

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

**Der Einfluss der perioperativen Cortisontherapie auf
Cortisolspiegel, Inflammation und Organsysteme nach
kinderherzchirurgischen Operationen - ein Vergleich der
RACHS-1-Gruppen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sina Ellen Buschmann
aus Trier

promoviert am 28. September 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. univ. W. A. Wetsch
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. K. A. M. Brockmeier

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. med. C. Menzel
Professor Dr. med. univ. W. A. Wetsch

Bei der statistischen Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Frau Anne Adams, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 03.12.2021

Sina Buschmann

Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Wolfgang A. Wetsch für die Überlassung des Themas und für die schnelle Hilfe bei Fragen sowie die Anregungen für die endgültige Vollendung der Promotionsschrift bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. med. Christoph Menzel, der von der ersten Stunde an die Betreuung übernommen, mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mir immer wieder seinen Arbeitsplatz überlassen hat.

Ohne die Daten, die bereits durch das Team der kinder-kardiochirurgischen Intensivstation 1D erfasst wurden, wäre es mir nicht möglich gewesen diese Dissertation zu verfassen. Herzlichen Dank dafür.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Anne Adams, die immer zeitnah bereit war statistische Probleme zu lösen und mir die Statistik maßgeblich nähergebracht hat.

Meiner Familie und Freunden, insbesondere meiner Freundin Julia, danke ich für den ständigen Zuspruch, all die Unterstützungen auch in Zeiten des Zweifels. Danke für die Anmerkungen und die Stunden des Korrekturlesens.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
2 EINLEITUNG	11
2.1 Angeborene Herzvitien	11
2.2 Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 (RACHS-1)	12
2.3 Funktionsweise der Herz-Lungen-Maschine	12
2.4 Inflammation nach kinderherzchirurgischen Operationen	14
2.4.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Sepsis	15
2.5 Herz-Lungen-Maschine und Organdysfunktion	17
2.5.1 Myokardiale Dysfunktion	17
2.5.2 Renale und hepatische Dysfunktion	18
Klassifikationssysteme des akuten Nierenversagens	19
2.5.3 Organdysfunktion und der Pediatric-Sequential-OrganFailure-Assessment-Score (pSOFA)	20
2.6 Einsatz von Glucocorticoiden als Prophylaxe und Therapie	20
2.6.1 Wirkung und Nebenwirkungen von Glucocorticoiden	20
2.6.2 Die Glucocorticoide und ihre Wirkstärke	21
2.6.3 Aktuelle Studienlage: Glucocorticoide in der Kinderkardiochirurgie	22
2.7 Zielsetzung und Fragestellungen	23
3 MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 Allgemeines	24
3.1.1 Patientenkollektiv	24
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.1.3 Datenbankerstellung	25
3.1.4 Messzeitpunkte	26
3.2 Einteilung in RACHS-Gruppen	26
3.3 Demographische und klinische Daten	26
3.4 Die Inflammationsreaktion	27
3.4.1 Laborchemische Inflammationsparameter und Lactat	27
3.4.2 SIRS-Kriterien, Vitalparameter, Vasoactive- Inotropic Score und Flüssigkeitsbilanz	27
3.5 Die Organfunktionen	28
3.6 Die Glucocorticoidtherapie	28
3.7 Statistische Auswertung	29
3.7.1 Deskriptive Statistik	29

3.7.2	Korrelationen	29
3.7.3	Weitere Tests	29
3.7.4	Diagramme und Tabellen	29
3.7.5	Signifikanz	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Patientenkollektiv	31
4.2	RACHS-Gruppeneinteilung	31
4.3	Vergleich demographischer und klinischer Daten	32
4.3.1	Alter, Gewicht und Geschlechtsverteilung	32
4.3.2	Diagnosen und intraoperative Daten	33
4.3.3	Postoperative Daten	34
4.4	Vergleich der Inflammationsreaktion	38
4.4.1	Laborchemische Inflammation	38
4.4.2	Die Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom-Kriterien	44
4.4.3	Vasoactive- Inotropic Score, Flüssigkeitsbilanz und Körpertemperatur	46
4.5	Vergleich der Organfunktionen	48
4.5.1	Kardiale Biomarker	48
4.5.2	Die Nierenfunktion	51
4.5.3	Die Leberfunktion	55
4.6	Vergleich der perioperativen Glucocorticoidtherapie	57
4.6.1	Cortisolspiegel und Glucocorticoiddosierung	57
4.6.2	Cortisol und Inflammation	61
5	DISKUSSION	64
5.1	Beurteilung durch RACHS-Gruppen	64
5.2	Parameter der demographischen und klinischen Daten	64
5.3	Parameter der Inflammationsreaktion	66
5.3.1	Parameter der laborchemischen Inflammation	66
5.3.2	Anwendung der SIRS Kriterien	68
5.3.3	Vasoactive- Inotropic Score, Bilanz und Körpertemperatur	69
5.4	Parameter der Organdysfunktion	69
5.4.1	Die kardialen Biomarker nach kinderherzchirurgischen Eingriffen	69
5.4.2	Die Nierenfunktion nach kinderherzchirurgischen Eingriffen	70
5.4.3	Die Leberfunktion nach kinderherzchirurgischen Eingriffen	71
5.5	Die perioperative Glucocorticoidtherapie im Vergleich	72
5.5.1	Einsatz und Dosis der Glucocorticoide	72
5.5.2	Cortisolspiegel unter Glucocorticoidtherapie	74
5.5.3	Korrelation der Cortisolspiegel mit Hämodynamik- und Inflammationsparametern	74
6	LITERATURVERZEICHNIS	76

7	ANHANG	84
7.1	Tabellenverzeichnis	84
7.2	Abbildungsverzeichnis	85
7.3	Weitere Tabellen und Abbildungen nicht signifikanter Unterschiede	87
7.3.1	Laborchemische Inflammation	87
7.3.2	Weitere Inflammationsparameter	92
7.3.3	Organsysteme	95
7.4	RACHS-1 und Laborreferenzwerte und pSOFA-Score	106

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AF	Atemfrequenz
AHF	Angeborener Herzfehler
AKI	Acute Kidney Injury = Akute Nierenschädigung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AoVs	Aortenstenose
AoX	Aortenabklemmzeit
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BGA	Blutgasanalyse
BZ	Blutzucker
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CoA	Aortenisthmusstenose
CRP	C-Reaktives Protein
CVVH	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
DHCA	Deep Hypothermic Circulatory Arrest
DIV	Double Inlet Ventricle
DM	Dexamethason
DORV	Double Outlet Right Ventricle
d-TGA	D-Transposition der großen Gefäße
EK	Erythrozytenkonzentrate
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	Frischplasmapräparate
GC	Glucocorticoide
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HC	Hydrocortison
HF	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HRHS	Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom
HZV	Herzzeitvolumen
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IMC	Intermediate Care Station
ISTA	Aortenisthmusstenose
kg	Kilogramm
l/m ² KOF/min	Liter pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Minute
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
LDH	Lactatdehydrogenase

mg/dL	Milligramm pro Deziliter
mg/kg/KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
mg/m ² KOF	Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche
MOV	Multiorganversagen
MP	Methylprednisolon
NF-κB	Nuclear Factor κB
nmol/l	Nanomol pro Liter
NNRI	Nebenniereninsuffizienz
NO	Stickstoffoxid
O ₂	Sauerstoff
PAF	Plättchen-Aktivierender Faktor
PAIVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
PAN	Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen
PCT	Procalcitonin
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PS	Pulmonalstenose
pSOFA	Pediatric-Sequential-Organ-Failure-Score
RACHS-1	Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1
RCT	Randomized Controlled Trial
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential-Organ-Failure-Assessment
SST	Substernale Drainage
TA	Trikuspidalatresie
TAC	Truncus Arteriosus Communis
TK	Thrombozytenkonzentrate
TNFα	Tumornekrosefaktor Alpha
TnT	Troponin-T
TOF	Tetralogy of Fallot = Fallot Tetralogie
VIS	Vasoactive-Inotropic Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZP	Zeitpunkt

1 Zusammenfassung

Einleitung

Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Anomalien des Menschen. Daher werden schon im frühen Kindesalter Korrekturoperationen mit einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Organschäden und -funktionsstörungen, u.a. durch eine HLM-induzierte Inflammationsreaktion, stellen nach wie vor eine Herausforderung für das Management von kinderherzchirurgischen Patienten dar. Ein wichtiger Ansatzpunkt ist hierbei die Verwendung von Glucocorticoiden (GC). Zielsetzung dieser retrospektiven Arbeit ist es, die postoperativen Verläufe von Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen mit der HLM unter Glucocorticoidtherapie zu untersuchen.

Material und Methoden

Insgesamt wurden 49 Kinder (26 Mädchen, 23 Jungen) untersucht. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit wurden sie auf Grundlage ihrer vorliegenden Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1 Scores (RACHS-1) in zwei Gruppen (A und B) eingeteilt und hinsichtlich ihrer demographischen und klinischen Daten, der Inflammationsreaktion (laborchemisch und klinisch), der Organfunktionsstörungen sowie der Glucocorticoidtherapie miteinander verglichen.

Ergebnisse

Die Patienten der Gruppe B waren signifikant jünger als die der Gruppe A ($p = 0,002$), wurden deutlich häufiger mit dem Verfahren Kreislaufstillstand mit tiefer Hypothermie (Deep Hypothermic Circulatory Arrest = DHCA) operiert ($p = 0,002$) und benötigten eine höhere Transfusionsmenge an Erythrozytenkonzentraten ($p = 0,021$). Ebenfalls zeigten sich höhere Interleukin-8- (IL-8) ($p = 0,005$) und Lactatspiegel ($p < 0,001$) sowie ein häufigeres Auftreten eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), (B: 26,5 %, A: 16,3%). Das Creatininkinase Isoenzym MB (CK-MB) der Patienten aus Gruppe B war signifikant höher ($p < 0,001$). Dies traf auch auf den Harnstoff- ($p=0,034$) und Bilirubinspiegel ($p=0,005$) zu. In beiden Gruppen zeigte sich ein ähnlich häufiges Auftreten von akutem Nierenversagen, in Gruppe A ließen sich jedoch höhere Stadien ermitteln.

Sowohl in Gruppe A als auch B benötigten Kinder mit höheren Cortisolspiegeln eine höhere Inotropikadosierung, wiesen eine positivere Flüssigkeitsbilanz, höhere Leukozytenzahlen und einen höheren Lactatspiegel über einen längeren Zeitraum auf. In Gruppe B jedoch erst im späteren postoperativen Verlauf.

Schlussfolgerung

Die ursprüngliche Hypothese des inversen Zusammenhangs zwischen Cortisolspiegel und Inflammation ließ sich auf dieser Grundlage nicht nur widerlegen – es konnte sogar Gegenteiliges beobachtet werden. Die perioperative, prophylaktische Anwendung von

Glucocorticoiden sollte kritisch hinterfragt werden. Da es sich jedoch um eine retrospektive Studie handelte, ist die Aussagekraft unserer Daten naturgemäß eingeschränkt. Die aktuell noch laufenden prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien können hierzu zukünftig weitere valide Informationen liefern, aus denen sich allgemeingültige, sichere Empfehlungen für oder gegen eine standardmäßige perioperative Cortisontherapie ableiten lassen. Auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wäre eine Hydrocortisontherapie als Rescue-Therapie bei ausgeprägter postoperativer Inflammationsreaktion eine potenziell denkbare Maßnahme.

2 Einleitung

Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Anomalien des Menschen. Die von 2006 bis 2007 durchgeführte Studie zur Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen (PAN) ermittelte in Deutschland eine Prävalenz von etwa 1 % unter allen Lebendgeborenen. Weltweit wird eine steigende Zahl von etwa 9 auf 100.000 Lebendgeborene angenommen^{14,78,79}. Besonders kritische Herzfehler werden bereits pränatal diagnostiziert und bedürfen in vielen Fällen einer frühen kardiochirurgischen Intervention⁹. Die Überlebenschancen der Kinder haben sich seit der ersten erfolgreichen operativen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers (AHF) im Jahr 1953 erheblich gesteigert¹²⁹. Etwa 90 % der betroffenen Kinder erreichen heute durch verbesserte Diagnostik und Therapie das Erwachsenenalter^{34,138}.

2.1 Angeborene Herzvitien

Bisher sind mehr als 100 verschiedene AHF bekannt⁵³. An dieser Stelle soll ein kurzer Überblick zur Einteilung gegeben werden. AHF zeigen sich in unterschiedlichster Ausprägung: Primär werden diese in azyanotische und zyanotische Vitien unterteilt. Weitere Differenzierungen werden hinsichtlich der Shuntrichtung, Obstruktion, Ductusabhängigkeit und auf Grundlage von Gefäßanomalien vorgenommen^{27,111}. Eine Besonderheit stellt die Gruppe der univentrikulären Herzen mit Hypoplasie der linken oder der rechten Herzkammer dar, welche nach der Geburt unterschiedliche Zyanosegrade – von tief zyanotisch bis hin zu nahezu azyanotisch – aufweisen können¹¹¹.

Azyanotische Vitien machen mit etwa 80 % der Herzfehler den größten Anteil aus. Hier werden Vitien mit Links-Rechts-Shunt von obstruktiven Herzfehlern unterschieden^{27,53,78,111,128}. Auch der häufigste Herzfehler, der Ventrikelseptumdefekt (VSD), gehört zu dieser Gruppe¹¹². Jedes der primär azyanotischen Shuntvitien kann sich bei ausbleibender Korrektur durch Entwicklung eines Lungenhochdrucks zu einem zyanotischen Vitium entwickeln.

Bei der Gruppe der zyanotischen Vitien besteht von Geburt an eine mehr oder weniger ausgeprägte Zyanose aufgrund eines intrakardialen Rechts-Links-Shunts des Blutflusses^{70,95}. Der häufigste zyanotische Herzfehler ist die Fallotsche Tetralogie (TOF), der sich bei Neugeborenen auch noch azyanotisch zeigen kann (= pink Fallot)¹¹¹.

Die univentrikulären Vitien stellen eine besondere Gruppe von komplexen angeborenen Herzfehlern dar, bei denen eine anatomische chirurgische Rekonstruktion und somit eine kurative Operation nicht möglich ist. Bei diesen Kindern wird üblicherweise eine dreischrittige operative Palliation mit dem Ziel einer Fontan-Zirkulation vorgenommen⁴⁷. Zu diesem Herzfehlerkomplex zählt beispielsweise das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)³¹.

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

Im Jahre 2002 wurde der RACHS-1 von Jenkins et al. entwickelt. Dieser Score dient der Risikostratifizierung der Krankenhausmortalität nach Operationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern unter 18 Jahren. Eine Einteilung wird anhand der durchgeführten Operationen in sechs Risikogruppen mit aufsteigender Mortalität vorgenommen⁶⁴. Die Entwicklung des Scores erfolgte durch eine Kommission aus den USA, bestehend aus 11 kinder-kardiologischen und herzchirurgischen Mitgliedern⁶⁴. Auch in einer deutschen Studie konnte durch Boething et al. die Anwendbarkeit nachgewiesen werden¹⁸. Weitere Studien bezogen den RACHS-1-Score ebenso auf die eigene Population^{62,73,97}. Darüber hinaus wurde das Klassifikationssystem auch zur Einschätzung der Intensivverweildauer oder des postoperativen Lactatlevels verwendet^{94,97,103}. Eine Gesamtübersicht zu allen RACHS-1-Prozeduren findet sich im Anhang.

Tabelle 1: Risikogruppe und assoziierte Mortalität, RACHS-1 nach Jenkins et al.⁶⁴

Risikogruppe	1	2	3	4	5	6
Mortalität [%]	0,4	3,8	9,5	19,2	-	47

Anmerkung: Gruppe 5 enthielt zu wenig Patienten und konnte daher nicht in der Statistik berücksichtigt werden.

2.3 Funktionsweise der Herz-Lungen-Maschine

In den 1950er Jahren wurden die ersten Eingriffe mit der HLM bei kardiochirurgischen Operationen an Kindern vorgenommen. Die Mortalität lag in diesem Zeitraum bei etwa 95 %⁸⁹. Das Verfahren wurde seitdem zunehmend eingesetzt, sodass 2017 bereits 82 % der in Deutschland durchgeführten Operationen an Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit Hilfe einer HLM durchgeführt wurden⁷⁴. In der Kinderherzchirurgie ist das Management eines kardiopulmonalen Bypasses aufgrund der geringeren Größe, Unreife und Komplexität der Anatomie bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen¹⁶.

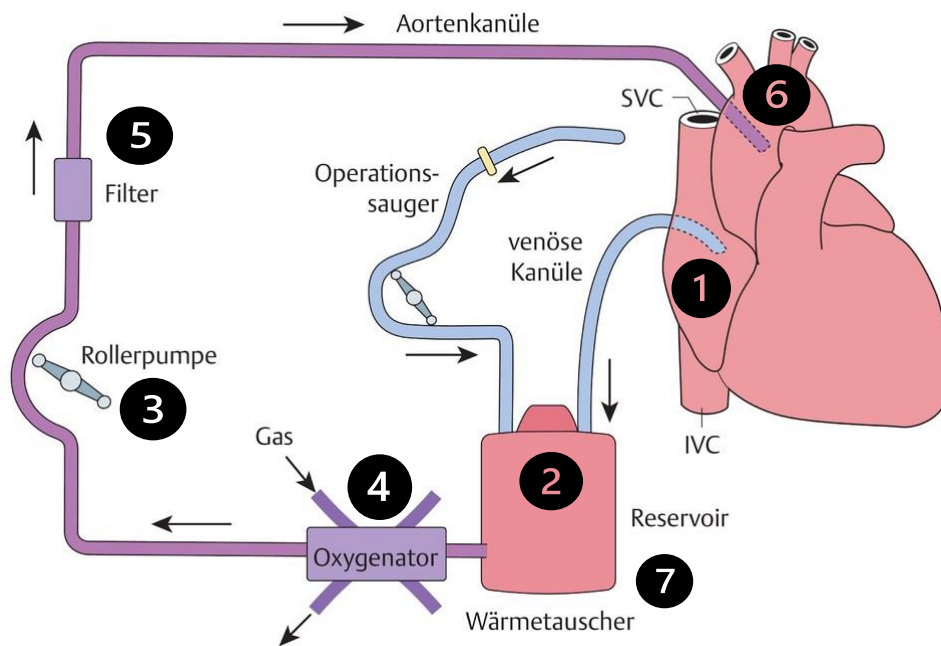


Abbildung 1: Aufbau und Funktionsweise der HLM modifiziert nach Haas⁵³

Während einer Operation am offenen Herzen übernimmt die HLM die Pumpfunktion des Herzens und den Gasaustausch der Lunge ⁷⁰. Das Funktionsprinzip ist Folgendes: Zunächst erfolgt die Drainage des venösen Blutes in ein venöses Reservoir (2), entweder aus dem rechten Vorhof (1) oder der Vena Cava superior beziehungsweise Vena Cava inferior. Von hier aus wird das venöse Blut durch eine (Roller-)pumpe (3) einem (Membran-) Oxygenator (4) zugeführt. Hier wird das Blut per Diffusion mit Sauerstoff (O₂) angereichert und Kohlenstoffdioxid (CO₂) entfernt ⁵³. Die zur Rückführung des oxygenierten Blutes verwendete arterielle Kanüle (6) liegt meistens in der Aorta ascendens. Dies erfolgt unter Zuhilfenahme eines Filters (5), so können Mikroembolien verhindert werden ⁵³.

Da das Blut während der extrakorporalen Zirkulation kontinuierlich Kontakt zu Fremdoberflächen hat, ist eine Antikoagulation, mit dem Ziel der Ungerinnbarkeit des Blutes, notwendig ⁷². Hierzu wird Heparin vor der Kanülierung verabreicht und am Ende der Operation mit Protamin antagonisiert ^{53,68}. Das Herzzeitvolumen (HZV) wird dann bei noch schlagendem Herzen an der HLM langsam gesteigert ⁵³. Sobald das Herz durch den Bypass entlastet und eine regelrechte Körperperfusion gewährleistet ist, wird die Aortenwurzel abgeklemmt ⁵³. Manche Operationen in der Kinderherzchirurgie, wie zum Beispiel die Hemi-Fontan-Zirkulation, können auch am schlagendem Herzen durchgeführt werden, in diesem Fall muss die Aortenwurzel nicht abgeklemmt werden.

Um die Struktur und Funktion des Herzgewebes trotz der fehlenden Durchblutung zu erhalten, spielen eine Reihe von Maßnahmen, welche unter dem Begriff Myokardprotektion zusammengefasst werden, eine zentrale Rolle ⁷⁶. Hierzu zählen die mechanische Entlastung durch die HLM, die Unterbindung der elektromechanischen Herzaktion

(Kardioplegie) sowie die Absenkung der Körpertemperatur (Hypothermie). Kardioplegische Lösungen werden in die Aortenwurzel injiziert und führen zu einer Unterbrechung der elektrischen und damit mechanischen Funktionsabläufe am Herzen. In der Regel handelt es sich hierbei um kaliumreiche Lösungen, welche über eine Membrandepolarisation zu einem schnellen diastolischen Herzstillstand führen⁷⁶. Durch Einsetzen des Stillstandes können die energiereichen Phosphate erhalten und der myokardiale Sauerstoffbedarf bereits um 90 % gesenkt werden¹¹⁰. Die über den Wärmeaustauscher (7) hervorgerufene Hypothermie lässt den myokardialen Metabolismus um etwa fünf bis sieben % pro Grad Celcius (°C) weiter sinken^{70,76}. Es kommen unterschiedliche Hypothermieformen zum Einsatz. Herzoperationen bei Kindern finden in der Regel in moderater Hypothermie, also zwischen 28-32°C statt^{53,76,110}. Lediglich Operation komplexer kongenitaler Herzfehler, wie Eingriffe am Aortenbogen, machen eine Operation in tiefer Hypothermie mit komplettem Kreislaufstillstand (Deep Hypothermic Circulatory Arrest- DHCA) (15- 18°C) notwendig^{99,100}. Diese Methode wird üblicherweise mit einer antegraden, selektiven Hirnperfusion über eine Kanülierung der A. Carotis communis zur Neuroprotektion durchgeführt. Die HLM muss vor Anschluss an den Patienten bereits gefüllt werden (Priming). Besonders wichtig ist hierbei die Hämodilution. Dies bedeutet, dass das Priming mit Vollelektrolytlösungen oder Plasmaexpandern in Kombination mit Erythrozytenkonzentraten (EK) anstelle einer vollständigen Füllung mit Vollblut vorgenommen wird⁶⁸. So werden die Fließeigenschaften des Blutes verbessert und der Einsatz von Fremdblut eingespart⁷². Bei kleinen Kindern ist ein Priming der HLM mit Hinzugabe von Fremdblut üblich, da sonst ein erhöhtes Risiko eines zu starken Abfalls des Hämoglobinwertes mit einhergehender kritischer Sauerstoffversorgung bestehen würde. Das Priming wird stets individuell an Faktoren wie die präoperativen Laborwerte, die Ausgangssättigung sowie das zu behandelnde Vitium angepasst. Zusätzlich können weitere Zusätze wie Heparin, Natriumbikarbonat oder weitere notwendige Wirkstoffe hinzugefügt werden^{38,68}.

2.4 Inflammation nach kinderherzchirurgischen Operationen

Die Inflammation nach einer Operation mit HLM ist ein komplexes Phänomen, das mehrere voneinander abhängige zelluläre und humorale Signalwege des Immunsystems umfasst. Zu der globalen Entzündungsreaktion zählt nicht nur die Aktivierung des Komplementsystems^{21,69,101,115,117}, der Gerinnung und Fibrinolyse, sondern auch der Leuko- und Thrombozyten¹¹⁵. Weiter kommt es zur Zytokinproduktion^{3,65,67}, zur Freisetzung von Endotoxinen sowie der Produktion und Freisetzung von freien Radikalen wie Stickstoffmonoxid, Arachidonsäurederivaten und proteolytischen Enzymen⁷¹. Ist die Aktivierung erst einmal erfolgt, sind freigesetzte proinflammatorische Zytokine, Adhäsionsmoleküle und Chemokine für die Verstärkung der Entzündungskaskade

verantwortlich⁸⁵. Jede der Komponenten dieser Kaskade spielt eine wichtige Rolle in einem Prozess, der letztlich zu Endothel- und Endorganschäden führt²¹. Diese pathophysiologischen Mechanismen der Inflammationsreaktion führen zu einem Kapillarleck mit konsekutivem, intravasalem Volumenmangel, generalisierten Ödemen, Kreislaufbelastung und veränderter Mikrozirkulation¹¹⁹. Dieser Entzündungsprozess kann die Funktion von Lunge, Herz, Niere, Leber, Darm und Gehirn weiter beeinträchtigen¹⁶. Dabei ist die Ausprägung abhängig von der Dauer der Herzischämie, der Tiefe der Hypothermie, dem Verhältnis von EKZ-Volumen zum Patienten, der Hämodilution sowie dem Ausmaß der Zytokin- und Gerinnungsaktivierung⁷⁰.

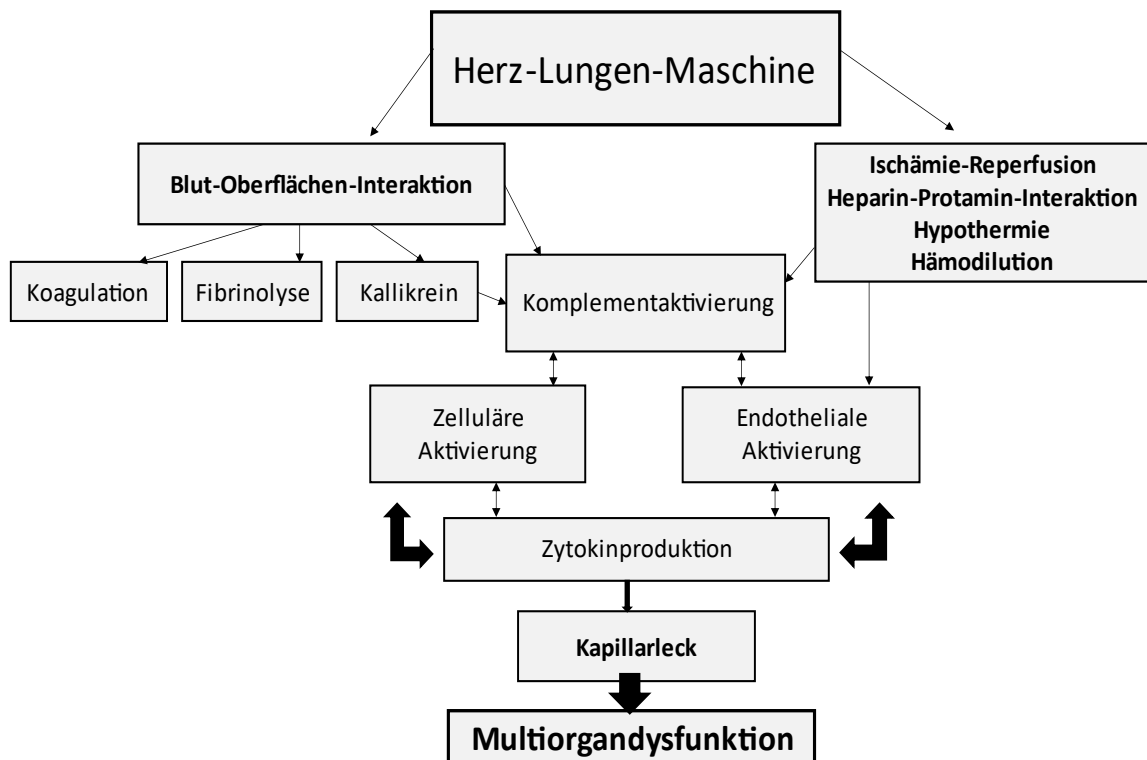


Abbildung 2: HLM-induzierte Inflammation modifiziert nach Kozik et al.⁷¹

2.4.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Sepsis

Eine bereits in vielen Studien beschriebene Komplikation nach Einsatz der HLM ist das Auftreten eines Systemic Inflammatory Response Syndrome, (SIRS)^{3,23,71}. Dieses SIRS ist mit einer myokardialen Dysfunktion (Low Cardiac Output Syndrome [LCOS]) und weiteren Multiorgandysfunktionen, wie beispielsweise einer akuten Nierenschädigung (Acute Kidney Injury [AKI]), assoziiert^{16,104}. In verschiedenen Studien konnten SIRS- Prävalenzen innerhalb von 72 Stunden postoperativ zwischen 8,9 bis 32,4 % ermittelt werden^{16,52,124}. SIRS beschreibt zunächst nur eine unspezifische, systemische und gleichförmig verlaufende Reaktion des Körpers auf einen Stimulus und wurde erstmals im Jahr 1992 definiert^{19,116}. Diese Inflammation tritt in der Regel nach operativen Eingriffen, Traumata,

Verbrennungen, Infektionen oder Pankreatitis sowie in allen Altersgruppen auf ^{19,20}. Die Vorgänge dienen prinzipiell der Inaktivierung und Beseitigung der stimulierenden Noxe und haben die Einleitung reparativer Heilungsprozesse zum Ziel, jedoch kann dies zu unkontrollierten Reaktionen mit einer Schädigung körpereigener Strukturen führen ^{17,98}. 2005 wurden von der International Pediatric Sepsis Consensus Conference altersspezifische SIRS-Kriterien für Kinder festgelegt ⁴⁹. Laut dieser Definition müssen mindestens zwei von vier festgelegten Parametern vorhanden sein, um ein SIRS diagnostizieren zu können. Zu den vier Parametern zählen 1. eine abnorme Körpertemperatur, 2. eine abnorme Leukozytenzahl, 3. eine erhöhte Herzfrequenz sowie 4. eine erhöhte Atemfrequenz beziehungsweise die Notwendigkeit einer mechanischen Atemunterstützung ⁴⁹. Das Vorhandensein eines der ersten beiden Parameter gilt hierbei als obligatorisch.

Tabelle 2: SIRS Kriterien von der International pediatric sepsis consensus conference⁴⁹

Kriterium	Befunde (Oder)		Bedingungen
Körpertemperatur	>38,5 °C	<36 °C	Messung rektal, oral, ösophageal, intravaskulär oder intravesikal
Herzfrequenz (HF) > 0,5h	>2 SD über Altersnorm oder Bradycardie (<1 Jahr)	< 2SD unter Altersnorm	nicht bedingt durch: Stimulation, Schmerz, Herzerkrankung, Medikamente oder Vagusstimulation
Atemfrequenz (AF)	>2 SD über Altersnorm	Beatmung aus akutem Anlass, auch noninvasiv	
Leukozyten	über Altersnorm	unter Altersnorm	keine Stimulation durch G-CSF o. ä., keine Chemotherapie

Anmerkung: Tabelle zur Altersnorm im Anhang, SIRS positiv bei mindestens zwei Kriterien, wovon eine die Körpertemperatur oder die Leukozytenzahl betreffen muss.

In der Erwachsenenmedizin gab es 2016 durch die Sepsis-3-Definition (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) einen Umbruch. Die Sepsis wird seither als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion“ definiert ¹²³. Die wichtigste prinzipielle Veränderung ist die Abkehr von den klassischen SIRS-Kriterien und die Anwendung des Sequential Organ-Failure Assessment Scores (SOFA). Dieses Scoringssystem dient der Einschätzung der Krankenhausmortalität bei einer Sepsis ¹²¹.

Bereits 1996 hatte eine Arbeitsgruppe von Intensivmedizinern (European Society of Intensive Care Medicine) die Sepsis und das in schweren Verläufen darauffolgende Multiorganversagen (MOV) über diesen Score definiert. Er soll zur Quantifizierung von Organfunktionsstörungen dienen und beinhaltet sechs verschiedene Maßzahlen, die den Zustand der Atmungsfunktion, des Herz-Kreislauf-Systems, der Leberfunktion,

der Gerinnung, der Nierenfunktion sowie des neurologischen Status abbilden^{123,133}. Zudem wurde deutlich, dass das Multiorganversagen aufgrund einer überschießenden Inflammationsreaktion nicht nur einer Sepsis vorbehalten war, sondern auch ohne mikrobiellen Nachweis auftritt¹³³.

2.5 Herz-Lungen-Maschine und Organdysfunktion

Nach Einsatz der HLM wird ein vermehrtes Auftreten von Multiorganversagen mit einer Mortalität von bis zu 44 % als Folge einer Inflammationsreaktion mit kardiovaskulärer Instabilität beobachtet¹¹⁸. Jüngere und kleinere Kinder sind aus verschiedenen Gründen anfälliger für Organdysfunktionen, unter anderem wegen höherer Stoffwechselprozesse, reaktiverer pulmonaler Gefäße und unreifer Organsysteme⁷¹.

2.5.1 Myokardiale Dysfunktion

Als mögliche Ursachen für eine myokardiale Dysfunktion gelten mit heutigem Kenntnisstand eine Reihe von Faktoren. Darunter fallen die HLM-assoziierte Inflammationsreaktion, die Auswirkungen der Myokardischämie in Folge des intraoperativen Herz- beziehungsweise Kreislaufstillstandes, die Hypothermie, die Reperfusion nach Ischämie, unzureichende Myokardprotektion sowie eine Ventrikulotomie^{53,71}. Nach Korrektur komplexer angeborener Herzfehler kommt es in bis zu 25 % der Fälle zur Ausbildung eines Low Cardiac Output Syndrome^{24,66}. Die Symptome sind Oligurie, Tachykardie, Hypotension und eine metabolische Azidose⁵³. Ursächlich hierfür ist eine meist reversible myokardiale Dysfunktion mit Abnahme des Herzzeitvolumens und Zunahme des pulmonalen Widerstandes^{24,125}. Das postoperative Maximum ist nach ca. sechs bis 18 Stunden erreicht. Hierbei zeigt sich eine Reduktion des Herz-Index auf unter zwei Liter pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Minute ($l/m^2KOF/min$)²⁴. Die daraus resultierenden möglichen Konsequenzen sind eine Organdysfunktion, erhöhte Morbidität und Mortalität sowie eine verlängerte Intensivverweildauer⁶⁶.

Vasoactive- Inotropic Score (VIS)

Durch den VIS nach Gaies et al.⁴⁴ kann zum einen ein Überblick über den Gebrauch von Katecholaminen und vasoaktiven Substanzen, zum anderen ein Vorhersagewert bezüglich der Mortalität der Patienten gegeben werden. In Anlehnung an Gajarski et al. 2010 kann der Score in drei Stufen eingeteilt werden: < 10 entspricht einem niedrigen, 11 bis 20 einem mittleren und > 20 einem hohen Inotropika-Bedarf⁴⁵.

$$\begin{aligned}
 \text{VIS} = & \text{Dopamin-Dosis } (\mu\text{g/kg/min}) + \\
 & \text{Dobutamin-Dosis } (\mu\text{g/kg/min}) + \\
 & 100 \times \text{Epinephrin-Dosis } (\mu\text{g/kg/min}) + \\
 & 10 \times \text{Milrinon-Dosis } (\mu\text{g/kg/min}) + \\
 & 10.000 \times \text{Vasopressin-Dosis } (\text{U/kg/min}) + \\
 & 100 \times \text{Norepinephrin-Dosis } (\mu\text{g/kg/min})
 \end{aligned}$$

Abbildung 3: Vasoactive- Inotropic Score nach Gaies et al.⁴⁴

2.5.2 Renale und hepatische Dysfunktion

Das akute Nierenversagen, heutzutage vermehrt unter dem Begriff der akuten Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI) bekannt, ist ein wichtiger Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen und Kindern ¹⁵. Eine bereits präoperativ bestehende Nierenfunktionsstörung und ein niedriges HZV nach HLM tragen zur postoperativen Verschlechterung der Nierenfunktion bei. Die glomeruläre Filtrationsrate und die Fähigkeit zur Verdünnung und Konzentration der Niere sind bei Neugeborenen und jungen Säuglingen noch unreif ⁷¹. Etwa ein Drittel der kardiochirurgisch operierten Kinder entwickeln eine AKI ⁷⁵. Bei Kindern im Alter unter 90 Tagen konnte dies sogar in bis zu 52 % nach kardiochirurgischen Operationen festgestellt werden ¹⁵. Pathophysiologisch spielen Mechanismen eine Rolle, welche mit der Hypoperfusion der Nieren, der nicht pulsatilen Perfusion sowie den Mediatoren der systemischen Inflammationsreaktion, assoziiert sind. Auch wird das Renin Angiotensin System durch vasokonstriktive Substanzen wie Katecholamine oder Thromboxan aktiviert, welche die Nierenperfusion weiter beeinträchtigen können. Nierenfunktionsstörungen können zu vermehrter generalisierter Ödembildung mit verzögerter Flüssigkeitsausscheidung und verlängerter Beatmungszeit beitragen^{15,71}. Die Leberdysfunktion bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist multifaktoriell. Leberfunktionsstörungen resultieren im Rahmen eines LCOS aus einer Kombination von Herzinsuffizienz mit venöser Stauung, Hypoxie und folgender Ischämie ⁸. Erhöhte Serumtransaminasen, ein Ikterus und eine Koagulopathie können im Zuge dessen beobachtet werden. Im Verlauf kann sich zudem eine Hepatomegalie entwickeln. Durch die bei univentrikulären Herzfehlern durchgeführten Eingriffe und die angestrebte Fontan-Zirkulation entstehen, teilweise erst nach Jahren, chronische Leberschäden, bis hin zur Leberzirrhose ^{8,122}.

Klassifikationssysteme des akuten Nierenversagens

Anfang der 2000er Jahre etablierten sich mehrere Klassifikationssysteme zur Einteilung einer AKI. Nachfolgend werden die in dieser Arbeit verwendeten Klassifikationssysteme vorgestellt. Das System der Acute Dialysis Quality Initiative Group (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure to the kidney, Loss of kidney function, Endstage kidney disease [RIFLE] und des Acute Kidney Injury Network (AKIN) ^{13,88}. Beide Systeme wurden in mehreren Studien untersucht und validiert, sie bilden bei zunehmendem Schweregrad der AKI eine erhöhte Mortalität ab ^{1,13,48,88,106}.

2004 wurde das einheitliche Definitionssystem der akuten Nierenschädigung von der Acute Dialysis Quality Initiative Group in einer zweiten Konsensuskonferenz etabliert. Das RIFLE-System für Erwachsene bezieht Veränderungen des Serumkreatinins und die Harnausscheidung in die Bewertung mit ein und unterteilt diese in verschiedene Stadien. 2007 wurden die pädiatrisch adaptierten und validierten Kriterien als pRIFLE entwickelt. Hierbei wird die Bewertung des Serumkreatininanstiegs durch den Abfall der geschätzten Kreatininclearance abgelöst. Weiter wird die zeitliche Komponente der Diurese auf acht beziehungsweise 16 Stunden verlängert ¹.

Tabelle 3: pRIFLE Kriterien nach Akcan-Arikan et al¹

Stufe	geschätzte Kreatininclearance (eCCL)	Diurese
Risk	Abfall um 25 %	< 0,5 ml/kg/h für 8h
Injury	Abfall um 50 %	< 0,5 ml/kg/h für 16h
Failure	Abfall um 75 % oder eCCL < 35 ml/min/1.73 m ²	< 0,5ml/kg/h für 24h oder Anurie* für 12h
Loss	persistierendes Nierenversagen > 4 Wochen	
Endstage	persistierendes Nierenversagen > 3 Monate	

* Urinausscheidung < 0,2ml/kgKG/h

Die RIFLE Kriterien wurden 2007 durch das Acute Kidney Injury Network (AKIN) modifiziert. Hierbei werden drei Stadien definiert, wobei die Kriterien für die Diurese denen der RIFLE-Kriterien für Erwachsene entsprechen. Zusätzlich wird ein Zeitraum von 48 Stunden für die Bewertung des Serumkreatinins angenommen. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie erfüllt, auch ohne Beachtung des Serumkreatinins, die Bedingung eines Stadium 3 ⁸⁸.

