

Aus dem  
Deutschen Herzzentrum Berlin  
Institut für Anästhesiologie  
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Hermann Kuppe

## **Habilitationsschrift**

# **Fremdblutsparende Verfahren in der Kinderherzchirurgie**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Anästhesiologie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Mathias Redlin**

<b>Eingereicht:</b>	<b>Januar 2019</b>
<b>Dekan:</b>	<b>Prof. Dr. med. Axel R. Pries</b>
<b>1. Gutachter:</b>	<b>Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler</b>
<b>2. Gutachter:</b>	<b>Prof. Dr. med. Thomas Volk</b>

## Inhaltsverzeichnis

Habilitationsschrift.....	1
Fremdblutsparende Verfahren in der Kinderherzchirurgie .....	1
Abkürzungen.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1. Geschichtliches .....	5
1.2. Transfusionsindikationen.....	6
1.3. Transfusionsrisiken .....	7
1.4. Spezielle Aspekte der Bluttransfusion in der pädiatrischen Herzchirurgie.....	13
1.5. Studienziele.....	15
2. Eigene Arbeiten.....	17
2.1. Minimale intraoperative Hämodilution infolge eines sehr kleinen Füllvolumens der Herz-Lungen-Maschine bei der Korrekturoperation der Transposition der großen Gefäße bei Neugeborenen. Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries. <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Oct 2011;142(4):875-881.</i> <sup>52</sup> <a href="https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.068">https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.068</a> .....	17
2.2. Körpergewichts-adaptierte Miniaturisierung der HLM-Systeme: Konsequenzen für die Transfusionserfordernisse in der Kinderherzchirurgie. Effects of a comprehensive blood-sparing approach using body weight-adjusted miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on transfusion requirements in pediatric cardiac surgery. <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Aug 2012;144(2):493-499.</i> <sup>57</sup> <a href="https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.008">https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.008</a> .....	26
2.3. Die Gabe von Fremdblut als eigenständiger postoperativer Morbiditätsfaktor nach herzchirurgischen Eingriffen im Kindesalter. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Sep 2013;146(3):537-542.</i> <sup>59</sup> <a href="https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.101">https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.101</a> .....	36
2.4. Das Lagerungsalter transfundierter Erythrozyten beeinflusst verschiedene klinische Verlaufsparemeter in der Kinderherzchirurgie. Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery. <i>Transfus Med Hemother. Apr 2014;41(2):146-151.</i> <sup>64</sup> .....	44
2.5. Der Zeitpunkt einer Bluttransfusion während oder nach extrakorporaler Zirkulation spielt eine Rolle bei der postoperativen Morbidität von Neugeborenen im Rahmen herzchirurgischer Operationen. Blood transfusion during versus after cardiopulmonary bypass is associated with postoperative morbidity in neonates undergoing cardiac surgery. <i>Perfusion. Jul 2014;29(4):327-332.</i> <sup>65</sup> .....	52
2.6. Fremdblutfreies Füllvolumen bei miniaturisierten HLM-Sets in der pädiatrischen Herzchirurgie: Unabhängige Einflussgrößen auf Transfusionserfordernisse und postoperative Morbidität. Asanguineous priming of miniaturized paediatric cardiopulmonary bypass circuits for congenital heart surgery: independent predictors associated with transfusion requirements and effects on postoperative morbidity. <i>European Journal of Cardiothoracic Surgery 53 (2018) 1075-1081.</i> <sup>68</sup> <a href="https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx479">https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx479</a> .....	60

3. Diskussion .....	70
4. Zusammenfassung.....	83
5. Literaturverzeichnis .....	86
6. Danksagung.....	91
Erklärung .....	93

## **Abkürzungen**

**HLM** – Herz-Lungen-Maschine

**TRALI** – transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

**Hb** – Hämoglobinwert

**Hkt** – Hämatokrit

**RACHS** - Score – Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery<sup>1</sup>,

**NIRS** – Nahinfrarotspektroskopie

**dTGA** – d Transpositionsstellung der großen Gefäße

**EKZ** – extrakorporale Zirkulation

**kg** – Kilogramm

°C – Temperatur in Grad Celsius

**CRP** – C reaktives Protein

**FFP** – Fresh Frozen Plasma (Eingefrorenes Frischplasma)

## **1. Einleitung**

### **1.1. Geschichtliches**

Die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung aller Organe, Gewebe und Zellen ist eine der fundamentalen Voraussetzungen für den Erhalt unseres Lebens. Dabei spielt die genial komponierte Körperflüssigkeit Blut eine überragende Rolle. Und so überrascht es nicht, dass bereits im Altertum dem Blut besondere Kräfte zugesprochen wurden und dessen Verlust gleichzusetzen war mit Schwäche, Krankheit und Tod.

Im Jahr 1628 veröffentlichte Willam Harvey<sup>2</sup> sein epochales Werk über den Blutkreislauf „*Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*“. Unstrittig in seinen bahnbrechenden Dimensionen, musste Harvey dennoch eine der damals großen Fragen, nämlich die nach der Art und Weise des Übertritts von arterialisiertem Blut in das venöse Gefäßsystem, unbeantwortet lassen. Aber nur kurze Zeit später beschrieb der italienische Anatom Marcello Malpighi<sup>3</sup> das Kapillarsystem und bestätigte die prinzipielle Richtigkeit der Erkenntnisse Harveys. Es sollten aber noch einige Jahrhunderte vergehen, bis im Jahre 1900 die Entdeckung der ABO-Blutgruppeneigenschaften durch Karl Landsteiner<sup>4,5</sup> den Weg ebnete für den Beginn einer sachlichen und fundierten Entscheidungsebene für die Übertragung menschlichen Bluts von einem Spender auf einen vermeintlich geeigneten Empfänger.

Gegenwärtig gehört die allogene Transfusion von Blutprodukten zu den häufigsten medizinischen Behandlungsmaßnahmen überhaupt. Routinemäßig werden für jede größere Operation Blutkonserven im Sinne von Erythrozytenkonzentraten bereitgestellt. Das geschieht oft ohne deren besondere Notwendigkeit, die damit verbundenen

speziellen Risiken oder die optimale Vorbereitung des jeweilig betroffenen Patienten zu hinterfragen<sup>6-10</sup>.

## **1.2. Transfusionsindikationen**

Das primäre Behandlungsziel einer jeden Fremdblutgabe besteht in der generellen Verbesserung des Sauerstoffangebots an die peripheren Organe und Gewebe bei drohender oder manifester Hypoxämie infolge von Anämie oder Blutung. In bestimmten klinischen Situationen, wie der Behandlung des hämorrhagischen Schocks, trägt die rechtzeitige und ausreichende Transfusion von Fremdblut zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil betroffener Patienten bei<sup>11</sup>. Das trifft besonders zu bei Patienten mit bereits kritisch verminderter, peripherer Sauerstoffverfügbarkeit. Diese Aussage wird untermauert durch die Todesursachenstatistik polytraumatisierter Patienten. In dieser besonderen Patientenklientel gilt der therapieresistente hämorrhagische Schock nach dem isolierten schweren Schädel-Hirn-Trauma als die zweithäufigste Todesursache<sup>12</sup>.

Aber nicht nur im Rahmen notfall-medizinischer Interventionen, sondern auch im Bereich elektiver herz- und gefäßchirurgischer Eingriffe wird die bis heute gängige Praxis einer eher großzügigen Fremdblutgabe mit der Annahme begründet, dass eine perioperative Anämie ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor in der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik dieser Patienten ist<sup>13</sup>. Ein gänzlich anderer und daher noch im Einzelnen zu diskutierender Aspekt für eine nahezu unvermeidlich erscheinende Transfusionsindikation demaskiert sich in der Kinderherzchirurgie allein durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation.

### 1.3. Transfusionsrisiken

Wurde noch vor wenigen Jahren über gesundheitliche Risiken im Zusammenhang mit der Gabe von Fremdblut berichtet, lag der Schwerpunkt der Diskussion zumeist bei den Gefahren einer möglichen Infektion oder einer ABO-inkompatiblen Transfusion. Mehr als 90% aller akuten, tödlichen Transfusionszwischenfälle sind auf eine foudroyant verlaufende, hämolytische Transfusionsreaktion zurückzuführen, deren Ursache in der irrtümlichen Fehltransfusion bei ABO-Blutgruppendifferenz besteht<sup>14,15</sup>. Andere potentiell bedrohliche Nebenwirkungen resultierten aus den Folgen einer artifiziellen Hypervolämie, Hämosiderose, Zitratintoxikation, Embolie und einer, eher bei kleineren Kindern zu beobachtenden Hyperkaliämie. Glücklicherweise haben diese transfusionsassoziierten Probleme gegenwärtig nahezu Seltenheitscharakter. Bedingt durch den fortschreitenden Erkenntnisgewinn in der klinischen Transfusionsmedizin können Blutprodukte derzeit durch eine immunhämatologische Feinabstimmung gezielt auf den potentiellen Empfängerorganismus abgestimmt und daher wesentlich sicherer appliziert werden. Die daraus abgeleitete Aussage, dass eine Bluttransfusion noch nie so sicher war wie heute, gilt dennoch strenggenommen nur für dadurch auslösbare virusassoziierte Infektionen. Denn es ist unübersehbar, dass trotz stetigem Wissenszuwachs auf den Gebieten der Immunhämatologie und der klinischen Transfusionsmedizin auch heute noch jeder Fremdblutgabe ein bis in ihre letzten Konsequenzen nicht abschätzbares Risiko für den entsprechenden Empfänger innewohnt.

Dieses Transfusionsrisiko lässt sich einerseits nach dem zugrundeliegenden Pathomechanismus in immunologisch oder nicht-immunologisch vermittelte Reaktionen sowie andererseits in die potentielle Übertragung bakterieller oder viraler Infektionskrankheiten einteilen. Ein weiteres Ordnungsprinzip berücksichtigt zusätzlich den zeitlichen Verlauf unerwünschter Nebenwirkungen<sup>16</sup>.

Eine der rationalen Ursachen der immunologisch bedingten Risikokonstellation liegt in der Diversität der Erythrozyteneigenschaften, oder allgemeiner gefasst, in der immunologischen Individualität eines jeden Menschen begründet. Bis zum Jahr 2016 wurden durch die „*International Society of Blood Transfusion*“ (ISBT) 346 verschiedene antigene Strukturen auf der menschlichen Erythrozytenoberfläche differenziert. Davon können 308 dieser unterschiedlichen Antigene in 36 derzeit bekannte Blutgruppensysteme eingeordnet werden. 38 Antigene verbleiben, die sich aktuell noch keinem der bekannten Blutgruppensysteme zuordnen lassen<sup>17</sup>. Zusätzlich zu dieser enormen Variabilität kommt die genetische Vielfalt und Komplexität des HLA-Systems, die zusammengenommen die großen interindividuellen Identitätsunterschiede eines Menschen unterstreichen.

In der täglichen Praxis spielt aber nicht nur die möglichst umfassende Beachtung divergierender erythrozytärer Oberflächeneigenschaften bei der Transfusion von Fremdblut eine wichtige Rolle. Im Rahmen der sogenannten transfusions-induzierten Immunmodulation können auch artifiziell mittransfundierte T-Lymphozyten in seltenen Fällen schwerwiegende Probleme verursachen<sup>18,19</sup>. Sie sind, im Gegensatz zu den kernlosen Erythrozyten, teilungsfähige Zellen und können diese Eigenschaft auch im Konservenblut über einen längeren Zeitraum bewahren. Solche vermehrungsfähigen Lymphozyten sind insbesondere bei immunsupprimierten Patienten in der Lage, eine sogenannte Graft-versus-Host-Reaktion mit all ihren deletären Folgen für den Empfängerorganismus auszulösen.

