DISSERTATION

Prädiktive Marker und Risikofaktoren eines ungünstigen Outcomes bei Kindern nach herzchirurgischem Eingriff und kardiopulmonaler Reanimation

Markers and risk factors for an unfavorable outcome in children after cardiac surgery and cardiopulmonary resuscitation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Kim Huyen Mina Ho

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Katharina Schmitt

Datum der Promotion: 28.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis……4
Tabellenverzeichnis……5
Abkürzungsverzeichnis……...6
1 Einleitung……11
1.1 Angeborene Herzfehler……11
1.1.1 die häufigsten Defekte……11
1.2 Kinderherzchirurgie…….....14
1.3 Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation……..16
1.4 Zielsetzung der Studie……18
2 Material und Methoden……19
2.1 Studiendesign, Datenerhebung und -extraktion……19
2.2 Patientenkollektiv und demographische Daten……..20
2.3 Präoperative Risikobewertung……...21
2.3.1 Aristotle Comprehensive Score……21
2.3.2 Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio - Thoracic Surgery (STS-EACTS) Mortalitätsscore ……22
2.4 Intraoperative Parameter……23
2.5 Postoperative Parameter……23
2.6 Reanimationsdaten……24
2.7 Laborwerte und die Beurteilung der Organfunktion……...24
2.7.1 Hepatic-Dysfunction-Score (HDS)……25
2.7.2 Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Klassifikation..26
2.8 Sonstige Parameter……26
2.9 Endpunkte……28
2.10 Statistische Analyse……30
3 Ergebnisse……..31
3.1 Patientenkollektiv und demographische Daten……...31
3.2 Präoperative Risikobewertung……...34
3.2.1 Aristotle Comprehensive Score……34
3.2.2 STS-EACTS-Mortalitätsscore……...36
3.3 Intraoperative Parameter……38
3.4 Postoperative Parameter……39

3.5 Reanimationsdaten……..40
3.6 Laborwerte und die Beurteilung der Organfunktion……45
3.6.1 Leberfunktion……46
3.6.2 Nierenfunktion……47
3.7 Weitere Parameter……48
3.8 Todesursachen……50
3.9 Neurologisches Outcome……51
3.9.1 Pediatric Cerebral Performance Category……51
3.10 Logistische Regressionsanalyse……..59
3.10.1 Überleben bis zur Entlassung……...60
3.10.2 Neurologisches Outcome……..62
3.11 Multiple binär logistische Regression……63
3.11.1 Überleben bis zur Entlassung……...63
3.11.2 Neurologisches Outcome……..64
4 Diskussion……65
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse……65
4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien....66
4.2.1 Patientencharakteristika……66
4.2.2 Präoperative Scores……..66
4.2.3 Reanimationsdaten……67
4.2.4 Postoperative Ereignisse……..69
4.2.5 Laborwerte……..70
4.2.6 Weitere Marker……...71
4.2.7 Vergleichsstudien……...72
4.2.8 Primärer Endpunkt……76
4.2.9 Sekundärer Endpunkt……77
4.3 Klinische Relevanz……79
4.4 Stärken und Limitationen der eigenen Arbeit……79
4.5 Fazit und Ausblick……81
5 Appendix……83
6 Literaturverzeichnis……83
7 Eidesstattliche Versicherung……...93
8 Curriculum Vitae……..94
9 Danksagung……95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kalkulation des IS und VIS……..……..……...27
Abbildung 2: Verteilung nach Altersgruppe…….…….……..…31
Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Klassifizierung der Diagnosen…….…….……..…34
Abbildung 4: Boxplot des ACS……...…….…….…….35
Abbildung 5: Verteilung der STS-EACTS Risk Category…….…….36
Abbildung 6: Kreisdiagramm zur Verteilung bei Sepsis…...…….……40
Abbildung 7: Balkendiagramm zur Reanimationsursache bei den Überlebende.....42
Abbildung 8: Balkendiagramm zur Reanimationsursache bei den Nicht-Überlebenden……...……...42
Abbildung 9: Boxplot zur Reanimationsdauer……...…….....43
Abbildung 10: Balkendiagramm zu den Todesursachen…..……50
Abbildung 11: Balkendiagramm zu den neurologischen Ereignissen...…….52
Abbildung 12: Pädiatrisches Utstein Flow Diagramm..…….59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung der angeborenen Herzfehler……..……..21
Tabelle 2: Kalkulation des SOFA-Scores……..23
Tabelle 3: Kalkulation des Hepatic Dysfunction Scores.…...……25
Tabelle 4: KDIGO: AKI-Klassifikation...……26
Tabelle 5: Pediatric Cerebral Performance Category……...……..29
Tabelle 6: Patientencharakteristika nach Geschlechterverteilung…...……31
Tabelle 7: Patientencharakteristika nach Überleben bis zur Entlassung...……....32
Tabelle 8: Patientencharakteristika nach UVH……33
Tabelle 9: Analyse: Aristotle Score……...……35
Tabelle 10: Analyse: STS-EACTS Mortality Score……...……...……...……36
Tabelle 11: Analyse: STS-EACTS Risk Category……37
Tabelle 12: Analyse: Intraoperative Parameter….....……38
Tabelle 13: Analyse: Norwood-Operation……..39
Tabelle 14: Analyse: Postoperative Parameter.....……39
Tabelle 15: Analyse: Reanimationsort und -zeitpunkt……41
Tabelle 16: Analyse: Reanimationsdauer……...……..43
Tabelle 17: Analyse: Anzahl an CPRs……...……...……44
Tabelle 18: ROSC und ECMO Vergleich……...……...45
Tabelle 19: CRP und Laktat im Vergleich……...……..45
Tabelle 20: Analyse: Hepatic-Dysfunction-Score (HDS)……...……47
Tabelle 21: Analyse: KDIGO-Klassifikation und Hämodialyse……...……...47
Tabelle 22: Analyse: VIS, Aufenthalt, Intubation im Vergleich……...……...48
Tabelle 23: Analyse: PCPC bei Aufnahme und Entlassung……...……...51
Tabelle 24: Neurologische Ereignisse……...……52
Tabelle 25: Neurologisches Outcome……53
Tabelle 26: Analyse: Parameter im Vergleich zwischen „günstigem“ und „ungünstigem“ neurologischen Outcome…….……..54
Tabelle 27: Logistische Regressionsanalyse für das Überleben bis zur Entlassung……..60
Tabelle 28: Logistische Regressionsanalyse für das neurologische Outcome……..62
Tabelle 29: Multiple binär logistische Regression: Überleben bis zur Entlassung....64
Tabelle 30: Multiple binär logistische Regression: neurologisches Outcome.……....64
Tabelle 31: Hauptergebnisse der Vergleichsstudien……...72

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Aristotle Basic Score
ACS	Aristotle Comprehensive Score
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
CA	Cardiac Arrest / Herz-Kreislauf-Stillstand
cCT	kraniale Computertomographie
CHD	Congenital Heart Disease / angeborener Herzfehler
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation / kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECPR	kardiopulmonale Reanimation unter Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung
EEG	Elektroenzephalographie
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
HDS	Hepatic-Dysfunction-Score / Score für Leberfunktionsstörung
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HRST	Herzrhythmusstörung
IHCA	In-Hospital-Cardiac-Arrest / Krankenhausinterner Herzstillstand
JET	Junktionale ektope Tachykardie
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
KI	Konfidenzintervall
LCO	Low Cardiac Output / niedriges Herzzeitvolumen
MAP	Mean arterial pressure / mittlerer arterieller Druck
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest
PCPC	Pediatric Cerebral Performance Category
PFO	Persistierendes Foramen ovale

PHT	Pulmonale Hypertonie
PS	Pulmonalstenose
PTZ	Prothrombinzeit
ROSC	Return of spontaneous circulation / Wiederherstellung eines Spontankreislaufes
STS	Society of Thoracic Surgeons
STS-EACTS	Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio-Thoracic Surgery
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	Fallot'sche-Tetralogie
UVH	Univentrikulärer Herzfehler
VIS	Vasoactive-inotropic score / vasoaktiver Inotropie-Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abstract (deutsch)

Einleitung: Die Prävalenz angeborener Herzfehler beträgt etwa 107,6 pro 10.000 Lebendgeburten in Deutschland. Zahlreiche dieser Herzfehler müssen im Kindesalter herzchirurgisch behandelt werden. Bei diesen Kindern tritt ein Herz-Kreislaufstillstand zu etwa 2-6% postoperativ auf und ist mit einer erheblichen Mortalität verbunden. Risikofaktoren für ein ungünstiges Outcome nach einem postoperativen Herz-Kreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation (CPR) sind bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern nicht ausreichend evaluiert.

Methodik: Die retrospektive Datenanalyse umfasst insgesamt 249 Patient*innen mit angeborenen Herzfehlern, welche im Zeitraum vom Juni 2010 bis zum Juni 2020 im Deutschen Herzzentrum Berlin (seit dem 01.01.2023 Deutsches Herzzentrum der Charité) nach herzchirurgischem Eingriff einen postoperativen Herz-Kreislaufstillstand erlitten. Für diese Patient*innen wurden Parameter aus der peri- und postoperativen, sowie Präarrest- und Reanimationsphase analysiert. Primärer Endpunkt war das Überleben bis zur Entlassung, sekundärer Endpunkt die grobe neurokognitive Funktion bei Entlassung.

Ergebnisse: Von den insgesamt 249 Patient*innen zeigten 189 (= 75,9%) eine Wiedererlangung des Spontankreislaufs durch die Reanimationsmaßnahmen, 186 (= 74,7%) überlebten bis zur Entlassung. Knapp ein Viertel der Patient*innen verstarben. Prädiktive Faktoren, welche sich mit Mortalität assoziiert zeigen, sind: ein junges Alter ($p<0,001$), das Vorhandensein eines univentrikulären Herzfehlers ($p<0,001$), einer Sepsis ($p<0,001$) und Herzrhythmusstörungen ($p<0,001$), eine höhere Komplexität der vorangegangenen Herzoperation (Aristotle Comprehensive Score ($p<0,001$), STS-EACTS Mortality Score/Risk Category ($p<0,001$)), eine Norwood-Operation ($p<0,001$), ein erhöhter Katecholaminbedarf mit verlängerter Beatmungs- und Reanimationsdauer, ohne Eintritt eines „return of spontaneous circulation“ und die Notwendigkeit einer ECMO-CPR ($p<0,001$). Laborchemisch sind Laktaterhöhungen, sowie Hinweise für eine akute Leber- und Nierenschädigung ebenfalls mit erhöhter Mortalität assoziiert ($p<0,001$). Sekundär zeigten von den 186 Überlebenden 167 (89,8%) ein günstiges neurologisches Outcome bei Entlassung aus dem Krankenhaus.

Schlussfolgerung: Herzchirurgische Patient*innen zeigen trotz des erhöhten Risikos für einen postoperativen Herz-Kreislaufstillstand hohe Überlebensraten bis zur Entlassung nach Hause. Zudem zeigen Überlebende einen überwiegend altersentsprechenden neurologischen Status. Risikofaktoren, welche sich stark mit

erhöhter Mortalität assoziiert zeigen, sind eine prolongierte Reanimationsdauer, ein hoher STS-EACTS Mortality Score, sowie die Entwicklung einer Sepsis und das Auftreten einer akuten Nierenschädigung.

Abstract (english)

Objective: The prevalence of congenital heart defects is approximately 107.6 per 10.000 live births in Germany. Many of these infants require heart surgery in early childhood. Postoperative cardiac arrest occurs in about 2 – 6% of these children and is associated with a significant mortality. Risk factors for an unfavourable outcome after postoperative cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation (CPR) have not been adequately evaluated in children with congenital heart defects.

Methods: The retrospective data analysis includes a total of 249 patients treated in the Deutsches Herzzentrum Berlin (since 01.01.2023 Deutsches Herzzentrum der Charité) between June 2010 and June 2020, who experienced a postoperative cardiac arrest after a cardiac surgery for congenital heart disease. Parameters from peri- and postoperative, as well as the pre-arrest and resuscitation periods were analyzed. Primary endpoint was survival to discharge, secondary endpoint was neurocognitive function at discharge.

Results: Of the total cohort of 249 patients, 189 (= 75.9%) had a return of spontaneous circulation and 186 (= 74.7%) survived to discharge. Almost a quarter of the patients died. Predictive factors associated with mortality are: young age ($p<0.001$), presence of a univentricular heart defect ($p<0.001$), sepsis ($p<0.001$) and cardiac arrhythmia ($p<0.001$), higher complexity of the previous heart surgery (Aristotle Comprehensive Score ($p<0.001$), STS-EACTS Mortality Score/Risk Category ($p<0.001$)), a Norwood procedure ($p<0.001$), increased requirement of catecholamines, prolonged ventilation and resuscitation times, no return of spontaneous circulation, and the need for ECMO-CPR ($p<0.001$). In laboratory tests, increases in lactate levels and evidence of acute liver and kidney damage are also associated with increased mortality ($p<0.001$). Of the 186 survivors, 167 (89.8%) showed a favorable neurological outcome at discharge.

Conclusion: Despite the increased risk of postoperative cardiac arrest, pediatric cardiac surgery patients show high survival rates up to discharge. In addition, survivors show a mostly age-appropriate neurological status. The main risk factors that are strongly associated with increased mortality are a prolonged resuscitation period, a

high STS-EACTS mortality score, as well as the development of sepsis and the occurrence of an acute kidney injury.

1. Einleitung

1.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler (congenital heart disease, CHD) sind die häufigsten Fehlbildungen des Menschen. (1) Die Ursachen hierfür sind meist unbekannt, jedoch wird angenommen, dass CHD polygen-multifaktoriell begünstigt werden. So können Umwelteinflüsse, genetische Faktoren, Erkrankungen der Mütter (Diabetes, Rötelninfektion etc.), sowie die Einnahme von Medikamenten (Zytostatika, Antiepileptika, Immunsuppressiva) oder Genussmittel in der Schwangerschaft die Organogenese beeinflussen. (2,3) Einige der angeborenen Herzfehler sind auch mit Chromosomenanomalien assoziiert. So haben etwa 40-63,5% der Kinder mit Trisomie 21 einen Atriumseptumdefekt (ASD), Ventrikelseptumdefekt (VSD) oder atrioventrikulären Septumdefekt (AVSD). (4)

Die bundesweite PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen) von 2006-2007 registrierte insgesamt 7.245 Neugeborene mit einem angeborenen Herzfehler in Deutschland. Basierend auf den Zahlen der Geburten in Deutschland während des oben genannten Untersuchungszeitraumes wurde die Gesamtprävalenz mit 107,6 pro 10.000 Lebendgeburten berechnet. Dies ergibt eine CHD-Prävalenz von ca. 1%. (5) Die häufigsten Herzfehler sind der VSD (20-30%), gefolgt vom ASD (5-10%), der Pulmonalklappenstenose (PS; 10%) und dem persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA; 5-10%). Die häufigsten zyanotischen Läsionen sind die Fallot‘sche-Tetralogie (Tetralogy of Fallot, TOF; 2,5%), die Transposition der großen Arterien (TGA; 2%) und das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS; 1-2%). (6)

Aufgrund der veränderten Kreislaufphysiologie bei angeborenen Herzfehlern kommt es im Verlauf zu pathologischen Druck- und Volumenbelastungen (z.B. durch Shunts) mit Komplikationen wie einer irreversiblen pulmonalen Hypertonie oder akuter Herzinsuffizienz beziehungsweise zu relevanten Obstruktionen mit hämodynamischer Wirkung (z.B. Zyanose, Unterversorgung der Organe). Um irreversible Folgen zu verhindern, müssen zahlreiche Herzfehler bereits im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter operiert werden.

1.1.1 Die häufigsten angeborenen Herzfehler

Der Ventrikelseptumdefekt ist ein Wanddefekt im interventrikulären Septum. Aufgrund des Druckgefälles während der Systole fließt arterielles Blut vom linken in den rechten Ventrikel. Hierbei kommt es zu einer Vermischung von arteriellem Shunt-Blut mit

venösem Blut (Links-Rechts-Shunt), welche anschließend zusammen über die Pulmonalarterie in den Pulmonalkreislauf gelangen. Dieser Shunt führt durch die Rezirkulation zu einer vermehrten Volumenbelastung des linken Ventrikels und je nach Defektgröße zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterien. Die VSDs können anhand ihrer Lage im Ventrikelseptum klassifiziert werden. Zu etwa 70% besteht ein perimembranöser VSD. Hier liegt der Defekt zwischen der Pars muscularis und der Pars membranacea des Septum interventriculare, nahe der Aorten- und Trikuspidalklappe. Nachfolgend finden sich mit rund 14% muskuläre VSDs, welche sich vollständig im muskulären Teil des Septums befinden. Weitere Formen sind der Inlet-VSD (Sinuseptaldefekt, AV-Kanal-VSD) zwischen der Mitral- und Trikuspidalklappe, sowie der Doubly Commited Subarterial Defect (infundibulärer suprakristaler VSD, Bulbus-septal-Defekt) zwischen der Aorten- und Pulmonalklappe. (7)

Der Vorhofseptumdefekt ist ein Defekt in der Scheidewand zwischen den beiden Vorhöfen. Hier kommunizieren, ähnlich dem Ventrikelseptumdefekt, das arterielle Blut des linken Vorhofes mit dem venösen Blut des rechten Vorhofes. Aufgrund des zusätzlichen Volumens werden hierbei der rechte Vorhof und Ventrikel belastet. Klassifiziert werden die ASDs anhand ihrer Lokalisation. Zu 70% liegt ein Ostium-secundum-Defekt (ASD II) vor, bei dem sich der Defekt etwa in der Mitte des Vorhofseptums befindet. Circa 20% sind ein Ostium-primum-Defekt (ASD I). Hier befindet sich der Defekt nahe der Mitral- und Trikuspidalklappe. Der seltenere Sinus-venosus-Defekt befindet sich in räumlicher Nähe zu den Hohlvenen. (8)

Ein weiterer Herzfehler ist der persistierende Ductus arteriosus Botalli. Hier bleibt postnatal der embryonale Verbindungsgang zwischen der Aorta und dem Truncus pulmonalis bestehen, sodass arterielles Blut aus der Aorta in die Pulmonalarterie fließt. In der Regel verschließt er sich postnatal durch eine muskuläre Kontraktion und sekundär durch eine Intimaproliferation. (9)
Diese drei Defekte führen zu einem übermäßigen Blutfluss im Pulmonalkreislauf und durch das Shuntvolumen zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens des Systemkreislaufes. Dies kann sich je nach Shuntfraktion durch eine klinische Herzinsuffizienz bemerkbar machen. Durch die unphysiologische Druckbelastung der Pulmonalarterien beim VSD und PDA kommt es zu einem Umbau der

Pulmonalarterien mit anschließend progredienter pulmonaler Hypertonie. Infolgedessen entwickelt sich aus einem primären Links-Rechts-Shunt ein irreversibler Rechts-Links-Shunt, die sogenannte Eisenmenger-Reaktion, mit Zyanose. (10)

Das häufigste Rechtsherzvitium ist die Pulmonalstenose. Hierbei muss der rechte Ventrikel mehr Druck aufbringen, um den Pulmonalkreislauf zu perfundieren. Folglich kommt es zu einer Rechtsherzhypertrophie mit Rechtsherzinsuffizienz. Dabei kann die Stenose im Bereich der Herzklappe (valvuläre PS, ca. 60%), im rechten Ventrikel (subvalvuläre PS, ca. 20%) oder in der Pulmonalarterie (supravalvuläre PS, ca. 15%) lokalisiert sein. (11)
Diese oben genannten Beispiele geben nur einen kleinen Einblick in die zahlreichen angeborenen Herzfehler. Zu den komplexen Vitien zählen vor allem die Fallot'sche-Tetralogie (TOF), die Transposition der großen Arterien (TGA) und das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS). Die TOF kombiniert eine infundibuläre/valvuläre Pulmonalstenose, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, einen VSD, sowie eine rechtsverlagerte, über dem VSD reitende Aorta (Dextroposition der Aorta). Je nach Intensität der Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflussbahn kommt es zu einem Links-Rechts oder Rechts-Links-Shunt. Durch die Einengung der rechtsventrikulären Ausflussbahn kann das Lungengefäßbett hypoplastisch sein. (12) Als Extremform der TOF kann die Pulmonalatresie mit VSD aufgefasst werden, wobei der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt komplett obliteriert ist. Hierbei sind für den pulmonalen Blutfluss der PDA und die aortopulmonalen Kollateralen essenziell. Zudem gibt es noch Fälle mit gänzlich fehlender Pulmonalklappe (Miller-Lev-Paul-Syndrom). Hier erweitern sich die Pulmonalarterien durch den Pendelfluss, was zu einer Kompression der zentralen Atemwege führen kann.

Bei der TGA sind die Aorta und die Pulmonalarterie miteinander vertauscht. Somit rezirkuliert das venöse Blut im gesamten Systemkreislauf und das bereits sauerstoffreiche Blut im Pulmonalkreislauf. Postnatal wäre ein Überleben nur durch Kurzschlussverbindungen wie dem PDA, ASD, VSD oder einem persistierenden Foramen ovale (Öffnung im Vorhofseptum, PFO) möglich, damit zwischen den vollständig voneinander getrennten Kreisläufen ein Shunt entstehen kann. Die TGA wird in 4 Gruppen eingeteilt. Zu der ersten Gruppe zählen die TGAs ohne Begleitfehlbildungen (d-TGA), welche >70% dieses Vitiums ausmachen. Die zweite

Gruppe sind die komplexen TGAs bei denen zusätzlich noch ein VSD vorliegt. Die dritte Gruppe beschreibt die TGA mit einer Stenose im linksventrikulären Ausflusstrakt und die vierte im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. (13) Durch die Überperfusion im Pulmonalkreislauf in der Gruppe zwei und vier kommt es folglich zu einer Volumenbelastung des linken Vorhofs und Ventrikels, während es im Systemkreislauf zu einem Sauerstoffdefizit mit potenzieller Organschädigung kommt (Zyanose). (14)
Das Hypoplastische Linksherzsyndrom gehört zu den univentrikulären Herzfehlern (UVH), welche etwa sieben bis acht Prozent aller angeborenen Herzfehler ausmachen. (6) Hierbei ist die linke Herzhälfte hypoplastisch, d.h. die Mitral- und Aortenklappe (ggf. auch stenotisch oder verschlossen), der linke Vorhof und Ventrikel, sowie meist der Anfangsteil der Aorta (präduktale Istmusstenose). Da die Versorgung allein vom rechten Ventrikel gewährleistet werden muss, ist beim HLHS ein PFO, ASD, VSD oder PDA essenziell. (15)

1.2 Kinderherzchirurgie

Das durchschnittliche Sterberisiko für Kinderherzoperationen liegt in Deutschland zusammengefasst bei etwa 2,5%. Dieses variiert je nach Komplexität der Eingriffe zwischen null und 30%. (16) Die Zugangswege erfolgen klassischerweise über die mediane Sternotomie oder eine laterale Thorakotomie. Die Operation am offenen Herzen erfordert unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine eine Kardioplegie. Hierbei wird eine kaliumhaltige Lösung in die Koronararterien infundiert. Gegebenenfalls erfolgt der Eingriff in Hypothermie, sodass der Sauerstoffbedarf der Organe zusätzlich reduziert wird. Einige kardiale Eingriffe, wie zum Beispiel das Einbringen von Occludern in Septumdefekte, eine Atrioseptostomie oder Ballonangioplastie können minimal-invasiv mittels Herzkatheter erfolgen.

In Deutschland werden jährlich rund 600 isolierte kongenitale Ventrikelseptumdefekte verschlossen, wobei die Hälfte der Patient*innen unter einem Jahr alt sind. (17) Bei einem Verhältnis zwischen dem Blutfluss durch den Pulmonalkreislauf (Qp) und dem Blutfluss durch den Systemkreislauf (Qs) von 1,5:1 bis 2:1, bei Symptomatik einer Herzinsuffizienz oder wenn der pulmonalarterielle Druck halbsystemische Werte übersteigt, besteht eine Operationsindikation in den ersten 6 Lebensmonaten. Anderenfalls findet der Verschluss im Vorschulalter statt, da sich 30-40% der Defekte innerhalb der ersten 3 Jahre spontan verschließen. (18) Über einen transatrialen oder

transventrikulären Zugang wird der Defekt mit einem Patch aus autologem Perikard, xenogenem oder synthetischem Material verschlossen. Seltener erfolgt der Verschluss durch eine Direktnaht. Die Letalität bei einem isolierten VSD-Verschluss liegt bei unter 2%, bei multiplen Defekten bei 7%. Zu 98% zeigt sich postoperativ ein verschlossener VSD bzw. ein noch minimaler, nicht hämodynamisch relevanter Rest-VSD. (19)

An isolierten Atriumseptumdefekten werden in Deutschland rund 550 Kinder jährlich operiert. Die Operationsindikation verhält sich ähnlich zu dem der Ventrikelseptumdefekte. Ein Verschluss ist bei hämodynamisch relevanten Defekten im Vorschulalter indiziert. Der Zugang erfolgt über eine rechtsseitige Atriotomie ventral der Crista Terminalis. Die Letalität für den Verschluss eines Atriumseptumdefekts Typ II liegt bei unter einem Prozent. (20)

Hämodynamisch relevante PDAs werden anhand der klinischen Symptomatik (Notwendigkeit respiratorischer oder inotroper Unterstützung), sowie der echokardiographischen Befunde identifiziert. (8) Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird ein katheterinterventioneller Verschluss mittels Coils oder Okkludern angestrebt. Einige Verschlusssysteme sind bereits für Frühgeborene mit einem Gewicht ≥700g zugelassen. (9) Seltener ist eine offene chirurgische PDA-Ligatur notwendig.

Die Dilatation einer Pulmonalstenose erfolgt meist interventionell durch einen Ballon oder Stent. Eine operative Versorgung mittels Kommissurotomie ist nur bei starken Fehlbildungen an der Pulmonalklappe notwendig. Die Letalität liegt interventionell bei 0-0,5% und chirurgisch bei <1,5%. (6)

Pro Jahr werden rund 280 Kinder mit einer Fallot‘schen-Tetralogie operiert, wovon etwa die Hälfte unter einem Jahr alt sind. In der Regel werden die Säuglinge zumeist zwischen dem dritten und vierten Monat operiert. (7) Der Eingriff erfolgt über eine mediane Sternotomie mit Anschluss an die extrakorporale Zirkulation (EKZ). Der VSD wird mittels Patch verschlossen, die stenosierenden Muskelbündel im rechtsventrikulären Ausflusstrakt werden durchtrennt, sowie gegebenenfalls mit einem autologen Perikardpatch erweitert.

Die perioperative Letalität bei der TOF liegt bis zum ersten Lebensjahr bei circa 2,8%. Anschließend sinkt das Risiko auf 0,8%. Liegt eine Pulmonalatresie vor, so beträgt je nach chirurgischer Prozedur die perioperative Mortalität 5-20%. (7)

Bei der Transposition der großen Arterien ist die Standard-Prozedur die arterielle Switch Operation (ASO). Hier erfolgt der Austausch zwischen der Aorta und der Pulmonalarterie samt ihrer Koronararterien. Diese ist bei der TGA Gruppe I und II zu 80% durchführbar. Die Letalität liegt in Deutschland in Gruppe I bei rund zwei Prozent, in Gruppe II bei drei Prozent. (6) In Gruppe III erfolgen komplexere Operationen, da auch eine Rekonstruktion des Ausflusstraktes und ein Verschluss des VSD notwendig ist (z.B. Rastelli-OP, hierbei wird der Blutfluss durch den VSD in die Aorta geleitet und ein RV-PA-Conduit angelegt). In Gruppe IV findet eine Damus-Kaye-Stansel-OP (End-zu-Seit-Anastomosierung der Pulmonalarterie mit der Aorta Ascendens) statt.

