

# Herzchirurgische Klinik

## Kinderherzchirurgische Abteilung

### Adresse

Loschgestr. 15  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8534010  
Fax: +49 9131 8534011  
www.kinderherzchirurgie.uk-erlangen.de

### Leiter

Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar  
Tel.: +49 9131 8534010  
Fax: +49 9131 8534011  
kinderherzchirurgie@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- organprotektive Verfahren: zerebrale Perfusion / Beating-heart-Methode / Descendensperfusion
- Herzklappenchirurgie
- extrakorporale Kreislaufunterstützung
- Thymusimmunologie
- Untersuchung der Migration von Weichmachern in das Patientenblut

### Struktur der Abteilung

- Professur: 1
- Beschäftigte: 9
- Ärzte: 4
- Promovierende: 15

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- chirurgische Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern
- mechanische Kreislaufunterstützungssysteme bei Kindern mit Herzinsuffizienz oder Lungenversagen
- Herzklappenrekonstruktion und „physiologischer“ Herzklappenersatz

### Forschung

Ziel der Forschung ist es, langfristig die größtmögliche Sicherheit und Nachhaltigkeit in der chirurgischen Behandlung angeborener Herzfehler für unsere Patienten zu erreichen und die operativen Verfahren weiter zu optimieren. Der Fokus der Forschung liegt hierbei insbesondere in den organprotektiven Verfahren während der Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine.

### Organprotektive Verfahren: zerebrale Perfusion / Beating-heart-Methode / Descendensperfusion

Organprotektive Maßnahmen während der Aortenbogenchirurgie haben sich als ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt der Kinder-

herzchirurgischen Abteilung herauskristallisiert. Nach der tierexperimentellen Validierung der selektiven Hirnperfusion während Aortenbogenoperationen konnten unter anderem bei Säuglingen mit offener Fontanelle mit Hilfe von intraoperativ durchgeführtem, transfontanellärem Ultraschall Aussagen zur intraoperativen zerebralen Perfusion getroffen werden. Hierbei wurde insbesondere die Seitenanteiligkeit der Perfusion in beiden Hemisphären begutachtet. Die Optimierung kardioproduktiver Maßnahmen steht weiterhin im Vordergrund. Neben der tierexperimentellen Validierung der „beating heart“-Methode, bei der das Herz während der gesamten Aortenbogenoperation perfundiert wird und weiter schlagen kann, konnte nach Applikation einer für pädiatrische Patienten modifizierten Form der Blutkardioplegie eine verbesserte Kontraktilität des Herzens nachgewiesen und im Folgenden in den klinischen Alltag eingeführt werden.

Die selektive Perfusion der Aorta descendens während Aortenbogenkorrekturen („Descendensperfusion“) stellt eine Weiterentwicklung der Perfusion an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) dar. Dieses Verfahren dient der kontinuierlichen und optimierten Versorgung der gesamten subdiaphragmalen Organe während der chirurgischen Therapie von angeborenen Herzfehlern mit Aortenbogenhypoplasie – oder -unterbrechung. Nach unseren primär erhobenen klinischen Daten führt diese Technik zu einer verbesserten Versorgung von Neugeborenen und Säuglingen, die besonders empfindlich während der Perfusion an der HLM sind. Die Descendensperfusion stellt durch eine separate arterielle Pumpe an der HLM - zusammen mit der selektiven cerebralen Perfusion bzw. der selektiven myokardialen Perfusion - eine wesentliche und konsequente Weiterentwicklung in Richtung auf eine funktionierende Ganzkörperperfusion dar.

