

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
und dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nierenfunktion bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern
nach fremdblutfreiem Priming
einer miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine.

Renal function in neonates with congenital heart defects after donor
blood-free priming of a miniaturized heart-lung machine.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wolfgang Böttcher

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	4
1.1 Akute Nierenschädigung bei Neugeborenen	5
1.1.1 Ursachen für eine akute Nierenschädigung	5
1.1.2 Diagnose der akuten Nierenschädigung	6
1.2 Die Herz-Lungen-Maschine bei pädiatrischen Patienten	8
1.2.1 Konventionelle Herz-Lungen-Maschine bei pädiatrischen Patienten	8
1.2.2 Spenderblutfreies Priming der Herz-Lungen-Maschine bei Kindern	10
1.3 Hämolyse bei pädiatrischen Patienten	11
1.3.1 Ursachen der Hämolyse	11
1.3.2 Auswirkungen der Hämolyse	12
1.4 Fetales Hämoglobin	13
1.5 Fragestellung	14
2 Methodik	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Datensammlung	16
2.3 Definition der akuten Nierenschädigung	18
2.4 Kardiopulmonaler Bypass	20
2.5 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Demografie des Patientenkollektivs	23
3.2 Präoperative Patientendaten	25

3.3	Akute Nierenschädigung in Abhängigkeit von der Klassifikation	26
3.4	Akute Nierenschädigung und Lebenstag zum Operationszeitpunkt	27
3.5	Diagnosen und deren Häufigkeit.....	27
3.6	Intra- und postoperative Daten	28
3.7	Art des operativen Eingriffs.....	30
3.7.1	Aortenbogenchirurgie und akute Nierenschädigung	31
3.8	Perfusionszeit und Aortenklemmzeit.....	31
3.9	Erythrozytentransfusion während der Perfusion	31
3.10	STAT-Kategorie	32
3.10.1	STAT-Kategorie und Perfusionszeit.....	32
3.11	Frühmortalität.....	33
3.12	Präoperatives Serumkreatinin und akute Nierenschädigung	34
3.13	Postoperativer SCr-Wert.....	34
3.14	Präoperative Hb- und HbF-Konzentration.....	35
3.15	Perfusionsdauer und akute Nierenschädigung	35
3.16	STAT-Kategorie und akute Nierenschädigung.....	38
3.17	Systemische Hypothermie und akute Nierenschädigung.....	38
3.18	Korrekturingriff versus Palliation	39
3.19	Beatmungsdauer	40
3.20	Intensivstationäre Aufenthaltsdauer.....	41
3.21	Einfluss der Bluttransfusion auf die akute Nierenschädigung	42
3.22	Postoperative renale Ersatztherapie.....	43
3.23	Regressionsanalysen (Prädiktoren eines AKI).....	43
3.23.1	Univariable logistische Regressionsanalyse	44
3.23.2	Binäre logistische Regression.....	45
3.23.3	Lineare Regression.....	46
4.	Diskussion	47

4.1	Perfusionszeit und akute Nierenschädigung.....	49
4.2	Präoperatives Serumkreatinin und akute Nierenschädigung	50
4.3	Hypothermie und akute Nierenschädigung.....	51
4.4	Transfusion von Spenderblut und akute Nierenschädigung	51
4.5	Postoperative Beatmungszeit und akute Nierenschädigung.....	52
4.6	Akute Nierenschädigung in vorherigen Untersuchungen.....	53
5.	Schlussfolgerungen	57
	Literaturverzeichnis.....	58
	Eidesstattliche Versicherung	70
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	71
	Auszug aus der Journal Summary List	72
	Druckexemplar der Publikation.....	76
	Lebenslauf.....	85
	Komplette Publikationsliste.....	88
	Danksagung	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikationen der akuten Nierenschädigung	19
Tabelle 2	Präoperative Daten	25
Tabelle 3	Diagnosen mit deren Häufigkeit (n) und ihrem prozentualen Anteil	27
Tabelle 4	Intra- und postoperative Daten.....	29
Tabelle 5	Operationen mit Anzahl und AKI-Stufen	30
Tabelle 6	STAT-Kategorie mit prozentualem Anteil und Anzahl.....	32
Tabelle 7	Renale Ersatztherapie und Indikation	43
Tabelle 8	Univariable logistische Regression: Kein AKI versus AKI	44
Tabelle 9	Modelfit der Regression	45
Tabelle 10	Koeffizienten der logistischen Regression	45
Tabelle 11	Lineare Regression: Modelfit.....	46
Tabelle 12	Lineare Regression: Koeffizienten der linearen Regression	46
Tabelle 13	Inzidenz der AKI in bisherigen Studien bei Neugeborenen.....	53

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schema der Herz-Lungen-Maschine.....	8
Abb. 2:	Flowchart der untersuchten Neugeborenen	23
Abb. 3:	Lebenstag zum Operationszeitpunkt.....	24
Abb. 4:	Ausmaß der AKI nach unterschiedlichen Klassifikationen.....	26
Abb. 5:	Perfusionszeit in Abhängigkeit von der STAT-Kategorie.....	32
Abb. 6:	Frühmortalität und Ausmaß der AKI.....	33
Abb. 7:	AKI: (n-KDIGO) und postoperativer Tag.....	34
Abb. 8:	Perfusionszeit und AKI-Stufe.....	35
Abb. 9:	AKI und Perfusionsdauer	36
Abb. 10:	Verringerung der eGFR und Perfusionszeit.....	37
Abb. 11:	STAT-Kategorie und Veränderung des SCr	38
Abb. 12:	AKI und Beatmungszeit.....	40
Abb. 13:	AKI und intensivstationäre Aufenthaltsdauer.....	41
Abb. 14:	Erythrozytentransfusion und AKI	42
Abb. 15:	Fremdblutfreie Perfusion bei Neugeborenen am DHZB	47
Abb. 16:	Verlauf der Hämoglobinkonzentration bei transfusionsfreien Perfusionen	48
Abb. 17:	Vergleich der Perfusionszeiten bei Neugeborenen	49
Abb. 18:	Inzidenz der AKI im Vergleich mit nordamerikanischen Zentren	54

Abkürzungsverzeichnis

ABC.....	Aristotle Basic Score
ADQI.....	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI.....	Acute Kidney Injury
AKIN.....	Acute Kidney Injury Network
BPG.....	Bis-phospho-glycerat
CABG.....	Coronary Artery Bypass Graft
CPR.....	kardiopulmonale Reanimation
CrCl.....	Creatinine clearance
CVVH.....	kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
DHCA.....	Deep hypothermic circulatory arrest
DHZB.....	Deutsches Herzzentrum Berlin
DKS.....	Anastomose nach Damus, Kaye und Stansel
DNS.....	Desoxyribonukleinsäure
DO ₂	Oxygen delivery
ECLS.....	Extracorporeal life support
ECMO.....	extrakorporale Membranoxygenation
EK.....	Erythrozytenkonzentrat
eNOS.....	endotheliale Stickstoffmonoxyd-Synthase
fHb.....	Plasma-freies Hämoglobin
GFR.....	glomeruläre Filtrationsrate
GvHD.....	Graft-versus-Host Disease
HbA.....	adultes Hämoglobin
HbF.....	fetales Hämoglobin
HLHS.....	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HTK.....	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
IAA.....	unterbrochener Aortenbogen
IGFBP-7.....	Insulin-like Growthfactor Binding-Protein-7
KDIGO.....	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MCV.....	mittleres corpuskuläres Volumen
MUF.....	modifizierte Ultrafiltration
NO.....	Stickstoffmonoxyd
PAGGS-M.....	Phosphate, Adenine, Glucose, Saline, Mannitol

PD.....	Peritonealdialyse
pRIFLE.....	Pediatric-modified Risk Injury Failure Loss and End-stage renal disease
RES.....	Retikuloendotheliales System
RLF.....	retrolentale Fibroplasie
RACHS.....	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery
SAGM.....	Sodium, Adenin, Glucose, Mannitol
SCr.....	Serumkreatinin
STAT...Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardiothoracic Surgery	
TIMP-2.....	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2
TK.....	Thrombozytenkonzentrat

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Neugeborenen sind herzchirurgische Eingriffe mit regelhaft fremdblutfreiem Füllvolumen nur mit einer Herz-Lungen-Maschine mit geringstem Priming möglich. Die hierfür notwendige Miniaturisierung des extrakorporalen Kreislaufs erfordert Schlauchverbindungen mit kleinstem Innendurchmesser. Die mit einer solchen Modifikation einhergehende höhere mechanische Belastung der Blutbestandteile durch Druck und Scherkräfte könnte zu vermehrter Hämolyse führen. Das dadurch entstehende plasmafreie Hämoglobin ist eine der wichtigsten Ursachen einer Nierenschädigung. Ohne Füllung mit Spenderblut bleibt der hohe Anteil des fetalen Hämoglobins unbeeinflusst. Eine daraus resultierende Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve könnte zusätzlich eine Nierenschädigung begünstigen.

Vorgehensweise: In einer Serie von Operationen ohne Spenderbluttransfusion zur Füllung des kardiopulmonalen Bypasses sollte festgestellt werden, ob der Einsatz der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine mit fremdblutfreier Füllung einen negativen Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion hat und ob die Prädiktoren der akuten Nierenschädigung modifiziert werden.

Methode: Daten von 462 Neugeborenen, die innerhalb des Zeitraumes von 2007 bis 2019 mit Hilfe der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine ohne vorherige Blutfüllung perfundiert worden sind, wurden retrospektiv dahingehend ausgewertet, in welchem Ausmaß sich postoperativ eine akute Nierenschädigung entwickelte. Mittels multivariabler logistischer Regression wurde analysiert, welche Einflussfaktoren die Nierenfunktion mit Anwendung der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine beeinträchtigen.

Ergebnis: Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung bei Neugeborenen, die mit Hilfe der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine fremdblutfrei perfundiert wurden, liegt nach n-KDIGO-Kriterien bei 41,1 %. Der Anteil des präoperativen fetalen Hämoglobins ($p = 0,4$) hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung der akuten Nierenschädigung. (log) der Perfusionszeit ($p = 0,03$) und eine geringere Serumkreatinin-Konzentration ($p < 0.0001$) vor der Operation ist häufiger mit einer akuten Nierenschädigung assoziiert. Diejenigen

Patienten, die in Hypothermie ($p = 0,05$) operiert wurden, wiesen postoperativ signifikant häufiger Nierenfunktionsstörungen auf.

Mit einer akuten Nierenschädigung der Stufen 2 und 3 verlängert sich die postoperative Beatmungszeit ($p = 0,008$) und die intensivstationäre Aufenthaltsdauer ($p = 0,03$).

Im Betrachtungszeitraum transfusionsfreie Neugeborene erlitten in geringerem Ausmaß eine akute Nierenschädigung ($p = 0,003$).

Abstract

Background: In neonates, cardiac surgery with regular donor-blood-free priming of the extracorporeal circuit is only possible using a heart-lung machine with minimal priming. The miniaturization of the extracorporeal circuit necessary for this requires tubing connections with the smallest possible inner diameter. The higher mechanical stress on the blood components due to pressure and shear forces associated with such a modification could cause increased hemolysis. The resulting plasma-free hemoglobin is one of the most important causes of acute kidney injury. Without priming with donor blood, the high proportion of fetal hemoglobin remains unaffected. A resulting leftward shift of the oxygen binding curve could additionally promote acute kidney injury.

Approach: To determine, in a series of operations without donor blood priming of the miniaturized heart-lung machine, whether the bloodless priming approach has a negative impact on postoperative renal function and whether predictors of acute kidney injury are modified.

Methods: Data from 462 neonates who underwent transfusion-free perfusion using the miniaturized heart-lung machine between 2007 and 2019 were retrospectively analyzed to determine the extent to which acute renal injury developed postoperatively. Multivariable logistic regression was used to analyze which influencing factors affect renal function with the application of the miniaturized heart-lung machine.

Results: The incidence of acute kidney injury in neonates primed without donor blood using the miniaturized heart-lung machine was 41.1% according to n-KDIGO criteria. The

proportion of preoperative fetal hemoglobin ($p = 0.4$), had no effect on the development of acute kidney injury. (log) duration of extracorporeal circulation ($p = 0.03$) and a lower serum creatinine concentration before surgery was more frequently associated with acute kidney injury ($p < 0.0001$). Those patients who underwent surgery in hypothermia ($p = 0.05$) were significantly more likely to have acute kidney injury postoperatively.

With acute kidney injury stage 2 and 3, postoperative ventilation time ($p = 0.008$) and intensive care unit length of stay ($p = 0.03$) increased.

Neonates who remained transfusion-free during the observation period suffered acute kidney injury to a lesser extent ($p = 0.003$).

1 Einleitung

Die zu Beginn der Chirurgie kongenitaler Herzfehler mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine sehr hohe Mortalität hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verringert. Nunmehr wird an der Verringerung oder gar Elimination der mit solchen Eingriffen assoziierten Morbidität geforscht.

Die akute Nierenschädigung („acute kidney injury“, [AKI]) ist eine im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen häufige Komplikation [1]. Sie ist im Vergleich zu Patienten mit unbeeinträchtigter Nierenfunktion mit einer deutlich höheren Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [2-5]. Für pädiatrische Patienten, besonders aber für Säuglinge und mehr noch für Neugeborene oder Frühgeborene, ist die Wahrscheinlichkeit einer akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen, die den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine erfordern, deutlich höher [6-8]. Mögliche Folgen einer akuten Nierenschädigung bei pädiatrischen Patienten sind die chronische Nierenschädigung und eine spätere arterielle Hypertension [9, 10].

Infolge eines Missverhältnisses zwischen dem relativ großen Füllvolumen des extrakorporalen Kreislaufs und der dazu verhältnismäßig geringen Menge des patienteneigenen Blutvolumens ist in nahezu allen kinderherzchirurgischen Zentren weltweit das Blutpriming der Herz-Lungen-Maschine bei Neugeborenen unverzichtbar [11] [12].

Nur mit drastischer Verringerung des Füllvolumens ist bei diesen Patienten eine spenderblutfreie Füllung und Entlüftung des extrakorporalen Kreislaufs möglich [12]. Eine solche Miniaturisierung des extrakorporalen Kreislaufs könnte eine jedoch eine ausgeprägtere Hämolyse verursachen [13]. Eine hierdurch verursachte höhere Konzentration von zellfreiem Hämoglobin im Plasma könnte eine akute Nierenschädigung begünstigen [14]. Eine weitere Ursache für eine akute Nierenschädigung infolge des Einsatzes der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine ließe sich diskutieren: Der Verzicht auf konventionelles Blutpriming lässt den hohen Anteil des fetalen Hämoglobins (HbF) von Neugeborenen unbeeinflusst [15]. Die dadurch unveränderte Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve könnte zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffabgabe besonders im Nierenmark führen.

Ob eine blutfreie Füllung einer miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine tatsächlich zu einer höheren Inzidenz der akuten Nierenschädigung führt, konnte bisher noch nicht untersucht werden, da ein blutfreies Füllen der Herz-Lungen-Maschine für Neugeborene bisher weltweit nur in Einzelfällen angewandt wurde [11].

1.1 Akute Nierenschädigung bei Neugeborenen

1.1.1 Ursachen für eine akute Nierenschädigung

Die Pathogenese einer akuten Nierenschädigung (AKI) im Zusammenhang mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Als Auslöser für die akute Nierenschädigung im Zusammenhang mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine werden Faktoren wie Ischämie-Reperfusion, Inflammation und oxydativer Stress vermutet [16].

Zu den wichtigsten Ursachen dieser Komplikation zählt eine Minderperfusion der Niere. Neuere Untersuchungen weisen einen direkten Zusammenhang der Inzidenz der akuten Nierenschädigung mit einem nicht ausreichenden Sauerstoffangebot infolge eines zu geringen Perfusionsflusses in Kombination mit einer ausgeprägten Hämodilution nach [17-21]. Verglichen mit Erwachsenen ist die Schwelle des Sauerstoffangebotes, unterhalb derer ein aerober Stoffwechsel gefährdet ist, für Neugeborene deutlich höher [22]. Im Vergleich zum renalen Blutfluss vor Bypassbeginn wurde während des kardiopulmonalen Bypasses eine um 42 % verringerte Nierendurchblutung ermittelt [23]. Besonders im Nierenmark wird eine Hypoxie als eine wichtige Ursache für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung nach kardiopulmonalem Bypass vermutet, da diese Region ohnehin schon geringere Sauerstoffpartialdruckwerte aufweist [16, 24-26].

Während der extrakorporalen Zirkulation führt die Einwirkung der mechanischen Blutpumpen mit Turbulenz und exzessivem Sog auf ein Blut-Luft-Gemisch zur Hämolyse [27, 28]. Infolge dieser Bluttraumatisierung freigesetztes Hämoglobin und Eisen sind hierbei als wichtige Noxen für die akute Nierenschädigung thematisiert worden [14, 29, 30].

In der Herzchirurgie werden längere Perfusionszeiten der Herz-Lungen-Maschine grundsätzlich als ein Risikofaktor für die akute Nierenschädigung angesehen [29, 31]. Allerdings ist mit längeren Bypasszeiten häufig auch eine höhere Komplexität herzchirurgischer Eingriffe assoziiert [6]. Eine durch komplexere Eingriffe bedingte postoperative Einschränkung der Kreislaufsituation kann eine prärenale akute Nierenschädigung verursachen.

Außerdem macht der Einsatz nephrotoxischer Arzneimittel wie Kontrastmittel, wie sie in der präoperativen Herzkatheter-Diagnostik eingesetzt werden oder auch einiger Antibiotika eine Nierenfunktionsstörung wahrscheinlicher [32-34].

1.1.2 Diagnose der akuten Nierenschädigung

In der Vergangenheit ist die akute Nierenschädigung zumeist infolge deutlich überhöhter Retentionsparameter (vorwiegend der SCr-Konzentration), einer Hyperkaliämie oder Oligo- / Anurie, verbunden mit der Notwendigkeit einer renalen Ersatztherapie (Renal replacement therapy, RRT) diagnostiziert worden.

Erst 2004 hat die Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) eine präzise Definition der akuten Nierenschädigung publiziert [35]. Deren Schweregradeinteilung mit den Stufen „Risk of renal dysfunction“, „Injury to the kidney“, „Failure of kidney function“, „Loss of kidney function“ und „End-stage renal disease“ (RIFLE) berücksichtigte zunächst nur erwachsene Patienten und orientierte sich an der Serumkreatinin-Konzentration (SCr) und an der glomerulären Filtrationsrate (GFR), sowie an der Urinausscheidungsmenge.

Das **Akute Kidney Injury Network** (AKIN) veröffentlichte 2007 die **AKIN**-Klassifikation [36]. Hierbei zählt nur noch die Veränderung der SCr und die Urinausscheidungsmenge, die GFR bleibt ohne Berücksichtigung. Gleichzeitig wurde der Terminus „akutes Nierenversagen“ in „akute Nierenschädigung“ (*acute kidney injury*, **AKI**) geändert. Diese Bezeichnung und auch deren Abkürzung wird in diesem Manuskript übernommen, obwohl in Deutschland noch keine sprachliche Neudefinition erfolgt ist.

Die Klassifikation der **International Kidney Disease Improving Global Outcomes** (**KDIGO**) Acute Kidney Injury Working Group wurde 2012 zusammenfassend aus den bisherigen RIFLE- und AKIN-Kriterien festgelegt. Auch hier findet nur noch die SCr-Veränderung

und die Urinausscheidung Berücksichtigung. Ein bereits geringgradiger akuter Anstieg des SCr von mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden stellt hierbei ein zusätzliches Kriterium für die Stufe 1 dar [37].

Für pädiatrische Patienten wurde 2004 die **pRIFLE**-Klassifikation angepasst, sowie für Neugeborene die Klassifikation **n-KDIGO** erstellt [38, 39]. pRIFLE berücksichtigt wiederum die GFR und die Urinmenge. Für Neugeborene stellt eine nach pRIFLE Kriterien erfasste Veränderung der GFR die sensitivste Methode dar [40].

n-KDIGO gilt heute als Standard-Klassifikation bei Neugeborenen [41].

Seit einigen Jahren werden Biomarker als Indikatoren für die zuverlässigere und frühzeitige Erkennung einer unter Stress befindlichen Niere untersucht. Dabei ist eine Kombination aus Insulin-like Growthfactor Binding-Protein-7 (IGFBP-7) und dem Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 (TIMP-2) im klinischen Einsatz, um eine potenzielle akute Nierenschädigung nach renalem Stress früher protektiv behandeln zu können [42, 43]. Der Einsatz dieses Diagnostikums (NephroCheck, Astute Medical, San Diego, CA, USA), ist zunächst auf erwachsene Patienten beschränkt.

1.2 Die Herz-Lungen-Maschine bei pädiatrischen Patienten

1.2.1 Konventionelle Herz-Lungen-Maschine bei pädiatrischen Patienten

Der extrakorporale Kreislauf einer Herz-Lungen-Maschine besteht aus Blutpumpen, einem Oxygenator, in dem der Gasaustausch erfolgt, sowie aus Filtern und Reservoirs. Blutführende Schläuche verbinden alle Komponenten miteinander, sowie den extrakorporalen Kreislauf mit den großen Blutgefäßen des Patienten (Abb. 1).

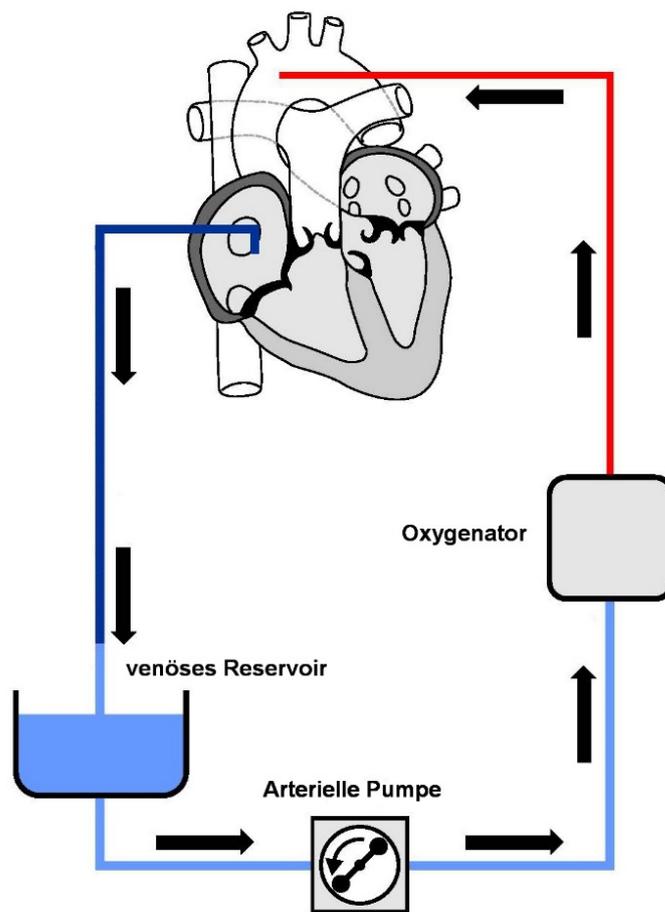


Abb. 1: Schema der Herz-Lungen-Maschine

(eigene Darstellung, modifiziert nach Boettcher et al., 2017 [44]).

Das Blut des Patienten wird aus dem venösen Gefäßsystem in das venöse Reservoir geleitet. Die arterielle Pumpe befördert das Blut durch den Oxygenator, in dem der Gasaustausch erfolgt. Das arterialisierte Blut gelangt in die Aorta ascendens durch eine arterielle Kanüle.

Die Komponenten des extrakorporalen Kreislaufs müssen vor Beginn des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine mit einer Flüssigkeit gefüllt und entlüftet werden, um eine Luftembolie zu verhindern. Der extrakorporale Kreislauf für Säuglinge, fast immer aber der für Neugeborene, benötigt eine vorherige Füllung mit Spenderblutkomponenten, die als Blutpriming bezeichnet wird [11]. Um eine ausreichende Konzentration von Sauerstoffträgern während der Perfusion zu gewährleisten, erscheint hierbei die Substitution von Erythrozyten-Konzentrat (EK) unabdingbar.

Spendererythrozyten aus dem EK sind in Abhängigkeit von ihrer Lagerungszeit fragiler als die patienteneigenen. Der mechanische Stress der Herz-Lungen-Maschine mit ihren Rollerpumpen führt bei Spendererythrozyten während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine eher zur Hämolyse oder zumindest zu deren subletaler Schädigung [28]. Das gilt insbesondere für zuvor bestrahlte EKs [45]. Ein zuvor gamma-bestrahltes EK wird zum Zwecke einer Austauschtransfusion, wie bei der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine bei Neugeborenen, empfohlen¹.