Das hypoplastische Linksherzsyndrom ist die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz im Neugeborenenalter und die häufigste Todesursache, unter den angeborenen Herzfehlern, in der ersten Lebenswoche. (7) Zumeist sind mehrere Palliationsschritte (Norwood-Operation I-III) für die operative Kreislauftrennung notwendig. (vgl. Appendix 1, S.83) In Deutschland werden etwa 100 Norwood-Operationen jährlich durchgeführt. Das höchste intraoperative Risiko birgt die Norwood-1 mit 20-30%. Die 1-Jahres-Überlebensrate wird zwischen 60-80% angegeben. (7)

1.3 Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation

Bei einem Herz-Kreislauf-Stillstand (Cardiac Arrest, CA) kommt es zu einer Unterbrechung der Blutzirkulation im gesamten Körper durch Versagen der Pumpfunktion des Herzens und/oder Verlust des systemarteriellen Widerstandes. Infolgedessen können lebenswichtige Organe nicht mehr ausreichend versorgt werden. (10)
Im Krankenhaus tritt ein solches Ereignis bei etwa 2-6% der Kinder mit einer Herzerkrankung auf und ist mit einer erheblichen Mortalität verbunden. (11-15) Gemäß des European Resuscitation Council for Resuscitation wird die Inzidenz eines postoperativen Herzstillstandes nach herzchirurgischem Eingriff bei Kindern mit 4% angegeben. (16,17) Diese treten zumeist postoperativ auf einer Intensivstation auf. Die

häufigsten Ursachen für Herzstillstände im Krankenhaus sind die respiratorische Insuffizienz (Asphyxie) und der Kreislaufschock (Ischämie). Bei schätzungsweise 43-64% der Kinder kommt es zu einer Wiedererlangung eines Spontankreislaufes (return of spontaneous circulation, ROSC) durch die Reanimationsmaßnahmen. (18) Die Ergebnisse in Bezug auf das Überleben variieren zwischen den veröffentlichten Studien. Daten der 2000er Jahre aus dem Register Get With The Guidlines Resuscitation (GWTG-R) der American Heart Association gaben ein Überleben von rund 22% bei pädiatrischen Patient*innen (<21 Jahre alt) bis zur Entlassung an. (19,20) Bei überlappenden Studien variierten die Überlebensraten für pädiatrische Herzpatient*innen zwischen 19 und 42%, mit einer Verbesserung des Überlebens über die Zeit. (21-26)

Bei Kindern mit Herzerkrankungen wird im Vergleich zu Kindern mit anderen Erkrankungen eine mehr als zehnfach erhöhte Herzstillstandsrate berichtet. (15) Allerdings ist das Überleben dieser signifikant höher, als die der nicht kardial erkrankten Kinder (37% vs. 23%). (27) Zwischen einer ein- und 15-minütigen Dauer der kardiopulmonalen Reanimationen nahm die Überlebenszeit in der Studie von Matos et al. linear um 2,1% pro Minute ab. Die Rate eines günstigen neurologischen Outcomes nahm um 1,2% pro Minute ab. (28) Die CPR-Dauer scheint somit proportional mit der Überlebenswahrscheinlichkeit zusammenzuhängen. Im Vergleich zu nicht kardial erkrankten Kindern hatten herzchirurgische Patient*innen die höchsten Odds Ratios für ein Überleben (OR=2,5) und ein günstiges neurologisches Outcome (OR=2,7). Neuere Studien zeigen ebenfalls, dass das Gesamtüberleben dieser im Vergleich zum anderen Patientenkollektiv auch verlängert ist. (27,28) Eine Ausnahme bilden die Patient*innen mit einem univentrikulären Herzfehler. Diese zeigen eine erhöhte Mortalität nach der Herz-Lungen-Wiederbelebung. (18)

Faktoren, die mit dem Outcome nach einem postoperativen Herz-Kreislauf-Stillstand bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern assoziiert sind, sind bislang nicht ausreichend evaluiert. Frühere Studien zeigten ein junges Alter, Frühgeburtlichkeit, genetische Syndrome, präoperative Komorbiditäten und die Kategorien 4/5 der Society of Thoracic Surgeons und der Society of Thoracic Surgeons – European Association for Cardio-Thoracic Surgery (STS-EACTS) als stärkste Risikofaktoren für einen postoperativen Herzstillstand. (11,22,23,26) Die Studie von Duke et al. erbrachte, dass

eine verlängerte Dauer des kardiopulmonalen Bypasses und ein erhöhtes Serumlaktat in der frühen postoperativen Phase Risikofaktoren für einen Herzstillstand und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind. (29) Weitere signifikante Marker sind ein hoher prä- und postoperativer Katecholaminbedarf, eine verlängerte Reanimationsdauer, sowie ein niedriger arterieller pH-Wert des Blutes. (22) So dokumentierte die Publikation von Berg et al. eine Überlebensrate von 66% bei einer Reanimationsdauer von eins bis drei Minuten, während bei einer Reanimation >30 Minuten lediglich 28% bis zur Entlassung überlebten. (20) Suominen et al. beschrieb zusätzlich eine präoperative mechanische Beatmung und eine verlängerte Aortenklemmzeit als signifikante Risikofaktoren eines Herz-Kreislauf-Stillstandes. (23) Eine Nierenfunktionsstörung vor dem CA wurde ebenso mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert. (30) Die Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen (gastrointestinale Blutungen, intestinale Ischämie, Ileus, perforierte Ulcera) im weiteren stationären Verlauf bei herzchirurgischen Patienten ist relativ gering (0,3 – 3%), jedoch bei Eintritt mit einer hohen Sterblichkeit verbunden (12-67%). (31-33)

Bei einem refraktären Herz-Kreislauf- oder Lungenversagen kann eine extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation, ECPR) unter Hinzunahme einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in Betracht gezogen werden. Die veno-arterielle ECMO (va-ECMO) kommt bei einem kombinierten Herz- und Lungenversagen zum Einsatz. Hier erfolgt der Abfluss des desoxygenierten Blutes aus den Hohlvenen oder dem rechten Vorhof über den venösen Schenkel der ECMO, während die zurückführende Kanüle mit oxygeniertem Blut in eine Arterie, zumeist die Aorta, fließt. Somit kann das Herz entlastet und der Blut-Gasaustausch gewährleistet werden. (34) Die Verwendung dieser rescue-Therapie kann in Einzelfällen die Überlebenschancen bis zur Entlassung erhöhen und ein günstiges neurologisches Outcome bewirken. (30,35) Ein längerer Einsatz einer ECMO birgt ein erhöhtes Risiko von durch die Entwicklung von Endorganverletzungen (thromboembolische Ereignisse, intrakranielle Blutungen) und geht mit einer erhöhten Sterblichkeit einher. (24)

1.4 Zielsetzung der Studie

Das Überleben nach IHCA (in-hospital cardiac arrest) hat sich in den vergangenen Jahrzehnten insgesamt verbessert. In der Publikation von Holmberg et al. zeigt sich

ein absoluter Anstieg der Überlebensrate von 19% bei pulslosem CA und 9% bei nicht-pulslosem CA zwischen 2000 und 2018 bei pädiatrischen Patient*innen in den USA. (36) Ab dem Jahre 2010 zeichnet sich jedoch eine Stagnation, mit Erreichen eines Plateaus der Überlebensrate, an. (36) Trotz Bemühungen des Deutschen Reanimationsregisters diese Daten auch innerhalb Deutschlands zu erfassen, liegen derzeit lediglich Ergebnisse zum pädiatrischen OHCA (out-of-hospital cardiac arrest) vor; Daten zum pädiatrischen IHCA in Deutschland gibt es bisher noch nicht. (37) Da Kinder mit angeborenen Herzfehlern ein besonders hohes Risiko für einen (postoperativen) Herzkreislaufstillstand haben, ist es essentiell Daten dieser spezifischen Kohorte zu erfassen. Gemäß den Empfehlungen der International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) der „Ten Steps Toward Improving In-Hospital Cardiac Arrest Quality Of Care And Outcomes" ist besonders die Prävention eines CA ein wichtiger Bestandteil zur Verbesserung der Mortalität. (38)

In der Literatur gibt es nur begrenzte und zum Teil auch widersprüchliche Daten, welche potenziellen Risikofaktoren das Outcome beeinflussen. Mithilfe dieser Studie sollen assoziierte Risikofaktoren identifiziert werden, welche perspektivisch auf die Prognose und Therapieentscheidung schließen lassen können. Zudem lassen sich möglicherweise einige Faktoren modifizieren, um das Outcome therapeutisch zu verbessern.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss diverser Prä-, Intra- und Post-Arrest-Marker auf das Überleben und neurologische Outcome bei Kindern mit angeborenen Herzfehler nach einem operativen Eingriff zu evaluieren. Als primärer Endpunkt stand somit das Überleben bis zur Entlassung und sekundär das neurologische Outcome bei Entlassung im Vordergrund.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Datenerhebung und -extraktion

Die vorliegende Arbeit wurde unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und unter Beachtung gesetzlicher Richtlinien und Bestimmungen erstellt.

Retrospektiv wurden alle pädiatrischen Patient*innen im Zeitraum vom Juni 2010 bis zum Juni 2020, welche im Deutschen Herzzentrum Berlin (seit dem 01.01.2023 Deutsches Herzzentrum der Charité) postoperativ einen Herz-Kreislauf-Stillstand

erlitten hatten und reanimiert wurden, für die vorliegenden Arbeit analysiert. Der CA wurde als Herz-Kreislauf-Versagen mit Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation für mehr als 1 Minute definiert.
Faktoren, welche gegebenenfalls einen Einfluss auf das Outcome haben könnten, wurden vorab festgelegt. Mithilfe der elektronischen Patientenakte (inkl. Visiteneinträge und Laborwerte), der Verlegungs- und Entlassungsbriefe, sowie den Operationsberichten konnten die Parameter zusammengetragen werden. Die Daten der Patientenfälle vom Juni 2010 bis zum Dezember 2012 wurden über die archivierte Akte aus dem klinischen Informationssystem zusammengetragen. Ab dem Jahre 2013 wurden die Daten der elektronischen Patientenakte aus dem elektronischen Patientendokumentationssystem entnommen.

2.2 Patientenkollektiv und demographische Daten

Demographische Daten beschreiben das Patientenkollektiv und umfassen unter anderem die Geschlechterzugehörigkeit, das Alter, die Größe und das Gewicht. Bezüglich des Alters wurde die Kohorte in fünf Subgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst die Neugeborenen bis zum 28. Lebenstag. Gruppe zwei beinhaltet die Säuglinge vom 29. Tag bis zum Ende des ersten Lebensjahres. Anschließend folgt das Kleinkindalter vom zweiten bis zum dritten Lebensjahr und das Kindesalter vom vierten bis zum zwölften Lebensjahr. Die letzte Gruppe bilden die Jugendlichen mit einem Alter von 13 bis 18 Jahren. Zusätzlich wurde notiert, wenn es sich bei dem/der Patient*in um ein Frühgeborenes (< 37. Schwangerschaftswoche) handelt und/oder eine syndromale Erkrankung, wie z.B. die Trisomie 21 vorliegt.

Eine weitere wichtige Einteilung der Kohorte erfolgte anhand der Diagnose des angeborenen Herzfehlers in der untenstehenden Tabelle. Es erfolgte die Klassifizierung der Diagnosen in zusammenfassende Kategorien:

Herzfehler	Beschreibung	Beispiel
• Univentrikuläre Herzfehler	Nur eine suffiziente Pumpkammer	HLHS Pulmonal- und Trikuspidalatresie
• Shunt-Vitium	Vermischung des sauerstoffreichen mit dem sauerstoffarmen Blut	ASD VSD
• Shunt-Vitium komplex		VSD + Aortenisthmusstenose

• TGA	Aorta und Truncus pulmonalis vertauscht	
• TGA komplex		TGA + VSD + PA
• AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt mit unterschiedlich ausgeprägter Anomalie der atrioventrikulären Herzklappen zwischen Vorhöfen und Kammern	
• AVSD komplex		AVSD + TOF
• Links-Herz-Obstruktion	Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn und ihrer Abgänge	Aortenstenose hypoplastischer Aortenbogen
• Rechts-Herz-Obstruktion	Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflussbahn und ihrer Abgänge	TOF
• „Pulmonalatresie (PA) mit VSD“	Maximalform der TOF, da die Pulmonalarterie verschlossen ist	
• Totale Lungenevenenfehl-mündung	Pulmonalvenen münden außerhalb des linken Vorhofs	
• andere		Truncus Arteriosus Communis

Tabelle 1: Klassifizierung der angeborenen Herzfehler. HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; ASD: Atriumseptumdefekt; VSD: Ventrikselseptumdefekt; TGA: Transposition der großen Arterien; PA: Pulmonalatresie; AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt; TOF: Fallot‘sche-Tetralogie.

2.3 Präoperative Risikobewertung

Zur präoperativen Risikobewertung existieren bereits verschiedene Scoring-Systeme, um das Sterblichkeitsrisiko verschiedener Eingriffe vorab einschätzen zu können. (39-41) In dieser Arbeit wurden hierfür der Aristotle Score, sowie der STS-EACTS-Mortalitätsscore (Society of Thoracic Surgeons – European Association for Cardio-Thoracic Surgery) verwendet.

2.3.1 Aristotle Comprehensive Score

Der Aristotle Comprehensive Score (ACS) besteht aus der Addition des „Aristotle Basic Scores (ABS)“ sowie einer „individuellen Komplexitätspunktzahl“. Für die Entwicklung der Scores beteiligten sich insgesamt 50 Zentren in 23 Nationen. Für den Aristotle Basic Score wurden für 145 verschiedene herzchirurgische Eingriffe bei angeborenen Herzfehlern unter Berücksichtigung der Mortalität, Morbidität und der technischen Schwierigkeit Werte von 1,5 bis 15 vergeben. (39)

Der Aristotle Comprehensive Score inkludiert neben dem ABS eine Summe aus „Procedure dependent and independent factors”, welche zusätzlich

patientenangepasste Faktoren miteinbeziehen. So umfassen Prozedur-abhängige Faktoren beispielsweise das Alter und anatomische Besonderheiten. Unabhängige Faktoren sind zum Beispiel Vorerkrankungen bzw. Syndrome, welche das peri- und postoperative Risiko erhöhen können.
Für beide Faktoren können jeweils fünf Punkte hinzuberechnet werden, sodass hierfür eine Maximalpunktzahl von zehn Punkten erreichbar ist. (39) Eine äußerst komplexe chirurgische Operation, wie beispielsweise eine biventrikuläre Korrektur beim hypoplastischen Linksherzkomplex in Verbindung mit genetischen und anatomischen Besonderheiten beim Kind kann somit ein Aristotle Comprehensive Score von maximal 25 Punkten erreichen. Je höher die Punktzahl, desto komplexer ist die Operation und umso höher die Mortalitätswahrscheinlichkeit. Eingeteilt wurde die Punktzahl in aufsteigende Level. Eine Punktzahl von 1,5 – 5,9 Punkten entspricht Level eins; 6 – 7,9 Level zwei; 8 – 9,9 Level drei; 10 – 15 Level vier; 15,1 – 20 Level fünf und 20,1- 25 Level sechs.

2.3.2 STS-EACTS-Mortalitätsscore

Der STS-EACTS-Mortalitätsscore ist ein Scoring-System, welches die Eingriffe ausschließlich nach dem Mortalitätsrisiko der vorhandenen Patient*innen in der STS-EACTS-Datenbank gruppiert. Anhand von 77.294 Patient*innen-Daten wurde das Sterblichkeitsrisiko für 148 verschiedene herzchirurgische Operationen bei angeborenen Herzfehlern im Zeitraum von 2002 bis 2007 ermittelt. Jeder Eingriff erhielt eine Punktzahl zwischen 0,1 und 5,0 basierend auf der Sterblichkeit (= mortality score). Nach steigendem Risiko wurden die Operationen in insgesamt 5 Kategorien eingeteilt (= risk category), sodass letztendlich eine Stratifizierung der Sterblichkeit nach Komplexität des chirurgischen Eingriffs aus der multizentrischen Datenbank STS-EACTS erfolgte. (40) So hat die Korrektur eines Vorhofseptumdefektes den Mortalitätsscore von 0,1 und gehört somit in die Mortalitätskategorie eins, während die komplexe Norwood Prozedur einen Score von vier und somit in die höchste Risiko-Kategorie von fünf fällt.
Anhand des Punktwertes wurden die Eingriffe anschließend nach zunehmender Komplexität in 5 Klassen eingeteilt. Prozeduren mit einem Komplexitätslevel von 1 – 3 wurden als „weniger komplex“ mit niedrigerer Mortalität definiert, während die Kategorien 4 – 5 eine hohe Komplexität mit höherer Mortalität darstellen.

2.4 Intraoperative Parameter

Aus den Operationsberichten wurde die Aortenklemmzeit sowie die Bypasszeit in Minuten entnommen. Als Bypasszeit wurde die Zeit mit dem Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine definiert, welche die extrakorporale Oxygenierung und CO2-Elimination übernimmt. Zusätzlich wurde notiert, ob der Eingriff in Normothermie oder Hypothermie (induziertes Absinken der mittleren Körperkerntemperatur auf unter 35°C) stattfand. Ein weiterer relevanter Parameter ist der Thoraxverschluss nach Operationsende. Meist erfolgt ein primärer Thoraxverschluss. Unter Umständen kann jedoch auch ein sekundärer Thoraxverschluss angestrebt werden, wenn hämodynamische Ursachen und Instabilitäten dies erforderlich machen.

2.5 Postoperative Parameter

Ein wichtiger Parameter, welcher im weiteren Verlauf postoperativ evaluiert wurde ist das Vorliegen einer Sepsis. Die internationale Arbeitsgruppe „Sepsis-3 Task Force“ definiert den Begriff „Sepsis“ als eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer dysregulierten Wirtsreaktion auf eine Infektion. Die Organdysfunktionen werden anhand des etablierten Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores, bestehend aus sechs Organsystemen mit jeweils null bis vier Punkten, bestimmt (vgl. Tabelle 2). Eine Sepsis-assoziierte Organdysfunktion liegt bei einer Veränderung um ≥2 Punkte vor. (42)

Organsystem	**0 Punkte**	**1 Punkt**	**2 Punkte**	**3 Punkte**	**4 Punkte**
Kardiovaskuläres System	MAP ≥ 70, kein Vasopressor	MAP < 70, kein Vasopressor	Dopamin ≤5 µg/kg/min oder Dobutamin	Dopamin ≤15 µg/kg/min oder (Nor)-adrenalin ≤0,1 µg/kg/min	Dopamin >15 µg/kg/min oder (Nor)-adrenalin >0,1 µg/kg/min
Atmungssystem (*PaO_2 / FiO_2)*	> 400 mmHg	301–400 mmHg	201–300 mmHg	101–200 mmHg	≤ 100 mmHg
Gerinnungssystem (*Thrombozyten-zahl)*	>150/nl	<150/nl	<100/nl	<50/nl	<20/nl
Niere (*Kreatinin und Urinausscheidung)*	<1,2 mg/dl	1,2–1,9 mg/dl	2,0–3,4 mg/dl	3,5–4,9 mg/dl oder Harnaus-scheidung <500 ml/24h	≥5,0 mg/dl oder Harnaus-scheidung <200 ml/24h

Leber (*Gesamt-Bilirubin)*	<1,2 mg/dl	1,2–1,9 mg/dl	2,0–5,9 mg/dl	6,0–11,9 mg/dl	≥12 mg/dl
Zentrales Nerven System (Glasgow-Coma-Scale)	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	≤ 5

Tabelle 2: Kalkulation des SOFA-Scores. MAP: mean arterial pressure (= mittlerer arterieller Druck); PaO2: arterieller Sauerstoff-Partialdruck; FiO2: inspiratorische Sauerstoff-Fraktion. (42)

Zeigte sich eine Bakteriämie, ein Nachweis von Keinem im Trachealsekret (ggf. mit röntgenologischem Nachweis einer Pneumonie) oder Hinweise für einen Infekt (z.B. Wundinfektion) mit erforderlicher Einleitung/Umstellung der Antibiose und kein Erfüllen der Sepsis Kriterien, so wurden diese als „Infektion“ gewertet.
Ein weiterer postoperativer Risikofaktor ist das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel den AV-Blöcken mit Überleitungsstörung im Bereich des Atrioventrikularknotens.

2.6 Reanimationsdaten

Die Datenerfassung im Rahmen dieser Studie erfolgt in Anlehnung an das Utstein template gemäß den Empfehlungen der American Heart Association. (43,44) Folgende Parameter wurden hierbei erhoben: Abstand zwischen OP-Ende und Reanimationsbeginn (Def.: Operationsende = Abschluss der letzten Hautnaht, Reanimationsbeginn = Beginn der Herzdruckmassage), Ort der Reanimation (Intensivstation, Normalstation, Operationssaal, Herzkatheterlabor), Reanimationsursache (Blutung, Fontan-Versagen, Herzrhythmusstörungen (HRST), Ischämie, Low Cardiac Output (LCO), Pulmonale Hypertonie, respiratorisch, Shuntverschluss, Tamponade, Sonstiges, unklar), minimaler pH-Wert, ROSC, Implantation einer ECMO (primäre/sekundäre Etablierung).

2.7 Laborwerte und die Beurteilung der Organfunktion

Eines der betrachteten Laborparameter ist das C-reaktive Protein (CRP). Hierbei handelt es sich um ein Akute-Phase-Protein, welches in der Leber gebildet wird und die Opsonierung von Pathogenen verstärkt. Eine Erhöhung gilt ab Werten von über fünf mg/L. Ursächlich hierfür sind zumeist bakterielle Infektionen – aber auch Operationen und Tumore können eine Erhöhung zur Folge haben. (45) Aus dem Labor wurden die CRP-Werte für die Zeiträume 24 bis 48 Stunden, 48 Stunden bis 7 Tage,

sowie 7 bis 14 Tage nach der Reanimation ermittelt. Lagen mehrere Werte für einen Zeitraum vor, so wurde nur der höchste Wert dokumentiert.
Als Nächstes erfolgt die Betrachtung des Laktats. Dieses entsteht beim anaeroben Abbau von Glukose zur Energiegewinnung. Normwerte befinden sich im Bereich von 4,5 bis 20 mg/dL. Erhöhungen zeigen sich bei Sauerstoffmangel im Rahmen von Ischämien, Schockzuständen oder bei metabolischer Azidose. Zur prädiktiven Vorhersage wurde zunächst der Laktatwert bis zu drei Stunden vor Reanimationsbeginn (≙ Baseline-Wert) ermittelt. Anschließend erfolgte die Auflistung des Wertes nach 6, 12 und 24 Stunden, sowie der Maximalwert unter oder nach der Reanimation.
Zur Beurteilung und Prognoseabschätzung von Schockpatient*innen auf der Intensivstation ist vor allem die Laktat-Clearance, d.h. die Geschwindigkeit der hepatischen Laktat Eliminierung, entscheidend. (29,46,47) Mit der Clearance-Zeit wurde die Zeit in Stunden berechnet, bis sich das Laktat wieder normalisierte (<20 mg/dL).

2.7.1 Hepatic-Dysfunction-Score

Zur Bewertung der Leberfunktion wurde für die Patient*innen der Hepatic-Dysfunction-Score (HDS) berechnet (vgl. Tabelle 3). Dieser beinhaltet zum einen die Transaminase Alanin-Aminotransferase (ALT, früher auch Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) genannt), welche im Zytosol der Hepatozyten vorkommt und daher ein Marker für eine hepatozelluläre Schädigung ist. (48) Ein weiterer relevanter Wert ist das Gesamtbilirubin, der beim Abbau von Hämoglobin entsteht. Eine Erhöhung des Wertes kann mit einer Leberdysfunktion assoziiert sein, da die Konjugation der Abbauprodukte in den Hepatozyten stattfindet. (49) Zuletzt wird die Prothrombinzeit beurteilt, die ein Maß für die extrinsische Aktivität der plasmatischen Gerinnung darstellt. (50)

Score	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
ALT (IU/L)	< 100	100 – 1000	>1000 – 2000	>2000 – 3000	>3000
Bilirubin (mg/dL)	<1,5	1,5 – 2	>2 – 4	>4 – 6	>6
PTZ (%)	>50	40 – 50	30 – 39	20 – 29	<20

Tabelle 3: Kalkulation des Hepatic Dysfunction Scores. ALT: Alanin-Aminotransferase; PTZ: Prothrombinzeit. (31)

Durch Berechnung des HDS ist ein Wert von null bis maximal zwölf Punkten möglich. Ein Score von null bis zwei wird als keine bzw. geringe Leberschädigung gewertet. Eine Punktzahl von drei bis fünf als moderate und ein Wert von sechs bis zwölf als schwere Leberfunktionsstörung definiert. (31) Der Hepatic-Dysfunction Score wurde, soweit im Labor vorhanden, für die Zeiträume 24 bis 48 Stunden, 48 Stunden bis 7 Tage, sowie 7 bis 14 Tage nach der Reanimation berechnet.

2.7.2 Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Klassifikation

Zur Beurteilung einer akuten Nierenschädigung wurde die KDIGO-Klassifikation der „Acute Kideney Injury“ (AKI) verwendet (vgl. Tabelle 4). Diese vereint die RIFLE-Kriterien (Akronym für „Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease“), sowie die drei Stadien „Risk“, „Injury“ und „Failure“ der AKIN-Kriterien (Acute Kidney Injury Network). (51,52)

Schwergrad	Serumkreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg ≥0,3 mg/dL innerhalb von 48 Stunden	<0,5 ml/kg/h über mehr als 6 Stunden
2	2- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	<0,5 ml/kg/h für >12 Stunden
3	≥3-facher Kreatininanstieg oder Serum-kreatinin ≥4 mg/dL mit einem akuten Anstieg ≥0,5 mg/dL	<0,3 ml/kg/h für >24 Stunden oder Anurie >12 Stunden

Tabelle 4: KDIGO: AKI-Klassifikation. (51)

Anhand des Serumkreatinins und der Diurese wurden ebenfalls für die Zeiträume 24 bis 48 Stunden, 48 Stunden bis 7 Tage, sowie 7 bis 14 Tage nach der Reanimation, falls zutreffend, der Schweregrad der akuten Nierenschädigung ermittelt.
Zusätzlich wurde notiert, wenn die Verschlechterung der Nierenfunktion ein Nierenersatzverfahren (Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration, Peritonealdialyse) erforderlich machte.