### Herzklappenchirurgie

Im Kontext der Chirurgie angeborener Herzfehler ist häufig eine Rekonstruktion des rechtsventrikulären oder seltener des linksventrikulären Ausflusstraktes mit Hilfe einer Herzklappenprothese erforderlich. Der noch postulierte Goldstandard mit Implantation eines pulmonalen Homografts rechts ist aufgrund der geringen Verfügbarkeit nur bedingt realisierbar. Auf der linken Seite wird als Aortenklappenersatz oft die autologe Pulmonalklappe verwendet (Ross-OP), und zwischen rechtem Ventrikel (RV) und Pulmonalarterie (PA) wird ein Conduit implantiert. Xenogene Pulmonalklappenprothesen bieten

zum Homograft eine Alternative, sind allerdings von ihrem Durchmesser her nur in limitierten Größen vorhanden - für kleine Patienten oft zu groß und für größere Patienten oft zu klein. Insbesondere bei Patienten nach Fallot-Korrektur finden sich ein deutlich vergrößerter rechtsventrikulärer Ausflusstrakt sowie dilatierte Pulmonalarterien. Für diese Patientengruppe bieten sich gestentete, xenogene Aortenklappenprothesen an, die nach Einnähen in eine Dacron-Prothese auch als Pulmonalis-Conduit einsetzbar sind. Der Vorteil dieser Methode besteht neben einem niedrigen transvalvulären Gradienten in einer idealen „landing zone“ für spätere transfemorale Pulmonalklappeninterventionen bzw. Ersatz.

Dezellularisierte aortale Homografts (zellfreie Aortenklappen von menschlichen Spendern) für den Aortenklappen-Ersatz werden seit 2002 klinisch bei Kindern und jungen Erwachsenen eingesetzt. Die 10-Jahres-Daten zeigen in klinischen Studien sehr gute mittelfristige Ergebnisse ohne Verkalkung im Vergleich zu konventionellen Homografts. Seit 2018 implantieren wir diese Grafts als eine valide Alternative zur Ross-OP bei kleinen Kindern und jungen Erwachsenen, die einen Aortenklappen-Ersatz benötigen. Ein relevanter Vorteil dieser neuartigen Conduits im Vergleich zu mechanischen Herzklappen ist, dass die Patienten keine blutverdünnenden Medikamente (Antikoagulantien) einnehmen müssen. Die Klappen besitzen darüber hinaus das Potenzial mitzuwachsen. Mittlerweile sind für uns auch dezellularisierte Pulmonalklappenhomografts verfügbar.

### Extrakorporale Kreislaufunterstützung

Extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme werden bei terminalem Herz- und/oder Lungenversagen eingesetzt. Neuartige diagonale Pumpensysteme wurden in unserer Klinik 2013 erstmalig erfolgreich eingesetzt. Mit diesen neuartigen Systemen konnte eine verbesserte Führbarkeit der Kreislaufunterstützungssysteme am Patienten sowie ein intensiveres Monitoring der pumpenspezifischen Steuerungen und Kennzahlen etabliert werden. Diese Erfahrungen haben insgesamt positive Veränderungen in der Betreuung und mehr Sicherheit für den Patienten an diesen Kreislaufsystemen bewirkt.

### Thymusimmunologie

In Zusammenarbeit mit der Hautklinik (Prof. Dr. D. Dudziak) ist seit mehreren Jahren ein Projekt zur Differenzierung von immunkompetenten Zellen aus dem Thymus bei Kindern mit angeborenem Herzfehler etabliert. Der routinemäßig

bei jeder Kinderherzoperation entnommene Thymus wird dabei systematisch aufgearbeitet und auf seine immunkompetenten Zellen hin untersucht. Das periphere Blut der Patienten wird auf die im Thymus gefundenen Subpopulationen hin untersucht, um Informationen zur natürlichen Reifung des Immunsystems zu gewinnen.