Tabelle 4: Definition des AKI nach AKIN⁸⁸

Stadium	Serumkreatinin	Diurese
1	1,5 - 1,9-facher Anstieg des Ausgangswertes oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dL in 48 h	< 0,5 ml/kg/h für 6 – 12 h
2	2 - 2,9-facher Anstieg	< 0,5 ml/kg/h für > 12 h
3	≥ 3 -facher Anstieg oder ≥ 4 mg/dL oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	< 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 h oder Anurie > 12h

2.5.3 Organdysfunktion und der Pediatric-Sequential-OrganFailure-Assessment-Score (pSOFA)

In der Pädiatrie wurde der SOFA-Score als pSOFA-Score an die Altersgruppen adaptiert und validiert (siehe Tab. 89 im Anhang). In Studien konnte auch für diese Kinder nachgewiesen werden, dass eine Einschätzung der Krankenhausmortalität durch den pSOFA-Score möglich ist ^{87,93}. In die aktuellen pädiatrischen Sepsisleitlinien haben die Sepsis-3 Kriterien beziehungsweise der pSOFA-Score allerdings noch nicht Einzug erhalten. Es ist aber davon auszugehen, dass sich dies, analog den Sepsis-Leitlinien für Erwachsene, in der Zukunft ändern wird. Die Inflammation nach extrakorporaler Zirkulation wird bisher nicht explizit betrachtet. Somit stellen Kinder nach kardiochirurgischen Eingriffen eine Sondergruppe dar, auf die weder die SIRS-Kriterien noch der pSOFA-Score vollständig anzuwenden sind.

2.6 Einsatz von Glucocorticoiden als Prophylaxe und Therapie

Neben den verbesserten HLM-Bedingungen (geringere Größe, niedrigeres Primingvolumen sowie veränderte Oberflächenbeschichtung), trägt die Hämodilution und die modifizierte Hämofiltration zur Verringerung der HLM-assoziierten Entzündungsreaktion bei ⁷¹. GC werden in der Kinderherzchirurgie seit mehr als 60 Jahren prophylaktisch und therapeutisch gegen eine übermäßige Inflammationsreaktion verabreicht, auch wenn deren Verwendung nicht unumstritten ist ⁵⁹. Fudulu et al. nennen drei Hauptindikationen für den Einsatz von GC in der pädiatrischen Herzchirurgie unter Verwendung der HLM:

- Zur Verminderung der durch den extrakorporalen Kreislauf induzierten systemischen Entzündungsreaktion.
- Zur perioperativen Supplementation bei vermuteter relativer Nebenniereninsuffizienz.
- Zur Neuroprotektion bei Operationen mit Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie ⁴².

2.6.1 Wirkung und Nebenwirkungen von Glucocorticoiden

GC werden zu den Corticosteroiden gezählt, einer Klasse von Steroidhormonen, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Die natürlicherweise vorkommenden Glucocorticoide sind Abkömmlinge des Progesterons. Der wichtigste Vertreter beim Menschen ist das Cortisol beziehungsweise das Cortison in seiner inaktiven Form. Physiologischerweise erfolgt die Sekretion in fester zirkadianer Rhythmik und unterliegt der Regulation über das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem durch das Adrenocorticotrope-Hormon (ACTH) ¹⁰². Wie alle Steroidhormone wirken Glucocorticoide über genomische Effekte, hemmen die Transkription von verschiedenen Genen und somit die Synthese von

Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und weiteren Entzündungsmediatoren⁸¹. Diese antiinflammatorische und antiproliferative Wirkung wird in erster Linie durch die Hemmung des Proteins Nuclear Factor κ B (NF κ B) initiiert⁴. Durch Inhibierung dieses Signalweges wird die Bildung von Zytokinen (z.B. IL-1, IL-6, IL-8 und TNF α) und einiger Zytokin-Rezeptoren verringert⁸¹. Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) und Leukotriene werden über Inaktivierung wichtiger Syntheseeenzyme wie der Cyclooxygenase 2 und Phospholipase A₂ schließlich ebenso gehemmt^{4,10,102}. GC ermöglichen es dem Körper physiologischerweise verschiedene Belastungssituationen zu bewältigen. Als Beispiel dient hier eine Nahrungskarenz: Die Gluconeogenese wird induziert, Lipidspeicher im Synergismus mit Katecholaminen abgebaut und das Hungergefühl sowie die Magensaftsekretion gesteigert⁵⁶. Die Empfindlichkeit von Adrenorezeptoren gegenüber Katecholaminen und anderen vasokonstriktorisches Substanzen wird durch Glucocorticoide deutlich erhöht. Zudem wird deren Bildung im Syntheseschritt zu Adrenalin durch Glucocorticoide stimuliert¹⁰². Dies führt indirekt zu einer Steigerung des Blutdrucks, des systemischen Widerstandes und der Herzkraft über die Wirkung der Katecholamine⁵⁶. Allerdings birgt die Therapie auch die Gefahr vielfältiger Nebenwirkungen. Hierbei ist besonders zu Beginn die Hypokaliämie mit dem Risiko von Herzrhythmusstörungen, eine Hypernatriämie auf Grund einer Natrium- und Wasserretention mit Ödembildung sowie die Hyperglykämie zu nennen⁴. Weiter kann durch eine Lymphopenie eine sekundäre Infektion begünstigt werden⁸⁶. Neurologische Effekte wie Euphorie und Depression sind zu erwarten. Auch die Entwicklung von Magen- und Darmulcerationen spielen wegen des oben genannten Wirkmechanismus eine Rolle⁸¹.

2.6.2 Die Glucocorticoide und ihre Wirkstärke

Klinisch lassen sich medikamentös zugeführte Glucocorticoide in verschiedene Wirkungsstärken unterteilen. Hierbei werden Substanzen wie Methylprednisolon (MP) oder Dexamethason (DM) hauptsächlich prä- und intraoperativ zur Prophylaxe verwendet. Hydrocortison (HC) wird zur Verbesserung des SIRS, LCOS beziehungsweise bei therapieresistenter Hypotonie postoperativ verabreicht. In der Literatur wird im Bereich der Kinderherzchirurgie von diversen Dosierungsschemata berichtet (Vgl. 2.6.3). In dieser Arbeit handelt es sich bei den verwendeten Glucocorticoiden um Dexamethason und Hydrocortison.

Tabelle 5: Übersicht Glucocorticoide in der Kinderherzchirurgie nach Lüllmann⁸¹

Substanz	Wirkdauer	Glucocorticoide Wirkstärke*
Hydrocortison (Cortisol)	1,5 – 6 h	1
Methylprednisolon	3 – 24 h	5
Dexamethason	3,5 – 72 h	30

*Wirkstärke im Verhältnis zu Cortisol; entsprechend angepasste Äquivalenzdosis ist nötig⁸¹.

2.6.3 Aktuelle Studienlage: Glucocorticoide in der Kinderkardiochirurgie

Der Einsatz von Glucocorticoiden unmittelbar perioperativ sowie einige Tage postoperativ ist ein international gängiges Therapieregime in der Kinderherzchirurgie zur Verringerung der HLM-assoziierten Inflammationsreaktion ^{40,43}. 2005 ergab eine internationale Umfrage an 36 kinder-kardi-chirurgischen Zentren von Checchia et al., dass eine perioperative Anwendung von Steroiden in 97 % der teilnehmenden Klinik erfolgt. Hierbei in 40 % bei jedem Patienten ²⁶. Eine 2018 durchgeführte Umfrage an zwölf Zentren von Fudulu et al. in United Kingdom und Irland zeigte, dass noch 65 % der Befragten GC perioperativ einsetzen. Es besteht allerdings weiterhin eine große Variabilität in der Dosis, Dauer und Art des GC ^{26,43}. 2017 konnten Flores et al. in einer internationalen Umfrage ermitteln, dass in 94 % der Zentren eine HC-Applikation bei schwerem LCOS postoperativ erfolgte ⁴⁰. Die Ergebnisse mehrerer Metaanalysen sind nach wie vor kontrovers, der eindeutige Nutzen oder die Indikationsstellung lässt sich bisher nicht sicher ableiten ³⁷. Pasquali et al. analysierten 2011 in einer Metaanalyse die postoperativen Verläufe von Kindern, die an 38 Zentren zwischen 2003 und 2008 in den USA operiert wurden. Von insgesamt 46730 Patienten erhielten 54 % perioperativ Glucocorticoide. In der multivariablen Analyse zeigt sich kein Unterschied in der Mortalität oder Beatmungsdauer zwischen GC-Empfängern und Nicht-Empfängern. Die Steroidgruppe weist eine längere Krankenhausverweildauer, häufigere Infektionen und einen gesteigerten Insulinbedarf auf. In der stratifizierten Analyse nach dem RACHS-1-Score zeigt sich in keiner Gruppe ein signifikanter Nutzen, die Assoziation von GC mit erhöhter Morbidität ist in den RACHS-1-Kategorien 1 bis 3 am deutlichsten ¹⁰³. Scarscia et al. 2014 kamen in ihrer durchgeführten Metaanalyse von sechs randomisiert-kontrollierten Studien (232 Patienten) zu dem Schluss, dass die Verringerung der HLM-assoziierten Entzündungsreaktion durch die Verabreichung von Steroiden potenziell klinische Vorteile hat. Hierbei zeigt sich in der Steroidgruppe eine signifikant bessere Nierenfunktion und eine geringere Mortalität, wenn auch nicht signifikant ¹¹⁴. Die eingeschränkte wissenschaftliche Aussagekraft liegt vor allem an den kleinen Patientenzahlen, an einer nicht ausreichenden Studienqualität und an den unterschiedlichen therapeutischen Herangehensweisen. Aktuell wird an einer größeren randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) mit 1200 Patienten über einen Untersuchungszeitraum von über einem Jahr gearbeitet. In der STRESS-Studie (Steroids to Reduce Systemic Inflammation after Infant Heart Surgery) von Hill et al. werden die Kinder in eine perioperative Methylprednisolon und eine Placebogruppe randomisiert ⁵⁹. Im Gegensatz dazu gehört die Anwendung prophylaktischer, perioperativer Glucocorticoide in der Erwachsenenherzchirurgie aufgrund der in den RCT-Studien von Dieleman et al. 2012 und Whitlock et al. 2015 erhaltenen Erkenntnisse schon nicht mehr zur Routine ^{33,136}.

2.7 Zielsetzung und Fragestellungen

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die postoperativen Verläufe von Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen an der HLM zu untersuchen. Dabei soll das gängige Risikobewertungssystem RACHS-1 eine Gruppenzuordnung ermöglichen. Die Ermittlung der Unterschiede im Ansprechen auf die perioperative Glucocorticoidtherapie sowie die Verläufe unter der Therapie stellen das zentrale Thema der vorliegenden Arbeit dar. Es wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie unterscheiden sich die RACHS-Gruppen bezüglich der demographischen und klinischen Daten voneinander?
2. Wie zeigt sich die Inflammation im Vergleich der RACHS-Gruppen?
 - Wie unterscheiden sich die laborchemischen Inflammationsparameter?
 - Lassen sich die SIRS-Kriterien anwenden? Wenn ja, wie hoch ist die SIRS-Inzidenz in der vorliegenden Patientengruppe?
 - Was zeigt sich bezüglich weiterer Parameter zur Beschreibung der Inflammation (Lactatspiegel, Inotropikadosierungen (VIS) und Flüssigkeitsbilanz)?
3. Welche Unterschiede lassen sich in Bezug auf die RACHS-Gruppen in der Organdysfunktion nach kinderchirurgischen Eingriffen nachweisen?
4. Welche Unterschiede zeigen sich bezüglich der Glucocorticoidtherapie und Inflammation?
 - Unterscheidet sich die Art oder Dosierung der Glucocorticoidtherapie?
 - Gibt es einen Zusammenhang zwischen Hydrocortison dosierung und Cortisolspiegel im Serum? Gibt es Patienten, welche unter Hydrocortisontherapie keinen erhöhten Cortisolspiegel erreichen?
 - Gibt es einen inversen Zusammenhang zwischen Cortisolspiegeln und weiteren Inflammationsparametern wie Lactatspiegeln, Inotropikadosierungen (VIS), Flüssigkeitsbilanz oder Temperatur?
 - Gibt es einen inversen Zusammenhang zwischen Cortisolspiegeln und laborchemischer Inflammation?

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeines

Dieser Dissertation liegt eine rein retrospektive Analyse der während des Klinikaufenthaltes der Patienten routinemäßig erhobenen Daten zugrunde. Es werden keine studienbezogenen Interventionen durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine monozentrische Analyse am Uniklinikum Köln über einen Zeitraum von drei Jahren. Das Kölner Herzzentrum zählt zu einem der führenden Zentren in Deutschland zur Behandlung angeborener Herzfehler.

Die Ethik-Kommission hat bestätigt, dass aufgrund der rein retrospektiven Daten kein gesondertes Ethikvotum erforderlich ist. Eine Selbsterklärung zu retrospektiven Forschungsprojekten liegt vor.

3.1.1 Patientenkollektiv

In der Uniklinik Köln wurden im beobachteten Zeitraum (Juli 2015 bis Juli 2018) 374 Patienten vom Neugeborenenalter bis zum vollendeten 17. Lebensjahr aufgrund eines angeborenen Herzfehlers mit der Herz-Lungen-Maschine operiert. Anschließend erfolgte die postoperative Betreuung im kinder-kardiologischen Bereich der anästhesiologischen Intensivstation. Für die retrospektive Analyse werden alle Patienten identifiziert, welche die im Folgenden genannten Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien erfüllen.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die retrospektive Analyse werden Kinder eingeschlossen, die aufgrund eines angeborenen Herzfehlers, unabhängig von dessen Komplexitätsgrad, operiert wurden und ein erhöhtes Risiko für eine postoperative Inflammationsreaktion aufweisen. Dazu zählen Patienten, die

- eine Operation mit der HLM und einem Kreislaufstillstand sowie
- eine HLM-Zeit größer oder gleich 100 Minuten benötigten
- bei komplexeren Operationen auch Kinder mit HLM Zeiten zwischen 80-100 Minuten

Trafen diese Kriterien zu, erhielten die Patienten gemäß des Klinikstandards eine Therapie mit Glucocorticoiden wie im Cortisonschema (siehe unten) erläutert.

Perioperatives Cortisonschema Uniklinik Köln:

1.) Bei **allen** Operationen mit HLM:

- Präoperativ (6 Stunden vor OP): **0,5 mg/kg Dexamethason i.v.**
- Intraoperativ (nach Narkoseeinleitung): **0,5 mg/kg Dexamethason i.v.**

2.) Bei allen Operationen mit HLM **und** erhöhtem Risiko für SIRS:

- Postoperativ (ab Ankunft ICU): **6 mg/kg/d Hydrocortison DTI**

Operationen mit erhöhtem Risiko für SIRS:

- OP mit HLM und Kreislaufstillstand
- CPB-Dauer > 100 Minuten

3.) Sekundär bei klinisch ausgeprägtem SIRS: **6 mg/kg/d Hydrocortison DTI**

Abbildung 4: Perioperatives Cortisonschema der Uniklinik Köln, Kinderkardiologie und Anästhesiologie

Zum Ausschluss aus dieser Analyse führen

- Operationen ohne Zuhilfenahme der HLM (z.B. Patienten mit Eingriffen wie dem Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus, einer Operation, die einer niedrigen Risikogruppe zugeordnet werden kann),
- Operationen mit einer HLM-Zeit unter (80-)100 Minuten,
- Patienten mit einem postoperativen Aufenthalt unter 72 Stunden auf der Intensivstation,
- verstorbene Patienten,
- Patienten mit fehlenden Daten sowie
- Patienten mit einer Sepsis beziehungsweise einer präoperativ bestehenden Infektion.

3.1.3 Datenbankerstellung

Die Datenerhebung erfolgt mittels der elektronischen Patientenakte der anästhesiologischen Intensivstation. Bis März 2018 wurde die Software e.ICR 2.2 (LOWteq GmbH, Köln, Deutschland) zur Dokumentation der Vitalparameter und der verabreichten Medikation verwendet, ab März 2018 das System Metavision (V.6.11.00, iMDsoft, Tel Aviv-Jaffa, Israel). Der Zugriff auf die OP-Berichte, die Anästhesieprotokolle, die Arztbriefe sowie andere Befunde werden dem ORBIS-System (Version 08043301.01070.DACHL; Dedalus Healthcare Group, Bonn, Deutschland) und – sofern nicht elektronisch dokumentiert – den

Akten in Papierform entnommen. Die präoperativen Patientendaten werden aus den Papierkurven der kinder-kardiologischen Intermediate Care Station erhoben. Anschließend werden die ermittelten Daten pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle digitalisiert.

3.1.4 Messzeitpunkte

Es wird ein Beobachtungszeitraum bis zum dritten postoperativen Tag gewählt.

Tabelle 6: Messzeitpunkte

Messzeitpunkt (ZP)	ZP1	ZP2	ZP3	ZP4
Laborparameter Inflammation Blutgasanalysen Vasoactive- Inotropic Score Hydrocortisondosis Cortisol	zum Aufnahmezeitpunkt	Postoperativer Tag 1 8 Uhr	Postoperativer Tag 2 8 Uhr	Postoperativer Tag 3 8 Uhr
Laborparameter Organsysteme Leukozytenzahlen	zum Aufnahmezeitpunkt	Postoperativer Tag 1 4 Uhr	Postoperativer Tag 2 4 Uhr	Postoperativer Tag 3 4 Uhr
Bilanzen Diurese Drainageverluste	-	Postoperativer Tag 1 Aufnahme + 16 h	Postoperativer Tag 2 Aufnahme + 40 h	Postoperativer Tag 3 Aufnahme + 60 h

3.2 Einteilung in RACHS-Gruppen

Der RACHS-1-Score ist ein wissenschaftlich anerkannter Score, der die Mortalität nach kinderherzchirurgischen Eingriffen beurteilt. Anhand dieses Scores können komplexere von weniger komplexen Operationen unterschieden werden. Dies wird in dieser Dissertation genutzt, um eine Gegenüberstellung zu erzielen und zufällig zwei etwa gleich große Gruppen zu vergleichen. So soll eine höhere Übersichtlichkeit erreicht und statistische Analysen innerhalb dieser Gruppen ermöglicht werden. Es können Unterschiede zwischen den verschiedenen Risikogruppen und deren postoperativen Verläufe unter der Cortisontherapie deutlicher aufgezeigt werden. Hierzu wird der ermittelte RACHS-1 Score eines jeden Patienten zunächst den sechs Gruppen zugeteilt. Des Weiteren erfolgt eine Einteilung zur Gegenüberstellung beider Gruppen in A und B.

3.3 Demographische und klinische Daten

Es werden folgende demographische und klinische Daten erfasst:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation, Geschlecht, Gewicht in kg,
- kardiale Diagnosen,
- Datum der Operation,
- Art der Operation und Einteilung nach RACHS-1 Score,
- intraoperative Zeitwerte (Operationsdauer, HLM-Dauer, Aortenabklemmzeit (AoX) und Kreislaufstillstandzeit in tiefer Hypothermie mit selektiver Hirnperfusion (DHCA),

- intraoperativ transfundierte Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate = EK, Frischplasmapräparate = FFP, Thrombozytenkonzentrate = TK), dabei Erfassung der Anzahl angebrochener Konserven,
- Drainageverluste (substernale Drainage, Pleuradrainage und Aszitesdrainage),
- Nierenersatzverfahren (Peritonealdialyse oder Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration = CVVH),
- Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO),
- Herzrhythmusstörungen (HRST) und -schrittmacherbedarf,
- postoperative Beatmungsdauer und Intensivstationsverweildauer,
- sowie 30-Tages Mortalität.

3.4 Die Inflammationsreaktion

Wie bereits in der Einleitung beschrieben kann die Inflammation nicht nur durch die SIRS Kriterien beschrieben werden. Daher werden weitere Parameter ausgewählt, die im klinischen Alltag eine zentrale Bedeutung für die präzise Beurteilung der Stabilität und Inflammationsreaktion der Patienten haben.

3.4.1 Laborchemische Inflammationsparameter und Lactat

Alle Blutentnahmen wurden entweder über einen arteriellen Zugang oder zentralvenös über einen Zentralvenenkatheter (ZVK) entnommen, durch das Zentrallabor der Uniklinik Köln bestimmt und anschließend in das System Lauris© (Version: 15.09.28, NEXUS SWISSLAB GmbH, Berlin, Deutschland) übertragen. Alle notwendigen, zum Teil auch altersspezifischen Grenzwerte werden in der Analyse beachtet. Eine Tabelle mit einer Gesamtansicht über die in der Uniklinik Köln geltenden Referenzwerte findet sich im Anhang (vgl. Tabelle 88). Folgende Parameter werden ausgewertet:

- C-reaktives Protein, Procalcitonin, Interleukin 6, Interleukin 8 und Leukozyten,
- Lactat im Rahmen der Blutgasanalysen.

3.4.2 SIRS-Kriterien, Vitalparameter, Vasoactive- Inotropic Score und Flüssigkeitsbilanz

Da die SIRS-Kriterien (siehe Tab. 2) auf kinderkardiochirurgische Patienten postoperativ nur begrenzt anzuwenden sind, werden diese in der Untersuchung modifiziert. So werden im Falle von nicht-normwertigen Körpertemperaturen nur Werte über 38,5 °C als Hinweis auf eine Inflammation betrachtet. Die Hypothermie (Temperatur unter 36,0 °C) wird hier nicht als SIRS-Kriterium gewertet, da sie in den ersten postoperativen Stunden unter anderem zur Prävention von Herzrhythmusstörungen bewusst induziert wird. Die Aufzeichnung der Temperatur erfolgt überwiegend mit Hilfe einer rektal einliegenden Messsonde, alternativ durch regelmäßige Messungen (in der Regel vier bis acht Mal

täglich) mit einem rektalen Thermometer. Bei älteren Kindern werden die Messungen mit einem Ohrthermometer durchgeführt. Die Vitalparameter (Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung) werden permanent überwacht und in fünf-minütigem Abstand in der elektronischen Patientenkurve dokumentiert. Bei der Betrachtung der Herzfrequenz als SIRS-Kriterium werden nur die altersabhängigen tachykarden Werte als pathologische Parameter erfasst. Da Bradykardien üblicherweise im postoperativen Verlauf mit Hilfe eines temporären Herzschrittmachers behandelt werden, wird deren Ausmaß im Hinblick auf die Inflammation nicht beurteilt. Alle Kinder werden postoperativ zunächst noch mechanisch beatmet, somit kann eine pathologische Atemfrequenz als SIRS-Kriterium nicht ausgewertet werden. Der Vasoactive- Inotropic Score wird wie unter 2.5.1. beschrieben berechnet. Die Gesamtbilanz wurde ab dem Aufnahmezeitpunkt aus kristalloider und kolloidaler Bilanz errechnet.

3.5 Die Organfunktionen

Die Verwendung des pSOFA Scores ist bei kinderkardiologischen Patienten, wie bereits erwähnt, nur eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund wird die Organfunktion mit vorhandenen Parametern beschrieben und im RACHS-Gruppen-Vergleich betrachtet. Die Messzeitpunkte können der Tabelle 6 entnommen werden. Die Beschreibung der Organfunktionen durch die täglich entnommenen Laborwerte erfolgt folgendermaßen:

- Kardiale Biomarker durch Troponin T, Creatinkinase und das Creatinkinase Isoenzym-MB sowie den Anteil der CK-MB an der gesamt CK.
- Die Nierenfunktion durch die Diurese, Kreatinin und Harnstoff, sowie die AKIN- und pRIFLE-Scores.
- Die Leberfunktion durch Gesamtbilirubin, Albumin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und die Thromboplastinzeit (Quick).

3.6 Die Glucocorticoidtherapie

Es werden folgende Parameter erfasst und ausgewertet:

- Präoperativ und intraoperativ verabreichte Dexamethason-Dosierung, wobei eine nicht dokumentierte Gabe als eine nicht verabreichte Gabe gewertet wird.
- Postoperative Cortisolspiegel sowie
- Hydrocortison-Dosierung in mg/kg/d (kontinuierliche Infusion via Spritzenpumpe).

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt unter Beratung des Institutes für medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln (IMSB). Diese erfolgt mit dem Programm „Statistical Product and Service Solution“ (SPSS® Version 25, IBM, Armonk, NY, USA).

3.7.1 Deskriptive Statistik

Für stetige Variablen werden zunächst Tests auf Normalverteilung (Saphiro-Wilk-Test) durchgeführt. Für normalverteilte stetige Daten werden Mittelwert und Standardabweichung, für nicht-normalverteilte Daten Median und Interquartilsabstand (IQR, Differenz zwischen 1. und 3. Quartil) berichtet. Zur Vollständigkeit werden zusätzlich Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Für kategoriale Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten berichtet. Der Gruppenvergleich erfolgt für normalverteilte stetige Variablen mittels t-Test für unabhängige Stichproben, für nicht-normalverteilte stetige Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen anhand des exakten Fisher-Tests.

3.7.2 Korrelationen

Es soll ein Gesamtüberblick über die Korrelationen zwischen Cortisolspiegel und den in dieser Arbeit verwendeten Parametern zur Beschreibung der Inflammationsreaktion gegeben werden. Dies soll mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman berechnet werden. Hierbei entspricht ein Wert des Korrelationskoeffizienten von 0.1 einem schwachen, ein Wert von 0.3 einem mittleren und ein Wert von 0.5 einem starken Effekt.

3.7.3 Weitere Tests

Zur Berechnung beziehungsweise Analyse der Daten, die sich durch zeitlich wiederholte Beobachtungen ergeben, wird ein lineares gemischtes Modell verwendet. So können beide Gruppen über einen Zeitraum von drei Tagen hinweg miteinander verglichen werden. Hierbei wird neben der RACHS-1-Gruppe und der Zeit auch der Interaktionsterm Gruppe*Zeit betrachtet. Des Weiteren soll der Einfluss des Cortisolspiegels auf die Inflammation im Gruppenvergleich bestimmt werden, indem dieser als Kovariate in das Modell aufgenommen wird. Bei den verwendeten Tests handelt es sich um F-Tests. Für alle verwendeten Tests wird ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt.

3.7.4 Diagramme und Tabellen

Zur graphischen Darstellung der Methodik und der ermittelten Ergebnisse dienen Verlaufs- und Balkendiagramme, Box Plots sowie Tabellen. Die Diagramme und Box Plots werden ebenfalls mit SPSS© erstellt. Dabei werden die Variablen im Verlaufsdiagramm als Mittelwerte dargestellt. Weitere Diagramme und Tabellen werden in Microsoft Excel© oder in Microsoft Word© (Office Version 18.2003.12711.0, Microsoft Cooperation) konfiguriert.

3.7.5 Signifikanz

Ein p-Wert von $p \leq 0,05$ wird als signifikant bewertet, ein $p \leq 0,01$ als sehr signifikant und ein $p \leq 0,001$ als höchst signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Innerhalb der retrospektiven Datenerhebung von Juli 2015 bis Juli 2018 konnten 374 Patienten identifiziert werden, welche im oben genannten Zeitraum kardiochirurgisch versorgt wurden. Aus den 374 Patienten wurden 49 Patienten zur Auswertung herangezogen.

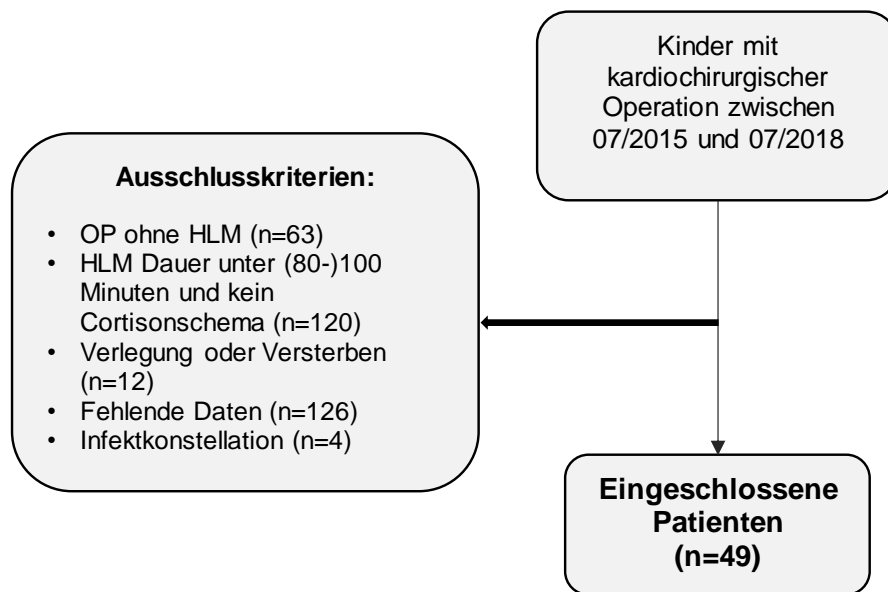


Abbildung 5: Ein- und Ausschlusskriterien

4.2 RACHS-Gruppeneinteilung

Wie bereits in der Methodik beschrieben, konnten die Scores im Bereich von 2 und 3 zu A und 4 und 6 zu B zusammengefasst werden. In RACHS-Score 1 wurden weniger komplexe Operationen durchgeführt, die in der Regel kürzere HLM-Zeiten aufwiesen. RACHS 5.01-5.02 beinhaltet beispielsweise die Korrektur äußerst seltener Herzfehler, wie die Ebstein Anomalie der Trikuspidalklappe, welche nur 0,4 % aller angeborenen Herzfehler ausmacht und kein Bestandteil dieser Arbeit ist ⁹. Zu Gruppe A gehören Kinder, die im Vergleich zur Gruppe B eine geringere Mortalitätsrate aufweisen. Außerdem sind die Kinder der Gruppe A älter als die der Gruppe B. In der unten dargestellten Grafik wird die Einteilung der jeweiligen RACHS-1-Nummer zu einer Gruppennummer gezeigt sowie deren vertretene Anzahl der Patienten in dieser Dissertation. Die Gruppeneinteilung orientiert sich bei Patienten, die zwei RACHS-Scores aufgrund komplexer Herzfehler aufweisen, an dem höheren Score. Als Beispiel ist hier ein Patient mit HLHS zu nennen, der sich einer Norwood OP unterzogen hat, aber auch wegen einer Aortenbogenhypoplasie eine Aortenbogenerweiterung benötigte. In dieser Arbeit wird dieser Patient in RACHS-Score 6 (B) eingeordnet.

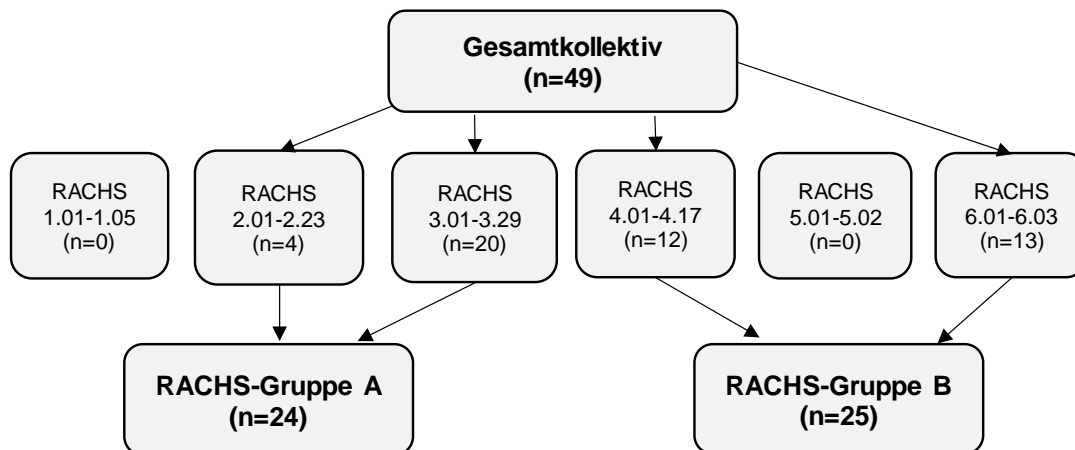


Abbildung 6: RACHS-Gruppenzuweisung

Tabelle 7: Kreuztabelle Altersverteilung innerhalb der Gruppen A und B

RACHS-Gruppe	0 Tage bis 1 Woche	1 Woche bis 1 Monat	1 Monat bis 1 Jahr	2 bis 5 Jahre	6 bis 12 Jahre	13 bis 17 Jahre	Gesamtzahl
A	2 (8,4)	5 (20,8)	9 (37,4)	7 (29,4)	0 (0)	1 (4,2)	24 (100)
B	1 (4)	17 (68)	6 (24)	1 (4)	0	0	25 (100)
Gesamtzahl	3	22	15	8	0	1	49

Anmerkung: relative Häufigkeit in Klammern

4.3 Vergleich demographischer und klinischer Daten

4.3.1 Alter, Gewicht und Geschlechtsverteilung

Im Gruppenvergleich zeigte sich bei der Betrachtung der demographischen Daten, dass die Kinder der Gruppe B ein signifikant jüngeres Alter ($p = 0,004$) sowie ein nicht signifikant leichteres Gewicht aufwiesen ($p = 0,061$). Das Verteilungsmuster der Geschlechter war ähnlich ($p = 0,667$).

Tabelle 8: Übersicht demographische Daten

	Gesamtkollektiv (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)	p-Wert
Alter [Monate]	0,0 (0,0-8,0) 9,7 ± 28,5	6,5 (0,0-15,5) 17,5 ± 39,51	0,0 (0,0-4,5) 2,2 ± 3,9	0,002_a
Gewicht [kg]	3,90 (3,05-7,95) 6,81 ± 9,27	7,05 (3,05-8,78) 9,13 ± 12,73	3,60 (3,05-5,6) 4,60 ± 2,45	0,061 _a
Geschlecht [Häufigkeiten]				
männlich	23 (46,9)	12 (50,0)	11 (44,0)	0,677 _b
weiblich	26 (53,1)	12 (50,0)	14 (56,0)	

Anmerkung: Die Ergebnisse werden für stetige Variablen als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben, für kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeiten.

a Mann-Whitney-U-Test

b exakter Fisher-Test

4.3.2 Diagnosen und intraoperative Daten

Den Diagnosen entsprechend kamen unterschiedliche operative Eingriffe zur Anwendung. Es zeigte sich in Gruppe B im Median eine längere HLM-Dauer. Ein hochsignifikanter Unterschied ließ sich allerdings nur bei der Zeit und der Anzahl der durchgeführten Operationen mit Kreislaufstillstand nachweisen ($p = 0,002$). Gesamtzeit ($p = 0,254$) und Ischämiezeit ($p = 0,332$) waren nicht signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich der Transfusion von Blutprodukten konnte gezeigt werden, dass Gruppe B eine signifikant höhere Anzahl an Erythrozytenkonzentraten erhielt ($p = 0,021$). Die Gabe von Plasma- ($p = 0,088$) und Thrombozytenkonzentraten ($p = 0,282$) unterschied sich nicht.

Tabelle 9: Übersicht Diagnosen

	Gesamtkollektiv (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)
Diagnosen [absteigende Anzahl]	TGA ohne VSD/ TGA mit VSD/ ccTGA (n=13) HLHS (n=9) TOF (n=5) PA (n=5) DORV (n=5) AVSD balanciert/ AVSD imbalanciert (n=5) DILV (n=3) AO-LV- Tunnel (n=1) Aortenbogen-hypoplasie (n=1)	TGA ohne VSD (n=7) TOF (n=5) PA (n=5) AVSD balanciert (n=2) DORV (n=1) HLHS (n=1) HRHS (n=1) AO-LV- Tunnel (n=1) Aortenklappeninsuffizienz (n=1)	HLHS (n=8) TGA mit VSD (n=5) DORV (n=4) AVSD imbalanciert (n=3) DILV (n=3) cc-TGA (n=1) Aortenbogenhypoplasie (n=1)

Tabelle 10: Übersicht HLM-Zeiten und Blutprodukte

	Gesamtkollektiv (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)	p-Wert
HLM-Zeiten				
Gesamtzeit [Minuten]	131,0 (114,5-159,0) 143,5 ± 54,6	123,5 (110,5-162,0) 131,6 ± 29,8	135,0 (120,5-153,5) 155,0 ± 69,6	0,254 _a
Ischämiezeit [Minuten]	80,0 (67,0-99,0) 82,9 ± 33,9	79,0 (66,8-97,5) 82,1 ± 21,0	81,0 (70,5-100) 90,3 (35,7)	0,332 _a
[Patientenzahl*]	47	22	25	
Kreislaufstillstand [Minuten]	36,0 (24,0-59,0) 15,7 ± 25,7	33,0 (7,5-65,3) 35,5 ± 30,0	36,0 (30,0-59,0) 41,8 ± 26,5	0,002 _a
[Patientenzahl*]	20	2	15	
Transfusionen [Anzahl]				
Erythrozytenkonzentrat	2,0 (2,0-2,0) 2,08 ± 0,49	2,0 (2,0-2,0) 1,92 ± 0,41	2,0 (2,0-2,0) 2,24 ± 0,52	0,021 _a
Plasmakonzentrat	2,0 (2,0-2,0) 1,94 ± 0,43	2,0 (2,0-2,0) 1,83 ± 0,48	2,0 (2,0-2,0) 2,04 ± 0,35	0,088 _a
Thrombozytenkonzentrat	1,0 (1,0-1,0) 0,92 ± 0,28	1,0 (1,0-1,0) 0,88 ± 0,34	1,0 (1,0-1,0) 0,96 ± 0,2	0,282 _a

Anmerkung: Die Ergebnisse werden für stetige Variablen als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben, für kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeiten.

a Mann-Whitney-U-Test

* Anzahl an Patienten, die mit Ischämie bzw. Kreislaufstillstand operiert wurden

4.3.3 Postoperative Daten

Drainageverluste

Die Drainageverluste der Gruppe B waren gegenüber der Gruppe A erhöht. Es zeigte sich eine geringe Signifikanz in der Gruppenvariable ($p = 0,049$). In der Interaktionsvariable konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,633$). Der Verlauf der Verluste zeigte sich sehr ähnlich. An ZP3 wurde der geringste Verlust gemessen, dieser stieg im weiteren Verlauf steil an. Bezüglich der Anlagehäufigkeit einer Aszitesdrainage konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p = 0,614$).

