Review

小児循環器専門医のための総説シリーズ 18

小児体外循環

長嶋 光樹

東京女子医科大学心臓血管外科学講座

Extracorporeal Circulation in Children

Mitsugi Nagashima

Department of Cardiovascular Surgery, Division of Pediatric Cardiovascular Surgery, Heart Institute of Japan,
Tokyo Women's Medical University

The extracorporeal circulation is defined as a process where blood is drawn from the body and treated before it is returned to the body again. Usually through this procedure, it substitutes an organ's function during the circulation outside the body. In this article, the basics of pediatric cardiopulmonary bypass (CPB) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is explained especially about the component of the circuit, pathology and complication.

Keywords: extracorporeal circulation, cardiopulmonary bypass, extracorporeal membrane oxygenation, cardioplegia

体外循環とは、人工的にポンプ等により体外へ血液を導出し、血液の回路を通して酸素化、浄化等の血液操作を行い、再び体内へ血液を戻す一連の動作を体外循環と呼ぶ。今回は、人工心肺（cardiopulmonary bypass: CPB）、体外膜型酸素付加装置（extracorporeal membrane oxygenation: ECMO）を中心に小児領域における体外循環について特に、CPB、ECMO の構成、体外循環の病理、体外循環の合併症について解説する。

はじめに

体外循環とは、人工的にポンプ等により体外へ血液を導出し、血液の回路を通して酸素化、浄化等の血液操作を行い、再び体内へ血液を戻す一連の動作を体外循環と呼ぶ。これらには、人工心肺（cardiopulmonary bypass: CPB）、血液透析（hemodialysis）、血液浄化（hemofiltration）、血漿交換（plasmapheresis）等が含まれる。今回は、そのうち、開心術に用いられるCPB、低心機能症例や重度呼吸障害等に補助手段として用いられる体外膜型酸素付加装置（extracorporeal membrane oxygenation: ECMO）を中心に小児領域における体外循環について小児循環器医や若手の心臓血管外科医を対象に解説していく。

人工心肺

小児人工心肺の基礎知識概念とその構造

CPB は、心臓内操作を必要とする心臓手術である開心術を行うために開発された装置である。歴史的には、1953 年に Gross らが世界で初めて CPB を用いて心房中隔欠損閉鎖手術を成功させている。その後、改善が加えられ、現在、わが国では年間 7,000 例の小児開心術が行われるようになった。

開心術を行うには、

1. 心停止…心臓が動いている状態では手術は難しい。
2. 無血視野…視野を確保する必要から心臓内の血液がない状態にしたい。
3. 心臓以外の全身への循環…心停止中の他臓器を保護するため、全身に血液を送る必要がある。

Fig. 1 Circuit of CPB

Fig. 2 Integrated CPB system

この三つの条件を満たすために開発されたものが、CPB という装置である。基本的な概念は、静脈血を心臓から脱血し、酸素化した上で動脈に送血するものである。通常は、上下大静脈から静脈血を、左房ないし左室から心内血液をベントとして、脱血し、血液から空気や脂肪塊、血栓、組織遺残等を除去した後、貯血槽にため、人工肺で酸素化、温度調節し、再度、血液をフィルターに通し、大動脈に動脈血として送血する (Fig. 1)。

その構成要素として、

- ①カニューラ (送血、脱血、ベント、心筋保護カニューラ)
- ②血液貯血槽
- ③人工肺
- ④血液ポンプ
- ⑤熱交換器
- ⑥血液フィルター

がある。最近のシステムでは、人工肺、血液貯血層、熱交換器、血液フィルターが1セットになっているものも多い (Fig. 2)。

①カニューラ

脱血カニューラ (Fig. 3) としては、先端がストレートのものと、直角になっているものがある。挿入する位置は、右房、上下大静脈、無脾多脾症候群の際の肝静脈に挿入する。右房から上下大静脈に挿入する際は、ストレートタイプのものを用い、先端が直角になっているものは、上下大静脈や肝静脈に直接挿入する際に用いられることが多い。カニューラの挿入位置は重要で、深すぎる場合や、誤ったところに入ると、脱血が悪くなる。例えば、下大静脈脱血カニューラが誤って肝静脈に挿入されている状態で、長時間 CPB を行うと、術後に著明な腹部膨満、腹水貯留等の合併症が起こるのでカニューラ先端位置確認の留意が必要である。最近では、術中食道エコーからの情報で、よい位置が確認できる (Fig. 4)。脱血方法には、落差、ポンプ、吸引の三つの方法がある。落差脱血は、患児

Fig. 3 Venous cannulae

Fig. 5 Arterial cannulae

Fig. 4 Transesophageal echo shows a correct position of the tip of a venous cannula
IVC: inferior vena cava, HV: hepatic vein.

