

# **Deutsches Herzzentrum Berlin**

**Klinik für Angeborene  
Herzfehler/Kinderkardiologie**

**Dissertation**

**Hypothermie versus Normothermie an der Herz-Lungen-  
Maschine bei Kindern zwischen 5 und 10 kg Körpergewicht.  
Vergleich der Entzündungsmediatoren und des klinischen  
Verlaufs.**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin**

**von Fedarava, Katsiaryna  
aus Minsk, Weißrussland**

**Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr.med. P. Ewert  
2. Prof.Dr.med. D. Kececioglu  
3. Prof.Dr.med. H. Kuppe**

**Datum der Promotion: 08.04.2011**

**“If you don’t take a temperature you can’t find the fever.”**

**Samuel Shem**  
**“The house of god”**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1 Klinischer Hintergrund: Hypothermie in der Kinderherzchirurgie.....	13
1.2 Zerebraler Einfluss der Hypothermie.....	13
1.2.1 Pathomechanismus der Hirnschädigung.....	14
1.2.2 Veränderung des zerebralen Stoffwechsel unter Hypothermie.....	15
1.2.3 Apoptose.....	16
1.2.4 Die immunologische Antwort auf zerebrale schädigung .....	16
1.2.5 Vasculäre Durchlässigkeit, zerebraler Durchblutung.....	16
1.2.6 Wiedererwärmung.....	16
1.3 Syndrome der systemischen Inflammation.....	17
1.3.1 Akute Phase: Stimulus und Mediatoren.....	18
1.3.1.1 Komplement.....	18
1.3.1.2 Plasmamediatoren der Inflammation.....	18
1.3.1.2.1 Interleukin-6.....	18
1.3.1.2.2 Interleukin-8.....	19
1.3.1.2.3 Tumor necrosis Factor - $\alpha$ .....	19
1.3.1.2.4 Monozyten Chemotaktisches Protein-1.....	20
1.3.1.2.5 Interleukin-12(p70).....	20
1.3.1.2.6 Interleukin-10.....	20
1.3.1.2.7 Interleukin-1-Rezeptorantagonist.....	20
1.3.1.2.8 Stickstoffmonooxide.....	21
1.3.2 Gerinnung.....	22
1.3.3 Inflammatorische Schädigung der Gewebe und Organe .....	22
1.4 Perioperative Nachteile der Hypothermie.....	22
1.4.1 Zittern und kutane Vasokonstriktion.....	22
1.4.2 Metabolismus, Blutgasanalyse, Glukose- und Elektrolytenkonzentration...23	
1.4.3 Kardiovaskuläre und hämodynamische Effekte .....	23
1.4.4 Arzneimittelmetabolismus.....	23
1.4.5 Infektionsrisiko.....	23
1.5 Hämodynamische Effekte unter normo- und hypothermer Perfusion.....	25
1.6 Hypothermie und Herz-Lungen-Maschine-assoziierte systemische	

Inflammation.....	25
1.7 Zielsetzung.....	28
<b>2.Methoden.....</b>	<b>29</b>
2.1 Studienvorbereitung.....	29
2.1.1Einschlusskriterien.....	29
2.1.2Ausschlusskriterien.....	29
2.1.3Patientenkollektiv.....	29
2.1.4 Ethikvotum.....	30
2.1.5 Rekrutierung der Patienten .....	30
2.1.6 Einverständnis der Patienteneltern.....	30
2.1.7 Randomisierung.....	30
2.1.8 Patienten ID.....	30
2.2 Anästhesie und HLM-Verfahren.....	31
2.3 Chirurgische Korrekturoperationen.....	32
2.4 Postoperatives Management.....	32
2.5 Probengewinnung .....	33
2.6 Immunoassay Analyse .....	34
2.7 Statistische Analyse.....	37
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.1 Demographische Daten.....	38
3.2 Intraoperative Daten.....	38
3.3 Postoperative Daten.....	39
3.3.1 Flüssigkeitsbilanz.....	39
3.3.2 Ventilation.....	39
3.3.3 Hämodynamik.....	40
3.3.4 Hämatologisches Labor,CRP und CK .....	41
3.3.5 Gerinnung und Blutverlust.....	42
3.4 Zytokine.....	44
3.5 Komplikationen.....	54
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>56</b>
4.1 Ventilation.....	56

4.2 Hämodynamik.....	57
4.3 Gerinnung.....	57
4.4 Leykozyten und CRP .....	58
4.5 Zytokine.....	58
4.6 Komplikationen.....	60
4.7 Fremdbluttransfusion.....	61
4.8 Limitationen der Studie.....	61
<b>5. Schlussfolgerung.....</b>	<b>62</b>
<b>6. Ausblick.....</b>	<b>63</b>
<b>7.Literaturangaben.....</b>	<b>64</b>
<b>Anhang 1. Elterninformation.....</b>	<b>77</b>
<b>Anhang 2. Einwilligung für Eltern/Erziehungsberechtigte.....</b>	<b>80</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Coronarer Venen-Bypass
ASD	Vorhofseptumdefekt
AI	Aortenklappeninsuffizienz
CLS	Capillary Leakage Syndrome
CMR02	Zerebrale metabolische Rate
CK gesamt	Creatinkinase gesamt
CK MB	Creatinkinase Muscle-Brain
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	Capsel-Reaktives Protein
DHCA	Deep Hypothermic Cardiac Arrest
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
EK	Erythrozytenkonzentrat
eNOS	endotheliale NO-Synthetase
FiO2	Fractional Inspired Oxygen
FFP	Fresh Frozen Plasma
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HRST	Herzrhythmusstörungen
JET	Junktionale Ektopie Tachykardie
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IL-1ra	Interleukin 1-Rezeptor Antagonist
IL-12(p70)	Interleukin 12(p70)
IPS	Intensivpflegestation
NO	Stickstoffmonoxid
iNOS	induzierte NO-Synthetase
kDa	Kilo-Dalton
C3, C5	Komplement 3, Komplement 5
LF	Low Flow
MCP-1	Monozyten Chemotaktisches Protein-1

MI	Mitralklappeninsuffizienz
MP	Methylprednisolon
NF-κB	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (kappa B)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
OP	Operation
PA Stenose	Pulmonalklappenstenose
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PG	Prostaglandin
PT	Thrombinzeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVC	Polyvinylchlorid
RANTES	Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVS	Zentralvenöse Sättigung



## **Abbildungsverzeichnis:**

<b>Abbildung 1:</b> Pathomechanismus der Hirnschädigung.....	15
<b>Abbildung 2:</b> Antagonismus pro- und anti-inflammatorischer Zytokine.....	21
<b>Abbildung 3:</b> Zeitpunkte der Blutentnahmen.....	34
<b>Abbildung 4:</b> Immunoassay-Analyse .....	35
<b>Abbildung 5:</b> Luminex Technologie.....	36
<b>Abbildung 6:</b> Vergleich der Flüssigkeitsbilanzen zwischen hypotherm und normotherm operierter Patientengruppe zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten.....	39
<b>Abbildung 7:</b> Darstellung die Höhe der Kreislaufunterstützung in der frühen postoperativen Zeit bei normotherm und hypotherm operierten Patienten. ....	41
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich des Blutverlustes zwischen der hypotherm und normotherm operierten Patientengruppe.....	44
<b>Abbildung 9:</b> Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins Il-6 zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten.....	47
<b>Abbildung 10:</b> Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins Il-8 zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten.....	47
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins MCP-1 zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten.....	48
<b>Abbildung 12:</b> Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins MCP-1 zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten.....	48
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich des Konzentrationsverlaufs des anti-inflammatorischen Zytokins Il-10 zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten.....	49
<b>Abbildung 14:</b> Vergleich des Konzentrationsverlaufs des anti-inflammatorischen Zytokins Il-1ra zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten.....	49
<b>Abbildung 15:</b> Verlauf der Konzentration des anti-inflammatorischen Zytokins IL-1ra.....	50
<b>Abbildung 16:</b> Zusammenhang zwischen der HLM-Zeit und der Ausschüttung von IL-6.....	51
<b>Abbildung 17:</b> Zusammenhang zwischen der HLM-Zeit und der Ausschüttung von IL-8.....	52
<b>Abbildung 18:</b> Zusammenhang zwischen der Aortenklemmzeit und der Ausschüttung von IL-10.....	53
<b>Abbildung 19:</b> Graphische Darstellung postoperativer Komplikationen.....	54

**Tabelleverzeichnis:**

<b>Tabelle 1:</b> Klinische Komplikationen bei intraoperativ angewandter Hypothermie.....	24
<b>Tabelle 2:</b> Vergleich der Komplikationshäufigkeit bei Operationen in Normothermie versus Hypothermie.....	24
<b>Tabelle 3:</b> Literaturvergleich über Studien, die klinische und laborchemische Daten bei herzchirurgischen Eingriffen unter HLM in verschiedenen Temperaturniveaus untersuchten.....	27
<b>Tabelle 4:</b> Demographische Daten.....	38
<b>Tabelle 5:</b> Intraoperative Meßdaten im Vergleich.....	38
<b>Tabelle 6:</b> Vergleich der Ventilationsdaten zwischen hypotherm und normotherm operierten Patientengruppe.....	40
<b>Tabelle 7:</b> Vergleich der Kreislaufunterstützung in der frühen postoperativen Zeit zwischen hypotherm und normotherm operierten Patienten.....	40
<b>Tabelle 8:</b> Vergleich der postoperativen hämatologischen Daten zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten.....	42
<b>Tabelle 9:</b> Vergleich der Gerinnungsfaktoren (Ausgangswerte sowie Veränderungen der Werte über die Zeit) zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten .....	43
<b>Tabelle 10:</b> Vergleich des Blutverlusts 6 Stunden nach Operationsende und des gesamten Blutverlusts zwischen hypotherm und normotherm operierter Patientengruppe.....	44
<b>Tabelle 11:</b> Vergleich der Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zwischen hypotherm und normotherm operierter Patientengruppe zu festgelegten Zeitpunkten.....	45
<b>Tabelle 12:</b> Vergleich der Ausschüttung von anti-inflammatorischen Zytokinen zwischen hypotherm und normotherm operierter Patientengruppe zu festgelegten Zeitpunkten.....	46
<b>Tabelle 13:</b> Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflegestation und der Normalstation der Patienten.....	55

## Zusammenfassung

Während kardiochirurgischer Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschine wird bei Kindern zum Schutz der Organsysteme die Körpertemperatur herabgesetzt. Bekanntermaßen löst der Einsatz der HLM eine heftige Inflammation aus. Bisher wurde in zahlreichen Studien behauptet, dass Hypothermie während der HLM das Ausmaß der Inflammation günstig beeinflussen kann.

Ziel dieser Studie war der Vergleich der inflammatorischen Reaktion zwischen zwei Patientengruppen. Die Patienten wurden entweder in Hypothermie (32°C) oder in Normothermie (36°C) operiert, und anschließend hinsichtlich des Ausmaßes ihrer inflammatorischen Reaktion und ihres postoperativen klinischen Verlaufes untersucht.

Es wurden insgesamt 20 Kinder mit Ventrikelseptumdefekt und einem Gewicht zwischen 5 und 10 kg rekrutiert. Kinder mit zusätzlichen kardialen Malformationen wurden ausgeschlossen. Zur Messung der inflammatorischen Reaktion wurden Blutproben zu folgenden Zeitpunkten entnommen: während der Narkoseeinleitung, direkt nach HLM, 4 Stunden nach HLM-Ende und 24 Stunden nach HLM-Ende.

Im Ergebnis hatte die Anwendung von Hypothermie an der HLM keinen Einfluss auf die Zytokinausschüttung, den Blutverlust sowie die Volumenbilanz im frühen postoperativen Verlauf. Allerdings wurden die Kinder aus der Hypothermie-Gruppe länger beatmet und benötigten länger inotrope Medikamente. Weiterhin kam es bei Patienten der Hypothermie-Gruppe häufiger zu pulmonalhypertensiven Krisen. Laborchemisch korrelierte die Dauer des HLM-Einsatzes unter Hypothermie mit dem Ausmaß der Zytokinausschüttung: Die Ausschüttung von Interleukin 6 und 8 zeigte eine lineare Korrelation mit der HLM-Dauer, die Ausschüttung von Interleukin-10 mit der Aortenklammzeit. Diese Zusammenhänge konnten in der Normothermie-Gruppe nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend hatte die Anwendung von Hypothermie während herzchirurgischem VSD-Verschluss bei Kindern in unserer Studie einen negativen Einfluss auf den postoperativen Verlauf. Hypothermie während HLM sollte daher nur nach strengen Indikationskriterien angewendet und die Dauer der hypothermen Phase möglichst kurz gehalten werden.

## **Abstract**

**Background:** Cardiopulmonary bypass (CPB) triggers the whole body inflammatory response, and it has been suggested that hypothermia may influence these responses. The aim of this prospective study was to compare the inflammatory response and postoperative outcome in children undergoing CPB for VSD closure, randomized to moderate hypothermia (32°C) or normothermia.

**Methods:** We measured inflammatory markers in dry blood spots of twenty infants with body weight from 5 to 10 kg undergoing open heart surgery randomized to surgery at either hypothermia (32°C) or normothermia. Blood was sampled after induction of anesthesia, after CPB, four hours and 24 hours postoperatively.

**Results:** Hypothermic CPB had no influence on the inflammatory response, fluid balance and blood loss. Unexpectedly hypothermia led to significant longer mechanical ventilation and longer as well as higher inotropic support. Furthermore in the hypothermia group patients had more postoperative complications.

In contrast to the missing influence of temperature treatment on cytokine release, CPB time under hypothermic conditions was directly correlated to the cytokine release. During hypothermic CPB we found a strong correlation between duration and IL-6, IL-10 and IL-8 release, which interestingly could not be demonstrated during CPB under normothermia.

**Conclusions:** Prophylactic moderate hypothermia during corrective cardiac surgery in infants had a negative influence on postoperative course. Therefore, hypothermic CPB should be performed with caution, and time on hypothermic CPB should be as short as possible to avoid an inflammatory response and adverse clinical effects.

## **1. Einleitung**

### **1.1. Klinischer Hintergrund: Hypothermie in der Kinderherzchirurgie**

Die enormen Fortschritte auf dem Gebiet der Kinderherzchirurgie haben in den letzten 50 Jahren zu einer bedeutenden Abnahme der Morbidität und Mortalität bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (AHF) geführt. Neben der Verbesserung der prä- und postoperativen Versorgung ist dies vor allem auf die Weiterentwicklung chirurgischer Verfahren zurückzuführen. Diese ermöglichen heute ein hohes Maß an myokardialer Protektion und tragen zur Verbesserung der Lebensprognose bei Kindern mit AHF bei.<sup>1, 2</sup> Im Mittelpunkt dieser Entwicklungen steht unter anderem die Einführung der Herz-Lungen-Maschine. Seitdem Dr. John F. Lewis im Jahr 1952 erfolgreich die erste Operation unter Verwendung von „unterem Hohlvenen Inflow“ in allgemeiner Hypothermie durch Oberflächenkühlung durchführte,<sup>3</sup> wird Hypothermie üblicherweise zur Neuroprotektion während herzchirurgischer Eingriffe verwendet.

Hypothermie ist als Senkung der Körpertemperatur unter 36 °C definiert. In der Praxis findet diese Anwendung ihren Einsatz in unterschiedlichsten medizinischen Fachgebieten und Indikationsstellungen, so etwa nach ischämischem Hirninfarkt,<sup>4</sup> perinataler Asphyxie,<sup>5</sup> nach Herzkreislaufstillstand<sup>6</sup> und kardiogenem Schock<sup>7-9</sup> sowie während herzchirurgischer Eingriffe.

Bei herzchirurgischen Eingriffen wird zur Organprotektion die Körpertemperatur unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine auf bis zu 17°C reduziert. Hierbei ist in der Literatur das Auftreten von neurologischen Komplikationen mit 2-11% angegeben.<sup>10, 11</sup>

Generell ist die Ursache lebensbedrohlicher Komplikationen während und nach herzchirurgischen Eingriffen bis dato nicht vollständig geklärt. Ihre multifaktorielle Genese ist Gegenstand vieler Forschungsarbeiten,<sup>12, 13</sup> die sich u.a. mit der Analyse der systemischen Inflammation beschäftigen

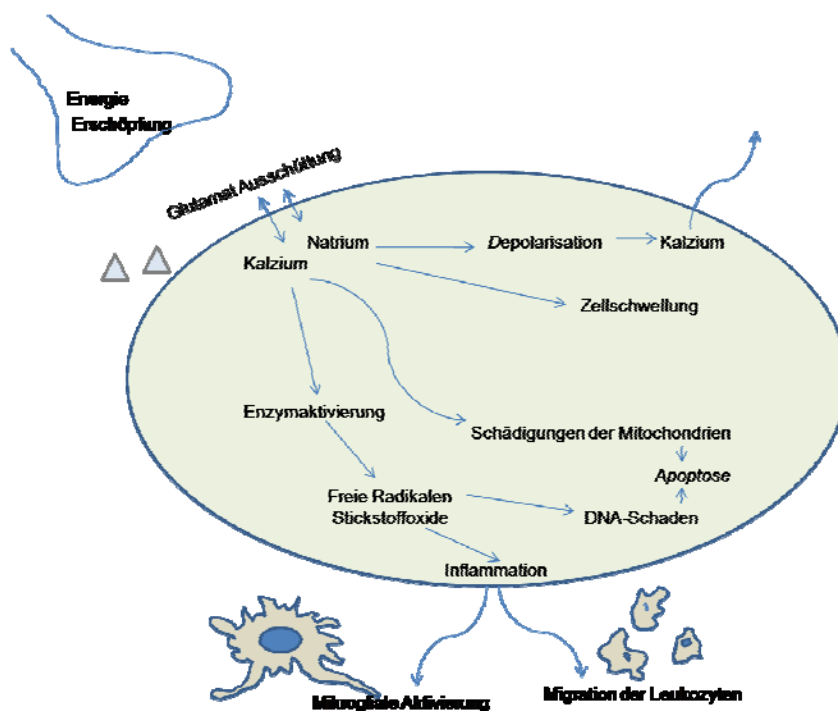
### **1.2 Zerebrale Folgen der Hypothermie**

Die neuronale Schädigung ist einer der entscheidendsten Faktoren, die den Langzeitverlauf nach herzchirurgischen Eingriffen negativ beeinflusst. Obwohl die Häufigkeit perioperativer Hirnschädigungen in den letzten 25 Jahren von 25% auf 2-11% sank, ist deren Bedeutung nach wie vor signifikant.<sup>11 14-16</sup>

### **1.2.1 Pathomechanismus der Hirnschädigung**

Die Zerebrale Oxygenierung kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden: durch Veränderungen in der Perfusion, durch eine Verringerung der Sauerstofftransportkapazität sowie durch die Verminderung der Sauerstoffabgabe im Gewebe. Als Ischämie wird eine lokale Sauerstoffunterversorgung bezeichnet. Wird sie wieder beseitigt, schließt sich eine Phase der Reperfusion an. Dabei wird eine zusätzliche Schädigung des Gewebes durch Sauerstoffradikale, freigesetzte Zellmediatoren und getriggerte Zytokinenkaskaden beobachtet, die als Reperfusionsschaden bezeichnet werden.

Das zentralnervöse System besitzt den höchsten Bedarf an Sauerstoff und Glukose, welche mittels oxydativer Phosphorylierung verstoffwechselt werden. Ischämie führt zu einem Mangel an Sauerstoff und Glukose. Während hypoxisch-ischämischer Schädigung ist die Funktion der Zellen beeinträchtigt und passt sich dem gesteigerten Bedarf nicht an, wodurch es zur Dysfunktion der Adenosintriphosphat-abhängigen Ionenkanäle und anschließend zur Depolarisierung und Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat kommt.<sup>17</sup> Die Aktivierung von N-methyl-D-Aspartat-Rezeptoren, einem Subtyp der Glutamatrezeptoren, erzeugt einen Anstieg des transmembranösen Flusses von Natrium und Kalzium und bewirkt die weitere Depolarisierung und Aktivierung der Nervenzellen. Die hohe intrazelluläre Kalziumkonzentration wird als Hauptmediator des Zelltodes betrachtet. Diese kalziumbedingte Aktivierung führt zur Beeinträchtigung der gesamten Ionenhomeostase. Das intrazelluläre Kalzium aktiviert Prozesse, die zur Bildung von Arachidonsäure (Aktivierung via Phospholipase A2) und zur Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) führen können. Als Folge kommt es zur Entstehung freier Sauerstoffradikale, der Aktivierung von Proteasen und Lipasen und letztendlich zum Zelltod.<sup>18,19</sup> Durch Ischämie und Hypoxie kann es ebenfalls zu einer verstärkten Bildung von freien Sauerstoffradikalen kommen. Freie Radikale reagieren irreversibel mit Zellproteinen, Phospholipiden und nukleärer DNA, was zur Dysregulation von Stoffwechselprozessen und zu Genmutationen führt. Darüberhinaus rufen sie auch eine sekundäre Entzündungsreaktion hervor. Die Schädigung von Hirngewebe durch Ischämie oder Trauma führt auch zu einer immunologischen Antwort mit Bildung von Zytokinen und Aktivierung der Zellmigration, in dessen Folge Mediatoren und immunologisch aktive Zellen durch die Gefäßwand in das Hirngewebe eindringen und so vor Ort weitere schädigende Proteasen und Zytokine freisetzen.<sup>20,21</sup>



**Abbildung 1:** Pathomechanismus der Hirnschädigung (Dirnagl et al; Pathology of ischaemic Stroke<sup>22</sup>).

### 1.2.2 Veränderung des zerebralen Stoffwechsel unter Hypothermie

Der Sauerstoffbedarf des Hirngewebes wird unter hypothermen Bedingungen gesenkt,<sup>23-25</sup> weil die zerebrale metabolische Rate für Sauerstoff (CMR02) erniedrigt ist. Die CMR02 sinkt um ca. 7-10% pro Grad Celsius.<sup>26-32</sup>

In der ischämisch geschädigten Hirnzelle hat eine moderate Hypothermie vielseitige Effekte: Blockierung der Glutamatausschüttung,<sup>33</sup> Reduktion des Kalzium-einstroms,<sup>34</sup> Verminderung der Protein-Kinase-C-Aktivität,<sup>35</sup> Verzögerung der Zelldepolarisation,<sup>36</sup> Reduzierung von Sauerstoffradikalen<sup>37</sup> sowie Aktivitätsminderung der NO-Synthetase.<sup>38</sup>

Obwohl wiederholt in Studien der protektive Einfluss der Hypothermie nachgewiesen werden konnte, ist der zugrundeliegende Mechanismus bis heute weitgehend ungeklärt.<sup>39-42</sup>

Auch die Toleranz der Nervenzellen für Phasen der Hypoperfusion wird durch Hypothermie bedeutsam verlängert.<sup>26, 43,14-16, 44 45, 46</sup> Auf der anderen Seite ist bekannt, dass Hypothermie die Aufnahme von Sauerstoff und Glukose<sup>47</sup> verringert und zu einer inadäquaten Durchblutung des Gehirns führt.<sup>48</sup>

### **1.2.3 Apoptose**

Die Apoptose ist eine Form des programmierten Zelltods. Im Gegensatz zur Nekrose, wird die Apoptose von der betreffenden Zelle selbst aktiviert und ist Teil des Stoffwechsels der Zellen. Es konnte gezeigt werden, dass Apoptose einer Ischämieperiode folgt.<sup>49</sup> Zahlreiche Studien belegen, dass die Induktion der Apoptose durch Hypothermie unterbrochen wird.<sup>50-54</sup> Während Hypothermie bis 30°C die Apoptose hemmt, kann Hypothermie unter 30°C Apoptose-Prozesse verursachen.<sup>55</sup>

### **1.2.4 Die immunologische Antwort auf zerebrale Schädigung**

Die ischämische Nervenzellschädigung führt etwa nach einer Stunde zur Induktion einer inflammatorischen Reaktion. Hypothermie kann hier die Zytokinausschüttung, die Lipidperoxidation und die Leukotrienentstehung im Gehirn signifikant senken.<sup>20, 56-58</sup> Auch die an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) initiierte Komplement-Aktivierung fällt unter Hypothermie deutlich schwächer aus und die zelluläre Antwort der neutrophilen Granulozyten wird reduziert.<sup>59, 60</sup> Darüberhinaus senkt Hypothermie die Bildung von Stickoxiden, die eine Hauptrolle in der postischämischen Hirnschädigung spielen.<sup>19</sup> Im Rahmen der Wiedererwärmung und Reperfusion findet dann allerdings eine verstärkte Komplementaktivierung statt.<sup>60</sup> Man vermutet, dass die Aktivierung einer verstärkten Komplement-induzierten Granulozytenaggregation Ursache für die Bildung von Mikroembolien und für die Induktion von globalen Entzündungsreaktionen ist.<sup>59, 61</sup>

### **1.2.5 Vaskuläre Durchlässigkeit, zerebrale Durchblutung**

Eine Ischämie mit anschließender Reperfusion führt zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und fördert die Entstehung eines Hirnödems.<sup>62-64</sup> Die post-ischämische Reperfusion beeinträchtigt die intakten Zellmembranen und erhöht die vaskuläre Permeabilität der Endothelbarriere unter anderem durch Freisetzung von Sauerstoffradikalen.