Ein weiteres immunpathologisches Krankheitsgeschehen betrifft die transfusions-assoziierte, nicht-kardiogene Lungeninsuffizienz (*transfusion related acute lung injury* – TRALI)<sup>20</sup>. Sie wird häufiger nach Frischplasmagabe als nach Erythrozytentransfusion



beobachtet und kann bei manifester Ausprägung lebensbedrohliche Komplikationen auslösen. Aufgrund der schwierigen und nicht einheitlichen Definition scheint dieses Krankheitsbild, gemessen an seiner tatsächlichen Häufigkeit, unterrepräsentiert zu sein<sup>21</sup>. Bei Manifestation einer TRALI geht das beschriebene Lungenversagen generell mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Erst in jüngerer Zeit konnte durch die ausschließliche Akzeptanz von männlichen Plasmaspenden bzw. den völligen Verzicht auf weibliche Einzelplasmaspender mit positiver Schwangerschaftsanamnese das Risiko einer TRALI deutlich reduziert werden<sup>22</sup>.

Neben der durch menschlichen Irrtum und Verwechslung verursachten ABO-inkompatiblen Fehltransfusion nehmen weltweit die durch Blut übertragbaren Infektionskrankheiten einen der vorderen Plätze in der transfusionsbedingten Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik ein<sup>23,24</sup>. Daher muss bei jeder Transfusion grundsätzlich immer das potentielle Risiko der Übertragung einer viralen oder bakteriellen Infektion sowie einer sogenannten Proteinopathie (von Creutzfeld-Jakob-Krankheit, Morbus Alzheimer) berücksichtigt werden. Durch die Entwicklung hochsensitiver Screening-Methoden für die Diagnostik und den Ausschluss viruslastiger Blutspender konnte die Gefahr, virale Infektionen auf dem Transfusionsweg zu übertragen, vor allem in Europa, Nordamerika und Australien deutlich reduziert werden. Dagegen besteht noch immer ein gewisses Infektionsrisiko für bakterielle Kontaminationen. Insbesondere bieten Thrombozytenkonzentrate aufgrund ihrer spezifischen Raumtemperaturlagerung ideale Wachstumsbedingungen für unterschiedliche Bakterienspezies<sup>25</sup>.

Andererseits generiert aber auch eine Lagerung bei niedrigen Temperaturen, die für die kontinuierliche Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten in der klinischen Routine

absolut unverzichtbar ist, ihre spezifischen Probleme<sup>26</sup>. In der Praxis können Erythrozytenkonzentrate bei 4°C, abhängig von der gewählten Stabilisatorlösung, über einen Zeitraum von 0 bis 42 Tage gelagert werden. Diese Niedrigtemperaturlagerung kann aber nicht annähernd die Situation der Erythrozyten in der menschlichen Mikrozirkulation simulieren und deren Funktionalität komplett präservieren. Das bedeutet, dass bereits mit der Blutentnahme auch potentielle Lagerungsschäden ihren Anfang nehmen. Nach gegenwärtigem Erkenntnisstand handelt es sich dabei vor allem um eine gesteigerte Membranfragilität mit Zunahme der Lipidperoxidation, einer Abnahme des 2,3-Bisphosphoglyzerats und des Adenosintriphosphats. Dazu kommen neben dem Verlust an zelleigenem Sickingstoffmonoxid auch die Freisetzung von Eisen und inflammatorischen Zytokinen<sup>27</sup>.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 werden von Putter und Seghatchian<sup>9</sup> die im Lagerungsprozess voranschreitenden erythrozytären Läsionen im Einzelnen beschrieben. Interessant sind besonders die schon nach relativ kurzer Zeit zu beobachtenden Veränderungen an der Morphologie der Erythrozyten. Dazu zählen die abnehmende Plastizität bei gleichzeitigem Verlust ihrer hämolytischen Stabilität sowie eine zunehmende Funktionseinschränkung sowohl während der Lagerungsphase als auch nach Transfusion in der mikrozirkulatorischen Strombahn. Bereits zwei Wochen nach Lagerungsbeginn demaskieren sich deutliche morphologische Veränderungen an der Erythrozytenmembran, die gepaart sind mit einem Anstieg metabolischer Biomarker als Hinweise auf einen progredienten Lagerungsschaden. Einen ersten Höhepunkt erreicht dieses Geschehen am Tag 21 nach Blutentnahme. Der Zellmembranschaden ist jetzt fast immer evident. Neben einer gesteigerten Hämolyseneigung nimmt die während der Kapillarpassage existentiell notwendige Verformbarkeit der Erythrozyten rapide ab, was letztlich in deren verstärkter Phagozytose durch körpereigene Makrophagen

mündet. Parallel zu den morphologisch sichtbaren Veränderungen laufen zusätzlich reaktive oxydative Prozesse ab, die hochwahrscheinlich Schlüsselproteine des Zellmetabolismus der Fremderythrozyten zerstören.

In einer Arbeit aus dem Jahr 2017 stellen Youssef und Spitalnik<sup>28</sup> die potentiellen Nebenwirkungen einer Bluttransfusion in einen noch größeren, immunologischen Zusammenhang. Dieser umfasst, neben der angeborenen und erworbenen, auch Bereiche einer ernährungsbedingten Immunität und unterscheidet in infektiöse, plasmatische, leukozytäre und erythrozytäre Folgeerscheinungen, die nicht notwendigerweise durch die Definition der klassischen Immunmodulation widergespiegelt werden. Die Autoren haben herausgestellt, dass auch optimal gelagerte, speziell gefilterte und daher leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate häufig eine kleine, undefinierte Menge an Plasma und Thrombozyten enthalten und zusätzlich eine noch geringere, aber trotzdem nachweisbare Anzahl an Leukozyten aufweisen. Dazu kommt, dass hochwahrscheinlich auch die Stabilisatorlösung selbst oder deren im Lagerungsverlauf entstehende Neben- und Abbauprodukte das Immunsystem des Empfängers beeinflussen.

Konsequenterweise mehren sich daher in jüngerer Zeit Literaturhinweise, die unabhängig von dem zugrundeliegenden Pathomechanismus der bekannten oder auch noch unbekanntem Blutübertragungsrisiken, eine allogene Bluttransfusion generell als eigenständigen und unabhängigen Parameter für einen schlechteren Therapieerfolg verantwortlich machen. Beispielfhaft seien drei Arbeiten erwähnt, in denen ein direkter Zusammenhang zwischen stattgehabter Transfusion und gesteigerter Mortalität bei traumatischen Patienten als hochwahrscheinlich beschrieben wurde<sup>29-31</sup>. In einer anderen, großangelegten retrospektiven Datenanalyse, die multizentrisch das

perioperative Transfusionsverhalten bei traumatologischen Patienten aus Nordamerika und Westeuropa über den Zeitraum von 1980 bis zum Juli 2008 untersuchte, stellen Napolitano et al.<sup>12</sup> sogar das primäre Therapieziel einer Erythrozytentransfusion, nämlich die Verbesserung der Gewebeoxygenierung infrage. Nach Auswertung von 20 klinischen Studien, die die Messung des Sauerstoffangebots und des Sauerstoffverbrauchs nach Fremdblutgabe zum Inhalt hatten, konnten sie zeigen, dass es erwartungsgemäß zwar in allen Fällen nach Transfusion zu einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration kam. Dabei wurde in 15 Studien auch das Sauerstoffangebot verbessert. Aber in nur drei von 20 untersuchten Arbeiten konnte über die Erhöhung der Hämoglobinkonzentration auch ein messbarer Anstieg der Sauerstoffaufnahme mit konsekutiv verbesserter Gewebeoxygenierung nachgewiesen werden. In ihren evidenzbasierten Empfehlungen lehnen sie daher einen niedrigen Hämoglobinwert als alleinigen Transfusionstrigger ab. Aber auch andere Autoren weisen darauf hin, dass die Gabe von gelagerten Fremderythrozyten nicht zwangsläufig zu einer verbesserten Gewebeoxygenierung führen muss. Durch verschlechterte Fließeigenschaften kann die periphere Sauerstoffversorgung sogar herabgesetzt werden<sup>32,33</sup>. Bei hämodynamisch stabilen, erwachsenen Intensivpatienten ließen sich durch eine liberale Transfusionsstrategie weder ihre Beatmungszeit noch deren Intensivtherapiedauer verkürzen<sup>34</sup>.

#### 1.4. Spezielle Aspekte der Bluttransfusion in der pädiatrischen Herzchirurgie

Bei Frühgeborenen wurde bereits im Jahr 2006 der vermeintliche Nutzen einer liberalen Transfusionsstrategie von Kirpalani et. al.<sup>35</sup> angezweifelt. In einer 2014 veröffentlichten retrospektiven Analyse, in die 1551 Neugeborene einbezogen waren, konnten Baxi et al.<sup>36</sup> eine deutlich höhere Inzidenz einer nekrotisierenden Enterokolitis bei reifgeborenen Kindern mit angeborenem Herzfehler nachweisen, wenn sie Fremdblut erhalten hatten. Kipps et al.<sup>37</sup> beschreiben einen unabhängigen Einfluss von Bluttransfusionen auf die Dauer der mechanischen Nachbeatmung herzoperierter Kinder. Salvin et al.<sup>38</sup> unterstreichen den verlängerten Krankenhausaufenthalt von Kindern, die nach Herzoperationen Fremdbluttransfusionen bekamen. Zu einem ähnlichen Schluss kommt auch zwei Jahre später die Arbeitsgruppe um Iyengar et al.<sup>39</sup>, die in einer 1631 Kinder umfassenden Studie, neben vermehrt aufgetretenen pulmonalen Komplikationen, ebenfalls eine verlängerte Krankenhausphase nachweisen konnte, wenn die Kinder im Rahmen ihrer Herzoperation transfundiert werden mussten.

Aber allein aus der unverhältnismäßigen Diskrepanz von kindlichem Blutvolumen zum Mindestfüllvolumen des extrakorporalen Kreislaufs ergibt sich in der täglichen Praxis eine so häufige Transfusionsindikation. Die zu erwartende Hämodilution nach Anschluss an die extrakorporale Zirkulation kann mittels einfacher Formel

$Hkte = \frac{BV (ml) * Hkta}{BV (ml) + PV (ml)}$ , schnell vorherbestimmt werden<sup>40</sup>, wobei gilt:

- Hkte = erwarteter Hämatokritwert des Patienten an der HLM in %,
- Hkta = Ausgangs-Hämatokritwert des Patienten in %,
- BV = errechnetes Blutvolumen des Patienten in ml,
- PV = Füllvolumen der HLM in ml.

Dabei wird deutlich, dass nur ein Parameter, nämlich das Füllvolumen der HLM, veränderbar ist und dieser Wert direkt proportional die resultierende Hämodilution beeinflusst. Konsequenterweise werden daher weltweit Anstrengungen unternommen, das Füllvolumen der HLM für die Operationen von Neugeborenen und kleineren Kindern zu reduzieren<sup>41-44</sup>. Dennoch gilt in vielen Zentren unverändert ein Mindestfüllvolumen der HLM als aktueller Standard, welches das errechnete intravasale Blutvolumen des zu operierenden Neugeborenen um das mindestens 2 bis 3fache überschreitet<sup>45,46</sup>. Um bei dieser induzierten, ausgeprägten Hämodilution ein ausreichendes Sauerstoffangebot während der HLM-Phase sicherzustellen, muss das primäre Füllvolumen zumindest anteilig aus Fremderythrozyten bestehen. Ab einer bestimmten Größenordnung erfordert die Gesamtmenge des verwendeten Füllvolumens neben der Substitution von Fremderythrozyten zusätzlich die Addition weiterer Blutkomponenten<sup>47</sup>. Diese häufig zentrumsspezifischen Kompositionen aus Erythrozyten, Frischplasma, Humanalbumin und anderen kolloidalen oder kristalloiden Ersatzlösungen sichern zwar uneingeschränkt das Überleben der kleinen Patienten während der extrakorporalen Zirkulation, bergen aber in sich selbst wiederum Gefahren und Risiken. Denkbar sind dabei nicht nur die in den aufgelisteten Transfusionsrisiken beschriebenen Probleme. Zusätzlich zu der Möglichkeit, eine Verdünnungskoagulopathie auszulösen, kommt der Umstand, dass die Gabe von Fremderythrozyten über die HLM immer als eine primär arterielle Transfusion angesehen werden muss. Nur wenig ist zum jetzigen Zeitpunkt über die Vorstellung bekannt, dass erythrozytäre Mikropartikel unter Umgehung des Lungenkreislaufs direkt das arterielle Gefäßsystem erreichen und möglicherweise schädigende Effekte in der Mikrozirkulation auslösen<sup>48</sup>.

