

Retrospektive Analyse zur Frequenzregulierung bei Neugeborenen nach  
einem operativen Eingriff unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine mit  
Hilfe von Esmolol

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Gruschwitz, Inga Alexandra  
aus Tübingen

Gießen (2025)

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Hessisches Kinderherzzentrum

Klinik für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin

UKGM, Standort Gießen

Gutachter: PD Dr. David Johannes Backhoff

Gutachter: Prof. Dr. Ismail Hakan Akintürk

Tag der Disputation: 01.12.2025

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Angeborene Herzfehler .....	1
1.1.1	Dextro Transposition der großen Arterien .....	2
1.1.2	Aortenisthmusstenose und unterbrochener Aortenbogen .....	3
1.1.3	Truncus arteriosus communis.....	3
1.1.4	Totale Lungenvenenfehlmündung.....	4
1.1.5	Valvuläre Aortenstenose .....	4
1.2	Esmolol.....	5
1.3	Kreislaufregulation bei Neugeborenen.....	6
1.4	Zustand nach HLM OP .....	6
1.4.1	Postaggressionsstoffwechsel .....	6
1.4.2	Low Cardiac Output Syndrome.....	7
1.4.3	Nachsorgekonzept auf der Gießener Intensivstation.....	7
2	Ziele.....	9
3	Material und Methoden .....	10
3.1	Übersicht über den Arbeitsprozess.....	10
3.2	Patientenkollektiv .....	11
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	11
3.2.2	Pseudoanonymisierung.....	12
3.2.3	Datenerhebung .....	12
3.3	Endpunkte und Variablen.....	12
3.4	Statistische Analyse.....	14
4	Ergebnisse .....	15
4.1	Patientenkollektiv .....	15
4.2	Diagnosen, Operationen und Komorbiditäten.....	15
4.3	Geschlechtsverteilung .....	18

4.4	Basisdaten.....	18
4.5	Esmolol.....	19
4.6	Primärer Endpunkt .....	20
4.6.1	Überleben des Intensivaufenthalts .....	20
4.7	Sekundäre Endpunkte.....	20
4.7.1	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.....	20
4.7.2	Dauer der invasiven Beatmung .....	20
4.7.3	Kreislaufunterstützung (Milrinon, Noradrenalin) .....	20
4.7.4	Herzfrequenz, Blutdruck, Pressure rate product und zentral venöser Druck .....	23
4.7.5	Blutgasanalyse, Troponin I und NIRS .....	24
4.7.6	Temperatur .....	24
4.7.7	Thoraxverschluss und -revision .....	25
5	Diskussion .....	26
5.1	Diskussion der Methode.....	26
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	27
5.2.1	Esmolol.....	27
5.2.1.1	Dosis und Wirkung.....	27
5.2.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	29
5.2.1.3	Weitere Einsatzgebiete .....	30
5.2.2	Primärer Endpunkt .....	30
5.2.3	Sekundäre Endpunkte.....	32
5.2.3.1	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.....	32
5.2.3.2	Dauer der invasiven Beatmung .....	32
5.2.3.3	Kreislaufunterstützung .....	32
5.3	Limitationen .....	34
6	Fazit und Ausblick .....	36

7	Zusammenfassung .....	37
8	Abstract .....	38
	Abkürzungsverzeichnis .....	I
	Abbildungsverzeichnis .....	II
	Tabellenverzeichnis.....	III
	Literaturverzeichnis.....	IV
	Anhang .....	XIV
	Publikationsverzeichnis.....	XVI
	Ehrenwörtliche Erklärung .....	XVII
	Danksagung .....	XVIII

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

## 1 Einleitung

In Deutschland werden jährlich ca. 7000 Kinder mit angeborenen Herzfehlern geboren, was einer Prävalenz von ca. 1 % entspricht (Lindinger et al., 2011). Im Jahr 2022 mussten 1882 dieser Kinder mit einer Operationen an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) innerhalb des ersten Lebensjahres versorgt werden (Deutsche Herzstiftung, 2024).

Angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems sind in Deutschland für knapp 10 % der Sterbefälle bei Kindern unter einem Jahr ursächlich und sind damit häufiger für den Säuglingstod verantwortlich als der plötzliche Kindstod (Statistisches Bundesamt [Destatis], 2023).

Um das Überleben und die weitere Entwicklung dieser Gruppe zu verbessern, sind kontinuierliche Verbesserungen der operativen und perioperativen Behandlung der Säuglinge notwendig.

Diese Studie hat zum Ziel erste Erkenntnisse zur Therapie von postoperativen Tachykardien mit dem Betablocker Esmolol bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern systematisch zu erfassen.

### 1.1 Angeborene Herzfehler

Von den angeborenen Herzfehlern werden 60,6 % als leichtgradige Herzfehler und 27,4 % als mittelschwere Herzfehler gewertet, zu welchen unter anderem die Aortenisthmusstenose und die valvuläre Aortenstenose gerechnet werden.

Als schwere Herzfehler sind ca. 12 % der angeborenen Herzfehler klassifiziert, zu welchen als häufigste Form die dextro Transposition der großen Arterien gehört, welche 2,3 % der angeborenen Herzfehler ausmacht. Auch die totale Lungenvenenfehlmündung (0,6 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern), der Truncus arteriosus communis (0,5 %) und der unterbrochene Aortenbogen (0,3 %) gehören zu den schweren Herzfehlern (Lindinger et al., 2011).

Diese angeborenen Herzfehler führen regelmäßig in den ersten Lebenswochen zu einer Operation, die den Einsatz der HLM erfordert und bilden aus diesem Grund einen Großteil der Fehlbildungen in der Studienpopulation.

