

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie des
Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Reanimation mit Extrakorporaler
Membranoxygenierung (ECMO) auf das Überleben und die
neurokognitive Entwicklung bei Kindern

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annick Laura Victoria Sikora (geb. Mommsen)

aus Pforzheim

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Entwicklung der Reanimation	7
1.2	Herz-Kreislauf-Stillstand und neurokognitive Entwicklung nach Reanimation	7
1.3	Angeborene Herzfehler	8
1.4	Extrakorporale Membranoxygenierung	9
1.5	Reanimation mit Implantation einer Extrakorporalen Membranoxygenierung	12
1.6	Ziele dieser Studie	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Aufbau des ECMO-Systems	16
2.2	Reanimations- und ECMO-Alarm im Deutschen Herzzentrum Berlin	16
2.3	Management	17
2.4	Studiendesign und Datenerhebung	19
2.5	Demographische Daten	20
2.6	Mortalitätsrisiko	20
2.6.1	<i>Risk Adjustment for Congenital Heart Disease (RACHS-1)</i>	21
2.6.2	<i>Der Aristotle Score</i>	21
2.6.3	<i>Society of Thoracic Surgeons – European Association for Cardiothoracic Surgery Mortality Score and Category (STS-EACTS Score/Category)</i>	22
2.7	Daten zur Reanimation und Laborparameter	22
2.8	Diurese, Flüssigkeitsbilanz und Einschätzung akuter Nierenschädigungen	23
2.9	Beurteilung einer akuten Leberschädigung	24
2.10	<i>Der Vasoactive Inotropic Score</i>	25
2.11	Beurteilung der neurokognitiven Funktion	25
2.12	Nachuntersuchungen	26
2.13	Datenerfassung und Statistische Analyse	27
3	Ergebnisse	27
3.1	Demographische Daten	27
3.2	Beurteilung des Operationsrisikos	31
3.2.1	Operationsrisiko nach RACHS-1	31
3.2.2	Operationsrisiko nach STS-EACTS	32
3.2.3	Operationsrisiko nach ABS und ACS	34
3.3	Reanimationsdaten	36
3.3.1	Reanimationsort	36
3.3.2	Ventilation	36
3.3.3	Tageszeit	37
3.3.4	Reanimationsursache	38
3.3.5	Dauer der Reanimation	39
3.3.6	Anzahl der Reanimationen	39
3.4	Laborparameter während und nach der Reanimation	40
3.5	Nierenfunktionsbeurteilung	43
3.6	Akute Leberschädigung	45
3.7	ECMO-Laufzeit und Beatmungsdauer	46
3.8	Vasoactive Inotropic Score	47
3.9	Outcome	47
3.10	Logistische Regression	50
3.11	Neurokognitive Funktion	52
3.12	Neurokognitive Entwicklung im Verlauf	59
4	Diskussion	59
4.1	Studienlage zur pädiatrischen ECPR	61

4.2	Einschätzung des Mortalitätsrisikos	63
4.3	Reanimationsdauer und Laktatwerte	65
4.4	ECMO-Laufzeit	66
4.5	Akute Nierenschädigung	66
4.6	Akute Leberschädigung	67
4.7	Inotrope Unterstützung und VIS	68
4.8	Weitere Risikofaktoren für Mortalität nach ECPR	69
4.9	Neurologisches Ergebnis nach pädiatrischer ECPR	70
4.10	Limitationen	73
4.11	Schlussfolgerung	74
5	Literaturverzeichnis	75
6	Eidesstattliche Erklärung	82
7	Lebenslauf	83
8	Publikationsliste und Stipendium	84
9	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	85
10	Danksagung	86

Abstrakt

Einleitung: ECPR beschreibt die Implantation einer Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) unter Reanimation bei refraktärem Herzkreislaufstillstand. Dieses Verfahren wird seit vielen Jahren vermehrt bei Kindern eingesetzt.

Methodik: Wir untersuchten in einer retrospektiven Datenanalyse alle pädiatrischen Patienten mit ECPR von 2005 bis 2016. Primärer Endpunkt war das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, sekundärer Endpunkt die neurokognitive Funktion, gemessen anhand der Pediatric Cerebral Performance Scale (PCPC).

Ergebnisse: 84,7% der 72 Patienten mit ECPR (medianes Alter 0,34 [0,00-15,34] Jahre) hatten einen angeborenen Herzfehler und 44,4% eine univentrikuläre Physiologie. Die Reanimationsdauer betrug im Median 59,5 [15-217] Minuten und die Dauer der Kreislaufunterstützung 5,4 [0,2-31,5] Tage. 46 Patienten (63,9%) verstarben. 22 Patienten benötigten ein Nierenersatzverfahren unter der ECMO. Niedriges Alter und geringeres Gewicht, hohe Laktatwerte nach der Reanimation, ein hoher Aristotle Score, eine akute Nierenschädigung sowie ein hoher Hepatic Dysfunction Score waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. 73,1% der Überlebenden hatten ein günstiges neurokognitives Outcome mit keinen oder geringen neurologischen Defiziten ($\Delta PCPC \leq 1$). Hohe Laktatwerte während und nach der Reanimation, ein anderer Reanimationsort als die Intensivstation und eine akute Nierenschädigung standen im Zusammenhang mit einer ungünstigen neurologischen Funktion. Die Reanimationsdauer war nicht signifikant mit dem Überleben oder dem neurologischen Outcome assoziiert.

Schlussfolgerung: Durch ECPR lässt sich bei pädiatrischen Patienten mit refraktärem Herzkreislaufstillstand auch nach längerer Reanimationsdauer ein Überleben mit gutem neurokognitiven Outcome erreichen.

Abstract

Background: For patients with refractory cardiac arrest, the implantation of an extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) during cardio-pulmonary resuscitation (CPR) may be the last therapeutic option.

Methods: We performed a retrospective analysis of data from all paediatric patients undergoing ECPR between 2005 and 2016 in our institution. Primary endpoint was the survival to hospital discharge; secondary endpoint was the neurological outcome assessed using the Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC).

Results: The 72 patients were 0,34 [0,00-15,34] years old. A congenital heart defect was present in 84,7% and 44,4% had a univentricular physiology. The median duration of CPR was 59,5 [15-217] minutes and the median ECMO run duration 5,4 [0,2-31,5] days. 46 patients died (63,9%). 22 patients needed kidney replacement therapy on ECMO. Younger age and lower body weight, higher lactate after CPR, a higher Aristotle Score, acute kidney injury and a higher Hepatic Dysfunction Score were associated with higher mortality. 73,1% of the survivors had a favourable neurological outcome ($\Delta PCPC \leq 1$). Higher lactate during and after CPR, resuscitation somewhere other than the intensive care unit and an acute kidney injury were associated with unfavourable neurological outcome. The duration of CPR did not have a significant impact on either the survival or the neurologic function.

Conclusion: Through ECPR, survival with good neurological outcome can be achieved in paediatric patients without return of spontaneous circulation during cardiac arrest even after a long CPR duration.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABS	<i>Aristotle Basic Score</i>
ACS	<i>Aristotle Comprehensive Score</i>
ACT	<i>Activated Clotting Time</i>
AHF	Angeborener Herzfehler
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
aPTT	Aktiviert partielle Thromboplastinzeit
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrom</i>
ASD	<i>Atrial Septal Defect</i>
AT III	Antithrombin-III
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BE	<i>Base Excess</i>
BGA	Blutgasanalyse
BVAD	Biventrikuläres Assist Device
CA	<i>Cardiac Arrest</i>
cCT	Cerebrale Computertomographie
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECPR	<i>Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation</i>
ELSO	<i>European Life Support Organization</i>
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
Hb	Hämoglobin
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IPS-AHF	Intensivstation für Patienten mit angeborenem Herzfehler
LCO	<i>Low Cardiac Output</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LVAD	Linksventrikuläres Assist Device
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MELD	<i>Medical End Stage Liver Disease</i>
MELD-XI	<i>Medical End Stage Liver Disease without INR</i>
NEV	Nierenersatzverfahren
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCPC	<i>Pediatric Cerebral Performance Category</i>
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PELD	<i>Pediatric End Stage Liver Disease</i>
POPC	<i>Pediatric Overall Performance Category</i>
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pRIFLE	<i>Pediatric Risk for Renal Dysfunction, Injury to the Kidney, Failure of Kidney Function, Loss of Kidney Function, End Stage Renal Disease</i>
PS	Pulmonalklappenstenose
RACHS-1	<i>Risk Adjustment of Congenital Heart Surgery</i>
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
STS-EACTS	<i>Society of Thoracic Surgeons – European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	<i>Tetralogy of Fallot</i>
V.	Vena
VA-ECMO	Veno-arterielle ECMO
VIS	<i>Vasoactive Inotropic Score</i>
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VV-ECMO	Veno-venöse ECMO
ZVS	Zentralvenöse Sättigung

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Reanimation

Die kardiopulmonale Reanimation bei einem Herz-Kreislauf-Stillstand (*cardiac arrest*, CA) ist heutzutage eine Routineprozedur der Intensivmedizin. Die erste erfolgreiche Herzmassage am freiliegenden Herzen eines Menschen erfolgte 1901 durch den norwegischen Arzt Dr. Kristian Igelsrud¹. Bis 1958 wurde dies jedoch nur im Operationssaal mit offenem Thorax durchgeführt. Erst Ende der 1950er Jahre wurde die äußere Thoraxkompression von Dr. William Kouwenhoven durch seine Forschung an Hunden vorangetrieben, wodurch eine Reanimation außerhalb des Operationssaals und sogar außerhalb des Krankenhauses etabliert wurde. Im gleichen Zeitraum zeigten James Elam und Peter Safar, dass die ausgeatmete Luft eines Menschen genug Sauerstoff enthält, um einen Patienten zu oxygenieren und entwickelten auf der Grundlage der Forschungsergebnisse die Mund-zu-Mund-Beatmung in der Reanimation. Die endotracheale Intubation fand erst in den 1960er Jahren weitere Verbreitung¹.

Besonders die Reanimation von Neugeborenen, Säuglingen und Kindern wurde in den letzten Jahrzehnten deutlich weiterentwickelt. Während in den 1980er Jahren nur ca. 9 % der Kinder mit CA überlebten, waren es 2005 knapp 30 %².

Noch in den 1990er Jahren wurde eine Reanimation von länger als 20 Minuten als nicht mit dem Überleben vereinbar angesehen. Heutzutage werden Reanimationsmaßnahmen deutlich länger fortgeführt, da inzwischen zahlreiche Daten vorliegen, dass der Kreislauf auch nach längerer Reanimationsdauer noch spontan zurückkehren kann und durchaus auch ein gutes neurokognitives Outcome erzielt werden kann³.

1.2 Herz-Kreislauf-Stillstand und neurokognitive Entwicklung nach Reanimation

Von allen Kindern, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden, erleiden zwischen 1,8 und 14 % einen CA⁴.

Während bei Erwachsenen eine der häufigsten Ursachen für Herzkreislaufstillstand eine Kammertachykardie bzw. Kammerflimmern bei zugrundeliegender koronarer Herzkrankheit und Myokardischämie ist, sind die Ursachen bei Kindern eher eine

progressive Gewebhypoxie und –azidose aufgrund von respiratorischem Versagen oder Kreislaufchock⁵. Der Anteil der erwachsenen Patienten, die nach einem Herzkreislaufstillstand im Krankenhaus bis zur Entlassung überleben, liegt bei 10-20 %⁶. Der Anteil der überlebenden Kinder ist deutlich größer, liegt jedoch trotzdem je nach Patientenkollektiv und Studiendesign nur bei 30-40 %^{3,7,8}, nach einem CA außerhalb des Krankenhaus sogar unter 10 %⁹. Die Wahrscheinlichkeit des Versterbens nach einer Reanimation ist bei Kindern mit kongenitaler Fehlbildung höher als bei Kindern ohne angeborene Fehlbildungen¹⁰.

Eine schwere Komplikation eines CA ist eine neurologische Schädigung durch eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, die zu einer globalen neurologischen Dysfunktion führen kann¹¹.

Da neuropsychologische Entwicklungsdiagnostik umfangreich und aufwendig ist, wird in der Intensivmedizin der neurologische Status bei Kindern nicht selten durch die klinisch erhobene *Pediatric Cerebral Performance Category* (PCPC) klassifiziert. Diese 1991 entwickelte Skala teilt die Patienten nach ihrer neurokognitiven Funktion von normaler Funktion bis hin zum Hirntod in sechs Gruppen ein (Tabelle 4)¹².

Nach einem CA im Krankenhaus weisen bis zu 70-75 % der Kinder eine gute neurokognitive Funktion ohne oder mit lediglich geringen neurokognitiven Defiziten auf^{3,8}. Dies ist jedoch unter anderem von der Dauer der Reanimationsmaßnahmen und damit der Hypoxie/Ischämie abhängig. Wenn 60 Minuten reanimiert wurde, lag die Wahrscheinlichkeit für eine gute neurokognitive Funktion ohne relevante Defizite nur noch bei 14,6 %, nach 90 Minuten waren es 6,7 %. Im Vergleich zu allgemein-pädiatrischen haben operativ-kardiologische pädiatrische Patienten die höchste Wahrscheinlichkeit für das Überleben bis zur Entlassung und eine gute neurokognitive Funktion nach einem CA³.

1.3 Angeborene Herzfehler

Patienten mit angeborenem Herzfehler (AHF) haben ein erhöhtes Risiko für einen Herzkreislauf-Stillstand³ und sind ein Großteil der hier untersuchten Studienpopulation.

In Deutschland kommen nach den aktuellsten verfügbaren Daten 107,3 von 10.000 Kindern mit einem AHF zur Welt¹³. Es wird geschätzt, dass es in Deutschland ca. 300.000 Patienten mit AHF gibt¹⁴.

Der häufigste AHF ist ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit einem Anteil von 48,9 % aller AHF. Weitere häufige azyanotische AHF sind der Vorhofseptumdefekt (*atrial septal defect*: ASD; 17,0 %), die Pulmonalklappenstenose (PS; 6,1 %) und der persistierende Ductus arteriosus (PDA; 4,3 %). Der häufigste zyanotische Herzfehler ist mit 2,5% aller AHF die Fallot'sche Tetralogie (*tetralogy of Fallot*: TOF). Ein Großteil der angeborenen Herzfehler sind leichte Fehlbildungen (61 %), dazu zählen unter anderem kleine oder muskuläre VSD, der ASD und der PDA. 27% werden als mittelschwere Herzfehler bezeichnet (z.B. atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) und Aortenisthmusstenose) und nur 12% der AHF sind komplexe Vitien wie beispielsweise univentrikuläre Herzfehler, die Transposition der großen Arterien (TGA) und die TOF¹³. In 12,1 % der Fälle wird der AHF bereits pränatal diagnostiziert. Die Rate der pränatalen Diagnose hängt jedoch sehr von der Art des AHF ab und ist bei einem Univentrikel und der Ebstein-Anomalie deutlich häufiger (pränatale Diagnose in 68,4 % bzw. 59,1 % der Fälle)¹⁵.

Seit 1980 hat die Sterblichkeit bei Patienten mit AHF stetig abgenommen. Gleichzeitig hat die Lebenserwartung deutlich zugenommen, und es erreichen jetzt mehr als 95 % der Kinder mit leichtem oder mittelschwerem AHF das Erwachsenenalter¹⁶. Trotzdem kann in einem Teil der Fälle keine Heilung erreicht werden, sondern nur eine palliative Operation durchgeführt werden. Es handelt sich somit um Patienten mit chronischen Erkrankungen und den damit einhergehenden Problemen wie beispielsweise chronischer Herzinsuffizienz. Die Sterblichkeit liegt auch im Erwachsenenalter noch über der der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die häufigste Todesursache im Zusammenhang mit AHF ist die chronische Herzinsuffizienz, gefolgt vom plötzlichen Herztod¹⁷.

Eine schwere und relativ häufige Komplikation eines AHF ist der CA. Nach der Operation eines AHF tritt dieser bei 4,4 %¹⁸ bis 6 %¹⁹ der Patienten auf.

1.4 Extrakorporale Membranoxygenierung

Eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) entspricht einer modifizierten Herz-Lungen-Maschine, die die Herz- und Lungenfunktion eines Patienten über Tage bis Wochen aufrechterhalten kann. Hierbei wird venöses Blut aus dem Körper des

Patienten entnommen, mit Sauerstoff angereichert und anschließend erwärmt zurück in das venöse oder arterielle System des Patienten geführt (Abbildung 1).

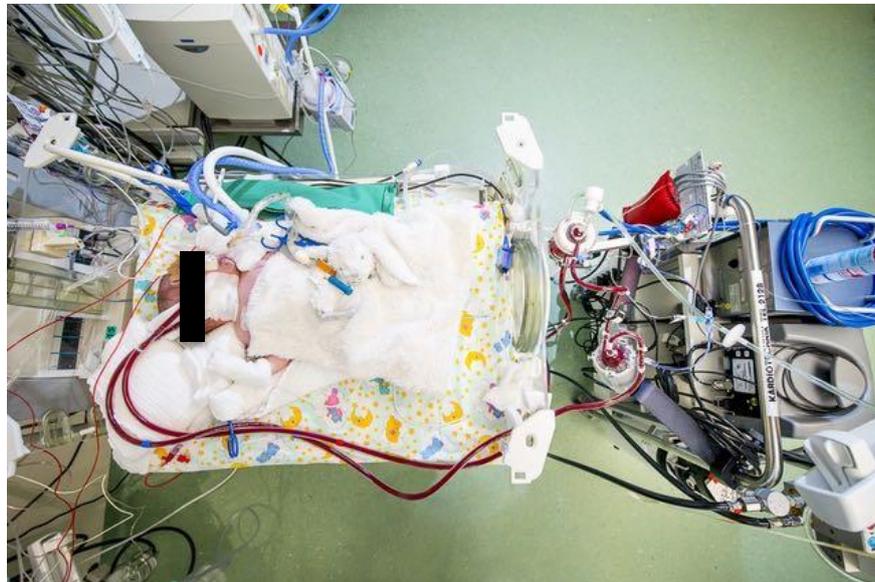
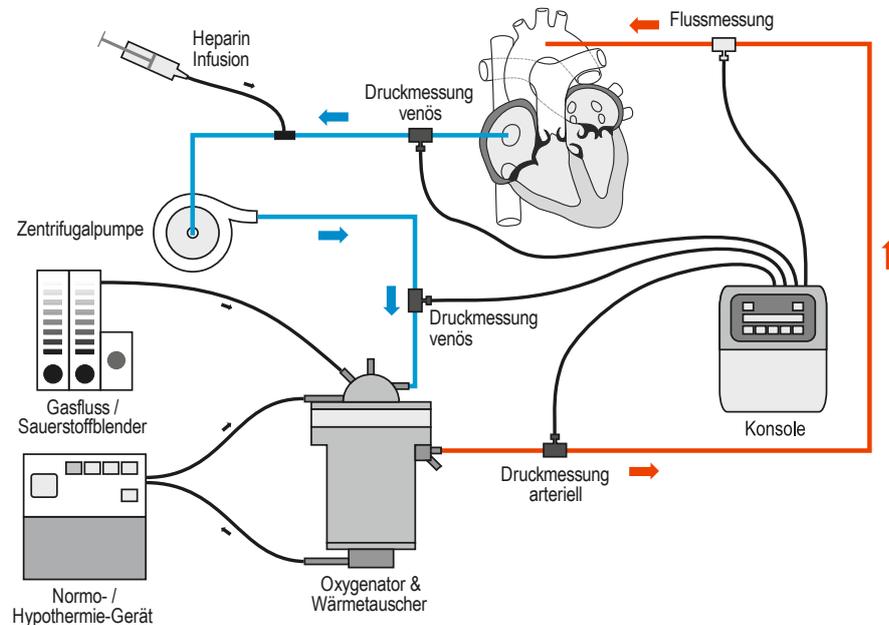


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Kreislaufs einer veno-arteriellen ECMO (Grafikabteilung DHZB) und Foto einer pädiatrischen ECMO auf der Intensivstation für Patienten mit angeborenem Herzfehler des Deutschen Herzzentrums Berlin.

Es wird zwischen peripherer und zentraler Kanülierung unterschieden. Bei der zentralen ECMO erfolgt die Kanülierung nach Eröffnung des Brustkorbes direkt in das Herz bzw. herznahe Gefäße und wird hauptsächlich nach kardiochirurgischen Eingriffen

verwendet. Für die periphere Kanülierung werden meist die Hals- oder Femoralgefäße punktiert.

Des Weiteren wird zwischen der veno-venösen und veno-arteriellen ECMO (VV- bzw. VA-ECMO) unterschieden. Während bei der VV-ECMO das oxygenierte Blut in das venöse System des Patienten zurückgeführt wird, entweder über eine zweite venöse Kanüle oder mit Hilfe einer Doppellumenkanüle, wird es bei der VA-ECMO in das arterielle System zurückgeleitet. In beiden Fällen wird bei peripherer Kanülierung die abführende venöse Kanüle meist über die Vena jugularis interna in den rechten Vorhof gelegt, bei Jugendlichen und Erwachsenen in die Femoralvene.

Voraussetzung für eine VV-ECMO ist dabei eine ausreichende kardiale Pumpleistung, da das Blut durch die ECMO oxygeniert wird, dann aber dem venösen System des Patienten zurückgeführt wird und durch sein Herz in das arterielle Gefäßsystem gepumpt werden muss. Indikation für die VV-ECMO im pädiatrischen Kollektiv sind deshalb vor allem pulmonale Dysfunktionen, z.B. im Rahmen einer Mekoniumaspiration oder eines *Acute Respiratory Distress Syndroms* (ARDS). Im Gegensatz dazu sind Indikationen für die VA-ECMO vor allem myokardiale Dysfunktionen wie *Low Cardiac Output* (LCO), Myokarditis und HerzKreislaufversagen, da durch die veno-arterielle Kanülierung das Herz des Patienten umgangen und somit entlastet wird^{20,21}.

Während in den letzten 30 Jahren insgesamt fast die Hälfte aller pädiatrischen ECMOs VA-ECMOs waren, betrug ihr Anteil 2015 nur noch knapp 30%. Der Anteil der veno-venösen doppellumigen Kanülierung hat dafür deutlich zugenommen: Dieser betrug in den letzten 30 Jahren ca. 20%, 2015 bereits 33%²². Dies liegt unter anderem an dem Fortschritt der Technik und der Weiterentwicklung der Kanülen, besonders der Miniaturisierung für den Kinderbereich, wodurch insbesondere das Einsatzgebiet der VV-ECMO vergrößert werden konnte. Ein Beispiel hierfür sind die doppellumigen AVALON ELITE® von Maquet, die es sowohl in einer für erwachsene Patienten geeigneten Kanülengröße als auch in kleiner Form für Neugeborene, Säuglinge und Kinder gibt²³.

Andererseits sind mit der ECMO auch einige Probleme verbunden: Die VA-ECMO birgt im Gegensatz zur VV-ECMO die Gefahr, dass Luft oder Thromben in den arteriellen Kreislauf gelangen. Zusätzlich hat das Blut bei der VA-ECMO, welches aus dem linken Ventrikel kommt und die Koronararterien versorgt, einen geringeren

Sauerstoffpartialdruck, wodurch die myokardiale Funktion beeinträchtigt werden kann²⁴. Patienten können während dieser Therapiemaßnahme nur schlecht mobilisiert werden und Komplikationen wie Hämolyse, Blutungen und thromboembolische Ereignisse treten häufig auf²⁵. Laut den Daten der *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) erleiden 3,4% der Neugeborenen, die aufgrund kardialer Ursachen mit einer ECMO behandelt werden, cerebrale Infarkte, und 11,3% intrakranielle Blutungen. In der Gruppe der Säuglinge sind es 4,9% bzw. 6,3%²².

Durch die Antikoagulation der Patienten an der ECMO sind auch extrakranielle Blutungskomplikationen häufig, z.B. an den Kanülen (in 16,7 % der Fälle) oder bei postoperativen Patienten im Eingriffsbereich (32,4 %)²⁶. Hierbei ist es von großer Bedeutung standardisierte Protokolle zum Gerinnungsmanagement an der ECMO zu etablieren. Dadurch können nicht nur Blutungskomplikationen signifikant häufiger vermieden werden, Patienten benötigen auch seltener Blutprodukte²⁷.

Die ECMO-Therapie stellt trotz der möglichen Komplikationen eine sehr gute Behandlungsoption bei Kindern mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Diagnosen dar, sowohl als Überbrückung bis zur Erholung der Herz- oder Lungenfunktion („*bridge to recovery*“), als auch als Überbrückung bis zur Implantation anderer mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme wie einem Ventrikulären Assist-Device (VAD, „*bridge to bridge*“), die ihrerseits die Zeit bis zur möglichen Herztransplantation überbrücken können („*bridge to transplantation*“).

Bei dem noch relativ neuen Konzept der Wach-ECMO, das insbesondere im Rahmen der komplikationsärmeren VV-ECMO und bei längerer erwarteter Laufzeit in Frage kommt, wird die Sedierung bei Patienten mit stabiler kardiopulmonaler Funktion unter ECMO gestoppt, sodass der Patient erwachen und extubiert werden kann. So können Komplikationen durch die mechanische Beatmung, die Langzeitsedierung und Immobilisation reduziert werden. Dies kann sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern durchgeführt werden. Allerdings gibt es bisher erst wenige Studien zu dieser Therapieform^{28,29}.

