

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde mit Poliklinik
Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie

Sicherheit, Wirkung und Ansprechen einer Hydrocortison-
Rescue-Therapie bei therapierefraktärer arterieller
Hypotension nach Operation von Kindern mit angeborenem
Herzfehler und kardiopulmonalem Bypass

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Grenz, Charlotte Denise

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Auenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Straub

Tag der Disputation: 11.06.2018

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I	Tabellenverzeichnis	7
II	Abbildungsverzeichnis	8
III	Abkürzungsverzeichnis	9
1	Einleitung	11
1.1	Angeborene Herzfehler.....	11
1.2	Low-Cardiac-Output-Syndrom nach operativer Korrektur angeborener Herzfehler.....	11
1.2.1	Definition und Diagnose des Low-Cardiac-Output-Syndroms .	11
1.2.2	Therapie des Low-Cardiac-Output-Syndroms	12
1.3	Risikofaktoren des postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms.....	13
1.3.1	Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom	13
1.3.2	Nebennierenrindeninsuffizienz	14
1.4	Hydrocortison als Therapieansatz zur Behandlung des Low-Cardiac-Output-Syndroms.....	15
1.5	Fragestellung und Ziel	16
2	Methoden	17
2.1	Studienbeschreibung	17
2.2	Scores.....	20
2.2.1	Vasoactive Inotropic Score.....	20
2.2.2	Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score.....	20
2.2.3	Pediatric Risk of Mortality Score.....	21

2.2.4 Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Kidney Disease Score	25
2.2.5 Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score.....	26
2.3 Statistik.....	27
3 Ergebnisse	28
3.1 Übersicht der rekrutierten Patienten	28
3.2 Vergleich der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr bezüglich Vasoactive Inotropic Score, Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score, Pediatric Risk of Mortality Score und Ansprechrate auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie	31
3.3 Verlauf von mittlerem arteriellen Blutdruck, Vasoactive Inotropic Score, Diurese und Laktatkonzentration der Patienten ≥1Jahr	32
3.4 Übersicht der Patienten <1Jahr und Aufteilung in Responder und Non-Responder.....	33
3.4.1 Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1Jahr	36
3.4.2 Verlauf der Herzfrequenz von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr	38
3.4.3 Verlauf des Vasoactive Inotropic Score von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr	40
3.4.4 Verlauf der Laktatkonzentration von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr	42

3.4.5 Verlauf der Diurese von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr	44
3.4.6 Verlauf des Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score von Respondern und Non-Respondern der Patienten <1 Jahr	46
3.4.7 Verlauf des Pediatric Risk of Mortality Score von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr	47
4 Diskussion	49
4.1 Aussagekraft der Bestimmung einer Nebennierenrindeninsuffizienz im Rahmen der Hydrocortison-Rescue-Therapie.....	49
4.2 Dosierung von Hydrocortison bei Low-Cardiac-Output-Syndrom	50
4.3 Komplikationen im Rahmen der Hydrocortison-Rescue-Therapie.....	51
4.4 Beeinflussung der Mortalität durch die Hydrocortison-Rescue-Therapie.....	51
4.5 Beurteilung des Verlaufs des mittleren arteriellen Blutdrucks unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie.....	52
4.6 Beurteilung des Verlaufs der Herzfrequenz unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie	53
4.7 Beurteilung des Verlaufs des Vasoactive Inotropic Score unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie	54
4.8 Beurteilung des Verlaufs der Laktatkonzentration als Prädiktor für das Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie.....	55

4.9 Beurteilung des Verlaufs der Diurese unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie	55
4.10 Beurteilung des Pediatric Risk of Mortality Score als Prädiktor für das Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie.....	56
5 Limitationen der Studie und Ausblick.....	58
6 Zusammenfassung.....	61
7 Anhang	64
IV Literatur	67
V Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	81
VI Veröffentlichung	82
VII Danksagung.....	83

I Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messzeitpunkte 1-7 und Zeitabstände	19
Tabelle 2: Organsysteme und zugehörige Punktwerte gemäß Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score	21
Tabelle 3: Systolischer Blutdruck der Patienten < 1Jahr und ≥1Jahr und zugehörige Punktwerte „SYS“	22
Tabelle 4: Diastolischer Blutdruck und zugehöriger Punktwert „DIA“	22
Tabelle 5: Herzfrequenz der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr und zugehörige Punktwerte „HF“	22
Tabelle 6: Atemfrequenz von Kleinkindern und Kindern und zugehörige Punktwerte „AF“	23
Tabelle 7: Partielle Thromboplastinzeit, Glasgow-Coma-Scale und zugehörige Punktwerte „PTT“ und „GCS“	23
Tabelle 8: PaO ₂ /FiO ₂ , PaCO ₂ , und zugehörige Punktwerte „HOROVITZ“ und „CO ₂ “	23
Tabelle 9: Calcium- und Bilirubinkonzentration und zugehörige Punktwerte „CAL“ und „BILI“	24
Tabelle 10: Kalium-und Glukosekonzentration und zugehörige Punktwerte „K“ und „GLC“	24
Tabelle 11: Bikarbonatkonzentration, Pupillenreaktion und zugehörige Punktwerte „HCO ₃ “ und „PUP“	24
Tabelle 12: Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Kidney Disease Score, Diurese und Clearance	26
Tabelle 13: Risikogruppe und assoziierte Mortalität gemäß des Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score	26
Tabelle 14: Überblick der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr: Mediane und Streubreite	29
Tabelle 15: Chirurgische Eingriffe der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr: Responder und Non-Responder	30

Tabelle 16: VI Score, PMOD Score, PRISM Score und Anzahl der Non-Responder der Patienten <1Jahr und \geq 1Jahr - Mittelwerte und Streubreite	31
Tabelle 17: Überblick der Responder und Non-Responder der Patienten <1Jahr - Mediane, Streubreite und statistische Signifikanz p	35
Tabelle 18: Mediane des mittleren arteriellen Blutdrucks der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p	37
Tabelle 19: Mediane der Herzfrequenz der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.....	39
Tabelle 20: Mediane des Vasoactive Inotropic (VI) Score der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p	41
Tabelle 21: Mediane der Laktatkonzentration der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.....	43
Tabelle 22: Mediane der Diurese der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p	45
Tabelle 23: Mediane des Pediatric Multiple Organ Dysfunction (PMOD) Score der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p	46
Tabelle 24: Mediane des Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p	48

II **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Mediane von mittleren arteriellen Blutdruck und Vasoactive Inotropic Score an Zeitpunkt 2 und 4 der Patienten \geq 1Jahr	32
Abbildung 2: Mediane von Diurese und Laktatkonzentration an Zeitpunkt 2 und 4 der Patienten \geq 1Jahr.....	33
Abbildung 3: Mittelwerte und Standardabweichung des mittleren arteriellen Blutdrucks der Patienten <1Jahr.....	36

Abbildung 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenz der Patienten <1 Jahr.....	38
Abbildung 5: Mittelwerte und Standardabweichung des Vasoactive Inotropic Score der Patienten <1Jahr.....	40
Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichung der Laktatkonzentration der Patienten <1 Jahr.....	42
Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichung der Diurese Patienten <1Jahr.....	44
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichung des Pediatric Risk of Mortality Score der Patienten <1Jahr.....	47

III Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
d	Tage
dl	Deziliter
ECLS	Extrakorporales Life-Support-System
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
h	Stunden
HC	Hydrocortison
HCO ₃	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
HLM	Herzlungenmaschine
HRT	Hydrocortison-Rescue-Therapie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
l	Liter

LCOS	Low-Cardiac-Output-Syndrom
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n	Patientenzahl
nmol	Nanomol
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
PaO ₂	Partialdruck von Sauerstoff im arteriellen Blut
PaCO ₂	Partialdruck von Kohlenstoffdioxid im Blut
PMOD Score	Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score
pRIFLE Score	Pediatric Criteria for Acute Kidney Dysfunction Score
PRISM Score	Pediatric Risk of Mortality Score
RACHS-1 Score	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score
SIRS	Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome
VI Score	Vasoactive Inotropic Score
w	weiblich
ZP	Zeitpunkt
%	Prozent
µg	Mikrogramm

1 Einleitung

1.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten Organmalformationen bei Neugeborenen. Die Prävalenz liegt zwischen 0,7 und 1,1 Prozent (%) unter allen Lebendgeborenen [18, 88]. Die meisten der angeborenen Herzfehler können bereits pränatal diagnostiziert und im Säuglingsalter korrigiert werden [139]. Dank des Fortschrittes auf dem Gebiet der Frühdiagnostik und der operativen Therapie erreichen mehr als 77% der Kinder das 16. Lebensjahr [153]. Die Prävalenz der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler hat während der letzten Jahre zugenommen und wird auf 3-4 von 1000 geschätzt [71, 90].

1.2 Low-Cardiac-Output-Syndrom nach operativer Korrektur angeborener Herzfehler

1.2.1 Definition und Diagnose des Low-Cardiac-Output-Syndroms

Das Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) ist eine transiente, meist reversible myokardiale Dysfunktion mit Abnahme des Herzzeitvolumens und Zunahme des pulmonalen Widerstandes nach Herzoperation unter Verwendung der Herzlungenmaschine [69, 131]. Das disproportionale Verhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf führt zu einer zentralen und peripheren Hypoxie. Die Häufigkeit des LCOS nach Korrektur komplexer Herzfehler im Säuglingsalter liegt bei 25% [59, 65, 132, 150]. Es tritt meist 6 bis 8 Stunden (h) nach Gebrauch der HLM auf und zeichnet sich durch eine Reduktion des Cardiac Index um etwa 30% unter 2,0 Liter pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Minute ($l/m^2KOF/min$) aus [80, 131, 149–151]. Die maximale Ausprägung wird postoperativ durchschnittlich nach 9-12h erreicht [150]. Weitere Symptome sind Oligurie, Tachykardie und Hypotension [58, 59, 65]. Mögliche Konsequenzen des LCOS sind Organdysfunktion, erhöhte Morbidität und Mortalität und eine verlängerte

Behandlungszeit auf der Intensivstation bzw. längere Krankenhausliegedauer [65, 114].

1.2.2 Therapie des Low-Cardiac-Output-Syndroms

Die Erfassung der Ätiologie des LCOS ist zentral zur Bestimmung einer adäquaten Therapie. Eine operative Revision zur Korrektur residueller Defekte sollte kritisch diskutiert werden, da dies mit einer erhöhten Mortalität einhergehen kann [93].

Als therapeutische Ziele des postoperativen LCOS werden die Normalisierung von Vor- und Nachlast, die Senkung der Arbeitslast und die Steigerung der Kontraktilität angestrebt [44, 65, 105, 114, 128, 132]. Dies geschieht über eine adäquate Volumentherapie, Ausgleich von Elektrolytverschiebungen und die Gabe von Katecholaminen. Die Vor- und Nachlast werden durch Nitroglycerin oder Natriumnitroprussid beeinflusst [15, 38, 68].

Zur Steigerung der Kontraktilität und/oder Senkung der Nachlast werden Pharmaka wie Milrinon, Levosimendan, Dobutamin, Dopamin oder Adrenalin einzeln oder in Kombination eingesetzt [7, 12, 29, 59, 82, 99, 143]. Jedoch führt die individuelle, altersabhängige Pharmakokinetik zu einer Variabilität des therapeutischen Bereichs [12, 118, 143]. Der prophylaktische Einsatz von vasoaktiven Substanzen konnte in vergangenen Studien die Entstehung und den Verlauf des LCOS nicht beeinflussen [24, 58].

Als Ultima Ratio wird das LCOS durch ein extrakorporales Life-Support-System (ECLS) behandelt. Es ersetzt bei veno-arterieller Kanülierung Herz- und Lungenfunktion. Gebrauch findet es unter anderem bei Links- und/oder Rechtsherzversagen, und nach Reanimation [112]. Das ECLS sollte elektiv und nicht zu spät und erfolgen, da es das Überleben verbessert [4, 30]. Eine europäische Leitlinie zur Behandlung des LCOS liegt bisher nicht vor [144].

Trotz intensiver Therapie mit Inotropika, Vasopressoren, Flüssigkeitssubstitution und anderen supportiven Maßnahmen kann nicht in jedem Fall ein optimales Herzzeitvolumen erreicht werden [96, 105, 128, 132]. Dies bezeichnet man als

therapierefraktäre Hypotension und geht mit dem Risiko einer insuffizienten Organperfusion einher [34, 42]. Sie ist mit Schädigungen des zentralen Nervensystems [11, 97, 145] und einer erhöhten Mortalität assoziiert [49, 51].

Als Ursache der terapierefraktären Hypotension wird die zunehmende Desensibilisierung des Endothels und des Myokards auf Katecholamine diskutiert. Dies geschieht durch die Lyse von vasokonstriktorisches Rezeptoren nach mehreren Stunden Exposition von endogenen und exogenen Katecholaminen [56, 78, 148]. Das Herz von Neugeborenen ist gegenüber den kardiotoxischen Aspekten von Katecholaminen besonders vulnerabel [27, 28]. Die Toxizität der Katecholamine und die myokardiale Apoptose können in wechselseitiger Beziehung zu einer Erhöhung des Bedarfs an Katecholaminen führen.

1.3 Risikofaktoren des postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms

Es existieren zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung eines LCOS. Abhängig von der zugrundeliegenden Herzerkrankung können eine präoperative kardiale Dysfunktion, eine postoperativ reduzierte ventrikuläre Compliance [64], Störungen der diastolischen Füllung [40, 121], pulmonale Hypertension [22, 135, 152], Arrhythmien [52, 60, 111], Elektrolytverschiebungen, Hypovolämie durch Blutverlust oder periphere Vasodilatation [25, 73] und Hypoxie [87] - einzeln oder in Kombination - zur Entstehung eines LCOS beitragen. Zusätzlich führt die Verwendung der HLM in Abhängigkeit ihrer Einsatzdauer und der Aortenklemmzeit zu einem erhöhten Risiko für das LCOS [64].

1.3.1 Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom

In Studien wurde beschrieben, dass durch die Operation am Herzen eine generalisierte Entzündungsreaktion - das Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom (SIRS) - hervorgerufen wird, welches mit dem LCOS und Organdysfunktion assoziiert ist [94]. Vor allem Neugeborene sind im Vergleich zu älteren Kindern für die Entwicklung eines postoperativen SIRS anfällig [9]. Analog

zu der Manifestation des LCOS 6 bis 8h postoperativ, wurde die maximale Ausprägung des SIRS mit einem Minimum des systemischen Widerstandes nach 8h beschrieben [79]. Ausgelöst durch verschiedene Noxen [72] kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit Aktivierung des zellulären und humoralen Immunsystems. Die Blutgerinnung und das Komplementsystem [1] werden angestoßen, Zytokine werden freigesetzt [21, 45, 61, 77, 122]. Der Kontakt des Blutes mit der Oberfläche der HLM [74], Ischämie und Reperfusion während und nach Korrektur des Herzfehlers [26] sowie das Trauma durch die Operation am Herzen selbst [72] tragen zu der Entstehung eines SIRS bei. Weiterhin entsteht durch Endotheldysfunktion, Kapillarleck [14] sowie kardiale Beteiligung eine Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands [37]. Dabei zeigt sich ein kataboler Stoffwechsel mit erhöhtem Verbrauch von Sauerstoff und Nährstoffen [5, 107, 113]. Das Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -nachfrage kann neben einer verminderten Organperfusion im Rahmen der Hypoxie [57, 86] zur Entstehung des SIRS beitragen [85].

1.3.2 Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine unreife neuroendokrine Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) ist ein häufiges Bild bei Neugeborenen [134, 136] und führt zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) mit einer reduzierten Ausschüttung von Aldosteron und Cortison insbesondere unter Stress. Physiologisch liegt die Konzentration von Cortison bei 10 Mikrogramm pro Deziliter ($\mu\text{g}/\text{dl}$) und unterliegt bei Neugeborenen, im Gegensatz zu Erwachsenen, keiner zirkadianen Rhythmik [140]. Neugeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht zeigen Cortisonkonzentrationen von über $15\mu\text{g}/\text{dl}$ [76]. Die Grenze einer zu niedrigen Cortisonkonzentration ist nicht eindeutig definiert: diskutiert werden Werte unter $5\mu\text{g}/\text{dl}$ [6, 53, 101], $15\mu\text{g}/\text{dl}$ [19, 31, 42] oder unter 100 Nanomol pro Liter (nmol/l) [141]. 6 bis 72h nach Einsatz der HLM konnte eine erhöhte Prävalenz einer NNRI festgestellt werden [79, 150]. Die NNRI begünstigt SIRS und Multiorgan dysfunktion [6, 79, 124, 127] und ist mit dem LCOS assoziiert [128].

Als weitere Abgrenzung wurde die Entität der relativen NNRI beschrieben, in welcher eine suffiziente Ausschüttung von Glukocorticoiden auf eine Stresssituation ausbleibt [23, 75, 102, 103]. Die relative NNRI kann zur Entstehung einer therapierefraktären Hypotension beitragen, ist jedoch nicht zwangsläufig mit ihr assoziiert [6, 32, 41, 55, 96, 101, 105].

1.4 Hydrocortison als Therapieansatz zur Behandlung des Low-Cardiac-Output-Syndroms

Basierend auf der Annahme einer NNRI bzw. insuffizienten Ausschüttung von Cortison während des SIRS wurde die Gabe von Hydrocortison (HC) als Konzept zur Therapie des LCOS entwickelt.