## 1.5. Studienziele

In Anbetracht der Vielfalt und der zum Teil ungeklärten physiologischen, biologischen, biochemischen und physikalischen Veränderungen gelagerter Erythrozytenkonzentrate sowie deren assoziierter Kurz- und Langzeitfolgen für den Empfänger nach Transfusion hinsichtlich immunmodulatorischer Konsequenzen, bleiben zum jetzigen Zeitpunkt viele Fragen zum Nutzen und Risiko einer Fremdblutgabe unbeantwortet<sup>16</sup>. Der sich aktuell abzeichnende Paradigmen-Wechsel mit einer Abkehr von einer liberalen Transfusionsstrategie, die sich mehr aus empirischen und anekdotischen Daten rechtfertigt, hin zu einer eher restriktiven Herangehensweise auf der Grundlage von Analysen des Sauerstoffangebots und des Sauerstoffverbrauchs, ist unübersehbar<sup>49</sup>.

Dieses veränderte Problembewusstsein spiegelt sich zunehmend auch im Bereich der pädiatrischen Herzchirurgie und der entsprechenden aktuellen Literatur wider<sup>50</sup>.

Die große Herausforderung bei der effektiven Reduktion der Transfusionslast während kinderherzchirurgischer Operationen besteht in der konsequenten Minimierung des extrakorporalen Zirkulationsanteils. Nur durch eine drastische Verringerung des primären Füllvolumens der HLM lässt sich dieses ansonsten eklatante Missverhältnis zur Menge des kindlichen Blutvolumens abmildern.

Das allgemeine Studienziel dieser Arbeit besteht darin nachzuweisen, dass auch in der pädiatrischen Herzchirurgie eine deutliche Reduktion der bislang als unvermeidlich angesehenen allogenen Transfusionsraten machbar und vor allem sinnvoll ist.

In einem ersten Schritt soll gezeigt werden, dass über die drastische Verkleinerung des HLM-Füllvolumens eine fremdblutfreie Operation in ausgewählten Fällen selbst bei Neugeborenen ohne Vernachlässigung der Patientensicherheit möglich ist.

Darauf aufbauend wird in einem zweiten Schritt der Nachweis erbracht, dass sich durch die Verwendung gewichtsadaptierter HLM-Sets in Kombination mit einem umfassenden fremdblutsparenden Konzept ein deutlich vermindertes Transfusionserfordernis für Kinder aller Altersgruppen ergibt. Der klinische Nutzen dieses Vorgehens soll durch die Analyse des postoperativen Verlaufs erhärtet werden.

Wenn die Gabe allogener Blutkonserven dennoch unumgänglich ist, soll der Einfluss des Lagerungsalters der verwendeten Erythrozytenkonzentrate und der optimale perioperative Transfusionszeitpunkt bezüglich einer transfusionsassoziierten Morbidität untersucht werden.

Um dem Ziel einer fremdblutfreien, pädiatrischen Herzchirurgie schrittweise näherzukommen, wird an unserem Zentrum mittlerweile generell auf die routinemäßige Zugabe von Fremdblut zum primären Füllvolumen der HLM verzichtet<sup>51</sup>. Dieser Umstand ist deshalb bemerkenswert, weil er ausnahmslos auch für alle neonatologischen Patienten und kleineren Kinder gilt. Das Zusammenspiel von gewichtsadaptierten HLM-Sets mit einem umfassenden fremdblutsparenden Konzept soll hinsichtlich der daraus resultierenden Transfusionserfordernisse und deren assoziierter Morbidität analysiert werden.



## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Minimale intraoperative Hämodilution infolge eines sehr kleinen Füllvolumens der Herz-Lungen-Maschine bei der Korrekturoperation der Transposition der großen Gefäße bei Neugeborenen.

Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries.

*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Oct 2011;142(4):875-881.*<sup>52</sup>

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.068>

Nach Vorarbeiten innerhalb unserer eigenen Arbeitsgruppe von Chirurgen, Anästhesisten, Kardiotechnikern und Kinderkardiologen<sup>53-55</sup> konnten wir im Jahr 2011 erstmals über die erfolgreiche Korrektur einer Serie von 23 konsekutiv operierten Neugeborenen mit der Grunddiagnose „Transposition der großen Gefäße“ (dTGA) an einer HLM mit extrem niedrigem Füllvolumen berichten.

Diese 23 Kinder waren zwischen 2 und 17 Tage alt, wogen 1,7 bis 4,2 kg bei einer Körperlänge von 43 bis 55 cm. Die perioperative Überwachung der kleinen Patienten entsprach unserem Routinevorgehen. Dazu gehörten neben der kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung die kontinuierliche Messung von peripherer Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz, des arteriellen und zentralvenösen Drucks sowie der peripheren und zentralen Körpertemperatur. Alle 15 Minuten erfolgte eine Blutgasanalyse, die vor allem eine Erfassung der Laktatkonzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung miteinschloss. Dieses international übliche Standardmonitoring haben wir in unserer eigenen Klinik seit Jahren durch den routinemäßigen Einsatz der NIRS erweitert. Wie wir in einer früheren Arbeit zeigen konnten, gehört die Nahinfrarotspektroskopie während der HLM zu einem sehr sensitiven Monitorverfahren bezüglich einer schnellen und

verlässlichen Analyse der regionalen Oxygenierung kritischer Organe<sup>56</sup>. Daher ist aus unserer Sicht die nicht-invasive Messung der regionalen Gewebeoxygenierung mittels NIRS sowohl hinsichtlich ihrer qualitativen Information als auch bezüglich ihrer sehr kurzen zeitlichen Latenz ein absolut unverzichtbarer Bestandteil für die sichere Durchführung kinderherz-chirurgischer Operationen. In unserer Arbeit kam der NIRO 200, ein Nahinfrarot-spektroskop der Fa. Hamamatsu Photonics®, Hamamatsu City, Japan, zum Einsatz. In allen Fällen wurde die HLM fremdblutfrei gestartet. Als Antifibrinolytikum wurde eine kontinuierliche Infusion von Tranexamsäure (10mg/kg/h) verwendet. Ergab sich nach dem Anschluss der HLM ein Hämoglobinwert von weniger als 7 g%, wurden Fremderythrozyten substituiert. Die Kinder wurden auf 26 bis 28 °C gekühlt und der Herzfehler im Sinne einer arteriellen Umkehroperation korrigiert. Bei 6 von 23 Kindern mussten während der EKZ Fremderythrozyten gegeben werden. Drei Kinder aus dieser Gruppe erhielten zusätzlich Frischplasma während der Operation. Dagegen war in 17 Fällen intraoperativ keine Fremdblutgabe erforderlich. Zwar ergab die Messung der regionalen Gewebesauerstoffsättigung in der Gruppe der transfundierten Kinder höhere Oxygenierungsindizes. Sie waren jedoch im Vergleich zu den intraoperativ nicht transfundierten Kindern statistisch nicht signifikant verschieden. Bei 11 von 17 Kindern aus der Nichttransfusions-Gruppe wurde die Indikation zur Fremdblutgabe allerdings im weiteren Verlauf auf der Intensivstation gestellt. Trotzdem konnten 6 Kinder im Neugeborenenalter, das entspricht einem Anteil von 26 %, nach der Korrektur eines komplexen Herzfehlers ohne jede Gabe von Fremdblut in ihre häusliche Umgebung entlassen werden. Das Fazit dieser Studie ist, dass, unter Beachtung und Einhaltung aller Vorgaben zur Patientensicherheit, selbst bei neonatologischen Patienten komplexe herzchirurgische Operationen ohne Fremdbluttransfusionen möglich, vor allem aber auch sicher durchführbar sind.

















## **2.2. Körpergewichts-adaptierte Miniaturisierung der HLM-Systeme: Konsequenzen für die Transfusionserfordernisse in der Kinderherzchirurgie.**

Effects of a comprehensive blood-sparing approach using body weight-adjusted miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on transfusion requirements in pediatric cardiac surgery.

*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Aug 2012;144(2):493-499.*<sup>57</sup>

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.008>

Auch der Bereich der pädiatrischen Herzchirurgie wurde in den letzten Jahrzehnten geprägt und verändert durch eine Fülle an neuen Erkenntnissen und nachfolgenden Verbesserungen bei der Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Nicht nur die chirurgische Vorgehensweise, sondern auch die Möglichkeiten der modernen perioperativen Betreuung durch Anästhesiologie, Intensivtherapie und Kinderkardiologie haben einen entscheidenden Anteil daran, Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern eine Überlebenschance zu bieten, deren Prognose noch vor wenigen Jahren nahezu aussichts- und hoffnungslos war. Nicht zuletzt trägt auch die kontinuierliche Arbeit zur Verbesserung der HLM-Technik dazu bei, dass selbst längere Perfusionszeiten annähernd schadlos von den betroffenen Patienten toleriert werden.

Aber unbeeinflusst von den verschiedensten implizierten Innovationen besteht unverändert die Notwendigkeit, in bestimmten Phasen dieser Operationen Volumendefizite mit Fremdblut auszugleichen. Dieses Erfordernis resultiert in erster Linie aus der kritischen Hämodilution, die als Folge des Missverhältnisses von vorhandenem kindlichem Blutvolumen und dem Mindestfüllvolumen der HLM entsteht.

Um uns der Herausforderung zu stellen, kinderherzchirurgische Operationen mit einem minimalen Einsatz an Fremdblut sicher durchführen zu können, haben wir ein

umfassendes fremdblutsparendes Konzept erarbeitet. Dieses Vorgehen beinhaltet im Einzelnen:

1. Verzicht auf jede, nur durch die Routine vorgeschriebene Blutentnahme,
2. eine akribische chirurgische Technik mit minutiöser Blutstillung,
3. den Einsatz eines CellSavers mit entsprechender Retransfusion des autologen Blutes,
4. eine restriktive Transfusionsstrategie mit Definition eines Transfusions-Triggers von 7 g% während der extrakorporalen Zirkulation,
5. die Etablierung einer standardisierten, kontinuierlichen Überwachung der zerebralen und peripheren Gewebeoxygenierungsindizes mittels Nahinfrarot-spektroskopie,
6. und als zentrales Thema, eine gewichtsadaptierte Minimierung des Füllvolumens der HLM unter Beibehaltung aller vorgegebenen Sicherheitsstandards.

Unter Einhaltung dieser vereinbarten Vorgaben haben wir unser perioperatives Transfusionsverhalten bei 288 kinderherzchirurgischen Patienten mit einem Körpergewicht von 1,7 bis 15,9 kg überprüft. Zum Einsatz kamen gewichtsabhängig reduzierte Füllvolumina bei entsprechend miniaturisierten HLM-Sets. Das Füllvolumen bei Kindern mit einem Gewicht bis zu 3 kg betrug 95 ml. In der Gruppe der 3 bis 5 kg schweren Kinder waren es 110 ml und bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 5 bis maximal 16 kg wurden 200 ml verwendet.