Milde postischämische Hypothermie kann das Ausmaß dieser Schädigung begrenzen.<sup>62-65</sup>

### **1.2.6 Wiedererwärmung**

Während der Hypothermie fällt die zerebrale metabolische Rate (CMR) ab und steigt in der Wiedererwärmung wieder auf den Ausgangswert an.<sup>66</sup> Bereits eine



minimale Erhöhung der Hirntemperatur auf über 37°C in der Wiedererwärmungsphase kann zu signifikanten Schädigungen führen.<sup>40, 44</sup> Zerebrale Hyperthermie soll für ca. 50% der neuropsychologischen Dysfunktion nach koronarchirurgischen Eingriffen verantwortlich sein.<sup>67</sup>

### **1.3 Syndrom der systemischen Inflammation**

Operative Eingriffe unter Einsatz der HLM lösen eine heftige Entzündungsreaktion mit erheblichen klinischen Folgen aus. Die Trigger-Faktoren wie Aktivierung des Komplementsystems, Leukozyten- und Neutrophilenaktivierung nach Kontakt mit der fremden Oberfläche des HLM- Kreislaufes, Effekte der Ischämie-Reperfusion des Gewebes, Hypotonie, Hämodilution, Fremdblutübertragung, Gabe von Heparin und Protamin und die Hypothermie selbst können eine inflammatorische Reaktion verursachen. Die systemische Inflammation entsteht aufgrund der Aktivierung humoraler und zellulärer Abwehr: Aktivierung des Komplementsystems,<sup>68</sup> Aktivierung der Gerinnungskaskade und des fibrinolytischen Systems, Freisetzung von Endotoxin,<sup>69</sup> Zytokinbildung, Aktivierung des Endothels, Leukozytenaktivierung und Expression ihrer Adhäsionsmoleküle, Thrombozytenaktivierung, Bildung und Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Stickoxiden, Aktivierung proteolytischer Enzyme sowie Stimulierung des Arachidonsäurezyklus.<sup>70, 71</sup> Diese multifaktorielle Genese führt zur Entwicklung einer systemischen Inflammation und den damit verbundenen Komplikationen, wie myokardialer Dysfunktion, Lungenversagen, Nierenversagen, neurologischer Dysfunktion, Gerinnungsstörungen, Beeinträchtigung der Leberfunktion bis hin zum Multiorganversagen.<sup>13</sup> Die Neugeborenen und Säuglinge sind einerseits wegen ihres erhöhten metabolischen Bedarfs, deutlich reagibleren Pulmonalgefäßen und unreifer Organsysteme stärker betroffen, andererseits resultiert aufgrund der kleineren Schlauchsysteme der HLM auch ein überproportional größerer Kontakt mit Fremdoberflächen. Prolongierte Inflammation und „Kapillar-Leck-Syndrom“ (CLS) sind somit häufige Komplikationen nach Korrekturoperationen unter tiefer Hypothermie in dieser Altersgruppe.<sup>72, 73</sup>

### **1.3.1 Akute Phase – Stimulus und Mediatoren**

#### **1.3.1.1 Komplement**

Der Kontakt des Blutes mit der Kunststoffoberfläche der HLM aktiviert das Komplementsystem über den alternativen Weg.<sup>74-78</sup> Dadurch entstehen biologisch aktive Komponenten, die die Bildung von Zytokinen, einschließlich Interleukin-1 (Il-1), Interleukin-6 (Il-6) und Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF-a) verstärken.<sup>79, 80</sup> Sie aktivieren neutrophile und basophile Leukozyten und sie fördern die Aggregation von Thrombozyten.<sup>81-84</sup> Die Komplemente erleichtern die Leukozytenadhäsion an das Endothelium durch Steigerung der Transkription und Expression von Adhäsionsmolekülen (vascular cell adhesion molecule VCAM-1, intercellular adhesion molecule ICAM-1, E-Selektin, P-Selektin).<sup>79, 80</sup> Gleichzeitig wird durch den reversiblen Protamin-Heparin-Komplex der klassische Weg des Komplementsystemes aktiviert.

#### **1.3.1.2 Plasmamediatoren der Inflammation**

Zytokine und Chemokine sind Polypeptide mit einem Molekulargewicht von 15-25 kDa, die von den meisten Körperzellen nach Stimulation synthetisiert und sezerniert werden. Hauptsächlich werden Zytokine jedoch von Leukozyten, Makrophagen und Endothelzellen produziert. Sie wirken in der Regel lokal über Oberflächenrezeptoren und aktivieren Signaltransduktionskaskaden, die zu veränderter Genexpression, Stoffwechselaktivität, Zelldifferenzierung, Proliferation, Migration und Apoptose führen können. Einige Zytokine können auf verschiedene Zellen einwirken und dabei unterschiedliche Antworten hervorrufen (Pleiotropie). Man unterscheidet im Wesentlichen fünf Zytokingruppen: Interferone, Interleukine, kolonienstimulierende Faktoren, Tumornekrosefaktoren und Chemokine. Wichtige proinflammatorische Zytokine sind Il-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12(p70) und TNF- $\alpha$ . Die proinflammatorischen Zytokine befinden sich im gesunden Organismus in einem ausgewogenem Gleichgewicht zu den anti-inflammatorischen Zytokinen. Zu den wichtigen anti-inflammatorischen Zytokinen gehören IL-1ra und IL-10. Im Nachfolgenden werden die Zytokine und Chemokine, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, näher beschrieben.

##### **1.3.1.2.1 Interleukin-6**

Interleukin 6 (IL-6) wird größtenteils von Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen gebildet.<sup>85</sup> Nach der Sezernierung kann es als aktivierender Ligand an zwei

Rezeptortypen binden: Zum einen an einen membrangebundenen IL-6 Rezeptor (IL-6R), der nur in Leberzellen und Leukozyten vorkommt, und zum anderen an einen löslichen IL-6 Rezeptor. IL-6 ist aktiv an der Akute-Phase-Reaktion des Körpers, an der Hämatopoese, der Differenzierung und dem Wachstum von B- und T-Zellen sowie an der neuronalen Differenzierung beteiligt.<sup>85</sup> Es stimuliert die Antikörperproduktion, ist ein endogenes Pyrogen<sup>86</sup> und aktiviert die Bildung der akuten Phase Proteine in der Leber (C-reaktives Protein).<sup>87</sup> Gleichzeitig wird aber auch die Bildung anti-inflammatorischer Zytokine hochreguliert (Intraleukin-10 und IL-1ra).<sup>88, 89</sup>

#### **1.3.1.2.2 Interleukin-8**

Interleukin-8 ist ein Chemokin, das überwiegend von Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen gebildet und sezerniert wird<sup>12</sup>. Der wesentliche biologische Wirkort des Chemokins sind neutrophile Granulozyten. Das Chemokin fördert die Chemotaxis von Neutrophilen und Lymphozyten.<sup>90, 91</sup> Weiterhin wird die Expression von Adhäsionsmolekülen und die Freisetzung von Sauerstoffradikalen stimuliert. Als chemotaktisch aktives Zytokin fördert IL-8 die Zellmigration und die Gefäßpermeabilität.<sup>92</sup> Es wurde berichtet, dass IL-8 bei Patienten mit eingeschränktem kardialen Index in der postoperativen Phase erhöht war.<sup>93, 94</sup>

#### **1.3.1.2.3 Tumor necrosis Factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Tumor necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) wird von Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten und teilweise von Endothelzellen gebildet und sezerniert. Insgesamt ist TNF- $\alpha$  ein äußerst vielseitiges Zytokin. Zu den wichtigsten Funktionen zählt die Regulierung verschiedener Immunzellen. Auf neutrophile Granulozyten wirkt TNF- $\alpha$  migrationsfördernd. Es führt zu Vasodilatation, erhöhter Gefäßpermeabilität und interstitiellen Ödemen.<sup>95, 96</sup> TNF- $\alpha$  aktiviert den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B und führt zur Aktivierung von Inflammationsgenen. In der Leber beschleunigt es die Bildung von Akute-Phase Proteinen (CRP).<sup>71, 95</sup> In allen Geweben führt TNF- $\alpha$  zu einer vermehrten Insulinresistenz und einer Aktivitätssteigerung der Cyclooxygenase-2. Zusätzlich ist TNF- $\alpha$  ein wichtiger Mediator im septischen Schock. Es steigert die Sekretion von Kortison, Somatotropin, Glukagon und Adrenalin.<sup>97</sup> Hohe TNF- $\alpha$  Konzentrationen können Apoptose auslösen.<sup>96,98,99</sup>

#### **1.3.1.2.4 Monozyten-chemotaktisches Protein-1**

Das Monozyten-chemotaktische Protein-1 (MCP-1) gehört ebenfalls zur Gruppe der Chemokine. MCP-1 wird von vielen Zelltypen wie Fibroblasten, Zellen der glatten Gefäßmuskulatur und Endothelzellen sezerniert.<sup>100, 101</sup> Die Synthese wird unter anderem durch die Zytokine IL-1, IL-4 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) stimuliert, die den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktivieren.<sup>102</sup> Dadurch rekrutiert TNF- $\alpha$  per Chemotaxis Monozyten, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten an den Ort der Inflammation.

#### **1.3.1.2.5 Interleukin 12 (p70)**

IL-12 ist ein heterodimeres Zytokin, das vor allem von Monozyten/Makrophagen produziert wird. IL-12 besitzt eine zentrale Funktion in der Anstoßung und Fortsetzung zellulärer Abwehr. Es kann Enzyme aktivieren, die dann in der Lage sind, geschädigte Erbsubstanz schnell wieder zu reparieren.

#### **1.3.1.2.7 Interleukin-10**

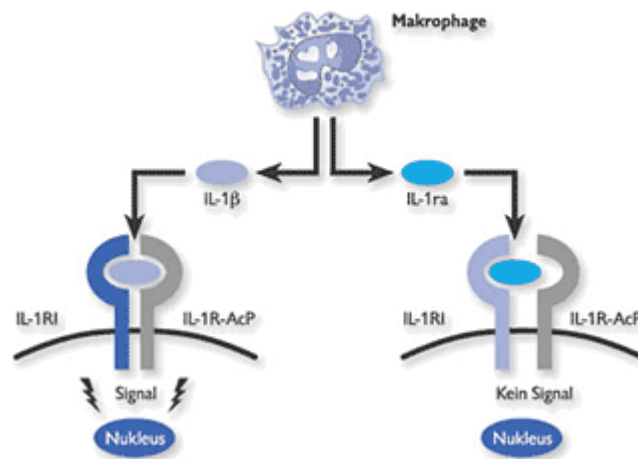
Zusammen mit TGF- $\beta$  ist IL-10 eines der wichtigsten anti-inflammatorischen Zytokine. IL-10 spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Immuntoleranz. Darüber hinaus hemmt es die Bildung von pro-inflammatorischen Zytokinen und wirkt verlängernd auf das Überleben, die Vermehrung und die Antikörperproduktion von Lymphozyten.<sup>103</sup> Ferner wirkt es limitierend auf die Ausschüttung von IL-1ra sowie auf Abwehrvorgänge. Somit spielt IL-10 eine organprotektive Rolle.<sup>104-106</sup>

#### **1.3.1.2.8 Interleukin-1 Rezeptorantagonist**

Ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist ist ein anti-inflammatorisches Zytokin, das an den membrangebundenen Rezeptor für IL-1 bindet und dadurch die pro-inflammatorische Wirkung von IL-1 neutralisiert. IL-1ra spielt eine wesentliche Rolle

bei der Regulation der durch Interleukin-1 vermittelten

#### IL-1-Rezeptor-Antagonismus



Entzündungsvorgänge.<sup>107</sup>

**Abbildung 2:** Antagonismus pro- und anti-inflammatorischer Zytokine.

#### 1.3.1.2.9 Stickstoffmonoxide

Stickstoffmonoxid ist ein biologischer Mediator, der als physiologischer Regulator wirkt und für Gewebeschädigung verantwortlich sein kann. Das freie Radikal NO, das von den Stickoxid-Synthetasen synthetisiert wird, reagiert zu Nitrit und/oder Nitrat. Es konnte gezeigt werden, dass viele Erscheinungen der Zellpathophysiologie, die bisher den Folgen des oxidativen Stresses zugeordnet wurden, zumindest teilweise als Ergebnisse einer gesteigerten Produktion des Stickoxides zu erklären sind.<sup>108</sup> Zum anderen demonstrierten Experimente, dass die destruktiven Eigenschaften des Stickoxides durch eines seiner Folgeprodukte, das Peroxynitrit (ONOO-) vermittelt sind.<sup>109, 110</sup> NO wird unter Verbrauch von NADPH durch NO-Synthetasen (NOS) aus der Aminosäure L-Arginin und Sauerstoff hergestellt.<sup>111</sup> NO bewirkt indirekt die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, was zu einer Vasodilatation und damit zu einer Senkung der Nachlast des Herzens und des Blutdrucks führt.<sup>112, 113</sup> Die endotheliale NO-Synthetase (eNOS) spielt eine wichtige Rolle in der physiologischen Regulation des basalen Gefäßtonus, der Kapillardurchblutung sowie der Bindungsfähigkeit des Endothels für Leukozyten.<sup>114</sup>

Die induzierbare NO-Synthetase (iNOS) findet sich in immunkompetenten Zellen (Makrophagen/Mikrogliazellen). Makrophagen produzieren durch sie große Mengen an NO, das wiederum Bakterien und Zellen abtöten kann. Eine übermäßige Produktion im septischen Schock kann allerdings zu einem kritischen Blutdruckabfall führen<sup>115, 116</sup>. Die Aktivität der iNOS ist in der frühen Phase der inflammatorischen Antwort vermindert, Stickoxide werden aber innerhalb von 4-8 Stunden von

verschiedenen anderen Geweben (glatte Gefäßmuskulatur, Leberzellen, Kupferzellen) produziert.<sup>117, 118</sup> Die Synthese von iNOS wird durch die HLM aktiviert.<sup>119</sup>

### **1.3.2 Gerinnung**

Gerinnungsstörungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach HLM-Operationen. Dabei ist das Gerinnungssystem mit der inflammatorischen Kaskade verzahnt, so dass sich beide wechselseitig beeinflussen.<sup>120</sup> Mediatoren (TNF- $\alpha$  und Endotoxine) lösen an der Zelloberfläche die Ausschüttung von Gewebefaktoren der Gerinnung aus und führen zur konsekutiven Aktivierung des Faktors Xa und zur Thrombinbildung.<sup>121, 122</sup> Die dadurch bedingte Thrombozytopenie und eine Thrombozytendysfunktion führen zur Aktivierung des extrinsischen Weges der Koagulation. In der Folge wird der Plasminogenaktivator gehemmt und dadurch insgesamt eine Hyperkoagulabilität verursacht.<sup>123-125</sup> Thrombin selbst ist ein starker inflammatorischer Mediator.<sup>126</sup> Die pro-inflammatorischen Zytokine erhöhen die Ausschüttung der Gewebefaktoren und senken die Thrombomodulinkonzentration.

### **1.3.3 Inflammatorische Schädigung der Gewebe und Organe**

Inflammatorische Schädigungen von Geweben und Organen entstehen durch die Aktivierung von Leukozyten, Thrombozyten und des Endothels.<sup>127</sup>

## **1.4 Perioperative Nachteile der Hypothermie**

Die Anwendung von Hypothermie führt zu vielen Veränderungen im gesamten Körper. Die bedeutendsten physiologischen Veränderungen und deren Nebeneffekte sowie Konsequenzen für die Behandlung der Patienten sind im Nachfolgenden zusammengefasst.

### **1.4.1 Zittern und kutane Vasokonstriktion**

Bei wachen Patienten kommt es während Hypothermie zu Muskelzittern und kutaner Vasokonstriktion. Dadurch entsteht eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und eine Erhöhung der metabolischen Rate, ein gesteigerter Atemantrieb, eine höhere Herzfrequenz mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch.<sup>128,129</sup> Deshalb ist es wichtig, Muskelzittern z.B. durch eine adäquate Sedierung oder Analgosedierung der Patienten zu unterdrücken. Dies führt zusätzlich zu dem positiven Effekt der Vasodilation mit Oberflächenabkühlung.

## **1.4.2 Metabolismus, Blutgasanalyse, Glukose- und Elektrolytkonzentration.**

Durch die Hypothermie kommt es zu einer Abnahme der metabolischen Rate. Parallel entsteht eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs mit Reduktion der Produktion von Kohlendioxyd. Daher ist es besonders in der Induktionsphase der Hypothermie wichtig, einer möglichen Hyperventilation mit zerebraler Vasokonstriktion durch eine Anpassung der Beatmung entgegenzuwirken.

-Hypothermie vermindert die Insulinsensitivität sowie die Ausschüttung des Insulins durch die Bauchspeicheldrüse. Dadurch können Hyperglykämien und ein gesteigerter Insulinbedarf entstehen. Anhaltende Hyperglykämie wirken sich nachteilig auf den Krankheitsverlauf kritisch kranker Patienten aus.<sup>130</sup>

-Das Abkühlen der Patienten kann weiterhin das Elektrolytniveau im Blut beeinflussen. Eine Kombination aus Hypothermie induzierten intrazellulären Verschiebungen und tubulären Funktionsstörungen in der Niere, führt hierbei zu einer gesteigerten Ausscheidung von Elektrolyten wie Magnesium, Kalium und Phosphat.<sup>131</sup> Diese Elektrolytverluste können zu Arrhythmien und anderen potenziell schädliche Nebeneffekten führen.<sup>132</sup>

### **1.4.3 Kardiovaskuläre und hämodynamische Effekte**

Hypothermie kann zu Bradykardie und Hypotension mit einem verringerten Herzzeitvolumen und einer eingeschränkten Myokardfunktion führen.<sup>133 134</sup>

### **1.4.4 Arzneimittelmetabolismus**

Die Geschwindigkeit der meisten enzymvermittelten Reaktionen ist temperaturabhängig und können daher durch Hypothermie bedeutsam verlangsamt werden. Eine Folge ist ein verzögerter Medikamentenabbau in der Leber.<sup>135 136</sup> In den meisten Fällen kommt es daher durch die Hypothermie zu einem erhöhten Medikamentenspiegel mit verlängerter und verstärkter Wirkung. Dies kann einerseits durch den verzögerten Abbau andererseits auch bei einigen Medikamenten durch eine verminderte Aktivierung in der Leber bedingt sein.

