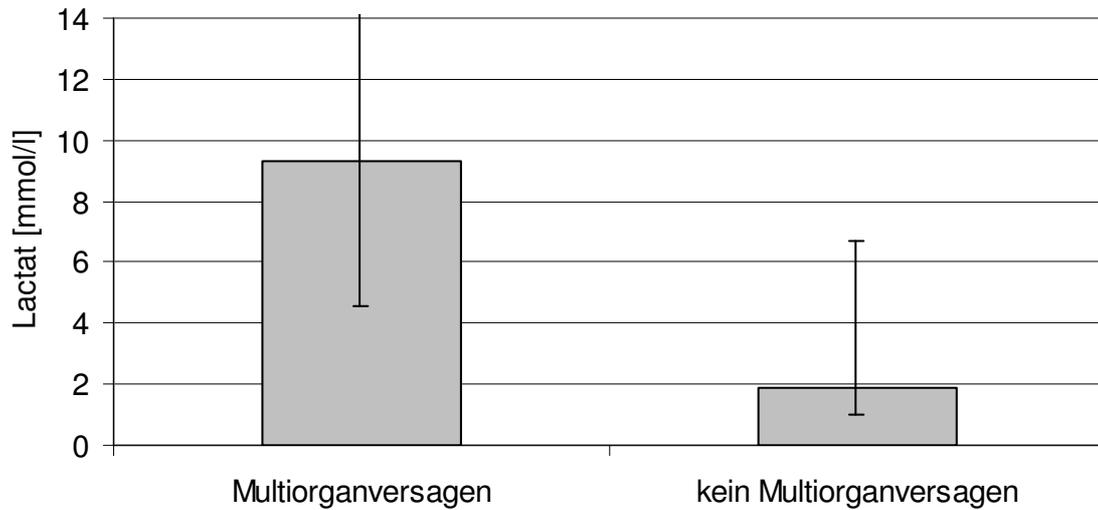


Abb. 10: Lactatwerte in Abhängigkeit von einem Multiorganversagen im postoperativen Verlauf

3.1.10.4. Rethorakotomie

Die Patienten, bei denen im postoperativen Verlauf eine Rethorakotomie notwendig wurde, hatten signifikant erhöhte postoperative Lactatspiegel mit einem Median von 5,8 mmol/l ($p=0,0003$).

Tab. 15: Rethorakotomie

Rethorakotomie	Patientenanzahl	Lactat[mmol/l]	Min – Max
ja	22	6,0	1,2 – 22,4
nein	211	1,9	0,6 – 21,3

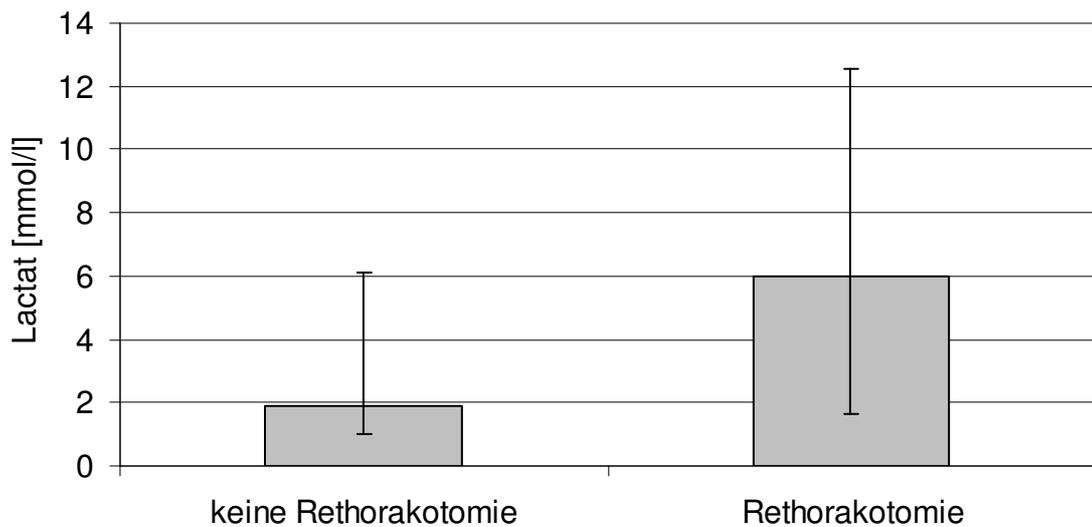


Abb. 11: Lactatwerte in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer Rethorakotomie

3.1.10.5. Sonstige Komplikationen

Bei 37 Patienten waren in den Krankenakten sonstige Komplikationen vermerkt. Dabei fanden sich allergische Reaktionen, Schwierigkeiten beim Beenden des extrakorporalen Kreislaufs, Vorhofflimmern, temporäre Thoraxwandplastiken, Luftembolien, Blutungen, Blutdruckprobleme, eingeschränkte myokardiale Kontraktion und Verletzung umliegender Organe. Bei diesen Patienten war das postoperative Lactat bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant höher als bei den Patienten ohne sonstige Komplikationen ($p < 0,0001$).

Tab. 16: sonstige Komplikationen

Sonstige Komplikationen	Patientenanzahl	Median Lactat [mmol/l]	Min – Max
ja	37	5,7	0,8 – 21,3
nein	196	1,8	0,6 – 22,4

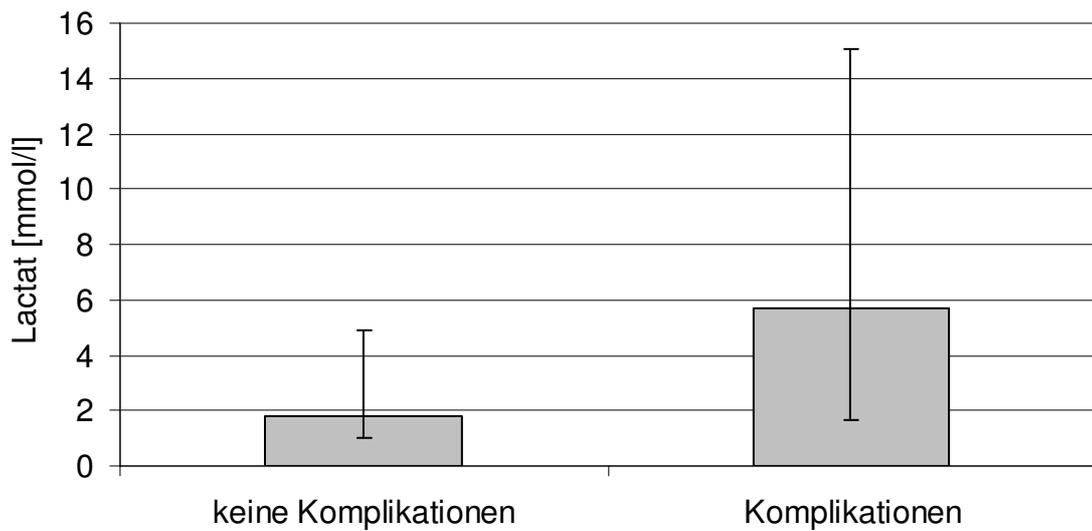


Abb. 12: Lactatwerte in Abhängigkeit von Komplikationen

3.1.11. Entzündungsparameter: Leukozyten, Temperatur

3.1.11.1 Leukozyten

Patienten mit Leukozytenwerten kleiner als 4000/ μ l hatten im Durchschnitt leicht höhere postoperative Lactatwerte.

Die Anzahl der Leukozyten korreliert nicht mit der Höhe des Lactatwertes.

Bei 2 Patienten fehlte die postoperative Leukozytenbestimmung.

Tab. 17: Leukozytenanzahl

Leukozyten[pro μ l]	Patientenanzahl	Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
< 4000	6	3,3	1,5 – 9,5
4000-10000	143	1,9	0,6 – 22,4
> 10000	82	2,0	0,6 – 19,6

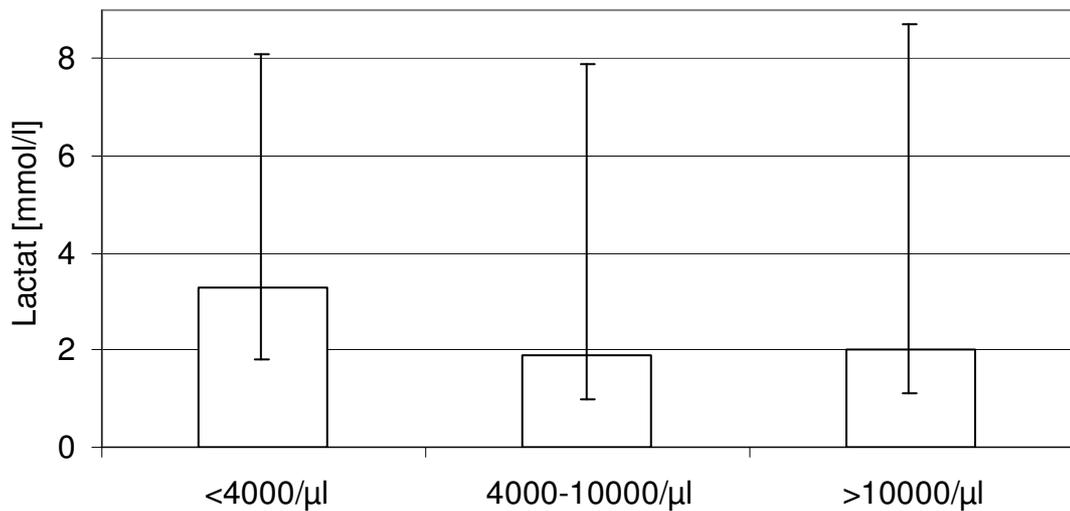


Abb. 13: Lactatwerte in Abhängigkeit von der Höhe der Leukozytenzahl

3.1.11.2. Postoperative Körpertemperatur

Bei Kindern mit einer Körpertemperatur von 33-35°C stieg der mediane Lactatwert auf 3,2 mmol/l. Patienten mit einer Körpertemperatur zwischen 35,1°C und 38°C hatten Lactatwerte die im Bereich des medianen postoperativen Wertes aller Kinder (2,0 mmol/l) lagen. Die Gruppe der Kinder mit einer erhöhten Körpertemperatur (>38°C) zeigten einen medianen Wert von 2,9 mmol/l. Der postoperative Lactatwert korreliert mit der postoperativen Körpertemperatur ($p=0,0082$).

Tab.18 Körpertemperatur

Temperatur [°C]	Patientenanzahl	Median Lactat[mmol/l]	Lactat Min – Max
33-35°C	35	3,2	0,7 – 22,4
35,1-37°C	127	1,7	0,6 – 16,4
37,1-38°C	53	2,0	0,8 – 9,9
>38°C	13	2,9	1,1 – 19,6

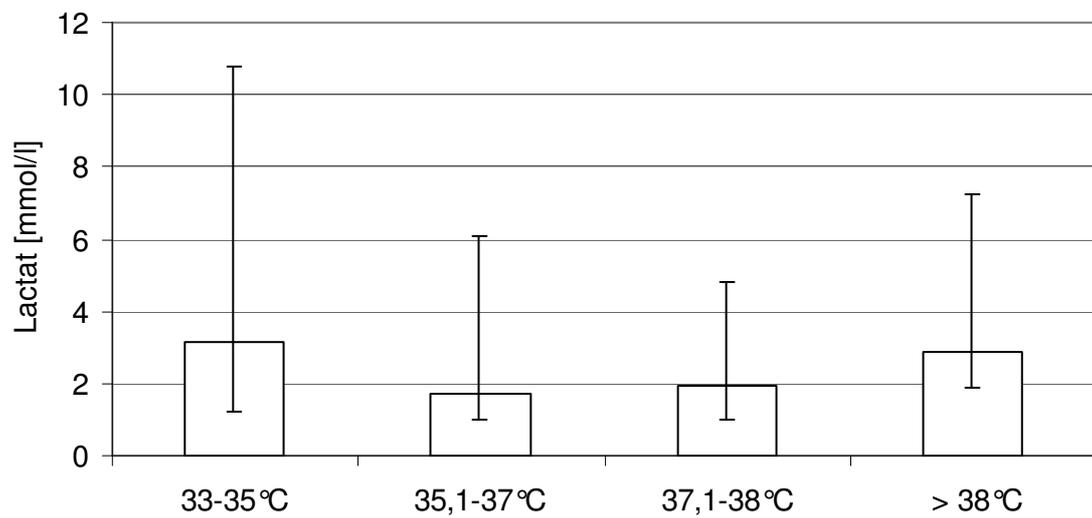


Abb. 14: Lactatwerte in Abhängigkeit von der postoperativen Körpertemperatur

3.1.12. Transfusionen

3.1.12.1. Erythrozytenkonzentrat

Die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) bezogen auf das Körpergewicht korreliert mit dem postoperativen Lactat ($p < 0,0001$).

Tab. 19: Erythrozytenkonzentrat

EK [ml/kgKG]	Patientenanzahl	Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
0	27	1,3	0,6 – 14,2
1-50	160	1,9	0,6 – 22,4
51-100	37	2,7	1,2 – 19,6
>100	9	5,0	2,0 – 13,8

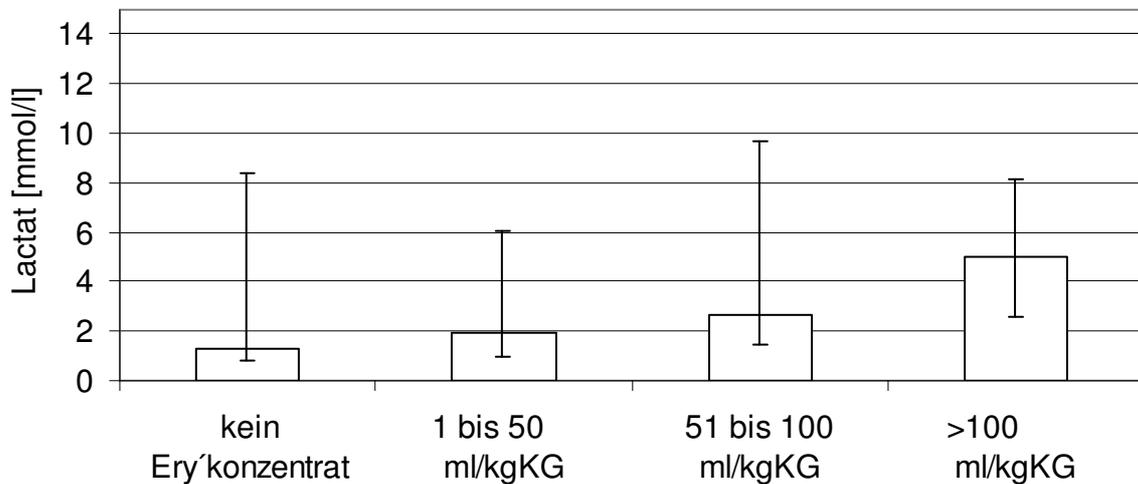


Abb. 15: Mediane der Lactatwerte in Abhängigkeit von der Gabe von Erythrozytenkonzentrat, Darstellung mit 90%- und 10%-Quantilen

3.1.12.2. Thrombozytenkonzentrat

Wenn Thrombozytenkonzentrat (TK) während der Operation gegeben wurde, ergab sich bei Aufnahme ein signifikant höherer Lactatwert ($p = 0,0033$).

Tab. 20: Thrombozytenkonzentrat

TK [ml/kgKG]	Patientenanzahl	Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
0	107	1,5	0,6 – 21,3
1-20	113	2,4	0,9 – 22,4
> 20	13	2,5	1,3 – 16,4

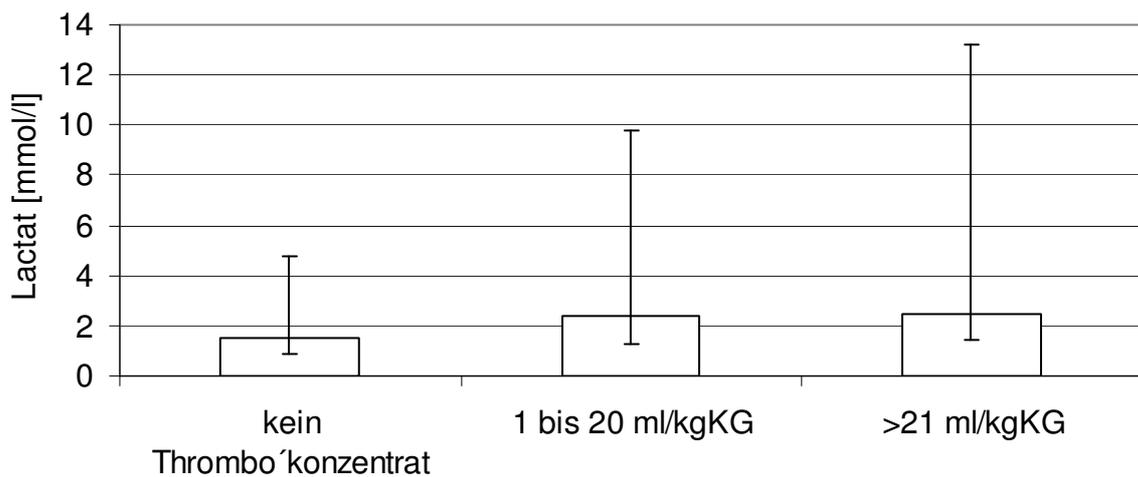


Abb. 16: Mediane der Lactatwerte in Abhängigkeit von der Gabe von Thrombozytenkonzentrat, Darstellung mit 90%- und 10%-Quantilen

3.1.12.3. Fresh Frozen Plasma

Patienten, die intraoperativ mehr Fresh Frozen Plasma (FFP) pro kg Körpergewicht bekommen hatten, hatten signifikant höhere durchschnittliche Lactatwerte ($p < 0,0001$).

Tab. 21: Frischplasma

FFP [ml/kgKG]	Patientenanzahl	Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
0	24	1,4	0,6 – 14,2
1-50	181	1,9	0,6 – 22,4
51- 100	22	3,1	1,4 – 21,3
>100	6	6,0	2,5 – 13,8

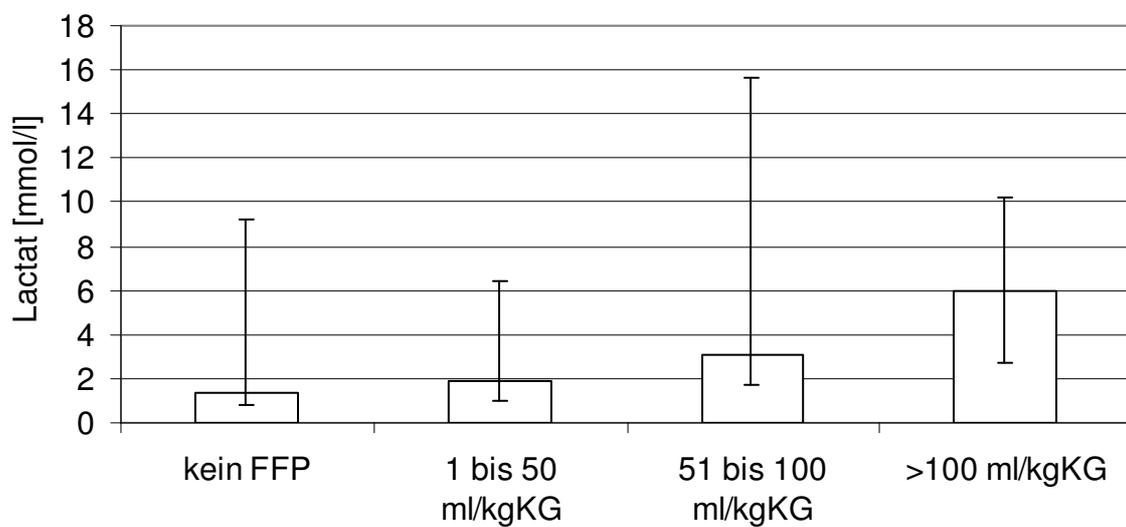


Abb. 17: Mediane der Lactatwerte in Abhängigkeit von der Gabe von Frischplasma, Darstellung mit 90%- und 10%-Quantilen

3.1.12.4. Humanalbumin

Der bei Aufnahme gemessene Lactatspiegel stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Dosis des intraoperativ verabreichten Humanalbumins (Biseko®).

Tab. 22: Humanalbumin

Biseko® [ml/kgKG]	Patientenanzahl	Median Lactat [mmol/l]	Lactat Min – Max
0	83	1,8	0,7 – 21,3
1-10	73	1,8	0,6 – 22,4
11- 20	57	2,4	0,6 – 13,0
> 20	20	2,8	1,0 – 16,8

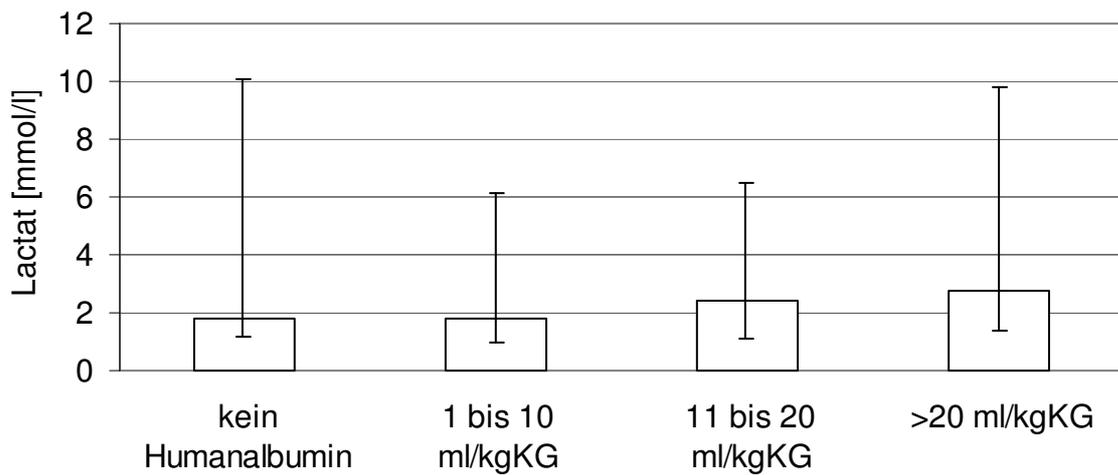


Abb. 18: Mediane der Lactatwerte in Abhängigkeit von der Gabe von Humanalbumin, Darstellung mit 90%- und 10%-Quantilen

3.2. Ergebnisse Prospektive Studie

3.2.1. Patienten

3.2.1.1. Altersverteilung

Die 51 Patienten der prospektiven Studie waren zwischen 4 Tagen und 16 Jahren alt. Der Median lag bei 13 Monaten.

3.2.1.2. Geschlechtsverteilung

30 der 51 Kinder waren männlichen und 21 weiblichen Geschlechts.

3.2.1.3. Diagnosen

Die Diagnosen werden in absteigender Häufigkeit im folgenden Diagramm dargestellt.

Tab.23 : Anzahl der verschiedenen Diagnosen

Diagnose	Patienten	Diagnose	Patienten
VSD	10	PDA	2
ISTA	6	aortopulmonales Fenster	1
TOF	6	Truncus art. communis	1
ASD II	6	Pulmonalatresie + VSD	1
D-TGA	5	Pulmonalatresie + IVS	1
SV	4	Tricuspidalatresie	1
HLHS	3	Aortenklappeninsuffizienz	1
AVSD	2	Aortenklappenstenose	1

3.2.2. Parameter

3.2.2.1. Lactatwerte im Verlauf

Der Median der Lactatwerte bei Aufnahme auf die Intensivstation nach der Operation lag bei 1,6 mmol/l [0,4 – 13,5 mmol/l] und lag damit unter der Normwertgrenze von 2 mmol/l. Ab dem 3. Tag nach der Operation hatten alle Patienten normalisierte Lactatwerte.

Der Verlauf der durchschnittlichen Lactatwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

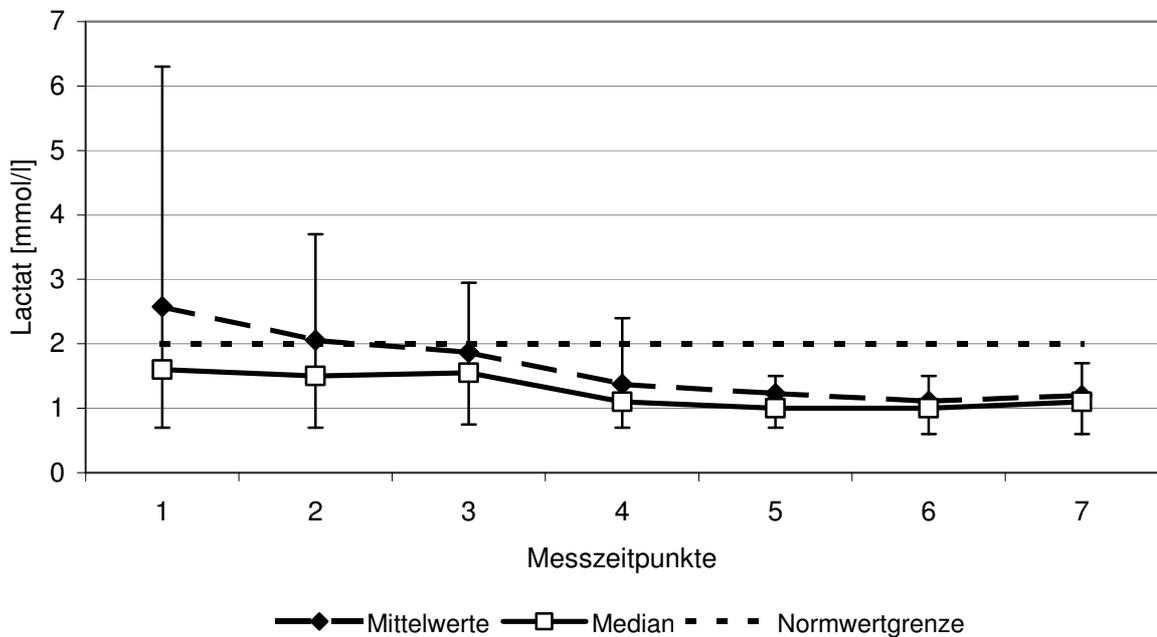


Abb. 19 Mediane und Mittelwerte der Lactatwerte, einschließlich des 10% und 90%- Quantils bezogen auf den Median

Tab.24

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Proben	51	49	49	47	34	28	23

3.2.2.2. Procalcitonin im Verlauf

Der Median der Procalcitoninwerte betrug bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation 0.31 ng/ml [0,11 - 5,06 ng/ml]. Wobei am Messzeitpunkt 1 zunächst überwiegend Werte im Normbereich (<0,5ng/ml) vorlagen, lediglich 4 der 51 Patienten hatten initial Werte über 1.