Die Verwendung gewichtsadaptierter, miniaturisierter HLM-Sets zur Vermeidung einer unnötigen Hämodilution in Kombination mit einer umfassenden, restriktiven Transfusionsstrategie erlaubte es, bei 48,3 % der Kinder vollkommen auf eine intraoperative Transfusion zu verzichten. Bei 24,7 % der kleinen Patienten musste auch

im weiteren postoperativen Verlauf kein Fremdblut gegeben werden. In multivariaten Regressionsanalysen stellten sich ein niedriges Körpergewicht, die Komplexität des chirurgischen Eingriffs und eine persistierende Zyanose bei Palliativeingriffen als unabhängige Prädiktoren für eine intra- und postoperative Bluttransfusion heraus. Betrachtet man die postoperative Phase allein, waren neben der Wiederholungsoperation auch hier das niedrige Körpergewicht und eine persistierende Zyanose unabhängige Prädiktoren für die Notwendigkeit einer Fremdbluttransfusion. Mittlerweile wurde auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt, dass ein vorgegebener Algorithmus bei der Umsetzung einer restriktiven Transfusionsstrategie die Häufigkeit von allogenen Bluttransfusionen in der pädiatrischen Herzchirurgie deutlich reduziert<sup>50,58</sup>.

















### **2.3. Die Gabe von Fremdblut als eigenständiger postoperativer Morbiditätsfaktor nach herzchirurgischen Eingriffen im Kindesalter.**

Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach.

*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Sep 2013;146(3):537-542.<sup>59</sup>*

<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.101>

Wie bereits ausgeführt, sind kinderherzchirurgische Eingriffe üblicherweise mit einer hohen Transfusionswahrscheinlichkeit belastet, die vor allem durch das eklatante Missverhältnis von körpereigenem Blutvolumen und Füllvolumen der HLM bedingt ist.

Ermutigt durch die Vorgaben anderer Arbeitsgruppen<sup>42,43,60-62</sup> und bestätigt durch eigene Studienergebnisse<sup>52,55,57</sup> konnten wir zeigen, dass es möglich ist, selbst kleinere Kinder ohne Transfusionsnotwendigkeit sicher durch die perioperative Phase ihres herzchirurgischen Eingriffs zu führen.

Obwohl die allgemeinen Probleme einer liberalen Transfusionsstrategie bei kritisch kranken Kindern bekannt sind<sup>63</sup>, mangelt es doch an Studien, die die Transfusionsrisiken bei pädiatrischen Patienten während herzchirurgischer Eingriffe aufzeigen konnten. Daher haben wir uns in dieser Arbeit das Ziel gesetzt, die Daten der 288 Kinder, die im Rahmen unseres fremdblutsparenden Konzeptes bereits in früheren Studien beschrieben wurden, hinsichtlich ihrer postoperativen Morbidität und Mortalität auszuwerten. Der Effekt einer Fremdblutgabe auf die Dauer der mechanischen Beatmung und die Länge der Intensivtherapiezeit wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Die Länge der Nachbeatmungszeit betrug in der Gruppe der Kinder, die nicht transfundiert werden mussten, 11 Stunden. Die Kinder, die postoperativ Fremdblut erhalten hatten, waren im Mittel 33 Stunden beatmet und die Kinder, die bereits intraoperativ Transfusionen

bekamen, waren 93 Stunden beatmet. Die korrespondierenden Mittelwerte der Intensivtherapiedauer waren 1 Tag, 3,5 bzw. 8 Tage. Zusätzlich beeinflusste die pro Patienten notwendige Transfusionsmenge sowohl die Nachbeatmungszeit als auch die Gesamtzeit des Intensivtherapieaufenthaltes. Die Quintessenz dieser retrospektiven Analyse, dass hochwahrscheinlich allein durch die Gabe von Fremdblut ein unabhängiger und eigenständiger Parameter für eine verlängerte Nachatmungszeit und für einen prolongierten Intensivstationsaufenthalt generiert wird, rechtfertigt die Etablierung und weitere Vervollkommnung einer restriktiven Transfusionsstrategie in der pädiatrischen Herzchirurgie.















#### **2.4. Das Lagerungsalter transfundierter Erythrozyten beeinflusst verschiedene klinische Verlaufsparemeter in der Kinderherzchirurgie.**

Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery.

*Transfus Med Hemother. Apr 2014;41(2):146-151.*<sup>64</sup>

<https://doi.org/10.1159/000357998>

Wenn trotz restriktiver Transfusionspraxis die Gabe von Fremdblut unvermeidlich wird, ist das Ausmaß der bekannten klinischen Nebenwirkungen einer Transfusion dann zusätzlich abhängig von der Lagerungsdauer der gegebenen Erythrozyten?

Dieser Fragestellung sind wir in einer retrospektiven Analyse nachgegangen und haben den Einfluss des Lagerungsalters transfundierter Erythrozyten auf den frühpostoperativen Verlauf herzchirurgisch versorgter Kinder untersucht<sup>64</sup>. In die Studie eingeschlossen wurden 139 pädiatrische Patienten. Das mittlere Alter der Kinder betrug 14 Tage (2 Tage bis 4,1 Jahre), das mittlere Körpergewicht lag bei 5,4 kg (2,2 bis 16,2 Kg). In 17 % der Fälle, d.h. für 23 Kinder war die herzchirurgische Operation ein Wiederholungseingriff mit einer zumindest theoretisch höheren Transfusionswahrscheinlichkeit. Das Lagerungsalter der verwendeten Erythrozyten lag zwischen 0 und 14 Tagen. Untersucht wurden in multivariaten Analysen die pro Patienten erforderliche Transfusionsmenge, Parameter zur postoperativen Morbidität (Dauer der postoperativen maschinellen Beatmung und der Intensivtherapiezeit insgesamt) sowie postoperativ das C-reaktive Protein als zusätzlicher Inflamationsparameter.

26 Kinder erhielten Erythrozyten, die nur 3 Tage bis zur Transfusion gelagert worden sind. 126 Patienten bekamen Erythrozyten mit einem Lagerungsalter zwischen 4 und 14 Tagen. Die Kinder, die Transfusionen nach längerer Lagerungszeit bekommen hatten,

benötigten insgesamt mehr Blut. Das heißt, sowohl der Anteil an transfundierten Erythrozyten als auch die zusätzlich notwendige Gabe von Frischplasma war signifikant höher. Der optimale Lagerungszeitraum der gegebenen Fremderythrozyten lag in unserer Studie bei unter 6 Tagen. Ältere Erythrozytenkonzentrate führten zu einem höheren Anstieg des C-reaktiven Proteins und zu einer gesteigerten postoperativen Morbidität. Als Fazit der Studie wurde ein unabhängiger, grundlegender Einfluss des Konservenalters als eigenständiger Risikofaktor sowohl auf die Gesamtmenge der individuell notwendigen Transfusionseinheiten als auch auf die frühpostoperative Morbidität herausgearbeitet.

Eine nachträgliche Bekräftigung erlangten unsere Ergebnisse zusätzlich durch die umfangreichen Untersuchungen über kumulative Schädigungsmechanismen gelagerter Erythrozyten von Putter und Seghatchian<sup>9</sup>.















## **2.5. Der Zeitpunkt einer Bluttransfusion während oder nach extrakorporaler Zirkulation spielt eine Rolle bei der postoperativen Morbidität von Neugeborenen im Rahmen herzchirurgischer Operationen.**

Blood transfusion during versus after cardiopulmonary bypass is associated with postoperative morbidity in neonates undergoing cardiac surgery.

*Perfusion. Jul 2014;29(4):327-332.*<sup>65</sup>

<https://doi.org/10.1177/0267659113517922>

An einem Kollektiv von 122 konsekutiv herzchirurgisch operierten neugeborenen Kindern im Alter von 2 bis 31 Tagen haben wir in einer weiteren retrospektiven Untersuchung die Frage gestellt, ob auch der Zeitpunkt einer Fremdblutgabe während des herzchirurgischen Eingriffs Einfluss auf die frühpostoperative Morbidität der kleinen Patienten haben könnte<sup>65</sup>.

Die gefundenen Ergebnisse lassen zwar keine grundsätzliche Aussage über die Frage nach dem kritischen Zeitpunkt einer notwendigen Transfusion zu. In der multivariaten Analyse konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen der Fremdblutgabe während der extrakorporalen Zirkulation im Gegensatz zur Transfusion nach Beendigung der HLM-Phase hinsichtlich einer erhöhten Gesamttransfusionsmenge sowie eines schlechteren frühpostoperativen Zustands herausgearbeitet werden. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse von Ranucci et al.<sup>48</sup>. Diese Autoren konnten negative Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf von herzoperierten Kindern nur dann nachweisen, wenn die gelagerten Erythrozytenkonzentrate bereits zum Füllen der HLM verwendet wurden, nicht dagegen, wenn sie erst nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation transfundiert werden mussten. Eine Erklärung könnte auch hier der vermutete Lagerungsschaden der zur Transfusion kommenden Erythrozyten bieten, der sich möglicherweise unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation potenziert<sup>9</sup>.

Die stärkere Fragilität gelagerter Erythrozyten führt zur Bildung von Mikropartikeln<sup>66</sup>, die bei Unterschreitung einer kritischen Größe von 33µm den arteriellen Filter an der HLM passieren. Diese Partikel werden im Gegensatz zu denen, die von intravenös transfundierten Erythrozyten stammen, nicht über das vorgeschaltete, protektive Mikrozirkulationssystem der Lungenstrombahn herausgefiltert und eliminiert<sup>67</sup>. Stattdessen können sie direkt in der peripheren Endstrombahn der Organe und Gewebe ihre möglicherweise schädigende Wirkung entfalten.















## **2.6. Fremdblutfreies Füllvolumen bei miniaturisierten HLM-Sets in der pädiatrischen Herzchirurgie: Unabhängige Einflussgrößen auf Transfusionserfordernisse und postoperative Morbidität.**

Asanguineous priming of miniaturized paediatric cardiopulmonary bypass circuits for congenital heart surgery: independent predictors associated with transfusion requirements and effects on postoperative morbidity.

*European Journal of Cardiothoracic Surgery* 53 (2018) 1075-1081.<sup>68</sup>

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx479>

In der pädiatrischen Herzchirurgie ist die unverändert große Diskrepanz zwischen kindlichem Blutvolumen und sicherem Mindestfüllvolumen derzeitiger HLM-Systeme für die in vielen Fällen unvermeidliche Transfusionsindikation verantwortlich. Diese häufig notwendige Transfusion gilt andererseits als Wegbereiter eines schlechteren postoperativen Verlaufs mit verlängerter Beatmungszeit und Intensivtherapiedauer<sup>59,65</sup>. Da die Ausgangsmenge des individuellen kindlichen Blutvolumens eine nicht variable Größe ist, kann nur über eine konsequente Verkleinerung des extrakorporalen Kreislaufs die initiale Hämodilution reduziert werden. Diese Vorgehensweise gilt als *conditio sine qua non*, um auch bei kinderherzchirurgischen Operationen ohne allogene Transfusion auszukommen<sup>33,38,39,43-45</sup>.

Über einen Zweijahreszeitraum von 2013 bis 2015 haben wir die Daten von 579 konsekutiv operierten Patienten retrospektiv analysiert, die mit einem Körpergewicht von 1,48 bis 15 kg an unserer Klinik herzchirurgisch versorgt wurden. In allen Fällen wurde die HLM ohne Fremdblutfüllung gestartet. Das war möglich durch eine konsequente körpergewichts-adaptierte Miniaturisierung der HLM. Für Kinder mit einem Gewicht bis zu 2,5 kg wurde ein primäres Füllvolumen von nur noch 75 ml benötigt. Bei Kindern von 2,5 bis 5 kg waren es 95 ml, für die 5 bis 11 kg schweren Patienten 110 ml

und bei Kindern bis 15 kg Körpergewicht 280 ml. Die HLM-Füllung erfolgte ausschließlich nur mit einer balancierten Elektrolytlösung (Sterofundin ISO, B. Braun Melsungen AG) und Heparin.