1.5 Reanimation mit Implantation einer Extrakorporalen Membranoxygenierung

Bei refraktärem CA gibt es die Möglichkeit durch eine ECMO, die unter Reanimation implantiert wird (ECPR, *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*), den Kreislauf

aufrecht zu erhalten, bis die Herzfunktion sich wieder erholt. Der Einsatz der ECMO unter Reanimation führt nach Anschluss an das System zu einer verbesserten myokardialen Sauerstoffbereitstellung, zur Entlastung des Herzmuskels und Reduktion verabreichter Katecholamine²⁰. Außerdem kann der Einsatz anderer Hilfsmittel, beispielsweise der Beatmung, reduziert werden, wodurch Lungenschädigungen durch ansonsten eventuell nötige hohen Beatmungsdrücke vermieden werden können²⁴.

Gemäß der aktuellen Leitlinie der *American Heart Association* sollte ECPR bei Kindern mit zugrundeliegender Herzerkrankung erwogen werden, wenn sich ein CA in einem Krankenhaus ereignet, in dem die Mitarbeiter Erfahrung mit dieser Therapie haben und die nötige Ausrüstung vorhanden ist (Empfehlungsgrad C-LD, Evidenzgrad IIb)³⁰.

Die ECMO-Implantation ist keine kurative Behandlung, sondern ein unterstützendes Hilfsmittel mit begrenzter Einsatzdauer, weshalb laut den aktuellen Leitlinien des *European Resuscitation Council* die ECPR bei Kindern mit einem trotz Reanimation refraktären Kreislaufstillstand nur dann erwogen werden sollte, wenn eine potentiell reversible Ursache dafür vorliegt³¹.

Abgesehen von Daten aus verschiedenen Registern, gibt es zur ECPR bei pädiatrischen Patienten nur wenige Studien, wobei meist kleine Kohorten untersucht wurden, im Median 41 [12-172] Patienten (Tabelle 1)³²⁻⁴⁷. Die berichteten Überlebensraten nach ECPR schwanken stark und liegen zwischen 16%⁴⁴ und 73%³⁴.

Tabelle 1: Vergleich von Studien zum Thema ECPR bei pädiatrischen Patienten

Autor und Jahr	Jahr der Veröffentlichung	Anzahl an Fälle	Überlebensrate
Ghez et al.	2007	15	57%
Alsoufi et al.	2007	80	34%
Prodhan et al.	2009	34	73%
Kelly und Harrison et al.	2010	31	23%
Kane et al.	2010	172	51%
Delmo Walter et al.	2011	42	40%
Sivarajan et al.	2011	37	38%
Huang et al.	2012	54	46%
Wolf et al.	2012	90	56%
Alsoufi et al.	2014	39	41%
Philip et al.	2014	62	46%

Autor und Jahr	Jahr der Veröffentlichung	Anzahl an Fälle	Überlebensrate
Garcia Guerra et al.	2015	55	45%
Brunner et al.	2016	19	16%
Erek et al.	2016	25	20%
Shin et al.	2016	12	33%
Burke et al.	2017	53	48%
		41	43%

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit Extrakorporaler Membranoxygenierung). Überlebensrate definiert als Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Überlebensrate gerundet.

Eine Ausnahme bilden Daten aus internationalen Registern, wie beispielsweise der ELSO. Diese erhebt seit Mitte der 1980er Jahre Daten zum ECMO-Einsatz bei Kindern und Erwachsenen. Dort wurden bisher 4332 Fälle mit pädiatrischer ECPR registriert, von denen 41% bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder der Verlegung in ein anderes Krankenhaus überlebten²². Allerdings sind in dieser sehr großen Kohorte von Patienten im Vergleich zu den oben erwähnten Studien aus einzelnen Zentren deutlich weniger Daten zur Reanimation und der ECMO erfasst. Es liegen somit keine Daten zu den Risikofaktoren für Mortalität oder der Morbidität und dem neurokognitiven Outcome vor.

Nach ECPR ist die neurokognitive Funktion der Kinder im Anschluss an die Reanimation von großem Interesse.

Laut einer Studie beträgt beispielsweise der Intelligenzquotient bei Kindern, die ein Reanimationsereignis überlebt haben, durchschnittlich 87,3, was den unteren 20% der Bevölkerung entspricht, und es werden häufig Defizite in der visuellen Verarbeitung und dem visuellen Gedächtnis gefunden⁷. Allerdings gibt es recht wenige Studien mit zusätzlich sehr heterogenen Patientenkollektiven, wodurch die Vergleichbarkeit der Kohorten und die Übertragbarkeit eingeschränkt ist.

Außer der Reanimation spielen bei ECPR noch viele andere Faktoren eine Rolle, die das neurokognitive Outcome beeinflussen könnten. Insgesamt sind cerebrale Komplikationen nach der Operation eines AHF ein vergleichsweise häufig auftretendes Problem⁴⁸. Zusätzlich besteht auch unter ECMO ein erhöhtes Risiko für ischämische Infarkte und intrazerebrale Blutungen. Somit haben Kinder nach der Operation eines

AHF, die postoperativ eine ECMO benötigen, ein stark erhöhtes Risiko für cerebrale Komplikationen. Die Rate hierfür liegt laut einer Studie bei ca. 12,3%, wobei Säuglinge besonders gefährdet sind⁴⁸.

Sivarajan et al. untersuchten 12 pädiatrische Patienten mit ECPR nach, wobei nur vier ihrer Patienten ein gutes neurologisches Outcome hatten³⁸. Bei Huang et al. hatten 21 der 25 Patienten, die die ECPR überlebt haben, eine normale bis mittelschwer eingeschränkte neurokognitive Funktion und vier Patienten ein schlechtes neurologisches Ergebnis³⁹.

In den bisherigen Studien zur ECPR (Tabelle 1) wurden bereits verschiedene Parameter beschrieben, die mit einer erhöhten Überlebenschance nach ECPR assoziiert sind. Dazu gehören beispielsweise ein geringeres Serumkreatinin, niedrigere pCO₂-Werte und höhere Bikarbonatlevel in der Blutgasanalyse unter Reanimation³⁵, sowie eine kürzere Reanimationsdauer, die Abwesenheit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz und eine mechanische Beatmung vor dem CA. Die Diagnose einer restriktiven Kardiomyopathie und das Auftreten des CA nach einer Herztransplantation sind hingegen mit erhöhter Mortalität assoziiert⁴², ebenso eine längere Zeitspanne bis zur ECMO-Explantation, ein postoperativer CA und eine univentrikuläre Physiologie⁴⁰.

Im Allgemeinen sind allerdings die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der erwähnten Studien bezüglich der Risikofaktoren sehr heterogen. Ein Beispiel hierfür ist die Reanimationsdauer vor Implantation der ECMO: Während laut zwei Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer längeren Reanimationsdauer und der Mortalität besteht^{38,43}, konnten andere Studien dies nicht belegen^{34–36,39} und einige zeigten sogar eine durchschnittlich kürzere Reanimationsdauer der verstorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden Patienten, auch wenn dies keine statistische Signifikanz erreichte^{40,49}.

1.6 Ziele dieser Studie

Da es momentan wenige Studien mit sehr heterogenen Daten von meist kleinen Kohorten zu Kindern nach ECPR gibt, untersuchen wir in einer vergleichsweise großen pädiatrischen homogenen Gruppe Einflussfaktoren von Reanimation mit extrakorporaler

Membranoxygenierung auf das Überleben und die neurokognitive Entwicklung bei Kindern.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine retrospektive Studie klinische und laborchemische Parameter mit prognostischer Aussagekraft im Hinblick auf das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus von Kindern nach ECPR zu finden.

Zusätzlich ist die Morbidität nach einem solchen Ereignis von Interesse. Ein besonderer Fokus liegt in der Analyse von möglichen Risikofaktoren für eine neurokognitive Beeinträchtigung.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau des ECMO-Systems

Im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) wird bei Kindern vor allem die VA-EMCO verwendet. Die am häufigsten implantierten Systeme im DHZB sind die Thoratec CentriMag® (Pleasanton, CA, USA) und die Medos Deltastream® (Stolberg, Deutschland).

Der schematische Aufbau eines VA-ECMO-Kreislaufs ist in Abbildung 1 dargestellt.

Über die venöse Kanüle wird das Blut des Patienten aus dem Körper geführt. Mit einer einmal verwendbaren Zentrifugalpumpe, die bis zu 30 Tage lang benutzt werden kann⁵⁰, und dem zugehörigen Antrieb wird das Blut anschließend durch einen Membranoxygenator gepumpt. Hier wird es mit Sauerstoff angereichert und Kohlenstoffdioxid wird entzogen. Das Blut wird durch einen Wärmetauscher auf Körpertemperatur erwärmt und über die arterielle Kanüle zurück in das arterielle System geführt. Zur vollständigen Entlastung der Herzkammer wird in einigen Fällen ein Kardiotomiesauger (Vent) in den Systemventrikel implantiert, was funktionell einer weiteren venösen Kanüle entspricht, die Blut aus dem Herzen leitet.

2.2 Reanimations- und ECMO-Alarm im Deutschen Herzzentrum Berlin

Wird ein pädiatrischer Patient im DHZB reanimationspflichtig, werden durch das anwesende Team schnellstmöglich die entsprechenden Maßnahmen eingeleitet und der diensthabende Oberarzt wird informiert.

Wenn nach zehnmütiger Reanimation der spontane Kreislauf des Patienten nicht zurückgekehrt ist, wird durch das diensthabende Personal der ECMO-Alarm ausgelöst. Durch diesen erhalten der chirurgische Dienst, die Kardiotechnik und OP-Schwester gleichzeitig einen Anruf, der laufende Telefongespräche unterbricht und durch eine aufgezeichnete Standardansage über den ECMO-Alarm informiert. Zusätzlich werden dem kardiotechnischen Dienst und der OP-Schwester die Körpergröße und -gewicht des Patienten mitgeteilt, damit diese beispielsweise die richtige Kanülengröße für die ECMO auswählen können.

2.3 Management

Die Implantation erfolgt nach einem Standardprotokoll (SOP, *Standard Operating Procedure*). Im Anschluss erfolgt ein stündliches, später vierstündliches Monitoring der Antikoagulation, unter anderem werden die aktivierte Koagulationszeit (*activated clotting time*, ACT), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die *International Normalized Ratio* (INR), Antithrombin III- (AT III), Fibrinogenwerte und das Blutbild bestimmt. Auch das Management der Antikoagulation erfolgt streng nach SOP. Die Zielwerte sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zielwerte bei Überwachung pädiatrischer Patienten nach ECPR

Laborwert	Zielwert
aPTT	Ohne Blutung: 60-70 Sek.
ACT	Dient vor allem der Orientierung. Grund für lange (> 180 Sek.) oder kurze (< 150 Sek.) ACT suchen.
Fibrinogen	> 180 mg/dl
INR	< 2
Thrombozyten	Ohne Blutung: > 100.000 Bei Blutungsneigung: >150.000
AT III	80-120%
Hb	Säuglinge: > 12 g/dl Sonst > 10 g/dl
SaO ₂	> 95 %
pCO ₂	35-50 mmHg

Hämodynamik:

ZVS	60-70 %
Laktat	Normalisiert
MAD	Säuglinge: 35-50 mmHg (Klein-) Kind: 50-60 mmHg Jugendliche: 60-70 mmHg

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit Extrakorporaler Membranoxygenierung); **Sek.:** Sekunden; **aPTT:** Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **ACT:** Activated Clotting Time; **INR:** International Normalized Ratio; **AT III:** Antithrombin III; **Hb:** Hämoglobin; **SaO₂:** Sauerstoffsättigung; **pCO₂:** Kohlenstoffdioxidpartialdruck; **ZVS:** Zentralvenöse Sättigung; **MAD:** Mittlerer arterieller Druck.

In jeder Schicht wird der Patient mehrmals körperlich untersucht, ein neurologischer Status erhoben und es erfolgt eine Schädelsonographie, sofern dies bei noch offener Fontanelle möglich ist. Durch die betreuende Schwester wird stündlich die Pupillenreaktion des Patienten untersucht. Ein weiterer Fokus liegt auf der stündlichen Kontrolle der Drainageverluste sowie der genauen Inspektion des ECMO Schlauchsystems. Mögliche thrombotische Ablagerungen werden hinsichtlich Größenwachstum und Beweglichkeit inspiziert; bei Zunahme und Gefahr der Embolisierung oder Verschluss der Kanüle wird das System gereinigt oder getauscht. Auch der Oxygenator wird bei Bedarf aufgrund von hohem Blutprodukteverbrauch gewechselt.

Während der Behandlung mit der ECMO wird eine lungenprotektive Beatmung durchgeführt. Die lungenprotektive Beatmung beschreibt dabei die Vermeidung von Baro- und Volutrauma durch hohe Beatmungsdrücke bzw. Ventilationsvolumina unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der pulmonalen Ventilation. Es sind keine hohen Beatmungsdrücke nötig, da das Blut des Patienten durch den Membranoxygenator der ECMO oxygeniert und Kohlenstoffdioxid eliminiert wird.

Mehrmals täglich wird eine Echokardiographie durchgeführt. Zu Beginn sollte das Herz möglichst vollständig entlastet werden, der angestrebte Blutfluss der ECMO orientiert sich am benötigten Herzzeitvolumen (Herzzeitindex $\geq 2,5$ l/min/m² Körperoberfläche). Wenn sich der Kreislauf des Patienten stabilisiert hat, kann der Fluss sukzessive reduziert werden und die Herzfunktion unter Teilentlastung beurteilt werden. Sofern im Verlauf die kardiale Funktion unter Teilentlastung als ausreichend erholt eingeschätzt wird, wird durch kurze „Klemmversuche“, die nach einem standardisierten Protokoll erfolgen, der optimale Zeitpunkt zur Explantation der ECMO festgestellt. Dafür werden dem Patienten in der Regel 50 IE Heparin/ kg Körpergewicht zur Vermeidung möglicher

thromboembolischer Komplikationen während des kurzzeitigen Stopps des ECMO-Systems verabreicht. Es werden über einen Zeitraum von 10 Minuten im Wechsel die Kanülen für 45 Sekunden geklemmt und anschließend für 15 Sekunden wieder geöffnet. Währenddessen wird die Pumpfunktion des Herzens mittels Echokardiographie beurteilt, die Vitalparameter und Hämodynamik werden beobachtet und es erfolgen venöse und arterielle Blutgasanalysen. Bei erfolgreichen Klemmversuchen mit stabiler Hämodynamik und stabilem Gasaustausch unter dem passageren ECMO-Stillstand wird in der Regel die zeitnahe Explantation des ECMO-Systems angestrebt.

Während der Therapie mit der ECMO befinden sich die Kinder auf der Intensivstation für angeborene Herzfehler (IPS-AHF) des DHZB. Es befindet sich jederzeit ein Facharzt für Pädiatrie auf der Station, ein Kardiotechniker in der Klinik und nachts nach maximal zehn Minuten ein Kinderherzchirurg in der Klinik. Die IPS-AHF umfasst 12 Betten. Eine Schwester betreut zwei Patienten, bei instabilen Kindern an der ECMO gibt es eine Eins-zu-eins-Betreuung. Mindestens 40% der Kinderkrankenschwestern haben eine zweijährige Zusatzausbildung in Anästhesie- und Intensivpflege oder sind seit mindestens fünf Jahren auf einer kinderherzchirurgischen Intensivstation tätig. Es befinden sich zu jeder Zeit mindestens ein Assistenzarzt und ein erfahrener Facharzt für Pädiatrie in Weiterbildung zur Intensivmedizin auf der Station.

2.4 Studiendesign und Datenerhebung

Im DHZB wird seit einigen Jahren ein Register mit allen reanimierten pädiatrischen Patienten geführt. Aus diesem wurden mit Hilfe von Entlassungs- oder Verlegungsberichten, Operationsberichten und Krankenakten alle Patienten mit ECPR zwischen Januar 2005 und Dezember 2016 identifiziert. ECPR wurde dabei als Implantation der ECMO unter anhaltender Herzdruckmassage definiert. Patienten mit Rückkehr des spontanen Kreislaufs vor dem Start der ECMO wurden ausgeschlossen. Aus den archivierten Patientenakten wurden demographische Daten, Laborwerte, Details zur Reanimation und zum Verlauf unter ECMO sowie Komplikationen der Therapie und ggf. nötige Interventionen ermittelt.

2.5 Demographische Daten

Die demographischen Daten beinhalten Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe. Anhand des Alters wurden die Patienten anschließend in fünf Gruppen unterteilt: Neugeborene wurden definiert als Alter bis zur Vollendung der vierten Lebenswoche nach korrigiertem Gestationsalter, Säuglinge bis zur Vollendung des ersten Lebensjahrs, Kleinkinder bis zum Ende des sechsten Lebensjahrs, Schulkinder bis zum Ende des sechzehnten Lebensjahrs und Jugendliche bis zum 18. Geburtstag.

Zusätzlich wurde eine Frühgeburtlichkeit, die zugrundeliegenden kardialen Diagnosen und die durchgeführten Operationen, sowie weitere relevante Nebendiagnosen, wie beispielsweise syndromale und vorbestehende neurologische Erkrankungen erhoben. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Anzahl der Tage auf der Intensivstation wurden ebenso vermerkt wie Komplikationen und nötige Interventionen, Todeszeitpunkt und Todesursache bei verstorbenen Patienten. Überleben wurde definiert als Entlassung aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin beziehungsweise nach Verlegung in ein anderes Krankenhaus als Entlassung oder Verlegung aus diesem Krankenhaus.

2.6 Mortalitätsrisiko

Um das individuelle Mortalitätsrisiko der Patienten vergleichen zu können und eine Vergleichbarkeit mit anderen Studienpopulationen zu ermöglichen, wurden verschiedene Scoring-Systeme verwendet. Diese Skalen wurden entwickelt, um die Mortalitätsraten verschiedener Krankenhäuser trotz möglicherweise unterschiedlicher Komplexität der Prozeduren bzw. des Schweregrades der Erkrankung („*severity of illness*“) vergleichbar zu machen. Dies ist ohne ein solches Instrument nicht ohne weiteres valide möglich, da die Mortalität nach Operationen angeborener Herzfehler je nach durchgeführtem Eingriff extrem schwankt. Somit können in großen, spezialisierten Zentren, welche die komplexesten Fälle behandeln, nicht die gleichen Überlebensraten erreicht werden wie in anderen Krankenhäusern.

Die Komplexität der Operation bzw. das damit verbundene postoperative Mortalitätsrisiko der Patienten mit AHF wurde mit Hilfe von drei etablierten Skalen untersucht, dem *Risk Adjustment of Congenital Heart Disease* (RACHS-1), dem *Society*

of Thoracic Surgeons – European Association for Cardiothoracic Surgery Mortality Score and Category (STS-EACTS-Score/-Category) und dem Aristotle Score.

2.6.1 *Risk Adjustment for Congenital Heart Disease (RACHS-1)*

Der Ende der 1990er Jahre entwickelte RACHS-1 teilt die Operationen angeborener Herzfehler anhand des Operationsrisikos in sechs Kategorien ein, wobei die Kategorie eins das geringste und die Kategorie sechs das höchste Mortalitätsrisiko beinhaltet⁵¹. Wenn eine Kombinationsoperation durchgeführt wurde, wird dem Patienten die höchste Risikogruppe zugeteilt, in welche eine der Einzeloperationen fällt.

Entwickelt wurde der Konsens-basierte RACHS-1 von elf amerikanischen Experten, darunter sowohl Kinderkardiologen als auch Kinderkardiochirurgen, welche die Eingriffe in die sechs Kategorien unterteilten. Anschließend wurde die Skala durch zwei Datensätze mit 4602 und 4493 Patienten präzisiert und validiert⁵¹.

Weiterhin haben wir für unser Patientenkollektiv die sechs Kategorien des RACHS-1 in zwei Gruppen eingeteilt: Eingriffe aus den Kategorien eins bis drei wurden als Eingriffe mit niedriger Komplexität und somit niedrigem Mortalitätsrisiko definiert, die Eingriffe aus den Kategorien vier bis sechs als solche mit hohem Risiko. Diese Einteilung wurde anhand der Mortalitätsraten in den verschiedenen Kategorien im ursprünglichen Datensatz gewählt.

2.6.2 *Der Aristotle Score*

Die Komplexität jeder Operation wurde zusätzlich mit Hilfe des Aristotle Score in der Version von 2005 beurteilt⁵². Dieser wurde im Jahr 2000 von 50 internationalen Experten entwickelt. Er umfasst mit 145 verschiedenen Operationen die größte Anzahl an möglichen Eingriffen.

Der Aristotle Basic Score (ABS) teilt diese dabei auf einer Skala von 1,5 bis 15 und vier Komplexitätslevel ein, wobei Mortalität, Morbidität und der technische Schwierigkeitsgrad der Operation berücksichtigt werden. Anschließend kommen für den Aristotle Comprehensive Score (ACS) zu dem im ABS erreichten Wert je nach Prozedur noch von der Operation abhängige Faktoren wie beispielsweise anatomische Besonderheiten und begleitende Operationen hinzu, sowie auch von der Operation unabhängige Faktoren wie beispielsweise Alter, Gewicht und Nebendiagnosen. Dies

führt zu einem abschließenden Punktwert zwischen 1,5 und 25 bzw. sechs Komplexitätslevel.

Zusätzlich haben wir hier die Eingriffe aus den Kategorien eins bis drei des ACS als Eingriffe mit niedriger Komplexität, die Eingriffe aus den Kategorien vier bis sechs als solche mit hoher Komplexität und somit hohem Mortalitätsrisiko definiert.

2.6.3 *Society of Thoracic Surgeons – European Association for Cardiothoracic Surgery Mortality Score and Category (STS-EACTS Score/Category)*

Als weitere Skala wurde der STS-EACTS-Score/-Category verwendet. Dieser teilt die Operationen des AHF auf einer Skala von 0,1 bis 5,0 bzw. in fünf Kategorien ein⁵³. Ein Punktwert von 0,1 bzw. eine Kategorie eins entspricht der niedrigsten Komplexität, 5,0 bzw. Kategorie fünf ist der höchste erreichbare Schweregrad.

Die Entwicklung und Validierung erfolgte mit Hilfe der zwei im Namen des Scores enthaltenen Datenbanken STS und EACTS mit 20.042 bzw. 7.685 Fällen.

Zusätzlich haben wir eine weitere Einteilung der STS-EACTS-Kategorien in zwei Gruppen vorgenommen: die Operationen in den Kategorien eins bis drei wurden als Eingriffe mit niedriger Komplexität (niedriger Mortalität) definiert, die Kategorien vier und fünf als Eingriffe mit hoher Komplexität (hoher Mortalität). Diese Einteilung erfolgte erneut anhand der Mortalitätsraten im ursprünglichen Datensatz.

2.7 Daten zur Reanimation und Laborparameter

Es wurde, soweit dokumentiert, der Grund für die Reanimation, Reanimationsdauer und -ort sowie Jahr und Uhrzeit ermittelt. Als Reanimationsdauer wurde die Zeit vom Beginn der Herzdruckmassage bis zum Start der ECMO definiert. Es wurde notiert, ob der Patient vor dem Reanimationsereignis bereits beatmet wurde, sowie die Beatmungszeit nach Reanimation.

Aus den Blutgasanalysen (BGAs) wurden der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pO_2 bzw. pCO_2), pH-Werte, der Base-Excess (BE) und Laktatwerte ausgewertet. Wenn mehr als zwei BGAs über den Zeitraum der Herzdruckmassage in der digitalen Patientenakte gespeichert waren, von denen mindestens eine in der zweiten Hälfte der Reanimation erfolgt war und somit eine Entwicklung der Werte erkennbar war, oder wenn ausdrücklich eine BGA als

„schlechteste“ BGA während der Reanimation in der Akte markiert war, wurden die Werte dieser BGA verwendet. Es wurden die höchsten in der BGA ermittelten Laktatwerte bis eine Stunde nach Start der ECMO berücksichtigt. Da in früheren Fällen die Messung der Laktatwerte nicht im Rahmen der BGA erfolgte, sondern im Labor ermittelt wurden, wurde bei diesen Patienten der erste im Labor gemessene Laktatwert bis zu zwei Stunden nach Start der ECMO verwendet.

Zur Einschätzung des Verlaufs nach Reanimation wurde der minimale pH-Wert in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis und Laktatwerte sechs, 12 und 24 Stunden nach Reanimation untersucht, sowie auch die maximalen Kreatininwerte in den ersten drei Tagen und der maximale Kreatininwert während der gesamten ECMO-Behandlung.

Harnstoff, Glutamatpyruvattransaminase (GPT), Laktatdehydrogenase (LDH) und totales (tot.) Bilirubin wurden 12 Stunden nach Reanimation bestimmt, sowie die maximalen Werte während der gesamten ECMO-Behandlung. Zur Beurteilung der Gerinnung wurden außerdem die maximale aPTT und der maximale INR-Wert in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis ermittelt, sowie der Maximalwert der D-Dimere in dieser Zeitspanne.

Ferner wurde dokumentiert, ob der Patient nach der Reanimation mit einer therapeutischen Hypothermie behandelt wurde und ob der Patient weitere Reanimationsereignisse erlitt.

2.8 Diurese, Flüssigkeitsbilanz und Einschätzung akuter Nierenschädigungen

Die Diurese und Gesamtflüssigkeitsbilanz wurde in den ersten drei Tagen nach der Reanimation dokumentiert. Letztere wird im DHZB für alle intensivmedizinisch behandelten Patienten exakt erhoben und in der elektronischen Patientenakte gespeichert.