### 1.1.1 Dextro Transposition der großen Arterien

Bei der dextro Transposition der großen Arterien (d-TGA) liegt eine fehlerhafte Verbindung (sogenannte Diskordanz) zwischen den Ventrikeln und den großen Gefäßen vor. Die Aorta entspringt dem rechten und die Pulmonalarterie dem linken Ventrikel. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (m:w = 2:1). Klinisch fallen diese Neugeborenen innerhalb des ersten Lebensstages durch eine Zyanose auf. Die weitere Diagnostik erfolgt vor allem echokardiografisch (Gortner & Meyer, 2018, S. 373–375). Durch die „Parallelschaltung“ beider Kreisläufe, gelangt kein oxygeniertes (pulmonalvenöses) Blut in den Körperkreislauf sondern rezirkuliert in die Pulmonalarterie während desoxygeniertes Blut aus den Hohlvenen nach Passage des rechten Vorhofes und rechten Ventrikels zurück in den Körperkreislauf gelangt. Der effektive Sauerstofftransport in das Gewebe ist von einer Durchmischung der Kreisläufe auf Arterien-Niveau über einen aorto-pulmonalen Fluss über den Ductus arteriosus (PDA) und eine intrakardiale (links-rechts) Durchmischung über das Vorhof- oder Ventrikelseptum abhängig. Um diese zu gewährleisten ist es von großer Bedeutung den PDA medikamentös offen zu halten und den Shuntfluss über das Vorhofseptum, wenn erforderlich durch eine Atrioseptostomie (Rashkind Manöver) zu optimieren, um die Zeit bis zur operativen Korrektur zu überbrücken (Ziemer, 2010, S. 481–493). Die Operationstechnik bei der „einfachen“ d-TGA (ohne assoziierte Defekte außer einem perimembranösen VSD) hat sich inzwischen die Arterielle Switch Operation (ASO) etabliert. Es handelt sich um eine anatomische Korrektur, bei der die großen Gefäße getauscht und die Koronarien an die Neoaortenwurzel angeschlossen werden (Jatene et al., 1975). Auch bei komplexer TGA zum Beispiel mit zusätzlichem (muskulärem) VSD oder hypoplastischem Aortenbogen wird eine ASO wenn möglich bevorzugt (Sarris et al., 2017).

### 1.1.2 Aortenisthmusstenose und unterbrochener Aortenbogen

Bei einer höhergradigen Aortenisthmusstenose (ISTA) kommt es zu einer Ductus-abhängigen Systemperfusion, sie wird also spätestens mit dem Verschluss des Ductus hämodynamisch relevant und klinisch auffällig. Diagnostisch fallen in der Untersuchung fehlende oder verminderte Femoralispulse und eine Dyspnoe auf. Diagnostisches Mittel der Wahl ist die Echokardiografie, die in den meisten Fällen zur Diagnosestellung ausreichend ist. In der Echokardiografie können zusätzlich weitere assoziierte Vitien wie zum Beispiel eine bikuspidale Aortenklappe oder ein VSD dargestellt werden. Zur Planung der Operation kann eine Visualisierung des Aortenbogens mittels Angiographie (Herzkatheteruntersuchung) oder MR-Tomographie hilfreich sein (Gortner & Meyer, 2018, S. 371–373).

Eine umschriebene ISTA kann ohne Einsatz einer HLM operiert werden (Stenosenresektion und End-zu-End-Anastomose oder Extended-Resection), wenn das zu operierende Gefäßsegment ausgeklemmt und über einen externen Bypass passager umgangen werden kann. Die HLM kann jedoch bei komplexen Fehlbildungen, langstreckigen Stenosen oder fehlender Mobilisierbarkeit der Aorta erforderlich werden um zum Beispiel eine Patch-Plastik durchzuführen (Rüffer et al., 2014).

Ein unterbrochener Aortenbogen (IAA) ist eine seltene Fehlbildung, die aufgrund der vollständigen Diskontinuität schnell klinisch auffällt. Die Perfusion der unteren Körperhälfte ist von dem Blutfluss des PDA abhängig, der durch Prostaglandin E1 offengehalten werden muss. Eine Operation ist in den ersten Lebenswochen notwendig und beinhaltet die Erweiterung evtl. stenosierter Abschnitte und die Reanastomosierung von proximalem und distalem Aortenbogen entweder durch eine Naht oder eine Patch-Plastik wie bei einer komplexen ISTA (Ziemer, 2010, S. 535–541).

### 1.1.3 Truncus arteriosus communis

Ein Truncus arteriosus communis (TAC) ist ein seltener angeborener Herzfehler und entsteht durch eine fehlende Septierung der Ausflussbahn in der Embryonalzeit. Der entstehende gemeinsame arterielle Ausfluss wird als Truncus bezeichnet und „reitet“ über dem gleichzeitig bestehenden VSD. Klinisch auffällig werden betroffene Kinder üblicherweise durch eine zunehmende Herzinsuffizienz, die durch den überschießenden Blutfluss in die Lungengefäße bei physiologischem Abfall des Lungengefäßwiderstandes bedingt wird. Zur Diagnostik ist die Echokardiografie und das Röntgen-

Thorax-Bild entscheidend. Bei unklarer Anatomie der Pulmonalarterien kann eine Herzkatheteruntersuchung indiziert sein (Gortner & Meyer, 2018, S. 376).

Die operative Korrektur erfolgt in den ersten Lebenswochen und beinhaltet einen Patchverschluss des VSD, das Absetzen der Pulmonalarterien aus dem Truncus und deren Verbindung mit dem rechten Ventrikel, meist über ein klappentragendes Conduit (Backer & Mavroudis, 2023, S. 390–402).

#### 1.1.4 Totale Lungenvenenfehlmündung

Eine totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVR) liegt vor, wenn alle Lungenvenen direkt oder indirekt über Umwege in den rechten Vorhof münden. Sie kann unterteilt werden in einen suprakardialen, kardialen und infrakardialen Typ sowie Mischformen. Die Versorgung des großen Kreislaufs mit oxygeniertem Blut ist von einer Durchmischung über das Vorhofseptum abhängig. Besonders bei kleinem Shunt werden die Kinder schon im frühen Neugeborenenalter klinisch auffällig durch eine Trinkschwäche, Tachydyspnoe und Gedeihstörungen. Diagnostisch kommt vor allem die Echokardiografie zum Einsatz. Eine CT oder MRT Untersuchung kann die genaue Art und Lage der Pulmonalvenenmündung darstellen. Bei restriktiver Vorhofkommunikation kann eine Ballon-Atrioseptostomie zur Überbrückung nötig sein (Gortner & Meyer, 2018, S. 360–361).