28 Kinder mussten bereits vor dem Beginn der HLM transfundiert werden. In 20 Fällen war dafür eine Anämie verantwortlich, 3 Kinder waren in einem hypovolämem Kreislaufzustand und in 5 Fällen löste eine chirurgische Blutung die notwendig werdende Transfusion aus.

Insgesamt mussten 198 Kinder während der HLM-Phase transfundiert werden. 290 Kinder wurden vor oder nach der extrakorporalen Zirkulation mit Fremdblut versorgt. 91 Kinder erhielten über die gesamte perioperative Phase kein Fremdblut.

Die Transfusions-Inzidenz war vor allem abhängig von einem niedrigen Körpergewicht, einer vorausgegangenen Sternotomie, einer palliativ-chirurgischen Versorgung, einem niedrigen Ausgangs-Hb und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation. Sie war nicht abhängig vom ermittelten RACHS-Score<sup>1</sup> oder dem Grad der Hypothermie.

Die Dauer der mechanischen Beatmung und die Gesamtintensivtherapiezeit waren am kürzesten in der Nicht-Transfusionsgruppe und am längsten in der Gruppe, in der während der HLM-Phase transfundiert wurde.

Die Laktat-Konzentration stieg in allen drei Gruppen signifikant an. Sie war am höchsten in der Gruppe, in der während der HLM-Phase transfundiert wurde und am niedrigsten in der Nicht-Transfusionsgruppe.

Die Krankenhaus-Mortalität lag bei 2,6 %. In der Nicht-Transfusionsgruppe verstarb kein Patient.

Als Fazit dieser Arbeit soll die prinzipielle Machbarkeit einer fremdblutfreien HLM-Füllung für alle Altersklassen herausgestellt werden. Dieser initiale Fremdblutverzicht schafft zusammen mit einem weiterführenden, umfassenden fremdblutsparenden Konzept die Voraussetzung für das Ziel einer transfusionsfreien pädiatrischen Herzchirurgie. Wenn es gelingt, die Transfusion allogener Erythrozytenkonzentrate bereits während der HLM-Phase zu vermeiden, wäre dies ein entscheidender Schritt auf dem Weg zu einer weiteren Reduktion der transfusionsassoziierten Morbidität.

















### 3. Diskussion

Trotz evidenz- und erfahrungsbasierter Leitlinien hin zu einer mehr restriktiven Anwendung von Blut- und Blutprodukten, klafft auch im Bereich der Pädiatrie eine substanzielle Lücke zwischen den Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften und deren Umsetzung in die klinische Praxis.

Noch schwieriger wird es in der pädiatrischen Herzchirurgie, einem Bereich mit spezifischen Bedürfnissen und Besonderheiten, fremdblutsparende Maßnahmen erfolgreich in die tägliche Routine zu integrieren<sup>69</sup>. International musste man im Jahr 2007 davon ausgehen, dass ein Anteil von nur 15 – 20 % pädiatrischer Patienten mehr als 80 % der in der gesamten Herzchirurgie eingesetzten Blutprodukte verbraucht<sup>70</sup>. Diese Tatsache ist in erster Linie der primären Füllung der HLM mit Blutprodukten zu verdanken, die im Verlauf häufig unverzichtbare Folgetransfusionen nach sich zieht. Wenn aber andererseits der Einsatz von Fremdblut als eigenständiger Risikofaktor für eine generell höhere Komorbidität angesehen wird<sup>35-38</sup>, werden im Interesse unserer kleinen Patienten alle Anstrengungen verständlich, den einzigen derzeit variablen Parameter, das Füllvolumen der HLM, drastisch zu reduzieren.

Nach intensiven Vorarbeiten zur schrittweisen Reduktion des extrakorporalen Kreislaufanteils und erfolgreichen Einzelfalldarstellungen von fremdblutfreien Operationen bei ausgewählten kleinen Patienten<sup>53-55</sup>, konnten wir erstmals im Jahr 2011 bei einer Serie von 23 konsekutiv operierten, neugeborenen Kindern mit der Grunddiagnose einer dTGA über unser Transfusionsverhalten berichten.

Die wichtigste Aussage dieser Arbeit betrifft die prinzipielle Machbarkeit von fremdblutfreien, komplexen herzchirurgischen Operationen unter Wahrung aller

Sicherheitsstandards auch im Neugeborenenalter. Dabei war es besonders wichtig zu zeigen, dass dieses Ziel unter der speziellen Berücksichtigung einer zu jedem Zeitpunkt garantierten, adäquaten Gewebeoxygenierung erreichbar ist.

Verglichen mit den Anstrengungen anderer Arbeitsgruppen, liegt der entscheidende Unterschied für das Gelingen unseres Vorgehens in der bislang einzigartigen Miniaturisierung der verwendeten HLM-Sets. Dabei spielt trotz allem die Einhaltung aller vorgegebenen Sicherheitsstandards, einschließlich der Verwendung eines arteriellen Filters, der im Übrigen anderen Arbeitsgruppen durchaus verzichtbar zu sein scheint<sup>43</sup>, eine große Rolle.

Ein weiterer Unterschied zu anderen Studien besteht in der ausschließlichen Einbeziehung neugeborener Kinder, die sich bei Transpositionsstellung ihrer großen Gefäße einer komplexen Herzoperation unterziehen mussten.

74 % der Kinder erhielten intraoperativ kein Fremdblut. Bei 26 % der untersuchten Neugeborenen konnte eine allogene Transfusion bis zur Entlassung aus der stationären Pflege komplett vermieden werden. Dabei galt für uns eine Hämoglobin-Konzentration von 7 g%, die einem Hämatokrit von ca. 21 % entspricht, als Transfusionstrigger an der HLM.

Wir sind uns durchaus bewusst, dass mögliche, mit der Hämodilution in Zusammenhang stehende Probleme generell abzuwägen sind gegen die perspektivisch potentiellen Vorteile einer fremdblutfreien Operation. Andererseits ist bis heute der kritische und daher nicht zu unterschreitende Hämatokrit bei Neonaten und Kleinkindern nicht eindeutig definiert<sup>43,71</sup>. Es existieren zwar ältere Literaturhinweise darüber, dass eine HLM-bedingte Hämodilution bei Unterschreitung eines Hämatokrit-Wertes von 22 % zu

einer verzögerten psychomotorischen Entwicklung der betroffenen Kinder führen kann<sup>70-72-74</sup>, nur unterscheiden sich die angegebenen Perfusionsverhältnisse deutlich von unserem Protokoll. Neben einer nur moderaten Hypothermie (26 bis 28 °C) während der EKZ an unserem Zentrum verwenden wir etwa dreifach höhere Flussraten an der HLM. Wir können zwar nicht mit Sicherheit ausschließen, dass diese Unterschiede postoperative, psychomotorische Probleme unserer Kinder verhindern. Aber durch das kontinuierliche Monitoring der zerebralen Oxygenierungsindizes mittels NIRS haben wir ein zusätzliches Instrumentarium zur Verfügung, eventuell auftretende Phasen einer zerebralen Sauerstoffuntersättigung rechtzeitig zu detektieren und effektiv zu behandeln. Diese alarmierende Situation trat aber in keinem Fall ein. Bedingt durch die Charakteristik ihres zyanotischen Herzfehlers wiesen alle Kinder nach dem HLM-Anschluss sofort wesentlich höhere Oxygenierungsindizes auf als präoperativ.

Die Laktatkonzentration im Blut stieg bei allen Kindern moderat an, war aber am stärksten ausgeprägt in der Gruppe, die transfundiert werden musste. Möglicherweise ist dafür der eigene Laktatgehalt des transfundierten Fremdbluts verantwortlich.

Zu den Limitationen dieser Studie zählt die relativ kleine Zahl an untersuchten Patienten. Da in beiden Gruppen ein vergleichbarer Verlauf hinsichtlich Beatmungszeit, Intensivtherapiedauer und postoperativer Komplikationen zu beobachten war, ließen sich durch die Vermeidung allogener Transfusionen keine direkt messbaren Vorteile für die betroffenen Kinder ableiten. Ebenso wurden keine neurologischen Nachuntersuchungen veranlasst, die eventuelle mentale oder psychomotorische Entwicklungsrückstände der Kinder aus der Nicht-Transfusionsgruppe aufgedeckt hätten.



Das Ziel dieser ersten Arbeit bestand aber vor allem darin zu zeigen, dass ein drastisch reduziertes HLM-Füllvolumen in Kombination mit einer restriktiven Transfusionsstrategie einen teilweise kompletten Verzicht von perioperativen Fremdblutgaben selbst bei neonatologischen Patienten möglich macht. Zum anderen konnten wir darlegen, dass auch bei komplexen herzchirurgischen Operationen die Häufigkeit allogener Transfusionen effektiv reduziert werden kann.

Ermutigt durch diesen Anfangserfolg haben wir in einem nächsten Schritt geprüft, ob ein in Einzelfällen umsetzbares, umfassendes fremdblutsparendes Konzept an unserem Zentrum auch auf alle anderen zu operierenden Kinder zu übertragen wäre. Neben den allgemein akzeptierten Maßnahmen zur Vermeidung iatrogenen, perioperativer Blutverluste, bestand die wichtigste Neuerung unseres Vorgehens in der prinzipiellen Anwendung von gewichtsadaptierten, miniaturisierten HLM-Sets.

So war es möglich, dass von 288 kleinen Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 1,7 und 15,9 kg annähernd die Hälfte der Kinder (48,3 %) keine intraoperative Fremdblutgabe benötigte. Ausgedehnt auf die Phase der postoperativen Nachbetreuung konnten insgesamt 24,7 % aller herzoperierten Kinder gänzlich ohne allogene Transfusionsindikation in die häusliche Pflege entlassen werden. In der multivariaten, logistischen Regressionsanalyse waren das niedrige Körpergewicht, die Komplexität des chirurgischen Eingriffs und das Persistieren einer zentralen Zyanose nach Palliativeingriff unabhängige Prädiktoren einer perioperativen Transfusion.

Dass auch andere Arbeitsgruppen nach Wegen und Möglichkeiten suchen, die Transfusionshäufigkeit über die Verringerung des HLM-Füllvolumens zu reduzieren, zeigt die aktuelle Studienlage<sup>42,43,46,60,61</sup>. Der Hauptunterschied zu den zitierten anderen Arbeiten besteht in den an unserem Zentrum verwendeten deutlich kleineren HLM-Sets.

Wir haben dennoch nicht auf die Implementation eines, das Füllvolumen der HLM diskret vergrößernden, arteriellen Filters verzichtet und zum anderen unsere Analyse auch auf den postoperativen Zeitraum ausgedehnt. Zusätzlich haben wir alle in dem untersuchten Zeitraum operierten Kinder konsekutiv in die Studie eingeschlossen und nicht nur die Patienten mit weniger komplexen Operationen berücksichtigt.

Die Veröffentlichung, die noch am ehesten mit den Daten aus unseren Arbeiten vergleichbar ist, kommt von Kotani et. al.<sup>61</sup>. Als Transfusionstrigger wurde hier ein Hämatokrit-Wert von weniger als 20 % angegeben. Das verwendete Füllvolumen lag allerdings bei 300 bis 500 ml. 49,3 % der Kinder wurden transfusionsfrei operiert. Dieses Ergebnis entspricht ungefähr dem von uns erreichten Anteil von 48,3 %. Allerdings waren die Kinder im Mittel mit 23,5 Monaten und 10,4 kg sowohl deutlich älter als auch schwerer als in unserer Studie (5,4 Monate und 5,8 kg). Das kleinste Kind in der Studie von Kotani et. al.<sup>61</sup> wog 5 kg, während bei uns 137 Kinder mit einem Gewicht von 1,7 bis 5 kg eingeschlossen waren, von denen immerhin 30 % kein Fremdblut benötigten.