Glukocorticoide wie HC verhindern die Verminderung der Kapillarpermeabilität und die Prostazyklinproduktion sowie eine Induktion der Stickstoffmonoxid-Synthase. Darüber hinaus erhöht Cortison die Expression der adrenergen und Angiotensin-Rezeptoren an den Endothelien. Die Wiederaufnahme von Noradrenalin in den intrazellulären Raum wird durch Inhibition der Catechol-o-Methyltransferase vermindert, was die vasokonstriktorische Wirkdauer verlängert [128]. HC erhöht die intrazelluläre Calciumkonzentration mit positiv inotroper Wirkung am Herzen, Vasokonstriktion der Gefäße und einer konsekutiven Erhöhung des systemischen Widerstands [67, 89, 128, 146].

Durch die Gabe von Glukocorticoiden werden allerdings auch sekundäre Infektionen begünstigt, was besonders im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung eine Rolle spielt [33, 92]. Hypokaliämien und daraus hervorgehende Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämien, Ödeme durch Natrium- und Wasserretention und vielfältige neurologische Defizite sind möglich [13]. Besonders hervorzuheben sind gastrointestinale Ulzera [10, 13, 108, 147].

Der hämodynamische Effekt von HC wurde in weiteren Studien nach Einsatz der HLM untersucht. Bereits nach wenigen Stunden konnte bei therapierefraktärer Hypotension eine hämodynamische Stabilisierung und eine geringere Mortalität

festgestellt werden [6, 98, 129, 132]. Jedoch sprachen 10-60% der Patienten nicht auf die Gabe von HC an [98, 129]. Die Bestimmung von ACTH im Rahmen eines Cortisonstimulationstests zum Nachweis einer NNRI erbrachte keine Hinweise auf die Ansprechrate auf HC [129, 148]. Weitere Prädiktoren für das Ansprechen auf HC konnten nicht gefunden werden [98]. Zusammenfassend konnte daher bisher keine eindeutige Empfehlung für eine HC-Therapie bei Vorliegen einer therapierefraktären Hypotension ausgesprochen werden.

1.5 Fragestellung und Ziel

Die HC-Therapie wurde in ihrer Vergangenheit auf Grund widersprüchlicher Studienergebnisse kritisch beurteilt. Im Fokus der Kritik standen zahlreiche Nebenwirkungen und Komplikationen, so dass die Sicherheit und Wirksamkeit einer HC-Gabe angezweifelt wurde.

Diese Arbeit möchte daher die Sicherheit, Effizienz und das Ansprechen einer Hydrocortison-Rescue-Therapie (HRT) bei einem LCOS als Folge einer Herzoperation an der HLM untersuchen. Anhand unterschiedlicher Parameter und Scores soll der Effekt innerhalb von 72h nachvollzogen werden. Als Hilfsmittel wurden dabei unterschiedliche Scores verwendet, die einen Überblick über Allgemeinzustand, Mortalität und Katecholaminbedarf des Kindes ermöglichen sollen. Weiterhin sollen Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen, sowie die Mortalität in Assoziation mit der HRT innerhalb von 30 Tagen (d) erfasst werden.

Weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, Prädiktoren für das Ansprechen auf die HRT zu identifizieren um dadurch prognostische Aussagen bezüglich des Nutzens dieser Behandlung für den individuellen Patienten treffen zu können.

2 Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie. In den Jahren zwischen 2000 und 2010 wurden insgesamt 1273 Kinder mit angeborenen Herzfehlern auf der Kinderintensivstation des Uniklinikums Tübingen behandelt. Davon wurden 166 Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach kardiochirurgischem Eingriff unter Verwendung der HLM auf Grund eines LCOS mit einer HRT behandelt wurden.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten ohne kardiochirurgischen Eingriff, Therapieabweichungen von der HRT-Leitlinie, oder eine HC-Gabe vor der Operation, Abbruch der HRT vor Ablauf von 72h und eine Liegedauer von unter 24h auf der Intensivstation.

Eine Leitlinie zum Einsatz von HC wurde in einer Studie nach Millar et al. beschrieben. In dieser wird vor Beginn der HC-Gabe die Optimierung des Herzrhythmus, eine angemessene Volumen- und Katecholamingabe und die Normalisierung der Serumcalciumkonzentration empfohlen. Bei weiterhin bestehendem therapierefraktären Hypotonus wurde HC eingesetzt [98]. Die HRT, welche am Universitätsklinikum Tübingen eingesetzt wird, ist an der Empfehlung von Millar et al. angelehnt.

HRT-Leitlinie modifiziert nach Millar et al. [98]:

- Therapie einer Arrhythmie (Anstreben von Sinusrhythmus oder atrioventrikulärer Synchronisation)
- Herstellung einer adäquaten Vorlast durch Substitution von 0,9% Natriumchloridlösung, gemäß den aktuellen Leitlinien für perioperative Infusionstherapie für Kinder, abhängig von Vitium, Gerinnungssituation und Hämoglobinkonzentration im Serum unter Beachtung von zentralem Venendruck und geschätztem rechten Vorhofdruck

- Ionisiertes Serumcalcium bei 1,1-1,3 Millimol pro Liter (mmol/l)
- Ranitidin 1 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kgKG) alle 8h oder Omeprazol 1-2mg/kgKG/d
- Inotropika und vasoaktive Substanzen titriert bis zum altersabhängig angestrebten mittleren arteriellen Blutdruck:
 - Dopamin 5-10 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute ($\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$)
 - Suprarenin/Noradrenalin 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
 - Milrinon 0,3-0,8 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
 - Dobutamin 5-10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
- Behandlung zusätzlicher Faktoren wie:
 - Temperatur über 37,0 Grad Celsius
 - Anämie (Hämoglobin unter 14 Milligramm pro Deziliter (mg/dl) bei zyanotischer und unter 12mg/dl bei azyanotischer Hämodynamik)
 - Perikarderguss und residuelle postoperative Defekte mit weiterführender Diagnostik durch transthorakale oder transösophageale Echokardiographie und Röntgenthorax

Bei persistierender Hypotension erfolgte die Initiierung der HC-Gabe mit 100 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag ($\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}/\text{d}$) für 48h und ein anschließendes Weaning über 2-5d.

Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen - Patienten jünger als ein Jahr (<1Jahr) und Patienten mit einem Alter von mindestens einem Jahr (≥ 1 Jahr) - eingeteilt. Es wurden folgende allgemeine Daten erhoben: Geschlecht, Alter, Gewicht, kardiologische Diagnose, Art des chirurgischen Eingriffs, Dauer der Nutzung der HLM und Überleben. Folgende Parameter wurden retrospektiv aus dem elektronischen Patient Data Management System erhoben: Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck, Diurese, der Quotient aus dem Partialdruck von Sauerstoff im arteriellen Blut dividiert durch die inspiratorische Sauerstofffraktion ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), Partialdruck von Kohlenstoffdioxid im Blut (PaCO_2),

Leukozyten-, Laktat-, Fibrinogen-, Harnstoff-, Kalium-, Natrium-, Calcium-, Bilirubin-, Bikarbonat (HCO_3)- und Glukosekonzentration im Serum, Baseexzess, partielle Thromboplastinzeit, Atemfrequenz, Glasgow-Coma-Scale sowie laufende Katecholaminperfusoren, darunter Dobutamin, Dopamin, Milrinon, Suprarenin, Noradrenalin und HC-Perfusorlauftrate.

Diese Parameter wurden an 7 definierten Zeitintervallen festgehalten.

Messzeitpunkt (ZP) 1 ist als Ende der Nutzung der HLM festgelegt, ZP2 beschreibt den Start der HC-Gabe, ZP3-4 sind jeweils im sechsständigen Abstand definiert. ZP5 liegt insgesamt 24h nach Initiation der HRT. ZP6 und 7 wurden jeweils im Abstand von 24h festgesetzt, so dass insgesamt ein Zeitraum von 72h erfasst wurde.

Messzeitpunkt (ZP)	1	2	3	4	5	6	7
Verlauf	Ende HLM	Start HRT	+6h nach ZP2	+12h nach ZP2	+24h nach ZP2	+48h nach ZP2	+72h nach ZP2

Tabelle 1: Messzeitpunkte 1-7 und Zeitabstände

Eine positive hämodynamische Antwort auf die HRT wurde als Anstieg des MAP von mindestens 20% im Zeitraum zwischen ZP2 und ZP4 gewertet. Weiterhin sollte dabei der Vasoactive Inotropic Score (VI Score) (s. 2.2.1) um mindestens 10% in den ersten 24h nach Beginn der HRT (ZP5) abfallen. Diese Kohorte wurde als Responder bezeichnet. Bei Nichterfüllen der Kriterien wurden die Patienten als Non-Responder bezeichnet.

Die Mortalität der Patienten wurde 30d nach Entlassung von der Intensivstation erfasst. Die Todesursache wurde dem Nebenwirkungsspektrum der HRT zugeordnet. Dazu gehörten:

- Elektrolytverschiebungen, bei denen keine andere Schädigung als Ursache zugrunde gelegt werden konnte (beispielsweise Störungen der Nierenfunktion) und die zu Herzrhythmusstörungen führten
- Gastrointestinale Blutung oder Perforation
- Hyperglykämien

2.2 Scores

Anhand der in 2.1. genannten Parameter wurden die folgenden Scores mit Formeln errechnet und für alle ZP ermittelt.

2.2.1 Vasoactive Inotropic Score

Der VI Score nach Gaies et al. [46] bietet zum einen eine quantitative Übersicht über den Gebrauch von Katecholaminen und vasoaktiven Substanzen, zum anderen einen qualitativen Vorhersagewert bezüglich der Mortalität der Patienten [54]. Zur Einschätzung der Mortalität wird der Maximalwert innerhalb von 48h verwendet. Er wird mit untenstehender Formel ermittelt.

Alle Inotropika in $\mu\text{g}/\text{kgKG} \cdot \text{min}$

$$VIS = \text{Dopamin} + \text{Dobutamin} + \text{Suprarenin} \times 100 + \text{Arterenol} \times 100 \\ + \text{Milrinon} \times 10 + \text{Vasopressin} \times 10.000$$

2.2.2 Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score

Der Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (PMOD Score) nach Graciano et al. [50] betrachtet 5 Organsysteme mit repräsentativen Laborparametern, um eine indirekte Einschätzung der Körperfunktionen zu gewinnen. Dabei steht die Laktatkonzentration für die kardiovaskuläre Funktion, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ für die Lunge, Bilirubin für die Leber, Fibrinogen für die Gerinnung und Harnstoff für die renale

Funktion. Jeder Konzentration wird eine natürliche Zahl zugewiesen. Der PMOD Score erlaubt eine Einschätzung der Organdysfunktion und eine Vorhersage der Mortalität [50, 109].

Organsystem	0	1	2	3	4
Cor: Laktat in mmol/l:	<1	1-2	2-5	5-7,5	>7,5
Pulmo: PaO₂/FiO₂	>150	150-100	100-75	75-50	<50
Hepar: Bilirubin in mg/dl	<0,5	0,5-2	2-5	5-10	>10
Coagulation: Fibrinogen in mg/dl	>150	150-125	125-100	100-75	<75
Ren: Harnstoff in mg/dl	<20	20-40	40-60	60-80	>80

Tabelle 2: Organsysteme und zugehörige Punktwerte gemäß Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score

Die Punktwerte werden addiert und zum PMOD Score zusammengefasst.

$$PMOD\ Score = Cor + Pulmo + Hepar + Coagulation + Ren$$

2.2.3 Pediatric Risk of Mortality Score

Der Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM Score) ist ein komplexer Wert, der in Abhängigkeit des Alters (<1Jahr und ≥1Jahr) berechnet wird [116]. Über eine zusätzliche Formel kann die zu erwartende Mortalität in Prozent (%) abgeschätzt werden [32, 116]. Für die Berechnung werden systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, partielle Thromboplastinzeit, Glasgow-Coma-Scale, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, Calcium-, Bilirubin-, Kalium-, Glukosekonzentration und Pupillenreaktion einbezogen. Jedem Parameter wird, abhängig von seinem Wert, eine natürliche Zahl zugeordnet und zur Ermittlung des

PRISM Score addiert. Ist ein bestimmter ermittelter Parameter nicht in den Tabellen aufgeführt, so wird diesem der Punktwert „0“ zugeordnet.

Systolischer Blutdruck in mmHg <1Jahr	SYS	Systolischer Blutdruck in mmHg ≥1Jahr	SYS
>160	6	>200	6
130-160	2	150-200	2
66-129	0	76-149	0
55-65	2	65-75	2
40-54	6	50-64	6
<40	7	<50	7

Tabelle 3: Systolischer Blutdruck der Patienten < 1Jahr und ≥1Jahr und zugehörige Punktwerte „SYS“

Diastolischer Blutdruck in mmHg	DIA
>110	6

Tabelle 4: Diastolischer Blutdruck und zugehöriger Punktwert „DIA“

Herzfrequenz in 1/min <1Jahr	HF	Herzfrequenz in 1/min ≥1Jahr	HF
>160	4	>150	4
91-159	0	80-149	0
<90	4	<80	4

Tabelle 5: Herzfrequenz der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr und zugehörige Punktwerte „HF“

Atemfrequenz Kleinkinder in 1/min	AF
61-90	1
90	5
Apnoe	5
Atemfrequenz Kinder in 1/min	AF
51-70	1
>70	5
Apnoe	5

Tabelle 6: Atemfrequenz von Kleinkindern und Kindern und zugehörige Punktwerte „AF“

Partielle Thromboplastinzeit	PTT	Glasgow-Coma-Scale	GCS
>1,5	2	<8	6

Tabelle 7: Partielle Thromboplastinzeit, Glasgow-Coma-Scale und zugehörige Punktwerte „PTT“ und „GCS“

PaO₂/FiO₂	HOROVITZ	PaCO₂ in mmHg	CO₂
200-300	2	51-65	1
<200	3	>65	5

Tabelle 8: PaO₂/FiO₂, PaCO₂, und zugehörige Punktwerte „HOROVITZ“ und „CO₂“

Calciumkonzentration in mmol/l	CAL	Bilirubin in mg/dl, wenn >1 Monat alt	BILI
<1,75	6	>3,5	6
1,75-2	2		
3-3,75	2		
>3,75	6		

Tabelle 9: Calcium- und Bilirubinkonzentration und zugehörige Punktwerte „CAL“ und „BILI“

Kaliumkonzentration in mmol/l	K	Glukosekonzentration in mg/dl	GLC
<3	5	<40	8
3-3,5	1	40-60	4
6,5-7,5	1	250-400	4
>7,5	5	>400	8

Tabelle 10: Kalium- und Glukosekonzentration und zugehörige Punktwerte „K“ und „GLC“

Bikarbonatkonzentration in mEq/l	HCO ₃	Pupillenreaktion	PUP
<16	3	Anisokor oder dilatiert	4
>32	3	Fixiert und dilatiert	10

Tabelle 11: Bikarbonatkonzentration, Pupillenreaktion und zugehörige Punktwerte „HCO₃“ und „PUP“

Addition der den Parametern zugeordneten natürlichen Zahlen:

$$PRISM = SYS + DIA + HF + AF + PTT + GCS + HOROVITZ + CO_2 + CAL + BILI + K + GLC + AF + HCO_3 + PUP$$

Berechnung der Mortalität:

$$\text{Logit} = [0,207 \times \text{PRISM} - (0,005 \times \text{Alter in Monaten})] - 0,433 \times 1 - 4,782$$

$$\text{Errechnete Mortalität} = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$$

2.2.4 Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Kidney Disease Score

Die Kriterien für akutes Nierenversagen, fest definiert durch die Acute Dialysis Quality Initiative seit 2004 [17, 95], nehmen eine Einschätzung der Nierenfunktion gemäß der Ausscheidung in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde (ml/kgKG*h) vor. Der sogenannte RIFLE Score ist ein Akronym aus den 5 Schweregraden einer Niereninsuffizienz: Risiko (Risk), Schädigung (Injury), Versagen (Failure), Verlust (Loss) und Endstadium eines Nierenversagens (End Stage Kidney Disease). Durch zusätzliche Beachtung der Serumkreatininkonzentration besitzen die RIFLE-Kriterien eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich Mortalität und Krankenhausliegedauer [115]. Auf Basis der RIFLE-Kriterien des Erwachsenen wurde ein Vorschlag zur Einteilung der Niereninsuffizienz von pädiatrischen Patienten gemacht, der sogenannte pRIFLE Score [2].

Stadium	Diurese in ml/kgKG*h	Kreatininclearance in ml/kgKG/1,72m ² KOF
Risk	<0,5 für 8h	Abnahme um 25%
Injury	<0,5 für 16h	Abnahme um 50%
Failure	<0,3 für 24h	Abnahme um 75% oder absolute Kreatininclearance von <35
Loss	Erfüllung der Kriterien von „Failure“ über 4 Wochen	
End Stage Kidney Disease	Erfüllung der Kriterien von „Failure“ über 3 Monate	

Tabelle 12 modifiziert aus [2] Seite 1034: Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Kidney Disease Score, Diurese und Clearance.

2.2.5 Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score

Das Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score (RACHS-1 Score) nach Jenkins et al. [62, 63] bietet eine Auflistung von Operationen angeborener Herzfehler und ordnet den entsprechenden chirurgischen Eingriffen ein Mortalitätsrisiko zu (für die vollständige Liste der operativen Eingriffe: siehe Anhang). Auf Grund der niedrigen Fallzahl der Risikogruppen 5 und 6 verzichteten die Autoren des RACHS-1 Score in diesen Gruppen auf eine Einschätzung der Mortalität.

Risikogruppen	1	2	3	4	5	6
Mortalität in %	0,4	3,8	8,5	19,4	-	-

Tabelle 13 aus [63]: Risikogruppe und assoziierte Mortalität gemäß des Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score.

2.3 Statistik

Mit SPSS (Version 6.0 2000 für Windows, Chicago, IL, USA) wurden die Daten statistisch aufbereitet. Es wurden die Verteilung und Mittelwerte berechnet. Zur Analyse der Daten erfolgte der Mann-Whitney-U-Test, welcher die Signifikanz überprüft.

