

# 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: 7

- Ärzte: 4
- Promovierende: 19

### 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 unserer patientenorientierten 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.

### 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 transversulären Gradienten in einer idealen "landing zone" für spätere trans-femorale Pulmonalklappeninterventionen bzw. Ersatz. Dezellularisierte aortale Homografts (DAH, 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.

Das Potenzial dezellularisierter Implantate für eine Rezellularisierung bei Kindern kann am Beispiel eines 2,4-jährigen Kindes veranschaulicht werden, dessen DAH mit dem erkrankten Organ während einer Herztransplantation bei vorbestehendem Myokardversagen explantiert wurde. Eine signifikante Rezellularisierung des makros-kopisch normal erscheinenden Homografts durch nicht immunogene Zellen wurde 8 Monate nach der Implantation beobachtet. Das explantierte DAH ähnelte in der kurzen Nachbeobachtungszeit bereits zu 75% einer normalen Aortenklappe.

Die neuesten Daten deuten darauf hin, dass DAH eine vielversprechende zusätzliche Option für den pädiatrischen Aortenklappenersatz bieten. Die publizierten Daten für Kinder waren mit den Ergebnissen der aktuellen pädiatrischen Ross-Verfahren und mit einem mechanischen Aortenklappenersatz vergleichbar und besser als bei kryopräservierten Homografts.

Seit 2018 implantieren wir diese Grafts bei kleinen Kindern und jungen Erwachsenen, die einen Aortenklappen-Ersatz benötigen mit großem Erfolg (n=20). Ein relevanter Vorteil dieser neuartigen Conduits im Vergleich zu mechanischen Herzklappen ist, dass die Patienten nicht lebenslang blutverdünnende Medikamente (Antikoagulantien) einnehmen müssen. Die Klappen besitzen darüber hinaus das Potenzial mitzuwachsen. Mittlerweile sind für uns auch dezellularisierte Pulmonalklappenhomografts als RVPA-Conduits verfügbar. Das Verfahren wurde seit 2018 bei elf Patienten angewandt.

### Untersuchung der Migration von Weichmachern aus medizinischen Kunststoffen in das Patientenblut

Ein kontinuierlicher Forschungsschwerpunkt unserer Abteilung ist die Untersuchung der

Migration von Phthalaten (z.B. DEHP) und anderen „Weichmachern“ aus medizinischen Kunststoffen (z.B. Aufbewahrungsbeutel für Blut-Produkte) in das Patientenblut. Diese Weichmacher besitzen in der Blutbahn toxisches Potential und sollen insbesondere bei Kindern vermieden werden. Die Kinderherzchirurgische Abteilung untersuchte zusammen mit dem IPASUM (Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin/Direktor Prof. Dr. H. Drexler) in verschiedenen experimentellen Modellen neue Methoden, um die gesamte Menge der aufkommenden Weichmacher aus Blutprodukten zu eliminieren oder deren Einfluss zu reduzieren. In vergangenen Projekten konnte nachgewiesen werden, dass länger in der Blutbank gelagerte Produkte signifikant mehr Weichmacher im Beutelinhalt oder bei Erythrozytenkonzentraten enthalten („Weichmacher-Migration“). Migrierte Weichmacher können durch eine „Waschung“ mit einem Cell-Saver vor einer Transfusion gezielt aus Erythrozytenkonzentraten reduziert werden. Die Weichmacherkonzentration in Blutprodukten, die älter als 7 Tage gelagert wurden, kann durch eine Reinigung mit dem Cell-Saver um das 2,3-fache bis 14,8-fache reduziert werden.

Es ist erwiesen, dass Weichmacher als „endokrine Disruptoren“ bei Kindern Veränderungen der Fortpflanzungsorgane und der Fruchtbarkeit bewirken können, weshalb sie in der Spielzeugherstellung bereits verboten wurden. Die Forschung in diesem Segment hat daher einen hohen präventiven, gesundheitspolitischen wichtigen Wert.