Miyaji et. al.<sup>42</sup> berichteten über ein von ihnen verwendetes minimales Füllvolumen von 140 ml für 70 Kinder zwischen 4 und 7 kg Körpergewicht. In 64 % konnten sie eine transfusionsfreie Operation erreichen. Der Hauptunterschied zu unseren Ergebnissen lag auch hier in der Patientenpopulation. In unserer Studie wogen allein 74 der 288 Kinder weniger als 4 kg. Dazu kommt, dass in der Gruppe von Miyaji et. al.<sup>42</sup> bei der Hälfte der Kinder weniger-komplexe, chirurgische Eingriffe im Sinne eines Vorhof- bzw. Ventrikelseptumverschlusses durchgeführt wurden.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Analyse lag in der Suche nach potentiellen Prädiktoren für eine intra- bzw. postoperative Transfusionsindikation. Die Identifizierung dieser speziellen Risikofaktoren war uns besonders wichtig, weil deren eventuelle

Beeinflussbarkeit als nächster Schritt gesehen wurde, unsere Transfusionshäufigkeit weiter zu reduzieren. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher<sup>61,62,75</sup> konnten wir zeigen, dass vor allem das niedrige Körpergewicht und die Komplexität des Eingriffs eigenständige Risikofaktoren für eine Transfusionsnotwendigkeit darstellen. In nur einer der zitierten Arbeiten<sup>61</sup> zählte ein niedriger präoperativer Hämatokrit-Wert zu den Risikofaktoren für die nachfolgend notwendig werdende intraoperative Transfusion. Erstaunlicherweise konnten wir diese Aussage nicht bestätigen. In unserer Analyse führte ein niedriger initialer Hämatokrit nicht automatisch zu einem erhöhten perioperativen Transfusionsaufkommen. Möglicherweise scheint das von uns verwendete geringe Primärfüllvolumen der HLM den Effekt eines niedrigen Ausgangshämoglobins auch auf das nachfolgende Transfusionsverhalten zu minimieren.

Anders stellte sich die Situation bei isolierter Betrachtung der Kinder mit zyanotischen Herzfehlern und ihren pathophysiologischen Besonderheiten dar. Hier hatten die nicht-transfundierte Patienten bereits initial immer signifikant höhere Hämatokrit-Ausgangswerte als die Kinder, die perioperativ Fremdblut erhalten mussten.

Daher fand sich, insbesondere bei den Kindern mit präoperativer Zyanose, ein weiterer unabhängiger, prädiktiver Faktor für eine intra- und postoperative Transfusionsindikation, wenn sie nur palliativ-chirurgisch versorgt werden konnten und ihre Zyanose nach der Operation weiterbestand.

Das von uns praktizierte restriktive Transfusionsverhalten resultiert aus der in der täglichen Routine zu vermutenden und in der Literatur ansatzweise beschriebenen, erhöhten postoperativen Morbidität von herzoperierten Kindern, die perioperativ Fremdblut erhalten mussten<sup>37,38,75,76</sup>. Allerdings wurde in keiner der zitierten Arbeiten

der Einfluss eines umfassenden, fremdblutsparenden Konzepts auf die postoperative Morbidität in der pädiatrischen Herzchirurgie systematisch untersucht. Wir haben daher in einer weiteren Analyse die Gruppe der bereits beschriebenen 288 Kinder hinsichtlich ihrer postoperativen Morbidität in Abhängigkeit von der jeweiligen Transfusionsnotwendigkeit untersucht. Die Hypothese, dass eine transfusionsfreie Operation die Länge der mechanischen Beatmungszeit und den intensivstationären Aufenthalt reduziert, wurde einer multivariaten Analyse unterzogen. Dabei stellte sich heraus, dass eine allogene Transfusion als unabhängiger Parameter verantwortlich zu sein scheint, für einen verschlechterten postoperativen Verlauf. Die Kinder, die bereits intraoperativ Fremdblut benötigten, wiesen die längste Nachbeatmungszeit und die ausgedehnteste Intensivtherapiedauer auf, gefolgt von den Kindern, die nur postoperativ transfundiert wurden. Aber nicht nur die Tatsache, dass transfundiert werden musste, sondern auch die Gesamtmenge des transfundierten Fremdbluts beeinflusste den postoperativen Verlauf negativ. Diese Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur gefundenen Angaben. In einer retrospektiven Analyse wurde eine erhöhte Infektionsrate in Abhängigkeit von der Gesamtmenge an transfundiertem Fremdblut gefunden<sup>76</sup>. Auch die Länge der Nachbeatmungszeit korrelierte mit der intraoperativen Transfusionsnotwendigkeit<sup>75</sup> und der Gesamtmenge des verwendeten Fremdbluts<sup>37</sup>. In einer weiteren Studie wurde die postoperative Transfusionsmenge positiv mit der Nachbeatmungszeit, der perioperativen Infektionsrate und einem akuten Nierenversagen korreliert<sup>38</sup>.

In unserer Arbeit wurden diese beschriebenen Probleme an einer großen Gruppe von 288 Kindern analysiert, die im Rahmen eines umfassenden, restriktiven Transfusionsverhaltens herzchirurgisch operiert wurden. Fast 25 % der in die Studie eingeschlossenen Kinder konnten komplett ohne perioperative Transfusionsnotwendigkeit in die häusliche Pflege entlassen werden. 24 % der kleinen Patienten benötigten nur postoperativ die

Gabe von Fremdblut, während in 52 % der Fälle bereits intraoperativ transfundiert werden musste.

Einige Faktoren, wie ein niedriges Körpergewicht, die Länge der aortalen Klemmzeit oder die HLM-Dauer sowie die Notwendigkeit eines Wiederholungseingriffs verlängern ebenfalls die Dauer der mechanischen Nachbeatmung und die Intensivtherapiezeit. Dennoch stellte sich in der multivariaten Analyse die Gabe von Fremdblut als eigenständiger und unabhängiger Parameter für eine gesteigerte postoperative Morbidität heraus.

Ein weiteres Resultat unserer Untersuchung war die Tatsache, dass bei unvermeidbarer Transfusionsindikation generell nur die minimal erforderliche Menge an Fremdblut gegeben werden sollte. Denn auch das Volumen des transfundierten Fremdbluts korrelierte positiv mit der gefundenen postoperativen Morbidität. Ein unerwarteter Befund ergab sich aus der Beziehung eines hohen Hämatokrits an der HLM zu einer verlängerten Beatmungs- und Intensivtherapiezeit. Wir gehen davon aus, dass dieser Effekt durch den Einschluss der zyanotischen Kinder mit den für sie typischen und notwendigen, höheren Hämatokritwerten resultierte.

Die Limitationen dieser Arbeit ergeben sich aus den bereits genannten Faktoren wie der Beschränkung auf eine retrospektive Analyse, das Nichtvorhandensein eines Schwellenwertes für einen nicht weiter zu unterschreitenden Hämatokrit und der Tatsache, dass unserem Vorgehen keine neuropädiatrischen Untersuchungen gefolgt sind. Es bleibt aber ein generelles Problem bei der statistischen Aufbereitung retrospektiv erhobener, klinischer Parameter, Ursachen und Folgephänomene sicher zu unterscheiden.

Ein zusätzlicher interessanter Diskussionspunkt ergab sich aus der Datenanalyse der vorgelegten Studie: Der Zeitpunkt bei einer unvermeidlichen Fremdblutgabe scheint nicht unwesentlich auf den postoperativen Verlauf einzuwirken und sollte daher möglichst auf die Phase nach der HLM verschoben werden. Um diesen Befund genauer zu analysieren, haben wir in einer weiteren Arbeit das Lagerungsalter der verwendeten Erythrozytenkonzentrate untersucht<sup>64</sup>. Das Ergebnis dieser Untersuchung unterstützte die Forderung nach Verwendung möglichst frischer Erythrozytenkonzentrate in der pädiatrischen Herzchirurgie. Die Dauer der postoperativen Nachbeatmung war länger und der Spitzenwert des CRP signifikant höher, wenn die transfundierten Erythrozyten länger als 6 Tage gelagert waren. Der Befund, dass das Alter der transfundierten Erythrozyten die Gesamtmenge der erforderlichen Transfusion erhöht, wird auch durch frühere Studien anderer Arbeitsgruppen gestützt<sup>77,78</sup>. Möglicherweise wird aber auch das Gerinnungssystem durch ältere Erythrozytenkonzentrate negativ beeinflusst und zieht, wie in unserer Studie gezeigt, mehr FFP-Transfusionen nach sich.

Dass die, für einen reibungslosen chirurgischen Ablauf notwendige, permanente Bevorratung und Kältelagerung von Erythrozytenkonzentraten nicht annähernd deren Situation in der menschlichen Mikrozirkulation simulieren kann, ist offensichtlich und wird eindrucksvoll durch aktuelle Arbeiten belegt<sup>9,41</sup>.

So lässt sich auch die von uns geforderte, möglichst kurze Lagerungszeit der in der pädiatrischen Herzchirurgie verwendeten Erythrozytenkonzentrate untermauern. Sicher ist, dass unterschiedlichste Vorgehensweisen, beginnend mit der Blutentnahme über die verwendete Stabilisatorlösung bis hin zur finalen Lagerungszeit, direkten Einfluss nehmen auf die Qualität der potentiell zu transfundierenden Fremderythrozyten. Daher sind vor grundlegenden Schlussfolgerungen weitere Studien erforderlich, die

randomisiert die Transfusion von frischen gegen ältere Erythrozytenkonzentrate oder den Effekt eines völligen Verzichts auf Fremdblut hinsichtlich der postoperativen Mortalität vergleichen.

Neben dem Lagerungsalter der gegebenen Fremderythrozyten schien nach unseren Beobachtungen auch der Zeitpunkt der Transfusion direkte Auswirkungen auf die postoperative Morbidität zu haben. Daher haben wir in einer nächsten retrospektiven Analyse die Daten von 122 konsekutiv operierten, neugeborenen Kindern, die alle perioperativ Fremdblut benötigten, bezüglich des Transfusionszeitpunktes analysiert<sup>65</sup>. Wir sind der Frage nachgegangen, ob es einen Unterschied hinsichtlich der transfusionsassoziierten Morbidität gibt, Fremderythrozyten bereits während der HLM-Phase zu geben oder erst danach.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung waren ein stärkerer, über den Zeitraum von 48 Stunden gemessener, postoperativer Blutverlust, eine längere Beatmungszeit und eine längere Intensivtherapiedauer, wenn die Transfusion noch an der HLM erfolgte. Obwohl sich die beiden Patientengruppen in einigen Charakteristika voneinander unterschieden, konnte über eine multivariate Analyse der Transfusionszeitpunkt an der HLM als unabhängiger Parameter für einen schlechteren postoperativen Verlauf herausgearbeitet werden. Dieses Ergebnis ist für uns deshalb bemerkenswert, weil während der HLM-Phase gegebene Fremderythrozyten als arteriell appliziert gelten und daher zu besonderen Problemen führen können. Die auf diesem Weg transfundierten, noch dazu potentiell lagerungsgeschädigten Erythrozyten erreichen unter Umgehung der Lungenstrombahn direkt das arterielle Kapillarsystem. Auf diese Weise können Mikroaggregate bereits geschädigter Fremderythrozyten eine deletäre Wirkung innerhalb der Mikrozirkulation vitaler Organe ausüben. Das ist insbesondere vorstellbar

für Aggregate, die kleiner als 33µm sind. Alle größeren Partikel würden durch die vorgeschalteten Filtersysteme eliminiert.