Der T-Test und alternativ der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (bei Abwesenheit der Normalverteilung) wurden zur Überprüfung der Gleichheit der zentralen Tendenz angewendet und sind zusätzlich aussagekräftig über die Höhe der Differenzen. Die Mittelwerte zweier Grundgesamtheiten wurden berechnet und ihr Verhalten zueinander dargestellt.

Der exakte Test nach Fisher vergleicht Wahrscheinlichkeiten miteinander und testet die Signifikanz auf ihre Unabhängigkeit. Er liefert bei einer niedrigen Stichprobenzahl reliable Ergebnisse. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

Die Tabellen und Graphen wurden mit SigmaPlot 2000 (SPSS 6.0 für Windows, Chicago, IL, USA) und Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Cooperation, Redmond, WA, USA) erstellt.

Das Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee der Eberhard Karls Universität Tübingen bewilligt (Prüfnummer 189/201 3R).

3 Ergebnisse

Zwischen 2000 und 2010 wurden am Universitätsklinikum Tübingen 619 Patienten <1Jahr (Median: 2,89 Monate, Streubreite: 0-12 Monate) und 654 Patienten ≥1Jahr (Median: 70,5 Monate, Streubreite: 13-687) wegen eines komplexen Herzfehlers unter Nutzung der HLM operiert. In der retrospektiven Datenerhebung konnten insgesamt 166 Patienten (13,0%) identifiziert werden, welche gemäß der HRT-Leitlinie bei therapierefraktärer Hypotension behandelt wurden. 150 Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation <1Jahr (90,36%) und 16 (9,64%) ≥1 Jahr alt.

3.1 Übersicht der rekrutierten Patienten

68 der insgesamt 150 Patienten <1Jahr waren männlich (Tab. 14). 8 Kinder (5,3%) starben während ihrer Behandlung auf der Intensivstation nach Abschluss der HRT auf Grund von Komplikationen, die nicht in unmittelbaren direkten oder zeitlichen Zusammenhang mit der HRT in Verbindung gebracht werden konnten. Das durchschnittliche Alter der Patienten <1Jahr lag bei 1,63 Monaten (Streubreite: 0-12), und das durchschnittliche Gewicht betrug 3,89kg (1,7-7,8). 16 Kinder waren ≥1Jahr alt, davon waren 7 Kinder männlich. Kein Patient verstarb während seiner Behandlung auf der Intensivstation. Durchschnittlich waren die Patienten ≥1Jahr bei einem Gewicht von 15,1kg (7,8-61) 46,5 Monate alt (13-201). Die Verwendung der HLM umfasste im Schnitt 116min (32-317) bei den Patienten <1Jahr und 81min (27-285) bei den Patienten ≥1Jahr ($p=0,005$). Die erste Gabe von HC erfolgte bei den Patienten <1Jahr 7h (1-47) und bei den Patienten ≥1Jahr 9h (1-36) nach Beendigung der HLM. Unter der HRT traten keine Nebenwirkungen wie Störungen der Elektrolyte, Hyperglykämien oder gastrointestinale Perforationen auf.

	<1Jahr	≥1Jahr
Patientenzahl (Anteil in %)	150 (90,36%)	16 (9,64%)
Todesfälle	8 (5,3%)	0
Geschlecht (m:w)	68:82	7:9
Alter in Monaten	1,63 (0-12)	46,5 (13-201)
Gewicht in kg	3,89 (1,8-7,8)	15,1 (7,8-61)
RACHS-1 Score	3 (1-6)	3 (2-4)
Dauer HLM-Nutzung in min	116 (32-317)	81 (27-285)
Beginn HRT nach HLM in h	7,0 (1-47)	9 (1-36)

Tabelle 14 modifiziert aus [100]: Überblick der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr: Mediane und Streubreite.

HLM: Herzlungenmaschine, HRT: Hydrocortison-Rescue-Therapie, m: männlich, RACHS-1 Score: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score

In beiden Kohorten lag der RACHS-1 Score im Median bei 3 (1-6 und 2-4). In der Gruppe der Säuglinge waren die häufigsten Operationen der Responder Korrekturoperationen von Ventrikelseptumdefekt und Fallot-Tetralogie (Tab. 15). Bei den Non-Respondern waren Korrekturen von Fallot-Tetralogie und Norwood-I-Operation die häufigsten Eingriffe. Bei der Mehrzahl der Patienten ≥1Jahr wurden Konduits zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie eingebracht.

Operationstyp	<1 Jahr		≥ 1 Jahr (n=16)
	Responder (n=123)	Non-Responder (n=27)	
ASD Korrektur	7		
VSD Korrektur	25	3	1
Arterial-Switch Operation	13	5	
Korrektur TAPVC	6		
Korrektur Truncus arteriosus	7	2	
Korrektur Fallot-Tetralogie	25	7	1
Norwood-I-Operation	17	8	
Konduit	7	1	5
Operation nach Fontan			2
Korrektur AVSD	6	1	
Aortenklappenrekonstruktion			3
Mitralklappenrekonstruktion			4

Tabelle 15 modifiziert aus [100]: Chirurgische Eingriffe der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr: Responder und Non-Responder.

ASD: Atriumseptumdefekt, AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt, Konduit: Konduit zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie, TAPVC: totale Fehlmündung der Lungenvenen, VSD: Ventrikelseptumdefekt

3.2 Vergleich der Patienten <1Jahr und ≥1Jahr bezüglich Vasoactive Inotropic Score, Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score, Pediatric Risk of Mortality Score und Ansprechrate auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie

Alle Patienten ≥1Jahr sprachen auf die HRT in Form einer hämodynamischen Stabilisierung an. Bei den Patienten <1Jahr waren insgesamt 27 (18%) den Non-Respondern zuzuordnen. Innerhalb der Gruppe der Patienten <1Jahr lag der VI Score im Median bei Beendigung des Einsatzes der HLM (ZP1) bei 16,29 (Streubreite: 1-56), der PMOD Score 24h nach Beginn der HRT (ZP5) bei 6,82 (1-16) und der PRISM Score (ZP5) bei 7,67 (1-20). Die Patienten ≥1Jahr zeigten durchschnittlich einen VI Score von 17,74 (1-35) an ZP1, einen PMOD Score von 4,50 (3-9) und einen PRISM Score von 4,50 (3-8) an ZP5 (Tab. 16).

Parameter	<1Jahr	≥1Jahr
VI Score (ZP1)	16,29 (1-56)	17,74 (1-35)
PMOD Score (ZP5)	6,82 (1-16)	4,50 (3-9)
PRISM Score (ZP5)	7,67 (1-20)	4,50 (3-8)
Non-Responder (n=)	27 (18%)	0

Tabelle 16 modifiziert aus [100]: VI Score, PMOD Score, PRISM Score und Anzahl der Non-Responder der Patienten <1Jahr und ≥ 1Jahr - Mittelwerte und Streubreite.

PMOD Score: Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score, PRISM Score: Pediatric Risk of Mortality Score, VI Score: Vasoactive Inotropic Score

3.3 Verlauf von mittlerem arteriellen Blutdruck, Vasoactive Inotropic Score, Diurese und Laktatkonzentration der Patienten ≥ 1 Jahr

An ZP2 und 4 wurden mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF) und VI Score erhoben. Es zeigte sich ein Anstieg des MAP im Median um 17% von 62mmHg (Streuung: 50-77mmHg) auf 68mmHg (50-88) bei $p=0,0308$ (Abb. 1). Der VI Score fiel von 22,2 (4,1-40,9) auf 14,9 (0-38,6) Punkte um 42% ($p=0,0005$). Die HF zeigte keine signifikante Abweichung zwischen ZP2 und 4: 122/min (74-189) und 124/min (100-177) bei $p=0,2218$.

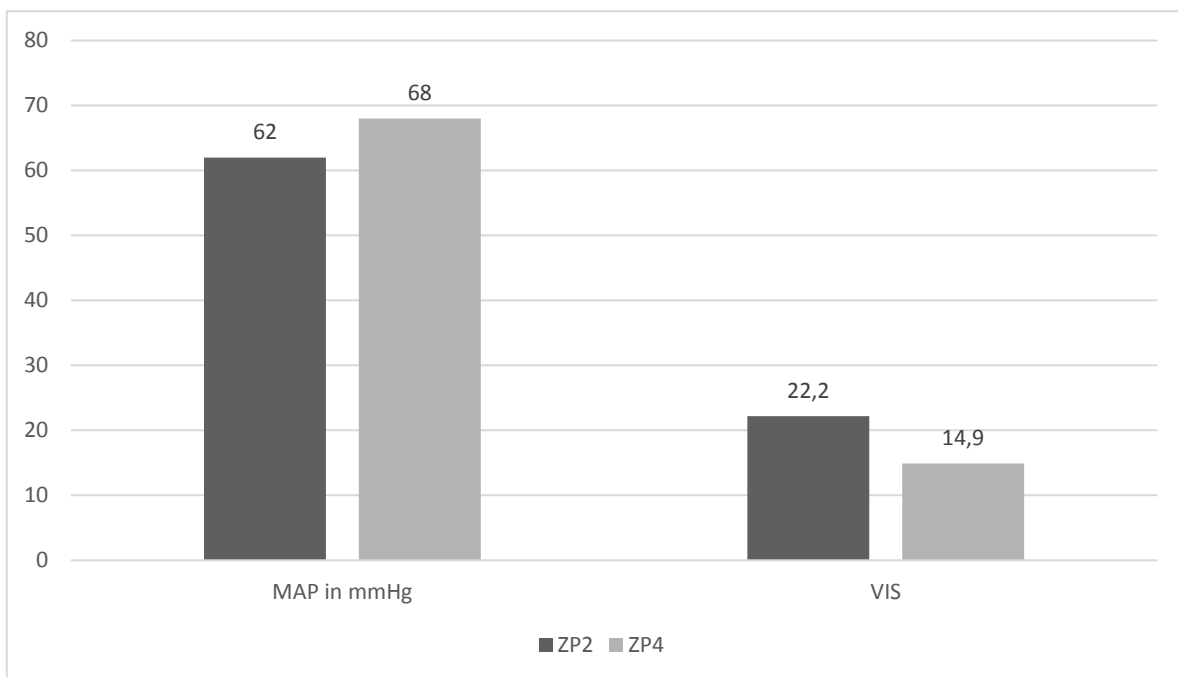


Abbildung 1: Mediane von mittleren arteriellen Blutdruck und Vasoactive Inotropic Score an Zeitpunkt 2 und 4 der Patienten ≥ 1 Jahr.

MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck, VIS: Vasoactive Inotropic Score, ZP: Zeitpunkt

In den ersten 12h der HRT fiel die Laktatkonzentration im Median von 2,0mmol/l (0,6-6,2) auf 1,2mmol/l (0,5-2,7) bei $p=0,0017$. Die Diurese nahm von 1,5 ml/kgKG/h (0-5,5) auf 4,0 ml/kgKG/h (2,1-7,6) signifikant zu ($p=0,0002$) (Abb. 2).

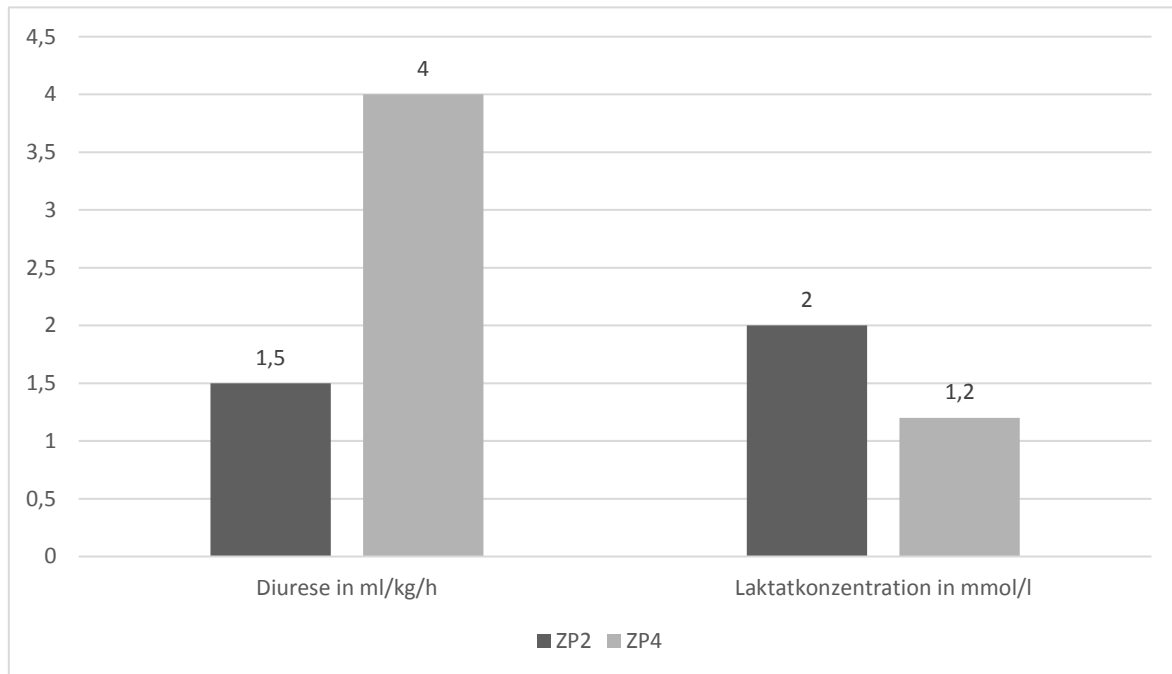


Abbildung 2: Mediane von Diurese und Laktatkonzentration an Zeitpunkt 2 und 4 der Patienten ≥ 1 Jahr.

ZP: Zeitpunkt

3.4 Übersicht der Patienten <1Jahr und Aufteilung in Responder und Non-Responder

150 Studienteilnehmer wurden in die Gruppe der Patienten <1Jahr eingeteilt. 123 Patienten (82%) sprachen gemäß den Kriterien als Responder hämodynamisch positiv auf die HRT an (Tab. 17). 27 Patienten (18%) wurden den Non-Respondern zugeteilt. Bei den Respondern waren 47 männliche Patienten vertreten, bei den Non-Respondern 21. Dieser Unterschied war mit $p=0,0002$ signifikant. Die Mehrzahl der Non-Responder war männlich und gemäß des RACHS-1 Score einem erhöhten perioperativen Risiko ausgesetzt ($p<0,05$).

Insgesamt 3 Patienten (2,44%) aus der Gruppe der Responder starben innerhalb eines Monats nach Beginn der HRT. Todesursachen waren Pneumonie nach Arterial Switch Operation (n=1), Hypoxie in Folge einer Korrektur-Operation einer Fallot Tetralogie (1) sowie intrazerebrale Blutung nach Norwood-I-Operation (1). Bei den Non-Respondern war der Anteil eines letalen Ausgangs mit 13,5% mit $p=0,0008$ signifikant höher. Todesursachen der Non-Responder war ein LCOS nach Arterial Switch Operation (1), nach Operation eines Truncus arteriosus (1) und nach Norwood-I-Operation (1). Weitere Todesursachen waren rezidivierende Shuntthrombosen (1) und diffuse Blutungen (1) nach Norwood-I-Operation.

Das Gewicht der Responder mit 4,02kg (Streubreite: 1,8-7,8) lag signifikant über dem der Non-Responder mit 3,55kg (1,9-5,5). Im Median betrug das Alter der Non-Responder 0,48 Monate (0-4) und das der Responder 1,82 Monate (0-12). Dieser Unterschied war mit $p=0,026$ signifikant.

Der RACHS-1 Score lag bei den Non-Respondern mit einem Punktwert von 4 (2-6) über dem der Responder mit 3 (1-6) ($p=0,028$). Die häufigsten Operationen der Non-Responder waren Arterial-Switch-Operation (n=5), Korrektur-Operation einer Fallot-Tetralogie (7) und die Norwood-I-Operation (8) (Tab. 15). Bei den Respondern waren die häufigsten Eingriffe wie bei den Non-Respondern die Korrektur einer Fallot-Tetralogie (25) und die eines Ventrikelseptumdefektes (25) sowie die Norwood-I-Operation (17).

Die Zeit an der HLM betrug bei den Respondern im Median 100min (Streubreite: 44-268) und bei den Non-Respondern 129min (32-317), was ein nichtsignifikanter Unterschied war ($p=0,062$). Die Therapie wurde bei den Respondern nach 7,5h (1-47) und bei den Non-Respondern nach 5,1h (3-8) begonnen ($p=0,036$).

Patienten <1 Jahr	Responder	Non-Responder	p
Patientenzahl	123 (82%)	27 (18%)	-
Todesfälle	3 (2,44%)	5 (13,5%)	0,0008
Geschlecht (m:w)	47:76	21:6	0,0002
Alter in Monaten	1,82 (0-12)	0,48 (0-4)	0,026
Gewicht in kg	4,02 (1,8-7,8)	3,55 (1,9-5,5)	0,041
RACHS-1 Score	3 (1-6)	4 (2-6)	0,028
HLM-Einsatz in min	100 (44-268)	129 (32-317)	0,062
Beginn HRT nach HLM in h	7,5 (1-47)	5,1 (3-8)	0,036

Tabelle 17 modifiziert aus [100]: Überblick der Responder und Non-Responder der Patienten <1Jahr - Mediane, Streubreite und statistische Signifikanz p.