Zur Berechnung der Diurese wurde die gesamte Urinausscheidung in den ersten 24 Stunden nach Reanimation addiert und dies durch das Gewicht des Patienten in kg und durch 24 Stunden geteilt, was einer Diurese in ml/kg/h entspricht. Analog wurde mit der Berechnung der Diurese am zweiten und dritten Tag nach der Reanimation verfahren.

Für die Gesamtflüssigkeitsbilanz der ersten 24 Stunden nach Reanimation wurden alle aufgenommenen und ausgeschiedenen Flüssigkeiten miteinander verrechnet. Hierzu zählen unter anderem infundierte Medikamente und Nahrung, außerdem die Urinausscheidung und die durch Nierenersatzverfahren verlorene Flüssigkeit.

Anschließend wurde zur Beurteilung eines akuten Nierenschadens (*acute kidney injury*, AKI) der Score des *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) für alle Patienten ermittelt, welcher eine AKI anhand des Kreatininwerts im Serum und der Diurese beurteilt. Die Patienten werden so in drei Stadien eingeteilt (Tabelle 3)⁵⁴. Hierfür wird der Anstieg des Kreatininwerts von 24 Stunden vor Reanimation bis 48 Stunden nach Reanimation berechnet und die Diurese in den ersten zwei Tagen nach Reanimation ermittelt. Wenn Kreatininwert und GFR zu unterschiedlichen Stadien des Scores führen, wird das höhere verwendet. Das Vorliegen einer AKI wurde als Erreichen der Kategorie 2 oder höher definiert.

Tabelle 3: AKIN nach Mehta et al.

Stadium	Kreatinin im Serum	Diurese
1	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl oder Anstieg um das 1,5 -2-fache des Basiswerts	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 Stunden
2	Anstieg um das > 2 -3-fache des Basiswerts	$< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 12 Stunden
3	Anstieg um das > 3 -fache des Basiswerts oder Serumkreatinin $\geq 4,0$ mg/dl mit einem akuten Anstieg von $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h über 24 Stunden oder Anurie für 12 Stunden

AKIN: Acute Kidney Injury Network.

2.9 Beurteilung einer akuten Leberschädigung

Zur Beurteilung einer akuten Leberschädigung wurde eine angepasste Version des *Hepatic Dysfunction Scores* (HDS) verwendet⁵⁵. Dieser beinhaltet in der Version von Vázquez et al. von 2001 GPT, Totales Bilirubin und die Prothombinzeit, um eine Leberschädigung als Skala von 0 bis 12 zu berechnen.

Analog dazu verwendeten wir die Einteilung mittels GPT, totales Bilirubin und INR-Wert (Tabelle 4). Diese Skala wurde jeweils 24 und 48 Stunden nach der Reanimation für jeden Patienten berechnet. Anschließend erfolgt eine Einteilung der Leberschädigung in Schweregrade: keine oder milde Dysfunktion, entsprechend einem Punktwert zwischen null und zwei; moderate Dysfunktion, entsprechen einem Punktwert zwischen drei und fünf; schwere Dysfunktion, entsprechend einem Punktwert zwischen sechs und 12.

Tabelle 4: Hepatic Dysfunction Score, angepasst nach Vazquez et al.

Punktwert	0	1	2	3	4
GPT [U/l]	<100	100-1000	>1000-2000	>2000-3000	>3000
Totales Bilirubin [mg/dl]	<1,5	1,5-2	>2-4	>4-6	>6
INR	<1,5	1,5-2	>2-2,5	>2,5-3	>3

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; **INR:** International Normalized Ratio.

2.10 Der *Vasoactive Inotropic Score*

Um die verwendete Katecholamindosis der Patienten besser vergleichen zu können, wurde der *Vasoactive Inotropic Score* (VIS) 24h vor Reanimation, das Maximum in den ersten 24 und 48 Stunden nach Reanimation sowie in den ersten 24 und 48 Stunden nach ECMO-Explantation ermittelt. Berechnet wurde der VIS nach der Version von Gaies et al., da dieser außer den in der ursprünglichen Form von Wernovsky et al. enthaltenen Katecholaminen Dopamin, Dobutamin und Adrenalin noch weitere vasoaktive Wirkstoffe enthält (Abbildung 2)⁵⁶.

$$\text{VIS} = \text{Dopamindosis } [\mu\text{g/kg/min}] + \text{Dobutamindosis } [\mu\text{g/kg/min}] + \\ 100 \times \text{Adrenalindosis } [\mu\text{g/kg/min}] + 10 \times \text{Milrinondosis } [\mu\text{g/kg/min}] + \\ 10.000 \times \text{Vasopressindosis } [\text{IU/kg/min}] + 100 \times \text{Noradrenalindosis } [\mu\text{g/kg/min}]$$

Abbildung 2: Vasoactive Inotropic Score (VIS) nach Gaies et al.⁵⁶

2.11 Beurteilung der neurokognitiven Funktion

Falls vorhanden, wurden cerebrale Computertomogramme (cCT) und neurologische Konsile nach dem Reanimationsereignis ausgewertet. Zusätzlich wurde unter anderem anhand von Aufnahme- und Entlassungsdokumentationen, neurologischen Konsilen, Bildgebungen und elektrophysiologischen Untersuchungen retrospektiv der neurologische Status der Patienten durch die Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) bei Aufnahme ins Krankenhaus sowie vor Entlassung bzw. vor Versterben der

Patienten ermittelt. Der etablierte Score wurde 1992 am Arkansas Children's Hospital, USA entwickelt. Er teilt die Patienten nach ihrer neurokognitiven Funktion in sechs Stadien ein (Tabelle 5)⁵⁷.

Tabelle 5: Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) nach Fiser⁵⁷

Skala	Kategorie	Beschreibung
1	Normal	Normal; altersgerechter Entwicklungsstand; Kinder im Schulalter besuchen eine normale Schule.
2	Leichte Behinderung	Wach, aufmerksam und in der Lage an altersgerechter Interaktion teilzunehmen; Kinder im Schulalter besuchen eine normale Schule, aber die Klassenstufe ist möglicherweise nicht altersentsprechend; Leichte neurokognitive Defizite.
3	Mittelschwere Behinderung	Wach; neurokognitive Entwicklung ausreichend für altersentsprechend unabhängige Aktivitäten des täglichen Lebens; Schulkinder besuchen eine Sonderschule und/oder Lerndefizite vorhanden.
4	Schwere Behinderung	Wach; abhängig von anderen für tägliche Unterstützung aufgrund der eingeschränkten neurokognitiven Funktion.
5	Koma/ vegetativer Zustand	Jeder Komagrad, der die Hirntodkriterien nicht erfüllt; Keine Interaktion mit der Umgebung; Nicht ansprechbar und keine Hinweise auf kortikale Funktion; Einige Reflexe, spontanes Öffnen der Augen und Schlaf-Wach-Rhythmus sind möglich.
6	Hirntod	Apnoe, keine Reflexe und/oder elektroenzephalographische Nulllinie.

2.12 Nachuntersuchungen

Bei den überlebenden Patienten wurde die letzte ambulante oder stationäre Nachuntersuchung herangezogen, um sowohl das Langzeit-Überleben als auch die neurokognitive Funktion mit Hilfe des PCPC erneut zu bestimmen. Hierfür wurden sowohl Berichte aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin und seinen Ambulanzen sowie in den Krankenakten vorliegende Arztbriefe aus anderen Krankenhäusern, Ambulanzen und Arztpraxen berücksichtigt.

2.13 Datenerfassung und Statistische Analyse

Die Datenerfassung und grafische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel Version 14.7.2 (Redmond, WA, USA). Die schematische Abbildung (Abbildung 1) des ECMO-Kreislaufs erstellte die Grafikabteilung des Deutschen Herzzentrums Berlin.

Es erfolgte eine deskriptive statistische Analyse der Daten mit dem Programm SPSS Version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Bei normalverteilten Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung, ansonsten der Median mit minimalem und maximalem Wert angegeben.

Die Mittelwerte unverbundener quantitativer Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen, da bei der geringen Patientenzahl die meisten Variablen nicht normalverteilt waren. Bei qualitativen Variablen wurde je nach Größe der Stichprobe der Fisher-Exact-Test bzw. der Chi²-Test verwendet.

Die Stichproben wurden als signifikant voneinander unterschiedlich betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % lag ($P < 0,05$).

Anschließend wurde zur weiteren deskriptiven Beschreibung eine univariate logistische Regression mit den Parametern durchgeführt, für die in den vorangegangenen Tests ein P-Wert kleiner als 0,2 berechnet wurde. Diese wurden einzeln als unabhängige Variable auf ihren Einfluss auf die Mortalität untersucht. Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs konnte kein multivariates Regressionsmodell erstellt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Im Zeitraum von 2005 bis 2016 wurden 234 pädiatrische Patienten im DHZB mit einer ECMO behandelt. Die ECMO wurde dabei 74 Mal unter Herzdruckmassage als ECPR implantiert. Zwei Patienten bekamen zwei Mal eine ECMO unter Reanimation. Bei diesen Patienten wurde nur der erste Fall als Indexfall berücksichtigt, wodurch 72 ECPR untersucht wurden (Abbildung 3). Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 5 dargestellt.

Von den 72 Patienten mit ECPR verstarben 42 im DHZB (58,3%). Vier weitere Patienten verstarben nach Verlegung in einem anderen Krankenhaus. Insgesamt

überlebten 26 der 72 Patienten (36,1%) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus und die Gesamtmortalität betrug somit 63,9%.

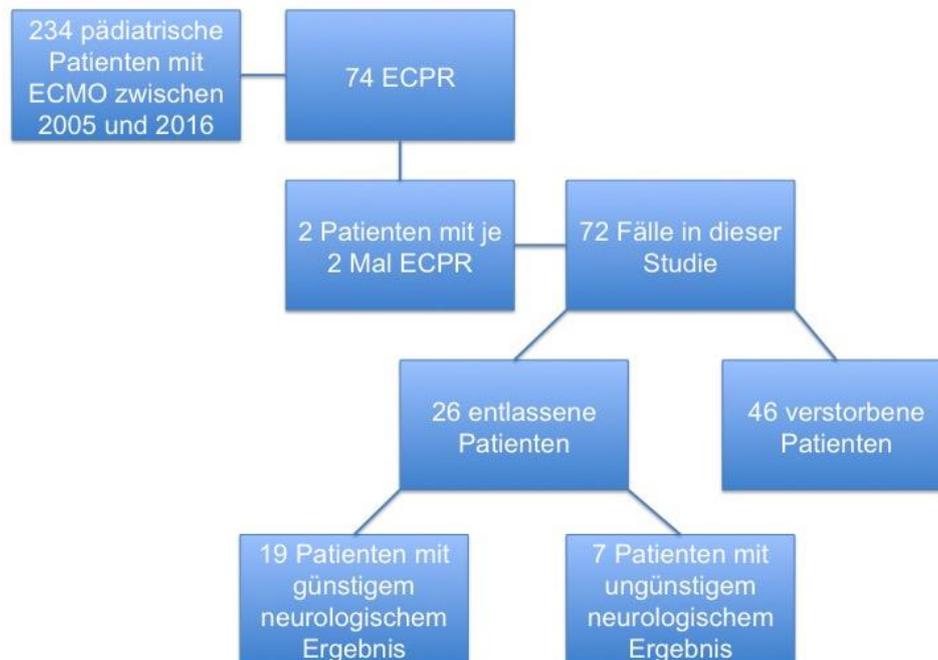


Abbildung 3: Patientenkollektiv der Studie zur pädiatrischen ECPR. ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung

Von den 72 untersuchten Patienten waren 34 (47,2%) weiblich und 38 männlich (52,8%). 17 Patienten (23,6%) waren ehemalige Frühgeborene, definiert als Geburt vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche. Sowohl im Geschlecht als auch in der Frühgeburtlichkeit ließ sich kein Unterschied zwischen verstorbenen und den entlassenen Patienten finden (Tabelle 6).

Das Alter bei Reanimation betrug im Median 0,34 [0,00-15,34] Jahre. Der Großteil der Patienten (73,6%) waren Neugeborene und Säuglinge. Das Gewicht lag im Median bei 4,54 [2,08-102,00] kg und die Körpergröße bei 58 [45-175] cm.

Verstorbene Patienten waren signifikant jünger und hatten ein signifikant niedrigeres Körpergewicht.

Während von den 24 Neugeborenen 21 verstarben (87,5%), waren es bei den 48 Patienten, die älter als vier Wochen waren, 25 die verstarben (52,1%). Dies entspricht einem signifikanten Unterschied (P=0,003).

61 Patienten (84,7%) hatten einen angeborenen strukturellen Herzfehler, vier Patienten (5,6%) litten an einer Kardiomyopathie, drei Patienten (4,2%) hatten Arrhythmien oder

kongenitale Dysrhythmien und ein Patient litt an einer Myokarditis (1,4%). Die restlichen drei Patienten hatten keine kardiologische Grunderkrankung.

Die Häufigkeitsverteilung der zugrundeliegenden kardiologischen Diagnosen ist in Abbildung 4 dargestellt. Der häufigste univentrikuläre Herzfehler war das hypoplastische Linksherzsyndrom mit 14 Patienten. Darauf folgte der unbalancierte atrioventrikuläre Septumdefekt (n=6).

Von den 37 Patienten mit AHF und biventrikulärer Physiologie verstarben 23 (62,2%). Von den 32 Patienten mit univentrikulärer Physiologie verstarben 21 (65,6%).

In der Untergruppe der Patienten mit univentrikulärer Physiologie befanden sich 14 Neugeborene, 15 Säuglinge, zwei Kleinkinder und ein Schulkind. Das Alter betrug im Median 1,4 Monate [0,1 Monat bis 12,3 Jahre]. Elf der 32 Patienten erhielten vor der Reanimation eine Norwood-I-Operation und befanden sich somit zum Zeitpunkt der Reanimation im Shunt-Stadium. Von diesen überlebten drei, acht verstarben (72,7%). Die Mortalität dieser Gruppe war zwar etwas höher als die der restlichen Patienten, jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz.

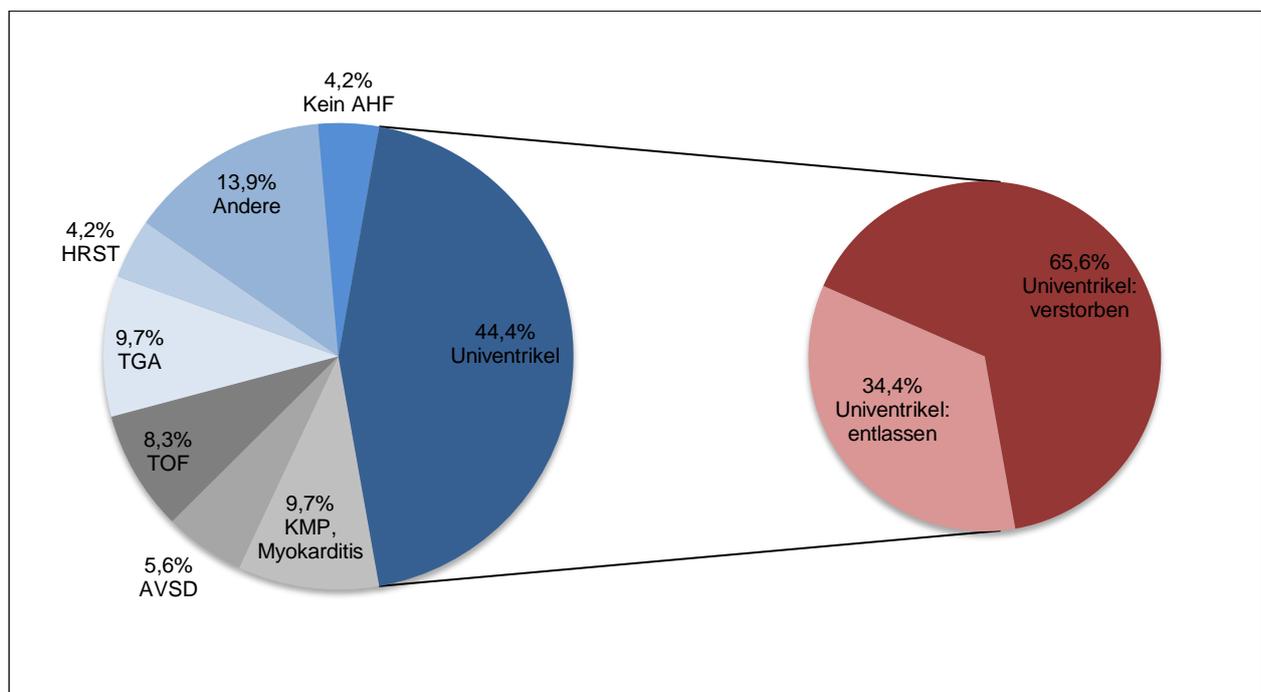


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der zugrundeliegenden kardiologischen Diagnosen vor Reanimation pädiatrischer Patienten mit ECPR. **KMP:** Kardiomyopathie; **AVSD:** Atrioventrikulärer Septumdefekt; **TOF:** Fallot'sche Tetralogie; **TGA:** Transposition der großen Arterien (simpel und komplex); **HRST:** Herzrhythmusstörungen; **AHF:** Angeborener Herzfehler. **Andere:** Totale Lungenvenenfehleimündung, Shone-Komplex, Ebstein-Anomalie, valvuläre Aorten- oder Pulmonalstenose. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung.

Bei sechs Patienten (8,3%) wurde die Diagnose oder der Verdacht auf eine syndromale Erkrankung gestellt, wobei Trisomie 21 die häufigste war und zwei Patienten betraf. Des Weiteren litt ein Patient am CHARGE-Syndrom und es wurde bei je einem Patienten der Verdacht auf eine VACTERL-Assoziation, das Alagille-Syndrom und das Williams-Beuren-Syndrom gestellt. Alle Patienten mit diagnostiziertem oder vermutetem Syndrom sind nach der ECPR verstorben (P=0,081).

Darüber hinaus wurde bei einem Patienten der Verdacht auf eine Alkoholembryopathie gestellt und ein Patient litt am Ivemark-Syndrom.

Tabelle 6: Patientencharakteristika der 72 pädiatrischen ECPR-Patienten

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
Alter [Jahre]	72	0,66 [0,02-15,34]	0,21 [0,00-13,87]	0,010*
Neugeborene		3 (11,5%)	21 (45,7%)	0,003*
Keine Neugeborenen		23 (88,5%)	25 (54,3%)	
Geschlecht	72			0,181
Weiblich		15 (57,7%)	19 (41,3%)	
Männlich		11 (42,3%)	27 (58,7%)	
Gewicht [kg]	72	6,38 [2,7-70,0]	3,94 [2,08-102,0]	0,048*
Körpergröße [cm]	70	62 [48-175]	54 [45-174]	0,050
Frühgeburtlichkeit	54			0,364
Ja		4 (15,4%)	13 (28,3%)	
Nein		14 (53,8%)	23 (50,0%)	
Angeborener struktureller Herzfehler	72			0,483
Ja		21 (80,8%)	40 (87,0%)	
Nein		5 (19,2%)	6 (13,0%)	
Syndromale Erkrankung	72			0,081
Ja		0 (0,0%)	6 (13,0%)	
Nein		26 (100,0%)	40 (87,0%)	
Krankenhausaufenthalt DHZB [Tage]	72	41,5 [3-271]	12,0 [0-336]	<0,001*
Zeit von Reanimation bis 1. Entlassung von IPS-AHF [Tage]	72	21 [6-69]	8 [0-175]	<0,001*

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **DHZB:** Deutsches Herzzentrum Berlin; **IPS-AHF:** Intensivstation für Patienten mit angeborenem Herzfehler;

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im DHZB betrug im Median 16,5 [0-336] Tage, die Zeit von der Reanimation bis zur ersten Entlassung von der IPS-AHF 13 [0-175] Tage. Die verstorbenen Patienten verbrachten dabei signifikant weniger Tage im Krankenhaus und auf der Intensivstation (Tabelle 6).

3.2 Beurteilung des Operationsrisikos

3.2.1 Operationsrisiko nach RACHS-1

Von den 61 Patienten mit AHF wurde bei 54 vor der ECPR ein kardiochirurgischer Eingriff durchgeführt. Von diesen konnten 50 Patienten einer Kategorie des RACHS-1-Scores zugeordnet werden. Aufgrund der Vielzahl an kinderkardiochirurgischen Operationen, die teilweise sehr speziell sind und nur selten durchgeführt werden müssen, ist nicht jeder mögliche Eingriff in den Skalen für das Mortalitätsrisiko aufgeführt. Somit konnte vier Patienten kein RACHS-1-Score zugeordnet werden.

Es wurde kein Patient in die Risikokategorie eins eingeteilt, sechs der 50 Patienten (12,0%) waren in Kategorie zwei, 13 Patienten (26,0%) in Kategorie drei, 15 Patienten (30,0%) in Kategorie vier, kein Patient in Kategorie fünf und 16 Patienten (32,0%) in Kategorie sechs (Tabelle 7).

Die durchschnittliche RACHS-1-Kategorie war bei den verstorbenen Patienten höher als bei den Entlassenen. Allerdings erreichte dieser Trend keine statistische Signifikanz ($P=0,114$).

Tabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten der entlassenen und verstorbenen Patienten nach pädiatrischer ECPR in den Kategorien des RACHS-1 und Einteilung in Eingriffe mit niedriger Komplexität (Kategorien 1-3) bzw. hoher Komplexität (Kategorien 4-6)

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=16)	Verstorbene Patienten (n=34)	p-Wert
RACHS-1	50			0,114
1		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
2		4 (25,0%)	2 (5,9%)	
3		4 (25,0%)	9 (26,5%)	
4		2 (12,5%)	13 (38,2%)	
5		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
6		6 (37,5%)	10 (29,4%)	
Komplexität				0,349

Niedrig	8 (50,0%)	11 (32,4%)
Hoch	8 (50,0%)	23 (67,6%)

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **RACHS-1:** Risk Adjustment of Congenital Heart Surgery.

Insgesamt wurde bei 31 Patienten (62,0%) eine Operation mit hoher Komplexität und somit hohem Mortalitätsrisiko durchgeführt, definiert als Erreichen der RACHS-1-Kategorie 4,5 oder 6. Während nach der Operation mit hoher Komplexität 74,2% der Patienten nach der ECPR verstarben, waren es in der Gruppe mit niedrigem Operationsrisiko nur 57,9% (Abbildung 5).

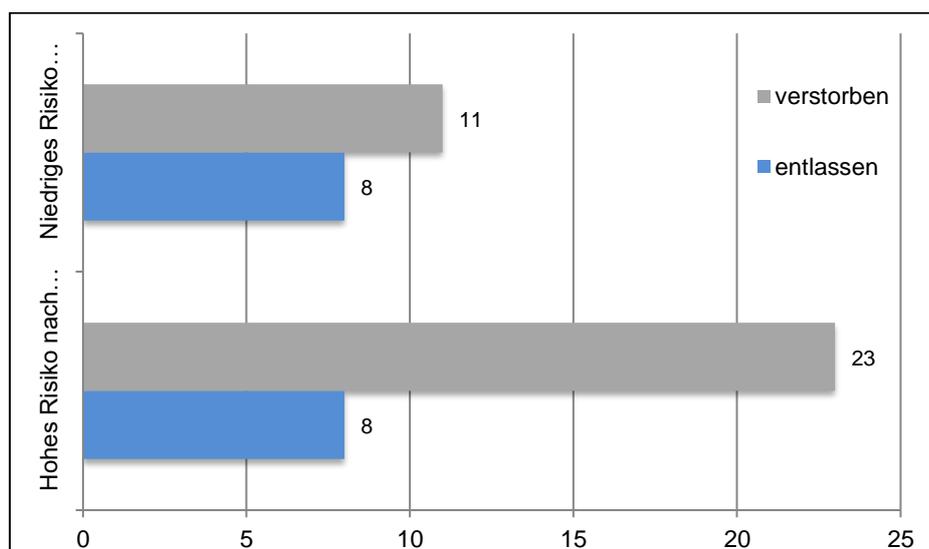


Abbildung 5: Absoluter Anteil der verstorbenen und entlassenen Patienten nach ECPR, unterteilt nach dem Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) Score. Niedriges Mortalitätsscore: RACHS-1-Kategorie 1-3; Hohes Mortalitätsrisiko: RACHS-1-Kategorie 4-6. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung.

3.2.2 Operationsrisiko nach STS-EACTS

Der STS-EACTS-Score konnte bei 51 der 53 operierten Patienten berechnet werden. Drei Patienten konnte, wie oben bereits erwähnt, erneut kein Punktwert zugeordnet werden, da nicht alle heutzutage möglichen Eingriffe im STS-EACTS aufgeführt werden.

Der im Median erreichte Wert lag hier bei 1,7 [0,3-4,0]. Zwei Patienten (3,9%) erreichten die Kategorie eins, sieben Patienten (13,7%) die Kategorie zwei, zwei Patienten

Kategorie drei, 21 Patienten (41,2%) Kategorie vier und 19 Patienten (37,3%) Kategorie fünf (Tabelle 8).

Bei 40 Patienten (78,4%) wurde ein Eingriff mit hoher Komplexität durchgeführt, definiert als die Einteilung in die Kategorie vier oder fünf der STS-EACTS-Level (Abbildung 6). Von diesen verstarben 29 (72,5%). Von den 11 Patienten mit niedrigem Operationsrisiko verstarben sechs (54,5%).