Ein anderer, potentieller Schädigungsmechanismus könnte aus der bereits nach kurzer Lagerungszeit verlorengegangenen Verformbarkeit der Fremderythrozyten resultieren<sup>41</sup>. Auch hier wäre, bedingt durch den mechanischen Stress an der HLM, eine mikrozirkulatorische Funktionsstörung vorstellbar. Auch wenn die Erklärungen zum jetzigen Zeitpunkt noch spekulativ anmuten, werden unsere Ergebnisse zumindest in ihrer finalen Aussage bekräftigt durch die Studie von Ranucci et. al.<sup>48</sup>. Diese Arbeitsgruppe konnte einen negativen Einfluss von gelagerten Fremderythrozyten auf die postoperative Morbidität nur dann nachweisen, wenn die Transfusion noch während der HLM-Phase erfolgte. Nach Beendigung der EKZ gelang dieser Nachweis nicht mehr.

Die Grenzen der Aussagekraft dieser Arbeit werden auch hier durch die ausschließlich retrospektive Datenanalyse bestimmt. Zum anderen differieren die Gruppen der untersuchten Kinder nicht nur hinsichtlich ihrer perioperativen Transfusionsnotwendigkeit, sondern auch bezüglich anderer wichtiger Determinanten der postoperativen Morbidität. Die von uns gewählte statistische Methode einer multivariaten Analyse kann den daraus resultierenden „group assignment bias“ möglicherweise nicht vollständig ausgleichen. Ein Propensity-Score-Matching würde dieses Problem womöglich besser lösen, doch war die Fallzahl dieser Studie mit 122 Patienten zu gering für eine derartige Analyse.

Letztlich war es nur konsequent, unser gesamtes Routinevorgehen dahingehend zu ändern, dass bei der herzchirurgischen Versorgung aller Patienten, einschließlich der kleinsten zu operierenden Kinder, die HLM generell ohne eine vorherige Füllung mit Fremdblut gestartet werden kann. Dieser Schritt war möglich durch die Verwendung



körpergewichts-adaptierter HLM-Komponenten, ohne dabei unverzichtbare Sicherheitsaspekte zu vernachlässigen.

In einem Zweijahreszeitraum von 2013 bis 2015 haben wir die Daten von 579 konsekutiv operierten, herzchirurgischen Kindern mit einer Gewichtsobergrenze von 15 kg ausgewertet. Gestaffelt nach ihrem jeweiligen Körpergewicht wurden diese Kinder an vier unterschiedlich konfektionierten HLM-Sets operiert. Dabei reichte die Spanne von dem kleinsten, derzeit von uns realisierbaren Füllvolumen von 73 ml für die Kinder unter 2,5 kg bis zu einem Füllvolumen von 280 ml für die größeren Kinder zwischen 11 und 15 kg.

Durch die Kombination dieser körpergewichts-adaptierten HLM-Konfiguration mit einer allgemein restriktiven Transfusionsstrategie konnte eine Fremdblutgabe während der HLM-Phase bei fast 2/3 der 579 untersuchten Patienten vermieden werden. 16 % aller operierten Kinder unter 15 kg Körpergewicht wurden ohne jede Bluttransfusion in die häusliche Pflege entlassen. Diese Zahl ist niedriger als das zu einem früheren Zeitpunkt von uns veröffentlichte Ergebnis von 25% in einer anderen Studie<sup>57</sup>. Eine Erklärung bieten der in der aktuellen Arbeit höhere RACHS-Score<sup>1</sup> als Ausdruck einer komplexeren Herzerkrankung und die Verschiebung des niedrigsten, von uns an der HLM noch tolerierten Hämoglobinwertes von 7 auf 8 g%. Diese Verschiebung ist allgemeinen Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer zu starken Hämodilution an der HLM geschuldet.

Die von uns publizierten Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Transfusion von gelagerten Erythrozytenkonzentraten während der HLM-Phase potentiell negative Auswirkungen auf die postoperative Morbidität hat. Das gilt um so mehr, je länger die Phase der EKZ dauert. Nicht nur die Kinder, die kein Fremdblut erhalten hatten, wiesen eine kürzere Beatmungs- und Intensivtherapiezeit auf, sondern statistisch gesehen noch

immer signifikant, auch die Kinder, bei denen erst nach dem Abgang von der HLM Fremdblut transfundiert wurde.

Für unser Vorgehen gilt als oberste Maxime, dass eine restriktive Transfusionsstrategie niemals zu einem Sauerstoffmangel der peripheren Organe und Gewebe führen darf. Im Interesse einer hohen Patientensicherheit spielt daher die routinemäßige Überwachung einer ausreichenden Gewebeoxygenierung eine herausragende Rolle. Sowohl zerebral als auch an der peripheren Muskulatur werden generell bei allen Kindern die Oxygenierungsindizes nahinfrarotspektroskopisch erfasst und aufgezeichnet. An der HLM führt jede negative Abweichung der regionalen Sauerstoffsättigung von den erhobenen Basiswerten als erstes zu einer sofortigen Überprüfung der arteriellen und venösen Kanülenposition. In einem zweiten Schritt wird die Flussrate der HLM erhöht. Tragen diese Maßnahmen zu keiner annähernden Normalisierung der Gewebeoxygenierung bei, wird Fremdblut substituiert.

Dieses, mittlerweile in unsere tägliche Routine übernommene Vorgehen, bereits initial bei der HLM-Füllung auf Fremdblut zu verzichten, bildet in Kombination mit einer im weiteren Verlauf restriktiven Transfusionsstrategie die unabdingbare Voraussetzung für eine pädiatrische Herzchirurgie ohne transfusions-assoziierte Morbidität.

## 4. Zusammenfassung

Herzchirurgische Eingriffe bei Kindern sind häufig unweigerlich mit der Transfusion von Blut und Blutprodukten verknüpft. Diese Tatsache ist in erster Linie dem Missverhältnis zwischen einem sicheren Mindestfüllvolumen der Herz-Lungen-Maschine und dem aktuellen, kindlichen Blutvolumen geschuldet.

Mit der Gabe von Fremdblut erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer transfusions-assoziierten Komorbidität. Auch bei der heute üblichen Verwendung fraktionierter Blutbestandteile kann nicht davon ausgegangen werden, dass nebenwirkungsfrei nur die jeweils angestrebten Therapieziele, nämlich die Erhöhung des Sauerstoffangebots und oder die Verbesserung der Gerinnungssituation erreicht werden. Selbst unter Beachtung aller derzeit bekannten Erkenntnisse der Immunhämatologie besteht generell ein latentes Risiko, negative immunmodulatorische Kurz- und Langzeitwirkungen zu generieren.

Daher scheint es dringend geboten, auch pädiatrische Patienten durch sinnvolles Einbeziehen aller zur Verfügung stehenden fremdblutsparenden Strategien, vor einer möglicherweise vermeidbaren, allogenen Blutübertragung zu bewahren.

Ermutigt durch unsere initialen Ergebnisse in der neonatalen Herzchirurgie haben wir im Rahmen eines umfassenden fremdblutsparenden Konzepts körpergewichts-adaptierte, miniaturisierte HLM-Sets entwickelt. Durch dieses Vorgehen konnte die Transfusionsnotwendigkeit für Kinder aller Altersklassen generell deutlich reduziert werden.

Eine davon unbeeinflusste hohe Transfusionswahrscheinlichkeit ergab sich dagegen aus der Dauer der extrakorporalen Zirkulation als Maß für die Komplexität des

kardiochirurgischen Eingriffs. Ein weiterer, unabhängiger Prädiktor einer perioperativen Transfusionswahrscheinlichkeit betraf Kinder mit einer postoperativ weiter bestehenden Zyanose. Indikatoren für eine postoperative Transfusion waren vor allem ein niedriges Körpergewicht und Wiederholungsoperationen.

Die bisherigen Ergebnisse unserer restriktiven Vorgehensweise bei der Gabe von Fremdblut haben gezeigt, dass dieser Weg dennoch bei Kindern aller Altersklassen grundsätzlich möglich ist.

Dass er auch gerechtfertigt ist, wurde in der sich anschließenden Untersuchung zu Parametern einer transfusionsassoziierten Morbidität analysiert. Der komplette Verzicht auf eine allogene Bluttransfusion reduzierte die postoperativ notwendige Intensivverweildauer auf einen Tag. In der Gruppe der Kinder, die perioperativ Transfusionen erhielten, korrelierte die Gesamtmenge an gegebenem Fremdblut mit der Verlängerung ihrer jeweiligen Beatmungs- und Intensivtherapiezeit.

Wenn eine Transfusion unvermeidbar ist, sollten Erythrozytenkonzentrate vor Ablauf einer 6tägigen Lagerungsfrist verwendet werden. Sie sollten möglichst erst nach der Phase der extrakorporalen Zirkulation transfundiert werden.

Unser gesamter Routineablauf ist inzwischen auf eine äußerst restriktive Transfusionspraxis bis hin zum völligen Verzicht auf Fremdblut, wann immer möglich, umgestellt. Dieses Vorgehen ist nur umsetzbar durch den Einsatz körpergewichts-adaptierter, miniaturisierter HLM-Sets und ein umfassendes perioperatives Monitoring.

Angesichts transfusions-assoziiertes Nebenwirkungen ist eine zurückhaltende Einstellung zur Gabe von Fremdblut sinnvoll. Ein solches restriktives Transfusionsverhalten ist aber nur im Konsens mit allen beteiligten Fachdisziplinen durchzusetzen.

Es sollte bei elektiven Operationen von der Prävention und Therapie einer präoperativen Anämie über die Miniaturisierung der HLM und ihrer Komponenten sowie einer akribischen Verfeinerung aller invasiven Techniken bis hin zu einer modernen, auf den jeweiligen Einzelfall zugeschnittenen, postoperativen Anämietoleranz reichen. Dabei muss ein generelles Einverständnis darüber bestehen, dass jeder Fremdblutgabe grundsätzlich ein Risiko innewohnt und sie im erweiterten Sinn als eine spezielle Form der Zelltransplantation bezeichnet werden kann.

Der verantwortungsbewusste Verzicht auf allogene Transfusionen bedeutet neben ressourcenschonenden Aspekten auch eine direkte Kostenersparnis. Primär versprechen wir uns aber von diesem Vorgehen einen direkten Nutzen für unsere kleinen Patienten sowohl unmittelbar perioperativ als auch für ihre gesamte spätere Lebensphase.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Jan 2002;123(1):110-118.
2. Steinke H. [William Harvey revisited ]. *Ther Umsch*. Jul 2015;72(7):421-427.
3. Koehler U, Weissflog A. [The discovery of the capillary system by Marcello Malpighi (1628-1694) as a completion of Harvey's theory of blood circulation]. *Dtsch Med Wochenschr*. Dec 2014;139(51-52):2662-2665.
4. Landsteiner K. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zbl. Bakt*. 1900;27:357.
5. Landsteiner K. Über Agglutinationserscheinungen normaler menschlicher Blute. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1901;14:1132.
6. Meybohm P, Müller MM, Zacharowski K. [Preoperative Preparation: Patient Blood Management - What is Optimal?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. May 2017;52(5):326-340.
7. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfusion medicine reviews*. Jan 2017;31(1):62-71.
8. Meybohm P, Schmitz-Rixen T, Steinbicker A, Schwenk W, Zacharowski K. [The patient blood management concept : Joint recommendation of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the German Society of Surgery]. *Chirurg*. Oct 2017;88(10):867-870.
9. Putter JS, Seghatchian J. Cumulative erythrocyte damage in blood storage and relevance to massive transfusions: selective insights into serial morphological and biochemical findings. *Blood Transfus*. Jul 2017;15(4):348-356.
10. Dhir A, Tempe DK. Anemia and Patient Blood Management in Cardiac Surgery- Literature Review and Current Evidence. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Dec 2018;32(6):2726-2742.
11. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. Jul 2002;42(7):812-818.
12. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *J Trauma*. Dec 2009;67(6):1439-1442.
13. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. Oct 19 1996;348(9034):1055-1060.
14. Bolton-Maggs PH. Bullet points from SHOT: key messages and recommendations from the Annual SHOT Report 2013. *Transfus Med*. Aug 2014;24(4):197-203.
15. Bolton-Maggs PH, Wood EM, Wiersum-Osselton JC. Wrong blood in tube - potential for serious outcomes: can it be prevented? *British journal of haematology*. Jan 2015;168(1):3-13.
16. Gombotz HZ, K.; Spahn, D.R. *Patient Blood Management*. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2013.
17. Storry JR, Castilho L, Chen Q, et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings. *ISBT Sci Ser*. Aug 2016;11(2):118-122.
18. Eckstein RZ, R. *Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin*. Vol 6. Auflage. München 2010: Urban & Fischer Verlag; 2010.

19. Singbartl GW-W, Gabriele. *Transfusionspraxis*. Vol 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2014.
20. Williams AP, Gettinger A. Transfusion therapy in the intensive care unit. *Current opinion in anaesthesiology*. Apr 2006;19(2):127-131.
21. Riedler GF, Dakin HA. "Serious hazards of transfusion" underestimates the incidence of transfusion-related acute lung injury in the UK. *Vox sanguinis*. May 2004;86(4):268.
22. Funk MB, Guenay S, Lohmann A, et al. Benefit of transfusion-related acute lung injury risk-minimization measures--German haemovigilance data (2006-2010). *Vox sanguinis*. May 2012;102(4):317-323.
23. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals*. Apr 2009;37(2):71-77.
24. Shander A, Lobel GP, Javidroozi M. Transfusion practices and infectious risks. *Expert review of hematology*. Jun 2016;9(6):597-605.
25. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Muller TH, et al. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion*. Apr 2007;47(4):644-652.
26. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. Mar 20 2008;358(12):1229-1239.
27. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. May 27 2010;115(21):4284-4292.
28. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. *Curr Opin Hematol*. Aug 12 2017.
29. Dunne JR, Riddle MS, Danko J, Hayden R, Petersen K. Blood transfusion is associated with infection and increased resource utilization in combat casualties. *The American surgeon*. Jul 2006;72(7):619-625; discussion 625-616.
30. Bochicchio GV, Napolitano L, Joshi M, et al. Blood product transfusion and ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Surg Infect (Larchmt)*. Aug 2008;9(4):415-422.
31. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. May 2003;54(5):898-905; discussion 905-897.
32. Reynolds JD, Ahearn GS, Angelo M, Zhang J, Cobb F, Stamler JS. S-nitrosohemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 23 2007;104(43):17058-17062.
33. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Balance between vasoconstriction and enhanced oxygen delivery. *Transfusion*. Oct 2008;48(10):2087-2095.
34. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 18 2012(4):CD002042.
35. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. Sep 2006;149(3):301-307.
36. Baxi AC, Josephson CD, Iannucci GJ, Mahle WT. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of red blood cell transfusions. *Pediatr Cardiol*. Aug 2014;35(6):1024-1029.

37. Kipps AK, Wypij D, Thiagarajan RR, Bacha EA, Newburger JW. Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Jan 2011;12(1):52-56.
38. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, et al. Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay. *The Annals of thoracic surgery*. Jan 2011;91(1):204-210.
39. Iyengar A, Scipione CN, Sheth P, et al. Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients. *The Annals of thoracic surgery*. Sep 2013;96(3):910-916.
40. Weitkemper HH, Troitzsch, D., Körfer, R. Priming von extrakorporalen Kreislaufsystemen. In: Tschaut RJ, ed. *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. 2. überarbeitete Auflage ed. Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb: Pabst Science Publishers; 2005:319.
41. Kim SY, Cho S, Choi E, Kim WH. Effects of Mini-Volume Priming During Cardiopulmonary Bypass on Clinical Outcomes in Low-Bodyweight Neonates: Less Transfusion and Postoperative Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Artif Organs*. Jan 2016;40(1):73-79.
42. Miyaji K, Miyamoto T, Kohira S, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass system in neonates and small infants. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. Feb 2008;7(1):75-78.
43. Ando M, Takahashi Y, Suzuki N. Open heart surgery for small children without homologous blood transfusion by using remote pump head system. *The Annals of thoracic surgery*. Nov 2004;78(5):1717-1722.
44. Chang HW, Nam J, Cho JH, Lee JR, Kim YJ, Kim WH. Five-year experience with mini-volume priming in infants  $\leq 5$  kg: safety of significantly smaller transfusion volumes. *Artif Organs*. Jan 2014;38(1):78-87.
45. DiNardo JA, Shukla, Avinash C, McGowan Jr, Fancis X. Anesthesia for Congenital Heart Surgery. In: Davis P, J., Cladis, Franklyn P., ed. *Smith's Anesthesia for Infants and children*. Ninth Edition ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017:668.
46. Burnside JL, Ratliff TM, Hodge AB, Gomez D, Galantowicz M, Naguib A. Bloodless Repair for a 3.6 Kilogram Transposition of the Great Arteries with Jehovah's Witness Faith. *The Journal of extra-corporeal technology*. Dec 2017;49(4):307-311.
47. Wesley MC, Yuki K, Daaboul DG, Dinardo JA. Blood utilization in neonates and infants undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. Jul 1 2011;2(3):382-392.
48. Ranucci M, Carlucci C, Isgro G, et al. Duration of red blood cell storage and outcomes in pediatric cardiac surgery: an association found for pump prime blood. *Crit Care*. 2009;13(6):R207.
49. Thomson AF, S.; Hofmann, A. et al. Patient Blood Management - a new paradigm for transfusion medicine? *ISBT Sci Ser*. 2009;2009(4):423 -435.
50. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, Ferraris V, Hassan N. Patient Blood Management in Pediatric Cardiac Surgery: A Review. *Anesthesia and analgesia*. Oct 2018;127(4):1002-1016.
51. Boettcher W, Sinzobahamvya N, Miera O, et al. Routine Application of Bloodless Priming in Neonatal Cardiopulmonary Bypass: A 3-Year Experience. *Pediatr Cardiol*. Feb 14 2017.



52. Redlin M, Huebler M, Boettcher W, et al. Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Oct 2011;142(4):875-881.
53. Boettcher W, Merkle F, Huebler M, et al. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. *The Journal of extra-corporeal technology*. Sep 2005;37(3):282-285.
54. 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. *The Annals of thoracic surgery*. Oct 2005;80(4):1504-1506.
55. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Jun 2009;137(6):1565-1568.
56. Redlin M, Koster A, Huebler M, et al. Regional differences in tissue oxygenation during cardiopulmonary bypass for correction of congenital heart disease in neonates and small infants: relevance of near-infrared spectroscopy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Oct 2008;136(4):962-967.
57. Redlin M, Habazettl H, Boettcher W, et al. Effects of a comprehensive blood-sparing approach using body weight-adjusted miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on transfusion requirements in pediatric cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Aug 2012;144(2):493-499.
58. Whitney G, Daves S, Hughes A, et al. Implementation of a transfusion algorithm to reduce blood product utilization in pediatric cardiac surgery. *Paediatric anaesthesia*. Jul 2013;23(7):639-646.
59. Redlin M, Kukucka M, Boettcher W, et al. Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Sep 2013;146(3):537-542.
60. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. Efficacy of a criterion-driven transfusion protocol in patients having pediatric cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Apr 2004;127(4):953-958.
61. Kotani Y, Honjo O, Nakakura M, et al. Single center experience with a low volume priming cardiopulmonary bypass circuit for preventing blood transfusion in infants and small children. *ASAIO J*. May-Jun 2009;55(3):296-299.
62. Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, et al. Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Aug 2007;134(2):284-289.
63. Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, Markhorst DG, Plotz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med*. Aug 2007;33(8):1414-1422.
64. Redlin M, Habazettl H, Schoenfeld H, et al. Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery. *Transfus Med Hemother*. Apr 2014;41(2):146-151.
65. 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*. Jul 2014;29(4):327-332.

66. van de Watering LM, Brand A. Effects of storage of red cells. *Transfus Med Hemother.* Oct 2008;35(5):359-367.
67. Wortham ST, Ortolano GA, Wenz B. A brief history of blood filtration: clot screens, microaggregate removal, and leukocyte reduction. *Transfusion medicine reviews.* Jul 2003;17(3):216-222.
68. Boettcher W, Redlin M, Dehmel F, et al. Asanguineous priming of miniaturized paediatric cardiopulmonary bypass circuits for congenital heart surgery: independent predictors associated with transfusion requirements and effects on postoperative morbidity. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* May 1 2018;53(5):1075-1081.
69. Durandy Y. Use of blood products in pediatric cardiac surgery. *Artif Organs.* Jan 2015;39(1):21-27.
70. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task F, Ferraris VA, Ferraris SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *The Annals of thoracic surgery.* May 2007;83(5 Suppl):S27-86.
71. Delgado-Corcoran C, Wolpert KH, Lucas K, Bodily S, Presson AP, Bratton SL. Hematocrit Levels, Blood Testing, and Blood Transfusion in Infants After Heart Surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* Nov 2016;17(11):1055-1063.
72. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics.* Feb 1999;103(2):402-408.
73. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr.* Nov 2000;137(5):638-645.
74. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* Dec 2003;126(6):1765-1774.
75. Szekely A, Sapi E, Kiraly L, Szatmari A, Dinya E. Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatric anaesthesia.* Nov 2006;16(11):1166-1175.
76. Szekely A, Cserep Z, Sapi E, et al. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *The Annals of thoracic surgery.* Jan 2009;87(1):187-197.
77. van de Watering L, Lorinser J, Versteegh M, Westendord R, Brand A. Effects of storage time of red blood cell transfusions on the prognosis of coronary artery bypass graft patients. *Transfusion.* Oct 2006;46(10):1712-1718.
78. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, Gaskell M, Yii M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery.* Aug 2008;86(2):554-559.

## 6. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem langjährigen Chef, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Hermann Kuppe, dem Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin. Es ist mir besonders wichtig, mich sowohl für die Wertschätzung meiner täglichen Arbeit als auch für sein Vertrauen in meine wissenschaftliche Tätigkeit zu bedanken. Durch sein besonderes persönliches Engagement und seine permanente Unterstützung hat er maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein ebenso großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Helmut Habazettl, ohne dessen professionelle und dabei oft uneigennützig Unterstützung die hier vorgelegte Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Sein großer Anteil von der Initiierung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit in all ihren Teilbereichen kann nicht hochgenug wertgeschätzt werden.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem langjährigen Wegbegleiter im Kinder-Operationssaal, dem Kardiotechniker Herrn Wolfgang Böttcher, der als Motor und Ideengeber, aber auch durch das Beisteuern einer Vielzahl praktischer Innovationen einen großen Anteil an unserer gemeinsamen Vision von einer fremdblutfreien Kinderherzchirurgie hat.

Weiter gilt mein Dank allen Kollegen aus der Anästhesieabteilung des DHZB. Namentlich möchte ich an dieser Stelle Herrn PD Dr. Marian Kukucka, Herrn Dr. Matthias Hommel, Herrn Dr. Gunther Mai, Herrn Dr. Dirk Eggert-Doktor und Herrn Dr. Alexander Mladenow erwähnen. Ohne deren Unterstützung hätte ich weder die Zeit noch die Kraft zur erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit gefunden.

Nicht zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meiner Frau Sabine und unserer ganzen Familie, die alle zusammen nicht nur sehr viel Verständnis für diese Arbeit aufgebracht haben, sondern immer auch Ansporn waren für die erfolgreiche Umsetzung unseres gesamten Projektes in die tägliche Praxis.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

04. Januar 2019

.....

Datum

.....

Unterschrift