Spendererythrozyten unterliegen mit der Dauer ihrer Konservierung einer morphologischen Veränderung [46]. Gleichsinnig mit der Ausprägung von Vesikeln infolge des Alterungsprozesses der Erythrozyten, verringert sich auch deren Verformbarkeit [47, 48]. Das kann dazu führen, dass sie Kapillaren nicht mehr passieren können, die einen kleineren Durchmesser aufweisen als sie selbst, so wie es normal verformbaren Erythrozyten möglich sein sollte [49, 50]. Mit längerer Lagerungszeit bilden sich außerdem Aggregate, die eine Filtration der Konserve während der Transfusion notwendig macht [51].

Im Gegensatz zur üblichen transvenösen Transfusionsroute, bei der versteifte Erythrozyten oder Aggregate im Gefäßsystem der Lunge retiniert werden, erfolgt die Verabreichung von Spendererythrozyten im Rahmen des Blutprimings, aber auch generell während des kardiopulmonalen Bypasses, auf intraarteriellem Wege. Dadurch könnte die verringerte Verformbarkeit wie auch die Bildung von Aggregaten die kapilläre Perfusion beeinträchtigen. Dieser Aspekt findet in der Literatur bisher nahezu keine Aufmerksamkeit.

Mit der Dauer der Konservierung sinkt außerdem kontinuierlich der Gehalt des 2,3 Bisphosphoglycerats (2,3-BPG) der Spendererythrozyten und verschiebt die Position der

¹ Bundesärztekammer (Hrsg.): Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) Gesamtnovelle 2017 (BAnz AT 06.11.2017 B5).

Sauerstoffdissoziationskurve nach links [51]. Infolgedessen wird die Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin verstärkt, wodurch eine Abgabe des Sauerstoffs an das Gewebe erschwert wird [49].

1.2.2 Spenderblutfreies Priming der Herz-Lungen-Maschine bei Kindern

Der Verzicht auf Blutpriming bei Neugeborenen erscheint aus vielerlei Gründen erstrebenswert [52]. Doch nur mit einer konsequenten Miniaturisierung des extrakorporalen Kreislaufs kann die Menge des notwendigen Füllvolumens derart reduziert werden, dass auf ein konventionelles Blutpriming auch bei Neugeborenen verzichtet werden kann [12]. Auf den Einsatz von sehr geringen Innendurchmessern der blutführenden Schlauchverbindungen verzichtet man in anderen Institutionen bisher, da man annimmt, dass das Ausmaß der dadurch verursachten Hämolyse inakzeptabel wäre [13]. Eine der wichtigsten Konsequenzen der Hämolyse ist die akute Nierenschädigung [14].

Deshalb ist es weltweit üblich, eher ein größeres Füllvolumen zu tolerieren und regelhaft Spendererythrozyten vor dem Einsatz in die Herz-Lungen-Maschine zu füllen.

Am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) wurde, nach der Bereitstellung einer Konsole der Herz-Lungen-Maschine in Form der ersten Mastpumpengeneration², das extrakorporale System für Säuglinge deutlich miniaturisiert. Ein interdisziplinäres fremdblutsparendes Programm, das alle unmittelbar Beteiligten wie Kardiotechniker, Anästhesisten und Herzchirurgen sowie Kinderkardiologen involvierte, setzte einen ersten Meilenstein mit dem ersten Neugeborenen, bei dem 2002 ohne Spenderbluttransfusion ein kardiopulmonaler Bypass gelingen konnte [53]. In der Folge konnten immer kleinere Patienten ohne Transfusion operiert werden. Das weltweit kleinste, ein Frühgeborenes mit einem Körpergewicht von 1,7 kg, konnte 2006 transfusionsfrei die Phase der Herz-Lungen-Maschine überstehen [54]. Es ist bis heute der kleinste Patient ohne Spenderblutexposition während der extrakorporalen Zirkulation. Unmittelbar folgende Serien von konsekutiven Neugeborenen zeigten die prinzipielle Machbarkeit, und spätere Untersuchungen wiesen dann auch einige Vorteile dieser Vorgehensweise nach [12, 55-57].

² Stöckert Instrumente GmbH & Co. KG, München, Deutschland

1.3 Hämolyse bei pädiatrischen Patienten

1.3.1 Ursachen der Hämolyse

Jede Anwendung der Herz-Lungen-Maschine verursacht in unterschiedlichem Ausmaß Hämolyse. Zu den dabei entscheidenden Faktoren zählen Scherkräfte, Kavitation und Turbulenz, sowie der Fremdoberflächenkontakt des Blutes [28]. Das Design des blutführenden extrakorporalen Systems der Herz-Lungen-Maschine mit ihren Einzelkomponenten und deren Schlauchverbindungen beeinflusst somit auch das Ausmaß der Hämolyse während der extrakorporalen Zirkulation [28].

Je geringer die Innendurchmesser der Schläuche und je länger die Verbindungen, desto höher ist der darüber entstehende Druckgradient und die daraus resultierende Turbulenz [13]. Ein turbulenter Blutfluss mit höheren Scherkräften verursacht vermehrt Hämolyse [58].

Die Ursachen der Hämolyse im Zusammenhang mit der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine werden häufig mit sehr hohen Liniendrücken innerhalb der Schläuche und stark negativen Druckwerten (Sog) angenommen [59]. Mehreren Untersuchungen zufolge scheint jedoch ein hoher Druck oder ein ausgeprägter Sog allein keine bedeutsame Hämolyse hervorzurufen [27, 60, 61].

Die Beimischung von Raumluft, während Blut unter Sog gerät, verursacht hingegen eine ausgeprägte Hämolyse [28, 62, 63]. Hierbei ist sowohl der Blut-Luft-Kontakt, wahrscheinlicher aber die damit verbundene Bildung von Luftblasen im Blut und deren anschließender Implosion ursächlich für die Schädigung der Erythrozyten. Weiterhin könnte die unterschiedliche Dichte von Luft und Blut während der Fortbewegung innerhalb der Schlauchverbindungen, wie besonders in denen der Kardiotomiesaugerlinien, sehr hohe Scherkräfte verursachen, wie auch besonders das intermittierende „Festsaugen“ der Kardiotomiesauger im Wundgebiet [64].

Während der Anwendung des miniaturisierten extrakorporalen Kreislaufs werden als Konsequenz eines sehr geringen zirkulierenden Blutvolumens die einzelnen Blutbestandteile häufiger mit nicht-endothelialisierten Fremdoberflächen in Kontakt kommen. Außerdem wird die mechanisch traumatisierende Belastung infolge der Kardiotomiesaugung auf eine geringere zirkulierende Blutmenge einwirken. Theoretisch könnte auch dadurch eine ausgeprägtere Hämolyse die Folge sein.

1.3.2 Auswirkungen der Hämolyse

Das mit einer Zerstörung der erythrozytären Membran freigesetzte anschließend plasmafreie Hämoglobin (fHb) und das Myoglobin sollte eigentlich von den körpereigenen Mechanismen mittels Haptoglobin und Hämopexin gebunden werden. Wenn deren Kapazität jedoch erschöpft ist, kommt es zu einem Verlust von Stickstoffmonoxyd (NO) als Resultat eines „NO-Scavenging“ [65]. NO bindet hierbei irreversibel an fHb [66]. NO, einer der wichtigen Regulatoren der Vasodilatation und der vaskulären Homöostase, wird vom Endothel der Gefäßwand gebildet.

Wenn NO durch fHb gebunden wird, erhöht sich der Gefäßwiderstand. Auch in den Nieren wird infolgedessen die glomeruläre Hämodynamik verschlechtert und dadurch die Nierenfunktion beeinträchtigt [67].

Als direkte Folge der Hämolyse wird außerdem auch die NO-Neosynthese erschwert, denn die endotheliale Stickstoffmonoxyd-Synthase (eNOS) kann kein neues NO bilden. L-Arginin, das Substrat für die NO-Synthese, wird durch das erythrozytäre Enzym Arginase-1 zu Ornithin konvertiert [68].

Infolge einer länger andauernden hämolysebedingten Hämoglobinurie in Verbindung mit der intratubulären Präzipitation des fHb kommt es zu einer Ablagerung von Hämosiderin im proximalen renalen Tubulus und damit zu einer direkten dortigen Schädigung [69]. In der Folge kann eine Obstruktion des tubulären Lumens eine weitere Verringerung der GFR verursachen [70]. Auch das infolge der Hämolyse freigesetzte Eisen (Fe) ist an der direkten Tubuluszellschädigung beteiligt [67].

1.4 Fetales Hämoglobin

Der Anteil des HbF beträgt innerhalb des ersten Monats nach der Geburt annähernd 70 % [71]. Es verringert sich nach der Geburt innerhalb des ersten halben Jahres um wöchentlich etwa 16 % [72]. Die fetalen Erythrozyten unterscheiden sich von denen des Erwachsenen. HbF weist mit zwei alpha- und zwei gamma-Ketten eine andere Kettenzusammensetzung im Vergleich zum adulten Hb (HbA) auf, das aus zwei alpha- und zwei beta-Ketten besteht [75]. Fetale Erythrozyten haben mit 60 bis 80 Tagen im Vergleich zu adulten roten Blutkörperchen mit durchschnittlich 120 Tagen eine kürzere Lebensdauer [73]. Die Synthese des HbA beginnt meist schon in der 32-36. Schwangerschaftswoche [74].

Das gamma-Globin des HbF verfügt über eine deutlich herabgesetzte Affinität für 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG). Somit hat HbF im Vergleich zu HbA eine wesentlich stärkere Bindungsfähigkeit für Sauerstoff ($p_{50} = 19,7$ mmHg) [76]. Dadurch wird während des fetalen Kreislaufs die Sauerstoffaufnahme in der Plazenta sowie der Sauerstofftransport zum Fetus erleichtert. Da die Sauerstoffabgabe an das Gewebe hierdurch erschwert ist, wird diese höhere Sauerstoffaffinität jedoch nach der Geburt als eher ungünstig angesehen. Eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve erscheint auch während des kardiopulmonalen Bypasses, besonders in Verbindung mit systemischer Hypothermie, nicht wünschenswert.

Beim HbA des Erwachsenen wird die Sauerstoffaffinität des Erythrozyten durch einen höheren Anteil des 2,3-BPG stark verringert ($p_{50} = 26,8$ mmHg) [76].

Morphologisch weisen die Erythrozyten des Neugeborenen im Vergleich zu denen des Erwachsenen eine flachere bikonkave diskoide Form auf [77]. Fetale Erythrozyten enthalten jeweils 22 % mehr Hämoglobin im Vergleich zum einzelnen Erythrozyten des Erwachsenen [77]. Die HbF enthaltenden Erythrozyten haben im Vergleich zu denen des Erwachsenen ein um 14 % größeres Zellvolumen und eine 30 % größerer Oberfläche [77]. Diese größeren Erythrozyten des Neugeborenen müssen auch Kapillaren der Mikrozirkulation passieren können, die einen geringeren Durchmesser aufweisen. Voraussetzung dafür ist eine erhöhte Verformbarkeit. Es wird deshalb eine verringerte Resistenz gegenüber mechanischem Stress angenommen [78, 79]. Im Zusammenhang mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine könnte dieser Umstand zu vermehrter Hämolyse führen.

1.5 Fragestellung

Mit der Anwendung der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine bei Neugeborenen ist ein kardiopulmonaler Bypass prinzipiell transfusionsfrei durchführbar [80]. Hierfür ist eine drastische Verringerung der Innendurchmesser von blutführenden Schlauchverbindungen unabdingbar [12]. Diese geringen Innendurchmesser werden traditionell jedoch als eine bedeutende Ursache der Hämolyse im Zusammenhang mit kardiopulmonalem Bypass angesehen [13]. Infolge der Hämolyse entstehendes zellfreies Hämoglobin gilt als eine der wichtigsten Noxen für die akute Nierenschädigung [14].

Mit dem konventionellem Blutpriming wird die Konzentration von HbF des Neugeborenen infolge der Vermischung mit dem hohen Anteil der adulten Spendererythrozyten deutlich verringert. Mit spenderblutfreier Füllung des extrakorporalen Kreislaufs bleibt der Anteil des HbF unbeeinflusst. Somit bleibt auch die mit dem HbF einhergehende Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve unverändert. Die Sauerstoffabgabe von fetalen Erythrozyten an das Gewebe ist dadurch möglicherweise erschwert [15]. Dies gilt insbesondere unter Bedingungen, wie während der systemischen Hypothermie oder einer Alkalose, die jeweils eine zusätzliche Linksverschiebung verursachen.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, bei Neugeborenen die Auswirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine mit einem spenderblutfreien Füllvolumen auf die Nierenfunktion zu eruieren. Es soll herausgefunden werden, ob ein höheres Risiko einer akuten Nierenschädigung einerseits infolge erhöhter Hämolyse, verursacht durch die notwendigen dünnen Schlauchverbindungen, und andererseits infolge der Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve mit der unbeeinflussten Konzentration des HbF während der extrakorporalen Zirkulation, einhergeht.

Es soll untersucht werden, wie hoch die Inzidenz der akuten Nierenschädigung als mögliche Auswirkung der Kombination dieser beiden möglichen Ursachen der akuten Nierenschädigung ist.

Außerdem soll verglichen werden, ob die Inzidenz der akuten Nierenschädigung im Verhältnis zum konventionellen Blutpriming höher ist. Hierzu sollen Ergebnisse aus internationalen Studien herangezogen werden.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die Inzidenz der akuten Nierenschädigung bei der Anwendung der miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine ohne Spenderblutfüllung sich nicht von der Vorgehensweise mit konventionellem Blutpriming in Verbindung mit einem extrakorporalen Kreislauf mit größerem Innendurchmesser der Schlauchverbindungen unterscheidet.

Es soll außerdem herausgefunden werden, welche Risikofaktoren die akute Nierenschädigung bei Neugeborenen begünstigen, wenn der Einfluss des Blutprimings der Herz-Lungen-Maschine eliminiert worden ist.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Untersuchung wurden im Zeitraum vom 14. Mai 2007 bis zum 9. August 2019 alle Neugeborenen betrachtet, bei denen eine Operation am DHZB unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt worden ist.

Patienten, die bereits präoperativ eine akute Nierenschädigung aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Keine Berücksichtigung fand bei solchen, die die wiederholt operiert wurden, die Re-Operation, auch wenn sie noch im Neugeborenenalter durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten fand jeweils nur die erste Operation Berücksichtigung.

Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen ein spenderblutfreies Priming des extrakorporalen Kreislaufs der Herz-Lungen-Maschine vorgenommen wurde.

Wenn keine präoperativen oder postoperativen Serumkreatininwerte verfügbar waren, wurden diese Patienten ausgeschlossen.

2.2 Datensammlung

Die vorliegende Untersuchung erhielt eine Genehmigung der Ethikkommission der Charité mit der Nr.: #AE4/099/10.

Die Datenerhebung wurde durchgeführt, indem die demographischen Daten, Grunderkrankungen und die postoperative Physiologie, die peri- und postoperativen Daten aus den elektronischen Dokumentationssystemen EMTEK³ und M-Life⁴ gesammelt wurden. Es wurden das Geschlecht, der Lebensstag zum Operationstermin, die Diagnose, die Art der Operation, das Operationsdatum, die Körpergröße der Patienten, sowie das Körpergewicht ermittelt und die Körperoberfläche (BSA) errechnet. Erfasst wurden prä- und intraoperative Hämoglobin-Werte (Hb) und der Anteil des präoperativen und intraoperativen fetalen Hämoglobins (HbF).

³ EMTEK System 2000 (EMTEK Health Care Systems, Inc., Motorola Inc.; Siemens AG Bereich Medizinische Technik, Erlangen, Deutschland)

⁴ M-Life (medisite GmbH, Berlin, Deutschland)

Die relevanten Daten bezüglich der extrakorporalen Zirkulation wurden aus den elektronischen Perfusionsprotokollen der Herz-Lungen-Maschine extrahiert. Es wurden damit die Parameter des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine ermittelt, wie die Perfusionszeit, die myokardiale Ischämiezeit und das Ausmaß der systemischen Hypothermie sowie gegebenenfalls die Dauer eines tief hypothermen Kreislaufstillstandes (deep hypothermic circulatory arrest [DHCA]).

Für die herzchirurgischen Operationsverfahren wurden nach dem Mortalitäts-Scoring der STS-EACTS Congenital Heart Surgery Mortality Categories (STAT Mortality Score) fünf Kategorien bestimmt. Hierbei wird die zu erwartende geringste Sterblichkeit mit geringster Komplexität in der Kategorie 1 und die Prozedur mit der höchsten prognostizierten Mortalität und höchster Anforderung in der Kategorie 5 gefunden [81].

Außerdem wurde der Score nach dem Risk adjustment for congenital heart surgery-1 (RACHS-1) bestimmt. Für die RACHS-1 Kategorisierung sind zur risikoadjustierten postoperativen Therapie bei angeborenen Herzfehlern die Operationen von Kinderkardiologen und Kinderherzchirurgen in sechs Kategorien mit jeweils steigendem Mortalitätsrisiko eingeteilt worden [82].

Zusätzlich wurde der Aristotle Score ermittelt. Der Aristotle-Basic Score (ABC) kategorisiert in 15 Stufen die nach internationaler Expertenmeinung wahrscheinliche Morbidität, Letalität und den technischen Schwierigkeitsgrad der Operation [83].

Mit der Art der Operation wurde jeweils zwischen einem palliativen Eingriff und einer Korrekturoperation unterschieden.

Die Dauer der Beatmungszeit wurde vom Intubationszeitpunkt durch die Anästhesie bis zur endotrachealen Extubation bestimmt. Der Zeitraum des intensivstationären Aufenthaltes wurde erfasst.

Es wurde die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), der Thrombozytenkonzentrate (TK) und die der Fresh-Frozen-Plasmakonserven (FFP) jeweils in ihrer verabreichten Menge gezählt. Dabei beinhalten „Baby-Beutel“ eine von drei Fraktionen von jeweils 80-120 ml aus der Gesamtkonserve eines EK. Die Einzeltransfusionsmenge betrug, bezogen auf das Körpergewicht, jeweils etwa 30 ml/kg (Unit).

Es wurde unterschieden, ob während an der Herz-Lungen-Maschine eine arterielle, oder intraoperativ oder postoperativ eine konventionelle transvenöse Transfusion erfolgte.

Das postoperative Nierenversagen wurde primär mit der Klassifikation gemäß der für Neugeborene modifizierten neonatal Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (n-KDIGO) ermittelt [84]. Dazu wurde neben dem präoperativ erhobenen Basiswert auch

der höchste SCr-Wert innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage ermittelt. Ein Anstieg des SCr von $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb eines Zeitraumes von 48 Stunden wurde erfasst. Zu Vergleichen mit vorherigen Untersuchungen anderer Institutionen wurde außerdem jeweils die Einstufung in die Klassifikationen nach AKIN und pRIFLE ermittelt.

Hierzu wurde das höchste SCr innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage verwendet. Nach AKIN-Kriterien wurde ein Anstieg des SCr innerhalb eines Zeitraumes von 48 Stunden erfasst. Für pRIFLE wurde die eGFR präoperativ und postoperativ kalkuliert.

Das Ausmaß der Notwendigkeit und die Methode einer renalen Ersatztherapie (RRT) wurde ermittelt. Eine RRT wurde jeweils mit AKI der Stufe 3 bewertet. Schließlich wurde die Frühmortalität (30-Tage-Sterblichkeit) und die in-Hospital-Mortality bis zur Entlassung erfasst.

2.3 Definition der akuten Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung wurde nach den folgenden Kriterien in drei Stufen unterteilt (Tab. 1):

Stufe 1 (RIFLE: "Risk"): Die akute Nierenschädigung der Stufe 1 wurde mit einem Anstieg von 150 % bis 200 % des SCr im Vergleich zum Ausgangswert definiert [35], AKIN (< 48 h) [36], n-KDIGO ($\geq 1,5$ - $1,9$ x innerhalb von 7 Tagen)) [39]. Andererseits führte ein Abfall der eGFR um 25 % vom präoperativen Ausgangswert (RIFLE, pRIFLE) zur Einstufung Stufe 1 [35, 38]. Ein Anstieg des SCr um 0,3 mg/dl vom Basiswert führte ebenfalls zur Eingruppierung in Stufe 1 (n-KDIGO (innerhalb von 48 h) [36, 38, 39].

Stufe 2 (RIFLE: "Injury"): Stufe 2 ist definiert mit einem Anstieg des SCr um 200-300 % (AKIN, RIFLE, n-KDIGO) [35, 36, 39] oder einem Abfall der eGFR um 50 % (pRIFLE) [38].

Stufe 3 (RIFLE: "Failure") ist definiert mit einem SCr-Anstieg um oder mehr als 300 % (AKIN, RIFLE, n-KDIGO) [35, 36, 39] bzw. des SCr-Wertes auf oder über 2,5 mg/dl (n-KDIGO) [39] bzw. 4,0 mg/dl (RIFLE, AKIN, KDIGO)[35, 36], außerdem, wenn die eGFR um 75 % oder mehr sinkt (pRIFLE) [38].

Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie begründet die Stufe 3 unabhängig von SCr oder eGFR (AKIN, n-KDIGO) [36, 38, 39].

Tabelle 1

Klassifikation der akuten Nierenschädigung			
	pRIFLE [38]	AKIN [36]	n-KDIGO [39]
Stufe 1^a	eGFR ↓ > 25%	SCr ↑ x 1.5-1.9 (48h)	SCr ↑ ≥ 0.3 mg/dl (48 h) SCr ↑ x 1.5-1.9 (7 Tage)
Stufe 2^b	eGFR ↓ > 50%	SCr ↑ x 2.0-3.0 (48h)	SCr ↑ x 2.0-2.9
Stufe 3^c	eGFR ↓ > 75% eGFR < 35 ml/min/1.73m ²	SCr ↑ x > 3.0 (48h) SCr ≥ 4.0 mg/dl RRT	SCr ↑ x ≥ 3.0 SCr ≥ 2.5 mg/dl RRT

^a pRIFLE: Risk; ^b pRIFLE: Injury; ^c pRIFLE: Failure.

pRIFLE: pediatric Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, und End-stage kidney disease, AKIN: Acute Kidney Injury Network, n-KDIGO: neonatal Kidney Disease: Improving Global Outcomes, SCr: Serumkreatinin, RRT: renal replacement therapy.

(Modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86])

Die Definition der akuten Nierenschädigung wurde für pRIFLE durch die Veränderung des SCr vom Basiswert und andererseits mittels der damit kalkulierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bestimmt. Aus den präoperativen Basiswerten und dem höchsten Wert innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage wurde das Ausmaß der akuten Nierenschädigung jeweils anhand der Klassifikation nach AKIN, RIFLE und n-KDIGO qualifiziert. Die eGFR wurde mit Hilfe des präoperativen und des höchsten postoperativen SCr innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage kalkuliert und der Verlust der eGFR ermittelt. Mit Hilfe der Verringerung der eGFR wurde das Ausmaß der akuten Nierenschädigung gemäß der pRIFLE-Klassifikation ermittelt.

Die eGFR wurde mit der modifizierten Formel nach Schwartz et al. kalkuliert:

$$\text{eGFR} = k \times \text{ht} / \text{sCr}.$$

Dabei wurde der Wert für k für Neugeborene mit 0,45 festgelegt [85]. Für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 2,5 kg wurde die $k = 0,33$ wie für Frühgeborene angewandt [85]. ht = Körperlänge in cm.

2.4 Kardiopulmonaler Bypass

Im DHZB kommen seit 2002 Herz-Lungen-Maschinen mit Konsolen in Kombination mit Mastpumpen zur Anwendung⁵. Diese erlauben die freie Positionierung der notwendigen Blutpumpen in jeweils unmittelbarer Nähe ihres Wirkungsortes. Dadurch können die blutführenden Schlauchlinien so kurz wie möglich gehalten werden.

Der miniaturisierte extrakorporale Kreislauf wurde mit 73 bis 95 ml einer kristalloiden Voll-elektrolytlösung gefüllt und entlüftet [12].

Ein systemischer Perfusionsfluss von annähernd 2,5 bis 3 l/min/m² bzw. 200 ml/kg Körpergewicht wurde angestrebt. In hypothermen Bypassphasen wurde das pH-Management nach alpha-stat angewandt. Definitionsgemäß wurden somit die Ergebnisse von Blutgasanalysen nicht temperaturkorrigiert.