### Organprotektive Verfahren: Monitoring der zerebralen Perfusion

Organprotektive Maßnahmen im Rahmen kongenitaler Aortenbogenoperationen sind ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt der Kinderherzchirurgischen Abteilung. Nach der tierexperimentellen Validierung der selektiven Hirnperfusion während Aortenbogenoperationen konnten unter anderem bei Säuglingen mit offener Fontanelle in vivo erstmals mit Hilfe von intraoperativ durchgeführtem, transfontanellärem Ultraschall Aussagen zum Nutzen und zur Qualität der intraoperativen zerebralen Perfusion getroffen werden. Die Anwendung des transfontanellaren kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (T-CEUS, transfontanellar contrast enhanced ultrasound) ermöglichte die quantitative und qualitative Beurteilung des zerebralen Blutflusses während verschiedener Phasen der neonatalen Herzchirurgie mit und ohne extrakorporale Zirkulation bei unterschiedlichen Patientengruppen. Der besondere Vorteil der Methode liegt im „real-time Monitoring“ der zerebralen Perfusion, sodass die intraoperativen Messungen zur Beurteilung der Hirnperfusion während jeder Phase des chirurgischen Eingriffs durchgeführt werden können. Die Methode ermöglicht u.a. die Seitenanteiligkeit der Hemisphären-

Perfusion zu begutachten. Dabei wurden keine Änderungen der T-CEUS-Parameter während Operationen mit und ohne extrakorporale Zirkulation festgestellt. Gleichzeitig zeigte sich auch, dass bei reduziertem Fluss an der Herz-Lungen-Maschine erwartungsgemäß eine signifikante Veränderung der Hirnperfusion stattfindet.

Die Optimierung kardioproduktiver Maßnahmen sowie der Versorgung der gesamten Endorgane und eine optimierte zerebrale Perfusion während der chirurgischen Therapie von angeborenen Herzfehlern mit Aortenbogenhypoplasie oder Aortenbogenunterbrechung stehen in der Forschungsaktivität weiterhin im Vordergrund. Die selektive Perfusion der Aorta descendens während Aortenbogenkorrekturen („Descendensperfusion“) stellt eine Weiterentwicklung der selektiven, optimierten regionalen Perfusion an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) dar.

Nach unseren primär erhobenen klinischen Daten führt diese Technik zu einem verbesserten Outcome von Neugeborenen und Säuglingen, die besonders empfindlich während Perfusionen an der HLM sind.

Abschließend liegt ein besonderer Fokus auf die Auswirkungen des kardiopulmonalen Bypasses auf das neonatale Gehirn und die spätere neurologische Entwicklung und mögliche Beeinträchtigungen, bzw. wie diese durch eine optimale Perfusion an der HLM vermieden werden können.

#### **Extrakorporale Kreislaufunterstützung**

Extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme werden bei terminalem Herz- und/oder Lungenversagen eingesetzt. Die VAD-Therapie (Ventricular Assist Device) hat sich als vielversprechende überbrückende Behandlung schwerstkranker Patienten bis zur Transplantation mit Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens auf der Warteliste etabliert. Die VAD-Therapie für Patienten mit einer Fontan-Zirkulation und Eiweißverlust-Enteropathie bleibt jedoch nach wie vor eine ganz besondere Herausforderung.

Bei Patienten mit erhaltener Systemventrikel-Funktion wurde die Implantation eines rechtsventrikulären Assist-Devices (RVAD) als Überbrückung bis zu einer Transplantation mit Verbesserung der Organfunktionen beschrieben. Eine RVAD-Unterstützung stellt für Fontan-Patienten mit einem Kreislaufversagen („Failing-Fontan“) eine vielversprechende palliative Methode bis zu einer Transplantation oder vielleicht sogar als Dauerpalliation dar. Die Validierung und Entwicklung solcher Konzepte wird gemeinsam mit vielen anderen Zentren und der Industrie (BerlinHeart/Berlin, Deutschland) aktuell gemeinschaftlich bearbeitet.

#### **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 gefunden Subpopulationen hin untersucht, um Informationen zur

natürlichen Reifung des Immunsystems zu gewinnen.

#### **Lehre**

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