体を高い位置にすることにより、重力差で脱血する方法であり、自然な脱血方法である。ローラーポンプを用いて脱血する方法があるが、強制脱血することにより、回路内腔がつぶれて、脱血不良となったり、強い陰圧で、血管に損傷を与えたりする可能性がある。通常は途中で静脈ソフトリザーバーを設けて、過度の陰圧がかからないような工夫が必要である。吸引脱血は、貯血槽に陰圧をかけ、強制的に脱血する方法であり、現在はこの方法を用いている施設が多い。カニューラサイズを一サイズ小さくすることが可能な場合がある。

送血カニューラ (Fig. 5) は上行大動脈、大腿動脈に挿入する。大動脈縮窄／離断症、左心低形成症候群の際には、腕頭動脈や下行大動脈に挿入する場合がある。再手術の際、大動脈の外膜肥厚している症例での挿入困難や大動脈解離、また、低体重児には送血管の血管内チップが細く浅くなることから事故抜去等の合併所に注意する。成人先天性心疾患再手術の際は、胸骨と心臓の癒着があり、開胸時の心損傷が疑われる症例では、大腿動脈を確保し、いつでも送血できる準備が必要である。

左心ベントは右側左房 (右上肺静脈)、左心耳、心房中隔から挿入することが多い。大動脈弁逆流の強い症例では、ベントカニューラの先端を左房内ではなく左室内に挿入することで、左室の過伸展による心室損傷を回避できる。術前、チアノーゼの強い、特に年長児や成人等、長期にわたりチアノーゼが持続している症例では、著明な体肺側副血行路が発達し、予定送血量の一部が側副血行を介して、左心系に戻る。そのため、全身に規定量を送るためにも CPB から通常以上の送血量が必要とされ、また、左心ベントも十分に効かせる必要がある。

②血液貯血槽

静脈血貯血と心腔内血液貯血 (ベント、吸引から引かれる血液) に分かれるが、最終的には一つに血液はまとめられ、送血される。心腔内血液貯血は途中で空気、異物等を除去するために、除泡網等が組み込まれ

ており、血液は濾過されてから貯血される。

③人工肺

血液への酸素付加及び血液からの炭酸ガスの除去を行う。現在は、膜型肺がほとんどである。ポリプロピレン等でできた膜に多数の小さい穴があいており、その両側に、それぞれ血液とガスを流し、その多細孔を通して、ガス交換する。ガス側に血液からの血漿漏れが起これば、ガス交換能が低下する。長期の使用には問題がある。上記の多孔質膜にシリコン膜を合わせた複合膜でできているものもあり、長期に使用に向いているといわれている。

④血液ポンプ

ローラーポンプ方式と遠心ポンプ方式がある。小児では、ローラーポンプ方式を用いている施設が多いと思われる。

(1) ローラーポンプ

チューブをローラーがつぶしながら内腔の血液を送ることにより送血するシステム。設定した流量が維持しやすい、disposable材料が比較的安価で済むという利点がある。ローラーポンプヘッドに回路を装着する際に occlusion（圧閉度）テストが必要になる。ポンプヘッドとチューブとの occlusion が強いと溶血の原因となり、緩いと設定した流量が維持できなくなるという特徴がある。送血側の回路で異常な内圧上昇（回路の屈曲、回路途中の誤った位置での回路遮断）で急激な回路内圧上昇が起これば、状況によっては、回路内のコネクター部分がはずれたり、回路自体が避けたりしうるので注意が必要となる。

(2) 遠心ポンプ

ポンプヘッド内の回転子が回転することにより血液を外側に送り出すことにより血液を送血する。disposable材料が高価である。低流量を送血することができず、体血圧の上昇とともに、回路内を血液が逆流する可能性がある。心拍動下では、正確に一定の流量を送ることは難しい。血液損傷は少なく、溶血が起これにくいといわれているものの、時に、ECMOとして長期用いる場合、低体重小児では、大量溶血することがあり留意する必要がある。過度な送血圧はかからない。小児では、ECMOの際に好んで用いられることが多い。