HLM: Herzlungenmaschine, HRT: Hydrocortison-Rescue-Therapie, RACHS-1 Score: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score

3.4.1 Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1Jahr

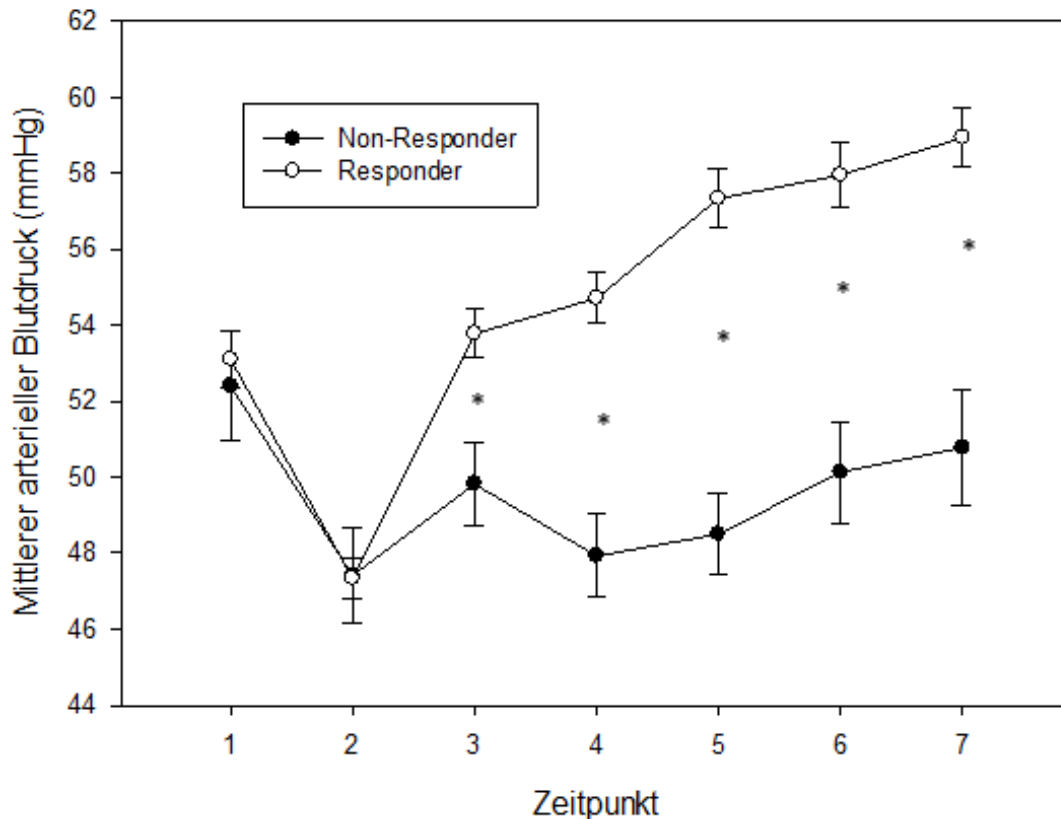


Abbildung 3 modifiziert aus [100]: Mittelwerte und Standardabweichung des mittleren arteriellen Blutdrucks der Patienten <1Jahr. * markieren ein Signifikanzniveau des Unterschiedes beider Gruppen von $p < 0,05$.

Bedingt durch die Definition der Responder und Non-Responder waren zu Beginn der Messreihe eine Überlappung der Standardabweichungen beider Kohorten bis ZP2 festzustellen. 6h nach Therapiebeginn zeigten Responder und Non-Responder einen Anstieg des MAP, wobei die Ergebnisse beider Kohorten signifikant voneinander abwichen. Bis zum Ende der Messreihe stieg der MAP der Responder an, während bei den Non-Respondern an ZP4 eine Reduktion des MAP festzustellen war. Der MAP der Non-Responder blieb zwischen ZP3 und 7 signifikant unter dem der Responder. Ab ZP3 bis zum Ende der Messreihe waren keine Überschneidungen der Standardabweichungen festzustellen (Abb. 3).

Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg	Responder	Non-Responder	p
Zeitpunkt 1	54,0 (32-79)	51,0 (39-69)	0,67
Zeitpunkt 2	49,0 (33-65)	49,0 (34-62)	0,96
Zeitpunkt 4	55,0 (35-77)	49,0 (36-59)	0,00002

Tabelle 18 modifiziert aus [100]: Mediane des mittleren arteriellen Blutdrucks der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.

An ZP1 (Ende der HLM) lag der Median des MAP der Responder und Non-Responder bei 54,0mmHg (Streuung: 32-79) und 51,0mmHg (39-69). Bis zum Beginn der HRT an ZP2 fiel er bei beiden Gruppen auf einen Wert von 49mmHg (33-65 und 34-62) ab. 12h nach Therapiebeginn stieg der MAP der Responder um 12,2 im Median signifikant auf 55,0mmHg (35-77) an ($p=0,0001$). Die Mediane der Responder und Non-Responder an ZP4 wichen signifikant voneinander ab ($p=0,00002$). Der Verlauf des MAP in der Kohorte der Non-Responder zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

3.4.2 Verlauf der Herzfrequenz von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr

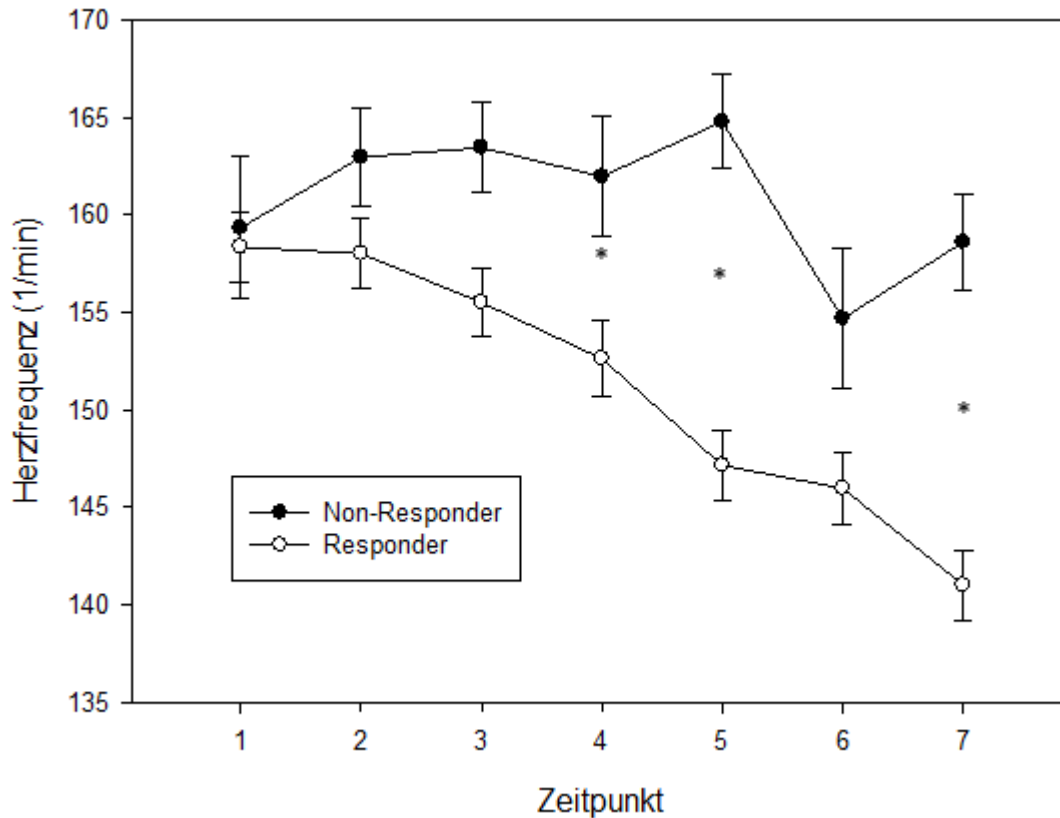


Abbildung 4 modifiziert aus [100]: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenz der Patienten <1 Jahr. * markieren ein Signifikanzniveau des Unterschiedes beider Gruppen von $p < 0,05$.

Zu Beginn der Messreihe zeigte sich bei Respondern und Non-Respondern eine Überschneidung der Standardabweichungen (Abb. 4). Bis einschließlich ZP3 war zwischen den beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied der HF festzustellen. Ab ZP4 kam es bei den Respondern zu einer Reduktion der HF. Mit Ausnahme an ZP6, war zwischen Respondern und Non-Respondern ab 12h nach Beginn der HRT (ZP4) ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte und Standardabweichungen festzustellen.

Herzfrequenz in 1/min	Responder	Non-Responder	p
Zeitpunkt 1	158 (90-202)	159 (99-204)	0,82
Zeitpunkt 2	158 (85-206)	163 (139-199)	0,24
Zeitpunkt 4	153 (84-191)	162 (121-186)	0,03

Tabelle 19 modifiziert aus [100]: Mediane der Herzfrequenz der Patienten <1Jahr – Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.

Die Responder wiesen an ZP1 im Median eine HF von 158/min (Streubreite: 90-202) auf, während die der Non-Responder bei 159/min lag ($p=0,82$) (Tab. 19). An ZP2 lag der Median der HF der Responder unverändert bei 158/min (85-206), und die Non-Responder zeigten einen Anstieg der HF auf 163/min (139-199). Diese Differenz war nicht signifikant mit $p=0,24$. An ZP4 kam es zu einem Abfall der HF der Responder auf 153/min (84-191). Die HF der Non-Responder lag zu diesem Zeitpunkt mit 162/min (121-186) signifikant über der Responder ($p=0,03$). Während die Veränderung der HF bei den Non-Respondern zu keinem Zeitpunkt signifikant war, zeigte sich bei den Respondern zwischen ZP2 und 4 ein signifikanter Abfall um 3,5% ($p=0,0275$).

3.4.3 Verlauf des Vasoactive Inotropic Score von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr

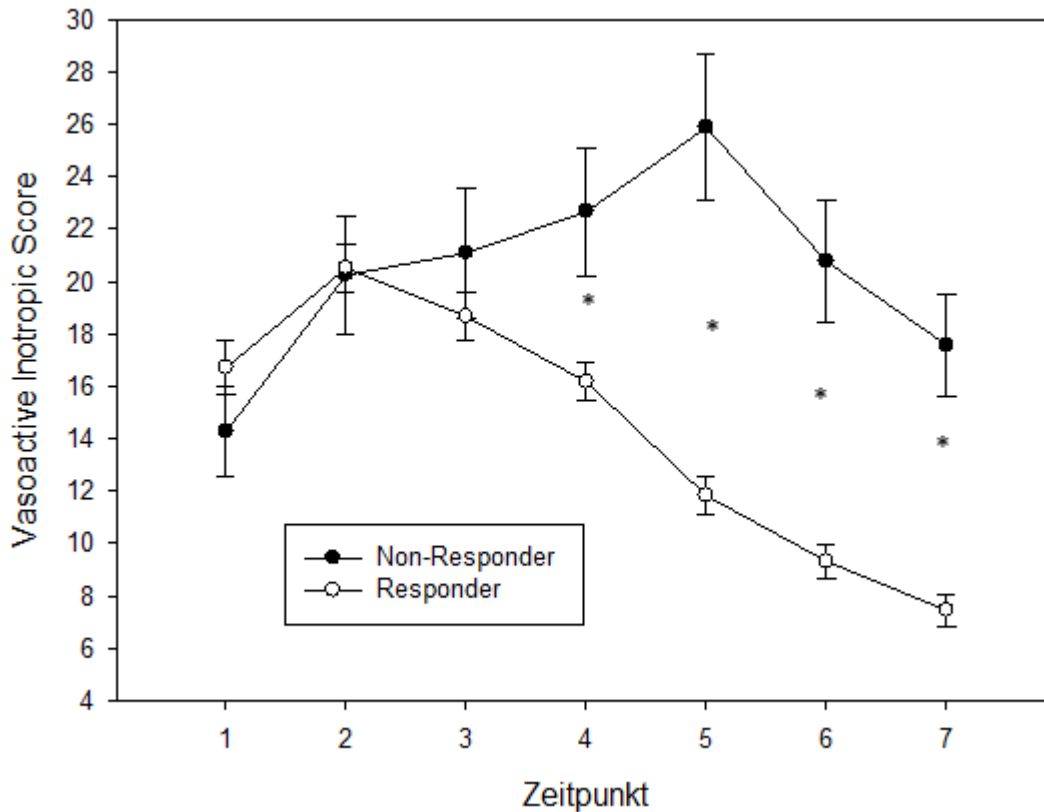


Abbildung 5 modifiziert aus [100]: Mittelwerte und Standardabweichung des Vasoactive Inotropic Score der Patienten <1Jahr. * markieren ein Signifikanzniveau des Unterschiedes beider Gruppen von $p < 0,05$.

Bis 6h nach Beginn der HRT zeigte sich hinsichtlich des VI Scores eine Überschneidung der Standardabweichung zwischen Respondern und Non-Respondern (Abb. 5). Bei den Non-Respondern kam es bis einschließlich ZP5 zu einem Anstieg des VI Score, anschließend fiel er bis zum Ende der Messreihe ab. Der VI Score lag bei den Non-Respondern ab Initiation der HRT immer über dem der Responder. Bei den Respondern fand sich ab ZP3 eine Reduktion des VI Score bis ZP7. Ab ZP4 bis zum Ende des Untersuchungszeitraums wichen Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Kohorten in signifikanter Weise voneinander ab.

VI Score	Responder	Non-Responder	p
Zeitpunkt 1	14,7 (1,8-56)	13,4 (4-35,6)	0,32
Zeitpunkt 2	18,9 (2,1-56)	16,4 (5,6-50,9)	0,85
Zeitpunkt 4	15,2 (0-39,5)	20,4 (5,9-57,9)	0,00094

Tabelle 20 modifiziert aus [100]: Mediane des Vasoactive Inotropic (VI) Score der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.

An ZP1 (Ende der HLM) hatten die Responder im Median einen VI Score von 14,7 (Streubreite: 1,8-56) und die Non-Responder einen VI Score von 13,4 (4-35,6). Der Unterschied zwischen den Ergebnissen war dabei nicht signifikant ($p=0,32$). Bei Einsetzen der HRT an ZP2 waren beide Kohorten in ihrem Katecholaminbedarf gestiegen (Tab. 20). Er lag bei den Respondern bei 18,9 (2,1-56) und bei den Non-Respondern bei 16,4 (5,6-50,9) $p=0,85$. An ZP4 war der VI Score der Responder innerhalb von 12h auf 15,2 (0-39,5) um 19,0% signifikant gefallen ($p=0,0023$). Die Non-Responder wiesen zum ZP4 einen VI Score von 20,4 (5,9-57,9) auf. Der VI Score stieg zwischen ZP2 und 4 um 24,4% signifikant an ($p=0,044$). Die Abweichung des VI Score zwischen Respondern und Non-Respondern an ZP4 war mit $p=0,00094$ signifikant.

3.4.4 Verlauf der Laktatkonzentration von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr

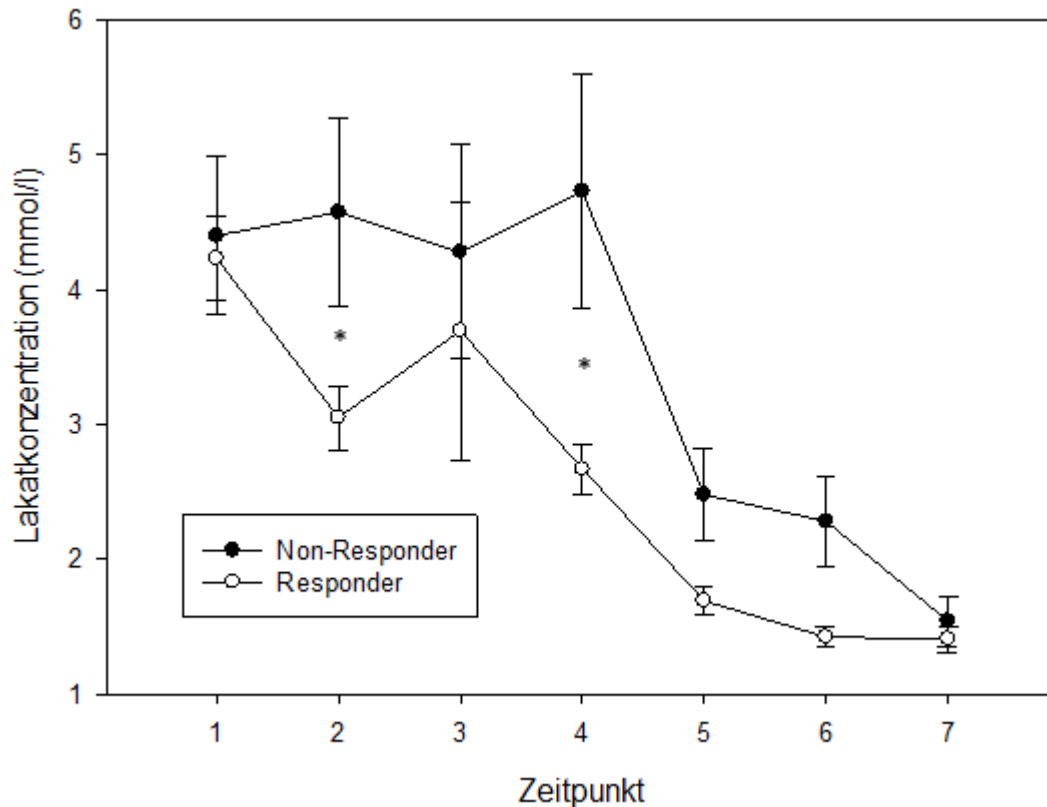


Abbildung 6 modifiziert aus [100]: Mittelwerte und Standardabweichung der Laktatkonzentration der Patienten <1 Jahr, * markieren ein Signifikanzniveau des Unterschiedes beider Gruppen von $p < 0,05$.