Tabelle 11: Tests auf feste Effekte Drainageverluste

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,049
Tag	0,030
Interaktion Gruppe*Tag	0,633

Tabelle 12: Paarweiser Vergleich Drainageverlust Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
4,974	0,027	9,920	0,049

Tabelle 13: Paarweise Vergleiche Drainageverlust Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP2	6,450	-1,952	14,852	0,129
ZP3	3,124	-0,056	6,303	0,054
ZP4	5,347	-4,329	15,023	0,272

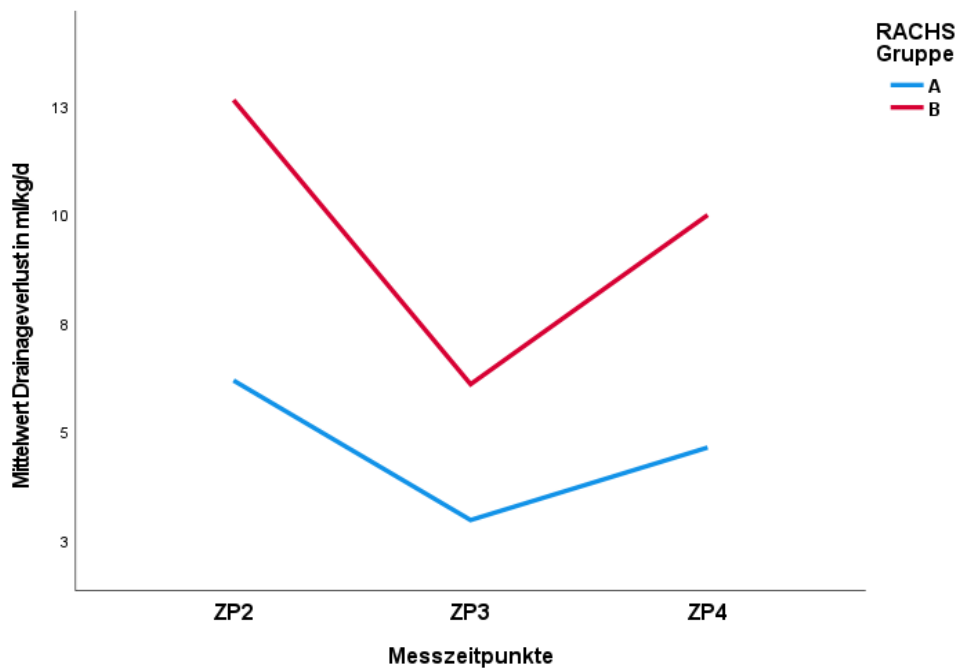


Abbildung 7: Verlaufsdiagramm der Drainageverluste Gruppe A vs. B

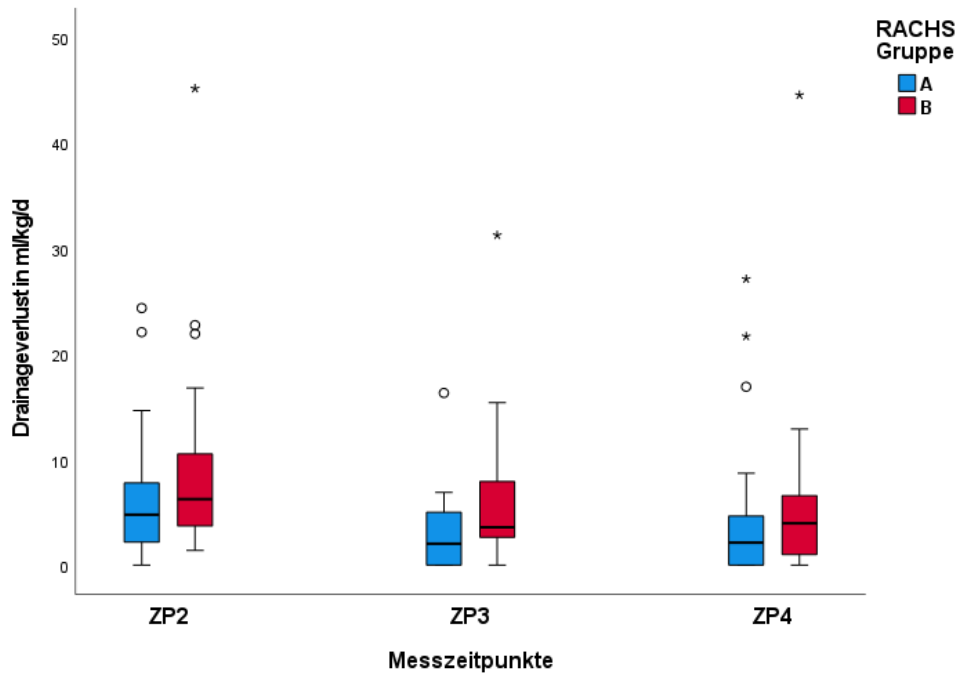


Abbildung 8: Boxplots Drainageverluste Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte
 Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Nierenersatzverfahren und ECMO-Notwendigkeit

Ein Nierenersatzverfahren wurde in beiden Gruppen in gleicher Anzahl angewendet ($p = 0,966$). Wir ermittelten einen deutlichen Unterschied in der Verwendung einer ECMO. Es waren signifikant häufiger Kinder der Gruppe B betroffen, hier mussten fünf Kinder durch dieses System unterstützt werden. In Gruppe A wurde kein Kind ECMO-pflichtig ($p = 0,022$).

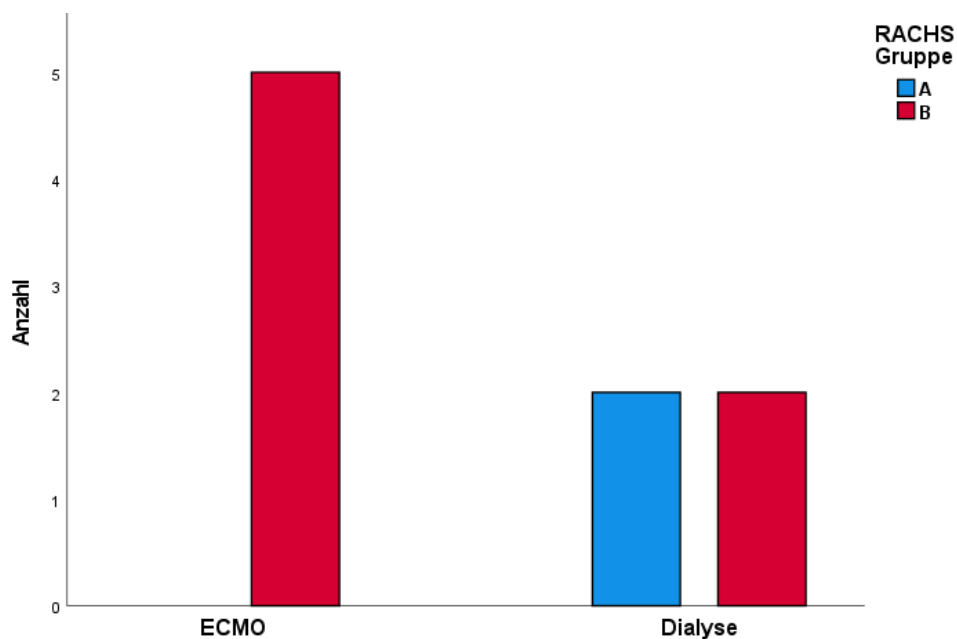


Abbildung 9: Dialyse- und ECMO-Notwendigkeit Gruppe A vs. B

Herzrhythmusstörungen und Herzschrittmacher

Sowohl das Auftreten von Herzrhythmusstörungen ($p = 0,481$) als auch die Verwendung eines Herzschrittmachers ($p = 0,487$) wurde in beiden Gruppen in etwa gleich häufig beobachtet.

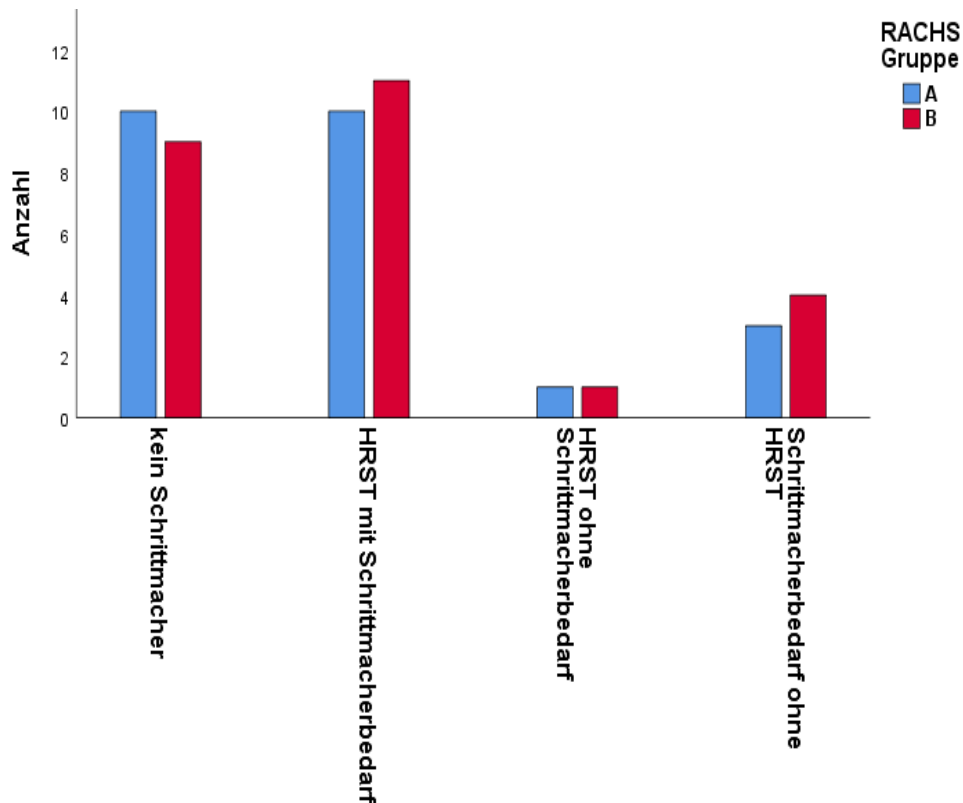


Abbildung 10: Herzrhythmusstörungen und Schrittmacherbedarf Gruppe A vs. B

Postoperative Beatmungsdauer und Intensivstationsverweildauer

Die Verweildauer auf der Intensivstation unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,411$). Bei der Beatmungsdauer konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Für Gruppe A ergab sich ein Median von 1,5 Tagen (IQR 0,3 – 3,7), für Gruppe B von 4,9 Tagen (IQR 2,5 – 6,9), ($p = 0,010$). Die Kinder der Gruppe B wurden demnach länger invasiv beatmet.

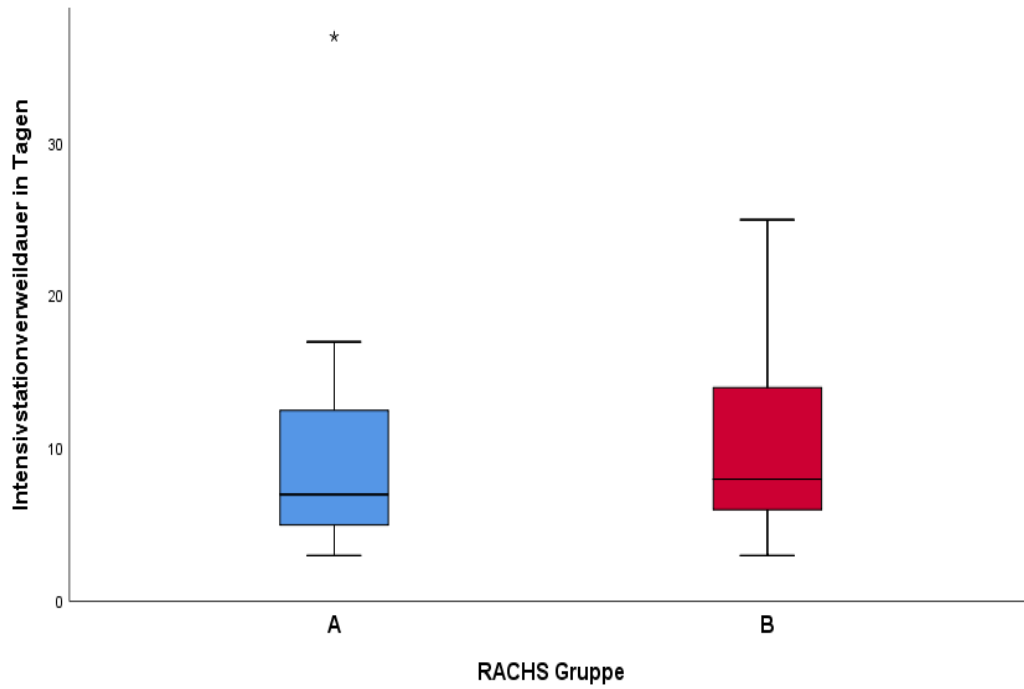


Abbildung 11: Intensivstationverweildauer Gruppe A vs. B
 Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

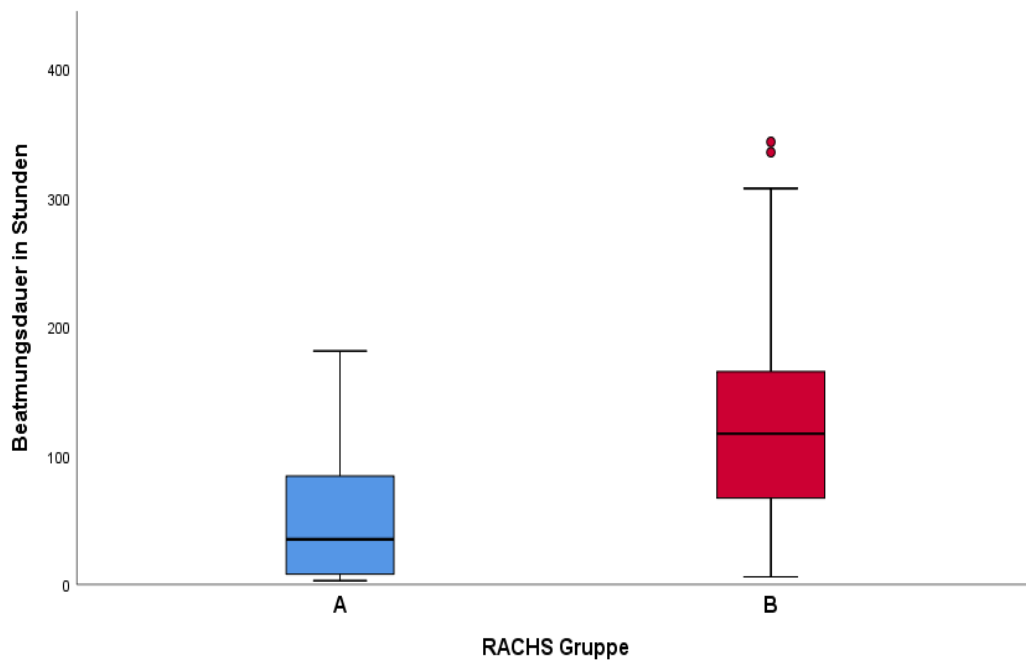


Abbildung 12: Beatmungsdauer Gruppe A vs. B
 Anmerkung: Ausreißer ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Perioperative Mortalität

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Mortalität aufgezeigt werden. In Gruppe A verstarb kein Kind, während in Gruppe B vier Kinder innerhalb von 30 Tagen verstarben ($p = 0,043$).

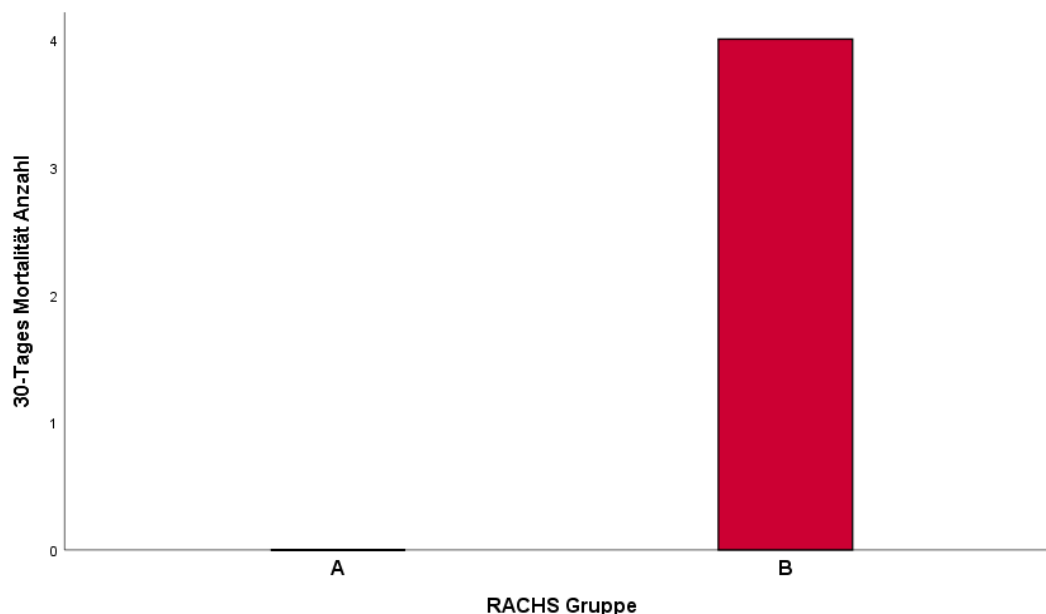


Abbildung 13: 30-Tages Mortalität Gruppe A vs. B

4.4 Vergleich der Inflammationsreaktion

Der Vergleich der Inflammationsreaktion beinhaltet zunächst die laborchemischen Inflammationsparameter. Weiter werden die SIRS-Kriterien angewendet und zuletzt die, in dieser Arbeit verwendeten klinischen Parameter.

4.4.1 Laborchemische Inflammation

Es wird auf die signifikanten oder die hervorzuhebenden Unterschiede im linearen gemischten Regressionsmodell eingegangen. Die Tabellen und Grafiken der nicht relevanten Unterschiede befinden sich im Anhang (vgl. 7.3.1)

Tabelle 14: Übersicht laborchemische Inflammationsparameter und Lactat

	Gesamtkollektiv (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)
CRP [mg/dl]			
ZP2	14,10 (8,4-23,4) 17,99 ± 14,1	14,85 (10,1-27,2) 20,83 ± 17,30	14,0 (7,7-22,6) 15,26 ± 9,8
ZP3	24,90 (15,1-41,8) 34,84 ± 30,9	25,55 (12,3-51,1) 40,18 ± 41,0	24,90 (19,1-39,2) 29,73 ± 15,7
ZP4	23,10 (11,3-45,9) 35,10 ± 42,2	23,65 (9,3-42,2) 38,62 ± 55,01	23,10 (13,4-47,4) 31,71 ± 25,2

PCT [µg/dl]			
ZP1	0,10 (0,1-0,2) 0,29 ± 0,7	0,10 (0,1-0,2) 0,21 ± 0,3	0,10 (0,1-0,2) 0,36 ± 1,0
ZP2	1,90 (0,7-6,3) 7,30 ± 21,8	0,90 (0,3-3,1) 2,34 ± 3,2	3,20 (1,6-7,6) 12,06 ± 29,8
ZP3	2,30 (0,6-5) 11,00 ± 47,7	0,80 (0,2-2,9) 2,31 ± 3,9	3,10 (1,6-5,5) 19,35 ± 66,3
ZP4	1,40 (0,3-2,2) 8,25 ± 39,4	0,45 (0,1-1,6) 1,40 ± 2,5	1,90 (1,1-2,7) 14,82 ± 54,9
IL-6 [ng/l]			
ZP1	92,0 (64,5-162) 113,02 ± 96,5	76,50 (64,3-120,8) 94,83 ± 46,3	95,0 (70-152) 130,50 ± 126,1
ZP2	80,0 (48-123,5) 98,88 ± 84,6	64,50 (44,3-95,3) 80,33 ± 52,3	88,0 (48-142) 116,70 ± 105,0
ZP3	38,0 (25,5-63) 53,14 ± 56,5	29,50 (18-47,5) 52,0 ± 66,9	39,0 (34,5-66,5) 54,24 ± 45,7
ZP4	22,0 (15-36,5) 27,96 ± 20,9	24,0 (15-37) 30,38 ± 25,9	20,0 (15-34) 25,64 ± 14,7
IL-8 [ng/l]			
ZP1	70,0 (28,5-158,5) 137,2 ± 172,7	36,0 (19,5-69,3) 75,1 ± 103,9	114,0 (70,5-284,5) 196,8 ± 204,3
ZP2	37,0 (23-67) 72,2 ± 127,1	33,5 (13-46,5) 35,9 ± 33,8	49,0 (27,5-88,5) 107,1 ± 169,2
ZP3	23,0 (13-44,5) 33,7 ± 35,0	14,0 (10-32,5) 22,1 ± 15,9	27,0 (21-53) 44,8 ± 44,1
ZP4	18,0 (12-33) 31,1 ± 42,6	15,0 (9,5-19,8) 23,4 ± 31,6	26,0 (17,5-39) 38,4 ± 50,5
Leukozyten [Anzahl/nl]			
ZP1	9,43 (7,6-13) 10,51 ± 4,4	11,12 (8,7-16,3) 11,91 ± 4,2	8,06 (6,5-11) 9,17 ± 4,3
ZP2	12,19 (8,9-14,1) 11,76 ± 3,95	11,36 (9,2-14,4) 12,10 ± 3,5	12,21 (8,0-14,1) 11,44 ± 4,4
ZP3	13,50 (9,6-17,8) 13,96 ± 5,6	13,70 (9,9-18) 14,11 ± 5,5	13,50 (8,9-17,9) 13,80 ± 5,8
ZP4	11,66 (8,6-15,7) 12,30 ± 5,1	12,03 (9-15,2) 12,56 ± 5,6	10,20 (8,4-16,6) 12,05 ± 4,8
Lactat [mmol/l]			
ZP1	4,9 (3,0-8,0) 5,7 ± 5,0	3,2 (2,2-5,0) 3,7 ± 1,9	8,0 (4,8-9,9) 7,7 ± 3,2
ZP2	2,0 (1,3-3,1) 2,3 ± 1,3	1,6 (1,1-2,6) 1,9 ± 1,1	2,6 (1,6-3,5) 2,7 ± 1,5
ZP3	1,4 (1,1-2) 1,7 ± 0,8	1,2 (0,9-1,6) 1,4 ± 0,6	1,9 (1,2-2,7) 2,0 ± 0,9
ZP4	1,3 (1,0-1,7) 1,5 ± 0,8	1,1 (0,9-1,5) 1,2 ± 0,5	1,5 (1,2-2,2) 1,8 ± 1,0

Anmerkung: Die Ergebnisse werden als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben.

Sowohl die CRP- ($p = 0,687$), die PCT- ($p = 0,451$), als auch die IL-6-Werte ($p = 0,358$) wiesen in den Paarvergleichen und Interaktionsvariablen im gesamten postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede auf (Tabellen im Anhang). Jedoch zeigte sich bezüglich der absoluten Zahlen und im Verlaufsdiagramm, dass die Kinder der Gruppe B ab ZP2 höhere PCT-Spiegel aufwiesen. Dieser Unterschied hielt bis einschließlich ZP4 an, zudem wurde der Maximalspiegel später erreicht. Die Streuung der Werte war sehr groß (0-332,9 $\mu\text{g/dl}$). Vermutlich ließ sich daher statistisch kein signifikanter Unterschied feststellen.

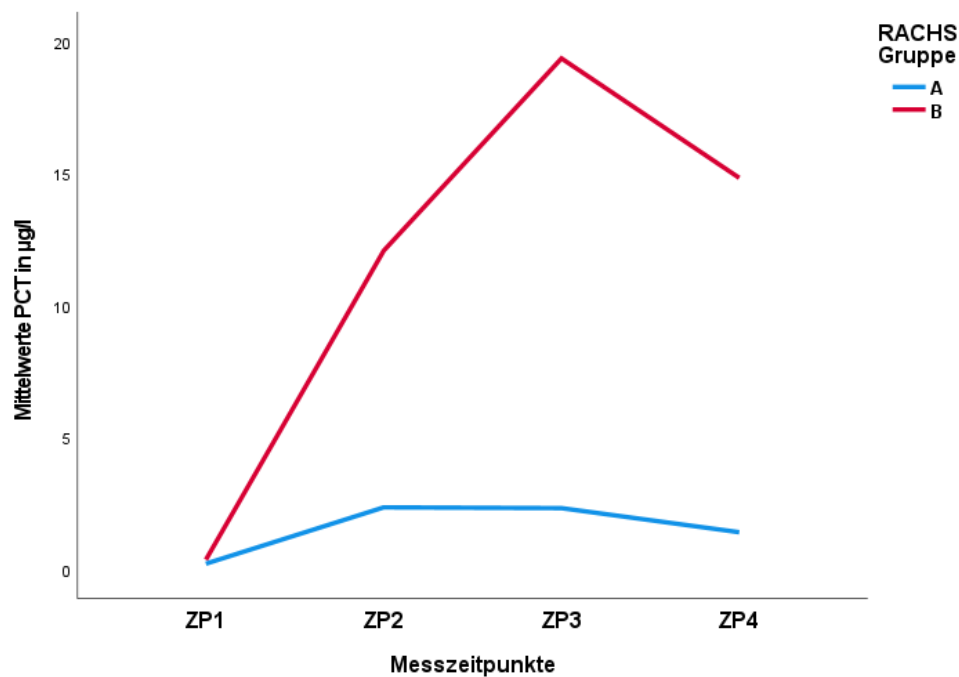


Abbildung 14: Verlaufsdiagramm PCT Gruppe A vs. B

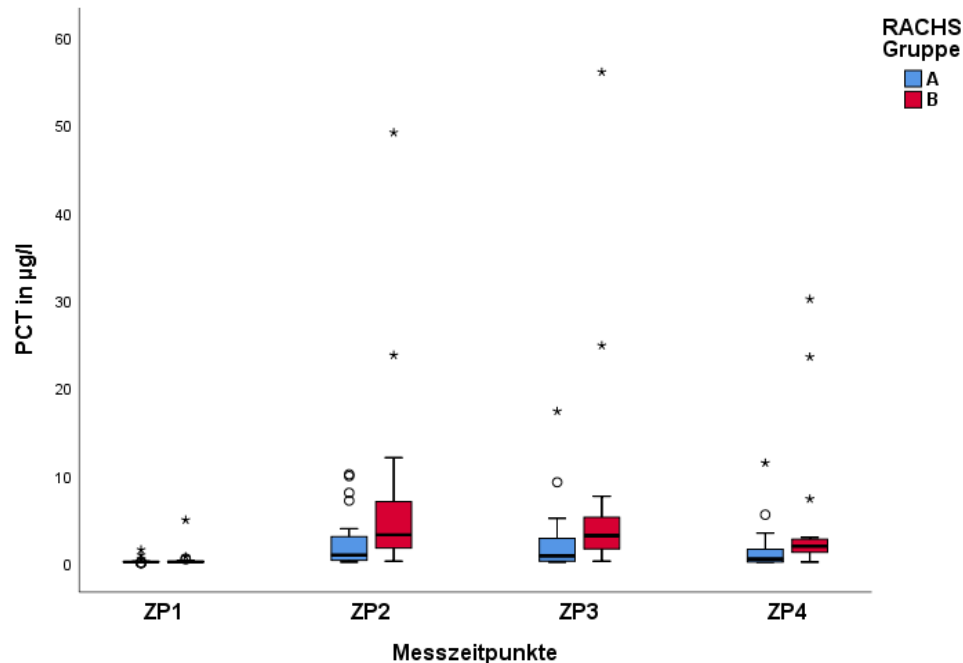


Abbildung 15: Boxplots PCT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Hinsichtlich der IL-8 Spiegel zeigte sich im Paarvergleich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,005$). Die Spiegel der Gruppe B waren deutlich höher als die der Gruppe A, dies war besonders zum Aufnahmezeitpunkt prägnant. Im Verlauf näherten sich beide Kurven an. Der Unterschied im Interaktionsterm erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,140$).

Tabelle 15: Tests auf feste Effekte IL-8

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	$\leq 0,001$
RACHS Gruppe	0,005
Tag	$\leq 0,001$
Interaktion Gruppe*Tag	0,140

Tabelle 16: Paarweiser Vergleich IL-8 Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-57,645	-97,343	-17,946	0,005

Tabelle 17: Paarweise Vergleiche IL-8 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-121,717	-215,851	-27,582	0,012
ZP2	-71,163	-138,415	-3,912	0,038
ZP3	-22,675	-41,482	-3,868	0,019
ZP4	-15,023	-40,573	10,526	0,243

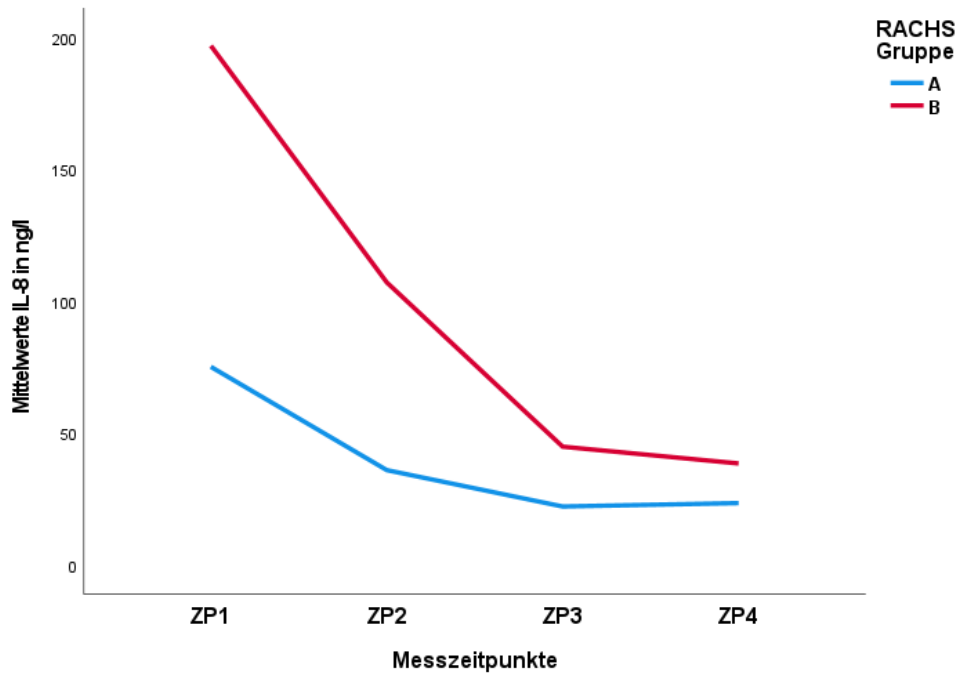


Abbildung 16: Verlaufsdigramm IL-8 Spiegel Gruppe A vs. B

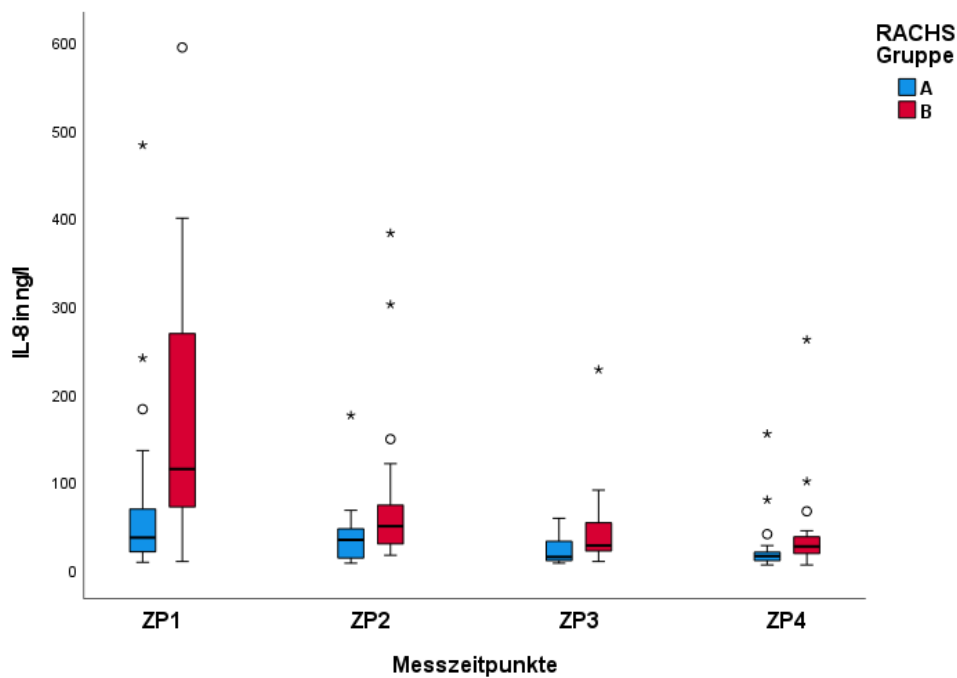


Abbildung 17: Boxplots IL-8 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Der Vergleich der Leukozyten zeigte den deutlichsten Unterschied innerhalb der Gruppen unmittelbar nach der Operation ($p = 0,053$). Insgesamt ermittelten wir in der Interaktion ($p = 0,184$) und im RACHS-Gruppenvergleich ($p = 0,364$) keinen signifikanten Unterschied (siehe Anhang).

Bei der Betrachtung der Lactatspiegel wurde ein deutlich signifikanter Unterschied sowohl im Paarvergleich ($p < 0,001$), als auch in der Interaktion ($p < 0,001$) nachgewiesen. Dabei lagen die Spiegel in Gruppe B besonders zu Beginn der Beobachtung deutlich über denen der Gruppe A, im Verlauf näherten sich die Werte wieder an.

Tabelle 18: Tests auf feste Effekte Lactat

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	<0,001
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	<0,001

Tabelle 19: Paarweiser Vergleich Lactat Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-1,462	-2,088	-0,836	<0,001

Tabelle 20: Paarweise Vergleiche Lactat Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-3,944	-5,394	-2,495	<0,001
ZP2	-0,762	-1,496	-0,28	0,042
ZP3	-0,606	-1,059	-0,153	0,010
ZP4	-0,534	-0,984	-0,85	0,021

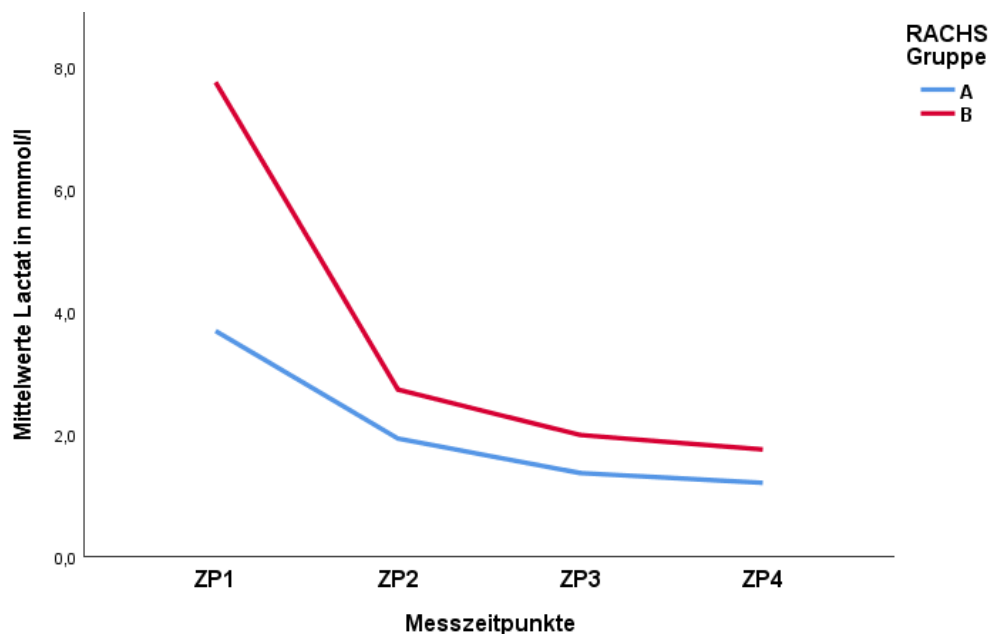


Abbildung 18: Verlaufsdigramm Lactat Gruppe A vs. B

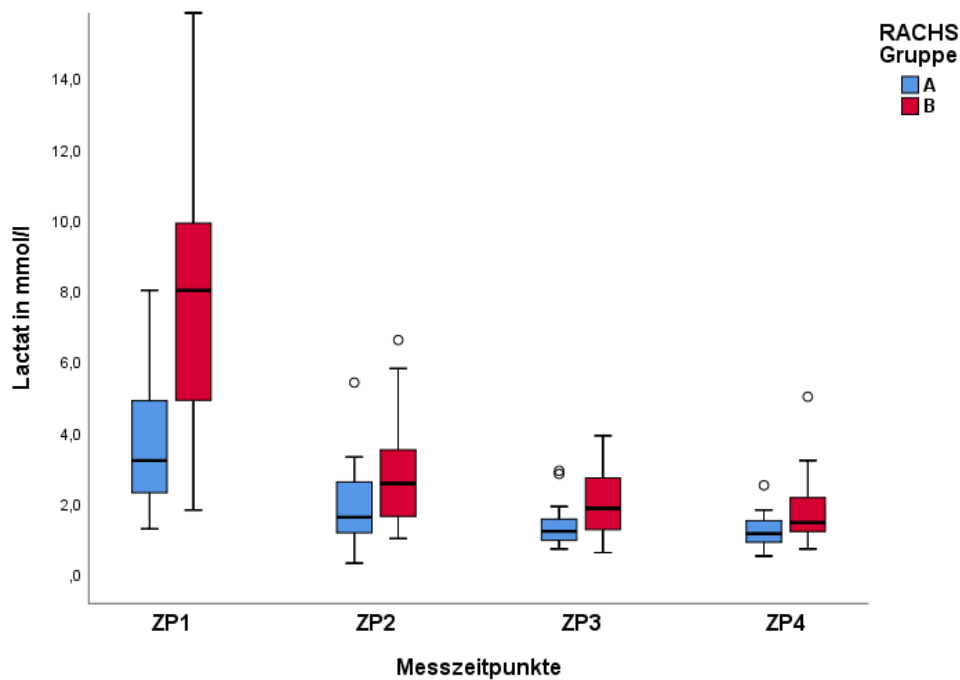


Abbildung 19: Boxplots Lactat Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte
 Anmerkung: Ausreißer ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

4.4.2 Die Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom-Kriterien

Wie in der Methodik beschrieben wurden die SIRS-Kriterien auf die altersspezifischen Gruppen angewendet. Für das gesamte Kollektiv galt: In der Altersgruppe 0 Tage bis 1 Woche konnte kein SIRS nachgewiesen werden. Bei den Kindern zwischen 1 Woche und 1 Monat, welche auch die größte Gruppe in dieser Arbeit darstellten, zeigte sich eine SIRS Inzidenz von 45 %. Die folgende Gruppe (1 Monat bis 1 Jahr) zeigte ein noch höheres SIRS-Auftreten von 53,3 %. Mit zunehmendem Alter (2 bis 5 Jahre) kam es zu einer Abnahme (25 %). In der letzten Gruppe (13 bis 17 Jahre), liegt die Inzidenz bei 100 %, die Gruppe ist aufgrund der kleinen Fallzahl jedoch nicht repräsentativ (n=1). Im Gruppenvergleich konnte in 16,3 % der Fälle in Gruppe A und in 26,5 % in Gruppe B ein SIRS nachgewiesen werden.