2.8 Sonstige Parameter

Zur Quantifizierung des Katecholaminbedarfs wurde erstmals der Inotropie-Score (IS) in einer Studie von Wernovsky et al. bei Neugeborenen nach einer arteriellen Switch-Operation beschrieben. (48) Der Vasoactive-inotropic Score (VIS) von Gaies et al.

erweitert den Inotropie-Score um weitere vasoaktive Wirkstoffe (Milrinon, Vasopressin und Norepinephrin) (vgl. Abbildung 1). (54)

IS = Dopamindosis [µg/kg/min]

+ Dobutamindosis [µg/kg/min]

+ 100 x Adrenalindosis [µg/kg/min]

VIS = IS

+ 10 x Milrinondosis [µg/kg/min]

+ 10.000 x Vasopressindosis [IU/kg/min]

+ 100 x Noradrenalindosis [µg/kg/min]

Abbildung 1: Kalkulation des IS und VIS. IS: Inotropie-Score; VIS: Vasoactive-inotropic Score. (54)

In der vorliegenden Arbeit wurde der maximale VIS beginnend von der stationären Aufnahme bis 24 Stunden postoperativ ermittelt.

Weiterhin wurde der stationäre Aufenthalt in Tagen dokumentiert. Es erfolgte die Differenzierung zwischen dem Aufenthalt auf der Intensivstation und der peripheren Normalstation.

Auf der Intensivstation befanden sich vor allem Patient*innen zur postoperativen Überwachung, instabile Patient*innen, sowie Patient*innen im sedierten und intubierten Zustand. Für die Datenanalyse war ebenfalls die Intubationsdauer von Interesse. Die Dauer der Beatmung wurde vom Beginn bis zur 1. Extubation, sowie ab dem Zeitpunkt der Reanimation bis zur letzten Extubation ermittelt. Ferner wurde die Intubationsdauer über den gesamten stationären Aufenthalt berechnet. Angegeben wurde die Zeit in Stunden [h].

Zusätzlich wurde notiert, ob die Patient*innen bereits vor Eintritt der Reanimation intubiert waren oder erst mit Reanimationsbeginn eine Intubation durchgeführt wurde. Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation, ob sich das Reanimationsereignis in der Kernarbeitszeit ereignete. Definiert wurde die Kernarbeitszeit von Montag bis Freitag in der Zeit von 7 bis 19 Uhr. Ebenfalls hiervon ausgeschlossen wurden gesetzliche Feiertage.

2.9 Endpunkte

Als primärer Endpunkt nach der postoperativen Reanimation war das Überleben bis zur Entlassung beziehungsweise Verlegung in eine pädiatrische Rehabilitation von wichtigster Relevanz. Kam es zu einem Versterben der Patient*innen erfolgte die Einteilung der Todesursache in sieben Kategorien:

- Beendigung der Herzdruckmassage
- Einstellen der ECMO-Therapie
  (z.B. bei Blutungskomplikationen, keine Etablierung eines Kreislaufes)
- Therapiezieländerung von kurativ zu palliativ
  (z.B. keine erneute Einleitung einer CPR, keine Gabe von Katecholaminen)
- Sepsis mit Multiorganversagen
- Zerebral
  (z.B. intrakranielle Blutungen, Einklemmungen, Hirntod)
- Respiratorisch
  (z.B. respiratorisches Versagen, keine Oxygenierung möglich)
- Andere
  (z.B. akute Transplantatabstoßung)

Eine genaue Zuordnung der Todesursache in eine der oben genannten Kategorien ist nicht immer eindeutig möglich, da nicht selten mehrere überschneidende Faktoren den Tod verursachten. Die Klassifizierung erfolgte daher in den am wahrscheinlichsten verursachenden Auslöser.
Sekundär war das neurologische Outcome von Interesse. Zur Beurteilung der neurokognitiven Funktion erfolgte eine Einteilung in die „Pediatric Cerebral Performance Category“ (PCPC) (vgl. Tabelle 5). (55) Retrospektiv wurde mittels Bildgebungen (kraniale Computertomographie (cCT), kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT), Schädelsonographie), elektrophysiologischen Untersuchungen (z.B. Elektro-enzephalografie (EEG), sensorisch/akustisch evozierte Potenziale), sofern vorhanden, sowie mittels pädiatrischer und neurologischer Mitbeurteilung im stationären Aufenthalt ein Score bei Aufnahme und Entlassung, soweit möglich, zugeordnet.

Score	Kategorie	Erläuterung
1	Normal	• Altersgerechtes Niveau • Kind besucht eine reguläre Schulklasse
2	Leichte Behinderung	• Bei Bewusstsein, aufmerksam • in der Lage auf altersgemäßer Ebene zu interagieren • Schuldkind besucht eine reguläre Schule, aber in ggf. nicht altersentsprechender Klasse • Möglichkeit eines leichten neurologischen Defizits
3	Mäßige Behinderung	• Wachsam • Ausreichende Gehirnfunktion zur Durchführung altersgerechter Tätigkeiten • Kind besucht eine Sonderschule und/oder weist Lerndefizite auf
4	Schwere Behinderung	• Wachsam • auf alltägliche Hilfe angewiesen
5	Koma oder vegetativer Zustand	• Jeglicher Grad von Koma ohne die Hirntodkriterien zu erfüllen (keine Interaktion mit der Umgebung, nicht ansprechbar) • Ggf. Reflexe, spontanes Augenöffnen und/oder erhaltender Schlaf-Wach-Rhythmus
6	Hirntod	• Apnoe, Areflexie und/oder isoelektrisches EEG

Tabelle 5: Pediatric Cerebral Performance Category. (55)

Zusätzlich wurden neurologische Komplikationen dokumentiert. Es erfolgte eine Zuordnung in sechs verschiedene Kategorien:

- Krampfanfall
- Hirnschädigung
- Hirntod
- Infarkt
- Blutung
- Andere

Hirnschädigungen zeigten sich in auffälligen Elektroenzephalographien (EEG) durch pathologische Allgemeinveränderungen. Als Symptome treten beispielsweise eine Areflexie, Paresen, sowie Nystagmen oder Blickdeviationen auf.
Der Hirntod wird durch einen irreversiblen Ausfall von Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm definiert. Infarkte zeigten sich durch die entsprechende Symptomatik im betroffenen Versorgungsgebiet und darauf-folgender zerebraler Bildgebung (cCT, cMRT). Blutungen

waren in Form von intraventrikulären Hämorrhagien häufig vorzufinden. Die gebräuchlichste Klassifikation geht auf „Papile“ zurück. (56) Beginnend von Grad eins (subependymale Blutung) bis Grad vier (Ventrikeleinbruchsblutung und Blutung ins Parenchym).

Zu dem Oberbegriff „Andere“ zählen Symptomkomplexe wie Kloni, Spastiken, Tonuserhöhungen, Kontrakturen, unwillkürliche Myoklonien, hyperkinetische Bewegungsstörungen und Muskelhypotonien ohne eindeutiges Korrelat.

Durch Beurteilung des PCPC in Kombination mit den neurologischen Ereignissen erfolgte die Einschätzung in ein „günstiges“ oder „ungünstiges“ neurologisches Outcome. Als günstiges neurologisches Outcome wurde ein PCPC ≤ 2 (altersgerechte Entwicklung bis leichte Beeinträchtigung) gewertet. Bei initialer stationären Aufnahme mit einem PCPC = 3 (mäßiggradige neurokognitive Beeinträchtigung) und gleichbleibender neurokognitiven Funktion bei Entlassung, wurde dieses ebenfalls als „günstiges Outcome“ gewertet. Bei Auftreten von neurologischen Komplikationen (s.o.) und einem PCPC ≥ 3 wurde das neurologische Outcome als ungünstig gewertet.

2.10 Statistische Analyse

Nach vollständiger Datenextraktion erfolgte die Analyse der Daten mit der Software „IBM SPSS Statistic“ (Version 27). Zur deskriptiven Statistik wurden als Lagemaß das untere Quartil (= 1. Quartil), der Median (= 2. Quartil), sowie das obere Quartil (= 3. Quartil) angegeben.

Für die statistische Analyse erfolgte zunächst die Überprüfung auf Normalverteilung. Der Shapiro-Wilk-Test und das dazugehörige Normalverteilungsdiagramm weisen darauf hin, dass keine Normalverteilung vorliegt.

Für stetige, nicht normalverteilte Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test, auch Wilcoxon-Rangsummen-Test genannt, angewandt. Bei dichotomen Variablen wurde der Chi^2-Test verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde für die vorliegende Arbeit auf 5% ($\alpha = 0.05$) festgelegt.

Zeigte sich in der Analyse eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert < 0,05, so wurde für diese Variablen eine logistische Regression durchgeführt. Hierbei wird eine Korrelation zwischen einer unabhängigen Variable und der dichotomen abhängigen Variable (Überleben bis zur Entlassung/ neurologisches Outcome) untersucht. Dargestellt wurden der Regressionskoeffizient B, die Odds-Ratio (Exp(B)), das obere und untere Konfidenzintervall (KI=95%), sowie die Signifikanz. Zeigt sich Exp(B) > 1,

so zeigt sich eine positive Korrelation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit und umgekehrt. Im Anschluss wurde mittels multipler binär logistischer Regression ein geeignetes Modell erstellt, um mögliche Zusammenhänge zwischen einer abhängigen (Überleben bis zur Entlassung/ neurologisches Outcome) und mehreren erklärenden Variablen aufzuzeigen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und demographische Daten

Insgesamt erlitten von Juni 2010 bis Juni 2020 249 pädiatrische Patient*innen postoperativ einen Herz-Kreislauf-Stillstand im DHZB. Die Geschlechterverteilung zeigt sich mit 124 Mädchen und 125 Jungen ausgeglichen. Auch bezüglich des Alters, der Größe und des Gewichts zeigen sich zwischen beiden Geschlechtern kein signifikanter Unterschied. (vgl. Tabelle 6) Frühgeburtlichkeit, syndromale Erkrankungen oder univentrikuläre Herzfehler kommen sowohl bei den Mädchen als auch Jungen zu etwa gleich großen Teilen vor. Ebenso verdeutlicht Tabelle 6, dass keine signifikanten Differenzen zwischen den Geschlechtergruppen herrschen.

	Weiblich (n=124)	**Männlich (n=125)**	**p-Wert**
Alter (Jahre)	0,34 [0,07 – 0,82]	0,30 [0,05 – 0,62]	0,414
Frühgeburt			0,975
Ja	25 (20,2%)	25 (20%)	
Nein	99 (79,8%)	100 (80%)	
Größe (cm)	59 [50 – 70]	58 [51 – 70]	0,922
Gewicht (kg)	4,72 [3,23 – 7,52]	4,75 [3,31 – 6,94]	0,635
Syndrom			0,530
Ja	32 (25,8%)	28 (22,4%)	
Nein	92 (74,2%)	97 (77,6%)	
UVH			0,295
Ja	36 (29,0%)	29 (23,2%)	
Nein	88 (71,0%)	96 (76,8%)	

Tabelle 6: Patientencharakteristika nach Geschlechterverteilung. UVH: Univentrikuläres Herz.

Die Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der eingeschlossenen Patient*innen. 126 Patient*innen (50,6%) waren Säuglinge, weitere 75 (30,1%) Neugeborene mit einem Lebensalter bis zum 28. Tag. Zum Zeitpunkt der Reanimation lag das mediane Alter der Kohorte bei 0,32 [0,06 – 0,72] Jahren, entsprechend etwa 3,8 Monate.

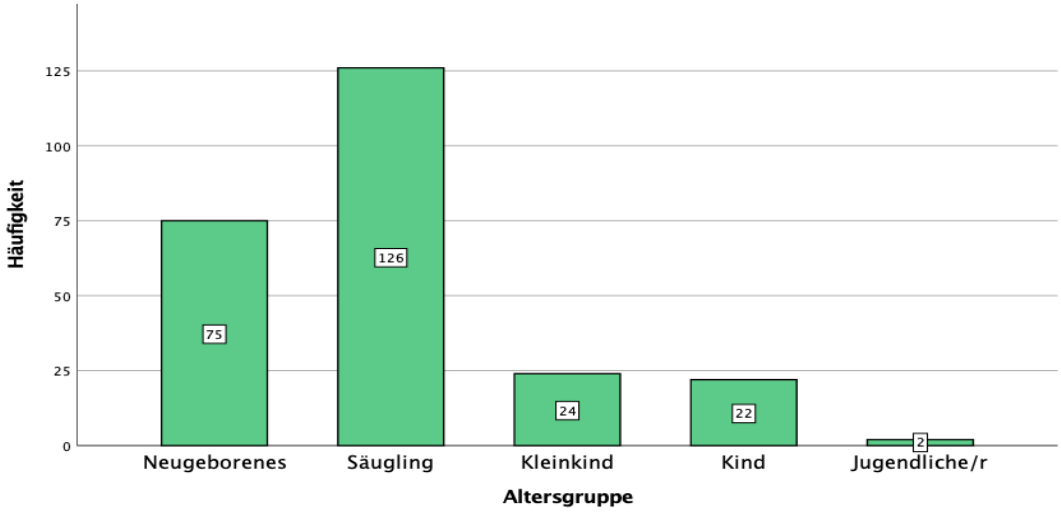


Abbildung 2: Verteilung nach Altersgruppe.

Von den 249 Betroffenen überlebten 186 (74,7%) bis zur Entlassung, während knapp ein Viertel (n=63) aller Patient*innen verstarben. Patient*innen, welche verstarben wiesen zum Reanimationszeitpunkt ein medianes Alter von fast einem Monat auf, während die Gruppe der Überlebenden signifikant älter war, im Median etwa 4½ Monate (vgl. Tabelle 7). Entsprechend waren die Verstorbenen signifikant kleiner (51cm vs. 61cm) und leichter (3,50kg vs. 5,03kg). Die Frühgeburtlichkeit und das Vorkommen von Syndromen zeigten sich zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich. Von den 60 Patient*innen mit einer syndromalen Erkrankung litten 21 an einer Trisomie 21.

	Anzahl	**Überleben bis zur Entlassung (n=186)**	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Geschlecht	249			0,325
Weiblich	124	96 (51,6%)	28 (44,4%)	
Männlich	125	90 (48,4%)	35 (55,6%)	
Alter (Jahre)	249	0,37 [0,10 – 0,88]	0,08 [0,03 – 0,43]	**< 0,001**
Frühgeburt				0,113
Ja	50	33 (17,7%)	17 (27,0%)	
Nein	199	153 (82,3%)	46 (73,0%)	
Größe (cm)	248	61 [53,00 – 72,00]	51 [48,00 – 60,00]	**< 0,001**
Gewicht (kg)	249	5,03 [3,52 – 7,64]	3,50 [2,75 – 5,13]	**< 0,001**
Syndrom				
Ja	60	44 (23,7%)	16 (25,4%)	0,780

Nein	189	142 (76,3%)	47 (74,6%)	
UVH				**< 0,001**
Ja	65	37 (19,9%)	28 (44,4%)	
Nein	184	149 (80,1%)	35 (55,6%)	

Tabelle 7: Patientencharakteristika nach Überleben bis zur Entlassung. UVH: Univentrikulärer Herzfehler.

44,4% der Verstorbenen wiesen einen univentrikulären Herzfehler auf, während bei den Überlebenden nur knapp ein Fünftel (19,9%) einen UVH zeigte. Das Vorhandensein eines univentrikulären Herzfehlers zeigte somit einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (vgl. Tabelle 7).

Werden die Patientencharakteristika nach dem UVH verglichen (vgl. Tabelle 8), so zeigen sich Patient*innen mit einem UVH signifikant jünger, kleiner und leichter, verglichen mit Patient*innen ohne UVH.

	UVH (n=65)	**Kein UVH (n=184)**	**p-Wert**
Alter (Jahre)	0,09 [0,03 – 0,48]	0,37 [0,09 – 0,82]	**< 0,001**
Frühgeburt			0,483
Ja	15 (23,1%)	35 (19,0%)	
Nein	50 (76,9%)	149 (81%)	
Größe (cm)	51 [48,00 – 60,50]	61 [53,00 – 72,00]	**< 0,001**
Gewicht (kg)	3,60 [2,77 – 5,06]	5,06 [3,51 – 7,84]	**< 0,001**
Syndrom			**0,003**
Ja	7 (10,8%)	53 (28,8%)	
Nein	58 (89,2%)	131 (71,2%)	

Tabelle 8: Patientencharakteristika nach UVH. UVH: Univentrikuläres Herz.

Die Einteilung der führenden Herzfehler innerhalb der Kohorte ist in Abbildung drei dargestellt.

Im Zeitraum von Juni 2010 bis zum Juni 2020 hatte knapp jedes vierte Kind aller postoperativen reanimierten Kinder einen univentrikulären Herzfehler. Von diesen litten 36 am hypoplastischen Linksherzsyndrom und 17 an einer Pulmonalatresie.

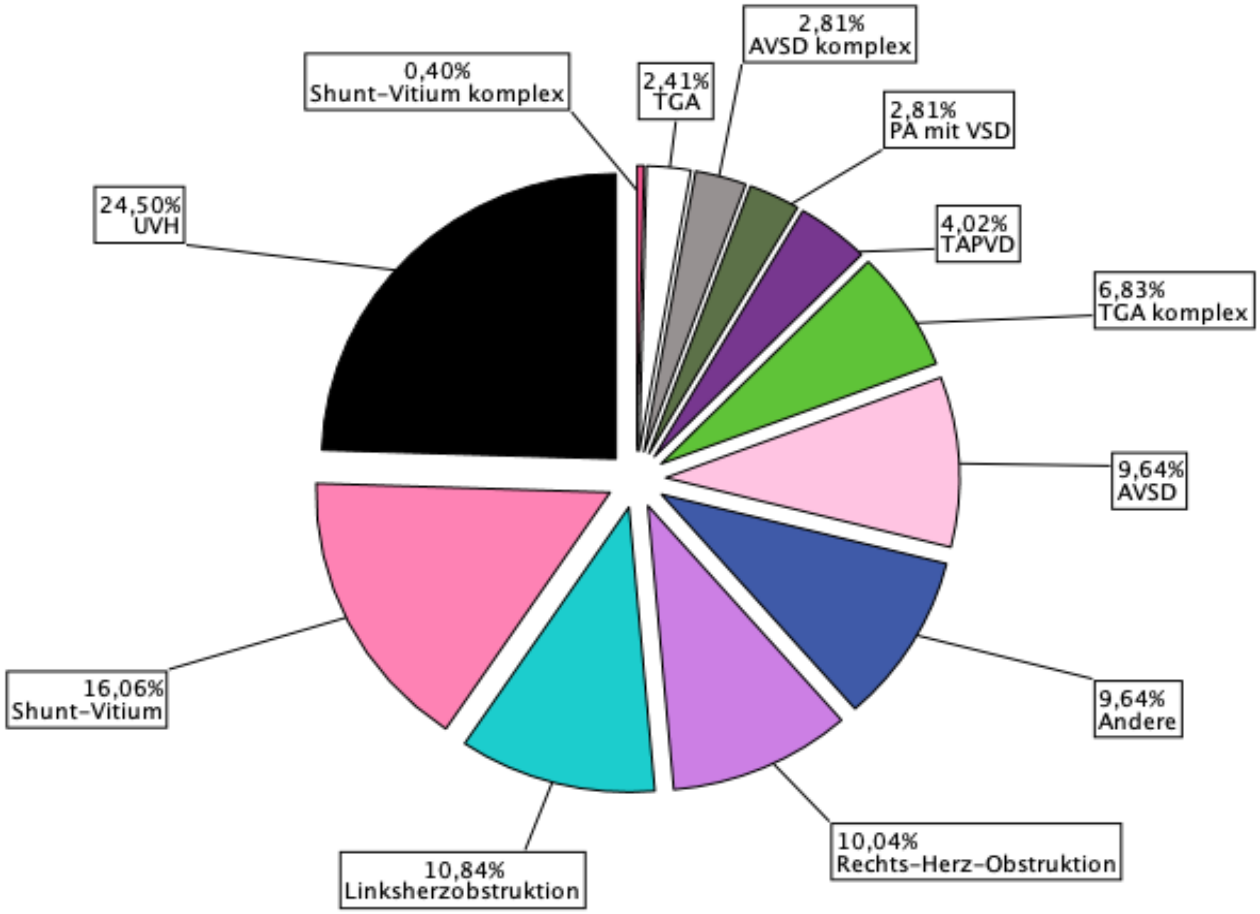


Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Klassifizierung der Diagnosen. TGA: Transposition der großen Arterien; AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; PA: Pulmonalatresie; TAPVD: Total anomalous pulmonary venous drainage/ totale Lungenbenenfehlmündung; UVH: Univentrikuläre Herzfehler.

3.2 Präoperative Risikobewertung

3.2.1 Aristotle Score

186 der Überlebenden zeigten bis zur Entlassung einen Median von 15 Punkten [12 – 18] im Aristotle Comprehensive Score, während die 63 Verstorbenen einen Wert von 22,5 [20 – 24] zeigten. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p-Wert <0,001). (vgl. Abbildung 4)

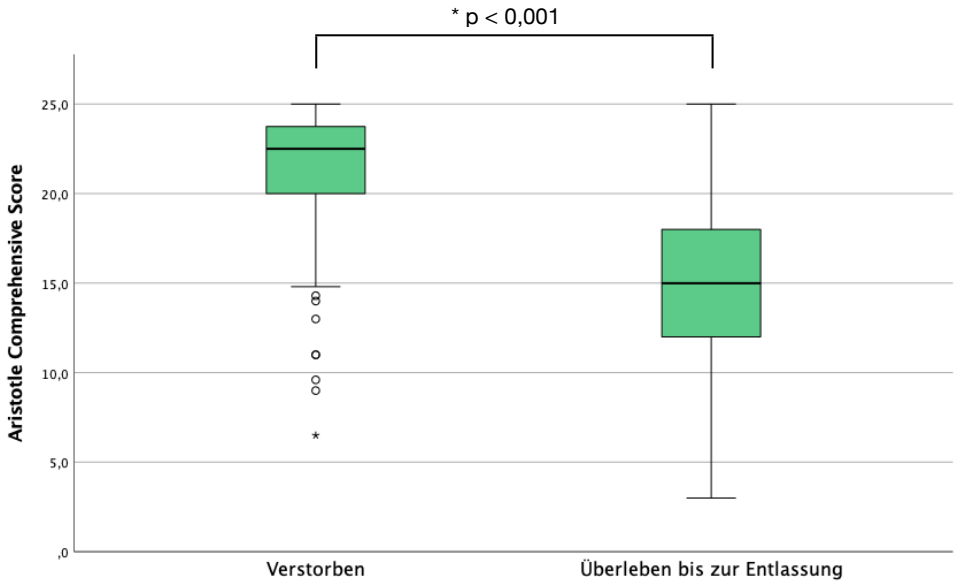


Abbildung 4: Boxplot des ACS. ACS: Aristotle Comprehensive Score.

In Tabelle 9 ist die Häufigkeitsverteilung der Punktwerte in die Einteilung anhand ihrer dazugehörigen Level dargestellt: sie veranschaulicht, dass knapp 85% aller 249 reanimierten Patient*innen in der Kategorie der Level 3 – 6 zugeordnet werden können. Der Median des Aristotle Levels in der Gruppe der Verstorbenen ist mit sechs signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden (Median von Level vier, p<0,001).

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Level			**< 0,001**
1	4 (2,1%)	0 (0,0%)	
2	9 (4,8%)	1 (1,6%)	
3	12 (6,5%)	2 (3,2%)	
4	74 (39,8%)	6 (9,5%)	
5	69 (37,1%)	14 (22,2%)	
6	18 (9,7%)	40 (63,5%)	
Komplexität			0,059
1 – 3	25 (13,4%)	3 (4,8%)	
4 – 6	161 (86,6%)	60 (95,2%)	

Tabelle 9: Analyse: Aristotle Score.

3.2.2 STS-EACTS-Mortalitätsscore

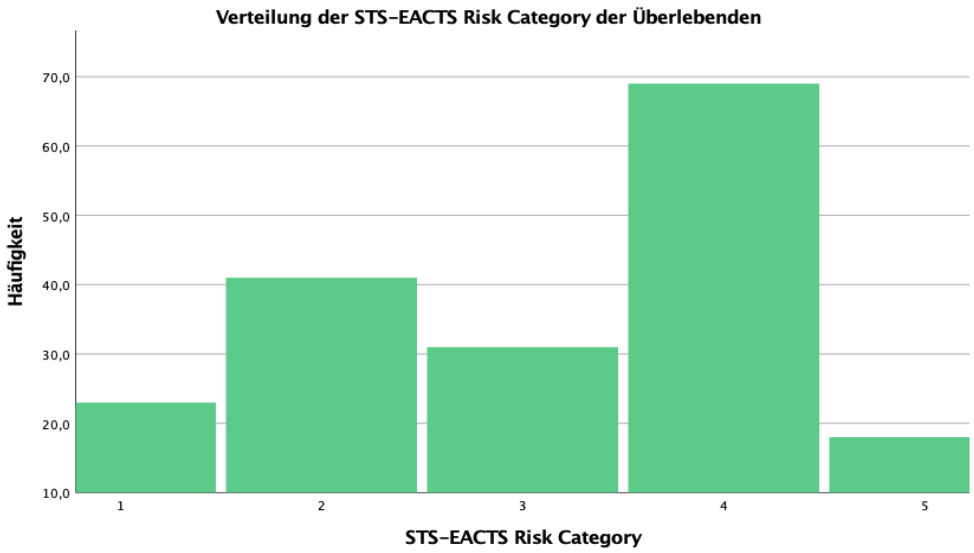
Insgesamt konnten für 244 Patient*innen ein STS-EACTS „Mortality Score“ und eine „Risk Category“ zugeordnet werden. Für fünf Eingriffe, welche die Implantation von Herzunterstützungssystemen (Left Ventricular Assist Device (linksventrikuläres Unterstützungssystem), ECMO) inkludierten, war keine Zuordnung möglich, da hierfür in dem Score keine Werte vergeben sind.

Die 182 bis zur Entlassung überlebenden Patient*innen zeigten im „Mortality Score“ einen Median von 0,8 [0,6 – 1,7], während die Verstorbenen einen signifikant höheren Median von 1,9 [1,5 – 4] aufwiesen (p<0,001).

	Überleben bis zur Entlassung (n=182)	**Verstorben (n=62)**	**p-Wert**
STS-EACTS Mortality Score	0,80 [0,60 – 1,70]	1,90 [1,50 – 4,00]	**< 0,001**

Tabelle 10: Analyse: STS-EACTS Mortality Score. STS-EACTS: Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio-Thoracic Surgery

Nachfolgend veranschaulichen die Balkendiagramme (vgl. Abbildung 5) die Verteilung der Risk Category zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden.