### **1.4.5 Infektionsrisiko**

Hypothermie hemmt die pro-inflammatorische Antwort durch die Hemmung der Leukozytenmigration, der Phagozytose und der verminderten Synthese von pro-

entzündlichen Zytokinen. Einerseits ist dies ein durch Hypothermie induzierter protektiver Mechanismus, doch andererseits kommt es hierbei zu einer vergrößerten Infektionsgefahr. In den meisten klinischen Studien wird über eine Zunahme des Infektionsrisikos während der Hypothermie berichtet. Hypothermie induzierte Infektionen beeinflussen jedoch nicht den klinischen Verlauf der Patienten.<sup>4</sup>

Die klinisch bedeutsamen negativen Effekte perioperativer Hypothermie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Klinische Komplikationen bei intraoperativ angewandter Hypothermie

Komplikationen	N	$\Delta T$ zent (°C)	Normothermie	Hypothermie	P
Kardiale Versagen <sup>129</sup>	300	3	1.4%	6,3%	<0.05
Postoperative ventrikuläre HRST <sup>137</sup>	300	1,3	2,4%	7,9%	<0.05
Wundheilstörung <sup>138</sup>	200	1,9	6%	19%	<0.05
Stationärer Aufenthalts (Tage) <sup>138</sup>	200	1,9	12,1	14,7	<0.01
Fremdblutübertragung <sup>139</sup>	60	1,6	1EK	8 EKs	<0.05
Intraoperativer Blutverlust (ml) <sup>140</sup>	150	0,4	488	618	<0.005
Intraoperativer Blutverlust (ml) <sup>141</sup>	46	0,5	518	702	<0.05
Mortalität bei Trauma (24 St) <sup>142</sup>	57	1-2	7%	43%	<0.05
Postoperative Aufwachung (min) <sup>143</sup>	150	1,9	53± 36 min	94±65 min	<0.05

Durch die endogene Katecholaminausschüttung können die folgenden Komplikationen erklärt werden, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

**Tabelle 2:** Vergleich der Komplikationshäufigkeit bei Operationen in Normothermie versus Hypothermie<sup>144 145</sup>

Variable	Hypothermie n=1605	Normothermie N=2585	p-Werte
Perioperativer myokardialer Infarkt	41 (2.6%)	41 (1.6%)	0.037
Postoperative Blutung	17 (1%)	36 (1.4%)	NS*
Nierenversagen	25 (1.6%)	28 (1.1%)	NS
Intraaortale Ballonpumpe	53 (3.3%)	0 (0%)	0,0001
Mediastinale Infektion	21 (1.3%)	25 (1 %)	NS



“Low cardiac Output” Syndrome	127 (7.9%)	145 (5.6%)	0,004
Schlaganfall	21 (1.3%)	25 (1%)	NS
Operative Sterblichkeit	33 (2.1%)	25 (1%)	0,005

\*NS=nicht signifikant

### 1.5 Hämodynamische Effekte unter normo- und hypothermer Perfusion

Der Einsatz normothermer HLM führt im Vergleich zu hypothermer HLM zu einem niedrigeren Gefäßwiderstand. Zahlreiche Arbeitsgruppen berichten dabei über einen erhöhten Bedarf an Vasopressoren zur Erhaltung des optimalen Blutdruckes,<sup>146-149</sup> und dies, obwohl während normothermer Perfusion bereits eine erhöhte Perfusionsrate eingesetzt wird.<sup>150-153</sup>

Im Gegenzug ist bekannt, dass während hypothermer HLM mehr Vasodilatoren benutzt werden,<sup>148</sup> und dies, obwohl Hypothermie während der HLM die Epinephrine- und Norepinephrinekonzentration im Serum durch deren langsameren Abbau erhöht.<sup>135, 154, 155</sup>

Unter Hypothermie ist der Sauerstoffverbrauch deutlich herabgesetzt. Im Gegensatz dazu bleibt unter normothermer HLM der Sauerstoffverbrauch konstant. Bei vermindertem HZV an der HLM führt Normothermie daher zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion des Blutes und damit zu einer erniedrigten zentral venösen Sättigung.<sup>145, 146</sup>

Hypothermie kann zu einer Hypovolämie durch verstärkte Diurese (“Cold Diurese“) führen. Sie entsteht aus einer vermehrten Nierendurchblutung, einer Aktivierung der atrialen natriuretischen Peptide, einer Senkung des antidiuretischen Hormons und der renalen antidiuretischen Hormonrezeptoren.<sup>156-160</sup>

### 1.6 Hypothermie und Herz-Lunge-Maschinen-assoziierte systemische Inflammation

In vitro Studien zeigten, dass durch Hypothermie Komplementaktivierung und Zytokinbildung sinken.<sup>59, 161</sup> Hypothermie verstärkt die Neutrophilendegranulation und die IL-8 Bildung.<sup>162</sup> Eine erhöhte IL-8 Konzentration im Blut ist mit einer eingeschränkten Myokardfunktion assoziiert.<sup>93</sup> Des Weiteren waren bei Patienten, die unter hypothermen Bedingungen operiert wurden, Adhäsionsmoleküle (sICAM, E-Selektin) und Zytokine (IL-6) erhöht.<sup>163</sup>

Seghaye et al. wiesen eine starke Korrelation zwischen Hypothermie während der HLM und erhöhter IL-10 Bildung nach. Diese Ergebnisse können als Hinweis darauf gedeutet werden, dass Hypothermie auch eine entzündungsmodulierende Rolle durch den Anstieg anti-inflammatorischer Zytokine spielen kann.<sup>164</sup> Milde Hypothermie ist mit einer Verstärkung der immunologischen Antwort assoziiert, so dass im Umkehrschluss formuliert werden kann, dass normotherme Perfusion mit einer geringeren immunologischen Reaktion einhergehen könnte.<sup>165</sup>

Die bisher bei Kindern durchgeführten Studien zeigten, dass der postoperative Verlauf bei Patienten, die unter normothermen Bedingungen operiert wurden, mit weniger Komplikationen assoziiert waren als bei Patienten, die in Hypothermie operiert wurden.<sup>166, 167</sup>

**Tabelle 3** Literaturvergleich über Studien, die klinische und laborchemische Daten bei herzchirurgischen Eingriffen unter HLM in verschiedenen Temperaturniveaus untersuchten.

	Alter OP-Art	Zahl	Parameter	Min T (°C)	Ergebnisse
Seghae M.C. <sup>168</sup> 1996	Neonaten Switch-OP	24	C3; C4; TFN; Histamin, Albumin, CPR	15 37	Höher C3a, Leu, TFN-alpha bei Patienten mit CLS nach tiefer Hypothermie
Iwata Y. <sup>169</sup> 2007	Neonaten Switch-OP	47	2	18-21 37	Milde Hypothermie erhöht den Blutverlust nicht.
Tassani P. <sup>170</sup> 2002	Neonaten (DHCA) Low Flow	23	C3,IL-6,IL-8, radiologic index	18 (DHCA) 24 (LF)	SIRS ist weniger hoch den Operationen unter DHCA als unter LF Perfusion
Hövel-Gürich H.H. <sup>171</sup> 2002	Neonaten	63	Troponin IL-6, IL-8	15 37	Erhöhung IL-6 und IL-8 bei Patienten mit Myokardfunktionstörungen unter tiefer Hypothermie
Pouard P. <sup>172</sup> 2006	Neonaten Switch OP	20	Troponin, Beatmungszeit, Aufenthaltszeit auf IPS	23-25 35-36	Beatmungszeit, Aufenthaltszeit auf IPS sind bei OPs unter DHCA sign. länger
Cassano, <sup>173</sup> 2007	Neonaten Switch OP	19	Beatmungszeit, Aufhalten auf ist	36-37	Beatmungszeit, Aufenthaltszeit auf IPS waren kürzer
Gaudino <sup>174</sup> 2002	Erwachsene ACVB	113	CPR,Fibrinogen, PT, APTT,Trombozyten, Leukozyten	37 26	Kein Unterschied
Eggum R. <sup>166</sup> 2008	Infants,unter - schieblichste Herzfehler: inhomogen	30	IL-6,IL-8,IL-10, Komplementkomplex, Mieloperoxidase	32 25	minimaler Unterschied SIRS nach Operationen unter Hypothermie
Birdi I. <sup>175</sup> 1997	Erwachsene ACVB	45	Neutrophilen, Elastase, IL-8, C3d, IgG	28 32 36	Kein Unterschied
Rasmussen B.S. <sup>176</sup> 2007	Erwachsene ACVB	30	IL-6,IL-8, CPR,Kortizol	32 36	Kein Unterschied
Caputo M. <sup>167</sup> 2005	Kinder, Inhomogene Gruppe	59	C3a, IL-6,IL-8,IL-10, Troponin	28 35-36	Kein Unterschied
Lindholm L. <sup>177</sup> 2003	Erwachsene ACVB	30	ZVS C3a, Il-6	28 34	Kein Unterschied in IL-6, C3a ZVS niedrige bei Erwärmung

## 1.7 Zielsetzung

Im Mittelpunkt der aktuellen kinder-kardiologischen Forschung steht die Prävention von Organdysfunktionen, die nach Korrekturoperationen vor allem im neonatalen und Säuglingsalter entstehen können. Zur Zeit ist weiterhin unklar, ob Hypothermie während der HLM die Inflammation verstärkt oder vermindert. Die bisher durchgeführten Studien bei Kindern haben den Einfluss tiefer Hypothermie und moderater Hypothermie verglichen. Hierbei stehen zwei Hypothesen im Mittelpunkt der bisherigen Forschungsergebnisse:

I) Die Organdysfunktion nach HLM entsteht aufgrund der Inflammation durch die Herz-Lungen-Maschine.

II) Hypothermie während herzchirurgischer Eingriffe hat einen negativen Einfluß auf den postoperativen Verlauf.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer prospektiven, randomisierten Studie die unterschiedlichen Auswirkungen von Normothermie versus Hypothermie bei klar definierter Operation im Kindesalter zu untersuchen. Ein besonderer Schwerpunkt dieser Studie liegt dabei in der Untersuchung der Ausschüttung von Zytokinen als Mediatoren einer immunologischen Antwort. Denn die Identifikation und Quantifizierung der beteiligten Faktoren, die eine systemische Inflammation verursachen, scheint eine Grundvoraussetzung, um die Morbidität und die Komplikationen im perioperativen Verlauf zu verringern. Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1. Welchen Einfluss hat die intraoperative Hypothermie auf die postoperative Zytokinausschüttung?**
- 2. Welchen Einfluss hat die intraoperative Hypothermie auf den postoperativen klinischen Verlauf?**
- 3. Gibt es einen direkten Zusammenhang bzw. eine Korrelation zwischen postoperativen Zytokinkonzentrationen und postoperativ auftretenden Komplikationen?**

## **2. Methoden**

### **2.1 Studienvorbereitung**

Zur Planung dieser empirischen Studie wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um eine homogene Stichprobe zu gewährleisten.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Für den Einschluss in die Studie wurden 2 Kriterien definiert:

1. Vorhandensein eines isolierten Ventrikelseptumdefektes (Diagnosestellung durch farbkodierte Doppler-Echokardiographie (transthorakal oder transösophageal))
2. Aktuelles Gewicht zwischen 5 und 10 kg .

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Für die Studie wurden zunächst allgemeine Ausschlusskriterien festgelegt und angewandt. Im Verlauf der Studie wurde es erforderlich, sie durch speziellere Ausschlusskriterien zu ergänzen. Patienten mit weiteren kardialen Komorbiditäten und Syndromen wurden aus der Studie ausgeschlossen, um ein homogenes Patientenkollektiv zu erhalten. Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. Das Vorliegen eines kombinierten angeborenen kardialen Vitiums, zum Beispiel einer Pulmonalklappenstenose (PaVS), eines atrioventrikulären Septumdefekts (AVSD), einer Fallot'schen Tetralogie, einer univentrikulären Herzphysiologie oder weiterer komplexer kardialer Anomalien mit erheblichen Auswirkungen auf die Hämodynamik bzw. auf die Therapie.
2. Das Fehlen des Einverständnisses zur Studienteilnahme durch die Patienteneltern bzw. durch deren gesetzliche Vertreter.

#### **2.1.3 Patientenkollektiv**

Von Mai 2008 bis November 2009 wurden 20 Patienten in die prospektiv randomisierte Studie eingeschlossen: 10 Patienten wurden unter normothermen Bedingungen, 10 Patienten unter hypothermen Bedingungen (32°C) an der Herz-Lungen-Maschine operiert. Die Patienten waren zwischen 3,3 Monate und 38,2 Monate (3 Jahre und 1 Monat) alt. Das Durchschnittsalter bei Einschluss in die Studie betrug 8,3 Monate.

#### **2.1.4 Ethikvotum**

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin im April 2007 vorgelegt. Das positive Votum wurde im Juni 2007 erteilt.

#### **2.1.5 Rekrutierung der Patienten**

Die Studienpatienten wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien prospektiv aus den Patienten rekrutiert, die zur operativen Korrektur ihres Ventrikelseptumdefektes in die Abteilung für angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie des DHZB überwiesen wurden.

#### **2.1.6 Einverständnis der Patienteneltern**

Die Einverständniserklärung wurde am Tag vor der Operation unterschrieben. Alle Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter erhielten einen eigens für die Studie erstellten Aufklärungsbogen, in dem über Art und Umfang der Studie sowie den Umgang mit persönlichen Daten aufgeklärt wird (siehe Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung im Anhang).

#### **2.1.7 Randomisierung**

Die Patienten wurden blind randomisiert und in 2 Gruppen aufgeteilt: milde Temperatur (HLM bei 32°C) versus Normothermie (HLM bei 36°C).

#### **2.1.8 Patienten-ID**

Die Patientendaten wurden zur Speicherung in einer Datenbank pseudoanonymisiert. Jeder Blutprobe, die mit einem zweistelligen Code versehen war, wurde eine fünfstelligen Patienten-ID zugeordnet, unter der die klinischen Daten des jeweiligen Patienten in der Datenbank registriert wurden. Damit sind Rückschlüsse auf die Identität der Patienten nur mithilfe einer Schlüsseldatei möglich, in der die jeweiligen Codes einander zugeordnet werden können.

## 2.2 Anästhesie und HLM-Verfahren.

Das Anästhesieprotokoll war standardisiert. Alle Kinder wurden mit Dormicum prämediziert (Roche Pharma AG Grenzach-Wyhlen Germany 0.1mg/kg oral). Die Anästhesieeinleitung erfolgte mit Sufentanil (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland; 5-10 µ/kg), Etomidat (Etomidat-Lipuro 0.2%; Braun Melsungen AG Deutschland; 0.15-03 mg/kg), und Myorelaxanta (Pancuronium; Actavis Germany GmbH&Co.KG, Langenfeld Deutschland; 0,1 mg/kg) mit anschließender Infusion von Sufentanil (5 µg/kg/h) und Propofol (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland; 5 mg/kg/h) zur Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Der für die Antikoagulation während der HLM erforderliche Heparinspiegel (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) wurde bei den Patienten auf 6 IE/ml festgesetzt. Die tatsächliche Konzentration wurde regelmäßig mit dem Hepcon HMS Plus (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) gemessen. Am Ende der HLM wurde Heparin mit Protamin (Valenant Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Eschborn, Deutschland) antagonisiert. Die erforderliche Protaminmenge wurde ebenfalls mit dem Hepcon-System ermittelt. Der HLM Kreislauf war standardisiert. Bei allen Patienten kam jeweils die Mast-Mounted Pump (Stöckert Instrumente, München, Deutschland) zum Einsatz. Das gesamte blutführende extrakorporale Schlauchsystem bestand aus PVC mit einem Innendurchmesser von 3/16 Zoll. Als Oxygenator wurde einheitlich der Capiiox RX05 (Terumo, Eschborn, Deutschland) verwendet. Auch das Priming des extrakorporalen Schlauchsystems wurde standardisiert durchgeführt: Deltajonin 200 ml, Heparin 5000 IE, Tranexamsäure 100 mg/ml. Dabei enthalten 100 ml Deltajonin: Natriumacetat 0,27 g; Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat 0,156g; Natriumchlorid 0,088g; Kaliumchlorid 0,186g; Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0,050 g; Glukose-Monohydrat 5,5 g, Aqua iniectionabilia.

Die HLM wurde bei entsprechender Temperatur gefahren. Die Temperaturkontrollen erfolgten in der Harnblase, dem Ösophagus und intraarteriell. Die Kühlungszeit von der Ausgangstemperatur bis zur Zieltemperatur von 32°C) betrug 16,6±4,4 min, die Dauer der minimalen Temperatur 30,56±15,5 min, die Erwärmungszeit 18,67±4,15 min.

Als Kardioplegielösung wurde „Kirsch-Kardioplegie“ (Charité, Berlin, Deutschland) verwendet. 100 ml der „Kirsch-Kardioplegie“ enthalten: Magnesium-L-Hydrogenaspartat 2,575 mg, Procain-HCl 0,3 g; Xillit 4,5 g; Aqua ad iniectionabilia. Die Kardioplegielösung wurde in die Aortenwurzel appliziert.

Der HLM-Fluss war non-pulsatil. Der Fluss an der HLM betrug bei den Patienten aus der Normothermie-Gruppe  $1,1 \pm 0,18$  L/min; bei den Patienten aus der Hypothermie-Gruppe  $1,1 \pm 0,25$  L/min. Fremdblut wurde während der HLM transfundiert, wenn der Hämatokrit weniger als 25% betrug. Erythrozytenkonzentrate wurden vor der Transfusion mittels Cellsaver (Dideco Electa Essential Concept, Sorin Group, Italia) gewaschen.

Suprarenin (Sanofi Aventis, Frankfurt/M, Deutschland) und Milrinone ( $0,37-0,5$  mcg/kg/min, Sanofi Aventis Frankfurt/M; Deutschland) wurde gegen Ende der HLM gestartet.

Die Erwärmung der Patienten erfolgte am Ende der Korrektur des Ventrikelseptumdefekts. Alle Patienten wurden mit einem Temperaturgradienten von  $2^{\circ}\text{C}$  zwischen Blut und Wärmetauscher wiedererwärmt. Der Abgang von der HLM erfolgte bei einer Temperatur von  $36,5^{\circ}\text{C}$ .

Das HLM-Blut wurde nach Waschen mit dem Cellsaver retransfundiert. Fremdblut wurde transfundiert, wenn der Hämatokrit trotz Retransfusion weniger als 25% betrug. Bei bestehender Blutungsneigung direkt nach Abgang von der HLM wurde FFP (10ml/kg) transfundiert.

Zur Prävention von Blutungen an der HLM wurde eine Dauerinfusion von Tranexamsäure (Charité, Berlin, Deutschland; 50 mcg/kg/h) infundiert.

### **2.3 Chirurgische Korrekturoperationen.**

Bei 15 Patienten erfolgten die VSD-Verschlüsse mittels Eigenperikard-Patch, bei 5 Patienten mit Direktnaht. Drei Patienten mussten wegen bedeutsamer Restdefekte erneut an die HLM. Bei einem Patienten wurde dabei eine PA-Erweiterung und eine Infundibulektomie durchgeführt, beim Zweiten eine Mitralklappenrekonstruktion bei II-III° Mitralsuffizienz, und beim Dritten eine Revision der VSD –Naht bei intraoperativ ausgeprägter Aortenklappeninsuffizienz.

### **2.4 Postoperatives Management**

Alle Patienten wurden nach der Operation in hämodynamisch und respiratorisch stabilem Zustand auf die Intensivstation verlegt. Die postoperative Analgesie erfolgte durch Piritramid ( $0,1$  mg/kg nach Bedarf) und Methamizol ( $10$  mg/kg). Patienten, die eine längere Beatmung benötigten, wurden kontinuierlich über ein Perfusor mit Midazolam ( $3-3,9$  mcg/kg/min) sediert. (3 Kinder aus der Hypothermie-Gruppe, ein Kind aus der Normothermie-Gruppe). Bei einem Kind aus der Hypothermie-Gruppe erfolgte



eine Dauerinfusion mit Ketamin 1,46 mcg/kg/min), 4 Kinder erhielten eine Dauerinfusion mit Sufentanil über 4 Stunden postoperativ (2 Kinder aus der Hypothermie-Gruppe, 2 Kinder aus der Normothermie-Gruppe). Alle Patienten wurden druckkontrolliert beatmet. Zeichneten sich keine postoperativen Komplikationen wie PHT-Krisen, AV-Tachykardien, Nachblutung oder respiratorische Probleme ab, wurde die Sedierung beendet. Bei adäquater Körpertemperatur und ausreichender respiratorischen Funktion (PaO<sub>2</sub> >80 mmHg bei FiO<sub>2</sub> von 40%, PaCO<sub>2</sub> 35-40 mmHg unter CPAP) wurden die Patienten extubiert. Postoperative Fremdblutübertragungen erfolgten, bei einem Hämatokrit, der 25% unter dem Normbereich lag.

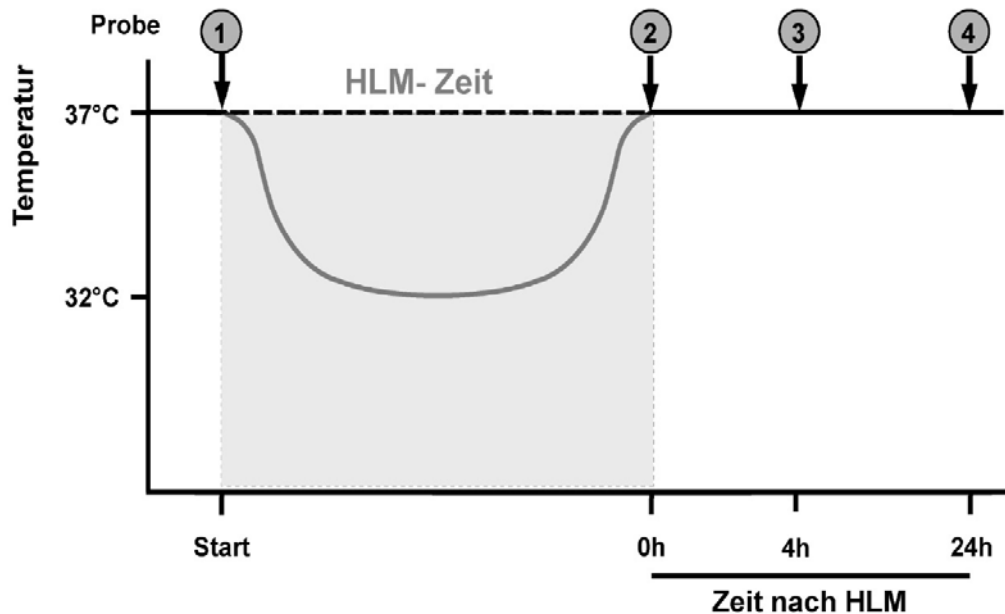
Der Verlust an Blut bzw. Wundsekret über die Mediastinaldrainagen wurden zum einen 6 Stunden nach Verlegung aus dem OP gemessen und zum anderen als totaler Drainageverlust bis zum Entfernen der Drainage dokumentiert. Mediastinaldrainagen wurden gezogen, sobald sie 12 Stunden lang kein Sekret mehr gefördert hatten.

## **2.5 Probengewinnung**

Bei den Studienpatienten wurde zu festgelegten Zeitpunkten Blut abgenommen. Die Blutentnahme erfolgte auf Filterkarten, die routinemäßig für das Neugeborenen-screening verwendet werden. Auf diese vorbereiteten Filterkarten wurden jeweils zwei Tropfen venöses Blut getropft. Insgesamt wurden pro Blutentnahme viermal zwei Tropfen Blut auf die Filterkarte gegeben. Diese wurden nach vollständigem Trocknen eingeschweißt und bei -80°C aufbewahrt.

Die Zeitpunkte der Blutentnahmen (Abb. 3):

1. Während der Narkoseeinleitung direkt nach Anlage eines zentral venösen Katheters.
2. Unmittelbar nach HLM-Abgang nach Gabe von Protamin.
3. Vier Stunden nach HLM-Abgang
4. 24 Stunden nach HLM-Abgang.



**Abbildung 3:** Die Zeitpunkte der Blutentnahmen.

Die Analyse der Proben erfolgte durch die Firma NMI (Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen Stiftung bürgerlichen Rechts Markwiesenstr. 55, 72770 Reutlingen, Deutschland).

## 2.6. Immunoassay Analyse

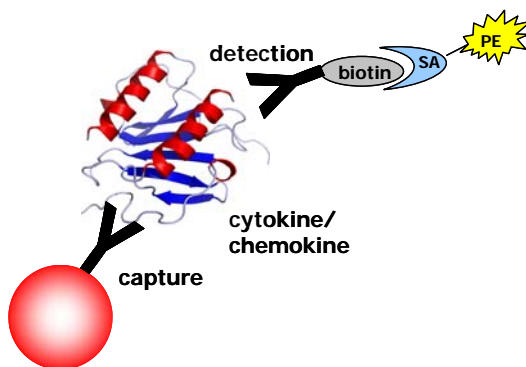
Gemeinsames Grundprinzip der Methodik ist die Erkennung und damit der Nachweis eines Analyten in einer flüssigen Phase durch die Bindung eines Antigens an einen Antikörper.

Die Konzentration von Zytokinen bzw. Chemokinen wurde mit der Luminex-Technologie bestimmt. Grundlage der Technologie sind mikroskopisch kleine spärliche Polystyrolartikel, so genannte Mikrosphären oder Beads, die als Festphase für biochemische Nachweisreaktionen dienen. Es sind derzeit einhundert verschiedene Mikrosphären-Typen verfügbar, die sich in ihrem Fluoreszenzfarbton unterscheiden und von denen jeder ein eigenes spezifisches Nachweisreagenz auf der Oberfläche trägt.