Die Mittelwerte der Laktatkonzentration der Responder und Non-Responder fielen insgesamt zwischen ZP1 und 7 ab (Abb. 6). Eine signifikante Abweichung der beiden Kohorten konnte an ZP2 und 4 festgestellt werden. Die Mittelwerte der Laktatkonzentration der Non-Responder lag dauerhaft über denen der Responder. An ZP3 zeigte sich eine breite Standardabweichung mit Überlappung der Werte von Respondern und Non-Respondern. Die Laktatkonzentration der Non-Responder fiel 24h nach Beginn der HRT ab. Die Responder zeigten im Vergleich dazu einen kontinuierlichen Abfall bereits zu Beginn der Messreihe mit Ausnahme

zu ZP3. An ZP7 konnte erneut eine Überlappung der Standardabweichung beider Kohorten festgestellt werden.

Laktatkonzentration in mmol/l	Responder	Non-Responder	p
Zeitpunkt 1	3,1 (0,4-25)	3,5 (0,9-14,3)	0,82
Zeitpunkt 2	2,3 (0,5-17)	3,8 (0,8-13,1)	0,014
Zeitpunkt 4	2,2 (0,6-13,9)	3,1 (1-19)	0,00035

Tabelle 21 modifiziert aus [100]: Mediane der Laktatkonzentration der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.

Zum ZP der Beendigung der HLM (ZP1) lagen die Mediane der Laktatkonzentration der Responder und Non-Responder nicht signifikant auseinander: 3,1mmol/l (Streubreite: 0,4-25mmol/l) und 3,5mmol/l (0,9-14,3). Bei der ersten Gabe von HC lag die Laktatkonzentration der Responder im Median mit 2,3mmol/l (0,5-17) signifikant unter der der Non-Responder: 3,8mmol/l (0,8-13,1) mit $p=0,014$ (Tab. 21).

12h nach Beginn der HRT (ZP4) fiel die Laktatkonzentration der Responder auf 2,2mmol/l (0,6-13,9) ($p=0,334$). Die Non-Responder wiesen an ZP4 eine Laktatkonzentration von 3,1mmol/l (1-19) auf, was der Ausgangskonzentration der Responder an ZP1 entsprach. Der Unterschied der Responder und Non-Responder an ZP4 war signifikant mit $p=0,00035$.

3.4.5 Verlauf der Diurese von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr

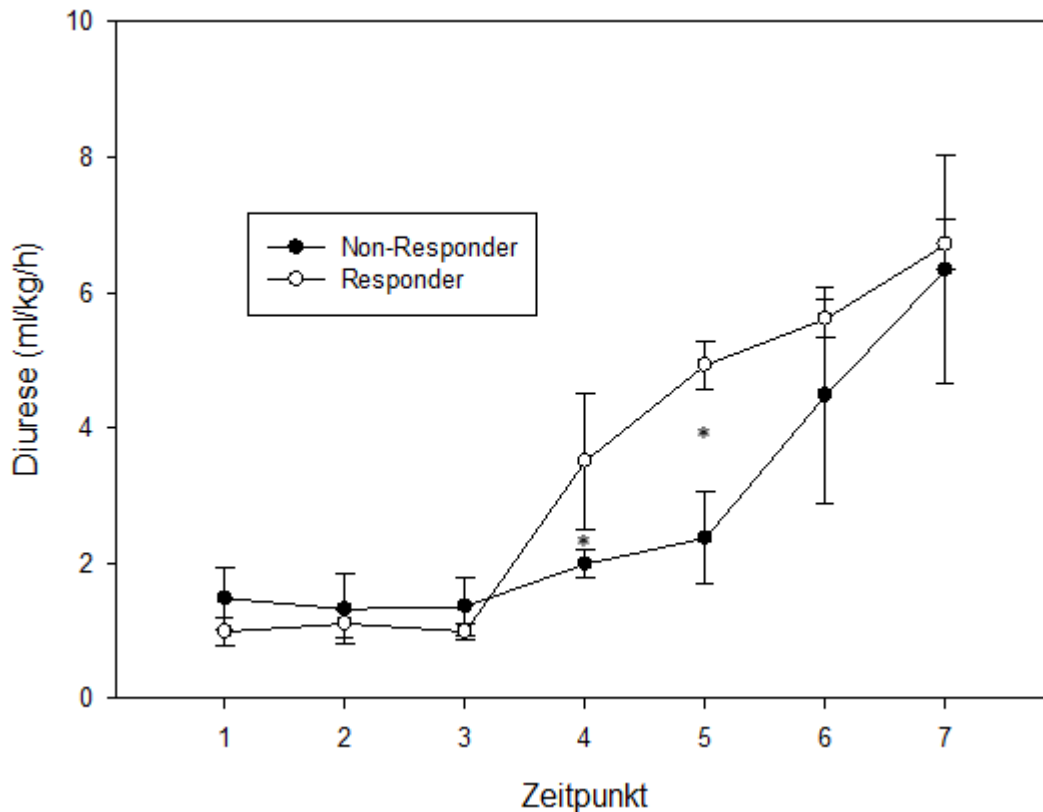


Abbildung 7 modifiziert aus [100]: Mittelwerte und Standardabweichung der Diurese Patienten <1Jahr, * markieren ein Signifikanzniveau des Unterschiedes beider Gruppen von $p < 0,05$.

Bis einschließlich ZP3 zeigte sich eine Überschneidung der Standardabweichungen der Responder und Non-Responder (Abb. 7). Anschließend stieg die Diurese der beiden Kohorten im beobachteten Zeitraum an. Die Abweichung der Ergebnisse von Respondern und Non-Respondern waren an ZP4 und 5 signifikant. Bei den Respondern kam es zwischen ZP3 und 4 zu einem bezüglich des Mittelwertes steilen Anstieg der Diurese, zu beachten ist die große Standardabweichung an ZP4. Analog dazu zeigten die Non-Responder 48h nach Initiierung der HRT an ZP6 einen starken Anstieg der Diurese mit großer Standardabweichung. Ab ZP6 war zwischen Respondern und Non-Respondern kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Diurese in ml/kgKG/h	Responder	Non-Responder	p
Zeitpunkt 1	0,99 (0,0-12,3)	1,48 (0,0-14,1)	0,068
Zeitpunkt 2	1,11 (0,0-12,2)	1,32 (0,0-9,9)	0,37
Zeitpunkt 4	3,12 (0,0-14,0)	1,99 (0,0-9,5)	0,045

Tabelle 22 modifiziert aus [100]: Mediane der Diurese der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.

Bei den Respondern lag die Diurese am ZP1 bei 0,99 ml/kgKG/h (Streubreite: 0,0-12,3) und die der Non-Responder bei 1,48ml/kgKG/h (0,0-14,1). Die Differenz war dabei nicht signifikant $p=0,068$ (Tab. 22). An ZP2 betrug die Ausscheidung der Responder 1,11ml/kgKG/h (0,0-12,2) und stieg bis ZP4 auf 3,12ml/kgKG/h (0,0-14,0) an. Die Diurese der Responder nahm damit zwischen ZP2 und 4 in signifikanter Weise zu ($p=0,0073$). Die Non-Responder zeigten an ZP2 einen Abfall der Diurese auf 1,32ml/kgKG/h (0,0-9,9). Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten war dabei nicht signifikant ($p=0,37$). An ZP4 lag die Diurese der Non-Responder bei 1,99ml/kgKG/h (0,0-9,5) und lag damit signifikant unter der Responder ($p=0,045$).

3.4.6 Verlauf des Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score von Respondern und Non-Respondern der Patienten <1 Jahr

PMOD Score	Responder	Non-Responder	p
Zeitpunkt 1	7,0 (2-14)	6,5 (1-16)	0,46
Zeitpunkt 2	7,0 (2-16)	7,0 (2-16)	0,91
Zeitpunkt 4	7,0 (2-13)	7,0 (3-18)	0,22

Tabelle 23 modifiziert aus [100]: Mediane des Pediatric Multiple Organ Dysfunction (PMOD) Score der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.

ZP1 betrug der Unterschied des PMOD Score zwischen Respondern und Non-Respondern 0,5 Punkte (Tab. 23). An den ZP2 und 4 stellten sich keine Abweichungen des an ZP1 ursprünglich ermittelten PMOD Score der Responder dar. Der PMOD Score der Non-Responder stieg an ZP2 von 6,5 auf 7,0 an und verblieb anschließend auf diesem Niveau. Der PMOD Score der Non-Responder und Responder zeigte zu keinem Messzeitpunkt signifikante Veränderungen.

3.4.7 Verlauf des Pediatric Risk of Mortality Score von Respondern und Non-Respondern an den definierten Messzeitpunkten der Patienten <1 Jahr

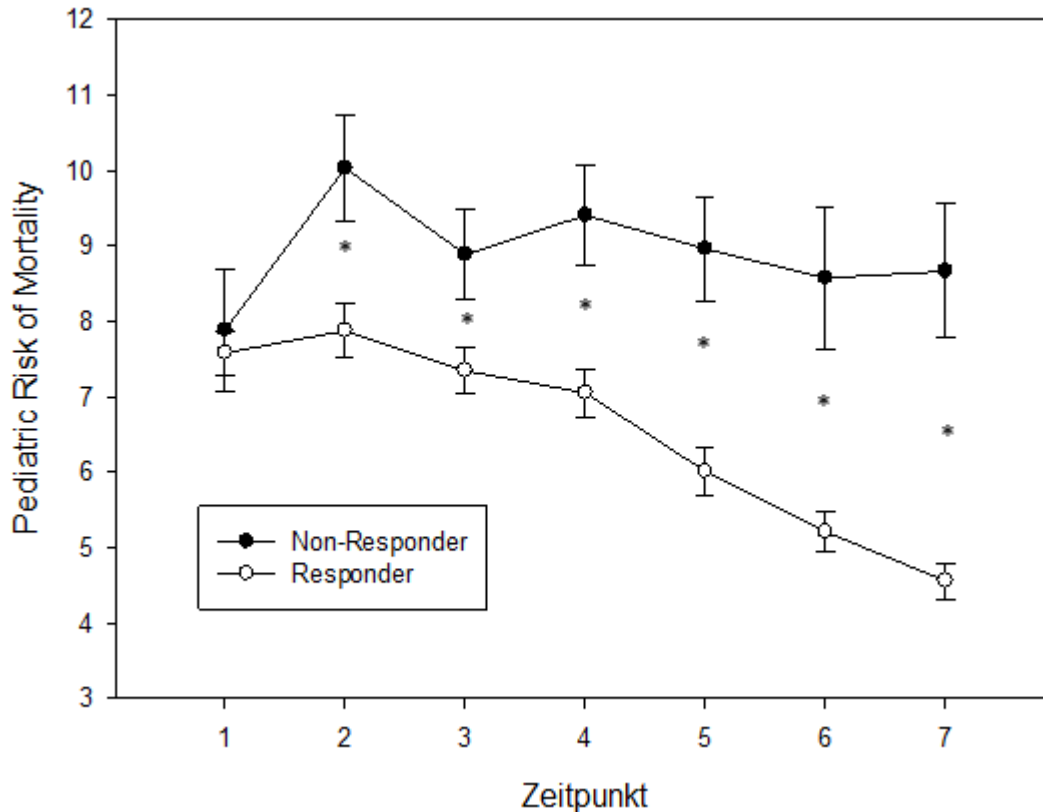


Abbildung 8 modifiziert aus [100]: Mittelwerte und Standardabweichung des Pediatric Risk of Mortality Score der Patienten <1Jahr, * markieren ein Signifikanzniveau des Unterschiedes beider Gruppen von $p < 0,05$.

Der PRISM Score der Non-Responder lag ab Beginn der HRT zu allen Messzeitpunkten signifikant über dem der Responder (Abb. 8). Bei den Non-Respondern zeigte sich an ZP2 ein Anstieg des PRISM Scores. Anschließend kam es bei den Non-Respondern bis zum Ende der Messreihe zu keiner relevanten Veränderung der Messwerte. Bei den Respondern konnte ab ZP2 ein Abfall des PRISM Score von 7,5 auf 4,5 an ZP7 festgestellt werden.

PRISM Score	Responder	Non-Responder	p
Zeitpunkt 1	8,0 (1-17)	7,0 (3-20)	0,68
Zeitpunkt 2	8,0 (1-21)	9,0 (5-16)	0,011
Zeitpunkt 4	7,0 (1-16)	9,0 (3-16)	0,0026

Tabelle 24 modifiziert aus [100]: Mediane des Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score der Patienten <1Jahr - Responder, Non-Responder und statistische Signifikanz p.

Zum Zeitpunkt der Beendigung der HLM (ZP1) betrug der Median des PRISM Scores der Responder 8,0 (Streubreite: 1-17) und der der Non-Responder 7,0 (3-20) (Tab. 24). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,68$). Zu Beginn der HRT an ZP2 zeigte sich im Median bei den Respondern ein Wert von 8,0 (1-21) und 9,0 (5-16) bei den Non-Respondern ($p=0,011$). 12h nach Beginn der HRT lag der Median der Responder bei 7,0 (1-16) und der der Non-Responder bei 9,0 (3-16). Der Unterschied der beiden Werte war zu diesem Zeitpunkt signifikant ($p=0,0026$).

4 Diskussion

Das Low-Cardiac-Output-Syndrom ist ein häufiges Phänomen nach Einsatz der Herzlungenmaschine bei Korrekturoperation angeborener Herzfehler [58, 64, 65, 132, 150]. Zum Symptomkomplex gehören, neben einer Reduktion des Cardiac Index, unter anderem Hypotension, Tachykardie und Oligurie [58, 59, 65, 80, 131, 150, 151]. Die Gefahr des Low-Cardiac-Output-Syndroms liegt in einer unzureichenden Organperfusion, weswegen es ein lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellt [49, 51, 65, 114].

In dieser Arbeit wurden in Übereinkunft mit anderen Studien ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks, der Diurese sowie ein Abfall der Laktatkonzentration unter Hydrocortison festgestellt. Der Katecholaminbedarf, abgebildet durch den Vasoactive Inotropic Score und die Herzfrequenz fielen innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Rescue-Therapie ab [6, 132, 141]. Patienten die durch die Hydrocortison-Rescue-Therapie nicht mit einer ausreichenden hämodynamischen Stabilisierung reagierten, zeigten eine erhöhte Mortalität [98]. Gemäß den Ergebnissen dieser Studie liegen Hinweise vor, dass der Pediatric Risk of Mortality Score und die Laktatkonzentration als Prädiktoren für das Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie fungieren können.

4.1 Aussagekraft der Bestimmung einer Nebennierenrindeninsuffizienz im Rahmen der Hydrocortison-Rescue-Therapie

In Stresssituationen wie Fieber, Infektion oder auch im septischen Schock kommt es zu einem endogenen Anstieg von Cortison auf ein Vielfaches der Ausgangswerte [70, 84]. Es wurde festgestellt, dass eine insuffiziente Cortisonausschüttung mit einer erhöhten Mortalität korrelierte und überlebende Patienten einer Meningokokkensepsis deutlich höhere Cortisonkonzentrationen zeigten [35, 66, 119]. Weiterhin konnten unter Substitution von Cortison kreislaufunterstützende Medikamente schneller reduziert und das Überleben verbessert werden [8].

Bei Patienten mit und ohne Nebennierenrindeninsuffizienz konnten unter einer Hydrocortisongabe Vasopressoren reduziert werden, wobei der Effekt bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz früher auftrat [41, 141]. Dem gegenüber zeigten mehrere Arbeiten, dass eine Bestimmung des Basalcortisonwertes keine Aussagekraft über die Effektivität einer Hydrocortisontherapie hat, jedoch das Potenzial besitzt die Behandlung einer therapierefraktären Hypotension zu verzögern [13, 47, 98, 141].

In einer Studie von Vezina et al. konnte dargestellt werden, dass Kinder mit höherem Gestationsalter und Gewicht eine größere Konzentration von ungebundenem aktivem Hydrocortison aufwiesen [142]. Als Ursache wurde eine erhöhte Konzentration von cortisonbindendem Protein diskutiert, was sich bisher jedoch nicht bestätigen ließ [53]. In einer weiteren Arbeit wurde festgestellt, dass die Konzentration des cortisonbindenden Proteins im Rahmen operativer Maßnahmen fluktuiert [81]. Auf Grund der umstrittenen Aussagekraft der Bestimmung einer Nebennierenrindeninsuffizienz wurde diese nicht in die Leitlinie für die Hydrocortison-Rescue-Therapie integriert.

4.2 Dosierung von Hydrocortison bei Low-Cardiac-Output-Syndrom

Im Rahmen des Low-Cardiac-Output-Syndroms wurden bisher unterschiedliche Dosierungsregimes angewandt. Am Universitätsklinikum Tübingen erfolgte die Behandlung entsprechend der Leitlinie von Millar et al., die von uns allerdings hinsichtlich der Dosierung modifiziert wurde. Millar et al. schlugen eine Gabe von Hydrocortison mit 50 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag ($\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}/\text{d}$) für 48 Stunden und ein anschließendes Weaning über 3-5 Tage vor [98]. In unserer Arbeit wurde Hydrocortison mit einer Dosierung von $100\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}/\text{d}$ für 2 Tage und darauffolgender schrittweiser Reduzierung über 2-5 Tage eingesetzt. Auch Suominen et al. wendeten dieselbe Dosierung mit einem Weaning über 4 Tage an [132]. In einer Arbeit von Shore et al. konnte nachgewiesen werden, dass eine Dosierung von unter $100\text{mg}/\text{m}^2\text{KOF}/\text{d}$ bereits eine

hämodynamische Stabilisierung bewirkte [129]. Ando et al. setzten Hydrocortison mit initial 0,18 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde ein ein welches über 7 Tage schrittweise reduziert wurde [6].

4.3 Komplikationen im Rahmen der Hydrocortison-Rescue-Therapie

Die Risiken einer Hydrocortisongabe bei Neugeborenen sind vor allem gastrointestinale Blutungen [10, 13, 108, 146], eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Infektionen [33, 92, 128], Hyperglykämien und Elektrolytverschiebungen [13].