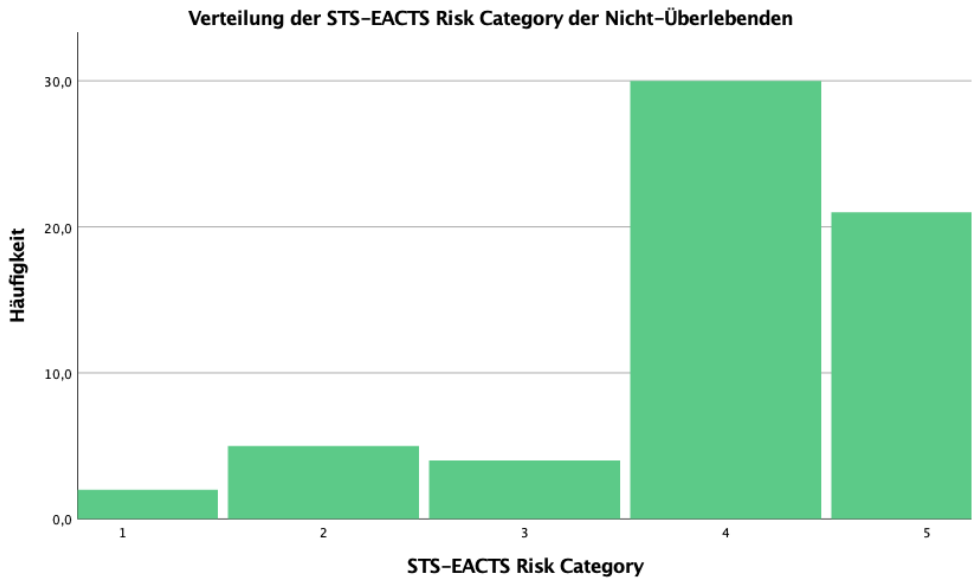


Abbildung 5: Verteilung der STS-EACTS Risk Category zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden. STS-EACTS: Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio-Thoracic Surgery

In der Gruppe der Überlebenden lässt sich mit 69 (37,9%) Patient*innen die Mehrheit der Risk Category vier zuordnen. Anschließend befinden sich 41 (22,5%) Patient*innen in der Kategorie zwei. Die kleinste Gruppe zeigt sich mit 18 (9,9%) Patient*innen in der Risk Category fünf.

Im Vergleich dazu zeigen sich bei den Nicht-Überlebenden mit 30 (48,4%) Patient*innen in der Kategorie vier und knapp ein Drittel (33,9%) in der Kategorie fünf (vgl. Abbildung 5). Mit nur 2 (3,2%) Patient*innen, welche nicht bis zur Entlassung überlebten, ist in dieser Gruppe die Risk Category eins am geringsten vertreten.

	Überleben bis zur Entlassung (n=182)	**Verstorben (n=62)**	**p-Wert**
STS-EACTS Risk Category			**< 0,001**
1	23 (12,7%)	2 (3,2%)	
2	41 (22,5%)	5 (8,1%)	
3	31 (17,0%)	4 (6,4%)	
4	69 (37,9%)	30 (48,4%)	
5	18 (9,9%)	21 (33,9%)	
Komplexität			**< 0,001**
1 – 3	95 (52,2%)	11 (17,7%)	
4 – 5	87 (47,8%)	51 (82,3%)	

Tabelle 11: Analyse: STS-EACTS Risk Category. STS-EACTS: Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio-Thoracic Surgery

Die Tabelle elf verdeutlicht die Unterteilung der STS-EACTS Risk Category in die Gruppe mit „geringer Komplexität“ (1 – 3) und „hoher Komplexität“ (4 – 5). Hier zeigt sich die Verteilung bei den Überlebenden mit 95 Patient*innen in der Gruppe eins bis drei und mit 87 Patient*innen in den Gruppen vier und fünf relativ ausgeglichen. Anders hingegen zeigen sich bei den Verstorbenen mit 51 (82,3%) Patient*innen in der STS-EACTS Risk Category vier oder fünf. Somit lassen sich überlebende Patient*innen signifikant häufiger einem Eingriff mit niedriger Komplexität zuordnen, während Nicht-Überlebende häufiger Eingriffe mit hoher Komplexität aufweisen (p<0,001) (vgl. Tabelle 11). Die Verteilung in Tabelle 11 impliziert ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei komplexen Eingriffen (Risk Category vier und fünf), zeigt aber auch, dass 87 Patient*innen, ebenfalls in der Kategorie vier oder fünf, bis zur Entlassung überlebten.

3.3 Intraoperative Parameter

Nachdem eine präoperative Risikobewertung mittels des Aristotle und STS-EACTS Scores erfolgte, werden in diesem Abschnitt intraoperative Parameter beurteilt. Tabelle 12 veranschaulicht, dass die Aortenklemmzeit zwischen beiden Gruppen keinen signifkanten Unterschied aufweist. Wird die Bypasszeit betrachtet, so zeigt sich eine signifikant längere Bypasszeit bei den Verstorbenen (p=0,002).

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Aortenklemmzeit (min)	67 [30,00 – 101,00]	59 [4,00 – 104,00]	0,534
Bypasszeit (min)	143 [86,50-190,75]	182 [111,00-274,00]	**0,002**
Hypothermie			0,817
Ja	136 (73,1%)	47 (74,6%)	
Nein	50 (26,9%)	16 (25,4%)	
Sekundärer Thoraxverschluss			0,390
Ja	61 (32,8%)	17 (27,0%)	
Nein	125 (67,2%)	46 (73,0%)	

Tabelle 12: Analyse: Intraoperative Parameter. [min.]: Minuten.

Ob die Operation in Normo- oder Hypothermie stattfindet oder ob nach Operationsende ein primärer oder sekundärer Thoraxverschluss erfolgt, zeigt zwischen beiden Kohorten keinen signifikanten Unterschied (p=0,817; p=0,390; vgl. Tabelle 12). Signifikante Unterschiede deuten sich somit nur in der Bypasszeit an.

Patient*innen mit einer durchgeführten Norwood-Operation und anschließender postoperativer CPR zeigen im Vergleich zu anderen durchgeführten Eingriffen ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (p<0,001) (vgl. Tabelle 13).

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Norwood			**<0,001**
Ja	10 (5,4%)	18 (28,6%)	
Nein	176 (94,6%)	45 (71,4%)	

Tabelle 13: Analyse: Norwood-Operation.

3.4 Postoperative Parameter

Im weiteren Verlauf wurde das Auftreten von Herzrhythmusstörungen (HRST), einer Infektion oder Sepsis evaluiert. Insgesamt zeigten 97 der 249 Patient*innen eine HRST. Am häufigsten vorkommend war mit knapp 30% (29 von 97) der AV-Block III°, nachfolgend mit etwa 28% (27 von 97) die junktionale ektope Tachykardie. Bei zwei Patientinnen kam es während des stationären Aufenthaltes zum Kammerflattern/ ventrikuläre Tachykardie, bei weiteren acht Patient*innen zum Kammerflimmern, welches das Reanimationsereignis auslöste. Sechs der acht Betroffenen überlebten trotz Kammerflimmern bis zur Entlassung. Exakt 1/3 der Verstorbenen zeigte das Auftreten einer Herzrhythmusstörung (vgl. Tabelle 14). Hiervon trat bei einer Patientin und einem Patienten eine Asystolie auf.

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Herzrhythmusstörung			**< 0,001**
Ja	76 (40,9%)	21 (33,3%)	
Nein	110 (59,1%)	42 (66,7%)	
Infektion			0,183
Ja	68 (36,6%)	29 (46,0%)	
Nein	118 (63,4%)	34 (54,0%)	
Sepsis			**< 0,001**
Ja	19 (10,2%)	23 (36,5%)	
Nein	167 (89,8%)	40 (63,5%)	

Tabelle 14: Analyse: Postoperative Parameter.

Die Tabelle 14 demonstriert, dass das Vorkommen einer Infektion zwischen beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweist. Das Auftreten einer Sepsis hingegen zeigte sich bei den Verstorbenen signifikant häufiger. 23 hiervon zeigten kein Überleben bis zur Entlassung.

In Abbildung 6 veranschaulicht ein Kreisdiagramm die Verteilung der Keimnachweise in den Blutkulturen. Von den 42 Patient*innen mit einer Sepsis zeigen vier einen Staphylococcus aureus, weitere vier einen Pseudomonas aeruginosa und sechs einen Candida in der Blutkultur. Bei nahezu einem Drittel gelang kein Nachweis von Pathogenen in den Blutkulturen, diese zeigten jedoch einen positiven SOFA-Index. Von den vier Patient*innen mit einer Staphylococcus aureus- und den sechs mit einer Candida-Sepsis verstarben jeweils die Hälfte. Die vier Patient*innen mit einer Pseudomonas aeruginosa-Sepsis zeigten allesamt kein Überleben bis zur Entlassung.

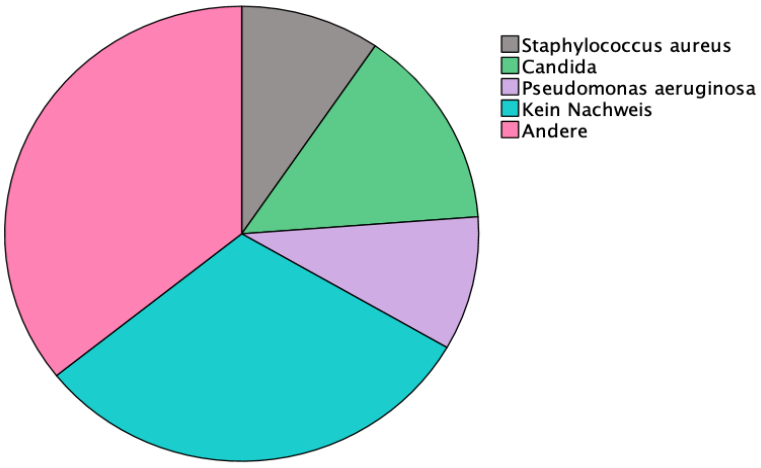


Abbildung 6: Kreisdiagramm zur Verteilung bei Sepsis.

3.5 Reanimationsdaten

215 Patient*innen wurden noch auf der Intensivstation reanimationspflichtig. Weitere zwölf auf der peripheren Normalstation und vier im Herzkatheterlabor. 14 Patient*innen wurden noch im Operationssaal nach der Operation oder bei erneuter Verlegung in den Operationssaal reanimiert. Weitere vier wurden intraoperativ, nahe dem Operationsende, reanimationspflichtig.

Der Herz-Kreislauf-Stillstand trat im Median bei beiden Gruppen innerhalb des ersten Tages nach der Operation auf. In der Gruppe der Überlebenden setzte das Herzkreislaufversagen im Median nach 15,4 Stunden nach Operationsende ein, während dieses in der Gruppe der Verstorbenen nach 23,4 Stunden auftrat, der

Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,054; vgl. Tabelle 15). Der maximal größte Abstand zeigte sich bei einem Patienten, bei welchem der CA nach etwa 41 Tagen nach Operationsende einsetzte.

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Reanimationsort			0,339
Intensivstation	158 (85,0%)	57 (90,4%)	
Normalstation	11 (5,9%)	1 (1,6%)	
Operationssaal	16 (8,6%)	2 (3,2%)	
Herzkatheterlabor	1 (0,5%)	3 (4,8%)	
Abstand OP-Ende bis Reanimation (h)	15,43 [4,00 – 64,10]	23,4 [5,60 – 125,50]	0,054

Tabelle 15: Analyse: Reanimationsort und -zeitpunkt. HK: Herzkatheter. (h): hours (=Stunden).

In Abbildung sieben stellt ein Balkendiagramm die Verteilung der wahrscheinlichsten Reanimationsursache zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden dar. Die häufigste führende Ursache, in der Gruppe der Überlebenden, stellt die respiratorische Insuffizienz dar (n=68). Nachfolgend von unklarer Genese (n=21), Herzrhythmusstörungen (n=19), pulmonalarterieller Hypertonie (n=18), vermindertem Herzzeitvolumen (n=17) und „Sonstigem“. „Sonstige“ Ursachen umfassen beispielsweise einen ECMO-Stillstand oder eine koronare Luftembolie.

Bei den Nicht-Überlebenden zeigt die Mehrzahl (n=17) der Patient*innen eine akute ischämische Dysfunktion als führende Ursache des Reanimationsereignisses, gefolgt von der Kreislaufinsuffizienz (LCO/ low-cardiac output/ vermindertes Herzzeitvolumen) mit 10 Patient*innen. Eine Ischämie zeigte sich in der Gruppe der Überlebenden bei lediglich 6 Patient*innen, während sich eine respiratorische Ursache in der Gruppe der Nicht-Überlebenden bei nur 8 Patient*innen zeigt.

Zusammenfassend betrachtet ließ sich bei etwa elf Prozent eine eindeutige Ursache der Reanimation nicht eruieren.

Während sich eine respiratorische Ursache häufiger bei den Überlebenden eruieren lässt, sowie eine ischämische Ursache bei den Nicht-Überlebenden, zeigt die statistische Analyse zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der führenden Reanimationsursache (p=0,148).

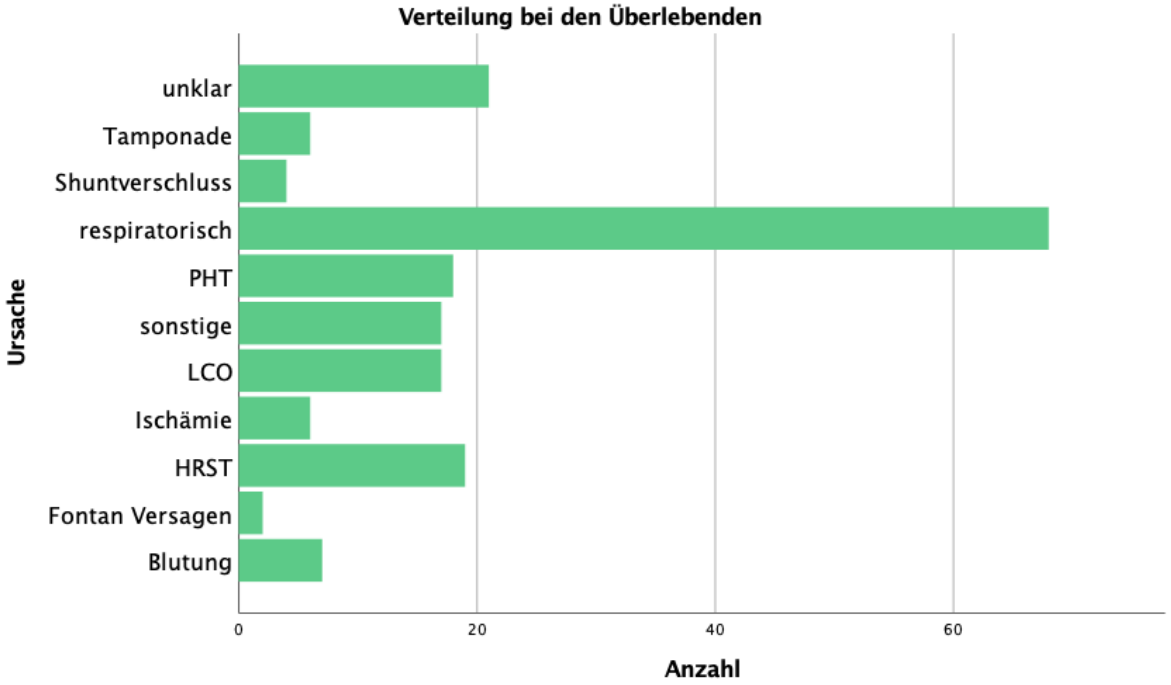


Abbildung 7: Balkendiagramm zur Reanimationsursache bei den Überlebenden. LCO: Low cardiac output; HRST: Herzrhythmusstörung; PHT: pulmonale Hypertonie.

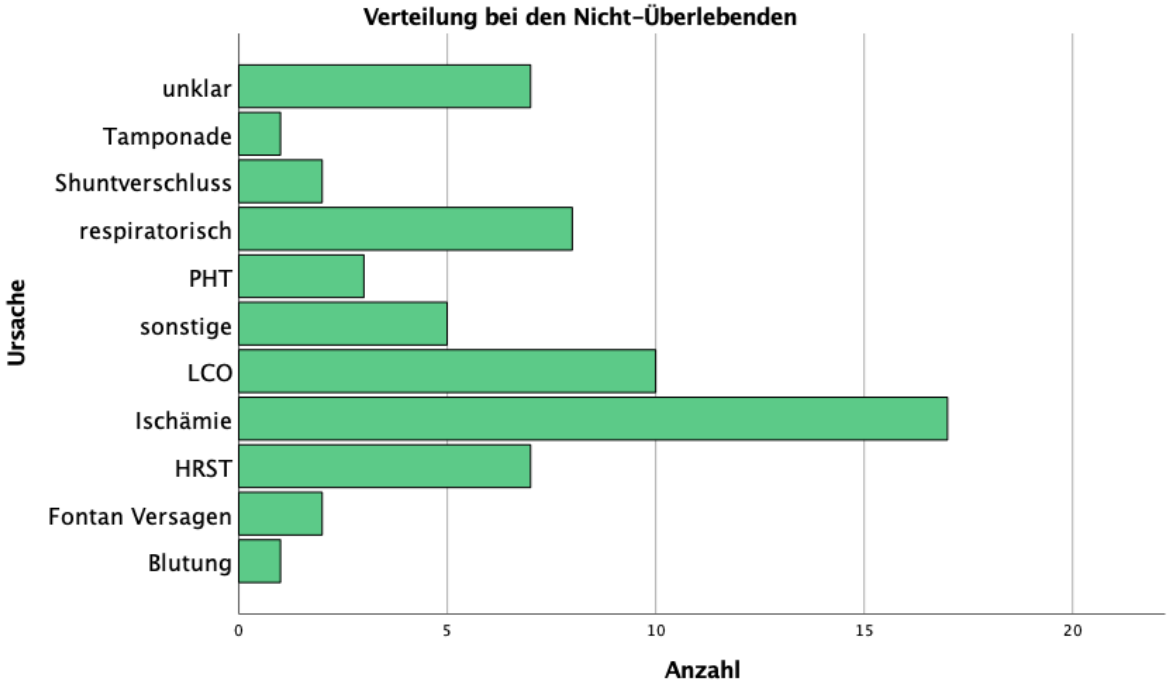


Abbildung 8: Balkendiagramm zur Reanimationsursache bei den Nicht-Überlebenden. LCO: Low cardiac output; HRST: Herzrhythmusstörung; PHT: pulmonale Hypertonie.

In der Gruppe der Überlebenden zeigte sich im Median eine Reanimationsdauer von nur 3 [2,00 – 11,30] Minuten, während sich in der Vergleichsgruppe eine signifikant längere Reanimationsdauer mit einem Median von 41 [9,00 – 56,00] Minuten zeigt. Mit einem statistisch signifikantem p-Wert von <0,001 ist eine längere Reanimationsdauer

mit einem ungünstigen Outcome in Bezug auf das Überleben assoziiert (vgl. Abbildung 9).

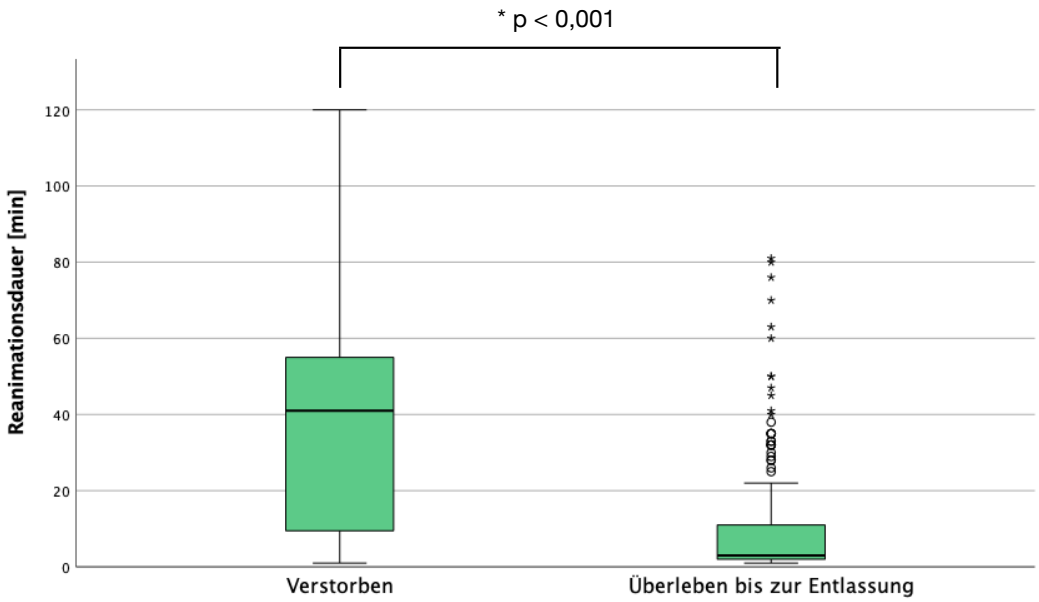


Abbildung 9: Boxplot zur Reanimationsdauer.

Tabelle 16 untergliedert die Reanimationsdauer in verschiedene Zeitkategorien. Fünf Patient*innen überlebten eine über einstündige Reanimation (63, 70, 76, 80 und 81-minütige Reanimation) mit Etablierung einer ECMO-Therapie im Verlauf. Bei vier Patient*innen erfolgte eine Reanimation von über 90 Minuten. Alle vier zeigten kein Überleben bis zur Entlassung.

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Reanimationsdauer (min.)			**<0,001**
< 15	151 (81,2%)	19 (30,2%)	
> 15	35 (18,8%)	44 (69,8%)	

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Reanimationsdauer (min.)			**<0,001**
< 30	163 (87,6%)	27 (42,9%)	
> 30	23 (12,4%)	36 (57,1%)	

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Reanimationsdauer (min.)			**<0,001**

< 60	181 (97,3%)	50 (79,4%)
> 60	5 (2,7%)	13 (20,6%)

Tabelle 16: Analyse: Reanimationsdauer. (min.): Minuten.

50 Patient*innen zeigten während des gesamten stationären Aufenthaltes mehr als ein Reanimationsereignis. 10% der Überlebenden, sowie 22% der Verstorbenen wurden insgesamt zweimal reanimationspflichtig. In der Gruppe der Verstorbenen zeigten drei Patient*innen sogar einen fünfmaligen Herz-Kreislaufstillstand. Mehr als ein Reanimationsereignis wurde signifikant häufiger in der Gruppe der Verstorbenen beobachtet (p=0,002; vgl. Tabelle 17).

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Anzahl an CPR			**0,002**
1	157 (84,4%)	42 (66,6%)	
2	20 (10,7%)	14 (22,2%)	
3	7 (3,8%)	2 (3,2%)	
4	2 (1,1%)	2 (3,2%)	
5	0 (0,0%)	3 (4,8%)	

Tabelle 17: Analyse: Anzahl an CPRs. CPR: kardiopulmonale Reanimation.

Aus den Blutgasanalysen während der Herz-Druck-Massagen kann unter anderem der pH-Wert des Blutes ermittelt werden. Die Patient*innen, welche nicht überlebten, zeigten im Median einen minimalen pH-Wert von 7,06 [6,96 – 7,23], während die andere Gruppe einen minimalen pH-Wert von 7,19 [7,05 – 7,30] aufwies. Trotz deutlicher Azidose in beiden Gruppen, zeigt sich in der Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,003. Eine Zunahme der „Übersäuerung“ des Körpers kann mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Überlebens einhergehen.

Von allen Patient*innen mit einer postoperativen Reanimationspflichtigkeit zeigten rund 75% dieser einen ROSC (vgl. Tabelle 18). Patient*innen, welche bis zur Entlassung überlebten, zeigten signifikant häufiger ROSC (88,2% vs. 39,7%; p<0,001). Eine CPR mittels ECMO wurde nur in 11,3% notwendig (p<0,001). In der Gruppe der Verstorbenen wurde bei knapp der Hälfte eine ECMO-CPR notwendig, da sich kein stabiler Kreislauf etablieren ließ. Auch die Entscheidung zur sekundären

ECMO-Implantation zeigte zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied (4,8% vs. 23,8%; p<0,001).

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
ROSC			**<0,001**
Ja	164 (88,2%)	25 (39,7%)	
Nein	22 (11,8%)	38 (60,3%)	
ECMO-CPR			**<0,001**
Ja	21 (11,3%)	31 (49,2%)	
Nein	165 (88,7%)	32 (50,8%)	
ECMO sekundär			**<0,001**
Ja	9 (4,8%)	15 (23,8%)	
Nein	177 (95,2%)	48 (76,2%)	

Tabelle 18: ROSC und ECMO Vergleich. ROSC: Return of spontaneous circulation; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung.

3.6 Laborwerte und die Beurteilung der Organfunktion

Das C-reaktive Protein (CRP) zeigt sowohl 24 bis 48 Stunden, 48 Stunden bis 7 Tage und 7 bis 14 Tage nach Reanimation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (vgl. Tabelle 19). Für die oben angegebenen Zeiträume waren nicht alle Laborwerte verfügbar, unter anderem da einige Patient*innen bereits verstorben bzw. entlassen waren oder der Laborwert aufgrund fehlender Relevanz nicht bestimmt worden war.

Das Laktat hingegen zeigt einen durchweg signifikanten Unterschied. Vor Beginn der Reanimation (= Baseline), sowie 6,12 und 24 Stunden nach der Reanimation zeigt die Gruppe der Überlebenden einen Median stets im Normbereich (<20 mg/dL) des Laktats. Die Patient*innen, welche verstarben, zeigten ein signifikant höheres Laktat (p<0,001). Dieses spiegelt sich auch im maximalen Laktatwert wider (Median: 49 mg/dL vs. 133 mg/dL; p<0,001).

		Überleben bis zur Entlassung ($N_ü$)	**Verstorben (N_v)**	**p-Wert**
CRP (mg/L)				
24 – 48 h	$N_ü$ = 186	9,1 [4,50 – 16,00]	7,3 [4,30 – 12,10]	0,103

	N_v = 63			
48h – 7d	$N_ü$ = 168	7,45 [3,90 – 15,50]	5,6 [3,40 – 11,30]	0,280
	N_v = 55			
7 – 14d	$N_ü$ = 112	7,15 [1,90 – 14,00]	5,45 [1,50 – 15,70]	0,560
	N_v = 42			
Laktat (mg/dL)				
Baseline	$N_ü$ = 158	13 [9,00 – 21,00]	31 [19,00 – 52,00]	**<0,001**
	N_v = 55			
6h nach Rea	$N_ü$ = 161	17 [12,00 – 27,00]	73 [30,00 – 122,00]	**<0,001**
	N_v = 51			
12h nach Rea	$N_ü$ = 160	15 [11,00 – 22,00]	46 [26,00 – 125,00]	**<0,001**
	N_v = 49			
24h nach Rea	$N_ü$ = 157	13 [10,00 – 18,00]	33 [18,00 – 60,00]	**<0,001**
	N_v = 46			
Maximal	$N_ü$ = 167	49 [26,00 – 102,00]	133 [80,00 – 186,00]	**<0,001**
	N_v = 55			
Laktat-Clearance (h)	$N_ü$ = 173	4,1 [0,50 – 9,80]	22,3 [2,60 – 79,70]	**<0,001**
	N_v = 26			

Tabelle 19: CRP und Laktat im Vergleich. CRP: C-reaktives Protein; (h): hours (=Stunden).

Wird die Laktat-Clearance betrachtet, so trat bei den Patient*innen, welche bis zur Entlassung überlebten, im Median nach 4,1 Stunden eine Normalisierung des Laktats auf. In der Vergleichsgruppe dauerte sie im Median 22,3 Stunden (p<0,001). Zwölf Patient*innen aus der Gruppe der Verstorbenen zeigten zu keinem Zeitpunkt eine Normalisierung des Laktats auf unter <20 mg/dL und wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

3.6.1 Leberfunktion

Zur Beurteilung der Leberfunktion wurde der Hepatic-Dysfunction-Score (HDS) ermittelt. Aus Tabelle 20 geht hervor, dass in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger eine Leberdysfunktion auftrat (p<0,001). In der Gruppe der entlassenen Patient*innen zeigt sich zum Großteil keine bzw. eine geringe Leberdysfunktion (HDS 0-2).