Im Verlauf der folgenden 6 Tage stieg der Median der PCT-Werte bis auf 1,6 ng/ml an. Auffällig ist ein Anstieg der Werte 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation mit einem Maximum der durchschnittlichen Werte am Tag nach der Herzoperation.

Bei einem Patienten kam es zu einem Anstieg des PCT auf 100,4 ng/ml. Anschließend kommt es zum stetigen Abfall der Werte.

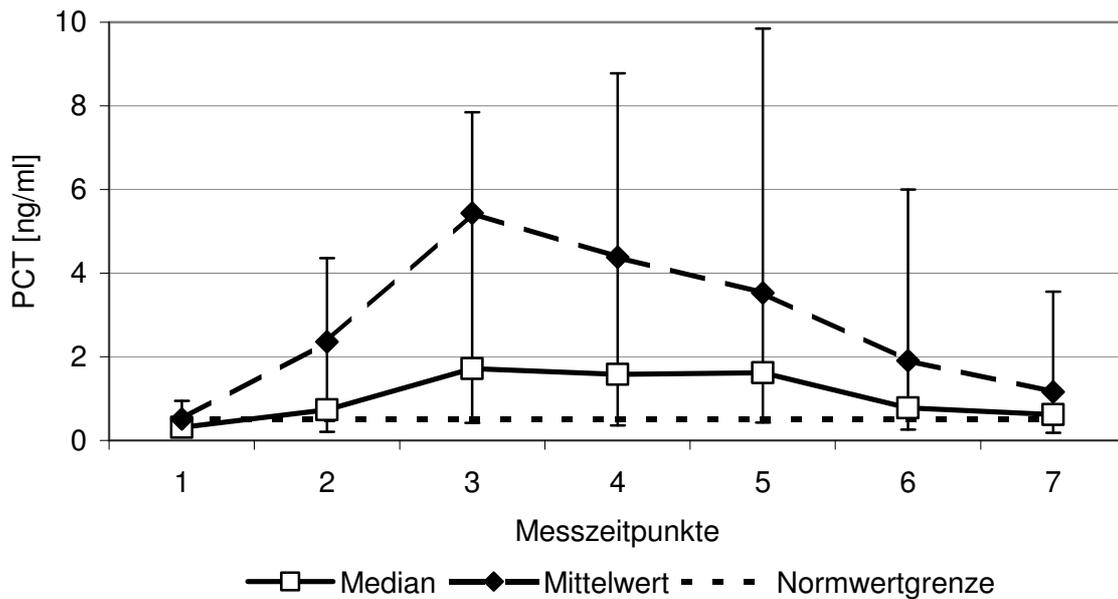


Abb.20: Verlauf der postoperativen PCT-Werte als Mittelwerte und Mediane
Dargestellt. Einschließlich der 10- und 90%-Quantile bezogen auf den Median.

Tab.25

Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	6	7
Anzahl der Proben	52	48	50	48	36	34	25

3.2.2.3. Interleukine

3.2.2.3.1. Interleukin 6

Der Median der IL6-Werte lag bei Aufnahme auf Intensivstation bei 97,7 pg/ml [5,4 –1000 pg/ml]. Bereits bei der postoperativen Aufnahme der Kinder lagen die durchschnittlichen IL6-Werte über der Normwertgrenze von 25 pg/ml. Keines der Kinder zeigte einen IL6-Wert im Normbereich. Der maximale Durchschnittswert wurde am Tag der Operation 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erreicht (Median 102,9 pg/ml [974,0 – 5,0 pg/ml]). Erst am 3. Tag nach dem operativen Eingriff lag der Median der IL6-Werte im Normbereich.

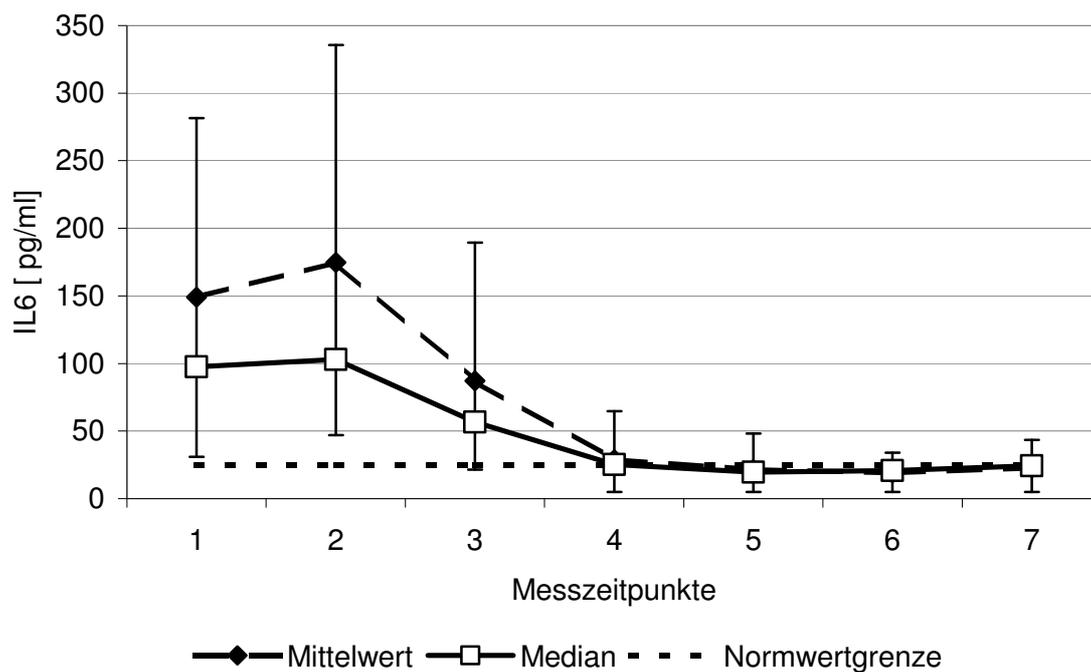


Abb.21 : IL6-Werte im Verlauf mit Angabe der 90% und 10%-Quantilen

Tab.26

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

3.2.2.3.2. Interleukin 8

Der Median der gemessenen IL-8 Werte lag postoperativ bei 54 pg/ml [3 -1621 pg/ml] , 6 h später war er auf 34 pg/ml [2 - 809] abgefallen, was in etwa dem Normwertbereich von <25pg/ml entspricht.

So dass das IL8 ein Parameter ist der nur kurzfristig ansteigt, im weiteren Verlauf dann rasch in den Normbereich abfällt.

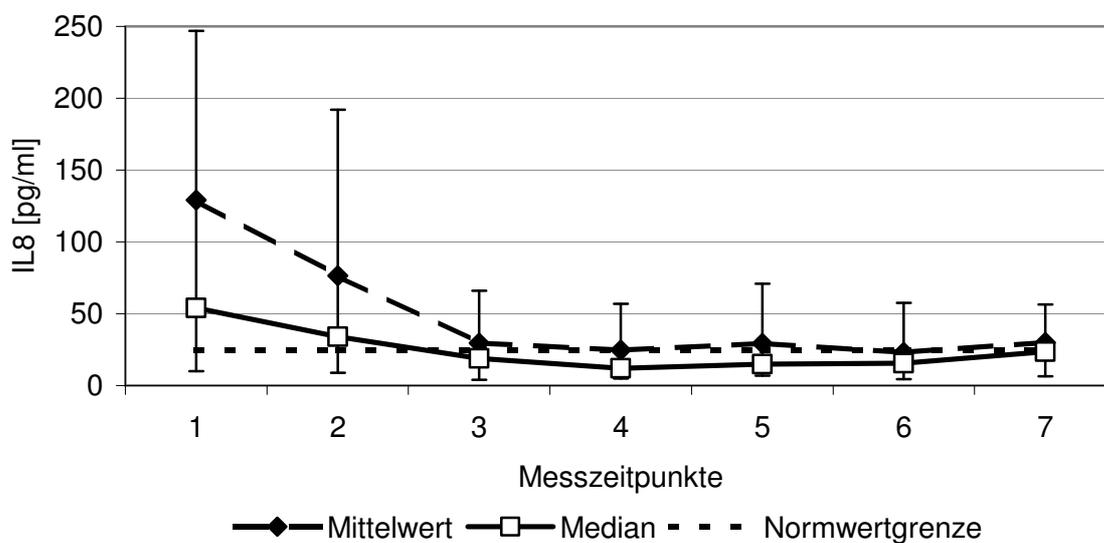


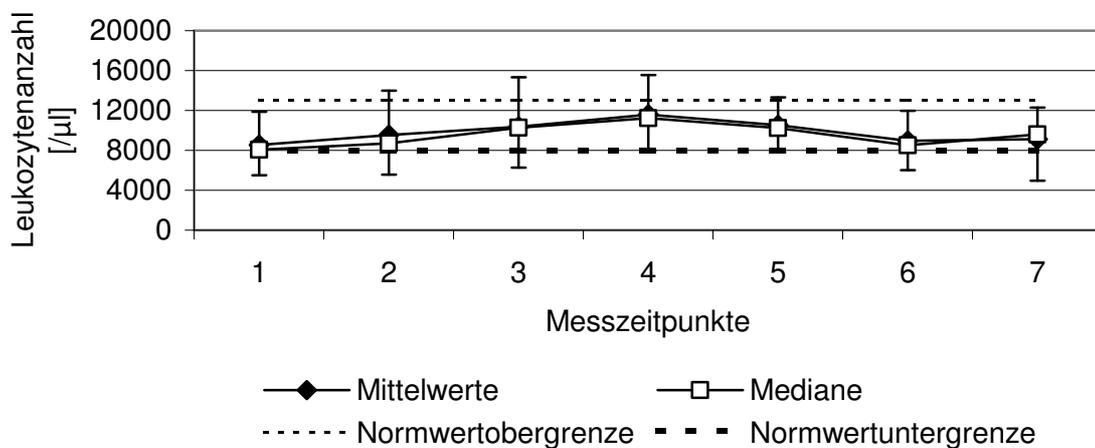
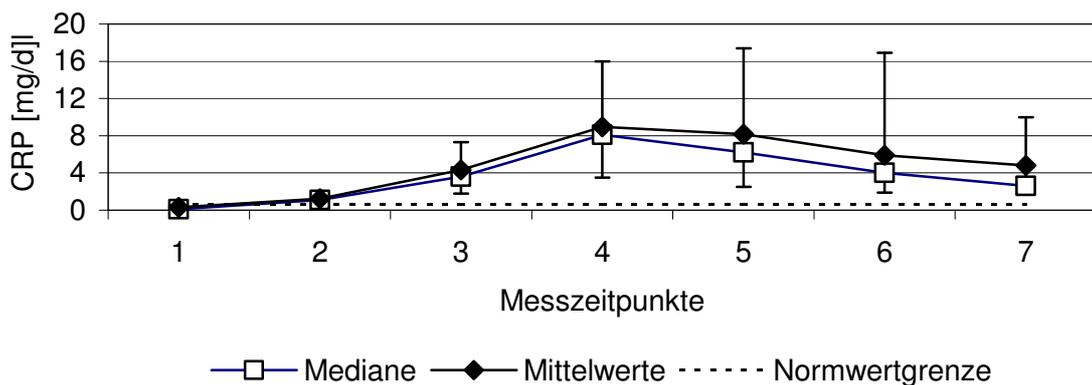
Abb.22: IL8-Werte als Mediane mit 10- und 90%-Quantilen und Mittelwerte im Verlauf dargestellt.

Tab.27

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

3.2.2.4. CRP, Leukozyten und Körpertemperatur im Verlauf

Im Weiteren werden herkömmliche Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein, die Leukozytenanzahl und die Körpertemperatur im Verlauf betrachtet. Der Median der CRP-Werte lag bei Aufnahme auf die Intensivstation mit 0,1 mg/dl im Normbereich (<1mg/dl). Das Maximum wurde am 2. Tag nach der Operation erreicht (8,1mg/dl). An den folgenden Messzeitpunkten nahmen die CRP-Werte stetig ab. Sie erreichten allerdings bis zum letzten Messzeitpunkt (6 Tage nach der Operation) nicht die Normwertgrenze. Der Median lag am Messpunkt 7 bei 2,8 mg/dl. Die Mediane der Leukozytenanzahl und der Körpertemperaturen blieben im Verlauf im Normbereich mit wenig Schwankungen.



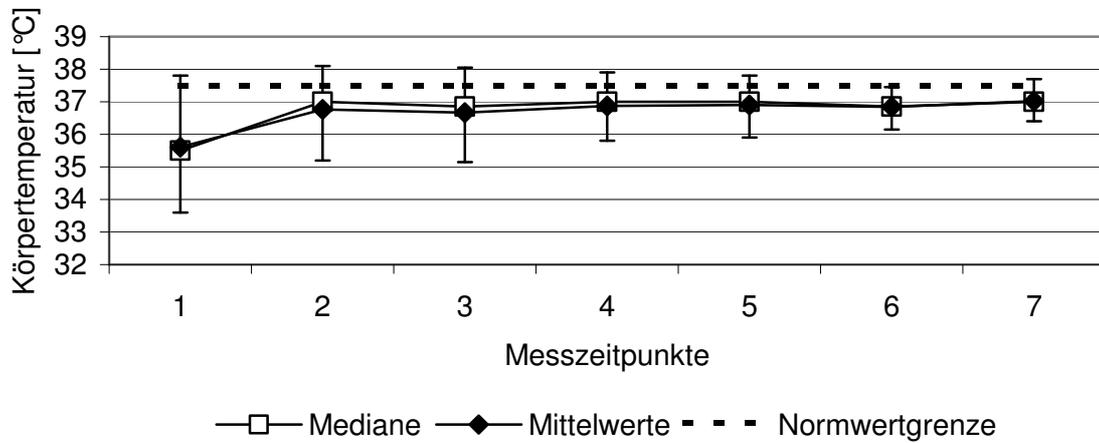


Abb. 23 postoperative Verläufe des CRP, der Leukozyten und der Körpertemperatur (Mediane mit 10%-und 90%-Quantil und Mittelwerte

Tab.28

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

Tab. 29: Zusammenfassung der Vergleichsmessungen der Mediane und Quantilenabstände (10% und 90%) verschiedener Entzündungsparameter im Verlauf (Messzeitpunkte 1 – 7)

	Temp. [°C]	Leukozyten [/ μ l]	CRP [mg/dl]	IL6 [pg/ml]	IL8 [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Lactat [mmol/l]
1	35,5 33,6- 37,8	8050 5497-11878	0,1 0,1-0,9	97,7 31,1- 281,6	54,0 10-247	0,31 0,14- 0,95	1,6 0,7-6,3
2	37,0 35,2- 38,1	8710 5566-14000	1,1 0,4-2,0	102,9 47-335,5	34,0 9-192	0,74 0,21- 4,36	1,5 0,7-3,7
3	36,9 35,2- 38,1	10270 6266-15342	3,6 1,8-7,3	56,6 21,6- 189,5	19,0 4-66	1,72 0,42- 7,85	1,6 0,8-3,0
4	37,0 35,8- 37,9	11245 7965-15555	8,1 3,5-16	25,3 5-64,8	12,0 5-57	1,58 0,36- 8,78	1,1 0,7-2,4
5	37,0 35,9- 37,8	10230 7796-13318	6,2 2,5-17,4	19,7 5-48,3	15,0 7-71	1,62 0,43- 9,85	1,0 0,7-1,5
6	36,9 36,2- 37,5	8515 6003-11958	4,0 1,9-16,9	20,9 5-34	15,5 5-58	0,78 0,26-6,0	1,0 0,6-1,5
7	37,0 36,4- 37,7	9590 4956-12296	2,6 1,7- 10,0	24,4 5-43,5	23,5 7-57	0,62 0,18- 3,56	1,1 0,6-1,7

3.2.2.5. Korrelation verschiedener Entzündungsparameter im Verlauf

Werden die Entzündungsparameter untereinander korreliert, so können einige Zusammenhänge gefunden werden. IL 6 und IL 8 haben mit $r=0,5$ einen positiven Spearman-Korrelationskoeffizienten und einen statistisch signifikanten p-Wert mit $p<0,0001$.

Auch zwischen CRP und PCT zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit $r=0,44$ und $p<0,0001$. CRP und IL6 korrelieren negativ ($r=-0,44$). Die IL6-Werte fallen zum Zeitpunkt des CRP-Anstiegs bereits wieder ab. Der p-Wert lag mit $p=0,0001$ im signifikanten Bereich.

Lactat und Interleukine korrelierten positiv mit $r=0,36$ für IL6 und $r=0,41$ für IL8, mit deutlich signifikanten Zusammenhängen mit $p<0,0001$.

Keine Zusammenhänge konnten zwischen PCT und den Interleukinen gefunden werden.

Ein negativer Zusammenhang bestand zwischen Lactat bzw. IL8 und der Höhe der Körpertemperatur. Die Korrelationskoeffizienten lagen im negativen Bereich. Signifikante p-Werte fanden sich mit $p<0,0001$.

Tab.30: p-Werte und Korrelationskoeffizienten der Entzündungswerte

r (p)	PCT	IL6	IL8	CRP	Leukoz.	Temp.
Lactat	0,21 (0,0195)	0,38 ($<0,0001$)	0,41 ($<0,0001$)	-0,17 (0,003)	0,13 (0,80)	-0,24 ($<0,0001$)
PCT		-0,003 (0,32)	0,09 (0,02)	0,44 ($<0,0001$)	0,16 (0,003)	-0,003 (0,12)
IL6			0,50 ($<0,0001$)	-0,44 (0,0001)	-0,11 (0,06)	-0,10 (0,11)
IL8				-0,32 ($<0,0001$)	-0,22 (0,0006)	-0,28 ($<0,0001$)

3.2.3. Beeinflussende Faktoren

3.2.3.1. HLM

Lactat

Bei 9 Patienten konnte der operative Eingriff am Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine erfolgen. Diese Patienten zeigten deutlich niedrigere postoperative Lactatwerte mit einem Median von 0,7 mmol/l [0,4-1,8 mmol/l] bei Übernahme aus dem OP. An den 6 weiteren Messzeitpunkten blieben die Werte weiterhin im Normbereich.

Die 42 Patienten, die unter Zuhilfenahme der HLM operiert wurden, hatten deutlich höhere postoperative Lactatwerte mit einem Median von 1,8 mmol/l [0,6-13,5 mmol/l] am ersten Messzeitpunkt. In Abhängigkeit von der HLM-Dauer stiegen die Lactatwerte. Zu den höchsten Werten kam es in der Patientengruppe mit einer Dauer der HLM über 180 min. (n=3). Hier lag der Median bei 9,2 mmol/l [6,2-13,5 mmol/l].

Ab dem 3. postoperativen Tag (Messzeitpunkt 4) befanden sich alle Lactatwerte wieder unterhalb der Normwertgrenze von 2 mmol/l.

Die Lactatwerte, postoperative Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation und maximale Werte im postoperativen Verlauf, korrelieren mit der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine ($p < 0,0001$).

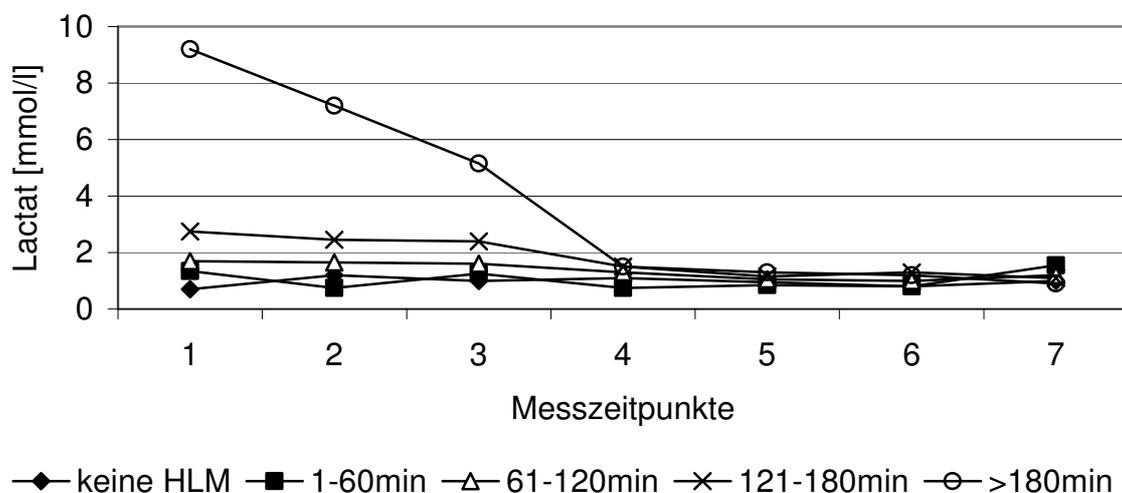


Abb.24: Einfluss der HLM-Dauer auf die postoperativen Lactatwerte

Tab.31 Mediane der Lactatwerte [mmol/l] in Abhängigkeit von der Dauer des HLM-Einsatzes

Messzeit- HLM- Dauer [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
0	9	0,7	1,2	1,0	1,1	1,0	0,8	1,0
1-60	6	1,4	0,8	1,3	0,8	0,9	0,8	1,6
61-120	25	1,7	1,7	1,6	1,3	1,1	1,0	1,2
121-180	8	2,8	2,5	2,4	1,5	1,2	1,3	1,1
>180	3	9,2	7,2	5,2	1,5	1,3	1,2	0,9

Procalcitonin

Bei den Patienten, die ohne die HLM operiert wurden, befanden sich postoperativ alle initialen Procalcitonin-Werte im Normbereich (<0,5 ng/ml). Der Median der Werte lag bei 0,23 ng/ml [0,11-0,47 ng/ml]. Bis zum 5. Messzeitpunkt kam es zu einem stetigen Anstieg der PCT-Mediane. Das Maximum der Mediane lag bei 0,72 ng/ml [0,15-2,97 ng/ml]. Der höchste gemessene PCT-Wert der Patienten-Gruppe ohne HLM-Einsatz wurde mit 4,49 ng/ml am Messzeitpunkt 4 gemessen.

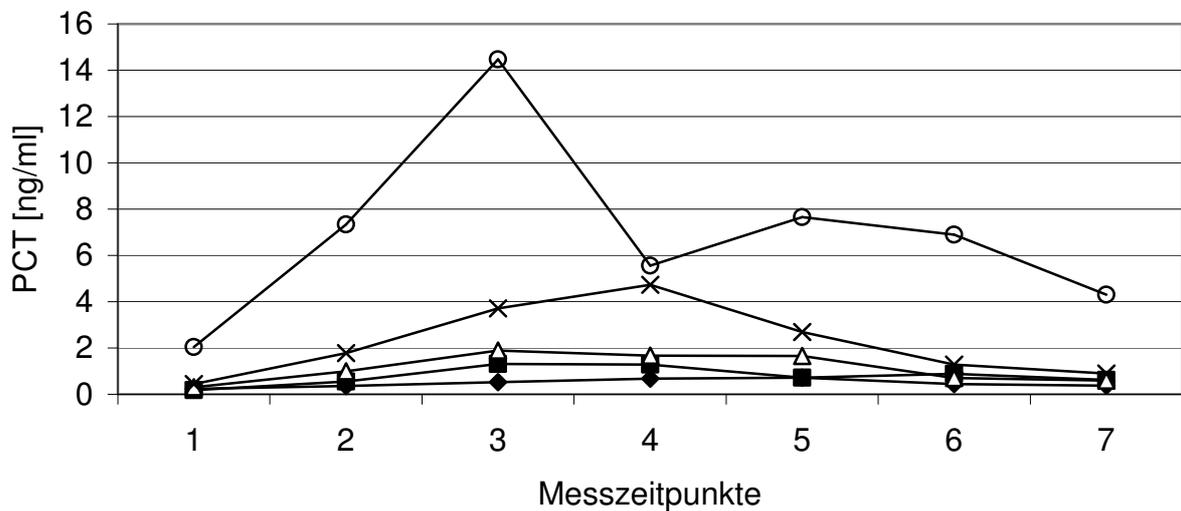
Bei den Patienten (n=41), die mit Hilfe der HLM operiert wurden, lagen, abgesehen von der Gruppe mit dem längsten Einsatz, die Mediane ebenfalls noch im Normbereich. Die Patientengruppe mit einer Dauer des HLM-Einsatzes über 3 Stunden hatte initial deutlich höhere Werte. Hier lag der Median bei 2,04 ng/ml [0,85-5,06 ng/ml]. Im weiteren postoperativen Verlauf stiegen die Mediane der verschiedenen Gruppen an. Das Maximum wurde am 2. oder 3. postoperativen Tag erreicht. Danach kam es außer in der Gruppe mit sehr langen HLM-Zeiten zum stetigen Abfall. Allerdings lagen die meisten PCT-Werte am letzten Messzeitpunkt weiterhin oberhalb der Normwertgrenze. Signifikante Korrelationen finden sich zwischen den Procalcitonin-Werten bei

der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation und der HLM-Dauer ($p < 0,0001$).

Zwischen den maximalen PCT-Werten und der HLM-Dauer lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge nachweisen.

