



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

## **Zytokinprofile bei Neugeborenen mit schweren Atemstörungen**

Autor: Melanie Veit  
Klinik: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Dürken

Neugeborene, die an einer respiratorischen Insuffizienz aufgrund eines akuten progressiven Lungenversagens (acute respiratory distress syndrome, ARDS) oder einer angeborenen Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia, CDH) leiden, entwickeln oftmals eine begleitende pulmonale Hypertonie (PHT) und benötigen eine maschinelle Beatmung, welche in einer pulmonalen Inflamationsreaktion mit ansteigenden Zytokinwerten resultieren kann. Führt die konventionelle Beatmung nicht zu einer adäquaten Oxygenierung, kann eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) in Erwägung gezogen werden, welche jedoch ebenfalls einen Zytokinanstieg verursacht. Diese durch Beatmung oder ECMO induzierten Zytokine können zu einer pulmonalen und systemischen Inflammation führen und das Outcome der Neugeborenen hinsichtlich des Überlebens und der Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung (bronchopulmonale Dysplasie) beeinflussen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Zytokinprofile bei Neugeborenen mit einer pulmonalen Hypertonie aufgrund eines ARDS oder einer CDH im Zeitverlauf zu untersuchen. Dabei sollte der Frage nachgegangen werden, inwiefern die Diagnose eines ARDS bzw. einer CDH unter alleiniger Beatmung zu einem veränderten Zytokinprofil im Vergleich zu Gesunden führt und in welchem Maße eine ECMO-Therapie auf diese Zytokinwerte Einfluss nimmt. Diesbezüglich sollten auch die Unterschiede im Zytokinmuster zwischen den verschiedenen Diagnose- bzw. Therapiegruppen herausgearbeitet werden.

Es wurden 86 Neugeborene mit Lungenversagen und 13 gesunde Neugeborene (Kontrollgruppe) in die Studie eingeschlossen. Die lungenkranken Patienten wurden abhängig von Diagnose und Therapie in vier Subgruppen unterteilt: ARDS ohne ECMO (N=16), ARDS mit ECMO (N=20), CDH ohne ECMO (N=31), CDH mit ECMO (N=19). Am Aufnahmetag und nach 48-stündiger Beatmung (bei Kindern ohne ECMO-Therapie) bzw. 24, 48 und 72 Stunden nach ECMO-Beginn (bei Neugeborenen mit ECMO-Therapie) wurden jeweils 1,2 ml Blut aus dem arteriellen Katheter entnommen. Mittels Multiplexanalyse wurden anschließend 26 Zytokinwerte je Probe bestimmt.

Bei Aufnahme bzw. nach 48-stündiger Beatmung (Diagnose CDH oder ARDS ohne ECMO) konnten die Zytokine G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ 2, IL-10, IL-15, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1 und IP-10 gegenüber der Kontrollgruppe in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden. Das veränderte Zytokinprofil kann daher auf die Diagnose der PHT oder des ARDS einerseits und auf die künstliche Beatmung andererseits zurückgeführt werden. Bei den Patienten mit einer CDH stiegen die Zytokine GM-CSF, IL-15, IL-1 $\alpha$  und IP-10 innerhalb einer Beatmungszeit von 48 Stunden signifikant an, weshalb v.a. bei diesen Zytokinen von einem beatmungsbedingten Anstieg auszugehen ist. Aufgrund der Tatsache, dass alle Kinder unter einer PHT litten und gleichzeitig von Beginn der Studie an beatmet wurden, konnten die Einflüsse der Beatmung bzw. der Diagnose auf das Zytokinprofil nicht unabhängig voneinander betrachtet werden. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass auch die ECMO-Therapie zu einer Veränderung des Zytokinmusters führt. Insbesondere konnte dabei für die Zytokine MIP-1 $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\alpha$  und IP-10 ein Zusammenhang zur ECMO-Therapie im Sinne einer Hochregulation nachgewiesen werden. Diese Zytokine führen zu einer Ansammlung von Entzündungszellen und können damit eine pulmonale und systemische Inflammation unterstützen. Während IP-10, IL-1 $\alpha$  und MCP-1 bei den Kindern mit einer CDH unter einer ECMO-Therapie im Verlauf anstiegen, konnte für G-CSF und IL-10 ein Abfall der Konzentrationen gezeigt werden, was auf eine Verbesserung der primär in der Lunge vorliegenden Inflammation (durch PHT oder Beatmung) sprechen könnte. Hinsichtlich der Gegenüberstellung der Zytokinmuster von ARDS- und CDH-Patienten finden sich signifikante Unterschiede – sowohl unter konventioneller Beatmung als auch unter ECMO-Therapie. Innerhalb der CDH-Gruppe sind die Zytokine IL-8 und IL-10 am Aufnahmetag bei denjenigen Kindern signifikant erhöht, die im Krankheitsverlauf eine ECMO-Therapie benötigten. Diese Werte sind daher als prädiktiv im Hinblick auf den Bedarf einer ECMO-Therapie zu werten.