		Überleben bis zur Entlassung	Verstorben	p-Wert
HDS 24 – 48h	N = 218			**< 0,001**
0	$N_ü$ = 160	80 (50,0%)	16 (27,6%)	
1 – 2 *(gering)*	N_v = 58	46 (28,8%)	14 (24,1%)	
3 – 5 *(moderat)*		30 (18,7%%)	20 (34,5%)	
6 – 12 *(schwer)*		4 (2,5%)	8 (13,8%)	
HDS 48h – 7d	N = 197			**< 0,001**
0	$N_ü$ = 148	103 (69,6%)	17 (34,7%)	
1 – 2	N_v = 49	28 (18,9%)	12 (24,5%)	
3 – 5		13 (8,8%)	12 (24,5%)	
6 – 12		4 (2,7%)	8 (16,3%)	
HDS 7 – 14d	N= 130			**< 0,001**
0	$N_ü$ = 100	81 (81,0%)	15 (50,0%)	
1 – 2	N_v = 30	10 (10,0%)	6 (20,0%)	
3 – 5		8 (8,0%)	6 (20,0%)	
6 – 12		1 (1,0%)	3 (10,0%)	

Tabelle 20: Analyse: Hepatic-Dysfunction-Score (HDS). (h): hours (=Stunden); (d): days (=Tage).

3.6.2 Nierenfunktion

Patient*innen, welche kein Überleben zeigten, wiesen signifikant häufiger eine akute Nierenschädigung auf. Zusätzlich zeigt sich in dieser Gruppe ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten des Schweregrades 3 des akuten Nierenversagens (p<0,001) (vgl. Tabelle 21).

Bei therapierefraktärer akuter Nierenschädigung besteht unter Umständen die Indikation zur Einleitung eines Nierenersatzverfahrens (Hämodialyse oder -filtration, Peritonealdialyse). Diese kam in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger zum Einsatz als in der anderen (46% vs. 22,6%; p<0,001).

		Überleben bis zur Entlassung	Verstorben	p-Wert
KDIGO 24 – 48h	N = 238			**< 0,001**
0	$N_ü$ = 185	164 (88,6%)	28 (52,8%)	
1	N_v = 53	10 (5,4%)	6 (11,3%)	
2		5 (2,8%)	2 (3,8%)	
3		6 (3,2%)	17 (32,1%)	
KDIGO 48h – 7d	N = 223			**< 0,001**
0	$N_ü$ = 177	151 (85,3%)	23 (50,0%)	

1	N_v = 46	9 (5,1%)	7 (15,2%)	
2		8 (4,5%)	1 (2,2%)	
3		9 (5,1%)	15 (32,6%)	
KDIGO 7 – 14d	N = 143			**< 0,001**
0	$N_ü$ = 109	95 (87,2%)	20 (58,8%)	
1	N_v = 34	6 (5,5%)	2 (5,9%)	
2		1 (0,9%)	0 (0,0%)	
3		7 (6,4%)	12 (35,3%)	
Nierenersatzverfahren	N = 249			**< 0,001**
Ja		42 (22,6%)	29 (46,0%)	
Nein		144 (77,4%)	34 (54,0%)	

Tabelle 21: Analyse: KDIGO-Klassifikation und Nierenersatzverfahren. KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; (h): hours (=Stunden); (d): days (=Tage).

3.7 Weitere Parameter

Zur Quantifizierung des benötigten Katecholaminbedarfs über den stationären Aufenthalt wurde der Vasoactive-inotropic-Score (VIS) ermittelt. Bei den entlassenen Patient*innen zeigte sich im Median ein maximaler VIS von 6, während der Katecholaminbedarf in der Vergleichsgruppe um mehr als das Dreifache höher war (p<0,001; vgl. Tabelle 22). Die Notwendigkeit hoher Katecholamindosen zeigt eine statistisch signifikante Assoziation mit einem ungünstigen Outcome in Bezug auf das Überleben.

Weiterhin ist in Tabelle 22 der Aufenthalt auf der Intensivstation nach Reanimationsereignis, der gesamte Intensiv-Aufenthalt, sowie der gesamte stationäre Aufenthalt aufgelistet. Patient*innen, welche verstarben, zeigten in der Analyse im Median einen signifikant längeren Intensiv-Aufenthalt mit einer Differenz von sechs Tagen (16 vs. 10 Tage). Wird nun der gesamte stationäre Aufenthalt betrachtet, so zeigt sich eine gegensätzliche Darstellung. Die Gruppe, der entlassenen Patient*innen wiesen im Median mit einem p-Wert von 0,049 einen längeren Krankenhausaufenthalt auf.

Zudem wurde der Einfluss einer erforderlichen Intubation analysiert. In der Gruppe der Nicht-Überlebenden waren knapp 89% bereits vor Eintritt des Reanimationsereignisses intubiert. Unter Annahme des Abschnitts 3.5 zu den Reanimationsdaten, tritt der Herz-Kreislauf-Stillstand im Median innerhalb des ersten Tages nach der Operation auf. Die Patient*innen sind demgemäß zumeist noch postoperativ intubiert.

Die Beatmungsdauer nach Reanimationsbeginn zeigt zwischen beiden Gruppen trotz angedeuteter längerer Dauer bei den Nicht-Überlebenden keine statistische Signifikanz (p=0,105). Die Beatmungsdauer bis zur ersten Extubation nach Reanimation hingegen verzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Im Median zeigt sich eine Dauer von 139,3 zu 221,4 Stunden (etwa 5,8 Tage vs. 9,2 Tage). Die gesamte Beatmungsdauer während des stationären Aufenthaltes demonstriert ebenfalls eine signifikant längere Dauer mit 392 Stunden (≈16 Tage) in der Gruppe der Verstorbenen – im Vergleich zu 195 Stunden (≈ 8 Tage) mit einer halbierten Beatmungsdauer.

Ein Blick auf den Zeitpunkt der Reanimation zeigt, dass etwa drei Viertel aller Reanimationen in der Gruppe der Nicht-Überlebenden nicht auf die Kernarbeitszeit fallen. Der Herz-Kreislaufstillstand ereignet sich somit zumeist zwischen 19 bis sieben Uhr (montags bis freitags). In der Vergleichsgruppe fällt das Reanimationsereignis bei rund der Hälfte der Patient*innen nicht in die Kernarbeitszeit. Mit einem p-Wert von 0,003 lässt sich andeuten, dass die Reanimationsereignisse in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger nicht in der Kernarbeitszeit stattfinden.

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
VIS	6 [0,00 – 16,20]	21 [6,70 – 49,00]	**< 0,001**
Intensiv-Aufenthalt nach CPR (d)	8 [4,00 – 17,00]	10 [2,00 – 23,00]	0,964
Gesamt IPS-Aufenthalt (d)	10 [6,00 – 21,00]	16 [8,00 – 36,00]	**0,015**
Gesamt Krankenhaus Aufenthalt (d)	26 [14,00 – 57,00]	21 [11,00 – 44,00]	**0,049**
Beatmung vor CPR			**0,002**
Ja	129 (69,4%)	56 (88,9%)	
Nein	57 (30,6%)	7 (11,1%)	
Beatmungsdauer nach CPR (h)	147,5 [69,00 – 334,60]	270 [56,00 – 552,00]	0,105
Beatmungsdauer bis 1. Extubation nach CPR (h)	139,3 [66,50 – 275,80]	221,4 [56,00 – 544,70]	**0,042**
Gesamtbeatmungssdauer (h)	195 [98,00 – 434,30]	392 [200,00 – 639,70]	**< 0,001**
Kernarbeitszeit			**0,003**
Ja	87 (46,8%)	16 (25,4%)	

Nein	99 (53,2%)	47 (74,6%)

Tabelle 22: Analyse: VIS, Aufenthalt, Beatmung im Vergleich. VIS: Vasoactive-inotropic Score; CPR: kardiopulmonale Reanimation; (h): hours (=Stunden); (d): days (=Tage).

3.8 Todesursachen

Von den 249 Patient*innen verstarben insgesamt ein Viertel (n=63). Von den 63 Verstorbenen überlebten 10 Patient*innen nicht mehr als 24 Stunden nach Eintritt des Reanimationsereignis – 53 verstarben im weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts. Die Todesursachen sind im Balkendiagramm in Abbildung 10 dargestellt. Ein Drittel aller verstorbenen Patient*innen zeigten aufgrund der Beendigung der ECMO-Therapie kein Überleben bis zur Entlassung. Bei weiteren 13 Patient*innen wurde die kardiopulmonale Reanimation erfolglos beendet und bei weiteren 13 die Therapie im Verlauf des Aufenthaltes aufgrund einer infausten Prognose eingestellt. Insgesamt zeigten somit knapp drei Viertel der verstorbenen Patient*innen aufgrund der Beendigung einer bestehenden Therapie kein Überleben. Die verbliebenen 25% fielen auf ein Multiorganversagen durch eine Sepsis, sowie respiratorische und zerebrale Ursachen.

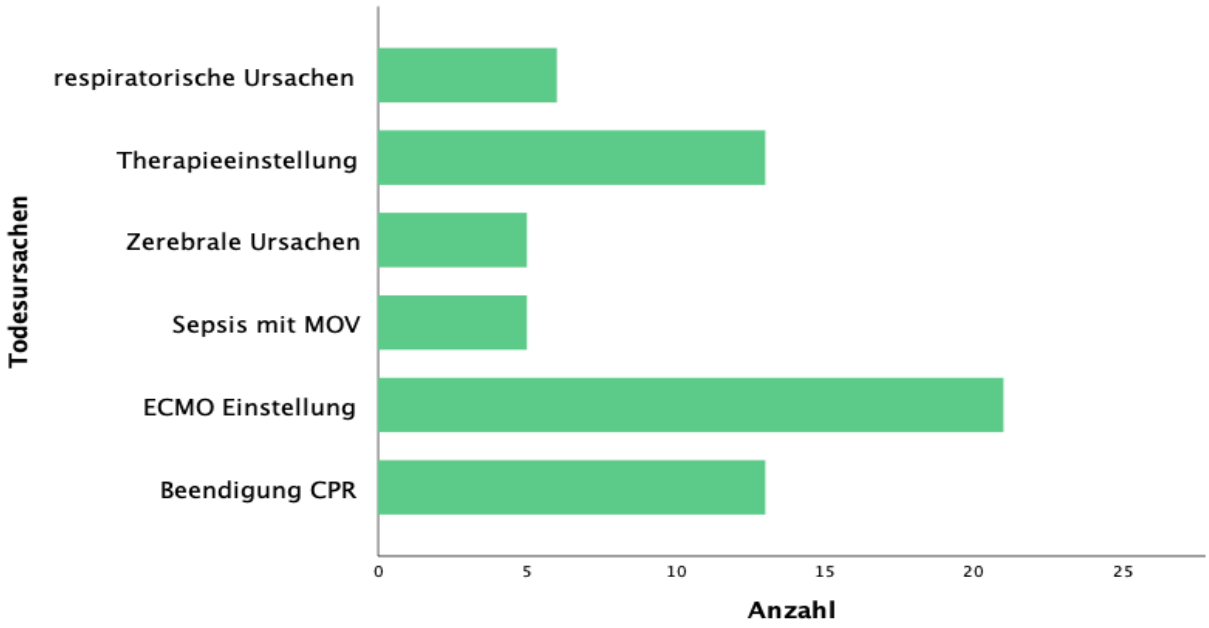


Abbildung 10: Balkendiagramm zu den Todesursachen. MOV: Multiorganversagen; CPR: kardiopulmonale Reanimation.

3.9 Neurologisches Outcome

3.9.1 Pediatric Cerebral Performance Category

Retrospektiv wurde den Patient*innen ein PCPC-Score bei Aufnahme und Entlassung – wenn möglich – zugeordnet (vgl. Tabelle 23). 193 Patient*innen zeigten bei Aufnahme eine normale, altersentsprechende neurokognitive Entwicklung. Weitere 46 eine leichte und neun eine mäßiggradige neurokognitive Beeinträchtigung. Ein Patient war bereits bei Aufnahme neurokognitiv und neuro-motorisch schwer beeinträchtigt. Bei ihm handelt es sich um ein ehemaliges Frühgeborenes mit komplexem Fehlbildungssyndrom und Cri-du-chat-Syndrom. Zusätzlich war bei Lungenhypoplasie eine Langzeitbeatmung seit Geburt notwendig.

Von den 139 Patient*innen mit einem PCPC von eins bei Aufnahme zeigte sich bei noch 114 zum Zeitpunkt der Entlassung ebenfalls eine normale neurokognitive Funktion. In der Gruppe der Überlebenden zeigen sich zwölf Patient*innen mit einer schweren Beeinträchtigung und vier in einem komatösen oder vegetativen Zustand – meist verursacht durch einen ausgeprägten hypoxischen Hirnschaden. Bei den verstorbenen Patient*innen ist der PCPC aufgrund eines Versterbens unter Analgosedierung häufig nicht beurteilbar (n=57). Von den 63 Verstorbenen war eine PCPC-Erhebung bei nur sechs Patient*innen möglich. Ein Patient war bereits vor dem Versterben in einem vegetativen Zustand ohne klare Vigilanz. Weitere fünf Patient*innen erfüllten während des stationären Aufenthaltes die Hirntod-Kriterien.

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
PCPC – Aufnahme			0,107
1	139 (74,7%)	54 (85,7%)	
2	41 (22,1%)	5 (7,9%)	
3	5 (2,7%)	4 (6,4%)	
4	1 (0,5%)	0 (0,0%)	
5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
6	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
PCPC – Entlassung			
1	114 (61,3%)	0 (0,0%)	
2	44 (23,7%)	0 (0,0%)	
3	12 (6,4%)	0 (0,0%)	
4	12 (6,4%)	0 (0,0%)	
5	4 (2,2%)	1 (1,6%)	
6	0 (0,0%)	5 (7,9%)	

-	0 (0,0%)	57 (90,5%)

Tabelle 23: Analyse: PCPC bei Aufnahme und Entlassung. PCPC: Pediatric Cerebral Performance Category

Insgesamt zeigten 77 Patient*innen (vgl. Tabelle 24) neurologische Ereignisse während des stationären Aufenthaltes. Die statistische Analyse zeigt, dass neurologische Komplikationen signifikant häufiger in der Gruppe der Verstorbenen auftraten, als in der Vergleichsgruppe.

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Neurologische Ereignisse			**0,003**
Ja	48	29	
Nein	138	34	

Tabelle 24: Neurologische Ereignisse.

Das Balkendiagramm (vgl. Abb. 11) zeigt die Verteilung der neurologischen Ereignisse. Am häufigsten zeigten sich mit 23 Fällen intraventrikuläre Hämorrhagien. 18 Patient*innen wiesen bildmorphologisch oder elektroenzephalographisch Zeichen einer Hirnschädigung auf. Sieben Patient*innen erlitten einen zerebralen Infarkt.

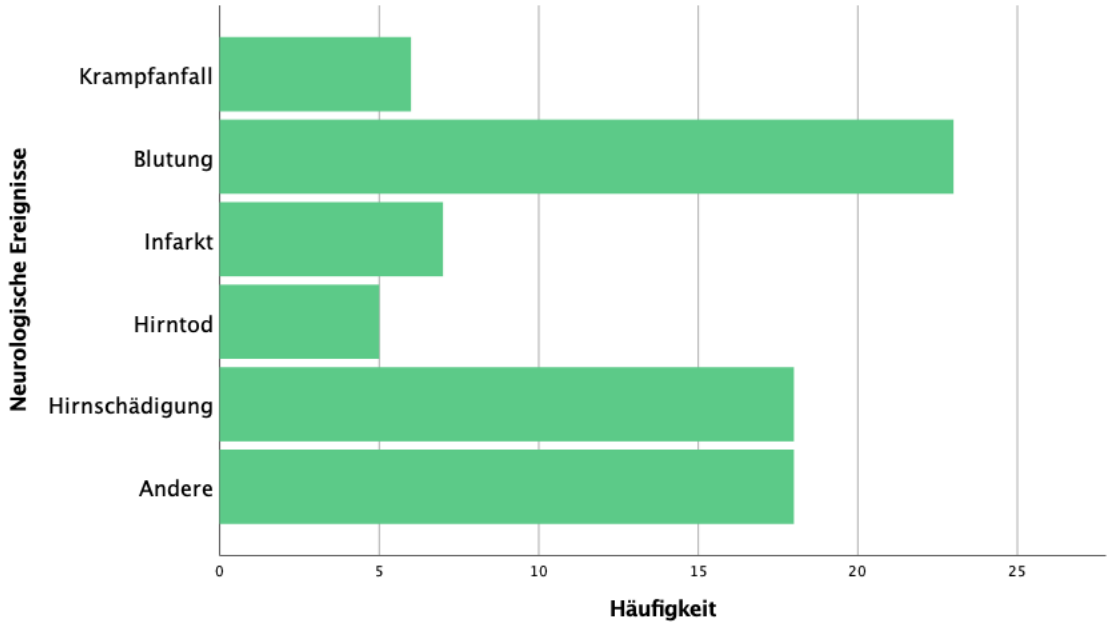


Abbildung 11: Balkendiagramm zu den neurologischen Ereignissen.

Mittels der Beurteilung der Pediatric Cerebral Performance Category, sowie der Dokumentation des neurologischen Status erfolgte die Einteilung in ein günstiges und

ungünstiges neurologisches Outcome (vgl. Tabelle 25). Bei 57 Fällen einer fehlenden Beurteilbarkeit, zeigten insgesamt 25 Patient*innen ein ungünstiges neurologisches Outcome, wovon sechs bis zur Entlassung verstarben. 167 Patient*innen wiesen bei Entlassung ein günstiges neurologisches Outcome auf.

	Überleben bis zur Entlassung (n=186)	**Verstorben (n=63)**	**p-Wert**
Neurologisches Outcome			
Günstig	167 (89,8%)	0 (0,0%)	
Ungünstig	19 (10,2%)	6 (9,5%)	
Nicht beurteilbar	0 (0,0%)	57 (90,5%)	

Tabelle 25: Neurologisches Outcome.

Die untenstehende Tabelle (vgl. Tabelle 26) listet alle oben genannten Parameter nach „günstigem“ und „ungünstigem“ neurologischen Outcome auf. Die Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung. Männliche Patient*innen zeigten doppelt so häufig ein ungünstiges Outcome im Vergleich zu den weiblichen. Zusätzlich zeigten sich die Patient*innen mit ungünstigem neurologischen Outcome signifikant älter, größer und schwerer (p=0,027; p= 0,041; p=0,032) – revers zum Vergleich mit dem primären Endpunkt. Diejenigen mit einem ungünstigen Outcome zeigten im Median ein Alter von knapp einem Jahr, während die Vergleichsgruppe ein Alter von etwa vier Monaten aufweist. Ebenso zeigen sie ein signifikant höheren Aristotle Level (p<0,001). Von den 25 Patient*innen mit einem ungünstigen Outcome zeigte sich ein Patient im Aristotle Level zwei (Eingriff: atriale Septierung) und ein Patient im Level drei (Eingriff: Zwerchfellraffung). Der Patient mit einem Level zwei Eingriff zeigte multiple Krampfanfälle, Spastiken und Allgemeinveränderungen im EEG – zeigte jedoch ein Überleben bis zur Entlassung. Der Patient mit der durchgeführten Zwerchfellraffung zeigte bereits bei Aufnahme ein PCPC von drei aufgrund von früheren externen postoperativen Komplikationen. Nach der kardiopulmonalen Reanimation zeigte sich bildmorphologisch ein schwerster hypoxischer Hirnschaden mit beginnender Einklemmung. Im Verlauf zeigte sich der Patient hirntot und zeigte dementsprechend kein Überleben bis zur Entlassung.
Weiterhin zeigten Patient*innen mit einem ungünstigen neurologischen Status im Vergleich signifikant häufiger eine septische Konstellation, eine deutliche Azidose mit pH <7, sowie eine etwa 13-mal so lange Reanimationsdauer (3 vs. 38 Minuten).

Dennoch zeigte eine Patientin mit AVSD trotz einer 76-minütigen Reanimation einen günstigen neurologischen Status bei Entlassung.
Ein fehlender ROSC während der Reanimation mit der Konsequenz der Implantation einer ECMO Implantation trat ebenfalls signifikant häufiger in der Gruppe der Patient*innen mit einer schlechten neurokognitiven Funktion auf. Zusätzlich zeigte sich bezüglich der Laborparameter innerhalb des zweiten Tages, sowie innerhalb der ersten Woche nach der Reanimation signifikant häufiger eine akute Nierenschädigung mit folglicher Notwendigkeit einer Hämodialyse.
Wird der Intensivstations-Aufenthalt nach Reanimationsereignis betrachtet, so zeigte sich in der Gruppe der Patient*innen mit einem ungünstigen neurologischen Outcome im Median eine Dauer von 17 Tagen, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit nur einer Woche. Auch der gesamte Intensivstations-Aufenthalt ist in der Gruppe mit schlechtem Outcome signifikant länger (22 Tage vs. 9 Tage). Somit entspricht dies auch insgesamt einer signifikant längeren Gesamt-Krankenhaus Aufenthaltsdauer mit 56 Tagen, im Vergleich zu den Patient*innen mit einem guten neurologischen Outcome mit einer Dauer um weniger als die Hälfte.
Äquivalent dazu zeigte sich bei den 25 Patient*innen mit ungünstigem Outcome eine signifikant längere Beatmungsdauer nach Reanimation und bis zur ersten Extubation, sowie eine insgesamt signifikant längere Intubationsdauer. Beachtlich zeigt sich hier der Vergleich der Gesamtbeatmungsdauer mit 623 Minuten zu 172 Minuten im Median.

	Anzahl	**Günstiges neurologisches Outcome (N_g)**	**Ungünstiges neurologisches Outcome (N_u)**	**p-Wert**
Geschlecht	N_g = 167			**0,047**
Weiblich	N_u = 25	89 (53,3%)	8 (32,0%)	
Männlich		78 (46,7%)	17 (68,0%)	
Alter (Jahre)	N_g = 167 N_u = 25	0,35 [0,08 – 0,73]	0,97 [0,15 – 2,46]	**0,027**
Frühgeburt	N_g = 167			0,192
Ja	N_u = 25	34 (20,4%)	5 (20,0%)	
Nein		133 (79,6%)	20 (80,0%)	
Größe (cm)	N_g = 167 N_u = 25	60 [53,00 – 70,00]	71 [53,50 – 84,00]	**0,041**
Gewicht (kg)	N_g = 167	4,9 [3,50 – 7,00]	7,9 [3,90 – 11,00]	**0,032**

	N_u = 25			
Syndrom	N_g = 167			0,151
Ja	N_u = 25	38 (22,8%)	9 (36,0%)	
Nein		129 (77,2%)	16 (64,0%)	
UVH	N_g = 167			0,978
Ja	N_u = 25	33 (19,8%)	5 (20,0%)	
Nein		134 (80,2%)	20 (80,0%)	
Aristotle Level	N_g = 167			**<0,001**
1	N_u = 25	3 (1,8%)	0 (0,0%)	
2		8 (4,8%)	1 (4,0%)	
3		13 (7,8%)	1 (4,0%)	
4		72 (43,1%)	2 (8,0%)	
5		57 (34,1%)	14 (56,0%)	
6		14 (8,4%)	7 (28,0%)	
Komplexität	N_g = 167			0,418
1-3	N_u = 25	24 (14,4%)	2 (8,0%)	
4-6		143 (85,6%)	23 (92,0%)	
STS-EACTS Mortality Score	N_g = 166 N_u = 21	0,8 [0,60 – 1,70]	1,7 [0,80 – 1,80]	0,153
STS-EACTS Risk Category	N_g = 166 N_u = 21			0,156
1		23 (13,9%)	0 (0,0%)	
2		37 (22,3%)	5 (20,0%)	
3		29 (17,5%)	2 (8,0%)	
4		60 (36,1%)	13 (52,0%)	
5		17 (10,2%)	1 (4,0%)	
Komplexität	N_g = 166			0,080
1-3	N_u = 21	89 (53,6%)	7 (33,3%)	
4-5		77 (46,4%)	14 (66,7%)	
Aortenklemmzeit (min)	N_g = 165 N_u = 25	69 [38,50 – 105,00]	48 [0,00 – 93,00]	0,079
Bypasszeit (min)	N_g = 167 N_u = 25	144 [87,00 – 193,00]	143 [79,00 – 185,50]	0,892
Hypothermie	N_g = 167			0,912
Ja	N_u = 25	122 (73,1%)	18 (72,0%)	
Nein		45 (26,9%)	7 (28,0%)	
Sekundärer Thoraxverschluss	N_g = 167 N_u = 25			0,225
Ja		53 (31,7%)	11 (44,0%)	
Nein		114 (68,3%)	14 (56,0%)	
Herzrhythmusstörung	N_g = 167			0,261

Ja	N_u = 25	67 (40,1%)	13 (52,0%)	
Nein		100 (59,9%)	12 (48,0%)	
Infektion	N_g = 167			0,073
Ja	N_u = 25	56 (33,5%)	13 (52,0%)	
Nein		111 (66,5%)	12 (48,0%)	
Sepsis	N_g = 167			**<0,001**
Ja	N_s = 25	12 (7,2%)	8 (32,0%)	
Nein		155 (92,8%)	17 (68,0%)	
Reanimationsort	N_g = 167			0,159
Intensivstation	N_u = 25	145 (86,8%)	19 (76,0%)	
Normalstation		8 (4,8%)	3 (12,0%)	
Operationssaal		14 (8,4%)	2 (8,0%)	
Herzkatheterlabor		0 (0,0%)	1 (4,0%)	
Abstand OP-Ende bis Reanimation (h)	N_g = 167 N_u = 25	14,3 [3,70 – 54,00]	32,4 [7,4,00 – 147,30]	0,065
Reanimationsdauer (min.)	N_g = 167 N_u = 25	3 [2,00 – 8,00]	38 [18,00 – 66,00]	**<0,001**
Anzahl an CPR	N_g = 167			0,207
1	N_u = 25	143 (85,6%)	19 (76,0%)	
2		17 (10,2%)	4 (16,0%)	
3		6 (3,6%)	1 (4,0%)	
4		1 (0,6%)	1 (4,0%)	
5		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Minimaler pH-Wert	N_g = 167 N_u = 25	7,19 [7,09 – 7,31]	6,95 [6,8 – 7,13]	**<0,001**
ROSC	N_g = 167			**<0,001**
Ja	N_u = 25	156 (93,4%)	10 (40,0%)	
Nein		11 (6,6%)	15 (60,0%)	
ECMO-CPR	N_g = 167			**<0,001**
Ja	N_u = 25	10 (6,0%)	15 (60,0%)	
Nein		157 (94,0%)	10 (40,0%)	
ECMO sekundär	N_g = 167			**0,001**
Ja	N_u = 25	6 (3,6%)	5 (20,0%)	
Nein		161 (96,4%)	20 (80,0%)	
CRP (mg/L)				
24-48h	N_g = 167 N_u = 25	9 [5,10 – 14,90]	9,8 [5,80 – 19,30]	0,336
48h-7d	N_g = 150 N_u = 22	7,5 [3,90 – 15,40]	7,3 [3,80 – 15,90]	0,984
7-14d	N_g = 97 N_u = 16	7 [2,10 – 13,80]	13 [1,30 – 21,50]	0,299