Tab.32 Mediane der PCT-Werte [ng/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des HLM-Einsatzes

Messzeit- HLM- Dauer [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
0	9	0,23	0,36	0,53	0,68	0,72	0,44	0,37
1-60	6	0,19	0,55	1,31	1,29	0,72	0,89	0,63
61-120	25	0,30	1,00	1,89	1,68	1,66	0,71	0,59
121-180	8	0,44	1,78	3,71	4,73	2,69	1,28	0,89
>180	3	2,04	7,34	14,47	5,56	7,65	6,89	4,31



◆ keine HLM ■ 1-60 min ▲ 61-120 min × 121-180 min ○ >180 min

Abb.25: PCT-Werte in Abhängigkeit von der Dauer des Einsatzes der HLM

Interleukin 6

Ohne HLM-Einsatz kam es zu einem Median der IL6-Werte auf 41,1 pg/ml [5-85pg/ml]. Bereits am 2. Messzeitpunkt, also ca. 6 Stunden nach der postoperativen Aufnahme des Kindes auf die Intensivstation hatte der Median der IL6-Werte das Maximum von 56,5 pg/ml [5-777 pg/ml] erreicht. Im Verlauf fielen die Mediane dann ab dem 4. Messzeitpunkte unter die Normwertgrenze von 25 pg/ml.

Die Patienten, die mit Hilfe der HLM operiert wurden, hatten in Abhängigkeit von der Dauer höhere Werte. Die Mediane der IL6-Werte der Patienten, bei denen die HLM bis zu 180 Minuten eingesetzt wurde, lagen zwischen 104,7 – 134,0 pg/ml. Die Gruppe, bei denen der Einsatz der HLM länger als 3 Stunden dauerte, hatten einen IL6-Median von 287 pg/ml [87,1-361,0 pg/ml]. In dieser Gruppe waren zum ersten Messzeitpunkt bereits die maximalen IL6-Werte gemessen worden. Im Verlauf normalisierten sich die Werte rasch und unterschieden sich am 5. postoperativen Tag nicht mehr von denen der anderen Gruppen.

Signifikante Zusammenhänge können zwischen den IL6-Werten bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation und der HLM-Dauer gefunden werden ($p < 0,05$). Die maximalen IL 6-Werte korrelieren nicht mit der Dauer des HLM-Einsatzes.

Tab.33 Mediane der IL 6-Werte [pg/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des HLM-Einsatzes

Messzeit- HLM- Dauer [min] \ Punkte	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
0	9	41,1	56,5	31,1	5,9	5,0	20,9	24,4
1-60	6	125,0	141,0	59,6	45,0	21,9	18,2	30,4
61-120	25	134,0	127,5	64,4	23,0	9,4	10,7	26,5
121-180	8	104,7	88,9	66,5	28,1	24,0	24,1	26,6
>180	3	287,0	90,6	49,5	49,8	47,1	23,8	6,7

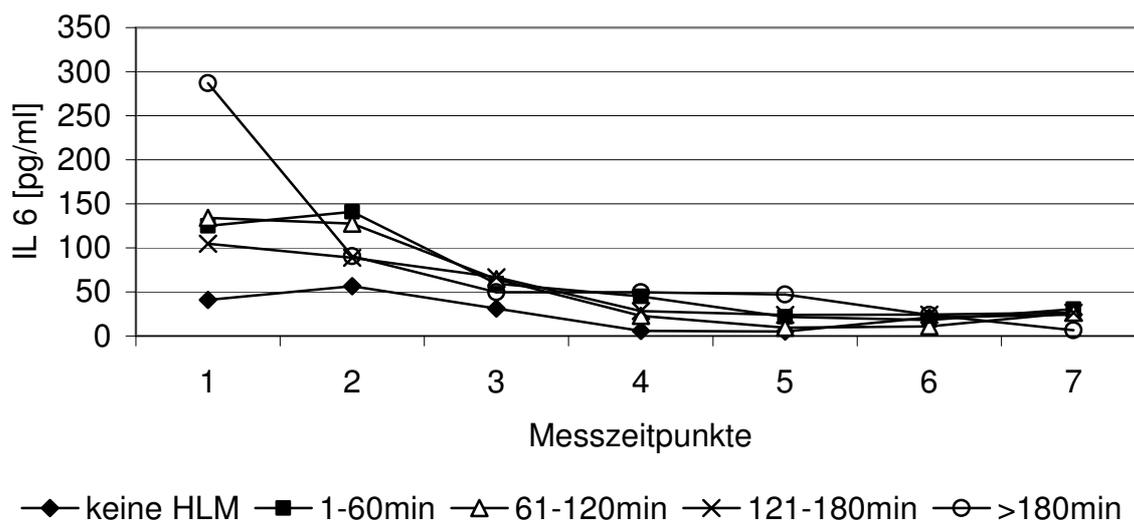


Abb.26: IL6-Werte in Abhängigkeit von der Dauer des HLM-Einsatzes

Interleukin 8

Die Mediane der Patienten-Gruppe ohne HLM-Beteiligung während der Operation lagen stets im Normbereich (<25 pg/ml).

In den anderen Gruppen wurden bereits beim ersten Messzeitpunkt maximale Werte erreicht. Je länger der HLM-Einsatz dauerte, desto höher waren die IL 6- Werte. Der höchste gemessene IL6-Wert mit 1621 pg/ml konnte in der Gruppe mit einer HLM-Dauer von 61-120min gefunden werden.

Es kann ein statistischer Zusammenhang zwischen IL8 und der Dauer des HLM-Einsatzes nachgewiesen werden. ($p=0,0002$)

Die maximalen IL8-Werte korrelieren ebenso mit der HLM-Dauer ($p=0,0052$).

Tab.34 Mediane der IL 8-Werte [pg/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des HLM-Einsatzes

Messzeit- HLM- Dauer [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
0	9	10	14	11	10	6	13	19
1-60	6	47	24	20	6	15	29	33
61-120	25	55	37	17	11	15	15	20
121-180	8	68	48	26	14	45	39	49
>180	3	286	256	40	18	117	28	8

3.2.3.2. Operationsdauer

Lactat

Eine Operations-Dauer von bis zu 2 Stunden ging mit niedrigen Lactatwerten einher. Bei Zunahme der Dauer der OP stiegen die Mediane der Lactatwerte auf 1,2 bzw., 2,3 mmol/l [0,6-4,1 bzw. 0,7-8,0 mmol/l]. In der Gruppe der Kinder, bei denen die Operation länger als 6 Stunden andauerte, wurde ein Median von 6,1 mmol/l [1,2-13,5 mmol/l] am ersten Messzeitpunkt erreicht.

Die Lactatwerte, postoperative Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation und maximale Werte im postoperativen Verlauf, korrelieren mit der Dauer der Operation ($p < 0,0001$).

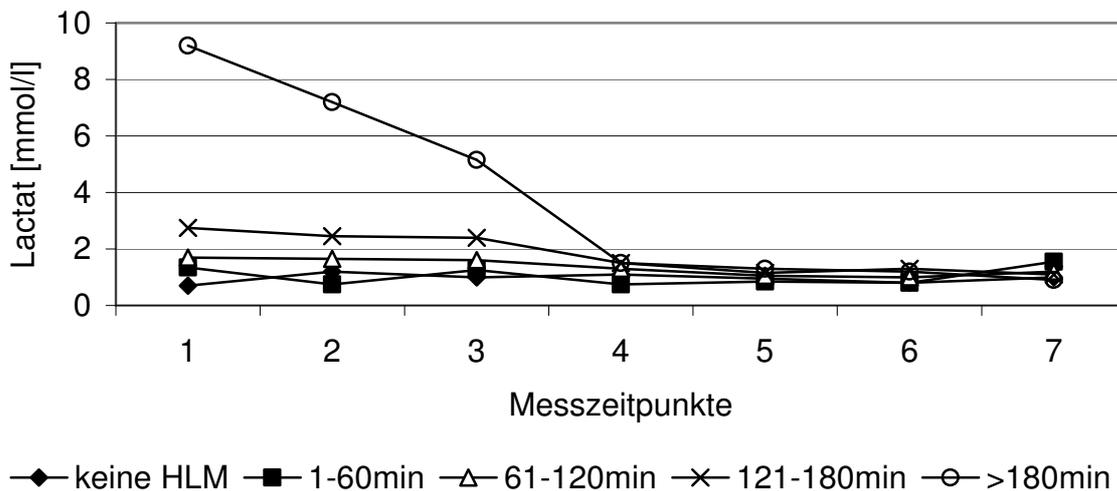


Abb.27: Lactat-Werte in Abhängigkeit von der Dauer der Operation

Tab. 35 : Mediane der Lactat-Werte in Abhängigkeit von der Operations-Dauer

Messzeit- punkte OP- Dauer [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
		<120 min	5	0,9	1,0	1,1	1,1	2,5
121-240 min	21	1,2	1,1	1,5	1,0	1,0	1,0	1,4
241- 360 min	19	2,3	2,4	1,7	1,4	1,1	1,1	1,1
>360 min	6	6,1	1,9	2,5	1,7	1,0	1,0	1,2

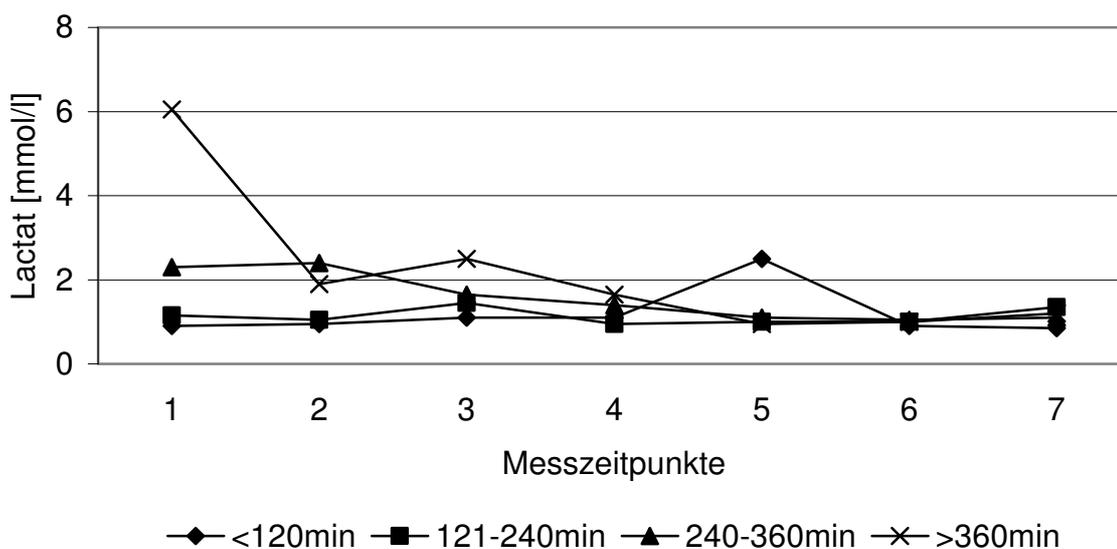


Abb. 28: Lactat-Werte in Abhängigkeit von der Operations-Dauer

PCT

Mit zunehmender Operations-Dauer kam es vor allem an den Messzeitpunkten 3 und 4 zu einem Anstieg der PCT-Werte. So erreichte die Gruppe der Patienten, die zwischen 4 und 6 Stunden operiert wurden einen Median der PCT-Werte von 3,7 pg/ml [0,3-100,4 pg/ml], die, die über 6 Stunden operiert wurden, einen Median der PCT-Werte von 5,5 ng/ml [1,7-7,6 ng/ml].

Die PCT-Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation korrelieren mit der Dauer der Operation ($p < 0,0001$). Die maximalen PCT-Werte zeigen auch einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,0012$).

Tab.36: Mediane der PCT-Werte [ng/ml] in Abhängigkeit von der Operations-Dauer

Messzeit- OP- Dauer [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
<120 min	5	0,4	0,4	0,5	0,7	0,7	0,4	0,5
121-240 min	21	0,2	0,6	1,6	1,0	0,7	0,4	0,2
241- 360 min	19	0,4	1,0	3,7	3,4	2,5	1,2	0,9
>360 min	6	0,5	2,0	5,5	3,7	2,1	0,7	0,6

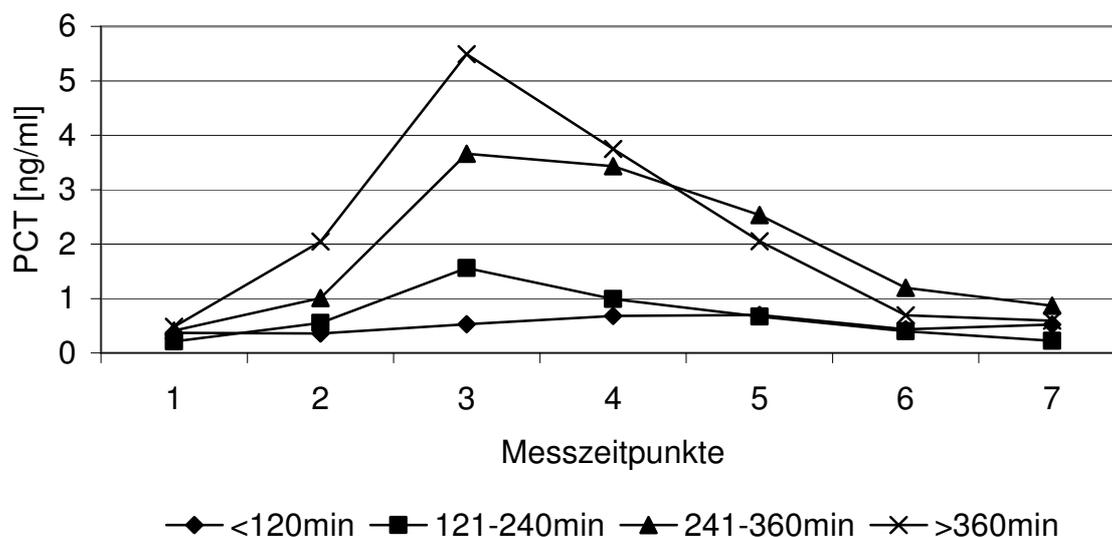


Abb. 29: PCT-Werte in Abhängigkeit von der Operations-Dauer

Interleukin 6

Auch die IL 6- Werte waren mit zunehmender Dauer der Operation angestiegen. Der Median der IL 6-Werte der kurz Operierten lag zum Messzeitpunkt 1 bei 41,1 pg/ml [5,4-60,9 pg/ml], die Patientengruppe, die länger als 6 Stunden operiert wurde, kam auf einen Median von 184,1 pg/ml [87,1-361,0 pg/ml]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht zwischen IL6 bei Aufnahme und der Dauer des operativen Eingriffs ($p=0,0008$). Die maximalen IL6-Werte korrelieren gleichfalls mit der Dauer der Operation ($p=0,0058$).

Tab.37: Mediane der IL 6-Werte [pg/ml] in Abhängigkeit von der OP-Dauer

Messzeit- OP- Dauer [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
		<120 min	5	41,1	52,3	26,4	5,0	5,0
121-240 min	21	70,0	84,4	51,4	16,1	10,0	6,2	20,4
241- 360 min	19	156,0	136,0	74,0	28,8	22,1	25,8	27,5
>360 min	6	241,5	184,1	90,4	27,9	14,9	15,2	7,6

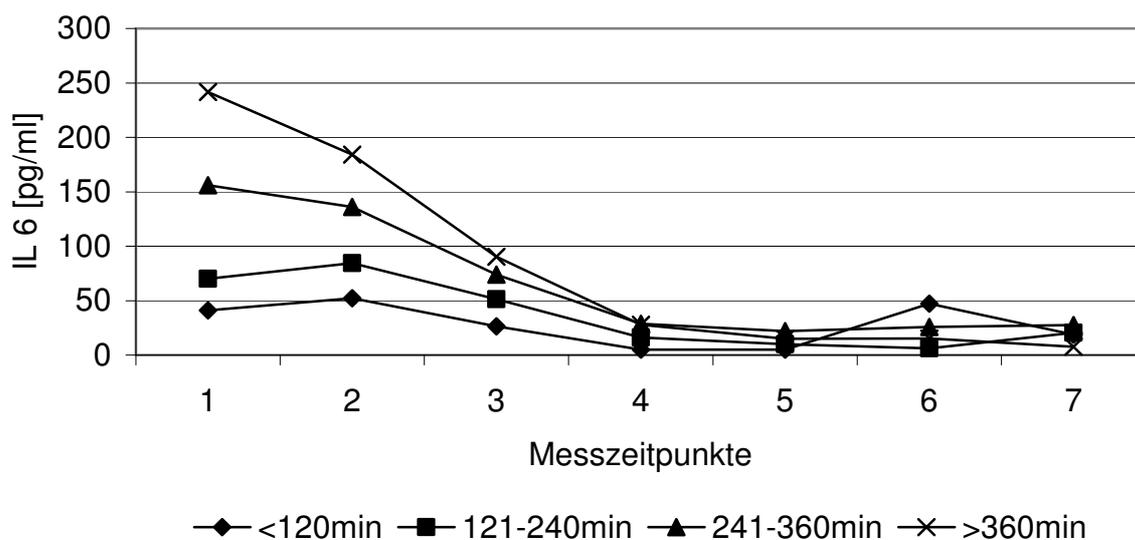


Abb. 30 IL 6-Werte in Abhängigkeit von der Operations-Dauer

Interleukin 8

Die IL 8- Werte verhielten sich sehr ähnlich den IL6 Werten. Der Median der IL8-Werte lag zwischen 9 und 198 pg/ml [6-60 und 147-237pg/ml] und stieg mit Zunahme der OP-Dauer an.

Die IL8- Werte, postoperative Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation und maximale Werte im postoperativen Verlauf, korrelieren mit der Dauer der Operation ($p < 0,05$).

Tab.38: Mediane der IL 8-Werte [pg/ml] in Abhängigkeit von der Operations-Dauer

Messzeit- OP- Dauer [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
<120 min	5	9,0	13,5	9,0	14,5	39,0	40,0	23,0
121-240 min	21	34,5	23,0	18,0	8,0	14,0	9,0	11,0
241- 360 min	19	75,5	51,0	20,0	14,0	26,5	23,0	33,0
>360 min	6	198,0	115,0	22,5	13,0	11,0	12,0	13,0

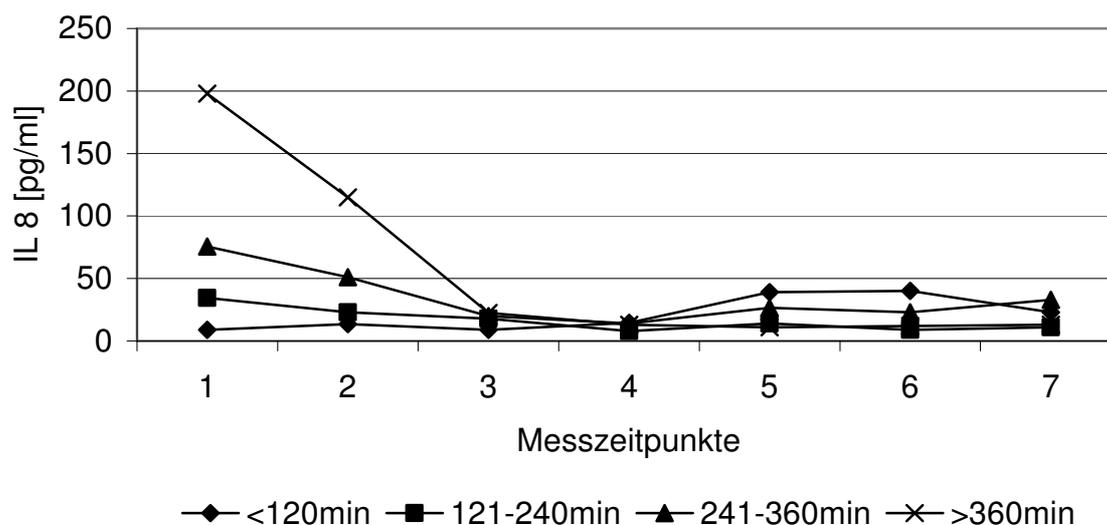


Abb.31: IL 8- Werte in Abhängigkeit von der Operations-Dauer

3.2.3.3. Beatmungsdauer

Bei der Betrachtung der verschiedenen Parameter bezüglich der Dauer der Beatmung wurden die 2 verstorbenen Patienten ausgeschlossen. Diese Kinder verstarben innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage und wären somit fälschlicherweise in die Gruppe der Kinder, die nur kurz beatmet wurden, eingeordnet worden.

Lactat

Kinder mit hohen postoperativen Lactatwerten mussten länger beatmet werden als Kinder mit niedrigen Lactatwerten. Die Kinder (n=43), die eine postoperative Beatmung von 7-10 Tagen benötigten, zeigten zum Messzeitpunkt 1 mediane Lactatwerte von 5,9 mmol/l [2,4-8,0 mmol/l]. Bei den Kindern (n=4), die 1-6 Tage nach der Operation beatmet werden mussten, lag der Median bei 1,5 mmol/l [0,4-8,2 mmol/l]. Das Lactat bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation korreliert mit der anschließenden Beatmungsdauer (p=0,0016). Es zeigt sich außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen den maximalen Lactatwerten und der Dauer der Beatmung (p= 0,0228).

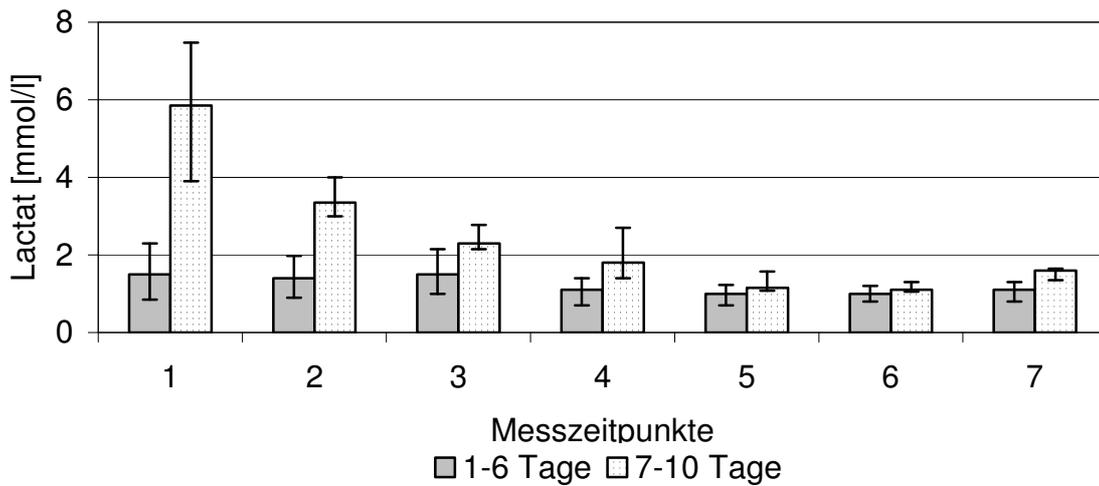


Abb.32 Darstellung der Lactatwerte mit 25%- bzw. 75%- Quartilen in Abhängigkeit von der Dauer der Beatmung

PCT

Die Patienten, die höhere PCT-Werte erreichten, mussten länger beatmet werden. Der Median der Lactatwerte der Patienten, die 7-10 Tage beatmet wurden, lag am 2. postoperativen Tag bei 6,38 ng/ml [1,3-104 pg/ml], wohingegen die Patienten, die kürzer beatmet wurden niedrigere Werte aufwiesen (Median 1,69 pg/ml [0,2-21,7 pg/ml]). Die Dauer der Beatmung ist statistisch signifikant zur Höhe der PCT-Werte bei Aufnahme auf die Intensivstation ($p=0,0083$). Die maximalen PCT-Werte korrelieren mit der Beatmungsdauer ($p=0,0222$).

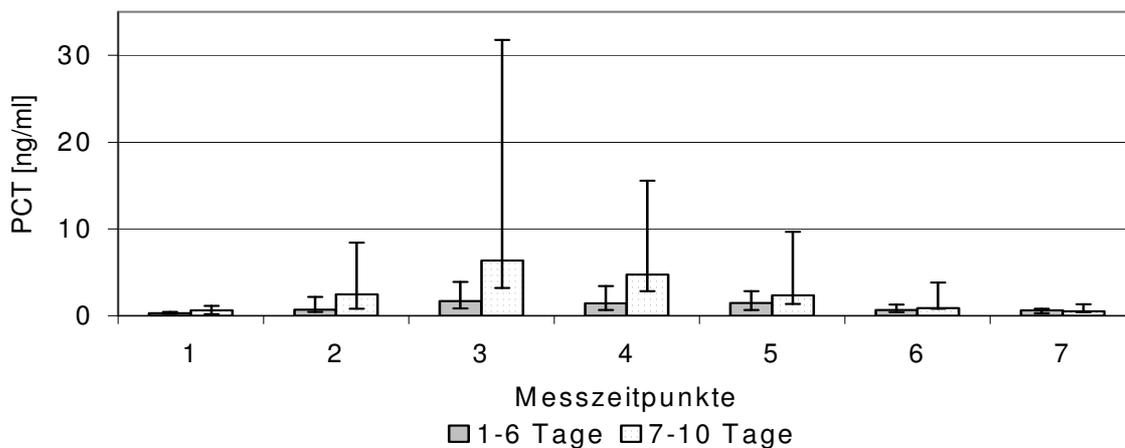


Abb.33: PCT- Werte und 25%- bzw. 75% Quartile in Abhängigkeit von der Dauer der Beatmung

Interleukin 6

Auch die Werte für das IL6 lagen mit einem Median von 204 pg/ml [5,4-1000 pg/ml] für die Gruppe der Kinder, die 7-10 Tage postoperativ beatmet wurden, deutlich über denen der kürzer beatmeten Patienten (Median 95 pg/ml [161-366 pg/ml]). Signifikant ist dieser Unterschied jedoch nicht.