Die chirurgische Korrektur wird je nach Typ unterschiedlich durchgeführt, besteht jedoch immer in der Wiederherstellung der anatomisch korrekten Verhältnisse, sodass die Lungenvenen in den linken Vorhof drainieren (Ziemer, 2010, S. 262–268)

#### 1.1.5 Valvuläre Aortenstenose

Die valvuläre Aortenstenose (AS) ist ein angeborener Herzfehler mit Linksherzobstruktion und Verhältnis m:w = 3:1. Sie kann prinzipiell je nach Schweregrad in jedem Alter auffällig werden. Im Neugeborenenalter fällt die hochgradige AS meist durch eine Linksherzinsuffizienz mit Trinkschwäche und Gedeihstörung auf. In Fällen mit kritischer Stenose, kann diese jedoch auch bis zur Organminderperfusion mit Schocksymptomatik führen, die Systemperfusion ist in diesen Fällen von einer ergänzenden Perfusion des Körperkreislaufs über den PDA abhängig.

Durch die Stenose entsteht meist ein Systolikum am rechten oberen Sternalrand mit Fortleitung in die Karotiden. Das Systolikum kann bei reduzierter linkskardialer Funktion jedoch auch fehlen. Die Stenose ist regelhaft in der Echokardiografie zu erkennen (Gortner & Meyer, 2018, S. 370–371).

Zur Behandlung kommen eine katheterinterventionelle Ballonvalvuloplastie, eine operative Kommissurotomie, oder eine Palliation mittels Norwood-Operation, oder univentrikulärer Hybrid-Prozedur (PDA-Stent und bilaterales Pulmonalarterien-Banding) in Frage. Die Ballonvalvuloplastie ist bei Neugeborenen meist die bevorzugte Methode der Wahl, das Ergebnis ist jedoch von residualer Stenose, Insuffizienz der Klappe und der Ventrikelfunktion abhängig. Bei schweren Formen der AS wird eine Valvuloplastie oder Kommissurotomie jeweils unter Einsatz der HLM angestrebt (Schumacher et al., 2008, S. 189–190).

## 1.2 Esmolol

Esmolol ist ein kurzwirksamer, intravenös verabreichbarer, kardioselektiver  $\beta_1$ -Rezeptorblocker, der sich aufgrund seiner kurzen Plasmahalbwertszeit von 9 Minuten optimal für den kurzfristigen Gebrauch zum Beispiel im perioperativen Setting und auf der Intensivstation eignet. (Baxter Deutschland GmbH, 2022)

Die Sicherheit und Effizienz von Esmolol bei Erwachsenen zur Behandlung supraventrikulärer Tachykardien, sowie von Tachykardien und Hypertonie in der perioperativen Phase ist inzwischen gut belegt, was sich auch in der arzneimittelrechtlichen Zulassung widerspiegelt (Abrams et al., 1985; Anderson et al., 1986; The Esmolol Research Group, 1986). Dagegen ist die Studienlage bei Kindern und Neugeborenen immer noch unzureichend. Es existieren hauptsächlich Fallberichte oder Fallserien und kaum Studien mit ausreichend Teilnehmern für eine starke Aussagekraft. Insbesondere hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit im post- und perioperativen Einsatz bei Neugeborenen gibt es kaum stichhaltige Daten (vgl. 5.2.1).

### 1.3 Kreislaufregulation bei Neugeborenen

Es wird davon ausgegangen, dass das Herzkreislaufsystem in der Neugeborenenperiode für eine Steigerung des Herzzeitvolumens primär die Herzfrequenz erhöht, da eine Steigerung des Schlagvolumens wie beim erwachsenen Herzen nur begrenzt möglich ist (Davies et al., 1975; Hines, 2013).

Inzwischen gibt es sowohl auf molekularer als auch auf makroskopischer Ebene Hinweise darauf, dass dem nicht so ist.

Neuere Studien an Tieren zeigen, dass im fetalen und neonatalen Herzen andere Isoformen von Titin, einem sarkoplasmatischen Protein, dominieren, die je nach Spezies unterschiedlich lange für die Umwandlung in die adulte Variante des Titins benötigen. Das fetale Titin zeigt in diesen Studien eine höhere Dehnbarkeit. Genetische Analysen lassen vermuten, dass diese Form auch in menschlichen Neugeborenen vorkommt (Lahmers et al., 2004; Opitz et al., 2004).

Passend dazu wurde schon 1976 in einer Studie an Lämmern herausgefunden, dass das fetale Herz seine Kontraktilität sehr gut steigern kann, abhängig vom linksventrikulären enddiastolischen Druck (Kirkpatrick et al., 1976).

Auch echokardiographische Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass unmittelbar nach der Geburt die Anpassung des Herzzeitvolumens hauptsächlich über das Schlagvolumen und nicht über die Herzfrequenz geschieht (Agata et al., 1991).

### 1.4 Zustand nach HLM OP

#### 1.4.1 Postaggressionsstoffwechsel

Der Körper reagiert auf einen kardiopulmonalen Bypass mit einer inflammatorischen Antwort und einer Komplementsystemaktivierung. Dies kann eine systemische Entzündung inklusive „capillary leak syndrome“ (CLS) herbeiführen (Ziemer, 2010, S. 187–191).