### **Untersuchung der Migration von Weichmachern in das Patientenblut**

Einen kontinuierlichen Forschungsschwerpunkt unserer Abteilung stellt die Untersuchung der Migration von Phthalat-Weichmachern (DEHP) aus den Schläuchen der Herz-Lungen-Maschine in das Patientenblut dar. Diese Weichmacher besitzen in der Blutbahn toxisches Potential und dies insbesondere bei Kindern. Die Kinderherzchirurgische Abteilung untersucht in einem gemeinsamen Projekt mit dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (Prof. Dr. T. Göen) alternative Weichmacher hinsichtlich ihrer Auswaschung und alternative Materialien für die Herz-Lungen-Maschinenschläuche, welche auf Weichmacher verzichten. Das Thema besitzt gesundheitspolitische Relevanz. So wurden in den letzten Jahren immer wieder Verunreinigungen mit Weichmachern in Kinderspielzeug aus Plastik, in Babyflaschen und Schnullern gefunden. Es ist erwiesen, dass Weichmacher als „endokrine Disruptoren“ bei Kindern eine Veränderung der Entwicklung der Fortpflanzungsorgane und der Fruchtbarkeit bewirken, weshalb sie in der Spielzeugherstellung bereits verboten wurden.

### **Lehre**

Neben den traditionellen Unterrichtsformen mit Hauptvorlesung und studentischem Blockpraktikum werden ganzjährig Famulaturen und Hospitationen angeboten. Spezielle Operationstechniken, die Anatomie und Pathogenese der angeborenen Herzfehler werden in separaten PJ- und Studierendenseminaren in kleinen Gruppen unterrichtet. Das Teaching im Operationsaal ist durch die moderne Ausstattung visuell über vergrößernde Screens möglich.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

### **Ausgewählte Publikationen**

Rüffer A, Tischer P, Munch F, Purbojo A, Toka O, Rascher W, Cesnjevar RA, Jungert J. Comparable Cerebral Blood Flow in Both Hemispheres During Regional Cerebral Perfusion in Infant Aortic Arch Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017, Jan;103(1):178-185

Ambarsari YA, Purbojo A, R. Blumauer, Glockler M, Toka O, Cesnjevar RA, Ruffer A. Systemic-to-Pulmonary Artery Shunting Using Heparin-Bonded Grafts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Oct 1;27(4):591-597

Heger L, Balk S, Luhr JJ, Heidkamp GF, Lehmann CHK, Hatscher L, Purbojo A, Hartmann A, Garcia-Martin F, Nishimura SI, Cesnjevar RA, Nimmerjahn F, Dudziak D. Clec10a Is a Specific Marker for Human Cd1c(+) Dendritic Cells and Enhances Their Toll-Like Receptor 7/8-Induced Cytokine Secretion. *Front Immunol.* 2018 Apr 27;9:744

Kellermann S, Janssen C, Munch F, Koch A, Schneider-Stock R., Cesnjevar RA, Ruffer A. Deep Hypothermic Circulatory Arrest or Tepid Regional Cerebral Perfusion: Impact on Haemodynamics and Myocardial Integrity in a Randomized Experimental Trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Apr 1;26(4):667-672

Stonawski V, Vollmer L, Kohler-Jonas N, Rohleder N, Golub Y, Purbojo A, Moll GH, Heinrich H, Cesnjevar RA, Kratz O, Eichler A. Long-Term Associations of an Early Corrected Ventricular Septal Defect and Stress Systems of Child and Mother at Primary School Age. *Front Pediatr.* 2018 Jan 15;5:293

Münch F, Hollerer C, Klapproth A, Eckert E, Ruffer A, R. Cesnjevar RA, Goen T. Effect of Phospholipid Coating on the Migration of Plasticizers from Pvc Tubes. *Chemosphere.* 2018 Jul;202:742-749

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. M.D. Rodefeld, MD, Department of Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis: USA

Dr. O. Miera, EEPIG (European Excor Pediatric Investigator Group): multizentrisch

# Department of Cardiac Surgery

## Division of Pediatric Cardiac Surgery

### Address

Loschgestr. 15  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8534010  
Fax: +49 9131 8534011  
www.kinderherzchirurgie.uk-erlangen.de

### Head of Division

Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar

### Contact

Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar  
Phone: +49 9131 8534010  
Fax: +49 9131 8534011  
kinderherzchirurgie@uk-erlangen.de