Eine erhöhte Infektionsrate lag in unserem Kollektiv im beobachteten Zeitraum nicht vor, was sich mit anderen Studienergebnissen deckt [20, 39, 128, 132]. Es konnten keine Elektrolytstörungen festgestellt werden, ebenso wurde bei unseren Patienten keine signifikante Erhöhung des Blutzuckers nachgewiesen. Zur Vermeidung gastrointestinaler Komplikationen wurde als Ulkusprophylaxe Omeprazol oder Ranitidin eingesetzt. Analog zu anderen Studienergebnissen konnte bei diesem Vorgehen keine erhöhte Rate von gastrointestinalen Perforationen festgestellt werden [39, 41, 98, 103].

4.4 Beeinflussung der Mortalität durch die Hydrocortison-Rescue-Therapie

Verschiedene Studien stellten unter der Gabe von Hydrocortison eine nicht signifikante Reduktion der Mortalität fest [6, 98, 126, 129, 132].

In unserer Arbeit zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität in der Gruppe der Non-Responder. Die Verstorbenen in unserem Kollektiv waren jünger, männlich und hatten ein niedrigeres Gewicht und gemäß des Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score ein höheres perioperatives Risiko. Bei den Patienten <1Jahr waren vermehrt Patienten mit diesem erhöhten Risiko-Score vertreten. Das fehlende Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie kann daher eventuell mit der Schwere der Eingriffe und deren assoziierter Mortalität verbunden sein. Dadurch,

dass die Responder in dieser Arbeit einen niedrigeren Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score aufwiesen als die Non-Responder, kann die niedrigere Mortalität in dieser Gruppe ebenfalls ein Abbild der Erkrankungsschwere sein.

Zu möglichen Langzeitfolgen und -mortalität kann die vorliegende Arbeit keine Auskunft geben, da diese Daten nicht erhoben wurden.

4.5 Beurteilung des Verlaufs des mittleren arteriellen Blutdrucks unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie

Der mittlere arterielle Blutdruck kann im frühpostoperativen Verlauf nach Herzoperation als indirektes Zeichen für Herzleistung und Organperfusion gesehen werden. Die Vermeidung von Hypotension und der damit assoziierten Organdysfunktion sind daher essentiell zur Verbesserung des Überlebens [11, 34, 42, 49, 51, 97, 145]. In dieser Arbeit kam es bei den Patienten <1Jahr und ≥1Jahr 12 Stunden nach Initiation der Hydrocortison-Rescue-Therapie zu einem signifikanten Blutdruckanstieg. Analog dazu zeigte sich in den Ergebnissen von Millar et al. ein Anstieg des Blutdrucks bei 42,4% der Patienten nach 24 Stunden [98]. Der genaue Beginn des Ansprechens kann in der Studie von Millar et al. nicht nachvollzogen werden, da lediglich der Blutdruck zum Zeitpunkt der Initiierung der Hydrocortisongabe und nach 24 Stunden dokumentiert wurde.

Ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks konnte in einer prospektiven Studie bereits 3 Stunden nach Initiation der Hydrocortisongabe festgestellt werden [132]. Es wurde hierbei dasselbe Dosierungsregime wie in dieser Arbeit angewendet. Ando et al. erachteten die linksventrikuläre Kontraktionszeit als Korrelat für eine hämodynamische Stabilisierung. Dabei zeigte sich nach 12 Stunden ein signifikanter Anstieg der Kontraktionszeit, der mittlere arterielle Blutdruck erbrachte jedoch keine signifikante Veränderung, wobei sich die Erhebung der Parameter auf lediglich 24 Stunden beschränkte [6]. Es fand keine Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern statt. Schlussfolgerungen und Vergleiche mit dieser Arbeit sind

daher auf Grund des Studiendesigns nur in eingeschränkter Weise zu ziehen. Andere Studien zeigten unter der Gabe von Hydrocortison nach 2 bis 6 Stunden eine signifikante positive hämodynamische Antwort, wobei hier nicht postoperative Patienten untersucht wurden [13, 103, 104, 128]. Zusammenfassend liegen Hinweise vor, dass sich der mittlere arterielle Blutdruck bereits wenige Stunden nach Beginn einer Hydrocortisongabe ansteigen kann.

4.6 Beurteilung des Verlaufs der Herzfrequenz unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie

Eines der klassischen Symptome des Low-Cardiac Output-Syndroms ist, neben Oligurie und Hypotension, eine Tachykardie [58, 59, 65]. Eine Reduktion der Herzfrequenz wird daher als Zeichen einer hämodynamischen Stabilisierung gesehen. Millar et al. beschrieben einen Abfall der Herzfrequenz nach Beginn der Hydrocortison-Rescue-Therapie [98]. Auch Suominen et al. konnten nach 24 Stunden eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz verzeichnen, welche sich bis zum letzten Messzeitpunkt nach 72 Stunden nicht mehr signifikant veränderte [132]. In weiteren Studien konnte bei nicht postoperativ selektierten pädiatrischen Patienten bereits nach 6 Stunden ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz festgestellt werden, dabei zeigte sich bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ein stärkerer Abfall der Herzfrequenz [41, 104].

In unserer Studie zeigte sich bei den Patienten <1Jahr im Laufe der Behandlung ein deutlicher Unterschied in der durchschnittlichen Herzfrequenz zwischen Respondern und Non-Respondern. Allerdings erlaubte die Herzfrequenz zu Beginn der Hydrocortison-Rescue-Therapie keine Zuteilung in die Kohorte der Responder oder Non-Responder. Somit legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass die Herzfrequenz nicht als Prädiktor für das Ansprechen auf eine Hydrocortisongabe fungieren kann, was mit den Schlussfolgerungen von Millar et al. übereinstimmt [98].

4.7 Beurteilung des Verlaufs des Vasoactive Inotropic Score unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie

Unter Hydrocortison soll eine Rekrutierung von Rezeptoren an Endothel und Herzmuskelzellen erwirkt werden [128, 137], so dass die Sensibilität gegenüber Katecholaminen erhöht wird und weniger Katecholamine zur Erhaltung des mittleren arteriellen Blutdruck nötig sind. In Hinblick auf die Kardiotoxizität von Katecholaminen ist eine rasche Reduktion von vasoaktiven Substanzen anzustreben [27, 28]. Eine kürzere Gabe von Inotropika ist mit einer kürzeren Intubationszeit, Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus assoziiert [34, 120]. Ein hoher Vasoactive Inotropic Score weist auf einen schlechten Allgemeinzustand mit einer potenziell erhöhten Mortalität, den möglichen Bedarf eines extrakorporalen Life-Support-Systems und/oder einer Dialyse, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Herzstillstandes, einer Schädigung des zentralen Nervensystems, eine verlängerte Intubationsdauer und einen prolongierten Aufenthalt auf der Intensivstation sowie eine positive Flüssigkeitsbilanz hin [46].

Analog zu den Ergebnissen den Respondern dieser Arbeit, kam es in Studien zu einem Abfall des Vasoactive Inotropic Score bis 24 Stunden nach Beginn einer Hydrocortisongabe. In der Interventionsgruppe zeigte sich ab Therapiebeginn mit Hydrocortison ein kontinuierlicher Abfall des Vasoactive Inotropic Score und einer früheren Unabhängigkeit von Katecholaminen [6, 132, 141]. Ein Abfall des Vasoactive Inotropic Score wurde bereits vor Ablauf von 30 Minuten beschrieben [123]. Weiterhin konnte bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz die vasoaktiven Substanzen früher reduziert werden, als bei Patienten ohne Nebennierenrindeninsuffizienz [41, 43, 106]. Einschränkend zu erwähnen ist, dass bei letztgenannten Studien keine postoperativen Patientenkollektive untersucht wurden.

4.8 Beurteilung des Verlaufs der Laktatkonzentration als Prädiktor für das Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie

Laktat ist ein unspezifischer Indikator für Zelluntergang und Azidose. Bei einer verminderten Organperfusion kann es zu einer insuffizienten Versorgung von Zellen kommen und damit zu einer erhöhten Konzentration von Laktat [110, 133]. Unter der Hydrocortisongabe konnte in unserer Studie eine signifikante Reduktion der Laktatkonzentration nach 12 Stunden festgestellt werden. In der Arbeit von Ando et al. zeigte sich eine Reduktion der Laktatkonzentration bereits nach 6 [6] und in einer Studie von Suominen et al. innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn einer Hydrocortisongabe, wobei diese Ergebnisse nicht signifikant waren [132]. Verweij et al. zeigten einen signifikanten Abfall der Laktatkonzentration, hierbei war jedoch der Zeitpunkt der Messung nicht fest definiert [141]. Bei den Patienten <1 Jahr fand sich in unserer Arbeit zum Zeitpunkt der Initiierung der Hydrocortison-Rescue-Therapie ein signifikanter Unterschied der Laktatspiegel zwischen Respondern und Non-Respondern mit niedrigeren Laktatkonzentration in der Gruppe der Responder. Dies weist darauf hin, dass in der Gruppe der Non-Responder eine ausgeprägte Kompromittierung des kardiovaskulären Zustands vorgelegen haben könnte.

4.9 Beurteilung des Verlaufs der Diurese unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie

Das Low-Cardiac-Output-Syndrom ist mit einer Oligurie assoziiert [58, 59, 65]. Sauberan et al. formulierten in ihrer Studie die These, dass eine lange andauernde Hydrocortisongabe sowie eine primär hohe Dosis an Hydrocortison mit Oligurie assoziiert sei. Eine schrittweise Dosisreduktion von Glukocorticoiden wurde daher empfohlen [125]. Es liegen Hinweise vor, dass ein perioperativer Einsatz von Hydrocortison die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer renalen Dysfunktion nach Herzoperationen reduziert [126].

In prospektiven, randomisierten und auch in retrospektiven Studien wurde ein Anstieg der Diurese unter einer Hydrocortisongabe nachvollzogen [6, 98, 120, 129,

141]. Einschränkend zu erwähnen ist, dass hierbei nicht zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden wurde und damit nur ein unzureichender Vergleich mit unserer Studie getroffen werden kann. Der Zeitpunkt des Ansprechens auf Hydrocortison lag zwischen 0 und 72 Stunden nach Beginn der Hydrocortisongabe [6, 98, 120, 128, 129]. Anzumerken ist, dass analog zu der Kohorte der Non-Responder, in der Placebogruppe aus der Studie von Ando et al. ein verzögerter Anstieg der Diurese dargestellt werden konnte [6]. In einer anderen Arbeit konnte weder in der Hydrocortison- noch in der Placebogruppe ein signifikanter Unterschied der Diurese festgestellt werden, wobei jedoch nur ein Zeitraum von 6 Stunden festgehalten wurde [104].

Die Diurese stieg in unserer Studie bei den Respondern früher an als bei den Non-Respondern. Dieser Effekt kann durch das Fehlen einer Placebogruppe nicht einzig auf die Gabe von Hydrocortison, sondern auch auf weitere Medikamente und eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution zurückgeführt werden. Die Diurese vor Beginn der Hydrocortison-Rescue-Therapie konnte nicht als Prädiktor für ihr Ansprechen definiert werden.

4.10 Beurteilung des Pediatric Risk of Mortality Score als Prädiktor für das Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie

Der Pediatric Risk of Mortality Score ist ein komplex aufgebauter Score, welcher der Einschätzung der Prognose von Patienten dienen soll [16, 32, 83, 91, 138]. Es liegen jedoch Hinweise vor, dass dieser Score die Mortalität häufig zu hoch einschätzt. [48, 117, 130]. Weiterhin konnte belegt werden, dass ein höherer Score Hinweise auf einen längeren Bedarf an Vasopressoren liefert [55]. Auf eine Berechnung der Mortalität wurde in dieser Studie verzichtet, da diese in Abhängigkeit des Alters in Monaten zu bestimmen ist und die Kohorten in der jeweiligen Altersgruppe für eine valide Aussagekraft zu klein waren. In unserer Arbeit zeigte sich bei den Patienten <1Jahr zum Zeitpunkt des Beginns der Hydrocortison-Rescue-Therapie ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Werte des Pediatric Risk of Mortality Score zwischen Respondern und Non-Respondern: Die Non-Responder lagen ab

diesem Zeitpunkt in diesem Risiko-Score stets über der Gruppe der Responder. Im Kontext mit der gleichsinnig veränderten Laktatkonzentration weist dies auf eine stärkere hämodynamische Beeinträchtigung der Patienten der Gruppe der Non-Responder hin.

5 Limitationen der Studie und Ausblick

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der die Patienten ein heterogenes Spektrum bezüglich (Gestations-)Alter, Grunderkrankungen und Chromosomenstörungen aufweisen. Zur Verbesserung der Aussagekraft sollten daher prospektive randomisierte Studien durchgeführt werden, in welchen homogene Kohorten selektioniert und Kontrollgruppen aufgestellt werden, um einen Placeboeffekt auszuschließen.

Vergleiche innerhalb der Gruppe der über und unter Einjährigen sind als schwierig anzusehen, da die ältere Kohorte deutlich kleiner war und ein breites Altersspektrum mit Patienten bis zu einem Alter von 18 Jahren einschloss. Bemerkenswert ist allerdings, dass in der Gruppe der über Einjährigen keine Non-Responder differenziert werden konnten.

Es ist davon auszugehen, dass ältere Patienten eine veränderte Reaktion auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie zeigen [142]. Ein niedriges Geburtsgewicht und die Dosierung von Hydrocortison können die Entstehung von Nebenwirkungen begünstigen [13, 33, 92]. Zur Bestimmung des therapeutischen Bereiches von Hydrocortison und des effizientesten Regimes sollten in zukünftigen Studien unterschiedliche Dosierungen von Hydrocortison und Katecholaminen verglichen werden, da im klinischen Alltag eine große Spannweite in deren Anwendung existiert [6, 36, 98, 129, 132, 144]. In einer prospektiven Studie wurde die prophylaktische Gabe von Hydrocortison zur Verhinderung eines LCOS untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikant geringere Prävalenz in der Interventionsgruppe [120]. In weiteren Arbeiten sollte Indikation, Initiierungszeitpunkt und Dosierung überprüft werden sowie Nutzen gegen Risiko abgewogen werden.

Zur besseren Abbildung der kardiopulmonalen Situation sollte in zukünftigen Studien, neben der Messung des mittleren arteriellen Drucks, die Darstellung der Herzfunktion durch Dokumentation des Cardiac Index oder durch Echokardiographie des Herzens (nach Ando et al. [6]) quantifiziert werden.

Alderliesten et al. stellten dar, dass weniger der mittlere arterielle Druck als vielmehr die regionale zerebrale Sättigung eine Assoziation mit Entwicklungsstörungen des Gehirns darstellen kann [3]. Die Abbildung der unterschiedlichen Organsysteme sollte in zukünftigen Arbeiten um diesen Aspekt ergänzt werden.

Die Einschätzung der Mortalität der Patienten erfolgte in dieser Studie ausschließlich basierend auf dem operativen Eingriff mittels des Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score [62]. Weitere Nebendiagnosen und Komplikationen, die jedoch das Überleben des Kindes beeinflussen können, werden bei diesem Risiko-Score nicht einbezogen. Dazu zählen neben nosokomialen Infektionen vor allem Chromosomenstörungen und damit assoziierte Organfehlbildungen. Zur Verbesserung der Aussagekraft sollte in zukünftigen Studien den Krankheitsverlauf beeinträchtigende, angeborene Erkrankungen berücksichtigt werden.

Da Hinweise vorliegen, dass eine Nebennierenrindeninsuffizienz das Ansprechen auf eine Hydrocortisontherapie beeinflussen kann [41, 43, 106, 141], sollten in weiteren Studien die Bestimmung des cortisonbindenden Proteins sowie ein Cortisonstimulationstest mit Messung des adrenocorticotropen Hormons erfolgen [81, 142], ohne dabei den Therapiebeginn zu verzögern. Dies würde wertvolle Hinweise zu einer möglichen (relativen) Nebenniereninsuffizienz liefern.

Weiterhin können in zukünftigen Untersuchungen die Messzeitpunkte optimiert werden, da Studien zeigten, dass eine hämodynamische Stabilisierung bereits nach 2 Stunden erfolgen kann [13, 103, 104, 128]. Die Messzeitpunkte sollten bei Therapiebeginn noch enger gewählt werden, um den Zeitpunkt des Ansprechens der Hydrocortison-Rescue-Therapie abzubilden. Da das LCOS in einem Zeitraum von bis zu 9 Stunden sein Nadir entwickelt, ist die initiale Phase von großer Bedeutung [80, 131, 149, 151].

Im Gegensatz zu Millar et al. zeigte unsere Studie, dass das Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie durch die Schwere der Herzoperation, ausgedrückt durch den Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score und den postoperativen Ausgangszustand des Kindes, ausgedrückt durch die

Laktatkonzentration und des Pediatric Risk of Mortality Score, beeinflusst wird. Weitere prospektive Studien sollten folgen, um diesen Aspekt besser zu untersuchen. Abschließend sind Untersuchungen möglicher Langzeitfolgen in Form von prospektiven Arbeiten anzustreben, die in dieser Studie nicht beantwortet werden konnten.