Tabelle 8: Einschätzung des Operationsrisikos der entlassenen und verstorbenen Patienten nach ECPR mittels STS-EACTS-Score und -Category sowie Einteilung in Eingriff mit niedriger (Kategorie 1-3) und hoher (Kategorie 4,5) Komplexität.

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=16)	Verstorbene Patienten (n=35)	p-Wert
STS-EACTS-Score	51	1,65 [0,3-4,0]	1,70 [0,3-4,0]	0,352
STS-EACTS-Category	51			0,412
1		1 (6,3%)	1 (2,9%)	
2		4 (25,0%)	3 (8,6%)	
3		0 (0,0%)	2 (5,7%)	
4		5 (31,3%)	16 (45,7%)	
5		6 (37,5%)	13 (37,1%)	
Komplexität				0,288
Niedrig		5 (31,2%)	6 (17,1%)	
Hoch		11 (68,8%)	29 (82,9%)	

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **STS-EACTS-Score/ -Category:** Society of Thoracic Surgeons – European Association for Cardiothoracic Surgery Mortality Score and Category.

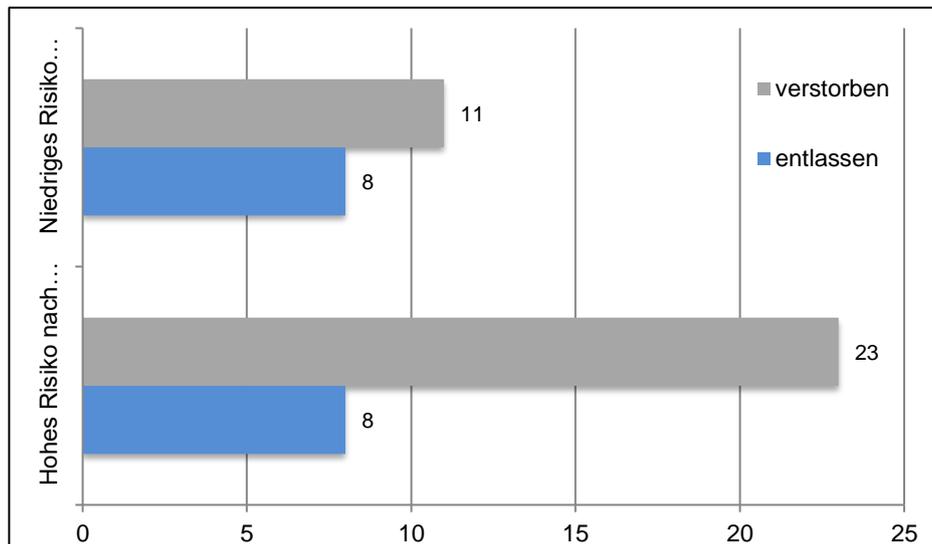


Abbildung 6: Absoluter Anteil der verstorbenen und entlassenen Patienten nach ECPR, unterteilt nach dem Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardiothoracic Surgery Score (STS-EACTS). Niedriges Mortalitätsscore: STS-EACTS Kategorie 1-3; Hohes Mortalitätsrisiko: STS-EACTS Kategorie 4 und 5. **ECPR:** Extracorporeale Cardiopulmonäre Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extracorporeale Membranoxygenierung.

3.2.3 Operationsrisiko nach ABS und ACS

Bei 52 Patienten wurde der ABS und ACS bestimmt (Tabelle 9). Der im Median erreichte Punktwert lag im ABS bei 9,25 [3,0-14,5], entsprechend Level drei, und im ACS bei 13,5 [7,0-23,5], entsprechend Level vier. Bei einem Großteil der Patienten wurde ein Eingriff mit hoher Komplexität und somit hohem Mortalitätsrisiko durchgeführt (n=42; 80,8%). Von diesen verstarben 30 (71,4%). Von den zehn Patienten mit niedrigem Operationsrisiko (Kategorie 1-3) verstarben fünf (50,0%).

Von diesen fünf Patienten, die trotz niedrigem Mortalitätsrisiko nach ACS verstorben sind, hatten drei einen Univentrikel, drei waren Neugeborene und vier wurden auf der IPS-AHF reanimationspflichtig. Nur ein Patient befand sich zum Zeitpunkt des Herz-Kreislauf-Stillstandes bereits auf einer peripheren Station. Drei der fünf Kinder benötigten bereits vor dem Ereignis eine maschinelle Beatmung. Die mediane Reanimationsdauer der fünf Patienten betrug 62 [50-75] Minuten. Ein Patient verstarb an kardialem Versagen im Rahmen eines Volvulus mit hochgradiger ischämischer Darmschädigung, bei einem Patienten war die fünfte Reanimation im Rahmen dieses Krankenhausaufenthaltes erfolglos, bei einem Patienten wurde die ECMO eingestellt, da nach der Implantation kein cerebraler Blutfluss mehr nachweisbar war, und bei zwei weiteren aufgrund von Multiorganversagen.

Tabelle 9: Einschätzung des Operationsrisikos der pädiatrischen Patienten nach ECPR mittels ABS und ACS sowie Einteilung in Eingriffe mit niedriger (ACS Level 1-3) und hoher (ACS Level 4-6) Komplexität

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=17)	Verstorbene Patienten (n=35)	p-Wert
ABS Punktwert	52	9,0 [6,0-14,5]	9,5 [3,0-14,5]	0,398
ABS Level				0,367
1		0 (0,0%)	1 (2,9%)	
2		7 (41,2%)	10 (28,6%)	
3		6 (35,3%)	8 (22,9%)	
4		4 (23,5%)	16 (45,7%)	
ACS Punktwert	52	12,3 [7,0-21,5]	14,0 [8,8-23,5]	0,114
ACS Level				0,035*
1		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
2		3 (17,6%)	0 (0,0%)	
3		2 (11,8%)	5 (14,3%)	
4		10 (58,8%)	16 (45,7%)	
5		1 (5,9%)	12 (23,3%)	
6		1(5,9%)	2 (5,7%)	
Komplexität				0,264
Niedrig		5 (29,4%)	5 (14,3%)	
Hoch		12 (70,6%)	30 (85,7%)	

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **ABS:** Aristotle Basic Score; **ACS:** Aristotle Comprehensive Score;

Während im erreichten Punktwert und Level des ABS kein eindeutiger Unterschied zwischen den verstorbenen und entlassenen Patienten nachweisbar war, erreichten die verstorbenen Patienten im ACS signifikant häufiger ein hohes Risikolevel (P=0,035; Abbildung 7).

Patienten mit hohem Risiko im ACS befanden sich zum Zeitpunkt der Reanimation signifikant häufiger auf der IPS-AHF (38/42 Patienten mit hohem Risiko im Vergleich zu 6/10 Patienten mit niedrigem Risiko, P=0,035). Außerdem waren sie häufiger bereits intubiert und hatten eine längere Reanimationsdauer, im Median 81 [30-217] Minuten versus 56 [15-81] Minuten bei Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko.

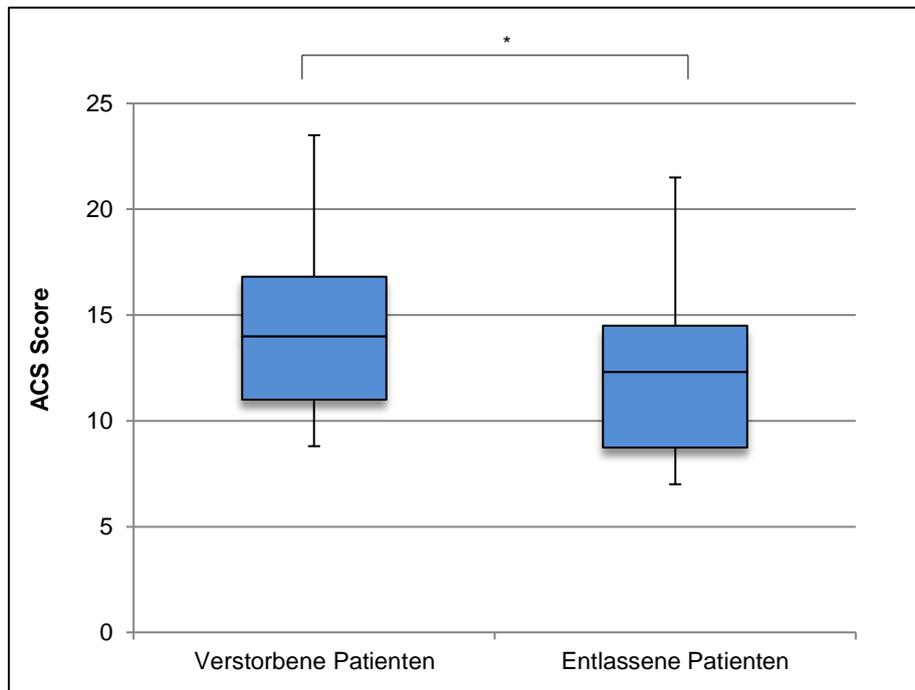


Abbildung 7: Aristotle Comprehensive Score der verstorbenen und entlassenen Patienten nach pädiatrischer ECPR. **ACS:** Aristotle Comprehensive Score; **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung.

3.3 Reanimationsdaten

3.3.1 Reanimationsort

49 Patienten (68,1%) wurden auf der IPS-AHF reanimationspflichtig, fünf Patienten (6,9%) im Operationssaal, zwei im Herzkatheterlabor (2,8%), vier auf der Normalstation (5,6%), sechs außerhalb des Krankenhauses (8,3%) und sechs in einem anderen Krankenhaus (9,9%).

Mehr als die Hälfte der Patienten wurde postoperativ reanimiert (58,3%).

Alle Patienten, die während einer Operation oder Herzkatheteruntersuchung reanimationspflichtig wurden, verstarben. Hier lässt sich ein signifikanter Unterschied feststellen (Tabelle 10).

3.3.2 Ventilation

49 Patienten (68,1%) wurden bereits vor dem akuten HerzKreislaufversagen maschinell beatmet, die anderen 23 Patienten wurden während der Reanimation intubiert.

Von den verstorbenen Patienten benötigte ein Großteil bereits vor dem CA eine maschinelle Beatmung, wohingegen nur etwas mehr als die Hälfte der entlassenen Patienten vor der CA bereits beatmet wurden (Tabelle 10).

3.3.3 Tageszeit

Von den 72 Patienten wurden 21 während der Frühschicht (zwischen 6:00 und 14:00) reanimationspflichtig, von denen 11 verstorben sind (52,4%). In der Spätschicht (zwischen 14:00 und 22:00 Uhr) erlitten 32 Patienten einen Herz-Kreislauf-Stillstand (44,4%), von denen 24 verstarben (75,0%), und in der Nachtschicht (22:00-6:00 Uhr) waren es 19 Patienten (26,4%), von denen 11 verstarben (57,9%). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität dieser Gruppen feststellen.

Tabelle 10: Reanimationsdaten der pädiatrischen Patienten mit ECPR

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
Reanimationsort	72			0,872
IPS-AHF		18 (69,2%)	31 (67,4%)	
Anderorts		8 (30,8%)	15 (32,6%)	
Reanimationsort	72			0,882
Außerhalb eines Krankenhauses		2 (7,7%)	4 (8,7%)	
Im Krankenhaus		24 (92,3%)	42 (91,3%)	
Maschinelle Beatmung	72			0,156
Bereits Intubiert vor Reanimation		15 (57,7%)	34 (73,9%)	
Intubation während Reanimation		11 (42,3%)	12 (26,1%)	
Reanimationsdauer [Min.]	72	57 [15-144]	60 [18-217]	0,590
Zeitpunkt der Reanimation	72			0,038*
Postoperativ		19 (73,1%)	23 (50%)	
Während der OP/HKU		0 (0,0%)	9 (19,6%)	
Andere (z.B. außerhalb des Krankenhauses)		7 (26,9%)	14 (30,6%)	

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **IPS-AHF:** Intensivpflegestation für Patienten mit angeborenem Herzfehler; **OP:** Operation; **HKU:** Herzkatheteruntersuchung.

3.3.4 Reanimationsursache

Die Ursachen für das Herz-Kreislaufversagen sind in Abbildung 8 dargestellt. 43 Patienten wurden aufgrund von kardialen Problemen reanimationspflichtig. Die häufigste kardiale Ursache war ein Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCO), das 17 Patienten betraf. Darauf folgte die Koronarschämie (n=14), Herzrhythmusstörungen (n=5), Perikardtamponaden und Blutungen (n=4).

Elf Patienten erlitten aufgrund von respiratorischen Problemen oder einer pulmonalen Hypertonie einen Herz-Kreislauf-Stillstand.

Weitere Ursachen, in Abbildung 8 unter „andere“ zusammengefasst, waren eine Abstoßungsreaktion acht Jahre nach Herztransplantation (dieser Patient konnte nach ECPR entlassen werden), eine Schrittmacherfehlfunktion (entlassen) und ein im Rahmen eines Volvulus mit Darmischämie entwickelter Herz-Kreislauf-Stillstand (verstorben). Des Weiteren entwickelten zwei Patienten den CA bei Gastroenteritis (verstorben) und zwei Patienten nach einem Ertrinkungsunfall (je einer entlassen, einer verstorben). Bei weiteren 11 Patienten konnte die genaue Ursache nicht festgestellt werden.

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in den Reanimationsursachen zwischen den entlassenen und verstorbenen Patienten finden.

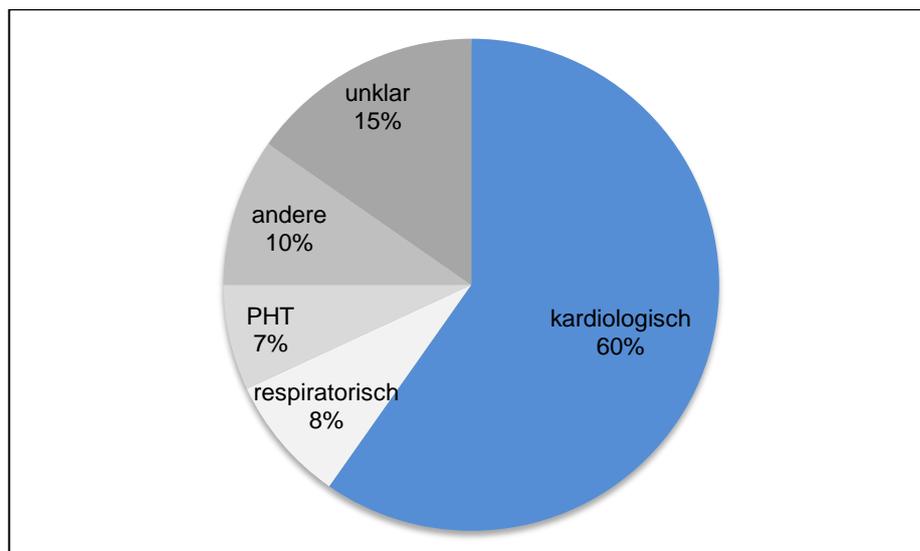


Abbildung 8: Reanimationsursachen der pädiatrischen Patienten mit ECPR. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **PHT:** Pulmonale Hypertonie. **Andere:** z.B. Infektionen, Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation, Ertrinkungsunfälle.

3.3.5 Dauer der Reanimation

Die Reanimationsdauer, entsprechend der Zeit vom Beginn der Herzdruckmassage bis zum Start der ECMO, betrug im Median 59,5 [15-217] Minuten. Während die Zeit von Beginn der Herzdruckmassage bis zum Start der ECMO in den ersten 2 Studienjahren (2005 und 2006) noch 80 [18-144] Minuten betrug, dauerte sie in den letzten beiden Jahren (2015 und 2016) nur noch 44 [20-90] Minuten (Abbildung 9). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion ($P=0,014$).

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Reanimationsdauer zwischen den entlassenen und verstorbenen Patienten finden (Tabelle 10).

Während Patienten, die auf der IPS-AHF einen CA erlitten, im Median 51 [20-144] Minuten lang reanimiert wurden, betrug die Reanimationsdauer der andernorts reanimierten Patienten 80 [15-217] Minuten ($P=0,062$).

Die längste Reanimationsdauer, mit der ein Patient die ECPR überlebte, betrug 144 Minuten, die kürzeste Reanimationsdauer, mit der ein Patient verstarb, 18 Minuten.

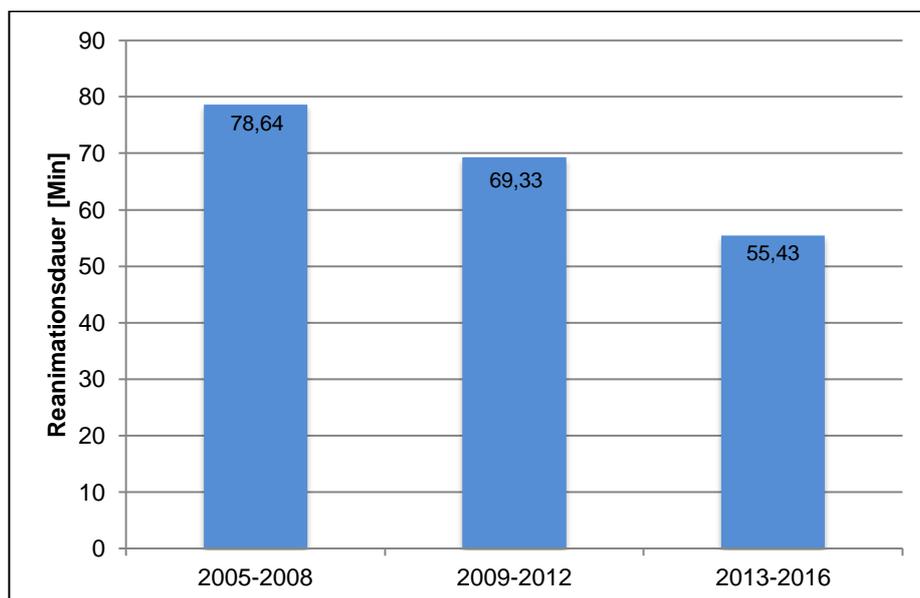


Abbildung 9: Mediane Reanimationsdauer in Minuten der pädiatrischen Patienten mit ECPR im Verlauf der Jahre. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung.

3.3.6 Anzahl der Reanimationen

56 Patienten (77,8%) erhielten im Rahmen ihres ersten Herz-Kreislauf-Stillstandes während des stationären Aufenthaltes die ECPR. Bei zehn Patienten (13,9%) wurde die

ECMO während der zweiten Reanimation implantiert und bei sechs Patienten (6,8%) während der dritten Reanimation. Von diesen 16 Kindern, die vor der ECPR bereits mindestens ein Mal reanimationspflichtig waren, verstarben acht (50,0%).

Auch nach der ECPR erlitt ein Teil der Patienten erneut einen Herz-Kreislauf-Stillstand (n=12; 16,7%). Von diesen 12 verstarben zehn (83,3%). Drei dieser 12 Kinder mussten nach der ECPR sogar noch vier Mal reanimiert werden.

Von den insgesamt 26 (36,1%) Patienten, die mehr als ein Mal reanimiert wurden, verstarben 17 (65,4%), bei den 46 Patienten, die nur einmalig im Rahmen ECPR reanimationspflichtig wurden, verstarben 29 (63,0%). Dies stellt keinen signifikanten Unterschied dar (P=0,843).

Zwei Patienten benötigten nach der initialen ECPR während des gleichen Krankenhausaufenthaltes erneut eine ECMO. Beide Patienten verstarben im Rahmen der zweiten ECMO an kardialen Versagen.

Vier weitere Patienten erhielten im Anschluss an die ECPR ein Unterstützungssystem, darunter ein biventrikuläres und drei linksventrikuläre Assist-Devices (BVAD bzw. LVAD), von denen jeweils zwei entlassen werden konnten und zwei verstarben, beide aufgrund von hämorrhagischen Infarkten.

3.4 Laborparameter während und nach der Reanimation

Der niedrigste pH-Wert unter der Reanimation betrug im Median 6,93 [6,37-7,36], der minimale pO₂ 22,6 [9,0-61,8] mmHg und der maximale pCO₂ 96,5 [40,8-213,0] mmHg. Der maximal gemessene Laktatwert während der Herzdruckmassage lag bei 174 [26-500] mg/dl, der maximal gemessene Base Excess bei -17,0 [-46,3 – -8,4]. Es ließ sich kein Unterschied in den Werten der Blutgasanalyse während der Herzdruckmassage zwischen den entlassenen und verstorbenen Patienten finden (Tabelle 11).

Um den Verlauf weiter beurteilen zu können, wurde der minimale pH-Wert in den ersten 24 Stunden nach Reanimation bestimmt, der im Median 7,260 [6,937-7,406] betrug und bei den verstorbenen Patienten deutlich niedriger war als bei den entlassenen. Dieser Trend erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Laktatwerte sechs, 12 und 24 Stunden nach Reanimation lagen im Median bei 102 [14-349], 46 [9-306] und 32 [7-366] mg/dl und waren signifikant höher bei den verstorbenen Patienten.

Tabelle 11: Vergleich von Laborparameter der entlassenen und verstorbenen Patienten nach ECPR während und nach der Reanimation

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
Min. pH unter Reanimation	54	6,921 [6,600-7,278]	6,929 [6,370-7,358]	0,921
Min. pO ₂ unter Reanimation [mmHg]	39	17,6 [9,0-61,8]	23,7 [10,7-56,4]	0,479
Max. pCO ₂ unter Reanimation [mmHg]	39	102,0 [51,8-213,0]	90,2 [40,9-197,0]	0,266
Max. Laktat unter Reanimation [mg/dl]	52	168 [26-258]	178 [76-500]	0,102
Max. BE unter Reanimation [mmol/l]	49	-17,0 [-46,3 – -8,4]	-17,1 [-30,3 – -8,6]	0,837
Min. pH in den ersten 24 h	72	7,279 [7,026-7,389]	7,224 [6,937-7,406]	0,167
Laktat 6 h nach Reanimation [mg/dl]	71	36 [16-349]	116 [14-304]	<0,001*
Laktat 12 h nach Reanimation [mg/dl]	61	26 [10-265]	59 [9-306]	0,004*
Laktat 24 h nach Reanimation [mg/dl]	64	18 [7-152]	51 [11-366]	<0,001*

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **pO₂:** Sauerstoffpartialdruck; **pCO₂:** Kohlenstoffdioxidpartialdruck; **BE:** Base Excess.

Während sich die Harnstoff- und GPT-Werte 12 Stunden nach Reanimation und die maximalen Werten unter der ECMO-Therapie zwischen den entlassenen und verstorbenen Patienten nicht unterschieden, waren der maximale LDH-Wert unter der ECMO, der maximale totale Bilirubinwert unter der ECMO sowie der maximal ermittelte INR-Wert in den ersten 24 Stunden nach Reanimation bei den verstorbenen Patienten signifikant höher als bei den entlassenen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich von Leber- und Gerinnungsparametern der entlassenen und verstorbenen Patienten nach pädiatrischer ECPR

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
Harnstoff 12 h nach Reanimation [mg/dl]	67	52 [29-129]	50 [13-187]	0,221
Max. Harnstoff unter ECMO [mg/dl]	72	71 [33-178]	84 [17-252]	0,664

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
GPT 12 h nach Reanimation [U/l]	67	44 [10-3614]	36 [10-2062]	0,550
Max. GPT unter ECMO [U/l]	72	67 [10-3798]	56 [10-2062]	0,837
LDH 12 h nach Reanimation [U/l]	67	994 [181-9991]	994 [247-12024]	0,659
Max. LDH unter ECMO [U/l]	72	1373 [431-11511]	2421 [425-12024]	0,024*
Tot. Bilirubin 12 h nach Reanimation [mg/dl]	48	0,8 [0,2-5,7]	1,1 [0,3-8,3]	0,120
Max. Tot. Bilirubin unter ECMO [mg/dl]	67	1,6 [0,4-8,3]	2,8 [0,3-51,0]	0,032*
Max. aPTT am 1. Tag nach Reanimation [Sekunden]	72	180 [80-180]	180 [79-180]	0,069
Max. INR am 1. Tag nach Reanimation	71	2,8 [1,6-6,1]	3,7 [1,7-9,0]	0,003*
Max. D-Dimere am 1. Tag nach Reanimation [mg/l]	33	5,7 [0,4-20,0]	6,7 [0,3-25,0]	0,638

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **Max.:** Maximal; **GPT:** Glutamat-Pyruvat-Transaminase; **LDH:** Laktatdehydrogenase; **Tot.:** Totales; **aPTT:** Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **INR:** International Normalized Ratio.

Auch der maximale aPTT-Wert in den ersten 24 Stunden nach Reanimation zeigte einen deutlichen Unterschied: Während 82,6% der verstorbenen Patienten den Maximalwert von größer oder gleich 180 Sekunden und nur 17,4% einen Wert kleiner als 180 Sekunden erreichten, hatten bei den entlassenen Patienten nur 61,5% eine aPTT von ≥ 180 Sekunden ($P=0,047$; Abbildung 10).