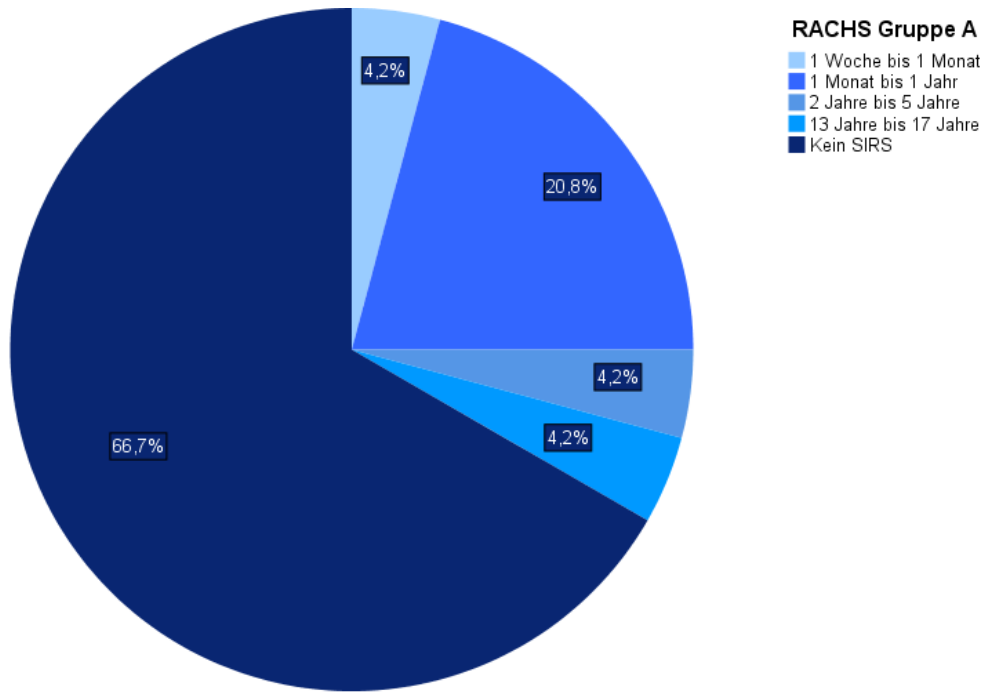


Abbildung 20: SIRS Inzidenzen innerhalb der Gruppe A

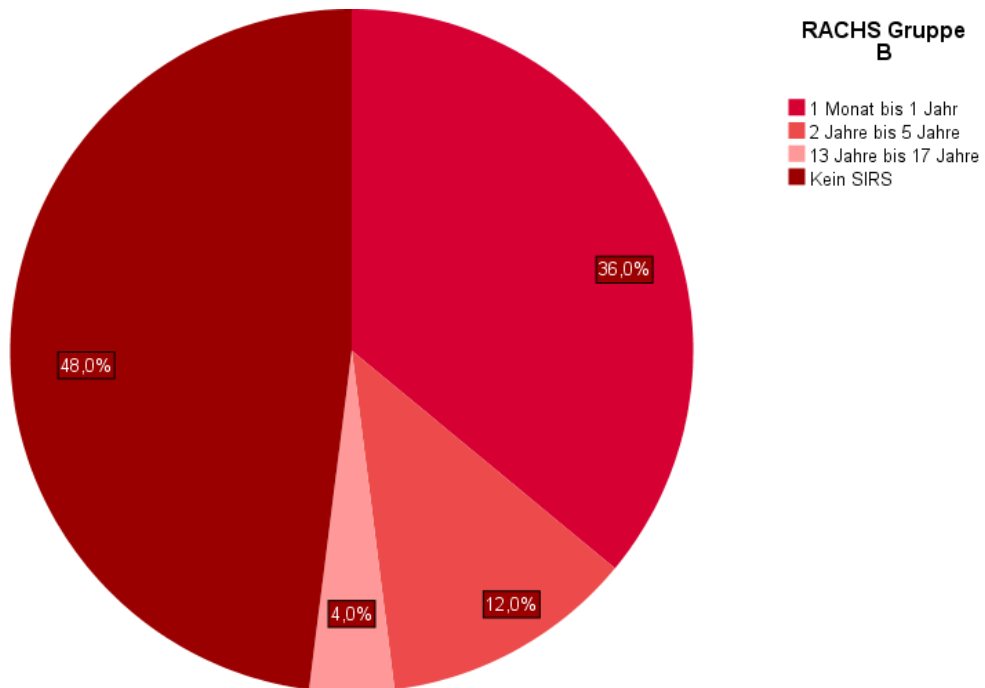


Abbildung 21: SIRS Inzidenzen innerhalb der Gruppe B

4.4.3 Vasoactive- Inotropic Score, Flüssigkeitsbilanz und Körpertemperatur

Tabelle 21: Übersicht weitere Parameter

	Gesamtkollektiv (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)
VIS [µg/kg/min]			
ZP1	15,1 (12,0-26,9) 19,3 ± 11,7	13,8 (12,0-24,5) 17,1 ± 9,4	17,0 (11,3-27,4) 21,4 ± 13,4
ZP2	15,8 (10,7-25,6) 18,8 ± 11,0	15,5 (9,2-24,5) 16,9 ± 8,5	17,4 (10,7-28,5) 20,7 ± 12,8
ZP3	11,8 (7,8-22,6) 16,1 ± 10,8	11,2 (7,6-17,5) 14,1 ± 10,0	17,4 (8,0-25,6) 18,0 ± 11,4
ZP4	10,1 (6,5-17,1) 13,6 ± 9,7	8,4 (6,2-14,2) 12,4 ± 10,1	11,8 (7,2-18,8) 14,7 ± 9,2
Bilanz [ml/kg/d]			
ZP2	62,2 (10,8-174,1) 79,4 ± 77,6	47,7 (4,6-106,5) 61,1 ± 79,3	83,9 (20,5-201,7) 96,9 ± 73,2
ZP3	53,1 (29,3-121,9) 105,9 ± 168,3	45,6 (10,1-87,3) 71,2 ± 128,1	58,3 (40,2-147,6) 139,2 ± 196,4
ZP4	26,1 (-14,7-118) 92,9 ± 222,9	25,1 (-31,5-101,4) 43,5 ± 125,3	28,7 (-9,2-28,7) 140,3 ± 282,1
Körpertemperatur [°C]			
ZP1	35,0 (34,3-36,1) 35,0 ± 1,3	35,40 (34,8-36,4) 35,50 ± 0,9	34,35 (33,6-35,6) 34,54 ± 1,4
ZP2	36,45 (35,7-37,1) 36,28 ± 0,98	36,90 (36,5-37,3) 36,72 ± 0,8	36,20 (35,5-36,5) 35,87 ± 1,0
ZP3	36,60 (36-37,2) 36,49 ± 1,0	36,80 (36,4-37,4) 36,75 ± 0,8	36,15 (35,5-37) 36,25 ± 1,1
ZP4	36,80 (36,1-37,2) 36,65 ± 0,9	37,00 (36,7-37,2) 36,83 ± 0,7	36,65 (35,8-37,2) 36,49 ± 1,0

Anmerkung: Die Ergebnisse werden als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben.

Der Vasoactive- Inotropic Score setzt sich aus den Dosierungen der Medikamente Milrinon, Noradrenalin und Adrenalin zusammen. An allen Messzeitpunkten wurde ein in Gruppe B höherer VIS ermittelt (vgl. Tabelle 18). Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen ($p = 0,175$). Der Score der Gruppe A fiel ab ZP3 stärker ab, sodass an ZP4 bereits Werte im niedrigen Bereich erreicht wurden ($VIS < 10$). Während Gruppe B noch einen Score im mittleren Bereich aufwies ($VIS 10-20$). Als signifikant konnte dies in der Interaktion jedoch nicht herausgestellt werden ($p = 0,885$).

Hinsichtlich der Flüssigkeitsbilanz zeigte sich am ersten postoperativen Tag (ZP2) in Gruppe B ein im Median mit 83,9 versus 47,7 ml/kg/d deutlich höherer Wert. Im Verlauf näherten sich die Werte an. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p = 0,339$).

Die postoperative Körpertemperatur war im direkten Gruppenvergleich hochsignifikant unterschiedlich ($p = 0,002$). Dies war vor allem an den Messzeitpunkten ZP1 und ZP2

festzustellen. Im Verlauf nahm der Unterschied schließlich ab. Wir ermittelten im Interaktionsterm keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,252$).

Tabelle 22: Tests auf feste Effekte Körpertemperatur

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,002
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,252

Tabelle 23: Paarweiser Vergleich Körpertemperatur Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-0,680	0,264	1,096	0,002

Tabelle 24: Paarweise Vergleiche Körpertemperatur Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-1,062	-1,849	-0,275	0,009
ZP2	-0,871	-1,436	-0,307	0,003
ZP3	-0,479	-0,993	0,036	0,067
ZP4	-0,308	-0,766	0,151	0,184

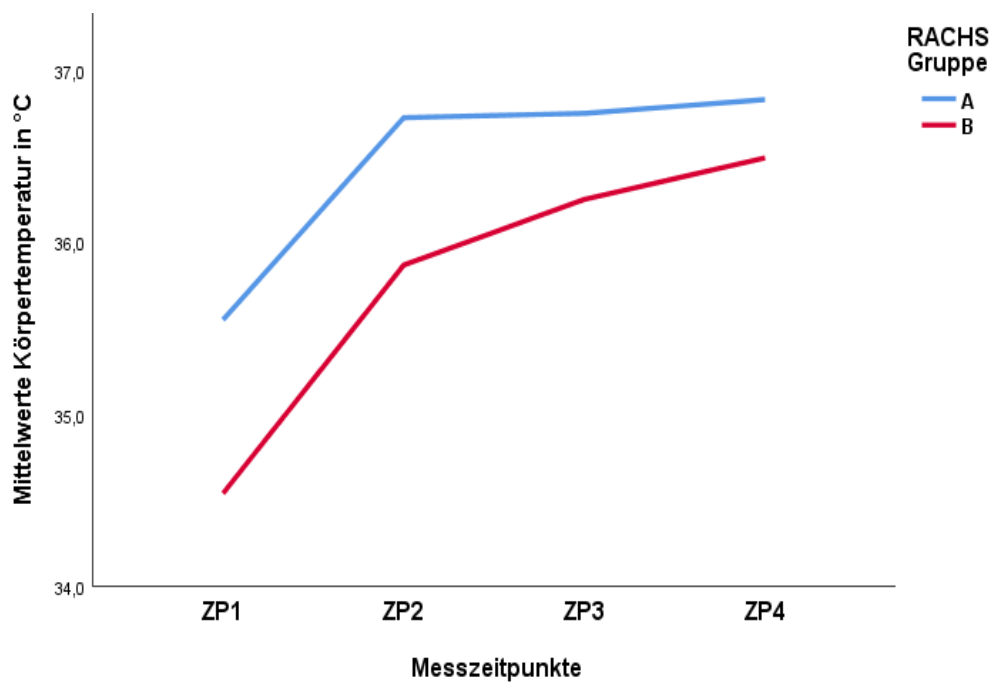


Abbildung 22: Verlaufsdiagramm der Körpertemperatur Gruppe A vs. B

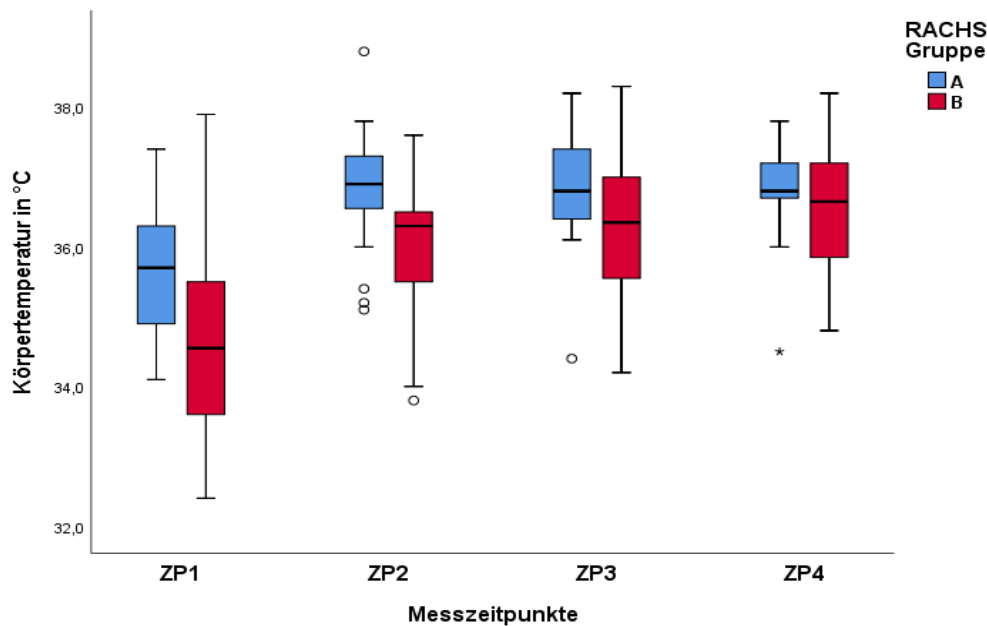


Abbildung 23: Boxplots Körpertemperatur Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

4.5 Vergleich der Organfunktionen

Wie in der Methodik bereits beschrieben, sollten auch Unterschiede in den Organfunktionen beziehungsweise der Ausprägung der Schädigung dieser Organe untersucht werden. Hierzu wurden die Organsysteme Herz, Niere und Leber durch verschiedene Parameter betrachtet und verglichen.

4.5.1 Kardiale Biomarker

Tabelle 25: Übersicht kardiale Biomarker

	Gesamt (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)
TnT [µg/l]			
ZP1	6,940 (4,19-9,8) 7,739 ± 5,7	6,910 (2,15-9,5) 6,415 ± 4,1	6,970 (4,93-10,95) 8,956 ± 6,5
ZP2	3,825 (2,93-5,27) 5,878 ± 6,4	4,005 (2,52-4,81) 4,458 ± 3,4	3,795 (2,93-7,34) 6,689 ± 7,6
ZP3	2,530 (1,30-2,75) 3,533 ± 4,7	2,030 (0,84-2,57) 1,782 ± 0,9	2,720 (1,97-6,63) 5,089 ± 6,1
ZP4	1,620 (1,49-1,96) 3,257 ± 4,0	1,560 (1,34-1,79) 1,562 ± 0,3	1,815 (1,32-1,82) 4,671 ± 5,1
CK-MB [U/l]			
ZP1	157,0 (108,0-247,0) 179,6 ± 107,8	152,0 (101,8-267,3) 165,4 ± 96,5	160,0 (117,5-241,5) 191,0 ± 116,7
ZP2	90,0 (61,5-149,3) 107,6 ± 65,5	77,0 (51,0-106,0) 79,0 ± 43,1	135,0 (79,0-162,0) 130,5 ± 72,0
ZP3	42,0 (30,3-61,5) 57,2 ± 69,8	36,0 (27-50) 60,0 ± 101,1	43,0 (31,0-80,0) 55,0 ± 28,8

ZP4	26,0 (20-42,5) 45,3 ± 79,6	26,5 (21-38) 55,2 ± 113,5	27 (18-46,5) 37,4 ± 35,6
CK-MB% [%]			
ZP1	14,8 (12,4-17,5) 15,1 ± 4,7	14,8 (12,6-18,0) 15,5 ± 4,3	14,8 (10,99-17,0) 14,8 ± 5,1
ZP2	9,1 (7,1-12) 9,9 ± 4,2	8,8 (6,9-12) 9,2 ± 3,8	9,5 (7,9-12,0) 10,5 ± 4,5
ZP3	9,0 (5,7-15) 10,5 ± 6,2	9,0 (7,1-15,3) 10,7 ± 5,7	8,9 (5-14,3) 10,4 ± 6,8
ZP4	16,0 (9,3-22,7) 18,1 ± 16,2	18,1 (11,7-23,2) 18,3 ± 10,9	10,7 (5,8-22,4) 18,0 ± 19,7

Anmerkung: Die Ergebnisse werden als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben.

Die Schädigung des Herzens wurde durch die Parameter Troponin T, CK-MB und den prozentualen Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK beschrieben. Die Gruppen A und B zeigten im Gruppenvergleich der Troponinspiegel ($p = 0,077$) und in der Interaktionsvariable keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,982$). In dem Verlaufdiagramm und in den absoluten Werten, wurde ersichtlich, dass Gruppe B einen späteren Peak erreichte (ZP2). Darauf folgend sanken die TnT-Spiegel stetig, lagen aber weiterhin über den Werten der Gruppe A (Tabellen und Abbildungen im Anhang). Nur die CK-MB wies höchstsignifikante Unterschiede in der Interaktion auf ($p = 0,001$). Im Gruppenvergleich war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,674$). Die Spiegel der Gruppe B lagen vor allem an ZP2 über denen der Gruppe A ($p = 0,026$). Diese fielen stärker und schneller ab. Im Verlauf nahm die Differenz ab und kehrte sich um. Der prozentuale Anteil der CK-MB unterschied sich im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Tabelle 26: Tests auf feste Effekte CK-MB

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,674
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,001

Tabelle 27: Paarweiser Vergleich CK-MB Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-8,118	-46,791	30,555	0,674

Tabelle 28: Paarweise Vergleiche CK-MB Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-10,442	-80,355	59,470	0,765
ZP2	-45,318	-84,882	-5,754	0,026
ZP3	7,731	-30,438	45,901	0,686
ZP4	15,557	-23,645	54,758	0,430

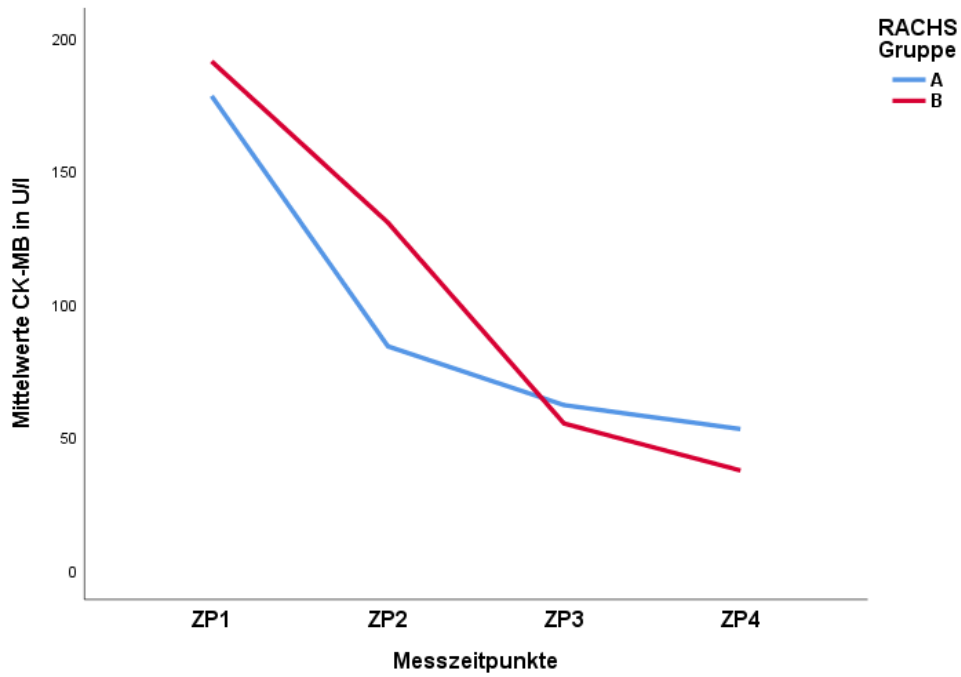


Abbildung 24: Verlaufsdigramm CK-MB Gruppe A vs. B

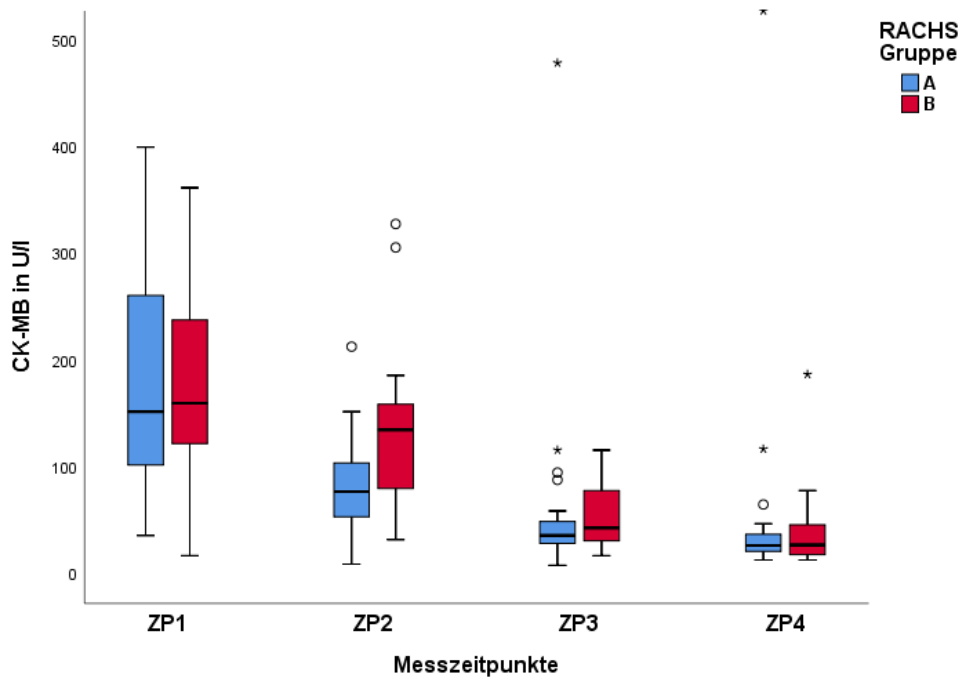


Abbildung 25: Boxplots CK-MB Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

4.5.2 Die Nierenfunktion

Tabelle 29: Übersicht Parameter Niere

	Gesamt (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)
Kreatinin [mg/dl]			
ZP1	0,53 (0,3-0,6) 0,49 ± 0,1	0,46 (0,3-0,6) 0,45 ± 0,1	0,55 (0,4-0,6) 0,54 ± 0,1
ZP2	0,56 (0,4-0,7) 0,53 ± 0,2	0,46 (0,3-0,6) 0,48 ± 0,2	0,60 (0,4-0,7) 0,57 ± 0,2
ZP3	0,52 (0,3-0,7) 0,53 ± 0,3	0,40 (0,3-0,6) 0,46 ± 0,3	0,55 (0,4-0,7) 0,60 ± 0,2
ZP4	0,5 (0,3-0,7) 0,55 ± 0,3	0,37 (0,2-0,7) 0,46 ± 0,3	0,52 (0,4-0,8) 0,63 ± 0,3
Harnstoff [mg/dl]			
ZP1	26,0 (17,0-30,0) 25,6 ± 10,4	27,0 (21,3-32,3) 28,4 ± 11,3	24,0 (16,0-29,0) 23,2 ± 9,0
ZP2	39,0 (30,5-45,5) 39,7 ± 15,2	42,0 (32,0-50,3) 41,8 ± 18,6	39 (27,5-43,0) 37,8 ± 11,7
ZP3	42,0 (29,5-55,0) 44,6 ± 17,6	41,5 (29,3-54,3) 41,9 ± 17,0	42,0 (32,5-55,0) 47,0 ± 18,2
ZP4	43,0 (30,5-61) 48,4 ± 22,5	40,5 (26,3-54,3) 42,7 ± 18,2	52,0 (33,5-64,5) 53,4 ± 25,1
Diurese [ml/kg/h]			
ZP2	5,4 (4,1-8,1) 6,1 ± 2,8	5,0 (3,7-7,9) 5,6 ± 2,8	5,9 (4,5-8,6) 6,5 ± 2,8
ZP3	7,0 (4,7-10,4) 7,5 ± 4,0	5,8 (3,5-11) 6,9 ± 4,4	7,3 (5,6-10,2) 8,0 ± 3,7
ZP4	6,4(4,8-9,9) 7,2 ± 3,8	5,5 (4,4-8) 6,6 ± 85,5	7,4 (5,7-10,0) 7,8 ± 3,4

Anmerkung: Die Ergebnisse werden als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben.

Zur Bewertung der Nierenfunktion wurde Diurese, Kreatinin und Harnstoff sowie die Klassifikationssysteme AKIN und pRIFLE verwendet. Die Diurese zeigte weder im Gruppenvergleich ($p = 0,170$), noch in der Interaktion einen signifikanten Unterschied ($p = 0,956$). Für Kreatinin war an ZP1 ein höchst signifikanter Unterschied sichtbar ($p < 0,001$). Auf Grund einer zu großen Streuung, konnte ab ZP2 keine Signifikanz ermittelt werden. Jedoch deutete sich bei Betrachtung des Verlaufs an, dass hier ein Unterschied bestehen könnte (Abbildung 26 und 27).

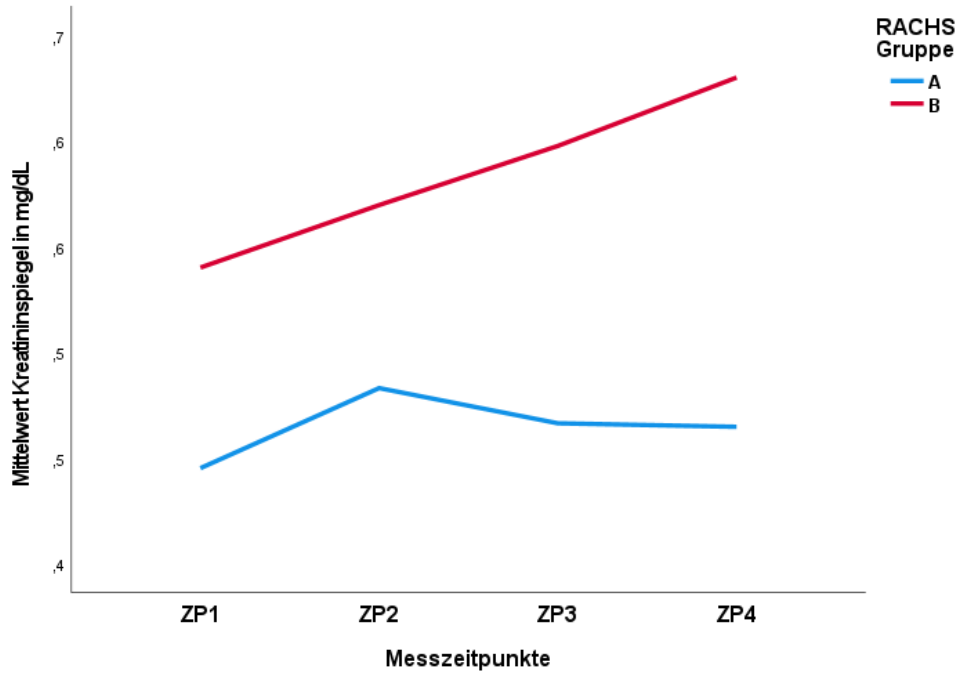


Abbildung 26: Verlaufsdigramm Kreatinin Gruppe A vs. B

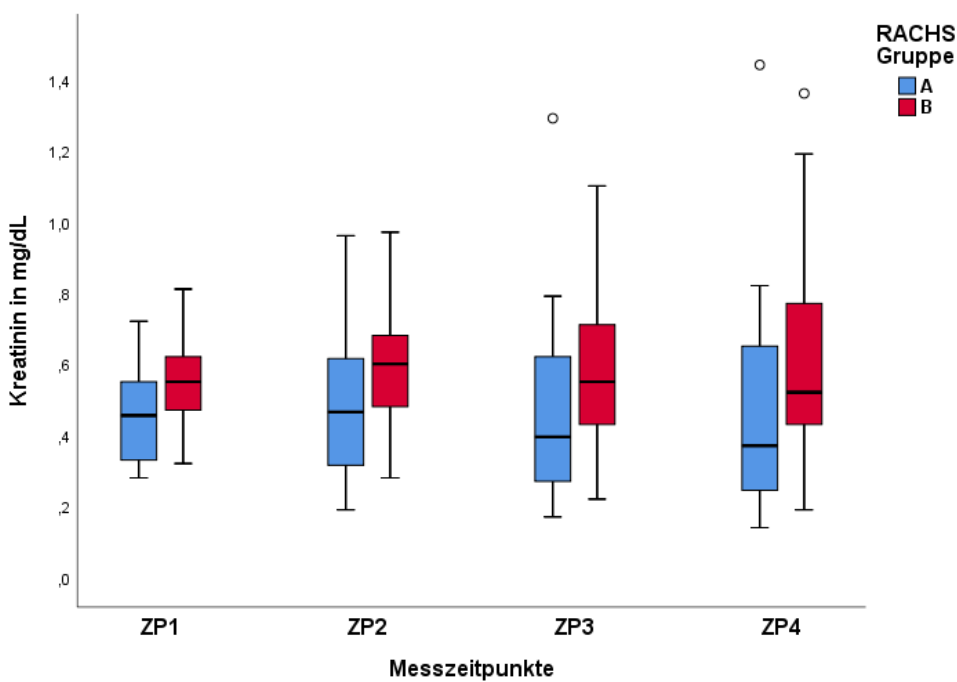


Abbildung 27: Boxplots Kreatinin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Es konnte im direkten Gruppenvergleich für Harnstoff keine Signifikanz ermittelt werden ($p = 0,811$). Allerdings zeigte sich in der Interaktion ein signifikanter Unterschied ($p = 0,034$). Wir ermittelten an ZP1 in Gruppe A einen höheren Spiegel. Dies kehrte sich um, sodass sich ab ZP3 ein deutlicher Anstieg und höherer Spiegel in Gruppe B darstellte (Verlaufsdigramm Abbildung 28).

Tabelle 30: Tests auf feste Effekte Harnstoff

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,811
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,034

Tabelle 31: Paarweiser Vergleich Harnstoff Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-0,967	47,218	-9,059	0,811

Tabelle 32: Paarweise Vergleiche Harnstoff Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	5,334	-0,598	11,266	0,077
ZP2	4,325	-4,900	13,550	0,350
ZP3	-4,083	-14,329	6,163	0,427
ZP4	-9,443	-21,558	2,671	0,124

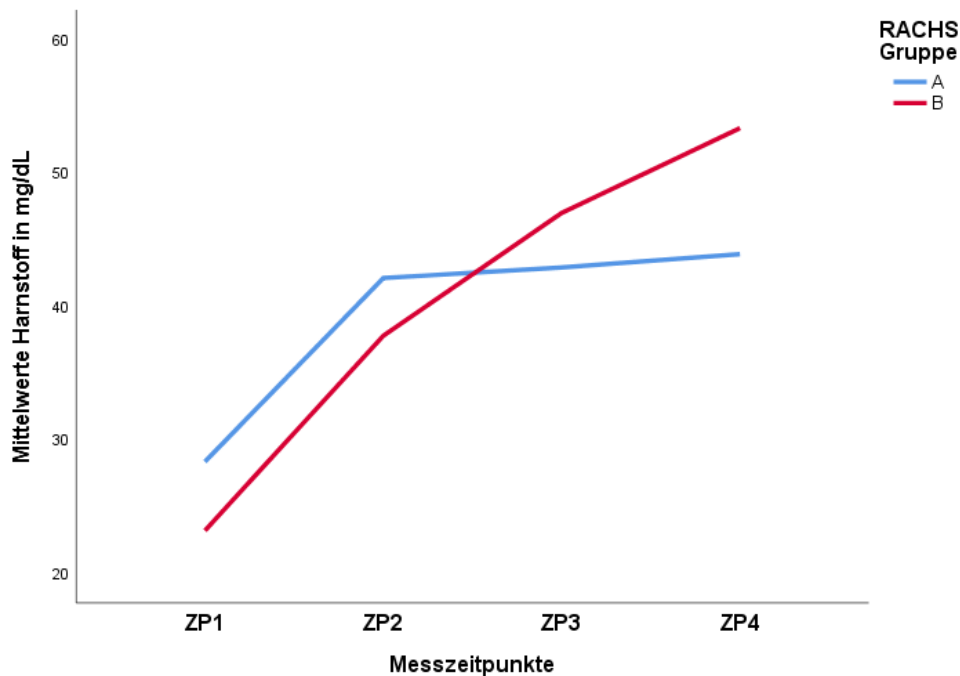


Abbildung 28: Verlaufsdigramm der Harnstoff Gruppe A vs. B

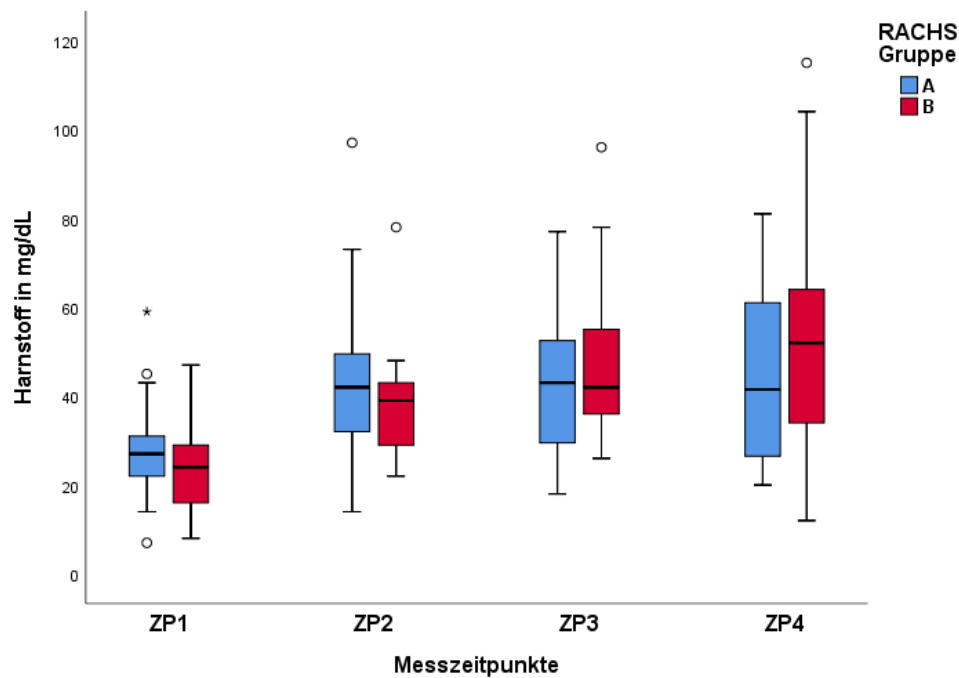


Abbildung 29: Boxplots Harnstoff Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Bezogen auf die Klassifikationssysteme konnte nach den pRIFLE Diurese-Kriterien bei 2 von 49 Patienten, mindestens an einem Tag, eine akute Nierenschädigung nachgewiesen werden. In Gruppe A zeigte sich an ZP3 bei einem Patienten das Injury Stadium, welches an ZP4 in Failure überging. Für Gruppe B konnte das Risk Stadium bei einem Patienten an ZP3 nachgewiesen werden. Nach der AKIN Klassifikation ermittelten wir in 5 von 49 Fällen, an mindestens einem Tag, eine akute Nierenschädigung. Hierbei erreichte ein Patient der Gruppe A bereits an ZP2 und ZP3 das Stadium II. An ZP4 ging dies in Stadium III über. Ein weiterer Patient zeigte eine akute Nierenschädigung im Stadium I an ZP4. In Gruppe B ließ sich das Stadium I an ZP3 für einen Patienten ermitteln, an ZP4 zeigte dieser Patient Stadium II, zwei weitere Patienten das Stadium I.

4.5.3 Die Leberfunktion

Tabelle 33: Übersicht Leberfunktion

Gruppe	Gesamt (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)
GOT [U/l]			
ZP1	139,0 (99,0-229,0) 170,1 ± 103,6	128,0 (79,3-219,5) 139,6 ± 77,7	170,0 (114,5-245,5) 194,6 ± 116,2
ZP2	163,0 (91,5-268,5) 184,4 ± 108,7	115,0 (77,0-185,0) 153,0 ± 97,9	182,0 (108,0-302,0) 209,5 ± 112,2
ZP3	83,0 (53,3-86) 127,9 ± 127	63,5 (47,0-121) 113,6 ± 132,3	100 (59,5-196,0) 139,3 ± 124
ZP4	41,0 (31,5-84,0) 89,9 ± 149,1	40,5 (31,0-72,5) 87,3 ± 178,9	47,0 (32,0-91,0) 92,0 ± 124,2
GPT [U/l]			
ZP2	27,5 (19,5-38,0) 36,2 ± 37,1	27,0 (14,0-30,5) 26,6 ± 10,7	29,0 (21,0-44,0) 44,8 ± 49,1
ZP3	22,5 (16,0-34,0) 30,9 ± 25,3	22,0 (15,0-32,0) 25,8 ± 16,0	26,0 (18,0-38,0) 35,5 ± 31,2
ZP4	20,0 (15,3-27,0) 32,4 ± 38,2	19,0 (15,0-24,0) 26,4 ± 24,5	22,0 (16,5-35,5) 37,9 ± 47,3
Albumin [g/dl]			
ZP1	34,0 (29,0-36,0) 32,6 ± 4,4	34,0 (31,0-35,3) 33,9 ± 3,6	32,0 (28,5-36) 31,4 ± 4,7
ZP2	29,0 (25,0-33,0) 29,9 ± 4,8	31,5 (26,0-36,7) 31,5 ± 5,1	28,0 (25,0-32,0) 28,4 ± 4,0
ZP3	27,0 (23,0-30,0) 27,0 ± 4,8	28,5 (24,3-32,0) 28,5 ± 5,2	26 (22,5-29,5) 25,7 ± 4,2
ZP4	27,0 (24,0-31,0) 27,2 ± 4,8	28,0 (25,0-31,8) 28,4 ± 4,4	26,0 (23,0-31,0) 26,2 ± 4,9
Bilirubin [mg/dl]			
ZP1	1,7 (1,0-3,9) 2,5 ± 1,7	1,4 (1,0-2,8) 1,99 ± 1,5	2,8 (1,2-4,5) 2,91 ± 1,8
ZP2	1,7 (1,0-4,7) 2,8 ± 2,2	1,25 (0,7-2,2) 1,79 ± 1,5	3,25 (1,2-6,2) 3,67 ± 2,4
ZP3	1,1 (0,5-3,7) 2,1 ± 2,0	0,65 (0,4-1,2) 1,26 ± 1,3	2,15 (0,8-4,5) 2,89 ± 2,3
ZP4	0,8 (0,3-2) 1,4 ± 1,5	0,55 (0,2-0,8) 0,87 ± 0,9	1,5 (0,6-2,5) 1,87 ± 1,9
Quick [%]			
ZP1	66,0 (59,5-74,5) 64,7 ± 13,2	67,0 (60,3-74) 65,5 ± 10,1	63,5 (54,5-76,5) 64,1 ± 15,4
ZP2	69,5 (66,0-78,0) 71,2 ± 17,8	69,5 (67,0-83,0) 73,8 ± 18,6	69,0 (65,3-77,5) 69,2 ± 17,4
ZP3	66,5 (59,5-83,0) 67,3 ± 17,9	66 (60,5-89,5) 72,7 ± 21,3	66,5 (52,8-77,5) 63,1 ± 13,9
ZP4	87,0 (67,0-93,0) 81,3 ± 19,9	89,0 (67,0-93,0) 80,6 ± 21,9	85,5 (66,0-97,3) 81,9 ± 18,9

Anmerkung: Die Ergebnisse werden als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben.

Die Leberfunktion wurde in dieser Arbeit beschrieben durch GOT, GPT, Albumin, Quick und Bilirubin. Für GOT ($p = 0,251$), GPT ($p=0,90$), Albumin ($p = 0,65$) und Quick ($p = 0,555$) wurden im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Auch über die Dauer der Beobachtung hinweg, konnten bei der Betrachtung des Interaktionsterms keine Signifikanz für GOT ($p = 0,468$), GPT ($p = 0,350$), Quick ($p = 0,450$) und Albumin ($p = 0,986$) festgestellt werden. Lediglich das Bilirubin unterschied sich sowohl im Gruppenvergleich ($p=0,005$) als auch in der Interaktion ($p = 0,002$) signifikant. Dabei lagen die Spiegel der Gruppe B deutlich über denen der Gruppe A (Abbildung 30 und 31). Der Anstieg war dabei in Gruppe B an ZP2 deutlicher als in Gruppe A; im Verlauf kam es zur Annäherung der Kurven.