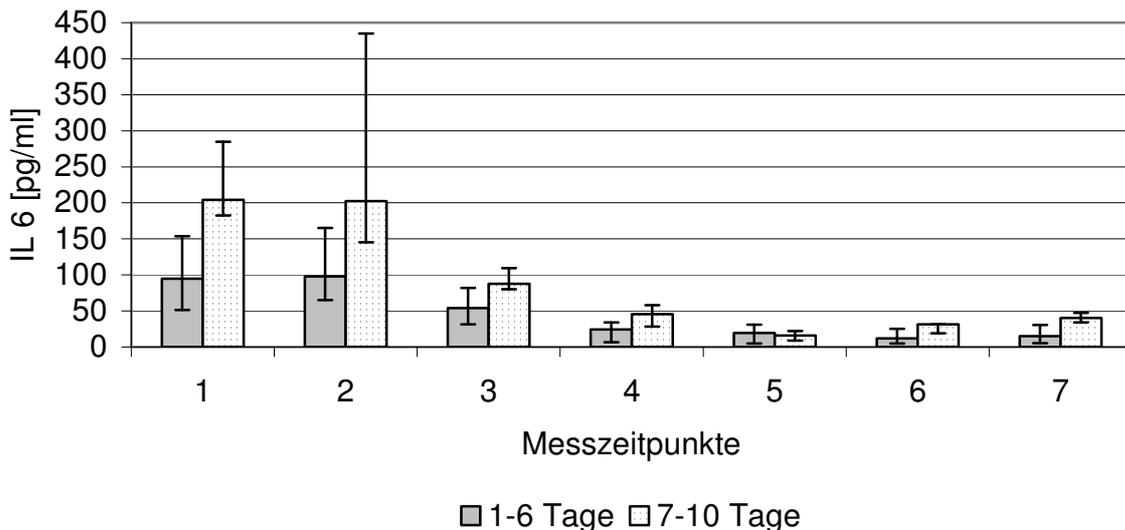


Abb.34: IL 6- Werte und 25%- bzw. 75% Quartile in Abhängigkeit von der Dauer der Beatmung

Interleukin 8

Die Mediane der IL 8-Werte lagen in der Gruppe der Patienten, die lange beatmet wurden, deutlich über denen der Gruppe, der kürzer Beatmeten.

Der Median zum ersten Messzeitpunkt betrug 181,5 pg/ml [95-382 pg/ml] bei den Langzeitbeatmeten und 49 pg/ml [3-1621 pg/ml] bei den kürzer Beatmeten.

Die IL8-Werte postoperativ und die Dauer der Beatmung korrelieren miteinander ($p=0,0006$). Weiter kann zwischen den maximalen IL8-Werten und der Dauer der Beatmung ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p=0,0004$).

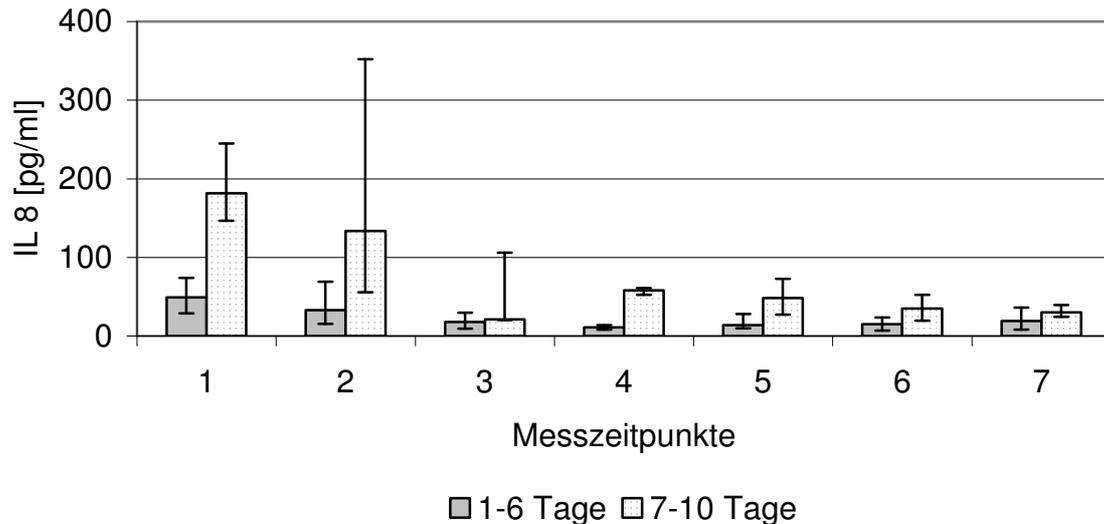


Abb.35: IL 8- Werte und 25%- bzw. 75% Quartile in Abhängigkeit von der Dauer der Beatmung

3.2.3.4. Aortenklemmzeit

Lactat

Bei den Kinder, die ohne Abklemmen der Aorta operiert werden konnten, lagen alle gemessenen Lactatwerte im Normbereich. Die Mediane für die Lactatwerte betragen 0,7-1,1 mmol/l [0,6-2,0 mmol/l].

Die Kinder, bei denen eine Aortenklemmzeit bis 30 min. notwendig wurde, hatten an allen Messzeitpunkten Lactatwerte zwischen 0,4 und 4,3 mmol/l, mit einem Medianen zwischen 0,9 und 1,4 mmol/l. Bei einer Abklemmzeit zwischen 30 und 60 min. lagen die Mediane zwischen 1,1 und 2,6 mmol/l mit Lactatwerten zwischen 0,5 und 8,2 mmol/l. Wobei die höchsten Werte am Messzeitpunkt 1 gemessen wurden.

Die Gruppe der Kinder, die mit einer Aortenklemmzeit über 60 min. operiert wurden, hatten die höchsten Lactatwerte mit Medianen zwischen 0,7 und 3,5 mmol/l bzw. Lactatwerten zwischen 0,4 und 13,5 mmol/l. Auch hier lagen zum ersten Messzeitpunkt die höchsten Werte vor.

Zwischen den Lactatwerten bei Aufnahme und der Dauer der Aortenklemmzeit besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,0015$). Die maximalen Lactatwerte und die Dauer der Aortenklemmzeit korrelieren miteinander ($p=0,0006$).

Tab.39 Mediane der Lactatwerte in Abhängigkeit von der Aortenklemmzeit

Messzeit- Aorten- punkte Klemmzeit [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
keine	5	0,9	0,8	1,0	1,1	0,7	0,8	0,8
Bis 30 min	17	1,4	1,4	1,3	1,0	1,0	0,9	1,1
30-60 min	23	2,6	1,8	2,0	1,4	1,1	1,1	1,2
> 60 min	6	3,5	2,9	1,6	1,1	0,7	1,0	2,6

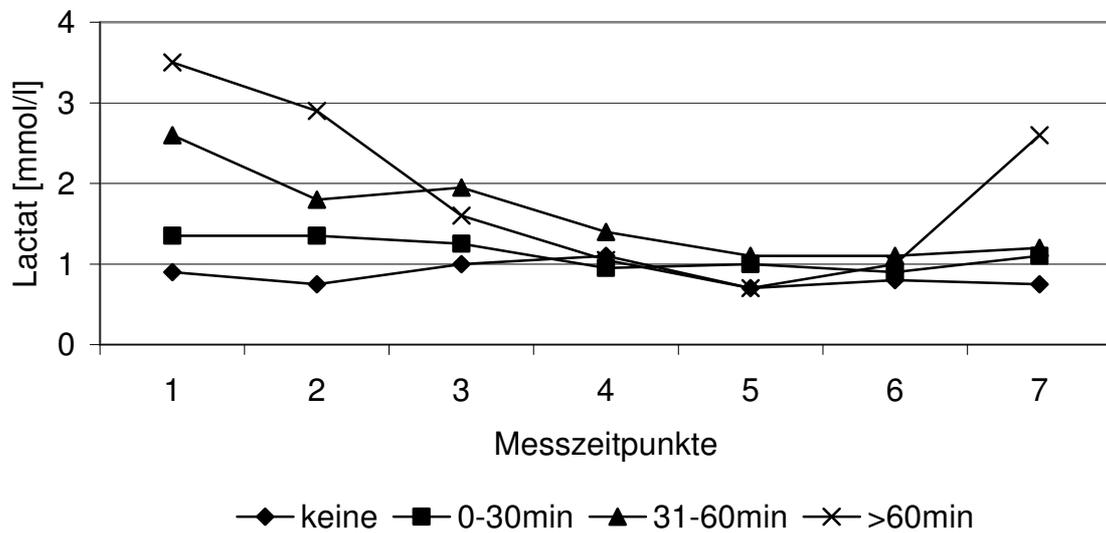


Abb. 36: Lactatwerte in Abhängigkeit von der Aortenklemmzeit

PCT

Bei den PCT-Werte kam es mit Zunahme der Dauer der Aortenklemmzeit ebenso zu einem Anstieg der Werte. Allerdings mit einem Maximum am 2. postoperativen Tag (Messzeitpunkt 3). Hier lag der Median der PCT-Werte bei 10 ng/ml [0,4-20,6 ng/ml]. Die Kinder, die ohne Abklemmen der Aorta operiert wurden, zeigten ähnliche Ergebnisse wie die Kinder, bei denen eine Abklemmzeit von 30 min. ausreichte. Die Gruppe der Kinder, die Aortenabklemmzeiten zwischen 30 und 60 min. benötigten, lagen mit den PCT-Werten etwas höher.

Die Aortenklemmzeit und die PCT-Werte bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation korrelieren miteinander ($p=0,0001$). Zwischen den maximalen PCT-Werten und der Aortenklemmzeit besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Tab.40 Mediane der PCT-Werte in Abhängigkeit von der Aortenklemmzeit

Messzeit- Aorten- Klemmzeit [min]	punkte Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
keine	5	0,3	0,7	1,3	1,5	0,9	0,6	0,5
Bis 30 min	17	0,3	0,4	1,6	1,4	1,3	0,6	0,4
30-60 min	23	0,3	1,0	2,6	3,2	1,9	0,8	0,6
> 60 min	6	0,7	1,6	5,1	10,0	4,9	2,5	3,5

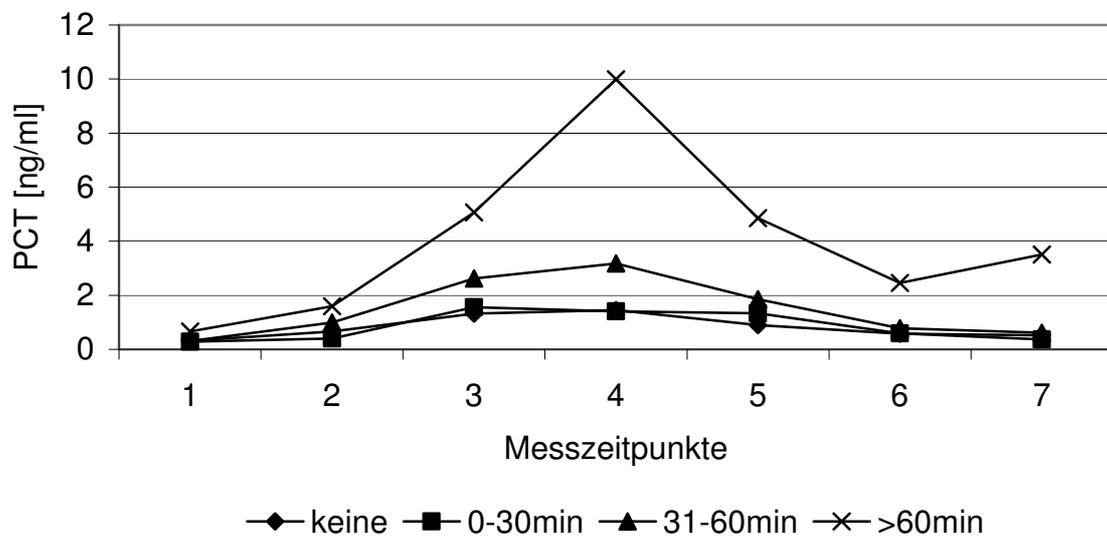


Abb.37: PCT-Werte in Abhängigkeit von der Aortenklemmzeit

Interleukin 6 und 8

Auch die Interleukin-Werte stiegen mit zunehmender Aortenklammzeit sukzessive an. So lag zum ersten Messzeitpunkt der Median des IL 6 bei 74,3 pg/ml [5,-140 pg/ml], der Median des IL 8 bei 34 pg/ml [6-55 pg/ml]. Die Mediane stiegen kontinuierlich bis zu einem Median des IL 6 von 148 pg/ml [7,3-161 pg/ml] bzw. des IL8 von 97 pg/ml [7-237 pg/ml].

Die Werte der Interleukine korrelieren allerdings nicht statistisch signifikant mit der Dauer der Aortenklammzeit.

Tab.41 Mediane der IL 6- Werte in Abhängigkeit von der Aortenklammzeit

Messzeit- Aorten- punkte klammzeit [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
keine	5	74,3	130,5	56,4	39,1	14,0	40,0	14,7
Bis 30 min	17	61,4	76,6	41,1	16,1	13,7	20,9	23,2
30-60 min	23	120,5	123,5	68,6	28,0	21,9	16,8	27,5
> 60 min	6	148,0	49,7	49,6	28,3	21,6	14,6	

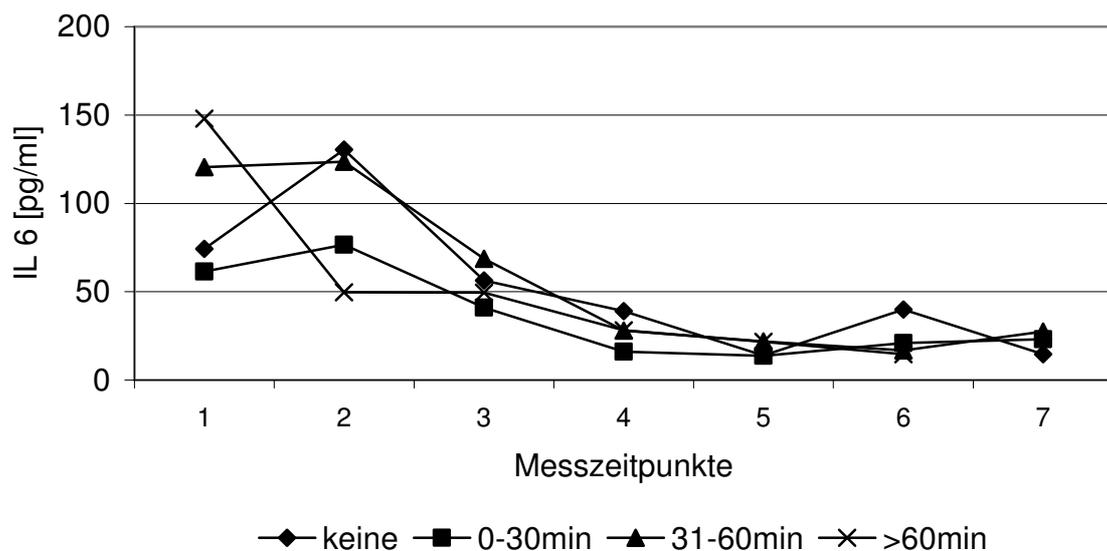


Abb.38: IL6- Werte in Abhängigkeit von der Aortenklammzeit

Tab.42 Mediane der IL 8- Werte in Abhängigkeit von der Aortenklemmzeit

Messzeit- Aorten- punkte Klemmzeit [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
keine	5	34,0	30,0	11,0	8,0	6,5	20,0	27,5
Bis 30 min	17	41,0	23,0	19,0	11,0	19,0	11,0	20,0
30-60 min	23	68,0	39,0	20,5	12,0	15,5	16,5	23,0
> 60 min	6	97,0	26,0	13,0	70,0	51,5	49,0	74,0

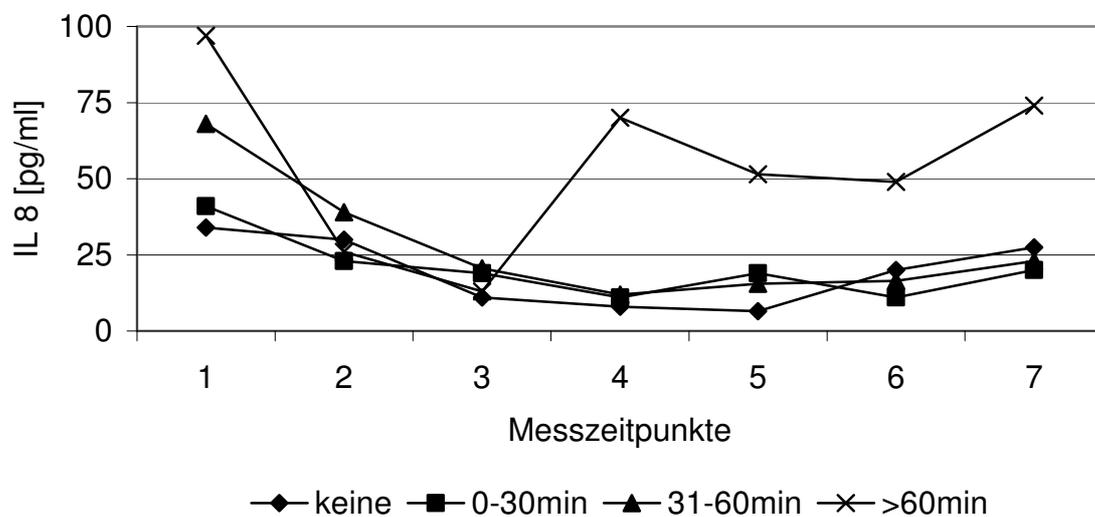


Abb.: 39: IL 8- Werte in Abhängigkeit von der Aortenklemmzeit

3.2.3.5. Kreislaufstillstand

Lactat

Auch die Dauer des Kreislaufstillstandes scheint auf die Parameter einen Einfluss zu haben. Der Median der Lactatwerte der Patientengruppe, die ohne Kreislaufstillstand operiert wurden, lag zwischen 0,9 und 1,3 mmol/l mit Lactatwerten zwischen 0,4-7,3 mmol/l zu allen Messezeitpunkten.

Bei einer Dauer des Kreislaufstillstands bis 30 min. ergaben sich Lactatwerte zwischen 13,5 und 0,5 mmol/l mit Medianen zwischen 1,1 und 2,8 mmol/l.

Die Patienten, die mit einem Kreislaufstillstand zwischen 30 und 60 min. operiert wurden, lagen mit dem Median der Lactatwerte bei 3,7 mmol/l [1,6-9,2 mmol/l] am ersten Messzeitpunkt.

Die Lactatwerte bei Aufnahme ($p=0,0002$) und die maximalen Lactatwerte im weiteren postoperativen Verlauf ($p=0,0033$) korrelieren miteinander.

Tab.43: Mediane der Lactat- Werte [mmol/l] in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes

Messzeit- Kreis- laufstillstand [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
Kein Stillstand	26	1,0	1,3	1,3	1,1	1,0	0,9	1,2
Bis 30 min	12	2,6	2,8	2,1	1,5	1,1	1,2	1,1
30-60 min	11	3,7	2,4	1,6	1,2	1,1	1,2	1,0

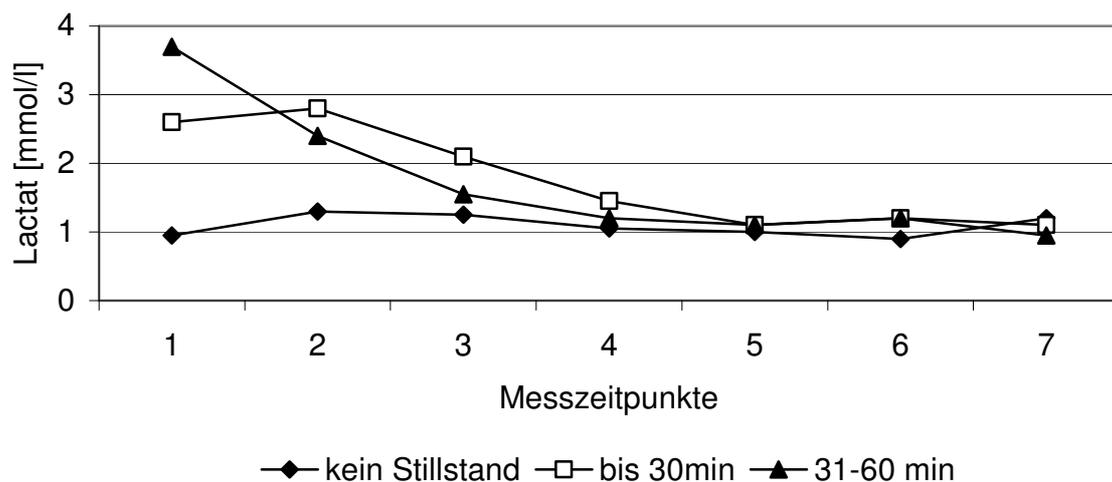


Abb.40: Lactat-Werte in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes

PCT

Die PCT-Werte der Kinder, die ohne Kreislaufstillstand und der Kinder, die mit einer Dauer des Kreislaufstillstandes bis 30 min. operiert wurden, unterschieden sich im postoperativen Verlauf der PCT-Werte wenig. Der Median der PCT-Werte zum Messzeitpunkt 4 lag in der zuletzt genannten Gruppe mit 2,47 ng/ml [0,2-44,4 ng/ml] höher als der Median der PCT-Werte der Gruppe der Kinder, die keinen Kreislaufstillstand benötigten (1,43 ng/ml [0,3-16,1ng/ml]).

Kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der Dauer des Kreislaufstillstandes und den PCT-Werten.

Tab.44: Mediane der PCT- Werte [ng/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes

Messzeit- Kreis- laufstillstand	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
		Kein Stillstand	26	0,31	0,66	1,45	1,43	1,45
Bis 30 min	12	0,29	0,99	1,61	2,47	1,74	0,92	0,83
30-60 min	11	0,41	1,59	3,91	3,87	2,94	0,82	0,66

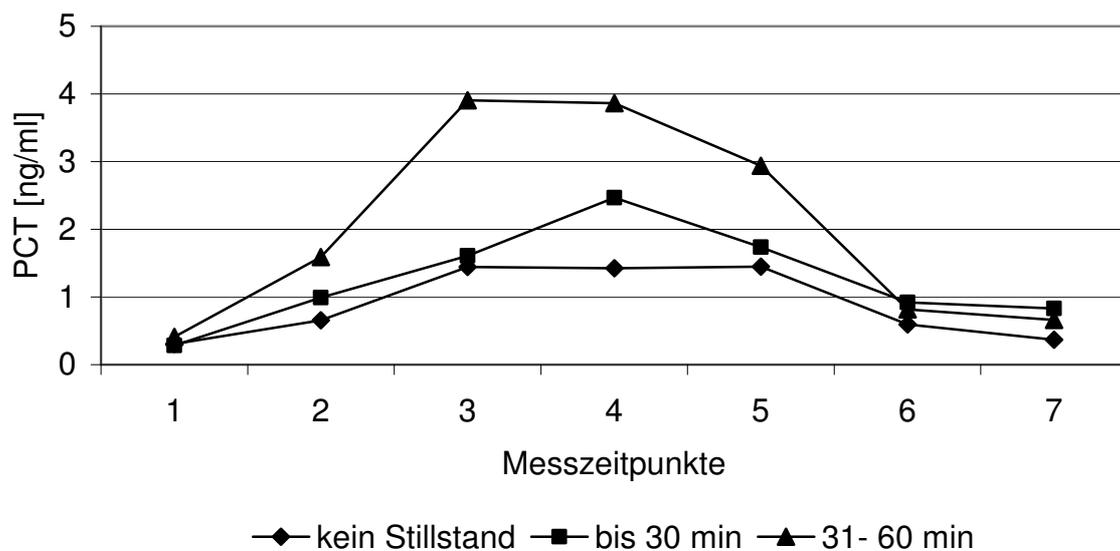


Abb.41: PCT- Werte [ng/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes

Interleukin 6

Die IL6- Werte der Patienten, die ohne Kreislaufstillstand operiert wurden, hatten initial zwar leicht niedrigere Werte als die Kinder, die mit Kreislaufstillstand operiert wurden, lagen am 2. Tag aber deutlich über den Werten der anderen Gruppen. Im weiteren Verlauf waren die Unterschiede dann nur noch gering. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor.

Tab.45 Mediane der IL 6- Werte [pg/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes

Messzeit- Kreis- laufstillstand	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
Kein Stillstand	26	78,1	123,5	54,1	24,2	8,0	15,2	14,0
Bis 30 min	12	106,2	73,2	51,9	28,1	16,3	23,7	40,4
30-60 min	11	114,0	95,0	70,2	27,1	21,8	7,1	31,4

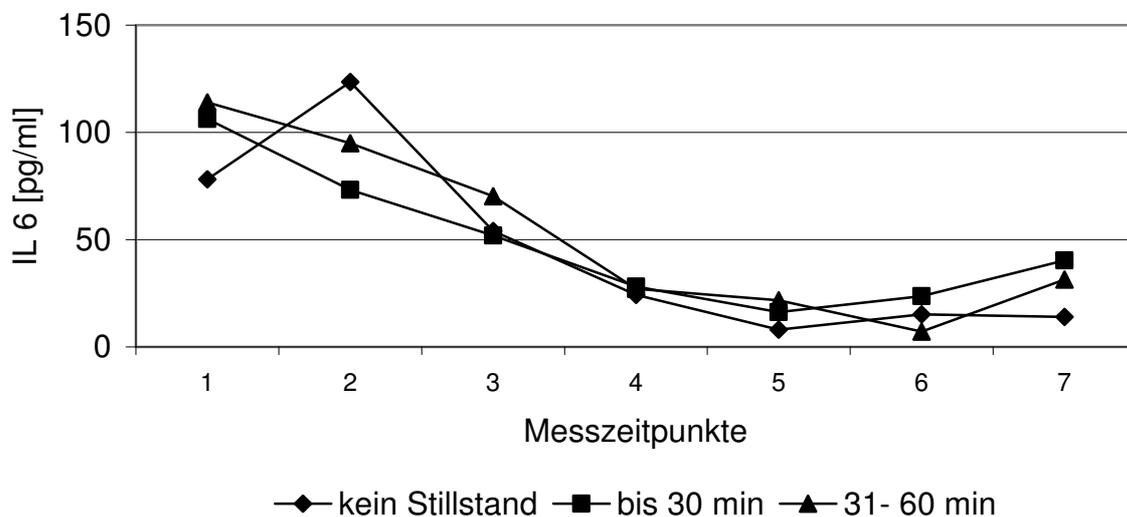


Abb.42: IL 6- Werte [pg/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes

Interleukin 8

Die Mediane der IL 8- Werte lagen in allen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 am höchsten. Es zeigte sich ein Anstieg der Werte mit Zunahme der Dauer der Kreislaufstillstandes. In der Gruppe der Patienten ohne Kreislaufstillstand lag der Median bei 42,5 pg/ml [3-397 pg/ml], mit einer Stillstands-Dauer von bis zu 30 min nur wenig höher bei 54 pg/ml [28-1621 pg/ml] und bei einer Dauer von 30 bis 60 min bei 83 pg/ml [35-335 pg/ml] .