6 Zusammenfassung

Bis zu 25% der Kinder nach kardiochirurgischem Eingriff leiden unter einem Low-Cardiac-Output-Syndrom, was sich durch eine persistierende Hypotension mit Zeichen eines kardiogenen Schocks äußert. Obwohl bereits viele Studien bezüglich der Gabe von Hydrocortison existieren, ist dessen Wirkung und Effizienz umstritten. Häufige Kritikpunkte sind drohende Nebenwirkungen wie gastrointestinale Perforation, Hyperglykämien und Elektrolytstörungen sowie das Fehlen sicherer Indikationen und eines etablierten Dosierungsregimes. Ziel der Arbeit war es, die Wirkung der Hydrocortison-Rescue-Therapie in der Behandlung eines Low-Cardiac-Output-Syndroms nach operativer Korrektur angeborener Herzfehler zu untersuchen und Prädiktoren für das Ansprechen zu ermitteln. Die Hydrocortison-Rescue-Therapie erfolgte entsprechend der Leitlinie von Millar et al. (2006), welche bei therapierefraktärer Hypotension eingesetzt wird. Retrospektiv wurden 166 Patienten zwischen 2000 und 2010 untersucht, die in Folge eines postoperativ aufgetretenen Low-Cardiac-Output-Syndroms mit der Hydrocortison-Rescue-Therapie behandelt wurden. Als Dosisregime wurden 100 mg/m²KOF/d Hydrocortison über 2 Tage mit anschließendem Weaning über 2-5 Tage eingesetzt. Aus dem elektronischen Patient Data Management System wurden Diagnose, Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Diurese, Laktatkonzentration, Werte der Blutgasanalyse und laufende Katecholamine über 72 Stunden ermittelt und daraus der Vasoactive Inotropic Score, Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score, und Pediatric Risk of Mortality Score berechnet. Die Mortalität wurde in den anschließenden 30 Tagen festgehalten. Um die Ansprechrate zu definieren, teilten wir die Patienten in Responder und Non-Responder ein. Diejenigen Patienten, welche unter der Hydrocortison-Rescue-Therapie mit einem Mindestanstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks von 20 Prozent reagierten, ohne dass es dabei zu einem erhöhten Bedarf von Katecholaminen kam, wurden als Responder definiert. Alle Patienten, die über ein Jahr alt waren, sprachen in Form einer hämodynamischen Stabilisierung auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie an,

während 18% der unter Einjährigen keine positive Reaktion auf die Hydrocortisongabe zeigten. In dieser Gruppe der Non-Responder war eine erhöhte Mortalität festzustellen.

Der mittlere arterielle Blutdruck stieg in der Kohorte der Responder nach 12 Stunden signifikant an. Der Katecholaminbedarf, abgebildet durch den Vasoactive Inotropic Score, und die Herzfrequenz fielen bei den Respondern innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Hydrocortison-Rescue-Therapie signifikant ab. Bei den Respondern konnte bzgl. der Diurese nach 12 Stunden ein signifikanter Anstieg der Diurese nachgewiesen werden. Jedoch war zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern darstellbar. Bei der Laktatkonzentration konnte nach 12 Stunden bei den Respondern eine nicht signifikante Reduktion nachgewiesen werden. Analog zu den Ergebnissen der Diurese zeigte sich am Ende der Messreihe zwischen Respondern und Non-Respondern kein signifikanter Unterschied mehr. Zum Zeitpunkt der Initiierung der Hydrocortison-Rescue-Therapie stellten ein niedriger Pediatric Risk of Mortality Score und eine niedrige Laktatkonzentration Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie dar, weitere Prädiktoren konnten nicht festgestellt werden. In der Gruppe der über Einjährigen konnten gemäß unserer Definition keine Non-Responder differenziert werden und daher auch keine Prädiktoren für das Ansprechen auf die Hydrocortison-Rescue-Therapie ermittelt werden.

Nebenwirkungen waren in unserem Kollektiv nicht nachweisbar.

Die Gruppe der Non-Responder wies bereits zu Beginn der Hydrocortison-Rescue-Therapie höhere Laktatkonzentrationen und höhere Werte des Pediatric Risk of Mortality Score auf als die Responder. Da bei dem Kollektiv der Non-Responder auch ein höherer Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score und somit komplexere operative Eingriffe vorlagen, spricht dies für eine schlechtere Ausgangslage und eine gravierendere Beeinträchtigung des Gesamtorganismus dieser Patientengruppe.

Eine gewisse Einschränkung dieser Arbeit liegt in dem retrospektiven Design und dem Fehlen einer Kontrollgruppe. Es ist daher nicht zu auszuschließen, dass die Ergebnisse nicht nur auf die Gabe von Hydrocortison zurückgeführt werden können. Weiterhin ist zu bedenken, dass das Patientenkollektiv auf Grund unterschiedlicher Diagnosen und chirurgischer Eingriffe heterogen zusammengesetzt war.

Insgesamt spricht unsere Studie an einem großem Patientenkollektiv für die Sicherheit und Wirksamkeit der Hydrocortison-Rescue-Therapie im Kindesalter. Bei der großen Mehrzahl der Patienten ließ sich eine Stabilisierung der Hämodynamik und der Organfunktionen verzeichnen. Weitere prospektive Arbeiten sollten folgen, um die Ergebnisse zu bestätigen und die optimale Dosis von Hydrocortison festzulegen, die für Kinder mit Low-Cardiac-Output-Syndrom nach Kardiochirurgie benötigt wird.

7 Anhang

Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score (RACHS-1 Score)

übersetzt aus dem Englischen nach [63] Seite 123

Risikogruppe 1

Operation eines Atriumseptumdefektes (eingeschlossen Secundum-Typ, Sinus-venosus-Typ und Verschluss eines offenen Foramen ovale)

Aortopexie

Operation eines offenen Ductus arteriosus im Alter von unter 30 Tagen

Korrektur einer Aortenisthmusstenose im Alter von unter 30 Tagen

Operation einer partiellen Lungenfehlmündung

Risikogruppe 2

Aortale Valvulotomie oder Valvuloplastie der Aorta im Alter von unter 30 Tagen

Resektion einer subaortalen Stenose

Pulmonale Valvulotomie oder Valvuloplastie

Ersatz der Pulmonalklappe

Rechtsventrikuläre Infundibulektomie

Erhöhung des pulmonalen Abflusses

Korrektur einer Coronararterienfistel

Korrektur eines Atriumseptum- und Ventrikelseptumdefektes

Korrektur eines Atriumseptumdefektes Typ Primum

Korrektur eines Ventrikelseptumdefektes

Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes und pulmonale Valvotomie oder Resektion des Infundibulum

Verschluss eines Ventrikelseptumdefekt und Entfernung eines Pulmonalarterienligatur

Korrektur eines nicht näher spezifizierten Septumdefektes

Korrektur einer Fallot-Tetralogie

Korrektur einer totalen Lungenvenenfehlmündung im Alter von unter 30 Tagen

Glenn-Shunt

Operation eines vaskulären Ringes

Korrektur einer aorto-pulmonalen Verbindung
Korrektur einer Aortenisthmusstenose im Alter von unter 30 Tagen
Korrektur einer Pulmonalarterienstenose
Absetzen der Pulmonalarterie
Verschluss eines Vorhofes
Korrektur eines Shunts zwischen linkem Ventrikel und rechtem Vorhof

Risikogruppe 3

Ersatz einer Aortenklappe
Ross-Prozedur
Flicken des linksventrikulären Ausflusstraktes
Ventrikulomyotomie
Aortoplastie
Mitrale Valvulotomie oder Valvuloplastie
Ersatz der Mitralklappe
Trikuspidale Valvulotomie oder Valvuloplastie
Ersatz der Trikuspidalklappe
Reposition der Trikuspidalklappe der Ebsteinanomalie im Alter von über 30 Tagen
Korrektur einer Coronararterienfehlbildung ohne intrapulmonalen Tunnel
Korrektur einer Coronararterienfehlbildung mit intrapulmalen Tunnel (Takeuchi)
Verschluss einer Taschenklappe (Aorten- oder Pulmonalklappe)
Konduit zwischen rechten Ventrikel und Pulmonalarterie
Konduit zwischen linken Ventrikel und Pulmonalarterie
Korrektur eines rechten Double-Outlet-Ventrikel mit oder ohne Korrektur einer rechtsventrikulären Obstruktion
Fontan-Prozedur
Korrektur eines vorläufigen oder entgültigen atrioventrikulären Kanals mit oder ohne Klappenersatz
Ligatur der Pulmonalarterie
Korrektur eines Cor triatriatum
Shunt zwischen systemischen Kreislauf und Pulmonalarterie
Atrial-Switch-Operation
Reimplantation einer Fehlbildung einer Pulmonalarterie

Annuloplastie

Korrektur einer Aortenisthmusstenose und Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes Entfernung eines intrakardialen Tumors

Risikogruppe 4

Aortale Valvulotomie oder Valvuloplastie im Alter von unter 30 Tagen

Konno-Prozedur

Korrektur einer komplexen Anomalie (Single Ventricle) durch Vergrößerung eines ventrikulären Septumdefektes

Korrektur einer totalen Fehlbildung der Pulmonalvenen im Alter von unter 30 Tagen

Septektomie des Atriums

Korrektur einer Transposition, eines Ventrikelseptumdefektes und einer subpulmonalen Stenose (Rastelli)

Atrium-Switch-Operation mit Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes

Atrium-Switch-Operation mit Korrektur einer subpulmonalen Stenose

Arterial-Switch-Operation mit Entfernung einer Pulmonalarterienligatur

Arterial-Switch-Operation mit Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes

Arterial-Switch-Operation mit Korrektur einer subpulmonalen Stenose

Korrektur eines Truncus arteriosus

Korrektur eines hypoplastischen oder unterbrochenen Aortenbogens ohne Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes

Transversaler Aortenbogensersatz

Unifokalisierung bei Fallot-Tetralogie und Pulmonalatresie

Double-Switch-Operation

Risikogruppe 5

Reposition der Trikuspidalklappe bei Ebstein-Anomalie im Alter von unter 30 Tagen

Korrektur eines Truncus arteriosus und eines unterbrochenen Aortenbogens

Risikogruppe 6

Erster Schritt einer Korrektur eines hypoplastischen Linksherzsyndroms (Norwood-Operation)

Erster Schritt einer Korrektur eines nichthyoplastischen Linksherzsyndroms

Damus-Kaye-Stansel-Prozedur

IV Literatur

1. Agirbasli M, Nguyen M, Win K, Kunselman AR, Clark JB, Myers JL and Undar A (2010) Inflammatory and hemostatic response to cardiopulmonary bypass in pediatric population: feasibility of seriological testing of multiple biomarkers. *Artificial organs*; 34: 987–95.
2. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS and Goldstein SL (2007) Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney international*; 71: 1028–35.
3. Alderliesten T, Lemmers, Petra M A, van Haastert, Ingrid C, de Vries, Linda S, Bonestroo, Hilde J C, Baerts W and van Bel F (2014) Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *The Journal of pediatrics*; 164: 986–91.
4. Alsoufi B, Shen I, Karamlou T, Giacomuzzi C, Burch G, Silberbach M and Ungerleider R (2005) Extracorporeal life support in neonates, infants, and children after repair of congenital heart disease: modern era results in a single institution. *The Annals of thoracic surgery*; 80: 15-21; discussion 21.
5. Anand KJ and Aynsley-Green A (1988) Measuring the severity of surgical stress in newborn infants. *Journal of pediatric surgery*; 23: 297–305.
6. Ando M, Park I, Wada N and Takahashi Y (2005) Steroid supplementation: a legitimate pharmacotherapy after neonatal open heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*; 80: 1672-8; discusison 1678.
7. Angadi U, Westrope C and Chowdhry MF (2013) Is levosimendan effective in paediatric heart failure and post-cardiac surgeries? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*; 17: 710–14.
8. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaud P and Bellissant E (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*; 288: 862–71.
9. Ashraf SS, Tian Y, Zacharrias S, Cowan D, Martin P and Watterson K (1997) Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*; 12: 862–68.
10. Attridge JT, Clark R, Walker MW and Gordon PV (2006) New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *Journal of perinatology official journal of the California Perinatal Association*; 26: 93–99.
11. Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, Magill HL, Runyan W3, Somes GW and Clark FC (1990) Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *The Journal of pediatrics*; 117: 607–14.

12. Bailey JM, Miller BE, Lu W, Tosone SR, Kanter KR and Tam VK (1999) The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *Anesthesiology*; 90: 1012–18.
13. Baker CF, Barks JD, Engmann C, Vazquez DM, Neal CR, Schumacher RE and Bhatt-Mehta V (2008) Hydrocortisone administration for the treatment of refractory hypotension in critically ill newborns. *Journal of perinatology official journal of the California Perinatal Association*; 28: 412–19.
14. Balciunas M, Bagdonaite L, Samalavicius R and Baublys A (2009) Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*; 45: 434–39.
15. Bastien O and Vallet B (2005) French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Critical care (London, England)*; 9: 241–42.
16. Bellad R, Rao S, Patil VD and Mahantshetti NS (2009) Outcome of intensive care unit patients using Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Indian pediatrics*; 46: 1091–92.
17. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL and Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)*; 8: R204-12.
18. Bernier P, Stefanescu A, Samoukovic G and Tchervenkov CI (2010) The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual*; 13: 26–34.
19. Bone M, Diver M, Selby A, Sharples A, Addison M and Clayton P (2002) Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics*; 110: 563–69.
20. Bouchier D and Weston PJ (1997) Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*; 76: F174-8.
21. Boyle EM, Morgan EN, Kovacich JC, Canty TG and Verrier ED (1999) Microvascular responses to cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*; 13: 30-5; discussion 36-7.
22. Bronicki RA and Anas NG (2009) Cardiopulmonary interaction. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 10: 313–22.
23. Bronicki RA and Chang AC (2011) Management of the postoperative pediatric cardiac surgical patient. *Critical care medicine*; 39: 1974–84.

24. Burkhardt, Barbara E U, Rücker G and Stiller B (2015) Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews*; 3: CD009515.
25. Burrows FA, Williams WG, Teoh KH, Wood AE, Burns J, Edmonds J, Barker GA, Trusler GA and Weisel RD (1988) Myocardial performance after repair of congenital cardiac defects in infants and children. Response to volume loading. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 96: 548–56.
26. Butler J, Rocker GM and Westaby S (1993) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*; 55: 552–59.
27. Caspi J, Coles JG, Benson LN, Herman SL, Augustine J, Tsao P, Brezina A, Kolin A and Wilson GJ (1993) Effects of high plasma epinephrine and Ca²⁺ concentrations on neonatal myocardial function after ischemia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 105: 59–67.
28. Caspi J, Coles JG, Benson LN, Herman SL, Diaz RJ, Augustine J, Brezina A, Kolin A and Wilson GJ (1991) Age-related response to epinephrine-induced myocardial stress. A functional and ultrastructural study. *Circulation*; 84: III394-9.
29. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, Burke RP and Wessel DL (1995) Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Critical care medicine*; 23: 1907–14.
30. Chaturvedi RR, Macrae D, Brown KL, Schindler M, Smith EC, Davis KB, Cohen G, Tsang V, Elliott M, Leval M de, Gallivan S and Goldman AP (2004) Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric open heart surgery. *Heart (British Cardiac Society)*; 90: 545–51.
31. Cooper MS and Stewart PM (2003) Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *The New England journal of medicine*; 348: 727–34.
32. Costa GA, Delgado AF, Ferraro A and Okay TS (2010) Application of the pediatric risk of mortality (PRISM) score and determination of mortality risk factors in a tertiary pediatric intensive care unit. *Clinics (São Paulo, Brazil)*; 65: 1087–92.
33. Costello JM, Graham DA, Morrow DF, Potter-Bynoe G, Sandora TJ and Laussen PC (2009) Risk factors for central line-associated bloodstream infection in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 10: 453–59.
34. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E and Kaufman J (2012) Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive care medicine*; 38: 1184–90.
35. De Kleijn, Ester D, Joosten, Koen F M, van Rijn B, Westerterp M, Groot R de, Hokken-Koelega, Anita C S and Hazelzet JA (2002) Low serum

- cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *The Pediatric infectious disease journal*; 21: 330–36.
36. Dempsey EM and Barrington KJ (2006) Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant. *Journal of perinatology official journal of the California Perinatal Association*; 26: 677–81.
 37. DiCarlo JV, Raphaely RC, Steven JM, Norwood WI and Costarino AT (1992) Pulmonary mechanics in infants after cardiac surgery. *Critical care medicine*; 20: 22–27.
 38. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray, John J V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen, Dirk J, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG and Swedberg K (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European heart journal*; 29: 2388–442.
 39. Efirid MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL and Young DA (2005) A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *Journal of perinatology official journal of the California Perinatal Association*; 25: 119–24.
 40. Emani SM, Bacha EA, McElhinney DB, Marx GR, Tworetzky W, Pigula FA and del Nido PJ (2009) Primary left ventricular rehabilitation is effective in maintaining two-ventricle physiology in the borderline left heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 138: 1276–82.
 41. Fernandez E, Schrader R and Watterberg K (2005) Prevalence of low cortisol values in term and near-term infants with vasopressor-resistant hypotension. *Journal of perinatology official journal of the California Perinatal Association*; 25: 114–18.
 42. Fernandez EF and Watterberg KL (2009) Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *Journal of perinatology official journal of the California Perinatal Association*; 29 Suppl 2: S44-9.
 43. Finer NN, Powers RJ, Ou CS, Durand D, Wirtschafter D and Gould JB (2006) Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1-year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics*; 117: 704–13.
 44. Friedman WF and George BL (1985) Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart. *The Journal of pediatrics*; 106: 697–706.