Zur Myokardprotektion wurde bis 2013 mit der kardioplegisch wirksamen Kirsch-Lösung⁶, die auf der Basis von Magnesium-Aspartat und Procain wirkt, in Kombination mit der Hamburg-Eppendorf-Lösung⁷ gearbeitet.

Die HTK-Lösung (Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat) nach Bretschneider⁸ wurde seit 2013 angewendet. Deren Wirkprinzip beruht auf einer Hyponatriämie in Kombination mit Histidin-Pufferung.

Der Einsatz der konventionellen Hämofiltration wurde auf Fälle begrenzt, bei denen die kardioplegische Lösung nicht oder nicht ausreichend effektiv aus dem Koronarsinus abgesaugt werden konnte und daraus eine inakzeptable Hämodilution resultierte.

Die modifizierte Ultrafiltration (MUF) fand keine Anwendung.

⁵ LivaNova PLC, London, U.K. (vormals: Sorin Biomedica S. p. A., Mirandola, Italien. Bis 1993: Stöckert Instrumente GmbH & Co. KG. München, Deutschland)

⁶ Cardioplegin (Dr. Franz Köhler Chemie, Alsbach, Deutschland)

⁷ Cardioplegische Perfusionslösung (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland)

⁸ Custodiol (Dr. Franz Köhler Chemie, Alsbach, Deutschland)

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Statistik-Software SPSS⁹, GraphPad Prism¹⁰ und STATA¹¹ durchgeführt.

Kategoriale Variablen mit nominalem Skalenniveau wurden mit Anzahl (n) und gegebenenfalls mit prozentualen Verteilungen (%) im Zusammenhang dargestellt.

Kontinuierliche Werte, wie metrische Variablen wurden bei Normalverteilung durch arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichungen (\pm SD) oder, bei nicht vorhandener Normalverteilung, im Median mit Interquartilsrange (IQR) dargestellt (25. und 75. Perzentile). Auf das Vorhandensein einer Normalverteilung in der Grundgesamtheit wurde jeweils mit dem D'Agostino & Pearson omnibus normality Test, bzw. mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft.

Bei Tests mit zwei normalverteilten Stichproben wurde, nach bestandem Levene-Test auf Varianzgleichheit, der Student *t*-Test angewandt und mit mehr als zwei Stichproben die Analysis of variance (ANOVA).

Mit nichtparametrischen Tests für Daten, welche die Voraussetzungen für den ungepaarten *t*-Test nicht erfüllten, kam für zwei unabhängige Stichproben der Mann-Whitney U Test zur Anwendung. Bei mehr als zwei verteilungsfreien ungepaarten Stichproben wurde die Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis herangezogen. Kategoriale Werte wurden mit dem Chi²-Test analysiert.

Die Nullhypothese wurde verworfen, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit α von weniger als 5 %, somit ein Signifikanzniveau (p-Wert) von $< 0,05$ errechnet wurde.

Mittels binominaler multivariabler logistischer Regressionsanalyse wurde nach Prädiktoren der akuten Nierenschädigung gesucht.

Für eine Logit-Regression wurde die abhängige Variable: „AKI jeden Schweregrads“ mit der Zahl 1 und „keine AKI“ mit der Zahl 0 kodiert.

⁹ IBM SPSS Statistics (Statistical Product and Service Solutions) ehem. Statistical Package for the Social Sciences, Version 25, IBM

¹⁰ Version 9.3, GraphPad Software, Inc.

¹¹ Version 17.0, StataCorp,

Als unabhängige Variablen wurden die mit einem $p < 0,05$ in der univariablen Analyse identifizierten möglichen Einflussgrößen für die Ausbildung einer AKI untersucht. Bei Variablen mit erwartbarer Korrelation wie Alter, Gewicht und Größe bzw. Anwendung eines DHCA und Ausmaß der Hypothermie wurde jeweils nur eine Variable in das multivariable Modell eingeschlossen.

Für die prozentuale Veränderung des SCr als abhängige Variable wurde eine lineare Regressionsanalyse mit denselben unabhängigen Variablen wie in der logistischen Regression durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Demografie des Patientenkollektivs

Retrospektiv wurden 530 konsekutive neugeborene Patienten untersucht, die zwischen dem 14. Mai 2007 und dem 9. August 2019 am DHZB mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert worden waren.

Aufgrund eines konventionellen Blutprimings wurden 1,5 % (n = 9) dieser Patienten ausgeschlossen. Bei 10,94 % (n = 59) Patienten konnte aufgrund inkompletter Datenlage keine Änderung der Nierenfunktion kalkuliert werden. Nach Ausschluss dieser Patienten wurden 462 neugeborene Patienten berücksichtigt (Abb. 2).

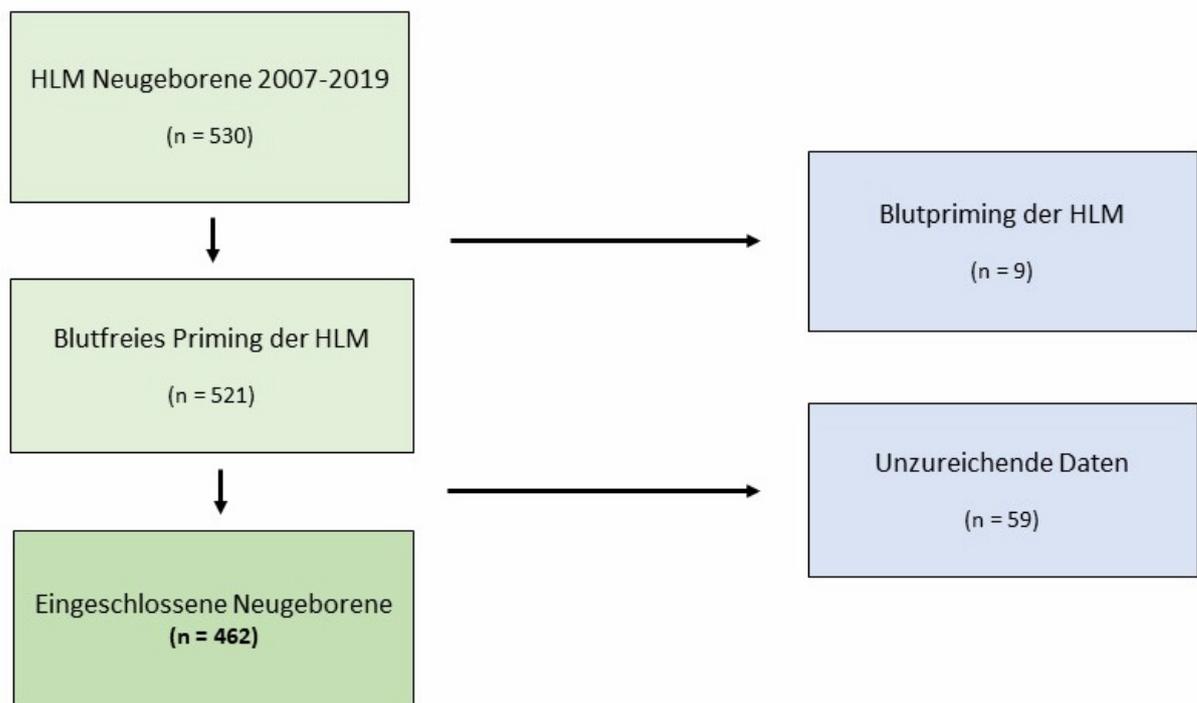


Abb. 2: Flowchart der untersuchten Neugeborenen

(Eigene Darstellung, modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86]).

Die Mehrheit der Patienten, 61,7 % (n = 285), war männlich und 38,3 % (n = 177) waren weiblich. Ein Zusammenhang von Geschlecht und späterer akuter Nierenschädigung war nicht nachweisbar ($p = 0,4$). Das Körpergewicht der Patienten betrug minimal 1,73 bis maximal 4,85 kg, im arithmetischen Mittel 3,43 kg ($\pm 0,52$). Die Körpergröße wurde von 43 bis 59 cm, im Durchschnitt mit 51,17 cm ($\pm 2,73$) ermittelt. Die Körperoberfläche (BSA) betrug im Median 0,21 m² (Interquartilsrange (IQR) 0,2 - 0,22), minimal 0,14 m² und maximal 0,26 m². Weder das Körpergewicht ($p = 0,86$), noch die Körperlänge ($p = 0,68$) unterschieden sich signifikant bei Neugeborenen mit oder ohne akuter Nierenschädigung. Definitionsgemäß wurden in dieser Untersuchung nur Patienten bis zu einem Lebensalter von 28 Tagen berücksichtigt. Im Median waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation 8 Tage alt (IQR 5 – 13). Mit der Abb. 3 wird die Anzahl der Patienten, die an dem jeweiligen Lebenstag operiert worden sind, dargestellt.

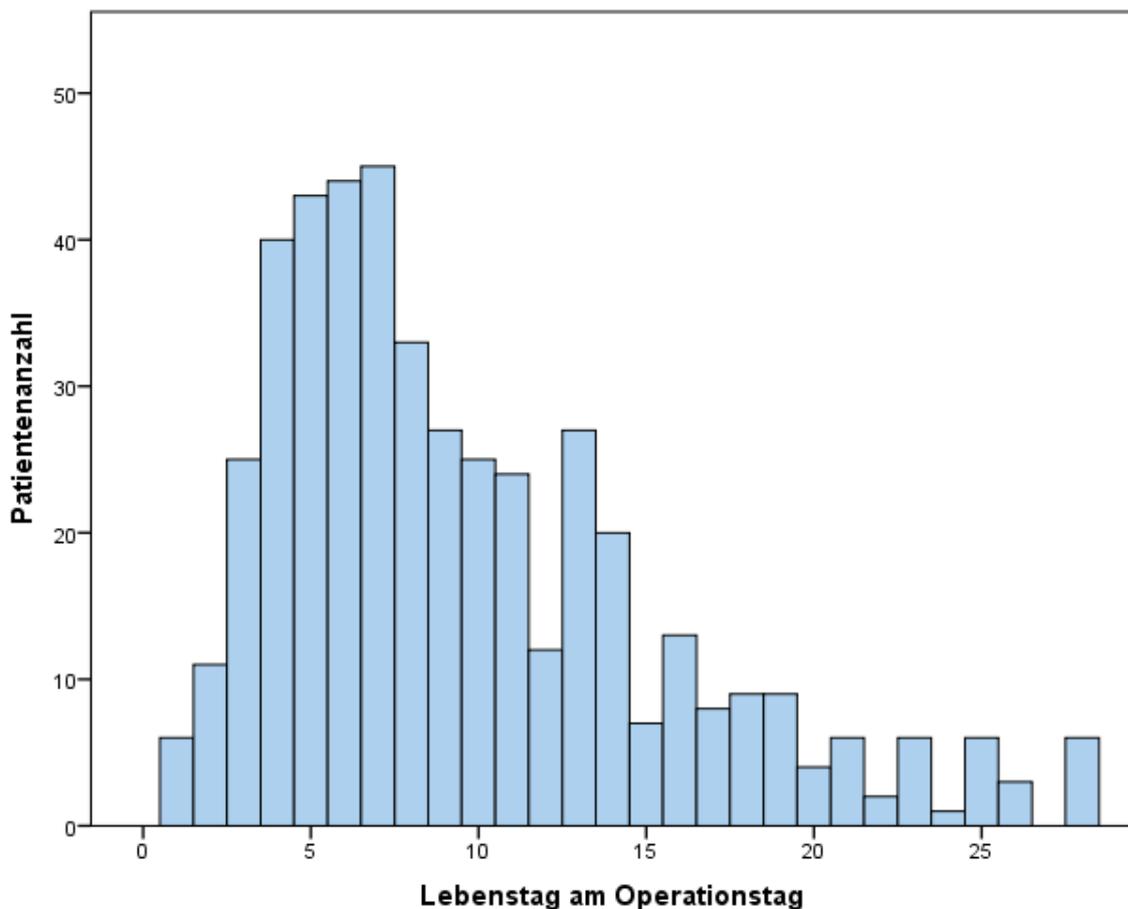


Abb. 3: Lebenstag zum Operationszeitpunkt
Eigene Darstellung aus den in dieser Untersuchung erhobenen Daten.

3.2 Präoperative Patientendaten

Die präoperativ erhobenen Daten werden von den Patienten gegenübergestellt, bei denen keine akute Nierenschädigung nachweisbar war und denen, die eine Nierenschädigung der Stufe 1 oder der Stufen 2 und 3 erlitten (Tab. 2).

Tabelle 2

Präoperative Daten					
	Kein AKI 58.9% (n = 272)	AKI Stufe 1 30.3% (n = 140)	AKI Stufe 2+3 10.8 % (n = 50)	Alle (n = 462)	P-Wert
Lebensalter [Tage]	8 (5-13)	8 (6-13)	6 (5-9)	8 (5-13)	0.054
Männlich [%]	64 (n=174)	57 (n=80)	62 (n=31)	61.7 (n=285)	0.40
Körpergewicht [kg]	3.36 (3.07-3.67)	3.34 (3.01-3.71)	3.35 (2.98-3.62)	3.35 (3.05-3.67)	0.87
Körperlänge [cm]	51 (49-53)	51 (49-53)	50.5 (49-53)	51 (49-53)	0.68
Palliation [%]	27.9 (n=76)	30.7 (n=43)	40 (n=20)	30.1 (n=139)	0.23
SCr präOP [mg/dl]	0.57 (0.49-0.65)	0.51* (0.45-0.55)	0.51* (0.41-0.6)	0.54 (0.47-0.62)	<0.001
Hb präCPB [g/dL]	13.3 (12.2-14.6)	13.4 (12.5-14.8)	13.5 (11.8-15.1)	13.3 (12.3-14.7)	0.56
HbF präCPB [%]	70 (60-79)	70 (62-81)	74.5 (73-79)	71 (61-79)	0.41
STAT	3 (3-4)	3 (3-4)	4* (3-4.25)	3 (3-4)	0.004
ABC	10 (9-11)	10 (8-11)	10 (8-11.9)	10 (8-11)	0.73
RACHS-1	3 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4.5)	3 (3-4)	0.11

Werte für Patientenanzahl (n =), prozentualer Anteil (%) oder Median mit Interquartilsrange in Klammern. P-Werte werden nach Kruskal-Wallis-Test bzw. Chi²-Test angegeben. Ergebnisse der Gruppenvergleiche sind für adjustiertes P < 0.05: * versus AKI 0; # versus AKI 1 angegeben.

(Modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86]).

3.3 Akute Nierenschädigung in Abhängigkeit von der Klassifikation

Mit Anwendung der **n-KDIGO**-Klassifikation zeigte bei 41,1 % (n = 190) eine akute Nierenschädigung. In der Stufe 1 fanden sich 30,3 % (n = 140), in der Stufe 2 6,5 % (n = 30) und 4,3 % in der Stufe 3 (n = 20).

Gemäß der **pRIFLE**-Klassifikation wurde bei 60,4 % (n = 279) der Neugeborenen eine akute Nierenschädigung festgestellt. Davon wurden 50,7 % (n = 234) der Stufe 1 ("Risk") zugeordnet, 9,3 % (n = 43) erreichten die Stufe 2 ("Injury") und 0,4 % (n = 2) mussten der Stufe 3 ("Failure") zugewiesen werden.

Zum Vergleich waren mit der **AKIN**-Klassifikation 33,6 % (n = 155) mit einer akuten Nierenschädigung kategorisiert. 22,9 % (n = 106) waren nach AKIN in Stufe 1, 8,2 % in Stufe 2 (n = 38) und 2,4 % (n = 11) in der Stufe 3 einzuordnen.

Demnach erlitten gemäß den Kriterien der pRIFLE-Klassifikation mit 60,4 % mehr Neugeborene eine akute Nierenschädigung verglichen mit den Klassifikationen nach n-KDIGO mit 41,1 % oder nach AKIN mit 33,6 % (Abb. 4).

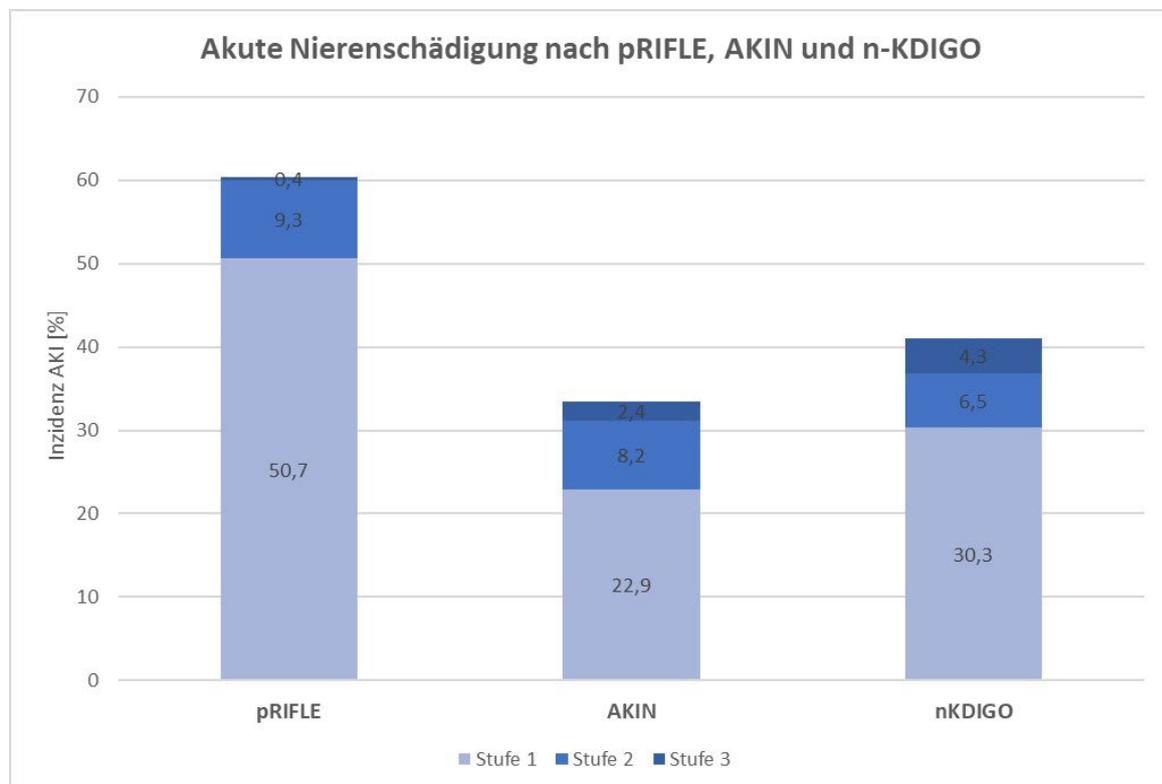


Abb. 4: Ausmaß der AKI nach unterschiedlichen Klassifikationen
Eigene Darstellung aus den in dieser Untersuchung erhobenen Daten.

3.4 Akute Nierenschädigung und Lebenstag zum Operationszeitpunkt

Diejenigen Neugeborenen, die eine schwerere akute Nierenschädigung der Stufe 2 und 3 nach n-KDIGO entwickelten, waren mit im Median 6,5 Tagen (IQR 5 – 9) tendenziell jünger im Vergleich zu denen mit geringerer akuter Nierenschädigung mit 8 Tagen (IQR 5,5 – 13), oder ohne akute Nierenschädigung, die 8 Tage alt (5 – 13) waren. Das geringere Lebensalter der Patienten mit akuter Nierenschädigung der Stufe 2 und 3 war nicht statistisch signifikant ($p = 0,052$).

3.5 Diagnosen und deren Häufigkeit

Die unterschiedlichen ursprünglichen Diagnosen und deren Häufigkeiten wurden festgestellt, um einen Vergleich mit anderen Untersuchungen zu ermöglichen (Tab. 3).

Tabelle 3

Diagnosen mit deren Häufigkeit (n) und ihrem prozentualen Anteil

Diagnose	n	%
dextro-Transposition der großen Arterien (dTGA)	149	32,3 %
Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)	84	18,2 %
Hypoplastischer / unterbrochener Aortenbogen / VSD	55	11,9 %
dTGA mit VSD	31	6,7 %
Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVD)	22	4,8 %
Single Ventricle	19	4,1 %
Truncus arteriosus communis (TAC)	24	5,2 %
Fallot'sche Tetralogie (TOF)	10	2,2 %
Pulmonalatresie + VSD	12	2,6 %
dTGA + hypoplastischem / unterbrochenem Aortenbogen	10	2,2 %
Aortopulmonales Fenster (APW)	5	1,1 %
AV-Kanal mit hypoplastischem Aortenbogen	4	0,9 %
Aortenklappenvitium	11	2,4 %
Trikuspidalatresie + ASD	2	0,4 %
VSD + Aortenisthmusstenose (ISTA)	4	0,9 %
VSD	2	0,4 %
Morbus Ebstein	2	0,4 %
Andere	16	3,5 %

VSD: Ventrikelseptumdefekt, AV-Kanal: Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)

(Modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86]).

Die dextro-Transposition der großen Gefäße (dTGA) war in der untersuchten Patientengruppe mit 32,3 % (n = 149) am häufigsten diagnostiziert worden.

Davon waren 6,7 % (n = 31) mit einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) vergesellschaftet.

Weitere 2,2 % (n = 10) wiesen zusätzlich einen hypoplastischen oder unterbrochenen Aortenbogen (IAA) auf.

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) war mit 18,2 % (n = 84) der Patienten der zweithäufigste Herzfehler bei dieser Gruppe von Neugeborenen.

3.6 Intra- und postoperative Daten

Die intra- und postoperativ erhobenen Daten werden von den Patienten gegenübergestellt, bei denen keine akute Nierenschädigung nachweisbar war und denen, die eine Nierenschädigung der Stufe 1 oder die eine ausgeprägtere Nierenschädigung mit den Stufen 2 und 3 erlitten (Tab. 4).

Tabelle 4

Intra- und postoperative Daten					
	Kein AKI 58.87 % (n = 272)	AKI Stufe 1 30.3 % (n = 140)	AKI Stufe 2+3 10.82 % (n = 50)	Alle (n = 462)	P-Wert
CPB Dauer [Min]	169 (110-207)	183 (124-226)	161 (125-198)	171 (116-217)	0.11
log CPB Dauer	2.21 (2.05-2.31)	2.26 (2.09-2.35)	2.26 (2.06-2.36)	2.23 (2.06-2.34)	0.07
Aortenklemmzeit [Min]	75 (49-98)	78.5 (51-101)	50.5# (36-90)	74 (46-98)	0.01
Hypothermie [°C]	28 (27.8-32)	28* (27.5-30)	28* (18.8-30.2)	28.0 (27.7-31.9)	0.003
DHCA [%]	9.6 (n=26)	12.9 (n=18)	32*# (n=16)	13 (n=60)	<0.001
Aortenbogenoperation [%]	25.4 (n=69)	35 (n=49)	48* (n=24)	32.7 (n=151)	<0.001
Transfusion während CPB [%]	37.5 (n=102)	36.4 (n=51)	52 (n=26)	38.7 (n=179)	0.12
Transfusion intraOP [%]	69.1 (n=188)	68.6 (n=96)	78 (n=39)	69.9 (n=323)	0.7
Transfusion postOP [%]	83.5 (n=227)	91.4* (n=128)	94 (n=47)	87 (n=402)	0.03
SCr postOP [mg/dl]	0.71 (0.62-0.79)	0.83 (0.75-0.94)	1.2 (0.89-1.33)	0.76 (0.66-0.88)	<0.001
Laktat postOP ([mg/dl])	22 (15-31)	25* (18-14.5)	24 (16-36)	23 (16-32)	0.02
ECMO [%]	5.9 (n=16)	8.6 (n=12)	20*# (n=10)	8.2 (n=38)	0.004
Erythrozytenkonzentrat (EK) [ml]	177 (101-290)	198* (107-362)	292 (105-526)	189 (104-332)	0.002
Spenderexposition (EK)	1 (1-2)	1* (1-2)	2*# (1-3)	1 (1-2)	<0.001
Transfusion-frei (EK)[%]	10.3 (n=28)	2.9* (n=4)	0* (n=0)	6.9 (n=32)	0.002
Beatmungszeit [h]	113 (46-180)	126* (59-249)	184* (81-297)	123 (52-223)	0.008
Intensivstationärer Aufenthalt [h]	144 (72-240)	168* (99.8-288)	192* (113-336)	163 (92-286)	0.03
30-Tage Mortalität [%]	4.4 (n=12)	7.9 (n=11)	22*# (n=11)	7.36 (n=34)	<0.001

Werte für Patientenzahl (n =), prozentualer Anteil (%) oder Median mit Interquartilsrange in Klammern. P-Werte werden nach Kruskal-Wallis-Test oder Chi²-Test angegeben. Ergebnisse der Gruppenvergleiche wurden für adjustiertes P < 0.05: * versus AKI 0; # versus AKI 1 angegeben. CBP: Cardiopulmonaler Bypass, DHCA: tief-hypothermer Kreislaufstillstand, SCr: Serumkreatinin, ECMO: Extracorporale Membranoxygenation. (Modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86]).