Diese inflammatorische Antwort auf die HLM führt zu einem zusätzlichen Ödem, welches wiederum die Compliance des Herzmuskels beeinflusst und damit eine reduzierte diastolische Funktion bedingt. Ursächlich hierfür sind Zytokine, welche direkt auf die Kardiomyozyten einwirken. Außerdem entstehen durch die Entzündung myokardiale Gewebsschäden (Wheeler et al., 2014, S. 289–294).

Das entstehende Ödem geht häufig mit einer Sinustachykardie einher. Diese Tachykardie sorgt für eine weitere myokardiale Belastung und durch eine kürzere Diastolendauer für eine schlechtere Koronarperfusion und Myokardfunktion (Blank et al., 2024).

#### 1.4.2 Low Cardiac Output Syndrome

Das „low cardiac output syndrome“ (LCOS) tritt bei ca. 25 % der Kinder nach HLM Operationen auf. Es beschreibt ein Missverhältnis zwischen verfügbarem, reduzierten Herzzeitvolumen und erhöhtem Sauerstoffbedarf des Körpers. Typische Symptome dieser Minderperfusion sind kalte Extremitäten, Oligurie und kühle und blasse Haut trotz adäquatem Volumenstatus. Es besteht eine hohe arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und als Ausdruck der Sauerstoffschuld eine Laktatämie durch anaeroben Glykolyse im Gewebe (Jones et al., 2005).

Die Hauptziele der Behandlung des LCOS sind die Optimierung der ventrikulären Funktion, Verbesserung der diastolischen Funktion, Erhalt der Vorlast bei gleichzeitiger Senkung der Nachlast, Erhöhung des Sauerstoffangebots bzw. Reduktion des Sauerstoffverbrauchs. Die Verringerung des Sauerstoffbedarfs kann durch eine milde Hypothermie, Analgesie, Sedierung, Beatmung und die schnelle Behandlung von Tachyarrhythmien erreicht werden (Massé & Antonacci, 2005).

Zur medikamentösen Behandlung des LCOS können Katecholamine (z.B. Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin) eingesetzt werden. Eine Steigerung der Inotropie, ohne zusätzlichen Sauerstoffverbrauch, kann durch die Gabe von PDE-III-Hemmern (z.B. Milrinon) erzielt werden. Vasodilatoren (Nitroglyzerin, Nitroprussid-Natrium) können die Nachlast senken (Lomivorotov et al., 2017; Massé & Antonacci, 2005; Wessel, 2001).

#### 1.4.3 Nachsorgekonzept auf der Gießener Intensivstation

In Gießen ist ein herzfrequenzadaptiertes Konzept zur Behandlung des LCOS auf der kinder-kardiologischen Intensivstation üblich. Zu diesem Konzept gehört auch der Einsatz von Esmolol.

Daher kommen zur postoperativen Behandlung vorrangig Milrinon (Steigerung der Inotropie) und Noradrenalin (Modulation der Nachlast) zum Einsatz, welche beide kaum zusätzlichen Sauerstoffverbrauch induzieren und nur wenig die Herzfrequenz

steigern (Lomivorotov et al., 2017).

Die Anpassung der Nachlast erfolgt (zusätzlich zu Noradrenalin) durch Nitroprussid-Natrium, Nitroglycerin und Vasopressin.

## 2 Ziele

Als Vorarbeit zu einer prospektiven Studie versucht diese retrospektive Studie Anhaltspunkte zu liefern, dass Esmolol als Arzneimittel zur Behandlung postoperativer Tachykardien bei Neugeborenen einen positiven Effekt auf deren Mortalität, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation, Dauer der invasiven Beatmung und die Dauer der Kreislaufunterstützung hat. Dies wurde retrospektiv anhand von Krankendaten aller im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2021 im ersten Lebensmonat unter Einsatz einer HLM operierten Neugeborenen in Gießen untersucht.

Zum Zwecke dieser Prüfung wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Die postoperative Gabe von Esmolol reduziert die Mortalität.
- Die postoperative Gabe von Esmolol verkürzt die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.
- Die postoperative Gabe von Esmolol verkürzt die Dauer der invasiven Beatmung.
- Die postoperative Gabe von Esmolol verkürzt die Dauer, für die die Neugeborenen eine medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Milrinon benötigen.
- Die postoperative Gabe von Esmolol verkürzt die Dauer, für die die Neugeborenen eine medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin benötigen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Übersicht über den Arbeitsprozess

Zunächst wurde anhand des Dokumentationssystems NarkoData (Imeso IT GmbH Gießen, Deutschland) eine Liste von allen bis zu 28 Tage alten Neugeborenen erstellt, die zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2021 am Uniklinikum Gießen unter Einsatz einer HLM am Herzen operiert wurden. In dieser Liste befanden sich 342 Neugeborene. Sieben Neugeborene wurden zweimal in ihren ersten 28 Lebenstagen unter HLM-Einsatz operiert, von diesen wurde jeweils nur die erste Operation einschließlich der postoperativen Zeit analysiert.

Aufgrund der im Mittelpunkt stehenden hämodynamischen Analyse wurden die Patienten, die mit einer maschinellen Kreislaufunterstützung (ECLS) behandelt wurden ausgeschlossen, dies betraf 44 Neugeborene.

Außerdem wurden zwei Neugeborene ausgeschlossen, die während der Operation bereits verstarben, da für diese keine postoperativen Daten verfügbar waren.

Der Arbeitsprozess ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Für die Analyse der Gesamtmortalität wurden die beiden eben genannten Gruppen mit einberechnet, um keine falsch-niedrige Quote zu erzielen.

Bei allen Neugeborenen wurden anhand der verschiedenen Datenquellen des klinischen Dokumentationssystems die vorher determinierten und unter 3.3 aufgeführten Variablen erhoben.

Es wurde geprüft, ob die Neugeborenen in den ersten 24 h nach ihrer Operation Esmolol erhalten hatten. Daraus ergab sich dann eine „Esmololgruppe“ mit insgesamt 109 Neugeborenen und eine Kontrollgruppe mit insgesamt 180 Neugeborenen.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Excel 2019 (Microsoft, Redmond, USA) und SPSS 27 (IBM, Armonk, USA).