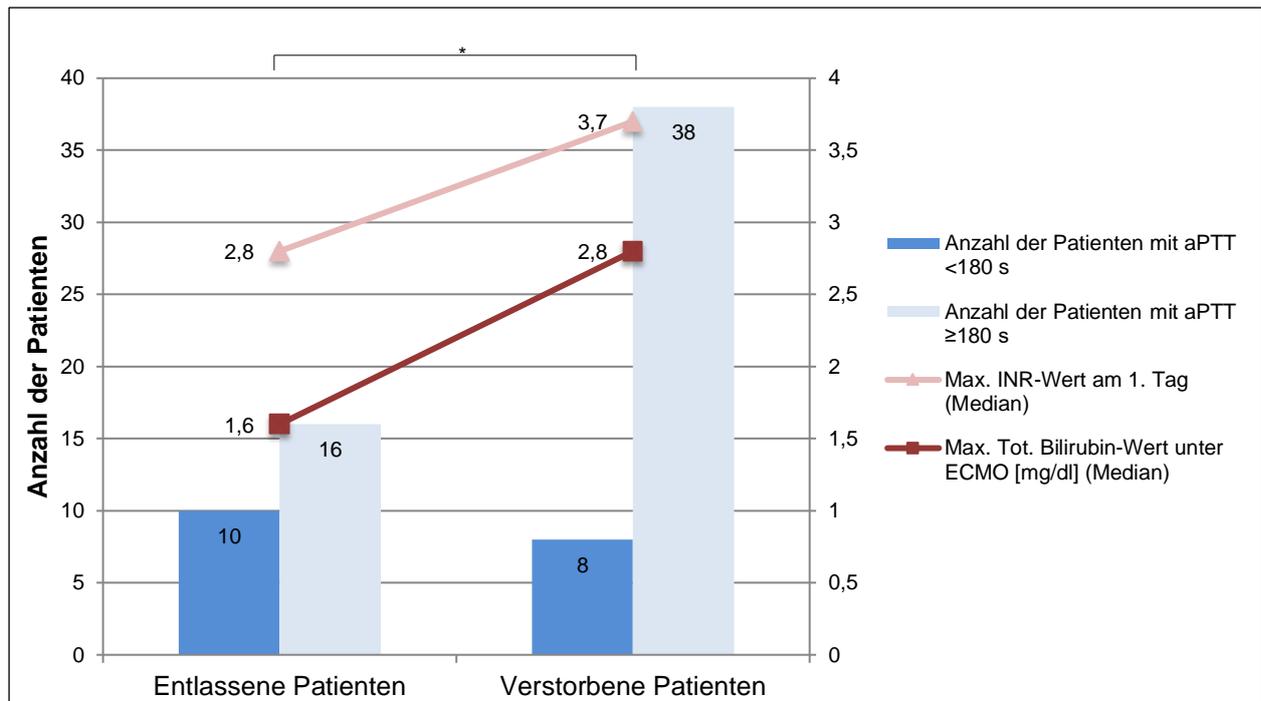


Abbildung 10: Dargestellt ist die absolute Anzahl der pädiatrischen Patienten mit einem maximalen aPTT-Wert über bzw. unter 180 Sekunden in den ersten 24 Stunden nach ECPR, der maximale INR-Wert in den ersten 24 Stunden nach ECPR im Median sowie der maximale Totale Bilirubin-Wert unter ECMO im Median, jeweils unterteilt in die entlassenen und verstorbenen Patienten. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **aPTT:** aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit; **INR:** International Normalized Ratio.

3.5 Nierenfunktionsbeurteilung

Zur Einschätzung der Nierenfunktion wurden die maximalen Kreatininwerte in den ersten drei Tagen nach Reanimation bestimmt. In den ersten 24 Stunden betrug dieser im Median 0,8 [0,3-6,5] mg/dl, in den zweiten 24 Stunden 0,7 [0,3-2,4] mg/dl und am dritten Tag 0,7 [0,4-3,1] mg/dl. Zusätzlich wurde der maximale Kreatininwert während des gesamten ECMO-Einsatzes ermittelt: im Median 1,0 [0,5-6,5] mg/dl. Dieser war bei den verstorbenen Patienten deutlich höher als bei den Überlebenden, der Trend erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($P=0,085$; Tabelle 13).

Die Diurese in den ersten 24 Stunden nach Reanimation betrug im Median 6,9 [0,0-30,1] ml/kg/h. Es ließ sich eine Tendenz zu einer niedrigeren Urinausscheidung am ersten Tag nach der Reanimation bei den verstorbenen Patienten im Vergleich zu den entlassenen Patienten erkennen, die jedoch nicht statistisch signifikant war ($P=0,090$). In den zweiten 24 Stunden nach Reanimation betrug die Diurese im Median 5,7 [0,0-24,5] ml/kg/h und am dritten Tag 4,9 [0,0-30,4] ml/kg/h.

Die Gesamtbilanz in den ersten 24 Stunden nach ECMO-Implantation belief sich im Median auf +798 [-1680-19902] ml, in den zweiten 24 Stunden auf +120 [-2457-5464] ml und in den dritten 24 Stunden auf +14 [-1327-1558] ml. Der ermittelte Wert am zweiten Tag nach Reanimation war bei verstorbenen Patienten signifikant höher als bei den Patienten, die entlassen werden konnten.

Tabelle 13: Vergleich von Parametern zur Einschätzung der Nierenfunktion zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten nach pädiatrischer ECPR

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
Max. Kreatinin [mg/dl]				
Erste 24 h nach Reanimation	72	0,7 [0,4-2,4]	0,8 [0,3-6,5]	0,189
Zweite 24 h nach Reanimation	62	0,6 [0,3-2,3]	0,8 [0,3-2,4]	0,292
Dritte 24 h nach Reanimation	59	0,7 [0,4-3,1]	0,8 [0,4-2,4]	0,367
Max. Kreatinin unter ECMO [mg/dl]	72	0,7 [0,5-4,6]	1,0 [0,5-6,5]	0,085
Diurese [ml/kg/h]				
Erste 24 h nach Reanimation	71	6,3 [0,2-14,9]	4,1 [0,0-30,1]	0,090
Zweite 24 h nach Reanimation	62	6,0 [0,0-15,2]	4,9 [0,0-24,5]	0,354
Dritte 24 h nach Reanimation	59	6,0 [0,0-17,7]	4,6 [0,0-30,4]	0,690
Gesamtbilanz [ml]				
Erste 24 h nach Reanimation	68	766 [-1680-8532]	823 [-463-19902]	0,391
Zweite 24 h nach Reanimation	62	-105 [-2457-5464]	169 [-704-3274]	0,034*
Dritte 24 h nach Reanimation	60	-103 [-640-1469]	30 [-1327-1558]	0,284
AKIN	71			0,030*
0		16	17	
1		6	10	
2		1	6	
3		3	12	
Vorliegen einer AKI nach AKIN		4	18	0,036*
Nierenersatzverfahren unter ECMO	72			0,036*
Ja		4 (15,4%)	18 (39,1%)	
Nein		22 (84,6%)	28 (60,9%)	

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **Max.:** Maximal; **AKIN:** Acute Kidney Injury Network; **AKI:** Acute Kidney Injury;

Zur weiteren Beurteilung eines akuten Nierenschadens erfolgte die Einteilung der Patienten in die Kategorien des AKIN (Tabelle 13). Verstorbene Patienten erreichten hier ein signifikant höheres Stadium als die entlassenen Patienten (Abbildung 11).

Zusätzlich lag bei den verstorbenen Patienten signifikant häufiger eine akute Nierenschädigung vor, definiert durch Erreichen der AKIN-Kategorie zwei und höher, und sie benötigten signifikant häufiger unter der ECMO ein Nierenersatzverfahren.

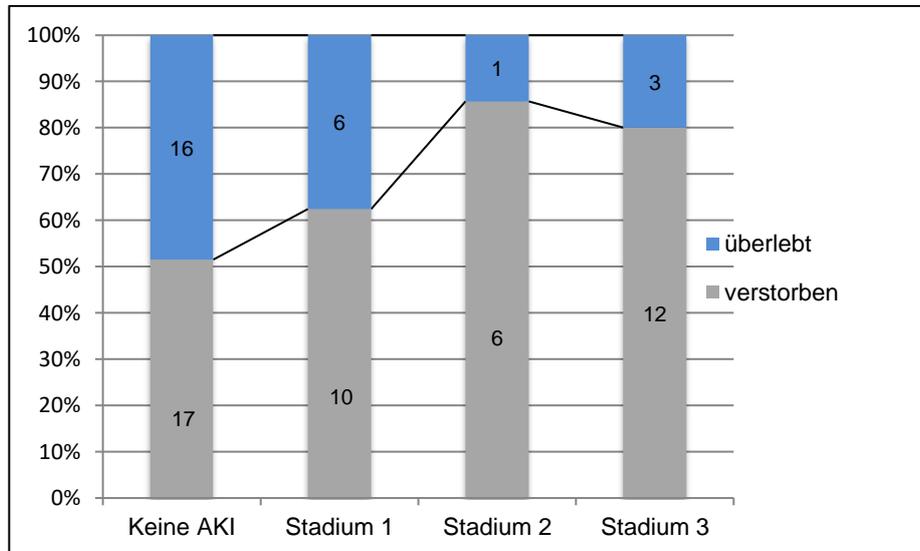


Abbildung 11: Anteil der verstorbenen und entlassenen Patienten im jeweiligen Stadium der AKIN-Skala bei pädiatrischen Patienten nach ECPR. **ECPR:** Extracorporeale Cardiopulmonäre Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **AKI:** Acute Kidney Injury; **AKIN:** Acute Kidney Injury Network.

3.6 Akute Leberschädigung

Zur Beurteilung der Leberfunktion wurde den Patienten ein Punktwert nach den Kategorien des HDS zugeteilt. Die erreichten Werte lagen 24 Stunden nach Reanimation bei 2 [0-11] und 48 Stunden nach Reanimation bei 2 [0-8]. Verstorbene Patienten hatten zu beiden Messzeitpunkten einen signifikant höheren Punktwert und somit eine schlechtere Leberfunktion (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der Leberfunktion mittels Hepatic Dysfunction Score zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten nach pädiatrischer ECPR.

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
HDS 24h nach Reanimation	59	2 [0-11]	2,5 [0-8]	0,046*
Keine/ milde Dysfunktion		15	18	
Moderate Dysfunktion		6	14	
Schwere Dysfunktion		2	4	

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
HDS 48h nach Reanimation	52	1 [0-8]	2 [0-7]	0,025*
Keine/milde Dysfunktion		18	17	
Moderate Dysfunktion		2	10	
Schwere Dysfunktion		1	4	

Keine/milde Dysfunktion: HDS 0-2; **Moderate Dysfunktion:** HDS 3-5; **Schwere Dysfunktion:** HDS 6-12; **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **HDS:** Hepatic Dysfunction Score.

3.7 ECMO-Laufzeit und Beatmungsdauer

Die Laufzeit der Kreislaufunterstützung durch die ECMO betrug im Median 129 [5-755] Stunden, entsprechend 5,4 [0,2-31,5] Tagen (Tabelle 15). Die längste ECMO-Dauer, mit der ein Patient die Therapie überlebte, betrug 218 Stunden (9,1 Tage). Bei fünf Patienten wurde die Therapie mit der ECMO nach weniger als 10 Stunden eingestellt und sie verstarben, vier davon in den Jahren 2005-2009. Insgesamt verstarben acht Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach ECMO-Implantation.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Länge der ECMO-Therapie und dem Überleben finden ($P=0,985$).

Die Beatmungszeit während des Krankenhausaufenthaltes betrug im Median 16,0 [0,4-207,2] Tage. Die Beatmungszeit nach der Reanimation lag bei 11,3 [0,3-206,8] Tagen, die Beatmungszeit nach Reanimation bis zur ersten Extubation bei 9,5 [0,3-66,2] Tagen. Diese waren bei den verstorbenen Patienten signifikant kürzer als bei den entlassenen Patienten.

Tabelle 15: ECMO-Laufzeit und Beatmungsdauer im Vergleich zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten nach pädiatrischer ECPR

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
Laufzeit der ECMO [Tage]	72	5,5 [0,5-9,1]	5,1 [0,2-31,5]	0,985
Beatmungszeit [Tage]				
Gesamt	70	20,8 [1,1-64,5]	13,1 [0,4-207,2]	0,110
Nach Reanimation	71	15,7 [1,0-64,3]	7,9 [0,3-206,8]	0,024*
Von Reanimation bis erste Extubation	71	14,5 [1,0-49,6]	7,9 [0,3-66,2]	0,030*

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung;

3.8 Vasoactive Inotropic Score

Die benötigte Menge an vasoaktiven Medikamenten wurde mit Hilfe des VIS quantifiziert. Hier zeigte sich, dass die verstorbenen Patienten sowohl in den ersten beiden Tagen nach Reanimation sowie auch in den ersten beiden Tagen nach ECMO-Explantation im Median einen höheren Punktwert im VIS erreichten als die entlassenen Patienten und somit mehr Katecholamine (Tabelle 16). Allerdings erreichte dieser Trend nur am ersten Tag nach ECMO-Explantation statistische Signifikanz ($P=0,021$) und der VIS und somit die Dosis benötigter Katecholamine zeigte eine große Streubreite.

Tabelle 16: Vasoactive Inotropic Score im Vergleich zwischen entlassenen und verstorbenen Patienten nach pädiatrischer ECPR

Variable	Anzahl der Patienten	Entlassene Patienten (n=26)	Verstorbene Patienten (n=46)	p-Wert
VIS 24 Stunden vor Reanimation	67	0 [0-43]	0 [0-87]	0,620
Max. VIS am 1. Tag nach Reanimation	72	15 [0-325]	25 [0-333]	0,367
Max. VIS am 2. Tag nach Reanimation	60	10 [0-46]	13 [0-149]	0,863
Max. VIS am 1. Tag nach ECMO-Explantation	47	18 [0-268]	35 [6-567]	0,021*
Max. VIS am 2. Tag nach ECMO-Explantation	42	13 [0-111]	16 [6-396]	0,162

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **VIS:** Vasoactive Inotropic Score.

3.9 Outcome

Insgesamt verstarben 46 der 72 Patienten (63,9%). Bei 27 Patienten (58,7% der Verstorbenen) wurde die Therapie mit der ECMO oder dem anschließend implantierte Assist Device aufgrund von cerebralen Komplikationen oder Multiorganversagen eingestellt. Neunzehn Patienten (41,3% der Verstorbenen) verstarben erst nach Explantation der ECMO. Eine weiterführende Unterteilung der Todesursachen ist in Abbildung 12 dargestellt.

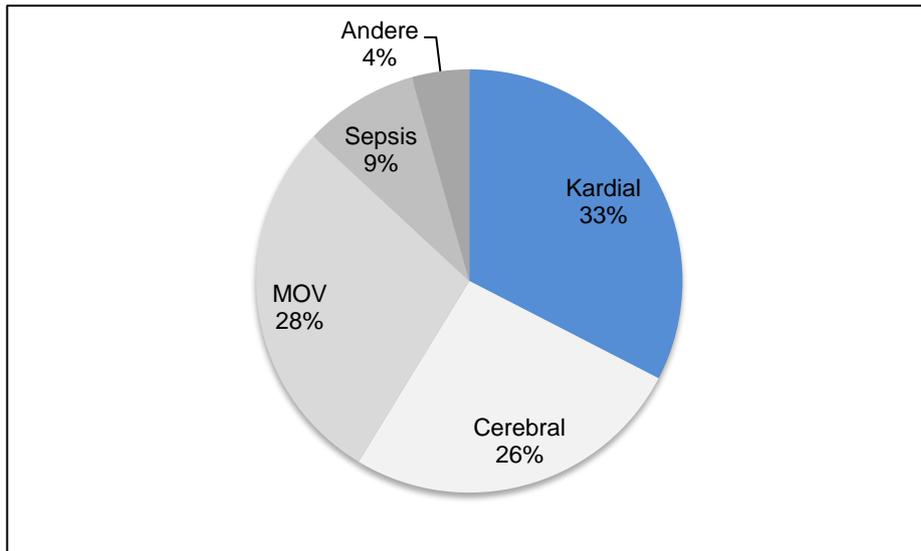


Abbildung 12: Darstellung der Todesursachen pädiatrischer Patienten nach ECPR. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **MOV:** Multiorganversagen.

Über die Jahre lässt sich ein Ansteigen des Anteils an überlebenden Patienten erkennen (Abbildung 13). Während in den ersten vier Studienjahren (2005-2008) nur vier von 14 Patienten (28,6%) überlebten, waren es in den letzten vier Jahren (2013-2016) 16 von 37 Patienten (43,2%). Allerdings erreichte dieser Trend keine statistische Signifikanz ($P=0,411$).

Nach dem Aufbau einer neuen Klinik für Chirurgie angeborener Herzfehler im DHZB im Jahr 2013 mit Einführung einer neuen SOP lag die Überlebensrate zwischen 2013 und 2016 bei 43,2 % (16 von 37 Patienten) im Vergleich zu 28,6% (10 von 35 Patienten) in den Jahren vor dem Aufbau der neuen Klinik (2005 bis 2012). Auch dieser Trend erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($P=0,195$).

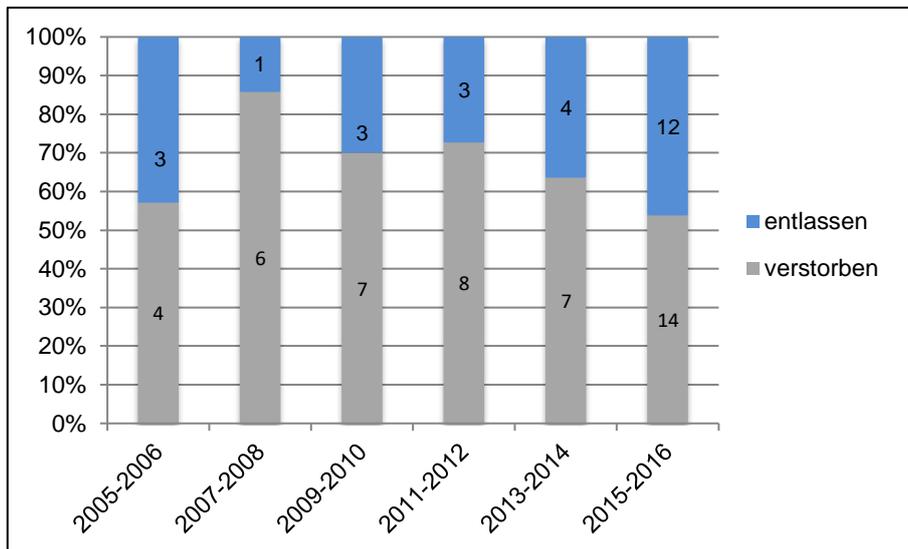


Abbildung 13: Anteil der entlassenen und verstorbenen Patienten nach ECPR am Gesamtkollektiv im Verlauf der Jahre. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung.

Die Reanimationsdauer hat in unserem Kollektiv keinen sehr deutlichen Einfluss auf das Überleben der Patienten (Abbildung 14). Während von den acht Patienten, die unter einer halben Stunde lang reanimiert wurden, die Hälfte entlassen werden konnte (50%), waren es bei den 13 Patienten, die mehr als 90 Minuten lang reanimiert wurden 31% ($P=0,774$).

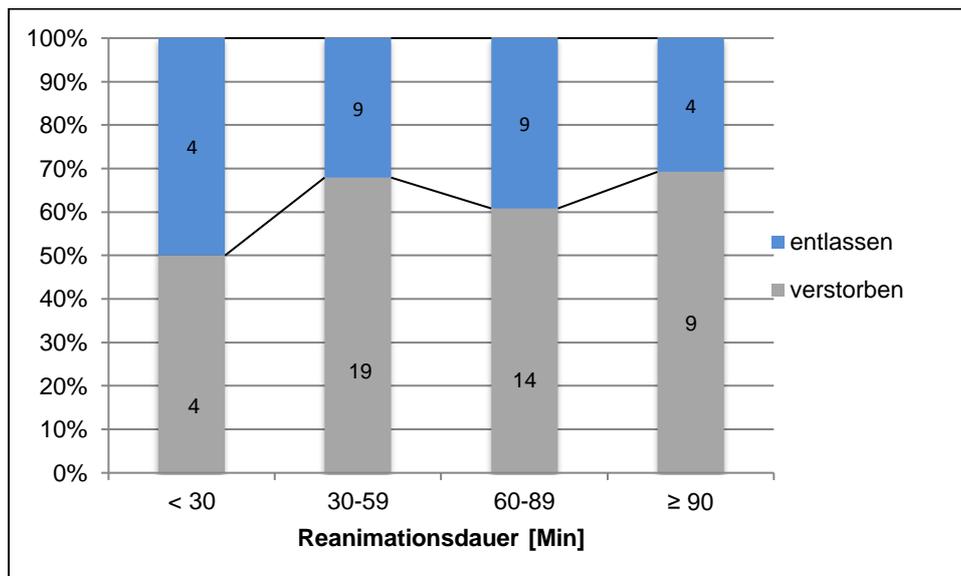


Abbildung 14: Aufteilung des Gesamtkollektivs pädiatrischer Patienten nach ECPR anhand der Reanimationsdauer mit Darstellung des jeweiligen Anteils entlassener und verstorbenen Patienten. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung;

3.10 Logistische Regression

Parameter, für die in den vorangegangenen Untersuchungen ein P-Wert kleiner als 0,200 berechnet werden konnte, wurden einzeln für die univariate logistische Regression berücksichtigt (Tabelle 17).

Es zeigte sich unter anderem, dass alle Altersgruppen im Vergleich zu Neugeborenen eine geringere Mortalitätswahrscheinlichkeit hatten (Abbildung 15). Des Weiteren hatten Patienten mit einer Operation in der RACHS-1-Kategorie vier eine 13-fach erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit als Patienten in Kategorie zwei.

Auch die Laktatwerte nach der Reanimation und der INR-Wert scheinen einen Einfluss auf das Versterben der Patienten zu haben: Beispielsweise nahm bei jeder Zunahme des Laktat-Wertes sechs Stunden nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand um eine Einheit die Mortalitätswahrscheinlichkeit um 1,2% zu.

Als weiterer Einflussfaktor fand sich ein akuter Nierenschaden: wenn Patienten unter der ECMO ein Nierenersatzverfahren benötigten, stieg die Mortalitätswahrscheinlichkeit um das 3,5-fache an.

Tabelle 17: Logistische Regression der einzelnen Parameter im Hinblick auf die Mortalität bei pädiatrischen Patienten nach ECPR

Variable	Regressions- Koeffizient B	Sig.	Odds Ratio Exp (B)	Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht	-0,662	0,183	0,516	0,195	1,368
Gewicht [kg]	-0,016	0,265	0,984	0,956	1,012
Größe [cm]	-0,011	0,122	0,989	0,975	1,003
Alter [Jahre]	-0,076	0,201	0,927	0,825	1,041
Altersgruppen im Vergleich zu					
Neugeborenen:		0,042*			
Säuglinge	-1,738	0,016*	0,176	0,043	0,723
Kleinkinder	-2,457	0,010*	0,086	0,013	0,558
Schulkinder	-1,764	0,041*	0,171	0,031	0,933
Neugeborene	-1,863	0,006*	0,155	0,041	0,590
Reanimation postoperativ	-0,999	0,060	0,368	0,130	1,004
Intubiert vor Reanimation	0,731	0,160	2,078	0,750	5,757
RACHS-1 Kategorie im Vergleich					
zu Kategorie 2:					
3	1,504	0,154	4,500	0,570	35,519
4	2,565	0,026*	13,000	1,360	124,297
6	1,204	0,232	3,333	4,624	24,052
ACS Score	0,140	0,098	1,151	0,974	1,359
Max. Laktat [mg/dl] unter Reanimation	0,009	0,077	1,009	0,998	1,019
Min. pH am 1. Tag nach Reanimation	-3,514	0,167	0,030	0,000	4,369
Laktat 6 h [mg/dl] nach Reanimation	0,012	0,005*	1,012	1,004	1,020

Variable	Regressions- Koeffizient B	Sig.	Odds Ratio Exp (B)	Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Laktat 12 h [mg/dl] nach Reanimation	0,011	0,027*	1,011	1,001	1,021
Laktat 24 h [mg/dl] nach Reanimation	0,027	0,014*	1,028	1,006	1,050
Max. Kreatinin [mg/dl] am 1. Tag nach Reanimation	0,505	0,365	1,658	0,555	4,948
Max. Kreatinin [mg/dl] unter ECMO	0,187	0,538	1,206	0,665	2,189
Diurese [ml/kg/h] am 1. Tag nach Reanimation	-0,030	0,527	0,970	0,884	1,065
AKIN-Kategorie im Vergleich zu Kategorie 0 (keine AKI)		0,179			
1	0,450	0,470	1,569	0,463	5,318
2	1,731	0,127	5,647	0,611	52,221
3	1,326	0,071*	3,765	0,894	15,851
Hepatic Dysfunction Score 24h	-0,244	0,352	0,784	0,469	1,310
Hepatic Dysfunction Score 48h	0,539	0,082	1,714	0,935	3,144
Max. LDH [U/l] unter ECMO	0,000	0,036	1,000	1,000	1,001
Tot. Bilirubin [mg/dl] 12 h nach Reanimation	0,269	0,151	1,308	0,906	1,889
Max. tot. Bilirubin [mg/dl] unter ECMO	0,214	0,091	1,239	0,967	1,587
aPTT [Sek] 24h nach Reanimation	0,012	0,148	1,012	0,994	1,030
INR 24h nach Reanimation	0,375	0,039*	1,445	1,019	2,078
VIS 24h nach ECMO-Explantation	0,015	0,601	1,015	0,960	1,073
VIS 48h nach ECMO-Explantation	0,033	0,135	1,034	0,990	1,080
Nierenersatzverfahren unter ECMO	1,263	0,042*	3,536	1,045	11,962

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **Sig.:** Signifikanz; **DHZB:** Deutsches Herzzentrum Berlin; **IPS-AHF:** Intensivpflegestation für Patienten mit angeborenem Herzfehler; **RACHS-1:** Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery; **ACS:** Aristotle Comprehensive Score; **Max.:** Maximal; **AKIN:** Acute Kidney Injury Network; **LDH:** Laktatdehydrogenase; **Tot.:** Totales; **aPTT:** aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **INR:** International Normalized Ratio; **VIS:** Vasoactive Inotropic Score.