3.7 Art des operativen Eingriffs

Es wurde die jeweils durchgeführte Art der Operation mit der Anzahl und Inzidenz der akuten Nierenschädigung ermittelt (Tab. 5).

Tabelle 5

Operationen mit Anzahl und AKI-Stufen

Operation	n	AKI	AKI Stufe 1	AKI Stufe 2	AKI Stufe 3
Arterial Switch Operation (ASO)	149	51 (34.2%)	43	7	1
Norwood I Prozedur	67	33 (49.3%)	21	6	6
Aortenbogenrekonstruktion	55	32 (58.2%)	19	10	3
ASO + VSD-Verschluss	30	14 (46.7%)	10	3	1
TAPVC-Korrektur	22	5 (22.7%)	5	0	0
Truncus arteriosus Korrektur	21	7 (33,3%)	7	0	0
Shunt, aorto-pulmonal	19	7 (36.8%)	4	1	2
Atrioseptektomie + PAB	17	2 (11.8%)	2	0	0
Ross-Konno Prozedur	11	6 (54.6%)	6	0	0
Tetralogy of Fallot Korrektur	10	6 (60%)	2	0	4
ASO + Aortenbogenrekonstruktion	10	5 (50%)	4	1	0
Damus-Kaye-Stansel Operation	10	4 (40%)	4	0	0
Aorto-pulmonales Fenster Korrektur	5	2 (40%)	2	0	0
Aortenbogenrekonstruktion + AVSD	4	2 (50%)	1	0	1
ISTA + VSD-Verschluss	4	3 (75%)	3	0	0
Sonstige	28	11 (39.2%)	7	2	2
Gesamt	462	190 (41.1 %)	140	30	20

VSD: Ventrikelseptumdefekt, TAPVD: Totale Lungenvenenfehleinmündung, PAB: Pulmonalarterienbanding, ISTA: Isthmusstenose der Aorta, AVSD: Atrioventrulärer Septumdefekt.

(Modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86]).

3.7.1 Aortenbogenchirurgie und akute Nierenschädigung

Bei 32,7 % der Patienten (n = 151) wurden Operationen am Aortenbogen vorgenommen. Patienten nach Aortenbogenoperationen, wie auch beispielsweise während Prozeduren wie der nach Norwood I und erweiterten ISTA-Korrekturen, sowie Aortenbogenrekonstruktionen bei unterbrochenem oder hypoplastischem Aortenbogen wiesen anschließend mit einer Inzidenz von 48,3 % (n = 73) signifikant häufiger eine akute Nierenschädigung der Stufen 2 und 3 auf, verglichen mit Eingriffen ohne Aortenbogenbeteiligung (p < 0,0001).

3.8 Perfusionszeit und Aortenklemmzeit

Die Perfusionszeit betrug im Median 171 Minuten (116 - 217). Die mediane Klemmzeit der Aorta ascendens (myokardiale Ischämiezeit) wurde mit 74 Minuten (46 - 98) bestimmt. 10 % der Operationen wurden ohne myokardiale Ischämiezeit durchgeführt (n = 46).

3.9 Erythrozytentransfusion während der Perfusion

Während der Phase der Herz-Lungen-Maschine blieben 61,2 % der 462 der in der Studie berücksichtigten Neugeborenen transfusionsfrei (n = 283). Bei 38,7 % (n = 179) der Patienten erfolgte während der extrakorporalen Zirkulation eine Spenderbluttransfusion. Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung (n-KDIGO) lag bei den während der extrakorporalen Zirkulation transfundierten Patienten bei 43,01 % (Stufe 1 = 28,5% (n = 51), 2 = 14,5 % (n = 12), 3 = 7,8 % (n = 14)). Sie war höher im Vergleich zur Inzidenz von 39,8 % bei den Patienten, die während der extrakorporalen Zirkulation transfusionsfrei blieben (Stufe 1 = 31,4 % (n = 89), 2 = 6,4 % (n = 18), 3 = 2,1 % (n = 6)) (p = 0,03).

3.10 STAT-Kategorie

Für die Operationen wurde die Kategorisierung gemäß dem STS-EACTS Congenital Heart Surgery Mortality Categories (STAT Score) ermittelt, um die Komplexität und Schwierigkeit der in der untersuchten Patientengruppe durchgeführten Operationen darzustellen (Tab. 6).

Tabelle 6

STAT-Kategorie mit prozentualem Anteil und Anzahl

STAT-Kategorie	Anteil
1	0,4 % (n = 2)
2	17,1 % (n = 79)
3	40 % (n = 185)
4	26,6 % (n = 123)
5	15,8 % (n = 73)

STAT: STS-EACTS (Society of Thoracic Surgeons, European Association of Cardiothoracic Surgery) Congenital Heart Surgery Mortality Categories
(Eigene Tabelle unter Verwendung der vorliegenden Daten)

3.10.1 STAT-Kategorie und Perfusionszeit

Der Einfluss der STAT-Kategorie auf die Dauer der Perfusionszeit wurde untersucht. Mit einer höheren STAT-Kategorie verlängerte sich auch die Perfusionszeit signifikant ($p < 0,001$) (Abb. 5).

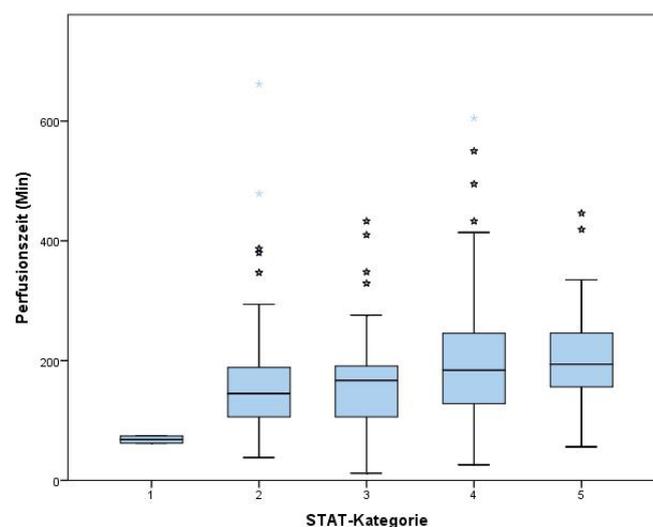


Abb. 5: Perfusionszeit in Abhängigkeit von der STAT-Kategorie
(Eigene Darstellung unter Verwendung der in dieser Untersuchung ermittelten Daten)

3.11 Frühmortalität

(30-Tage-Mortalität)

Von den 462 Patienten starben 34 innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.

Die 30-Tage-Sterblichkeit (Frühmortalität) betrug demnach 7,36 %. Mit höherem AKI- Stadium erhöht sich der Anteil der Patienten, die innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage versterben (Abb. 6).

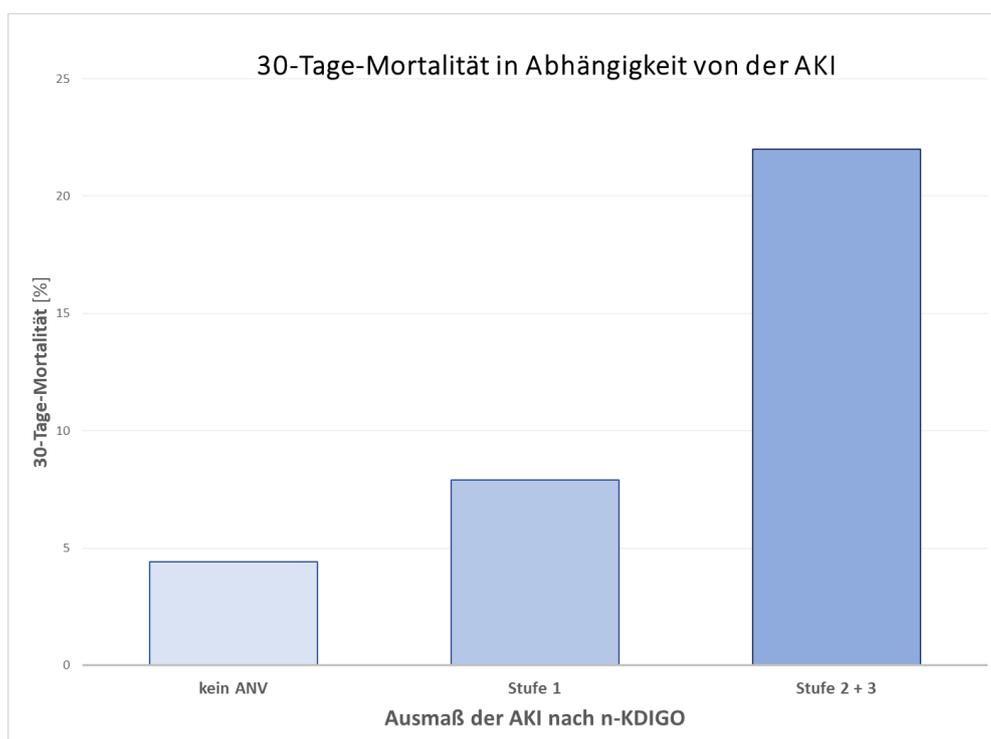


Abb. 6: Frühmortalität und Ausmaß der AKI.
(Eigene Darstellung unter Verwendung der in dieser Untersuchung erhobenen Daten)

In Bezug auf die Frühmortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der akuten Nierenschädigung zeigte sich bei den Ausprägungen Stufe 2 und 3 eine Steigerung von 4,4 % bei Neugeborenen ohne akute Nierenschädigung zu 7,9 % mit Stufe 1 und schließlich, statistisch signifikant, auf 22 % bei Patienten mit den höheren Stufen 2 und 3 ($p < 0,0001$). Die Überlebensrate der Patienten ohne akute Nierenschädigung war höher im Vergleich zu den Patienten, die innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage eine akute Nierenschädigung entwickelten.

3.12 Präoperatives Serumkreatinin und akute Nierenschädigung

Das präoperative SCr wurde im Median bei 0,54 mg/dl (0,47 – 0,62) gemessen. Die präoperativ ermittelte eGFR wurde mit präoperativ im Median bei 42,3 ml/min per 1,73 m² (36 – 48,8) kalkuliert. Bei Patienten, die anschließend eine akute Nierenschädigung entwickelten, war der Basiswert für die Konzentration des SCr niedriger ($p < 0,0001$).

Der errechnete präoperative Ausgangswert für die eGFR war statistisch signifikant höher bei den Neugeborenen, die anschließend eine akute Nierenschädigung entwickelten ($p < 0,0001$).

3.13 Postoperativer SCr-Wert

Bei den meisten Patienten mit akuter Nierenschädigung wurde der SCr-Wert, der zur Erfüllung der Definition der AKI führte, am 2. postoperativen Tag gemessen (Abb. 7). Dargestellt wird die Anzahl der Patienten, die die Definition der akuten Nierenschädigung an den postoperativen Tagen 0 bis 7 erfüllten.

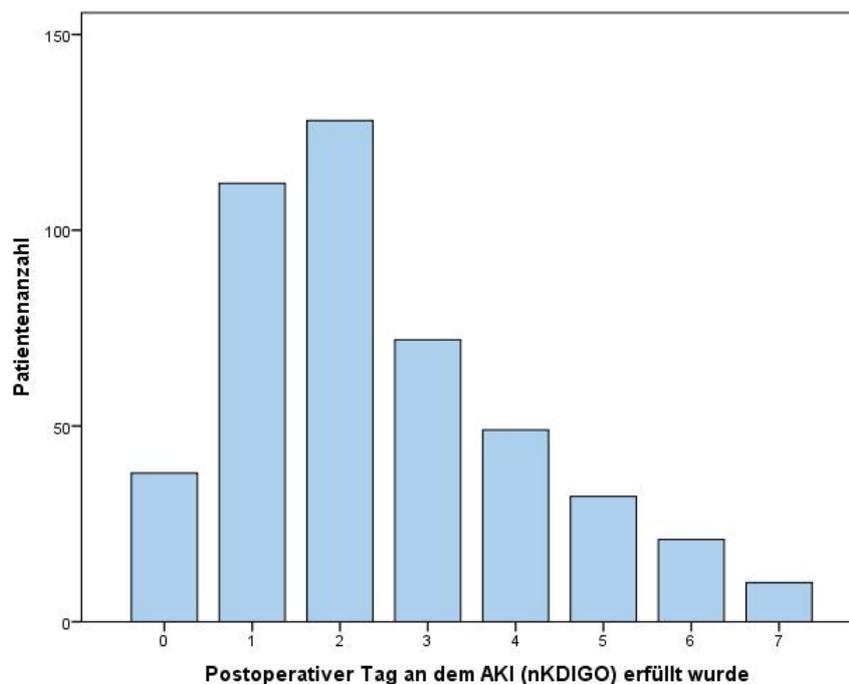


Abb. 7: AKI: (n-KDIGO) und postoperativer Tag
(Eigene Darstellung nach den Daten, die mit dieser Untersuchung erfasst wurden)

3.14 Präoperative Hb- und HbF-Konzentration

Der Ausgangs-Hb wurde im Median mit 13,3 g/dl (12,3-14,7) gemessen. Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung wurde nicht beeinflusst von der präoperativen Hb-Konzentration ($p = 0,56$).

Die Fraktion des HbF vor Bypassbeginn lag bei 71% (61-79). Auch der Anteil des HbF war nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten mit oder ohne akute Nierenschädigung ($p = 0,41$).

3.15 Perfusionsdauer und akute Nierenschädigung

Die Perfusionszeit hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung ($p = 0,11$) (Abb. 8). Im Median betrug die Bypasszeit 171 Minuten (116 – 217). Die mediane Bypasszeit in der Patientengruppe mit akuter Nierenschädigung der Stufen 2 und 3 („injury“ und „failure“) wurde mit 161 Minuten (125 – 198 Min.) ermittelt. Die ausgehendsten Perfusionszeiten fanden sich in den beiden ersten Gruppen: ohne akute Nierenschädigung (168 Min.) bzw. AKI Stufe 1 (182 Min.).

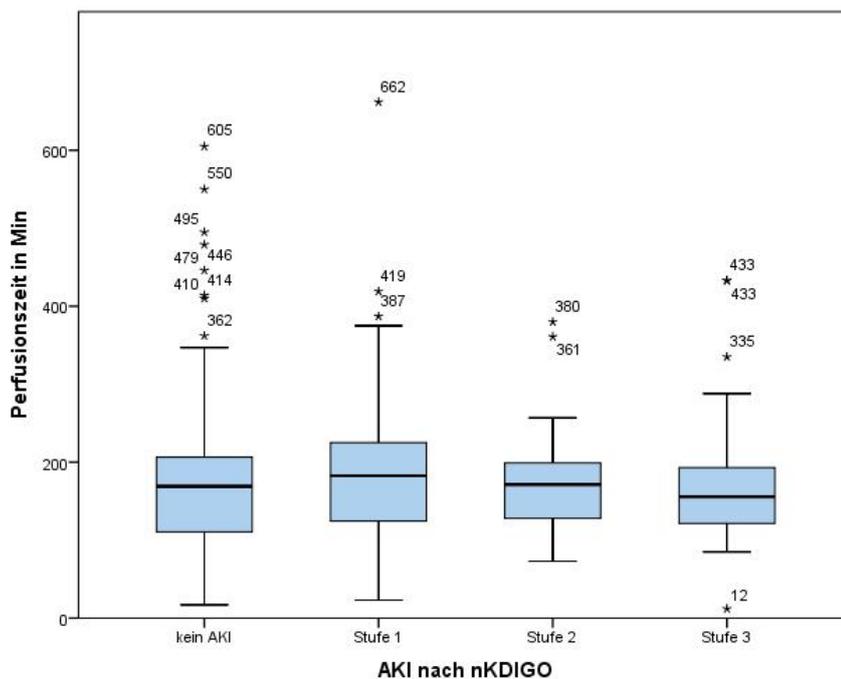


Abb. 8: Perfusionszeit und AKI-Stufe
(Eigene Abbildung unter Verwendung der in dieser Untersuchung gewonnenen Daten).

Die akute Nierenschädigung zeigte mit der n-KDIGO-Klassifikation auch dann keine signifikante Abhängigkeit von der Perfusionszeit, wenn sie jeweils in Gruppen von Perfusionszeit < 2 Stunden (AKI 35,2 %), 2 – 3 Stunden (AKI 39,7 %) oder länger als 3 Stunden (AKI 45,6 %) unterteilt wurden ($p = 0,26$) (Abb. 9). Der Anteil der Patienten mit AKI der Stufe 3 war in der Gruppe mit der längsten Bypasszeit am geringsten.

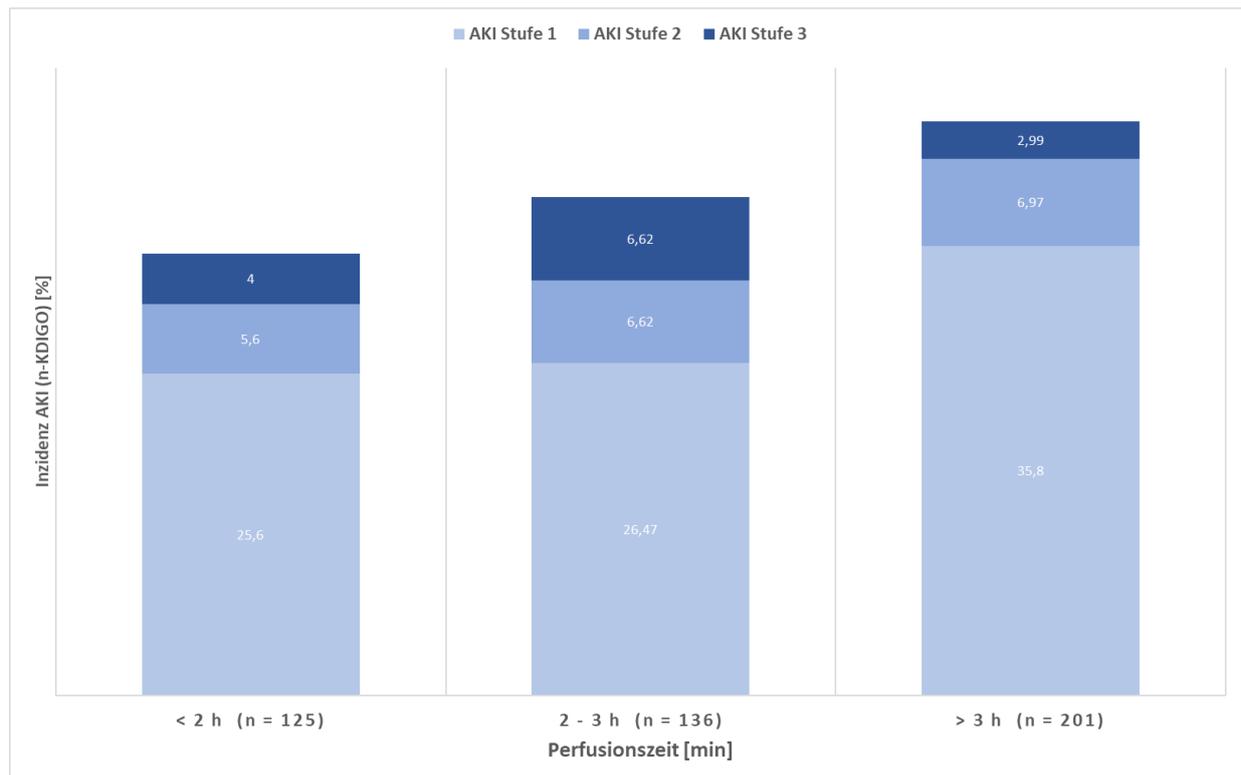


Abb. 9: AKI und Perfusionsdauer

(Eigene Darstellung unter Nutzung der in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Daten).

Mit der Unterteilung in die Gruppen mit den unterschiedlichen Perfusionszeiten zeigt sich außerdem kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Veränderung des eGFR ($p = 0,37$) (Abb. 10).

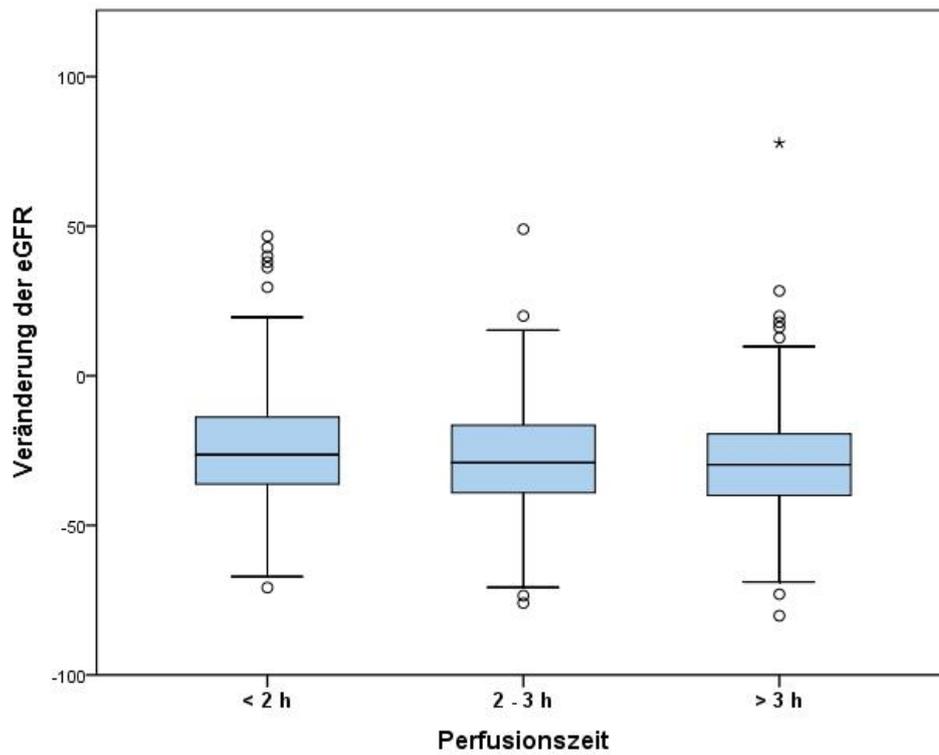


Abb. 10: Verringerung der eGFR und Perfusionszeit
(Eigene Darstellung mit Verwendung der in dieser Untersuchung ermittelten Daten).

3.16 STAT-Kategorie und akute Nierenschädigung

Eine höhere STAT-Kategorie steigerte die Inzidenz der akuten Nierenschädigung ($p = 0,03$). In der Patientengruppe, die eine akute Nierenschädigung der Stufe 2 und 3 entwickelten, befanden sich anteilig die meisten Patienten mit den beiden höchsten Kategorien 4 (40 %) und 5 (24 %). Auch die Erhöhung des SCr war in den STAT-Kategorien 4 und 5 am ausgeprägtesten (Abb. 11).

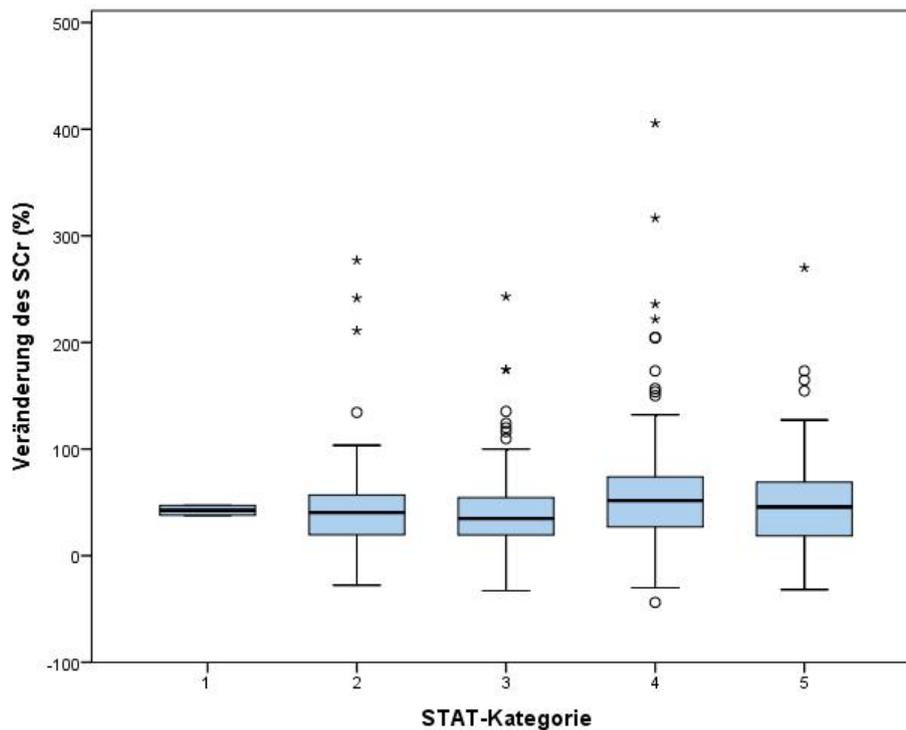


Abb. 11: STAT-Kategorie und Veränderung des SCr
(Eigene Darstellung unter Verwendung der in dieser Arbeit ermittelten Daten).