### Research focus

- Organ protection: cerebral perfusion / beating-heart-surgery / distal thoracic aorta perfusion (descendens perfusion)
- Heart valve surgery
- Extracorporeal circulatory support
- Thymus immunology
- Migration of plasticizers into patient's blood

### Structure of the Division

- Professorship: 1
- Personnel: 9
- Doctors (of Medicine): 4
- Graduate students: 15

### Clinical focus areas

- Surgery for children and adult patients with congenital heart disease
- Extracorporeal support for children with severe heart and/or lung failure
- Surgical reconstruction of cardiac valves and "physiological" cardiac valve replacement

### Research

The aim of our research efforts is to achieve highest possible level of safety for our patients especially in the context of complex operations. The same goal applies for routine operations in order to optimize outcomes of congenital cardiac procedures with special focus on organ protective methods during cardiopulmonary bypass.

### Organ protection: cerebral perfusion / beating-heart-surgery / distal thoracic aorta perfusion (descendens perfusion)

Organ protective management during aortic arch surgery has become a major focus of the Division of Pediatric Cardiac Surgery.

After experimental validation of selective brain perfusion as an intraoperative measure for cerebral protection, the cerebral perfusion could now be determined and compared in both hemispheres with the use of intraoperative transfontanellar ultrasound.

An additional focus of previous animal experiments was about the overall cardioprotective management. After validation of the „beating heart“ method, in which the heart is constantly perfused and beating during the entire aortic arch operation, a modified form of blood cardioplegia has been adapted to pediatric physiology and was shown to preserve cardiac contractility better than conventional cardioplegic solutions. It was then successfully implemented into everyday clinical practice.

Selective perfusion of the distal thoracic aorta during aortic arch reconstruction (descending aortic perfusion) represents a further strategy improvement. This method serves to continuously and optimally care for all subdiaphragmal organs during surgical therapy of congenital heart defects with aortic arch hypoplasia – or interruption. Based on our primary clinical data, this technique seems to improve outcomes of newborns and infants. This critical patient group is particularly sensitive for insufficient perfusion during cardiopulmonary bypass. Continuous perfusion of the descending aorta, via a separate arterial pump on cardiopulmonary bypass, together with selective cerebral perfusion and/or selective myocardial perfusion represents an essential and consistent advancement towards a functional total body perfusion during complex aortic arch operations.

### Heart valve surgery

A large number of patients with congenital heart defects require surgical reconstruction of the right ventricular outflow tract, which can be achieved with or without surgical placement of a pulmonary valve (pulmonary valve replacement). Pulmonary homografts are still supposed to be the "Goldstandard", but are only limited available. Existing xenogenous pulmonary valve prostheses offer an alternative, but are only available in limited sizes due to their diameter. Particularly for patients after Fallot correction, markedly dilated pulmonary arteries and an aneurysmatic enlarged right ventricular outflow tract due to long-term pulmonary valve regurgitation are present. In this case, existing large-sized manufactured xenogenic prostheses are proposed which are actually intended for aortic valve replacement, but can also be used as a pulmonary conduit after sewing into a Dacron

prosthesis. The advantage of this method are low transvalvular gradients and an ideal „landing zone“ for later transfemoral pulmonary valve interventions or replacement.

Decellularized aortic homografts (cell-free aortic full roots from human donors) for aortic valve replacement have been used clinically in children and young adults since 2002. The 10-year clinical study data had proven very good mid-term results without calcification as compared to conventional homografts. Since 2018, we have been implanting decellularized aortic homografts as a valid alternative to Ross procedures in young children and adults who required aortic valve replacement. A relevant advantage of decellularized aortic homografts as compared to mechanical heart valves is that patients do not need any long-term anticoagulation therapy. The valves also seem to have the potential to grow. Meanwhile, decellularized pulmonary valve homografts are available for our patients as well.

### Extracorporeal circulatory support

Extracorporeal circulatory support systems are used for patients with acute or chronic terminal cardiac and or pulmonary failure. Novel diagonal pumping systems have been introduced into clinical practice since 2013. These systems provided an improved management and regulation of the applied device for patients on support by a more intensive monitoring of pump-specific characteristics. It was demonstrated that overall improvement in the management results in more safety and improved outcomes for patients on support.