⑤熱交換器

CPB 回路内血液の冷却と加温を行う。また、心筋保護液も冷却して使用することが多いので、その際にも熱交換器を用いる。最近では、人工肺に組み込まれている場合が多い。

⑥血液フィルター

送血管に血液が送られる直前に動脈フィルターとして配置されており、空気や異物による塞栓を防ぐ目的で回路の最終段階に用いられる。充填量の少ないものが小児で用いられる。

心筋保護

大動脈基部から心筋保護液 (cardioplegia) を注入し、心停止を得る（順行性冠還流；antegrade cardioplegia）や、大動脈を開放後、直接冠動脈にカニューラを挿入し注入する選択的冠環流がある。冠静脈洞孔 (coronary sinus ostium) から注入して心停止、心筋保護効果を得る、逆行性冠還流 (retrograde cardioplegia) もある。特に小児では、冠静脈の解剖が不確かなことから逆行性は補助的と考えたほうがよいと思われる。基本的な心筋保護液は、高カリウム、低カルシウム溶液が用いられる。血液を加えた blood cardioplegia と溶液のみの crystalloid cardioplegia とがある。buffer 効果や、酸素運搬能から blood cardioplegia が優位といわれている。通常、30～60 分ごとに低温で注入される。最近北米では、9 割弱の施設で blood cardioplegia が用いられている¹⁾。del Nido solution (Table 1a, b) が多くの小児施設で用いられてきている。1 回注入すると、2 時間は 2 回目の注入が必要ないといわれており、その利便性から好まれているようである。St Thomas hospital 溶液や自施設でカスタマイズされた溶液を用いている施設も多い。ア

Table 1a The composition of del Nido cardioplegia solution

Plasma-Lyte A solution	1000 mL
Mannitol 20%	16.3 mL
Magnesium sulfate 50%	4 mL
Sodium bicarbonate 8.4%	13 mL
Potassium chloride (2 mEq/mL)	13 mL
Lidocaine 1%	13 mL

Table 1b The composition of Plasma-Lyte A

	mEq/L
Na ⁺	140
K ⁺	5
Mg ²⁺	3
Ca ²⁺	0
Acetate	27
Gluconate	23
Cl ⁻	98
pH	7.4

Table 2 The composition of Miotector

	mEq/L
Na ⁺	120
K ⁺	16
Mg ²⁺	32
Ca ²⁺	2.4
HCO ₃ ⁻	10
Cl ⁻	160.4
pH	7.6–8.0

ミノ酸であるヒスチジン、トリプトファンを緩衝材として用いた custodiol HTK solution や CPB 中血液が希釈されない長所を持ち、心筋浮腫が少ないともいわれている血液濃度の濃い Microplegia もいくつかの小児施設で用いられているようである。わが国では、St Thomas hospital 第2液から作られたミオテクターが唯一保険適応の認められている心筋保護液である。その構成内容を Table 2 に示す。

限外濾過 (ultrafiltration)

CPB 中、心筋保護液をはじめとして、弁逆流試験時の生理食塩水や、薬剤等多くの溶液が CPB 回路内に追加される。また、低体温下では、回路内血液を希釈する必要もあり、CPB 後半での加温とともに、希釈された血液を濃縮する必要がある。回路内の血液を濃縮するために、限外濾過が用いられる。

限外濾過膜の両側それぞれの溶液に圧力差が生じると、溶液は膜を通過し、低圧側に押し出される。これを体内から排出することで、除水ができる。この方法を限外濾過と呼ぶ。通常は、排出する側に陰圧をかけることにより圧力差を生じて余分な水を除去する。アルブミン漏出を抑えるポリスルホン膜等が、限外濾過膜として用いられる。多くのインターロイキンを含むサイトカイン類は分子量がアルブミンよりも小さいものが多いため、限外濾過により、排出が可能と考えられている。