3.17 Systemische Hypothermie und akute Nierenschädigung

Das Ausmaß der systemischen Hypothermie ($p = 0,003$), als auch der Einsatz des DHCA ($p < 0,0001$) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der akuten Nierenschädigung. Je ausgeprägter die systemische Hypothermie, desto häufiger konnte die akute Nierenschädigung nachgewiesen werden.

3.18 Korrekturingriff versus Palliation

Im Gesamtkollektiv betrug der Anteil der Palliativoperationen 30,1 % (n = 139).

Der Anteil der Palliativeingriffe war bei höherem Schweregrad der akuten Nierenschädigung größer, jedoch nicht mit statistischer Signifikanz ($p = 0,23$).

Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung der Stufe 1 lag der Anteil palliativer Operationen bei 30,7 % (n = 43), mit den Stufen 2 und 3 war der Anteil bei 40 % (n = 20).

In der Gruppe der Patienten ohne postoperative akute Nierenschädigung betrug der Anteil der Palliationen 27,9 % (n = 76).

3.19 Beatmungsdauer

Bei Patienten, bei denen eine akute Nierenschädigung festgestellt wurde, war die postoperative Beatmungszeit signifikant länger im Vergleich zu solchen, die keine Nierenschädigung aufwiesen ($p = 0,006$) (Abb. 12).

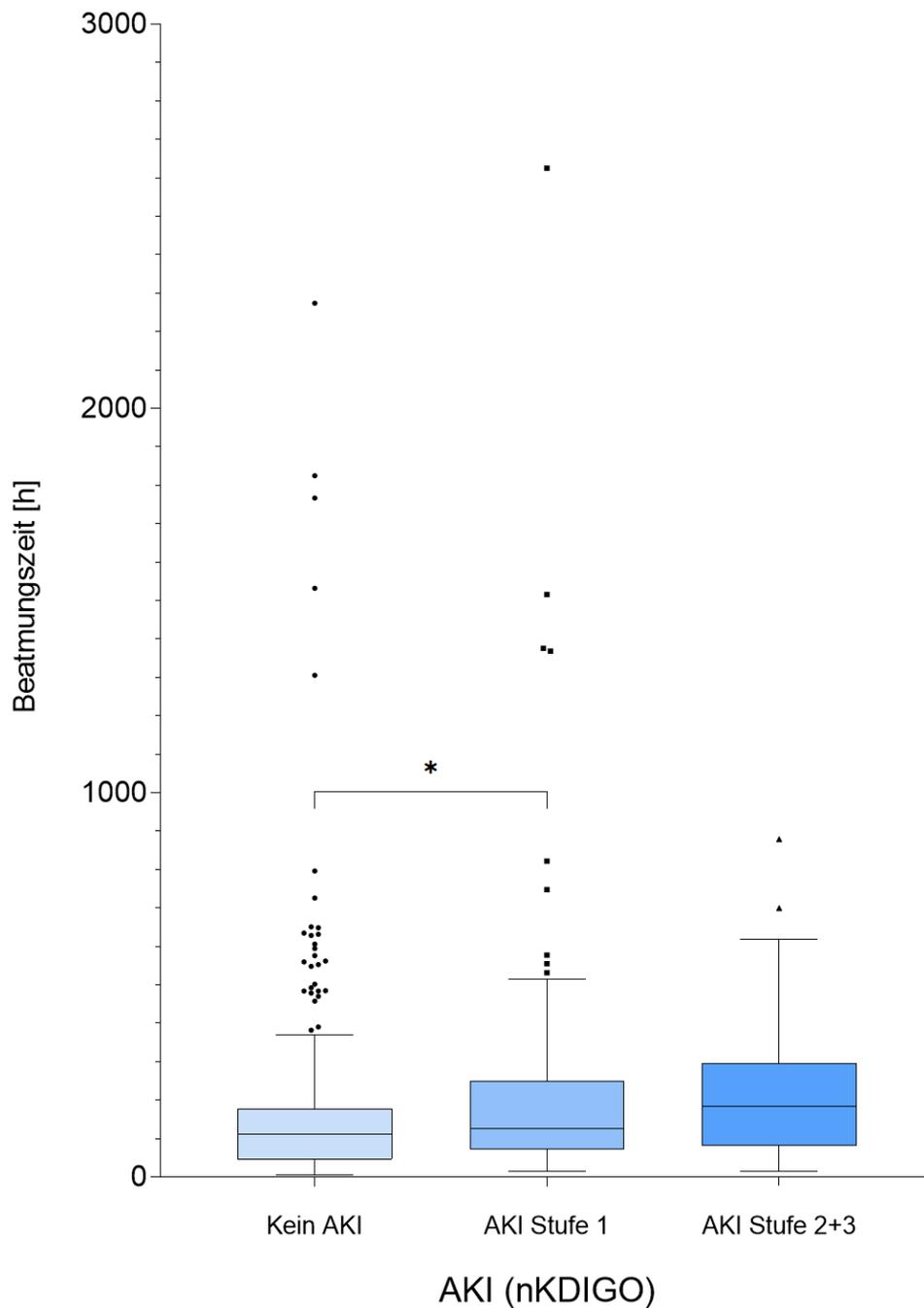


Abb. 12: AKI und Beatmungszeit
(Eigene Darstellung unter Verwendung der vorliegenden Daten)

3.20 Intensivstationäre Aufenthaltsdauer

Der intensivstationäre Aufenthalt war bei Patienten mit akuter Nierenschädigung im Vergleich zu Patienten ohne nachgewiesene Nierenschädigung signifikant verlängert ($p = 0,02$) (Abb. 13).

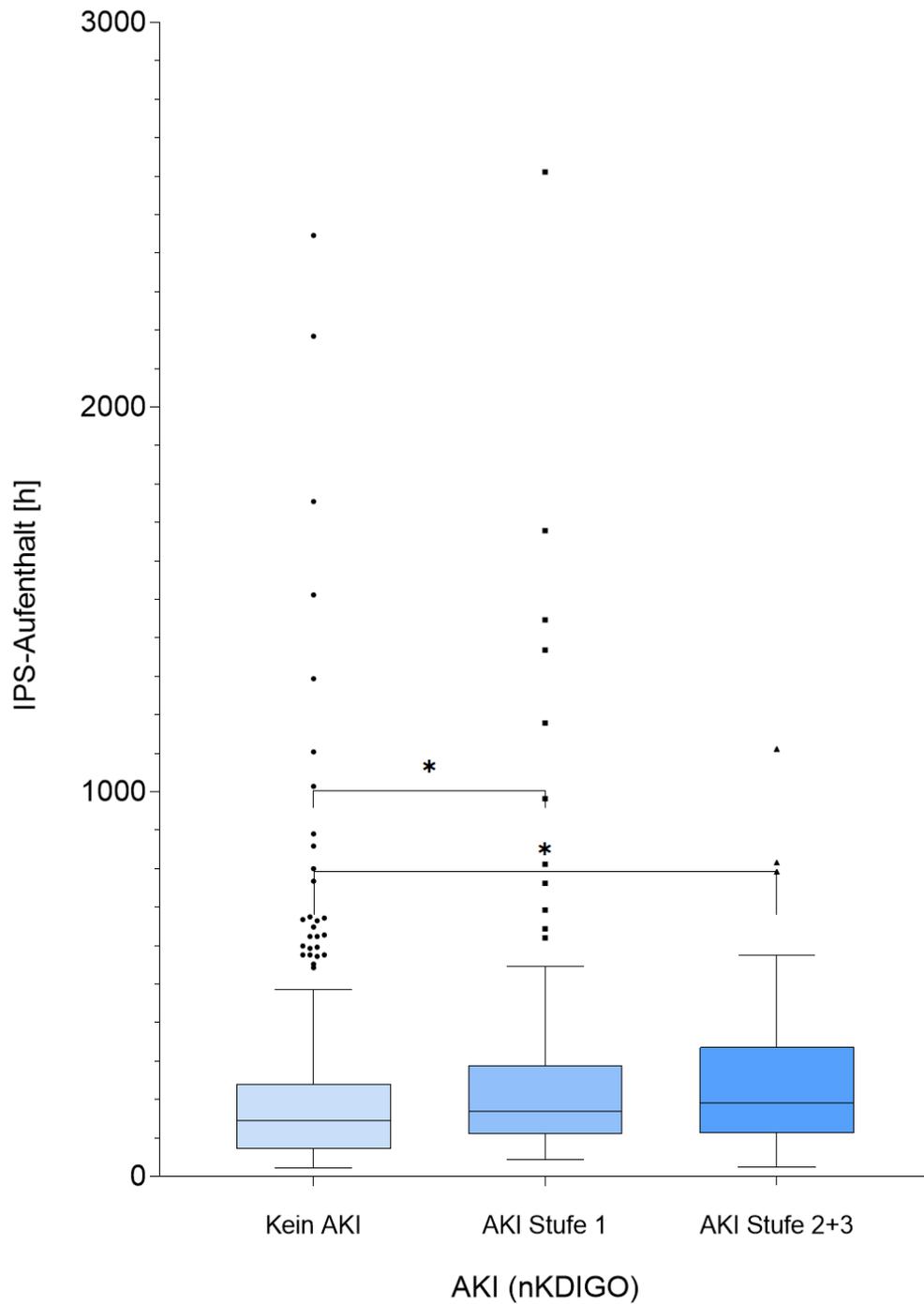


Abb. 13: AKI und intensivstationäre Aufenthaltsdauer
(Eigene Darstellung unter Verwendung der in dieser Studie ermittelten Daten).

3.21 Einfluss der Bluttransfusion auf die akute Nierenschädigung

Der Einfluss der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auf die Inzidenz der akuten Nierenschädigung wurde untersucht. Die Anzahl der verabreichten Konserven bei Patienten mit der jeweiligen Stufe der akuten Nierenschädigung wird in Abb. 14 veranschaulicht. Die Zahlen entsprechen der Menge der transfundierten Babybeutel (entspricht 1/3 eines Erythrozytenkonzentrates).

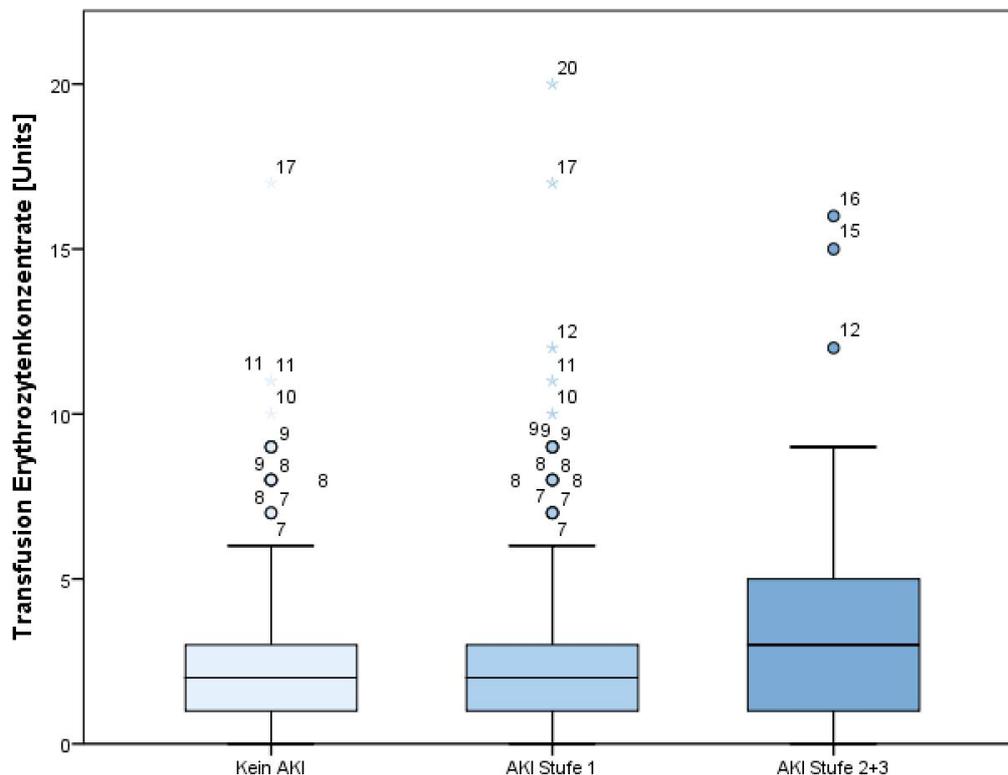


Abb. 14: Erythrozytentransfusion und AKI
(Eigene Darstellung unter Verwendung der Werte aus der vorliegenden Studie).

Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung war signifikant geringer, wenn keine Bluttransfusion während des Betrachtungszeitraumes erfolgte (11,3 %, n = 32) ($p = 0,04$).

Jene Patienten, denen innerhalb des Betrachtungszeitraumes keine Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden, entwickelten den geringsten prozentualen Anstieg des SCr im Vergleich zum präoperativen Basiswert ($p = 0,008$).

Ohne jede Erythrozytentransfusion war der Verlust der eGFR im Vergleich zum Basiswert am geringsten ausgeprägt ($p = 0,0023$).

3.22 Postoperative renale Ersatztherapie

Bei 2,4 % der Patienten (n = 11) wurde innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage eine renale Ersatztherapie notwendig (Tab. 7). Dabei wurde bei 7 Patienten eine Peritonealdialyse (PD) durchgeführt. Bei zwei von diesen Patienten war in der Folge zusätzlich eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVH) indiziert. Bei vier weiteren Patienten war ebenfalls eine CVVH indiziert.

Tabelle 7

Renale Ersatztherapie und Indikation

Ersatztherapie	Indikation	Jahr	Operation
PD	Positivbilanz	2008	Tetralogy of Fallot-Korrektur
CVVH	ECMO	2009	Modifizierte BT-Shuntanlage
PD	ECMO	2010	Operation nach Norwood I
CVVH	ECMO	2011	Operation nach Norwood I
PD	CPR	2011	Operation nach Norwood I
PD, später CVVH	ECMO	2012	Tetralogy of Fallot-Korrektur
PD, später CVVH	ECMO	2012	Tetralogy of Fallot-Korrektur
PD	CPR, keine ECMO (IVH)	2012	Operation nach Norwood I
PD	CPR	2014	RV-PA Conduit
CVVH	ECMO	2016	Operation nach Norwood I
CVVH	ECMO	2019	Arterielle Switch Operation

PD: Peritonealdialyse, CVVH: kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration, ECMO: Extracorporale Membranoxygenation, CPR: kardiopulmonale Reanimation, IVH: intraventrikuläre Blutung, RV-PA: rechter Ventrikel zur Pulmonalarterie.

(Eigene Tabelle aus den vorliegenden Daten)

Zehn Patienten hatten unmittelbar vor der Indikationsstellung zur renalen Ersatztherapie eine Episode mit kardiopulmonaler Reanimation (CPR). Bei sieben von diesen Patienten wurde im Anschluss an die CPR eine extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) aus kardiozirkulatorischen Gründen im Sinne eines extrakorporalen Life Supports (ECLS) eingesetzt.

3.23 Regressionsanalysen (Prädiktoren eines AKI)

Die einzelnen untersuchten Parameter wurden einer univariablen logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Dabei wurde nach akuter Nierenschädigung jeder Ausprägung (Stufe 1-3) versus keine akute Nierenschädigung untersucht.

3.23.1 Univariable logistische Regressionsanalyse

Mittels univariabler logistischer Regression sind mögliche Einflussfaktoren untersucht worden. Dabei wurde als abhängige Variable keine akute Nierenschädigung versus akute Nierenschädigung (Stufe 1 bis 3) im Sinne einer binominalen Regression untersucht.

Tabelle 8

Univariable logistische Regression: Kein AKI versus AKI			
	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	P
Lebensalter (Tage)	0.984	0.95-1.02	0.33
Körpergewicht (kg)	0.987	0.69-1.41	0,94
Körperlänge (cm)	0.983	0.92-1.05	0.61
Männlich (n)	1.264	0.86-1.85	0.23
Korrektureingriff	0.782	0.52-1.17	0.23
Aortenbogenrekonstruktion	2.144	1.44-3.19	<0.001
SCr (mg/dl) präOP	0.003	0.000-0.019	<0.001
Hb (g/dl) präCPB	1.060	0.957-1.176	0.32
HbF (%) präCPB	1.014	0.987-1.05	0.32
STAT	1.308	1.08-1.59	0.007
ABC	1.037	0.96-1.12	0.11
RACHS-1	1.152	1.00-1.331	0.054
Bypasszeit (min)	1.002	1.00-1.004	0,09
log Bypasszeit	2.358	1.058-5.258	0.036
Hypothermie (°C)	0.945	0.91-0.98	0.002
Aortenklemmzeit (min)	1.001	0.997-1.006	0.55
DHCA	2.062	1.19-3.57	0.01
ECMO	2.095	1.07-4.11	0.03
Transfusion intraOP	1.097	0.73-1.64	0.65
Transfusion postOP	2.181	1.12-3.93	0.009
Transfusionsfrei (Erythrozyten)	0.187	0.065-0.544	0.002
Erythrozytenkonzentrat (EK)	1.001	1.00-1.002	0.008
Anzahl Spenderexpositionen (EK)	1.265	1.1-1.46	0.001

Hb: Hämoglobin, HbF: Fetales Hämoglobin, STAT: STS-EACTS (Society of Thoracic Surgeons, European Association of Cardiothoracic Surgery) Congenital Heart Surgery Mortality Categories, ABC: Aristotle Basic Score, RACHS-1: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery, DHCA: Tiefhypothermer Kreislaufstillstand, ECMO: Extracorporale Membranoxygenierung.

(Modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86]).

3.23.2 Binäre logistische Regression

Der Einfluss der Variablen auf die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung wurde mit Hilfe einer multivariablen Regressionsanalyse bestimmt. Mittels binärer logistischer Regressionsanalyse, wurde eine akute Nierenschädigung als die Stufen 1 bis 3 (n = 190) definiert, und keine AKI (n = 272) qualifiziert.

In Bezug auf den Effekt der Ergebnisse der logistischen Regression wurde ein Modelfit mit dem R^2 nach Cox und Snell sowie nach Nagelkerke kalkuliert.

Tabelle 9

Modelfit der Regression		
-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R^2	Nagelkerkes R^2
531,212	0,185	0,250

(Eigene Tabelle aus den Werten der vorliegenden Studie).

Das R-Quadrat von Nagelkerke entspricht einem akzeptablen Effekt. Die Effektstärke zeigt einen mittleren Effekt.

Variablen in der Gleichung

Es wurden die geringere präoperative SCr, die ausgeprägtere Hypothermie und die Transfusionsfreiheit, sowie die Perfusionszeit (log) als signifikant erkannt (Tab. 10).

Tabelle 10

Koeffizienten der logistischen Regression						
	Regressionskoeff.	Standardfehler	Wald	p-Value	Odds Ratio	Konfidenzintervall (95%)
Transfusionsfrei ja/nein	-1,722	0,577	8,902	0,003	0,179	0,058 - 0,554
präoperatives SCr	-6,901	1,044	43,73	<0,001	0,001	0,000 - 0,008
log Perfusionszeit	0,993	0,456	4,741	0,029	2,698	1,104 - 6,595
STAT	0,153	0,151	1,030	0,310	1,166	0,867 - 1,567
Hypothermie in °C	-0,050	0,025	3,958	0,047	0,951	0,905 - 0,999
Bogenchirurgie	0,444	0,329	1,826	0,177	1,559	0,819 - 2,968
Konstante	2,050	1,502	1,862	0,172	7,770	

SCr: Serumkreatinin, STAT: STS-EACTS (Society of Thoracic Surgeons, European Association of Cardiothoracic Surgery) Congenital Heart Surgery Mortality Categories.

(Eigene Tabelle aus den Werten der vorliegenden Studie).

3.23.3 Lineare Regression

Mit einer linearen Regressionsanalyse, bei der die Veränderung des präoperativen SCr als abhängige Variable genutzt wurde, sollte das Ergebnis der logistischen Regression bestätigt werden können.

Modellzusammenfassung

Tabelle 11

Lineare Regression: Modelfit									
	R	R ²	Korrigiertes R ²	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R ²	Änderung in F	df1	df2	Sig.
1	0,539	0,290	0,281	41,74689	0,285	31,023	6	455	<0,001

Einflussvariablen: Transfusion ja/nein, log Bypassdauer, STAT, Aortenbogenchirurgie, Hypothermie in °C, präoperatives Serumkreatinin.
(Eigene Tabelle aus den Werten der vorliegenden Studie).

Koeffizienten

Mit einer linearen Regressionsanalyse, bei der die Veränderung des präoperativen SCr als abhängige Variable genutzt wurde, konnten ebenfalls die präoperative SCr ($p < 0,0001$), die Transfusionsfreiheit ($p = 0,001$) und die Hypothermie ($p < 0,006$), sowie log Perfusionszeit ($p = 0,04$) als signifikante Koeffizienten identifiziert werden.

Tabelle 12

Lineare Regression: Koeffizienten der linearen Regression						
	Regressionskoeff.	Standardfehler	Std.-Koeff.	t	p – value	CI (95 %)
(Konstante)	125,623	26,478		4,774	<0,001	73,589 - 177,657
Transfusionsfrei	-26,349	7,705	-0,136	-3,420	0,001	-41,492 – 11,207
präoperatives SCr	-159,325	13,027	-0,488	-12,188	<0,001	-185,014 – 133,636
STAT	2,833	2,834	0,055	0,999	0,318	-2,737 – 8,402
Hypothermie	-1,227	0,449	-0,130	-2,735	0,006	-2,109 – 0,345
Log Perfusionszeit	16,594	8,090	0,082	2,051	0,041	0,696 – 32,493
Aortenbogen	6,206	6,230	0,059	0,996	0,320	-6,038 - 18,499

Abhängige Variable: Veränderung der SCr
SCr: Serumkreatininkonzentration, STAT: STS-EACTS (Society of Thoracic Surgeons, European Association of Cardiothoracic Surgery) Congenital Heart Surgery Mortality Categories.

(Eigene Tabelle aus den Werten der vorliegenden Studie).

4. Diskussion

Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung mit der Anwendung einer miniaturisierten Herzlungen-Maschine mit transfusionsfreiem Priming bei Neugeborenen wird hier erstmals untersucht. Es ist hier inzwischen ein Beobachtungszeitraum von 12 Jahren möglich, innerhalb dessen nahezu alle Neugeborenen ohne Blutpriming der Herz-Lungen-Maschine operiert worden sind. Die Mehrheit dieser Neugeborenen konnte auch ohne jegliche Transfusion während der Perfusion operiert werden (Abb. 15).