45. Gabay C and Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*; 340: 448–54.
46. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR and Hirsch JC (2010) Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 11: 234–38.
47. Garcia X, Bhutta AT, Dyamenahalli U, Imamura M, Jaquiss, Robert D B and Prophan P (2010) Adrenal insufficiency in hemodynamically unstable neonates after open-heart surgery. *Congenital heart disease*; 5: 422–29.
48. Goddard JM (1992) Pediatric risk of mortality scoring overestimates severity of illness in infants. *Critical care medicine*; 20: 1662–65.
49. Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM and Brazy JE (1995) Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics*; 95: 238–43.
50. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N and Giroir BP (2005) The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Critical care medicine*; 33: 1484–91.
51. Grether JK, Nelson KB, Emery ES3 and Cummins SK (1996) Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*; 128: 407–14.
52. Gursel G, Karamehmetoglu A, Bozer AY and Saylam A (1976) Postoperative arrhythmias in open-heart surgery, A study on fifty cases. *Vascular surgery*; 10: 30–37.
53. Hanna CE, Jett PL, Laird MR, Mandel SH, Lafranchi SH and Reynolds JW (1997) Corticosteroid binding globulin, total serum cortisol, and stress in extremely low-birth-weight infants. *American journal of perinatology*; 14: 201–04.
54. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, Saleem S and Mian A (2015) Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. *Indian pediatrics*; 52: 311–13.
55. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, Turner C and Murdoch IA (1999) Adrenal insufficiency in septic shock. *Archives of Disease in Childhood*; 80: 51–55.
56. Hausdorff WP, Caron MG and Lefkowitz RJ (1990) Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB journal official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*; 4: 2881–89.
57. Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwal PL, Staudt SR, Troshynski TJ, Ghanayem NS and Tweddell JS (2004) Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic

- left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 127: 223–33.
58. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Nelson DP, Chang AC, Kulik TJ, Spray TL and Wessel DL (2002) Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. *Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics*. *American heart journal*; 143: 15–21.
 59. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Kaczmarek R, Spray TL and Wessel DL (2003) Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*; 107: 996–1002.
 60. Hoffman TM, Wernovsky G, Wieand TS, Cohen MI, Jennings AC, Vetter VL, Godinez RI, Gaynor JW, Spray TL and Rhodes LA (2002) The incidence of arrhythmias in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatric cardiology*; 23: 598–604.
 61. Ilton MK, Langton PE, Taylor ML, Misso NL, Newman M, Thompson PJ and Hung J (1999) Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 118: 930–37.
 62. Jenkins KJ (2004) Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. *Pediatric cardiac surgery annual*; 7: 180–84.
 63. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH and Iezzoni LI (2002) Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 123: 110–18.
 64. Johnson DL (1983) Postoperative low cardiac output in infancy. *Heart & lung the journal of critical care*; 12: 603–11.
 65. Jones B, Hayden M, Fraser JF and Janes E (2005) Low cardiac output syndrome in children. *Current Anaesthesia & Critical Care*; 16: 347–58.
 66. Joosten KF, de Kleijn, E D, Westerterp M, Hoog M de, Eijck FC, Hop WCJ, Voort EV, Hazelzet JA and Hokken-Koelega AC (2000) Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 85: 3746–53.
 67. Kass EH and Finland M.H. (1953) Adrenocortical hormones in infection and immunity. *Annual review of microbiology*; 7: 361–88.
 68. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J and Schirmer U (2007) Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*; 51: 347–58.

69. Kaulitz R, Markewitz A, Franke A, Ziemer G Postoperative herzchirurgische Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer, 2014.
70. Kenny FM, Iturzaeta N, Preeyasombat C, Taylor FH and Migeon CJ (1967) Cortisol production rate. VII. Hypothyroidism and hyperthyroidism in infants and children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 27: 1616–22.
71. Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L and Marelli AJ (2010) Changing mortality in congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*; 56: 1149–57.
72. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M and Rasmussen JP (1989) Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 98: 381–85.
73. Kirklin JK and Kirklin JW (1981) Management of the cardiovascular subsystem after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*; 32: 311–19.
74. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE and Pacifico AD (1983) Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 86: 845–57.
75. Kopelman AE, Moise AA, Holbert D and Hegemier SE (1999) A single very early dexamethasone dose improves respiratory and cardiovascular adaptation in preterm infants. *The Journal of pediatrics*; 135: 345–50.
76. Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A and Helbock HJ (1996) Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *The Journal of pediatrics*; 128: 257–63.
77. Kozik DJ and Tweddell JS (2006) Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *The Annals of thoracic surgery*; 81: S2347-54.
78. Kretz F, Becke K *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern*: 99 Tabellen, 2., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2007.
79. Kristof AS and Magder S (1999) Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Critical care medicine*; 27: 1121–27.
80. Lante W and Markewitz A (2011) Therapie des Low-cardiac-output-Syndroms nach herzchirurgischen Operationen. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*; 25: 159–67.
81. Le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillo WS, Jones J and Alaghband-Zadeh J (2003) Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients

- undergoing surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 88: 2045–48.
82. Lechner E, Hofer A, Leitner-Peneder G, Freynschlag R, Mair R, Weinzettel R, Rehak P and Gombotz H (2012) Levosimendan versus milrinone in neonates and infants after corrective open-heart surgery: a pilot study. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 13: 542–48.
 83. Leteurtre S, Leclerc F, Martinot A, Cremer R, Fourier C, Sadik A and Grandbastien B (2001) Can generic scores (Pediatric Risk of Mortality and Pediatric Index of Mortality) replace specific scores in predicting the outcome of presumed meningococcal septic shock in children? *Critical care medicine*; 29: 1239–46.
 84. Levine A, Cohen D and Zadik Z (1994) Urinary free cortisol values in children under stress. *The Journal of pediatrics*; 125: 853–57.
 85. Li J, Hoschtitzky A, Allen ML, Elliott MJ and Redington AN (2004) An analysis of oxygen consumption and oxygen delivery in eutermic infants after cardiopulmonary bypass with modified ultrafiltration. *The Annals of thoracic surgery*; 78: 1389–96.
 86. Li J, Zhang G, Herridge J, Holtby H, Humpl T, Redington AN and van Arsdell GS (2008) Energy expenditure and caloric and protein intake in infants following the Norwood procedure. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 9: 55–61.
 87. Li JS, Bengur AR, Ungerleider RM, Herlong JR and Sanders SP (1998) Abnormal left ventricular filling after neonatal repair of congenital heart disease: association with increased mortality and morbidity. *American heart journal*; 136: 1075–80.
 88. Lindinger A, Schwedler G and Hense H (2010) Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie*; 222: 321–26.
 89. Low JA, Froese AB, Galbraith RS, Smith JT, Sauerbrei EE and Derrick EJ (1993) The association between preterm newborn hypotension and hypoxemia and outcome during the first year. *Acta paediatrica (Oslo, Norway 1992)*; 82: 433–37.
 90. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E and Pilote L (2007) Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*; 115: 163–72.
 91. Martha VF, Garcia PCR, Piva JP, Einloft PR, Bruno F and Rampon V (2005) Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit. *Jornal de pediatria*; 81: 259–64.

92. Mastropietro CW, Barrett R, Davalos MC, Zidan M, Valentine KM, Delius RE and Walters HL3 (2013) Cumulative corticosteroid exposure and infection risk after complex pediatric cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*; 95: 2133–39.
93. Mazwi ML, Brown DW, Marshall AC, Pigula FA, Laussen PC, Polito A, Wypij D and Costello JM (2013) Unplanned reinterventions are associated with postoperative mortality in neonates with critical congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 145: 671–77.
94. McGuinness J, Bouchier-Hayes D and Redmond JM (2008) Understanding the inflammatory response to cardiac surgery. *The surgeon journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*; 6: 162–71.
95. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG and Levin A (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*; 11: R31.
96. Menon K, Ward RE, Lawson ML, Gaboury I, Hutchison JS and Hébert PC (2010) A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 182: 246–51.
97. Miall-Allen VM, de Vries, L S and Whitelaw AG (1987) Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Archives of Disease in Childhood*; 62: 1068–69.
98. Millar KJ, Thiagarajan RR and Laussen PC (2007) Glucocorticoid therapy for hypotension in the cardiac intensive care unit. *Pediatric cardiology*; 28: 176–82.
99. Momeni M, Rubay J, Matta A, Rennotte M, Veyckemans F, Poncelet AJ, Clement de Clety S, Anslot C, Joomye R and Detaille T (2011) Levosimendan in congenital cardiac surgery: a randomized, double-blind clinical trial. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*; 25: 419–24.
100. Neunhoeffler F, Renk H, Hofbeck M, Grenz C, Haller C, Heimberg E, Gerbig I, Schlensak C and Kumpf M (2015) Safety, efficacy and response to a hydrocortisone rescue therapy protocol in children with refractory hypotension after cardiopulmonary bypass. *Pediatric cardiology*; 36: 640–45.
101. Ng PC (2004) Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*; 89: 119F-126.
102. Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH and Wong E (2001) Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*; 84: F122-4.

103. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan, Iris H S, Lee, Anthony W Y, Wong E, Chan HB, Lam, Christopher W K, Lee, Benjamin S C and Fok TF (2006) A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*; 117: 367–75.
104. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B and Seri I (2006) Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics*; 118: 1456–66.
105. Noori S, Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardesai S and Ramanathan R (2006) Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. *Biology of the neonate*; 89: 82–87.
106. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Gr??f K, Boenisch O, Barckow D, Frei U and Eckardt K (2005) Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock*. *Critical care medicine*; 33: 2457–64.
107. Owens JL and Musa N (2009) Nutrition support after neonatal cardiac surgery. *Nutrition in clinical practice official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*; 24: 242–49.
108. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, Voutilainen R and Hallman M (2005) Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *The Journal of pediatrics*; 146: 632–37.
109. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V and Vincent J (2002) The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive care medicine*; 28: 1619–24.
110. Petrucci O, O'Brien SM, Jacobs ML, Jacobs JP, Manning PB and Eghtesady P (2011) Risk factors for mortality and morbidity after the neonatal Blalock-Taussig shunt procedure. *The Annals of thoracic surgery*; 92: 642-51; discussion 651-2.
111. Pfammatter J, Wagner B, Berdat P, Bachmann DCG, Pavlovic M, Pfenninger J and Carrel T (2002) Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital heart defects. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 123: 258–62.
112. Philipp A, Arlt M, Amann M, Lunz D, Müller T, Hilker M, Graf B and Schmid C (2011) First experience with the ultra compact mobile extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp in interhospital transport. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*; 12: 978–81.
113. Pierro A (1999) Metabolic response to neonatal surgery. *Current opinion in pediatrics*; 11: 230–36.

114. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D and Carcillo JA (2005) Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Critical care medicine*; 33: 855–59.
115. Plotz F (2010) RIFLE criteria in the pediatric intensive care unit. *Critical care medicine*; 38: 2270-1; author reply 2271-2.
116. Pollack MM, Ruttimann UE and Getson PR (1988) Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical care medicine*; 16: 1110–16.
117. Prieto Espunes S, Lopez-Herce Cid J, Rey Galan C, Medina Villanueva A, Concha Torre A and Martinez Cambor P (2007) Prognostic indexes of mortality in pediatric intensive care units. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain 2003)*; 66: 345–50.
118. Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD and Lynn AM (1998) Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesthesia and analgesia*; 86: 283–89.
119. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ and Hart CA (1999) Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency? *Critical care medicine*; 27: 2257–61.
120. Robert SM, Borasino S, Dabal RJ, Cleveland DC, Hock KM and Alten JA (2015) Postoperative Hydrocortisone Infusion Reduces the Prevalence of Low Cardiac Output Syndrome After Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*.
121. Russell HM, Jacobs ML, Anderson RH, Mavroudis C, Spicer D, Corcraín E and Backer CL (2011) A simplified categorization for common arterial trunk. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 141: 645–53.
122. Sablotzki A, Friedrich I, Mühling J, Dehne MG, Spillner J, Silber RE and Czeslik E (2002) The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion*; 17: 103–09.
123. Salas G, Travaglianti M, Leone A, Couceiro C, Rodríguez S and Fariña D (2014) Hidrocortisona para el tratamiento de hipotensión refractaria: ensayo clínico controlado y aleatorizado. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain 2003)*; 80: 387–93.
124. Sasidharan P (1998) Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clinics in perinatology*; 25: 723-40, xi.
125. Sauberan JB, Reed EM, Vaucher YV and Katheria AC (2014) Oliguria during hydrocortisone dosage wean in very low birth weight infants. *American journal of perinatology*; 31: 673–76.
126. Scrascia G, Rotunno C, Guida P, Amorese L, Polieri D, Codazzi D and Paparella D (2014) Perioperative steroids administration in pediatric

- cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 15: 435–42.
127. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Däbritz S, Koch D, Alzen G, Hörnchen H, Messmer BJ and Bernuth G von (1996) Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*; 112: 687–97.
 128. Seri I, Tan R and Evans J (2001) Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*; 107: 1070–74.
 129. Shore S, Nelson DP, Pearl JM, Manning PB, Wong H, Shanley TP, Keyser T and Schwartz SM (2001) Usefulness of corticosteroid therapy in decreasing epinephrine requirements in critically ill infants with congenital heart disease. *The American journal of cardiology*; 88: 591–94.
 130. Slater A and Shann F (2004) The suitability of the Pediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM), and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 5: 447–54.
 131. Stocker CF, Shekerdemian LS, Norgaard MA, Brizard CP, Mynard JP, Horton SB and Penny DJ (2007) Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Critical care medicine*; 35: 252–59.
 132. Suominen PK, Dickerson HA, Moffett BS, Ranta SO, Mott AR, Price JF, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD and Chang AC (2005) Hemodynamic effects of rescue protocol hydrocortisone in neonates with low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*; 6: 655–59.
 133. Takami Y and Ina H (2002) Significance of the initial arterial lactate level and transpulmonary arteriovenous lactate difference after open-heart surgery. *Surgery today*; 32: 207–12.
 134. Tantivit P, Subramanian N, Garg M, Ramanathan R and deLemos RA (1999) Low serum cortisol in term newborns with refractory hypotension. *Journal of perinatology official journal of the California Perinatal Association*; 19: 352–57.
 135. Taylor MB and Laussen PC (2010) Fundamentals of management of acute postoperative pulmonary hypertension. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 11: S27-9.
 136. Thomas S, Murphy JF, Dyas J, Ryalls M and Hughes IA (1986) Response to ACTH in the newborn. *Archives of Disease in Childhood*; 61: 57–60.

137. Ullian ME (1999) The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovascular research*; 41: 55–64.
138. van Brakel MJ, van Vught AJ and Gemke RJ (2000) Pediatric risk of mortality (PRISM) score in meningococcal disease. *European journal of pediatrics*; 159: 232–36.
139. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM and Roos-Hesselink JW (2011) Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 58: 2241–47.
140. Vermes I, Dohanics J, Tóth G and Pongrácz J (1980) Maturation of the circadian rhythm of the adrenocortical functions in human neonates and infants. *Hormone research*; 12: 237–44.
141. Verweij EJ, Hogenbirk K, Roest, Arno A W, van Brempt R, Hazekamp MG and Jonge E de (2012) Serum cortisol concentration with exploratory cut-off values do not predict the effects of hydrocortisone administration in children with low cardiac output after cardiac surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*; 15: 685–89.
142. Vezina HE, Ng CM, Vazquez DM, Barks JD and Bhatt-Mehta V (2014) Population pharmacokinetics of unbound hydrocortisone in critically ill neonates and infants with vasopressor-resistant hypotension. *Pediatric critical care medicine a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*; 15: 546–53.
143. Vogt W (2014) Evaluation and optimisation of current milrinone prescribing for the treatment and prevention of low cardiac output syndrome in paediatric patients after open heart surgery using a physiology-based pharmacokinetic drug-disease model. *Clinical pharmacokinetics*; 53: 51–72.
144. Vogt W and Läer S (2011) Treatment for paediatric low cardiac output syndrome: results from the European EuLoCOS-Paed survey. *Archives of Disease in Childhood*; 96: 1180–86.
145. Watkins AM, West CR and Cooke RW (1989) Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early human development*; 19: 103–10.
146. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C and Shaffer ML (2004) Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*; 114: 1649–57.
147. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, Abbasi S, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Rozycki HJ and Lacy CB (2007) Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*; 120: 40–48.

148. Wehling M, Eisen C and Christ M (1992) Aldosterone-specific membrane receptors and rapid non-genomic actions of mineralocorticoids. *Molecular and cellular endocrinology*; 90: C5-9.
149. Wernovsky G, Giglia TM, Jonas RA, Mone SM, Colan SD and Wessel DL (1992) Course in the intensive care unit after 'preparatory' pulmonary artery banding and aortopulmonary shunt placement for transposition of the great arteries with low left ventricular pressure. *Circulation*; 86: II133-9.
150. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW and Wessel DL (1995) Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants: A Comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*; 92: 2226–35.
151. Wessel DL (2001) Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Critical care medicine*; 29: S220-30.
152. Wheller J, George BL, Mulder DG and Jarmakani JM (1979) Diagnosis and management of postoperative pulmonary hypertensive crisis. *Circulation*; 60: 1640–44.
153. Wren C and O'Sullivan JJ (2001) Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart (British Cardiac Society)*; 85: 438–43.

V Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinderkardiologie unter der Betreuung von Prof. Dr. Michael Hofbeck durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Felix Neunhoeffer. Die Datenerhebung erfolgte eigenständig. Die statistische Auswertung wurde nach Anleitung von Dr. Felix Neunhoeffer durchgeführt. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Eberhard Karls Universität Tübingen mit der Prüfnummer 189/201 3R bewilligt. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 08.01.2018

Charlotte Grenz

VI Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

F. Neunhoffer, H. Renk, M. Hofbeck, Ch. Grenz, Ch. Haller, E. Heimberg, I. Gerbig, Ch. Schlensak, M. Kumpf: „Safety, Efficacy and Response to a Hydrocortisone Rescue Therapy Protocol in Children with Refractory Hypotension After Cardiopulmonary Bypass“; *Pediatric Cardiology* 2014 36:640-645.

VII Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hofbeck und Dr. Felix Neunheoffer, welche mich bis zur Fertigstellung der Arbeit begleitet und beraten haben.

Weiterhin danke ich meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung während meines Studiums und der Promotion.