Die Mikrosphären sind mit zwei Fluoreszenzfarbstoffen (Rot und Infrarot) gefärbt, die in unterschiedlichen Bereichen des optischen Spektrums emittiert. Die Kombination dieser beiden Farbstoffe in jeweils zehn verschiedenen Konzentrationstufen führt zu einhundert spektral unterscheidbaren Schattierungen von Rot und Infrarot. Jede der daraus resultierenden Fluoreszenzintensitäten definiert eine Population von Mikrosphären (Beadregion). Die Beadregionen sind die Basis für das multiplexe Testformat, wobei

jede Region einen definierten Einzeltest repräsentiert. Diese Fluoreszenzkodierung ist die Grundlage für ihre Erkennung durch das Analysegerät und ihre exakte Zuordnung zu ihrer jeweiligen Population. Jeder Test enthält einen so genannten Bead-Mix (Mischung unterschiedlich gefärbter und beschichteter Bead-populationen). Dieser wird mit der Probe inkubiert, was zur Bindung der jeweils molekular komplementären Reaktionspartner (Analyten) führt. Je höher die Konzentration des entsprechenden Analyten in der Probe ist, desto mehr davon gebunden. Da die Mikrospären aufgrund ihrer unterschiedlichen Färbung mit Fluoreszenzstoffen eindeutig klassifiziert werden können, ist es möglich, simultan bis zu einhundert verschiedenen Analyten quantitativ nachzuweisen.

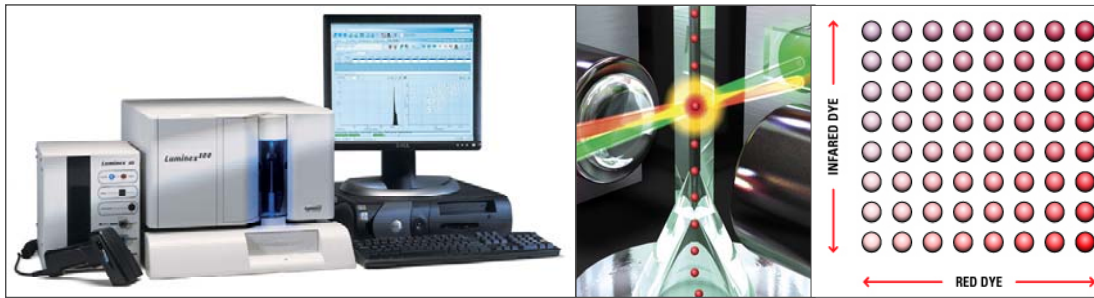
Der spezifische Nachweis der Bindung von Analyten an der Mikrospären erfolgt über eine Detektionsmolekül (Konjugat). Dieses Konjugat hat eine spezifische Affinität zum Analyten und ist mit einem Fluoreszenzfarbstoff (Phycoerythrin) gekoppelt, der im Wellenlängenbereich des grünen Lichtes emittiert. Dieser spektrale Bereich unterscheidet sich von denen der internen Farbstoffe, so dass die Klassifizierung der Mikrospären und die Quantifizierung des Analyten nebeneinander durchgeführt werden können (Abb.4).



**Abbildung 4:** Immunassay-Analyse (Erklärung s. den Text)

Im Luminex-Analysesystem werden die Mikrospären bezüglich ihrer roten (Bead-Klassifizierung) und grünen (Quantifizierung) Fluoreszenz individuell analysiert. Die Ergebnisse der multiplexen Nachweisreaktionen werden im Analysegerät vollautomatisch ausgewertet.

Das Auslesen erfolgt ähnlich einem FACS (fluorescence activated cell sorting).



**Abbildung 5:** Luminex Technologie

Gezeigt sind die durch die unterschiedliche Farbcodierung unterscheidbaren Beads (rechts), sowie das Detektionssystem über zwei verschiedenfarbige Laser (Mitte). Links ist eine Luminex Apparatur zu sehen.

Mit der Luminex-Technologie wurden die Zytokine bzw. Chemokine IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12(p70), MCP-1 und TNF- $\alpha$  quantitativ bestimmt.

## **2.7 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS (PASW-Statistic 18; SPSS Inc; IBM; USA) durchgeführt. Alle Werte sind als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) oder als Median mit Spannweite angegeben. Die Überprüfung der statistischen Signifikanz erfolgte mit Varianzanalysen mit wiederholten Messungen und Wilcoxon Rangsummentests. Ein Signifikanzniveau mit P-Werten kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Es gab keine Unterschiede in Alter, Gewicht, Körperoberfläche und hämatologischen Ausgangswerten zwischen der normothermen und hypothermen Gruppe (Tabelle 4; Tabelle 8-9).

**Tabelle 4:** Demographische Daten.

	<b>Hypothermie</b> <b>n=10</b>	<b>Normothermie</b> <b>n=10</b>
Alter (Monate)	3,3-37,2	3,3-10,2
Median des Alters (Monate)	6,57	4,3
Gewicht (kg)	7,50	7,06
OK Fläche (cm <sup>2</sup> )	0,38	0,36
Geschlecht (m/w)	7/3	4/6

#### 3.2 Intraoperative Daten

Zwischen der normotherm und der hypotherm operierten Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in OP-Dauer, Aortenklemmzeit, HLM-Zeit und intraoperativer Flüssigkeitsbilanz.

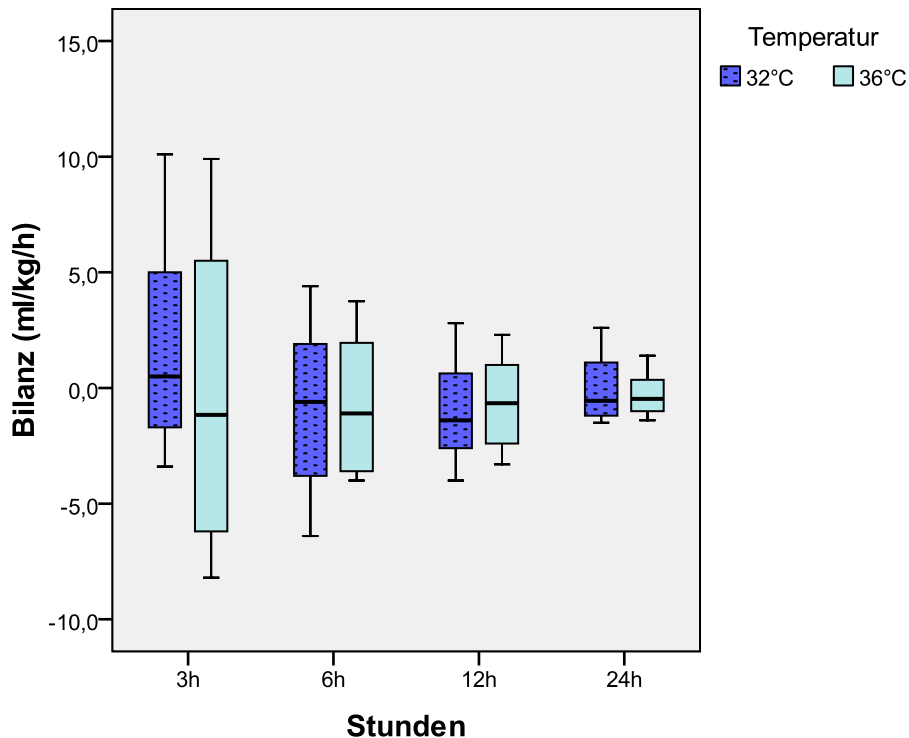
**Tabelle 5:** Intraoperative Meßdaten im Vergleich.

<b>Parameter</b>	<b>Hypothermie</b> <b>n=10</b>	<b>Normothermie</b> <b>n=10</b>	<b>p-Wert</b>
OP Dauer (h)	2,31±1,3	2,3±0,9	0,277
HLM-Zeit(min)	80,6±39,3	70,4±20,9	0,09
Aortenklemmzeit (min)	49,3±24,1	46,0±18,5	0,500
HLM Fluß (l/min)	1,17±0,2	1,14±0,18	0,238
Totale Plegie (ml/kg)	70,0±50,3	97,0±56,8	0,383
Bilanz HLM (ml/kg)	138,3±96,0	152,1±92,1	0,923
Minimale Temperatur während HLM	31,8±1	35,9±0,8	
Min Hb während HLM (g/dl)	7,79±1,65	7,72±1,4	0,785
Hb bei HLM-Abgang (g/dl)	10,5±2,4	10,3±3,6	0,295
Adrenalin bei HLM-Abgang (µg/kg/min)	0,05±0,04	0,038±0,03	0,958
Transfusion während HLM (ja/nein)	5/5	6/4	

### 3.3 Postoperativen Daten

#### 3.3.1 Flüssigkeitsbilanz

Im frühen postoperativen Verlauf unterschied sich die hypotherme Gruppe nicht von der normotonen bezüglich Flüssigkeitseinfuhr und -ausfuhr. Entsprechend fand sich auch keine Differenz in der Gesamtbilanz.



**Abbildung 6:** Vergleich der Flüssigkeitsbilanzen zwischen hypotherm (blau) und normotherm (hellblau) operierter Patientengruppe zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant ( $p > 0.05$ ).

Auch im postoperativen Diuretikabedarf wurde kein Unterschied beobachtet. Die Gesamtdosis an Schleifendiuretika betrug bei den hypotherm operierten Patienten  $3,9 \pm 1,7$  mg/kg/Tag, bei den normotherm operierten  $2,9 \pm 1,1$  mg/kg/Tag ( $p = 0,489$ ).

#### 3.3.2 Ventilation

Es zeigte sich kein Unterschied im Oxygenierungsindex und im Atemwegsmitteldruck zwischen den Patientengruppen. Allerdings wurden die Patienten aus der normotherm operierten Gruppe signifikant kürzer beatmet, als die Patienten aus der hypotherm operierten Gruppe (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Vergleich der Ventilationsdaten zwischen hypotherm und normotherm operierten Patientengruppe. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Beatmungszeit zwischen Patienten aus den beiden Gruppen.

Parameter	Hypothermie n=10	Normothermie n=10	p-Wert
Respiratory Index (pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> )	391±167(388)*	370±214(304)	0,307
Mittlerer AWD (mm H <sub>2</sub> O)	9,0±1,6(8,5)	8,2±1,2(8,0)	0,419
Beatmungszeit (Stunden)	27,7±26,4(18,5)	14,0±7,7(11,5)	0,009
Zeit zum erster Gabe von Piritramid (Stunden)	1,42±0,9(1,5)	3,21±2,5(2,6)	0,023

\*In den Klammern ist der Medianwert angegeben.

### 3.3.3 Hämodynamik

Inotrope Kreislaufunterstützung erfolgte mit Dauerinfusion von Suprarenin und Milrinone. Die minimale Dosierung von Suprarenin betrug 0,01 mcg/kg/min, die von Milrinone maximal 0,75 mcg/kg/min (bei 6 Kindern aus der Hypothermie-Gruppe und bei 3 Kindern aus der Normothermie-Gruppe) bzw. 0,5 mcg/kg/min (bei 3 Kindern aus der Hypothermie-Gruppe und bei 6 Kindern aus der Normothermie-Gruppe). Traten PHT-Krisen auf, so erfolgte zusätzlich eine Dauerinfusion von Ilomedin (bei einem Kind aus der Hypothermie-Gruppe und einem Kind aus der Normothermie-Gruppe).

Die Dauer der Kreislaufunterstützung mit Suprarenin und die Suprareningesamtdosis waren in der normotherm operierten Gruppe statistisch signifikant kürzer bzw. geringer. Kein Unterschied zeigte sich in der temporären Maximaldosis (Tabelle 7).

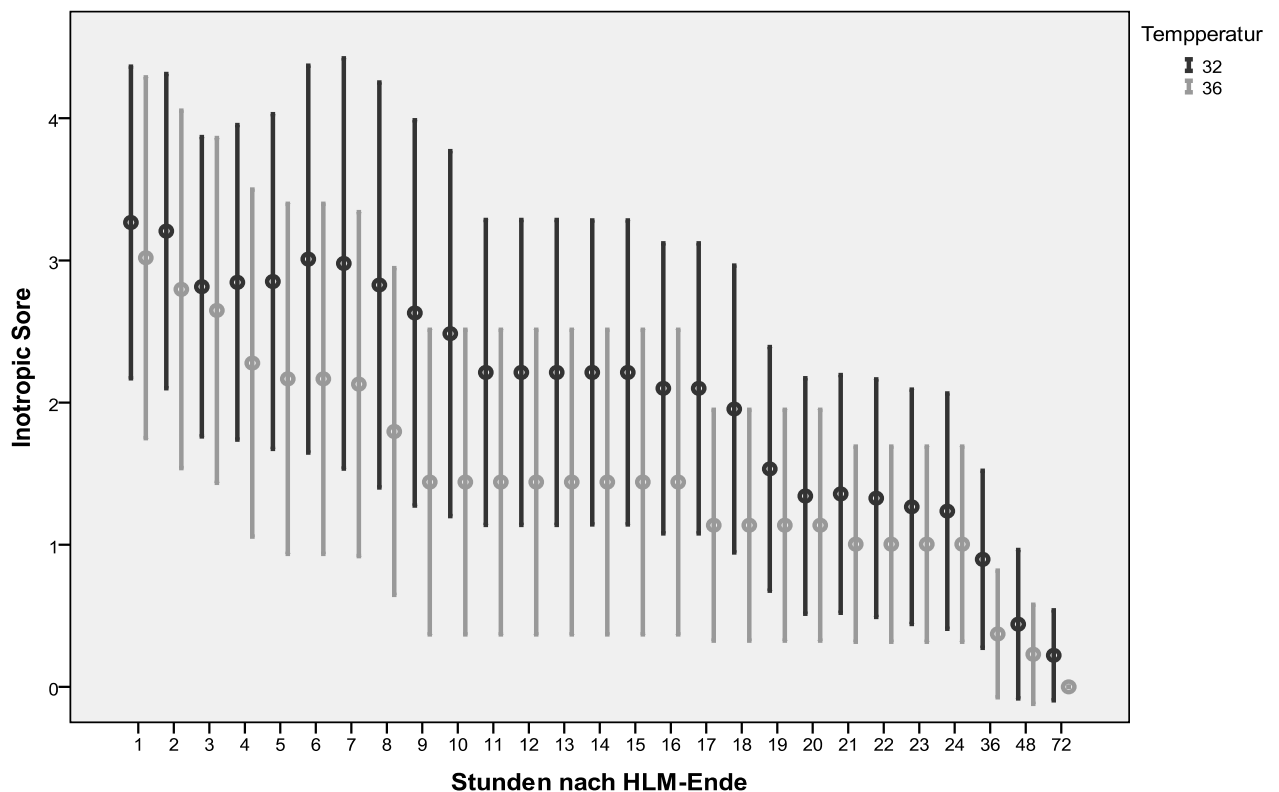
**Tabelle 7:** Vergleich der Kreislaufunterstützung in der frühen postoperativen Zeit zwischen hypotherm und normotherm operierten Patienten. Die Patienten aus der Normothermie-Gruppe erhielten eine signifikant geringe Suprareningesamtdosis und die Dauer der Adrenalinunterstützung war signifikant kürzer.

	Hypothermie n=10	Normothermie n=10	p-Wert
Maximale Adrenalin dosierung (µg/kg/min)	0,057±0,04 (0,045)*	0,032±0,26 (0,04)	0,591
Dauer Adrenalin (Stunden)	10,3±9,75(6,5)	4,53±4,12(4,0)	0,007
Gesamtdosierung von Adrenalin (µg/kg)	27,3±44,4	5,6±7,1	0,003

\*In den Klammern ist der Medianwert angegeben.



Zur Einschätzung der Kreislaufunterstützung in der frühen postoperativen Phase wurde eine modifizierte Gradeinteilung benutzt (Inotropic Score), die in den Studien von Wernovsky, Kulik und Hoffman beschrieben wurde.<sup>178-180</sup> Bei dem Score werden ein Punkt pro 0.01 µg/kg/min Suprarenin oder Arterenol vergeben (bei einer Dosis von 0.05 µg/kg/min bekommt der Patient also 5 Punkte), für Milrinon wird ein Punkt pro 0.1 µg/kg/min vergeben. Der Score wurde für jeden Patienten stündlich nach HLM-Abgang ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Die Kinder aus der Hypothermie-Gruppe benötigten fast zu jedem Zeitpunkt mehr Kreislaufunterstützung bzw. Katecholamine.



**Abbildung 7:** Darstellung die Höhe der Kreislaufunterstützung in der frühen postoperativen Zeit bei normotherm und hypotherm operierten Patienten. (Zur Errechnung des Inotropic Scores siehe den Text). Die Patienten aus der Normothermie-Gruppe benötigten weniger Kreislaufunterstützung.

### 3.3.4 Hämatologisches Labor, CRP und CK

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der hämatologischen Analysen, des CRP und der CK erfolgten zu den vorgeschriebenen, festgelegten Zeitpunkten (siehe Abb.

3). Im Gruppenvergleich Hypothermie vs. Normothermie zeigte sich bei keinem der bestimmten Parameter zu keinem Entnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Vergleich der postoperativen hämatologischen Daten zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten. Es zeigte sich bei keinem Parameter ein signifikanter Unterschied.

Parameter	Hypothermie n=10	Normothermie n=10	p-Wert
Hämoglobin präOP(g/dL)	12,3±1,1	11,6±0,9	
CRP präOP (mg/dl)	0,16±0,3	0,15±0,2	
Leukozyten präOP(*10 <sup>9</sup> /l)	14,1±9,0	13,8±3,7	
1.Blutentnahme (in Stunden post HLM)	1,25	1,22	
Hämoglobin postOP (g/dl)	11,8±2,7	12,5±3,5	0,311
Leukozyte postOP (*10 <sup>9</sup> /l)	15,7±5,6	16,2±6,1	0,601
Neutrophile postOP (*10 <sup>9</sup> /l)	8,5±4,1	10,0±4,5	0,344
Neutrophile postOp (%)	54,0±13,9	60,2±8,6	0,221
CK gesamt postOP (U/l)	1198±661	1336±929	0,100
CK mB postOP (U/l)	222±93	274±175	0,012
2.Blutentnahme ( in Stunden post HLM)	15,3	17,5	
Hämoglobin (g/dL)	13,5±2,5	12,8±3,2	0,328
Leukozyten (*10 <sup>9</sup> /l)	12,8±2,8	16,0±5,2	0,166
Neutrophile (*10 <sup>9</sup> /l)	8,3±2,4	10,5±3,7	0,123
Neutrophile (%)	63,5±6,0	62,3±9,7	0,343
CK gesamt (U/l)	953±617	1079±731	0,913
CK mB (U/l)	108±57	136±99	0,291
Max CRP im Verlauf (mg/dl)	8,8±4,3	7,0±2,7	0,111

### 3.3.5 Gerinnung und Blutverlust

In beiden Gruppen waren die Ausgangswerte für Thrombozytenzahl, Fibrinogen und AT III sowie die globalen Gerinnungstests PTZ, INR und PTT gleich. Die Veränderungen der Werte über die Zeit waren ebenfalls gleichsinnig und zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Vergleich der Gerinnungsfaktoren (Ausgangswerte sowie Veränderungen der Werte über die Zeit) zwischen normotherm und hypotherm operierten Patienten . Es zeigte sich bei keinem Parameter ein signifikanter Unterschied.

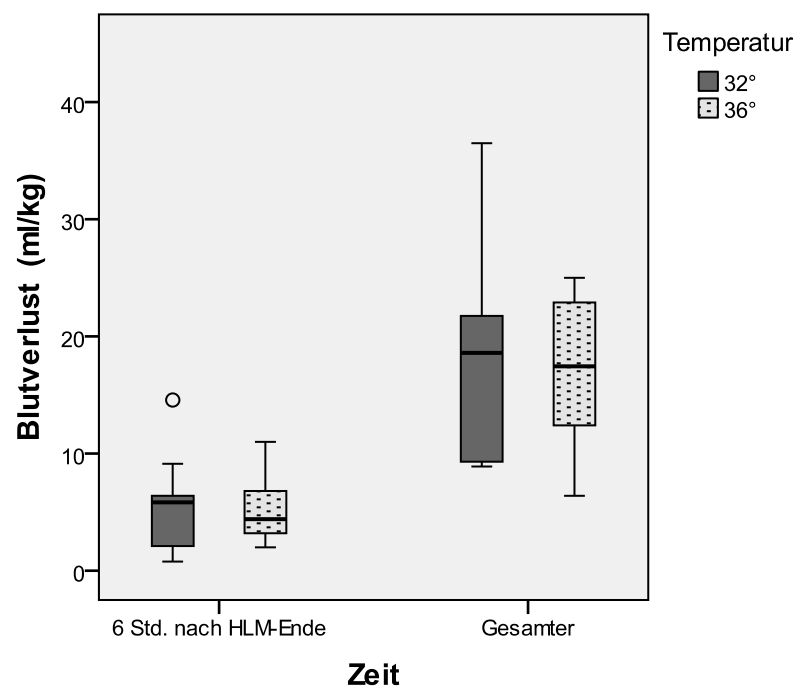
Parameter	Hypothermie n=10	Normothermie n=10	p-Wert
Trombozyten präOP(*10 <sup>3</sup> /l)	407±118	476±97	
Fibrinogen präOP (mg/dl)	255±62	282±65	
Antitrombin präOP(µg/ml)	98±14,5	100±13,6	
PTZ präOP %	82,9±4,3	94,7±11,2	
INR	1,1±0,1	1,0±0,1	
PTT (sek)	37±5	32±12	
<hr/>			
1.Blutentnahme (in Stunden post HLM)	1,25	1,22	
Trombozyten postOP(*10 <sup>3</sup> /l)	256±90	272±145	0,444
Fibrinogen postOP (mg/dl)	192±60	201±5	0,876
Antitrombin postOP (µg/ml)	72,8±13	71±8,8	0,503
PTZ postOP %	51±12	53±13	0,850
INR post OP	1,7±0,3	1,7±0,3	0,979
PTT postOP (sek)	36,8±6	42±4	0,516
<hr/>			
2.Blutentnahme (in Stunden post HLM)	15,3	17,5	
Trombozyten post (*10 <sup>3</sup> /l)	206±40	279±102	0,021
Fibrinogen (mg/dl)	265±57	285±90	0,060
Antitrombin (µg/ml)	75±17	80±10	0,355
PTZ postOP %	66±6	65±9	0,181
INR postOP	1,3±0,1	1,3±0,2	0,226
PTT postOP (sek)	39±6	40±10	0,483

Auch der frühpostoperative Blutverlust, die Drainagedauer, und der gesamte postoperative Blutverlust waren in beiden Gruppen gleich. (Tabelle 10; Abb. 7)

**Tabelle 10:** Vergleich des Blutverlusts 6 Stunden nach Operationsende und über die gesamte Drainagedauer zwischen hypotherm und normotherm operierter Patientengruppe. Die Unterschiede sind nicht signifikant ( $p > 0.05$ ).

	Hypothermie n=10	Normothermie n=10	P-Werte
Drainageverlust nach 6 Std. (ml/kg)	5,4±4(5,2)*	5,3±3(4,4)	0,542
Drainageverlust gesamt (ml/kg)	25±16(21)	20±12(18)	0,239
Drainagezeit (Tage)	3,22±0,667(3)	3,00±2,06(2,5)	0,134

\*In den Klammern ist der Medianwert angegeben.



**Abbildung 8:** Vergleich des Blutverlustes zwischen hypotherm (dunkel) und normotherm (hell) operierter Patientengruppe 6 Stunden nach Operationsende und über die gesamte Drainagedauer. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant ( $p > 0.05$ ).