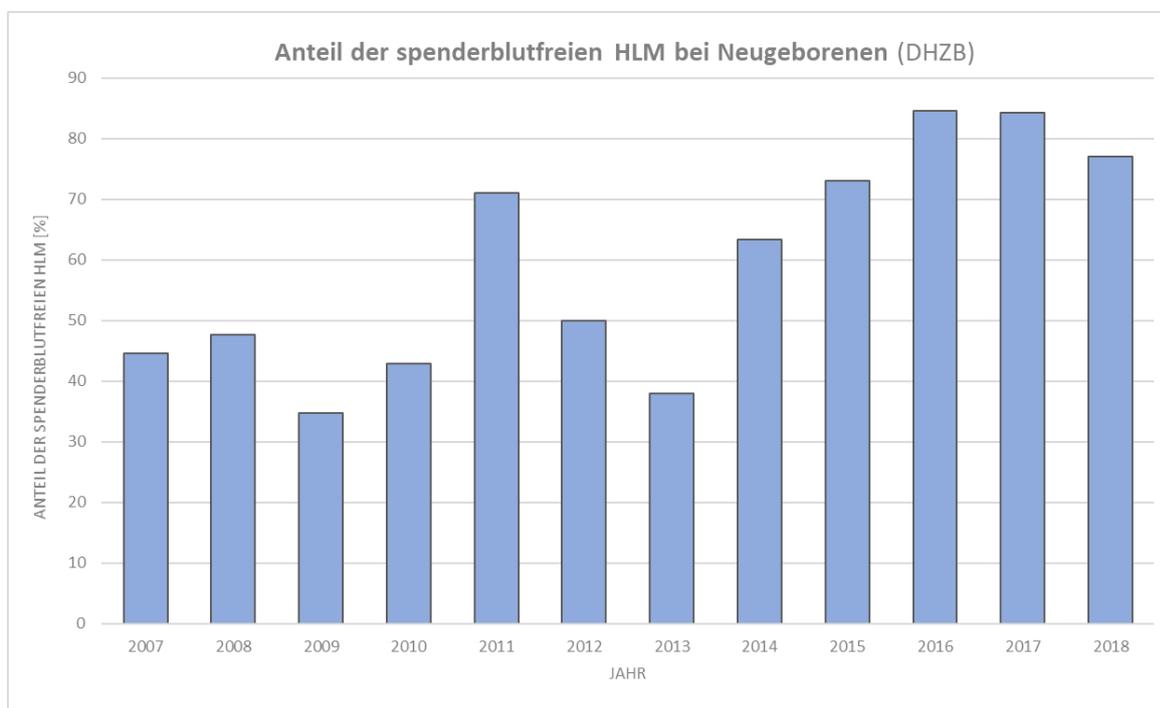


Abb. 15: Fremdblutfreie Perfusion bei Neugeborenen am DHZB
(Eigene Darstellung aus den Werten der vorliegenden Studie).

Mit 462 eingeschlossenen Patienten stellt diese die größte Einzel-Center Studie in Bezug auf Nierenfunktionsstörungen nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei Neugeborenen dar.

Die notwendige Voraussetzung für ein spenderblutfreies Priming ist die Miniaturisierung des extrakorporalen Kreislaufes. Damit ist die Anwendung eines Schlauchsystems mit geringstem Innendurchmesser verbunden, womit möglicherweise ein erhöhtes Risiko für

eine ausgeprägte Hämolyse verbunden ist [13]. Außerdem könnte der durch die Transfusionsfreiheit unbeeinträchtigt hohe Anteil des HbF die Sauerstoffabgabe der Erythrozyten besonders in sensiblen Geweben wie dem Nierenmark beeinträchtigen. Infolgedessen könnten etwaige Vorteile einer spenderblutfreien Vorgehensweise während der Perfusion relativiert werden.

Die mögliche Problematik, die aus einer unverändert hohen Ausgangs-Konzentration des HbF entstehen könnte, entsteht als Konsequenz aus dem Verzicht auf adultes Spender-Erythrozytenkonzentrat während des kardiopulmonalen Bypasses.

Im Zusammenhang mit neonataler Herzchirurgie wurde das Problem einer hohen HbF-Konzentration bisher nur von zwei Arbeitsgruppen aus der Ukraine und aus Korea untersucht. Deren hohe HbF-Konzentration während der Operation resultierte aus dem Blutpriming der Herz-Lungen-Maschine mit Umbilikalblut, das während der Geburt gewonnen und konserviert wurde [15, 87].

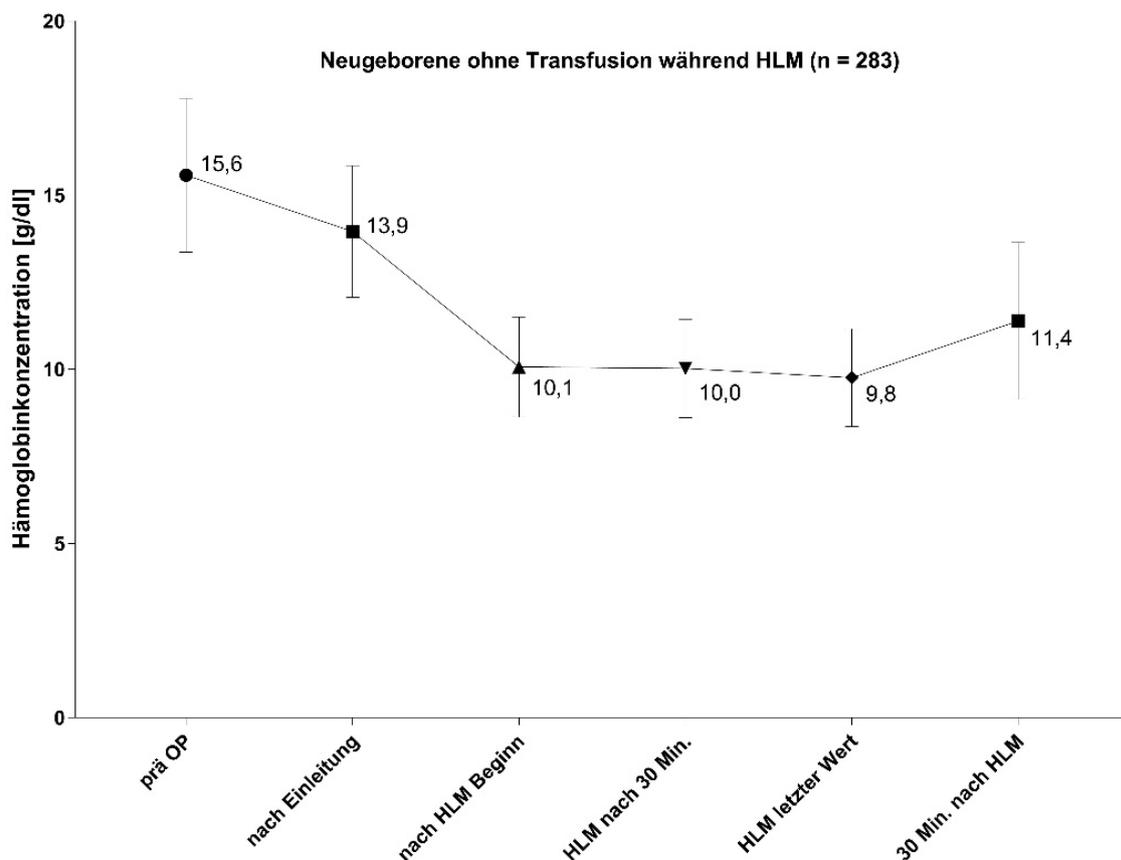


Abb. 16: Verlauf der Hämoglobinkonzentration bei transfusionsfreien Perfusionen

(Modifiziert nach Boettcher et al., 2022 [86]).

Mit der in der hier vorliegenden Arbeit eingesetzten miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine befand sich die Hämoglobinkonzentration bei transfusionsfreier Perfusion in einem Bereich, den andere Zentren bisher nur infolge von Bluttransfusionen erreichen können (Abb. 16).

4.1 Perfusionszeit und akute Nierenschädigung

Eine Perfusionszeit von mehr als 120 Minuten wird mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht [31]. Die Daten der Studien bei Neugeborenen aus den vergangenen zehn Jahren wiesen jeweils kürzere Bypasszeiten im Vergleich zur hier vorliegenden Untersuchung auf (Abb. 17). Gemäß einer aktuellen Untersuchung von 1657 Neugeborenen, die in 22 nordamerikanischen Zentren operiert worden sind, betrug deren Bypasszeit im Median 131 Minuten (IQR: 91 – 166) [88].

Die Zeit der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine war im DHZB mit im Median 171 (IQR 116 – 217) Minuten im Vergleich mit den Perfusionszeiten anderer Studien länger. Bei mehr als 40 % (n = 201) von den 462 hier untersuchten Patienten dauerte sie länger als drei Stunden.

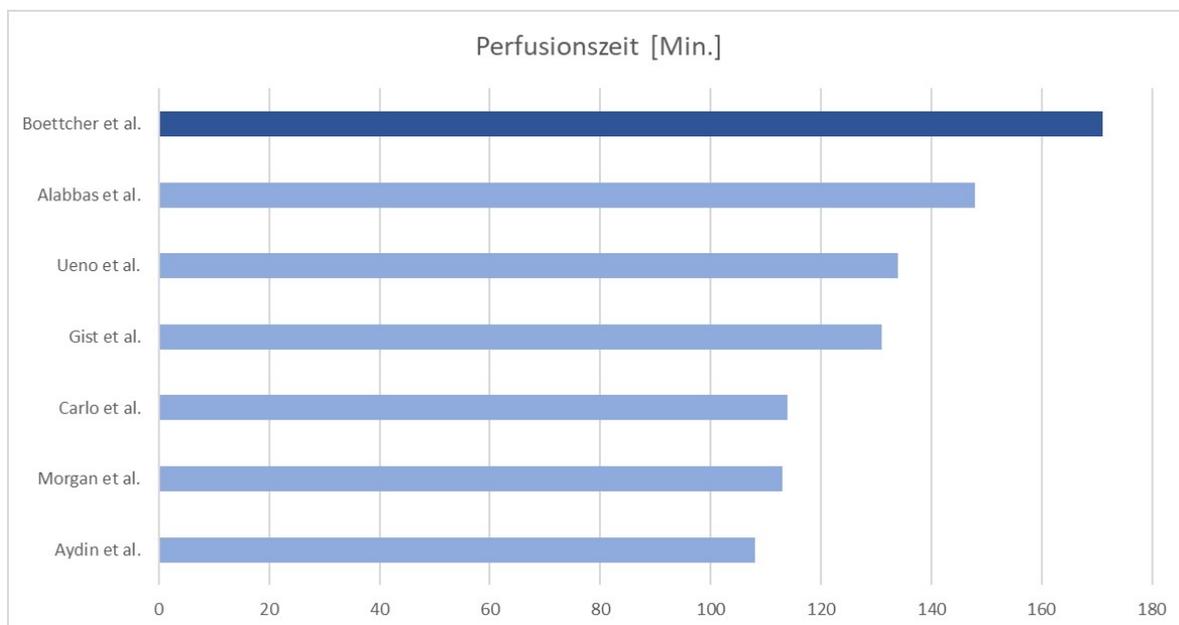


Abb. 17: Vergleich der Perfusionszeiten bei Neugeborenen

(Eigene Darstellung basierend auf den Werten der vorhergehenden Publikationen nach den angegebenen Werten von Alabbas et al., 2013 [2], Ueno et al., 2020 [89], Gist et al., 2019 [88], Carlo et al., 2017 [90], und Morgan et al., 2013 [91], sowie Aydin et al., 2012 [92]).

Die vorliegende Arbeit zeigt eine höhere Inzidenz einer akuten Nierenschädigung mit längerer Bypasszeit erst dann, wenn in der univariablen logistischen Regression mit dem log der Bypasszeit gearbeitet wird. Wenn tatsächlich infolge der Anwendung unseres miniaturisierten Systems die Hämolyse ausgeprägter wäre und auch die Sauerstoffversorgung der Niere infolge höherer HbF-Konzentrationen negativ beeinträchtigt würde, dann wäre aufgrund der längeren Perfusionszeiten auch eine höhere Inzidenz einer akuten Nierenschädigung zu erwarten.

Eine jüngere Arbeit zeigt im Zusammenhang mit palliativen Operationen, namentlich nach Norwood I und Damus-Kaye-Stansel, dass bei Neugeborenen eine längere Bypasszeit deutlich mit dem postoperativen Kreatininanstieg korreliert. Girgis et al. kalkulierten für jede Verlängerung der Bypasszeit von 10 Minuten einen Anstieg des mittleren SCr von 1,8 % [29]. Man verweist in diesem Zusammenhang auf den bedeutenden Einfluss des zellfreien Hämoglobins, wobei hier eine ausgeprägtere Hämolyse auch mit dem Blutpriming assoziiert wird [29].

4.2 Präoperatives Serumkreatinin und akute Nierenschädigung

Mehrere Untersuchungen der akuten Nierenschädigung bei Neugeborenen nach herzchirurgischen Operationen identifizierten einen niedrigen Basiswert des SCr als einen wesentlichen Risikofaktor [91-93]. Dies gilt analog für eine darauf basierende eGFR. Auch in dieser Studie entwickelten Neugeborene, die einen geringes Basis-SCr aufwiesen, mit höherer Wahrscheinlichkeit eine akute Nierenschädigung ($p < 0,0001$).

Das SCr wird proportional zur Muskelmasse gebildet [94]. Deshalb könnte eine Ursache in der geringeren Muskelmasse infolge einer beeinträchtigten körperlichen Entwicklung liegen [6]. Einen weiteren möglichen Hinweis diskutierten Morgan et al. mit einer bereits präoperativen positiven Ein- und Ausfuhrbilanz im Sinne einer Flüssigkeitsüberladung, die zu einem infolgedessen geringeren SCr führen könnte [91].

4.3 Hypothermie und akute Nierenschädigung

Das Ausmaß der Hypothermie wird in der überwiegenden Anzahl der Fälle bereits vor Bypassbeginn festgelegt. Für diese Entscheidung scheint vorwiegend die Einschätzung der Komplexität des Eingriffes ausschlaggebend zu sein. Der Operateur verspricht sich von einer ausgeprägteren systemischen Temperatursenkung eine bessere Organprotektion. Darauf hinweisend wurde auch eine Korrelation zwischen der STAT-Kategorie und der Inzidenz der akuten Nierenschädigung in dieser Untersuchung nachgewiesen.

Eine Korrelation zwischen Aortenbogenchirurgie mit gleichzeitiger Abklemmung der Aorta descendens und akuter Nierenschädigung ist hier gezeigt worden. Die Strategie mittels DHCA und auch mit einer Descendensperfusion führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten renalen Perfusionsstörung.

Mit der höheren Inzidenz der akuten Nierenschädigung bei tieferen systemischen Temperaturwerten kann also entweder der komplexere Eingriff, als auch eine Operation am Aortenbogen widergespiegelt worden sein.

Die einer Hypothermie nachfolgende Phase der Wiedererwärmung kann eine mangelnde Sauerstoffversorgung der Nieren verursachen, somit könnte auch in diesem Kontext die Hypothermie als Risikofaktor erscheinen [95, 96].

4.4 Transfusion von Spenderblut und akute Nierenschädigung

Bluttransfusionen, besonders die von älteren Erythrozytenkonzentraten, erhöhen das Risiko einer akuten Nierenschädigung [97]. Eine wichtige Intention dieser Arbeit war der Nachweis, dass bei Neugeborenen Bluttransfusionen verringert werden können oder auf sie gänzlich verzichtet werden kann, ohne dass sich die Inzidenz der akuten Nierenschädigung erhöht.

Erythrozytenkonzentrate beinhalten nach längerer Lagerungszeit größere Mengen des nephrotoxischen freien Hämoglobins.

Bei der in dieser Arbeit noch geringen Anzahl von Patienten, die im gesamten Betrachtungszeitraum von sieben Tagen keine Spenderbluttransfusion von Erythrozyten erhielt, zeigte sich eine geringere Inzidenz der akuten Nierenschädigung ($p = 0,008$).

In der Literatur wurde der Zusammenhang von konventionellem Blutpriming oder einer Transfusion während des kardiopulmonalen Bypasses mit der bei älteren Spendererythrozyten höheren Sauerstoffaffinität bisher nicht thematisiert. Dabei wäre infolge des lagerungsbedingten 2,3-BPG-Mangels eine Linksverschiebung und eine dadurch höhere Sauerstoffaffinität der Spendererythrozyten zu erwarten.

4.5 Postoperative Beatmungszeit und akute Nierenschädigung

Die Dauer der postoperativen Beatmung und auch die intensivstationäre Aufenthaltsdauer wird multifaktoriell beeinflusst. Die Anzahl der verabreichten Blutkonserven lässt vermutlich auch auf die Komplexität eines Eingriffes rückschließen. Mehr chirurgische Nahtreihen machen eine Blutung wahrscheinlicher.

Ein komplexer Eingriff könnte postoperativ eine deutliche hämodynamische Beeinträchtigung hervorrufen. Infolge dieser Untersuchung korreliert sowohl die STAT-Kategorie, als auch die Menge der Bluttransfusionen mit der Inzidenz einer akuten Nierenschädigung.

Wenn eine akute Nierenschädigung die postoperative Beatmungszeit und die intensivstationäre Aufenthaltsdauer verlängerte, würde dieser Umstand sowohl zur Komplexität des Eingriffes als auch zur Transfusionsmenge passen.

4.6 Akute Nierenschädigung in vorherigen Untersuchungen

Die Anwendung der jeweiligen Klassifikation für die akute Nierenschädigung ist für alle Studien unterschiedlich verteilt. Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung ist wie in der hier vorliegenden Arbeit abhängig von der Klassifikation [40]. Mit der pRIFLE-Klassifikation ist die Sensitivität bei mildereren Formen am höchsten, nach AKIN und n-KDIGO deutlich geringer. Bei ausgeprägter renaler Schädigung sind die Ergebnisse dann ähnlich. Vergleiche mit Ergebnissen vorhergehender Publikationen sind jedoch nur dann möglich, wenn die Ergebnisse auch in die anderen Klassifikationen umgewandelt werden können. In der vorliegenden Untersuchung sind die Werte jeweils für AKIN, n-KDIGO und pRIFLE kalkuliert worden und somit Vergleiche mit anderen Untersuchungen möglich. Im direkten Vergleich mit den wenigen Studien, die deutlich nachvollziehbar die Daten von neugeborenen Patienten ausweisen, ist die Inzidenz der akuten Nierenschädigung unter Berücksichtigung der jeweiligen Klassifikation in der hier vorliegenden Untersuchung geringer (Tab. 13). Dies gilt insbesondere für die höheren Schweregrade mit der akuten Nierenschädigung der Stufen 2 und 3.

Tabelle 13

Inzidenz der AKI in bisherigen Studien bei Neugeborenen

Zeitraum	n	Klassifikation	Inzidenz AKI	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Ref.
2007-2019	462	AKIN	33,6 % (n=155)	22,9 % (n=106)	8,2 % (n=38)	2,4 % (n=11)	
2010-2013	95	AKIN	45 % (n=43)	39 % (n=37)	4 % (n=4)	2 % (n=2)	[98]
2006-2009	76	AKIN	71 % (n=54)	18,4 % (n=14)	14,5 % (n=11)	38,2 % (n=29)	[2]
2002-2009	264	AKIN	64,4 % (n=170)	35,2 % (n=93)	13,3 % (n=35)	15,9 % (n=42)	[91]
2007-2019	462	n-KDIGO	41,1 % (n=190)	30,3 % (n=140)	6,5 % (n=30)	4,3 % (n=20)	
2012	60	KDIGO	48,3 % (n=29)	n.a.	n.a.	n.a.	[99]
2017-2018	1657	n-KDIGO	59,3 % (n=983)	34,3 % (n=569)	15,3 % (n=253)	9,7 % (n=161)	[88]
2010-2018	81	n-KDIGO	70,4 % (n=57)	34,6 % (n=28)	21 % (n=17)	14,8 % (n=12)	[89]
2012-2015	56	n-KDIGO	75 % (n=42)	46,4 % (n=26)	23,2 % (n=13)	8,9 % (n=5)	[90]
2007-2019	462	pRIFLE	60,4 % (n=279)	50,7 % (n=234)	9,3 % (n=43)	2,4 % (n=11)	

Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung sind jeweils mit roter Farbe gekennzeichnet.

(Eigene Tabelle aus den Werten der vorliegenden Studie und den Publikationen von Piggott et al., 2015 [98], Alabbas et al., 2013 [2], Morgan et al., 2013 [91], Park et al., 2016 [99], Gist et al., 2019 [88], Ueno et al., 2020 [89] und Carlo et al., 2017 [90]).

Im direkten Vergleich mit den Ergebnissen aus den Jahren 2017-2018 aus 22 nordamerikanischen Zentren liegen Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung hinsichtlich

der Inzidenz einer akuten Nierenschädigung nach n-KDIGO bei Neugeborenen im vorderen Drittel [88, 93] (Abb. 18). Wenn in Betracht gezogen würde, dass in der vorliegenden Untersuchung von den 20 Patienten, die der Stufe 3 der akuten Nierenschädigung zugeordnet werden müssen, allein 10 nach kardiopulmonaler Reanimation bzw. anschließender ECMO-Unterstützung einer renalen Ersatztherapie bedurften, relativiert sich wahrscheinlich die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine als primäre Ursache der akuten Nierenschädigung.

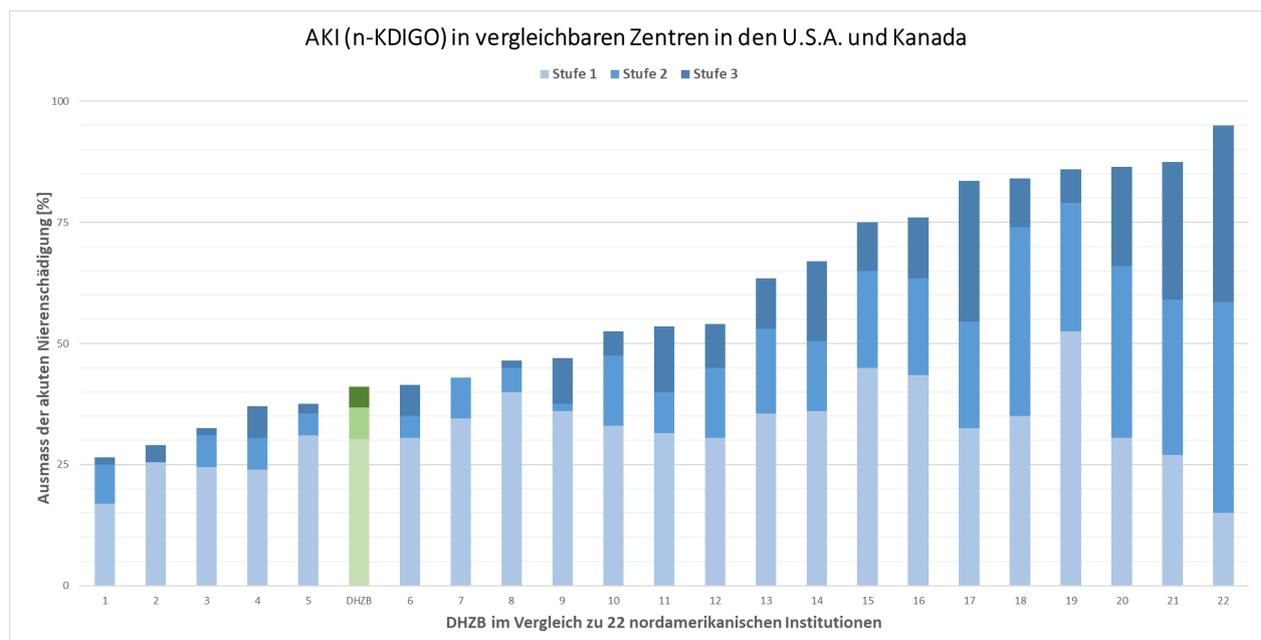


Abb. 18: Inzidenz der AKI im Vergleich mit nordamerikanischen Zentren (Modifizierte Darstellung nach den Angaben aus Gist et al., 2019 [88] unter Einbeziehung der Werte des DHZB in grüner Färbung).

Mit einer vergleichsweise geringen Inzidenz der akuten Nierenschädigung könnte, unter Berücksichtigung der in dieser Untersuchung längeren Bypasszeiten, abgeleitet werden, dass weder das Ausmaß der während der Bypasszeit entstehenden Hämolyse, noch die vergleichsweise höhere HbF-Konzentration einen ausgeprägten Einfluss auf die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung hat. Möglicherweise hat der Verzicht auf Blutpriming, sowie der mehrheitlich transfusionsfreie kardiopulmonale Bypass und auch die anschließende vergleichsweise geringe Menge der Bluttransfusionen in dieser Untersuchung einen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion. Der positive Einfluss einer transfusionsfreien Vorgehensweise in Bezug auf die akute Nierenschädigung ist hier mit statistisch signifikanten Resultaten dargestellt worden.

4.7 Stärken und Schwächen der Studie

Das retrospektive Design dieser Untersuchung birgt die klassischen negativen Aspekte. Jedoch würde eine prospektive Studie bei neugeborenen Patienten mit der notwendigen Anzahl von Blutprobenentnahmen nicht mit einem transfusionssparenden Programm zu vereinbaren sein. Die Anzahl der Patienten, die in dieser Untersuchung ausgeschlossen werden mussten, da aufgrund blutsparender Maßnahmen auf die Probenentnahme verzichtet werden konnte, verdeutlicht diesen Umstand.

Besonders bei Neugeborenen ist zur Qualifizierung und Quantifizierung der akuten Nierenschädigung die Verwendung des SCr kritisch zu hinterfragen [94].