Tabelle 34: Tests auf feste Effekte Gesamtbilirubin

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,005
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,002

Tabelle 35: Paarweiser Vergleich Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-1,361	-2,288	-0,434	0,005

Tabelle 36: Paarweise Vergleiche Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-0,928	-1,877	0,021	0,055
ZP2	-1,905	-3,034	-0,777	<0,001
ZP3	-1,621	-2,669	-0,574	0,003
ZP4	-0,991	-1,842	-0,140	0,023

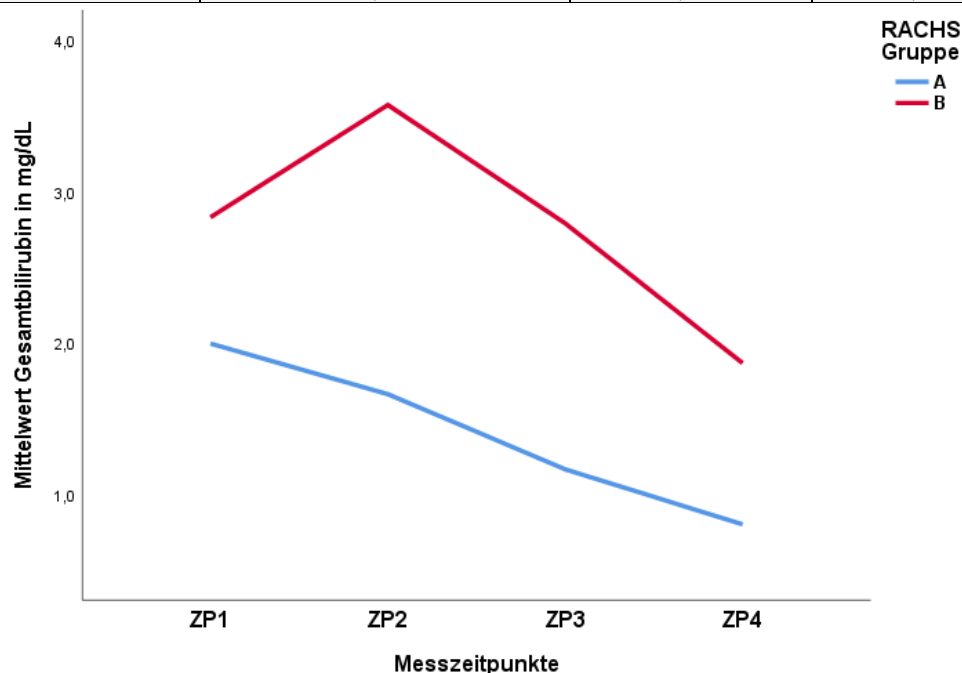


Abbildung 30: Verlaufsdigramm Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B

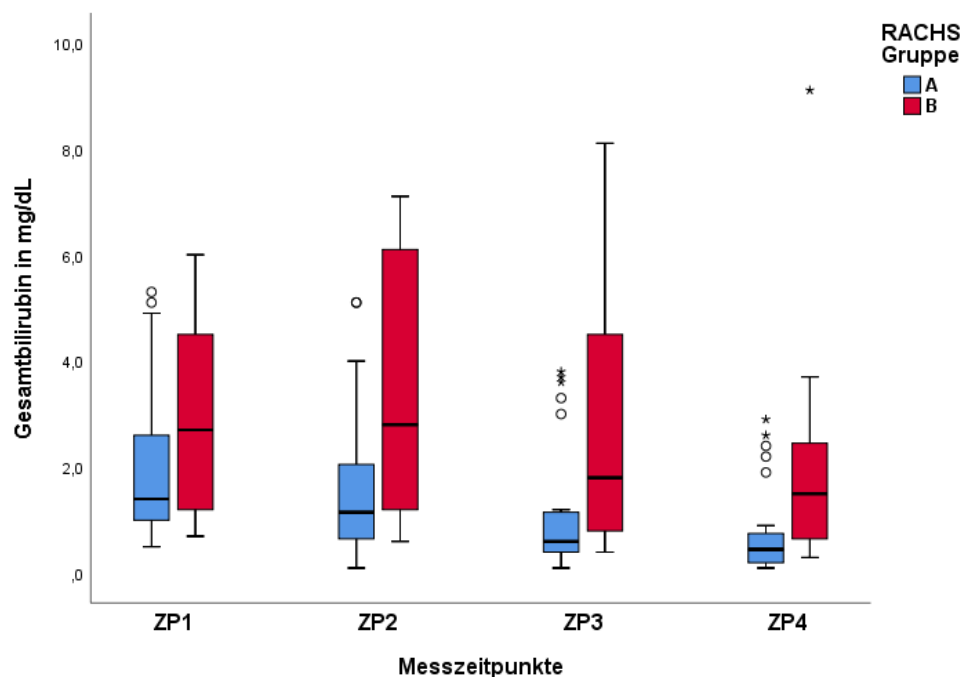


Abbildung 31: Boxplots Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte
 Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

4.6 Vergleich der perioperativen Glucocorticoidtherapie

Im Weiteren wird die perioperative Glucocorticoidtherapie im Gruppenvergleich ausgewertet.

4.6.1 Cortisolspiegel und Glucocorticoiddosierung

Für beide Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied bei der Dexamethasondosierung prä- ($p = 0,548$) oder intraoperativ ($p = 0,566$) ermittelt werden.

Weiter sollte überprüft werden, ob eine Korrelation zwischen den gemessenen Cortisolspiegeln und der Hydrocortisondosierung vorlag. Dabei zeigte sich bereits sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die RACHS-Gruppen A und B eine, an nahezu allen Zeitpunkten, hohe Effektstärke der positiven Korrelation mit z.T. höchster Signifikanz. Das Verlaufsdigramm und die Boxplots (Abbildungen 32 bis 35) stellen die Verläufe und Unterschiede der Cortisolspiegel und Hydrocortisondosierungen dar.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass lediglich ein Kind an einem Messzeitpunkt (ZP2) keinen erhöhten Cortisolspiegel, trotz Hydrocortison-Gabe von 6,0mg/kg/d aufwies. Der Spiegel stieg im Verlauf jedoch an.

An weiteren Messzeitpunkten wurden bei allen Patienten unter Hydrocortisongabe, erhöhte Spiegel gemessen. Unmittelbar postoperativ (ZP1), nach perioperativer

Dexamethasongabe, lagen niedrige Cortisolspiegel in Gruppe A (M: 27; IQR: 19,3 - 63,3) und B (M: 52; IQR: 34 - 84) vor.

ZP2 zeigte einen deutlichen Anstieg der Cortisolspiegel in Gruppe A (M: 582; IQR: 277 - 701) und B (M: 629; IQR: 478 - 939,5). Hier wurde Hydrocortison bereits seit dem Vortag kontinuierlich bei 91,8 % der Patienten, der Gruppe A (M: 6,0; IQR: 5,76 - 6,24) und 96 % der Gruppe B (M: 6,20; IQR: 5,52 - 6,7) verabreicht.

In Gruppe A war ab ZP3 ein Abfall der Cortisolspiegel zu verzeichnen (M: 510,5; IQR: 267,3 - 729), wobei die Spiegel der Gruppe B weiter anstiegen (M: 701,0; IQR: 442 - 868,5) - bei insgesamt leicht abfallenden Dosierungen. In Gruppe A erhielten noch 83,8 % (M: 5,9; IQR: 3,62 - 5,94), in B weiter 96 % der Patienten Hydrocortison (M: 6,10; IQR: 4,56 - 6,48).

Zum letzten Messzeitpunkt ZP4 war ein deutlicher Abfall der Cortisolspiegel in Gruppe A ersichtlich, der Median halbierte sich nahezu (M: 269; IQR: 56,8 - 522). Gruppe B zeigte einen weniger starken Abfall (M: 560,0; IQR: 385 - 927). Dies spiegelte sich auch in den Dosierungen des Hydrocortisons wider, in Gruppe A erfolgte die Reduktion deutlicher: Nur noch 75 % erhielten weiter Hydrocortison (M: 5,04; IQR: 2,11 - 5,07), in Gruppe B noch 92 % der Kinder (M: 6,0; IQR: 4,32 - 6,24).

Dies konnte auch im gemischten linearen Modell gezeigt werden. Der Unterschied der Cortisolspiegel zwischen den beiden Gruppen war sehr signifikant ($p = 0,006$). Dabei wies Gruppe B höhere Spiegel als Gruppe A auf; die Differenz der Mittelwerte nahm stetig zu. Eine Signifikanz wiesen wir entsprechend auch in der Interaktion nach ($p = 0,013$).

Für die Hydrocortisondosis konnte im Paarvergleich zwar noch kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,069$), jedoch in ihrer Interaktion ($p = 0,028$). In Gruppe A erfolgte eine schnellere und deutlichere Reduktion als in Gruppe B.

Tabelle 37: Dexamethasongabe

	Gesamtkollektiv (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)	p-Wert
Dexamethason [mg/kg] präoperativ [Patientenzahl*]	0,50 (0,49-0,51) 0,47 ± 0,17 45	0,50 (0,48-0,51) 0,44 ± 0,17 21	0,50 (0,5-0,51) 0,50 ± 0,16 24	0,548 _a
Dexamethason [mg/kg] intraoperativ [Patientenzahl*]	0,47 (0,25-0,51) 0,37 ± 0,21 38	0,50 (0,0-0,51) 0,47 ± 0,09 17	0,49 (0,42-0,51) 0,49 ± 0,05 21	0,566 _a

Anmerkung: Die Ergebnisse werden für stetige Variablen als Median mit Interquartilsabstand (1. Zeile) und Mittelwert mit Standardabweichung (2. Zeile) angegeben

a Mann-Whitney-U-Test

* Anzahl an Patienten, die Dexamethason erhalten haben

Tabelle 38: Korrelation Cortisol und Hydrocortison dosis

[r/p-Wert]	Gesamtkollektiv (n=49)	RACHS A (n=24)	RACHS B (n=25)
ZP1	1,0*	1,0*	1,0*
ZP2	0,501 ($\leq 0,001$)	0,598 (0,002)	0,429 (0,032)
ZP3	0,503 ($\leq 0,001$)	0,497 (0,026)	0,534 (0,007)
ZP4	0,766 ($\leq 0,001$)	0,799 ($\leq 0,001$)	0,661 ($\leq 0,001$)

Anmerkung: *Hydrocortison dosis ist bei Aufnahme null für beide Gruppen

Tabelle 39: Tests auf feste Effekte Cortisol

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	$\leq 0,001$
RACHS Gruppe	0,006
Tag	$\leq 0,001$
Interaktion Gruppe*Tag	0,013

Tabelle 40: Paarweiser Vergleich Cortisol Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-203,533	-344,900	-62,166	0,006

Tabelle 41: Paarweise Vergleiche Cortisol Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-15,538	-40,308	9,231	0,212
ZP2	-166,580	-393,111	59,951	0,145
ZP3	-233,563	-441,502	-25,625	0,028
ZP4	-398,450	-628,538	-168,362	0,001

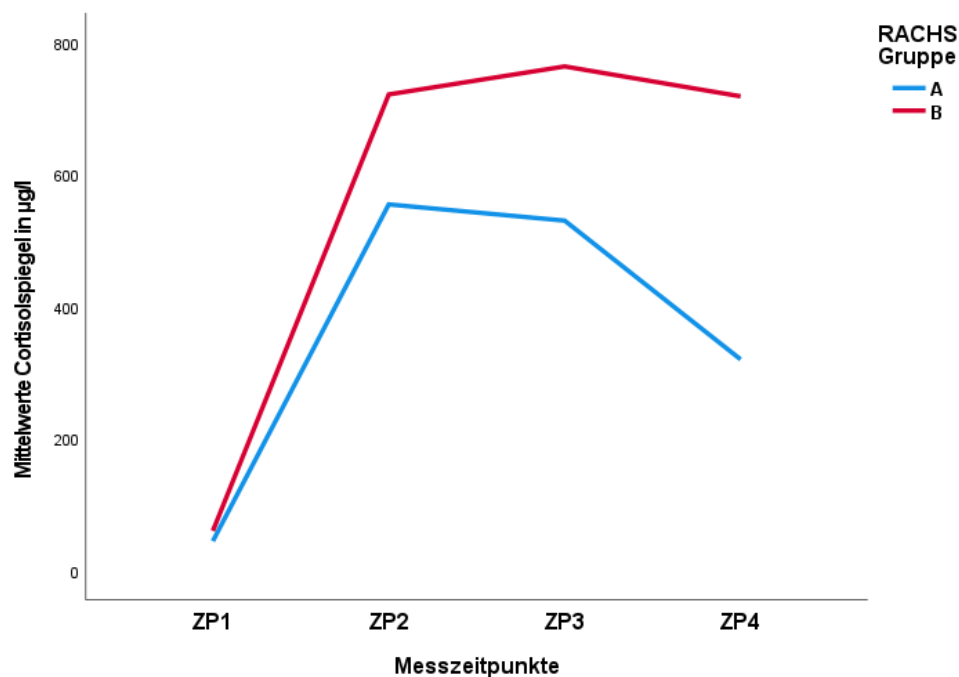


Abbildung 32: Verlaufsdigramm Cortisol Gruppe A vs. B

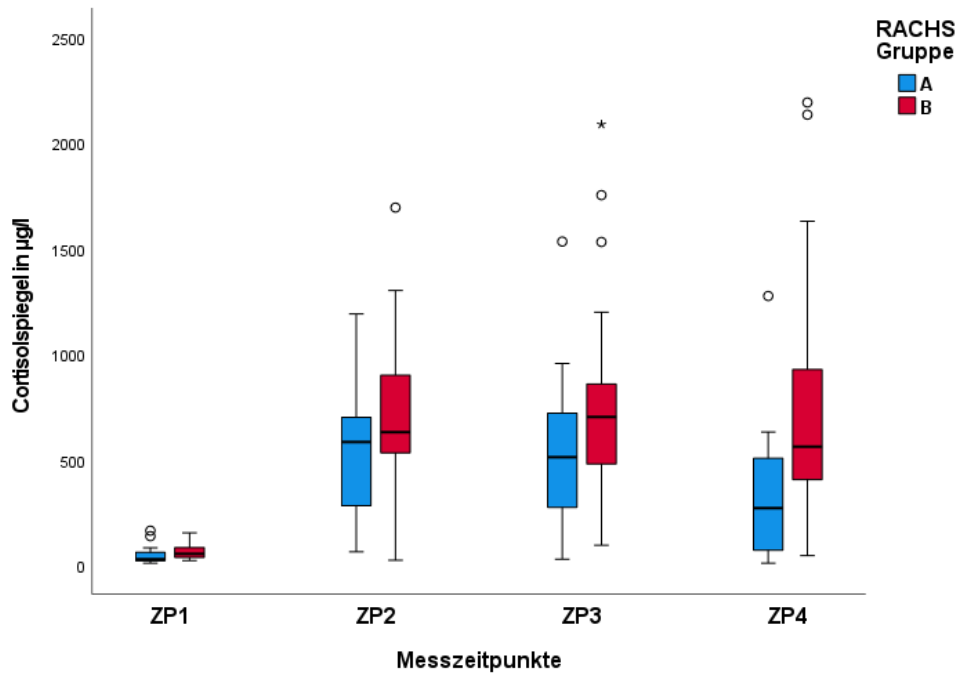


Abbildung 33: Boxplots Cortisol Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Tabelle 42: Tests auf feste Effekte Hydrocortisondosis

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	≤0,001
RACHS Gruppe	0,069
Tag	≤0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,028

Tabelle 43: Paarweiser Vergleich Hydrocortisondosis Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-1,019	-2,115	0,84	0,069

Tabelle 44: Paarweise Vergleiche Hydrocortisondosis Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP2	-0,346	-1,454	0,726	0,533
ZP3	-1,193	-2,380	-0,006	0,049
ZP4	-1,508	-2,780	-0,236	0,021

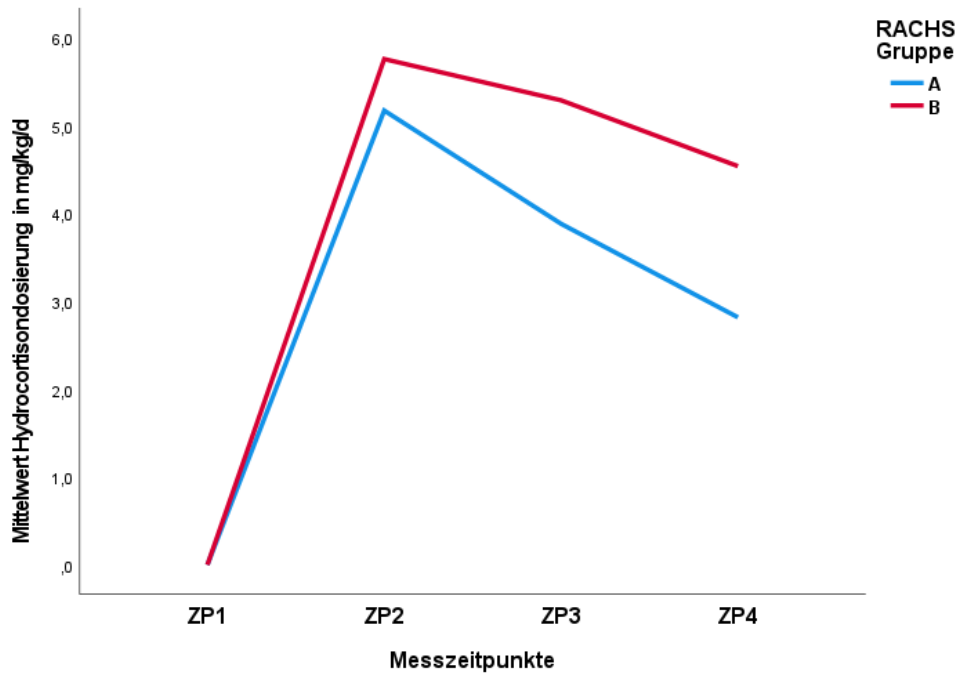


Abbildung 34: Verlaufsdigramm Hydrocortisondosierung Gruppe A vs. B

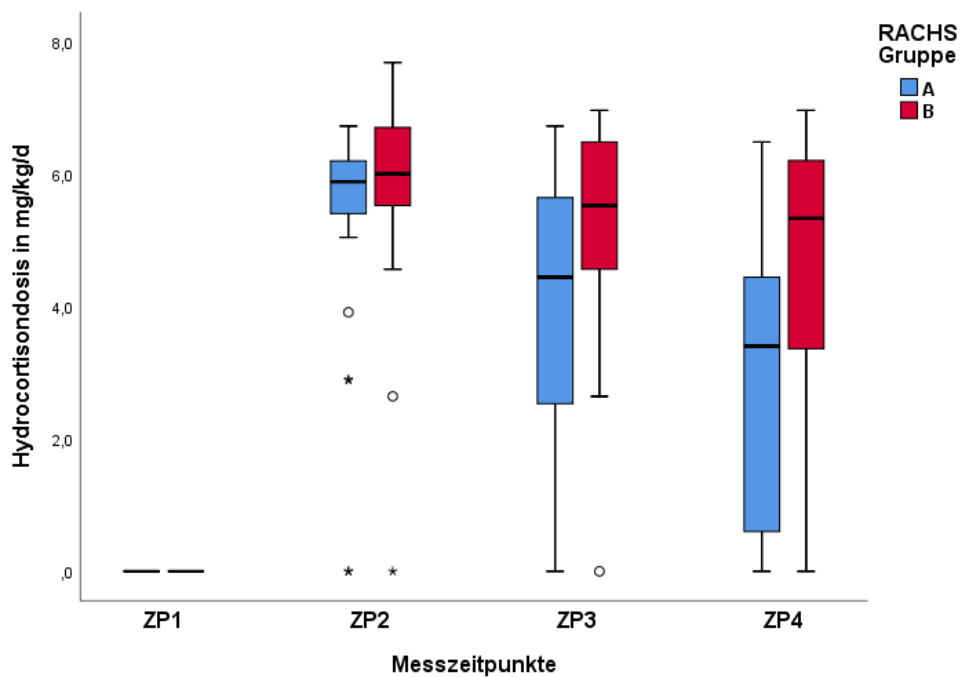


Abbildung 35: Boxplots Hydrocortisondosierung Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

4.6.2 Cortisol und Inflammation

Es konnte bereits eine Abhängigkeit der Cortisolspiegel von der Hydrocortisondosierung nachgewiesen werden (Vgl. 3.6.1). Die zur Beschreibung der Inflammationsreaktion verwendeten Parameter unterschieden sich nur geringfügig. Es sollte untersucht werden, welche Beziehung zwischen Cortisolspiegel und Inflammationsparametern besteht.

Cortisol als Kovariate

Dafür wurde der Cortisolspiegel als Kovariate in das gemischte lineare Modell aufgenommen, um so zu untersuchen, ob der Cortisolspiegel einen Einfluss auf die Inflammationsparameter im Gruppenvergleich haben könnte. Ein Nachweis dessen konnte hier allerdings nicht erfolgen.

Cortisol und Leukozyten

An ZP1 und ZP2 konnte in beiden Gruppen keine Korrelation zwischen Cortisolspiegel und Leukozytenzahl nachgewiesen werden. ZP3 und ZP4 zeigten sowohl in Gruppe A (ZP3 r: 0,669; $p < 0,001$ / ZP4 r: 0,600; $p = 0,002$) als auch Gruppe B (ZP3 r: 0,467; $p = 0,019$ / ZP4 r: 0,427; $p = 0,033$) eine signifikante, positive Korrelation. In Gruppe A zeigte sich eine deutlichere Ausprägung.

Cortisol und PCT

Bei den Parametern PCT und Cortisolspiegel zeigte sich nur in Gruppe A im späten postoperativen Verlauf, an ZP4 eine positive, signifikante Korrelation (r: 0,524; $p = 0,009$).

Cortisol und CRP

Die CRP Spiegel lagen an ZP1 bei allen Patienten unter 3 mg/dl, waren somit normwertig und wurden in dieser Arbeit nicht näher bewertet. Eine Berechnung der Korrelation erfolgte ab ZP2, hier zeigte sich eine signifikante, negative Korrelation in Gruppe A (r:-0,615; $p < 0,001$). An den beiden weiteren Messzeitpunkten ZP3 und ZP4 konnte weder in Gruppe A noch Gruppe B eine signifikante Korrelation ermittelt werden.

Cortisol, IL-6 und IL-8

Es konnte zu keinem Messzeitpunkt für IL-6 oder IL-8 eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Cortisol und Lactat

Bei der Korrelation des Lactat- und Cortisolspiegels zeigte sich ein ähnlicher Verlauf, wie bereits bei PCT- und Cortisolspiegeln ermittelt. An ZP3 wiesen wir in Gruppe B eine hochsignifikante, positive Korrelation (r: 0,599; $p = 0,002$) nach. Diese konnte an ZP4 für beide Gruppen gezeigt werden (Gruppe A r: 0,847; $p < 0,001$ und Gruppe B r: 0,607; $p = 0,002$).

Cortisol und Gesamtbilanz

Die Gesamtbilanz, errechnet aus kristalloider und kolloidaler Bilanz, zeigte bereits an ZP2 eine positive, hochsignifikante Korrelation in Gruppe A (r: 0,626; $p < 0,001$). Ab ZP3 wurde in Gruppe A (r: 0,617; $p = 0,001$,) eine deutlich positivere, signifikante Korrelation als in

Gruppe B ($r: 0,434$; $p = 0,030$) nachgewiesen. An ZP4 nahm die Korrelation für Gruppe A ($r: 0,640$; $p < 0,001$) und Gruppe B ($r: 0,508$; $p = 0,009$) zu.

Cortisol und Vasoactive- Inotropic Score

Weiterhin ermittelten wir auch in dieser Korrelationsanalyse Zusammenhänge. An ZP2 wurde eine hohe signifikante Korrelation in Gruppe A ($r: 0,603$; $p = 0,002$) nachgewiesen. Diese verdeutlichte sich an ZP3 ($r: 0,648$; $p = 0,001$) und ZP4 ($r: 0,498$; $p = 0,013$) weiter. In Gruppe B gelang der Nachweis einer positiven, signifikanten Korrelation ab ZP3 ($r: 0,455$; $p = 0,022$), deutlicher noch an ZP4 ($r: 0,538$; $p = 0,005$).

Cortisol und Körpertemperatur

Bei der Körpertemperatur verhielt sich die Korrelation wie folgt: ZP3 ($r: -0,545$; $p = 0,009$) zeigte für Gruppe A ($r: 0,545$; $p = 0,009$) und Gruppe B ($r: -0,489$; $p = 0,015$) eine signifikante negative Korrelation. An ZP4 konnte nur für Gruppe B ($r: -0,524$; $p = 0,009$) eine signifikante, negative Korrelation ermittelt werden.

5 Diskussion

Glucocorticoide werden weltweit eingesetzt, um die systemische Inflammationsreaktion und das Low Cardiac Output Syndrome, gefürchtete Komplikationen nach kinder-kardiochirurgischen Eingriffen, zu minimieren^{26,42,103}. Zahlreiche Studien untersuchten deren Sicherheit und Wirksamkeit, kamen aber zum Teil auf kontroverse Ergebnisse. Kleine Patientenzahlen und eine große Heterogenität erschwerten eine klare Evidenz. Studien an Kindern durchzuführen ist zudem ethisch sehr kritisch zu betrachten. Retrospektive Analysen können Hinweise auf wichtige Zusammenhänge, Wirkungsweisen oder Komplikationen geben, im Anschluss können prospektive Untersuchungen durchgeführt werden.

5.1 Beurteilung durch RACHS-Gruppen

Der im Jahre 2002 von Jenkins et al. entwickelte RACHS-1 Score dient der Risikostratifizierung der Krankenhausmortalität nach Operationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern unter 18 Jahren. Eingeteilt wird in sechs Risikogruppen anhand der verschiedenen Operationen in aufsteigender Mortalität⁶⁴. Weitere Studien zeigten bereits eine mögliche Anwendung des RACHS-1-Scores auf Parameter, wie beispielsweise die Krankenhaus- und postoperative Intensivverweildauer^{18,73}. Pasquali et al. wiesen in ihrer Metaanalyse u.a. eine erhöhte Morbidität unter Glucocorticoidtherapie in den niedrigeren Risikogruppen 1 bis 3 nach¹⁰³.

Das RACHS-1-System ist demnach gängig und objektiviert die Heterogenität der Herzfehler beziehungsweise deren Korrekturen. In dieser Arbeit wurde so eine Gegenüberstellung erreicht. Wir konnten zwei Gruppen miteinander vergleichen, die Glucocorticoide erhielten, jedoch unterschiedliche Schweregrade der Herzfehler und deren Korrektur aufwiesen. Es resultierte eine nahezu identische Anzahl an Fällen (24 Kinder in Gruppe A versus 25 Kinder in Gruppe B). Dabei setzte sich Gruppe A überwiegend aus Score 3 zusammen (20 Kinder), wohingegen in Gruppe B eine gleichmäßigere Verteilung der Anzahl aus den Scores 4 und 6 herrschte.

5.2 Parameter der demographischen und klinischen Daten

Die in dieser Arbeit genutzte Gruppeneinteilung in A und B führte dazu, dass Gruppe A signifikant ältere Patienten enthielt ($p = 0,002$). Dies spiegelte sich auch im Anteil der Neugeborenen an dem jeweiligen Gruppenkollektiv wider: 29,2 % der Gruppe A und 72 % der Kinder der Gruppe B waren Neugeborene. Ein deutlicher Unterschied wurde bezüglich der in DHCA operierten Kinder ermittelt. In Gruppe B wurden 60 % der Patienten in dieser Form operiert, in Gruppe A 8,3 % ($p = 0,002$). Dies lässt sich mit der Art der notwendigen Operationen erklären. Operationen am Aortenbogen finden in DHCA statt, diese sind

überwiegend in RACHS-1-Score 6, also Gruppe B, vertreten. Williams et al. konnten zeigen, dass das Alter der jungen Patienten am signifikantesten mit Blutungen und Blutprodukttransfusionen assoziiert war. Weitere wichtige Faktoren waren u.a. die Verwendung von DHCA sowie komplexe Operationen¹³⁷. Dies ließ sich auch auf unsere Ergebnisse übertragen. Gruppe B erhielt eine höhere Anzahl an Erythrozytenkonzentraten als Gruppe A ($p = 0,021$).

Clarizia et al. wiesen in ihrer retrospektiven Analyse unter Glucocorticoidtherapie geringere Drainageverluste nach²⁸. In unserer Arbeit zeigten die Drainageverluste einen sehr ähnlichen Verlauf, Gruppe B wies jedoch die höheren Verluste auf ($p = 0,049$). Herzrhythmusstörungen waren nicht signifikant weniger in einer Gruppe zu beobachten ($p = 0,481$). Auch der Einsatz eines Herzschrittmachers bewegte sich auf einem stetigen Niveau. Allerdings werden Herzschrittmacher auch ohne Auftreten einer Herzrhythmusstörung regelhaft zur Steigerung des Herzzeitvolumens eingesetzt (Vgl. Abb. 10).

Ein signifikanter Unterschied in der Notwendigkeit einer Aszitesdrainagenanlage ($p = 0,614$) oder Dialysetherapie ($p = 0,966$) konnte nicht ermittelt werden. Dies lässt sich unter anderem durch die hohe Zahl an Kindern mit Fallotscher Tetralogie in Gruppe A erklären sowie die hohe Anzahl an Norwood Operationen und TGA-Korrekturen in Gruppe B. Diese Art der Herzfehler haben erfahrungsgemäß postoperativ eine höhere Plusbilanz und eher den Bedarf einer Aszitesdrainagenanlage oder Dialyse.

Auf unsere Analyse lassen sich die Ergebnisse der Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database (STS-CHSD) bezüglich der Verwendung einer postoperativen ECMO Therapie übertragen: Die größte Anzahl wurde in Zentren mit palliativen Eingriffen an univentrikulären Herzfehlern und komplexen biventrikulären Reparaturen verwendet¹³⁰. In dieser Arbeit waren fünf Kinder der Gruppe B, also Kinder mit komplexeren Herzfehlern beziehungsweise Operationen von einer ECMO-Therapie betroffen, in Gruppe A benötigte diese Unterstützung kein Patient ($p = 0,022$).

Bezüglich der Beatmungsdauer wurde ebenfalls ein deutlicher Unterschied ersichtlich. Gruppe A wurde signifikant kürzer maschinell beatmet als die Vergleichsgruppe ($p = 0,010$). Ein höherer RACHS-1-Score hatte somit eine längere Beatmungsdauer zur Folge. Ein möglicher Erklärungsansatz ist der höhere Komplexitätsgrad der Operationen, der mit größerem Gewebetrauma, vermehrten Flüssigkeitsverschiebungen und zum Teil längeren OP-Zeiten sowie DHCA-Dauer und -Häufigkeit assoziiert ist. Auch das jüngere Alter und somit die unreifere Lunge der Patienten in Gruppe B hatte sicherlich einen Einfluss auf die Beatmungsdauer. In prospektiven Beobachtungsstudien an Kindern über drei Monaten konnte eine positive Korrelation zwischen Inflammation und Beatmungsdauer gezeigt werden^{46,50}.

Die Intensivverweildauer und Inflammation wurde von Allan et al. in einer randomisierten, kontrollierten Studie an Kindern mit biventrikulären Herzfehlern untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation³. In unserer Analyse unterschied sich die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation der Gruppen A und B jedoch nicht signifikant ($p = 0,411$). Die verlängerte Aufenthaltsdauer der Kinder mit TOF könnte eine Erklärung sein.

Die Mortalität zwischen den Gruppen unterschied sich deutlich. Es verstarben in Gruppe B vier Kinder, was einer Mortalität von 16 % entspricht und in Gruppe A kein Kind ($p = 0,043$). Damit liegt die Mortalität in der vorliegenden Arbeit unter der in der Literatur für den RACHS-1-Score beschriebenen Mortalität⁶⁴. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lässt sich durch den AHF und die damit verbundene Operationstechnik sowie das jüngere Alter der Patienten in Gruppe B erklären.

5.3 Parameter der Inflammationsreaktion

Im Folgenden soll der Vergleich der laborchemischen und klinischen Inflammationsparameter diskutiert werden.

5.3.1 Parameter der laborchemischen Inflammation

Die systemische Entzündungsreaktion spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Komplikationen nach einer Herzoperation mit HLM. Erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen, Komplement- und Zellaktivierung führen zur Entwicklung des Kapillarlecks und damit zur Verschlechterung der Organfunktionen¹¹⁹. Einige Studien haben eine Verringerung verschiedener Entzündungsmarker im Zusammenhang mit der Verabreichung von Glucocorticoiden vor oder während eines kardiopulmonalen Bypasses gezeigt^{22,77}. In dieser Analyse wurden die laborchemischen Inflammationsparameter, IL-6, IL-8, PCT, CRP und Leukozytenzahlen sowie Lactat an vier Messzeitpunkten retrospektiv unter Glucocorticoidtherapie betrachtet.

IL-6 ist der Hauptregulator der Akute-Phase-Reaktion¹¹⁶. Zum Aufnahmezeitpunkt wurde in beiden Gruppen der Peak der IL-6 Spiegel erreicht. Es zeigte sich eine Gruppendifferenz, in der die Gruppe B höhere Spiegel aufwies. Diese war jedoch nicht signifikant ($p = 0,358$). Auch weitere Quellen berichten von einem IL-6 Peak am OP-Tag^{3,12,54,55}, zudem werden höhere Spiegel bei Neugeborenen und Kindern mit univentrikulären Herzfehlern beschrieben⁸³. IL-8 ist ein weiterer proinflammatorischer Marker, fungiert als Chemokin und ist maßgeblich an der Leukozytenrekrutierung beteiligt¹¹⁶. Ein deutlicher Unterschied wurde bezüglich der IL-8 Spiegel ersichtlich ($p = 0,005$). Gruppe A blieb im Median zu jederzeit normwertig ($< 70 \text{ ng/l}$), Gruppe B zeigte ein höheres IL-8 Niveau. Alcaraz et al. und Madhok et al. konnten höhere IL-8 Spiegel bei Neugeborenen und univentrikulären Herzfehlern nach Operationen an der HLM nachweisen, dies könnte auch die höheren Spiegel unserer Patienten der Gruppe B erklären^{2,83}. Allan et al. zeigten in multivariaten Analysen, dass

höhere postoperative IL-6- und IL-8-Konzentrationen mit einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation und einem höheren 24-Stunden-Lactatspiegel und damit mit einem höheren postoperativen Schweregrad der Erkrankung assoziiert waren ³.

Auch Procalcitonin wird als Inflammationsmarker betrachtet. Auslöser für die PCT-Freisetzung sind proinflammatorische Stimuli wie z.B. proinflammatorische Zytokine oder bakterielle Toxine. So soll eine Unterscheidung zwischen einer bakteriellen oder einer anderen Ursache einer Entzündung möglich werden ⁶¹. Hövels-Gurich et al. beobachteten einen stärkeren Anstieg des PCT-Spiegels am ersten postoperativen Tag bei Säuglingen mit zyanotischen Bedingungen ⁶⁰. Dies ließ sich in unserer Analyse nicht zeigen, die Spiegel blieben in beiden Gruppen zunächst niedrig. Einige Studien wendeten einen Grenzwert von 5 µg/l zur Beschreibung einer Inflammation an, eine Sepsis wird bei darüberliegenden Werten wahrscheinlicher ^{63,92,105}. Gruppe A blieb in dieser Untersuchung im Median im Bereich der mäßigen systemischen Entzündung (0,5 - 2,0 µg/l), Gruppe B überschritt an ZP1 und ZP2 diesen Bereich und zeigte eine schwere, systemische Entzündung (2 - 10 µg/l). Auch wurde deutlich, dass die Werte der Gruppe B stärker bis zum ZP3 anstiegen und dann erst abfielen. Aryafar et al. konnten ebenfalls verdeutlichen, dass nach Operationen mit DHCA der PCT-Anstieg stärker ausfiel ⁷. In dieser Arbeit ließ sich wahrscheinlich auf Grund hoher Streuung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen ($p = 0,064$).

Weiter soll das C-reaktive Protein diskutiert werden. CRP ist ein wichtiger Vertreter der Akute Phase Reaktion ⁶¹. Die CRP- Antwort zeigte sich über alle Tage hinweg in beiden Gruppen sehr ähnlich ($p = 0,687$). Wir konnten die Erkenntnisse von Dhillon et al. in Bezug auf höhere Spiegel bei Kindern mit Zyanose nicht auf unsere Gruppe B übertragen ³². Jedoch wurde in dieser Arbeit keine getrennte Auswertung innerhalb der Gruppe B zwischen zyanotischen und azyanotischen Herzfehlern vorgenommen.

Zu der Entwicklung einer Inflammationsreaktion tragen Leukozyten maßgeblich bei. Aktivierte Leukozyten migrieren in das Gewebe und setzen dort Mediatoren wie zum Beispiel Elastase frei, die zur Endothel- und Organschädigung führen ¹¹⁵. Wie durch Seghaye et al. 2004 bereits beschrieben, zeigte sich auch in unserer Studie die niedrigste Leukozytenzahl bei Aufnahme, mit einem Peak am zweiten postoperativen Tag ¹¹⁵. Dabei blieb Gruppe B zum Aufnahmezeitpunkt am deutlichsten unter den Spiegeln der Gruppe A ($p = 0,053$). Die Werte unterschieden sich über den postoperativen Verlauf nicht signifikant ($p = 0,182$).

Die postoperative Lactatproduktion wird allgemein als Prädiktor für Morbidität und Mortalität verwendet ^{36,94}. Über den Gesamtbeobachtungszeitraum hinweg blieb Gruppe B höchst signifikant über den Spiegeln der Gruppe A ($p < 0,001$). Auch Hazan et al. konnten in ihrer

Untersuchung eine höchst signifikante Korrelation zwischen RACHS-1-Score und Lactatspiegel ermitteln ⁹⁴.

5.3.2 Anwendung der SIRS Kriterien

Für Kinder wurden von der International Pediatric Sepsis Consensus Conference im Jahr 2005 altersspezifische SIRS-Kriterien festgelegt ⁴⁹. Laut dieser Definition müssen mindestens zwei von vier festgelegten Parametern vorhanden sein, um ein SIRS diagnostizieren zu können. Zu den vier Parametern zählen: 1. eine abnorme Körpertemperatur, 2. die Leukozytenzahl, 3. eine erhöhte Herzfrequenz sowie 4. eine erhöhte Atemfrequenz, beziehungsweise die Notwendigkeit einer mechanischen Unterstützung ⁴⁹. Das Vorhandensein eines der ersten beiden Parameter gilt hierbei als obligatorisch. Die SIRS-Inzidenz bei Kindern nach Operationen am offenen Herzen wird mit 8,9 bis 34 % angegeben ^{16,101}. Dabei ist die Ausbildung sowohl mit dem kardiopulmonalen Bypass als auch mit dem chirurgischen Trauma assoziiert. Diese Inflammationsreaktion steht mit einer verlängerten Beatmungsdauer, einem prolongierten Intensivstations-, Krankenhausaufenthalt, Organschäden und letztlich dem Tod in Verbindung ^{35,52,135}. Boehne et al. zeigten ein geringeres Auftreten eines SIRS bei Neugeborenen ¹⁶. Eine weitere Studie fand eine höhere Inzidenz bei Kindern mit TOF und zyanotischen Herzfehlern ⁵². Soares et al. passten die SIRS-Kriterien für ihre Kohorte (Kinder bis drei Jahre) an und ermittelten eine Inzidenz von 21,9 %. Risikofaktoren waren geringes Gewicht, längere HLM-Zeiten und ein jüngeres Alter ¹²⁴. Die SIRS-Kriterien sind nur eingeschränkt auf Kinder nach kardiochirurgischen Operationen anzuwenden. Einerseits wird die Körpertemperatur durch den erhöhten Wärmeverlust bei Kindern unmittelbar postoperativ beeinflusst, andererseits ist es üblich, bei Kindern mit einer höheren Gefahr für postoperative tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine Hypothermie anzustreben. Aus diesen Gründen werteten wir nur Fieber (> 38,5 °C) als SIRS Kriterium, nicht aber die Hypothermie. Weiter werden alle Patienten zunächst postoperativ mechanisch ventiliert, was eine Überbewertung dieses Kriteriums zur Folge haben könnte. Die Herzfrequenz der Kinder wird im früh-postoperativen Verlauf streng reguliert: Bei symptomatischen Bradykardien und auch zur Optimierung der Hämodynamik wird in der Regel der temporäre Herzschrittmacher eingesetzt. Bei Tachykardien wird üblicherweise die Körpertemperatur abgesenkt oder aber auch ein Betablocker eingesetzt. Diese Sachverhalte machen den Parameter Tachykardie als SIRS-Kriterium nur schwierig verwertbar. Dennoch konnten wir bei 42 % unserer Patienten ein SIRS an mindestens einem Tag innerhalb der drei postoperativen Tage ermitteln. Dabei zeigte sich eine Inzidenz von 16,3 % in Gruppe A versus 26,5 % in der Gruppe B. Unsere Analyse zeigte eine höhere Inzidenz von 45 % bei Neugeborenen im Alter zwischen einer Woche und einem Monat, allerdings ließ sich bei

keinem Kind unter sieben Tagen ein SIRS nachweisen. Mit zunehmendem Alter konnten wir ein schwächeres Auftreten verzeichnen.

5.3.3 Vasoactive- Inotropic Score, Bilanz und Körpertemperatur

Ein hoher VIS deutet auf eine verlängerte Intubationsdauer, einen prolongierten Aufenthalt auf der Intensivstation, eine positivere Flüssigkeitsbilanz sowie auf eine potenziell erhöhte Mortalität hin ⁴⁴. Für den VIS konnte für Gruppe B über einen längeren Zeitraum hinweg ein Score im mittleren Bereich (10 - 20) ermittelt werden. Gruppe A hingegen fiel schneller ab und erreichte einen niedrigen Bereich (<10). Als signifikant erwies sich der Gruppenunterschied jedoch nicht ($p = 0,175$).