### 3.4 Zytokine

Die Zytokinkonzentrationen zeigten insgesamt große Schwankungen. Die maximale Konzentration der pro-inflammatorischen Zytokine MCP-1 (Abb.11) und TNF- $\alpha$  (Abb.12) sowie des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 (Abb.13) wurde direkt nach HLM-Abgang gemessen. Die maximale Konzentration der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 (Abb.9) und IL-8 (Abb.10) sowie des anti-inflammatorischen Zytokins IL-

1ra (Abb.14) zeigte sich vier Stunden nach HLM-Abgang. 24 Stunden nach HLM-Abgang sank die Konzentration aller Zytokine.

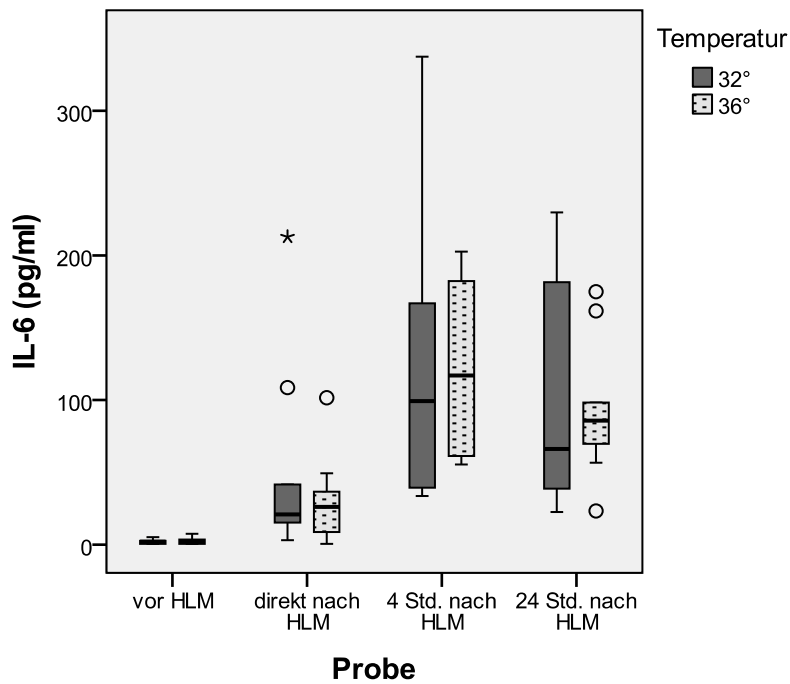
Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Senkung von pro-inflammatorischem Zytokin Il-6 24 Stunden nach Ende der HLM. Insgesamt war die Konzentration pro-inflammatorischer und anti-inflammatorischer Zytokine im Vergleich der beiden Studiengruppen (Hypothermie vs. Normothermie) nicht signifikant unterschiedlich. (Tabelle 11; 12) Die Verhältnisse zwischen pro-inflammatorischen Il-6 und anti-inflammatorischen Il-10 Zytokinen als ein Zeichen von Dysbilanz zwischen pro-inflammatorischer und anti-inflammatorischer Antwort zeigten zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied (Tabelle 12).

**Tabelle 11** :Vergleich der Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen zwischen hypotherm und normotherm operierter Patientengruppe zu festgelegten Zeitpunkten.

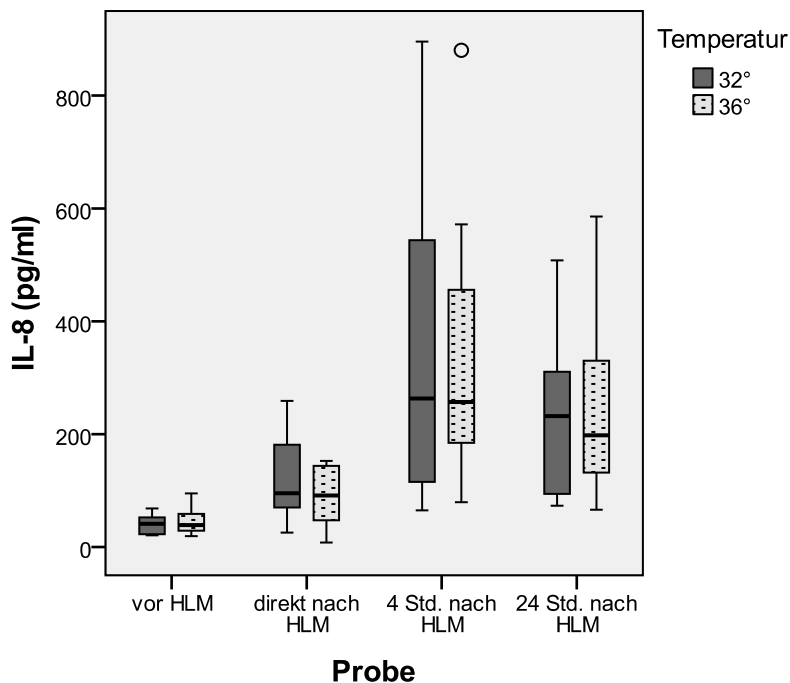
<b>Pro-inflammato- rische Zytokine</b>	<b>1. Probe : Konzentration vor HLM (pg/ml)</b>	<b>2. Probe: Konzentration direkt nach HLM (pg/ml)</b>	<b>3. Probe: Konzentration 4h nach HLM (pg/ml)</b>	<b>4.Probe: Konzentration 24h nach HLM (pg/ml)</b>
<b>IL-6</b>				
32°C	2,0±1,4	48±65	131±117	92±45
36°C	2,5±2,3	30±30	119±57	105±78
<b>IL-8</b>				
32°C	41±16	116±72	341±270	230±138
36°C	43±22	90±52	335±246	261±183
<b>IL-12(p70)</b>				
32°C	33±23	50±29	38±20	37±22
36°C	29±19	50±28	41±38	45±41
<b>MCP-1</b>				
32°C	1736±416	4708±5078	2335±1404	1863±510
36°C	1569±709	2761±1317	2282±1618	1820±723
<b>TNFα</b>				
32°C	12,9±4	22±15	10±7	6,8±4
36°C	16±12	15±12	8,2±7	6,7±5

**Tabelle 12:** Vergleich der Ausschüttung von anti-inflammatorischen Zytokinen zwischen hypotherm und normotherm operierter Patientengruppe zu festgelegten Zeitpunkten. Es zeigte sich kein Unterschied in Ausschüttung sowie in Senkung der Zytokinen bei den Patienten aus den beiden Gruppen.

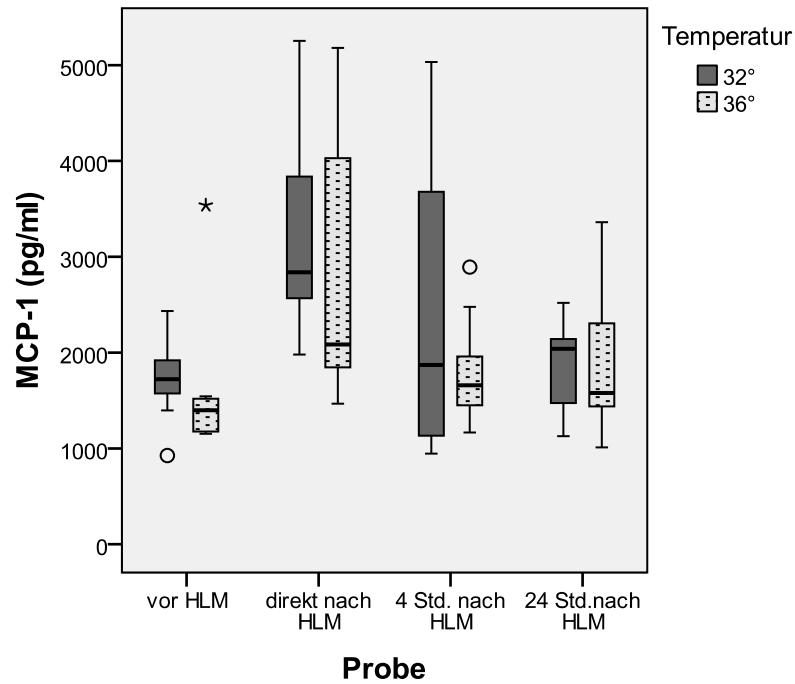
<b>Anti-inflammato- rische Zytokine</b>	<b>1. Probe : Konzentration vor HLM (pg/ml)</b>	<b>2. Probe: Konzentration direkt nach HLM (pg/ml)</b>	<b>3. Probe: Konzentration 4 Std.nach HLM (pg/ml)</b>	<b>4.Probe: Konzentration 24Std nach HLM (pg/ml)</b>
<b>IL-10</b>				
32°C	2,7±1,1	248±244	106±151	5,8±4,1
36°C	4±4	116±225	61±47	5,2±4,8
<b>IL-1 ra</b>				
32°C	116±97	267±198	1845±2091	774±650
36°C	75±48	389±123	1404±1143	605±417
<b>IL10/IL6</b>				
32°C	2,1±1,9	8,1±10	0,7±0,5	0,09±0,1
36°C	2,0±1,5	4,7±4,4	0,6±0,5	0,05±0,04



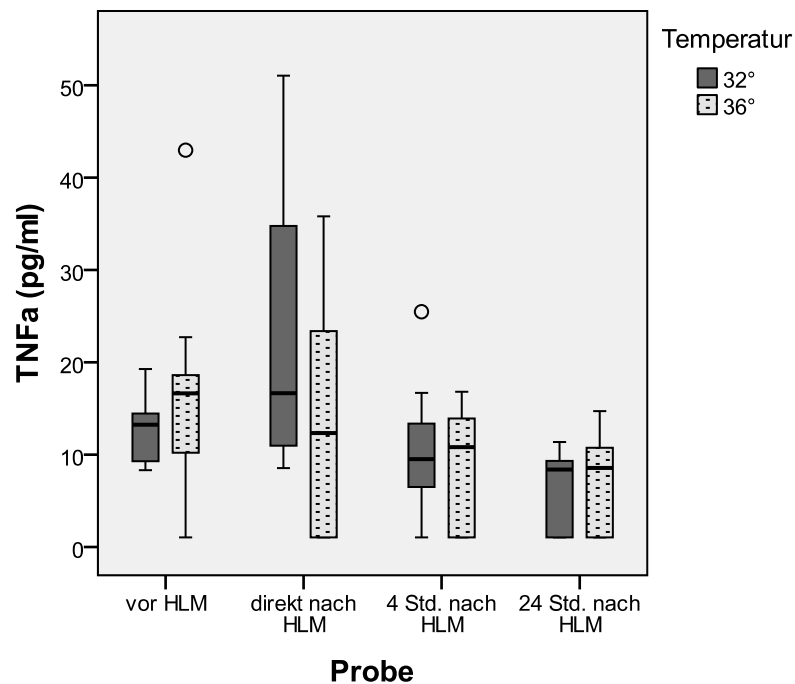
**Abbildung 9:** Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins IL-6 zwischen normotherm (hell) und hypotherm (dunkel) operierten Patienten. Es zeigte sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.



**Abbildung10** Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins IL-8 zwischen normotherm (hell) und hypotherm (dunkel) operierten Patienten. Es zeigte sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

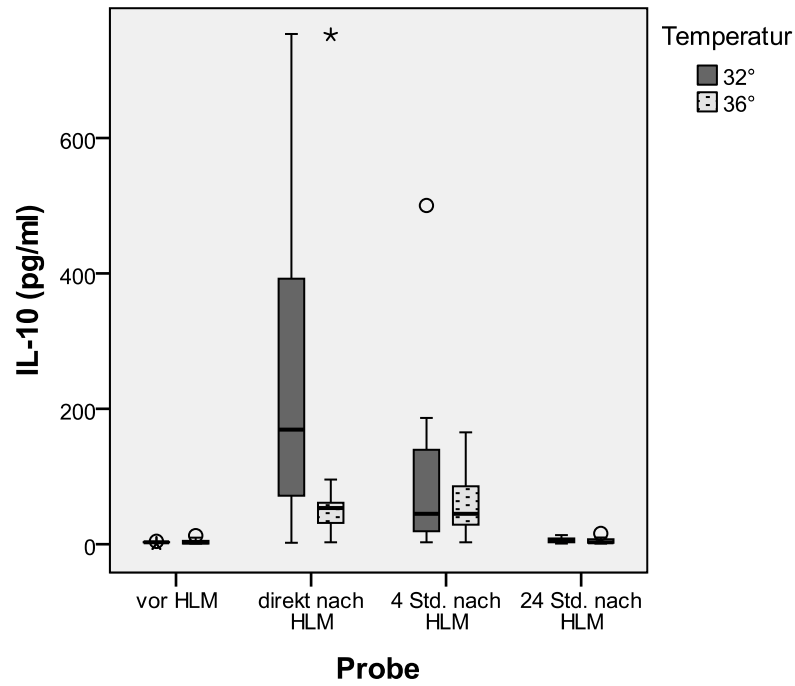


**Abbildung 11:** Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins MCP-1 zwischen normotherm (hell) und hypotherm (dunkel) operierten Patienten. Es zeigte sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

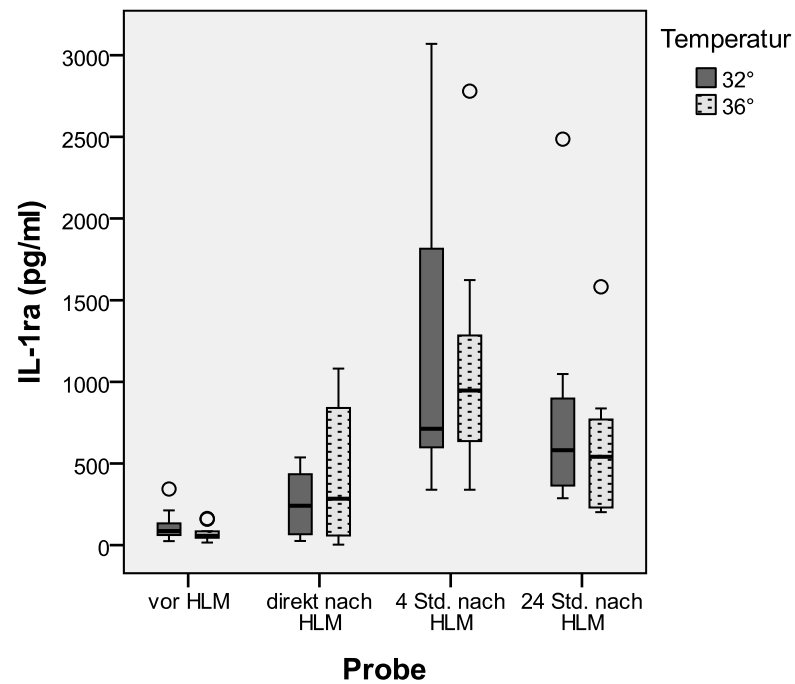


**Abbildung 12:** Vergleich des Konzentrationsverlaufs des pro-inflammatorischen Zytokins TNFalpha zwischen normotherm (hell) und hypotherm (dunkel) operierten Patienten. Es zeigte sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

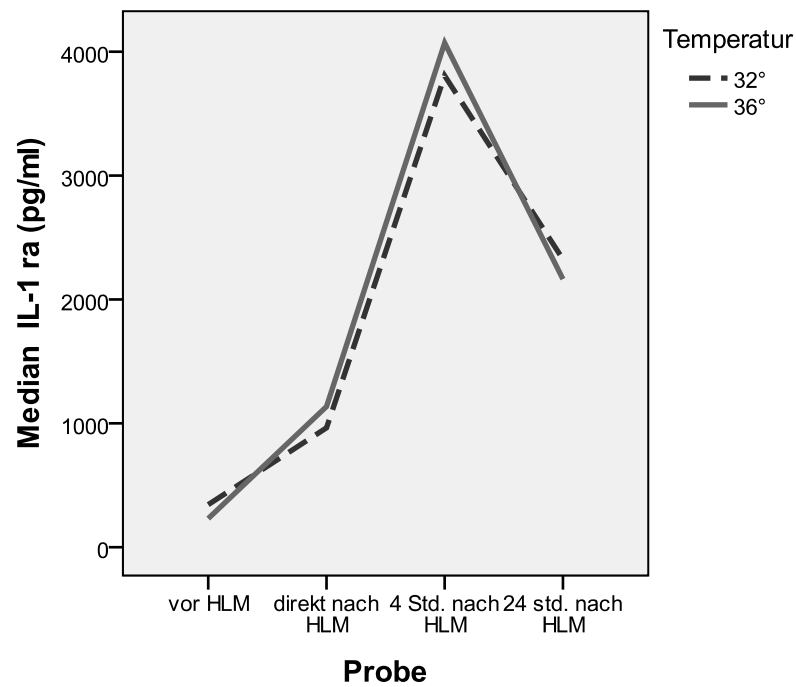




**Abbildung 13:** Vergleich des Konzentrationsverlaufs des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 zwischen normotherm (hell) und hypotherm (dunkel) operierten Patienten. Es zeigte sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

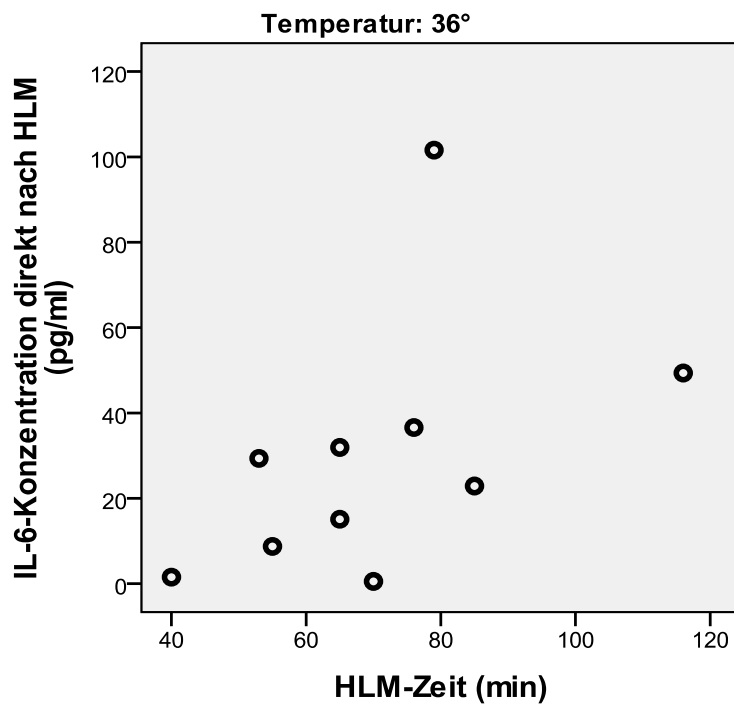
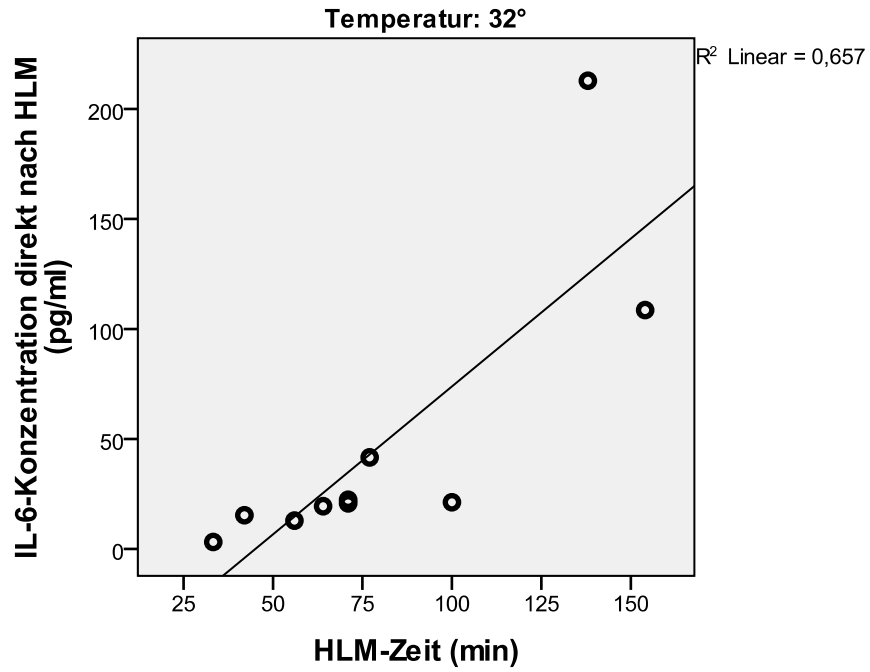


**Abbildung 14:** Vergleich des Konzentrationsverlaufs des anti-inflammatorischen Zytokins IL-1ra zwischen normotherm (hell) und hypotherm (dunkel) operierten Patienten. Es zeigte sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

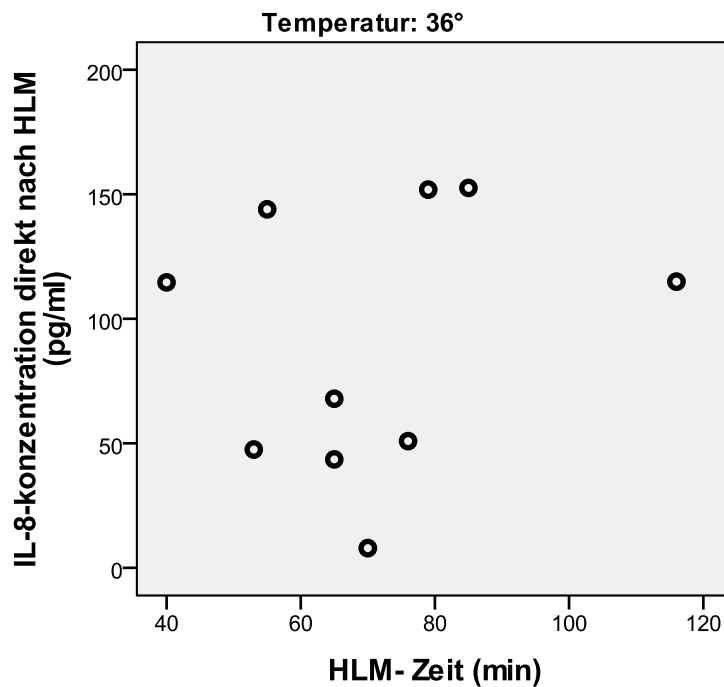
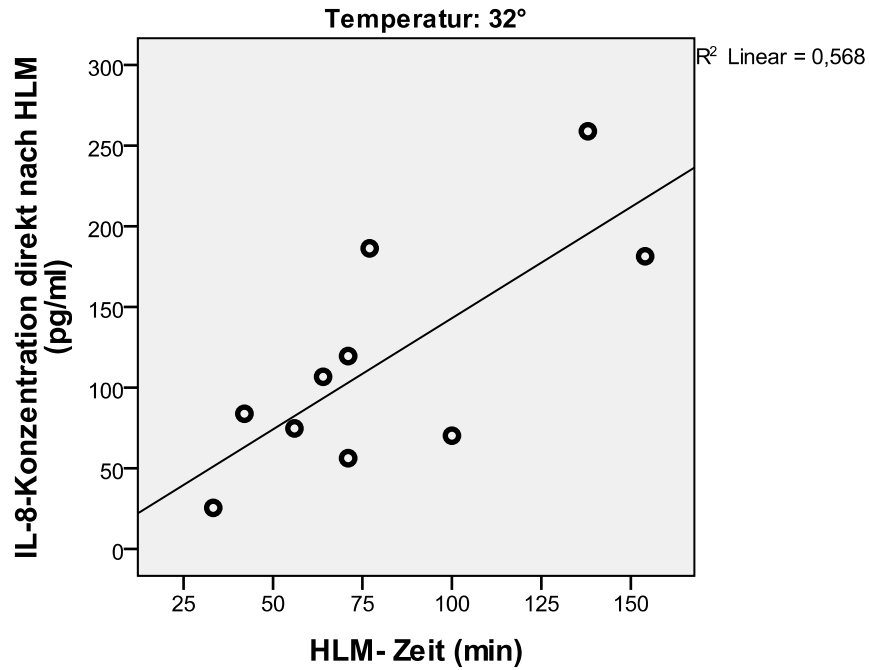


**Abbildung 15:** Verlauf der Konzentration des anti-inflammatorischen Zytokines IL-1ra (Median der Konzentration dargestellt).