Laktat (mg/dL)				
Baseline	N_g = 160 N_u = 21	14,5 [10,00 – 25,00]	13 [10,00 – 39,50]	0,683
6h nach Rea	N_g = 162 N_u = 21	18 [12,00 – 33,30]	20 [13,00 – 72,50]	0,388
12h nach Rea	N_g = 159 N_u = 19	15 [11,00 – 25,00]	18 [11,00 – 30,00]	0,281
24h nach Rea	N_g = 157 N_u = 20	13 [10,00 – 19,00]	16,5 [12,00 -20,80]	0,153
Maximal	N_g = 165 N_u = 24	60 [31,00 – 119,00]	84 [21,80 – 151,30]	0,656
Laktat-Clearance (h)	N_g = 157 N_u = 21	4,1 [0,50 – 9,60]	1,8 [0,00 – 10,70]	0,392
HDS 24-48h	N_g = 144			0,782
0	N_u = 22	73 (50,7%)	9 (40,9%)	
1-2		41 (28,5%)	7 (31,8%)	
3-5		27 (18,7%)	5 (22,7%)	
6-12		3 (2,1%)	1 (4,6%)	
HDS 48h-7d	N_g = 134			0,301
0	N_u = 20	94 (70,1%)	11 (55,0%)	
1-2		25 (18,7%)	7 (35,0%)	
3-5		12 (9,0%)	1 (5,0%)	
6-12		3 (2,2%)	1 (5,0%)	
HDS 7-14d	N_g = 90			0,019
0	N_u = 14	76 (84,4%)	7 (50,0%)	
1-2		8 (8,9%)	4 (28,6%)	
3-5		5 (5,6%)	3 (21,4%)	
6-12		1 (1,1%)	0 (0,0%)	
KDIGO 24-48h	N_g = 166			**<0,001**
0	N_u = 25	149 (89,8%)	16 (64,0%)	
1		9 (5,4%)	2 (8,0%)	
2		4 (2,4%)	1 (4,0%)	
3		4 (2,4%)	6 (24,0%)	
KDIGO 48h-7d	N_g = 149			**<0,001**
0	N_u = 22	139 (93,3%)	12 (54,5%)	
1		6 (4,0%)	4 (18,2%)	
2		6 (4,0%)	2 (9,1%)	
3		7 (4,7%)	4 (18,2%)	
KDIGO 7-14d	N_g = 90			0,679
0	N_u = 20	79 (87,8%)	16 (80,0%)	
1		4 (4,4%)	2 (10,0%)	

2		1 (1,1%)	0 (0,0%)	
3		6 (6,7%)	2 (10,0%)	
Nierenersatzverfahren	N_g = 167			**<0,001**
Ja	N_u = 25	9 (5,4%)	10 (40,0%)	
Nein		158 (94,6%)	15 (60,0%)	
VIS	N_g = 167 N_u = 25	6 [0,00 – 15,70]	10 [0,00 – 37,90]	0,432
Intensiv-Aufenthalt nach CPR (d)	N_g = 167 N_u = 25	7 [4,00 – 15,00]	17 [8,50 – 29,00]	**0,001**
Gesamt Intensiv-Aufenthalt (d)	N_g = 167 N_u = 25	9 [5,00 – 19,00]	22 [13,00 – 50,00]	**<0,001**
Gesamt Krankenhaus Aufenthalt (d)	N_g = 167 N_u = 25	25 [13,00 – 47,00]	56 [21,50 – 136,50]	**0,006**
Beatmung vor CPR	N_g = 167			0,434
Ja	N_u = 25	114 (68,3%)	19 (76,0%)	
Nein		53 (31,7%)	6 (24,0%)	
Beatmungsdauer nach CPR (h)	N_g = 167 N_u = 25	126 [62,00 – 283,00]	478,1 [267,60 – 788,60]	**<0,001**
Beatmungsdauer bis 1. Extubation nach CPR (h)	N_g = 167 N_u = 25	121 [58,00 – 215,70]	392 [215,50 – 567,50]	**<0,001**
Gesamtbeatmungsdauer (h)	N_g = 167 N_u = 25	172 [90,00 – 340,00]	623 [305,50 – 970,20]	**<0,001**
Kernarbeitszeit	N_g = 167			0,062
Ja	N_u = 25	80 (47,9%)	7 (28,0%)	
Nein		87 (52,1%)	18 (72,0%)	

Tabelle 26: Analyse: Parameter im Vergleich zwischen „günstigem“ [N_g] und „ungünstigem“ [N_u] neurologischen Outcome. UVH: Univentrikulärer Herzfehler; STS-EACTS: Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ROSC: Return of spontaneous circulation; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; (h): hours (=Stunden); (min.): Minuten; CRP: C-reaktives Protein; HDS: Hepatic-Dysfunction-Score; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; CPR: kardiopulmonale Reanimation; VIS: Vasoactive-inotropic Score.

Das Vorliegen eines univentrikulären Herzfehlers, sowie die Einordnung des durchgeführten Eingriffs in den STS-EACTS Mortality Score und die Risk Category zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das neurologische Outcome (p=0,978; p=0,153; p=0,156).

Zusammenfassend zeigt die Abbildung 12 ein pädiatrisches Utstein Flow Diagramm. Von den eingeschlossenen 249 Patient*innen hatten mit 189 Patient*innen, entsprechend knapp drei Viertel, eine Wiedererlangung ihres Spontankreislaufes,

während dieser bei 60 Patient*innen ausblieb. Von diesen 60 Patient*innen erhielten 52 eine ECMO-CPR.

Von den 249 Patient*innen überlebten 186 (74,4%) bis zur Entlassung. Von diesen wiederrum zeigten 167 (89,8%) ein günstiges neurologisches Outcome.

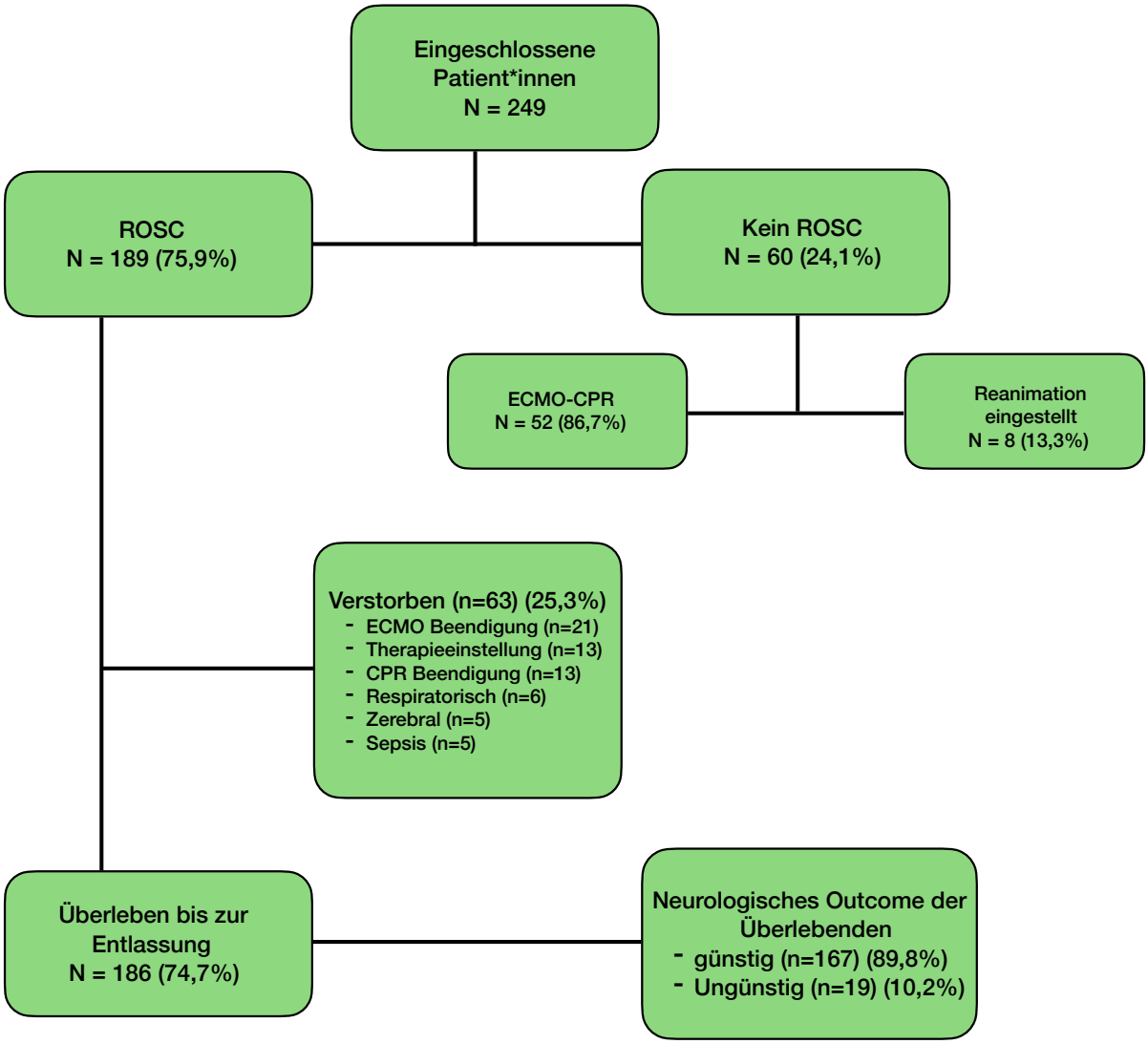


Abbildung 12: Pädiatrisches Utstein Flow Diagramm. ROSC: Return of spontaneous circulation; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; CPR: kardiopulmonale Reanimation.

3.10 Logistische Regression

Die oben dargestellten signifikanten Parameter mit einem p-Wert < 0,05 wurden im nächsten Schritt mittels einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Die Analysen wurden jeweils für das primäre und sekundäre, dichotome Outcome durchgeführt.

3.10.1 Überleben bis zur Entlassung

Für das primäre Outcome – Überleben bis zur Entlassung – zeigen sich in der Regressionsanalyse ebenfalls multiple Parameter signifikant (vgl. Tabelle 27).
Das Vorhandensein eines univentrikulären Herzfehlers reduziert die Chance bis zur Entlassung zu Überleben um den Faktor 0,310 – gleichbedeutend damit, dass die Chance zu überleben um 69% geringer ist im Vergleich ohne UVH. Die Einteilung nach STS-EACTS Mortality Score und Risk Category zeigen mit zunehmender Komplexität des Eingriffs eine Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit um mehr als die Hälfte. Hier stellt eine durchgeführte Norwood-Operation das höchste Mortalitätsrisiko dar. Ebenfalls starken Einfluss haben das Auftreten von Herzrhythmusstörungen mit einer Reduktion um 65,5% und der einer Sepsis mit bis zu 80,2%. Kommt es während der CPR zu einem ROSC, so steigt die Wahrscheinlichkeit für das Überleben bis zur Entlassung um mehr als das Elffache. Auch eine Intubation vor Reanimationseintritt zeigt eine Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit von 71,7% im vorliegenden Datensatz.
Die stärkste Assoziation mit einer Mortalität zeigt sich für das Laktat 24 Stunden nach Beginn der Reanimation. Mit steigenden Werten sinkt die Chance zum Überleben um 8,3%. Ebenfalls am stärksten mit Mortalität assoziiert zeigt sich eine akute Leber- oder Nierenschädigung in den ersten 24 bis 48 Stunden nach Reanimationsereignis. Hier zeigt sich eine Reduktion des Überlebens um knapp 60% (60,4%; 59%).
Eine Reanimationspflichtigkeit, welche zu den Kernarbeitszeiten des Klinikpersonals eintritt, reduziert die Mortalitätswahrscheinlichkeit und zeigt eine mehr als 2,5-fache gesteigerte Überlebenswahrscheinlichkeit.

Variable	**Regressions-koeffizient B**	**p-Wert**	**Odds Ratio (Exp(B))**	**Unteres KI (95%)**	**Oberes KI (95%)**
Alter	0,082	0,309	1,085	0,927	1,271
Größe	0,027	**0,009**	1,027	1,007	1,049
Gewicht	0,045	0,179	1,046	0,980	1,117
UVH	- 1,170	**<0,001**	0,310	0,169	0,573
Aristotle Comprehensive	- 0,245	0,054	0,782	0,610	1,004
STS-EACTS Mortality-Score	- 0,722	**<0,001**	0,486	0,373	0,634

STS-EACTS Risk-Category	- 0,751	**<0,001**	0,472	0,345	0,646
Bypasszeit	- 0,004	**<0,001**	0,996	0,993	0,998
Norwood-OP	-1,952	**<0,001**	0,142	0,061	0,329
HRST	- 1,063	**0,001**	0,345	0,190	0,629
Sepsis	- 1,620	**<0,001**	0,198	0,098	0,398
CPR-Dauer	- 0,051	**<0,001**	0,950	0,936	0,965
Anzahl CPR	- 0,588	**0,002**	0,556	0,383	0,806
Min. pH	2,094	**0,007**	8,116	1,775	37,118
ROSC	2,428	**<0,001**	11,331	5,781	22,207
ECMO-CPR	- 2,030	**<0,001**	0,131	0,067	0,257
ECMO sekundär	- 1,816	**<0,001**	0,163	0,067	0,395
Laktat					
Baseline	- 0,062	**<0,001**	0,940	0,920	0,961
6h nach CPR	- 0,031	**<0,001**	0,970	0,960	0,979
12h nach CPR	- 0,037	**<0,001**	0,963	0,949	0,978
24h nach CPR	- 0,087	**<0,001**	0,917	0,887	0,947
Maximal	- 0,016	**<0,001**	0,985	0,979	0,990
Clearance	- 0,134	0,358	0,874	0,656	1,165
HDS					
24 – 48h	- 0,927	**<0,001**	0,396	0,295	0,531
48h – 7d	- 0,711	**<0,001**	0,491	0,385	0,627
7d- 14d	- 0,360	**0,001**	0,698	0,560	0,870
KDIGO					
24 – 48h	- 0,888	**<0,001**	0,412	0,302	0,562
48h – 7d	- 0,733	**<0,001**	0,480	0,358	0,644
7d- 14d	- 0,677	**<0,001**	0,508	0,360	0,717
Hämodialyse	- 1,880	**<0,001**	0,153	0,073	0,318
VIS	- 0,038	**<0,001**	0,963	0,949	0,977
Gesamt Intensiv-Aufenthalt	- 0,012	**0,019**	0,988	0,979	0,998
Gesamt Krankenhaus Aufenthalt	0,005	0,163	1,005	0,998	1,012
Beatmung vor CPR	- 1,263	**0,003**	0,283	0,121	0,659
Beatmung bis 1. Extubation	- 0,001	**0,014**	0,999	0,998	1,000
Gesamte Beatmungsdauer	- 0,001	**0,001**	0,999	0,998	1,000
Kernarbeitszeit	0,948	**0,003**	2,581	1,366	4,877

Tabelle 27: Univariable logistische Regressionsanalyse für das Überleben bis zur Entlassung. UVH: Univentrikuläres Herz; STS-EACTS: Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio-

Thoracic Surgery; ROSC: Return of spontaneous circulation; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; (h): hours (=Stunden); (d): days (=Tage); HDS: Hepatic-Dysfunction-Score; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; CPR: kardiopulmonale Reanimation; KI: Konfidenzintervall; VIS: Vasoactive-inotropic Score.

3.10.2 Neurologisches Outcome

Analog zu Tabelle 27 wurde für das neurologische Outcome ebenfalls eine Regressionsanalyse durchgeführt. Für den Eintritt eines ungünstigen neurologischen Outcomes ist ein höheres Alter und dementsprechend Gewicht und Größe assoziiert. Ein höherer Aristotle Comprehensive Score reduziert die Chance für ein günstiges neurologisches Outcome um den Faktor 0,821 (vgl. Tabelle 28).

Auch in dieser Regressionsanalyse zeigen sich die das Eintreten einer Sepsis, sowie die Notwendigkeit einer ECMO-CPR und Hämodialyse als stärkste Prädiktoren für einen ungünstigen neurologischen Status bei Entlassung. Die Sepsis reduziert um 83,5%; die ECMO-CPR um 95,8% und die Hämodialyse um 91,5% die Wahrscheinlichkeit für ein günstiges Outcome.

Der Eintritt eines ROSC während der Reanimation steigert die Wahrscheinlichkeit eines günstigen neurologischen Outcomes um mehr als das 21-fache im Vergleich zu Patient*innen mit einen ungünstigem Outcome.

Variable	**Regressions-koeffizient B**	**p-Wert**	**Odds Ratio (Exp(B))**	**Unteres KI (95%)**	**Oberes KI (95%)**
Geschlecht	0,886	0,052	2,425	0,992	5,926
Alter	- 0,153	**0,041**	0,858	0,741	0,994
Größe	- 0,020	**0,025**	0,980	0,963	0,998
Gewicht	- 0,076	**0,019**	0,927	0,870	0,998
Aristotle Comprehensive	- 0,198	**<0,001**	0,821	0,736	0,915
Sepsis	- 1,805	**0,001**	0,165	0,059	0,459
CPR-Dauer	- 0,76	**< 0,001**	0,927	0,903	0,951
Min. pH	6,019	**<0,001**	411,265	36,199	4671,455
ROSC	3,057	**<0,001**	21,273	7,771	58,233
ECMO-CPR	- 3,159	**<0,001**	0,042	0,015	0,118
ECMO sekundär	- 1,903	**0,003**	0,149	0,042	0,533
KDIGO					
24h – 48h	- 0,814	**<0,001**	0,443	0,291	0,674
48h – 7d	- 0,671	**0,001**	0,511	0,340	0,769

Hämodialyse	- 2,460	**<0,001**	0,085	0,030	0,243
Intensiv-Aufenthalt nach CPR	- 0,008	0,156	0,992	0,982	1,003
Gesamt Intensiv-Aufenthalt	- 0,031	**<0,001**	0,970	0,955	0,985
Gesamt Krankenhaus Aufenthalt	- 0,009	**0,004**	0,991	0,984	0,997
Beatmung nach CPR	- 0,001	**<0,001**	0,996	0,995	0,998
Beatmung bis 1. Extubation	- 0,004	**<0,001**	0,996	0,994	0,998
Gesamte Beatmungsdauer	- 0,002	**<0,001**	0,998	0,997	0,999

Tabelle 28: Logistische Regressionsanalyse für das neurologische Outcome. ROSC: Return of spontaneous circulation; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; CPR: kardiopulmonale Reanimation; KI: Konfidenzintervall; (h): hours (=Stunden); (d): days (=Tage)

3.11 Multiple binär logistische Regression

In den vorangegangenen logistischen Regressionsanalysen wurden für die jeweils dichotomen abhängigen Variablen (Überleben bis zur Entlassung/ Neurologisches Outcome) nur die einzelnen erklärenden Variablen separat betrachtet. Mithilfe der multiplen binär logistischen Regression soll nun ein möglicher Zusammenhang zwischen einer binären abhängigen Variable und mehreren unabhängigen erklärenden Variablen ermittelt werden. Die unabhängigen Variablen wurden über das Verfahren der bedingten Rückwärtselimination schrittweise ausgewählt.

3.11.1 Überleben bis zur Entlassung

Für die binär logistische Regression in Bezug auf das Überleben bis zur Entlassung wurden folgende, zuvor in der logistischen Regression signifikante Variablen in die Analyse miteinbezogen: das Alter, der STS-EACTS Mortality Score, die Reanimationsdauer, das maximale Laktat, der minimale pH-Wert und ob ein ROSC, eine Sepsis, eine Leber- oder Nierenschädigung und ein Nierenersatzverfahren vorlagen und notwendig wurden.

Über fünf rückwärtsgerichtete, schrittweise Selektionen bezieht das letzte Modell die unter Tabelle 29 aufgelisteten Variablen ein. Von diesen zeigen sich die Reanimationsdauer (p=0,001), der STS-EACTS Mortality Score (p=0,002), sowie das Vorliegen einer Sepsis (p=0,050) und akuten Nierenschädigung (p<0,001) signifikant.

Die Besonderheit in der multivariablen Analyse ist hierbei, dass die signifikanten Parameter als unabhängige Risikofaktoren angesehen werden können.

Variable	Regressions-koeffizient B	p-Wert	Odds Ratio (Exp(B))	Unteres KI (95%)	Oberes KI (95%)
Sepsis	-1,079	**0,050**	0,340	0,115	1,001
CPR-Dauer	-0,038	**0,001**	0,963	0,943	0,984
Alter	0,164	0,067	1,179	0,989	1,405
STS-EACTS Mortality Score	-0,738	**0,002**	0,478	0,301	0,758
Akute Leberschädigung	-1,371	0,055	0,254	0,062	1,031
Akute Nierenschädigung	-2,138	**<0,001**	0,118	0,041	0,339

Tabelle 29: Multiple binär logistische Regression: Überleben bis zur Entlassung. CPR: kardiopulmonale Reanimation; STS-EACTS: Society of Thoracic Surgeons - European Association for Cardio-Thoracic Surgery.

3.11.2 Neurologisches Outcome

Analog zum obigen Verfahren wurde die Analyse für das neurologische Outcome durchgeführt. Hierbei wurden das Alter, die Reanimations- und Beatmungsdauer, der Aristotle Comprehensive Score, sowie das Vorliegen einer ECMO-CPR, einer Sepsis und eines Nierenersatzverfahrens inkludiert. Über insgesamt vier rückwärtsgerichtete Eliminationen zeigen sich im letzten Modell die CPR-Dauer (p<0,001), die Beatmungsdauer (p=0,013) und die Entwicklung einer Sepsis (p=0,023) signifikant. Die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahren (p=0,102) zeigt sich in der binär logistischen Regression nicht signifikant.

Variable	Regressions-koeffizient B	p-Wert	Odds Ratio (Exp(B))	Unteres KI (95%)	Oberes KI (95%)
Sepsis	-1,774	**0,023**	0,170	0,037	0,781
CPR-Dauer	-0,076	**<0,001**	0,927	0,901	0,954
Nierenersatz-verfahren	-1,356	0,102	0,258	0,051	1,307
Beatmungsdauer	-0,002	**0,013**	0,998	0,997	1,000

Tabelle 30: Multiple binär logistische Regression: neurologisches Outcome. CPR: kardiopulmonale Reanimation.

4. Diskussion
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Zeitraum vom Juni 2010 bis zum Juni 2020 erlitten insgesamt 249 pädiatrische Patient*innen mit einem angeborenen Herzfehler im Deutschen Herzzentrum Berlin postoperativ einen Herz-Kreislaufstillstand. Die Hälfte der Betroffenen waren Säuglinge mit Beginn des 29. Lebenstages bis zum vollendeten 12. Lebensmonat. Etwa jedes vierte Kind wies einen univentrikulären Herzfehler auf. Die Ursache der Reanimationspflichtigkeit war zu 30% eine respiratorische Insuffizienz, gefolgt von akuter Kreislaufinsuffizienz. Von diesen 249 Patient*innen überlebten 186 (74,7%) bis zur Entlassung, knapp ein Viertel dieser Patient*innen verstarben (vgl. Abbildung 11). Ein junges Alter ($p<0,001$), sowie das Vorhandensein eines univentrikulären Herzfehlers ($p<0,001$), einer Sepsis ($p<0,001$) und Herzrhythmusstörungen ($p<0,001$) sind als prädiktive Faktoren mit einem Versterben bis zur Entlassung assoziiert. Ebenfalls steigt mit zunehmender Komplexität des Aristotle Comprehensive Score ($p<0,001$) und STS-EACTS Mortality Score/Risk Category ($p<0,001$) das Mortalitätsrisiko. Die Norwood-Operation birgt hierbei das höchste Mortalitätsrisiko nach postoperativem CA. Weitere prädiktive Marker sind ein erhöhter Katecholaminbedarf, eine längere Beatmungs- und Reanimationsdauer, fehlender ROSC und die Notwendigkeit einer ECMO-CPR ($p<0,001$). Laborchemisch sind Laktaterhöhungen, sowie Hinweise für eine akute Leber- und Nierenschädigung ebenfalls mit erhöhter Mortalität assoziiert ($p<0,001$). In der multiplen binär logistischen Regression zeigen eine prolongierte Reanimationsdauer ($p=0,001$), ein zunehmender STS-EACTS Mortality Score ($p=0,002$), sowie das Vorliegen einer Sepsis ($p=0,050$) und einer akuten Nierenschädigung ($p<0,001$) eine starke Korrelation mit Mortalität.
Von den 186 Überlebenden zeigten 167 (89,8%) ein günstiges neurologisches Outcome bei Entlassung. 158 hiervon wiesen bei Entlassung ein PCPC ≤ 2 auf. Faktoren, welche sich mit einem ungünstigen neurologischen Outcome assoziiert zeigen, sind das männliche Geschlecht ($p=0,047$), ein höheres Alter ($p=0,027$), ein zunehmender Aristotle Level ($p<0,001$), eine Sepsis ($p<0,001$), fehlender ROSC ($p<0,001$), eine verlängerte Reanimations- und Intubationsdauer ($p<0,001$) mit einhergehendem langen Intensivaufenthalt, sowie laborchemisch Zeichen einer akuten Nierenschädigung innerhalb der ersten Woche nach Reanimationsereignis und die Notwendigkeit einer Hämodialyse ($p<0,001$). Die durchgeführte multiple binär logistische Regression zeigt eine starke Assoziation zwischen dem neurologischen

Outcome und der Reanimations- (p<0,001) und Beatmungsdauer (p=0,013), sowie der Entwicklung einer Sepsis (p=0,023).

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

4.2.1 Patientencharakteristika

Von den 249 in die Analyse eingeschlossenen Patient*innen sind 126 (50,6%) Säuglinge und 75 (30,1%) Neugeborene. Das mediane Alter des Patientenkollektivs beträgt 0,32 Jahre, entsprechend einem Lebensalter von etwa 3,8 Monaten. Von den 249 Patient*innen zeigen 186 ein Überleben bis zur Entlassung. In dieser Gruppe beträgt das mediane Alter 0,37 Jahre (ca. 4,4 Monate). Die 63 verstorbenen Patient*innen zeigten im Median ein Alter von 0,08 Jahre – umgerechnet knapp einen Monat. Hieraus geht hervor, dass die Gruppe der Verstorbenen deutlich jünger ist (p<0,001), impliziert aber ebenso, dass sie aufgrund der Schwere ihres Herzfehlers eine frühere OP-Indikation haben. Werden die univentrikulären Herzfehler betrachtet, so zeigen sich diese bei knapp jedem vierten Kind in der Analyse mit einem medianen Alter von 0,09 Jahren. Auch hier spiegelt sich aufgrund der Relevanz des Herzfehlers die dringliche OP-Indikation im jungen Alter wider.

In den retrospektiven Studien von Rhodes et al. (22), sowie de Mos et al. (30) mit sehr kleinen Patientenkollektiven zeigt das Alter bezüglich des Überlebens nach postoperativem CA keine Signifikanz. Zudem zeigen sich in beiden Studien deutlich schlechtere Überlebensraten. Neuere Analysen aus den Jahren 2014 und 2016 von Gupta et al. (58,59) mit sehr großer Fallzahl zeigen diesbezüglich eine Signifikanz (p<0,0001; p=0,01). (Vgl. Tabelle 31)

Ein jüngeres Alter der Patient*innen mit bedeutendem Herzfehler kann wahrscheinlich nach postoperativem CA mit einem schlechteren Outcome assoziiert werden.