小児 CPB 中の限外濾過には、いくつかの方法がある。

Conventional Ultrafiltration

従来の限外濾過法。心筋保護液等を追加された時点で除水を開始する。また、手術後半における加温中にさらに除水する方法。

Dilutional Ultrafiltration

CPB 中に新たにあえて補液を追加し、血液を一度希釈した後、水分とともにサイトカイン等を除去する限外濾過法。いわゆる血液洗浄 (hemofiltration) の

概念と考えてもよい。

Modified Ultrafiltration

CPB 離脱直後、回路内残血や場合によっては補液を追加しながら、短時間で急速に循環血液を洗浄限外濾過する方法。その後の血行動態の改善や肺での酸素化の改善を得られるという報告と有意差はないという報告がある²⁾。

組織適合性

人工心肺回路内の血液と接触する表面に血液適合性の高い材質で覆うことで、血液の接触から始まる炎症反応を抑制することを期待したコーティング材が臨床で使用されている。血小板減少の抑制や炎症反応の抑制効果が報告されている。ヘパリンコーティングや化学合成されたポリマー素材で表面をコーティングする方法が各社から紹介されている。

自己血回収装置

手術中の出血した血液、人工心肺後の残血にヘパリン加生理食塩水を加え回収し、遠心分離を用いて濃縮し、生理食塩水で洗浄し洗浄赤血球を作製する。術中、術後、この洗浄赤血球を輸血に用いるが、この輸血には血漿成分がないため、自己血回収装置からの輸血量が増えてきた場合は血漿成分を補う必要がある。

体外膜型酸素付加装置：ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)

ECMO はその導入目的により呼吸不全に対して導入された場合は呼吸 ECMO (respiratory ECMO)、循環不全に対して導入された場合は、心臓／循環 ECMO (cardiac/circulatory ECMO) といわれる。また ECMO はその脱血、送血の方法により静脈脱血し、酸素化し、静脈に送血する VV ECMO と、静脈脱血し、酸素化し、動脈に送血する VA ECMO に分類される。呼吸 ECMO では、VV ECMO での対応が可能となりうるが、循環 ECMO では、VA ECMO を必要とする。わが国では、その管理の簡便さから ECMO では好んで遠心ポンプを用いられることが多い。遠心ポンプでは、低流量下での管理が困難となる特徴があるので、低体重児等に用いる場合は、送血と脱血の間にバイパス回路を組み込む等すると回転数を下げていった時に低流量維持に対応することができる。VA ECMO では、上行大動脈や頸部動脈からの送血の場合、心機能が悪い症例では、左室にとっては、後負荷となることを留意すべきである。さらに、

Fig. 6 Circuit of ECMO

VA ECMO において、大腿動脈送血症例では、左室機能がある程度ある残存している症例や左室機能の回復時期等では、上行大動脈、腕頭動脈血が左室から送られた血液となることがあり、患児の肺を用いて十分酸素化しておかないと、片側脳虚血となる症例があることに留意しておく必要がある。対策として、右手、ないし右耳等で酸素飽和度をモニターしておく必要がある。The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) という国際的組織機構から ECMO ガイドラインが呼吸 ECMO、循環 ECMO ともに出版されている。成人症例は、かなり詳細に述べられている。小児領域も記載はあるものの、一般的なレベルにとどまっておき、今後のグレードアップに期待したい。

ECMO の構成要素として、

- ①カニューラ（送血、脱血のみ）
- ②人工肺
- ③血液ポンプ
- ④熱交換器

であり、吸引システムがないこと、血栓形成を避けるために血液貯留槽や血液フィルターがないこと等 CPB と比べるとかなり簡素化されている (Fig. 6)。

体外循環病態生理

炎症反応

血液が負に帯電した人工物と接触すると、プレカ

リクレインと高分子量キニノゲンが凝固因子である第 XII 因子を活性化する。同時にキニンーカリクレイン系も活性化し、ブラディキニンが産生される。ブラディキニンは強力な血管透過性物質であり、浮腫をもたらす。また、血管拡張物質であるため、低血圧をもたらす。活性化した第 XIIa 因子は第 XI 因子を活性化、活性化した第 XIa 因子は第 IX 因子を活性化して凝固系内因性経路が動き出す。血液凝固を起こさないようにするために、人工心肺中は大量のヘパリンを投与する。異物と血液の接触は補体カスケードの alternative pathway を活性化させ、補体由来のアナフィラトキシンである C5a を活性化させ、白血球の活性、血管透過性の亢進を引き起こし、各臓器の浮腫をもたらす。過度の臓器浮腫は、臓器の還流障害をもたらす。開心術後の多臓器障害にこれらの炎症反応が関与すると考えられている。これらの炎症は全身に波及し、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) となる。SIRS に対する予防的治療として術中のステロイドが期待されて使用されている。しかしながら、二重盲無作為化比較試験にて術中のメチルプレドニゾロンが成人の開心術に益をもたらさないという報告が 2015 年になされたことも留意すべきである³⁾。