Die fehlende Berücksichtigung der Urinausscheidungsmengen ein Kritikpunkt.

4.8 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Mit einer größeren Anzahl von Neugeborenen, die transfusionsfrei bleiben, ließen sich gesichertere Erkenntnisse in Bezug auf den Einfluss von Bluttransfusionen gewinnen. Die hier untersuchte Patientengruppe ist dafür noch zu klein, wenn auch die weltweit derzeit größte Kohorte. Wenn mehrere Arbeitsgruppen diese Vorgehensweise übernehmen würden, könnten auch multizentrische Untersuchungen möglicherweise vergleichbare Ergebnisse reproduzieren.

Im Rahmen der Herzchirurgie sollte ein möglicher protektiver Effekt von HbF erforscht werden. Ein Vergleich von fetalen Erythrozyten und Spendererythrozyten in Bezug auf die Position der Sauerstoffbindungskurve sollte durchgeführt werden. Auch die mechanische Belastbarkeit von fetalen Erythrozyten sollte mit der von adulten Spendererythrozyten verglichen werden.

In diesem Kontext ist sicher auch die Dauer der Konservierung von Erythrozyten eine entscheidende Größe. Wenn Blutpriming bevorzugt würde oder unabdingbar wäre, sollte erforscht werden, wie lange eine Blutkonserve gelagert werden darf, ohne ein inakzeptables Risiko darzustellen.

Die Auswirkungen einer größeren Transfusionsmenge auf das postoperative Outcome im Vergleich zu dem hier praktizierten spenderblutsparenden Konzept sind zukünftig zu klären.

Neuropsychologische Untersuchungen von Patienten, die vor mehr als einem Jahrzehnt im DHZB mit spenderblutfreier Perfusion operiert worden sind, werden derzeit durchgeführt.

Grundsätzlich sollte erforscht werden, ob bei Neugeborenen der Weg einer Vorgehensweise mit restriktiver Transfusion der einer eher liberalen vorzuziehen ist.

5. Schlussfolgerungen

Eine spenderblutsparende Vorgehensweise im Zusammenhang mit der Herz-Lungen-Maschine ist bei Neugeborenen möglich. Mit blutfreiem Priming des miniaturisierten extrakorporalem Kreislaufes bei Neugeborenen wurde eine Inzidenz der akuten Nierenschädigung von 41,1 % ermittelt. Diese Vorgehensweise ist im Vergleich mit bisherigen Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen nicht mit einer höheren Inzidenz einer akuten Nierenschädigung verbunden. Weder der unveränderte Anteil des fetalen Hämoglobins, noch die höhere mechanische Belastung des Blutes führt zu vermehrter akuter Nierenschädigung. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung wurden die beeinflussbaren Parameter wie die Dauer der Perfusionszeit und das Ausmaß der Hypothermie identifiziert. Wenn auf die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten komplett verzichtet werden konnte, war die Inzidenz der akuten Nierenschädigung geringer. Eine geringere präoperative Serumkreatininkonzentration macht bei Neugeborenen statistisch eine akute Nierenschädigung wahrscheinlicher.

Literaturverzeichnis

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Beginning, Ending Supportive Therapy for the Kidney I (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-818
2. Alabbas A, Campbell A, Skippen P, Human D, Matsell D, Mammen C (2013) Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 28:1127-1134
3. Chan KL, Ip P, Chiu CS, Cheung YF (2003) Peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease in infants and young children. *Ann Thorac Surg* 76:1443-1449
4. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS (2009) Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119:495-502
5. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15:1597-1605
6. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Kim RW, Parikh CR, Consortium T-A (2011) Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 39:1493-1499
7. Soni M, Piggott KD, DeCampi W, Ramirez J, Pourmoghadam K, Fakioglu H, Blanco C (2015) Are We Overdiagnosing Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Following Cardiac Surgery? *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 6:496-501
8. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P (2005) Neutrophil gelatinase-

- associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365:1231-1238
9. Zappitelli M, Parikh CR, Kaufman JS, Go AS, Kimmel PL, Hsu CY, Coca SG, Chinchilli VM, Greenberg JH, Moxey-Mims MM, Ikizler TA, Cockovski V, Dyer AM, Devarajan P, Assessment SE, Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury I (2020) Acute Kidney Injury and Risk of CKD and Hypertension after Pediatric Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 15:1403-1412
 10. Parikh CR, Greenberg JH, McArthur E, Thiessen-Philbrook H, Everett AD, Wald R, Zappitelli M, Chanchlani R, Garg AX (2019) Incidence of ESKD and Mortality among Children with Congenital Heart Disease after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 14:1450-1457
 11. Kartha VM, Jacobs JP, Vener DF, Hill KD, Goldenberg NA, Pasquali SK, Meza JM, O'Brien SM, Feng L, Chiswell K, Eghtesady P, Badhwar V, Rehman M, Jacobs ML (2018) National Benchmarks for Proportions of Patients Receiving Blood Transfusions During Pediatric and Congenital Heart Surgery: An Analysis of the STS Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 106:1197-1203
 12. Boettcher W, Dehmel F, Redlin M, Sinzobahamvya N, Photiadis J (2020) Cardiopulmonary Bypass Strategy to Facilitate Transfusion-Free Congenital Heart Surgery in Neonates and Infants. *Thorac Cardiovasc Surg* 68:2-14
 13. De Somer F (2012) The neonatal circuit: in search of the ultimate solution. *J Extra Corpor Technol* 44:P48-50
 14. Mamikonian LS, Mamo LB, Smith PB, Koo J, Lodge AJ, Turi JL (2014) Cardiopulmonary bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and children. *Pediatr Crit Care Med* 15:e111-119
 15. Chasovskyi K, Fedevych O, McMullan DM, Mykychak Y, Vorobiova G, Zhovnir V, Yemets I (2015) Tissue perfusion in neonates undergoing open-heart surgery using autologous umbilical cord blood or donor blood components. *Perfusion* 30:499-506

16. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C (2008) The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 31:166-178
17. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen RV, Cornelius Jakobsen P, Knudsen NN, Ranucci M, Christian Nilsson J, Ravn HB (2019) Duration of critically low oxygen delivery is associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 63:1290-1297
18. Darby PJ, Kim N, Hare GM, Tsui A, Wang Z, Harrington A, Mazer CD (2013) Anemia increases the risk of renal cortical and medullary hypoxia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 28:504-511
19. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, Ditta A (2005) Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 80:2213-2220
20. Newland RF, Baker RA (2017) Low Oxygen Delivery as a Predictor of Acute Kidney Injury during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 49:224-230
21. Zhang Y, Wang B, Zhou XJ, Guo LJ, Zhou RH (2021) Nadir Oxygen Delivery During Pediatric Bypass as a Predictor of Acute Kidney Injury. *Ann Thorac Surg* 113:647-653
22. Bojan M, Gioia E, Di Corte F, Berkia I, Tourneur T, Tourneur L, De Somer F (2020) Lower limit of adequate oxygen delivery for the maintenance of aerobic metabolism during cardiopulmonary bypass in neonates. *Br J Anaesth* 124:395-402
23. Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ (2001) Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 72:542-547
24. Brezis M, Rosen S (1995) Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med* 332:647-655

25. Stafford-Smith M, Grocott HP (2005) Renal medullary hypoxia during experimental cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Perfusion* 20:53-58
26. Evans RG, Cochrane AD, Hood SG, Iguchi N, Marino B, Bellomo R, McCall PR, Okazaki N, Smith JA, Zhu MZ, Ngo JP, Noe KM, Martin A, Thrift AG, Lankadeva YR, May CN (2021) Dynamic responses of renal oxygenation at the onset of cardiopulmonary bypass in sheep and man. *Perfusion* 37: 624-632
27. Mulholland JW, Massey W, Shelton JC (2000) Investigation and quantification of the blood trauma caused by the combined dynamic forces experienced during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 15:485-494
28. Vercaemst L (2008) Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol* 40:257-267
29. Girgis A, Millar J, Butt W, d'Udekem Y, Namachivayam SP (2020) Peak Creatinine, Cardiopulmonary Bypass, and Mortality After Stage 1 Single-Ventricle Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 109:1488-1494
30. Hu J, Rezoagli E, Zadek F, Bittner EA, Lei C, Berra L (2021) Free Hemoglobin Ratio as a Novel Biomarker of Acute Kidney Injury After On-Pump Cardiac Surgery: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 132:1548-1558
31. Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L (2007) Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int* 72:624-631
32. Cantais A, Hammouda Z, Mory O, Patural H, Stephan JL, Gulyaeva L, Darmon M (2016) Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study. *Pediatr Nephrol* 31:1355-1362
33. Huggins N, Nugent A, Modem V, Rodriguez JS, Forbess J, Scott W, Dimas VV (2014) Incidence of acute kidney injury following cardiac catheterization prior to cardiopulmonary bypass in children. *Catheter Cardiovasc Interv* 84:615-619

34. Patzer L (2008) Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 23:2159-2173
35. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-212
36. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury N (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31
37. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 17:204
38. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL (2007) Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 71:1028-1035
39. Jetton JG, Askenazi DJ (2014) Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* 41:487-502
40. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, Szatmari A, Szekely E, Gal J, Szekely A (2014) A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 97:202-210
41. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, Star RA, Abitbol CL, Brophy PD, Hidalgo G, Hanna M, Morgan CM, Raju TNK, Ray P, Reyes-Bou Z, Roushdi A, Goldstein SL (2017) Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res* 82:569-573

42. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A (2017) Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43:1551-1561
43. Tao Y, Heskia F, Zhang M, Qin R, Kang B, Chen L, Wu F, Huang J, Brengel-Pesce K, Chen H, Mo X, Liang J, Wang W, Xu Z (2022) Evaluation of acute kidney injury by urinary tissue inhibitor metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 37:2743-2753
44. Boettcher W, Sinzobahamvya N, Dehmel F, Matschke A, Iben A, Cho MY, Redlin M, Photiadis J (2017) Additional veno-venous gas exchange as a problem-solving strategy for an oxygenator not transferring oxygen in paediatric cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 25:687-689
45. Serrano K, Chen D, Hansen AL, Levin E, Turner TR, Kurach JD, Acker JP, Devine DV (2014) The effect of timing of gamma-irradiation on hemolysis and potassium release in leukoreduced red cell concentrates stored in SAGM. *Vox Sang* 106:379-381
46. Barshtein G, Pries AR, Goldschmidt N, Zukerman A, Orbach A, Zelig O, Arbell D, Yedgar S (2016) Deformability of transfused red blood cells is a potent determinant of transfusion-induced change in recipient's blood flow. *Microcirculation* 23:479-486
47. McVey MJ, Kuebler WM, Orbach A, Arbell D, Zelig O, Barshtein G, Yedgar S (2020) Reduced deformability of stored red blood cells is associated with generation of extracellular vesicles. *Transfus Apher Sci* 59:102851
48. Salaria ON, Barodka VM, Hogue CW, Berkowitz DE, Ness PM, Wasey JO, Frank SM (2014) Impaired red blood cell deformability after transfusion of stored allogeneic blood but not autologous salvaged blood in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 118:1179-1187
49. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269:3024-3029

50. Simchon S, Jan KM, Chien S (1987) Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. *Am J Physiol* 253:H898-903
51. Rensing H (2001) Lagerungsabhängige Beeinflussung der Sauerstofftransportkapazität von Erythrozytenkonzentraten. *Anaesthesist* 50 Suppl 1:S9-15
52. Iskander IF, Salama KM, Gamaleldin RM, Seghatchian J (2018) Neonatal RBC transfusions: Do benefits outweigh risks? *Transfus Apher Sci* 57:431-436
53. Boettcher W, Merkle F, Koster A, Hübler M, Stiller B, Kuppe H, Hetzer R (2003) Safe minimization of cardiopulmonary bypass circuit volume for complex cardiac surgery in a 3.7 kg neonate. *Perfusion* 18:377-379
54. Huebler M, Redlin M, Boettcher W, Koster A, Berger F, Peters B, Hetzer R (2008) Transfusion-free arterial switch operation in a 1.7-kg premature neonate using a new miniature cardiopulmonary bypass system. *J Card Surg* 23:358-360
55. Koster A, Huebler M, Boettcher W, Redlin M, Berger F, Hetzer R (2009) A new miniaturized cardiopulmonary bypass system reduces transfusion requirements during neonatal cardiac surgery: initial experience in 13 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 137:1565-1568
56. Boettcher W, Redlin M, Dehmel F, Graefe K, Cho MY, Habazettl H, Kukucka M (2018) Asanguineous priming of miniaturized paediatric cardiopulmonary bypass circuits for congenital heart surgery: independent predictors associated with transfusion requirements and effects on postoperative morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 53:1075-1081
57. Murin P, Boettcher W, Ozaki S, Wloch A, Cho MY, Redlin M, Miera O, Sinzobahamvya N, Photiadis J (2020) Asanguineous Cardiopulmonary Bypass in Infants: Impact on Postoperative Mortality and Morbidity. *Thorac Cardiovasc Surg* 68:59-67
58. Kameneva MV, Burgreen GW, Kono K, Repko B, Antaki JF, Umezu M (2004) Effects of turbulent stresses upon mechanical hemolysis: experimental and computational analysis. *ASAIO J* 50:418-423

59. Wang S, Rosenthal T, Kunselman AR, Undar A (2015) Evaluation of different diameter arterial tubing and arterial cannulae in simulated neonatal/pediatric cardiopulmonary bypass circuits. *Artif Organs* 39:43-52
60. Chambers SD, Ceccio SL, Annich GA, Bartlett RH (1999) Extreme negative pressure does not cause erythrocyte damage in flowing blood. *ASAIO J* 45:431-435
61. Wielogorski JW, Cross DE, Nwadike EV (1975) The effects of subatmospheric pressure on the haemolysis of blood. *J Biomech* 8:321-325
62. de Jong JC, ten Duis HJ, Smit Sibinga CT, Wildevuur CR (1980) Hematologic aspects of cardiomy suction in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:227-236
63. Ricci Z, Pezzella C, Romagnoli S, Iodice F, Haiberger R, Carotti A, Cogo P (2014) High levels of free haemoglobin in neonates and infants undergoing surgery on cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19:183-187
64. Jahren SE, Jenni H, Roesch Y, Arn R, Tevaeearai H, Obrist D, Carrel T, Erdoes G (2021) The impact of roller pump-assisted cardiomy suction unit on hemolysis. *Artif Organs* 45:46-54
65. Vermeulen Windsant IC, de Wit NC, Sertorio JT, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, Maessen JG, Buurman WA (2014) Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol* 5:340
66. Schechter AN, Gladwin MT (2003) Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med* 348:1483-1485
67. Van Avondt K, Nur E, Zeerleder S (2019) Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 15:671-692

68. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, Hazen SL, Vichinsky EP, Morris SM, Jr., Gladwin MT (2005) Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 294:81-90
69. Khalighi MA, Henriksen KJ, Chang A, Meehan SM (2015) Intratubular hemoglobin casts in hemolysis-associated acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 65:337-341
70. Zager RA, Gamelin LM (1989) Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 256:F446-455
71. Watanabe Y, Osawa K, Sato I, Iwatani S, Kono R, Hayakawa I, Hayashi N, Iijima K, Saegusa J, Morioka I (2018) Foetal haemoglobin concentration at postmenstrual age is unaffected by gestational age at birth. *Ann Clin Biochem* 55:400-403
72. Terrenato L, Bertilaccio C, Spinelli P, Colombo B (1981) The switch from haemoglobin F to A: the time course of qualitative and quantitative variations of haemoglobins after birth. *Br J Haematol* 47:31-41
73. Pearson HA (1967) Life-span of the fetal red blood cell. *J Pediatr* 70:166-171
74. Phillips HM, Holland BM, Jones JG, Abdel-Moiz AL, Turner TL, Wardrop CA (1988) Definitive estimate of rate of hemoglobin switching: measurement of percent hemoglobin F in neonatal reticulocytes. *Pediatr Res* 23:595-597
75. Schroeder WA, Shelton JR, Shelton JB, Cormick J, Jones RT (1963) The Amino Acid Sequence of the Gamma Chain of Human Fetal Hemoglobin. *Biochemistry* 2:992-1008
76. Bojan M (2019) Recent achievements and future developments in neonatal cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 29:414-425
77. Park H, Ahn T, Kim K, Lee S, Kook SY, Lee D, Suh IB, Na S, Park Y (2015) Three-dimensional refractive index tomograms and deformability of individual

- human red blood cells from cord blood of newborn infants and maternal blood. *J Biomed Opt* 20:111208
78. Miller MW, Brayman AA, Sherman TA, Abramowicz JS, Cox C (2001) Comparative sensitivity of human fetal and adult erythrocytes to hemolysis by pulsed 1 MHz ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 27:419-425
79. Linderkamp O, Friederichs E, Meiselman HJ (1993) Mechanical and geometrical properties of density-separated neonatal and adult erythrocytes. *Pediatr Res* 34:688-693
80. Boettcher W, Sinzobahamvya N, Miera O, Redlin M, Dehmel F, Cho MY, Murin P, Berger F, Photiadis J (2017) Routine Application of Bloodless Priming in Neonatal Cardiopulmonary Bypass: A 3-Year Experience. *Pediatr Cardiol* 38:807-812
81. O'Brien SM, Clarke DR, Jacobs JP, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Pizarro C, Welke KF, Maruszewski B, Tobota Z, Miller WJ, Hamilton L, Peterson ED, Mavroudis C, Edwards FH (2009) An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138:1139-1153
82. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI (2002) Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:110-118
83. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis, Aristotle C (2004) The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg* 25:911-924
84. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ (2017) Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 22:90-97

85. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A (1987) The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 34:571-590
86. Boettcher W, O'Brien B, Photiadis J, Habazettl H, Eggert-Doktor D (2022) Acute Kidney Injury with a Miniaturized Extracorporeal Circuit for Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 36:4045-4053
87. Choi ES, Cho S, Jang WS, Kim WH (2016) Cardiopulmonary Bypass Priming Using Autologous Cord Blood in Neonatal Congenital Cardiac Surgery. *Korean Circ J* 46:714-718
88. Gist KM, Blinder JJ, Bailly D, Borasino S, Askenazi DJ, Cooper DS, Krawczeski CD, Gaies M, Morales DLS, Hock KM, Alten J (2019) Neonatal and Paediatric Heart and Renal Outcomes Network: design of a multi-centre retrospective cohort study. *Cardiol Young* 29:511-518
89. Ueno K, Shiokawa N, Takahashi Y, Nakae K, Kawamura J, Imoto Y, Kawano Y (2020) Kidney Disease: Improving Global Outcomes in neonates with acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin Exp Nephrol* 24:167-173
90. Carlo WF, Clark ST, Borasino S, Alten JA (2017) Impact of contrast exposure from computed tomography angiography on acute kidney injury after neonatal cardiopulmonary bypass surgery. *Congenit Heart Dis* 12:540-545
91. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR, Ross DB, Rebeyka IM, Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-Up G (2013) Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 162:120-127 e121
92. Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnoose A, Schneider J (2012) Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 94:1589-1595

93. Alten JA, Cooper DS, Blinder JJ, Selewski DT, Tabbutt S, Sasaki J, Gaies MG, Bertrandt RA, Smith AH, Reichle G, Gist KM, Banerjee M, Zhang W, Hock KM, Borasino S, Neonatal, Pediatric H, Renal Outcomes Network I (2021) Epidemiology of Acute Kidney Injury After Neonatal Cardiac Surgery: A Report From the Multicenter Neonatal and Pediatric Heart and Renal Outcomes Network. *Crit Care Med* 49 e941-e951.
94. Kastl JT (2017) Renal function in the fetus and neonate - the creatinine enigma. *Semin Fetal Neonatal Med* 22:83-89
95. Newland RF, Tully PJ, Baker RA (2013) Hyperthermic perfusion during cardiopulmonary bypass and postoperative temperature are independent predictors of acute kidney injury following cardiac surgery. *Perfusion* 28:223-231
96. Newland RF, Baker RA, Mazzone AL, Quinn SS, Chew DP, Perfusion Downunder C (2016) Rewarming Temperature During Cardiopulmonary Bypass and Acute Kidney Injury: A Multicenter Analysis. *Ann Thorac Surg* 101:1655-1662
97. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihajlovic T, Blackstone EH (2008) Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 358:1229-1239
98. Piggott KD, Soni M, Decampoli WM, Ramirez JA, Holbein D, Fakioglu H, Blanco CJ, Pourmoghadam KK (2015) Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 6:401-406
99. Park SK, Hur M, Kim E, Kim WH, Park JB, Kim Y, Yang JH, Jun TG, Kim CS (2016) Risk Factors for Acute Kidney Injury after Congenital Cardiac Surgery in Infants and Children: A Retrospective Observational Study. *PLoS One* 11:e0166328

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wolfgang Böttcher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Nierenfunktion bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern nach fremdblutfreiem Priming einer miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine (Renal function in neonates with congenital heart defects after donor blood-free priming of a miniaturized heart-lung machine)” selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Wolfgang Böttcher hatte folgenden Anteil an der nachfolgenden Publikation:

Boettcher W, O'Brien B, Photiadis J, Habazettl H, Eggert-Doktor D. Acute Kidney Injury with a Miniaturized Extracorporeal Circuit for Neonatal Cardiopulmonary Bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022, vol.36(11) pp. 4045-4053. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.06.036

1. Die Arbeit wurde von mir, Wolfgang Böttcher, hinsichtlich der grundsätzlichen Idee, der Konzeption der Arbeit und der Hypothesenbildung entwickelt und begründet.
Das Design der Arbeit ist von mir entworfen worden. Sowohl die Methodenentwicklung, als auch die Datenerhebung, und auch die Datenaufarbeitung wurden von mir durchgeführt. Ich analysierte und interpretierte die Daten. Alle Tabellen und Abbildungen wurden selbst erstellt.
2. Der ursprüngliche Entwurf der Publikation und dessen schriftliche Ausarbeitung sind von mir gefertigt worden. Alle Tabellen und Abbildungen habe ich erstellt. Das erste, sowie das finale Korrekturlesen habe ich übernommen. Ich habe als Erstautor und korrespondierender Autor das Manuskript zunächst eingereicht und erstellte die Revisionen, sowie das endgültige Manuskript nach Überarbeitung gemäß den Vorstellungen der Reviewer mit Einsendung der 2. Revision am 17. Juni 2022 (akzeptiert am 25. Juni 2022).