Die IL8-Werte bei Aufnahme korrelieren mit der Dauer des Kreislaufstillstandes ($p < 0,05$), die maximalen IL8-Werte stehen in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang.

Tab.46 IL8 [pg/ml] in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes

Messzeit- Kreis- laufstillstand [min]	Anzahl	1	2	3	4	5	6	7
Kein Stillstand	26	42,5	33,0	15,0	9,5	11,0	14,0	19,0
Bis 30 min	12	54,0	23,0	19,0	12,0	22,0	24,0	47,0
30-60 min	11	83,0	43,5	24,5	13,0	26,0	15,0	28,5

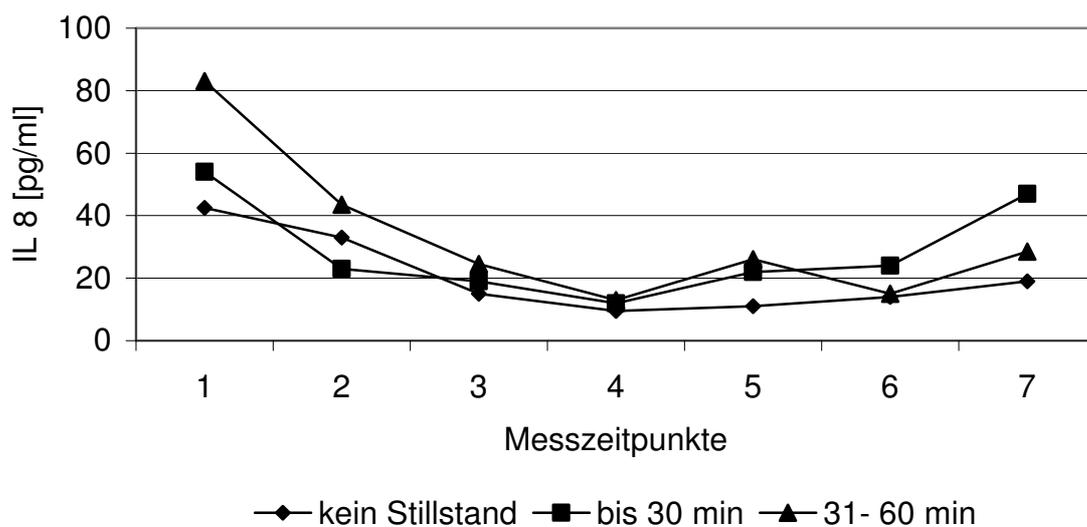


Abb.43: IL8[pg/ml] in Abhängigkeit von der Kreislaufstillstandes-Dauer

3.2.3.6. Tiefste intraoperative Körpertemperatur

Die Mediane der Lactatwerte aus der Gruppe der in Hypothermie operierten Kinder lagen in den ersten postoperativen Stunden mit 3,1 mmol/l [1,1-13,5 mmol/l] deutlich höher als die Werte der in milder Hypothermie, bzw. Normothermie Operierten (Median 1,2 mmol/l [0,6-7,3 mmol/l]). Ab dem 3. Messzeitpunkt normalisieren sich die Werte in beiden Gruppen.

Die Lactatwerte bei Aufnahme ($p=0,0023$) und die maximalen Lactatwerte ($p=0,0161$) korrelieren mit der tiefe der intraoperativen Körpertemperatur.

Die Mediane der PCT-Werte bei Operation in Hypothermie zeigen wie bereits zuvor häufig beschrieben am 3. und 4. Messzeitpunkt ein deutliches Maximum mit 2,71 ng/ml [0,2-21,7 ng/ml] und 3,21 ng/ml [0,3-16,1 ng/ml]. Die Werte bei Operation in Normothermie lagen mit 1,83 ng/ml [0,4-100,4 ng/ml] bzw. 1,58 ng/ml [0,2-44,4 ng/ml] am 3. bzw. 4. Messzeitpunkt deutlich unter denen der Hypothermie-Gruppe. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied aber nicht.

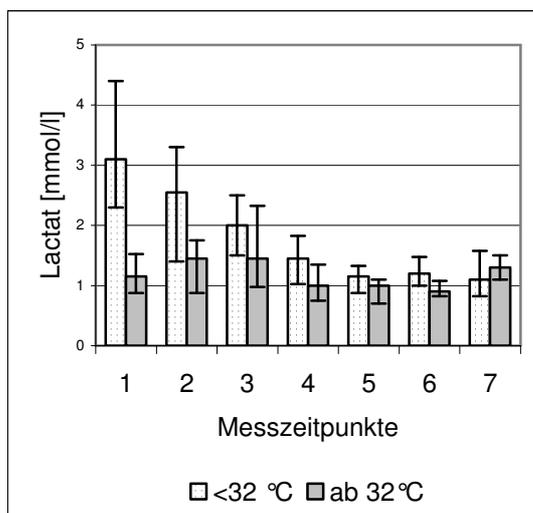


Abb.44

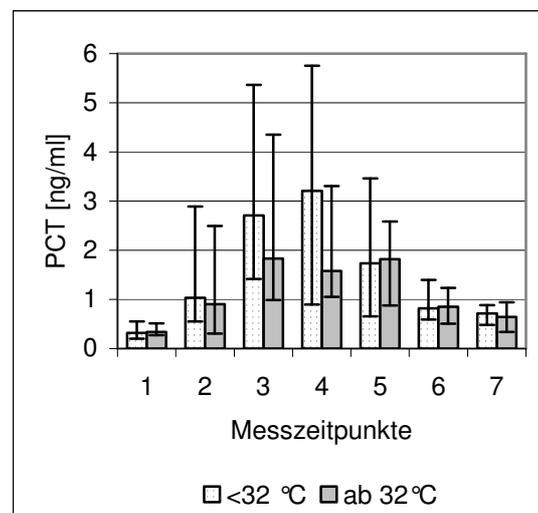


Abb.45

Die Interleukine scheinen nur wenig von der intraoperativen Körpertemperatur beeinflusst zu werden. Auffällig war, dass in der Gruppe der in Hypothermie Operierten die Mediane zu den Messzeitpunkten 1 und 2 mit 105 und 87 pg/ml [16-366 bzw. 5-255 pg/ml] etwas niedriger lagen, als die Mediane der Interleukine der Patienten, die in Normothermie operiert wurden 140 pg/ml [32-1000 pg/ml] und 136 pg/ml [65-974 pg/ml]). Lediglich zwischen den maximalen

IL6-Werten im postoperativen Verlauf und der intraoperativen Körpertemperatur kann ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p=0,0127$).

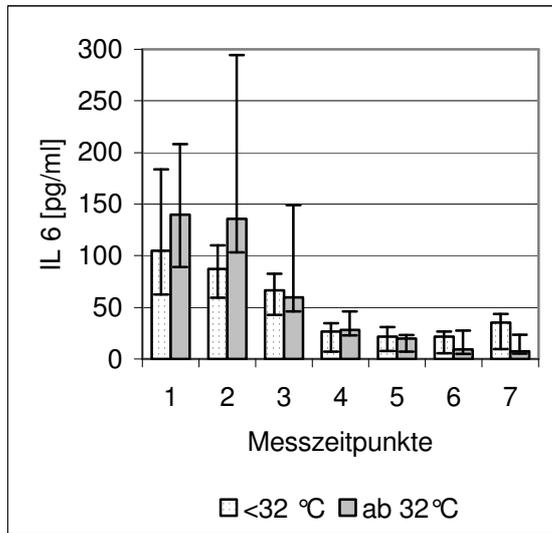


Abb.46

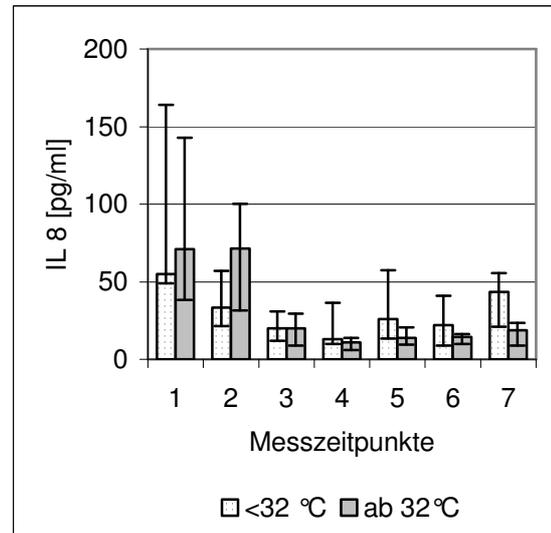


Abb.47

3.2.3.7. Mortalität

Lactat

Bei den zwei verstorbenen Kindern stieg das Lactat direkt postoperativ auf durchschnittlich 11,4 mmol/l [9,2 – 13,5 mmol/l] im Vergleich zu 2,2 mmol/l bzw. einem Median von 1,55 mmol/l [0,4 – 8,2 mmol/l] bei den Überlebenden.

Die Lactatwerte bei Aufnahme und maximale Werte im Verlauf, korrelieren mit der postoperativen Mortalität ($p<0,05$).

PCT

Die zwei im Verlauf verstorbenen Patienten wiesen PCT-Werte von 0,85 ng/ml und 5,06 ng/ml auf. Am Messzeitpunkt 1 lagen zunächst überwiegend Werte im Normbereich vor. Lediglich 4 der 51 Patienten hatten initial Werte über 1 ng/ml, einer davon 5,06 ng/ml, dieser verstarb 2,5 Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation.

Die PCT-Werte bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation korrelieren mit der Mortalität ($p=<0,05$). Zwischen den maximalen PCT-Werten und der Mortalität besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

IL6

Die zwei verstorbenen Kinder hatten zum Messzeitpunkt 1 IL6- Werte von 361 pg/ml und 87 pg/ml mit einem mittleren Wert von 224 pg/ml. Der Median der IL6- Werte der Gruppe der überlebenden Kinder lag bei 98 pg/ml [5,4-1000 pg/ml]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang liegt nicht vor.

IL 8

Nur bei einem der beiden verstorbenen Kinder wurde am ersten Messzeitpunkt das IL8 gemessen. Dieser Wert lag bei 237 pg/ml. Der Median der IL 8-Werte der Gruppe der Überlebenden war mit 55 pg/ml [3-1621 pg/ml] geringer. 4 überlebende Patienten lagen mit ihrem initialen IL8-Wert über dem des Verstorbenen. 9 der Überlebenden hatten IL6- Werte über dem Median der Verstorbenen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht nicht.

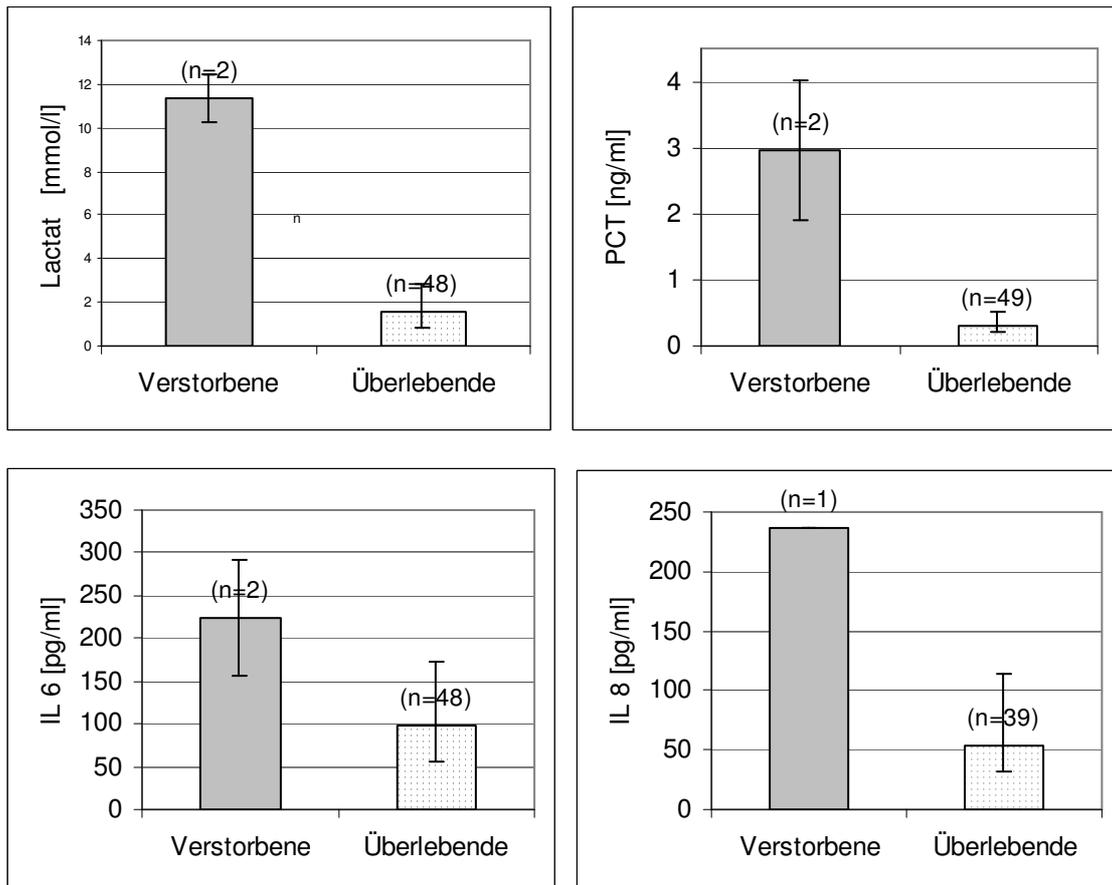


Abb.48: Lactat, PCT, IL6, IL8 zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation in Abhängigkeit vom Überleben bzw. Versterben mit Angabe des 25%- und 75%- Quartils.

3.2.3.8. Morbidität

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

Tab.47 : Art und Anzahl postoperativer Komplikationen

	Anzahl
kardiale Komplikationen:	
- Perikarderguss	16
- Postkardiotomiesyndrom	1
- Herz-Kreislaufstillstand	2
pulmonale Komplikationen:	
- Pleuraerguss	23
- Pneumothorax	5
- Dystelektase/ Atelektase	4
- Chylothorax	3
- Pneumonie	2
- Reintubation	2
renale Komplikationen:	
- passagere Oligo-Anurie	2
- Harnwegsinfekt	1
Weiteres:	
- Otitis media	1
- kutane Infektion	2
- Zwerchfellparese	3
- Re-Thorakotomie	2
- Tod	2
- Multiorganversagen	0

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich der Korrelation der Komplikationen Pleura- und Perikarderguss und den Lactat-, PCT- und den Interleukinwerten.

Tab.48: Einfluss des Pleura- bzw. Perikardergusses auf die Mediane der maximalen Lactat-, Interleukin- und PCT-Werte

	mit Pleuraerguss (n=23)	ohne Pleuraerguss (n=28)	p-Wert
Lactat-Maximum [mmol/l]	2,9	2,2	0,29
PCT- Maximum [ng/ml]	3,9	1,8	0,20
IL6-Maximum [pg/ml]	165,0	128,5	0,52
IL8-Maximum [pg/ml]	68,0	54,5	0,92
	mit Perikarderguss (n=16)	ohne Perikarderguss (n=35)	p-Wert
Lactat-Maximum [mmol/l]	2,4	3,0	0,30
PCT- Maximum [ng/ml]	3,3	1,9	0,34
IL6-Maximum [pg/ml]	148,5	144,0	0,73
IL8-Maximum [pg/ml]	61,5	47,0	0,40

In der folgenden Tabelle werden die Maximalwerte des Lactats, PCTs und der Interleukine in Abhängigkeit bestimmter Komplikationen dargestellt.

Tab.49 : Auflistung der Mediane der maximalen Lactat, PCT, Interleukin-Werte bei verschiedenen Komplikationen; bei Komplikationen mit einer Patientenzahl ≤ 3 wurden die einzelnen Patienten dargestellt

		Lactat-Max [mmol/l]	PCT-Max [ng/ml]	IL6-Max [pg/ml]	IL8-Max [pg/ml]
alle 51 Patienten		2,7	2,4	144,0	55,0
Postkardiotomiesyndrom		2,4	0,8	65,2	46,0
Reanimation	1.Pat.	2,5	2,7	144,0	36,0
	2.Pat.	7,5	100,4	974,0	809,0
Pneumothorax		2,8	0,6	255,0	106,0
Dystelektase/Atelektase		3,2	0,3	145,5	78,5
Chylothorax	1.Pat.	2,0	3,7	41,5	48,0
	2.Pat.	2,3	2,6	711,0	397,0
	3.Pat.	1,6	1,1	174,0	97,0
Pneumonie	1.Pat.	1,1	0,3	234,0	13,0
	2.Pat.	2,8	1,9	76,1	28,0
Reintubation	1.Pat.	4,3	1,4	366,0	95,0
	2.Pat.	4,4	1,3	55,5	60,0
passagere Oligo-Anurie	1.Pat.	8,2	7,6	227,0	198,0
	2.Pat.	3,1	3,9	161,0	164,0
Harnwegsinfekt		1,5	6,3	132,0	11,0
Otitis media		3,1	3,9	110,0	55,0
Kutane Infektion	1.Pat.	4,6	16,1	191,0	140,0
	2.Pat.	10,6	1,0	87,1	268,0
Zwerchfellparese	1.Pat.	3,9	4,2	256,0	14,0
	2.Pat.	4,6	16,1	191,0	140,0
	3.Pat.	7,3	100,4	974,0	809,0
Re-Thorakotomie	1.Pat.	8,0	16,1	191,0	140,0
	2.Pat.	2,4	13,8	1000,0	1621,0

3.2.3.9 Infektion

Um den Einfluss von Infektionen auf die verschiedenen Messwerte zu untersuchen, wurde eine Einteilung in 4 Gruppen vorgenommen.

Als nicht infiziert galten die Kinder (n=19), die einen CRP-Wert unter 7,9 mg/dl aufwiesen und keine klinischen Infektionszeichen hatten. Patienten (n=21), die einen CRP-Wert $<7,9$ mg/dl und mindestens ein klinisches Infektionszeichen aufwiesen oder einen CRP-Wert über 7,9 mg/dl und kein weiteren Hinweis auf eine Infektion hatten, wurden der Gruppe „fragliche Infektion“ zugeordnet.

Als sicher infiziert wurden diejenigen Kinder (n=11) bezeichnet, die einen CRP-Wert von mindestens 7,9 mg/dl erreichten und mindestens ein Zeichen einer klinischen Infektion boten.

Kein Patient im untersuchten Zeitraum erlitt eine gesicherte postoperative Sepsis oder eine schwere systemische Infektion. Ebenso fanden sich keine Keimnachweise in den Blutkulturen.

Die Gruppe der Kinder, die sicher im postoperativen Verlauf keine Infektion bekamen, lag mit ihren maximalen PCT- und Interleukin6 -Werten unter denen, die eine fragliche oder sichere Infektion entwickelten. Bei den IL8-Werten lagen die Werte in allen 3 Gruppen dicht beieinander. Die Kinder mit einer fraglichen Infektion oder einer sicheren Infektion hatten maximale PCT-Medianwerte von 2,6 ng/ml bzw. 2,7 ng/ml. Es ergab sich somit ein Anstieg der Werte im Vergleich zur Gruppe der Kinder, die keine Infektion erlitten.

Ein Anstieg der Lactatwerte bei nachgewiesener Infektion war nicht vorhanden.

In unserer Studie erkrankte kein Kind an einer nachgewiesenen Sepsis, so dass über diese Gruppe und den Einfluss der Sepsis auf die Entzündungsparameter keine Aussage gemacht werden kann.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Tab.50: Mediane der maximalen Lactat-, PCT- und Interleukin-Werte bei sicheren, fraglichen und ohne postoperative Infektionen

	Lactat-Max [mmol/l]	PCT-Max [ng/ml]	IL6-Max [pg/ml]	IL8-Max [pg/ml]
Keine Infektion (n=19)	3,0	1,6	114,0	51,0
Fragliche Infektion (n=21)	2,8	2,6	227,0	74,0
Sichere Infektion (n=11)	1,7	2,7	140,0	49,5
Sepsis (n=0)	-	-	-	-

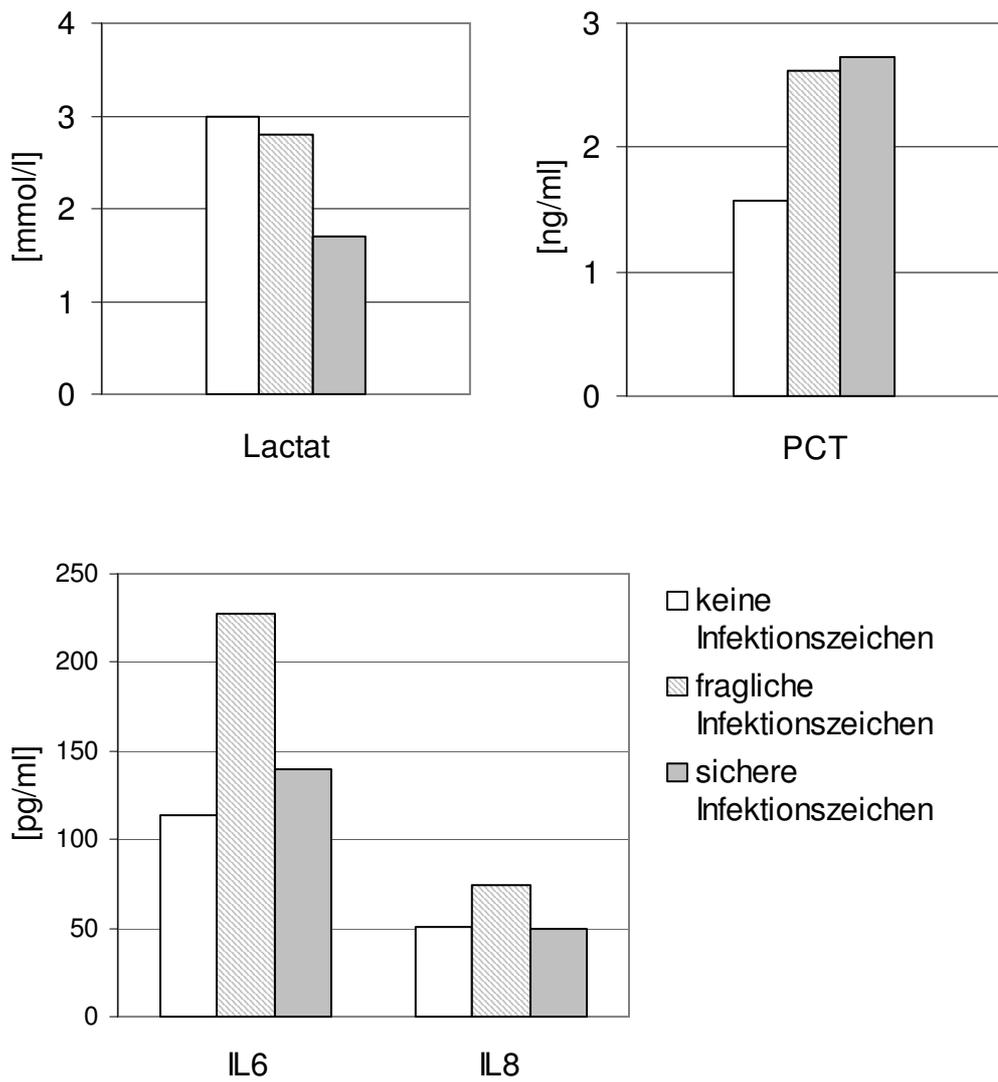


Abb.49: Mediane der maximalen Lactat, PCT und Interleukin-Werte bei sicheren, fraglichen und ohne postoperative Infektionen

4 Diskussion

4.1. Allgemeines

Unterschiedliche Parameter stehen zur Diagnostik einer Infektion zur Verfügung. Ein Anstieg dieser Parameter wird aber nicht nur durch den Kontakt mit Bakterien oder Viren hervorgerufen, sondern kann durch viele Faktoren mitbeeinflusst werden.

Zur Korrektur angeborener Herzfehler wird sehr häufig der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine notwendig. Die Herz-Lungen-Maschine sorgt für die Aufrechterhaltung der systemischen Perfusion und Oxygenierung während der Operationen am offenen Herzen. Durch die Exposition der Blutzellen gegenüber körperfremden Materialoberflächen kommt es zu einer Komplementaktivierung mit Zytokininduktion, sowie zu einer Gerinnungsaktivierung^{29,134} und einer erhöhten mikrovaskulären Permeabilität^{31,112}. Desweiteren werden durch dieses Verfahren aktivierte Zellen eliminiert.¹³⁶ Im weiteren Verlauf können durch Zunahme der vaskulären Permeabilität, Ödembildung, Hypotension und Inflammationsreaktion Komplikationen, wie pulmonale, myokardiale, renale oder cerebrale Dysfunktionen, auftreten.