血液希釈

CPB 使用時に血液希釈を行うことは、輸血量の削

減，尿量増加，血栓形成の予防，血液破壊の程度を減らすことができると考えられている．また，低体温を用いると血液粘稠度が増し，血液希釈することにより，血液粘稠度を下げる効果が期待され CPB 中は血液希釈状態で管理する．一方で，過度の血液希釈では，酸素運搬能の低下や，膠質浸透圧の低下，末梢抵抗低下による血圧低下等が起こる．過度な血液希釈により，嫌氣的解糖亢進等による代謝性アシドーシス，膠質浸透圧の低下による臓器浮腫，低血圧による尿量減少等が逆に起こる可能性があることも留意すべきである．小児においては，低体温循環停止をする場合は，明らかに血液希釈の強いほうが脳保護に悪いという実験⁴⁾，臨床報告があり，現在の輸血自体の合併症の少なさを考慮すると，過度な血液希釈（無輸血手術等）は避けられるようになってきている．

低体温

低体温時は抗利尿ホルモンであるバソプレッシンの分泌が抑制され，利尿が生じる．また血清カリウムが細胞内へ移行するため，低カリウム血症が生じる．CPB 中に加えられた心筋保護液は高カリウム溶液であるので，低体温後の復温時にはカリウム値が上昇するので留意する．また，低体温はカテコラミン上昇によりインスリン分泌が低下し，高血糖となる．35°C 程度の軽度低体温であっても血小板数，血小板機能は低下する．さらなる低体温では，さらに血小板数，機能低下を認める．

溶血

人工心肺内の機械的赤血球の破壊により起こる．ローラーポンプによる直接的な破壊や，強い吸引圧や，吸引時の空気の巻き込み量が多い場合も，赤血球が破壊される．溶血により，遊離ヘモグロビンが血中に放出されると，内因性のハプトグロビンにより中和されるが，遊離ヘモグロビンがさらに多くなると，中和されることなく遊離ヘモグロビンのまま，腎臓に達し，糸球体で濾過され，尿細管レベルで腎障害を及ぼすといわれている．また，遊離ヘモグロビンが一酸化窒素と結合し，内因性の一酸化窒素欠乏となり肺高血圧を惹起する可能性があるといわれている．

凝固と出血

CPB 中の血液希釈，術後 CPB 離脱直後の出血，血小板減少が，術後の出血傾向をもたらすといわれている．血中フィブリノーゲン濃度の低下等が指摘されている．クリオプリシピテートやフィブリノーゲン製

剤の投与にて血中フィブリノーゲン濃度を上げること，止血効果が期待されている．血小板減少に関しては血小板輸血が推奨される．近年，増加傾向にある成人先天性心疾患症例の中には，ファロー四徴症の右心機能低下症例や，failed Fontan に対する TCPC conversion 等，術前より高い中心静脈圧の上昇から，肝繊維症の進行が認められ，術前より，血小板減少，プロトロンビン時間の延長が認められる症例があり，術後の出血傾向が著明になるので注意を要する．

CPB 及び ECMO の合併症

中枢神経系

頻度が多いのは，塞栓症による脳梗塞である．空気，脂肪塊，組織遺残，血栓等による塞栓が考えられている．空気塞栓に関しては，術野で，心嚢，胸腔内を二酸化炭素にて置換する対策がとられていることが多い．人工心肺回路内にフィルターが装着され，予防が期待されている．ECMO では血栓形成予防のため，動脈フィルターがない施設が多いため，回路内血栓形成は塞栓症に直結することを留意する⁵⁾．その他にも，脳出血，意識障害，けいれん，譫妄が認められる．