4.2.2 Präoperative Scores

Die schweren Herzfehler, welche bereits im jüngeren Alter operiert werden müssen, sollten sich ebenso in den präoperativen Risikoscores widerspiegeln. Der Aristotle Comprehensive Score zeigt zwischen der Gruppe der Überlebenden und Verstorbenen eine deutliche Differenz mit p<0,001 (Median 15,00 Punkte vs. 22,50 Punkte). Der höhere ACS zeigt zugleich, dass bei der Korrektur des Herzfehlers eine höhere technische Schwierigkeit zu erwarten ist, sowie aufgrund patientenindividueller Faktoren eine Zunahme der Komplexität vermuten lässt.

Der STS-EACTS Mortality Score, welcher ausschließlich die Eingriffe nach dem Mortalitätsrisiko gruppiert, zeigt in der Gruppe der Überlebenden einen Median von 0,8 – im Gegensatz zu der Gruppe der Verstorbenen mit einem doppelt so hohen STS-EACTS Mortality Score von 1,9 (p<0,001). Eine monozentrische Studie von Gupta et al zeigt für eine STS-EACTS Kategorie 5 Operation eine 16-fach höhere Prävalenz für einen Herz-Kreislauf-Stillstand im Vergleich zur STS-EACTS Kategorie 1. (15) Ebenso zeigt eine weitere Studie von Gupta et al., dass die Mortalität bei hoher STS-EACTS Kategorie (4/5) mit 39,1% höher ist, als bei niedrigerer STS-EACTS Kategorie (1-3) mit 21,6%. (54)

In der vorliegenden Arbeit impliziert die Analyse des STS-EACTS Mortality Scores und der Risk Category ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Eingriffen mit erhöhter Komplexität (Risk Category vier und fünf). Dennoch zeigt die Analyse ebenfalls, dass komplexe Eingriffe nicht allgemein mit einem ungünstigen Outcome assoziiert werden können.
Sowohl der ACS als auch der STS-EACTS Mortality Score eignen sich somit als gute Methode zur Komplexitäts- und Risikostratifizierung. Ein höherer Score ist somit mit einem höheren Mortalitätsrisiko nach eingetretenem CA assoziiert. In der binär logistischen Regressionsanalyse zeigt ein höherer STS-EACTS Mortality Score (p=0,002) eine Korrelation mit höherer Mortalität.
Die Norwood-Prozedur stellt das höchste Risiko für ein ungünstiges Outcome nach postoperativem CA dar. In der vorliegenden Analyse zeigte sich eine Mortalität von 64% nach Reanimationsereignis. Auch Alten et al dokumentierte in seiner Studie die Norwood-Operation als Prozedur mit dem höchsten Mortalitätsrisiko nach postoperativem CA. (11)

4.2.3 Reanimationsdaten

Die Abstände zwischen Operationsende und Eintritt des Reanimationsereignisses zeigten sich zwischen beiden Gruppen in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant unterschiedlich (p=0,054). In der Gruppe der Überlebenden trat das CPR Ereignis im Median 15,4 Stunden nach Operationsende ein, in der Gruppe der Verstorbenen erst nach 23,4 Stunden. Bei 37% der Patient*innen setzte innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ der CA ein. Auch Souminen et al beschrieb, dass ein Drittel aller Patient*innen innerhalb von 24 Stunden postoperativ einen CA erleiden. (23)

Hier lässt sich schlussfolgern, dass innerhalb des ersten Tages nach der Operation eine intensive Überwachung von besonderer Relevanz ist.
Bei Kenntnis des erhöhten Risikos eines postoperativen Herz-Kreislauf-Stillstandes lässt sich durch geeignete Maßnahmen eventuell das Auftreten eines CA vermeiden. Diesbezüglich existieren beispielsweise der "Modified Early Warning Score" (MEWS) und der neuere "Cardiac Arrest Risk Triage" (CART) Score zur Vorhersage eines CA. (60)

Die Reanimationsdauer stellt einen der wichtigsten prädiktiven Risikofaktoren für ein Versterben nach postoperativem CA dar. In der Analyse zeigte sich in der Gruppe der Überlebenden im Median eine CPR Dauer von 3 [2 – 11] Minuten, während sie in der Gruppe der Verstorbenen um mehr als das 13-fache länger war (41 [9 – 56] Minuten; p<0,001). In der multiplen binär logistischen Regression zeigte sich eine prolongierte Reanimationsdauer (p=0,001) in Bezug auf das Überleben bis zur Entlassung als unabhängiger Risikofaktor.
Den Einfluss der Reanimationsdauer untersuchten ebenfalls mehrere Publikationen, in welcher sich unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Die retrospektiven Datenanalysen von De Mos et al. und Prodhan et al. mit kleinen Fallzahlen zeigten zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Reanimationsdauer, auch wenn die Dauer in der Gruppe der Verstorbenen länger war (10 vs. 4 Minuten (p=0,31); 60 vs. 43 Minuten (p=0,7). (25,30) Ferner zeigte Parra et al. ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Reanimationsdauer, wobei die CPR Dauer nur als dichotome Variable (<20 Minuten oder >20 Minuten) definiert wurde (p=0,32). (21) Matos et al. hingegen verzeichnete einen signifikanten Unterschied (10 vs. 25 Minuten; p<0,001). (28) Wie auch Nasser et al. mit einer deutlichen Differenz (5 ± 1,33 vs. 63,1 ± 13 Minuten; p<0,0001). (16) Die Studienergebnisse zeigen sich bezüglich der Reanimationsdauer nicht kongruent, im Studienvergleich lässt sich jedoch ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen der Reanimationsdauer und der Überlebenswahrscheinlichkeit erkennen.
Noch Mitte der 1990er-Jahre wurde die CPR bei Kindern über eine Dauer von mehr als 20 Minuten oder der Gebrauch von mehr als 2 Dosen Adrenalin als aussichtslos betrachtet. (28,59) Mit Beginn des 21. Jahrhunderts deuten jüngere pädiatrische Studien darauf hin, dass auch Kinder nach verlängerten Reanimationsmaßnahmen mit akzeptablem Outcome überleben können. Der Zusammenhang zwischen der

Reanimationsdauer und der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde jedoch nicht streng evaluiert. (62-64) In der vorliegenden Studie zeigten insgesamt 71 Patient*innen eine Reanimationsdauer von über 20 Minuten. Von diesen überlebten 31 (43,7%) bis zur Entlassung. 18 der 71 Patient*innen wurden sogar über eine Stunde reanimiert, wovon 5 (27,8%) ein Überleben bis zur Entlassung zeigten (1x PCPC von 1 und jeweils 2x PCPC von 3 und 4). Aus den Zahlen lässt sich eine Korrelation zwischen der Reanimationsdauer und der Überlebenswahrscheinlichkeit feststellen.

75% aller eingeschlossenen Patient*innen zeigten ein ROSC nach CPR. In der Gruppe der Überlebenden wiesen prozentual 88,2% (n=164) einen ROSC auf, in der Gruppe der Verstorbenen lediglich 39,7% (n=25) (p<0,001). Hieraus resultiert, dass in der Gruppe der Nicht-Überlebenden signifikant häufiger eine ECMO-CPR zum Einsatz kam (33,3% vs. 11,3%; p<0,001). Kommt es während der CPR zu einem ROSC, so steigt die Wahrscheinlichkeit für das Überleben bis zur Entlassung um mehr als das elffache. Bei fehlendem ROSC wurde bei insgesamt 52 Patient*innen eine ECMO implantiert. 21 der 51 Patient*innen (40,4%) zeigten ein Überleben bis zur Entlassung. Eine primäre eCPR ermöglicht somit die Sicherung des pulmonalen Gasaustausches und/oder der kardialen Kreislauffunktion.
Gleichfalls zeigt sich in der Gruppe der Verstorbenen eine Assoziation mit multiplen Reanimationsereignissen im stationären Verlauf (p=0,002).

4.2.4 Postoperative Ereignisse

In der logistischen Regressionsanalyse zeigen das Auftreten von einer Sepsis oder Herzrhythmusstörung eine starke Assoziation für ein ungünstiges Outcome nach postoperativem CA. Hierbei reduziert die Sepsis die Chance des Überlebens bis zur Entlassung um bis zu 80,2% und eine Herzrhythmusstörung um bis zu 65,5% (p<0,001; p=0,001). In der Gruppe der Verstorbenen zeigte etwa jede/r Dritte Patient/in eine Sepsis, im Vergleich zu jeder/jedem 10. in der anderen Gruppe. Auch hier zeigen sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Gupta et al. zeigte in seiner Studie von 2016 keine Signifikanz bei Eintritt einer Sepsis (p=0,38), während im darauffolgenden Jahr eine ebenfalls von ihm durchgeführte Studie eine Sepsis als signifikanten Risikofaktor für ein Versterben nach postoperativen CA identifiziert (p=0,01). (15,59) Da eine Sepsis ohnehin mit hoher Mortalität einhergeht, ist es von Relevanz potenzielle Infektionsquellen zu minimieren und klinische Hinweise für eine

beginnende Sepsis schnell zu identifizieren, um schnellstmöglich eine kalkulierte antimikrobielle Therapie einzuleiten.

4.2.5 Laborwerte

Anhand von Laborwerten lässt sich ein ungünstiges Outcome nur schwer prognostizieren.

Eine Erhöhung des Laktats, verursacht durch anaerobe Glykolyse, ist Ausdruck der Hypoxie und Ischämie durch den nicht suffizienten Kreislauf unter Reanimation. Noch vor Beginn der Operation (= Baseline-Wert) zeigte sich in der Gruppe der Verstorbenen eine Laktaterhöhung mit einem Median von 31 mg/dL, während sie sich in der Gruppe der Überlebenden im Normbereich mit 13 mg/dL zeigte ($p<0,001$). Auch in der Publikation von Nasser et al aus dem Jahre 2016 mit 18 herzchirurgischen Patient*innen zeigte sich eine signifikanter Laktaterhöhung 4 und 6 Stunden vor CPR in der Gruppe der Verstorbenen ($p=0,045$; 0,021). (16) Die Studie von Munoz et al. untersuchte die Dynamik der Laktatspiegel bei 174 Patient*innen während des herzchirurgischen Eingriffes mit kardiopulmonalem Bypass, sowie in der postoperativen Phase. Hier verzeichnete sich ein maximaler Laktatspiegel während des kardiopulmonalen Bypasses. Bereits nach Aufnahme auf die Intensivstation, zeigte sich ein Abfall der Laktatwerte. Patient*innen, welche postoperativ einen CA erlitten, wiesen zu allen Zeitpunkten höhere Laktatspiegel auf. Auch Nicht-Überlebende zeigten konstant höhere Laktatlevel. (65) Erhöhte Laktatspiegel können Hinweise für eine beginnende Kreislaufinsuffizienz mit LCO sein, welche womöglich die spätere Ursache für einen Herz-Kreislauf-Stillstand darstellt. Die Laktat-Dynamik scheint somit in der postoperativen Überwachung ein wichtiger Parameter zu sein. Durch weitere Marker (z.B. Tachykardie, Tachypnoe, O2-Sättigung), sowie Entwicklung neuer Risikoscores, könnten Patient*innen mit progredienter Kreislaufinsuffizienz identifiziert werden, um gegebenenfalls eine elektive ECMO-Implantation durchzuführen.

Bezüglich der Leber- und Nierenwerte zur Ermittlung des HDS- und KDIGO-Scores zeigen sich postoperativ eine akute Leber- oder Nierenschädigung in negativer Assoziation mit einem postoperativen CA. In der logistischen Regressionsanalyse ergibt sich in innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach postoperativem CA ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in der Gruppe der Verstorbenen ($p<0,001$). Bei akuter Nierenschädigung mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens sinkt die Chance

für ein Überleben bis zur Entlassung um 84,7%. Auch die Studien von Gupta et al. aus den Jahren 2016 und 2017 zeigten eine Assoziation eines Nierenversagens bzw. einer Dialysepflichtigkeit mit einem ungünstigen Outcome nach CPR (p<0,001; p=0,02; p=0,04). (15,59)

4.2.6 Weitere Marker

Ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation ist ebenso mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Im Median verblieben die verstorbenen Patient*innen 16 Tage auf der Intensivstation, die Gruppe der Überlebenden 10 Tage (p=0,015). Aufgrund der Kreislaufinstabilitäten spiegelt sich damit einhergehend in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ein höherer VIS (21 vs. 6; p<0,001) und eine längere Beatmungsdauer (392 Stunden vs. 195 Stunden; p<0,001) wider. Einen hohen Katecholaminbedarf in der Gruppe der Verstorbenen dokumentierten ebenso de Mos et al, Lasa et al. und Nasser et al. (p=0,03; p<0,001; 7,88 ± 0,9 vs. 1,71 ± 0,28; p<0,001). (16,30,35)
Interessanterweise zeigt sich in der vorliegenden Analyse, dass die CPR-Ereignisse in der Gruppe der Nicht-Überlebenden signifikant häufiger außerhalb der Kernarbeitszeiten lagen (p=0,003). Gaies et al untersuchte im Zeitraum von 01/2006 bis 12/2008 personelle Faktoren, welche das Outcome nach einem CA auf der kardiologischen Intensivstation beeinflussen könnten. Hier zeigte sich, dass ein CPR-Ereignis am Wochenende mit einer 4-fach gesteigerten Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert ist. (66)
In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Reanimationsereignisse innerhalb der Kernarbeitszeit eine mehr als 2,5-fache gesteigerte Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen. Dies kann zum einen durch eine veränderte Teamzusammensetzung mit anderer Ausübung von non-technical-skills (wie Situationswahrnehmung, Kommunikation, Entscheidungsfindung, etc.), einer höheren Personaldichte und dadurch verbesserte Teamperformance, als auch mit der rascheren Möglichkeit des Beginns einer eCPR erklären, um nur einige Einflussfaktoren zu nennen.

Titel, Autor, Jahr	Studienzeitraum	Studiengröße & -population	Überlebensrate	Günstige Neurologie	Hauptergebnisse (mit Mortalität assoziiert)
,,Cardiac arrest in infants after congenital heart surgery" (22) Rhodes et al. (1999)	01/1994 – 06/1998	34 (KHC)	41%	-	- hoher VIS (p=0,05) - minimaler pH (p<0,02) - CPR Dauer (p<0,001) - Alter (p=0,72) - Gewicht (p=0,81)
,,Outcome of cardio-pulmonary resuscitation in a pediatric cardiac intensive care unit" (21) Parra et al. (2000)	06/1995 – 06/1997	32 (KK, KHC) hiervon 25 KHC	44% 46% (KHC)	-	- vorangegangene OP (p=0,69) - Katecholaminbedarf vor CPR (p=0,55) - CPR Dauer (p=0,32) - CPR außerhalb Kernarbeitszeit (p=0,27)
,,Pediatric in-intensive-care-unit cardiac arrest: incidence, survival, and predictive factors" (30) De Mos et al. (2006)	01/1997 – 06/2002	91 (PÄD, KK, KHC) hiervon 34 KHC	25% 29% (KHC)	-	- hoher Katecholaminbedarf (p=0,03) - CPR Dauer (p=0,31) - Alter (p=0,95)
,,Outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) following refractory pediatric cardiac arrest in the intensive care unit" (25) Prodhan et al. (2009)	01/2002 – 03/2006	32 (PÄD, KK, KHC) hiervon 17 KHC	75% 76% (KHC)	-	- Erhöhung Serum-ALT (p=0,043) - Alter (p=0,21) - Gewicht (p=0,56) - CPR Dauer (p=0,7) - maximales Kreatinin (p=0,53) - ECMO Dauer (p=0,65)
,,Rapid-response extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in children with cardiac disease." (24) Kane et al. (2010)	1995 – 2008	172 (KK, KHC) hiervon 103 KHC	51% 54% KHC	75% -	- männliches Geschlecht (p=0,04) - Syndrom (p=0,01) - pH < 7 nach ECMO Anschluss (p=0,03) - längere ECMO Nutzung (p=0,005) - hohes Laktat nach ECMO Anschluss (p=0,001)

					- Pneumonie/ARDS (P=0,002); Sepsis (p=0,05); zerebral (p<0,001); Nierenversagen (p<0,001); Leberschädigung (p=0,002) - CPR Dauer (p=0,51) - Katecholaminbedarf (p=0,49)
,,Outcomes After In-Hospital Cardiac Arrest in Children With Cardiac Disease: a report from Get With the Guidelines-Resuscitation" (27) Ortmann et al. (2011)	01/2000 – 08/2008	3323 (PÄD, KK, KHC) hiervon 640 KHC	27% 37% (KHC)	- 77%	- KHC Patient*innen im Vergleich zu PÄD/KK geringere Mortalität (p<0,001) - vorbekannte Nierenfunktionseinschränkung (p<0,001) - akute Herzinsuffizienz als Ursache des CA (p=0,008) - CPR Dauer (p<0,001)
,,Personell and unit factors impacting outcome after cardiac arrest in a dedicated pediatric cardiac intensive care unit" (66) Gaies et al. (2012)	01/2006 – 12/2008	102 (KK, KHC) hiervon 78 KHC	48% 83% (KHC)	- -	- CPR am Wochenende (OR 4,4) - Pflegekraft mit weniger als 1 Jahr Erfahrung (OR 9,4) - VIS ≥ 20 (OR 6,4)
,,Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Illness Category Impact Survival and Neurologic Outcomes for In-hospital Pediatric Cardiac Arrests" (28) Matos et al. (2013)	01/2000-12/2009	3419 (PÄD, KK, KHC) hiervon 711 KHC	28% 39% (KHC)	- 75%	- CPR Dauer (p<0,001) - KHC Patient*innen im Vergleich zu PÄD/KK geringere Mortalität (p<0,001)
,,Cardiopulmonary Resuscitation in Hospitalized Children With Cardiovascular Disease: Estimated Prevalence and Outcomes From the Kids' Inpatient Database" (18)	2000, 2003, 2006	3698 (KHC)	44%	-	- univentrikuläre Herzfehler stellen ein erhöhtes Risiko für Mortalität dar (65% vs. 55%) - herzchirurgische Patient*innen zeigen eine geringere Mortalität im Vergleich zu nicht-chirurgischen nach CPR (48% vs. 57%)

Lowry et al. (2013)					
,,Epidemiology and Outcomes After In-Hospitals Cardiac Arrest After Pediatric Cardiac Surgery" (58) Gupta et al. (2014)	2007 – 2012	1843 (KHC)	51%	-	- junges Alter (p<0,0001) - geringes Gewicht (p<0,0001) - präoperative Morbiditäten (p<0,0001)
,,Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (E-CPR) during pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest is associated with improved survival to discharge: A report from the American Heart Association's Get With the Guidelines-Resuscitation (GWTG-R) Registry" (35) Lasa et al. (2016)	01/2000 – 12/2011	3756 (PÄD, KK, KHC) hiervon 977 KHC	29% 38% (KHC)	- -	- CPR Dauer (p<0,001) - vorbekannte Nierenfunktionseinschränkung (p<0,001) - hoher Katecholaminbedarf (p<0,001)
,,Predictors of cardio pulmonary resuscitation outcome in postoperative cardiac children" (16) Nasser et al. (2016)	04/2011 – 04/2015	18 (KHC)	50%	-	- hohes Laktat 4 & 6 Stunden vor CPR (p=0,045; p=0,021) - CPR Dauer (p<0,001) - hoher Katecholaminbedarf (p<0,001)
,,Risk factors and outcomes of in-hospital cardiac arrest following pediatric heart operations of varying complexity" (59) Gupta et al. (2016)	2009 – 2014	736 (KHC)	69%	-	- Syndrom (p=0,05) - Alter (p=0,01) - ECMO (p<0,001) - Nierenversagen (p<0,001) - Hämodialyse (p=0,04) - Sepsis (p=0,38)
,,Characterizing cardiac arrest in children undergoing cardiac	01/2002 – 12/2014	154 (KHC)	68%	94%	- CPR Dauer (p=0,01)

surgery: A single-center study" (15) Gupta et al. (2017)					- vorbekannte respiratorische Insuffizienz (p=0,03) - Sepsis (p=0,01) - Niereninsuffizienz/-versagen (p=0,02) - eCPR (p=0,01)
,,Incidence and Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in Pediatric Intensive Care Units" (20) Berg et al. (2016)	12/2011 – 07/2013	139 (PÄD, KK, KHC) hiervon 51 KHC	45% 45% (KHC)	- 91%	- CPR Dauer (p<0,001) - Überleben und neurologisches Outcome zwischen PÄD/KK und KHC nicht signifikant
,,Epidemiology and Outcomes of Cardiac Arrest in Pediatric Cardiac ICUs" (11) Alten et al. (2017)	08/2014 – 07/2016	492 (KK, KHC) hiervon 309 KHC	53% 77% (KHC)	- -	- KHC Patient*innen im Vergleich zu KK verringerte Mortalität (p<0,001) - Norwood-OP höchstes Mortalitätsrisiko

Tabelle 31: Hauptergebnisse der Vergleichsstudien. KK: Kinderkardiologie; KHC: Kinderherzchirurgie; PÄD: Pädiatrie; CA: cardiac arrest; VIS: vasoactive inotropic score/ vasoaktiver Inotropie-Score; CPR: kardiopulmonale Reanimation; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; ALT: Alaninaminotransferase; ARDS: acute respiratory distress syndrome; VSD: Ventrikelseptumdefekt; STS-EACTS: The Society of Thoracic Surgeons and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; OP: Operation; STAT: Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery

4.2.8 Primärer Endpunkt

Herzchirurgische pädiatrische Patient*innen weisen in zahlreichen Studien das höchste Risiko für einen postoperativen Herz-Kreislaufstillstand auf, zeigen jedoch nach dem Arrest auch deutlich höhere Überlebensraten, als Kinder, welche aufgrund einer anderen Grunderkrankung reanimationspflichtig wurden (beispielsweise Pneumonie, ARDS, Sepsis, akute Nierenschädigung, Elektrolytentgleisungen) (21,22,27). Alten et al. zeigten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Überleben zwischen herzchirurgischen und kardialen Patient*innen mit einem CA (62,5% vs. 37,7%; p<0,001). (11) Auch Lowry et al zeigten, dass chirurgische Patient*innen, im Vergleich zu nicht-chirurgischen, nach einem Herz-Kreislaufstillstand eine geringere Mortalität aufweisen (48% vs. 57%). (18)

Als primärer Endpunkt ist das Überleben bis zur Entlassung von wichtigster Relevanz.
Die Überlebensraten schwanken in den oben dargestellten eingeschlossenen Vergleichsstudien. Von den 16 eingeschlossenen Vergleichsstudien (vgl. Tabelle 31) sind 13 aus dem 21. Jahrhundert. Aus diesen 13 publizierten Studien schwanken die Überlebensraten nach einer postoperativen Reanimation zwischen 37 und 69%. (11,15,16,18,20-22,24,25,27,28,30,35,58,59,66) Aus diesen Zahlen geht vor allem eine deutliche Varianz der Überlebensraten hervor. Im Vergleich zu den Publikationen vor den 2000er Jahren zeigt sich bezüglich der Überlebensraten eine zunehmende Tendenz. Die Studie mit der höchsten Überlebensrate dokumentierten Gupta et al. Von 2009 bis 2014 wurden insgesamt 26.909 Patient*innen an 62 Zentren operiert. Hiervon erlitten 736 (2,7%) einen CA, 507 überlebten bis zur Entlassung – entsprechend einer Überlebensrate von etwa 69%. (59)
Mit der Thematik eines postoperativen Herz-Kreislaufstillstandes ausschließlich bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern beschäftigten sich in den 80er-Jahren Gillis et al. Hier wurde eine Überlebensrate von nur 14% beschrieben. (67) Slonim et al gab ein Jahrzehnt später eine Rate von 17,6% an. (12) In einer retrospektiven Studie von Parra et al. wurde insgesamt 32 Patient*innen auf der pädiatrischen Intensivstation des Miami Childrens Hospitals reanimationspflichtig. Von diesen waren 25 herzchirurgische und 7 kardiale Patient*innen. Bis zur Entlassung überlebten 14 Patient*innen, entsprechend einer Überlebensrate von 42%. (21) Ebenfalls vor den 2000er Jahren startete die Studie von de Mos et al. Insgesamt erlitten 91 Patient*innen einen Herz-Kreislaufstillstand –

darunter 34 postoperativ bei angeborenem Herzfehler. Von diesen überlebten 10 bis zur Entlassung (Überlebensrate 29,5%). (30)
Die Daten zeigen deutlich zunehmende Überlebensraten über die Zeit. Auch die vorliegende Arbeit dokumentiert eine sehr gute Überlebensrate von knapp drei Viertel (n=186) aller 249 Patient*innen mit einem postoperativen Cardiac Arrest.

In Studien von Kane et al, Prodhan et al und Lasa et al. wurde der Einsatz einer ECMO bei Patient*innen mit therapierefraktärer kardiopulmonaler Reanimation evaluiert. Die drei Studien geben hierbei eine Überlebensrate zwischen 40 und 71% an, wodurch hervorgeht, dass eine ECMO-Implantation eine Therapieoption bei refraktärem Herz-Kreislaufstill darstellen kann. (24,25,35) Auch de Mos et al assoziierte eine ECMO-Implantation innerhalb von 24 Stunden nach dem Cardiac Arrest mit einer reduzierten Mortalität. (30)
In dieser vorliegenden Arbeit erhielten insgesamt 52 Patient*innen eine ECPR, wovon 21 (40,4%) ein Überleben bis zur Entlassung zeigten. Von diesen hatten 15 Patient*innen (71,4%) einen PCPC ≥ 3 bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Bei 24 Patient*innen wurde sekundär eine ECMO-Implantation notwendig, von welchen 15 (62,5%) nicht überlebten. Bei fünf der neun Überlebenden betrug der PCPC ≥ 3 bei Entlassung, entsprechend eines ungünstigen neurologischen Outcomes.
Insgesamt wurde in dem untersuchten Zeitraum 76 Mal eine ECMO bei therapierefraktärem postoperativen CA implantiert – entsprechend einer Überlebensrate von etwa 39,5% – und somit vergleichbar mit der Publikation von Lasa et al., bei welcher insgesamt 3.756 Patient*innen eine mehr als zehnminütige Reanimation erlitten. 3.165 wurden mittels Thoraxkompression und Beatmung reanimiert, weitere 591 erhielten eine ECPR mittels ECMO. (35)
Eine ECMO Therapie kann somit eine Option bei refraktären Herzkreislaufstillstand darstellen - erreicht jedoch insgesamt keine hohen Überlebensraten. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus überwiegt zumeist ein ungünstiges neurologisches Outcome.