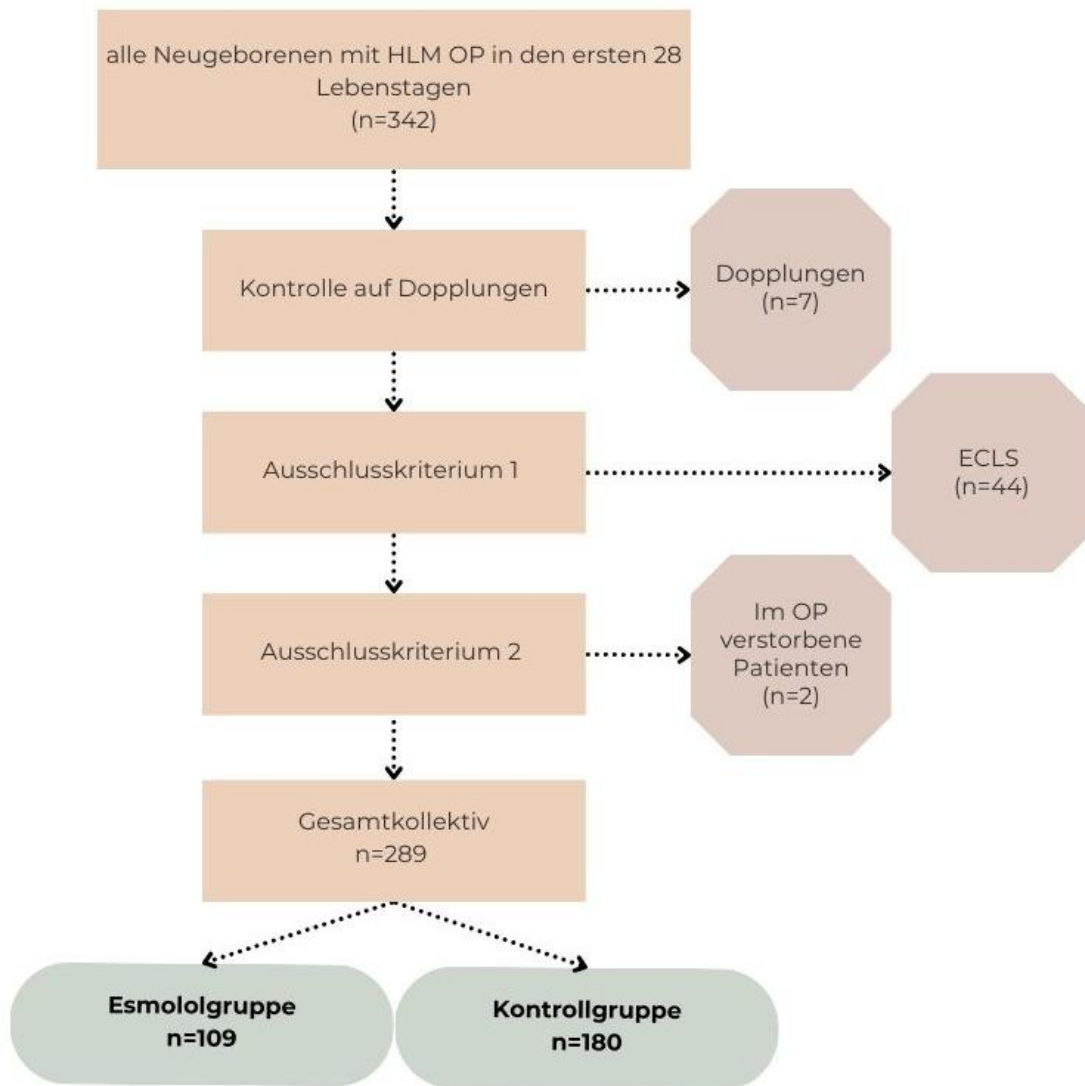


Abbildung 1 Übersicht über den Arbeitsprozess

## 3.2 Patientenkollektiv

### 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- HLM-OP
- Alter bis maximal 28 Tage

Ausschlusskriterien:

- Patient hat einen ECLS erhalten
- Patient ist im OP verstorben

Bei Patienten mit zwei Operationen an der HLM in den ersten 28 Lebenstagen wurde stets die erste OP analysiert.

### 3.2.2 Pseudoanonymisierung

Die Pseudoanonymisierung folgte anhand der Zuteilung einer Nummer in der gemeinsamen Datenbank aus Esmolol- und Kontrollgruppe in Excel<sup>®</sup> 2019 (Microsoft, Redmond, USA). Extern gespeichert ist die Zuordnung der Nummer zur Patienten-ID, welche wiederum in der Krankenakte dem Patienten zugeordnet werden kann.

### 3.2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus drei Quellen an der Uniklinik Gießen. Dem Klinikarbeitsplatzsystem MEONA<sup>®</sup> (Meona GmbH, Freiburg im Breisgau, Deutschland), welches auf den peripheren Stationen genutzt wird, dem Klinikinformationssystem ICUData<sup>®</sup> (Imeso IT GmbH Gießen, Deutschland) welches auf den Intensivstationen verwendet wird und aus den Papierakten des Archivs der Kinderklinik Gießen.

## 3.3 Endpunkte und Variablen

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Überleben während der Intensivbehandlung nach der Operation definiert und der Einfluss von Esmolol auf dieses untersucht.

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter festgelegt:

- die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation nach der Operation,
- die Anzahl Tage mit invasiver Beatmung,
- die Anzahl Tage, an denen eine Kreislaufunterstützung mit Milrinon nötig war und
- die Anzahl der Tage, an denen eine Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin notwendig war.