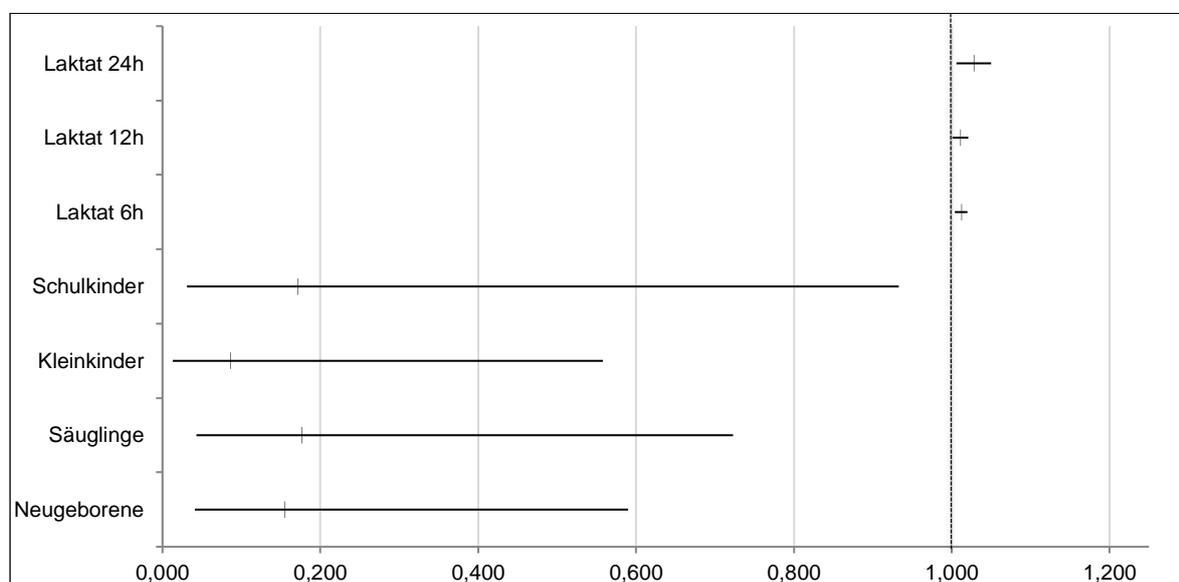


Abbildung 15: Auch der maximale aPTT-Wert in den ersten 24 Stunden nach Reanimation zeigte einen deutlichen Unterschied: Während 82,6% der verstorbenen Patienten den Maximalwert von größer oder

gleich 180 Sekunden und nur 17,4% einen Wert kleiner als 180 Sekunden erreichten, hatten bei den entlassenen Patienten nur 61,5% eine aPTT von ≥ 180 Sekunden ($P=0,047$; Abbildung 10).

3.11 Neurokognitive Funktion

Allen 72 Patienten der Kohorte wurde retrospektiv ein PCPC-Score bei Aufnahme in das Krankenhaus zugeordnet. 63 Patienten (87,5%) hatten bei Aufnahme eine normale neurokognitive Funktion, sechs Patienten (8,3%) eine leichte, zwei Patienten (2,8%) eine mittelschwere und ein Patient (1,4%) eine schwere neurokognitive Funktionseinschränkung (Abbildung 16).

Nach der ECPR erfüllten 12 Patienten die Hirntodkriterien und verstarben. Diese hatten bei Aufnahme in das Krankenhaus alle eine normale neurokognitive Funktion, entsprechend PCPC-Kategorie eins.

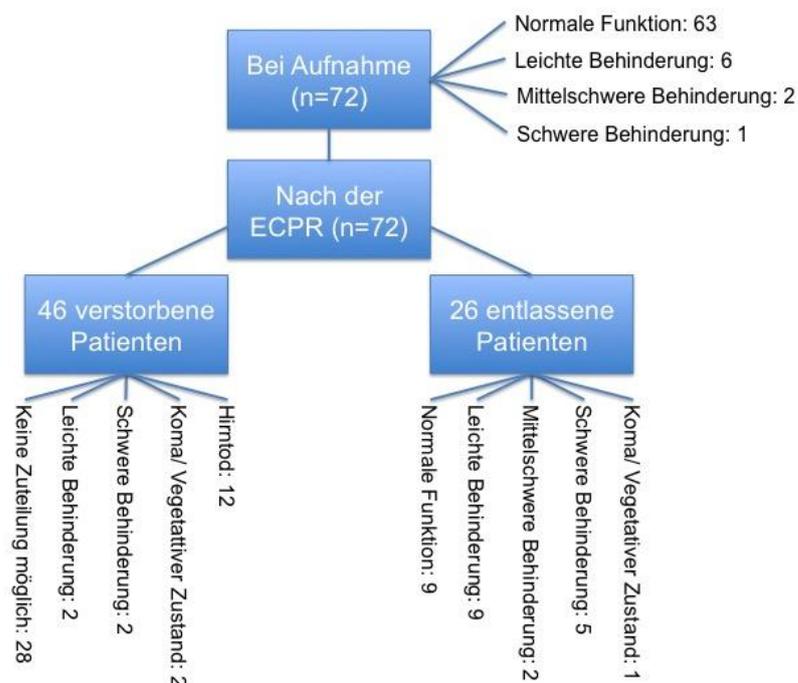


Abbildung 16: Einteilung der pädiatrischen Patienten nach ECPR in die Kategorien des PCPC vor und nach der Reanimation. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **PCPC:** Pediatric Cerebral Performance Category.

Von den 26 entlassenen Patienten hatten neun Patienten (34,6%) eine normale neurokognitive Funktion und 9 Patienten eine leichte Behinderung. Weitere zwei Patienten (7,7%) hatten eine mittelschwere und fünf Patienten (19,2%) eine schwere Behinderung. Ein Patient (3,8%) war koma, entsprechend PCPC-Kategorie fünf.

Neunzehn der 26 entlassenen Patienten (73,1%) hatten ein günstiges neurologisches Outcome, definiert als keine Verschlechterung im PCPC oder eine Verschlechterung um maximal eine Kategorie. Sieben Patienten (26,9%) hatten ein ungünstiger neurologischer Outcome.

Die längste Reanimationsdauer, mit der ein Patient mit guter neurologischer Funktion entlassen werden konnte, betrug 144 Minuten. Dies war ein neun Jahre alter Patient, der sowohl vor als auch nach der ECPR eine vollkommen unauffällige neurokognitive Funktion zeigte und bei dem im cCT kein pathologischer Befund sichtbar war.

Die längste ECMO-Laufzeit, mit der ein Patient mit guter neurologischer Funktion entlassen werden konnte (bei Aufnahme PCPC 1, bei Entlassung PCPC 2), betrug 218 Stunden, entsprechend neun Tagen.

Insgesamt konnte 44 Patienten eine PCPC-Kategorie am Ende ihres Krankenhausaufenthaltes zugeteilt werden, entweder vor ihrer Entlassung oder vor dem Versterben. Die übrigen 28 Patienten konnten in keine PCPC-Kategorie eingeteilt werden, da sie noch unter Sedierung verstarben und somit keine Aussage über ihre neurokognitive Funktion gemacht werden konnte.

Von diesen 44 Patienten hatten 22 (50,0%) ein günstiges neurokognitives Outcome und 22 (50,0%) ein ungünstiges neurokognitives Outcome. Es konnte zwischen einigen Variablen und dem neurologischen Ergebnis aller Patienten mit zuteilbarem PCPC nach ECPR eine Korrelation gefunden werden (Tabelle 18): Patienten, die auf der Kinderintensivstation reanimationspflichtig wurden, hatten signifikant häufiger ein günstiges neurologisches Endergebnis nach der ECPR als andernorts reanimierte Patienten (z.B. Operationssaal, Herzkatheterlabor oder außerhalb des Krankenhauses). Des Weiteren hatten Patienten mit ungünstigem neurokognitivem Endergebnis einen signifikant niedrigeren minimalen pH-Wert sowie auch einen höheren maximalen Laktatwert unter Reanimation, einen höheren Laktatwert sechs, 12 und 24 Stunden nach Reanimation und eine geringere Diurese in den ersten 24 Stunden nach Reanimation. Zusätzlich benötigten diese signifikant häufiger ein Nierenersatzverfahren unter ECMO. Des Weiteren verbrachten Kinder mit ungünstigem neurokognitivem Ergebnis signifikant weniger Zeit auf der Kinderintensivstation nach der Reanimation.

Ferner hatten Patienten mit ungünstigem neurokognitivem Outcome eine längere Reanimationsdauer als Patienten mit günstiger Funktion und wurden in eine höhere

Kategorie des AKIN eingeteilt. Diese beiden Trends erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (P=0,067 bzw. P=0,087).

Es zeigte sich des Weiteren kein statistischer Zusammenhang zwischen den verschiedenen Skalen für das Mortalitätsrisiko (ABS, ACS, STS-EACTS und RACHS-1), zwischen der ECMO-Laufzeit oder zwischen der benötigten Menge an Katecholaminen und dem neurologischen Endergebnis.

Tabelle 18: Korrelation zwischen verschiedenen Variablen und dem neurokognitiven Ergebnis aller pädiatrischen Patienten mit einem ermittelbaren PCPC-Score nach ECPR (n=44)

Variable	Anzahl der Patienten	Günstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	Ungünstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	p-Wert
Geschlecht	44			0,129
Weiblich		15	9	
Männlich		7	13	
Alter [Jahre]	44	0,7 [0,0-15,3]	0,6 [0,0-13,9]	0,557
Altersgruppe	44			1,000
Neugeborene		18	19	
Kein Neugeborenes		4	3	
Frühgeburtlichkeit	29			0,697
Ja		3	5	
Nein		10	11	
Gewicht [kg]	44	7,7 [2,7-70]	4,6 [2,1-102]	0,656
Körpergröße [cm]	42	66 [49-175]	62 [46-174]	0,678
AHF	44			1,000
Ja		17	17	
Nein		5	5	
Physiologie	41			0,756
Univentrikulär		8	9	
Biventrikulär		13	11	
Syndromale Erkrankung	44			0,488
Ja		0	2	
Nein		22	20	
Reanimation auf IPS-AHF	44			0,031*
Ja		17	9	
Nein		5	13	
Reanimationsort	44			0,664
Im Krankenhaus		20	18	

Variable	Anzahl der Patienten	Günstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	Ungünstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	p-Wert
Außerhalb eines Krankenhauses		2	4	
Reanimationszeitpunkt	44			0,736
Postoperativ		17	15	
Nicht postoperativ		5	7	
Maschinelle Beatmung	44			0,543
Intubiert vor Reanimation		14	11	
Intubation während Reanimation		8	11	
Reanimationsdauer [Minuten]	44	50 [15-144]	76 [30-217]	0,067
ECMO-Laufzeit [Tage]	44	5,3 [0,5-9,1]	5,5 [0,3-31,5]	0,963
Ventilationszeit [Tage]	43			
Gesamt		21 [1-207]	11 [1-70]	0,319
Nach Reanimation		16 [1-207]	9 [0-62]	0,072
Von Reanimation bis 1. Extubation		13 [1-50]	9 [0-62]	0,215
Anzahl der Reanimationen im DHZB	44			0,368
1		14	17	
2		5	1	
3		2	3	
4		1	1	
Aufenthaltsdauer im DHZB [Tage]	44	35 [3-336]	13 [1-271]	0,059
Zeit Reanimation bis 1. IPS-AHF- Entlassung [Tage]	44	22,5 [6-175]	9 [0-73]	0,007*
RACHS-1	25			0,070
1		0	0	
2		4	1	
3		2	5	
4		2	3	
5		0	0	
6		7	1	
Mortalitätsrisiko nach RACHS-1	25			0,428
Hoch		9	4	
Niedrig		6	6	
STS-EACTS-Score	25	1,9 [0,3-4,0]	1,6 [0,6-4,0]	0,502
STS-EACTS-Category	25			0,164
1		1	0	
2		3	3	
3		0	0	

Variable	Anzahl der Patienten	Günstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	Ungünstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	p-Wert
4		4	6	
5		7	1	
Mortalitätsrisiko nach STS-EACTS	25			1,000
Hoch		11	7	
Niedrig		4	3	
ABS Punktwert	27	9,5 [6,0-14,5]	8,2 [6,3-14,5]	0,522
ABS Level	27			0,145
1		0	0	
2		4	6	
3		8	2	
4		3	4	
ACS Punktwert	27	12,0 [7,0-17,5]	12,7 [7,3-23,5]	0,696
ACS Level	27			0,418
1		0	0	
2		2	1	
3		2	3	
4		10	5	
5		1	1	
6		0	2	
Mortalitätsrisiko nach ACS	27			1,000
Hoch		11	8	
Niedrig		4	4	
AKIN	44			0,087
Keine AKI		14	8	
1		5	6	
2		2	1	
3		1	7	
Vorliegen einer AKI nach AKIN	44			0,162
Ja		3	8	
Nein		19	14	
Nierenersatzverfahren unter ECMO	44			0,007*
Ja		2	11	
Nein		20	11	
Hepatic Dysfunction Score 24h	38	1,5 [0-11]	2 [1-8]	0,316
Keine/ milde Dysfunktion		12	12	
Moderate Dysfunktion		6	4	

Variable	Anzahl der Patienten	Günstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	Ungünstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	p-Wert
Schwere Dysfunktion		2	2	
Hepatic Dysfunction Score 48h	34	1 [0-8]	2 [0-7]	0,095
Keine/milde Dysfunktion		17	10	
Moderate Dysfunktion		1	3	
Schwere Dysfunktion		1	2	
BGA unter Reanimation				
Min. pH-Wert	36	6,970 [6,655-7,358]	6,867[6,500-7,080]	0,017*
Min. pO ₂ [mmHg]	24	20 [9-62]	24 [9-28]	0,664
Max. pCO ₂ [mmHg]	25	92 [48-189]	106 [41-213]	0,328
Max. Laktat [mg/dl]	35	138 [26-258]	188 [116-344]	0,033*
Max. BE [mmol/l]	32	-16,4 [-29,8- -8,4]	-17,9 [-46,3- -8,7]	0,117
Laborwerte nach Reanimation				
Min. pH-Wert am ersten Tag	44	7,284 [7,026-7,389]	7,234 [6,949-7,354]	0,098
Laktatwert nach 6 h [mg/dl]	44	40 [14-162]	119 [18-349]	0,009*
Laktatwert nach 12 h [mg/dl]	39	23 [10-99]	96 [13-268]	0,001*
Laktatwert nach 24 h [mg/dl]	41	17 [7-91]	35 [11-229]	0,009*
Max. Kreatinin am 1. Tag [mg/dl]	44	0,7 [0,4-2,4]	0,8 [0,4-6,5]	0,268
Max. Kreatinin am 2. Tag [mg/dl]	41	0,6 [0,3-2,3]	0,7 [0,4-2,4]	0,269
Max. Kreatinin am 3. Tag [mg/dl]	39	0,6 [0,4-3,1]	0,8 [0,4-2,4]	0,169
Max. Kreatinin unter ECMO [mg/dl]	44	0,7 [0,5-4,6]	1,1 [0,5-6,5]	0,113
Harnstoff nach 12 h [mg/dl]	42	48 [19-129]	59 [22-187]	0,435
Max. Harnstoff unter ECMO [mg/dl]	44	61 [33-145]	86 [30-187]	0,082
GPT nach 12 h [U/l]	42	41 [<10-3614]	107 [<10-2062]	0,296
Max. GPT unter ECMO [U/l]	44	55 [<10-3798]	244 [<10-2062]	0,149
LDH nach 12 h [U/l]	42	994 [181-9991]	1331 [247-7130]	0,538
Max. LDH unter ECMO [U/l]	44	1222 [425-11511]	1671 [607-10143]	0,067
Totales Bilirubin nach 12 h [mg/dl]	29	1,1 [0,2-5,7]	0,8 [0,4-7,2]	0,693
Max. Totales Bilirubin unter ECMO [mg/dl]	42	1,7 [0,5-8,3]	1,6 [0,3-30,8]	0,734
Max. aPTT am 1. Tag [Sekunden]	44	>180 [80-(>180)]	>180 [79-(>180)]	0,443
Max. INR am 1. Tag	44	2,8 [1,6-6,1]	3,6 [1,6-8,5]	0,329
Max. D-Dimere am 1. Tag [mg/l]	23	5,7 [0,4-20,0]	13,4 [0,7-25,0]	0,143
Diurese nach Reanimation [ml/kg/h]				
Erste 24 Stunden	44	7,3 [0,8-30,1]	3,3 [0,0-12,6]	0,007*

Variable	Anzahl der Patienten	Günstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	Ungünstiges neurologisches Ergebnis (n=22)	p-Wert
Zweite 24 Stunden	41	5,8 [0,2-24,5]	3,8 [0,0-14,9]	0,067
Dritte 24 Stunden	39	4,9 [0,0-16,3]	5,5 [0,0-17,7]	0,714
Gesamtbilanz nach Reanimation [ml]				
Erste 24 Stunden	43	425 [-1680-8532]	954 [-463-19902]	0,114
Zweite 24 Stunden	41	-132 [-2457-5464]	165 [-704-3274]	0,182
Dritte 24 Stunden	39	25 [-766-1469]	-99 [-1327-914]	0,673
VIS				
24 Stunden vor Reanimation	40	2 [0-43]	0 [0-86]	0,217
Erste 24 Stunden nach Reanimation	44	17 [0-325]	25 [0-333]	0,787
Zweite 24 Stunden nach Reanimation	39	12 [0-43]	10 [0-149]	0,768
Erste 24 Stunden nach ECMO- Explantation	34	21 [0-268]	15 [6-567]	0,801
Zweite 24 Stunden nach ECMO- Explantation	33	18 [0-111]	11 [0-396]	0,236

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **PCPC:** Pediatric Cerebral Performance Category; **AHF:** Angeborener Herzfehler; **IPS-AHF:** Intensivpflegestation für Patienten mit angeborenem Herzfehler; **DHZB:** Deutsches Herzzentrum Berlin; **RACHS-1:** Risk Adjustment of Congenital Heart Surgery; **STS-EACTS-Score/ -Category:** Society of Thoracic Surgeons – European Association for Cardiothoracic Surgery Mortality Score and Category; **ABS:** Aristotle Basic Score; **ACS:** Aristotle Comprehensive Score; **AKIN:** Acute Kidney Injury Network; **AKI:** Acute Kidney Injury; **BGA:** Blutgasanalyse; **pO₂:** Sauerstoffpartialdruck; **pCO₂:** Kohlenstoffdioxidpartialdruck; **BE:** Base Excess; **GPT:** Glutamat-Pyruvat-Transaminase; **LDH:** Laktatdehydrogenase; **aPTT:** Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **INR:** International Normalized Ratio; **VIS:** Vasoactive Inotropic Score.

Bei Betrachtung der 26 entlassenen Patienten fanden sich 19 Patienten mit günstigem (73,1%) und sieben Patienten (26,9%) mit ungünstigem neurokognitivem Endergebnis. Auch in dieser Untergruppe lässt sich ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern und dem neurologischen Outcome finden: Im Vergleich zu Patienten mit zugrundeliegender biventrikulärer Physiologie hatten Patienten mit einem Univentrikel signifikant häufiger ein ungünstiges neurokognitives Endergebnis (P-Wert 0,021). Das gleiche traf auf Patienten mit höherem maximalen pCO₂-Wert unter Reanimation zu (günstiges Outcome: 91,7 [51,8-189,0]; ungünstiges Outcome: 180,5 [108,0-213,0]; P-Wert 0,026).

Des Weiteren unterschied sich die Diurese signifikant: Patienten mit günstigem neurologischem Outcome schieden in den ersten 24 Stunden nach Reanimation im Median 7,3 [0,8-14,9] ml/kg/h aus, während es bei Patienten mit ungünstigem neurologischem Outcome nur 4,8 [0,2-8,2] ml/kg/h waren (P-Wert 0,043).

3.12 Neurokognitive Entwicklung im Verlauf

Drei der 26 entlassenen Kinder verstarben im Verlauf, je ein Patient vier Monate nach der ECPR (keine Therapieeskalation aufgrund von schwerer Hirnschädigung), 14 Monate (septisches Multiorganversagen) und 8,8 Jahre nach der Reanimation. Letzterer verstarb acht Jahre nach Herztransplantation im Rahmen einer erneuten ECPR aufgrund einer Abstoßungsreaktion. Insgesamt lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie also noch 23 der 72 Patienten (31,9%).

Für 25 der 26 entlassenen Patienten konnte nach der Entlassung erneut ein PCPC retrospektiv erhoben werden, im Median 16,6 [2,2-129] Monate nach Reanimation bzw. 15,2 [0,2-126,0] Monate nach Entlassung. Neun Patienten zeigten eine normale neurokognitive Entwicklung, neun Patienten hatten eine leichte Behinderung (je 36,0%), ein Patient eine mittelschwere (4,0%) und sechs Patienten eine schwere Behinderung (24,0%).

Bei 22 der 25 Patienten hat sich die PCPC-Kategorie vom Zeitpunkt der Entlassung bis zur letzten erfolgten Nachuntersuchung nicht verändert, drei Patienten verbesserten sich um je eine Kategorie.

Insgesamt hatten 19 der 25 Patienten (73,1%) bei der Nachuntersuchung ein günstiges und sechs ein ungünstiges neurokognitives Endergebnis (23,1%).

4 Diskussion

Bei pädiatrischen Patienten mit refraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand kann die Implantation einer ECMO unter Reanimation eine sinnvolle Therapieoption sein. Hierbei konnten in dieser Studie verschiedene Faktoren ermittelt werden, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben, darunter das Alter der Patienten, das

Operationsrisiko (beurteilt durch den ACS), die Laktatwerte während und nach der Reanimation sowie eine akute Nieren- oder Leberschädigung (Abbildung 17).

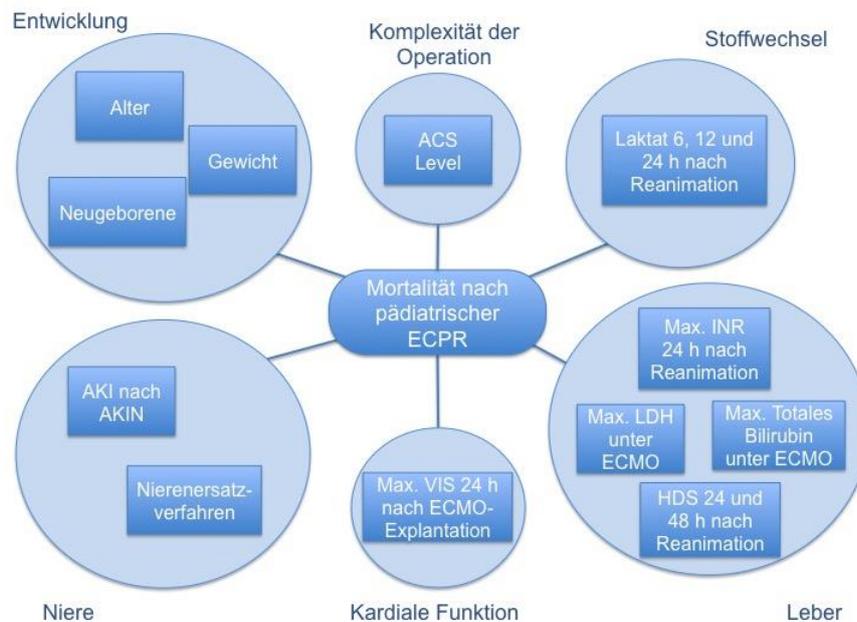


Abbildung 17: Parameter mit signifikantem Zusammenhang zur Mortalität nach pädiatrischer ECPR. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **ACS:** Aristotle Comprehensive Score; **AKI:** Acute Kidney Injury; **AKIN:** Acute Kidney Injury Network; **INR:** International Normalized Ratio; **LDH:** Laktatdehydrogenase; **HDS:** Hepatic Dysfunction Score; **VIS:** Vasoactive Inotropic Score.

Die Mehrheit (73%) der insgesamt 26 entlassenen Patienten hatte ein gutes neurokognitives Ergebnis. Parameter mit Einfluss auf die neurologische Funktion waren beispielsweise die Laktatwerte während und nach der Reanimation, Reanimation auf der Intensivstation im Vergleich zu anderen Orten wie dem Operationssaal und eine akute Nierenschädigung während der Behandlung mit der ECMO (Abbildung 18).