4.2.9 sekundärer Endpunkt

Die neurokognitive Funktion zum Zeitpunkt der Entlassung – gemessen am PCPC – war in multiplen Studien ebenfalls ein sekundärer Endpunkt. Ein günstiges neurologisches

Outcome variiert in den Vergleichsstudien für die ausschließlich Überlebenden zwischen 75% und 94,3%. (15,20,24,27,28)
Die Publikation mit der höchsten Rate eines günstigen Status stammt von Gupta et al. Hierbei wurden 154 Patient*innen mit einem prä- beziehungsweise postoperativen CA eingeschlossen. Von den 105 bis zur Entlassung überlebenden zeigten 99 (94,3%) eine gute neurologische Funktion. Werden nur die 126 Patient*innen mit einem postoperativen Herz-Kreislaufstillstand betrachtet, so zeigt sich von den 84 überlebenden bei 82 ein guter neurologischer Status (97,6%). (15)

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich von den 186 bis zur Entlassung überlebenden Patient*innen bei 167 (=89,8%) ein guter neurologischer Status.
Sowohl in der Analyse als auch im Vergleich mit anderen Studien zeigen herzchirurgische Patient*innen nach postoperativem CA mit CPR eine überwiegend gute funktionell-neurokognitive Funktion bei Entlassung.

Ein Risikofaktor, welcher sich mit einem ungünstigen neurologischen Outcome bei Entlassung stark assoziiert zeigt, ist eine verlängerte Reanimationsdauer. Patient*innen mit einer günstigen neurokognitiven Funktion wurden im Median 3 Minuten reanimiert, während Patient*innen mit ungünstiger Neurologie im Median 38 Minuten reanimiert wurden ($p<0,001$). Bei 2 der 5 Patient*innen mit einer Reanimationsdauer von über einer Stunde, zeigte sich trotz der langen CPR ein noch guter neurologischer Status bei Entlassung. Auch de Mos et al zeigte mit statistischer Signifikanz, dass die CPR Dauer mit dem neurologischen Outcome korreliert ($p=0,05$). (30)

In der Regressionsanalyse zeigen sich die das Eintreten einer Sepsis, sowie die Notwendigkeit einer ECMO-CPR als starke Prädiktoren für einen ungünstigen neurologischen Status bei Entlassung. Die Sepsis reduziert um 83,5% und die ECMO-CPR um 95,8% die Wahrscheinlichkeit für ein günstiges neurologisches Outcome. Der Eintritt eines ROSC während der Reanimation steigert die Wahrscheinlichkeit eines günstigen neurologischen Outcomes um mehr als das 21-fache im Vergleich zu Patient*innen mit einen ungünstigem Outcome. In den Publikationen von Gupta et al. wird ebenfalls eine starke Korrelation durch das Eintreten einer Sepsis und die Notwendigkeit einer ECMO-CPR mit Mortalität beschrieben ($p=0,01$). (15,59)

4.3 Klinische Relevanz

Nach einhergehender Diskussion der Ergebnisse lassen sich einige Risikofaktoren für ein ungünstiges Outcome, insbesondere dem Versterben, identifizieren. Bei 34 der 63 (54%) verstorbenen Patient*innen erfolgte eine Therapieeinstellung aufgrund einer infausten Prognose (Beendigung der ECMO-Therapie (n=21), Beendigung der medikamentösen- oder Beatmungstherapie (n=13)).
Die in dieser Studie ermittelten prädiktiven Marker können auch zukünftig von großer Wichtigkeit sein, um eine sinnhafte Prognoseabschätzung durchzuführen – und die Eltern der Patient*innen gut beraten zu können.
Ferner ist für die Eltern die neurokognitive Funktion und Entwicklung nach einem Reanimationsereignis von Bedeutung, da sie sich gegebenenfalls auf spezielle Bedürfnisse einstellen müssen. In der vorliegenden Arbeit zeigten 89,9% der entlassenen Patient*innen ein günstiges neurologisches Outcome – nach prolongierter Reanimationsdauer oder Einsatz einer ECMO-Therapie können jedoch auch langfristige neurologische Einschränkungen (PCPC von mind. 3) auftreten.

Die Analyse der präoperativen Risikoscores (ACS und STS-EACTS Mortality Score) zeigt, dass Eingriffe mit hoher Komplexität ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach postoperativem CA bergen. Demzufolge ist es sinnvoll die Patient*innen (mit hohem präoperativem Risikoscore) postoperativ strenger zu überwachen, um gegebenenfalls einen CA schnell zu detektieren und Reanimationsmaßnahmen sofort einleiten zu können.

4.4 Stärken und Limitationen der eigenen Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, wodurch eine Randomisierung und Verblindung der eingeschlossenen Patient*innen nicht möglich war. Trotz Einhaltung von Qualitätskriterien ist die Aussagekraft dennoch eingeschränkt. Die retrospektive Datenanalyse kann somit Hypothesen nur stärken und eine Evidenz bestärken oder abweisen. Zudem handelt es sich hierbei um eine monozentrische Studie. Infolgedessen ist die Übertragbarkeit auf andere Institutionen nur beschränkt, da jede Klinik seine eigenen Standard Operating Procedures (SOP) besitzt und sich sowohl Abläufe, als auch strukturelle, organisatorische und personelle Faktoren beziehungsweise Interventionen von Haus zu Haus unterscheiden.

Ferner war in dieser Studie durch die elektronischen Patientenakten eine große Datenmenge verfügbar, wodurch viele potenzielle prädiktive Risikofaktoren untersucht und analysiert werden konnten. Dennoch ist – wie in jeder retrospektiven Datenanalyse – nur eine Datenerfassung vorhandener Werte möglich. Eine Vervollständigung fehlender Werte ist im Nachhinein somit nicht durchführbar. Somit haben beispielsweise nicht alle Patient*innen zu den gleichen Zeitpunkten Laborparameter, wie man es bei prospektiven Studien hätte planen können.

Die Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) ist zudem eine subjektive Einschätzung des neurologischen Status und könnte in der Beurteilung zwischen den erhebenden Personen variieren. Auch die durchgeführten Eingriffe durch die Chirurg*innen, sowie die Ärzt*innen und das Pflegepersonal, welche im stationären Aufenthalt die kardiopulmonale Reanimation einleiteten und durchführten, haben einen Einfluss auf das Outcome. Wie auch die Studie von Gaies et al bereits untersuchte, spielt auch die Erfahrung des Personals eine nicht unwesentliche Rolle. (66) Aufgrund dessen sind die Interventionen und erhobenen Parameter einem Performance-Bias ausgesetzt, welche das Studienergebnis verzerren könnten.

Studienergebnisse sollten zudem immer kritisch betrachtet werden – auch bei statistischer Signifikanz – da nicht jedes signifikante Ergebnis beziehungsweise jeder signifikante Zusammenhang eine klinische Relevanz mit sich bringt. Zudem können signifikante Ergebnisse durch verschiedenste Einflussfaktoren, oder gar Störfaktoren (sogenannte Confounder), stark beeinflusst werden. Der Einfluss eines einzelnen Faktors auf das zu untersuchende Outcome kann damit nicht unabhängig von weiteren Faktoren geprüft werden, sodass ein Kausalzusammenhang schwierig zu evaluieren ist. Beispielsweise zeigt sich in der logistischen Regressionsanalyse eine Korrelation zwischen stattgehabter eCPR und einem ungünstigen neurologischen Outcome ($p<0,001$). Hierbei ist es besonders schwierig zu evaluieren, ob die alleinige eCPR Ursache der verschlechterten neurokognitiven Funktion ist, oder aber ein Zusammenspiel multipler Einflüsse/ Risikofaktoren (z.B. lange CPR Dauer, fehlender ROSC, verlängerte Beatmung, höheres Infektionsrisiko) das ungünstige Outcome erklären.

Trotz der oben genannten Limitationen ist dies die größte monozentrische Datensammlung in Deutschland, die zu dieser Thematik publiziert wurde. Da angeborene Herzfehler zu den häufigsten angeborenen Anomalien zählen, greift diese Arbeit ein aktuelles, als auch zeitgleich sensibles Thema auf, womit sich das Klinikpersonal und auch die Eltern beschäftigen müssen. Zudem wurden in dieser Studie viele Parameter aus der peri- und postoperativen, sowie Präarrest- und Reanimationsphase analysiert, sodass signifikante und auch relevante Risikofaktoren identifiziert werden konnten. Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist die Betrachtung des neurologischen Outcome bei Entlassung. Primäres Ziel nach postoperativem CA ist das Überleben der Patient*innen – sekundär ist im Verlauf vor allem die neurokognitive Funktion zum Erhalt der Lebensqualität von Wichtigkeit.

4.5 Fazit und Ausblick

Die monozentrische Studie aus dem DHZB analysierte im Zeitraum von 2010 bis 2020 insgesamt 249 Patient*innen nach einem herzchirurgischen Eingriff und postoperativem Reanimationsereignis.

Trotz des deutlich erhöhten Risikos einen postoperativen Herz-Kreislauf-Stillstand nach herzchirurgischem Eingriff zu erleiden, zeigen sich in der vorliegenden Studie mit 74,7% sehr gute Überlebensraten. Ferner zeigen sich trotz erhöhter Komplexität des herzchirurgischen Eingriffes und der damit verbundenen präoperativ erhöhten ACS und STS-EACTS-Scores gute Überlebensraten.

Auch im Vergleich zur aktuell verfügbaren Literatur zeigt sich bei 89,8% der bis zur Entlassung Überlebenden ein überwiegend altersentsprechender guter neurologischer Status.

Hinsichtlich der Mortalität greifen diverse Faktoren ineinander, welche sich auch gegenseitig bedingen. Dennoch konnten anhand der vorliegenden Analyse starke und unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Eine starke Assoziation mit dem Versterben zeigen ein junges Alter, eine verlängerte CPR Dauer mit der Konsequenz eines fehlenden ROSC, eine verlängerte Beatmungsdauer mit längerem Intensivaufenthalt und erhöhtem Katecholaminbedarf, sowie Hinweise für eine Sepsis, akute Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens und persistierend hohe Laktatspiegel in den Blutgasanalysen. Risikofaktoren, welche mit einem ungünstigen neurologischen Status assoziiert werden

konnten, sind ein höheres Alter, eine verlängerte CPR mit fehlendem ROSC, sowie eine verlängerte Beatmung und die Entwicklung einer Sepsis.
Mithilfe dieser Kenntnis bieten die Marker eine Grundlage zur besseren Abschätzung der Therapiesteuerung und Prognose im klinischen Alltag. Zusätzlich könnten sie eine Grundlage für weitere Studien darstellen. Ein Beispiel wäre – wie bereits unter 4.2.3 aufgegriffen – die Entwicklung weiterer Biomarker, sowie eines Risikoscores zur Vorhersage eines CA auf der Intensivstation, um bei bestimmten Risiko-Konstellationen (z.B. postoperativ permanent hohe Laktatspiegel) eine elektive ECMO-Implantation durchzuführen und somit gegebenenfalls ein CA gänzlich verhindern zu können. Bei hohem Anteil durch respiratorische Insuffizienz mitbedingtem Herz-Kreislauf-Stillstand, könnte durch regelmäßige Evaluierung standardisierter Scores (bspw. Hypoxie, Hyperkapnie, Tachypnoe, Stridor) eine Therapiemaßnahme früher eingeleitet werden, sodass sich auch hier ein CA eventuell vermeiden lässt.

Für weitere Analysen wären multizentrische Studien wünschenswert. In diesen sollte zusätzlich das Langzeitüberleben und die neurokognitive Entwicklung bei den Patient*innen evaluiert werden. Hierfür bietet das “Long-term Early Development Research” (LEADER) – Projekt des DHZB bzw. seit dem 01.01.2023 DHZC bereits eine Reihe von Studien an, in der die Entwicklung von Kindern mit einem angeborenen Herzfehler durch verschiedenste Entwicklungstests untersucht werden. Ziele sind somit wissenschaftliche Erkenntnisse, als auch die Entwicklung von Förderprogrammen. In Bezug auf die vorliegende Arbeit existiert bereits eine LEADER-CPR-Studie, bei der explizit Patient*innen nach einem stattgehabtem Reanimationsereignis eingeschlossen werden. (67)

5. Appendix

Appendix 1:

Je nach Operationskonzept findet die sehr komplexe Norwood I-Operation zur Rekonstruktion des Aortenbogens und Anastomose mit der hypoplastischen nativen Aorta meist bereits im Neugeborenenalter statt. Bei der Norwood-1 Operation wird der Truncus Pulmonalis mit der Aortenwurzel verbunden, der Aortenisthmus mit einem Patch aufgeweitet und ein aortopulmonaler Shunt (modifizierter BT-Shunt) oder RV-PA-Shunt (Sano-Shunt) etabliert. Dadurch wird der rechte Ventrikel von der Rezirkulation entlastet, sowie eine ausreichende Blutversorgung des Systemkreislaufs sichergestellt und der pulmonale Blutfluss auf das notwendige Maß limitiert. Die Norwood-2 Operation findet im vierten bis sechsten Monat statt. Dabei wird die Vena Cava Superior an die Pulmonalarterie angeschlossen (= Glenn Anastomose) und der BT-Shunt entfernt. Der letzte Palliationsschritt der Kreislauftrennung, die modifizierte Fontan-Operation, findet üblicherweise mit zwei bis drei Jahren statt. Nun wird die Vena Cava Inferior ebenfalls an die Pulmonalarterie angeschlossen (total cavo-pulmonary connection). Das desoxygenierte Blut fließt nun passiv in die Lunge. (6)

6. Literaturverzeichnis

1. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. 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.

2. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2007;115(23):2995-3014.

3. Patel SS, Burns TL. Nongenetic risk factors and congenital heart defects. Pediatr Cardiol.2013;34(7):1535-55.

4. Benhaourech S, Drighil A, El Hammiri A. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. Cardiovasc J Afr. 2016;27(5):287-290.

5. 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.

6. Blum U, Meyer H, Beerbaum P, Peuster M. Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern. 2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag; 2021.

7. Schmid C, Asfour B. Leitfaden Kinderherzchirurgie. 2. Auflage. Heidelberg: Steinkopff Verlag; 2009.

8. Abu-Shaweesh JM, Almidani E. PDA: Does it matter? Int J Pediatr Adolesc Med. 2020; 7(1):9-12.

9. Hamrick SEK, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, Handmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. Pediatrics. 2020;146(5):e20201209.

10. Morgan RW, Kirschen MP, Kilbaugh TJ, Sutton RM,Topjian AA. Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation in the United States: A Review. Jama Pediatr. 2021;175(3):293-302.

11. Alten JA, Klugman D, Raymond TT, Cooper DS, Donohue JE, Zhang W, Pasquali SK, Gaies MG. Epidemiology and Outcomes of Cardiac Arrest in Pediatric Cardiac Intensive Care Units. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(10):935-943.

12. Slonim AD, Patel KM, Ruttimann UE, Pollack MM. Cardiopulmonary resuscitation in pediatric intensive care units. Crit Care Med. 1997;25(12):1951–1955.

13. von Seggern K, Egar M, Fuhrman BP. Cardiopulmonary resuscitation in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1986;14(4):275–277.

14. Bos AP, Polman A, van der Voort E, Tibboel D. Cardiopulmonary resuscitation in paediatric intensive care patients. Intensive Care Med. 1992;18:109 –111.

15. Gupta P, Wilcox A, Noel TR, Gossett JM, Rockett SR, Eble BK, Rettiganti M. Characterizing cardiac arrest in children undergoing cardiac surgery: A single-center study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153(2):450-458.

16. Nasser BA, Idris J, Mesned AR, Mohamad T, Kabbani MS, Alakfash A. Predictors of cardio pulmonary resuscitation outcome in postoperative cardiac children. J Saudi Heart Assoc. 2016;28(4):244-248.

17. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJLM, Brugger H, Deakin CD, Dunning J, Georgiou M, Handley AJ, Lockey DJ, Paal P, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010;81(10): 1400-1433.

18. Lowry AW, Knudson JD, Cabrera AG, Graves DE, Morales DLS, Rossano JW. Cardiopulmonary Resuscitation in Hospitalized Children With Cardiovascular Disease: Estimated Prevalence and Outcomes From the Kids' Inpatient Database. Pediatr Crit Care Med. 2013;14(3):248-255.

19. Meaney PA, Nadkarni VM, Cook EF, Testa M, Helfaer M, Kaye W, Larkin GL, Berg RA. Higher survival rates among younger patients after pediatric intensive care unit cardiac arrests. Pediatrics. 2006; 118(6)2424–2433

20. Berg RA, Nadkarni VM, Clark AE, Moler F, Meert K, Harrison RE, Newth CJL, Sutton RM, Wessel DL, Berger JT, Carcillo J, Dalton H, Heidemann S, Shanley TP, Zuppa AF, Doctor A, Tamburro RF, Jenkins TL, Dean JM, Holubkov R, Pollack MM. Incidence and Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in PICUs. Crit Care Med. 2016;44(4):798-808.

21. Parra DA, Totapally BR, Zahn E, Jacobs J, Aldousany A, Burke RP, Chang AC. Outcome of cardiopulmonary resuscitation in a pediatric cardiac intensive care unit. Crit Care Med. 2000;28(9):3296–3300.

22. Rhodes JF, Blaufox AD, Seiden HS, Asnes JD, Gross RP, Rhodes JP, Griepp RB, Rossi AF. Cardiac arrest in infants after congenital heart surgery. Circulation. 1999;100(19 Suppl):II194–II199.

23. Suominen P, Palo R, Sairanen H, Olkkola KT, Räsänen J. Perioperative determinants and outcome of cardiopulmonary arrest in children after heart surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19(2):127–134.

24. 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-S248.

25. 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 is the intensive care unit. Resuscitation 2009;80(10):1124–1129.

26. Gupta P, Jacobs JP, Pasquali SK, Hill KD, Gaynor JW, O'Brien SM, He M, Sheng S, Schexnayder SM, Berg RA, Nadkarni VM, Imamura M, Jacobs ML. Epidemiology and outcomes after in-hospital cardiac arrest after pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2014;98(6):2138–2143.

27. Ortmann L, Prodhan P, Gossett J, Schexnayder S, Berg R, Nadkarni V, Bhutta A. Outcomes After In-Hospital Cardiac Arrest in Children With Cardiac Disease: a report from Get With the Guidelines-Resuscitation. Circulation. 2011;124(21):2329-2337.

28. Matos RI, Watson RS, Nadkarni VM, Huang HH, Berg RA, Meaney PA, Carroll CL, Berens RJ, Praestgaard A, Weissfeld L, Spinella PC. Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Illness Category Impact Survival and Neurologic Outcomes for In-hospital Pediatric Cardiac Arrests. Circulation. 2013;127(4):442-451.

29. Duke T, Butt W, South M, Karl TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;114(6):1042–1052.

30. 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.

31. 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.

32. Egleston CV, Wood AE, Gorey TF, McGovern EM. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. Ann R Coll Surg Engl. 1993;75(1):52-56.

33. Leitman IM, Paull DE, Barie PS, Isom OW, Shires GT. Intra-abdominal complications of cardiopulmonary bypass operations. Surg Gynecol Obstet. 1987;165(3):251-254.

34. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Beckmann A, Boeken U, Ensminger S. Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen [Internet]. 20.08.2020 [zitiert 01. September 2022] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/011-021l_S3_Einsatz-der-extrakorporalen-Zirkulation-ECLS-ECMO-bei-Herz-Kreislaufversagen_2021-02.pdf.

35. Lasa JJ, Rogers RS, Localio R, Shults J, Raymond T, Gaies M, Thiagarajan R, Laussen PC, Kilbaugh T, Berg RA, Nadkarni V, Topjian A. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (E-CPR) during pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest is associated with improved survival to discharge: A report from the American Heart Association's Get With the Guidelines-Resuscitation (GWTG-R) Registry. Circulation. 2016;133(2):165-176.

36. Holmberg MJ, Wiberg S, Ross CE, Kleinmann M, Hoeyer-Nielsen AK, Donnino MW, Andersen LW. Trends in Survival after Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest in the United States. Circulation. 2019;140(17):1398-1408.

37. Katzenschlager S, Kelpanides IK, Ristau P, Huck M, Seewald S, Brenner S, Hoffmann F, Wnent J, Kramer-Johansen J, Tjelmeland IBM, Weigand MA, Gräsner JT, Popp E. Out-of-hospital cardiac arrest in children: an epidemiological study based on the German Resuscitation Registry identifying modifiable factors for return of spontaneous circulation. Crit Care. 2023;27(1):349.

38. Nallamothu BK, Greif R, Anderson T, Atiq H, Couto TB, Considine J, De Caen AR, Djarv T, Doll A, Douma MJ, Edelson DP, Xu F, Finn JC, Firestone G, Girotra S, Lauridsen KG, Leong CKL, Lim SH, Morley PT, Morrison LJ, Moskowitz A, Sankardas AM, Mohamed MTM, Myburg MC, Nadkarni VM, Neumar RW, Nolan JP, Odakha JA, Olasveengen TM, Orosz J, Perkins GD, Previdi JK, Vaillancourt C, Montgomery WH, Sasson C, Chan PS. Ten Steps Toward Improving In-Hospital Cardiac Arrest Quality of Care and Outcome. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2023;16(11):e010491.

39. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszsweski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis And C, Aristotle Committee. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25(6):911-924.

40. 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.

41. Cavalcante CTMB, Gomes de Souza NM, Cavalcante Pinto Junior V, Branco KMPC, Pompeu RG, Consuelo de Oliveira Teles A, Cavalcante RC, Viana de Andrade G. Analysis of Surgical Mortality for Congenital Heart Defects Using RACHS-1 Risk Score in a Brazilian Single Center. Braz J Cardiovasc Surg. 2016; 31(3): 219–225.

42. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-810.

43. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J, Fiser D, Zideman D, O'Malley P, Chameides L. Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the pediatric Utstein style. Ann Emerg Med. 1995;26(4):487-503.

44. Souminen P, Olkkola KT, Voipio V, Korpela R, Palo R, Räsänen J. Utstein style reporting of in-hospital paediatric cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2000;45(1):17-25.

45. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol. 2018;9:754.

46. Issa MS, Grossestreuer AV, Patel H, Ntshinga L, Coker A, Yankama T, Donnino MW, Berg KM. Lactate and hypotension as predictors of mortality after in-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2021;158:208-214.

47. Jouffroy R, Saade A, Philippe P, Carli P, Vivien B. Prognostic Value of Blood Lactate and Lactate Clearance in Refractory Cardiac Arrest Treated by Extracorporeal Life Support. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019; 47(1):48-54.

48. Newton KP, Lavine JE, Wilson L, Behling C, Vos MB, Molleston JP, Rosenthal P, Miloh T, Fishbein MH, Jain AK, Murray KF, Schwimmer JB, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Alanine Aminotransferase and Gamma-Glutamyl Transpeptidase Predict Histologic Improvement in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology. 2021;73(3):937-951.

49. Iesu E, Franchi F, Cavicchi FZ, Pozzebon S, Fontana V, Mendoza M, Nobile L, Scolletta S, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS. Acute liber dysfunction after cardiac arrest. PLoS One. 2018;13(11):e0206655.

50. Tang Y, Sun J, Yu Z, Liang B, Peng B, Ma J, Zeng X, Feng Y, Chen Q, Zha L. Association between prothrombin time – international normalized ratio and prognosis of post-cardiac arrest patients: A retrospective cohort study. Front Public Health. 2023;11:1112623.

51. Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. J Bras Nefrol. 2019;41(2):275-283.

52. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31.

53. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer Jr JE, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, Wessel DL. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. Circulation. 1995;92(8):2226-2235.

54. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. Pediatr Crit Care Med. 2010;11(2):234-238.

55. Volakli EMD, Sdougka MMD, Mantzafleri PE, Tsonidis C, Kontopoulos E, Tsikoulas I. Functional outcome following pediatric intensive care: Pediatric Cerebral Performance

Category (PCPC) and Pediatric Overall Performance Category (POPC) during a prospective two years follow-up period. The Greek E-Journal of Perioperative Medicine. 2015;13(a):2-15.

56. Deeg KH, Staudt F, v. Rohden L. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. Ultraschall Med. 1999; 20(4): 165-170

57. Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. Front Pediatr. 2014;2:62.

58. Gupta P, Jacobs JP, Pasquali SK, Hill KD, Gaynor JW, O'Brien SM, HeM, Sheng S, Schexnayder SM, Berg RA, Nadkarni VM, Imamura M, Jacobs ML. Epidemiology and Outcomes After In-Hospital Cardiac Arrest After Pediatric Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg. 2014; 98(6):2138–44.

59. Gupta P, Rettiganti M, Jeffries HE, Scanlon MC, Ghanayem NS, Daufeldt J, Rice TB, Wetzel RC. Risk factors and outcomes of in-hospital cardiac arrest following pediatric heart operations of varying complexity. Resuscitation. 2016; 105:1-7.

60. Tan ADA, Permejo CC, Torres MCD. Modified Early Warning Score vs. Cardiac Arrest Risk Triage Score for Prediction of Cardiopulmonary Arrest: A Case-Control Study. Indian J Crit Care Med. 2022;26(7):780-785.

61. Zaritsky A, Nadkarni V, Getson P, Kuehl K. CPR in children. Ann Emerg Med. 1987;16(10):1107-1111. Nadkarni V, Hazinski MF, Zideman D, Kattwinkel J, Quan L, Bingham R, Zaritsky A, Bland J, Kramer E, Tiballs J. Paediatric life support: an advisory statement by the Paediatric Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. Resuscitation. 1997;34(2):115-127.

62. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, Nichol G, Lane-Truitt T, Potts J, Ornato JP, Berg RA. First documentes rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. 2006;295(1):50-57.

63. Meert KL, Donaldon A, Nadkarni V, Tieves KS, Schleien CL, Brilli RJ, Clark RSB, Shaffner DH, Levy F, Statler K, Dalton HJ, van der Jagt EW, Hackbarth R, Pretzlaff R, Hernan L, Dean JM, Moler FW. Multicenter cohort study of in-hospital pediatric cardiac arrest. Pediatr Crit Care Med. 2009;10(5):544-553.

64. Horisberger T, Fischer E, Fanconi S. One-year survival and neurological outcome after pediatric cardiopulmonary resuscitation. Intensive Care Med. 2002;28(3)365-368.

65. Munoz R, Laussen PC, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity und mortality. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119(1):155-62.

66. Gaies MG, Clarke NS, Donohue JE, Gurney JG, Charpie JR, Hirsch JC. Personnel and unit factors impacting outcome after cardiac arrest in a dedicated pediatric cardiac intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. 2012; 13(5):583-8.

67. Pfitzer C, Ferentzi H, Rosenthal LM, Kramer P, Berger F, Schmitt KRL. First steps to a clinical research unit for developmental research in paediatric cardiology: conception and progress of the LEADER project (Long Term Early Development Research) in CHD. Cardiol Young. 2019;29(5):672-678.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Kim Huyen Mina Ho, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktive Marker und Risikofaktoren eines ungünstigen Outcomes bei Kindern nach herzchirurgischem Eingriff und kardiopulmonaler Reanimation - Markers and risk factors for an unfavorable outcome in children after cardiac surgery and cardiopulmonary resuscitation" 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.og) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

_____ _____

Datum Unterschrift

8. Curriculum Vitae

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

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich Frau Prof. Dr. K. Schmitt für die Überlassung des Promotionsthemas danken. Zudem danke ich Frau Prof. Dr. Schmitt und Frau Dr. F. Markel für die wertvollen Hinweise und Vorschläge bei der Finalisierung meiner Arbeit.
Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. P. Kramer für die Unterstützung und lieben Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation. Trotz des hohen Arbeitspensums war er stets erreichbar und für Fragen selbstverständlich verfügbar – auch während oder nach seinen Diensten.

Weiterhin danke ich meinen Eltern und meiner Schwester, die mich auf meinem Weg durch das Studium ermutigend begleitet haben.