Die Flüssigkeitsbilanzen der Kinder unterschieden sich nicht signifikant. Jedoch konnte festgestellt werden, dass, vor allem zu Beginn, in Gruppe B positivere Bilanzen erreicht wurden (ZP2: 83,9 ml vs. 47,7 ml). Unserer Meinung nach lässt sich dies durch den hohen Anteil an Patienten mit Norwood-Operationen in dieser Gruppe erklären, die häufig in der initialen postoperativen Behandlung höhere Infusionsmengen erhalten.

Der Parameter Körpertemperatur zeigte signifikante Unterschiede ($p = 0,002$). Gruppe A erreichte bereits an ZP2 im Median mit 36,9 °C die Normothermie (IQR: 36,5 - 37,3), während Gruppe B mit 36,2 °C (IQR: 35,5 - 36,5) darunterblieb. Dieser Unterschied lässt sich wahrscheinlich durch den höheren postoperativen Wärmeverlust der kleineren Kinder in Gruppe B erklären. Auch wird nach komplexen Operationen, wie zuvor beschrieben, eher eine niedrigere Körpertemperatur angestrebt, um unter anderem Herzrhythmusstörungen vorzubeugen.

5.4 Parameter der Organdysfunktion

Der Inflammationsprozess kann die Funktion der Organsysteme wie beispielsweise des Herzens, der Niere oder Leber beeinträchtigen und nachhaltig schädigen ^{21,35,71,118,135}.

5.4.1 Die kardialen Biomarker nach kinderherzchirurgischen Eingriffen

Myokardiale Dysfunktion und das Auftreten eines LCOS sind vor allem nach kinderherzchirurgischen Eingriffen mit der HLM und Kreislaufstillstand bekannt ²⁴. Biomarker wie TnT, CK und CK-MB werden zur Beurteilung des Schweregrades der Herzmuskelschädigung sowie zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Die Freisetzung des Troponins hängt mit der Art des angeborenen Herzfehlers zusammen und spiegelt direkte chirurgische Herzmuskel- sowie zusätzlich Ischämie-Reperfusionsschäden wider ^{60,90}. Mildh et al. wiesen höhere postoperative Spiegel bei jüngeren Kindern, zyanotischen Herzfehlern und bei Operationen mit Ventrikulotomie oder Myokardresektion nach ⁹⁰. Malagon et al. konnten in ihrer prospektiv, randomisierten Studie signifikant niedrigere TnT-Spiegel nach präoperativer Dexamethasongabe ermitteln ⁸⁴. Im gesamten

Patientenkollektiv wiesen wir erhöhte Spiegel bereits unmittelbar nach der Operation nach. Allerdings beinhaltete Gruppe B mehr Patienten mit erhöhten Spiegeln über einen längeren Zeitraum. Dies könnte jedoch neben den komplexeren Operationen in dieser Gruppe auch an der vermuteten unreiferen Nierenfunktion liegen. Insgesamt wurde kein signifikanter Unterschied herausgestellt ($p = 0,077$).

Die CK-MB wird als unspezifischer Marker einer Myokardschädigung gesehen. Der geschädigte Herzmuskel hat einen erhöhten Gehalt an CK-MB im Vergleich zu dem Ungeschädigten. Ein Anteil von über 6 % spricht dabei für die Myokardschädigung⁶¹. In unserer Untersuchung erreichten beide Gruppen den Maximalspiegel unmittelbar postoperativ, die Spiegel der Gruppe B fielen dabei schneller und unterschritten im Verlauf die der Gruppe A ($p < 0,001$). Der prozentuale Anteil der CK-MB an der Gesamt CK lag in beiden Gruppen im gesamten postoperativen Verlauf im Median über 6 % und verhielt sich sehr ähnlich.

5.4.2 Die Nierenfunktion nach kinderherzchirurgischen Eingriffen

Die AKI ist ein bekannter Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen und Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen mit der HLM^{15,57,106,120}. In einer Metaanalyse von Pickering et al. konnte bei Erwachsenen eine AKI in 18,2 % der Fälle ermittelt werden¹⁰⁶. Blinder et al. untersuchten 430 Kinder unter drei Monaten auf die AKI, hierbei zeigte sich ein Auftreten bei 52 %. Schwere Nierenfunktionsstörungen waren mit einem höheren Inotropikabedarf sowie einer verlängerten Beatmungsdauer verbunden. Zudem gingen alle Stadien mit einer prolongierten Intensivverweildauer einher^{15,140}. Yuan et al. unterschieden in extrarenale und renale Risikofaktoren. Renale Risikofaktoren waren u.a. nephrotoxische Medikamente oder eine reduzierte renale Perfusion. Zu den extrarenalen Risikofaktoren wurde beispielsweise ein höherer RACHS-1-Score, das Auftreten eines LCOS, SIRS sowie der Einsatz einer ECMO gezählt¹³⁹. Auch univentrikuläre Herzfehler, hohe Serumkreatininwerte und der generelle Einsatz einer HLM konnten als Risikofaktoren ermittelt werden. Weitere unabhängige Risikofaktoren waren ein jüngerer Alter und vermehrter Vasopressoreinsatz¹⁴⁰.

Unsere Daten zeigten höhere Kreatininwerte in Gruppe B, also in einer Gruppe mit vermehrten Risikofaktoren. Dies ließ sich statistisch, vermutlich auf Grund zu hoher Streuung, nicht über alle Messzeitpunkte hinweg verifizieren.

Barr et. al wiesen einen supprimierten Harnstoffzyklus nach Gebrauch der HLM nach¹¹. Dies stimmte auch mit unseren Daten überein, die Patienten erreichten den niedrigsten Harnstoffspiegel am Operationstag. Es konnte im direkten Gruppenvergleich für Harnstoff ein unterschiedlicher Verlauf nachgewiesen werden ($p > 0,001$). Dieser könnte auch durch die spätere enterale Ernährung bei Kindern der Gruppe B beeinflusst sein.

Die Diurese zeigte keinen signifikanten Unterschied. Hier ist jedoch, die in dieser Arbeit nicht beachtete, standardmäßig angewendete postoperative Therapie mit Diuretika zu bedenken.

Lex et al. stellten in ihrem Vergleich der Klassifikationssysteme für Nierenschädigung das pRIFLE- System als den sensitivsten Test heraus, insbesondere in der Altersgruppe der Kleinkinder und auch bei der Früherkennung von AKI bei Patienten mit niedrigem Risiko ⁷⁵. Das AKIN-System war spezifischer und erkannte über alle Altersgruppen hinweg überwiegend Hochrisikopatienten. Das KDIGO-Klassifikationssystem lag in seiner Leistung zwischen pRIFLE und AKIN, weshalb dieses Systems hier keine Anwendung fand. Alle drei Systeme bildeten bei zunehmendem Schweregrad der AKI eine erhöhte Mortalität ab ⁷⁵. Auch in dieser Analyse wurden mehr Fälle durch AKIN erkannt. So wurde in fünf von 49 Fällen an mindestens einem Tag eine akute Nierenschädigung nachgewiesen. In Gruppe B in drei Fällen, in Gruppe A in zwei Fällen. Gruppe A erreichte jedoch höhere Stadien. Als Einschränkung ist hier jedoch die fehlende Anwendung der Kreatininclearance in dieser Arbeit anzumerken, da dieser Wert in der Kinderkardiologie der Uniklinik Köln nicht standardmäßig erhoben wird. In zwei von 49 Fällen konnte nach pRIFLE mindestens an einem Tag eine akute Nierenschädigung nachgewiesen werden. In Gruppe A und B trat jeweils ein Fall auf. Alle Kinder erhielten Glucocorticoide, dies könnte, wie durch Scrascia et al. beschrieben, das seltene Auftreten von Nierenfunktionsstörungen erklären ¹¹³.

5.4.3 Die Leberfunktion nach kinderherzchirurgischen Eingriffen

Die Leberdysfunktion bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist multifaktoriell. Diese kann durch den primären Herzfehler sowie den operativen Eingriff oder im späteren Verlauf durch die palliativen Eingriffe und die daraus entstehende Fontan-Zirkulation verursacht werden ⁸. Erhöhte Serumtransaminasen als Ausdruck einer Leberfunktionsstörung treten postoperativ in 12 % auf. Eine akute Erhöhung der Serumtransaminasen kann auf eine verminderte Leberdurchblutung beziehungsweise auf eine Leberstauung mit der Folge einer reduzierten Oxygenierung und Nekrose der zentrilobulären Hepatozyten zurückgeführt werden ¹²². Hierbei wird ein Anstieg der GPT auf > 100 U/l als Marker für hepatische Dysfunktion angesehen. Die GOT ist nur bedingt aussagekräftig, da diese regelmäßig nach kardiochirurgischen Eingriffen durch Herzmuskelschäden oder Hämolyse erhöht ist ¹³¹. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für GOT und GPT, die GOT zeigte sich wie erwartet erhöht, die GPT deutlich seltener. Der von Shteyer et al. beschriebene Grenzwert von > 100 U/l wurde nur vereinzelt überschritten, sodass sich im Gruppenvergleich keine deutliche Dysfunktion nachgewiesen werden konnte.

Auch der Albuminspiegel war nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Gruppe B höhere Drainageverluste aufwies. Der untere Grenzwert für Kinder unter einem Jahr ist jedoch niedriger (30g/l vs. 35g/l).

Ein leichter Anstieg des Gesamtbilirubins wird postoperativ festgestellt. Dies kann, wie durch Shteyer et al. und Vazquez et al. beschrieben, durch nicht hepatische Ursachen, wie die extrakorporale Zirkulation, die Hämolyse, benötigte Transfusionen oder disseminierte intravasale Koagulation beeinflusst werden^{122,131}. Es konnte beim Gesamtbilirubin ein repräsentativer Unterschied herausgestellt werden ($p = 0,005$). In Gruppe B ließen sich höhere Spiegel jedoch bei höherem Transfusionsbedarf und bei Neugeborenen physiologisch erhöhtem (indirektem) Bilirubin nachweisen.

5.5 Die perioperative Glucocorticoidtherapie im Vergleich

Hier soll die Dosierung sowie der Einsatz der GC generell im Gruppenvergleich diskutiert werden.

5.5.1 Einsatz und Dosis der Glucocorticoide

Glucocorticoide werden bereits seit Jahrzehnten regelmäßig perioperativ in der Kardiochirurgie eingesetzt: 97 % der Kinderherzzentren setzen laut einer Metaanalyse von Checchia et al. Steroide bei Operationen mit HLM ein²⁶. In einer Metaanalyse von Pasquali et al. an 38 US-Kliniken wurden über 50 % der Kinder GC verabreicht¹⁰³. Hierbei ergab sich kein Unterschied in der postoperativen Mortalität zwischen GC-Empfängern und Nicht-GC-Empfängern¹⁰³. Auch in der neuesten Metaanalyse von Fudulu et al. 2018 konnte keine klare Evidenz gefunden werden, die ein besseres klinisches Outcome durch den antiinflammatorischen Effekt der GC aufzeigt⁴². In der Kinderkardiologie der Uniklinik Köln werden GC bei allen Kindern prä- und intraoperativ sowie selektiv postoperativ angewendet.

In zahlreichen Studien wird Dexamethason in einer Dosierung von 1 mg/kg/KG einmalig präoperativ verabreicht^{22,25,58,77,80}. Amanullah et al. applizieren an drei Zeitpunkten Dexamethason mit 1 mg/kg/KG (maximal 12 mg): präoperativ, intraoperativ und sechs Stunden postoperativ⁵. In der vorliegenden Arbeit erhielten 91,8 % aller Kinder zweimalig 1 mg/kg/KG Dexamethason: 1.) sechs Stunden präoperativ und 2.) intraoperativ. Darunter waren 97 % der Gruppe B und 87,5 % der Gruppe A. Die Dosis unterschied sich in den beiden Gruppen weder prä- ($p = 0,548$) noch intraoperativ ($p = 0,566$). Lomivorotov et al. konnten in der bisher größten randomisiert, kontrollierten Studie (394 Kinder) in Bezug auf das GC Dexamethason weder einen Benefit hinsichtlich der Mortalität noch eine Verbesserung der sekundären Endpunkte wie beispielsweise Beatmungsdauer, Hyperglykämie, Transfusionsbedarf und Weitere ermitteln⁸⁰. Jedoch lag im Gegensatz zu unserer Studie der höchste RACHS-1-Score im Bereich von 4 und nur fünf Prozent der

Kinder waren Neugeborene. In weiteren kleineren Studien konnte ein Nutzen nachgewiesen werden. Bronicki et al.²² zeigten 2003 einen geringeren Flüssigkeitsbedarf und eine kürzere Beatmungsdauer. Heying et al. ermittelten 2012 bei Neugeborenen nach einer arteriellen Switch Operation einen geringeren Dobutaminbedarf postoperativ nach Dexamethasongabe^{25,58}.

Weiter wurde in dieser Arbeit die prophylaktische, postoperative Gabe von Hydrocortison in die Auswertung einbezogen. Hier erhielten die Patienten HC in einer Startdosis von 6 mg/kg/d. Die schrittweise Dosisreduktion erstreckte sich meist über drei bis fünf Tage. Im Beobachtungszeitraum konnte daher ein Unterschied zwischen A und B herausgestellt werden, dieser war am dritten postoperativen Tag (ZP4) am deutlichsten ($p = 0,021$). Hier erhielt Gruppe A sowohl seltener Hydrocortison als auch in geringerer Dosierung. Es existieren bisher einige kleinere Studien, die sich mit dem Einsatz von Hydrocortison als Prophylaxe eines SIRS oder LCOS beschäftigten. Ando et al. konnten 2005 eine geringere Flüssigkeitsretention, eine bessere Oxygenierung sowie kürzere Beatmungszeiten unter postoperativer Hydrocortisontherapie nachweisen. Es handelte sich um Patienten mit ausschließlich biventrikulären Herzfehlern, das Dosisregime mit einer Startdosis von 0,18 mg/kg/h (entsprechend 4,32 mg/kg/d) und einem schrittweisen Weaning über sieben Tage war niedriger dosiert als in der vorliegenden Arbeit⁶. In vielen Untersuchungen ist eine Dosisangabe in mg/m²KOF/d üblich. Robert et al. zeigten 2016 in ihrer Studie eine Reduktion des LCOS, eine verbesserte Flüssigkeitsbilanz mit erhöhter Urinausscheidung und ein vermindertes SIRS bei prophylaktischer Gabe von Hydrocortison postoperativ. Die Neugeborenen erhielten initial einen Bolus mit 50 mg/m²KOF/d Hydrocortison, darauffolgend über 48 Stunden weiter 50 mg/m²KOF/d. Das Weaning wurde über drei Tage durchgeführt. Es handelte sich ausschließlich um Neugeborene mit zum Teil univentrikulären Herzfehlern¹⁰⁷. Millar et al. setzten bei einer therapieresistenten Hypotonie, bei Kindern unter 16 Jahren, 50 mg/m²KOF/d in drei bis vier Einzelgaben für 48 Stunden ein. Das Weaning erstreckte sich über drei bis fünf Tage. Es konnte bei 41 % eine hämodynamische Verbesserung nachgewiesen werden⁹¹. Suominen et al. veröffentlichten 2005 ihre Ergebnisse zur Wirkung von Hydrocortison bei Neugeborenen mit LCOS nach kardiochirurgischen Operationen. Es trat eine Verbesserung des Blutdrucks und eine Senkung der Herzfrequenz ein. Das Weaning der Katecholamine war so innerhalb von 24 bis 72 Stunden möglich. Es wurden zwei Dosisregime angewandt: 100mg/m²KOF/d für zwei Tage, 50mg/m²KOF/d für zwei Tage, 25mg/m²KOF/d für einen Tag oder 100mg/m²KOF/d für einen Tag, 50mg/m²KOF/d für zwei Tage, 25mg/m²KOF/d für zwei Tage¹²⁶. Suominen et al. zeigten in einer RCT an 40 Neugeborenen nach kardiochirurgischer Operation 2017 u.a. eine Verringerung der IL-6 Konzentration und signifikant niedrigere inotrope Scores. Sechs Stunden postoperativ wurden 0,2 mg/kg/h (4,8mg/kg/d) Hydrocortison verabreicht,

die initiale Dosis lag demnach etwas unterhalb unserer Startdosierung. Das Reduktionsschema erstreckte sich über fünf Tage ¹²⁷.

In der vorliegenden Arbeit ermittelten wir, aufgrund des Studiendesigns und der damit fehlenden Placebogruppe, keinen direkten Effekt. Jedoch zeigten sich Hinweise auf ein unterschiedliches Ansprechen der RACHS-1-Gruppen hinsichtlich der Glucocorticoidtherapie. Die Verläufe der Patienten unterscheiden sich, wie bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben.

5.5.2 Cortisolspiegel unter Glucocorticoidtherapie

Bei beiden Gruppen ließen sich zu Beginn niedrige Cortisolspiegel im Serum nachweisen: Gruppe A (M: 27 µg/l; IQR: 19,3 - 63,3), Gruppe B (M: 52 µg/l; IQR: 34 - 84). Der untere Grenzwert für den Cortisolspiegel liegt in unserem Labor bei 62 µg/l. Zu diesem Zeitpunkt (ZP1) zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied ($p = 0,212$). Wir führen dies auf eine Suppression des endogenen Cortisolspiegels durch die exogene Applikation von Dexamethason zurück, welches mit den Daten aus der Literatur korreliert. So wurde dies u.a. in Untersuchungen von Graham et al. und Crow et al. beschrieben ^{29,51}. Am ersten postoperativen Tag (ZP2) zeigte sich eine positive Korrelation in beiden Gruppen zwischen Cortisolspiegel und Hydrocortisondosis, höhere Hydrocortisondosierungen führten dabei auch zu erhöhten Cortisolspiegeln. Der Effekt war in Gruppe A ($r = 0,598$; $p = 0,002$) höher als in Gruppe B ($r = 0,429$; $p = 0,032$). Dies könnte mit einer signifikant verminderten postoperativen Cortisolausschüttung bei Neugeborenen gegenüber älteren Kindern zusammenhängen, wie dies auch von Nakamura et al. festgestellt wurde ⁹⁶. Auch in unserer Arbeit waren die Kinder der Gruppe A älter und in Gruppe B überwiegend Neugeborene vertreten. An ZP4 wurde eine höchst signifikante Korrelation in beiden Gruppen nachgewiesen ($p < 0,001$). Eine zunehmende Signifikanz zeigte sich auch in der Differenz der Cortisolspiegel beider Gruppen ($p = 0,006$).

5.5.3 Korrelation der Cortisolspiegel mit Hämodynamik- und Inflammationsparametern

Bei der Betrachtung des Cortisolspiegels als Kovariate, also deren Einfluss auf den Gruppenvergleich der verschiedenen Parameter, ermittelten wir keine Signifikanz. Die in dieser Arbeit herausgestellten Unterschiede zwischen den Gruppen konnten demnach nicht auf den Cortisolspiegel zurückgeführt werden.

Widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Korrelation von Cortisolspiegel und Hämodynamik oder Outcome wurden in mehreren Studien beschrieben ^{6,45,82,109,132,134}. Sasser et al. untersuchten retrospektiv die postoperativen Cortisolspiegel bei Neugeborenen nach Operationen mit der HLM. Die Cortisolspiegel korrelierten sowohl positiv mit Lactat und maximalen Inotropikawerten als auch dem Flüssigkeitsbedarf ¹⁰⁹.

Gajarski et al. konnten keine Korrelation zwischen Cortisolspiegel und Inotropikabedarf nachweisen ⁴⁵. Wir konnten für Gruppe A ähnliche Ergebnisse wie Sasser et al. nachweisen. An allen postoperativen Tagen zeigte sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen Cortisolspiegel und Gesamtbilanz sowie VIS. Auch für die Parameter Lactat und Leukozytenzahl ließ sich eine höchst positive Korrelation mit den Cortisolspiegeln im Verlauf verzeichnen. Dies galt auch für Gruppe B – jedoch erst ab dem zweiten postoperativen Tag. In Gruppe A scheint sich demnach früher ein deutlicher Zusammenhang zwischen Cortisolspiegel und den oben genannten Parametern zu zeigen. Kinder mit höheren Cortisolspiegeln der RACHS-1-Scores 2 und 3 benötigen demnach mehr Inotropika, hatten eine höhere Plusbilanz, höhere Leukozytenzahlen sowie einen anhaltend höheren Lactatspiegel. Für Gruppe B, also RACHS-1-Scores 4 und 6, galt diese Feststellung im späteren postoperativen Verlauf ab dem zweiten postoperativen Tag (ZP3 und ZP4).

Die ursprüngliche Hypothese des inversen Zusammenhangs zwischen Cortisolspiegel und Inflammation ließ sich auf dieser Grundlage nicht nur widerlegen, sondern es konnte sogar Gegenteiliges festgestellt werden. Ein möglicher Erklärungsansatz ist hierbei die interindividuelle Variation in der GC-Sensitivität. Diese konnte teilweise durch Polymorphismen im GC-Rezeptor-Gen erklärt werden ^{30,108}, da die biologische Funktion von Glucocorticoiden durch die Aktivierung des intrazellulären GC-Rezeptors vermittelt wird ³⁹. In der 2020 veröffentlichten prospektiven Studie von Flores et. al wurden 83 Kinder nach kardiochirurgischen Operationen untersucht. Das Auftreten eines LCOS sowie die Dauer und Höhe der eingesetzten Inotropika wurden in Abhängigkeit von drei Genpolymorphismen des GC-Rezeptors gesetzt. Hierbei konnte eine Signifikanz im Gruppenvergleich der Genpolymorphismen bezüglich der Ausprägung eines LCOS nachgewiesen werden⁴¹.

Die perioperative, prophylaktische Anwendung von Glucocorticoiden sollte kritisch hinterfragt werden. Da es sich jedoch um eine retrospektive Studie handelte, ist die Aussagekraft unserer Daten naturgemäß eingeschränkt. Die aktuell noch laufenden prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien, können hierzu eventuell in der näheren Zukunft valide Informationen liefern. Aus denen sich dann allgemeingültige Empfehlungen für oder gegen eine standardmäßige perioperative Cortisontherapie ableiten lassen. Denkbar wäre eine Hydrocortisontherapie als Rescue-Therapie bei ausgeprägter postoperativer Inflammationsreaktion.

6 Literaturverzeichnis

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; **71**(10): 1028-35.
2. Alcaraz AJ, Manzano L, Sancho L, et al. Different proinflammatory cytokine serum pattern in neonate patients undergoing open heart surgery. Relevance of IL-8. *J Clin Immunol* 2005; **25**(3): 238-45.
3. Allan CK, Newburger JW, McGrath E, et al. The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2010; **111**(5): 1244-51.
4. Almawi WY, Melemedjian OK. Negative regulation of nuclear factor-kappaB activation and function by glucocorticoids. *J Mol Endocrinol* 2002; **28**(2): 69-78.
5. Amanullah MM, Hamid M, Hanif HM, et al. Effect of steroids on inflammatory markers and clinical parameters in congenital open heart surgery: a randomised controlled trial. *Cardiology in the Young* 2016; **26**(3): 506-15.
6. Ando M, Park IS, Wada N, Takahashi Y. Steroid supplementation: a legitimate pharmacotherapy after neonatal open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**(5): 1672-8.
7. Aryafar A, Di Marzio A, Guillard O, Pontailier M, Vicca S, Bojan M. Procalcitonin Concentration Measured Within the First Days of Cardiac Surgery Is Predictive of Postoperative Infections in Neonates: A Case-Control Study. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**(6): 1289-95.
8. Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, et al. Congenital heart disease and the liver. *Hepatology* 2012; **56**(3): 1160-9.
9. Bakker MK, Bergman JEH, Krikov S, et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. *BMJ Open* 2019; **9**(7): e028139.
10. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 1998; **94**(6): 557-72.
11. Barr FE, Beverley H, VanHook K, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on urea cycle intermediates and nitric oxide levels after congenital heart surgery. *J Pediatr* 2003; **142**(1): 26-30.
12. Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A. Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiol Young* 2003; **13**(2): 161-7.
13. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; **8**(4): 204-12.
14. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010; **13**(1): 26-34.
15. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee V-V, et al. Congenital heart surgery in infants: Effects of acute kidney injury on outcomes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; **143**(2): 368-74.
16. Boehne M, Sasse M, Karch A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg* 2017; **32**(2): 116-25.

17. Boeken U, Feindt P. Ist das SIRS/Sepsis-Syndrom in der Herzchirurgie Folge der extrakorporalen Zirkulation und damit unvermeidlich? *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 2008; **22**(2): 110-8.
18. Boethig D, Jenkins KJ, Hecker H, Thies WR, Breyman T. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of hospital stay in a large German pediatric cardiac surgery population. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**(1): 12-7.
19. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; **20**(6): 724-6.
20. Brilli RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005; **6**(3 Suppl): S6-8.
21. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**(6): 671-9.
22. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, Mavroudis C, Crawford SE, Green TP. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**(5): 1490-5.
23. Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2016; **17**: 272-8.
24. Chandler HK, Kirsch R. Management of the Low Cardiac Output Syndrome Following Surgery for Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rev* 2016; **12**(2): 107-11.
25. Checchia PA, Backer CL, Bronicki RA, et al. Dexamethasone reduces postoperative troponin levels in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine* 2003; **31**(6).
26. Checchia PA, Bronicki RA, Costello JM, Nelson DP. Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: an international survey of 36 centers. *Pediatr Crit Care Med* 2005; **6**(4): 441-4.
27. Chowdhury D. Pathophysiology of congenital heart diseases. *Ann Card Anaesth* 2007; **10**(1): 19-26.
28. Clarizia NA, Manlhiot C, Schwartz SM, et al. Improved outcomes associated with intraoperative steroid use in high-risk pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; **91**(4): 1222-7.
29. Crow SS, Oliver WC, Jr., Kiefer JA, et al. Dexamethasone levels predict cortisol response after infant cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **147**(1): 475-81.
30. Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, et al. Glucocorticoid Receptor Polymorphisms and Outcomes in Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med* 2017; **18**(4): 299-303.
31. da Cruz EM, Kaufmann J, Fonseca B, Turbedian HK, Jagggers J. Single Ventricle: General Aspects. 2nd ed. London: Springer; 2020
32. Dhillon S, Yu X, Cheyesh A, Ross DB, Li J. Comparison of Profiles of Perioperative Serum C-Reactive Protein Levels in Neonates Undergoing the Norwood Procedure or Arterial Switch Operation. *Congenit Heart Dis* 2015; **10**(3): 226-33.
33. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative High-Dose Dexamethasone for Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2012; **308**(17): 1761-7.
34. Diller GP, Breithardt G, Baumgartner H. Congenital heart defects in adulthood. *Dtsch Arztebl Int* 2011; **108**(26): 452-9.
35. Durandy Y. Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Artif Organs* 2014; **38**(1): 11-8.
36. Duval B, Besnard T, Mion S, et al. Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2019; **34**(8): 640-50.
37. Elbarbary M, Madani WH, Robertson-Malt S. Prophylactic steroids for pediatric open heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**(10): Cd005550.
38. Feindt P, Harig F, Weyand M. Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Darmstadt: Steinkopff; 2006.44-76

39. Flores S, Cooper DS, Opoka AM, et al. Characterization of the Glucocorticoid Receptor in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2018; **19**(8): 705-12.
40. Flores S, FitzGerald MR, Iliopoulos I, et al. An International Survey of Corticosteroid Use for the Management of Low Cardiac Output Syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2017; **18**(7): 630-7.
41. Flores S, Iliopoulos I, Loomba RS, et al. Glucocorticoid Receptor Polymorphisms in Children Undergoing Congenital Heart Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *J Pediatr Intensive Care* 2020; **9**(4): 241-7.
42. Fudulu DP, Gibbison B, Upton T, et al. Corticosteroids in Pediatric Heart Surgery: Myth or Reality. *Front Pediatr* 2018; **6**: 112.
43. Fudulu DP, Schadenberg A, Gibbison B, et al. Corticosteroids and Other Anti-Inflammatory Strategies in Pediatric Heart Surgery: A National Survey of Practice. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2018; **9**(3): 289-93.
44. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010; **11**(2): 234-8.
45. Gajarski RJ, Stefanelli CB, Graziano JN, Kaciroti N, Charpie JR, Vazquez D. Adrenocortical response in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2010; **11**(1): 44-51.
46. Gessler P, Schmitt B, Pretre R, Latal B. Inflammatory response and neurodevelopmental outcome after open-heart surgery in children. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**(3): 301-5.
47. Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart* 2016; **102**(14): 1081-6.
48. Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A, et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2014; **29**(7): 1265-72.
49. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric S. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; **6**(1): 2-8.
50. Gorjipour F, Totonchi Z, Gholampour Dehaki M, et al. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α , renal function biochemical parameters and clinical outcomes in pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion* 2019; **34**(8): 651-9.
51. Graham EM, Bradley SM. First nights, the adrenal axis, and steroids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; **153**(5): 1164-6.
52. Guvener M, Korun O, Demirturk OS. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *J Card Surg* 2015; **30**(1): 92-6.
53. Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Stuttgart: Thieme; 2011.101-249
54. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol* 2004; **59**(6): 624-9.
55. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, et al. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Medicine* 1998; **24**(5): 481-6.
56. Hauser K, Deutzmann R, Netzker R, Rassow J. Duale Reihe Biochemie: Thieme; 2012
57. Hendrix RHJ, Ganushchak YM, Weerwind PW. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 2018; **50**(2): 124.
58. Heying R, Wehage E, Schumacher K, et al. Dexamethasone Pretreatment Provides Antiinflammatory and Myocardial Protection in Neonatal Arterial Switch Operation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012; **93**(3): 869-76.

59. Hill KD, Baldwin HS, Bichel DP, et al. Rationale and design of the STeroids to REduce Systemic inflammation after infant heart Surgery (STRESS) trial. *Am Heart J* 2020; **220**: 192-202.
60. Hovels-Gurich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, et al. Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **124**(4): 811-20.
61. Institut für klinische Chemie UK, Zentrallabor. Parameter. <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Zentrallabor/Parameter.html> (accessed 29.05.2021)
62. Jacobs JP, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, et al. Stratification of Complexity Improves the Utility and Accuracy of Outcomes Analysis in a Multi-Institutional Congenital Heart Surgery Database: Application of the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) and Aristotle Systems in the Society of Thoracic Surgeons (STS) Congenital Heart Surgery Database. *Pediatric Cardiology* 2009; **30**(8): 1117.
63. Jebali MA, Jaber H, Shimi N, Guermazi M, Ferjani M. [Procalcitonin as a prognosis and diagnosis aid in post-operative cardiac surgery]. *Tunis Med* 2006; **84**(4): 213-7.
64. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual* 2004; **7**(1): 180-4.
65. Jensen E, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth R, Andréasson S. Clinical variables and pro-inflammatory activation in paediatric heart surgery. *Scand Cardiovasc J* 2001; **35**(3): 201-6.
66. Jones B, Hayden M, Fraser JF, Janes E. Low cardiac output syndrome in children. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2005; **16**(6): 347-58.
67. Justus G, Walker C, Rosenthal LM, Berger F, Miera O, Schmitt KRL. Immunodepression after CPB: Cytokine dynamics and clinics after pediatric cardiac surgery - A prospective trial. *Cytokine* 2019; **122**: 154018.
68. Kessler M, Grubitzsch H, Rusche M. Extrakorporale Zirkulation. In: Kastrup M, Kerner T, Kox W, editors. SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie. Stuttgart: Thieme; 2013.
69. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; **86**(6): 845-57.
70. Klauwer D, Neuhäuser C, Thul J, Zimmermann R. Pädiatrische Intensivmedizin - Kinderkardiologische Praxis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2013.230-237
71. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**(6): S2347-54.
72. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Heidelberg: Springer; 2009.80-82
73. Larsen SH, Pedersen J, Jacobsen J, Johnsen SP, Hansen OK, Hjortdal V. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of stay in a Danish population of children operated for congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **28**(6): 877-81.
74. Lehner A, Schlensack C. 30. Deutscher Herzbericht: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. 2018. <https://www.herzstiftung.de/e-paper/#0> (accessed 17.06.2021)
75. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 2014; **97**(1): 202-10.
76. Liebold A, Fraund-Cremer S, Böhle A, Cremer J. Grundlagen der Herzchirurgie. Duale Reihe Chirurgie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2012: 897-.
77. Lindberg L, Forsell C, Jögi P, Olsson AK. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after paediatric cardiac surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2003; **90**(6): 728-32.

78. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010; **222**(5): 321-6.
79. Liu Y, Chen S, Zuhlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* 2019; **48**(2): 455-63.
80. Lomivorotov V, Kornilov I, Boboshko V, et al. Effect of Intraoperative Dexamethasone on Major Complications and Mortality Among Infants Undergoing Cardiac Surgery: The DECISION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; **323**(24): 2485-92.
81. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie*. 18th ed. Stuttgart: Thieme; 2016.463-470
82. Mackie AS, Gauvreau K, Booth KL, Newburger JW, Laussen PC, Roth SJ. Hemodynamic correlates of serum cortisol in neonates after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2011; **12**(3): 297-303.
83. Madhok AB, Ojamaa K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2006; **27**(4): 408-13.
84. Malagon I, Hogenbirk K, Hazekamp MG, Bovill J. Effect of dexamethasone on postoperative cardiac troponin T production in paediatric cardiac surgery: O-48. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 2005; **22**: 19.
85. Manrique A, Vargas D, Palmer D, Kelly K, Litchenstein S. The Effects of Cardiopulmonary Bypass Following Pediatric Cardiac Surgery. *Critical Care of Children with Heart Disease*. 2nd ed. London: Springer; 2020. p. 113-29.
86. Mastropietro CW, Barrett R, Davalos MC, et al. Cumulative Corticosteroid Exposure and Infection Risk After Complex Pediatric Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013; **95**(6): 2133-9.
87. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; **171**(10): e172352.
88. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; **11**(2): R31.
89. Melchior RW, Sutton SW, Harris W, Dalton HJ. Evolution of membrane oxygenator technology for utilization during pediatric cardiopulmonary bypass. *Pediatric Health Med Ther* 2016; **7**: 45-56.
90. Mildh LH, Pettilä V, Sairanen HI, Rautiainen PH. Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Pediatric Open Heart Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; **82**(5): 1643-8.
91. Millar KJ, Thiagarajan RR, Laussen PC. Glucocorticoid Therapy for Hypotension in the Cardiac Intensive Care Unit. *Pediatric Cardiology* 2007; **28**(3): 176-82.
92. Minami E, Ito S, Sugiura T, Fujita Y, Sasano H, Sobue K. Markedly elevated procalcitonin in early postoperative period in pediatric open heart surgery: a prospective cohort study. *Journal of Intensive Care* 2014; **2**(1): 38.
93. Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekkawy M, Helmy Zayan M. [Paediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) score: A new mortality prediction score in the paediatric intensive care unit]. *An Pediatr (Barc)* 2020; **92**(5): 277-85.
94. Molina Hazan V, Gonen Y, Vardi A, et al. Blood Lactate Levels Differ Significantly Between Surviving and Nonsurviving Patients Within the Same Risk-Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) Group After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatric Cardiology* 2010; **31**(7): 952-60.
95. Muntau AC. *Intensivkurs Pädiatrie*. 5th ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009.275-292

96. Nakamura M, Suita S, Yamanouchi T, et al. Cortisol and cytokine responses after surgery in different age groups of pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2003; **19**(3): 194-9.
97. Nakayama Y, Shibasaki M, Shime N, Nakajima Y, Mizobe T, Sawa T. The RACHS-1 risk category can be a predictor of perioperative recovery in Asian pediatric cardiac surgery patients. *Journal of Anesthesia* 2013; **27**(6): 850-4.
98. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010; **140**(6): 871-82.
99. Nichols DG, Greeley WJ, Lappe DG, et al. Critical Heart Disease in Infants and Children. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006.510
100. Oppido G, Napoleone CP, Turci S, et al. Moderately Hypothermic Cardiopulmonary Bypass and Low-Flow Antegrade Selective Cerebral Perfusion for Neonatal Aortic Arch Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; **82**(6): 2233-9.
101. Pałowska-Klimek I, Świerzko AS, Michalski M, et al. Activation of the lectin pathway of complement by cardiopulmonary bypass contributes to the development of systemic inflammatory response syndrome after paediatric cardiac surgery. *Clinical & Experimental Immunology* 2016; **184**(2): 257-63.
102. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2018
103. Pasquali SK, Hall M, Li JS, et al. Corticosteroids and outcome in children undergoing congenital heart surgery: analysis of the Pediatric Health Information Systems database. *Circulation* 2010; **122**(21): 2123-30.
104. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr* 2009; **9**: 25.
105. Perez SB, Rodriguez-Fanjul J, Garcia IJ, Hernando JM, Iriondo Sanz M. Procalcitonin Is a Better Biomarker than C-Reactive Protein in Newborns Undergoing Cardiac Surgery: The PROKINECA Study. *Biomark Insights* 2016; **11**: 123-9.
106. Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2015; **65**(2): 283-93.
107. Robert SM, Borasino S, Dabal RJ, Cleveland DC, Hock KM, Alten JA. Postoperative Hydrocortisone Infusion Reduces the Prevalence of Low Cardiac Output Syndrome After Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2015; **16**(7): 629-36.
108. Russcher H, Smit P, van den Akker ELT, et al. Two Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Directly Affect Glucocorticoid-Regulated Gene Expression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; **90**(10): 5804-10.
109. Sasser WC, Robert SM, Carlo WF, et al. Postoperative serum cortisol concentration and adrenal insufficiency in neonates undergoing open-heart surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012; **3**(2): 214-20.
110. Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2014.1-14
111. Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, editors. Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2008.
112. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 2011; **100**(12): 1111-7.
113. Scrascia G, Guida P, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Paparella D. Anti-inflammatory strategies to reduce acute kidney injury in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs* 2014; **38**(2): 101-12.
114. Scrascia G, Rotunno C, Guida P, et al. Perioperative steroids administration in pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Pediatr Crit Care Med* 2014; **15**(5): 435-42.
115. Seghaye M-C, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement, leukocytes, and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1994; **108**(1): 29-36.

116. Seghaye MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young* 2003; **13**(3): 228-39.
117. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **106**(6): 978-87.
118. Seghaye MC, Engelhardt W, Grabitz RG, et al. Multiple system organ failure after open heart surgery in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **41**(1): 49-53.
119. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**(3): 687-97.
120. Sethi SK, Kumar M, Sharma R, Bazaz S, Kher V. Acute kidney injury in children after cardiopulmonary bypass: risk factors and outcome. *Indian Pediatr* 2015; **52**(3): 223-6.
121. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**(8): 762-74.
122. Shteyer E, Yatsiv I, Sharkia M, Milgarter E, Granot E. Serum transaminases as a prognostic factor in children post cardiac surgery. *Pediatrics International* 2011; **53**(5): 725-8.
123. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**(8): 801-10.
124. Soares LC, Ribas D, Spring R, Silva JM, Miyague NI. Clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Arq Bras Cardiol* 2010; **94**(1): 127-33.
125. Stocker CF, Shekerdemian LS, Norgaard MA, et al. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2007; **35**(1): 252-9.
126. Suominen PK, Dickerson HA, Moffett BS, et al. Hemodynamic effects of rescue protocol hydrocortisone in neonates with low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2005; **6**(6): 655-9.
127. Suominen PK, Keski-Nisula J, Ojala T, et al. Stress-Dose Corticosteroid Versus Placebo in Neonatal Cardiac Operations: A Randomized Controlled Trial. *Ann Thorac Surg* 2017; **104**(4): 1378-85.
128. Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2010; **19**(5): 259-74.
129. Triedman JK, Newburger JW. Trends in Congenital Heart Disease: The Next Decade. *Circulation* 2016; **133**(25): 2716-33.
130. Tume S, Checchia PA. Extracorporeal Membrane Oxygenation After Congenital Heart Surgery: Does One Database Fit All?*. *Pediatric Critical Care Medicine* 2017; **18**(8): 809-10.
131. Vazquez P, Lopez-Herce J, Carrillo A, Sancho L, Bustinza A, Diaz A. Hepatic dysfunction after cardiac surgery in children. *Pediatr Crit Care Med* 2001; **2**(1): 44-50.
132. Verweij EJ, Hogenbirk K, Roest AA, van Brempt R, Hazekamp MG, de Jonge E. Serum cortisol concentration with exploratory cut-off values do not predict the effects of hydrocortisone administration in children with low cardiac output after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; **15**(4): 685-9.
133. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine* 1996; **22**(7): 707-10.
134. Wald EL, Backer CL, Dearani JA, Li Z, Oliver WC, Crow SS. Total and free cortisol responses and their relation to outcomes after cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; **153**(5): 1155-63.
135. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1-Mechanisms of Pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2009; **23**(2): 223-31.

136. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2015; **386**: 1243-53.
137. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors Associated with Blood Loss and Blood Product Transfusions: A Multivariate Analysis in Children After Open-Heart Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 1999; **89**(1): 57-64.
138. Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* 2001; **85**(4): 438-43.
139. Yuan S-M. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatrics & Neonatology* 2019; **60**(1): 3-11.
140. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009; **76**(8): 885-92.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Risikogruppe und assoziierte Mortalität, RACHS-1 nach Jenkins et al.⁶⁴</i>	12
<i>Tabelle 2: SIRS Kriterien von der International pediatric sepsis consensus conference⁴⁹</i>	16
<i>Tabelle 3: pRIFLE Kriterien nach Akcan-Arikan et al¹</i>	19
<i>Tabelle 4: Definition des AKI nach AKIN⁸⁸</i>	19
<i>Tabelle 5: Übersicht Glucocorticoide in der Kinderherzchirurgie nach Lüllmann⁸¹</i>	21
<i>Tabelle 6: Messzeitpunkte</i>	26
<i>Tabelle 7: Kreuztabelle Altersverteilung innerhalb der Gruppen A und B</i>	32
<i>Tabelle 8: Übersicht demographische Daten</i>	32
<i>Tabelle 9: Übersicht Diagnosen</i>	33
<i>Tabelle 10: Übersicht HLM-Zeiten und Blutprodukte</i>	33
<i>Tabelle 11: Tests auf feste Effekte Drainageverluste</i>	34
<i>Tabelle 12: Paarweiser Vergleich Drainageverlust Gruppe A vs. B</i>	34
<i>Tabelle 13: Paarweise Vergleiche Drainageverlust Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	34
<i>Tabelle 14: Übersicht laborchemische Inflammationsparameter und Lactat</i>	38
<i>Tabelle 15: Tests auf feste Effekte IL-8</i>	41
<i>Tabelle 16: Paarweiser Vergleich IL-8 Gruppe A vs. B</i>	41
<i>Tabelle 17: Paarweise Vergleiche IL-8 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	41
<i>Tabelle 18: Tests auf feste Effekte Lactat</i>	43
<i>Tabelle 19: Paarweiser Vergleich Lactat Gruppe A vs. B</i>	43
<i>Tabelle 20: Paarweise Vergleiche Lactat Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	43
<i>Tabelle 21: Übersicht weitere Parameter</i>	46
<i>Tabelle 22: Tests auf feste Effekte Körpertemperatur</i>	47
<i>Tabelle 23: Paarweiser Vergleich Körpertemperatur Gruppe A vs. B</i>	47
<i>Tabelle 24: Paarweise Vergleiche Körpertemperatur Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	47
<i>Tabelle 25: Übersicht kardiale Biomarker</i>	48
<i>Tabelle 26: Tests auf feste Effekte CK-MB</i>	49
<i>Tabelle 27: Paarweiser Vergleich CK-MB Gruppe A vs. B</i>	49
<i>Tabelle 28: Paarweise Vergleiche CK-MB Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	49
<i>Tabelle 29: Übersicht Parameter Niere</i>	51
<i>Tabelle 30: Tests auf feste Effekte Harnstoff</i>	53
<i>Tabelle 31: Paarweiser Vergleich Harnstoff Gruppe A vs. B</i>	53
<i>Tabelle 32: Paarweise Vergleiche Harnstoff Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	53
<i>Tabelle 33: Übersicht Leberfunktion</i>	55
<i>Tabelle 34: Tests auf feste Effekte Gesamtbilirubin</i>	56
<i>Tabelle 35: Paarweiser Vergleich Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B</i>	56
<i>Tabelle 36: Paarweise Vergleiche Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	56
<i>Tabelle 37: Dexamethasongabe</i>	58
<i>Tabelle 38: Korrelation Cortisol und Hydrocortison dosis</i>	59
<i>Tabelle 39: Tests auf feste Effekte Cortisol</i>	59
<i>Tabelle 40: Paarweiser Vergleich Cortisol Gruppe A vs. B</i>	59
<i>Tabelle 41: Paarweise Vergleiche Cortisol Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	59
<i>Tabelle 42: Tests auf feste Effekte Hydrocortison dosis</i>	60
<i>Tabelle 43: Paarweiser Vergleich Hydrocortison dosis Gruppe A vs. B</i>	60
<i>Tabelle 44: Paarweise Vergleiche Hydrocortison dosis Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	60
<i>Tabelle 45: Tests auf feste Effekte PCT</i>	87
<i>Tabelle 46: Paarweiser Vergleich PCT Gruppe A vs. B</i>	87
<i>Tabelle 47: Tabelle 50: Paarweise Vergleiche PCT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	87
<i>Tabelle 48: Tests auf feste Effekte CRP</i>	87
<i>Tabelle 49: Paarweiser Vergleich CRP Gruppe A vs. B</i>	87
<i>Tabelle 50: Paarweise Vergleiche CRP Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte</i>	87
<i>Tabelle 51: Tests auf feste Effekte IL-6</i>	89

Tabelle 52: Paarweiser Vergleich IL-6 Gruppe A vs. B	89
Tabelle 53: Tabelle 50: Paarweise Vergleiche IL-6 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	89
Tabelle 54: Tests auf feste Effekte Leukozyten	90
Tabelle 55: Paarweiser Vergleich Leukozyten Gruppe A vs. B	90
Tabelle 56: Paarweise Vergleiche Leukozyten Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	90
Tabelle 57: Tests auf feste Effekte VIS	92
Tabelle 58: Paarweiser Vergleich VIS Gruppe A vs. B	92
Tabelle 59: Paarweise Vergleiche VIS Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	92
Tabelle 60: Tests auf feste Effekte Gesamtbilanz	93
Tabelle 61: Paarweiser Vergleich Gesamtbilanz Gruppe A vs. B	93
Tabelle 62: Paarweise Vergleiche Gesamtbilanz Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	93
Tabelle 63: Tests auf feste Effekte Troponin T	95
Tabelle 64: Paarweiser Vergleich TnT Gruppe A vs. B	95
Tabelle 65: Paarweise Vergleiche TnT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	95
Tabelle 66: Tests auf feste Effekte prozentualer Anteil der CK-MB	96
Tabelle 67: Paarweiser Vergleich prozentualer Anteil CK-MB Gruppe A vs. B	96
Tabelle 68: Paarweise Vergleiche prozentualer Anteil CK-MB Gruppe A vs. B, alle Zeitpunkte	96
Tabelle 69: Tests auf feste Effekte Kreatinin	98
Tabelle 70: Paarweiser Vergleich Kreatinin Gruppe A vs. B	98
Tabelle 71: Paarweise Kreatinin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	98
Tabelle 72: Tests auf feste Effekte Diurese	98
Tabelle 73: Paarweiser Vergleich Diurese Gruppe A vs. B	98
Tabelle 74: Paarweise Vergleiche Diurese Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	98
Tabelle 75: Tests auf feste Effekte GOT	100
Tabelle 76: Paarweiser Vergleich GOT Gruppe A vs. B	100
Tabelle 77: Paarweise Vergleiche GOT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	100
Tabelle 78: Tests auf feste Effekte GPT	101
Tabelle 79: Paarweiser Vergleich GPT Gruppe A vs. B	101
Tabelle 80: Paarweise Vergleiche GPT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	101
Tabelle 81: Tests auf feste Effekte Albumin	103
Tabelle 82: Paarweiser Vergleich Albumin Gruppe A vs. B	103
Tabelle 83: Paarweise Vergleiche Albumin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	103
Tabelle 84: Tests auf feste Effekte Quick	104
Tabelle 85: Paarweiser Vergleich Quick Gruppe A vs. B	104
Tabelle 86: Paarweise Vergleiche Quick Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	104
Tabelle 87: RACHS-1 Score modifiziert nach Jenkins et al.⁶⁴	106
Tabelle 88: Parameter und Referenzwerte Institut der klinischen Chemie Uniklinik Köln ...	108
Tabelle 89: Pediatric SOFA-Score⁸⁷	109

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau und Funktionsweise der HLM modifiziert nach Haas⁵³	13
Abbildung 2: HLM-induzierte Inflammation modifiziert nach Kozik et al.⁷¹	15
Abbildung 3: Vasoactive- Inotropic Score nach Gaies et al.⁴⁴	18
Abbildung 4: Perioperatives Cortisonschema der Uniklinik Köln, Kinderkardiologie und Anästhesiologie	25
Abbildung 5: Ein- und Ausschlusskriterien	31
Abbildung 6: RACHS-Gruppenzuweisung	32
Abbildung 7: Verlaufsdigramm der Drainageverluste Gruppe A vs. B	34
Abbildung 8: Boxplots Drainageverluste Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	35
Abbildung 9: Dialyse- und ECMO-Notwendigkeit Gruppe A vs. B	35
Abbildung 10: Herzrhythmusstörungen und Schrittmacherbedarf Gruppe A vs. B	36
Abbildung 11: Intensivstationverweildauer Gruppe A vs. B	37
Abbildung 12: Beatmungsdauer Gruppe A vs. B	37

Abbildung 13: 30-Tages Mortalität Gruppe A vs. B	38
Abbildung 14: Verlaufsdiagramm PCT Gruppe A vs. B	40
Abbildung 15: Boxplots PCT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	41
Abbildung 16: Verlaufsdiagramm IL-8 Spiegel Gruppe A vs. B	42
Abbildung 17: Boxplots IL-8 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	42
Abbildung 18: Verlaufsdiagramm Lactat Gruppe A vs. B	43
Abbildung 19: Boxplots Lactat Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	44
Abbildung 20: SIRS Inzidenzen innerhalb der Gruppe A	45
Abbildung 21: SIRS Inzidenzen innerhalb der Gruppe B	45
Abbildung 22: Verlaufsdiagramm der Körpertemperatur Gruppe A vs. B	47
Abbildung 23: Boxplots Körpertemperatur Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	48
Abbildung 24: Verlaufsdiagramm CK-MB Gruppe A vs. B	50
Abbildung 25: Boxplots CK-MB Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	50
Abbildung 26: Verlaufsdiagramm Kreatinin Gruppe A vs. B	52
Abbildung 27: Boxplots Kreatinin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	52
Abbildung 28: Verlaufsdiagramm der Harnstoff Gruppe A vs. B	53
Abbildung 29: Boxplots Harnstoff Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	54
Abbildung 30: Verlaufsdiagramm Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B	56
Abbildung 31: Boxplots Gesamtbilirubin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	57
Abbildung 32: Verlaufsdiagramm Cortisol Gruppe A vs. B	59
Abbildung 33: Boxplots Cortisol Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	60
Abbildung 34: Verlaufsdiagramm Hydrocortisondosis Gruppe A vs. B	61
Abbildung 35: Boxplots Hydrocortisondosis Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	61
Abbildung 36: Verlaufsdiagramm CRP Gruppe A vs. B	88
Abbildung 37: Boxplots CRP Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	88
Abbildung 38: Verlaufsdiagramm IL-6 Gruppe A vs. B	89
Abbildung 39: Boxplots IL-6 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	90
Abbildung 40: Verlaufsdiagramm Leukozyten Gruppe A vs. B	91
Abbildung 41: Boxplots Leukozyten Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	91
Abbildung 42: Verlaufsdiagramm der VIS Gruppe A vs. B	92
Abbildung 43: Boxplots VIS Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	93
Abbildung 44: Verlaufsdiagramm der Gesamtbilanz Gruppe A vs. B	94
Abbildung 45: Boxplots Gesamtbilanz Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	94
Abbildung 46: Verlaufsdiagramm der TnT Spiegel Gruppe A vs. B	95
Abbildung 47: Boxplots TnT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	96
Abbildung 48: Verlaufsdiagramm des prozentualen Anteil CKMB Gruppe A vs. B	97
Abbildung 49: Boxplots prozentualer Anteil CK-MB Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte ...	97
Abbildung 50: Verlaufsdiagramm Diurese Gruppe A vs. B	99
Abbildung 51: Boxplots Diurese Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	99
Abbildung 52: Verlaufsdiagramm GOT Gruppen A vs. B	100
Abbildung 53: Boxplots GOT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	101
Abbildung 54: Verlaufsdiagramm GPT Gruppe A vs. B	102
Abbildung 55: Boxplots GPT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	102
Abbildung 56: Verlaufsdiagramm Albumin Gruppe A vs. B	103
Abbildung 57: Boxplots Albumin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	104
Abbildung 58: Verlaufsdiagramm Quick Gruppe A vs. B	105
Abbildung 59: Boxplots Quick Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte	105

7.3 Weitere Tabellen und Abbildungen nicht signifikanter Unterschiede

7.3.1 Laborchemische Inflammation

Procalcitonin (Verlaufsdigramm und Boxplot siehe 4.4.1):

Tabelle 45: Tests auf feste Effekte PCT

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	0,076
RACHS Gruppe	0,173
Tag	0,064
Interaktion Gruppe*Tag	0,451

Tabelle 46: Paarweiser Vergleich PCT Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-10,084	-24,759	4,590	0,173

Tabelle 47: Tabelle 50: Paarweise Vergleiche PCT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-0,152	-0,614	0,311	0,512
ZP2	-9,722	-22,546	3,102	0,134
ZP3	-17,040	-42,830	8,751	0,190
ZP4	-13,424	-34,132	7,284	0,199

C-reaktives Protein:

Tabelle 48: Tests auf feste Effekte CRP

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,304
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,687

Tabelle 49: Paarweiser Vergleich CRP Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
7,923	-7,424	23,269	0,304

Tabelle 50: Paarweise Vergleiche CRP Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP2	6,400	-1,633	14,433	0,116
ZP3	10,447	-7,246	28,140	0,241
ZP4	6,921	-17,198	31,040	0,567

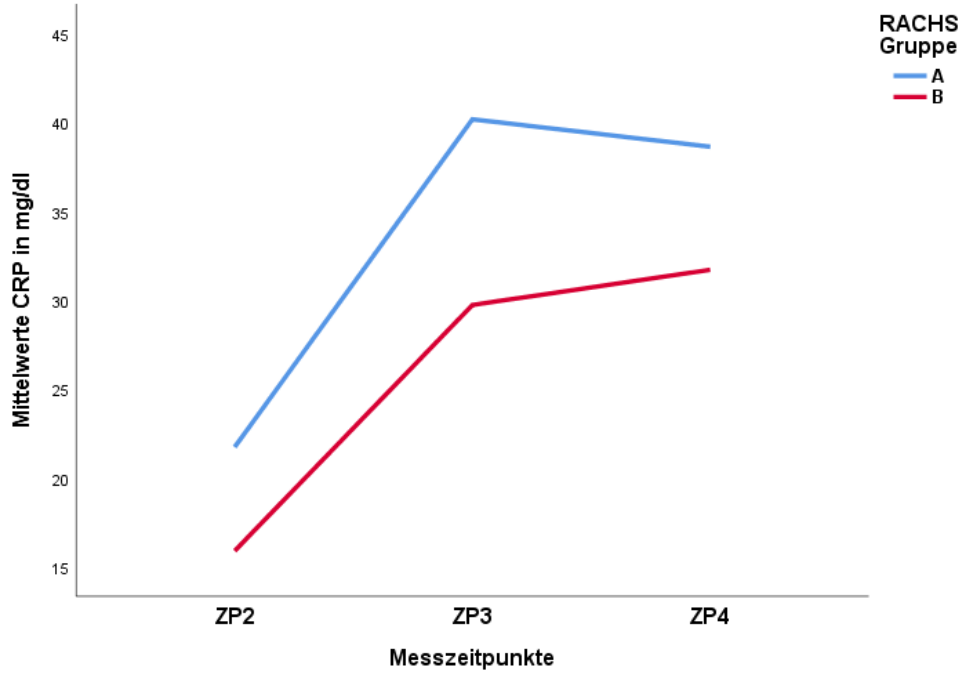


Abbildung 36: Verlaufsdiagramm CRP Gruppe A vs. B

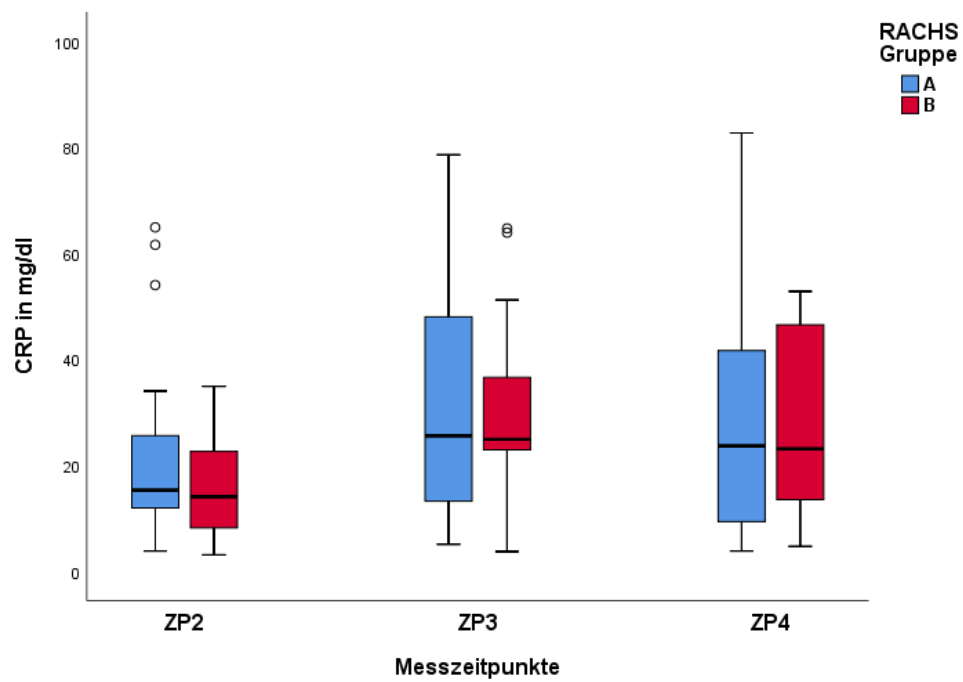


Abbildung 37: Boxplots CRP Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Interleukin-6:

Tabelle 51: Tests auf feste Effekte IL-6

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,229
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,358

Tabelle 52: Paarweiser Vergleich IL-6 Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-17,377	-46,063	11,310	0,229

Tabelle 53: Tabelle 50: Paarweise Vergleiche IL-6 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-35,655	-95,854	24,545	0,239
ZP2	-36,347	-87,039	14,345	0,156
ZP3	-2,240	-32,896	28,416	0,884
ZP4	4,735	-6,557	16,027	0,404

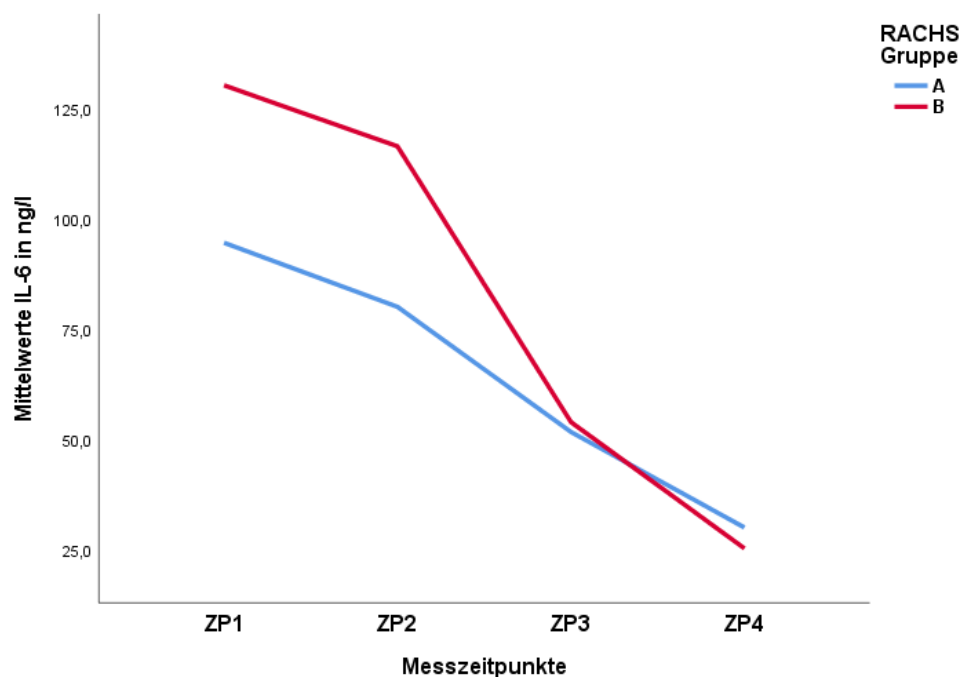


Abbildung 38: Verlaufsdigramm IL-6 Gruppe A vs. B

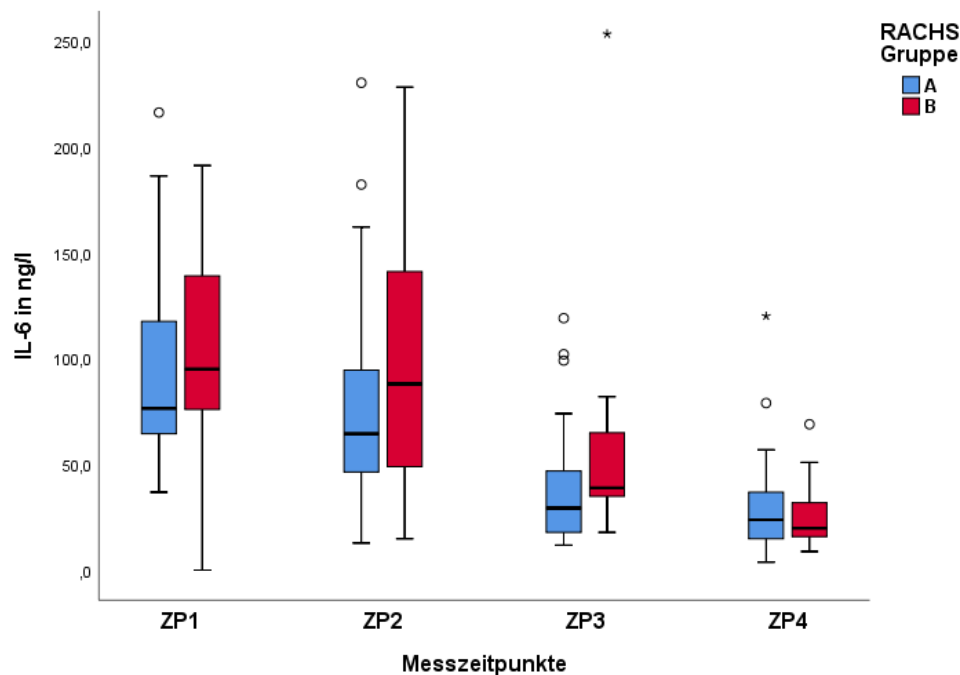


Abbildung 39: Boxplots IL-6 Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte
 Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches, ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Leukozyten:

Tabelle 54: Tests auf feste Effekte Leukozyten

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,364
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,184

Tabelle 55: Paarweiser Vergleich Leukozyten Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
1,058	-1,265	3,381	0,364

Tabelle 56: Paarweise Vergleiche Leukozyten Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	2,747	-0,041	5,536	0,053
ZP2	0,660	-1,816	3,137	0,594
ZP3	0,309	-2,727	3,344	0,839
ZP4	0,515	-2,164	3,194	0,702

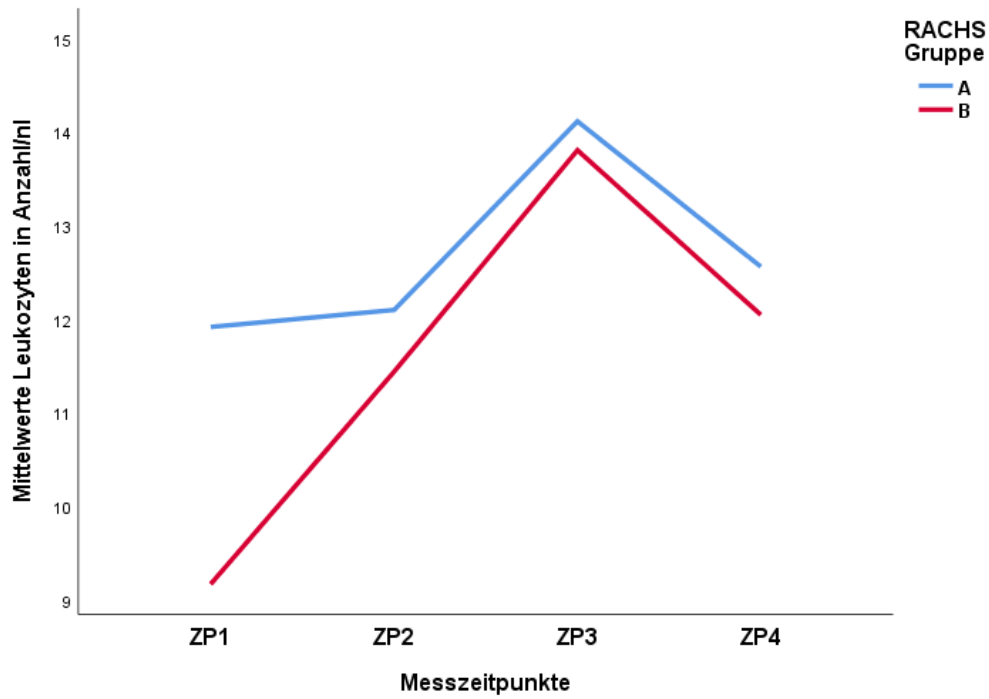


Abbildung 40: Verlaufsdigramm Leukozyten Gruppe A vs. B

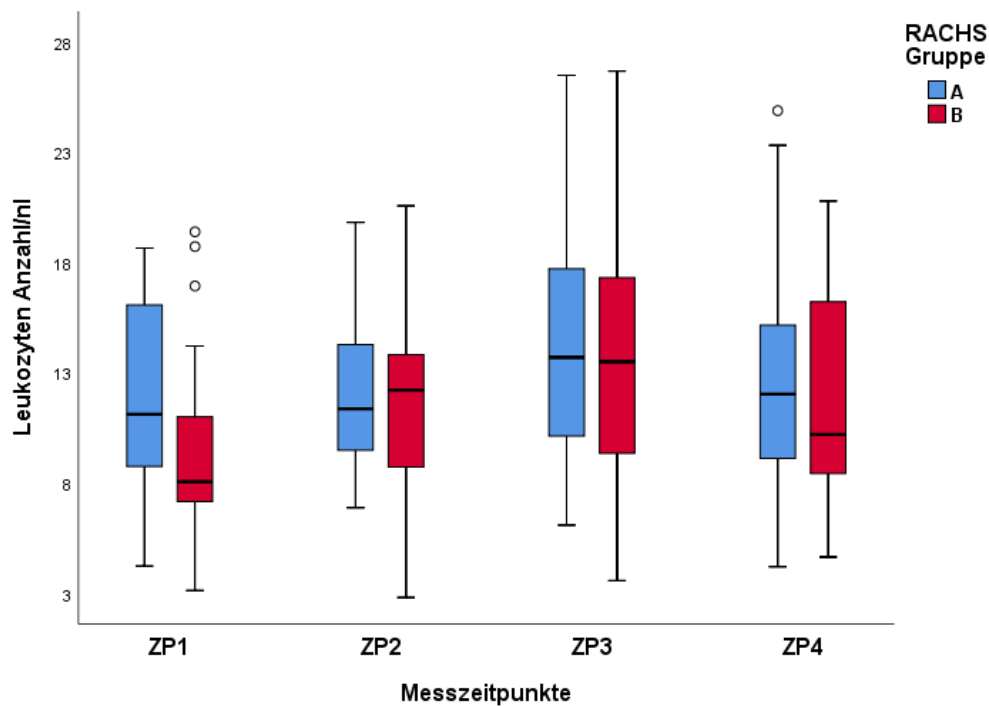


Abbildung 41: Boxplots Leukozyten Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte
Anmerkung: Ausreißer ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

7.3.2 Weitere Inflammationsparameter

Vasoactive- Inotropic Score:

Tabelle 57: Tests auf feste Effekte VIS

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,175
Tag	0,004
Interaktion Gruppe*Tag	0,885

Tabelle 58: Paarweiser Vergleich VIS Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-3,550	-8,734	1,634	0,175

Tabelle 59: Paarweise Vergleiche VIS Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-4,235	-11,575	3,105	0,251
ZP2	-3,722	-10,304	2,760	0,251
ZP3	-3,887	-9,660	1,885	0,183
ZP4	-2,305	-7,488	2,878	0,377

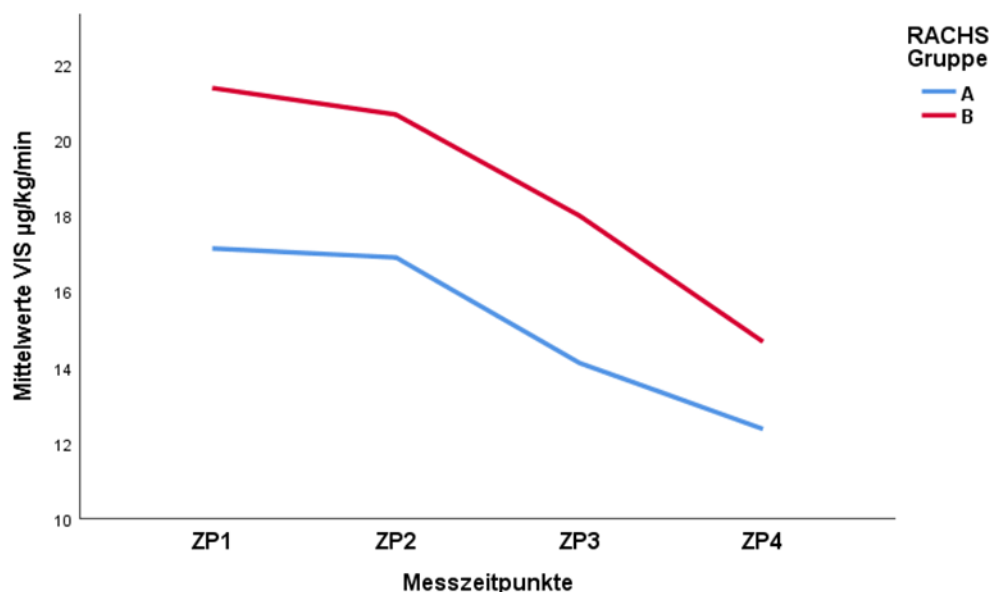


Abbildung 42: Verlaufsdigramm der VIS Gruppe A vs. B

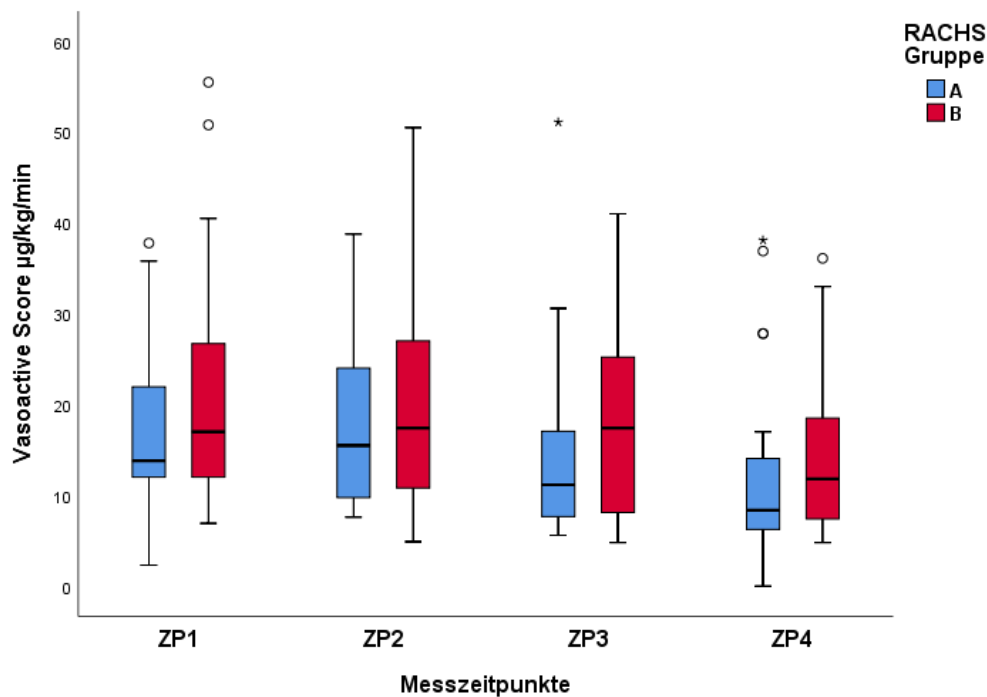


Abbildung 43: Boxplots VIS Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Bilanz:

Tabelle 60: Tests auf feste Effekte Gesamtbilanz

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,119
Tag	0,064
Interaktion Gruppe*Tag	0,396

Tabelle 61: Paarweiser Vergleich Gesamtbilanz Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-66,852	-151,626	17,922	0,119

Tabelle 62: Paarweise Vergleiche Gesamtbilanz Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-35,853	-81,027	9,321	0,117
ZP2	-67,961	-163,678	27,756	0,160
ZP3	-96,743	-219,523	26,037	0,120

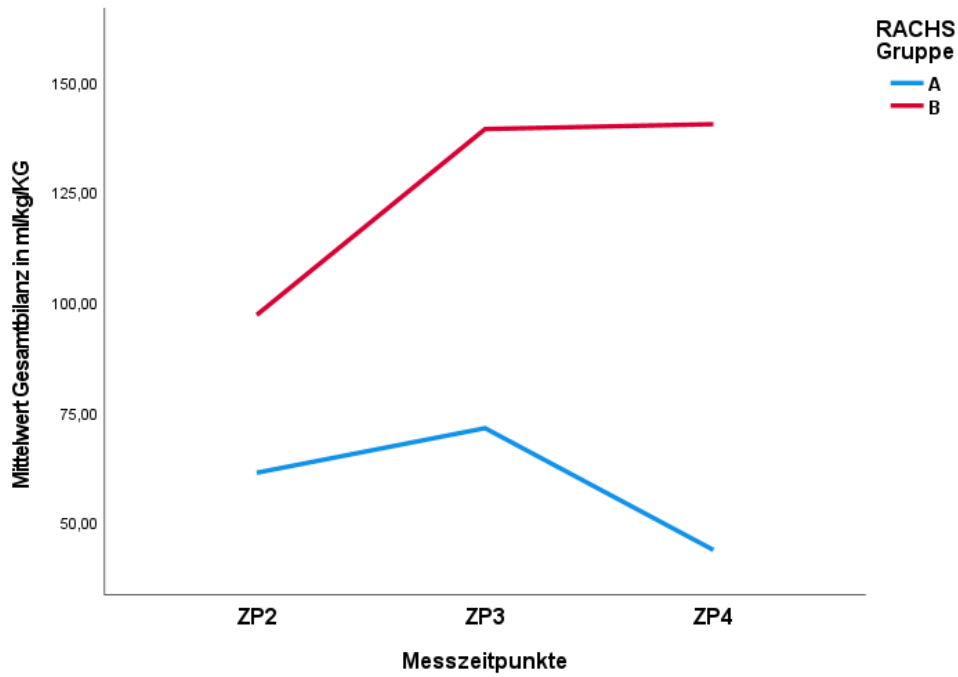


Abbildung 44: Verlaufsdigramm der Gesamtbilanz Gruppe A vs. B

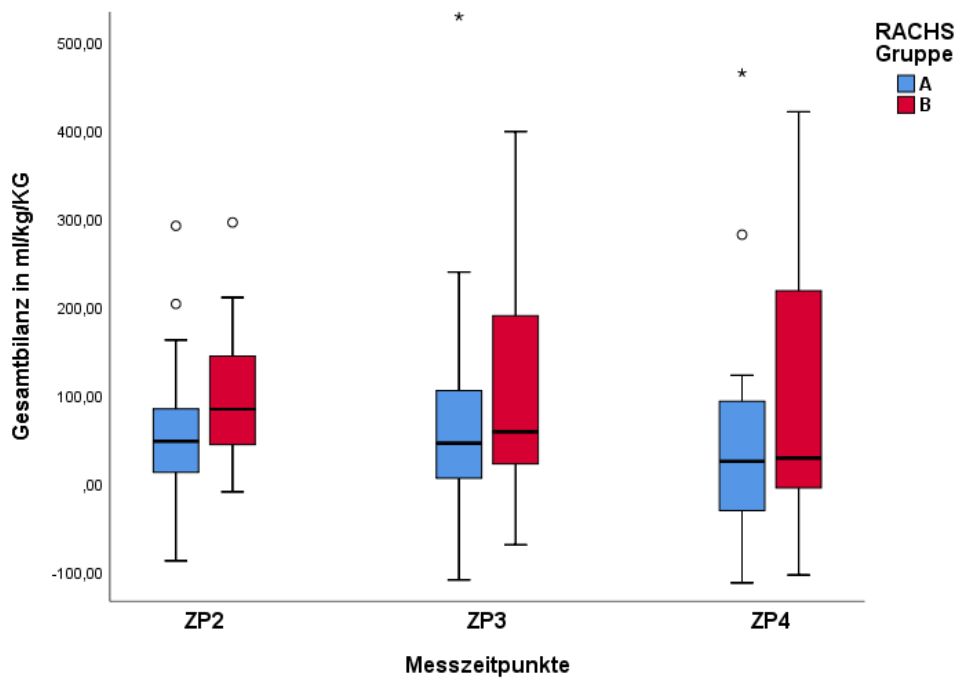


Abbildung 45: Boxplots Gesamtbilanz Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte
 Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

7.3.3 Organsysteme

Troponin T:

Tabelle 63: Tests auf feste Effekte Troponin T

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,077
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,982

Tabelle 64: Paarweiser Vergleich TnT Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-2,254	-4,759	0,250	0,077

Tabelle 65: Paarweise Vergleiche TnT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-2,516	-5,806	0,773	0,130
ZP2	-2,631	-6,975	1,712	0,227
ZP3	-1,959	-4,896	0,979	0,184
ZP4	-1,911	-4,710	0,888	0,169