Weiterhin wurden biometrische Daten (Herzfrequenz, Blutdruck, etc.) und Ergebnisse der Laboruntersuchungen jeweils bei Aufnahme auf die Intensivstation und zu einem zweiten Zeitpunkt (s.u.) aufgenommen. Zu diesem Zweck wurde die Esmololgruppe

nach der minimalen über eine Stunde konstanten Herzfrequenz während der Medikation mit Esmolol in Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: Herzfrequenz  $\leq 140/\text{min}$ ,
- Gruppe 2: Herzfrequenz 141-150/min,
- Gruppe 3: Herzfrequenz 151-160/min und
- Gruppe 4: Herzfrequenz  $>160/\text{min}$ .

Der Zeitpunkt zu dem diese Frequenzen gemessen wurden, wurde aufgenommen und im Folgenden als Zeitpunkt 2 bezeichnet.

In der Kontrollgruppe wurde der Zeitpunkt 2 als 11 h nach der Operation definiert.

Zu erfassten Laborwerten zählten Hämoglobin, Laktat, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO<sub>2</sub>) und das Troponin I.

Falls Esmolol abgesetzt werden musste, wurde versucht anhand der Kurveneinträge, den Grund hierfür zu eruieren.

Als Basisvariablen wurden zudem Größe, Gewicht, Körperoberfläche (KOF) und das Alter der Neugeborenen, sowie die Aortenabklemmzeit und die Bypasszeit als Variablen zum Vergleich der verschiedenen Operationen erhoben.

Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte nach DuBois:

$$KOF (m^2) = 0,007184 * Größe (m)^{0,725} * Gewicht (kg)^{0,425}$$

Des Weiteren wurde der zentral venöse Druck (ZVD), die Art des Thoraxverschlusses (direkt, provisorisch, Revision) aufgenommen.

Als Komorbiditäten wurden ein vorhandener VSD, eine Koronaranomalie, eine zusätzliche ISTA und eine postoperative JET erhoben.

Soweit vorhanden wurde zu den oben genannten Zeitpunkten auch der Wert der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zur Prüfung der zerebralen Sauerstoffsättigung erhoben.

Als wichtige Einflussvariable auf die Herzfrequenz wurde die Körpertemperatur aufgenommen.

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS 27 (IBM, Armonk, USA).

Zunächst wurde anhand des Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest für die Basisvariablen (Größe, Gewicht, Alter, KOF Aortenabklemmzeit und Bypasszeit) geprüft, ob eine Normalverteilung vorlag.

Außerdem wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um mögliche Unterschiede zwischen der Esmololgruppe und der Kontrollgruppe aufzudecken.

Zum Vergleich parametrischer Variablen wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt, bei ordinal verteilten Daten ein Chi-Quadrat-Test genutzt.

Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf 5 % festgelegt.

## 4 Ergebnisse

Eine Normalverteilung war nur für das Gewicht, die KOF und die Bypasszeit gegeben, daher wurden die Daten mittels Median und Interquartilsintervall (IQI) dargestellt.

### 4.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasste 289 Patienten, 109 (38 %) in der Esmololgruppe und 180 (62 %) in der Kontrollgruppe.

### 4.2 Diagnosen, Operationen und Komorbiditäten

Die häufigsten Diagnosen wurden nach den Gruppen aufgeteilt und sind in Abbildung 2 dargestellt.

Die Verteilung der Diagnosen differierte signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,025$ ). Die d-TGA war in beiden Gruppen die häufigste Diagnose mit insgesamt 139 Patienten (48,1 %), 57 Patienten (52,3 %) in der Esmololgruppe und 82 Patienten (45,6 %) in der Kontrollgruppe. Die ISTA betraf insgesamt 58 Patienten (20,1 %), 26 (23,9 %) in der Esmololgruppe und 32 (17,8 %) in der Kontrollgruppe. Eine TAPVR lag gesamt in 14 Fällen vor. 4 Patienten davon (3,7 %) gehörten der Esmololgruppe an und 10 Patienten (5,6 %) der Kontrollgruppe. Eine AS als führende Diagnose betraf 6 Patienten (2,2 %), 4 Patienten (3,7 %) in der Esmololgruppe und 2 Patienten (1,1 %) in der Kontrollgruppe. Unter einem TAC litten insgesamt 17 Patienten, 9 Patienten (8,3 %) in der Esmololgruppe und 8 Patienten (4,4 %) in der Kontrollgruppe. 8 Patienten hatten einen IAA, 3 (2,8 %) in der Esmololgruppe und 5 (2,8 %) in der Kontrollgruppe. In die Gruppe „Verschiedene“ fielen insgesamt 47 Patienten (16,3 %). 6 Patienten (5,5 %) gehörten der Esmololgruppe an und 41 Patienten (22,8 %) gehörten der Kontrollgruppe an.

Erwähnenswert ist, dass an dieser Stelle nur die führende Diagnose übernommen wurde. Unter der Kategorie „Verschiedene“ wurden zum Beispiel Taussig-Bing-Anomalien, weitere Klappenanomalien, das Hypoplastische Linksherzsyndrom und weitere Anomalien geführt, die jeweils einer geringen Anzahl Einzelfälle entsprachen. Durch

diese Aufgliederung nach Hauptdiagnosen entstand eine leichte Diskrepanz zwischen Diagnosen und durchgeführten Operationen.