Die Zytokinkonzentrationen von IL-6 und IL-8 korrelierten in der hypotherm behandelten Patientengruppe mit der HLM-Dauer (IL-6:  $p=0.004$  und  $r^2_{\text{linear}} = 0,657$ ; IL-8:  $p=0.012$  und  $r^2_{\text{linear}} = 0,568$ ). In der normotherm operierten Patientengruppe bestanden keine Korrelationen (IL-6:  $p=0,154$ , IL-8:  $p=0,587$ ). (Abb.16;17)



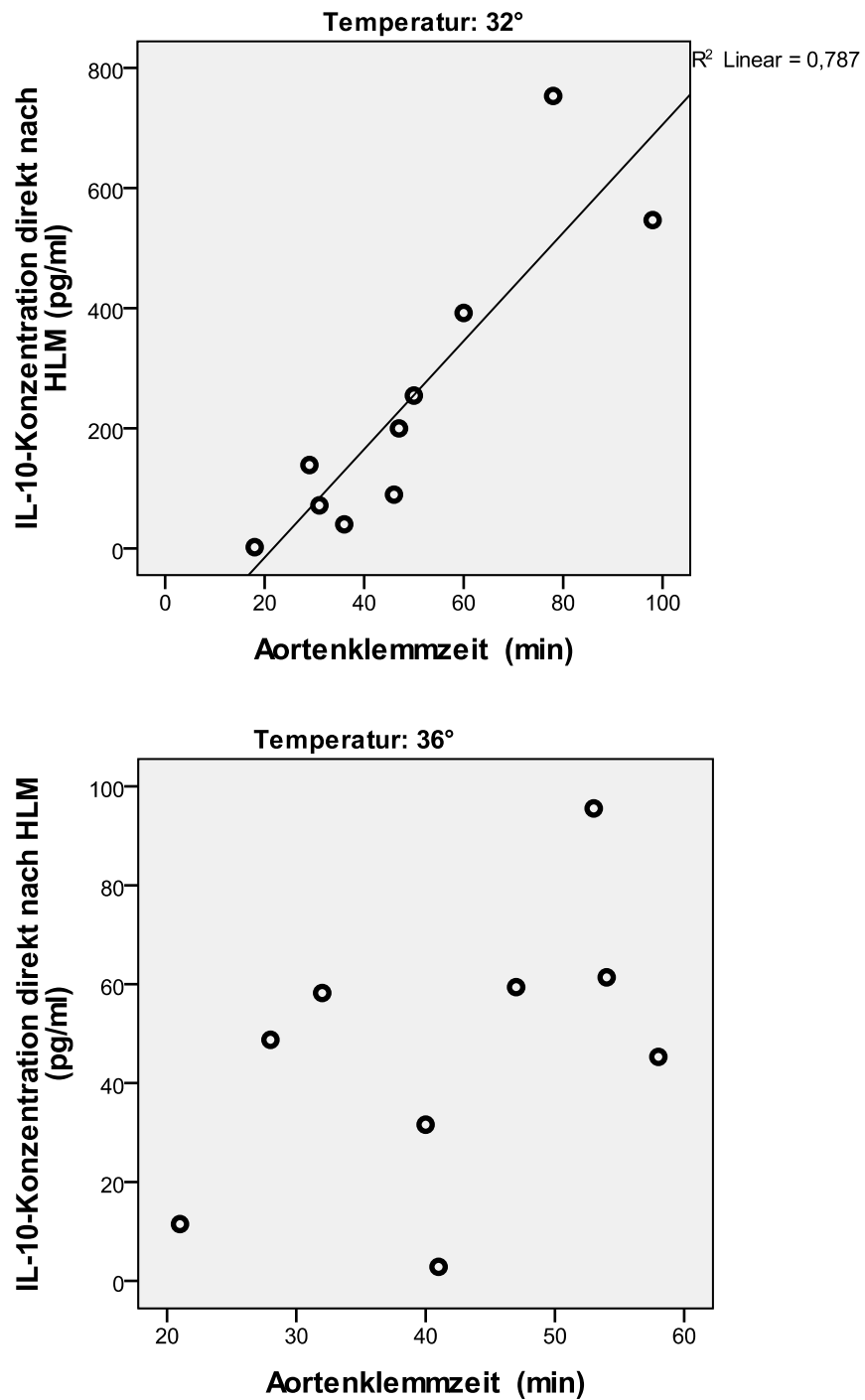
**Abbildung 16:** Zusammenhang zwischen der HLM-Zeit und der Ausschüttung von IL-6. Bei den Patienten aus der Hypothermie-Gruppe zeigte sich eine Korrelation. Bei den Patienten aus der Normothermie-Gruppe konnte dies nicht nachgewiesen werden.



**Abbildung 17:** Zusammenhang zwischen der HLM-Zeit und der Ausschüttung von IL-8. Bei den Patienten aus der Hypothermie-Gruppe zeigte sich eine Korrelation ( $R=0.568$ ). Bei den Patienten aus der Normothermie-Gruppe konnte dies nicht nachgewiesen werden.

Die Höhe der Zytokinausschüttung von IL-10 zeigte eine Korrelation mit der Aortenklemmzeit (Hypothermie:  $p = 0,012$ ; Normothermie  $p=0,005$ ). Darüber hinaus korrelierte die IL-10-Konzentration in der Hypothermie-Gruppe mit Dauer der HLM. In

der Normothermie-Gruppe konnte solch ein Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Abb.18).



**Abbildung 18:** Zusammenhang zwischen der Aortenklemmzeit und der Ausschüttung von IL-10. Bei den Patienten aus der Hypothermie-Gruppe zeigte sich eine Korrelation ( $R=0.87$ ) zwischen Aortenklemmzeit und der Ausschüttung von IL-10. Bei den Patienten aus der Normothermie-Gruppe konnte dies nicht nachgewiesen werden.

## Komplikationen

In der Normothermie-Gruppe wurde der postoperative Verlauf bei einem Kind durch eine Oberlappendystelettase kompliziert, darüber hinaus entwickelte ein Kind Fieber ohne Infektionsverdacht.

In der Hypothermie-Gruppe traten bei zwei Kindern junktionale ektope Tachykardien auf. Bei einem Kind manifestierten sie sich in der frühen postoperativen Phase; dieser Patient wurde gekühlt und entwickelte zusätzlich ein SIRS. Beim anderen Patienten traten sie 30 Stunden postoperativ auf und wurden medikamentös behandelt. Zwei der hypotherm operierten Kinder entwickelten Fieber ohne Infektionsverdacht. Ein weiteres Kind aus der Hypothermie-Gruppe mußte wegen pulmonalhypertensiver Krisen mit pulmonalarteriellen Nachlastsenkern (NO, Sildenafil) behandelt und länger beatmet werden.

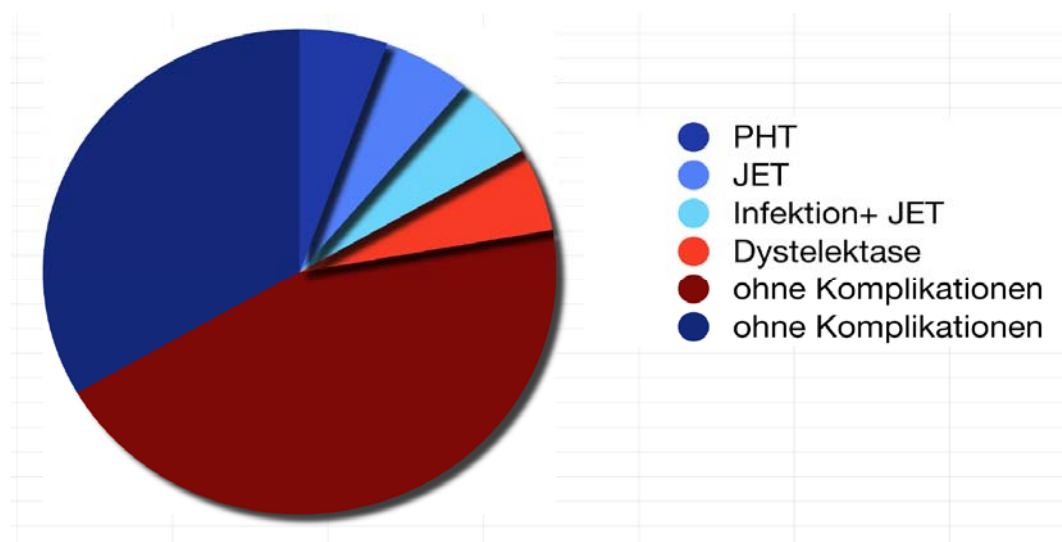


Abbildung 19: Graphische Darstellung postoperativer Komplikationen.

Die Dauer des stationären Aufenthalts war in beiden Gruppen gleich, allerdings zeigte die Hypothermie-Gruppe einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

**Tabelle 13:** Aufenthaltsdauer auf der Intensivpflegestation und der Normalstation der Patienten. Bei den Kindern aus den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Aufenthaltsdauer.

	<b>Hypothermie n=10</b>	<b>Normothermie n=10</b>	<b>p-Wert</b>
Aufenthalt auf IPS (Tage)	3,44±2,13 (3,0)*	2,33±1,63 (2,0)	0,270
Stationäre Aufenthalt (Tage)	7,44±1,42 (7,0)	7,00±1,15 (7,0)	0,314

\*In den Klammern ist der Medianwert angegeben.

## 4. Diskussion

Zurzeit gilt die Operation in Hypothermie quasi als „Goldstandard“ für komplizierte herzchirurgische Eingriffe. Für kinderherzchirurgische Verfahren liegen jedoch bisher keine sicheren Daten vor, die einen eindeutigen Vorteil der Hypothermie gegenüber Operationen in Normothermie zeigen.<sup>181-183</sup>

Das Forschungsinteresse an der neuroprotektiven Wirkung der Hypothermie bei Operationen an der HLM ist in den letzten Jahren stark gestiegen.<sup>184-186</sup> Im Mittelpunkt steht dabei einerseits der Einfluß der Temperatur als Faktor für einen protektiven Effekt bei zerebraler Ischämie. Andererseits spielt bei Kindern auch der Effekt HLM-assoziiertes Komplikationen, wie Ischämie oder Ödembildung, auf die weitere Gehirnentwicklung eine Rolle.<sup>187</sup>

### 4.1 Ventilation

In der vorliegenden Studie zeigten die Kinder, die in Normothermie operiert wurden, postoperativ signifikant kürzere Beatmungszeiten.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Pouard et al<sup>172</sup> und von Cassino et al<sup>173</sup> publiziert. Möglicherweise steht die längere Beatmung mit Hypothermie-bedingten mikrozirkulatorischen Störungen in Zusammenhang. Hauserl<sup>188</sup> und Kontani<sup>189</sup> begründeten ähnliche Ergebnisse mit einer verstärkten immunologischen Antwort der Lungen auf die Hypothermie. Diese Theorie konnten wir nicht bestätigen. In der Hypothermie- und der Normothermie-Gruppe unserer Studie unterschieden sich weder der respiratorische Index als Maß der Oxygenierungsfähigkeit der Lunge noch der mittlere Atemwegdruck voneinander (Respiratorischer Index  $390 \pm 167$  vs.  $370 \pm 214$ , mittlerer Atemwegdruck  $9 \pm 1,6$  bar vs.  $8,2 \pm 1,2$  bar).

Wir möchten daher eine andere Erklärungsmöglichkeit in die Diskussion werfen: Hypothermie führt zur endogenen Katecholaminausschüttung<sup>135, 154, 155</sup> und über diesen Effekt zu einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz. Ausnahmslos alle Kinder der Hypothermie-Gruppe erhielten in Reaktion auf ein angenommenes Schmerzsyndrom (mit erhöhtem Blutdruck und Herzfrequenz) postoperativ Piritramid (0.1 mg/kg) signifikant früher (2.6 Stunden in der Normothermie-Gruppe versus 1 Stunde in der Hypothermie-Gruppe). Zu den typischen Nebenwirkungen dieses zentralen Analgetikums gehört seine atemdepressive Wirkung. Möglicherweise spielen die höheren Piritramid-Dosen in der Hypothermie-Gruppe bei der längeren Beatmungsdauer eine Rolle. Andererseits bedingten auch die Entwicklung von



Komplikationen, wie pulmonalhypertensive Krisen und Rhythmus-störungen in der Hypothermie-Gruppe, eine längere Beatmung.

#### **4.2 Hämodynamik**

In dieser Studie zeigte sich, dass die Patienten, die unter normothermen Bedingungen operiert wurden, signifikant weniger und für kürzere Zeit positiv inotrope Kreislaufunterstützung erhielten.

Ohata et al. konnten in einer Studie zeigen, dass während normothermer HLM die NO-Produktion gesteigert war. Dies resultierte in einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes.<sup>190, 191</sup> Tönz et al. konnten belegen, dass Patienten, die unter normothermen Bedingungen operiert wurden, in der frühen postoperativen Phase einen niedrigen peripheren Gefäßwiderstand mit erhöhtem kardialen Index aufwiesen.<sup>153</sup> Möglicherweise sind dies die Bedingungen, die auch bei unseren normotherm operierten Patienten zu dem geringeren Bedarf an Kreislaufunterstützung führten und schließlich hierüber auch einen stabileren Rhythmus und insgesamt eine stabilere postoperative Phase begründeten, die dann ihrerseits die frühere Extubation ermöglichte.

Passend dazu konnte in weiteren Studien mit einem anderen Patientenkollektiv als in unserer Studie gezeigt werden, dass HLM-Operationen in Hypothermie mit einer erhöhten Komplikationsrate (Myokardinfarkt, eingeschränkte LV-Funktion, Notwendigkeit einer IABP, erhöhte Sterblichkeit) assoziiert sind.<sup>144</sup>

#### **4.3 Gerinnung**

Hypothermie hat Auswirkungen auf das Gerinnungssystem. Die Trombozytenzahl ist unter Hypothermiebedingungen ebenfalls reduziert.<sup>155, 192-195</sup> Das Ausmaß der Beeinträchtigung des Gerinnungssystems unter Hypothermie und seine Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Einige Autoren berichten über eine deutliche Erhöhung des Blutverlusts mit vermehrter Fremdblutgabe,<sup>196</sup> andere bestreiten dies.<sup>169, 174, 197, 198</sup> Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass sowohl unter Hypothermie als auch unter Normothermie die Konzentration an den plasmatischen Gerinnungsfaktoren Fibrinogen und AT III abnimmt. Diese Abnahme war aber in beiden Gruppen gleich und insofern irrelevant bezüglich der Unterschiede im klinischen Verlauf. Gleiches gilt auch für die Parameter Blutverlust, Drainagezeit und Transfusionsbedarf.

#### **4.4 Leukozyten und CRP**

Neutrophile Leukozyten spielen die Hauptrolle in der Entwicklung der zellulären inflammatorischen Antwort. Ihre Aktivierung, Migration und Adhäsion erfolgen durch Zytokine und Chemokine. IL-8 ist ein Mediator für Neutrophile, für T-Lymphozyten und Basophile Leukozyten.<sup>199</sup> Die Zahl der Neutrophilen in den ersten Stunden nach HLM als Zeichen einer Aktivierung zellulärer Reaktionen war in beiden Gruppen gleich. IL-6 als pro-inflammatorisches Zytokin löst die Bildung von akute-Phase Proteinen (CRP) in der Leber aus.<sup>200</sup> In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass die Kinder aus der Hypothermiegruppe im postoperativen Verlauf tendenziell höhere CRP-Werte zeigten als die der Normothermie-Gruppe. Diese war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant, könnte aber als ein Hinweis auf eine stärkere pro-inflammatorische Reaktion unter Hypothermie gewertet werden.

#### **4.5 Zytokine**

Operationen an der HLM lösen eine Entzündungsreaktion aus. Als Ursache gilt eine Aktivierung der Leukozyten bei Kontakt mit der Fremdoberfläche des extrakorporalen Kreislaufs und die Ausschüttung von inflammatorisch aktiven Substanzen bei Reperfusion ischämischen Gewebes, bei Hämodilution, Fremdblutübertragung und bei Gabe von Heparin und Protamin.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass HLM-Operationen mit einer gesteigerten Zytokinausschüttung assoziiert sind. Die höchsten Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine wurden dabei in den ersten vier Stunden nach HLM gemessen.

Der Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) nach HLM stellt dabei einen frühen Schritt in der inflammatorischen Antwort dar und ist ein Prädiktor für das Ausmaß der Entzündung sowie konsekutiver Organdysfunktionen.<sup>201</sup> Wan et al vermuten, dass der Ursprung der IL-6 und TNF $\alpha$  Produktion während der HLM kardiogener Natur ist.<sup>202</sup> Die Studie von Gessler et al. zeigte, dass eine erhöhte Konzentration von IL-6 sowie NO zu einer eingeschränkten Myokardfunktion und dadurch zu einem gesteigerten Bedarf an medikamentöser Herzinsuffizienztherapie führen kann.<sup>203</sup> In unserer Studie zeigte sich allerdings keine Korrelation zwischen der Ausschüttung von Interleukinen und dem Katecholaminbedarf. Dennoch sind die Ergebnisse unserer Studie bezüglich der Zytokine mit denen anderer Untersucher insofern vergleichbar, als dass sie in der Hypothermie-Gruppe einen Zusammenhang

zwischen der Dauer der HLM und der Zytokinkonzentration zeigen.<sup>166</sup> Dies gilt besonders für die pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8. Interessanterweise war dies jedoch in der Normothermie-Gruppe nicht nachweisbar.

In verschiedenen Studien wird beschrieben, dass eine lange HLM- und Aortenklemmzeit eine erhöhte Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine verursachen kann<sup>204</sup> und zu einem verstärkten oxidativen Stress führen<sup>204</sup>. Caputo et al konnte bei Kindern nachweisen, dass normotherme HLM-Verfahren im Vergleich zu hypothermer HLM mit geringerem oxidativen Stress und geringerer inflammatorischer Antwort assoziiert sind.<sup>167</sup>

IL-10 ist ein anti-inflammatorisches Zytokin und spielt während und nach HLM eine protektive Rolle.<sup>171</sup> In unserer Studie lag sein Maximum direkt nach HLM-Abgang. Ähnliche Ergebnisse wurden schon in der Literatur beschrieben.<sup>107, 205, 206</sup> Bei den Eingriffen in Hypothermie konnte darüber hinaus eine lineare Korrelation zwischen Aortenklemmzeit und IL-10-Ausschüttung nachgewiesen werden, die in der Normothermie-Gruppe nicht bestand. Diese stimmt mit den Ergebnissen von Qing M et al. und Vazquez-Jimenez et al. überein. Qing et al. zeigten, dass nach Hypothermie eine Erhöhung des Zytokins IL-10 eine myokardprotektive Rolle spielt.<sup>105</sup> Vazquez-Jimenez et al. konnten nachweisen, dass moderate Hypothermie zu einer Erhöhung der IL-10 Bildung führt und dadurch kardioprotektiv wirkt.<sup>106</sup>

Direkt nach HLM-Abgang benötigten unsere Patienten aus der Hypothermie-Gruppe zwar weniger Katecholamine, was sich im weiteren Verlauf aber umkehrte, so dass sie insgesamt eine höhere und längere Katecholaminunterstützung benötigten. Man kann spekulieren, ob sich darin ein indirektes Zeichen einer Dysbalance des hämodynamischen Systems aufgrund eines höheren oxidativen Stress ausdrückt.

Auch dies ist mit einer tendenziell erhöhten IL-10 Konzentration in Zusammenhang zu setzen, da eine erhöhte IL-10 Ausschüttung durch Katecholamine induziert werden kann.<sup>207</sup>

Und schließlich ist zu berücksichtigen, dass die Interaktion zwischen Leukozyten und der Fremdoberfläche der HLM auch zu einer ausgeprägten anti-inflammatorischen Reaktion und damit der Erhöhung von IL-10, sowie von IL-1ra führt.<sup>206</sup>

Menasché et al zeigten, dass die Ausschüttung von IL-1ra bei den Patienten, die unter normothermen Bedingungen operiert wurden, höher war als bei den Patienten, bei denen konventionelle hypotherme Verfahren eingesetzt wurden.<sup>208</sup> In unserer Studie

war die Ausschüttung von der IL-1ra von der Temperatur unabhängig, aber stark mit der Dauer der HLM korrelierend ( $p=0.018$ ).

Ein IL-10 Anstieg mit konsekutiver Herabregulation der Monozyten- und Makrophagenaktivität kann zu Infektionen prädisponieren.<sup>209</sup> In der Literatur ist eine klinische Immunsuppression nach HLM mit einem erhöhten Infektionsrisiko nachgewiesen.<sup>206, 210</sup> Als schwacher Hinweis darauf entwickelte in unserer Studie ein Patient aus der Hypothermie-Gruppe ein SIRS.

Eine pro-inflammatorische Reaktion des Organismus induziert auch eine starke anti-inflammatorische Antwort. Imbalancen können als Zeichen schwerster Erkrankungen gewertet werden. So gibt das Verhältnis der Zytokine IL-10 und IL-6 Hinweise auf den Ausgang einer Sepsis.<sup>201, 211</sup> In dieser Studie konnte keine Imbalanz zwischen IL-10 und IL-6 gefunden werden, korrespondierend dazu waren die postoperativen klinischen Verläufe auch nicht überaus schwer. Allerdings zeigten Patienten mit den klinischen Zeichen einer systemischen Inflammation signifikant höhere Zytokinspiegel als Patienten mit unkompliziertem postoperativem Verlauf. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von Sablotzki beschrieben.<sup>212</sup> Journous et al zeigten, dass IL-6 vor allem bei den Patienten erhöht war, die nach HLM-OP Komplikationen und ventrikuläre Dysfunktionen entwickelten.<sup>213</sup>

#### **4.6 Komplikationen**

Eine Studie von Honore et al. zeigte, dass eine normotherme Perfusion weder zu einer erhöhten Entzündungsreaktion noch zu signifikanten Nebenwirkungen führt.<sup>165</sup> Dies gilt auch für unsere Ergebnisse. Kinder aus der Normothermie-Gruppe entwickelten in unserer Studie keine relevanten Komplikationen. Darüber hinaus war keiner der untersuchten Parameter in der Normothermie-Gruppe pathologischer als in der Hypothermie-Gruppe. Hingegen kam es bei den Kindern aus der Hypothermie-Gruppe zu postoperativen Komplikationen. Wie bereits oben diskutiert, könnte die längere Beatmungszeit bei den Patienten aus der Hypothermie-Gruppe daher möglicherweise durch die Begleitkomplikationen erklärt werden. Die Kinder mit kompliziertem postoperativem Verlauf zeigten auch eine stärkere Zytokinkonzentration als die Kinder ohne Komplikationen. Für eine klare Schlussfolgerung, dass die Hypothermie über eine vermehrte Zytokinausschüttung zu einer verstärkten

Entzündungsreaktion führt und so die Komplikationsrate erhöht, erscheint aufgrund der geringen Patientenzahl in unserer Studie allerdings nicht zweifelsfrei belegbar.