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE, SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 143 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	Nature Reviews Cardiology	15,496	49.421	0.02900
2	CIRCULATION	202,844	39.918	0.20870
3	EUROPEAN HEART JOURNAL	88,229	35.855	0.13726
4	JAMA Cardiology	15,190	30.154	0.05883
5	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	134,726	27.203	0.18827
6	CIRCULATION RESEARCH	72,814	23.213	0.06601
7	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	19,628	17.349	0.03524
8	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	1,477	16.464	0.00162
9	JACC-Cardiovascular Imaging	17,107	16.051	0.03685
10	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	15,150	13.569	0.02009
11	CARDIOVASCULAR RESEARCH	30,452	13.081	0.02045
12	JACC-Heart Failure	7,129	12.544	0.02037
13	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	6,119	12.416	0.00507
14	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	6,658	11.278	0.00804
15	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	1,529	11.177	0.00282
16	JACC-Cardiovascular Interventions	16,576	11.075	0.03709
17	Circulation-Heart Failure	10,063	10.447	0.01814
18	JACC-Basic to Translational Science	2,921	9.531	0.00795
19	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	10,941	9.130	0.01865
20	Cardiovascular Diabetology	10,971	8.949	0.01495
21	Circulation-Cardiovascular Imaging	8,707	8.589	0.01482

22	European Journal of Preventive Cardiology	9,498	8.526	0.01770
23	JACC: CardioOncology	614	8.422	0.00197
24	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	7,359	8.271	0.01629
25	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	4,104	8.049	0.00424
26	EuroIntervention	7,344	7.728	0.01484
27	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	14,901	7.722	0.01545
28	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	9,432	7.718	0.01423
29	Circulation-Cardiovascular Interventions	7,400	7.514	0.01605
30	Circulation-Genomic and Precision Medicine	1,587	7.465	0.00601
31	HEART	24,054	7.365	0.02893
32	European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes	1,235	7.064	0.00333
33	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	5,123	6.975	0.00483
34	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	7,408	6.903	0.00985
35	ATHEROSCLEROSIS	29,505	6.847	0.02366
36	HEART RHYTHM	16,671	6.779	0.02378
37	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	9,961	6.614	0.01611
38	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	6,958	6.592	0.00865
39	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	36,387	6.439	0.02638
40	Clinical Research in Cardiology	5,312	6.138	0.00938
41	JACC-Clinical Electrophysiology	4,001	6.124	0.01176
42	Journal of the American Heart Association	35,306	6.106	0.08820
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	5,978	5.846	0.01096

44	Hellenic Journal of Cardiology	1,395	5.795	0.00106
45	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	18,582	5.763	0.01189
46	EUROPACE	13,808	5.486	0.02215
47	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	5,952	5.221	0.01073
48	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY- HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	32,718	5.125	0.01495
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	45,127	5.102	0.03462
50	AMERICAN HEART JOURNAL	22,884	5.099	0.02288
51	European Heart Journal- Acute Cardiovascular Care	2,716	4.766	0.00575
52	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	8,961	4.666	0.00758
53	HEART FAILURE REVIEWS	4,645	4.654	0.00553
54	Annals of Cardiothoracic Surgery	2,607	4.617	0.00460
55	RESPIRATORY MEDICINE	15,365	4.582	0.01301
56	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	20,574	4.534	0.01954
57	Reviews in Cardiovascular Medicine	788	4.430	0.00089
58	Journal of Cardiovascular Development and Disease	1,001	4.415	0.00177
59	CardioRenal Medicine	937	4.360	0.00139
60	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	38,678	4.039	0.04978
61	CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	2,916	3.975	0.00232
62	Current Cardiology Reports	3,973	3.955	0.00663
63	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	3,411	3.947	0.00386
64	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	5,958	3.872	0.00641
65	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	2,923	3.814	0.00522

66	Kardiologia Polska	4,018	3.710	0.00752
67	Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention	2,540	3.646	0.00210
68	ESC Heart Failure	4,202	3.612	0.00967
69	European Journal of Cardiovascular Nursing	2,644	3.593	0.00283
70	Cardiology Journal	1,843	3.487	0.00191
71	Cardiovascular Therapeutics	1,767	3.368	0.00158
72	CIRCULATION JOURNAL	11,925	3.350	0.01035
73	CLINICAL CARDIOLOGY	5,989	3.287	0.00794
74	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,538	3.283	0.00221
75	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY	6,581	3.271	0.00304
76	Global Heart	1,770	3.218	0.00295
77	Journal of Cardiovascular Translational Research	2,405	3.216	0.00286
78	Archives of Cardiovascular Diseases	2,296	3.196	0.00322
79	Journal of Geriatric Cardiology	2,155	3.189	0.00331
80	HEART & LUNG	3,521	3.149	0.00324
81	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	41,140	3.133	0.02923
82	Cardiology in Review	1,469	3.109	0.00134
83	Korean Circulation Journal	1,969	3.101	0.00262
84	Journal of Cardiology	4,534	2.974	0.00557
85	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	9,318	2.942	0.00964
86	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	8,025	2.894	0.00904
87	Pulmonary Circulation	2,740	2.886	0.00467
88	Netherlands Heart Journal	1,950	2.854	0.00250

Druckexemplar der Publikation

Boettcher W, O'Brien B, Photiadis J, Habazettl H, Eggert-Doktor D. Acute Kidney Injury with a Miniaturized Extracorporeal Circuit for Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022, vol.36(11) pp. 4045-4053.

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.06.036>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

ORCID iD: 0000-0002-9570-3571

Web of Science Researcher ID: J-1997-2019

Originalarbeiten Erstautor

Boettcher W, O'Brien B, Photiadis J, Habazettl H, Eggert-Doctor D. Acute Kidney Injury with a Miniaturized Extracorporeal Circuit for Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36(11):4045-4053 (Impact Factor (IF) 2.894, in 2021).

Boettcher W, Schulz A, Sinzobahamvya N, Dehmel F, Redlin M, Schmitt K, Cho M-Y, O'Brien B, Photiadis J. Coagulation profile of neonates undergoing arterial switch surgery with crystalloid priming of the cardiopulmonary bypass circuit. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36(6):1598-1605. (IF 2.894, in 2021).

Böttcher W, Weixler V, Redlin M, Murin P, Dehmel F, Schmitt K, Cho M-Y, Miera O, Sinzobahamvya N, Photiadis J. Acute kidney injury after neonatal aortic arch surgery: deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermia with distal aortic perfusion. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2021; 12(5):573-580. (IF 0.91).

Boettcher W, Redlin M, Dehmel F, Graefe K, Cho MY, Habazettl H, Kukucka M. Asanguineous priming of miniaturized paediatric cardiopulmonary bypass circuits for congenital heart surgery: independent predictors associated with transfusion requirements and effects on postoperative morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(5):1075-81. (IF 3.847).

Boettcher W, Sinzobahamvya N, Dehmel F, Matschke A, Iben A, Cho MY, Redlin M, Photiadis J. Additional veno-venous gas exchange as a problem-solving strategy for an oxygenator not transferring oxygen in paediatric cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(5):687-9. (IF 1.756)

Boettcher W, Sinzobahamvya N, Miera O, Redlin M, Dehmel F, Cho MY, Murin P, Berger F, Photiadis J. Routine Application of Bloodless Priming in Neonatal Cardiopulmonary Bypass: A 3-Year Experience. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(4):807-12. (IF 1.54).

Originalarbeiten Koautor

Murin P, **Boettcher W**, Ozaki S, Wloch A, Cho MY, Redlin M, Miera O, Sinzobahamvya N, Photiadis J. Asanguineous Cardiopulmonary Bypass in Infants: Impact on Postoperative Mortality and Morbidity. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(1):59-67. (IF 1.209).

Rosenthal LM, Tong G, Wowro S, Walker C, Pfitzer C, **Böttcher W**, Miera O, Berger F, Schmitt KRL. A Prospective Clinical Trial Measuring the Effects of Cardiopulmonary Bypass Under Mild Hypothermia on the Inflammatory Response and Regulation of Cold-Shock Protein RNA-Binding Motif 3. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2020;10(1):60-70. (IF 1.369).

Schulz A, Sinzobahamvya N, Cho MY, **Böttcher W**, Miera O, Redlin M, Ovroutski S, Photiadis J. Bilateral Pulmonary Artery Banding before Norwood Procedure: Survival of High-Risk Patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(1):30-7. (IF 1.209).

Wloch A, **Boettcher W**, Sinzobahamvya N, Cho MY, Redlin M, Dähnert I, Photiadis J. Bloodless priming of the cardiopulmonary bypass circuit: determinants of successful transfusion-free operation in neonates and infants with a maximum body weight of 7 kg. *Cardiol Young.* 2018;28(10):1141-7. (IF 0.943).

Redlin M, **Boettcher W**, Dehmel F, Cho MY, Kukucka M, Habazettl H. Accuracy of predicted haemoglobin concentration on cardiopulmonary bypass in paediatric cardiac surgery: effect of different formulae for estimating patient blood volume. *Perfusion.* 2017;32(8):639-44. (IF 1.147).

Schmitt KR, Fedarava K, Justus G, Redlin M, **Böttcher W**, Delmo Walter EM, Hetzer R, Berger F, Miera O. Hypothermia during cardiopulmonary bypass increases need for inotropic support but does not impact inflammation in children undergoing surgical ventricular septal defect closure. *Artif Organs.* 2016;40(5):470-9. (IF 2.403).

Redlin M, Habazettl H, Schoenfeld H, Kukucka M, **Boettcher W**, Kuppe H, Salama A. Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery. *Transfus Med Hemother.* 2014;41(2):146-51. (IF 1.824).

Redlin M, **Boettcher W**, Kukucka M, Kuppe H, Habazettl H. Blood transfusion during versus after cardiopulmonary bypass is associated with postoperative morbidity in neonates undergoing cardiac surgery. *Perfusion*. 2014;29(4):327-32. (IF 0.935).

Redlin M, Kukucka M, **Boettcher W**, Schoenfeld H, Huebler M, Kuppe H, Habazettl H. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(3):537-42. (IF 3.526).

Redlin M, Habazettl H, **Boettcher W**, Kukucka M, Schoenfeld H, Hetzer R, Huebler M. Effects of a comprehensive blood-sparing approach using body weight-adjusted miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on transfusion requirements in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(2):493-9. (IF 3.526).

Redlin M, Huebler M, **Boettcher W**, Kuppe H, Hetzer R, Habazettl H. How near-infrared spectroscopy differentiates between lower body ischemia due to arterial occlusion versus venous outflow obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1274-6. (IF 3.741).

Redlin M, Huebler M, **Boettcher W**, Kukucka M, Schoenfeld H, Hetzer R, Habazettl H. Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(4):875-81. (IF 3.406).

Delmo Walter EM, Alexi-Meskishvili V, Huebler M, Redlin M, **Boettcher W**, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Rescue extracorporeal membrane oxygenation in children with refractory cardiac arrest. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(6):929-34.

Alexi-Meskishvili V, Nasser BA, Nordmeyer S, Schmitt B, Weng YG, **Böttcher W**, Hübler M, Berger F, Hetzer R. Repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(4):868-74. (IF 3.406).

Nasser BA, Alexi-Meskishvili V, Nordmeyer S, Weng YG, **Böttcher W**, Hübler M, Stamm C, Berger F, Hetzer R. Predictors for the use of left ventricular assist devices in infants with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):580-7. (IF 3.558).

Schubert S, Gerlach F, Stoltenburg-Didinger G, Burmester T, Hankeln T, **Boettcher W**, Wehsack A, Hubler M, Berger F, Abdul-Khaliq H. Cerebral expression of neuroglobin and cytoglobin after deep hypothermic circulatory arrest in neonatal piglets. *Brain Res*. 2010;1356:1-10. (IF 2.623).

Delmo Walter EM, Alexi-Meskishvili V, Huebler M, Loforte A, Stiller B, Weng Y, **Boettcher W**, Berger F, Hetzer R. Extracorporeal membrane oxygenation for intraoperative cardiac support in children with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(5):753-8.

Koster A, Huebler M, **Boettcher W**, Redlin M, Berger F, Hetzer R. A new miniaturized cardiopulmonary bypass system reduces transfusion requirements during neonatal cardiac surgery: initial experience in 13 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(6):1565-8. (IF 3.063).

Redlin M, Koster A, Huebler M, **Boettcher W**, Nagdyman N, Hetzer R, Kuppe H, Kuebler WM. Regional differences in tissue oxygenation during cardiopulmonary bypass for correction of congenital heart disease in neonates and small infants: relevance of near-infrared spectroscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(4):962-7. (IF 3.037).

Heise G, Lemmer J, Weng Y, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, **Böttcher W**, Hetzer R, Berger F, Stiller B. Biomarker responses during mid-term mechanical cardiac support in children. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(2):150-7. (IF 3.323).

Koster A, **Böttcher W**, Merkel F, Hetzer R, Kuppe H. The more closed the bypass system the better: a pilot study on the effects of reduction of cardiotomy suction and passive venting on hemostatic activation during on-pump coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2005;20(5):285-8. (IF 0.324).

Schubert S, Stoltenburg-Didinger G, Wehsack A, Troitzsch D, **Boettcher W**, Huebler M, Redlin M, Kanaan M, Meissler M, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Large-dose pretreatment with methylprednisolone fails to attenuate neuronal injury after deep hypothermic circulatory arrest in a neonatal piglet model. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1311-8. (IF 2.452).

Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Koster A, **Böttcher W**, Hübler M, Photiadis J, Lange PE, Hetzer R. Correction of congenital heart defects in Jehovah's Witness children. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;52(3):141-6. (IF 0.753).

Merkle F, **Boettcher W**, Schulz F, Kopitz M, Koster A, Hennig E, Hetzer R. Reduction of microemboli count in the priming fluid of cardiopulmonary bypass circuits. *J Extra Corpor Technol*. 2003;35(2):133-8. (IF 0.607).

Abdul-Khaliq H, Schubert S, Stoltenburg-Didinger G, Huebler M, Troitzsch D, Wehsack A, **Boettcher W**, Schwaller B, Crausaz M, Celio M, Schroter ML, Blasig IE, Hetzer R, Lange PE. Release patterns of astrocytic and neuronal biochemical markers in serum during and after experimental settings of cardiac surgery. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):141-50. (IF 1.623).

Dittrich S, Priesemann M, Fischer T, **Boettcher W**, Müller C, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Circulatory arrest and renal function in open-heart surgery on infants. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(1):15-9. (IF 0.771).

Abdul-Khaliq H, Uhlig R, **Böttcher W**, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Factors influencing the change in cerebral hemodynamics in pediatric patients during and after corrective cardiac surgery of congenital heart diseases by means of full-flow cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2002;17(3):179-85. (IF 0.618).

Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, Wehsack A, **Böttcher W**, Gutsch E, et al. Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50(2):77-81.

Dittrich S, Priesemann M, Fischer T, **Boettcher W**, Muller C, Dahnert I, et al. Hemorheology and renal function during cardiopulmonary bypass in infants. *Cardiol Young*. 2001;11(5):491-7. (IF 0.665).

Abdul-Khaliq H, Schubert S, Troitzsch D, Huebler M, **Boettcher W**, Baur MO, Lange PE. Dynamic changes in cerebral oxygenation related to deep hypothermia and circulatory arrest evaluated by near-infrared spectroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(6):696-701. (IF 1.435).

Abdul-Khaliq H, Schubert S, Troitzsch D, Wehsack A, **Böttcher W**, Gutsch E, Hübler M, Schmitt B, Crausaz M, Schwaller B, Celio M, Stoltenburg-Didinger G, Blasig I, Volk HD, Liebenthal C, Hetzer R, Lange PE. Ein neonatales Schweinmodell zur Evaluierung neuroprotektiver Strategien in der Kinderherzchirurgie. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir*. 2001;15(6):253-60.

Vogt S, Troitzsch D, Abdul-Khaliq H, **Böttcher W**, Lange PE, Moosdorf R. Improved myocardial preservation with short hyperthermia prior to cold cardioplegic ischemia in immature rabbit hearts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18(2):233-40. (IF 1.187).

Abdul-Khaliq H, Schubert S, Stoltenburg-Didinger G, Troitzsch D, **Böttcher W**, Hübler M, Meissler M, Grosse-Siestrup C, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE. Protein S-100beta in brain and serum after

deep hypothermic circulatory arrest in rabbits: relationship to perivascular astrocytic swelling. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(11):1169-72. (IF 1.744).

Abdul-Khaliq H, Schubert S, Fischer T, **Böttcher W**, Harke C, Alexi-Meskishvili V, Lange PE, Blasig IE. The effect of continuous treatment with sodium nitroprusside on the serum kinetics of the brain marker protein S-100beta in neonates undergoing corrective cardiac surgery by means of hypothermic cardiopulmonary bypass. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(11):1173-5. (IF 1.744).

Übersichtsarbeiten Erstautor

Boettcher W, Dehmel F, Redlin M, Sinzobahamvya N, Photiadis J. Cardiopulmonary Bypass Strategy to Facilitate Transfusion-Free Congenital Heart Surgery in Neonates and Infants. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(1):2-14. (IF 1.209).

Boettcher W, Dehmel F, Redlin M, Miera O, Musci M, Cho MY, Photiadis J. Complex Cardiac Surgery on Patients with a Body Weight of Less Than 5 kg without Donor Blood Transfusion. *J Extra Corpor Technol.* 2017;49(2):93-7. (IF 0.571).

Böttcher W, Photiadis J. Offene Herzchirurgie mit der Herz-Lungen-Maschine. Auch bei den kleinsten Patienten geht das heute ohne Blutübertragung. *Herzblatt.* 2013;22(3):24-28.

Böttcher W, Woysch H. Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir.* 2006;20(6):248-260.

Böttcher W, Krüger A. Der Beginn der chirurgischen Therapie der Lungenembolie. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir.* 2006;20(4):162-73.

Böttcher W, Hübler M. Der Beginn der chirurgischen Therapie der Mitralklappenstenose. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir.* 2006;20(5):203–16.

Böttcher W, Alexi-Meskishvili VV. Der erstmalige Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir.* 2006;20(3):122-30.

Böttcher W, Alexi-Meskishvili VV. Die ersten Operationen an den Herzklappen mit Hilfe eines künstlichen Pumpsystems. Z Herz- Thorax- Gefäßchir. 2006;20(2):75 - 81.

Böttcher W, Schulz F, Gutsch E, Hübler M, Koster A, Redlin M, Alexi-Meskishvili V, Kuppe H, Berger F, Hetzer R. Fremdblutfreier kardiopulmonaler Bypass bei vier Angehörigen der Religionsgemeinschaft „Jehovas Zeugen“ mit einem Körpergewicht unter 5 kg. Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2006;20(5):181-8.

Böttcher W, Alexi-Meskishvili V. Die Herznaht im neunzehnten Jahrhundert. Z Herz- Thorax- Gefäßchir. 2006;20(1):36-44.

Boettcher W, Merkle F, Huebler M, Koster A, Schulz F, Kopitz M, Kuppe H, Lange P, Hetzer R. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. J Extra Corpor Technol. 2005;37(3):282-5.

Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH. History of extracorporeal circulation: the conceptual and developmental period. J Extra Corpor Technol. 2003;35(3):172-83.

Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH. History of extracorporeal circulation: the invention and modification of blood pumps. J Extra Corpor Technol. 2003;35(3):184-91.

Böttcher W, Schäfer K. John Heysham Gibbon jr. (1903-1973). Kardiotechnik. 2003;12(2):78-80.

Böttcher W, Merkle F, Weitkemper HH. Historische Entwicklung der Blutpumpen. Kardiotechnik. 2003;12(2):55-61.

Böttcher W, Merkle F, Weitkemper HH. Historische Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses von der Idee bis zur klinischen Anwendung. Kardiotechnik. 2003;12(2):44-54.

Böttcher W, Merkle F, Weitkemper H-H. Historische Entwicklung der künstlichen Stimulation des Herzens. Z Herz- Thorax- Gefäßchir. 2003;17(1):24-34.

Böttcher W, Alexi-Meskishvili V. Sergej Sergejewitsch Brychonenko (1890-1960): Pionier des kardiopulmonalen Bypasses in der Sowjetunion. Kardiotechnik. 2003;12(2):73-7.

Übersichtsarbeiten Koautor

Cho MY, **Boettcher W**, Redlin M, Wloch A, Schulz A, Miera O, Berger F, Sinzobahamvya N, Photiadis J. Open-heart surgery in neonates: current practice. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(2):299-301. (IF 1.062).

Schmitt K, **Böttcher W**, Photiadis J. Operieren ohne Spenderblut. *Herzblatt* 2, 2016: 28-31.

Alexi-Meskishvili V, **Böttcher W**. Suturing of penetrating wounds to the heart in the nineteenth century: the beginnings of heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1926-31. (IF 3.741).

Alexi-Meskishvili VV, **Böttcher W**. The first closure of the persistent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(1):349-56. (IF 3.558).

Merkle F, **Boettcher W**, Schulz F, Koster A, Huebler M, Hetzer R. Perfusion technique for nonhaemic cardiopulmonary bypass prime in neonates and infants under 6 kg body weight. *Perfusion*. 2004;19(4):229-37. (IF 0.607).

Merkle F, **Böttcher W**, Hetzer R. Prebypass filtration of cardiopulmonary bypass circuits: an outdated technique? *Perfusion*. 2003;18 Suppl 1:81-8. (IF 0.893).

Merkle F, **Boettcher W**, Stiller B, Hetzer R. Pulsatile mechanical cardiac assistance in pediatric patients with the Berlin heart ventricular assist device. *J Extra Corpor Technol*. 2003;35(2):115-20.

Kaufmann F, **Böttcher W**, Hennig E, Hetzer R. Das Berlin-Heart-System: Acht Jahre extrakorporales pneumatisches Unterstützungssystem. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 1997;4(4):50-5.

Fallbeschreibungen Erstautor

Boettcher W, Merkle F, Koster A, Hubler M, Stiller B, Kuppe H, Hetzer R. Safe minimization of cardiopulmonary bypass circuit volume for complex cardiac surgery in a 3.7 kg neonate. *Perfusion*. 2003;18(6):377-9. (IF 0.893).

Fallbeschreibungen Koautor

Huebler M, Habazettl H, **Boettcher W**, Kuppe H, Hetzer R, Redlin M. Transfusion-free complex cardiac surgery: with use of deep hypothermic circulatory arrest in a preterm 2.96-kg Jehovah's witness neonate. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(5):562-4. (IF 0.655).

Huebler M, Redlin M, **Boettcher W**, Koster A, Berger F, Peters B, Hetzer R. Transfusion-free arterial switch operation in a 1.7-kg premature neonate using a new miniature cardiopulmonary bypass system. *J Card Surg*. 2008;23(4):358-60. (IF 0.754).

Huebler M, **Boettcher W**, Koster A, Stiller B, Kuppe H, Hetzer R. Transfusion-free cardiac reoperation in an 11-kg Jehovah's Witness child by use of a minimized cardiopulmonary bypass circuit. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(1):108-11.

Koster A, Weng Y, **Boettcher W**, Gromann T, Kuppe H, Hetzer R. Successful use of bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a patient with acute HIT. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1865-7. (IF 2.022).

Redlin M, **Boettcher W**, Huebler M, Berger F, Hetzer R, Koster A, Kuebler WM. Detection of lower torso ischemia by near-infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass in a 6.8-kg infant with complex aortic anatomy. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):323-5. (IF 2.342).

Huebler M, Koster A, Redlin M, **Boettcher W**, Stiller B, Nürnberg I, Kuppe H, Hetzer R. Repair of ALCAPA in a 4-kg patient followed by successful weaning and "off-pump" explantation of an apical venting pulsatile LVAD. *J Card Surg*. 2005;20(3):261-3. (IF 0.798).

Huebler M, **Boettcher W**, Koster A, Emeis M, Lange P, Hetzer R. Transfusion-free complex cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in a 3.55-kg Jehovah's Witness neonate. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1504-6. (IF 2.229).

Hübler M, **Boettcher W**, Koster A, Redlin M, Stiller B, Lange P, Hetzer R. Transfusion-free cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in a 2.2-kg neonate. *J Card Surg*. 2005;20(2):180-2. (IF 0.798).

Buchbeiträge

Böttcher W. The History of Extracorporeal Circulation. In: Tschaut RJ, Editor. Extracorporeal Circulation in Theory and Practice. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2020, 23-38.

Böttcher W. Die historische Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ). In: Lauterbach G, Editor. Handbuch der Kardiotechnik. München: Urban & Fischer Verlag; 2002. 1-22.

Böttcher W. Die geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation. In: Tschaut RJ, Editor. Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2005. 17-30.

Weitkemper HH, Troitsch D, **Böttcher W**, Körfer R. Elemente und Funktionsprinzip einer Herz-Lungen-Maschine. In: Tschaut RJ, Editor. Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2005. 257-67.

Böttcher W. - Koautor Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 262.-266. Aufl., 2011-2014, (Herz- und Thoraxchirurgie).

Danksagung

Für die initiale Unterstützung des Projektes „Miniaturisierung der Kinder-Herz-Lungen-Maschine“ gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Roland Hetzer, Herrn Professor Hermann Kuppe und Herrn Professor Felix Berger.

Für die Mithilfe der praktischen Umsetzung dieses Vorhabens habe ich besonders den Kinderherzchirurgen Prof. Vladimir Alexi-Meskishvili, Prof. Michael Hübler und in der heutigen Zeit meinem Chefarzt Prof. Joachim Photiadis zu danken.

Die Herren PD Dr. Redlin und PD Dr. Andreas Koster haben das spenderblutarme Operieren von anästhesiologischer Seite maßgeblich vor zwei Jahrzehnten ermöglicht und anschließend immer unterstützt. Den beiden bin ich außerordentlich dankbar.

Von meinen kardiotechnischen Berufskollegen waren Dr. Frank Merkle und Fritz Schulz initiale Unterstützer, und Michael Kopitz als damaliger unmittelbarer Vorgesetzter segnete das Vorhaben ab.

Für die ausdauernde Mitarbeit im letzten Jahrzehnt möchte ich den Kardiotechnikern des „Kindersaales“ danken. Ohne dieses erfolgreiche Team, mit in erster Linie meinem Stellvertreter Frank Dehmel, außerdem Andreas Matschke und nicht zuletzt André Iben, wäre die Grundlage für die vorliegende Arbeit nicht vorhanden.

Diese wissenschaftliche Arbeit wäre ohne den positiven Einfluss meines Doktorvaters Herrn Prof. Helmut Habazettl nicht denkbar. Ich bin ihm für seinen unermüdlchen Einsatz für die Sache, Fehlerkorrekturen, Richtungsweisung und Kurskorrekturen außerordentlich dankbar!

Da das Ganze unglaublich viel Zeit benötigte, war meine liebe Frau Antje diejenige, die unermüdlch einen großen Teil meiner familiären Arbeit klaglos übernommen hat, um mir das Studium berufsbegleitend zu ermöglichen. Dafür mein allergrößter Dank!