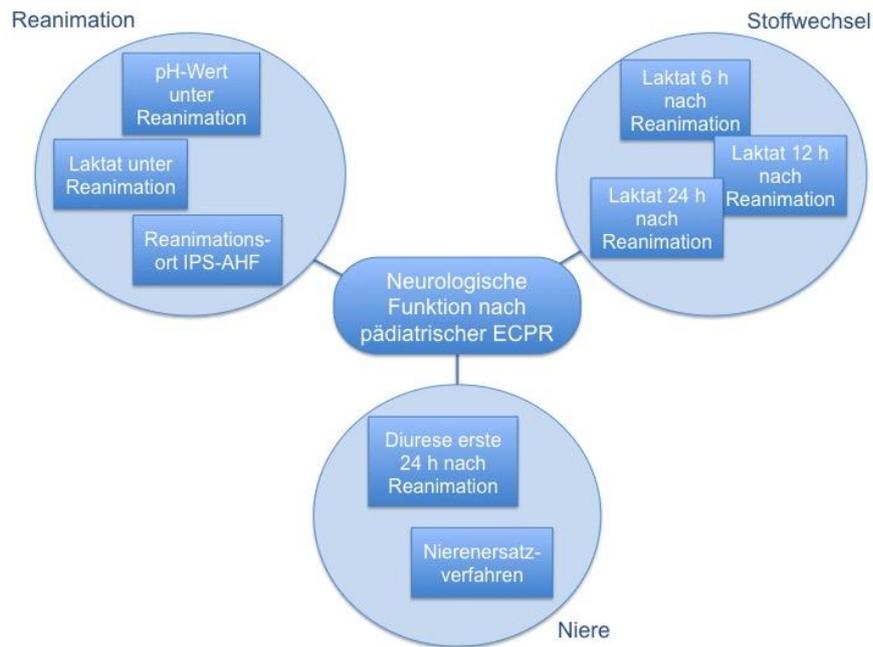


Abbildung 18: Parameter mit signifikantem Zusammenhang zur neurologischen Funktion nach pädiatrischer ECPR. **ECPR:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **IPS-AHF:** Intensivstation für Patienten mit angeborenem Herzfehler.

4.1 Studienlage zur pädiatrischen ECPR

In unserer Studie überlebten 26 der 72 pädiatrischen Patienten (36,1%) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Diese Überlebensrate ist vergleichbar mit den 2016 veröffentlichten Daten der Extracorporeal Life Support Organization²²: Die Registerdaten zeigten, dass 41% der 4332 neonatologischen und pädiatrischen Patienten nach ECPR bis zu Entlassung aus dem Krankenhaus überlebten.

Wir definierten den primären Endpunkt der Studie allerdings nicht, wie meist üblich, als das Überleben bis zur Entlassung aus dem ersten Krankenhaus (in diesem Fall DHZB), da Patienten, die nach der Verlegung in ein anderes Krankenhaus dort versterben somit zu den überlebenden Patienten gezählt werden. In dieser Studie wurden diese nach Verlegung verstorbenen Patienten zu den verstorbenen Patienten gezählt. Dadurch ist die Überlebensrate etwas geringer, aber das Ergebnis wird unserer Meinung nach realitätsgetreuer dargestellt.

Es ließ sich eine Zunahme der Überlebensrate seit dem Aufbau einer neuen Klinik für Chirurgie angeborener Herzfehler im DHZB im Jahr 2013 zeigen, die bis dato keine Signifikanz erreichte. Dieser Anstieg lässt sich durch die Einführung einer neuen ECMO-Alarmkette nach SOP, das neue Team und die seitdem ständige Verfügbarkeit

eines kinder-kardi-chirurgischen Teams inklusive Kinderanästhesisten erklären. Bei erwachsenen ECPR-Patienten konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate bei einem CA am Wochenende signifikant niedriger, die Reanimationsdauer länger und die Komplikationsrate höher ist als bei Patienten, die einen CA montags bis freitags erleiden und dass dies durch ein ständig anwesendes ECMO-Team verbessert werden könnte⁵⁸.

Die Kohortengröße der vorliegenden Studie liegt deutlich über der medianen Größe anderer Studien zum Thema pädiatrische ECPR, die mediane Überlebensrate war hier etwas niedriger (Tabelle 19). Die Überlebensrate der Patienten ist zwischen den Studien nur eingeschränkt vergleichbar, da neun der sechzehn betrachteten Studien weniger als 50 Patienten und drei Studien sogar weniger als 20 Patienten einschlossen. Des Weiteren wurden unterschiedliche Fälle ausgeschlossen: Während in dieser Studie, wie auch in der Hälfte der anderen betrachteten Studien, sowohl Kinder mit zugrundeliegendem AHF als auch solche ohne AHF untersucht wurden, die beispielsweise nach Ertrinkungsunfällen reanimationspflichtig wurden, beschränkten sich einige Studien auf Patienten der Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie^{32,36,38,40} oder betrachteten nur Patienten, die vor dem Herz-Kreislauf-Stillstand an einem AHF operiert wurden^{41,45}.

Tabelle 19: In den letzten zwölf Jahren veröffentlichte Studien zu pädiatrischer ECPR

Land	Autor und Jahr	Studien-zeitraum	ECPR-Fälle	Überlebens-rate	Studien-population	Neurologische Beurteilung
Frankreich	Ghez et al. 2007	2003-2006	15	57%	KK und KKC	-
Canada	Alsoufi et al. 2007	2000-2005	80	34%	gemischt	-
USA	Prodhan et al. 2009	2001-2006	34	73%	gemischt	PCPC und POPC
USA	Kelly und Harrison et al. 2010	2000-2006	31	23%	gemischt	-
USA	Kane et al. 2010	1995-2008	172	51%	KK und KKC	POPC und PCPC
Schweiz	Delmo Walter et al. 2011	1992-2008	42	40%	gemischt	-
Australien	Sivarajan et al. 2011	2002-2006	37	38%	KK und KKC	PCPC
Taiwan	Huang et al.	1999-2009	54	46%	gemischt	-

Land	Autor und Jahr	Studienzeitraum	ECPR-Fälle	Überlebensrate	Studienpopulation	Neurologische Beurteilung
		2012				
USA	Wolf et al. 2012	2002-2011	90	56%	KK und KKC	-
Saudi-Arabien	Alsoufi et al. 2014	2007-2012	39	41%	KKC	-
USA	Philip et al. 2014	2005-2012	62	46%	KK und KKC	POPC
Canada	Garcia Guerra et al. 2015	2000-2010	55	45%	gemischt	Ausführliche neuro-psychiatrische Testung
Schweiz	Brunner et al. 2016	2008-2014	19	16%	gemischt	PCPC
Türkei	Erek et al. 2016	2010-2014	25	20%	KKC	-
Korea	Shin et al. 2016	2013-2016	12	33%	gemischt	-
USA	Burke et al. 2017	2008-2015	53	48%	gemischt	PCPC
Median:			41	43%		

ECPR: Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (Reanimation mit ECMO); **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **KKC:** Kinderkardiologie; **KK:** Kinderkardiologie; **Gemischt:** KK, KKC und allgemein-pädiatrisch/neonatalogisch; **PCPC:** Pediatric Cerebral Performance Category; **POPC:** Pediatric Overall Performance Category;

4.2 Einschätzung des Mortalitätsrisikos

Die Vergleichbarkeit ist weiter eingeschränkt durch den unterschiedlichen Schweregrad der AHF und die unterschiedlich risikoreichen Operationen der AHF.

Nur in zwei anderen Berichten zur pädiatrischen ECPR wurden Risikoskalen zur Beurteilung eingesetzt, darunter der RACHS-1⁴¹ und der Aristotle Score⁴⁵.

Bei Erek et al. hatten die Patienten einen durchschnittlichen Punktwert von $7,4 \pm 1,7$ im ABS bzw. $8,7 \pm 2,2$ im ACS⁴⁵, während hier Patienten mit einem deutlich höheren medianen Punktwert von 9,25 [3,0-14,5] im ABS und 13,5 [7,0-23,5] im ACS untersucht wurden.

In der Untersuchung von Alsoufi et al. erreichten nur fünf der 39 Patienten (13%) die höchstmögliche Kategorie sechs des RACHS-1⁴¹. Im Gegensatz dazu waren es in unserer Studie 16 von 50 Patienten (32%).

Obwohl in der vorliegenden Studie Patienten mit einem höheren Mortalitätsrisiko untersucht wurden, ist die Überlebensrate vergleichbar mit Alsoufi et al. Eine mögliche Erklärung liegt in der hohen Expertise des betreuenden Personals. Bei näherer vergleichender Betrachtung ist festzustellen, dass die mediane Reanimationsdauer bei

Alsoufi et al. 41 [14-110] Minuten betrug und somit deutlich kürzer war als in unserer Untersuchung. Des Weiteren waren die Patienten in der Kohorte von Alsoufi et al. deutlich jünger als in unserer Untersuchung und 90% wurden auf der Intensivstation reanimationspflichtig.

Wir konnten zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Einteilung der Operationen in eine höhere Kategorie des ACS und der Mortalität gibt. Andererseits ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen Punktwert im RACHS-1 oder STS-EACTS und der Mortalität feststellen. Dies könnte einerseits durch eine zu kleine Kohorte begründet sein, andererseits in der Tatsache, dass Operationen mit hohem Mortalitätsrisiko eher von Operateuren mit höherem Ausbildungs- und Erfahrungsgrad, von den erfahrensten Anästhesisten und Kardiotechnikern durchgeführt werden, wohingegen Eingriffe mit niedrigem Risiko eher von Operateuren mit niedrigerem Ausbildungs- und Erfahrungsgrad durchgeführt werden können. Des Weiteren werden Patienten mit komplexem AHF nach anspruchsvollem kardiochirurgischem Eingriff intensivmedizinisch tief analgosediert und ggf. auch relaxiert zur Stabilisierung des Kreislaufs. Es befindet sich immer eine Dauertropfinfusion mit Katecholaminen bereits am Patientenbett, welche die Bolusgabe im Falle eines Herz-Kreislauf-Stillstandes schneller und einfacher macht. Zusätzlich werden Patienten stärker apparativ überwacht, die Wachsamkeit des betreuenden Teams ist hoch und der Thorax wird zum Teil nicht am Ende der Operation verschlossen. All diese Faktoren führen zu einer effektiveren Reanimation von Patienten mit risikoreicher Operation. Zusätzlich zeigte sich, dass die Reanimationsdauer von auf der Intensivstation reanimierten Patienten kürzer war als von andernorts reanimierten Patienten.

Von den zehn Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko laut ACS verstarben fünf. Drei der fünf Kinder benötigten bereits vor der Reanimation eine maschinelle Beatmung und drei hatten als zugrundeliegende Diagnose eine univentrikuläre Physiologie. Die mediane Reanimationsdauer der fünf Patienten war somit länger als die der restlichen Patienten. Bei drei dieser Patienten musste die ECMO aufgrund von cerebralen Komplikationen oder Multiorganversagen eingestellt werden, ein Patient entwickelte eine hochgradige ischämische Darmschädigung aufgrund eines Volvulus und verstarb an kardialem Versagen, bei einem Patienten wurde die fünfte Reanimation nach

ausbleibender Rückkehr der spontanen Zirkulation aufgrund einer infausten Gesamtprognose eingestellt.

Den höchsten Anteil an überlebenden Patienten hatten Prodhan et al. mit 73%³⁴. Durch das Fehlen einer Skala zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos kann ein Vergleich mit der Kohorte dieser Studie nur eingeschränkt erfolgen. Allerdings wurden alle 34 Patienten der Studie von Prodhan et al. auf einer Intensivstation reanimationspflichtig und kein Patient außerhalb des Krankenhauses. Dies trifft im Gegensatz dazu nur auf 68% der Patienten dieser Untersuchung zu.

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktatwertes nach der Reanimation und der Mortalität unserer Kohorte besteht. Der mediane Laktatwert 24 Stunden nach Reanimation betrug bei den verstorbenen Patienten in der Studie von Prodhan et al. 3,2 [1,2-24] mmol/l, entsprechend ca. 29 [11-234] mg/dl, während die verstorbenen Patienten dieser Studie einen medianen Laktatwert von 51 [11-366] mg/dl erreichten.

Die Schwere der Erkrankung und die große Instabilität der Hämodynamik der Patienten unserer Studie zeigt sich weiterhin in der Tatsache, dass 36,1 % der Patienten mehr als ein Mal während ihres Aufenthalts reanimationspflichtig wurden.

4.3 Reanimationsdauer und Laktatwerte

Mehrere Studien zeigten, dass verstorbene Patienten eine signifikant längere Reanimationsdauer hatten als entlassene Patienten^{37,38,41,42,45}. Dies konnte in unserer Analyse nicht bestätigt werden. Zwar nahm die Reanimationsdauer hier im Verlauf der Jahre signifikant ab und der Anteil der entlassenen Patienten nahm zu, jedoch lässt sich ein Zusammenhang zwischen diesen Variablen nicht beweisen.

Es konnte gezeigt werden, dass verstorbene Patienten signifikant höhere Laktatwerte sechs, 12 und 24 Stunden nach der Reanimation hatten. Die erhöhten Laktatwerte nach CA sind begründet durch den anaeroben Metabolismus bei Gewebehypoxie. Somit ist Laktat, im Gegensatz zu beispielweise der Neuronen-spezifischen Enolase oder S100Beta, anhand derer Konzentration der Schweregrad von Hirnschädigungen nach pädiatrischem CA einschätzbar ist, ein unspezifischer Marker als Stoffwechselprodukt nach anaerober Glykolyse⁵⁹.

4.4 ECMO-Laufzeit

Auch die signifikant längere ECMO-Laufzeit der verstorbenen Patienten, die in zwei Studien gezeigt wurde^{36,40}, stellte sich in dieser Studie anders dar: In unserer Studie konnten wir zeigen, dass verstorbene Patienten kürzere ECMO-Unterstützungszeiten hatten als entlassene Patienten. Dies könnte mit einer zu großzügigen Indikationsstellung zur Implantation der ECMO zusammenhängen. Bei acht Patienten musste die ECMO innerhalb der ersten 24 Stunden eingestellt werden, bei fünf sogar innerhalb der ersten 10 Stunden, wobei vier dieser fünf Patienten in den frühen Studienjahren, zwischen 2005-2009, reanimationspflichtig wurden. Strengere Auswahlkriterien und strengere Ausschlusskriterien, insbesondere in den ersten Jahren der Untersuchung, hätten dies eventuell verhindern können und die zunehmende Erfahrung mit pädiatrischer ECPR sowie die bereits beschriebene Einführung verschiedener SOP hat den Anteil der sehr früh verstorbenen Patienten in den letzten Jahren reduziert.

4.5 Akute Nierenschädigung

Ein wichtiger Risikofaktor für das Versterben nach ECPR ist ein akuter Nierenschaden. Die Inzidenz einer AKI liegt nach kardiochirurgischen Eingriffen bei bis zu 30%, wobei das Entdecken von Nierenschädigungen nicht nur akut eine Rolle spielt, auch die Langzeit-Mortalität ist erhöht⁶⁰.

In dieser Kohorte benötigten die verstorbenen Patienten signifikant häufiger ein Nierenersatzverfahren unter der ECMO. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien^{36,39,41}. Verstorbene Patienten hatten zusätzlich eine höhere Gesamt-Flüssigkeitsbilanz am zweiten Tag nach Reanimation. Diese Flüssigkeitsretention könnte ebenfalls durch eine AKI begründet sein und wird durch eine beeinträchtigte kardiale Funktion verstärkt⁶¹.

Verschiedene Skalen zur Einschätzung des akuten Nierenschadens spielen in der Pädiatrie eine Rolle, darunter der hier verwendete AKIN und pRIFLE (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Renal Function)⁴²: Wir konnten erstmals zeigen, dass bei verstorbenen Patienten nach ECPR signifikant häufiger eine AKI, definiert durch die AKIN-Kriterien, vorliegt sowie ein höherer Schweregrad in der AKIN-Skala. Philip et al. beurteilten in ihrer Kohorte eine akute Nierenschädigung mit den Kriterien

des pRIFLE-Scores. Auch hier lag bei verstorbenen Patienten signifikant häufiger eine AKI vor.

Den Skalen AKIN und pRIFLE liegen ähnliche Konzepte zur Ermittlung von AKIs zugrunde. Während für AKIN zur Beurteilung die Diurese und der akute Anstieg des Serumkreatinins gewählt wurde, verwendet pRIFLE die Diurese und die aus dem Kreatininwert berechnete glomeruläre Filtrationsrate. Obwohl die Skalen vergleichbar sind, weisen sie dennoch Unterschiede auf: pRIFLE ist sehr sensitiv, wohingegen AKIN eine höhere Spezifität hat⁶². Trotzdem konnte bei beiden Skalen ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Kategorie und der Mortalität kinder-kardiologischer Patienten nachgewiesen werden⁶³ und beiden Einschätzungsskalen wurden als gleichwertig beurteilt⁶⁰.

4.6 Akute Leberschädigung

Ähnlich wie die Skalen zur Einschätzung einer AKI wäre zur Einschätzung einer akuten Leberschädigung eine einheitlich zu verwendende Skala, die in einer pädiatrischen und pädiatrisch-kardiochirurgischen Kohorte validiert wurde, sinnvoll.

Für erwachsene Patienten mit chronischer Lebererkrankung gibt es die MELD-Skala (Medical End Stage Liver Disease), welche den Schweregrad anhand des Bilirubin-, Kreatinin- und INR-Werts beurteilt und seit 2006 in Deutschland zur Organallokation für Patienten auf der Lebertransplantationsliste verwendet wird⁶⁴.

Für die pädiatrische Population wurde analog die PELD-Skala (Pediatric End Stage Liver Disease) entwickelt, in welche der INR-Wert, Bilirubin, Albumin, das Alter und die Körpergröße des Kindes einfließen⁶⁵.

Für Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden und somit einen iatrogen erhöhten INR-Wert und somit auch erhöhten MELD-Score haben, wurde 2007 der MELD-XI entwickelt, in welchem der INR-Wert nicht in die Berechnung mit einfließt, sondern nur der Bilirubin- und Kreatinin-Wert berücksichtigt werden, und welcher das akute Überleben ähnlich gut vorhersagt wie der MELD-Score⁶⁶. Der MELD-XI wurden in einer Studie aus dem Jahr 2016 auch bei pädiatrischen Patienten nach orthotoper Herztransplantation eingesetzt⁶⁷. Dort war ein hoher Punktwert ein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität 30 Tage, 1 Jahr und 5 Jahre postoperativ.

In dieser Untersuchung verwendeten wir eine angepasste Version des Hepatic Dysfunction Score, der allerdings bisher nicht in einer pädiatrischen Kohorte validiert wurde. Vázquez et al. konnten in ihrer Studie von 2001 zeigen, dass akute Leberschädigungen eine häufige Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Kindern sind und verstorbene Patienten einen signifikant höheren HDS aufwiesen⁵⁵. Auch in unserer Kohorte pädiatrischer Patienten nach ECPR konnten wir dies zeigen. Des Weiteren ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhtem maximalen totalen Bilirubin- und LDH-Wert unter ECMO sowie auch zwischen dem INR-Wert 24 Stunden nach der Reanimation und der Mortalität zeigen. Auch Prodhan et al. konnten einen Zusammenhang zwischen einem hohen Bilirubinwert und der Mortalität zeigen³⁴.

Eine Erhöhung dieser Laborparameter kann ein Hinweis auf eine akute Leberschädigung sein, sie kann jedoch auch andere Ursachen haben: Durch Bilirubin kann die Exkretionsfunktion der Leber gemessen werden⁶⁴, jedoch kann ein erhöhter Bilirubinwert auch durch Hämolyse im Rahmen der ECMO erklärt werden. Durch den INR-Wert wird die Fähigkeit zu Gerinnungsfaktorensynthese der Leber beurteilt⁶⁴, allerdings kann dieser Parameter in unserer Population auch iatrogen durch Antikoagulantien erhöht sein.

4.7 Inotrope Unterstützung und VIS

Die Höhe der inotropen Unterstützung vor und nach ECPR lässt Rückschlüsse auf den Schweregrad der Erkrankung zu. Von den betrachteten Studien in Tabelle 19 machten nur Delmo Walter et al. 2011 Angaben zu der Dosis an Katecholaminen ihrer Kohorte³⁷. Sie zeigten, dass eine höhere inotrope Unterstützung vor der ECPR mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Dabei wurde eine Einteilung in vier Gruppen je nach benötigter Dosis und eventuell nötiger Kombination von verschiedenen Katecholaminen vorgenommen.

In dieser Untersuchung wurde stattdessen den Vasoactive Inotropic Score 24 Stunden vor der Reanimation, das Maximum in den ersten beiden Tagen nach Reanimation und das Maximum in den ersten beiden Tagen nach ECMO-Explantation verwendet. Zwar hatten die verstorbenen Patienten zu allen fünf Messzeitpunkten höhere Werte im VIS als die entlassenen Patienten, allerdings konnte nur 24 Stunden nach ECMO-

Explantation ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die Maximalwerte der benötigten Katecholaminmengen verwendet wurden, wie bereits in vorangegangenen Studien aufgrund der Einfachheit dieser Methode empfohlen⁵⁶. Allerdings könnte dies das Ergebnis verzerrt haben, da auch Patienten mit fast durchgehend eher niedrigen Dosen an Katecholaminen, die nur für kurze Zeit einen höheren Laufrate benötigten, einen sehr hohen Punktwert im VIS erzielten. Aus diesem Grund könnte der mittlere VIS über den Tag die tatsächlich nötige inotrope Unterstützung und den Schweregrad der Erkrankung wahrheitsgetreuer darstellen.

4.8 Weitere Risikofaktoren für Mortalität nach ECPR

Parameter, deren signifikanter Zusammenhang in anderen Untersuchungen nach pädiatrischer ECPR festgestellt werden konnte und die in dieser Studie bestätigt werden konnten, beinhalten unter anderem das jüngere Alter der Patienten⁴⁶, Chromosomenanomalien bzw. syndromale Erkrankungen³⁶, ein postoperativer Reanimationszeitpunkt⁴⁰ sowie erhöhte Laktatwerte vor, während und nach der Reanimation^{36,39,41,43}.

Zusätzlich zeigten Sivarajan et al., dass verstorbene Patienten eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer auf der Kinderintensivstation und im Krankenhaus insgesamt hatten³⁸. Diese Tatsache stellte sich in dieser Untersuchung ebenso dar. Des Weiteren wurden verstorbene Patienten signifikant kürzer maschinell beatmet.

Diese im ersten Moment paradoxen Tatsachen könnten, wie auch die oben erwähnte kürzere ECMO-Laufzeit der verstorbenen Patienten, mit der zu großzügigen Indikationsstellung zur ECMO-Implantation unter Reanimation in den ersten Studienjahren zusammenhängen.

Andere, signifikant mit der Mortalität in Verbindung stehende Parameter, die in verschiedenen Studien ermittelt werden konnten und die in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden konnten, umfassen hohes Serum-Phosphat vor Reanimation³⁵, männliches Geschlecht^{36,37} und mit Blut geprimte ECMO³⁶. Außerdem haben Patienten, die unter der ECMO Komplikationen erleiden (z.B. pulmonal, Sepsis, Hirnschädigung, Nierenversagen, Leberschädigung) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko^{36,41}. Das Gleiche trifft

auf Patienten mit Univentrikeln⁴⁰, mit den Diagnosen restriktive Kardiomyopathie oder post-Transplantations-ECPR (im Gegensatz zu Myokarditis)⁴², mit palliativer Operation im Vergleich zur biventrikulären Korrektur⁴⁵ sowie auf Patienten, bei denen die ECMO peripher kanüliert wurde, zu.

Philip et al. zeigten, dass die Überlebensrate von Patienten, die bereits vor der Reanimation maschinell beatmet wurden, signifikant besser ist, als bei Patienten, die während der Reanimation intubiert werden⁴². Die erhöhte Mortalität dieser Patienten könnte unter anderem begründet sein durch eine geringere Überwachung nicht intubierter Patienten, eine geringere Anzahl sofort verfügbarer Gefäßzugänge und durch die weniger effektiven Reanimation auf peripheren Stationen⁴³.

In dieser Untersuchung stellte sich dies jedoch anders dar: Ein Großteil der verstorbenen Patienten erhielt zum Zeitpunkt des CA bereits eine maschinelle Beatmung und nur wenige mussten während der Reanimation intubiert werden.

Diese eher gegensätzliche Tatsache zur Darstellung von Philip et al. lässt sich durch die Schwere der Erkrankung unserer Patienten begründen. Diese ist einerseits wie oben beschrieben an den hohen Punktwerten im ACS zu erkennen, andererseits auch daran, dass mehr als ein Drittel der Patienten mehr als ein Mal reanimiert werden mussten.

4.9 Neurologisches Ergebnis nach pädiatrischer ECPR

In dieser Untersuchung, wie auch in vorangegangenen Studien zur pädiatrischen ECPR, wurde die neurologische Funktion mit Hilfe des PCPC beurteilt. Zusätzlich verwendeten einige andere Studien zur pädiatrischen ECPR auch die Pediatric Overall Performance Category (POPC). Während mit Hilfe des PCPC die kognitive Beeinträchtigung pädiatrischer Patienten beurteilt werden kann, dient der POPC zur Beurteilung der allgemeinen Morbidität, wobei er den PCPC beinhaltet und zusätzlich das Augenmerk auf die eigenständige Ausführung alltäglicher Tätigkeiten sowie auf die Schulleistung gelegt wird¹². Der POPC ist, wie auch der PCPC, in sechs Kategorien unterteilt. Kategorie eins entspricht hier einer normalen Funktion und Kategorie zwei bis vier leichten bis schweren allgemeinen Behinderungen. Die letzten beiden Stufen entsprechen denen im PCPC: Vegetativer Status/Koma bzw. Hirntod.