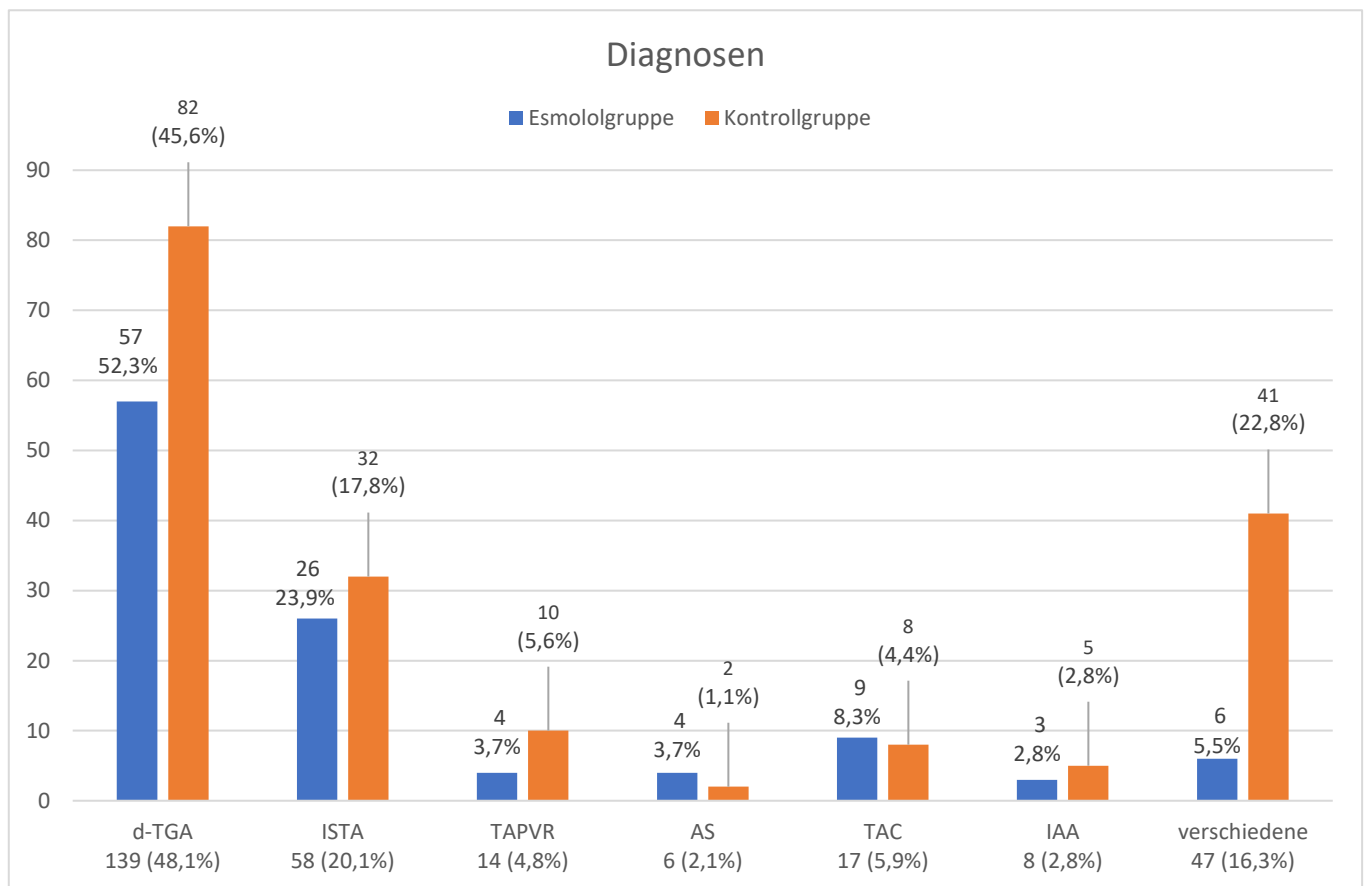


Abbildung 2 Diagnosenübersicht

In Abbildung 3 sind die durchgeführten Operationen dargestellt.

Die Verteilung der verschiedenen Operationen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,096$ ).

In 142 Fällen (49,1 %) wurde eine Arterielle Switch Operation durchgeführt, dies betraf 57 Patienten (52,3 %) der Esmololgruppe und 85 Patienten (47,2 %) der Kontrollgruppe. Die Korrektur einer ISTA wurde in 60 Fällen (20,8 %) durchgeführt, 26 (23,9 %) davon in der Esmololgruppe und 36 (18,9 %) in der Kontrollgruppe. Es wurden 15 (5,2 %) Korrekturen einer TAPVR durchgeführt, 4 (3,7 %) in der Esmololgruppe und 11 (6,1 %) in der Kontrollgruppe. Eine Aortenklappenrekonstruktion betraf 5 Fälle (1,7 %), 3 Fälle (2,8 %) in der Esmololgruppe und 2 Fälle (1,1 %) in der Kontrollgruppe. Die Korrektur eines TAC wurde 17-mal durchgeführt (5,9 %), 9-mal (8,3 %) in der Esmololgruppe und 8-mal

(4,4 %) in der Kontrollgruppe. Eine IAA Korrektur erfolgte in 8 Fällen (2,8 %), 3 der Fälle in der Esmololgruppe und 5 der Fälle in der Kontrollgruppe (entspricht jeweils 2,8 % beider Gruppen). Eine primäre Shuntanlage war in 14 Fällen (4,8 %) die Operation der Wahl. Es entfielen hiervon 3 Fälle (2,8 %) auf die Esmololgruppe und 11 Fälle (6,1 %) auf die Kontrollgruppe. In die Gruppe „Verschiedene“ fielen 28 der durchgeführten Operationen (9,7 %), 4 (3,7 %) in der Esmololgruppe und 24 (13,3 %) in der Kontrollgruppe.

Auch hier wurden kleinere Anteile wieder unter „Verschiedene“ zusammengefasst (z.B. Trikuspidal-/Mitralklappenrekonstruktionen, Norwood-OP, etc.).