#### **4.6 Fremdbluttransfusionen**

Mehrere Studien zeigten, dass das in Erythrozytenkonzentraten (EK) enthaltene Plasma die Aktivierung von Granulozyten fördert und zu einer Aktivierung des Endotheliums sowie der Superoxidbildung führt.<sup>214, 215</sup> Andererseits ist die Transfusion von EKs mit einer Ausschüttung anti-inflammatorischer Zytokine (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ )<sup>216</sup> und einer Hemmung der Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine assoziiert.<sup>217</sup> Diese Ergebnisse ähneln den Daten von Nohe et al, die über eine abgeschwächte pro-inflammatorische Antwort nach FFP-Gaben berichtete.<sup>218</sup> Des Weiteren gibt es Studien, in denen eine Zytokinakkumulation (TGF $\beta$ , RANTES) durch die Lagerung von EKs berichtet wird.<sup>219</sup> In der vorliegenden Studie wurden die EKs vor Gabe gewaschen, so daß diese Effekte eigentlich keine Rolle spielen dürften. Ob dennoch ein Einfluss der EKs auf eine Immunreaktion bestand, kann zwar nicht ausgeschlossen werden, betreffe allerdings beide Gruppen in gleichem Maße.

#### **5. Limitationen der Studie**

Die kleine Patientenzahl von jeweils zehn Patienten pro Gruppe läßt nur bedingt statistisch signifikante Ergebnisse zu. Dies liegt an den engen Einschlusskriterien der Studie, was andererseits eine gute Vergleichbarkeit erlaubt. Der Einsatz von Tranexamsäure in unserer Studie könnte die Entzündungsreaktion beeinflussen. Tranexamsäure blockiert durch Komplexbildung mit Plasminogen dessen Bindung an der Fibrinoberfläche. Diese ist jedoch Voraussetzung für die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, das dann wiederum Fibrin spaltet. Durch diesen Wirkmechanismus wird somit die Spaltung von Fibrin inhibiert und damit das Blutungsrisiko verringert. Jimenez zeigte, dass auch die inflammatorische Antwort durch Gabe von Tranexamsäure beeinflusst werden kann.<sup>220</sup> Da in der vorliegenden Studie alle Patienten intraoperativ Tranexamsäure erhielten, ist möglicherweise die pro-inflammatorische Reaktion insgesamt gemindert worden.

## **5.Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Hypothermie auf die perioperative Zytokinausschüttung und auf den postoperativen klinischen Verlauf nach kardiochirurgischer HLM-Operationen im Kindesalter analysiert. Dabei zeigte sich, dass die Kinder aus der Hypothermie-Gruppe signifikant länger beatmet werden mussten und eine längere und höhere Gesamtdosis an medikamentöser Kreislaufunterstützung benötigten. Weiterhin entwickelten die Kinder aus der Hypothermie-Gruppe häufiger Komplikationen (n=3).

Weiter konnte gezeigt werden, dass HLM-Operationen im Kindesalter mit einer gesteigerten Zytokinausschüttung assoziiert sind. Die höchsten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wurden dabei in den ersten vier Stunden nach HLM gemessen.

Die intraoperative Hypothermie hatte dabei im Vergleich zur Operation unter Normothermie keinen Einfluss auf die Höhe der Zytokinausschüttung. Die Hypothermie bei kinderkardiochirurgischen Eingriffen an der HLM sollte demnach kritisch beurteilt werden. Die Hypothermiedauer sollte so kurz wie möglich gehalten werden, um so den postoperativen Verlauf möglichst günstig zu beeinflussen.

## **6.Ausblick**

Die Ergebnisse neuerer Studien und die zunehmend kürzere Dauer komplexer chirurgischer Eingriffe führen zu einer kritischen Überprüfung der Vor- und Nachteile der prophylaktischen Hypothermie bei kardiochirurgischen Eingriffen im Kindesalter. Es bleibt zu entscheiden, inwieweit sich positive und negative Effekte der induzierten Hypothermie gegenseitig beeinflussen und wie groß die individuellen Risiken und Langzeitfolgen eines solchen Eingriffes für den Patienten sind. Weitere Studien müssen zum Ziel haben, den Einfluss der Hypothermie auf Veränderungen intrazellulärer Signaltransduktion zu untersuchen sowie die damit assoziierte Ausschüttung pro-inflammatorischer und anti-inflammatorischer Faktoren im Hinblick auf protektive Effekte und potentielle nachfolgende Regenerationsprozesse zu charakterisieren. Dadurch könnte die Entwicklung einer gezielten pharmakologischen Intervention zur Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen der Hypothermie oder gar der HLM möglich werden. Dies ist nicht nur für eine rasche postoperative Rekonvaleszenz von großer klinischer Bedeutung, sondern möglicherweise auch im Hinblick auf die Protektion der im Kindesalter noch in der Entwicklung befindlichen Organsysteme, und hier vor allem der Hirnentwicklung, da neuronale Schäden im Neonatal-, Säuglings- und Kleinkindalter weitreichende Folgen für das spätere Leben der Patienten haben.

## 7.Literaturangaben

1. Laussen PC. Neonates with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr.* Jun 2001;13(3):220-226.
2. Cooley DA. Early development of congenital heart surgery: open heart procedures. *Ann Thorac Surg.* Nov 1997;64(5):1544-1548.
3. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery.* Jan 1953;33(1):52-59.
4. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet.* Jun 7 2008;371(9628):1955-1969.
5. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2007(4):CD003311.
6. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, Watanabe I. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol.* Sep 2000;36(3):776-783.
7. Moat NE, Lamb RK, Edwards JC, Manners J, Keeton BR, Monro JL. Induced hypothermia in the management of refractory low cardiac output states following cardiac surgery in infants and children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6(11):579-584; discussion 585.
8. Deakin CD, Knight H, Edwards JC, Monro JL, Lamb RK, Keeton B, Salmon AP. Induced hypothermia in the postoperative management of refractory cardiac failure following paediatric cardiac surgery. *Anaesthesia.* Sep 1998;53(9):848-853.
9. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* Feb 2008;52(2):188-194.
10. Trittenwein G, Nardi A, Pansi H, Golej J, Burda G, Hermon M, Boigner H, Wollenek G. Early postoperative prediction of cerebral damage after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Aug 2003;76(2):576-580.
11. Menache CC, du Plessis AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg.* Jun 2002;73(6):1752-1758.
12. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* Jul 2002;97(1):215-252.
13. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* Jun 2006;81(6):S2347-2354.
14. Mahle WT. Neurologic and cognitive outcomes in children with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr.* Oct 2001;13(5):482-486.
15. Mahle WT, Wernovsky G. Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease. *Clin Perinatol.* Mar 2001;28(1):235-247.
16. Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol.* Mar 2005;20(2):94-99.
17. Sanders RD, Ma D, Maze M. Anaesthesia induced neuroprotection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Sep 2005;19(3):461-474.
18. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany).* 2000;78(1):3-13.
19. Siesjo BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S. Calcium, excitotoxins, and neuronal



- death in the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989;568:234-251.
20. Dietrich WD, Chatzipanteli K, Vitarbo E, Wada K, Kinoshita K. The role of inflammatory processes in the pathophysiology and treatment of brain and spinal cord trauma. *Acta neurochirurgica*. 2004;89:69-74.
  21. Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurological research*. Dec 2004;26(8):884-892.
  22. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in neurosciences*. Sep 1999;22(9):391-397.
  23. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol*. Oct 1954;179(1):85-88.
  24. Milde LN. Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *J Neurosurg Anesthesiol*. Jul 1992;4(3):211-215.
  25. Frietsch T, Krafft P, Piepgras A, Lenz C, Kuschinsky W, Waschke KF. Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats. *Anesthesiology*. Mar 2000;92(3):754-763.
  26. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, Boyd JL, 3rd, Quill T, Smith LR, Baldwin B, Reves JG. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. May 1991;101(5):783-794.
  27. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griep RB. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg*. Jun 1999;67(6):1895-1899; discussion 1919-1821.
  28. Hagerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjo BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem*. Feb 1975;24(2):311-316.
  29. Palmer C, Vannucci RC, Christensen MA, Brucklacher RM. Regional cerebral blood flow and glucose utilization during hypothermia in newborn dogs. *Anesthesiology*. Nov 1989;71(5):730-737.
  30. Aoki M, Nomura F, Stromski ME, Tsuji MK, Fackler JC, Hickey PR, Holtzman DH, Jonas RA. Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*. May 1993;55(5):1093-1103.
  31. Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, Griep RB. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg*. Jan 2002;73(1):191-197.
  32. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*. May 2003;23(5):513-530.
  33. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*. Jul 1989;20(7):904-910.
  34. Bickler PE, Buck LT, Hansen BM. Effects of isoflurane and hypothermia on glutamate receptor-mediated calcium influx in brain slices. *Anesthesiology*. Dec 1994;81(6):1461-1469.
  35. Busto R, Globus MY, Neary JT, Ginsberg MD. Regional alterations of protein kinase C activity following transient cerebral ischemia: effects of intranscemic brain temperature modulation. *J Neurochem*. Sep 1994;63(3):1095-1103.
  36. Nakashima K, Todd MM, Warner DS. The relation between cerebral metabolic rate and ischemic depolarization. A comparison of the effects of hypothermia, pentobarbital, and isoflurane. *Anesthesiology*. May 1995;82(5):1199-1208.
  37. Globus MY, Busto R, Lin B, Schnippering H, Ginsberg MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intranscemic brain temperature modulation. *J Neurochem*. Sep 1995;65(3):1250-1256.

38. Kader A, Frazzini VI, Baker CJ, Solomon RA, Trifiletti RR. Effect of mild hypothermia on nitric oxide synthesis during focal cerebral ischemia. *Neurosurgery*. Aug 1994;35(2):272-277; discussion 277.
39. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. Feb 21 2002;346(8):557-563.
40. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. Feb 21 2002;346(8):549-556.
41. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., Muizelaar JP, Wagner FC, Jr., Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM, Schwartz M. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. Feb 22 2001;344(8):556-563.
42. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med*. Jan 13 2005;352(2):135-145.
43. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology*. Jul 1991;75(1):130-136.
44. Shaaban Ali M, Harmer M, Kirkham F. Cardiopulmonary bypass temperature and brain function. *Anaesthesia*. Apr 2005;60(4):365-372.
45. Ohta T, Sakaguchi I, Dong LW, Nagasawa S, Yasuda A. Selective cooling of brain using profound hemodilution in dogs. *Neurosurgery*. Dec 1992;31(6):1049-1054; discussion 1054-1045.
46. Barone FC, Feuerstein GZ, White RF. Brain cooling during transient focal ischemia provides complete neuroprotection. *Neurosci Biobehav Rev*. Jan 1997;21(1):31-44.
47. Pigula FA, Siewers RD, Nemoto EM. Hypothermic cardiopulmonary bypass alters oxygen/glucose uptake in the pediatric brain. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 2001;121(2):366-373.
48. Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC, Jacobs ML. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 1997;113(1):71-78; discussion 78-79.
49. Charriaut-Marlangue C, Margaille I, Represa A, Popovici T, Plotkine M, Ben-Ari Y. Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia: an in situ DNA fragmentation analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. Mar 1996;16(2):186-194.
50. Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, Stone J, Okonkwo DO. Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression. *Acta neurochirurgica*. 1999;73:15-20.
51. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab*. Jan 2002;22(1):21-28.
52. Adachi M, Sohma O, Tsuneishi S, Takada S, Nakamura H. Combination effect of systemic hypothermia and caspase inhibitor administration against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Pediatric research*. Nov 2001;50(5):590-595.
53. Ning XH, Chen SH, Xu CS, Li L, Yao LY, Qian K, Krueger JJ, Hyyti OM, Portman MA. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J Appl Physiol*. May 2002;92(5):2200-2207.
54. Liou AK, Clark RS, Henshall DC, Yin XM, Chen J. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Progress in neurobiology*. Feb 2003;69(2):103-142.
55. Shibano T, Morimoto Y, Kemmotsu O, Shikama H, Hisano K, Hua Y. Effects of mild and moderate hypothermia on apoptosis in neuronal PC12 cells. *Br J Anaesth*. Aug 2002;89(2):301-305.
56. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S. Effect of moderate

- hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*. Mar 1999;16(3):225-232.
57. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med*. Jul 2002;30(7):1499-1502.
  58. Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara H, Kajiwara K, Kato S, Fujii M, Yamashita S, Maekawa T, Suzuki M. Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma*. Dec 2004;21(12):1706-1711.
  59. Moore FD, Jr., Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg*. Jul 1988;208(1):95-103.
  60. Chello M, Mastroberto P, Romano R, Ascione R, Pantaleo D, De Amicis V. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. Jan 1997;11(1):162-168.
  61. Sorensen HR, Husum B, Waaben J, Andersen K, Andersen LI, Gefke K, Kaarsen AL, Gjedde A. Brain microvascular function during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Nov 1987;94(5):727-732.
  62. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM. Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *The Canadian journal of neurological sciences*. Nov 1999;26(4):298-304.
  63. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology*. Oct 2001;95(4):933-938.
  64. Smith SL, Hall ED. Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma*. Jan 1996;13(1):1-9.
  65. Jurkovich GJ, Pitt RM, Curreri PW, Granger DN. Hypothermia prevents increased capillary permeability following ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. May 1988;44(5):514-521.
  66. Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH, Brusino FG, Smith LR, Reves JG. Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants, and children. *Circulation*. Sep 1989;80(3 Pt 1):I209-215.
  67. Engelman RM, Pleet AB, Rousou JA, Flack JE, 3rd, Deaton DW, Pekow PS, Gregory CA. Influence of cardiopulmonary bypass perfusion temperature on neurologic and hematologic function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. Jun 1999;67(6):1547-1555; discussion 1556.
  68. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Dec 1983;86(6):845-857.
  69. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Sep 1989;98(3):381-385.
  70. Seghaye MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young*. Jun 2003;13(3):228-239.
  71. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. Jul 2001;45(6):671-679.
  72. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, Hjortdal K, Hansen OK, Tonnesen E. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology*. May 2001;94(5):745-753; discussion 745A.

73. Abrahamov D, Erez E, Tamariz M, Dagan O, Pearl E, Abrahamov Y, Gendel B, Desai N, Kats J, Vidne B, Barak V. Plasma vascular endothelial growth factor level is a predictor of the severity of postoperative capillary leak syndrome in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric surgery international*. Jan 2002;18(1):54-59.
74. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Jama*. Apr 3 1996;275(13):1007-1012.
75. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Solis E, Kaye MP, Clancy MS, Kolff J, Deeb GM. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 1986;91(2):252-258.
76. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Dec 1993;106(6):978-987.
77. Royston D. Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. May 1996;11(3):177-189.
78. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. Sep 1997;112(3):676-692.
79. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. Jun 2001;94(6):1133-1138.
80. Shernan SK, Collard CD. Role of the complement system in ischaemic heart disease: potential for pharmacological intervention. *BioDrugs*. 2001;15(9):595-607.
81. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7(11):563-573.
82. Antonsen S, Brandslund I, Clemensen S, Sofeldt S, Madsen T, Alstrup P. Neutrophil lysosomal enzyme release and complement activation during cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;21(1):47-52.
83. Polley MJ, Nachman RL. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg. *J Exp Med*. Aug 1 1983;158(2):603-615.
84. Edmunds LH, Jr., Ellison N, Colman RW, Niewiarowski S, Rao AK, Addonizio VP, Jr., Stephenson LW, Edie RN. Platelet function during cardiac operation: comparison of membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jun 1982;83(6):805-812.
85. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, di Sciacca R, Pinto A, Licata G. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(33):3574-3589.
86. Mitchell JD, Grocott HP, Phillips-Bute B, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Cytokine secretion after cardiac surgery and its relationship to postoperative fever. *Cytokine*. Apr 2007;38(1):37-42.
87. Heuertz RM, Webster RO. Role of C-reactive protein in acute lung injury. *Mol Med Today*. Dec 1997;3(12):539-545.
88. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today*. Sep 1997;18(9):428-432.
89. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S. Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med*. May 1 1994;179(5):1695-1699.
90. Ivey CL, Williams FM, Collins PD, Jose PJ, Williams TJ. Neutrophil chemoattractants generated in two phases during reperfusion of ischemic myocardium in the rabbit.

- Evidence for a role for C5a and interleukin-8. *J Clin Invest.* Jun 1995;95(6):2720-2728.
91. Kukielka GL, Smith CW, LaRosa GJ, Manning AM, Mendoza LH, Daly TJ, Hughes BJ, Youker KA, Hawkins HK, Michael LH, et al. Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest.* Jan 1995;95(1):89-103.
  92. Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, Devol E, al-Gain S, al-Halees Z. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol.* Oct 1997;85(1):97-103.
  93. Gessler P, Pretre R, Hohl V, Rousson V, Fischer J, Dahinden C. CXC-chemokine stimulation of neutrophils correlates with plasma levels of myeloperoxidase and lactoferrin and contributes to clinical outcome after pediatric cardiac surgery. *Shock.* Dec 2004;22(6):513-520.
  94. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg.* Jul 1999;68(1):52-56; discussion 56-57.
  95. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg.* Oct 1997;85(4):766-782.
  96. Hill GE, Whitten CW, Landers DF. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* May 1997;11(3):367-375.
  97. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6-33.
  98. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest.* Aug 2000;118(2):503-508.
  99. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol.* Apr 26 1996;53 Suppl:S1-10.
  100. Sutcliffe AM, Clarke DL, Bradbury DA, Corbett LM, Patel JA, Knox AJ. Transcriptional regulation of monocyte chemotactic protein-1 release by endothelin-1 in human airway smooth muscle cells involves NF-kappaB and AP-1. *British journal of pharmacology.* Jun 2009;157(3):436-450.
  101. Distler JH, Akhmetshina A, Schett G, Distler O. Monocyte chemoattractant proteins in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England).* Feb 2009;48(2):98-103.
  102. Ju Y, Hua J, Sakamoto K, Ogawa H, Nagaoka I. Modulation of TNF-alpha-induced endothelial cell activation by glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide. *International journal of molecular medicine.* Dec 2008;22(6):809-815.
  103. Rennick D, Berg D, Holland G. Interleukin 10: an overview. *Prog Growth Factor Res.* 1992;4(3):207-227.
  104. Grutz G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *J Leukoc Biol.* Jan 2005;77(1):3-15.
  105. Qing M, Vazquez-Jimenez JF, Klosterhalfen B, Sigler M, Schumacher K, Duchateau J, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. *Shock.* May 2001;15(5):372-377.
  106. Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Hermanns B, Klosterhalfen B, Woltje M, Chakupurakal R, Schumacher K, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC. Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduces myocardial cell damage and myocardial cell death related to cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* Oct 2001;38(4):1216-1223.
  107. Kawamura T, Wakusawa R, Inada K. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth.* Jan 1997;44(1):38-42.
  108. Hausladen A, Privalle CT, Keng T, DeAngelo J, Stamler JS. Nitrosative stress: activation

- of the transcription factor OxyR. *Cell*. Sep 6 1996;86(5):719-729.
109. Bartosz G. Peroxynitrite: mediator of the toxic action of nitric oxide. *Acta Biochim Pol*. 1996;43(4):645-659.
  110. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. Nov 1996;271(5 Pt 1):C1424-1437.
  111. Hammon JW, Jr., Vinten-Johansen J. Augmentation of microvascular nitric oxide improves myocardial performance following global ischemia. *J Card Surg*. Jul 1995;10(4 Suppl):423-427.
  112. Macha M, Yamazaki K, Gordon LM, Watach MJ, Konishi H, Billiar TR, Borovetz HS, Kormos RL, Griffith BP, Hattler BG. The vasoregulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary bypass. *Asaio J*. Sep-Oct 1996;42(5):M800-804.
  113. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. Apr 14 2007;334(7597):779.
  114. Sandison A, Evans TW. Nobel laurels, but where is the therapeutic advance? *Anaesthesia*. May 1999;54(5):411-412.
  115. Bream-Rouwenhorst HR, Beltz EA, Ross MB, Moores KG. Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults. *Am J Health Syst Pharm*. Jan 1 2008;65(1):29-36.
  116. Bhagat K, Hingorani AD, Palacios M, Charles IG, Vallance P. Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. *Cardiovasc Res*. Mar 1999;41(3):754-764.
  117. Salzman AL. Endotoxic nitrosopenia. *Intensive Care Med*. Dec 1998;24(12):1239-1241.
  118. Knowles RG, Merrett M, Salter M, Moncada S. Differential induction of brain, lung and liver nitric oxide synthase by endotoxin in the rat. *Biochem J*. Sep 15 1990;270(3):833-836.
  119. Mayers I, Salas E, Hurst T, Johnson D, Radomski MW. Increased nitric oxide synthase activity after canine cardiopulmonary bypass is suppressed by s-nitrosoglutathione. *J Thorac Cardiovasc Surg*. May 1999;117(5):1009-1016.
  120. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):321-327.
  121. Parry GC, Mackman N. Role of cyclic AMP response element-binding protein in cyclic AMP inhibition of NF-kappaB-mediated transcription. *J Immunol*. Dec 1 1997;159(11):5450-5456.
  122. Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, de Groot MC, Thijs LG, Hack CE. Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. *J Infect Dis*. Jan 1998;177(1):81-87.
  123. Petaja J, Peltola K, Sairanen H, Leijala M, Kekomaki R, Vahtera E, Siimes MA. Fibrinolysis, antithrombin III, and protein C in neonates during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Sep 1996;112(3):665-671.
  124. Boldt J, Knothe C, Schindler E, Welters A, Dapper FF, Hempelmann G. Thrombomodulin in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. Jun 1994;57(6):1584-1589.
  125. Jagers JJ, Neal MC, Smith PK, Ungerleider RM, Lawson JH. Infant cardiopulmonary bypass: a procoagulant state. *Ann Thorac Surg*. Aug 1999;68(2):513-520.
  126. Johnson K, Choi Y, DeGroot E, Samuels I, Creasey A, Aarden L. Potential mechanisms for a proinflammatory vascular cytokine response to coagulation activation. *J Immunol*. May 15 1998;160(10):5130-5135.
  127. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *Faseb J*. May 1994;8(8):504-512.