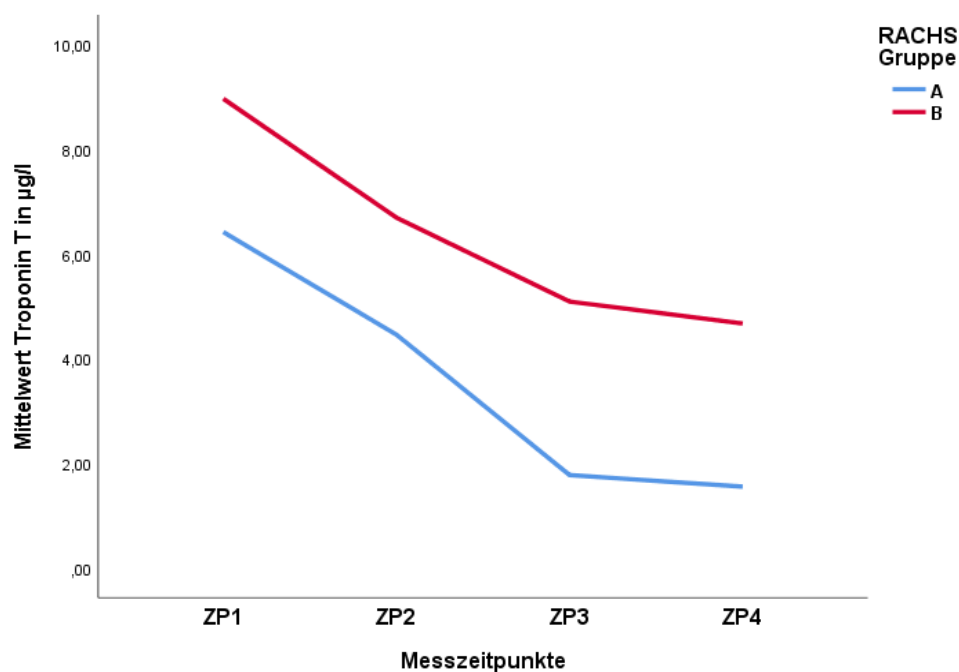


Abbildung 46: Verlaufsdigramm der TnT Spiegel Gruppe A vs. B

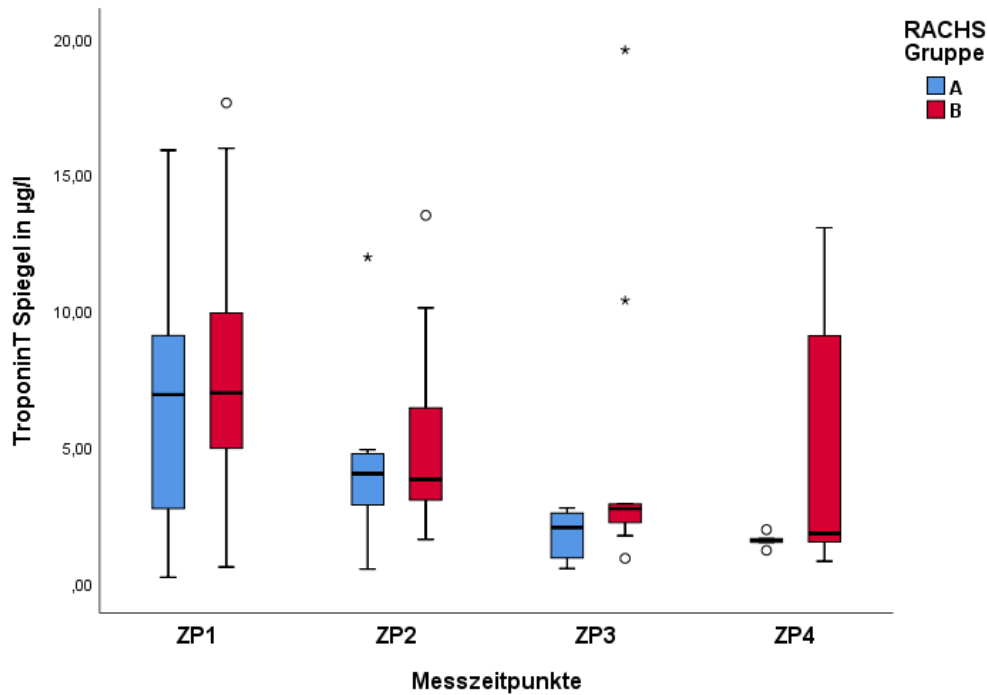


Abbildung 47: Boxplots TnT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Anmerkung: Ausreißer *2,5-faches , ° 1,5-faches Boxniveau (1.-3- Quartil)

Prozentualer Anteil der CK-MB:

Tabelle 66: Tests auf feste Effekte prozentualer Anteil der CK-MB

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,843
Tag	<0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,152

Tabelle 67: Paarweiser Vergleich prozentualer Anteil CK-MB Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
0,372	-3,393	4,138	0,372

Tabelle 68: Paarweise Vergleiche prozentualer Anteil CK-MB Gruppe A vs. B, alle Zeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	0,618	-2,102	3,338	0,650
ZP2	-1,023	-3,413	1,367	0,394
ZP3	0,968	-2,624	4,560	0,591
ZP4	0,926	-8,181	10,033	0,839

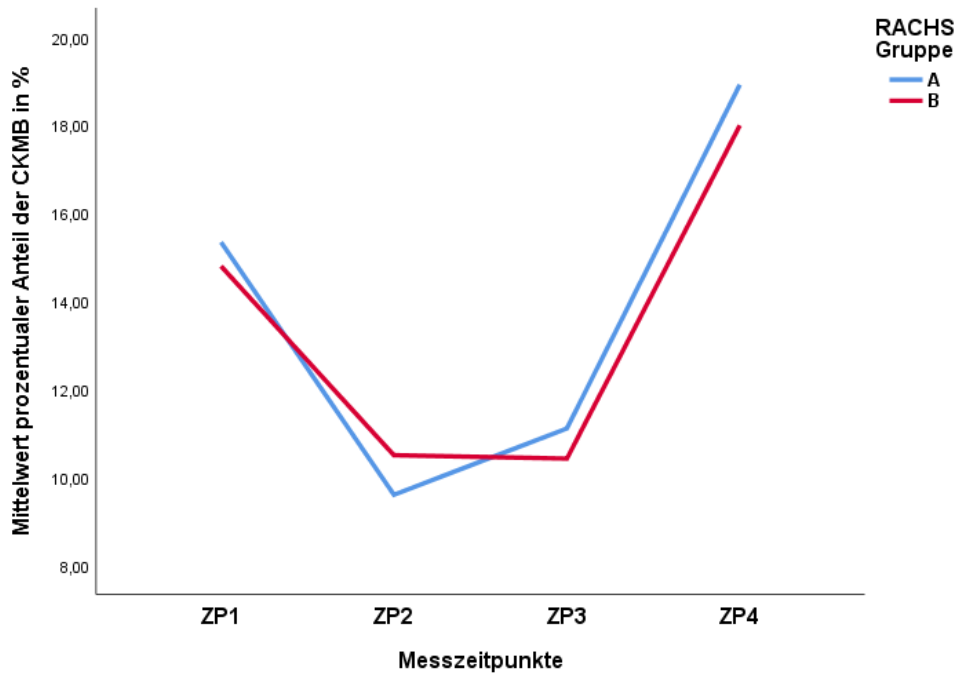


Abbildung 48: Verlaufsdiagramm des prozentualen Anteil CKMB Gruppe A vs. B

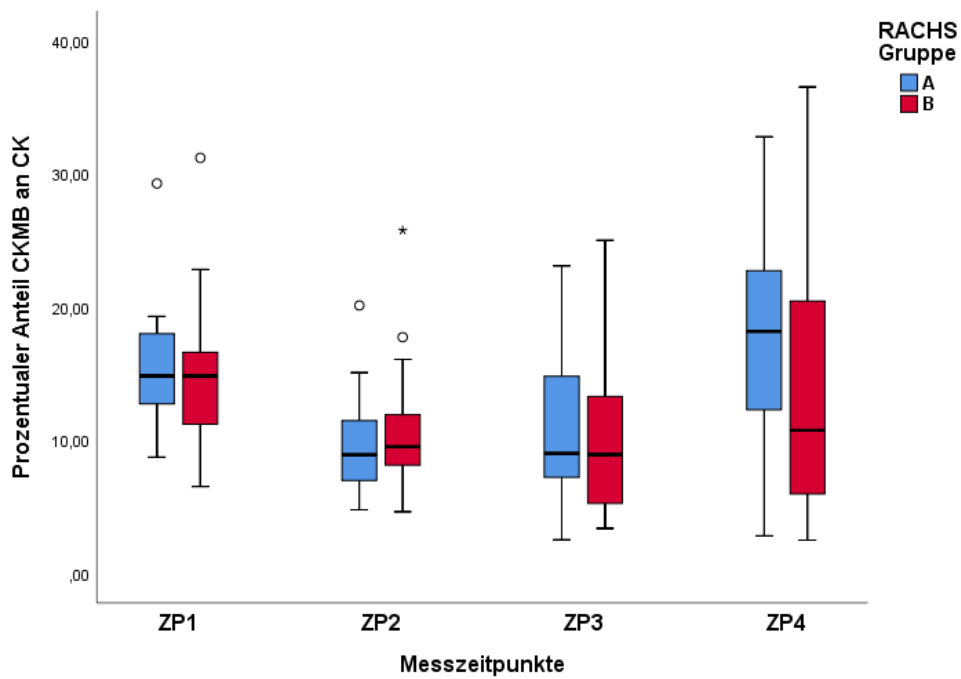


Abbildung 49: Boxplots prozentualer Anteil CK-MB Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Kreatinin:

Tabelle 69: Tests auf feste Effekte Kreatinin

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,053
Tag	0,112
Interaktion Gruppe*Tag	0,575

Tabelle 70: Paarweiser Vergleich Kreatinin Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
0,120	-0,241	0,001	0,053

Tabelle 71: Paarweise Kreatinin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-0,095	-0,142	-0,047	<0,001
ZP2	-0,087	-	-	-
ZP3	-0,131	-0,282	0,020	1,0
ZP4	-0,165	-0,390	0,060	1,0

Anmerkung: Diagramme im Ergebnisteil

Diurese:

Tabelle 72: Tests auf feste Effekte Diurese

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,170
Tag	0,018
Interaktion Gruppe*Tag	0,956

Tabelle 73: Paarweiser Vergleich Diurese Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-1,124	-2,745	0,497	0,170

Tabelle 74: Paarweise Vergleiche Diurese Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP2	-0,947	-2,701	0,807	0,282
ZP3	-1,136	-3,471	1,199	0,333
ZP4	-1,289	-3,331	0,753	0,211

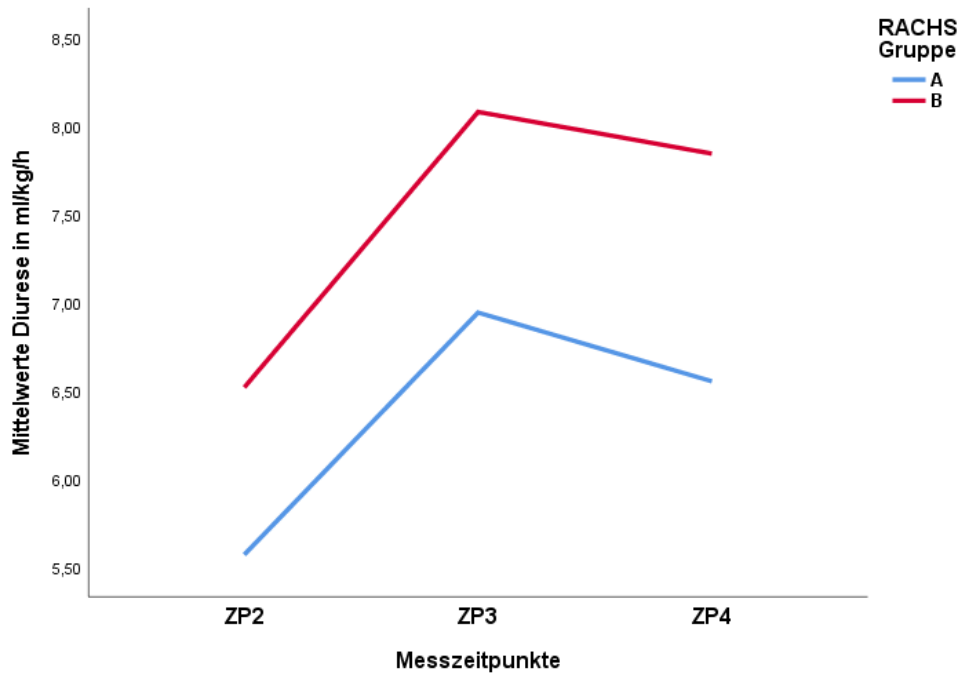


Abbildung 50: Verlaufsdiagramm Diurese Gruppe A vs. B

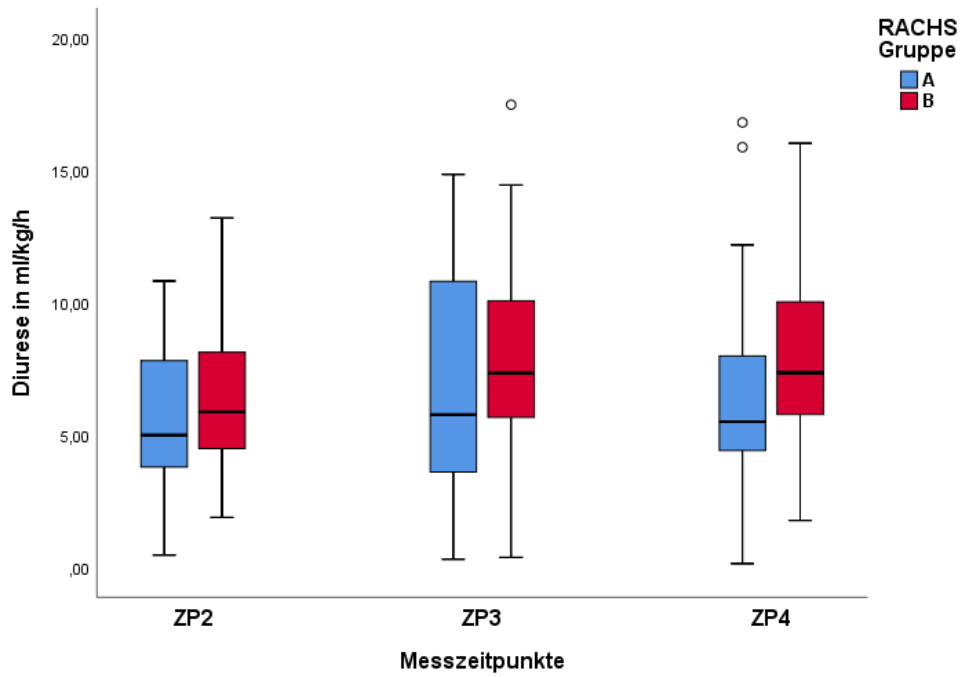


Abbildung 51: Boxplots Diurese Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

GOT:

Tabelle 75: Tests auf feste Effekte GOT

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,000
RACHS Gruppe	0,251
Tag	<0,000
Interaktion Gruppe*Tag	0,468

Tabelle 76: Paarweiser Vergleich GOT Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-35,041	-95,658	25,576	0,251

Tabelle 77: Paarweise Vergleiche GOT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-45,761	-108,478	16,956	0,149
ZP2	-55,910	-121,134	9,314	0,091
ZP3	-28,076	-98,547	42,396	0,427
ZP4	-10,417	-87,268	66,434	0,787

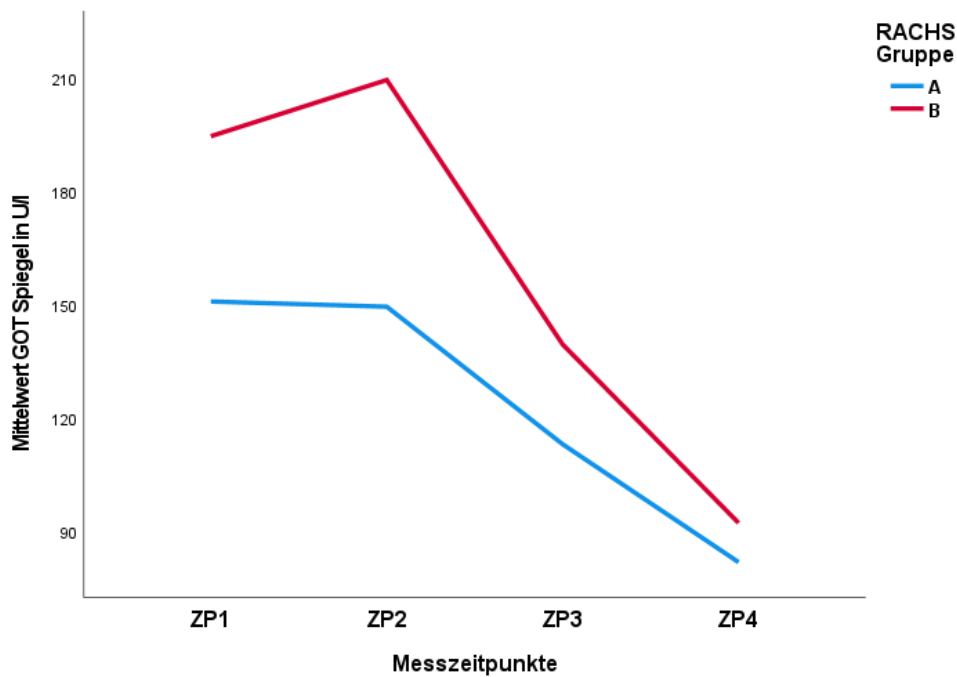


Abbildung 52: Verlaufsdigramm GOT Gruppen A vs. B

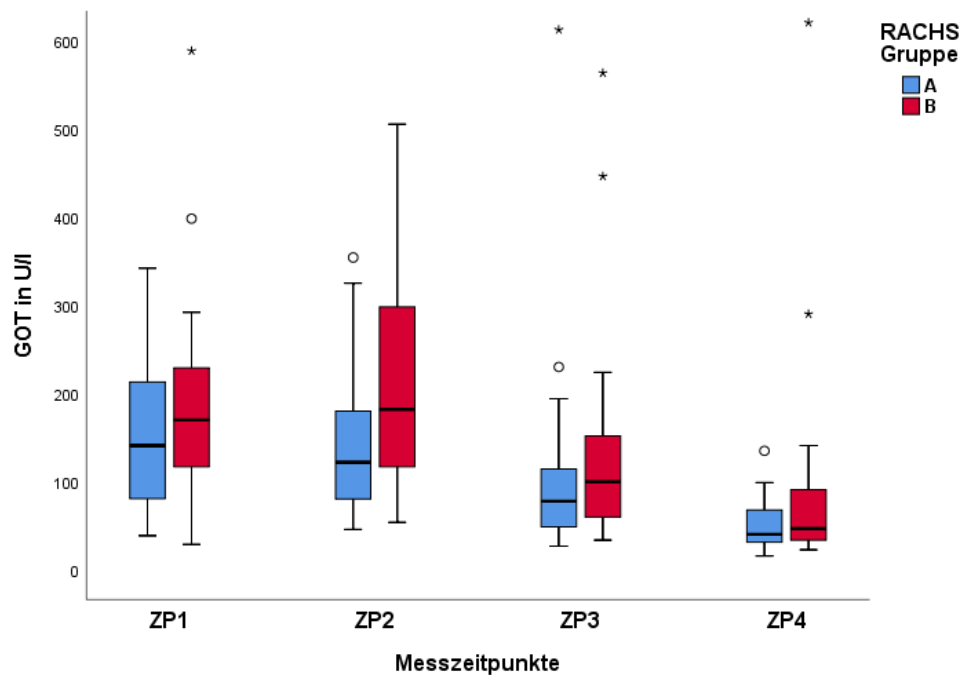


Abbildung 53: Boxplots GOT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

GPT:

Tabelle 78: Tests auf feste Effekte GPT

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,000
RACHS Gruppe	0,090
Tag	0,278
Interaktion Gruppe*Tag	0,350

Tabelle 79: Paarweiser Vergleich GPT Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
-14,131	-30,536	2,274	0,090

Tabelle 80: Paarweise Vergleiche GPT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP2	-19,675	-39,905	0,555	0,056
ZP3	-10,637	-24,266	2,992	0,123
ZP4	-12,082	-32,430	8,267	0,239

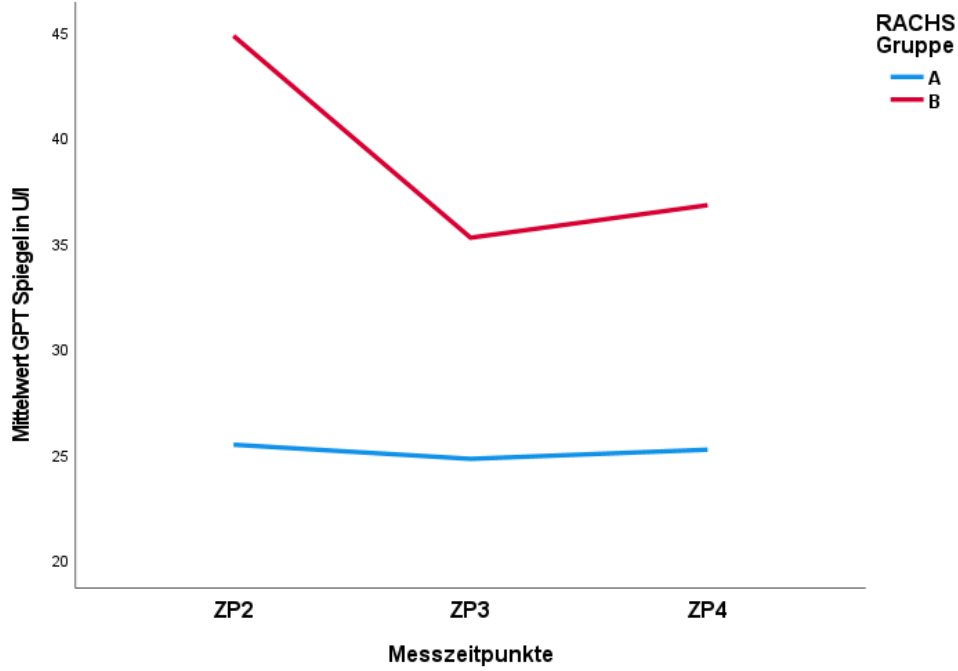


Abbildung 54: Verlaufsdigramm GPT Gruppe A vs. B

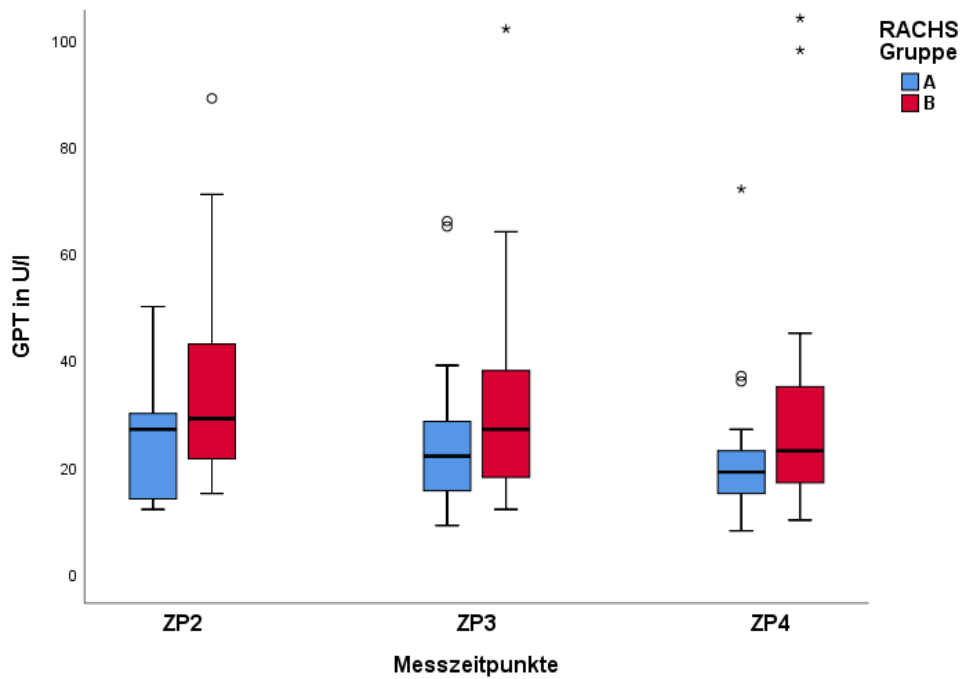


Abbildung 55: Boxplots GPT Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Albumin:

Tabelle 81: Tests auf feste Effekte Albumin

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,000
RACHS Gruppe	0,065
Tag	<0,000
Interaktion Gruppe*Tag	0,986

Tabelle 82: Paarweiser Vergleich Albumin Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
2,088	-0,138	4,314	0,065

Tabelle 83: Paarweise Vergleiche Albumin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	2,007	-0,819	4,833	0,159
ZP2	2,310	-0,640	5,260	0,122
ZP3	2,153	-0,475	4,782	0,106
ZP4	1,882	-0,554	4,317	0,127

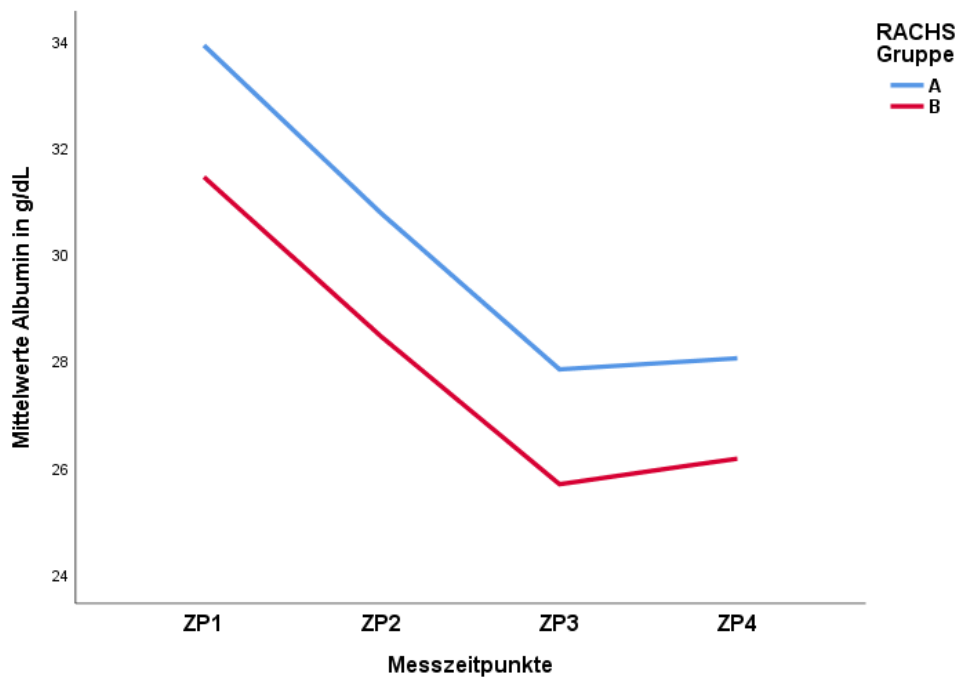


Abbildung 56: Verlaufsdigramm Albumin Gruppe A vs. B

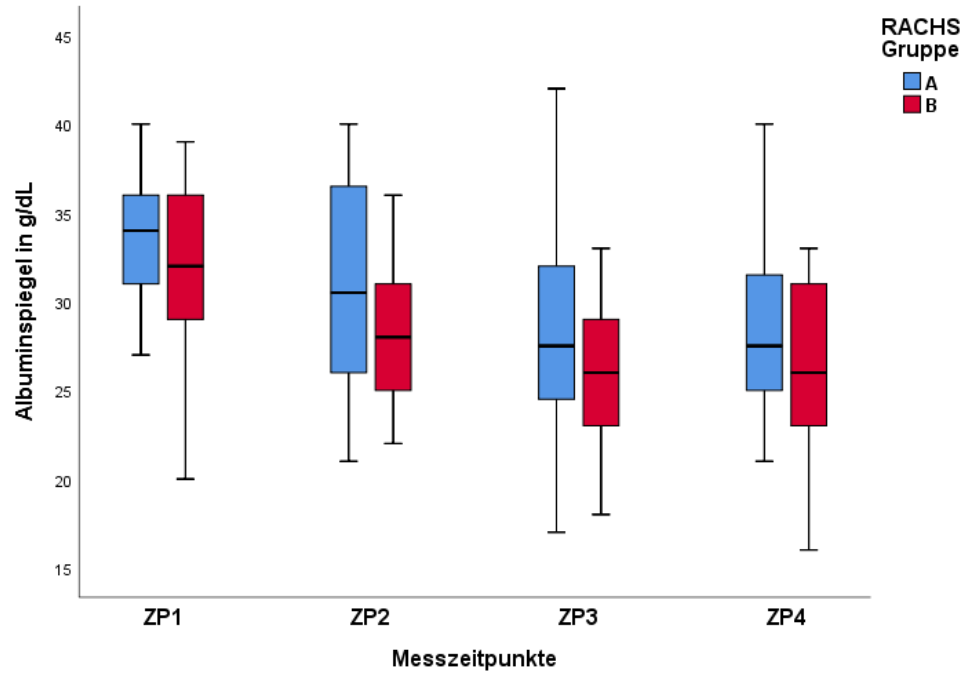


Abbildung 57: Boxplots Albumin Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Quick:

Tabelle 84: Tests auf feste Effekte Quick

Quelle	p-Wert
Konstanter Term	<0,001
RACHS Gruppe	0,555
Tag	0,001
Interaktion Gruppe*Tag	0,450

Tabelle 85: Paarweiser Vergleich Quick Gruppe A vs. B

Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
1,934	-4,585	8,453	0,555

Tabelle 86: Paarweise Vergleiche Quick Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

Zeitpunkt	Differenz der Mittelwerte	untere Grenze des 95%-KI	obere Grenze des 95%-KI	p-Wert
ZP1	-0,047	-7,904	7,810	0,991
ZP2	2,390	-6,796	11,576	0,603
ZP3	8,164	-2,872	19,200	0,143
ZP4	-2,770	-16,895	11,355	0,693

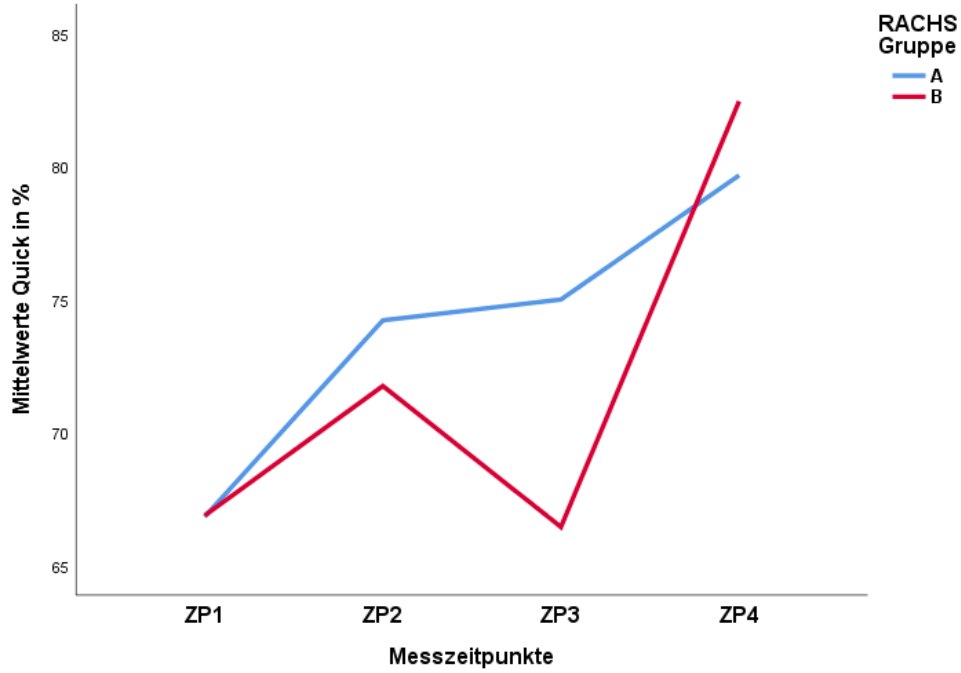


Abbildung 58: Verlaufsdiagramm Quick Gruppe A vs. B

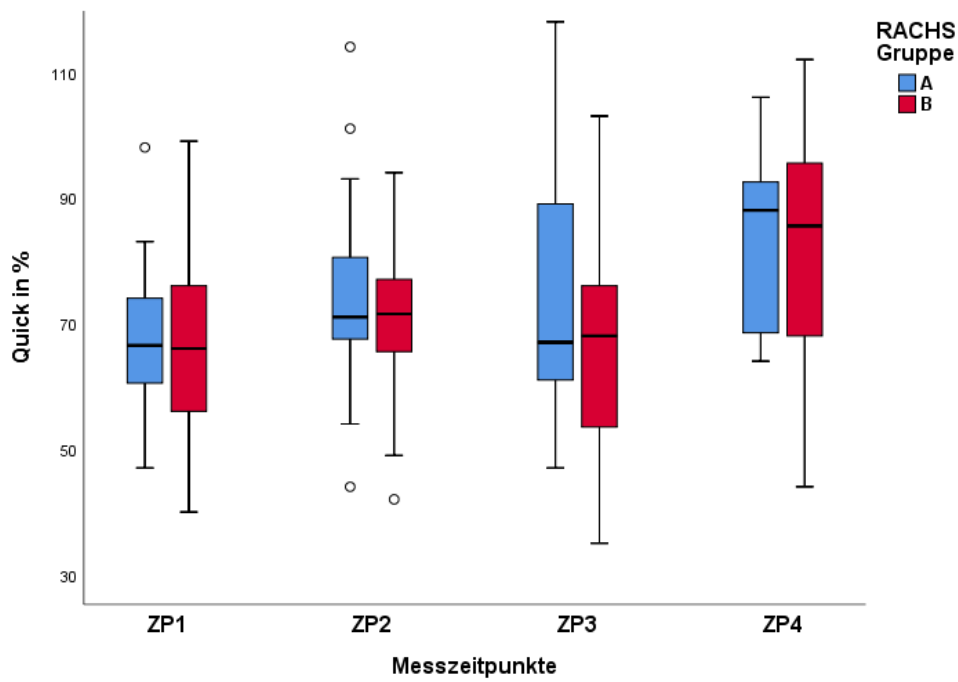


Abbildung 59: Boxplots Quick Gruppe A vs. B, alle Messzeitpunkte

7.4 RACHS-1 und Laborreferenzwerte und pSOFA-Score

Tabelle 87: RACHS-1 Score modifiziert nach Jenkins et al.⁶⁴

Risk Category	Individual procedures by risk category	Number of operations
1	01. ASD surgery including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure, ASD 2	0
	02. Aortopexy	0
	03. Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d= PDA	0
	04. Coarctation repair at age >30 d	0
	05. Partially anomalous pulmonary venous connection surgery= PAPVR	0
2	01. Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d	0
	02. Subarortic stenosis resection	0
	03. Pulmonary valvotomy or valvuloplasty	0
	04. Pulmonary valve replacement	0
	05. Right ventricular infundibulectomy	0
	06. Pulmonary outflow tract augmentation	0
	07. Repair of coronary artery fistula	0
	08. ASD + VSD repair	0
	09. Atrial septal defect primum repair=ASD 1	0
	10. Ventricular septal defect repair=VSD	0
	11. Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection	0
	12. Ventricular septal defect closure and pulmonary artery bandremoval	0
	13. Repair of unspecified septal defect	0
	14. Total repair of tetralogy of Fallot	0
	15. Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d=TAPVD	0
	16. Glenn shunt= PCPC	4
	17. Vascular ring surgery= doppelter aortenbogen	0
	18. Repair of aorta-pulmonary window	0
	19. ISTHA = Coarctation repair at age ≤30 d	0
	20. Repair of pulmonary artery stenosis	0
	21. Transection of pulmonary artery	0
	22. Common atrium closure	0
	23. Left ventricular to right atrial shunt repair	0
3	01. Aortic valve replacement	1
	02. Ross procedure	1
	03. Left ventricular outflow tract patch	0
	04. Ventriculomyotomy	0
	05. Aortoplasty	0
	06. Mitral valvotomy or valvuloplasty	0
	07. Mitral valve replacement = MKE	0
	08. Valvectomy of tricuspid valve	0
	09. Tricuspid valvotomy or valvuloplasty	0
	10. Tricuspid valve replacement	0
	11. Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d	0
	12. Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel = ALCAPA	0
	13. Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel	5
	14. Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary	0
	15. RV-PA-conduit	1
	16. Left ventricular to pulmonary artery conduit	2
	17. Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction	2
	18. Fontan procedure= TCPC	0
	19. Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement = AVSD bzw AV-kanal	0
	20. Pulmonary artery banding	1

	21. Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia	7
	22. Repair of cor triatriatum	0
	23. Systemic to pulmonary artery shunt	0
	24. Atrial switch operation	0
	25. Arterial switch operation WITHOUT VSD	0
	26. Reimplantation of anomalous pulmonary artery	0
	27. Annuloplasty	
	28. Repair of coarctation and ventricular septal defect closure	
	29. Excision of intracardiac tumor	
4	01. Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤ 30 d	0
	02. Konno procedure	0
	03. Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement	0
	04. Repair of total anomalous pulmonary veins = TAPVD at age ≤ 30 d	0
	05. Atrial septectomy	0
	06. Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli)	5
	07. Atrial switch operation with ventricular septal defect closure	3
	08. Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis	0
	09. Arterial switch operation with pulmonary artery band removal	0
	10. Arterial switch operation WITH ventricular septal defect closure	0
	11. Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis	0
	12. Repair of truncus arteriosus	0
	13. Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch without VSD closure	2
	14. Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with VSD closure	1
	15. Transverse arch graft	0
	16. Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia	0
	17. Double switch	1
5	01. Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age ≤ 30 d	0
	02. Repair of truncus arteriosus and interrupted arch	0
6	01. Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)	13
	02. Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions (HRHS etc.)	0
	03. Damus-Kaye-Stansel procedure	0

Tabelle 88: Parameter und Referenzwerte Institut der klinischen Chemie Uniklinik Köln

Parameter	Referenzwerte
Albumin	0-1 Jahr: 30-52 g/l >1 Jahr: 35-52 g/l
Bilirubin gesamt	< 1,2mg/dl
Creatin-Kinase (CK)	1. Tag: < 712 U/l 2 - 5 Tage: < 652 U/l 6 - 209 Tage: < 295 U/l 7 - 12 Monate: < 203 U/l 1 - 3 Jahre: < 228 U/l 4 - 6 Jahre: < 149 U/l 7 -12 Jahre: < 154 U/l 13 - 17 Jahre: < 123 U/l 7 -12 Jahre: < 247 U/l 13 - 17 Jahre: < 270 U/l
CK-MB Isoenzym	<25 U/l
Cortisol	62-194 µg/l
C-reaktives Protein (CRP)	< 3mg/l
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	< 1 Jahr:16 - 96 U/l 1 - 3 Jahre: 30 - 71 U/l 4 -6 Jahre: 17 - 53 U/l 7 - 12 Jahre: 17 - 50 U/l 13 - 17 Jahre: 16 - 46 U/l
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	< 1 Jahr: 4 - 71 U/l 1 - 3 Jahre: 7 - 31 U/l 4 -6 Jahre: 5 - 36 U/l 7 - 12 Jahre: 4 - 44 U/l 13 - 17 Jahre: 8 - 45 U/l
Harnstoff	< 45mg/dl
Interleukin 6 (IL-6)	< 8 ng/l
Interleukin 8 (IL-8)	<70 ng/l
Kreatinin	< 0,9 mg/dl
Leukozyten	0 - 1 Jahr 5,0 - 21,0 x 10 ⁹ /l 2 - 14 Jahre 4,5 - 17,5 x 10 ⁹ /l >14 Jahre 4,4 - 11,3 x 10 ⁹ /l
Procalcitonin	< 0,1 µg/l
Troponin T	≤ 0,014 µg/
Quick	70-120%

Tabelle 89: Pediatric SOFA-Score⁸⁷

Variables	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory					
PaO ₂ :FiO ₂ or SpO ₂ :FiO ₂	≥400 ≥292	300-399 264-291	200-299 221-264	100-199 with respiratory support 148-220 with respiratory support	<100 with respiratory support <148 with respiratory support
Coagulation					
Platelet count x 10 ³ /μL	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Hepatic					
Bilirubin, mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular					
MAP by age group or vasoactive infusion mmHg or μg/kg/min					
< 1 mo	≥46	<46	Dopamine	Dopamine	Dopamine
1-11 mo	≥55	<55	hydrochloride	hydrochloride	hydrochloride
12-23 mo	≥60	<60	≤5 or	>5 or	>15 or
24-59 mo	≥62	<62	dobutamine	epinephrine	epinephrine
60-143 mo	≥65	<65	hydrochloride	≤0,1 or	>0,1 or
144-216 mo	≥67	<67	(any)	norepinephrine	norepinephrine
> 216 mo	≥70	<70		bitartrate ≤0,1	bitartrate >0,1
Neurologic					
Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine by age group, mg/dL					
< 1 mo	<0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥1,6
1-11 mo	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥1,2
12-23 mo	<0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥1,5
24-59 mo	<0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥2,3
60-143 mo	<0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	≥2,6
144-216 mo	<1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥4,2
> 216 mo	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥5