

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Anästhesiologie

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München

(Direktor: Prof. Dr. Peter Tassani-Prell)

**Prädiktoren für Blutverlust, Transfusionen und klinische
Komplikationen bei kinderherzchirurgischen Operationen mit
extrakorporaler Zirkulation**

Maria Tárnok

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Klaus Martin

2. Prof. Dr. Rüdiger Lange

Die Dissertation wurde am 24.04.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.10.2019 angenommen.

Als Dank an Gott, der die Quelle meines Lebens ist,
und meine Familie und Freunde, die der Brunnen dieser Quelle sind.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1 Die Herz-Lungen-Maschine in der Kinderherzchirurgie	9
1.2 Risiken der Transfusionen in der Kinderherzchirurgie	10
1.3 Fragestellungen	12
2. Methodik	13
2.1 Ethikvotum	13
2.2 Beschreibung der Untersuchung.....	13
2.3 Erstellung der Datenbank.....	14
2.3.1 Präoperative Daten	14
2.3.2 Intraoperative Daten	15
2.3.3 Postoperative Daten	16
2.3.4 Transfusionsbedarf	17
2.4 Anästhesiologisches Vorgehen	17
2.5 Statistische Auswertung	19
2.5.1 Der primäre Endpunkt.....	20
2.5.2 Der sekundäre Endpunkt	21
3. Ergebnisse	22
3.1 Gesamtkollektiv	22
3.2 Festlegen der Transfusionsgruppen (EKs).....	22
3.3 Der primäre Endpunkt	24
3.3.1 Ergebnisse der univariaten Analyse.....	24
3.3.2 Ergebnisse der Multivariaten Analyse	24
3.4 Der sekundäre Endpunkt.....	27
3.4.1 Ergebnisse der univariaten Analyse.....	27
3.4.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse	28
4. Diskussion	29
4.1 Der primäre Endpunkt	29
4.1.1 Die Rolle des Körpergewichts und des Alters	29
4.1.2 Komplexität des Eingriffes	34

4.2 Sekundärer Endpunkt – Transfusionen und Outcome.....	37
4.3 Limitationen.....	40
4.3.1 Patientenkollektiv.....	40
4.3.2 Krankenhaussetting.....	41
4.3.3 Statistik.....	41
4.3.4 Komplikationen.....	42
4.3.5 Transfusionen.....	42
4.4 Ausblick.....	42
5. Zusammenfassung.....	44
6. Literaturverzeichnis.....	46
Danksagung.....	53

Abkürzungsverzeichnis

A

ACT	Activated Clotting Time
AHF	Angeborene Herzfehler
AIS	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation
AoX	Aortenklemmzeit
ASD	Vorhofseptumdefekt
AT III	Antithrombin III

C

CI	Konfidenzintervall
----	--------------------

D

DHCA	Deep Hypothermic Circulatory Arrest
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DORV	Double Outlet Right Ventricle

E

EACA	ϵ -Aminocapronsäure
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation

F

FFP	Fresh Frozen Plasma
FG	Frühgeborenes

H

Hb	Hämoglobin
----	------------

HBV	Hepatitis B Virus
HC	Heparin Kofaktor
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungenmaschine
HMW-K	High Molecular Weight Kininogen
HR	Hazard Ratio
I	
IAA	Interrupted Aortic Arch (Unterbrochener Aortenbogen)
K	
KG	Körpergewicht
KIS	Krankenhausinformationssystem
N	
NO	Stickstoffmonoxid
O	
OP	Operation
OR	Odds Ratio
P	
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PAPVC	Partial Anomalous Pulmonary Vein Connection (Partielle Lungenvenenfehlmündung)
PCPC	Partielle Cavopulmonale Anastomose
PGE ₂	Prostaglandin E2

R

RACHS-1 Score Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 Score

S

SpO₂ Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung

T

TAC Truncus Arteriosus Communis

TACO Transfusion Associated Circulatory Overload

TAPVC Total Anomalous Pulmonary Vein Connection
(Totale Lungenvenenfehlmündung)

TCPC Totale cavo-pulmonale (Anastomose) Connection

TGA Transposition der großen Arterien

TK Thrombozytenkonzentrat

TOF Fallot'sche Tetralogie

TPA Tissue-Plasminogen-Aktivator

TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury

TXA Tranexamid Acid (Tranexamsäure)

V

VIF Variance-Inflation-Factor

VSD Ventrikelseptumdefekt

Z

ZVK Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Komponenten einer HLM	10
Abbildung 2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	13
Abbildung 3 Messung des Transfusionsbedarfs	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verhältnis des Körpergewichts und des Füllungsvolumens der HLM	10
Tabelle 2 Inzidenzen der Transfusionskomplikationen	11
Tabelle 3 Untersuchte Parameter in der univariaten Analyse	19
Tabelle 4 Demographische Daten des Patientenkollektivs	22
Tabelle 5 Aufteilung der Eingriffe nach RACHS-Klassifikation	23
Tabelle 6 Transfusionsvolumen.....	23
Tabelle 7 Transfusionsgruppen.....	24
Tabelle 8 Prä- und intraoperative Parameter und ihre Assoziation mit drei Transfusionsgruppen (univariate Analyse).....	26
Tabelle 9 Multivariate Analyse der Prädiktoren der perioperativen EK-Transfusionen	27
Tabelle 10 Prädiktoren für die univariate Analyse	28
Tabelle 11 Prädiktoren für AIS (multivariate Analyse)	28

1. Einleitung

Unter dem Begriff angeborener Herzfehler (AHF) werden Fehlbildungen am Herzen und an den großen, herznahen Gefäßen zusammengefasst. Es gibt insgesamt eine Vielzahl unterschiedlicher Herzfehler mit ebenso unterschiedlichen Auswirkungen auf die Herz-Kreislauf-Situation der Patienten. Eine ausführliche Erläuterung aller Pathologien würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit bei weitem übersteigen. Die Webseite corience.org (Corience) bietet hier eine umfassende Darstellung zahlreicher AHF an. Die AHF sind die häufigsten Fehlbildungen bei Neugeborenen. Ihre Prävalenz in Deutschland liegt bei 1,08% (10 bis 11 Kinder pro 1000 Geburten) (Lindinger et al., 2010). Ungefähr ein Viertel davon sind komplexe Herzfehler, die innerhalb des ersten Lebensjahres korrigiert werden müssen. Dank des Fortschritts der operativen Technik sank die Mortalität der AHF in den letzten zwanzig Jahren um 70% (Bruckenberg, 2011) und liegt bei ca. 2,14%. Deutschlandweit werden jährlich ca. 4.700 Herzoperationen an Kindern und davon ca. 2000 Operationen bei Säuglingen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschinen (HLM) durchgeführt (Bruckenberg, 2011).

1.1 Die Herz-Lungen-Maschine in der Kinderherzchirurgie

Die Entwicklung miniaturisierter Herz-Lungen-Maschinen breitete das Spektrum der kinderherzchirurgischen Eingriffe (vereinfachte Darstellung eines typischen HLM-Anschlusses s. Abbildung 1) aus. Mehr als die Hälfte dieser Eingriffe werden bei Kindern unter 1 Jahr durchgeführt. Aufgrund des viel kleineren Blutvolumens der Kinder wurden für die Kinder HLMs mit kleineren Füllungsvolumina (momentan ca. 250 bis 350ml) entwickelt. Trotz der Fortschritte in der HLM-Technik werden unter allen kinderchirurgischen Eingriffen die meisten Bluttransfusionen bei Herzoperationen und in deren postoperativem Verlauf benötigt (Keung et al., 2009). Zum einen liegt das daran, dass bei Kindern die Herz-Lungen-Maschine vor dem Start mit Blut gefüllt werden muss, um eine ausgeprägte Hämodilution (Verdünnung des Blutes, exemplarisch in Tabelle 1 berechnet) zu vermeiden. Diese würde neben der Reduktion der Erythrozytenkonzentration u.a. einen Abfall der Gerinnungsfaktoren und demnach potentiell eine Verdünnungskoagulopathie zur Folge haben. Zum anderen werden mehr Transfusionen (bezogen auf das Körpergewicht) in der Kinderherzchirurgie verbraucht, weil durch die nicht selten

stundenlang dauernden Operationen das zirkulierende Blut länger der Fremdoberfläche der HLM ausgesetzt wird und somit zur Aktivierung des Gerinnungssystems, der Thrombozyten, des fibrinolytischen und des Entzündungssystems mit dem hohen Verbrauch der Gerinnungsfaktoren führen kann (Ignjatovic et al., 2012; Levy et al., 2003; Paparella et al., 2004).

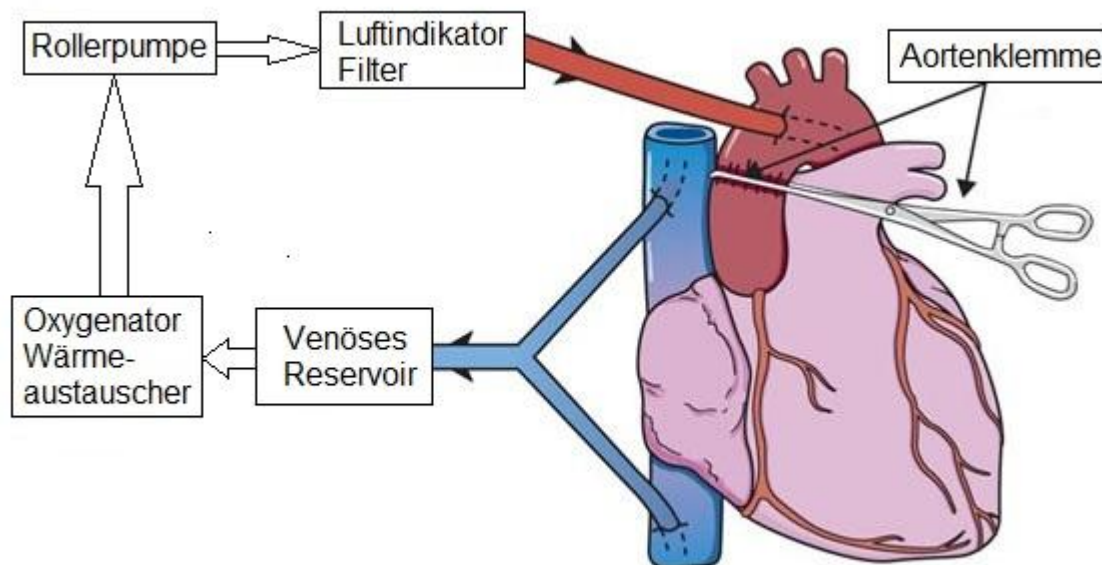


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Komponenten einer HLM

Tabelle 1 Verhältnis des Körpergewichts und des Füllungsvolumens der HLM

Alter	Gewicht (g)	Blutvolumen (ml)	Proportion zu HLM-Volumen	
			(250 ml)	Verdünnung (%)
Frühgeborene	1500 – 2000 g	150 – 200	0,8 : 1	44
Neugeborene	3000 g	240 – 270	1 : 1	50
3 Monate	5000 g	400	1,6 : 1	61,5

1.2 Risiken der Transfusionen in der Kinderherzchirurgie

Die Transfusion von Blutprodukten ist zweifelsfrei eine oft lebensrettende Therapiemaßnahme. Trotz der enormen Entwicklung der Transfusionsmedizin in den letzten zwanzig Jahren bleibt das Transfundieren von Blutprodukten allerdings

mit Risiken verbunden, wie in Tabelle 2 zu sehen ist (Buddeberg et al., 2008; Marik et al., 2008; Squires, 2011). Der negative Einfluss der Transfusionen auf Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen ist bei Erwachsenen gut erforscht (Engoren et al., 2002; Scott et al., 2008; Whitson et al., 2007). Ebenfalls wurde über einen Zusammenhang zwischen Transfusionen und Mortalität auch bei kritisch kranken Kindern berichtet (Kneyber et al., 2007).

Tabelle 2 Inzidenzen der Transfusionskomplikationen

Akute Transfusionsreaktionen (Mazzei, 2008)	
Komplikationen	Inzidenz
Einfache Allergische Reaktion	1 : 100 – 1 : 300
Anaphylaktischer Schock	1 : 20.000 – 1 : 50.000
Hämolytische Reaktion (Inkompatibilität)	1 : 6000 – 1 : 20.000
Febrile Reaktion	1 : 100 – 1 : 1000
TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)	1 : 5000 – 1 : 190.000
TACO (Transfusion associated Circulatory overload)	<1 : 100
HIV (Humanes Immundefizienz - Virus)	1 : 2.135.000
HCV (Hepatitis C Virus)	1 : 1.930.000
HBV (Hepatitis B Virus)	1 : 277.000
Septische Reaktion wegen bakterieller Kontamination der Blutprodukte (EK, TK; Hillyer, 2003)	EK 1 : 250.000 TK 1 : 25.000

Speziell in der Kinderherzchirurgie gibt es jedoch noch sehr wenige Daten bezüglich des Einflusses der Transfusionen auf den postoperativen Verlauf. Szekely et al. (2009) berichteten in ihrer Arbeit über eine erhöhte Infektionsrate bei transfundierten Kindern, Salvin et al. (2011) beschrieben einen verlängerten Klinikaufenthalt bei dieser Patientengruppe in Bezug auf Transfusionen.

Aus diesem Grund ist eine genaue Kenntnis über die Risikopatienten, die mehr Transfusionen benötigen, im speziellen Fall der Kinderherzchirurgie für das

behandelnde Ärzteteam von großer Bedeutung. Da hierzu nur sehr wenige Daten verfügbar sind, führten wir an einem größeren Patientenkollektiv die vorliegende Untersuchung durch.

1.3 Fragestellungen

- Gibt es Prädiktoren für intra- und postoperative Transfusionen bei kinderherzchirurgischen Eingriffen mit HLM?
- Sind perioperative Transfusionen mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen assoziiert?

2. Methodik

2.1 Ethikvotum

Die vorliegende Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München unter der Projektnummer 5339/12 genehmigt. Eine Einverständniserklärung durch die Eltern wurde als nicht notwendig erachtet.

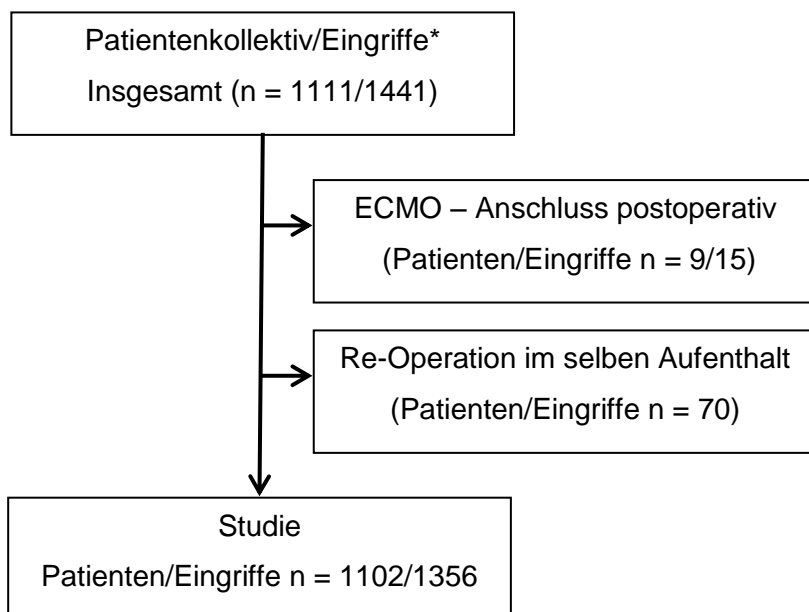
2.2 Beschreibung der Untersuchung

Die Untersuchung der Prädiktoren und des Einflusses der Transfusionen auf das Outcome wurde anhand der prospektiv erhobenen Daten aller konsekutiven Patienten während deren Klinikaufenthalte durchgeführt. Die Analyse der Daten war retrospektiv. Es wurden keine studienbezogenen Interventionen durchgeführt.

Einschlusskriterien:

- Kinder mit angeborenen Herzfehlern (AHF) < 20 kgKG, (Kilogramm Körpergewicht)
- Operation (OP) mit HLM zwischen 01/2005 und 02/2010.

Ausschlusskriterien:



- Re-Operationen im selben Aufenthalt
- ECMO-Anlage (extrakorporale Membranoxygenierung) am Ende der OP.

Abbildung 2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

(*Die Zahl der Eingriffe ist höher als die Zahl der Patienten, da manche Patienten im Untersuchungszeitraum mehrere Aufenthalte mit operativen Eingriffen in der Klinik hatten.)

2.3 Erstellung der Datenbank

Die Daten wurden aus den Datenbanken des Krankenhausinformationssystems (KIS), des Instituts für Anästhesiologie, des Blutdepots, aus den Patientenakten und Laborbefunden des Instituts für klinische Chemie im Herzzentrum München retrospektiv gesammelt. Alle Daten wurden entsprechend des gültigen Datenschutzrechts behandelt.

Der Blutverlust und die damit verbundenen Transfusionen standen im Vordergrund der vorliegenden Untersuchung. Diese können durch die Veränderungen im Gerinnungssystem, die durch HLM (Hämodilution und Verbrauch durch Aktivierung) und durch die Operation selbst (komplexe Eingriffe, lange OP-Nachtreihen) verursacht werden. Als weitere Ursachen können Heparinapplikation, Hypothermie, verminderte Thrombozytenfunktion (Romlin et al., 2014) und Fibrinolyse eine Rolle spielen. Zur Behandlung der Hämostasestörung und des Abfalls des Hämoglobins ist man auf die Transfusionen angewiesen. In Anbetracht dieser Überlegungen wurden die im Folgenden genannten Parameter der Datenbank entnommen.

2.3.1 Präoperative Daten

Demografische Daten

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Frühgeborene (FG, Geburt vor 37. Schwangerschaftswoche)/
Neugeborene (< 30 Tage alt)/Säuglinge (< 365 Tage alt)
- Kardiale Diagnosen
- Univentrikuläre Anatomie
- Genetische Auffälligkeiten (z.B. Trisomie 21)

Präoperative Parameter

- Präoperativer Status:
 - Zyanose - Patient weist einen zyanotischen Herzfehler ($\text{SpO}_2 < 80\%$) auf
 - Intrazerebrale Blutung - Nachweis durch Ultraschalluntersuchung
- Aufenthalt auf Intensivstation, präoperativ
- Maschinelle Beatmung, präoperativ (Kind war bereits vor der Operation intubiert und beatmet)
- Anzahl der herzchirurgischen Voroperationen
- Laborparameter:
 - Hämoglobin
 - Kreatinin
 - Thrombozytenzahl
- Dringlichkeit des Eingriffes (Dabei unterschieden wir die geplanten von „dringlichen“/„Notfall“-Eingriffen).
- Medikamente, aufgeteilt in Gruppen: Antibiotika, Diuretika, Katecholamine, Antikoagulation, Prostaglandin E2 (PGE2)

2.3.2 Intraoperative Daten

- Datum der Operation
- Durchgeführte Operation (z.B. Ventrikelseptumdefekt (VSD)-Verschluss, Norwood-OP)
- Dauer der Operation (Schnitt-Naht-Zeit in Minuten)
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ, Min)
- Aortenklemmzeit (AoX, Min)

- Antifibrinolytika (Tranexamsäure, Aprotinin, ε – Aminocaprinsäure (EACA))
- Komplexitätsscores:
 - Aristotle Basic Score
 - RACHS-1 Score

Aristotle Basic Score

Dieses Score-System spiegelt auf einer Skala von 1 bis 15 die Komplexität der angeborenen Herzfehler und der entsprechenden chirurgischen Eingriffe wider (Lacour-Gayet et al., 2004). Es wurde anhand der Mortalität, Morbidität und dem Schweregrad des operativen Eingriffs entwickelt.

RACHS-1 Score (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery, (Jenkins, 2004))

Dies ist ein 6-stufiger Komplexitätsscore, allerdings werden hier nur die kardialen Diagnosen als Kriterium für die Klassifikation verwendet.

2.3.3 Postoperative Daten

- Hämoglobin bei der Ankunft auf der Intensivstation und am ersten postoperativen Tag
- Kreatinin am ersten postoperativen Tag und der maximale Wert während des Aufenthalts
- Postoperative Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (AIS)
- Blutverlust über Drainagen nach jeweils 6, 12 und 24 Stunden
- Dauer der maschinellen Beatmung (Stunden, hier wurden die postoperativen Stunden bis zur Extubation gezählt)
- Rethorakotomie, alle Ursachen
- Rethorakotomie wegen Blutung (wurde vom Dienst habenden Herzchirurgen entschieden)
- Besonderheiten: sekundärer Thoraxverschluss
- Krankenhausmortalität

2.3.4 Transfusionsbedarf

Um die Ziele unserer Studie zu erreichen, war vor allem die Erfassung des Transfusionsbedarfs wichtig. Da der Haupttransfusionstrigger der Blutverlust und somit der Erythrozytenverlust ist, der eine kritische Sauerstoffversorgung mit sich bringt, entschlossen wir uns, in erster Linie die EK-Transfusionen zu messen. Dafür erhoben wir bei jedem Patienten die Anzahl der Erythrozyten Konzentrate (EKs) in Beutelanzahl und in ml/kgKG intraoperativ und innerhalb der ersten 24 Stunden (s. Abbildung 3).

2.4 Anästhesiologisches Vorgehen

Alle Patienten wurden mit einer Allgemeinanästhesie operiert. Die Narkoseeinleitung und das Aufrechterhalten der Narkose wurden standardisiert durch Sufentanil (Sufenta[®]), Midazolam (Dormicum[®]) und Pancuronium durchgeführt. Zum arteriellen

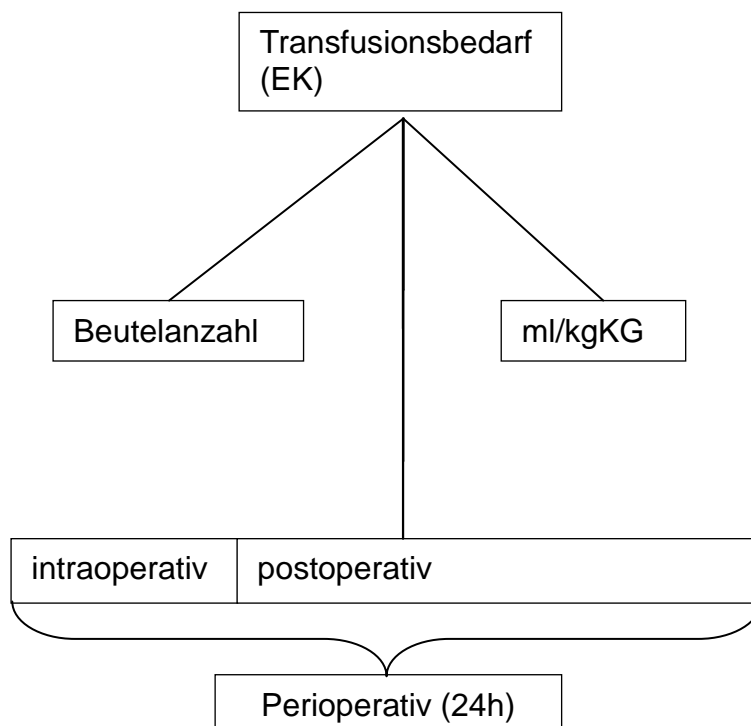


Abbildung 3 Messung des Transfusionsbedarfs

Blutdruckmessen wurde ein Katheter in die Arteria radialis bzw. Arteria femoralis gelegt. Alle Patienten bekamen einen zentralvenösen Katheter (ZVK), zumeist über die Vena jugularis interna dextra. Bei PCPC-Operationen (partielle cavopulmonale

Anastomose) oder in einigen Fällen TCPC-Operationen (totale cavopulmonale Anastomose) (beides Eingriffe an funktionell univentrikulärem Herzen), wurde zusätzlich ein Katheter in die Vena cava inferior über die Vena femoralis gelegt. Die im Beobachtungszeitraum verwendeten Herz-Lungenmaschinen (Stöckert, München) bestanden aus einem Membranoxygentor (für Kinder unter 7kg Dideco D 901 Lilliput I und für die Kinder über 7kg bis 20kg Dideco D 902 Lilliput II, Sorin, Mirandola Modena, Italy) und einer nicht pulsatilen Rollenpumpe (Stöckert S5, Sorin, Mirandola Modena, Italy).

Um die ausgeprägte Hämodilution zu vermeiden und den Hämatokrit über 30% zu halten, wurden zum Füllungsvolumen Erythrozytenkonzentrate (EK) hinzugefügt. Damit die Konzentration von Gerinnungsfaktoren und der onkotische Druck nicht zu stark abfallen, wurde zusätzlich Fresh Frozen Plasma (FFP) gegeben (bei Patienten unter 10kg). Das Füllungsvolumen enthielt zusätzlich Ringerlactat-Lösung (Fa. Baxter, Unterschleißheim), Mannitol (3ml/kg) und Natriumbicarbonat 8,4% (Fa. Fresenius, Bad Homburg) 10 - 20ml. Die Antikoagulation wurde mit einer Initialdosis 4mg/kg unfraktioniertem Heparin (Liquemin[®] N 25000, Fa. Hoffman La Roche, Grenzach-Wyhlen) durchgeführt. Die Effektivität wurde mit Hilfe von ACT (activated clotting time) geprüft. Zielwert war eine ACT > 480 Sekunden (Hemochron Signature Elite[®], International Technidyne Corporation, Edison, NJ, USA). Bei Unterschreiten des Zielwertes der ACT wurden zusätzliche Heparinboli gegeben.

Für den induzierten Herzstillstand wurde als Kardioplegielösung 40ml/kg Custodiol-Lösung[®] (Köhler Pharma GmbH, Alsbach, Deutschland) verwendet.

Nach Beendigung der EKZ wurde die Heparinwirkung mit Protamin nach dem ACT-basiertem Protokoll vollständig antagonisiert.

Die Praxis bezüglich des Anwendens der Antifibrinolytika hat sich im Zeitraum der Studie mehrmals geändert, die Protokolle der Anwendung waren jedoch jeweils standardisiert. Im Zeitraum von Januar 2005 bis August 2005 und von Juli 2006 bis November 2007 wurde Aprotinin (Trasylo[®], Bayer, Leverkusen, Deutschland) verabreicht. Laut des Protokolls bekamen alle Patienten am Anfang der EKZ einen Bolus von 50000 KIU/kg, dann eine kontinuierliche Infusion von 10000 KIU/kg/Stunde bis zum Thoraxverschluss. Zum Füllungsvolumen wurden zusätzlich 100000 KIU/100ml Aprotinin hinzugefügt.

Nachdem Aprotinin im November 2007 wegen erhöhter Mortalitätsrate bei Erwachsenen (Fergusson et al., 2008) vom Markt genommen wurde, wurde ab

Dezember 2007 ϵ -Aminocapronsäure (EACA, Aminocaproic acid; Hospira, INC., Lake Forest, IL, USA) mit einem Bolus von 75 mg/kg/KG am Anfang und am Ende der EKZ und zusätzlich 75 mg/100ml zum Füllungsvolumen der HLM eingesetzt.

Tranexamsäure (TXA, Cyclokapron[®], Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) wurde bis Mai 2005 nur bei Patienten mit Aprotininexposition innerhalb der letzten 6 Monate gegeben. Die Dosierung war die Folgende: Bolus von 50mg/kg/KG am Anfang und am Ende der EKZ und 100mg/100ml wurden zum Füllungsvolumen der HLM dazu gegeben.

Das während der Operation gesammelte Blut wurde mit Hilfe eines Autotransfusionsgerätes (CellSaver5[®], Haemonetics, München) aufbereitet und anschließend retransfundiert.

Neben den Transfusionen (EK, FFP), mit denen die HLM vorgefüllt wurden, wurden zusätzlich je nach Indikation (s.u.) Transfusionen verabreicht. Während der Operation als auch im postoperativen Verlauf galten einheitlich folgende Transfusionstrigger:

1. **Für EK:** Hämoglobin < 10g/dl bei azyanotischen Patienten und < 14g/dl bei zyanotischen Patienten. Oder wenn ein Patient einen erhöhten Sauerstoffbedarf hatte: trotz Sauerstoffgabe anhaltend SpO₂ < 90% (bei azyanotischen Patienten).
2. **Für FFP:** Quick-Wert unter 40% und anhaltende Blutung.
3. **Für TK:** Thrombozytenzahl unter 50 000/ μ l und anhaltende Blutung.

2.5 Statistische Auswertung

Die demografischen und präoperativen Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert (s. Tabelle 3). Alle multivariaten Analysen wurden mit der Rückwärts-Selektion-Methode durchgeführt. Faktoren, die folgende Voraussetzungen erfüllten, wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen: statistische Signifikanz in der univariaten Analyse; minimale Auftretungsrate im ganzen Studienkollektiv von mehr oder gleich 2% und kein Vorhandensein von Kollinearität (Toleranzwert von weniger als 0,3 und der *Variance-Inflation-Factor* (VIF)-Wert über 3 wurden als Indikatoren für die Multikollinearität definiert). Die Odds Ratio oder Hazard Ratio für jeden ausgesuchten Faktor wurden berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant erachtet.

Tabelle 3 **Untersuchte Parameter in der univariaten Analyse**

Demografische Daten	Präoperative Daten
Alter	Zyanose
Geschlecht	Intracerebrale Blutung
Größe	Intensivaufenthalt
Gewicht	Maschinelle Beatmung
Frühgeborene	Voroperationen
Univentrikuläre Anatomie	Hämoglobin
Trisomie 21	Kreatinin
	Thrombozyten-Anzahl
	Dringlichkeit
	Antibiotika
	Diuretika
	Katecholamine
	Antikoagulation

2.5.1 Der primäre Endpunkt

Das primäre Ziel der Auswertung war die Identifikation von Risikofaktoren für perioperative Transfusionen.

Folgende prä- und intraoperativen Parameter der Patienten wurden untersucht:

Demographische Parameter (Alter, Größe, Gewicht, Neugeborene, Frühgeborene, Geschlecht),

Klinische Parameter (Univentrikuläre Komplexität, Trisomie 21, Zyanose, Anzahl der Voroperationen, Dringlichkeit, präoperative Beatmung, präoperativer Intensivaufenthalt, präoperative Hirnblutung), Laborparameter (präoperatives Hb, Kreatinin, Thrombozyten), medikamentöse Vorbehandlung mit Antibiotika, Antikoagulantien, Diuretika und Katecholaminen.

Die potentiellen Risikofaktoren wurden zuerst mittels univariater Analyse bestimmt: t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Parameter und Chi-Quadrat- oder exakter Fisher-Test für kategorische Parameter. Kategorische Parameter wurden verhältnismäßig dargestellt, kontinuierliche Parameter als Mittelwert und Standardabweichung. Ergebnisse wurden bei einem p-

Wert unter 0,05 als statistisch signifikant gewertet. Nur Parameter, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, wurden für die multivariate logistische Regression in Betracht gezogen.

2.5.2 Der sekundäre Endpunkt

Das sekundäre Ziel der Studie war, den Einfluss der Transfusionen (EK) auf die postoperativen Komplikationen bei Kindern mit AHF in der Gewichtsguppe unter 20kg zu untersuchen. Keine der einzelnen Komplikationen trat häufig genug auf, um als abhängige Variable in einer Regressionsanalyse geeignet zu sein. Daher entschlossen wir uns, die postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (AIS) als einen Surrogatmarker für postoperative Komplikationen zu verwenden. Unsere Hypothese war, dass die perioperativen Transfusionsmengen ein unabhängiger Prädiktor für die postoperativen Komplikationen und somit auch für die längere AIS sind.

Die Werte für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren nicht normalverteilt. Da in unserem Fall der Einfluss mehrerer Faktoren auf die Aufenthaltsdauer untersucht wurde, entschlossen wir uns für die multivariate Überlebenszeitanalyse (*Cox Regression Survival Analysis*), da sie keine Normalverteilung voraussetzt. Ferner wurde diese Methode der linearen Überlebenszeitanalyse vorgezogen, weil sie es uns ermöglichte, auch die Todesfälle bei der Auswertung zu berücksichtigen. Das Cox-Modell wurde ebenfalls mit der Rückwärts-Selektions-Methode erstellt. Das durch die Cox-Regression errechnete Risiko für die Mortalität auf der Intensivstation und die entsprechenden Risikoquotienten (Hazard Ratio), die > 1 waren, galten als positive Prädiktoren für Tod bzw. längere AIS.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistikprogramm für Windows 19.0.0 2010 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden in die Studie 1102 Kinder, die 1356 Operationen unterzogen wurden, eingeschlossen. 66,4% der Patienten (s. Tabelle 4) waren zum Zeitpunkt der Operation unter 1 Jahr alt. Nur 14% waren ehemalige Frühgeborene und 1/4 hatte einen nachgewiesenen Gendefekt. Mehr als 1/3 der Patienten wogen unter 5kg. Die Einteilung der operativen Eingriffe erfolgte entsprechend der RACHS-1 Score-Komplexitätsklassifikation (s. Tabelle 5).

3.2 Festlegen der Transfusionsgruppen (EKs)

Das mittlere Transfusionsvolumen war 74ml/kgKG, postoperativ stieg der Transfusionsbedarf auf 88ml/kgKG. Somit wird ersichtlich, dass der Großteil der Transfusionen intraoperativ gegeben wurde. Der Verteilungsbereich war groß (s. Tabelle 6). Bei 1238 (91,4%) Operationen wurden Fremdbluttransfusionen benötigt. Um den Einfluss der Transfusionen besser untersuchen zu können, unterteilten wir die Patienten in drei Gruppen (s. Tabelle 7):

Tabelle 4 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Parameter	Anzahl der Patienten	Prozent vom Gesamtkollektiv (%)
Neugeborene	331	24,4
Säuglinge	569	42,0
Älter als 1 Jahr	456	33,6
Weiblich	483	44,0
Männlich	618	56,0
Ehemalige FG	191	14,0
Gendefekt	270	24,5
Univentrikulärer AHF	398	29,4
< 5 kg	560	41,0
5 – 10 kg	459	34,0
10 – 20 kg	337	25,0

Abkürzungen: FG - Frühgeborenes, AHF - Angeborener Herzfehler.

Tabelle 5 Aufteilung der Eingriffe nach RACHS-Klassifikation

RACHS-Score	Beispiel der Operationen	Anzahl
RACHS-1	ASD - Korrektur	108
RACHS-2	PAPVC – Korrektur	364
RACHS-3	VSD - Korrektur Glenn Operation TOF - Korrektur	585
RACHS-4	Operationen an den Herzklappen Erneuerung des Konduits Fontan Operation DORV - Korrektur	183
RACHS-5	TAPVC - Korrektur Korrektur des Aortenbogens Arterial switch Operation mit Verschluss von VSD	5
RACHS-6	TAC+IAA Korrektur Korrektur der Ebstein Anomalie, Neugeborene < 30 Tage alt	111
Gesamt	Norwood - Operation Damus-Kaye-Stansel Operation	1356

Abkürzungen: ASD-atrial septal defect (Vorhofseptumdefekt); PAPVC-partial anomalous pulmonary vein connection (partielle Lungenvenenfehlkonnektion); VSD-Ventrikelseptumdefekt; TOF-Fallot'sche Tetralogie; DORV-double outlet right ventricle (Fehlabgang der Aorta aus dem rechten Ventrikel); TAPVC-total anomalous pulmonary vein connection (totale Lungenvenenfehlkonnektion); TAC-Truncus arteriosus communis; IAA-Interrupted aortic arch (Unterbrochener Aortenbogen).

Tabelle 6 Transfusionsvolumen

Mittleres Transfusionsvolumen	ml/kg KG	Verteilungsbereich
Intraoperativ	74 ± 51	13 - 333
Perioperativ	88 ± 69	13 - 656

Gruppe T0, 0ml/kgKG, Eingriffe ohne Transfusionen;

Gruppe T1, <50ml/kgKG Eingriffe mit niedriger Transfusionsmenge;

Gruppe T2, >50ml/kgKG, Eingriffe mit hoher Transfusionsmenge.

Die Grenze 50 ml/kgKG (das Füllungsvolumen der HLM wurde mit einberechnet) wurde von uns gewählt, weil 50ml/kg eine signifikante Grenze für die Kinder

darstellt: 50ml/kg entspricht etwa 50% des Blutvolumens eines Säuglings (66% unseres Patientenkollektivs). Auch andere Autoren (z.B. Iyengar (2013), s.u.) wählten dieselbe Grenze für ihre Untersuchungen.

Tabelle 7 Transfusionsgruppen

Gruppe	Transfusionsbedarf (ml/kgKG)	Anzahl der Eingriffe	Prozent (%)
T0	kein	93	6,9
T1	< 50	440	32,4
T2	> 50	823	60,7

3.3 Der primäre Endpunkt

Als erstes untersuchten wir die präoperativen Parameter der Patienten in den drei Transfusionsgruppen.

3.3.1 Ergebnisse der univariaten Analyse

In der univariaten Analyse der demographischen Daten waren das Alter, Körpergewicht, Größe, männliches Geschlecht und Neugeborenenstatus statistisch signifikant mit den Transfusionsgruppen assoziiert. Unter den klinischen Parametern waren univentrikuläre Anatomie, Dringlichkeit des Eingriffes und präoperativer Intensivstation-Aufenthalt sowie maschinelle Beatmung statistisch signifikant. Von den Laborparametern waren präoperative Kreatininwerte und Thrombozytenzahl signifikant. Unter den präoperativen Medikamenten waren die Antibiotika, Diuretika und Katecholamine signifikant. Signifikante intraoperative Parameter waren folgende: OP-Dauer, Dauer der EKZ, AoX, RACHS-1 Score und (Aristotle) Basic Score (siehe Tabelle 8).

3.3.2 Ergebnisse der Multivariaten Analyse

Faktoren, die folgende Voraussetzungen erfüllten, wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen: statistische Signifikanz in der univariaten Analyse; minimale Auftretensrate im ganzen Studienkollektiv von mehr oder gleich 2% und kein Vorhandensein von Kollinearität, um die unabhängigen Prädiktoren für perioperative EK-Transfusionen zu bestimmen.

Das endgültige Modell der Regressionsanalyse enthielt folgende Parameter: Alter, Gewicht, Neugeborene, Komplexität: OP-Dauer, Basic Score und Dringlichkeit (s. Tabelle 9). Je höher das Körpergewicht und das Alter desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass das operierte Kind weniger Transfusionen bekommt. Die Neugeborenen haben eine größere Wahrscheinlichkeit in einer höheren Transfusionsgruppe zu sein (T1 und T2). Je komplexer der Eingriff (höherer Basic Score) und je länger die OP-Dauer, desto höher die Wahrscheinlichkeit für diese Kinder in einer höheren Transfusionsgruppe zu sein (T1 und T2).

Tabelle 8 Prä- und intraoperative Parameter und ihre Assoziation mit drei Transfusionsgruppen (univariate Analyse)

Parameter	T0	T1	T2	p-Wert
n (%)	93 (6,9)	440 (32,4)	823 (60,7)	
Demografische Daten				
Alter (Tage)	1754 ± 571	790 ± 719	143 ± 261	< 0,001
Größe (cm)	107 ± 13	83 ± 16	58 ± 10	< 0,001
Gewicht (kg)	16,4 ± 3,2	10,4 ± 3,8	4,7 ± 2,2	< 0,001
Neugeborene	1 (0,3%)	7 (2,1%)	323 (97,6%)	< 0,001
Frühgeborene	11 (5,8%)	57 (29,8%)	123 (64,4%)	0,507
Männliches Geschlecht	42 (5,4%)	264 (33,6%)	479 (61,0%)	0,030
Klinische Daten				
Univentrikuläre Anatomie	7 (1,8%)	140 (35,3%)	250 (63,0%)	< 0,001
Zyanose	9 (1,3%)	218 (30,8%)	481 (67,9%)	< 0,001
Trisomie 21	3 (3,0%)	34 (34,0%)	63 (63,0%)	0,284
Anzahl der Voroperationen	0,20 ± 0,64	0,99 ± 1,10	0,33 ± 0,68	< 0,001
Dringlichkeit	1 (0,2%)	44 (10,8%)	362 (88,9%)	< 0,001
Prä-Op Intensivstation Aufenthalt	0 (0%)	34 (7,9%)	396 (92,1%)	< 0,001
Prä-Op Beatmung	0 (0%)	12 (6,6%)	170 (93,4%)	< 0,001
Prä-Op intrazerebrale Blutung	0 (0%)	8 (33,3%)	16 (66,7%)	0,401
Prä-Op. Hb. (g/dL)	13,1 ± 1,7	13,8 ± 2,6	13,5 ± 2,4	0,080
Prä-Op. Kreatinin (mg/dL)	0,37 ± 0,09	0,30 ± 0,12	0,40 ± 0,25	< 0,001
Prä-Op.Thrombozyten (10 ³ /μL)	303 ± 68	310 ± 96	354 ± 136	< 0,001
Medikamentengabe, PräOP				
Prä-Op Antibiotika-Gabe	0 (0%)	12 (10,8%)	99 (89,2%)	< 0,001
Prä-Op Diuretika-Gabe	1 (0,2%)	108 (19,4%)	447 (80,4%)	< 0,001
Prä-Op Kathecholamin-Gabe	0 (0%)	2 (6,9%)	27 (93,1%)	0,001
Prä-Op Antikoagulation	2 (2,4%)	33 (38,8%)	50 (58,8%)	0,155
Intraoperative Parameter				
OP-Dauer (Min)	136 ± 32	187 ± 59	207 ± 77	< 0,001
Dauer der EKZ	45 ± 23	80 ± 41	98 ± 43	< 0,001
Abklemmzeit	13 ± 23	34 ± 34	45 ± 34	< 0,001
Basic Score	4,4 ± 2,1	7,5 ± 1,9	8,9 ± 2,6	< 0,001
Hb bei der Verlegung auf Intensivstation (g/dL)	10,1 ± 1,5	12,5 ± 2,1	13,5 ± 2,2	< 0,001
RACHS Scores				
RACHS 1 - 2 (n = 472)	75 (15,9%)	165 (35,0%)	232 (49,2%)	
RACHS 3 - 4 (n = 768)	18 (2,3%)	271 (35,3%)	479 (62,4%)	
RACHS 5 - 6 (n = 116)	0 (0%)	4 (3,4%)	112 (96,6%)	
Antifibrinolytika				
Tranexamsäure	19 (9,2%)	61 (29,6%)	126 (61,2%)	< 0,001
Aprotinin	21 (4,1%)	186 (36,0%)	309 (59,9%)	
EACA	36 (6,6%)	169 (30,9%)	342 (62,5%)	
Keine	17 (19,8%)	24 (27,9%)	45 (52,3%)	

Erläuterung: bei Normalverteilung: Mittelwert ± Standardabweichung. Bei kategorischen Parametern Angabe als Inzidenz (%).

Tabelle 9 Multivariate Analyse der Prädiktoren der perioperativen EK-Transfusionen

T1 Gruppe (< 50ml/kg KG)				
Parameter	Unadjustierte OR	p-Wert	Adjustierte OR	p-Wert
Gewicht	0,678 (0,626 - 0,734)	< 0,001	0,645 (0,538 - 0,774)	< 0,001
Alter	0,999 (0,998 - 0,999)	< 0,001	1,000 (0,999 - 1,001)	0,46
"Nicht" dringliche Indikation	0,098 (0,013 - 0,719)	0,022	0,271 (0,030 - 2,405)	0,27
Neugeborene	1,487 (0,181 - 12,235)	0,71	0,005 (0,000 - 0,078)	< 0,001
OP-Dauer	1,023 (1,017 - 1,029)	< 0,001	1,018 (1,006 - 1,030)	0,003
Basic Score	2,204 (1,916 - 2,535)	< 0,001	1,426 (1,154 - 1,762)	0,001

T2 Gruppe (> 50 ml/kg KG)				
Parameter	Unadjustierte OR	p-Wert	Adjustierte OR	p-Wert
Gewicht	0,354 (0,318 - 0,395)	< 0,001	0,292 (0,232 - 0,367)	< 0,001
Alter	0,994 (0,993 - 0,995)	< 0,001	1,002 (1,001 - 1,003)	0,003
"Nicht" dringliche Indikation	0,014 (0,002 - 0,100)	< 0,001	0,137 (0,015 - 1,268)	0,08
Neugeborene	59,432 (8,242 - 428,539)	< 0,001	0,008 (0,001 - 0,108)	< 0,001
OP-Dauer	1,028 (1,022 - 1,034)	< 0,001	1,026 (1,014 - 1,039)	< 0,001
Basic Score	2,841 (2,459 - 3,282)	< 0,001	1,432 (1,121 - 1,830)	0,004

Odds Ratio (OR, 95% Konfidenzintervall, CI). Die Odds Ratios hier beziehen sich auf die Odds der Zugehörigkeit zu der T0-Gruppe (keine Transfusion). Odds Ratio kleiner als 1 bedeutet, dass das Vorhandensein bzw. die Zunahme dieses Parameters bei einem Patienten seine Zugehörigkeit zur T0-Gruppe sehr wahrscheinlich macht bzw. die Wahrscheinlichkeit in der höheren Transfusionsgruppe zu sein (T1 oder T2) niedriger ist. Eine Odds Ratio größer als 1 bedeutet, dass das Vorhandensein bzw. die Zunahme dieses Parameters eine Wahrscheinlichkeit aufweisen, in der höheren Transfusionsgruppe (entsprechend T1 oder T2) zu sein. Adjustierte OR sind OR, bei denen der Einfluss der anderen Faktoren im Modell auf denselben Zusammenhang mitberechnet wird (bei unadjustierten OR entsprechend nicht).

3.4 Der sekundäre Endpunkt

Als sekundären Endpunkt untersuchten wir den Einfluss der Transfusionen auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

3.4.1 Ergebnisse der univariaten Analyse

Der Median der AIS (Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation) war 7 Tage (Verteilungsbereich: 1-93). Basierend auf der univariaten Analyse waren 6 Parameter statistisch signifikant mit der AIS verbunden: die EK-Transfusionsmenge (ml/kg KG), die OP-Dauer, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, präoperative Behandlung mit Prostaglandin E2, Neugeborenenstatus und Blutverlust in den ersten 24 Stunden (s. Tabelle 10).

Tabelle 10 Prädiktoren für univariate Analyse

Parameter	Unangepasste Hazard Ratio	95% Konfidenzbereich	p - Wert
Transfusionsmenge, EKs	1,005	1,00 – 1,008	< 0,001
OP – Dauer	1,003	1,001 – 1,006	0,002
Prostaglandin E2	0,514	0,276 – 0,958	0,036
Neugeborene	2,062	1,004 – 3,854	0,023
Blutverlust, erste 24 Stunden	1,007	1,002 – 1,012	0,011

Hazard Ratio – Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit = Risiko pro Zeiteinheit für längere AIS/Tod zu einem Zeitpunkt t.

3.4.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Diese 6 Parameter konnten in die Rückwärts-Selektion der multivariaten Überlebenszeitanalyse eingeschlossen werden. Das endgültige Modell war das statistisch beste Modell und enthielt nur 2 Parameter: OP-Dauer und Transfusionsmenge von EKs im perioperativen Verlauf. Die adjustierte Hazard Ratio für Tod/AIS im Zusammenhang mit perioperativen EK-Transfusionen war 1,005 (95% Konfidenzintervall 1,002 bis 1,007, $p = 0,001$) während die Hazard Ratio im Zusammenhang mit der OP-Dauer bei 1,006 (95% Konfidenzbereich 1,000 bis 1,012, $p = 0,071$) lag (s. Tabelle 11). Die Auswertung zeigte, dass die Transfusionsmengen der EKs einen signifikanten Einfluss auf die AIS hatten.

Tabelle 11 Prädiktoren für AIS (multivariate Analyse)

Parameter	Adjustierte Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p - Wert
Transfusionsmenge, EK (ml/kg KG)	1,005	1,002 – 1,007	0,001
OP – Dauer (min)	1,006	1,000 – 1,012	0,071

Abkürzungen: AIS-Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden mittels einer retrospektiven Datenanalyse bei kinderherzchirurgischen Eingriffen Prädiktoren für perioperative Transfusionen untersucht. Als sekundären Endpunkt untersuchten wir den Einfluss der Transfusionen auf das postoperative Outcome.

Es wurde eine Datenbank mit 1356 Eingriffen an 1102 Patienten (einige Kinder wurden im Untersuchungszeitraum mehrfach operiert) erstellt. Die statistische Auswertung dieser Daten ergab einen signifikanten Einfluss des Alters, des Gewichts, des Neugeborenenstatus und der Komplexität eines operativen Eingriffs (Dauer der Operation und Aristotle Basic Score) auf die Transfusionsrate.

Im Rahmen des sekundären Endpunktes untersuchten wir die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (AIS) als Surrogatmarker für postoperative Komplikationen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mit der Zunahme der Transfusionsmengen die AIS länger war.

4.1 Der primäre Endpunkt

In unseren Ergebnissen zeigten sich zunächst Gewicht (adjusted OR 0,292 $p < 0,001$) und Neugeborenenstatus (adjusted OR 0,008 $p < 0,001$) für die perioperative Transfusionsrate als statistisch hoch signifikant. Das bedeutet, je leichter ein Kind ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es mehr Transfusionen erhält.

4.1.1 Die Rolle des Körpergewichts und des Alters

Laut Wachstumskurven - siehe Anhang, (Robert Koch-Institut, 2013) - entwickeln sich das Gewicht und das Alter von Kindern proportional. Dabei ist der Kurvenverlauf im ersten Lebensjahr besonders steil. Mit dem Körpergewicht vergrößert sich entsprechend das Gesamtblutvolumen der Kinder (s. Tabelle 1). Unser Patientenkollektiv bestand zum größten Teil (66 %) aus Kindern jünger als 1 Jahr alt, ca. ein Viertel des Gesamtkollektivs waren Neugeborene.

Was sind die Risiken, die leichtere, jüngere Kinder im Gegensatz zu den schwereren und älteren Kindern aufweisen?

Das unreife Gerinnungssystem

Lange Zeit wurden in der Kinderherzchirurgie die Referenzwerte für die Gerinnungsfaktoren von den Erwachsenen genommen. Erst 1987 wurde von

Andrew und Kollegen eine Untersuchung der Gerinnungsfaktoren bei Kindern durchgeführt (Andrew et al., 1988; Andrew et al., 1987; Andrew et al., 1992). Dabei stellten sie fest, dass es erstens deutliche Unterschiede zwischen den Werten bei Erwachsenen und Kindern gibt und zweitens zwischen Neu- und Frühgeborenen. Insgesamt braucht das Gerinnungssystem der Kinder ca. 6 Monate um die Werte der Erwachsenen zu erreichen.

Bei den Neugeborenen sind nach der Geburt die Vitamin-K-abhängigen Faktoren (II, VII, IX und X), die Kontakt-Faktoren (XI, XII, Präkallikrein und Kininogen - *high molecular weight kininogen* HMW-K) und die wichtigen Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin III (AT III), Protein C und S) niedrig. Andererseits sind die Werte für die anderen gerinnungshemmenden Faktoren (C₁-Esterase-Inhibitor, α₂-Macroglobulin, Heparin-Kofaktor (HC) II) in den ersten 6 Lebensmonaten erhöht, vermutlich als Kompensation für den Mangel anderer Faktoren (AT III) (Andrew et al., 1987). Bei den Frühgeborenen sind Plasminogen, Fibrinogen, Faktor II, V, VIII, IX, XI, XII, HMW-K und alle Gerinnungsinhibitoren niedrig. Die Reifung der Gerinnung bei den Frühgeborenen ist beschleunigt, sodass sich die Gerinnungswerte mit 6 Monaten den Werten der Reifgeborenen angleichen (Andrew et al., 1988). Zusammengefasst zeigt die kindliche Hämostase laut Andrew einen thromboprotektiven Charakter (die Blutungszeit ist im Vergleich zu den Erwachsenen erhöht). Das bedeutet, dass im Falle einer Blutung die Gerinnungslage sich eher ungünstig auswirken würde (Blutungsneigung ist erhöht).

Hämodilution

Kinder mit AHF weisen im Rahmen der Herzoperation weitere Besonderheiten auf (Chan et al., 1997; Kern et al., 1992). Einer der wichtigsten Faktoren, der die Gerinnung der Kinder mit AHF perioperativ beeinflusst, ist die Hämodilution. Die Verdünnungsrate ist bei Kindern mit niedrigerem Gewicht und mit entsprechend geringerem Blutvolumen deutlich höher (s. Tabelle 1).

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur muss an dieser Stelle vorweg angemerkt werden, dass in den 90er Jahren die HLMs deutlich größere Füllungsvolumina hatten. Bei Kern (s.u.) wurden beispielsweise HLMs mit einem Füllungsvolumen von 750ml eingesetzt, bei Williams (s.u.) mit dem Füllungsvolumen von 420 bis 1950ml. In diesen Fällen ist, abhängig vom Verhältnis Patientenblutvolumen zu Füllungsvolumen der HLM, mit noch höheren Verdünnungsraten zu rechnen.

Kern (Kern et al., 1992) publizierte eine Untersuchung zu diesem Thema an Neugeborenen und Chan (Chan et al., 1997) an älteren Kindern (1 - 15 Jahre). Beide Autoren konnten einen signifikanten Abfall von Gerinnungsfaktoren von über 50% nach dem Start der HLM zeigen. Die Thrombozytenzahl fiel um 70% ab. Als Folge ist die Funktion des Gerinnungssystems vermindert und die Blutungsgefahr vergrößert. Der Einfluss ist dabei umso stärker, je jünger die Patienten sind und somit je kleiner das eigene Blutvolumen ist.

Die Werte der Thrombin-Antithrombin-Komplexe und D-Dimeren als Marker für Aktivierung der Gerinnung stiegen laut Chan während der EKZ signifikant an. Dies weist auf einen erhöhten Verbrauch hin, der ebenfalls zur Blutung führen kann.

Eine der früheren, kleineren Untersuchungen, welche die Rolle des Gewichts in der Transfusionspraxis bei kinderherzchirurgischen Eingriffen hervorhob, war die Studie von Miller et al. (1997). Der Autor untersuchte Prädiktoren für den Blutverlust (Thoraxdrainagenoutput in den ersten 24 Stunden) bei 75 Patienten (21% Neugeborene, maximales Alter 6 Jahre alt), die mit Hilfe von HLM operiert wurden. Das Gewicht und die EKZ-Zeit zeigten sich als signifikante Faktoren für den Blutverlust. Das Patientenkollektiv bei Miller bestand wie bei uns aus jüngeren Kindern, war aber zahlenmäßig deutlich kleiner. Die Volumina von den HLMs waren 750 bis 1200ml groß (bei uns 350ml). Miller nahm die Blutungsrate als primären Outcome-Faktor und untersuchte die Transfusionsrate von TKs, FFPs und Kryopräzipitaten (keine Angaben zu EK-Transfusionen). Wir untersuchten hingegen die Transfusionsrate von EKs. Vermutlich unterschied sich auch die Transfusionspraxis in unserer Klinik von der in der Klinik von Miller: bei Blutungen (keine exakte Definition wurde angegeben) wurden bei Miller primär TKs, FFPs und Kryopräzipitate gegeben. Ein direkter Vergleich der beiden Untersuchungen gelingt durch diese Unterschiede schwer. Allerdings kann der Hinweis von Miller, dass jüngere (leichtere) Kinder eine höhere Blutungsneigung aufweisen, insofern auf unsere Ergebnisse übertragen werden, als es bei uns ebenfalls die jüngeren Kinder waren, die eine höhere EK-Rate erhalten haben (und der Transfusionsbedarf war durch den Hb-Abfall bestimmt, der wiederum durch eine Blutung verursacht wurde). 1998 veröffentlichte Williams eine größere Studie (Williams et al., 1998). Williams untersuchte in ihrer prospektiven Studie mit 414 Patienten (Alter < 18 Jahre), darunter 156 Kinder < 1 Jahr alt (37%, im Vergleich: bei uns waren es 66%) den Transfusionsbedarf abhängig von der Altersgruppe. Die HLMs hatten

Füllungsvolumen von 420 bis 1950ml (bei uns ca. 350ml). Williams unterteilte alle Patienten in 4 altersbezogene Gruppen (< 1 Monat, 1-12 Monate, 1-5 Jahre und > 5 Jahre). Die Abhängigkeit der Anzahl der Transfusionseinheiten vom Körpergewicht zeigte sich nicht nur in der Anzahl der Gesamtprodukte bis 48h nach der Operation, sondern auch in der Anzahl der einzelnen Blutprodukte. Die Neugeborenen hatten den höchsten Blutverlust und erhielten die meisten Transfusionen. So erhielten Neugeborene 8 und Säuglinge 6 Blutprodukte (perioperative Gesamttransfusionen: EKs, FFPs, TKs, Kryopräzipitate, Medianwert), während die Kinder, die älter als 1 Jahr waren, insgesamt nur 2 Einheiten (Medianwert) bekamen.

In unserer Untersuchung wurde eine andere Unterteilung der Gruppen gewählt, nämlich nach Transfusionsmengen, gemessen in ml/kgKG. Der Neugeborenenstatus war auch in unserer Untersuchung ein hochsignifikanter Prädiktor für die Transfusionsrate (adjusted OR 0,008, $p < 0,001$). Bei uns war jedoch das Gewicht nach Adjustierung für Störfaktoren ein stärkerer Prädiktor als das Alter (adjusted OR fürs Gewicht T2 Gruppe 0,292, $p < 0,001$; adjusted OR fürs Alter 1,002, $p < 0,003$). Bei Williams war das mittlere Gewicht in Gruppe 1 (< 1 Monat alt) $3,8 \pm 1,8$ kg, in Gruppe 2 (1 - 12 Monate alt) $6,1 \pm 3,1$ kg, in Gruppe 3 (1 - 5 Jahre alt) $13,0 \pm 8,4$ kg, in Gruppe 4 (> 5 Jahre alt) $37,2 \pm 19,9$ kg. Darin sehen wir, dass Kinder mit gleichem Gewicht zu unterschiedlichen Altersgruppen gehören können (z.B. ein 4kg schweres Kind kann zur Gruppe 1 und 2 gehören). Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Gewicht einen stärkeren Einfluss als das Alter hat.

1999 publizierte Williams eine weitere Studie mit 548 Patienten: 186 (35%) < 1 Jahr alt und 340 (65%) > 1 Jahr alt (Williams et al., 1999). In dieser Studie untersuchte Williams Faktoren, die den intra- und postoperativen Blutverlust sowie Transfusionsbedarf (intraoperativ und 72h nach der OP) beeinflussten. Die Untersuchung ergab, dass die Säuglinge im Vergleich zu größeren Kindern deutlich höhere intra- und postoperative Blutverlusten aufwiesen und größere Mengen an Transfusionen (in Beutelanzahl) benötigten: 6 (4 - 8) bei Säuglingen und 2 (0 - 4) bei älteren Kindern. Das Alter war in der Untersuchung der signifikanteste Einflussfaktor. Hoher präoperativer Hämatokritwert, Rethorakotomie, niedrige Thrombozytenzahl während der EKZ, komplexer Eingriff und die Hypothermiedauer waren ebenfalls signifikante Faktoren.

Das Alter war in unserer Untersuchung im Vergleich zum Gewicht ein weniger signifikanter Prädiktor. Allerdings hängen die beiden Faktoren wie oben beschrieben

physiologisch miteinander zusammen. Demnach ist es denkbar, dass die beiden Faktoren den gleichen Einfluss abbilden und auf die wichtige Rolle des jüngeren Alters bzw. niedrigen Gewichts in der Transfusionspraxis hinweisen.

In einer aktuelleren Studie publizierte Redlin et al. (2012) Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 288 Patienten mit Körpergewicht zwischen 1,7kg und 15,9kg, die mit deutlich kleineren HLMs (Füllungsvolumina 95, 110 und 200ml) von einem OP-Team (einem Operateur, einem Anästhesisten und zwei Kardiotechnikern – was an sich ein Selektionsbias ist) operiert wurden. 24,7% der Kinder in der Studie bekamen keine Transfusionen, 23,6% wurden nur postoperativ transfundiert und 51,7% hatten intra- und postoperative Transfusionen. Prädiktoren für intra- und postoperative Transfusionen waren Körpergewicht ($p < 0,00001$), EKZ-Zeit ($p < 0,00001$) und persistierende Zyanose ($p = 0,03$).

Wie die Patienten dem Team zugeteilt wurden (untersucht wurden 288 von 822 Kindern $< 16\text{kg}$), wurde nicht angegeben (eine weitere mögliche Quelle für einen Bias).

Das mediane Alter in der Studie von Redlin war 161 Tage und das mediane Gewicht 5,8kg. Dies zeigt, dass das Hauptpatientenkollektiv aus jüngeren Patienten bestand (66,4% Kinder unter 1 Jahr alt und 41% unter 5kg schwer), ebenso wie auch in unserer Studie. Der Vergleich der Komplexität der Eingriffe mit unseren Ergebnissen war schwieriger, da Redlin die Eingriffe nicht nach RACHS oder Aristotle Scores einteilte. Anhand der angegebenen Diagnosen erstellten wir die RACHS-Zuteilung der Eingriffe bei Redlin:

RACHS 1 - 2 ca. 50 - 60% der Eingriffe (bei uns 35%).

RACHS 3 - 4 20 - 30% (bei uns 56%).

RACHS 6 4 - 5% (bei uns 8,2%).

16% waren als „andere“ definiert und es wurde angemerkt, dass viele Kinder mehrere kardiale Diagnosen hatten (ebenfalls schwierig zu definieren).

Daraus kann man schließen, dass die Komplexität der Eingriffe in unserer Untersuchung vermutlich höher lag (RACHS 3 - 4 bei 56%) als bei Redlin.

Als Transfusionstrigger wurde bei Redlin die Grenze von Hb 7g/dl gewählt, bei uns waren es Hb 10 g/dl bei azyanotischen und 14 g/dl bei zyanotischen Patienten. 92% der Kinder unter 4kg erhielten bei Redlin dennoch Transfusionen. Diese beiden Punkte könnten den höheren Transfusionsbedarf in unserem Kollektiv erklären.

Das Körpergewicht und die EKZ-Dauer (bei uns die OP-Dauer und Aristotle Basic

Score als Marker für Komplexität des Eingriffes) wurden auch bei uns als Prädiktoren festgestellt.

Auf der einen Seite finden sich mehrere Unterschiede zwischen der Studie von Redlin und unserer Untersuchung: bei Redlin war das Patientenkollektiv deutlich kleiner (288 vs. 1356); die Transfusionstrigger lagen bei Redlin bei Hb < 7 g/dl, die HLMS hatten ein Füllungsvolumen von 95ml und 110ml, alle Kinder wurden von einem Operationsteam operiert. Auf der anderen Seite waren beide Untersuchungen retrospektiv angelegt und die operativen Eingriffe fanden in hochspezialisierten Zentren statt. Sowohl bei uns als auch bei Redlin lag das Hauptaugenmerk auf den jüngeren Patienten. Trotz der Unterschiede zeigen beide Untersuchungen, dass es sowohl bei einer restriktiven Transfusionspraxis (bei Redlin) als auch bei einer liberaleren (wie bei uns) die kleineren/leichteren Patienten sind, die einen höheren Transfusionsbedarf aufweisen. Die Dauer der Operation (bei Redlin EKZ-Dauer), die eng mit der Komplexität eines Eingriffes verbunden ist, bringt einen Abfall des Hb-Wertes mit sich, was den Transfusionsbedarf erhöht. Diese Annahme konnte in beiden Untersuchungen bestätigt werden.

Bezüglich einer restriktiven Transfusionsmethode konnte de Gast-Bakker et al. (2013) in einer randomisierten kontrollierten Studie an 107 am Herzen operierten (keine zyanotischen Herzfehler) Patienten unter 6 Jahren zeigen, dass eine restriktive Transfusionsmethode (Hb 8g/dl) im Vergleich zu einer liberalen Transfusionsmethode (Hb 10,8g/dl) postoperativ zu keiner Zunahme der Komplikationen und sogar geringfügig zur Verkürzung der Klinikaufenthalts führt. Dies bedeutet, dass die unterschiedlichen Transfusionsmethoden zum einen keinen Einfluss auf den postoperativen Verlauf haben und zum anderen die Prädiktoren für die Transfusionen trotzdem die gleichen bleiben.

4.1.2 Komplexität des Eingriffes

Das Spektrum der herzchirurgischen Eingriffe bei Kindern ist sehr breit und erstreckt sich von einfachen Operationen wie z.B. ASD-Verschluss bis zu hochkomplexen Eingriffen, wie z.B. Stufenoperationen bei univentrikulären Herzfehlern.

OP-Dauer

Kotani et al. (2009) analysierte in einer retrospektiven Studie 536 herzchirurgische Kinder mit Körpergewicht von 5 bis 20kg, medianes Alter 23,5 Monate. Kotani schloss Kinder unter 5kg in seiner Studie aus (bei uns 560 Patienten, 41% des

Gesamtkollektiv). Diese sind, wie oben erklärt, die Hochrisikopatienten, welche die meisten Transfusionen benötigen.

Als Prädiktoren für intraoperative Transfusionen wurden in seiner Studie folgende Parameter festgestellt: Körpergewicht ($p < 0,0001$), präoperativer Hämatokrit ($p < 0,0001$), Füllungsvolumen der HLM ($p = 0,006$), EKZ-Zeit ($p < 0,0001$), niedriger Hämatokritwert während der EKZ ($p < 0,0001$).

Die Kinder bei Kotani waren größer und die Transfusionsgrenze war deutlich niedriger als bei uns (Hämatokrit-Werte $< 20\%$, unsere Grenze war $< 30\%$). Dazu registrierte Kotani nur die intraoperativen Transfusionen. Dabei sind postoperative Blutungen häufige Komplikationen nach EKZ und erfordern nicht selten Transfusionsgaben. Deswegen lassen sich die Ergebnisse von Kotani in Bezug auf die Transfusionsrate nur beschränkt einschätzen (in 49,3% der Fälle transfusionsfreies Operieren bei Kotani). Die Hämatokrit-Werte waren in unseren Ergebnissen nur in der univariaten Analyse mit Transfusionsmengen assoziiert. Im endgültigen Modell der multivariaten Analyse war der Einfluss des Hb-Wertes nicht mehr signifikant. Das Körpergewicht und die Komplexität des Eingriffes (OP-Dauer und Aristotle Score, bei Kotani EKZ-Zeit) wurden auch in unserer Studie als signifikante Prädiktoren für Transfusionen identifiziert.

Komplexitätsscore

1996 wurde in einer retrospektiven Studie von Chambers mit 122 Patienten unter 12 Jahren festgestellt, dass die komplexen Eingriffe (entsprechen RACHS-1 Score ≥ 3) im perioperativen Zeitraum (OP-Zeit + 3 Tage postoperativ) durchschnittlich 3,4 EK-Einheiten benötigten, die Re-Operationen (definiert als Re-Operationen am Mediastinum) 4,0 EK-Einheiten und die Routine-Eingriffe (entsprechen RACHS-1 Score 1 - 2) 1,8 EK-Einheiten benötigten ($p < 0,01$) (Chambers et al., 1996).

Die Untersuchung von Chambers war deutlich kleiner als unsere Studie. Chambers erhob als Parameter nur das Alter, Transfusionseinheiten in Beutelanzahl (EKs, FFPs, TKs), Operateure und die OP-Zugehörigkeit. Die Komplexität wurde bei Chambers vereinfacht definiert (Unterteilung in Routine-, Re-Operationen und komplexe Eingriffe, wir wählten die RACHS-1 Scores und Aristotle Basic Score). Das Alter erwies sich nur bei EK-Transfusionen als signifikanter Einflussfaktor, die Säuglinge (< 4 Monate alt) erhielten die meisten EK-Einheiten (3,9).

Obwohl die Untersuchung von Chambers im Vergleich zu unserer weniger

umfangreich war (in Bezug auf die Fallzahl und den Umfang der untersuchten Parameter), gab sie einen Hinweis auf die Rolle der Komplexität auf die EK-Transfusionsrate. Dieser Zusammenhang wurde auch in unserer Untersuchung gefunden.

Zyanose

Bezogen auf die AHF ist ein grundsätzliches Unterscheidungsmerkmal, ob der jeweilige Herzfehler zu einer zentralen Zyanose führt oder nicht. Die zentrale Zyanose entsteht aufgrund einer Verbindung zwischen kleinem und großem Kreislauf mit einem gleichzeitigen Rechts-Links-Shunt, d.h. desoxygeniertes Blut des rechten (Lungen-) Kreislaufs gelangt unter Umgehung des Lungenkreislaufs in das linke Herz und somit in den Körperkreislauf. Dadurch wird der Körper mit untersättigtem, also nicht optimal mit Sauerstoff gesättigtem Blut perfundiert. Die Blaufärbung der Haut wird als Zyanose bezeichnet. Diese chronische Minderversorgung mit Sauerstoff versucht der Organismus durch eine Erhöhung der Erythrozyten (= Sauerstoffträger) auszugleichen. Es entsteht eine sogenannte Polyglobulie. Bei ausgeprägten Formen wird sekundär die Bildung von Thrombozyten behindert. Als weitere Auswirkung auf die Blutgerinnung kommt es – abhängig vom Grad der Zyanose – im Laufe der Zeit zu einer Verminderung der Gerinnungsfolge auf Grundlage einer Leberfunktionsstörung. Insgesamt stellt die Zyanose einen etablierten Prognosefaktor für perioperative Transfusionen dar (Cui et al., 2009). Redlin zeigte in seiner Untersuchung, dass Kinder mit zyanotischen Herzfehlern längere Beatmungszeiten und AIS haben (Redlin et al., 2013). Bei uns war die Zyanose nur in der univariaten Analyse signifikant ($p < 0,001$). In dem endgültigen Modell der multivariaten Analyse war Zyanose nicht mehr signifikant. Am ehesten liegt dies daran, dass Zyanose durch einen deutlich „signifikanteren“ Faktor (z.B. den Komplexitätsscore) statistisch überlagert wurde. Wir benutzten bei der Regressionsanalyse die Rückwärtsselektionsmethode, dabei wurden die statistisch weniger signifikanten Faktoren nach und nach entfernt. Es ist wahrscheinlich, dass im Falle der Zyanose die Komplexität der Eingriffe und das Alter eine stärkere Ausprägung zeigten und in der Regressionsanalyse am Ende blieben.

Zusammenfassend wurde von anderen Autoren an deutlich kleineren Patientenkollektiven gezeigt, dass jüngere Kinder aufgrund ihres oft sehr komplexen Herzfehlers, der Pathophysiologie des Gerinnungssystems und vor allem wegen

des größeren Einflusses der EKZ höhere Transfusionsmengen erhalten. Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer umfangreichen Untersuchung der perioperativen Prädiktoren an einem der bisher größten Patientenkollektive darstellen.

4.2 Sekundärer Endpunkt – Transfusionen und Outcome

Als sekundären Endpunkt untersuchten wir den Einfluss der Transfusionen (EKs) auf den postoperativen Verlauf. Das Nutzen-Risiko-Profil der Transfusionen wird immer wieder kontrovers diskutiert. Der Nutzen von EK-Transfusionen wird durch die Anhebung des Sauerstoffgehaltes, Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes (Viskosität) und die konsekutiv verbesserte Oxygenierung der Endorgane bestimmt. Im Falle von massiven Blutungen mit starkem Hb-Abfall ist der Nutzen von EKs unumstritten. Bezüglich Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken von Transfusionen gibt es vor allem im Erwachsenenpatientenkollektiv der Herzchirurgie viele Studiendaten (s. Einleitung). In der Kinderherzchirurgie existieren bislang noch wenige Studien und insbesondere keine Studien mit größeren Patientenkollektiven. Die Kenntnis der Transfusionsbesonderheiten bei kinderherzchirurgischen Patienten ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung. So konnte Demaret in seiner Untersuchung zeigen, dass im pädiatrischen Kollektiv auf Intensivstationen die kinderherzchirurgischen Patienten mehr EKs erhalten, ohne dafür eine klare Indikation nachzuweisen (Demaret et al., 2014). Dies bedeutet, dass die behandelnden Ärzte bei einem Kind mit einem herzchirurgischen Eingriff schneller die Entscheidung fällen, ein EK zu transfundieren, als bei anderen Kindern. Dies führt entsprechend zu höherer Transfusionsexposition. Da die einzelnen Komplikationen nicht häufig genug auftraten, um als nicht-abhängige Variable in einer Regressionsanalyse geeignet zu sein, nahmen wir für die postoperativen Komplikationen die AIS als Surrogatmarker.

In den Studien, die sich mit dem Einfluss der Transfusionen auf die postoperativen Komplikationen befassten, wurden meist die Beatmungsdauer und die Länge des Gesamtklinikaufenthalts untersucht. Die Beatmungsdauer gibt auch Hinweise auf die schwierigen Verläufe bei diesen Kindern. Wir wählten die AIS, um auch weitere, nicht beatmungspflichtige Komplikationen (z.B. Infektionen) zu erfassen.

Die bisher publizierten Untersuchungen geben Hinweise auf den Einfluss der

Transfusionen auf die Beatmungsdauer (Agarwal et al., 2015; Guzzetta et al., 2015; Karimi et al., 2013; Kipps et al., 2011; Kneyber et al., 2013; Redlin et al., 2013), die Gesamtaufenthaltsdauer (Iyengar et al., 2013; Karimi et al., 2013; Salvin et al., 2011), Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Agarwal et al., 2015; Guzzetta et al., 2015; Howard-Quijano et al., 2013; Mazine et al., 2015; Redlin et al., 2013), auf den *inotropic Score* (Howard-Quijano et al., 2013; Karimi et al., 2013) und die Infektionsrate (Costello et al., 2010; Szekely et al., 2009).

Die Untersuchung von Kipps (2011) und Kollegen zeigte den Einfluss der intraoperativen Transfusionen auf die Beatmungsdauer bei einem homogenen Patientenkollektiv. Diese Untersuchung war eine sekundäre Analyse der prospektiv gesammelten Daten von 270 Säuglingen (< 9 Monate alt), bei denen korrektive Operationen durchgeführt wurden, univentrikuläre Herzfehler wurden ausgeschlossen. Die Eingriffe entsprachen RACHS-1 Scores von 2 bis 4. Das Ergebnis war, dass je höher die intraoperative Transfusionsrate war, sowohl Gesamtransfusionen als auch nur EKs, desto länger wurden die Patienten postoperativ beatmet ($p < 0,001$). Auch die Transfusionen am 1. postoperativen Tag waren prädiktiv für eine längere Beatmung: Hazard Ratio für Extubation 0,65 (95%, Konfidenzintervall 0,5 - 0,85; $p = 0,001$).

Die Beatmungsdauer war außerdem stark assoziiert mit der Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation ($p < 0,001$) und dem Gesamtklinikaufenthalt ($p < 0,001$).

Das Patientenkollektiv bei Kipps war homogener als unseres: die operativen Eingriffe waren von niedrigerem Risiko; die Gewichts- und Altersgrenzen waren bei uns breiter (Einschlusskriterium Gewicht < 20kg). Die Transfusionsgrenze war bei Kipps etwas niedriger als bei uns (Hb 8,3 - 11,6g/dl, bei uns 10 - 14g/dl). Als Zielparameter untersuchte Kipps die Beatmungsdauer, wir die AIS. Kipps konnte allerdings in seiner Untersuchung zeigen, dass die beiden Parameter signifikant zusammenhängen. Unser Patientenkollektiv war deutlich größer und weniger selektiert. Unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren waren in der multivariaten Analyse die EK-Transfusionen per se als Faktor für die Länge des AIS (s. Ergebnisse) signifikant, was inhaltlich unseren Ergebnissen entspricht.

Eine weitere Studie wurde von Székely et al. (2009) veröffentlicht. In dieser Studie wurden insgesamt 657 kinderherzchirurgische Patienten unter 18 Jahre eingeschlossen. Székely und Kollegen untersuchten den Einfluss der einzelnen Transfusionen (EK, FFP und TK) und der „Gesamt“-Transfusionen auf die

postoperativen Komplikationen: pulmonale, renale, kardiale, neurologische Komplikationen, Infektionen und Mortalität. Székely stellte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen „Gesamt“-Transfusionen und der Infektionsrate fest ($p = 0,01$).

Die Studie von Székely war unserer ähnlich (in Bezug auf Daten-Sammlung und Methoden der statistischen Auswertung), allerdings mit wesentlich weniger Patienten sowie folgenden Unterschieden: wir hatten mehr jüngere Kinder (unter 1 Jahr waren bei uns vs. bei Székely 40%) eingeschlossen und der Schwerpunkt der Komplexität lag bei uns auf den schwierigeren Fällen (bei uns hatten > 60% der Eingriffe einen RACHS-1 Score von 3 - 6; bei Székely entsprachen 60% der Eingriffe einem RACHS-1 Score von 1 - 2). Dies bedeutet, dass bei Székely die risikoreiche Gruppe der Säuglinge deutlich kleiner war und die Mehrzahl der Eingriffe risikoärmer war, was auch ihre Ergebnisse erklärt, dass 21% der Kinder transfusionsfrei operiert werden konnten. Kinder unter 1 Jahr bekamen mindestens eine EK-Transfusion.

Wir untersuchten statt der einzelnen Komplikationen die AIS als Marker für den postoperativen Verlauf und bei den Transfusionen lag unser Augenmerk auf den EKs. AIS wurde als Parameter bei Székely nicht erfasst. In unserer Untersuchung waren die einzelnen Komplikationen nicht häufig genug vertreten, um einen statistisch auswertbaren Pool der Patientendaten zu bilden. Deswegen entschieden wir uns für die AIS, wie bereits mehrfach erwähnt. In der Untersuchung von Székely konnten keine Komplikationen einzelnen Transfusionsarten zugeordnet werden (mit statistisch signifikantem Einfluss). Der Einfluss der Gesamttransfusionen ist insgesamt schwierig einzuordnen: War es die Kombination der verschiedenen Transfusionen, die eine Rolle gespielt hat, oder war es die Gesamtzahl der Fremdblutprodukte? In unserer Studie wurde nur der Einfluss der EK-Transfusionen untersucht. Der explizite Einfluss der FFPs und TKs auf den Genesungsprozess wäre Gegenstand für weitere Untersuchungen. Es ist denkbar, dass unsere Patienten durch die höhere Komplexität der Eingriffe im Vergleich zu den Patienten von Székely höheren Transfusionsraten ausgesetzt waren und dadurch einen verlängerten Genesungsprozess aufwiesen.

2013 publizierte Iyengar eine mit unserer Studie vergleichbar große Studie mit den Daten von insgesamt 1631 herzchirurgischen Eingriffen an Kindern mit HLM (Iyengar et al., 2013). Die primäre Fragestellung war der unseren sekundären

gleich: der Einfluss der intraoperativen Transfusionen auf das postoperative Outcome. Zusätzlich untersuchte Iyengar perioperative Risikofaktoren für die Mortalität sowie die Länge des Gesamtaufenthalts. Er unterteilte das Patientenkollektiv in 4 Altersgruppen: Neugeborene, Säuglinge, Kinder zwischen 1 und 5 Jahren alt und Kinder älter als 5 Jahre. Die Länge des Gesamtaufenthalts untersuchte Iyengar in Bezug auf die Transfusionsgruppen: die intraoperative EK-Transfusionen wurden in 4 Gruppen aufgeteilt: keine Transfusionen, < 50ml/kg, 50-100 ml/kg, > 100 ml/kg. Die Beatmungsdauer war statistisch signifikant mit den intraoperativen EK-Transfusionen assoziiert ($p = 0,03$). Des Weiteren waren die intraoperativen EK-Transfusionen mit der Gesamtaufenthaltsdauer signifikant verbunden. Je höher dabei die Transfusionsrate war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für einen längeren Aufenthalt. Insgesamt sind die Ergebnisse von Iyengar mit unseren gut vergleichbar: das Alter (bei uns 66% der Kinder < 1 Jahr alt vs. 51% bei Iyengar) und die Komplexitätsverteilung. Auch das statistische Verfahren (multiple logistische Regressionsanalyse mit Adjustierung) war identisch. Iyengar schloss mehr perioperative Faktoren sowie postoperative Komplikationen ein, trotzdem konnten außer dem Einfluss der EK-Transfusionen auf die Beatmungsdauer und der Länge des Gesamtaufenthalts keine weiteren Zusammenhänge festgestellt werden. Dies bekräftigt unsere Ergebnisse.

Wie Iyengar in seiner Untersuchung zeigte, haben die höheren Raten der Transfusionen einen Einfluss auf die Gesamtaufenthaltslänge (bei uns AIS). Dabei bleibt offen, ob es die Transfusionen selbst sind, die dafür verantwortlich sind, oder der allgemeine Schweregrad der Krankheit des Kindes (kränkere Kinder brauchen längere Genesungszeiten). Diese Frage ist Gegenstand für weitere Untersuchungen (s. Ausblick).

4.3 Limitationen

Unsere Arbeit präsentiert Resultate an einem der größten bisher publizierten Patientenkollektive in der Kinderherzchirurgie. Trotz der Erfassung zahlreicher Parameter und der großen Fallzahl hat unsere Untersuchung einige Limitationen, die bei der Betrachtung unserer Ergebnisse beachtet werden sollten.

4.3.1 Patientenkollektiv

In der Kinderherzchirurgie stellt die hohe Heterogenität ein grundsätzliches Problem

dar. Das Alter der Patienten variiert von Neugeborenen bis zum Jugendalter. Die angeborenen Herzfehler weisen bezüglich der Komplexität ein breites Spektrum von einfachen ASD-Korrekturen bis hin zu den hochkomplexen Operationen an univentrikulären Herzen auf. Dies macht eine Untersuchung an einem großen homogenen Kollektiv mit vergleichbaren Behandlungen nur eingeschränkt möglich. Umso wichtiger ist die Analyse eines ausreichend großen Kollektivs unter Einbeziehung der für die Heterogenität verantwortlichen Faktoren.

In so einem Patientenkollektiv ist es eine große Herausforderung, alle Einflussfaktoren zu erfassen und vor allem als Voraussetzung für die Regressionsanalyse, deren Einfluss aufeinander minimal zu halten bzw. auszuschließen. Diesem Problem wurde in unserer Untersuchung mit der *Variance-Inflation-Factor*-Methode begegnet.

Auf der anderen Seite kann es Faktoren geben, die nicht erfasst wurden, die aber sowohl auf die unabhängige Variable in der Analyse als auch auf die abhängige Variable einen Einfluss ausüben (Störfaktoren). Um das Vorkommen der Störfaktoren zu minimieren, bedarf es weiterer statistischer Methoden wie z.B. ein *matching*, d.h. die Untersuchung der Einflussfaktoren in zwei vergleichbaren Patientengruppen. Störfaktoren sind allerdings auch dann schwer komplett auszuschließen. Unsere Datenerhebung wurde aufgrund von klinischer Erfahrung und dem aktuellen Literaturstand gewählt. Durch die Größe des Kollektivs wurde versucht, den Einfluss der Störfaktoren zu minimieren.

4.3.2 Krankenhaussetting

Das Team der behandelnden Ärzte (Chirurgen, Anästhesisten, Intensivmediziner) war im Untersuchungszeitraum nahezu unverändert. Im Bereich des perioperativen Managements gab es hausinterne Richtlinien. Trotzdem können Bias im Bereich der Transfusionspraxis, z.B. abhängig vom behandelnden Arzt, nicht ausgeschlossen werden. Bei der Länge der Untersuchung und Größe des Kollektivs gehen wir im Längsschnitt von einer vergleichbaren Praxis aus. Für das Verabreichen der Transfusionen gab es Richtlinien, die endgültige Entscheidung wurde aber den behandelnden Ärzten überlassen.

4.3.3 Statistik

Die vorliegende Untersuchung basierte auf einer retrospektiv gesammelten

Datenbank. Dieses Studiendesign hat zur Folge, dass nicht alle beliebigen Variablen erfasst werden können und deren Kontrolle (z.B. durch ein Protokoll) nicht mehr möglich war. In unserer Untersuchung wurden die laut Literatur für den Transfusionsbedarf wichtigsten Faktoren (wie Alter, Gewicht, Komplexität des Eingriffs, Laborparameter usw.) aufgenommen, weitere (wie z.B. Operateur oder Anästhesist) erschienen in unserem Fall durch hohe Konstanz des Personals weniger einflussreich. Um einen kausalen Zusammenhang feststellen zu können, bedarf es theoretisch einer prospektiven, randomisierten Studie. Dies ist jedoch aufgrund der zahlreichen Variablen und insbesondere der bereits mehrfach diskutierten Heterogenität des Kollektivs nur sehr schwer möglich. Eine Kontrollgruppe ohne Transfusionen ist technisch und ethisch kaum vorstellbar.

4.3.4 Komplikationen

Das postoperative Management nach einer Herz-OP ist komplex und die Komplikationen, die auftreten können, sind zahlreich. Bei unserer Untersuchung war die Inzidenz der einzelnen Komplikationen statistisch gesehen niedrig, weswegen wir uns für die Untersuchung der AIS entschieden haben. Dies ist per se keine Komplikation, sondern nur ein indirekter Marker für postoperative Komplikationen.

4.3.5 Transfusionen

Bei der Untersuchung der Prädiktoren und Risiken für Transfusionen lag unser Augenmerk auf den EKs. Der Einsatz von EKs ist oft unverzichtbar. Die mit den EK-Transfusionen verbundenen Komplikationen sind seit längerem im Fokus der Wissenschaft und weisen auf höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten (Marik et. al., 2008) hin. Die FFPs und TKs werden vergleichsweise seltener gebraucht. Die Komplikationen, die durch FFPs und TKs verursacht werden, sind seltener als durch die EKs (MacLennan et al., 2006). Den Einfluss von FFPs und TKs auf den postoperativen Verlauf haben wir im Einzelnen nicht untersucht, da der Schwerpunkt unserer Untersuchung auf dem durch den Blutverlust verursachten Transfusionsbedarf lag. Der Einfluss der FFPs und TKs wurde durch die Regressionsanalyse minimiert.

4.4 Ausblick

In Anbetracht der Hinweise auf die Erhöhung der Komplikationsrisiken durch

Transfusionsgaben, gibt die Kenntnis der Transfusionsprädiktoren einen möglichen Handlungsbereich, um die Transfusionsrate zu minimieren. Dabei sind diese Faktoren (Einfluss des Alters und des Gewichts oder der Komplexität des Eingriffs) in der Kinderherzchirurgie durch die Dringlichkeit mancher Eingriffe nur bedingt beeinflussbar. Deswegen wird durch eine Verbesserung der operativen Techniken (und dadurch einer Verringerung der EKZ-Zeit) und der HLM-Miniaturisierung (Hickey et al., 2006; Redlin et al., 2011) versucht, eine Reduktion der Transfusionsrate zu erreichen. Eine weitere Methode ist die restriktive Anwendung von Transfusionen (niedrigere Hb-Grenze als Transfusionsindikation, Hb < 9g/dl, (Hartrey et al., 2012). Ob und in welchem Umfang sich hierdurch die Ergebnisse bei kinderherzchirurgischen Eingriffen verbessern lassen, muss Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Für die differenzierte Untersuchung des Einflusses der Transfusionen oder des Krankheitsgrads auf die Genesung der Patienten sind prospektive, randomisierte Studien notwendig.

5. Zusammenfassung

Unter den pädiatrischen Eingriffen werden die meisten EK-Transfusionen in der Kinderherzchirurgie verabreicht. Dieser hochspezifische Bereich der Pädiatrie und Herzchirurgie zeichnet sich durch sehr kleine Patienten und hohe Blutverlusten aus. Um den Sauerstoffgehalt anzuheben, die Fließeigenschaften des Blutes zu verbessern und die Oxygenierung der Endorgane konsekutiv zu verbessern, werden EK-Transfusionen verabreicht. Die genaue Kenntnis der Risiken für den Transfusionsbedarf und des Einflusses der Transfusionen auf den postoperativen Verlauf erscheint in diesem Gebiet bedeutsam zu sein und wurde zum Inhalt der vorliegenden Untersuchung.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Suche nach Prädiktoren für den perioperativen Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv Daten im Zeitraum von Januar 2005 bis Februar 2010 erhoben. Eingeschlossen waren alle Eingriffe an unter 20kg schweren Patienten, die eine Operation mit Anschluss an eine HLM hatten. Die erhobenen Parameter (prä-, intra- und postoperative Faktoren) wurden mit Hilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse untersucht. Folgende Faktoren wurden als signifikant nachgewiesen: Gewicht (0,292, $p < 0,001$), Neugeborenenstatus (0,137, $p < 0,001$), die Operationsdauer (1,026, $p < 0,001$), Komplexität des Eingriffs (Basic Score, 1,432, $p = 0,004$). Das niedrige Gewicht und der Neugeborenenstatus wirken sich durch das unreife Gerinnungssystem und ausgeprägte Hämodilution (durch den Anschluss an Herzlungenmaschine bedingte Blutverdünnung) negativ auf den Blutverlust aus. Die Dauer der Operation, die eng mit der Komplexität eines Eingriffes verbunden ist, bringt einen Abfall des Hb-Wertes mit sich, was den Transfusionsbedarf erhöht. Diese Annahme konnte in unserer Untersuchung und von anderen Autoren bestätigt werden. Durch ein deutlich größeres Kollektiv trägt unsere Untersuchung zu der aktuellen Datenlage komplementierend bei. Das Gewicht und die Komplexität des Eingriffes bleiben die Hauptfaktoren, die den Transfusionsbedarf bestimmen. Weitere Einflussfaktoren konnten in unserer Untersuchung ausgeschlossen werden.

Als sekundären Endpunkt untersuchten wir den Einfluss der Transfusionen (EKs) auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (AIS). Wir nahmen AIS als Surrogatmarker für postoperative Komplikationen. Unsere Hypothese war, dass die

perioperativen Transfusionsmengen ein unabhängiger Prädiktor für die postoperativen Komplikationen und somit auch für die längere AIS sind.

Die prä-, intra- und postoperativen Parameter unserer Datenbank wurden der multivariaten Überlebenszeitanalyse unterzogen. Das Ergebnis zeigte, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ein signifikanter Faktor für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ist. Außer den Transfusionen konnten keine weiteren Prädiktoren für längere AIS festgestellt werden. Dies bestätigt die Hypothese des negativen Einflusses von Transfusionen auf den Genesungsprozess und befürwortet die zurückhaltende Haltung beim Verabreichen der Transfusionen. Trotz der auf diesem Gebiet seltenen Größe unseres Patientenkollektivs, weist die vorliegende Untersuchung Limitationen auf. So stellt sich z.B. die Frage, inwieweit der Krankheitsgrad bei der Genesung neben dem Transfusionsbedarf eine Rolle spielt. Dies bleibt Gegenstand für weitere Untersuchungen.

6. Literaturverzeichnis

- Agarwal, H. S., Barrett, S. S., Barry, K., Xu, M., Saville, B. R., Donahue, B. S., Harris, Z., Bichell, D. P. (2015). Association of blood products administration during cardiopulmonary bypass and excessive post-operative bleeding in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*, 36(3), 459-467.
- Andrew, M., Paes, B., Milner, R., Johnston, M., Mitchell, L., Tollefsen, D. M., Castle, V., Powers, P. (1988). Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*, 72(5), 1651-1657.
- Andrew, M., Paes, B., Milner, R., Johnston, M., Mitchell, L., Tollefsen, D. M., & Powers, P. (1987). Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 70(1), 165-172.
- Andrew, M., Vegh, P., Johnston, M., Bowker, J., Ofosu, F., & Mitchell, L. (1992). Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*, 80(8), 1998-2005.
- Bruckenberger, E. (2011). *Herzbericht 2010 mit Transplantationschirurgie; 23. Bericht - Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten zur Kardiologie aus Österreich und der Schweiz*. Hannover.
- Buddeberg, F., Schimmer, B. B., & Spahn, D. R. (2008). Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 22(3), 503-517.
- Chambers, L. A., Cohen, D. M., & Davis, J. T. (1996). Transfusion patterns in pediatric open heart surgery. *Transfusion*, 36(2), 150-154.
- Chan, A. K., Leaker, M., Burrows, F. A., Williams, W. G., Gruenwald, C. E., Whyte, L., Adams, M., Brooker, L. A., Adams, H., Mitchell, L., Andrew, M. (1997). Coagulation and fibrinolytic profile of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost*, 77(2), 270-277.

Corience. Retrieved 10.08.2017 <http://www.corience.org/de/angeborene-herzfehler/arten-von-herzfehlern/>

Costello, J. M., Graham, D. A., Morrow, D. F., Morrow, J., Potter-Bynoe, G., Sandora, T. J., Pigula, F. A., Laussen, P. C. (2010). Risk factors for surgical site infection after cardiac surgery in children. *Ann Thorac Surg*, 89(6), 1833-1841; discussion 1841-1832.

Cui, Y., Hei, F., Long, C., Feng, Z., Zhao, J., Yan, F., Wang, Y., Liu, J. (2009). Perioperative Monitoring of Thromboelastograph on Hemostasis and Therapy for Cyanotic Infants Undergoing Complex Cardiac Surgery. *Artificial Organs*, 33(11), 909-914.

de Gast-Bakker, D. H., de Wilde, R. B., Hazekamp, M. G., Sojak, V., Zwaginga, J. J., Wolterbeek, R., Jonge, E. de, Gesink-van der Veer, B. J. (2013). Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 39(11), 2011-2019.

Demaret, P., Tucci, M., Ducruet, T., Trottier, H., & Lacroix, J. (2014). Red blood cell transfusion in critically ill children (CME). *Transfusion*, 54(2), 365-375; quiz 364.

Engoren, M. C., Habib, R. H., Zacharias, A., Schwann, T. A., Riordan, C. J., & Durham, S. J. (2002). Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 74(4), 1180-1186.

Fergusson, D. A., Hebert, P. C., Mazer, C. D., Fremes, S., MacAdams, C., Murkin, J. M., Teoh, K., Duke, P. C., Arellano, R., Blajchman, M. A.; Bussi eres, J. S.; C ot e, D., Karski, J., Martineau, R., Robblee, J. A., Rodger, M., Wells, G., Clinch, J., Pretorius, R. (2008). A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*, 358(22), 2319-2331.

Guzzetta, N. A., Allen, N. N., Wilson, E. C., Foster, G. S., Ehrlich, A. C., & Miller, B. E. (2015). Excessive postoperative bleeding and outcomes in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 120(2), 405-410.

- Hartrey, R. (2012). Transfusion guidelines in children: I. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 13(1), 20-23.
- Hickey, E., Karamlou, T., You, J., & Ungerleider, R. M. (2006). Effects of circuit miniaturization in reducing inflammatory response to infant cardiopulmonary bypass by elimination of allogeneic blood products. *Ann Thorac Surg*, 81(6), S2367-2372.
- Howard-Quijano, K., Schwarzenberger, J. C., Scovotti, J. C., Alejos, A., Ngo, J., Gornbein, J., & Mahajan, A. (2013). Increased red blood cell transfusions are associated with worsening outcomes in pediatric heart transplant patients. *Anesth Analg*, 116(6), 1295-1308.
- Ignjatovic, V., Chandramouli, A., Than, J., Summerhayes, R., Newall, F., Horton, S., Cochrane, A., Monagle, P. (2012). Plasmin generation and fibrinolysis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Cardiol*, 33(2), 280-285.
- Iyengar, A., Scipione, C. N., Sheth, P., Ohye, R. G., Riegger, L., Bove, E. L., Devaney, E. J., Hirsch-Romano, J. C. (2013). Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*, 96(3), 910-916.
- Jenkins, K. J. (2004). Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 7, 180-184.
- Karimi, M., Florentino-Pineda, I., Weatherred, T., Qadeer, A., Rosenberg, C. A., Hudacko, A., & Ryu, D. (2013). Blood conservation operations in pediatric cardiac patients: a paradigm shift of blood use. *Ann Thorac Surg*, 95(3), 962-967.
- Kern, F. H., Morana, N. J., Sears, J. J., & Hickey, P. R. (1992). Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 54(3), 541-546.

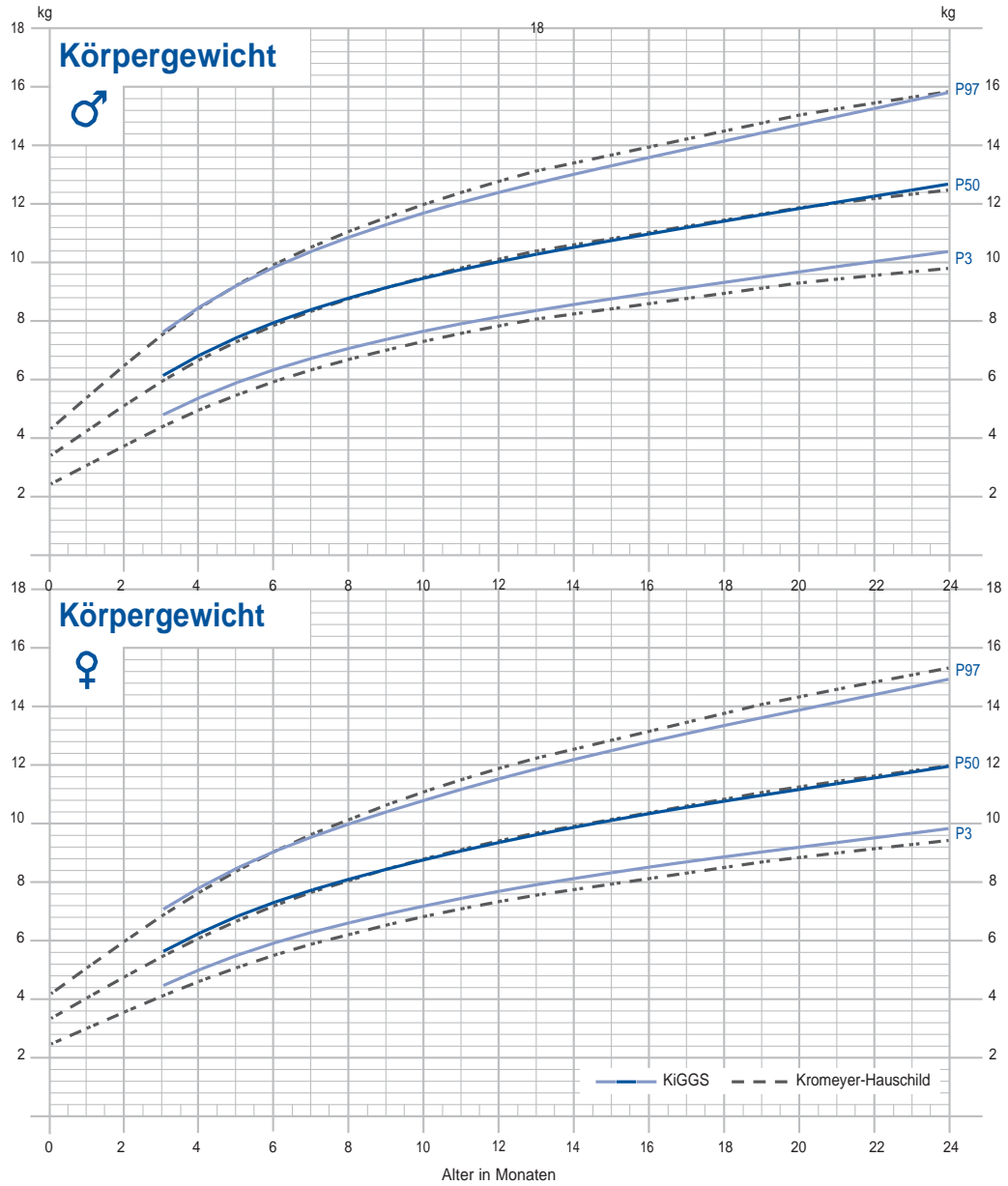
- Keung, C. Y., Smith, K. R., Savoia, H. F., & Davidson, A. J. (2009). An audit of transfusion of red blood cell units in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*, 19(4), 320-328.
- Kipps, A. K., Wypij, D., Thiagarajan, R. R., Bacha, E. A., & Newburger, J. W. (2011). Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 12(1), 52-56.
- Kneyber, M. C., Grotenhuis, F., Berger, R. F., Ebels, T. W., Burgerhof, J. G., & Albers, M. J. (2013). Transfusion of leukocyte-depleted RBCs is independently associated with increased morbidity after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 14(3), 298-305.
- Kneyber, M. C., Hersi, M. I., Twisk, J. W., Markhorst, D. G., & Plotz, F. B. (2007). Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med*, 33(8), 1414-1422.
- Kotani, Y., Honjo, O., Nakakura, M., Fujii, Y., Ugaki, S., Oshima, Y., Yoshizumi, K., Kasahara, S., Sano, S. (2009). Single center experience with a low volume priming cardiopulmonary bypass circuit for preventing blood transfusion in infants and small children. *Asaio j*, 55(3), 296-299.
- Lacour-Gayet, F., Clarke, D., Jacobs, J., Gaynor, W., Hamilton, L., Jacobs, M., Maruszewski, B., Pozzi, M., Spray, T., Tchervenkov, C., Mavroudis, C. (2004). The Aristotle score for congenital heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 7, 185-191.
- Levy, J. H., & Tanaka, K. A. (2003). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 75(2), S715-720.
- Lindinger, A., Schwedler, G., & Hense, H. W. (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, 222(5), 321-326.
- MacLennan, S., & Williamson, L. M. (2006). Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma*, 60(6 Suppl), S46-50.

- Marik, P. E., & Corwin, H. L. (2008). Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*, 36(9), 2667-2674.
- Mazine, A., Rached-D'Astous, S., Ducruet, T., Lacroix, J., & Poirier, N. (2015). Blood Transfusions After Pediatric Cardiac Operations: A North American Multicenter Prospective Study. *Ann Thorac Surg*, 100(2), 671-677.
- Miller, B. E., Mochizuki, T., Levy, J. H., Bailey, J. M., Tosone, S. R., Tam, V. K., & Kanter, K. R. (1997). Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg*, 85(6), 1196-1202.
- Paparella, D., Brister, S. J., & Buchanan, M. R. (2004). Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med*, 30(10), 1873-1881.
- Redlin, M., Habazettl, H., Boettcher, W., Kukucka, M., Schoenfeld, H., Hetzer, R., & Huebler, M. (2012). Effects of a comprehensive blood-sparing approach using body weight-adjusted miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on transfusion requirements in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(2), 493-499.
- Redlin, M., Huebler, M., Boettcher, W., Kukucka, M., Schoenfeld, H., Hetzer, R., & Habazettl, H. (2011). Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142(4), 875-881.
- Redlin, M., Kukucka, M., Boettcher, W., Schoenfeld, H., Huebler, M., Kuppe, H., & Habazettl, H. (2013). Blood transfusion determines postoperative morbidity in pediatric cardiac surgery applying a comprehensive blood-sparing approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146(3), 537-542.

- Robert Koch-Institut, R. (2013). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Retrieved 10.08.2017, from Robert Koch-Institut
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile
- Romlin, B. S., Soderlund, F., Wahlander, H., Nilsson, B., Baghaei, F., & Jeppsson, A. (2014). Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Br J Anaesth*, 113(5), 847-854.
- Salvin, J. W., Scheurer, M. A., Laussen, P. C., Wypij, D., Polito, A., Bacha, E. A., Pigula, F. A., McGowan, F. X., Costello, J. M., Thiagarajan, R. R. (2011). Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay. *Ann Thorac Surg*, 91(1), 204-210.
- Scott, B. H., Seifert, F. C., & Grimson, R. (2008). Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*, 11(1), 15-19.
- Squires, J. E. (2011). Risks of transfusion. *South Med J*, 104(11), 762-769.
- Szekely, A., Cserep, Z., Sapi, E., Breuer, T., Nagy, C. A., Vargha, P., Hartyánszky, I., Szatmári, A., Treszl, A. (2009). Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg*, 87(1), 187-197.
- Whitson, B. A., Huddleston, S. J., Savik, K., & Shumway, S. J. (2007). Bloodless cardiac surgery is associated with decreased morbidity and mortality. *J Card Surg*, 22(5), 373-378.
- Williams, G. D., Bratton, S. L., & Ramamoorthy, C. (1999). Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg*, 89(1), 57-64.
- Williams, G. D., Bratton, S. L., Riley, E. C., & Ramamoorthy, C. (1998). Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg*, 66(3), 870-875; discussion 875-876.

7. Anhang

Vergleich der Perzentile für Körpergewicht (in kg) von Jungen und Mädchen im Alter von 0 bis 24 Monaten nach KiGGS und Kromeyer-Hauschild



Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München, bedanke ich mich ganz herzlich für seine Unterstützung in den Anfängen der Arbeit und für die durch die Vorlesungen vermittelte Begeisterung für Kardioanästhesie.

Herrn PD Dr. Klaus Martin gebührt mein größter Dank für die Bereitstellung des Themas und seine ausgesprochen engagierte Betreuung, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Bei Herrn Dr. Martin MacGuill bedanke ich mich ganz herzlich für die stetige Unterstützung in statistischen und wissenschaftlichen Fragen.

Bei Herrn Prof. Dr. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, bedanke ich mich herzlich für die Bereitstellung der Patientendaten und für die Möglichkeit, die Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Mein herzlichster Dank gilt auch Frau Doris Kienmoser, die mich tatkräftig bei allen Fragen unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Mann, Ferenc István Tárnok bedanken, der durch seinen stetigen Zuspruch zum Abschluss der Arbeit beigetragen hat.

Ebenfalls den Mitarbeitern des Archivs gebührt mein Dank.