128. Frank SM, Higgins MS, Fleisher LA, Sitzmann JV, Raff H, Breslow MJ. Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans. *Am J Physiol.* Feb 1997;272(2 Pt 2):R557-562.
129. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *Jama.* Apr 9 1997;277(14):1127-1134.
130. Povlishock JT. Traumatically induced axonal damage without concomitant change in focally related neuronal somata and dendrites. *Acta neuropathologica.* 1986;70(1):53-59.
131. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg.* May 2001;94(5):697-705.
132. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* Jul 2009;37(7 Suppl):S186-202.
133. Tripathi M, Singh PK, Kumar N, Pant KC. Induced mild hypothermia in post-cardiopulmonary bypass vasoplegia syndrome. *Annals of cardiac anaesthesia.* Jan-Jun 2009;12(1):49-52.
134. Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN, Coote J, Bonser RS. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* Jan 2 2002;39(1):102-108.
135. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med.* Sep 2007;35(9):2196-2204.
136. Tortorici MA, Mu Y, Kochanek PM, Xie W, Poloyac SM. Moderate hypothermia prevents cardiac arrest-mediated suppression of drug metabolism and induction of interleukin-6 in rats. *Crit Care Med.* Jan 2009;37(1):263-269.
137. Frank SM, Cattaneo CG, Wieneke-Brady MB, El-Rahmany H, Gupta N, Lima JA, Goldstein DS. Threshold for adrenomedullary activation and increased cardiac work during mild core hypothermia. *Clin Sci (Lond).* Jan 2002;102(1):119-125.
138. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med.* May 9 1996;334(19):1209-1215.
139. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet.* Feb 3 1996;347(8997):289-292.
140. Winkler M, Akca O, Birkenberg B, Hetz H, Scheck T, Arkilic CF, Kabon B, Marker E, Grubl A, Czepan R, Greher M, Goll V, Gottsauner-Wolf F, Kurz A, Sessler DI. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg.* Oct 2000;91(4):978-984.
141. Widman J, Hammarqvist F, Sellden E. Amino acid infusion induces thermogenesis and reduces blood loss during hip arthroplasty under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* Dec 2002;95(6):1757-1762, table of contents.
142. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA, O'Keefe GE. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. *Ann Surg.* Oct 1997;226(4):439-447; discussion 447-439.
143. Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lackner F. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology.* Dec 1997;87(6):1318-1323.
144. Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. *Ann Thorac Surg.* Jan 1995;59(1):84-89.
145. Singh AK, Feng WC, Bert AA, Rotenberg FA. Warm body, cold heart surgery. Clinical

- experience in 2817 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(5):225-229; discussion 230.
146. Massimino RJ, Stearns GT, Gough JD, Martin J, Singh AK. Moderate hypothermic versus normothermic total cardiopulmonary bypass for coronary artery surgery: a retrospective study. *J Extra Corpor Technol.* 1991;23(1):5-8.
  147. Regragui IA, Izzat MB, Birdi I, Lapsley M, Bryan AJ, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. *Ann Thorac Surg.* Jul 1995;60(1):160-164.
  148. Kavanagh BP, Mazer CD, Panos A, Lichtenstein SV. Effect of warm heart surgery on perioperative management of patients undergoing urgent cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Apr 1992;6(2):127-131.
  149. Christakis GT, Koch JP, Deemar KA, Fremes SE, Sinclair L, Chen E, Salerno TA, Goldman BS, Lichtenstein SV. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann Thorac Surg.* Sep 1992;54(3):449-457; discussion 457-449.
  150. Tonz M, Mihaljevic T, Pasic M, von Segesser LK, Turina M. The warm versus cold perfusion controversy: a clinical comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(12):623-627.
  151. Hvass U, Depoix JP. Clinical study of normothermic cardiopulmonary bypass in 100 patients with coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* Jan 1995;59(1):46-51.
  152. Lehot JJ, Villard J, Piriz H, Philbin DM, Carry PY, Gauquelin G, Claustrat B, Sassolas G, Galliot J, Estanove S. Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Apr 1992;6(2):132-139.
  153. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P, Turina MI. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg.* Jan 1995;59(1):137-143.
  154. Reed HL, Chernow B, Lake CR, Zaloga GP, Stoiko MA, Beardsly D, Cruess D, Lee C, Smallridge RC. Alterations in sympathetic nervous system activity with intraoperative hypothermia during coronary artery bypass surgery. *Chest.* Mar 1989;95(3):616-622.
  155. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* Mar 2009;37(3):1101-1120.
  156. Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes AR. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med.* Nov 2002;28(11):1563-1573.
  157. Morgan ML, Anderson RJ, Ellis MA, Berl T. Mechanism of cold diuresis in the rat. *Am J Physiol.* Feb 1983;244(2):F210-216.
  158. Allen DE, Gellai M. Mechanisms for the diuresis of acute cold exposure: role for vasopressin? *Am J Physiol.* Mar 1993;264(3 Pt 2):R524-532.
  159. Sun Z. Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension. *American journal of physiology.* Jun 2006;290(6):F1472-1477.
  160. Sun Z, Zhang Z, Cade R. Renal responses to chronic cold exposure. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* Jan 2003;81(1):22-27.
  161. Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, Carreno MP, Laude M, Carpentier A, Kazatchkine MD. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Dec 1989;98(6):1100-1106.
  162. Sakao Y, Nakahara Y, Carr FK, Miller EJ. Hypothermia augments polymorphonuclear leukocyte degranulation and interleukin-8 production from human umbilical vein endothelial cells and increases lipopolysaccharide-induced polymorphonuclear leukocyte-endothelial cell interaction when followed by normothermia. *J Cardiothorac Vasc*



- Anesth.* Oct 2002;16(5):561-566.
163. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, Schmid ER, Schurr U, Frisullo R, Maly F, Turina M. Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. *Eur J Cardiothorac Surg.* Jun 2000;17(6):723-728.
  164. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planche C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mar 1996;111(3):545-553.
  165. Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renauld JC, Valadi D, Noirhomme P, Goenen M. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* Oct 2001;29(10):1903-1909.
  166. Eggum R, Ueland T, Mollnes TE, Videm V, Aukrust P, Fiane AE, Lindberg HL. Effect of perfusion temperature on the inflammatory response during pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Feb 2008;85(2):611-617.
  167. Caputo M, Bays S, Rogers CA, Pawade A, Parry AJ, Suleiman S, Angelini GD. Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. *Ann Thorac Surg.* Sep 2005;80(3):982-988.
  168. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D, Alzen G, Hornchen H, Messmer BJ, Von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Sep 1996;112(3):687-697.
  169. Iwata Y, Newburger JW, Zurakowski D, Jonas RA. Postoperative hypothermia and blood loss after the neonatal arterial switch procedure. *Ann Thorac Surg.* Nov 2007;84(5):1627-1632.
  170. Tassani P, Barankay A, Haas F, Paek SU, Heilmaier M, Hess J, Lange R, Richter JA. Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr 2002;123(4):648-654.
  171. Hovels-Gurich HH, Schumacher K, Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Huffmeier U, Buding B, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC. Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* Feb 2002;73(2):601-608; discussion 608-609.
  172. Pouard P, Mauriat P, Ek F, Haydar A, Gioanni S, Laquay N, Vaccaroni L, Vouhe PR. Normothermic cardiopulmonary bypass and myocardial cardioplegic protection for neonatal arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* Nov 2006;30(5):695-699.
  173. Cassano V, Milella L. Warm surgery: our experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* Apr 2007;31(4):754-755; author reply 755.
  174. Gaudino M, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, Glieca F, Benedett M, Maseri A, Schiavello R, Possati G. Normothermia does not improve postoperative hemostasis nor does it reduce inflammatory activation in patients undergoing primary isolated coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jun 2002;123(6):1092-1100.
  175. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* Nov 1999;16(5):540-545.
  176. Rasmussen BS, Sollid J, Knudsen L, Christensen T, Toft E, Tonnesen E. The release of systemic inflammatory mediators is independent of cardiopulmonary bypass temperature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Apr 2007;21(2):191-196.
  177. Lindholm L, Bengtsson A, Hansdottir V, Lundqvist M, Rosengren L, Jeppsson A. Regional oxygenation and systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and blood flow variations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Apr 2003;17(2):182-187.

178. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Kaczmarek R, Spray TL, Wessel DL. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation*. Feb 25 2003;107(7):996-1002.
179. Kulik TJ, Moler FW, Palmisano JM, Custer JR, Mosca RS, Bove EL, Bartlett RH. Outcome-associated factors in pediatric patients treated with extracorporeal membrane oxygenator after cardiac surgery. *Circulation*. Nov 1 1996;94(9 Suppl):II63-68.
180. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Jr., Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, et al. 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*. Oct 15 1995;92(8):2226-2235.
181. McLean RF, Wong BI, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel M, Fremes SE. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation*. Nov 1994;90(5 Pt 2):II250-255.
182. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, Smith PK, Jones RH, Kirchner JL, Mark DB, Newman MF. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. Nov 2001;95(5):1110-1119.
183. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, Murkin JM, Martin TD, Craver JM, Gott JP, Guyton RA. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Aug 1996;112(2):514-522.
184. Heltne JK, Koller ME, Lund T, Bert J, Rynning SE, Stangeland L, Husby P. Dynamic evaluation of fluid shifts during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand*. Nov 2000;44(10):1220-1225.
185. Hogue CW, Jr., Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg*. Jul 2006;103(1):21-37.
186. Cooper WA, Duarte IG, Thourani VH, Nakamura M, Wang NP, Brown WM, 3rd, Gott JP, Vinten-Johansen J, Guyton RA. Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis. *Ann Thorac Surg*. Mar 2000;69(3):696-702; discussion 703.
187. Chugani HT. Biological basis of emotions: brain systems and brain development. *Pediatrics*. Nov 1998;102(5 Suppl E):1225-1229.
188. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, Hopkins RA, Walker SM. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med*. May 1998;24(5):481-486.
189. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Wang JS, O'Connor MF, Matsuki A. Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg*. May 2000;90(5):1039-1045.
190. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Kagisaki K, Suzuki K, Matsuda H. Role of nitric oxide in a temperature dependent regulation of systemic vascular resistance in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. Sep 2000;18(3):342-347.
191. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Masai T, Ichikawa H, Matsuda H. Effect of cardiopulmonary bypass under tepid temperature on inflammatory reactions. *Ann Thorac Surg*. Jul 1997;64(1):124-128.
192. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg*. Feb 1987;205(2):175-181.

193. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost.* May 1994;71(5):633-640.
194. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med.* Apr 1995;23(4):698-704.
195. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma.* May 1998;44(5):846-854.
196. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology.* Jan 2008;108(1):71-77.
197. Stensrud PE, Nuttall GA, de Castro MA, Abel MD, Ereth MH, Oliver WC, Jr., Bryant SC, Schaff HV. A prospective, randomized study of cardiopulmonary bypass temperature and blood transfusion. *Ann Thorac Surg.* Mar 1999;67(3):711-715.
198. Birdi I, Regragui I, Izzat MB, Bryan AJ, Angelini GD. Influence of normothermic systemic perfusion during coronary artery bypass operations: a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Sep 1997;114(3):475-481.
199. Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg.* Jan 1993;80(1):10-17.
200. Elias JA, Lentz V. IL-1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate fibroblast IL-6 production and stabilize IL-6 messenger RNA. *J Immunol.* Jul 1 1990;145(1):161-166.
201. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet.* Mar 28 1998;351(9107):950-953.
202. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Sep 1996;112(3):806-811.
203. Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Sep 2003;126(3):718-725.
204. Gloire G, Legrand-Poels S, Piette J. NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *Biochemical pharmacology.* Nov 30 2006;72(11):1493-1505.
205. Brix-Christensen V, Petersen TK, Ravn HB, Hjortdal VE, Andersen NT, Tonnesen E. Cardiopulmonary bypass elicits a pro- and anti-inflammatory cytokine response and impaired neutrophil chemotaxis in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* Apr 2001;45(4):407-413.
206. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth.* Dec 1995;75(6):724-733.
207. Platzer C, Docke W, Volk H, Prosch S. Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *Journal of neuroimmunology.* Jun 1 2000;105(1):31-38.
208. Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jan 1994;107(1):293-299.
209. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex

- expression. *J Exp Med*. Oct 1 1991;174(4):915-924.
210. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Critical care (London, England)*. Aug 2002;6(4):298-305.
  211. Miyaoka K, Iwase M, Suzuki R, Kondo G, Watanabe H, Ito D, Nagumo M. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. *J Surg Res*. May 15 2005;125(2):144-150.
  212. Sablotzki A, Welters I, Lehmann N, Menges T, Gorchach G, Dehne M, Hempelmann G. Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor-beta in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. Apr 1997;11(4):763-768.
  213. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology*. Nov 1994;81(5):1181-1189; discussion 1126A-1127A.
  214. Zallen G, Moore EE, Ciesla DJ, Brown M, Biffi WL, Silliman CC. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2. *Shock*. Jan 2000;13(1):29-33.
  215. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*. Mar 15 2005;105(6):2266-2273.
  216. Gafter U, Kalechman Y, Sredni B. Blood transfusion enhances production of T-helper-2 cytokines and transforming growth factor beta in humans. *Clin Sci (Lond)*. Oct 1996;91(4):519-523.
  217. Kirkley SA, Cowles J, Pellegrini VD, Harris CM, Boyd AD, Blumberg N. Blood transfusion and total joint replacement surgery: T helper 2 (TH2) cytokine secretion and clinical outcome. *Transfusion medicine (Oxford, England)*. Sep 1998;8(3):195-204.
  218. Nohe B, Kiefer RT, Ploppa A, Haeberle HA, Schroeder TH, Dieterich HJ. The effects of fresh frozen plasma on neutrophil-endothelial interactions. *Anesth Analg*. Jul 2003;97(1):216-221, table of contents.
  219. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. Mar 1 2001;97(5):1180-1195.
  220. Robertshaw HJ. An anti-inflammatory role for tranexamic acid in cardiac surgery? *Critical care (London, England)*. 2008;12(1):105.

## Anhang 1.



Deutsches Herzzentrum Berlin  
Augustenburger Platz  
13353 Berlin

### Elterninformation

#### Untersuchung zur Zytokinexpression nach Operationen unter Einsatz der Herz- Lungen Maschine (HLM) im Neugeborenen – und Säuglingsalter

<b>Verantwortlicher Abteilungsleiter:</b>	Prof. Dr. F. Berger	Tel.: 030/4593-2800
<b>Studienleiterin:</b>	Dr. K. Schmitt	Tel.: 030/4593-2800
<b>Studienarzt:</b>	OA Dr. O. Miera	Tel.: 030/4593-2800

Sehr geehrte Eltern,

Der/die behandelnde Arzt/Ärztin Ihres Kindes hat Sie gebeten Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der o.g. Studie zu geben. Unsere zuständige Ethikkommission hat dieses Projekt überprüft und eine positive Beurteilung zur Durchführung der Studie abgegeben. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen in Ruhe durch. Sie werden anschließend Zeit haben, alle noch offenen Fragen zu stellen.

Auf den nachfolgenden Seiten bitten wir Sie um einige Milliliter Blut Ihres Kindes zur Untersuchung von neuen Biomarkern im Blut Ihres Kindes.

#### Hintergrund und Ziele der Studie

Im Rahmen der geplanten Studie sollen vor und nach der Operation Ihres Kindes bestimmte Entzündungszeichen im Blut untersucht werden. Während mancher Herzoperationen wird der Körper des Patienten heruntergekühlt: Der Stoffwechsel wird verringert, der Sauerstoffbedarf des Körpers und seiner Organe sinkt. Dadurch soll nicht nur das Herz selbst während der Operation geschützt werden, sondern auch die anderen Organe. Jedoch gibt es bisher keine untersuchten Hinweise für Vor- oder Nachteile der Kühlung im Vergleich zur Operation unter normaler Temperatur (37°C). Deshalb ist ein Ziel der Studie Effekte der Kühlung zu untersuchen. Dazu wird die Körpertemperatur der Patienten per Zufallsprinzip während der Operation mild gesenkt (32-35°C) oder bei 37°C belassen.

Nach Herzoperationen kommt es zu einer verstärkten Entzündungsreaktion mit den Nebenwirkungen wie z.B. verlängerte Infektion, Fieber, Kapillar-Leck Syndrom mit Gewichtszunahme im Körper der Patienten. In einem neuen modernen Untersuchungsverfahren soll in einem Speziallabor das Blut auf dafür verantwortlichen Proteinen hin untersucht werden.

### Studienablauf, zeitlicher Ablauf und Dauer der Studie

Wenn Sie Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie geben, werden Ihrem Kind – während der routinemäßigen Untersuchungen (insgesamt 4 x 1ml) – präoperativ, postoperativ direkt nach Ankunft auf der Intensivstation nochmals nach 24+48h postoperativ 1ml Blut zusätzlich entnommen.

### Risiken und Nutzen

Bei der hier beschriebenen Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie. Es bestehen keine durch die Studie hervorgerufenen Risiken, da lediglich Blutentnahmen im Rahmen der Routineuntersuchungen und –Kontrollen erfolgen.

### Kosten und Vergütungen

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen weder Ihnen noch der Klinik oder den Krankenkassen über die üblichen Behandlungskosten hinaus zusätzlich Kosten. Sie erhalten für die Teilnahme keine Vergütung.

### Teilnahmevoraussetzungen

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Während der Teilnahme an der Studie sollten Sie sich an die Anweisungen des/der Studienarztes/-ärztin halten. Sie können ohne Angabe von Gründen eine Teilnahme ablehnen oder Ihre Einwilligung jederzeit zurückziehen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Ebenso kann Ihr/e Arzt/Ärztin die Teilnahme an der klinischen Studie aus Sicherheitsgründen jederzeit beenden.

### Information zum Datenschutz

Die im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen personenbezogenen Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Studienteilnahme erfolgten Untersuchungen werden im Falle Ihrer Studienteilnahme zu diesem Zweck folgendermaßen verarbeitet:

Die persönlichen Daten (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum und Adresse) werden durch die/den Sie aufklärende/n Prüfarzt/ärztin erhoben und von diesem auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Die Einwilligungserklärung mit diesen unverschlüsselten personenbezogenen Angaben bleibt bei dem/der Studienarzt/Studienärztin. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und gewonnenen Gesundheits- bzw. - Krankheitsdaten und die Ergebnisse der klinischen Studie werden verschlüsselt und in dieser Form elektronisch gespeichert. Die Entnahme, Herauslösung, Verschlüsselung, Untersuchung sowie verschlüsselten Lagerung des im Rahmen dieser Studie entnommenen Blutes für den Zweck der Studie erfolgt durch den/die Studienarzt/-Studienärztin.

Der Schlüssel, der gebraucht wird, um diese Daten Ihren persönlichen Daten zuordnen zu können, ist bei dem/der Studienarzt/Studienärztin gespeichert und nur für diesen zugänglich. Die Ergebnisse der Studie werden ohne Nennung Ihres Namens oder anderer Ihre Person erkennen lassender Angaben (d.h. anonym) veröffentlicht und weitergegeben an:

- das Institut für Laboratoriumsmedizin & Pathobiochemie der Charité Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin zur wissenschaftlichen Aufarbeitung und Auswertung der entnommenen Blutproben
- die zuständige(n) Überwachungsbehörde(n) (Landesamt oder Bezirksregierung), Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Ethik-Kommission und ausländischen Behörden und europäische Datenbank zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschter Ereignisse.

***Zur Überwachung der Studie kann ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen und ausländischen***

***Überwachungs- und Zulassungsbehörden in personenbezogenen Daten Einsicht einnehmen, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme ist der Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben ist unwiderruflich. Die Teilnahme an der Studie kann jederzeit beendet werden. Im Fall dieses Widerrufs werden die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet, soweit dies erforderlich ist.***

Wir wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute,

OA Dr. Oliver Miera und Dr. Katharina Schmitt  
Klinik für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie  
Deutsches Herzzentrum Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

## Anhang 2.



Deutsches Herzzentrum Berlin  
Augustenburger Platz  
13353 Berlin

### Einwilligung für Eltern / Erziehungsberechtigte

**Untersuchung zur Zytokinexpression nach Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen Maschine (HLM) im Neugeborenen –und Säuglingsalter**

**Verantwortlicher Abteilungsleiter:** Prof. Dr. F. Berger Tel.: 030/4593-2800  
**Studienleiterin:** Dr. K. Schmitt Tel.: 030/4593-2800  
**Studienarzt:** OA Dr. O. Miera Tel.: 030/4593-2800

#### Patientenaufkleber

Hiermit bestätige/n ich/wir, dass ich/wir durch Herrn/Frau Dr. \_\_\_\_\_ mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie die von der Klinik für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin, DHZB, durchgeführt wird, informiert wurde/n und ausreichend Gelegenheit hatte/n, meine/unsere Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Prüfarzt/in zu klären. Ich/Wir habe/n insbesondere die mir/uns vorgelegte Elterninformation vom 01.08.2007 verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich/Wir befürworte/n, dass mein/unsere Kind an der o.g. Studie teilnimmt. Mir/Uns ist bekannt, dass ich/wir meine/unsere Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich/uns bzw. mein/unsere Kind zurückziehen und einer Erhebung und Weiterverarbeitung der Daten meines/unseres Kindes jederzeit widersprechen kann/können. Ich/Wir sind damit



einverstanden, dass Daten, die im Rahmen der Behandlung routinemäßig erhoben werden auch im Rahmen der Studie verwendet werden dürfen. Ich/Wir wurde/n über den bestehenden Versicherungsschutz und die damit für mich/uns verbundenen Verpflichtungen informiert. Ich/Wir weiß/wissen, dass die Ergebnisse dieser Studie publiziert werden.

### **Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung**

Ich/Wir willige/n darin ein, dass das Deutsches Herzzentrum Berlin personenbezogene Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten meines/unseres Kindes im Rahmen und zum Zweck des o.g. Forschungsvorhabens verarbeitet. Ich/Wir willige/n darin ein, dass diese im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Krankheitsdaten aufgezeichnet, pseudonymisiert, pseudonym gespeichert werden.

Ich/Wir erkläre/n mich/uns auch mit einer Information des/der Hausarztes/-ärztin durch den/die Studienarzt/-ärztin über die Teilnahme an der o.g. Studie einverstanden.

Berlin, den \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Unterschriften der Eltern/der/des gesetzlichen Vertreter/s/Vormundes/Betreuers

\_\_\_\_\_

Name/n in Druckbuchstaben, wenn abweichend vom Namen des Studienteilnehmers

Hiermit erkläre ich, den/die gesetzlichen Vertreter am \_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Berlin, \_\_\_\_\_ den \_\_\_\_\_,

\_\_\_\_\_

Unterschrift des/der aufklärenden Prüfarztes/-ärztin

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger für die Überlassung des Themas und die uneingeschränkte Unterstützung des gesamten Projektes.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Peter Ewert für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und deren redaktionellen Überarbeitung.

Frau Dr. med. Katharina Schmitt und Herrn OA Dr.med. Oliver Miera für ihre erstklassige fachliche Betreuung und ihre große Unterstützung während Vorbereitung und Durchführung der Studie und insbesondere bei der Erstellung dieser Arbeit.

Frau Dr. Nicole Schneiderhan (Projekt-Leiterin) und Frau Stefanie Rimmel aus dem Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut an der Universität Tübingen für die Kooperation und Hilfsbereitschaft bei der Bestimmung der Zytokine, die für diese Arbeit verwendet wurden.

Meiner gesamten Familie für ihre uneingeschränkte Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

Zum Schluss geht noch ein besonderer Dank an Frau Ulla Widmer-Rockstroh für ihre Unterstützung und Aufmunterung in nicht immer einfachen Lebenssituationen

## **Erklärung**

„Ich, Katsiaryna Fedarava, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Hypothermie versus Normothermie an der Herz-Lungen-Maschine bei Kindern zwischen 5 und 10 kg Körpergewicht. Vergleich der Entzündungsmediatoren und des klinischen Verlaufs" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 19.01.2011

Unterschrift Katsiaryna Fedarava