### Thymus immunology

In cooperation with the Department of Dermatology (Prof. Dr. D. Dudziak), a project related to the differentiation of immunocompetent cells of children with congenital heart defects has been established. Routinely removed thymus tissue is processed systematically in order to examine its immune-competent cells. The same characterizations are carried out in the peripheral blood of patients. Research is focused on thymus subpopulations in order to gain information related to the natural maturation of the immune system.

### Migration of plasticizers into patient's blood

A recent research focus is the investigation of phthalate plasticizers (Di-Ethyl-Hexyl-Phthalate) migration from the tubes of the heart-lung machine into blood. These plasticizers have toxic

potential in the blood of patients, especially in children. In a joint project with the Institute and Outpatient Clinic of Occupational, Social, and Environmental Medicine (Prof. Dr. T. Göen), the Division of Pediatric Cardiac Surgery investigates alternative emollients with regard to their washout and alternative materials which do not use those toxic plasticizers. The topic has a health-political relevance. In recent years, for example, toxic plastic particles contamination has been found in children's plastic toys, baby bottles, and pacifiers. It has been shown that plasticizers as „endocrine disruptors“, especially in children, cause a change in the development of reproductive organs and fertility.

## Teaching

Main lectures, internships, electives and final year clinical rotations are being held throughout the year.

Special surgical techniques, anatomic considerations, and pathogenesis of congenital heart disease are being taught in small group student tutorials.

Teaching is supported by modern technical equipment. All surgical steps could be followed on additional screens in the operating room.

We supervise Bachelor's and Master's theses as well as MD and PhD theses.

## Selected publications

Rüffer A, Tischer P, Munch F, Purbojo A, Toka O, Rascher W, Cesnjevar RA, Jungert J. Comparable Cerebral Blood Flow in Both Hemispheres During Regional Cerebral Perfusion in Infant Aortic Arch Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017, Jan;103(1):178-185

Ambarsari YA, Purbojo A, R. Blumauer, Glockler M, Toka O, Cesnjevar RA, Ruffer A. Systemic-to-Pulmonary Artery Shunting Using Heparin-Bonded Grafts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Oct 1;27(4):591-597

Heger L, Balk S, Lühr JJ, Heidkamp GF, Lehmann CHK, Hatscher L, Purbojo A, Hartmann A, Garcia-Martin F, Nishimura SI, Cesnjevar RA, Nimmerjahn F, Dudziak D. Clec10a Is a Specific Marker for Human Cd1c(+) Dendritic Cells and Enhances Their Toll-Like Receptor 7/8-Induced Cytokine Secretion. *Front Immunol.* 2018 Apr 27;9:744

Kellermann S, Janssen C, Munch F, Koch A, Schneider-Stock R., Cesnjevar RA, Ruffer A. Deep Hypothermic Circulatory Arrest or Tepid Regional Cerebral Perfusion: Impact on Haemodynamics and Myocardial Integrity in a Randomized Experimental Trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Apr 1;26(4):667-672

Stonawski V, Vollmer L, Kohler-Jonas N, Rohleder N, Golub Y, Purbojo A, Moll GH, Heinrich H, Cesnjevar RA, Kratz O, Eichler A. Long-Term Associations of an Early Corrected Ventricular Septal Defect and Stress Systems of Child and Mother at Primary School Age. *Front Pediatr.* 2018 Jan 15;5:293

Münch F, Hollerer C, Klapproth A, Eckert E, Ruffer A, R. Cesnjevar RA, Goen T. Effect of Phospholipid Coating on the Migration of Plasticizers from Pvc Tubes. *Chemosphere.* 2018 Jul;202:742-749

## International cooperations

Prof. M.D. Rodefeld, MD, Department of Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis: USA

Dr. O. Miera, EEPIG (European Excor Pediatric Investigator Group): multicentric