Häufig ist es schwierig eine Infektion mit septischen Symptomen, wie Fieber, Leukozytose, Tachykardie, von einer solchen systemischen Inflammationsreaktion ohne infektiösen Ursprung zu unterscheiden.

Ziel ist es einen Blutparameter zu finden, der es ermöglicht eine erregerbedingte Inflammationsreaktion frühzeitig zu erkennen. Dann wäre eine adäquate Reaktion mit den entsprechenden therapeutischen Maßnahmen möglich. Auch wäre ein zuverlässiger Parameter in der Lage, den therapeutischen Erfolg zu bestätigen.

In dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, ob sich Parameter wie das Procalcitonin oder Interleukine dazu eignen eine systemische Inflammationsreaktion nach einem herzchirurgischen Eingriff im Kindesalter von einer postoperativen erregerbedingten Infektion zu unterscheiden.

Die Bestimmung des Lactats gehört heutzutage zur Routine. Das postoperative Lactat ermöglicht, das Ausmaß der intraoperativen Gewebehypoxie mit eventuell entstandenen Folgeschäden abzuschätzen. Nach Tofaletti erfordert ein rascher Anstieg des Lactats eine forcierte Therapie. In den ersten 24h nach der Operation sollte das Lactat kontinuierlich fallen und dann annähernd normale Werte erreichen.¹³⁹

Meisner et al. fanden eine Korrelation zwischen der Höhe der Lactatwerte und der Höhe des Procalcitonins, wohingegen kein Zusammenhang zwischen dem Lactat und dem C-reaktiven Protein bestand.¹⁰² Unsere Beobachtungen bestätigten einen schwachen Zusammenhang zwischen PCT und Lactat, bezüglich der Korrelation von Procalcitonin und CRP zeigte sich allerdings bei unseren Ergebnissen eine deutliche Korrelation.

Das Procalcitonin ist beim gesunden Menschen nicht nachweisbar, steigt aber im Rahmen einer bakteriellen und vor allem bei einer systemischen bakteriellen Infektion an. Im Rahmen eines Myokardinfarktes ist nur eine geringer Anstieg des Procalcitonins zu beobachten.⁸⁴ Ähnliches gilt auch für die Zytokine Interleukin 6 und 8. In welchem Maße das Procalcitonin und die Zytokine nach einem kardiochirurgischen Eingriff ansteigen und ob ein Anstieg nur durch eine postoperative Infektion ausgelöst wird, darauf soll im Folgenden eingegangen werden.

Hammer et al. et al fanden bei Kindern nach Herzoperation PCT-Erhöhungen bis zum 4. Postoperativen Tag mit Maxima am 1. postoperativen Tag.⁷² Auch in unserer Studie zeigte sich ein PCT-Maximum von 1,6 ng/ml am 1. postoperativen Tag, sowie eine Normalisierung ab dem 5. postoperativen Tag. Im Rahmen einer Studie mit Injektion von Endotoxin an freiwilligen Personen kam es danach zu einem Anstieg des PCT nach 4 Stunden und einem maximalen Anstieg nach 6 Stunden, sowie zu einem Abfall nach 24 Stunden.⁴⁹

Das Interleukin 6 stieg bei Hammer et al. und Beghetti et al. nach Herzoperation bei Kindern an mit einem Maximum am Operationstag und normalisierte sich am 4. postoperativen Tag.^{19,72} Diese Beobachtungen können wir bestätigen.

Am Tag des operativen Eingriffs lagen die höchsten IL6-Werte vor, am 3.postoperativen Tag erreichten sie den Normbereich. Nach Endotoxininjektion stieg bei Dandona et al. et al das IL 6 innerhalb 3 Stunden auf maximale Werte und lag nach 8 Stunden wieder im Normbereich.⁴⁹ Duval et al. beobachteten bereits intraoperativ direkt nach dem Ende des HLM-Einsatzes einen Anstieg der IL6-Werte bei der Korrektur von Septumdefekten und komplexen Vitien, maximale Werte wurden 2 Stunden postoperativ erreicht und blieben bis 24 Stunden nach der Operation erhöht.⁵⁷ Auch bei anderen, das Herz nicht betreffenden, Operationen steigen die Interleukin an, so dass nicht der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine alleine dafür verantwortlich sein kann.⁶³

Dreyer et al. wiesen IL6 in kardialen Myozyten nach HLM, Hypothermie und Kreislaufstillstand nach.⁵⁵

Patienten mit einer Myokarddysfunktion hatten höhere IL6- und IL8- Werte nach einer HLM-Operation als Patienten mit einer normalen Myokardfunktion.⁷⁹

Carvalho et al. zeigten eine Korrelation zwischen der Höhe des Lactatwertes und des IL6 2 Stunden nach einer HLM-Operation.³⁷

Unsere Beobachtung, dass die IL8-Werte direkt postoperativ ihr Maximum hatten und bereits am 2. postoperativen Tag sich normalisierten, decken sich mit denen von Kukielka et al. .⁸⁸ Im Tierversuch wiesen sie 3h nach Reperfusion des Myokards maximale IL8-Parameter nach. Diese blieben über 24h erhöht. In den Myokardanteilen mit der größten Ischämie kam es zum stärksten IL8-Anstieg.

Auch Wan et al. wiesen nach, dass während der Reperfusionsphase des ischämischen Myokards IL8 freigesetzt wird.¹⁴⁴ Im Rahmen eines Myokardinfarktes konnte laut Latini et al. keine IL8-Erhöhung beobachtet werden,⁹¹ Pannitteri et al. hingegen zeigten, dass es zu einer IL6-und IL8-Erhöhung im Rahmen eines Myokardinfarktes kommen kann.¹¹³ Bei erwachsenen Patienten mit Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz wiederum konnten erhöhte Interleukin-8-Werte in Abhängigkeit der NYHA-Klassifizierung gefunden werden.⁴⁸

4.2. Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Inflammationsparameter und das Lactat

Die Herz-Lungen-Maschine wird wie bereits oben beschrieben während kardiochirurgischen Eingriffen zur Aufrechterhaltung der systemischen Perfusion und Oxygenierung eingesetzt.

Während der Operation am offenen Herzen führen mehrere Faktoren, wie die HLM, die Hypothermie oder eine exzessive neurohormonale Aktivierung zu einer Gewebehypoperfusion. Die dadurch entstehenden anaeroben Bedingungen führen zu einem Anstieg des Lactates.^{109,129}

Unserer Daten, sowohl aus der retrospektiven als auch aus der prospektiven Studie, zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer des HLM-Einsatzes und der Lactatwerthöhe. Kinder, die ohne die Herz-Lungen-Maschine operiert werden konnten, zeigten postoperative Lactatwerte, die im Normbereich lagen.

Ähnliche Beobachtungen beschrieben Shemie und Hatherill et al..^{74,127} Auch hier stieg das Lactat im Rahmen einer Herzoperation bei Kindern mit der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses an. Andere Autoren stellten einen ähnlichen Zusammenhang bei Herzoperationen am Erwachsenen fest.^{9,95,129,140}

Chiang et al. implantierten Kälbern unter Zuhilfenahme der HLM künstliche Herzen ein. Sie beschrieben einen maximalen Lactatanstieg 8-12h nach der Operation. Hier normalisierten sich die Werte nach 24h.⁴⁵

Auch das PCT wird durch die Herz-Lungen-Maschine beeinflusst. Bei Patienten, die ohne die HLM operiert wurden, lagen die PCT-Werte postoperativ im Normbereich. Die postoperativen PCT-Mediane stiegen bei den Patienten, die mit der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, kontinuierlich an. Maximale Werte wurden am 1. und 2. postoperativen Tag erreicht. Signifikante Zusammenhänge ließen sich jedoch nur zwischen dem PCT-Wert direkt bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation und der HLM-Dauer ermitteln. Kein Zusammenhang bestand zwischen den maximalen PCT-Werten im postoperativen Verlauf und der Dauer des HLM-Einsatzes.

Boeken et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz der HLM und der Höhe des Procalcitonins im Rahmen von Herzoperationen beim Erwachsenen erkennen.²⁵ Auch andere Autoren bestätigen dies.^{4,8,26}

Es sind allerdings auch einige Studien zu finden, die einen Anstieg des PCTs nach einem herzchirurgischen Eingriff an Erwachsenen bestätigen.^{7,84,87}

Hammer et al. zeigten bei 37 Kindern nach Herz-OP einen PCT-Anstieg⁷², Meisner et al. wiesen eine Korrelation zwischen der Höhe des PCTs und der Dauer des HLM-Einsatzes nach.¹⁰²

Beghetti et al. wiesen eine deutliche Korrelation zwischen der HLM-Dauer und den maximalen PCT-Werten im postoperativen Verlauf nach. Bei Herz-Operationen an 25 Kindern zeigten sich hier nach 24h maximale Werte, bei 83% normalisierten sich die Werte nach 3 Tagen. Jedoch wurde auch an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass der PCT-Anstieg im Vergleich zu anderen Entzündungsparametern eher milde verlief.¹⁹

Ein ähnlicher Anstieg des PCTs, mit einem Maximum am 2. postoperativen Tag und einer Normalisierung am 3. postoperativen Tag wird von Aouifi et al. beschrieben.⁷

Arkader et al. berichten über einen PCT-Anstieg nach Herzoperation bei Kindern mit einem Maximum 24 Stunden nach dem Eingriff. Jedoch war ein deutlich geringe Beeinflussung des PCTs als des CRPs zu verzeichnen.¹⁰

Adamik et al. verglichen verschiedene operative Eingriffe im Hinblick auf den dadurch induzierten PCT-Anstieg. So schienen Operationen, wie Hüft-Totalendoprothesen, Leistenhernien und Cholezystektomien das Procalcitonin nicht zu beeinflussen. Herz-Thorax-chirurgische Eingriffe hingegen gingen mit einem deutlichen PCT-Anstieg einher. Maximalwerte wurden am 1. oder 2. postoperativen Tag erreicht.⁴

Auch Franke et al. verglichen verschiedene OP-Arten bei Erwachsenen, zum einen Herz-Bypass-Operationen mit und ohne HLM zum anderen Thorax-Operationen. Eine PCT-Erhöhung trat in allen 3 Gruppen auf, wobei die Patientengruppe, die mit der Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, die höchsten PCT-Werte aufwies. Ein Unterschied zwischen den beiden anderen Gruppen bestand nicht.⁶⁰

Wie bereits zuvor beschrieben, kommt es durch den Kontakt von Zellen mit körperfremdem Material beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zur Triggerung einer systemischen Inflammationsreaktion. Hierbei werden u.a. die Interleukine 6 und 8 freigesetzt.

Das Interleukin 6 (IL6) stieg in unserem Patientenkollektiv kontinuierlich mit der Zunahme der Dauer des Einsatzes der HLM an. Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen den IL6-Werten bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation und der Dauer des HLM-Einsatzes. Keine Korrelation lag zwischen den maximalen IL6-Werten im postoperativen Verlauf und der HLM-Dauer vor.

Das Interleukin 8 lag in der Patientengruppe, die ohne die Herz-Lungen-Maschine am Herzen operiert wurden, stets im Normbereich. Die anderen Gruppen, bei denen der kardiochirurgische Eingriff unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stattfand, wiesen bereits alle zum ersten Messzeitpunkt, also bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation, maximal erhöhte IL8-Werte auf. Signifikante Zusammenhänge bestanden sowohl zwischen den IL8-Werten am ersten Messzeitpunkt als auch zwischen den maximalen IL8-Werten im Verlauf und der Dauer des HLM-Einsatzes.

Franke et al. beschrieben einen Anstieg der Interleukine 6 und 8 nach Herz-Operationen bei Erwachsenen, allerdings unabhängig davon, ob die Herz-Lungen-Maschine verwendet wurde. Wurde lediglich ein thorakaler Eingriff ohne kardiale Beteiligung vorgenommen, so stieg das IL6 langsamer und weniger ausgeprägt. Eine Beeinflussung des IL8 war hingegen nicht zu verzeichnen.⁶⁰

Auch andere Autoren konnten keinen Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der HLM-Dauer und der Höhe der Interleukine finden.^{6,8,31,33,37,63,76,82,112,125,137,145} Es wurde mehrfach über IL6-Erhöhungen nach HLM-Operationen geschrieben.^{27,72} Ashraf et al. fanden einen Anstieg des IL6 am Ende des HLM-Einsatzes, bereits 2 Stunden später lagen maximale Werte vor. Auch das IL8 stieg am Ende des HLM-Einsatzes mit maximalen

Werten nach 30 Minuten. Auffällig war eine insgesamt stärkere Erhöhung der Interleukine bei Neugeborenen im Vergleich zu Kleinkindern.^{13,14}

Beghetti et al. wiesen einen signifikanten IL6-Anstieg nach HLM-Operationen bei Kindern nach.¹⁹ Maximale Werte lagen ca. 6 Stunden nach dem Eingriff vor. Normalisiert haben sich die Werte am 5. postoperativen Tag. Auch Ito et al und andere Kollegen fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der HLM-Dauer und der Höhe des IL6.^{80,134}

Birdi et al. und andere Autoren berichten über einen IL8-Anstieg nach HLM-Operation.^{23,59,81,85,99,100} Ascione et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des IL8 und der HLM-Dauer.¹² Eine Studie bei Herzoperationen von Kindern zeigt gleichfalls eine signifikante Korrelation an.⁵⁹ Hier kam es zu maximalen Werten nach 1-3 Stunden postoperativ. Weitere ähnliche Ergebnisse liegen vor.^{21,44,80,99,119,147}

Sehr häufig sind Angaben über postoperative Interleukin-Anstiege zu finden, allerdings liegen meist keine signifikanten Ergebnisse vor.^{32,34,37,78,85}

Bei mehreren Autoren jedoch korreliert die Höhe des postoperativen IL6 mit der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine.^{51,119,153} Das maximale IL6 korrelierte mit der HLM-Dauer in einer anderen Studie.¹¹⁴

Laut Behr et al. zeigen Kinder einen deutlicheren perioperativen IL6-Anstieg als Erwachsene. Desweiteren wiesen sie auf einen während und nach der Operation folgenden Interleukin-Anstieg hin.²⁰ Wanatabe et al. hingegen fanden zwischen Kindern und Erwachsenen keine Unterschiede in der Höhe des Interleukinanstiegs.¹⁵⁰

Habbal et al. ließen Spenderblut im Rahmen eines in vitro-Experimentes durch eine HLM fließen. Es kam zu einem IL8-Anstieg im Rahmen der Wiedererwärmung.

Die Tatsache, dass IL8 aus Spenderblutzellen freigesetzt werden konnte, lässt den Schluss zu, dass sie auch Hauptproduktionsort sein könnten.

Ein IL6-Anstieg konnte nicht beobachtet werden. Vermutlich waren die Spenderblutzellen nicht in der Lage IL6 zu produzieren. Sie kommen somit im nicht als Hauptquelle für das IL6 in Frage.⁷¹

4.3. Einfluss der Operationsdauer auf die Inflammationsparameter und das Lactat

Unsere Daten zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer des kardiochirurgischen Eingriffs und der Höhe des postoperativen Lactatwertes, sowie zwischen der Operationsdauer und dem maximalen Lactatwert im postoperativen Verlauf.

In der Literatur waren hierzu keine Angaben zu finden.

Es ist davon auszugehen, dass die Operationen, die eine lange Dauer hatten, auch eine längere HLM-Zeit aufweisen können. So dass durch diese längere HLM-Zeit wiederum mit einem höheren Risiko einer Sauerstoffunterversorgung zu rechnen ist. Es ist vermutlich nicht möglich die Dauer der Operation alleine für den Lactatanstieg verantwortlich zu machen.

Sowohl die postoperativen, als auch maximalen Procalcitonin-Werte zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Dauer der Operation. Maximale Werte lagen am 1. postoperativen Tag (Messzeitpunkt 3) vor.

Diese Beobachtung weicht von der, die bezüglich der HLM-Dauer gemacht wurde, ab. Dies könnte bedeuten, dass nicht alleine die HLM die PCT-Erhöhung verursacht, sondern auch das OP-Trauma einen Teil dazu beiträgt.

Auch Meisner et al. wiesen eine Korrelation zwischen OP-Dauer und PCT-Höhe nach.¹⁰²

Die Interleukinwerte, die bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation gemessen wurden, und die maximalen Interleukinwerte im postoperativen Verlauf korrelierten mit der Dauer des operativen Eingriffs. Bezüglich der HLM-Dauer ergab sich für die maximalen IL6-Werte keine signifikante Beziehung, wohl aber für die Gesamtdauer der Operation.

Verschiedene Autoren berichteten über ähnliche Ergebnisse. Sowohl das IL6 als auch das IL8 stiegen in Abhängigkeit von der Dauer des Eingriffes.⁶ Bei Ben-Abraham et al. zeigte sich eine Korrelation zwischen dem IL8 und der Operationsdauer.²¹ Cruickshank et al. verglichen verschiedene Operationsarten und konnten einen Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der

Höhe des IL6 finden.⁴⁷ Auch Sakamoto et al. wiesen hohe IL 6-und IL8-Werte in Abhängigkeit von der Dauer eines operativen Eingriffes (verschiedene Operationsarten) nach.¹²³

Andere können keine Zusammenhänge zwischen der Dauer der Operation und der Höhe des IL6-Spiegels erkennen.⁷⁶

4.4. Einfluss der Inflammationsparameter und des Lactats auf die Beatmungsdauer

Die Kinder, die eine längere postoperative Beatmung benötigten, hatten signifikant höhere Lactatwerte bei Aufnahme auf die Intensivstation und hatten höhere maximale Lactatwerte im postoperativen Verlauf.

Siegel et al. berichteten von einer Korrelation zwischen der postoperativen Höhe des PCTs und der Dauer der postoperativen Beatmung nach kinderherzchirurgischen Eingriffen.¹³¹

Höhere PCT-Werte im postoperativen Verlauf deuteten, ähnlich wie bei den Lactatwerten beschrieben, auf eine längere postoperative Beatmungsnotwendigkeit hin. Meisner et al. wiesen bei Erwachsenen nach Herz-Bypass-Operation eine längere postoperative Beatmungsdauer ab einem postoperativen PCT-Wert >2ng/ml nach.¹⁰² Beghetti et al. beobachteten nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern ebenso eine Verlängerung der Beatmungsdauer in Abhängigkeit von erhöhten postoperativen PCT-Werten.¹⁹

Zwischen der postoperativen Beatmungsdauer und der postoperativen Höhe der IL6-Werte konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Das Gleiche bestätigten Beghetti et al..¹⁹

Patienten mit höheren IL-8-Werten mussten länger beatmet werden als Patienten mit niedrigen IL-8-Werten. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant.

Rothenburger et al konnten keine Beziehung zwischen der Beamtungsdauer und der IL6- und IL8-Werte erkennen.¹¹⁸

4.5. Einfluss der Aortenklemmzeit auf die Inflammationsparameter und das Lactat

Während der Aortenklemmzeit ist das Herz nicht durchblutet. Nach Beenden der Aortenklemmzeit werden die ischämischen Organe mit aktivierten Zellen und Zellaggregaten perfundiert, die zu Organdysfunktionen beitragen können.²⁹ Alle Kinder, die unserer Studie ohne Abklemmen der Aorta operiert werden konnten, hatten postoperativ normale Lactatwerte. Mit zunehmender Aortenklemmzeit stieg das postoperative Lactat an. Diese Zusammenhänge waren statistisch signifikant.

In der Literatur wird nach Herzoperation bei Erwachsenen auch eine Korrelation zwischen Aortenklemmzeit und Lactatwerthöhe beschrieben.¹⁴⁰

Die PCT-Werte bei der Aufnahme auf die Intensivstation korrelierten mit der Dauer der Aortenklemmzeit. Kein Zusammenhang konnte zwischen den maximalen PCT-Werten und der Aortenklemmzeit gefunden werden.

Mehrere Artikel beinhalteten ähnliche Ergebnisse. Auch hier wurde nach herzchirurgischen Eingriffen am Herzen bei Kindern höhere PCT-Werte in Abhängigkeit von der Dauer der Aortenklemmzeit gefunden.^{19,72,73}

Aouifi et al. konnten nach Herzoperation bei Erwachsenen keine Zusammenhänge nachweisen.⁸

Unsere Daten lassen zwar eine Zunahme der Interleukin-Werte je nach Länge der Aortenklemmzeit erkennen, eine statistische Relevanz erreicht diese Beobachtung jedoch nicht.

Einige Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen.^{19,63,72,76,78,153}

Allerdings gibt es auch vielfach Nachweise von Korrelationen zwischen IL6 oder IL8 und der Dauer der Aortenklemmzeit.^{6,77,80,81,85} Es wurde eine durch eine

Ischämie ausgelöste Zytokinerhöhung vermutet. Diese Zytokine wiederum beteiligen sich an der Reperfusionverletzung.^{6,85} Westaby et al. berichten von einer Korrelation zwischen der Aortenklemmzeit und dem intra- bzw. postoperativen IL6-Anstieg. Hier ist bis 3h nach Ende der Aortenklemmzeit eine Erhöhung der IL6-Werte beobachtet worden.¹⁵² Auch Kawamura et al. berichten über eine Interleukinerhöhung über einen Zeitraum von 3 nach Ende der Aortenklemmung in Abhängigkeit von der Aortenklemmzeit.⁸⁵ Die Tatsache, dass bereits 3 Stunden nach dem Ende der Aortenklemmung die IL6-Werte sich bereits wieder normalisierten, könnte eine Erklärung dafür sein, warum unsere Daten keine signifikanten Zusammenhänge hergaben. Der erste Messwert wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Lag die Aortenklemmzeit über 65 min, so lagen die postoperativen IL8-Werte signifikant höher.²¹

4.6. Einfluss des Kreislaufstillstandes auf die Inflammationsparameter und das Lactat

Patienten, die ohne Kreislaufstillstand operiert wurden, hatten postoperativ keine erhöhten Lactatwerte. Patienten, die mit Kreislaufstillstand operiert werden mussten, hatten mit zunehmender Dauer signifikant höhere postoperative Lactatwerte. Auch S. Shemie konnte nach Herzoperationen bei Kindern ähnliche Beobachtungen machen.¹²⁷

Die Dauer des Kreislaufstillstandes hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf die Höhe des Procalcitonins. In der Literatur waren hierzu keine Angaben verfügbar.

Auch die Interleukine wurden durch die Länge des Kreislaufstillstandes wenig beeinflusst. Lediglich zwischen der Höhe des IL8 bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation und der Stillstandsdauer ließ sich ein statistisch relevanter Zusammenhang erfassen.

Antonelli et al. beobachteten einen signifikanten Unterschied bezüglich der IL8-Höhe und der Tatsache, ob ein Kreislaufstillstand stattfand. Eine Korrelation zwischen der Dauer des Stillstandes und der postoperativen IL8-Höhe bestand jedoch nicht. Der IL6-Anstieg war hier in den beiden Gruppen, mit und ohne Kreislaufstillstand, ebenso signifikant unterschiedlich. Allerdings konnte hier auch eine signifikante Korrelation zwischen der IL6-Höhe und der Dauer des Kreislaufstillstandes gefunden werden.⁶

Weitere Autoren berichten über Zytokinerhöhungen in Abhängigkeit von der Dauer des Kreislaufstillstandes.^{39,85}

4.7. Einfluss der intraoperativen Körpertemperatur auf die Inflammationsparameter und das Lactat

In der Herzchirurgie wird das Absenken der Körpertemperatur des Patienten zur Neuroprotektion eingesetzt. Die niedrige Temperatur reduziert den Gewebestoffwechsel und den Sauerstoffbedarf, dadurch werden weniger freie Radikale freigesetzt.¹⁴⁹ Bei der tiefen Hypothermie wird der Körper bis auf 18 °C heruntergekühlt. Unter diesen Bedingungen ist eine Operation unter Kreislaufstillstandbedingungen bis zu 60 Minuten möglich.

Unsere Daten zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Tiefe der intraoperativen Körpertemperatur und der Höhe der postoperativen Lactatwerte. Eine Studie an neonatalen Schweineherzen beschrieb eine geringere Lactaterhöhung unter Hypothermiebedingungen als unter Normothermie.¹⁵⁴ Wagner et al. berichtete gleichfalls über höhere Lactatwerte nach normothermer Operation an Schweinen als nach hypothermer Operation.¹⁴³ Die Ergebnisse einer anderen Studie zeigten signifikant höhere Lactatwerte nach tiefhypothermer Operation als bei milder Hypothermie.¹³¹

Es lag in unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der PCT-Höhe nach normothermer oder hypothermer Herzoperation vor. Eine

Arbeitsgruppe konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der PCT-Wert-Höhe und der intraoperativen Körpertemperatur nach kardiochirurgischem Eingriff im Kindesalter nachweisen.⁷² Auch Beghetti et al. berichteten von deutlich höheren Lactatwerten nach Operation in tiefer Hypothermie.¹⁹ Hammer et al. konnten keine Beziehung zwischen der intraoperativen Körpertemperatur und dem postoperativen PCT-Anstieg nachweisen.⁷³

Der postoperative Interleukinanstieg zeigt sich von der intraoperativen Körpertemperatur nur wenig beeinflusst. Lediglich zwischen den maximalen IL6-Werten im postoperativen Verlauf und der intraoperativen Körpertemperatur konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Mehrere Studien berichteten, dass die systemische Inflammationsreaktion und der Interleukinanstieg von der intraoperativen Körpertemperatur unabhängig erscheint.^{23,35,59,72,78}

Manche Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen der Tiefe der Körpertemperatur und der Höhe der Interleukine.⁷⁰

Frering et al. beschrieb eine ausgeprägtere Zytokinerhöhung nach normothermer Operation im Vergleich zu einem mäßigeren Zytokinanstieg nach Operation in milder Hypothermie.⁶³

Menasché et al. wiesen nach HLM-Operationen bei Patienten, die in Normothermie operiert wurden, 2 Stunden nach dem Ende des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine signifikant höhere IL6-Werte nach.¹⁰⁷ Tassani et al. kamen zu dem Ergebnis, dass unter hypothermen Operationsbedingungen ein signifikant niedriger IL8-Anstieg zu beobachten war. Das IL6 war hier tendenziell ebenfalls geringer, statistisch signifikant war dies nicht.¹³⁸

Habbal et al. sahen in Experimenten mit Herz-Lungen-Maschinen und Spenderblut eine reduzierte IL8-Freisetzung während hypothermen Bedingungen, nach anschließender Wiedererwärmung kam es jedoch zu einem deutlichen IL8-Anstieg.⁷¹

4.8. Zusammenhang zwischen der Mortalität und den Inflammationsparametern bzw. dem Lactat

Im ersten, retrospektiven Teil dieser Arbeit lag ein Schwerpunkt darauf, herauszufinden, ob das Lactat ein Parameter ist, der ein zuverlässiger Marker für das postoperative Outcome sein kann. Ziel muss natürlich sein, stark gefährdete Patienten früh zu erkennen, um dann, wenn möglich, die Therapie zu intensivieren.