呼吸障害

CPB 中の全身炎症反応によることと，肺血流も一時的に CPB 中停止されるための再灌流障害によって起こるとされている．肺の浮腫に伴うガス交換能低下，肺コンプライアンスの低下が起こる．また，術中の手術操作，大量ヘパリン投与により，肺出血が起こりやすい．出血塊や肺分泌物による無気肺も CPB 後起こりやすくなる．一時的に肺高血圧も惹起される可能性がある．

循環障害

心停止中の心筋保護の状態，大動脈遮断時間の延長，手術操作，大動脈遮断解除後の冠動脈内への空気塞栓，大動脈遮断前後の左室過伸展，CPB による炎症反応等により，心機能の低下が起こりうる．

腎機能障害

溶血による腎障害，術後低心拍出状態による腎前性腎機能障害が起こる．通常は，腹膜透析や最近では，新生児，乳児でも血液透析が可能になってきており，これらで対応する．

肝機能障害

脱血間の位置異常に伴ううっ血肝，術後右心不全や Fontan 術後等の静脈圧上昇とともに肝うっ血が起こる．CPB が直接の原因になりにくい，ショック状態が起こると，ショック肝が起こる場合もある．

血液出血凝固異常

血小板減少，凝固因子の欠乏，フィブリノーゲン濃度の低下等により術後も出血傾向になる．

感染

CPB 使用後，明らかな免疫力の低下が起こるとはエビデンスレベルでは証明されていない．経験的ではあるが，術後感染に CPB が関与している可能性はありうるとされる．

体外循環確立時の血管心臓損傷

カニューラ挿入時の合併症として，大動脈解離，血管損傷が報告されている．特に，大動脈解離症例では，予後不良なことがある．

空気塞栓

CPB 操作による空気誤送血．通常は，センサーを付けモニタリングしているものの血液貯留槽レベルの不注意等により起こりうる．特に ECMO 下では，脱血側は強力な陰圧がかかるため，途中の回路で開放された瞬間に空気が回路内に入ることになるので注意が必要である．心拍動下の CPB を用いた手術において，右心系を開けた時に，心内短絡遺残があると，右から左に空気が移行し，全身への塞栓を起こすことがある．予防するには，食道エコー等での左心系内の空気のモニターや CPB 側で脱血量を減らしたり，中心静脈圧を上げたりすることで予防できることもある．心停止後の遮断解除時，心臓内の十分な空気除去を怠ると，心臓が拍動したのちに空気塞栓を起こす．塞栓場所はあらゆるところに起こりうるが，脳，冠動脈への頻度は高く，起こった時の後遺症も大きいので，回避する努力を行う．遮断解除時の一時的，冠動脈口の用手的閉鎖や，自己心拍開始後の頭の位置を下げる等の体位変換，大動脈基部よりの持続空気陰圧除去（大動脈ルートヴェント）により，脳への塞栓を予防する方法がある．

おわりに

小児科医としても，ある程度の体外循環の知識は持っておくほうが，小児心臓外科医との綿密な手術方法の検討の際に役立てることができる．また，最近では，ECMO 使用頻度が増加している傾向もあり，術後管理に小児科も参加している施設では，ECMO の理解は必須となる．ECMO はインフルエンザ肺炎等，小児領域の呼吸補助としても有効なことが示され始めているため，知識，経験を深めたほうがよい．若手の心臓外科医も現在は人工心肺技師がその操作を担当することになり，興味や知識が不足しがちであり，特に，トラブル発生時の対応は，十分理解しておく必要がある．少しでも本論文がお役に立てばと期待している．

利益相反

本論文について，開示すべき利益相反（COI）はない．

引用文献

- 1) Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, et al: Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: A North American multiinstitutional survey. *Ann Thorac Surg* 2013; **96**: 923-929
- 2) Kuratani N, Bunsangaroen P, Srimueang T, et al: Modified versus conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing clinical outcome parameters. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **142**: 861-867
- 3) Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al: SIRS Investigators: Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; **386**: 1243-1253
- 4) Shin'oka T, Shum-Tim D, Jonas RA, et al: Higher hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 1610-1620
- 5) Polito A, Barrett CS, Rycus PT, et al: Neurologic injury in neonates with congenital heart disease during extracorporeal membrane oxygenation: An analysis of extracorporeal life support organization registry data. *ASAIO J* 2015; **61**: 43-48