Ein Nachteil des POPC besteht darin, dass beispielsweise Patienten mit normaler neurokognitiver Funktion und einer Spastik, die dadurch einige Alltagstätigkeiten nicht

wie gleichaltrige gesunde Kinder ausführen können, je nach Schwere der Spastik in Kategorie zwei bis drei eingestuft würden. Daher wurde in dieser Studie der PCPC gewählt, der sich rein auf die neurokognitiven Fähigkeiten der Patienten bezieht.

Prodhan et al. zeigten, dass 75% ihrer 24 entlassenen Patienten nach der ECPR die gleiche PCPC- und POPC-Kategorie erreichten wie vor der ECPR³⁴, bei Kane et al. hatten 79% der 88 entlassenen Patienten einen PCPC kleiner oder gleich zwei³⁶.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Kohorte: Von den 26 entlassenen Patienten hatten 70% einen PCPC kleiner oder gleich zwei.

Der PCPC stellt keine detaillierten Informationen dar und die neurokognitive Funktion wird nur sehr grob eingeteilt, dennoch konnte ein Zusammenhang mit ausführlicheren neuropsychiatrischen Untersuchungsskalen, wie beispielsweise dem Stanford Binet Intelligence Quotient, der Bayley-Skala sowie der Vineland Adaptive Behavior Scale gezeigt werden⁶⁸.

Die erste Studie mit ausführlicher, prospektiver neuropsychiatrischer Testung bei 17 Kindern nach ECPR wurde im Jahr 2015 von Garcia Guerra et al. durchgeführt⁴³: Hier wurden die motorischen Fähigkeiten, das Seh- und Hörvermögen sowie die kognitive Leistung mit Hilfe des Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence und des Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration beurteilt. Zusätzlich wurde durch die Eltern das Adaptive Behavior Assessment System (ABAS-II) durchgeführt. Der allgemeine Intelligenzquotient (Full Scale Intelligence Quotient, FSIQ) der Patienten betrug nach der ECPR im Mittel $76,5 \pm 15,9$ (Normwert: 100 ± 15) und der General Adaptive Composite (GAC), welcher kommunikative, soziale, motorische und Alltagsfähigkeiten umfasst, betrug $74,5 \pm 20,3$ (Normwert: 100 ± 15), wobei acht der 17 beurteilten Patienten (47%) im GAC einen Punktwert unter 70 und somit um mehr als zwei Standardabweichungen unter dem Normwert lagen. Insgesamt lag bei vier Patienten (24%) der FSIQ und GAC unter 70, was einer geistigen Behinderung entspricht. Interessanterweise zeigte sich in der univariaten Analyse der Daten von Garcia Guerra et al., dass eine längere Reanimationsdauer mit einem höheren Intelligenzquotienten einherging. Einerseits könnte diesem Ergebnis zwar die Limitationen einer kleinen Kohorte zugrunde liegen, andererseits kann es ein Hinweis darauf sein, dass auch bei einer längeren Reanimationsdauer nicht automatisch mit einem ungünstigen neurokognitiven Ergebnis zu rechnen ist.

Sivarajan et al. ermittelten in ihrer Untersuchung jedoch, dass eine längere Reanimationsdauer mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit für ein gutes neurologisches Ergebnis einhergeht, gemessen mittels PCPC³⁸.

Je nach Studienkollektiv sind somit für den Parameter Reanimationsdauer und Outcome divergierende Ergebnisse gezeigt worden. Wir konnten keines der beiden Ergebnisse bestätigen, jedoch sahen wir in unserer Kohorte eine deutlich längere Reanimationsdauer bei den entlassenen Patienten mit ungünstigen neurologischem Outcome im Vergleich zu Patienten mit günstigem Ergebnis.

Zusätzlich fanden sich in unserer Studie andere, mit einem ungünstigen neurokognitiven Ergebnis der entlassenen Patienten in Zusammenhang stehende Variablen, darunter unter anderem eine univentrikuläre Physiologie, ein höherer pCO₂ unter Reanimation als Ausdruck für eine schlechte Oxygenierung und CO₂-Elimination, eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie eine niedrigere Diurese am ersten Tag nach der ECPR als Hinweis auf eine AKI. Dies ist sicherlich gut mit den zugrundeliegenden Diagnosen, z.B. zyanotischer Herzfehler, univentrikuläre Physiologie mit Shuntversorgung zu erklären.

Wenn man das neurologische Ergebnis aller Patienten mit zuteilbarem PCPC betrachtet, also auch Patienten mit einbezieht, die einen Hirntod erlitten und verstarben, finden sich weitere Variablen, die signifikant mit einer ungünstigen neurokognitiven Funktion nach ECPR einhergehen: ein niedriger pH- sowie hoher Laktat-Wert unter Reanimation, hohe Laktatwerte nach der Reanimation, eine niedrige Diurese am ersten Tag nach der ECPR, das Benötigen eines Nierenersatzverfahrens während der Therapie mit der ECMO sowie eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Des Weiteren wurden Patienten mit ungünstigem neurologischem Ergebnis signifikant häufiger an einem anderen Ort als der IPS-AHF reanimationspflichtig. Diese Tatsache lässt sich eventuell darin begründen, dass die Reanimation auf der Intensivstation eine „Luxus-Reanimation“ darstellt mit schon vorhanden Gefäßzugängen und Monitoring, wodurch eine effektivere Reanimation möglich wird, wohingegen ein Herz-Kreislauf-Stillstand im Herzkatheterlabor oder dem Operationssaal häufig mit einem dramatischen Interventionszwischenfall vergesellschaftet ist.

Ein Großteil der Studien betrachtet, wie oben erwähnt, nur das neurologische Ergebnis der entlassenen Patienten. Dies stellt allerdings den Endpunkt nicht realitätsgetreu dar, da Patienten, bei denen beispielsweise die ECMO aufgrund der Diagnose Hirntod

eingestellt wird, nicht in die Berechnung des neurologischen Outcomes nach ECPR einbezogen werden.

4.10 Limitationen

Diese Arbeit berichtet über die Erfahrung mit pädiatrischer ECPR am Deutschen Herzzentrum Berlin in den letzten 12 Jahre und hat somit, wie alle retrospektiven Studien, Limitationen, darunter die fehlende Randomisierung sowie ein Selektionsbias. Zusätzlich werden die Ergebnisse eines einzelnen Zentrums beschrieben, wodurch eine Generalisierung und Übertragung auf andere Krankenhäuser nur eingeschränkt möglich ist, da die Organisation des ECPR-Teams sowie des ECMO-Alarms krankenhausspezifisch ist und eine interinstitutionelle Variabilität nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem ist das heterogene Patientenkollektiv eine weitere Ursache für die eventuell eingeschränkte Übertragbarkeit auf andere Kliniken.

Die Kohorte dieser Studie ist größer als die vieler anderer Arbeiten zur pädiatrischen ECPR, allerdings ist auch hier die Patientenanzahl zu gering für eine eingehendere, zum Beispiel multivariate Analyse der Parameter. Die zu geringe Fallzahl um ausreichend statistische Power zu erzielen ist ein generelles Problem bei der Konzeption und Durchführung von Studien im Bereich der Pädiatrie. Verstärkt wird dieser Eindruck durch das additive Vorliegen von seltenen Erkrankungen wie z.B. bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.

Des Weiteren hat über den langen Zeitraum dieser retrospektiven Datenanalyse die Erfahrung mit pädiatrischer ECPR zugenommen und die Indikationsstellung zur Implantation der ECMO hat sich im Sinne einer strengeren Indikationsstellung verändert.

Die neurologische Funktion, gemessen mittels PCPC, wurde ebenfalls retrospektiv aus den Befunden bei Aufnahme ins Krankenhaus und Entlassung sowie aus später erfolgten Wiedervorstellungen im DHZB und Berichten niedergelassener Ärzte bestimmt. Somit könnten nicht nur die relativ ungenauen Kategorien des PCPC zu einer nur eingeschränkten Aussage über das neurokognitive Ergebnis nach ECPR führen, auch eine Interobserver-Reliabilität ist nicht auszuschließen.

Aus diesem Grund wird momentan im DHZB im Rahmen der LEADER-Studie (Long-term Early Development Research) an einer ausführlichen neuropsychiatrischen

Untersuchung pädiatrischer Patienten mit AHF gearbeitet, in der auch Kinder nach Reanimation sowie nach ECPR eingeschlossen werden. Ziel des Projektes ist es, Die Entwicklung von Kindern mit AHF mit gesunden Kindern zu vergleichen und Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Patienten mit AHF zu finden, um eine darauf angepasste frühzeitige medizinische und entwicklungspsychologische Therapie anbieten zu können.

4.11 Schlussfolgerung

In den zwölf Jahren, die diese Arbeit umfasst, konnten viele Kinder erfolgreich mittels ECPR reanimiert werden, die andernfalls verstorben wären. Ein niedriges Alter, ein erhöhtes Operationsrisiko (gemessen mittels ACS), ein postoperativer Reanimationszeitpunkt, hohe Laktat-, LDH-, Bilirubin- und INR-Werte nach der Reanimation sowie eine akute Nieren- oder Leberschädigung waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die Mehrheit der entlassenen Patienten hatte ein günstiges neurologisches Ergebnis, auch nach langer Reanimationsdauer. Parameter, die mit einer ungünstigen neurokognitiven Funktion einhergingen, waren unter anderem ein anderer Reanimationsort als die Intensivstation, ein niedriger pH-Wert und hohe Laktatwerte während und nach der Reanimation, eine geringere Diurese am ersten Tag nach ECPR und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahren unter der ECMO-Therapie. Auch eine univentrikuläre Physiologie als zugrundeliegende Diagnose hing mit einem ungünstigen neurologischen Ergebnis zusammen.

5 Literaturverzeichnis

1. Aitchison R, Aitchison P, Wang E, Kharasch M. A review of cardiopulmonary resuscitation and its history. *Disease-a-Month*. 2013;59(5):165-167.
2. Girotra S, Spertus JA, Li Y, Berg RA, Nadkarni VM, Chan PS. Survival Trends in Pediatric In-Hospital Cardiac Arrests: An Analysis From Get With The Guidelines-Resuscitation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(1):42-49.
3. Matos RI, Watson RS, Nadkarni VM, Huang H-H, Berg RA, Meaney PA, Carroll CL, Berens RJ, Praestgaard A, Weissfeld L, Spinella PC, American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation (Formerly the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation) Investigators. Duration of cardiopulmonary resuscitation and illness category impact survival and neurologic outcomes for in-hospital pediatric cardiac arrests. *Circulation*. 2013;127(4):442-451.
4. de Mos N, van Litsenburg RRL, McCrindle B, Bohn DJ, Parshuram CS. Pediatric in-intensive-care-unit cardiac arrest: incidence, survival, and predictive factors. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1209-1215.
5. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, Nichol G, Lane-Truitt T, Potts J, Ornato JP, Berg RA, National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*. 2006;295(1):50-57.
6. Tirkkonen J, Hellevo H, Olkkola KT, Hoppu S. Aetiology of in-hospital cardiac arrest on general wards. *Resuscitation*. 2016;107:19-24.
7. Regitz G, Ohad I. Trypsin-sensitive photosynthetic activities in chloroplast membranes from *Chlamydomonas reinhardtii*, γ -1. *J Biol Chem*. 1976;251(1):247-252.
8. Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M, Cañadas S, Rodríguez-Calvo A, Cecchetti C, Rodríguez-Núñez A, Álvarez AC, Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI. Long-term evolution after in-hospital cardiac arrest in children: Prospective multicenter multinational study. *Resuscitation*. 2015;96:126-134.
9. Jayaram N, McNally B, Tang F, Chan PS. Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10):e002122.

10. Hornik CP, Graham EM, Hill K, Li JS, Ofori-Amanfo G, Clark RH, Smith PB. Cardiopulmonary resuscitation in hospitalized infants. *Early Hum Dev.* 2016;101:17-22.
11. Perez CA, Samudra N, Aiyagari V. Cognitive and Functional Consequence of Cardiac Arrest. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(8):70.
12. Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr.* 1992;121(1):68-74.
13. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1111-1117.
14. Bauer U, Niggemeyer E, Lange PE. Das Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (KN AHF). *Med Klin.* 2006;101(9):753-758.
15. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. 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.* 2010;222(5):321-326.
16. Meinertz T, Diegeler A, Stiller B, Fleck E, Heinemann MK, Schmaltz AA, Vestweber M, Bestehorn K, Beckmann A, Hamm C, Cremer J. German Heart Report 2013. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(2):112-123.
17. Engelings CC, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Asfour B, Bauer UMM, Baumgartner H, Kececioglu D, Körten M-A, Diller G-P, Tutarel O. Cause of death in adults with congenital heart disease - An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol.* 2016;211:31-36.
18. Nasser BA, Idris J, Mesned AR, Mohamad T, Kabbani MS, Alakfash A. Predictors of cardio pulmonary resuscitation outcome in postoperative cardiac children. *J Saudi Hear Assoc.* 2016;28(4):244-248.
19. Rhodes JF, Blaufox AD, Seiden HS, Asnes JD, Gross RP, Rhodes JP, Griep RB, Rossi AF. Cardiac arrest in infants after congenital heart surgery. *Circulation.* 1999;100(19 Suppl):II194-9.
20. Di Nardo M, MacLaren G, Marano M, Cecchetti C, Bernaschi P, Amodeo A. ECLS in Pediatric Cardiac Patients. *Front Pediatr.* 2016;4(October):109.
21. Maclaren G, Conrad S, Peek G, Peek G, Maclaren G, Brodie D. ELSO Guidelines: Indications for Pediatric Respiratory Extracorporeal Life Support. https://www.else.org/Portals/0/Files/ELSO_guidelines_paeds_resp_May2015.pdf.

- Published 2015. Accessed October 2, 2016.
22. Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report. <http://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. Published 2016. Accessed January 4, 2017.
 23. Speggorin S, Robinson S, Harvey C, Westrope C, Faulkner G, Kirkland P, Peek G. Experience with the Avalon® bicaval double-lumen veno-venous cannula for neonatal respiratory ECMO. *Perfusion*. 2015;30(3):250-254.
 24. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J Intensive Care Med*. 2004;19(5):243-258.
 25. Hofer D, Ruttman E, Poelzl G, Kilo J, Hoermann C, Margreiter R, Laufer G, Antretter H. Outcome evaluation of the bridge-to-bridge concept in patients with cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):28-33.
 26. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, Annich GM, Thiagarajan RR, Hirsch-Romano JC, Gaies MG. Hemorrhagic Complications in Pediatric Cardiac Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):276-288.
 27. Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, Smith AH, Daphne HC, Pietsch JB, Bridges BC. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(1):66-74.
 28. Schmidt F, Jack T, Sasse M, Kaussen T, Bertram H, Horke A, Seidemann K, Beerbaum P, Koeditz H. "Awake Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation" in Pediatric Cardiogenic Shock: A Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1647-1656.
 29. Higashida A, Hoashi T, Kagisaki K, Shimada M, Takahashi Y, Hayashi T, Ichikawa H. Efficacy of "Awake ECMO" for critical respiratory failure after pediatric open-heart surgery. *J Artif Organs*. 2016;19(2):196-199.
 30. de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, Sutton RM, Tijssen JA, Topjian A, van der Jagt ÉW, Schexnayder SM, Samson RA. Part 12: Pediatric Advanced Life Support. *Circulation*. 2015;132(18 suppl 2):S526-S542.
 31. Maconochie IK, Bingham R, Eich C, López-Herce J, Rodríguez-Núñez A, Rajka T, Van de Voorde P, Zideman DA, Biarent D. *Lebensrettende Maßnahmen Bei*

Kindern ("paediatric Life Support"): Kapitel 6 Der Leitlinien Zur Reanimation 2015 Des European Resuscitation Council. Vol 18.; 2015.

32. Ghez O, Fouilloux V, Charpentier A, Fesquet P, Lion F, Lebrun L, Commandeur M, Fraise A, Metras D, Kreitmann B. Absence of rapid deployment extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) team does not preclude resuscitation ecmo in pediatric cardiac patients with good results. *ASAIO J.* 2007;53(6):692-695.
33. Alsoufi B, Al-Radi OO, Nazer RI, Gruenwald C, Foreman C, Williams WG, Coles JG, Caldarone CA, Bohn DG, Van Arsdell GS. Survival outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in pediatric patients with refractory cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(October):952-959.e2.
34. Prodhan P, Fiser RT, Dyamenahalli U, Gossett J, Imamura M, Jaquiss RDB, Bhutta AT. Outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) following refractory pediatric cardiac arrest in the intensive care unit. *Resuscitation.* 2009;80(10):1124-1129.
35. Kelly RB, Harrison RE. Outcome predictors of pediatric extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(5):626-633.
36. Kane DA, Thiagarajan RR, Wypij D, Scheurer MA, Fynn-Thompson F, Emani S, del Nido PJ, Betit P, Laussen PC. Rapid-response extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in children with cardiac disease. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S241-8.
37. Delmo Walter EM, Alexi-Meskishvili V, Huebler M, Redlin M, Boettcher W, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Rescue extracorporeal membrane oxygenation in children with refractory cardiac arrest. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(6):929-934.
38. Sivarajan VB, Best D, Brizard CP, Shekerdemian LS, D'Udekem Y, Butt W. Duration of resuscitation prior to rescue extracorporeal membrane oxygenation impacts outcome in children with heart disease. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):853-860.
39. Huang S-C, Wu E-T, Wang C-C, Chen Y-S, Chang C-I, Chiu I-S, Ko W-J, Wang S-S. Eleven years of experience with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for paediatric patients with in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012;83(6):710-714.
40. Wolf MJ, Kanter KR, Kirshbom PM, Kogon BE, Wagoner SF. Extracorporeal

- cardiopulmonary resuscitation for pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):874-9-80.
41. Alsoufi B, Awan A, Manlhiot C, Guechef A, Al-Halees Z, Al-Ahmadi M, McCrindle BW, Kalloghlian A. Results of rapid-response extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in children with refractory cardiac arrest following cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2014;45(2):268-275.
 42. Philip J, Burgman C, Bavare A, Akcan-Arikan A, Price JF, Adachi I, Shekerdemian LS. Nature of the underlying heart disease affects survival in pediatric patients undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2367-2372.
 43. Garcia Guerra G, Zorzela L, Robertson CMT, Alton GY, Joffe AR, Moez EK, Dinu IA, Ross DB, Rebeyka IM, Lequier L, Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up Group. Survival and neurocognitive outcomes in pediatric extracorporeal-cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2015;96:208-213.
 44. Brunner A, Dubois N, Rimensberger PC, Karam O. Identifying Prognostic Criteria for Survival after Resuscitation Assisted by Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016(January 2008).
 45. Erek E, Aydin S, Suzan D, Yildiz O, Altin F, Kirat B, Demir IH, Odemis E. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest in children after cardiac surgery. *Anatol J Cardiol.* 2016:328-333.
 46. Shin HJ, Song S, Park HK, Park YH. Results of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Children. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;49(3):151-156.
 47. Burke CR, Chan T, Brogan T V, McMullan DM. Pediatric extracorporeal cardiopulmonary resuscitation during nights and weekends. *Resuscitation.* 2017;114:47-52.
 48. Werho DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, Annich GM, Thiagarajan RR, Hirsch-Romano JC, Gaies M. Epidemiology of Stroke in Pediatric Cardiac Surgical Patients Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(5):1751-1757.
 49. Morris MC, Wernovsky G, Nadkarni VM. Survival outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation instituted during active chest compressions following refractory in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5(5):440-446.
 50. 2. Generation CentriMag-System Benutzerhandbuch.

[http://www.thoratec.com/_assets/download-tracker/centrimag/0280/PL-0280 Rev 06_German Thor_OUS Operating Manual - 2nd Gen CentriMag System \(VAS-ECMO\).pdf](http://www.thoratec.com/_assets/download-tracker/centrimag/0280/PL-0280 Rev 06_German Thor_OUS Operating Manual - 2nd Gen CentriMag System (VAS-ECMO).pdf). Published 2016. Accessed February 10, 2017.

51. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(1):110-118.
52. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis C, Aristotle Committee. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(6):911-924.
53. O'Brien SM, Clarke DR, Jacobs JP, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Pizarro C, Welke KF, Maruszewski B, Tobota Z, Miller WJ, Hamilton L, Peterson ED, Mavroudis C, Edwards FH. An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(5):1139-1153.
54. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
55. Vázquez P, López-Herce J, Carrillo A, Sancho L, Bustinza A, Díaz A. Hepatic dysfunction after cardiac surgery in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2(1):44-50.
56. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler R a., Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-Inotropic Score Is Associated With Outcome After Infant Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(6):529-537.
57. Fiser DH, Long N, Roberson PK, Hefley G, Zolten K, Brodie-Fowler M. Relationship of pediatric overall performance category and pediatric cerebral performance category scores at pediatric intensive care unit discharge with outcome measures collected at hospital discharge and 1- and 6-month follow-up assessments. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2616-2620.
58. Lee D-S, Chung CR, Jeon K, Park C-M, Suh GY, Song Y Bin, Hahn J-Y, Choi S-H, Choi J-H, Gwon H-C, Yang JH. Survival After Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation on Weekends in Comparison With Weekdays. *Ann Thorac Surg.*

- 2016;101(1):133-140.
59. Topjian AA, Clark AE, Casper TC, Berger JT, Schleien CL, Dean JM, Moler FW, Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Early lactate elevations following resuscitation from pediatric cardiac arrest are associated with increased mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(8):e380-7.
 60. Watkins SC, Williamson K, Davidson M, Donahue BS. Long-term mortality associated with acute kidney injury in children following congenital cardiac surgery. Hammer G, ed. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(9):919-926.
 61. Delpachitra MR, Namachivayam SP, Millar J, Delzoppo C, Butt WW. A Case-Control Analysis of Postoperative Fluid Balance and Mortality After Pediatric Cardiac Surgery*. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(7):614-622.
 62. Axelrod DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in the pediatric cardiac patient. *Pediatr Anesth*. 2014;24(9):899-901.
 63. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, Alexander SI, Breuer T, Sági E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):202-210.
 64. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch K-W, Nashan B, Schmidt H, Settmacher U, Rogiers X, Neuhaus P, Strassburg C. Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres. *Z Gastroenterol*. 2011;49(1):30-38.
 65. McDiarmid S V., Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Use of a pediatric end-stage liver disease score for deceased donor allocation: The United States experience. *Indian J Pediatr*. 2007;74(4):387-392.
 66. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA. MELD-XI: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl*. 2007;13(1):30-37.
 67. Grimm JC, Magruder JT, Do N, Spinner JA, Dungan SP, Kilic A, Patel N, Nelson KL, Jacobs ML, Cameron DE, Vricella LA. Modified Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR (MELD-XI) Score Predicts Early Death After Pediatric Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):730-735.
 68. Fuchs S, Lewis RJ. Tools for the measurement of outcome after minor head injury in children: Summary from the Ambulatory Pediatric Association/EMSC Outcomes Research Conference. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):368-375.

6 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Annick Laura Victoria Sikora (geb. Mommsen), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Reanimation mit Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) auf das Überleben und die neurokognitive Entwicklung bei Kindern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Publikationsliste und Stipendium

1. Kongress:

- Posterpräsentation auf dem Annual Meeting der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) am 12.04.2018 in Nizza (Frankreich)
- Titel: Survival and Neurological Outcome after Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Children

2. Publikation (in Präparation)

- Titel: Survival and Neurological Outcome after Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Children
- Journal: Journal of Heart and Lung Transplantation

3. Kaltenbach-Doktorandenstipendium der Deutschen Herzstiftung e.V.

- Titel: Einfluss von Reanimation mit Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) auf das Überleben und die neurokognitive Entwicklung von Kindern
- Förderung: 500 € pro Monat über einen Zeitraum von einem Jahr (März 2017 bis Februar 2018)

9 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Annick Sikora (geb. Mommsen) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Poster

P. Kramer, A. Mommsen, F. Berger, K. R. Schmitt, Survival and Neurological Outcome after Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Children, Annual Meeting of the International Society of Heart and Lung Transplantation, 2018

Beitrag im Einzelnen:

Anteil 50%: Datenakquise und statistische Auswertung

Publikation 2: Paper (in preparation)

P. Kramer, A. Mommsen, F. Berger, K. R. Schmitt, Survival and Neurological Outcome after Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Children, Journal of Heart and Lung Transplantation, voraussichtlich 2018

Beitrag im Einzelnen:

Anteil 50%: Datenakquise und statistische Auswertung, Manuskriptpräparation inkl. Diskussion und Abbildungserstellung

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

10 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter PD Dr. med. Katharina Schmitt für die Vergabe des Promotionsthemas, für die Betreuung und Beratung. Sie stand mir jederzeit mit viel Engagement und Motivation zur Seite.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Dr. med. Peter Kramer, der selbst nach langen Arbeitstagen noch Zeit gefunden hat für die Einführung in die Computersysteme, Tipps zur Datensammlung sowie die ständige Beantwortung von Fragen.

Ein weiterer Dank richtet sich an meinen Arbeitgeber, den HNO-Arzt Dr. med. Ullrich Möll, ohne dessen Rat ich keine Promotion geschrieben hätte.

Zum Schluss möchte ich meinem Verlobten danken, der mir immer aufmunternd zur Seite stand und mich auch in schwierigen Phasen stets motiviert hat.