Hatherill et al. hielten eine Lactatwert-Grenze von 6 mmol/l für sinnvoll, um das Mortalitätsrisiko einzuschätzen.⁷⁴ In unserem Patientengut lag bei Lactatwerten über 6 mmol/l eine Mortalität von 41,1% vor. Bei Werten unterhalb dieser Grenze verstarben lediglich 2%.

Es ließ sich ein eindeutiger statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe der Lactatwerte und der postoperativen Mortalität nachweisen.

Siegel et al. stellten fest, dass von 41 Kindern, die am Herz operiert wurden, kein Kind überlebte, das einen höheren Lactatwert als 4,5mmol/l bei der Aufnahme auf die Intensivstation hatte. Sie wiesen einen statistischen Zusammenhang zwischen der Lactatwerthöhe und dem Mortalitätsrisiko nach.¹³¹

Wie bereits oben beschrieben favorisierten Hatherill et al. eine Lactatwertgrenze von 6mmol/l für die Vorhersage einer erhöhten Mortalität. Zur Prognose der Mortalität hielten sie das Lactat aufgrund seiner großen Variabilität für wenig geeignet. Sie bestätigten die von Siegel et al. gemachten Beobachtungen nicht. Hier überlebten 21,1% der Patienten, die postoperative Lactatwerte über 4,5mmol/l aufwiesen.⁷⁴ Charpie et al. et al hingegen fanden das Lactat einen guten Parameter zur Einschätzung der Prognose bezüglich es postoperativen Überlebens. Sie wiesen daraufhin, dass ganz besonders ein Anstieg des Lactats um mehr als 0,75mmol/l pro Stunde auf eine schlechte Prognose hindeutet.⁴¹

Demers et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang nach herzchirurgischer Operation bei Kindern zwischen einem Lactatwert über

4mmol/l und der Mortalität.⁵⁰ Maillet et al. berichteten, dass nach herzchirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen 1,5% der Patienten verstarben, die postoperativ normale Lactatwerte hatten. 14,9% der Patienten, die direkt postoperativ erhöhte Werte aufwiesen verstarben. Kam es erst im postoperativen Verlauf zu einem Anstieg der Lactatwerte, so starben 3,6% der Patienten.⁹⁵

Eine andere Studie mit 48 Kindern, die am Herz operiert wurden, zeigte, dass alle Kinder mit Lactatwerten kleiner als 7 mmol/l zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation überlebten. Die Kinder, bei denen das Lactat nach 3-4 Stunden unter 4mmol/l lag und diejenigen, die maximale Lactatwerte unter 9 mmol/l aufwiesen überlebten.⁴²

Eine weitere Arbeitsgruppe, die postoperative Messungen nach Herzoperation beim 776 Erwachsenen durchführte, bestätigten den signifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen Lactatwerthöhe und der Mortalität.¹⁴⁰

In unserer prospektiven Studie verstarben 2 von 51 Patienten. Beide zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation deutlich über dem Median aller PCT-Werte liegenden PCT-Werte. Es ließ sich eine statistische Signifikanz nachweisen, wenn auch eher schwach. Es wäre sicher sinnvoll, dieses Ergebnis an einer größeren Fallzahl zu überprüfen.

Adamik et al. beobachteten im Falle eines PCT-Anstiegs im postoperativen Verlauf nach herzchirurgischem Eingriff ein hohes Mortalitätsrisiko, wohin gegen bei den überlebenden Patienten das PCT abfiel.⁴

Hohe PCT-Werte waren in einer anderen Studie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Erstaunlicherweise konnte hier kein Unterschied in der PCT-Höhe zwischen Patienten mit infektionsbedingten Komplikationen und nicht-infektionsbedingten Komplikationen gefunden werden.⁵³

Frauenberger et al. fanden erst bei sehr hohen PCT-Werten eine hohe Assoziation mit der Mortalität.⁶²

Fritz et al. hielten einen PCT-Wert über 2,5 ng/l für einen guten prognostischen Parameter bezüglich der Mortalität.⁶⁴ Sablotzki et al. bestätigten die gute prognostische Aussagekraft erhöhter postoperativer PCT-Werte und IL8-Werte.¹²¹

Die Interleukine in unseren Daten ermöglichten keine Vorhersage einer erhöhten Mortalität. Zwar lagen die Interleukinwerte bei den Verstorbenen Patienten deutlich über denen der Überlebenden, ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich, womöglich aufgrund der geringen Fallzahl, nicht aufzeigen.

Mehrere Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen hohen IL6-Werten und einer erhöhten Mortalität nachweisen.^{38,52,62,76,97,108}

4.9. Zusammenhang zwischen der Morbidität und den Inflammations-Parametern bzw. dem Lactat

Verschiedene Faktoren führen zu mehr oder weniger ausgeprägten Komplikationen im postoperativen Verlauf. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, die Aortenklemmzeit, der Kreislaufstillstand, die Körpertemperatur während der Operation, die Dauer der Operation, der Umfang des operativen Eingriffes, das Alter des Patienten, die Narkose, Infektionen und viele andere Probleme spielen eine Rolle.

Es wurde versucht, einen Parameter zu finden, der zur Einschätzung des postoperativen Verlaufes beitragen kann. Aufgrund der in unseren Daten kleinen Fallzahlen an spezifischen Komplikationen, ist es nicht möglich statistisch signifikante Daten zu liefern.

Bezüglich des Lactats lassen sich genauere Aussagen machen, da hier im ersten Teil der Arbeit im Rahmen der retrospektiven Studie eine deutliche höhere Patientenzahl berücksichtigt wurde.

11 der 253 Kinder erlitten postoperativ ein Multiorganversagen. Diese Kinder zeigten bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation signifikant

höhere Lactatwerte als die Kinder, die kein Multiorganversagen entwickelten. In der Gruppe der Kinder mit Lactatwerten über 6mmol/l kam es bei 17,6% zu einem Multiorganversagen, in der Gruppe mit Lactatwerten unter 6mmol/l traten diese Probleme nur bei 1,5% der Patienten auf.

Auch das Risiko bei einem postoperativ erhöhten Lactatwert Komplikationen zu entwickeln, die einen Zweiteingriff mit Rethorakotomie notwendig machen, ist signifikant erhöht. Die maximalen PCT-Werte der beiden Kinder, bei denen in der prospektiven Studie eine Rethorakotomie erforderlich war, lagen mit 16,1ng/ml und 13,8ng/ml deutlich über dem Median aller maximalen PCT-Werte von 2,4ng/ml. Auch die maximalen Interleukinwerte lagen bei beiden Patienten über dem Median der Interleukinwerte aller Patienten. Einer der beiden Patienten erreichte eine IL6-Wert von 1000 pg/ml und einen IL8-Wert von 1621 pg/ml.

Eine besondere Situation liegt vor, wenn im postoperativen Verlauf eine Reanimation erforderlich wird. Bei 22 Kindern in unserer retrospektiven Studie war dies der Fall. In der prospektiven Studie betraf das 2 Kinder. Die Kinder, die reanimiert werden mussten, hatten bereits zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation sehr viel höhere postoperative Lactatspiegel als die Patienten, die diese Komplikation nicht erlitten.

Auffallend war, dass bei einem Patienten kurz nach einer Reanimation nicht nur das Lactat, sondern auch das PCT und die Interleukine eine massive Erhöhung zeigten. Ein zweiter Patient, bei dem eine Reanimation erfolgen musste, zeigte nur eine leichte Erhöhung der Werte, allerdings war die Bestimmung auch nicht unmittelbar nach diesem Ereignis vorgenommen worden.

Nicht selten kommt es im Rahmen der Herzoperation zu neurologischen Auffälligkeiten. Trotz verbesserter technischer Möglichkeiten treten auch heute noch bei bis zu 30% der herzoperierten Kinder neurologische Schäden auf, bei bis zu 5% sind diese bleibend.¹⁵⁵ Unsere Daten zeigen, dass 44,1% der Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten postoperative Lactatwerte über 6mmol/l

aufwiesen. In der Gruppe der Kinder mit Lactatwerten unter 6 mmol/l waren nur 4% neurologisch auffällig.

Viele Autoren beobachteten, dass Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen mit erhöhten Lactatwerten ein deutlich erhöhtes Risiko hatten, im postoperativen Verlauf eine Komplikation zu erleiden.^{74,127,131} S. Shemie beschrieb einen signifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen Lactathöhe und dem Eintreten von Komplikationen wie eine Rethorakotomie, eine Reanimation, ein Lungenversagen mit ECMO-Einsatz oder gar das Versterben des Patienten.¹²⁷ Hatherill et al. empfahlen eine Lactatwertgrenze von 6mmol/l. Postoperative Werte die über dieser Grenze lagen gingen in hohem Maße mit postoperativen Komplikationen (Multiorganversagen, neurologische Komplikationen, Rethorakotomien, Arrhythmien und Reintubationen) einher.⁷⁴ Duke et al. fanden ebenfalls deutlich erhöhte postoperative Lactatwerte, die signifikant häufiger von Komplikationen (Reanimation, Rethorakotomie, Multiorganversagen, Tod) gefolgt waren.⁵⁶ Eine sehr umfangreiche Studie an 1376 Kindern, die am Herzen operiert wurden, zeigte, dass 43% der Patienten, die postoperativ erhöhte Lactatwerte hatten, Komplikationen erlitten. Wohingegen nur 22% der Patienten mit niedrigen Lactatwerten ähnliche Probleme hatten. Dieser Unterschied war signifikant. Ein Lactatwert von über 4 mmol/l war hier stark mit einer hohen Morbidität assoziiert.⁵⁰

Im zweiten Teil der Arbeit waren statistische Aussagen aufgrund der niedrigen Fallzahl und nur vereinzelt aufgetretenen Komplikationen schwierig. Zu erkennen war jedoch, dass Patienten, die eine Rethorakotomie benötigten oder reanimiert werden mussten deutlich höhere maximale PCT-Werte aufwiesen.

Meisner et al. berichteten von einer schwachen Korrelation zwischen der Höhe des postoperativen PCT-Wertes und dem Auftreten von Komplikationen. Ein Zusammenhang zwischen dem C-reaktiven Protein und den Komplikationen bestand nicht.¹⁰⁴ Aouifi et al. beobachteten, dass die PCT-Werte bei Patienten, die den postoperativen Verlauf ohne Komplikationen überstanden, 8 Tage postoperativ unter 5 ng/ml blieben.⁸ Hier wurde das PCT als guter Marker zur

Vorhersage postoperativer Komplikationen beschrieben. Weitere Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen der Höhe der PCT-Werte und dem Auftreten postoperativer Komplikationen.^{4,19,53,103,121}

Meisner et al. errechneten, dass 95% der erwachsenen Patienten, die nach einer Herzoperation PCT-Werte über 2 ng/ml aufwiesen, Komplikationen zeigten. Nur 59% der Patienten mit PCT-Werten unter 2 ng/ml waren von Komplikationen, wie einer Rethorakotomie, einer Lungenerkrankung, ein erhöhter Katecholaminbedarf oder einer Infektion betroffen.¹⁰²

Sablutzki et al. beschrieben, dass signifikant erhöhte PCT-Werte am ersten und zweiten postoperativen Tag, mit einem vermehrten Auftreten eines Multiorganversagens einhergingen.¹²² Ein ähnliches Ergebnis mit signifikant höheren PCT-Werten im Falle eines Multiorganversagens wurde an anderer Stelle dokumentiert.¹²⁰

Lecharny et al. zeigten, dass bei perioperativen myokardialen Infarkten bei Erwachsenen ein deutlicher PCT-Anstieg auf 27,1ng/ml (Median bei 27 Patienten) erfolgte.⁹²

Sablutzki et al. berichteten über signifikant erhöhte IL6-Werte bei Patienten, die ein Multiorganversagen erlitten. Weitere Autoren beschrieben ähnliche Ergebnisse^{51,146}, andere sahen keinen Zusammenhang zwischen der IL6-Höhe und postoperativen Komplikationen.¹⁹ Erhöhte IL6-Werte standen konnten bei Patienten mit postoperativem Multiorganversagen gefunden werden, bezüglich des IL8 traf das hier nicht zu.⁹⁷

Shyu et al. bestimmten das IL8 bei Patienten, die reanimiert wurden. Bei erfolgreicher Reanimation stieg das IL8 von 65 pg/ml (30,2-1479pg/ml) direkt nach der Reanimation auf 155,4 pg/ml (55,4-1386pg/ml) 2 Stunden nach erfolgreicher Reanimation. Nach erfolgloser Reanimation waren kaum erhöhte IL8-Werte nachweisbar.¹³⁰

4.10. Einfluss der Infektionen auf die Inflammationsparameter und das Lactat

Eine wichtige Komplikation stellt die Infektion dar, diese kann beispielsweise eine lokale Wundinfektion, eine Pneumonie oder eine Harnwegsinfektion sein, gelegentlich kommt es zu einer Sepsis mit lebensbedrohlichen Folgen.

Viele Entzündungsparameter werden routinemäßig bestimmt werden und tragen dazu bei Infektionen zu diagnostizieren. Die Leukozytenanzahl mit dem entsprechenden Differentialblutbild und das C-reaktive Protein sind gängige Methoden.

Problematisch ist die Verwendung dieser Parameter jedoch im postoperativen Verlauf, da diese Blutwerte sehr stark durch die Operation und besonders durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verändert werden.

Es ist zur Zeit nicht sicher möglich eine postoperative Infektion, bzw. Sepsis von einer systemischen Inflammationsreaktion zu unterscheiden, außer eine positive Blutkultur ergibt einen Erregernachweis.

In unserer Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Leukozyten und der Höhe des Lactats nachgewiesen werden. Auch die Höhe der postoperativen Körpertemperatur beeinflusste das Lactat nicht.

Der zweite Teil der Arbeit befasste sich mit verschiedenen Entzündungsparametern, wie Procalcitonin und den Interleukinen. Eine genaue Aussage zur Vorhersagekraft dieser Werte bezüglich einer Sepsis konnte nicht gemacht werden, da von den 51 operierten Kindern kein Kind an einer nachgewiesenen Sepsis erkrankte.

19 der Kinder hatten sicher keine postoperativen Probleme hinsichtlich einer Infektion, 21 Kinder zeigten Symptome einer Infektion ohne einen sicheren Infektionshinweis und 11 Kinder erlitten eine gesicherte Infektion. Die maximalen Werte von PCT, IL6 und IL8 waren keine Hilfe bei der Früherkennung von Infektionen, die nicht dem Ausmaß einer Sepsis entsprachen.

In der Literatur sind viele Angaben über das Procalcitonin als Entzündungsparameter zu finden.

Dandona et al. konnten 4 Stunden nach der Injektion von E. coli- Endotoxin an freiwilligen Erwachsenen einen PCT-Anstieg nachweisen, nach 6 Stunden wurden Maximalwerte erreicht und nach 8-24 Stunden normalisierten sich die Werte.⁴⁹ Andere Autoren wiesen erhöhte PCT-Werte bei Patienten mit Sepsis oder Pneumonie nach.⁶⁹ Reinhart et al. schätzten das PCT als sinnvollen Parameter zur Unterscheidung einer Sepsis von einer systemischen Inflammationsreaktion ein.¹¹⁵

Bitkover et al. fanden nach herzchirurgischen Operationen bei Erwachsenen erhöhte PCT-Werte bei Patienten ohne Infektionsnachweis, andere Patienten mit nachgewiesener Infektion wiederum zeigten keinen PCT-Anstieg.²⁴

Boeken et al. teilten 74 Patienten nach Herz-Bypass-Operation und Herztransplantation in 3 postoperative Gruppen ein. Die erste Gruppe beinhaltete Patienten, die keine Komplikationen zeigten. Die PCT-Werte dieser Gruppe lagen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation im Normbereich und stiegen bis zum 2. postoperativen Tag nur leicht an. Die Patienten der zweiten Gruppe erkrankten an einer Sepsis und wiesen bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation deutlich erhöhte PCT-Werte auf (Median: 9ng/ml). Am 2.postoperativen Tag stiegen diese auf 19,6 ng/ml. Die dritte Gruppe zeigte Symptome einer systemischen Inflammationsreaktion mit initialen PCT-Werten, die im Normbereich lagen und am 2. Tag nach der Operation auf 0,7 ng/ml nur leicht zunahmen.²⁵

Aouifi et al. beobachteten nach einer HLM-Herz-Operation bei Erwachsenen über PCT-Erhöhungen in Abhängigkeit der Lokalisation einer postoperativen Infektion. Von 97 Patienten verlief bei 45 Patienten der Eingriff ohne infektionsbedingte Komplikationen, diese hatten PCT-Werte um 0,41ng/ml. 17 erkrankten an einer Pneumonie (PCT 4,85 ng/ml), 9 an einer Mediastinitis (PCT 0,8 ng/ml), 16 hatten eine nachgewiesene Bakteriämie (PCT 3,57 ng/ml) und 12 erlitten einen septischen Schock mit PCT-Werten von 96,98 ng/ml. Weiterhin fiel auf, dass Patienten mit einem septischen Schock deutlich höhere PCT-

Werte zeigten, als Patienten mit einem kardiogenen Schock. Aouifi et al. schlussfolgerten, dass ein PCT-Wert über 1 ng/ml auf eine Infektion hinweist und das PCT gut als Sepsismarker geeignet ist.⁷ Diese Ergebnisse bestätigten weitere Autoren.^{15,30,52}

Aouifi et al. verglichen die PCT-Werte von herzoperierten Erwachsenen in Abhängigkeit von der Entwicklung einer systemischen Inflammationsreaktion (SIRS). Patienten mit SIRS hatten durchschnittliche PCT-Werte von 1,79ng/ml im Vergleich zu 0,34ng/ml bei Patienten ohne SIRS. Dieser Unterschied war signifikant. Die Autoren schlossen daraus, dass eine systemische Inflammationsreaktion einen leichten PCT-Anstieg induziert.⁸ Andere Untersuchungen führten zu sehr ähnlichen Ergebnissen.^{26,86,117} Patienten mit und ohne SIRS zeigten PCT-Werte unter 1,7ng/ml.⁸⁶

Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte 41 Sepsis-Patienten und 42 Patienten nach HLM-Herz-Operation. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass an einer Sepsis erkrankte Patienten hohe PCT-Werte hatten. Kam es im Verlauf der Sepsis zu einem weiteren Anstieg, so verstarben die Erkrankten, fielen die Werte ab, so überlebten die Patienten. Sie konnten keine generelle PCT-Erhöhung nach Herz-Operation feststellen. Wenn allerdings postoperative Komplikationen auftraten, gingen diese erhöhte PCT-Werten voraus (1.POT 4,0ng/ml).⁴

Es gibt einige Berichte über PCT-Erhönungen im Rahmen einer Sepsis.^{15,66,68,75,132,133,141}

Nach einem kardiochirurgischen Eingriff erkrankten 27 von 400 Patienten an einer Sepsis. Alle Patienten zeigten am 1. und 2. postoperativen Tag erhöhte Infektionsparameter (CRP, Leukozytose, Temperaturerhöhung, PCT). Auffallend war, dass sich die Werte in der Gruppe der Patienten ohne Infektion nach dem 2. postoperativen Tag abfielen, wohin gegen die Patienten, die eine Sepsis entwickelten eine Persistenz der CRP-Erhöhung und der Temperaturerhöhung, sowie einen erneuten PCT-Anstieg zwischen dem 4. und 6. postoperativen Tag.¹⁸

Beghetti et al. berichteten nach Herzoperationen bei Kindern einen im Vergleich zu anderen Infektionsparametern nur geringen Anstieg des PCT, so

dass sie das PCT für einen geeigneten Infektionsparameter im postoperativen Verlauf hielten.¹⁹

Einige Autoren sehen im Procalcitonin keinen besseren Infektionsmarker als im CRP.^{40,62}

Meisner et al. sahen eine schwache Korrelation zwischen der Körpertemperatur und Leukozytenanzahl, einen Zusammenhang zwischen dem CRP und dem PCT ergab sich nicht.¹⁰² Unserer Daten ließen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP und der Höhe des PCT vermuten.

Hohe PCT-Werte sind mit einer erhöhten Anzahl postoperativer Infektion assoziiert.⁵³

Franz et al. bevorzugten zur Infektionsdiagnostik bei Neugeborenen die Interleukine 6 und 8 gegenüber dem PCT, da diese innerhalb einer Stunde nach Infektionsbeginn ansteigen, das PCT erst nach 4-6 Stunden.⁶¹ Weitere Autoren fanden die Bestimmung von IL6 und IL8 postnatal zur frühen Erkennung einer Infektion sinnvoll.^{22,61,83} Ein PCT-Anstieg wird wie bereits oben erwähnt durch einen perioperativen myokardialen Infarkt getriggert. Dies kann zu einer Fehleinschätzung bezüglich einer Infektion führen.⁹²

Dandona et al. lösten an erwachsenen Freiwilligen durch eine Endotoxin-Injektion einen PCT-Anstieg 4h nach Injektion und einen IL6 und IL8-Anstieg innerhalb 3h nach Injektion aus und zeigten damit, dass Endotoxine in der Lage sind, einen PCT- und Interleukin- Anstieg hervorzurufen. Die Normalisierung der Interleukine trat bereits nach 8 Stunden ein, die des PCTs erst nach 24 Stunden.⁴⁹

DeWerra et al. verglichen 3 Gruppen von Patienten, die erste erkrankte an einem septischen Schock, die zweite an einem kardiogenen Schock und die dritte an einer Pneumonie. IL6-Messungen ergaben deutlich erhöhte Werte in der ersten Gruppe, eine leichter Anstieg war in der zweiten Gruppe zu beobachten. Die Werte der dritten Gruppe lagen nicht höher, als die der Kontrollgruppe.⁵²

Brunkhorst et al. hingegen sahen keine IL6-Erhöhung im Rahmen eines kardiogenen Schocks, wohl aber bei septischem Schock.³⁰

Gendrel et al. kritisierte die schwierige Durchführung der Interleukinbestimmung mit sofortigem Einfrieren. Desweiteren konnten sie bei zwei Kindern mit viraler Infektion (Adenoviren, HIV) massive IL6-Erhöhungen nachweisen, so dass sie auch die Differenzierung zwischen einer viralen und einer bakteriellen Genese mit Hilfe des IL6 in Frage stellten.⁶⁸

Ertel et al. berichteten über posttraumatische infektionsbedingte IL6-Erhöhungen.⁵⁸

Mehrere Autoren berichten von einer signifikanten Interleukinerhöhung im Falle einer Sepsis.^{97,108,142}

4.11. Einfluss der intraoperativen Bluttransfusionen auf die Inflammationsparameter und das Lactat

Im Rahmen von Operationen kommt es zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Blutverlust. Möglicherweise beeinflussen dieser Blutverlust oder etwaige Bluttransfusionen die Inflammationsparameter oder das Lactat.

Die Daten der retrospektiven Studie zeigten signifikante Zusammenhänge zwischen der pro kgKG gegebenen Menge an Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und Fresh Frozen Plasma und der Höhe des postoperativ ermittelten Lactatwertes. Kein Zusammenhang konnte zwischen der Menge an verabreichtem Humanalbumin (Biseko®) und der Lactatwerthöhe nachgewiesen werden.

Mazza et al. konnten eine Stunde nach Transfusion keinen Lactatanstieg beobachten.⁹⁸ Schroeder et al. konnte bei Patienten nach HLM-Operation höhere Lactatwerte nachweisen, wenn die Konserven etwas älter waren.¹²⁴

Meisner et al fanden bei 67% herzoperierter Erwachsener postoperativ PCT-Werte über 2, wenn intraoperativ Blut transfundiert wurde. Nur 20% der Patienten, die ohne eine Bluttransfusion auskamen, hatten postoperativ einen erhöhten Lactatspiegel.¹⁰²

Mehrere Autoren berichteten über eine Korrelation zwischen der postoperativen IL6-Höhe und der intraoperativen Blutkonservengabe.^{76,111,153}

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie bei 253 an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen in der Zeit von März 1997 bis Mai 1998 am Herzen operierten Kindern im Alter von einem Tag bis 16,5 Jahren die postoperativen Lactatspiegel mit intra- und postoperativen Parametern verglichen. Ein Ziel war es, herauszufinden, ob das Lactat ein Parameter ist, der zur Vorhersage des postoperativen Outcomes beitragen kann.

Die Lactatwerte der Kinder, die postoperativ verstarben, lagen mit durchschnittlich 10,6 mmol/l deutlich über den Werten der überlebenden Kinder mit 2,8 mmol/l. In der Gruppe der Kinder mit postoperativen Lactatwerten über 6 mmol/l [n=34] betrug die Mortalität 41,1%, in der Gruppe der Kinder mit Lactatwerten unter 6 mmol/l lag die Mortalität lediglich bei 2%. Postoperative Komplikationen traten bei Kindern, die erhöhte Lactatwerte zeigten, deutlich häufiger auf. 17,6% der Kinder, die Lactatwerte über 6 mmol/l hatten, erlitten ein Multiorganversagen, wohingegen nur 1,5 % der Kinder, die Lactatwerte unter 6 mmol/l aufwiesen, von dieser Komplikation betroffen waren. Unserer Meinung nach eignet sich das Lactat, um Kinder, die ein hohes Risiko, postoperative Komplikationen zu erleiden haben, frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls die Therapie zu intensivieren.

Signifikante Zusammenhänge konnten außerdem zwischen der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, der Dauer des Kreislaufstillstandes, der Dauer der Aortenklemmzeit, der tiefsten intraoperativen Körpertemperatur und der postoperativen Lactatwerthöhe zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation nachgewiesen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden im Rahmen einer prospektiven Studie mit 51 Kindern im Alter von 4 Tagen bis 16 Jahren in der Zeit von August 2000 bis Februar 2001, die ebenfalls an der herzchirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Tübingen operiert und dann auf die kinder-kardiologische Intensivstation verlegt wurden, die Lactatverläufe bis zum 6. postoperativen Tag analysiert und mit zahlreichen klinischen Parametern

verglichen. Zusätzlich wurde sieben Mal bis zum 6. postoperativen Tag die Bestimmung von Procalcitonin (PCT), Interleukin 6 (IL6) und Interleukin 8 (IL8) vorgenommen. Es erfolgte die Analyse und der Vergleich zu den Lactatverläufen mit der Fragestellung, ob durch diese zusätzlichen Parameter genauere Aussagen über die postoperative Entwicklung dieser 51 Kinder zu treffen sind. Besonders von Interesse war, ob das Procalcitonin oder die Interleukine die Diagnostik im Hinblick auf eine postoperative Infektion verbessern können. Es ist bekannt, dass das operative Trauma und der Einsatz verschiedener Operationsverfahren, wie die Herz-Lungen-Maschine, die Hypothermie oder der Kreislaufstillstand dazu beitragen können, dass es postoperativ auch in Abwesenheit einer Infektion zu einem Anstieg der Inflammationsparameter kommt.

Das Procalcitonin zeigte eine leichte Erhöhung, ab dem 1. postoperativen Tag, ab dem 3. postoperativen Tag normalisierte es sich. Ein deutlicher Anstieg war im Rahmen einer Reanimation aufgefallen. Da die Erhöhungen des Procalcitonins nur bei 4 Kindern über 10 ng/ml lagen, sehen wir schon eine Möglichkeit eine Zusatzinformation im Hinblick auf eine Infektion durch die Bestimmung des Procalcitonins zu gewinnen. Ein Vorteil des Procalcitonins gegenüber des C-reaktiven Proteins (CRP) liegt in der schnelleren Normalisierung. Das C-reaktive Protein war häufig am 6. postoperativen Tag noch nicht in den Normwertbereich abgefallen.

Signifikante Zusammenhänge konnten zwischen der Operationsdauer, der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, der Aortenklemmzeit, der Mortalität, der Dauer der postoperativen Beatmung und der PCT-Höhe beobachtet werden.

Da während unserer Datenerhebung kein Kind postoperativ an einer Sepsis erkrankte, konnten wir darüber, ob das PCT, das IL6 oder das IL8 geeignete Parameter zur Erkennung einer schweren Infektion sind, keine Aussage treffen. Die Interleukine 6 und 8 zeigten einen ähnlichen postoperativen Verlauf. Hohe Werte lagen am Tag der Operation vor, bereits am 2. und 3. Tag normalisierten sich die Werte. Hier sind die Interleukine dem Procalcitonin überlegen.

Die postoperativen IL-6- und IL8- Werte nahmen in Abhängigkeit von der Dauer des HLM-Einsatzes und der Dauer des operativen Eingriffes zu. Ein Zusammenhang zwischen der Interleukinhöhe und der Dauer der Aortenklemmzeit, bzw. der Dauer des Kreislaufstillstandes, sowie der tiefsten intraoperativen Temperatur konnte nicht nachgewiesen werden.

Inwieweit die postoperative Bestimmung von Procalcitonin und den Interleukinen das postoperative Infektionsmonitoring erweitern kann, ist durch weitere Studien zu untersuchen. Durch den schnelleren Anstieg und den schnelleren Abfall sind diese Parameter sicher dem Routineparameter CRP überlegen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS.** Immunologie. Hans-Huber-Verlag, Bern, 1996.
- 2 **Abdolvahab-Emminger, H.** Exaplan. Urban&Fischer-Verlag, München, Jena 1999. S480/481.
- 3 **Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R.** Lactat clearance and survival following injury. *J Trauma.* 1993; 35: 584-589.
- 4 **Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kübler A.** Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2000; 26:1259-1267.
- 5 **American College of Chest Physicians/Society of critical care medicine.** Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20: 864-74.
- 6 **Antonelli M, Testa G, Tritapepe L, D'Errico RR, Costa D, Giovannelli L, Riccioni L, Gasparetto A, Catena G.** IL-8, IL-6 and ICAM-1 in serum of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass with and without cardiocirculatory arrest. *J Cardiovasc Surg.* 1999;40(6):803-809.
- 7 **Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Célard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ.** Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000; 28 (9): 3171-3176.
- 8 **Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson F, Evans R, Lehot JJ.** Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *British Journal of Anaesthesia.* 1999; 83(4): 602-607.
- 9 **Ariza M, Gothard JWW, Macnaughton P, Hopper J, Morgan CJ, Evans TW.** Blood lactate and mixed venous-arterial pCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med.* 1991; 17: 320-324.
- 10 **Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Okay TS.** Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18(2):160-165.

- 11 **Arstall MA, Sawyer DB, Fukazawa R, Kelly RA.** Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation. *Circ Res.* 1999;85(9):829-840.
- 12 **Ascione RA, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD.** Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1198-1204.
- 13 **Ashraf SS, Tian Y, Cowan D, Shaikh R, Parsloe M, Martin P, Watterson KG.** Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal and roller pumps. 1997;11(6):718-722.
- 14 **Ashraf SS, Tian Y, Zacharrias S, Cowan D, Martin P, Watterson K.** Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(6): 862-868.
- 15 **Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C.** High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515-518.
- 16 **Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL.** Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest.* 1991; 99:965-962.
- 17 **B.R.A.H.M.S Diagnostika,** Berlin. PCT Basics.1998
- 18 **Baykut D, Schulte-Herbruggen J, Krian A.** The value of procalcitonin as an infection marker in cardiac surgery. *Eur J Med Res.*2000;5(12):530-536.
- 19 **Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A.** Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiol Young.* 2003;13(2):161-167.
- 20 **Behr D, Hervann A, Pouard P, Spizzi I, Leca F, Vouhe P, Ekindjian O.** Interleukin-6 and C-reactive Protein During Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Clinical chemistry.* 1995; 41(3): 467-469.
- 21 **Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Lotan D, Dagan O, Schreiber-Scheffer R, Mishali D, Harel R, Vishne T, Barzilay Z, Paret G.** Interleukin-8 secretion following cardiopulmonary bypass in children as a marker of early postoperative morbidity.
- 22 **Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, Richter K, Tawfeek MS, Clad A, Brandis M.** Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1 beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res.* 1998;44(4):469-477.

- 23 **Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD.** The effect of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(5):540-545.
- 24 **Bitkover CY, Hansson LO, Valen G, Vaage J.** Effects of cardiac surgery on some clinically used inflammation markers and procalcitonin. *Scand Cardiovasc J.* 2000; 34(3):307-314.
- 25 **Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E.** Procalcitonin in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovascular Surgery.* 2000; 8(7): 550-554.
- 26 **Boeken U, Feindt P, Petzold T, et al.** Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS, and sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46:348-51.
- 27 **Borowiec JW, Hagman L, Tötterman TH, Pekna, M, Venge P, Thelin S.** Circulating cytokines and granulocyte-derived enzymes during complex heart surgery. *Scan J Thor Cardiovasc Surg.* 1995;29(4):167-174.
- 28 **Braithwaite SS.** Procalcitonin-Marker, or mediator?. *Crit Care Med* 1998; 26(6):977-978.
- 29 **Brix-Christensen V.** The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:671-679.
- 30 **Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD.** Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardigenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol.* 1999;72(1):3-10.
- 31 **Burns SA, Newburger JW, Xiao M, Mayer, JE Jr, Walsh AZ, Neufeld EJ.** Induction of interleukin-8 messenger RNA in heart and skeletal muscle during pediatric cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1995;92(9):315-321.
- 32 **Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rocker GM.** Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(5):833-838.
- 33 **Butler J, Pathi VL, Paton RD, Logan RW, MacArthur KJ, Jamieson MP, Pollack JC.** Acute-phase responses to cardiopulmonary bypass in children weighing less than 10 kilograms. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(2):538-542.
- 34 **Butler J, Rocker GM, Westaby S.** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(2):552-559.

- 35 **Caputo M, Bays S, Rogers CA, Pawade A, Parry AJ, Suleiman S, Angelini GD.** Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(3): 982-988.
- 36 **Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC.** Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(2):435-440.
- 37 **Carvalho MV, Maluf MA, Catani R, La Rotta CAA, Gomes WJ, Salomão R, da Silva CM, Carvalho AC, Branco JN, Buffolo E.** Cytokines and pediatric open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young.* 2001;11(1):36-43.
- 38 **Casey LC.** Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(5Suppl):S92-96.
- 39 **Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Solis E, Kaye MP Clancy MS, Kolff J, Deeb GM.** Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91(2):252-258.
- 40 **Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC.** Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Critical Care.* 2004;8(1):12-20.
- 41 **Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ.** Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 120(1): 73-80.
- 42 **Cheifetz IM, Kern FH, Schulman SR, Greeley WJ, Ungerleider RM, Meliones JN.** Serum lactates correlate with mortality after operations for complex congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(3): 735-738.
- 43 **Cheung P, Finer NN.** Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *The Journal of Pediatrics.* 1994; 125: 762-768.
- 44 **Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, Hjortdal K, Hansen OK, Tonnesen E.** Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology.* 2001;94(5):745-753.
- 45 **Chiang BB, Stevens K, Etoch SW, Cerrito P, Gray LA Jr, Dowling RD.** Blood lactic acid levels after artificial heart implantation. *ASAIO J.* 2001; 47 (6):683-685.

- 46 **Cooper D, Sharples L, Cornelissen J, Wallwork J, Alexander G, Trull A.** Comparison between procalcitonin, serum amyloid A, and c-reactive protein as markers of serious bacterial and fungal infections after solid organ transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2001; 33: 1808-1810.
- 47 **Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, van Damme J, Shenkin A.** Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990;79(2):161-165.
- 48 **Damas JK, Gullestad L, Ueland T, Solum NO, Simonsen S, Frøland SS, Aukrust P.** CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure – possible role of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res*. 2000;45(2):428-436.
- 49 **Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohoun C.** Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-1608.
- 50 **Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R.** Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(6):2082-6.
- 51 **Deng MC, Dasch B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH.** Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(1):184-190.
- 52 **DeWerra, I, Jaccard C, Corradin SB, Chioléro R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohoun C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D.** Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 1997; 25(4): 607-613.
- 53 **Dorge H, Schondube FA, Dorge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ.** Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(6):322-326.
- 54 **DPC-Biermann.** IMMULITE® and IMMULITE ® 2000 Reference Range Compendium. 33-34.
- 55 **Dreyer WJ, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Bowles NE, Michael LH, et al.** Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(2):256-263.
- 56 **Duke T, Butt W, South M, Karl TR.** Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114(6): 1042-52.

- 57 **Duval EL, Kavelaars A, Veenhuizen L, van Vught AJ, van de Wal HJ, Heijnen CJ.** Pro- and anti-inflammatory cytokine patterns during and after cardiac surgery in young children. *Eur J Pediatr.* 1999;158(5):387-393.
- 58 **Ertel W, Faist E, Nestle C, Hueltnner L, Storck M, Schildberg FW.** Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J Surg Res.* 1990;48(6):622-628.
- 59 **Finn A, Naik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliott M.** Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(2):234-241.
- 60 **Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG, Weinhold C, Markewitz A.** Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardiac-thoracic surgical procedures: is what we see what we know?. *Eur J Cardiovasc Surg.* 2005;28(4):569-575.
- 61 **Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G.** Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(8):666-671.
- 62 **Fraunberger P, Walli AK, Seidel D.** Cytokine analysis. What is feasible-what is useful? *Internist.* 2001;42(1):35-46.
- 63 **Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmots JM.** Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):636-641.
- 64 **Fritz HG, Brandes H, Bredle DL, Bitterlich A, Vollandt R, Specht M, Franke UF, Wahlers T, Meier-Hellmann A.** Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(10):1276-1283.
- 65 **Gemsa D, Kalden JR, Resch K.** Immunologie. Grundlagen-Klinik-Praxis. Georg Thieme Verlag, 1976/1991.
- 66 **Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C.** Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996;128(4):570-573.
- 67 **Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C.** Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997;24(6):1240-1242.

- 68 **Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C.** Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 ;18 :875-881.
- 69 **Gramm HJ, Dollinger P, Beier W.** Procalcitonin- A new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir. Gastroenterol.* 1995 ; 11(2) : 51-54.
- 70 **Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, Schmid ER, Schurr U, Frisullo R, Maly F, Turina M.** Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):723-728.
- 71 **Habbal M, Carter H, Smith LJ, Elliott MJ, Strobel S.** Neutrophil activation in paediatric extracorporeal circuits: effect of circulation and temperature variation. *Cardiovasc Res.* 1995;29(1):102-107.
- 72 **Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H.** Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol.*2004;59(6):624-629.
- 73 **Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H, Daebritz S, Tiete A, Kozlik-Feldmann R, Reichart B, Netz H.** Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49(6):349-354.
- 74 **Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby S M, Champion M P, Anderson D, Marsh M J, Murdoch I A.** Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Achives of Disease in Childhood* 1997; 77: 235-238.
- 75 **Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA.** Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child;* 81:417-421.
- 76 **Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM.** Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med.* 1998;24(5):481-486.
- 77 **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(4):626-635.

- 78 **Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renauld JC, Valadi D, Noirhomme P, Goenen M.** Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1903-1909.
- 79 **Hövels-Gürich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, Schumacher K, Minkenber R, Duchateau J, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC.** Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(4), 811-820.
- 80 **Ito H, Hamano K, Gohra H, Katoh T, Fujimura Y, Tsuboi H, Esato K.** Relationship between respiratory distress and cytokine response after cardiopulmonary bypass. *Surg Today.* 1997;27(3):220-225.
- 81 **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(4):890-895.
- 82 **Kalfin RE, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton DW, Kreutzer DL, Das DK.** Induction of interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1993;88(5):II 401-406.
- 83 **Kallman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmstrom B, Schollin J.** Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr.* 1999;88(8):880-884.
- 84 **Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K.** Procalcitonin- A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection.* 1997;25(6):329-334.
- 85 **Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S.** Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of IL-8 and IL-6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth.* 1993;40(11):1016-1021.
- 86 **Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T, Guoin F.** Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):47-53.
- 87 **Kilger E, Pichler B, Goetz AE, et al.** Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 46: 130-133.

- 88 **Kukielka GL, Smith CW, LaRosa GJ, Manning AM, Mendoza LH, Daly TJ, Hughes BJ, Youker KA, Hawkins HK, Michael LH, Rot A, Entman ML.** Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest.* 1995;95(1):89-103.
- 89 **Kunz D, Kohse KP.** Diagnostic of inflammation in pediatric patients. *J Lab Med* 2002;26(5/6):335-340.
- 90 **Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G.** Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis days before clinical manifestation. *Lancet.* 1998;352:1271-1277.
- 91 **Latini R, Bianchi M, Correale E, Dinarello CA, Fantuzzi G, Fresco C, Maggioni AP, Mengozzi M, Romano S, Shapiro L, Sironi M, Tognoni G, Turato R, Ghezzi P.** Cytokines in acute myocardial infarction: selective increase in circulating tumor necrosis factor, its soluble receptor, and interleukin-1 receptor antagonist. 1994;23:1-6.
- 92 **Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmots JM, Dehoux M.** Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2001;29(2):323-325.
- 93 **Lischke V, Westphal K, Behne M, Kessler P.** Sepsis oder SIRS- das Problem der Definition. *Zentralbl Chir.* 1999;124:682-686 [Birgit]
- 94 **Löffler G, Petrides PE.** Biochemie und Pathobiochemie. 6.Auflage, Springer Verlag, Berlin u.a.1997, S. 404, 405, 526.
- 95 **Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D.** Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003; 123 (5): 1361-6.
- 96 **Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V.** Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13:277-281.
- 97 **Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavillon JM.** Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med.* 1994;22(4):673-679.
- 98 **Mazza BF, Machado FR, Mazza DD, Hassmann V.** Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SIRS/Sepsis. *Clinics.* 2005; 60(4):311-316.

- 99 **McBride TW, Armstrong, MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM.** Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth.* 1995;75(6):724-733.
- 100 **McBride WT, Armstrong MA, Gilliland H, McMurray TJ.** The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery. *Cytokine.* 1996;8(9):724-729.
- 101 **Meisner M, Hutzler A, Tschaikowsky K, Harig F, Von der Emde J.** Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering.* 1998;3(3/4):174-178.
- 102 **Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K.** Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1094-1102.
- 103 **Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J.** Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24(7):680-684.
- 104 **Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J.** Comparison of procalcitonin (PCT), and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. 1999;3(1):45-50.
- 105 **Meisner M.** Procalcitonin. A new, innovative infection parameter, 3rd edn. Thieme, Stuttgart New York 2000.
- 106 **Members of the American College of Chest Physician/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Comittee.** Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-874.
- 107 **Menasché P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A.** A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(1):293-299.
- 108 **Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L.** Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med.* 1994;22(7):1102-1107.
- 109 **Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL.** Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for

surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119(1): 155-62.

- 110 **Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Schraffordt Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH.** Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Cri Care Med.* 2000;28(2):458-461.
- 111 **Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T.** Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery.* 1992; 111(2): 201-209.
- 112 **Olsson C, Siegbahn A, Henze A, Nilsson B, Venge P, Joachimsson PO, Thelin S.** Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce circulating complement factors and interleukin-6 in paediatric heart surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2000;34(1):33-40.
- 113 **Pannitteri G, Marino B, Campa PP, Martucci R, Testa U, Peschle C.** Interleukin 6 und 8 as Mediators of Acute Phase Response in Acute Myokardial Infarction. *The american journal of cardiology.* 1997; 80:622-625.
- 114 **Pasnik J, MollJA, Moll J, Cywinska-Bernas A, Mazurowski W, Arendarczyk J, Sysa A, Banasik M, Zeman K.** Alterations of procalcitonin and interleukin 6 after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *Pol Merkuriusz Lek.* 2005; 19(109):20-23.
- 115 **Reinhart K, Karzai W.** Procalcitonin-a new marker of systemic inflammatory response to infections. *European Society of Anaesthesiologists.* 2000;1-7.
- 116 **Roitt IM, Brostoff J, Male DK.** *Kurzes Lehrbuch der Immunologie.* Georg Thieme Verlag, 1987.
- 117 **Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C.** Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reaktive protein. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37(3):275-279.
- 118 **Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, Berendes E, Schmid C, Tjan TD, Wilhelm MJ, Erren M, Bocker D, Scheld HH.** The impact of anti-endotoxin core antibodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):124-130.

- 119 **Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, Michelsen S, Pedersen T, Seem E, Fagerhol M.** Release of interleukin-8 and calprotectin during and after paediatric cardiopulmonary bypass with and without ultrafiltration. *Scan J Thor Cardiovasc Surg.* 1996;30(2):53-59.
- 120 **Sablutzki A, Borgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE, Czeslick E.** Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49(5):273-278.
- 121 **Sablutzki A, Dehne MG, Friedrich I, Grond S, Zickmann B, Muhling J, Silber RE, Czeslick EG.** Different expression of cytokines in survivors and non-survivors from MODS following cardiovascular surgery. *Eur J Med Res.* 2003;8(2):71-76.
- 122 **Sablutzki A, Friedrich I, Muhling J, Dehne MG, Spillner J, Silber RE, Czeslick E.** The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion.* 2002;17(2): 103-109.
- 123 **Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M.** Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine.* 1994;6(2):181-186.
- 124 **Schroeder TH, Hansen M.** Effects of fresh versus old stored blood in the prime solution on whole blood lactate levels during pediatric surgery. *Perfusion.* 2005; 20(1):17-19.
- 125 **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(3):545-553.
- 126 **Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Nitsch G, Marcus C, Messmer BJ, von Bernuth G.** Complement, leukocytes and leucocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(1):29-36.
- 127 **Shemie S.** Serum lactate predicts postoperative complications after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Res.* 1996; 39(4):54.
- 128 **Shime N, Kageyama K, Ashida H, Ueda M, Kitamura Y, Tanaka Y.** Perioperative assessment of blood lactate levels in pediatric heart surgery. *Masui.* 2001; 50(7): 752-7.

- 129 **Shinde SB, Kumud KG, Kumar P, Patil ND.** Blood Lactate Levels During Cardiopulmonary Bypass for Valvular Heart Surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2005; 8:39-44.
- 130 **Shyu KG, Chang H, Lin CC, Huang FY, Hung CR.** Concentrations of serum interleukin-8 after successful cardiopulmonary resuscitation in patients with cardiopulmonary arrest. *Am Heart J.* 1997;134(3):551-556.
- 131 **Siegel LB, Hauser GJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Dalton HJ.** Initial postoperative serum lactate predicts survival in children after open heart surgery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1418-1423.
- 132 **Snider RH, Nysten ES, Becker KL.** Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Invest Med.* 1997; 45: 552-560.
- 133 **Stahler M, Hammer B, Reichart B.** Procalcitonin: A new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplantation Proceedings.* 1997; 29: 584-585.
- 134 **Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM.** Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(6):1008-1016.
- 135 **Stryer L.** *Biochemie; 4.Auflage, Heidelberg, 1996, S.607*
- 136 **Tarnok A, Emmerich F.** Immune consequences of pediatric and adult cardiovascular surgery: report of the 7th Leipzig workshop. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003; 54(1):54-57.
- 137 **Tarnok A, Hamsch J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinhausen W, Borte M, Schneider P.** Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(2):113-125.
- 138 **Tassani P, Barankay A, Haas F, Paek SU, Heilmaier M, Hess J, Lange R, Richter JA.** Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than lowflow cardiopulmonary bypass in newborns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:648-654.
- 139 **Tofaletti J.** Elevations in blood lactate: Overview of use in critical care. *Scand Clin Lab Invest* 1996; 56, Suppl 224: 107-110.
- 140 **Toraman F, Evrenkava S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C.** Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum.* 2004; 7(2):E155-159.

- 141 **Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL.** Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999; 27(2): 498-504.
- 142 **Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T.** The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin-6, interleukin-1, and fatal outcome. *J Exp Med.* 1989;169(1):333-338.
- 143 **Wagner FM, Schiller W, Dilg G, Depner C, Welz A, Lacour-Gayet F.** Young Investigator's Prizewinner 2001. Direct visualization of the influence of normothermic as opposed to hypothermic cardiopulmonary bypass on the systemic microcirculation in neonatal pigs. *Cardiol Young.* 2001;11(5):532-538.
- 144 **Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL.** Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(3):806-811.
- 145 **Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP.** Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):52-57.
- 146 **Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachiere JL, Goldman M, Vincent JL, LeClerc JL.** Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(2):469-477.
- 147 **Wan S, Yim AP.** Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(1):S107-111.
- 148 **Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, Wang CM, Lin PL, Chang CI, Huang CH, Chu SH.** Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):651-656.
- 149 **Wardle, SP, Yoxall CW, Weindling AM.** Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass. *Arch Dis Child* 1998;78:26-32.
- 150 **Watanabe T, Sakai Y, Mayumi T, Shimomura T, Song MH, Tajima K, Suenaga Y, Kawaradani Y, Saito Y, Yamada T.** Effect of ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Artif Organs.* 1998;22(12):1052-1055.
- 151 **Weiß C.** Basiswissen Medizinische Statistik. Springer Verlag, 2. Auflage 2001.

- 152 **Westaby S.** Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Thorax*. 1983;38(5):321-325.
- 153 **Whitten CW, Hill GE, Greilich PE, Lipton JM.** Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL6 response to cardiac surgery?. *Anesth Analg*. 1998; 86(1):28-33.
- 154 **Wittnich C, Vincenti W, Salerno TA.** Comparison of mild and deep hypothermia: do they provide similar protection in all neonatal hearts?. *Can J Surg*. 1991; 34(4): 317-320.
- 155 **Walther T, Kostelka M.** , 2003. Bundesverband herzkranker Kinder. Forschung im Dienst herzkranker Kinder prämiert.

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. L. Sieverding danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die gute Beratung bei der Bearbeitung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank an Frau Dr. med. C. Bernhardt für ihre freundliche Mitbetreuung.

Frau E. Bieser (MTA) danke ich herzlich für die gute Organisation der täglichen Blutentnahmen.

Mein Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Hormonlabors der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, insbesondere Herrn Dr. M. W. Elmlinger, Frau U. Stieglitz (CTA) und Frau M. Eder (LTA).

Bei Herrn Dr. R. Vonthein aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen möchte ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Meiner Schwester Birgit danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihre immer währende Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums danken.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Christine Weiß
 Geburtsdatum/-ort: 13. Februar 1976 in Bietigheim-Bissingen
 Familienstand: ledig
 Konfession: evangelisch
 Eltern: Vater: Dr. med. Hermann Weiß, Facharzt für
 Kinder- und Jugendmedizin
 Mutter: Renate Weiß, geb. Mayer, Lehrerin
 Geschwister: Schwester: Dr. med. Birgit Weiß, Assistenzärztin

Schulbildung:

1982-1986 Grundschule: Kasteneckschule, Freiberg/N
 1986-1995 Gymnasium: Oscar-Paret-Schule, Freiberg/N
 1995 Erlangung der Hochschulreife

Studiengang:

WS 1995/96 Studium der Chemie an der Universität Stuttgart
 SS 1996- Studium der Humanmedizin an der Universität
 SS 2002 Tübingen
 27.03.1998 Ärztliche Vorprüfung
 23.03.1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 13.09.2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2001-2002 Praktisches Jahr
 26.11.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 seit 1.1.2003 Assistenzärztin in der Kinderklinik Ludwigsburg