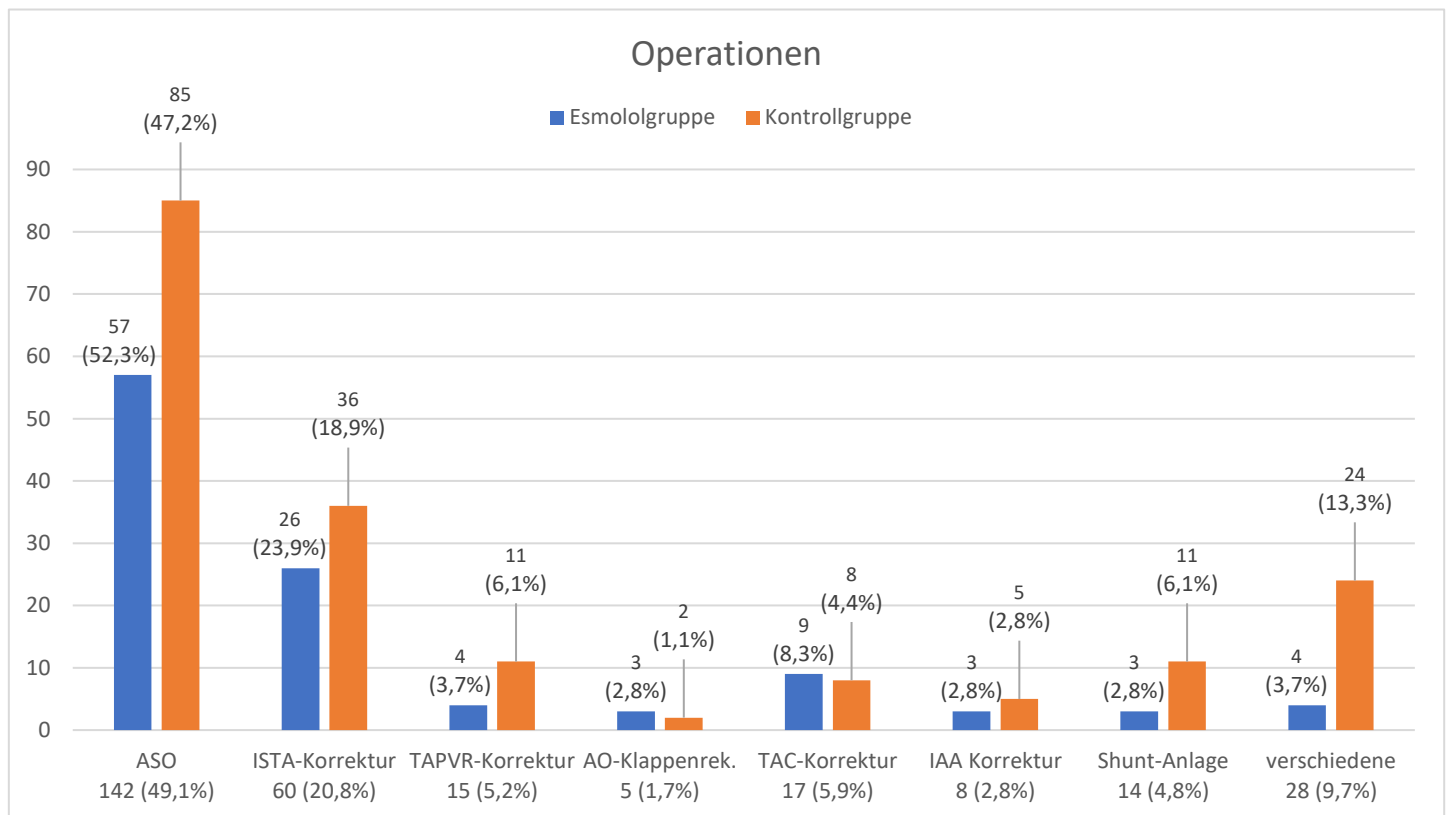


Abbildung 3 Operationen

ASO= Arterielle Switch Operation, AO-Klappenrek. = Aortenklappenrekonstruktion

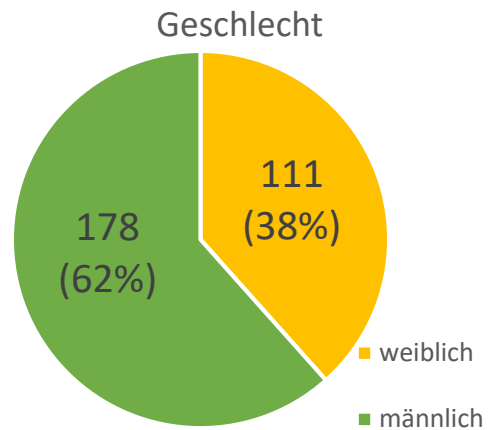
**Komorbiditäten:** Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Auftretens einer Koronaranomalie ( $p = 0,298$ ), dem Vorliegen eines VSD ( $p = 0,876$ ) oder einer begleitenden ISTA ( $p = 0,735$ ) im Chi-Quadrat-Test.

Insgesamt entwickelten 68 Neugeborene (23,6 %) nach der OP eine junktionale ektopie Tachykardie, von denen 30 in der Esmololgruppe (28 %) und 38 in der Kontrollgruppe (21 %) waren. Dies entspricht keinem signifikanten Unterschied ( $p = 0,223$ ).

### 4.3 Geschlechtsverteilung

62 % der aufgenommenen Patienten waren männlich.

Die Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ( $p = 0,595$ ).



### 4.4 Basisdaten

Die Basisdaten (Größe, Gewicht, KOF, Alter, AAZ,

Bypasszeit) unterschieden sich jeweils nicht signifikant

Abbildung 4 Geschlechtsverteilung

zwischen den beiden Gruppen und sind im Überblick in Tabelle 1 dargestellt. Die Daten sind jeweils als Median (Interquartilsintervall) angegeben.

	Alle Patienten	Esmololgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Größe (cm)</b>	51 (49-53)	51 (49-53)	51 (49-53)	0,920
<b>Gewicht (kg)</b>	3,3 (2,9-3,6)	3,4 (2,9-3,7)	3,2 (2,9-3,6)	0,153
<b>KOF (m<sup>2</sup>)</b>	0,21 (0,19-0,22)	0,21 (0,19-0,22)	0,21 (0,19-0,22)	0,325
<b>Alter (Tage)</b>	7 (6-12)	7 (6-12)	7,5 (5-12,75)	0,978
<b>AAZ (min)</b>	94 (40-119,75)	100 (43,25-126,25)	90,5 (34,25-116)	0,057
<b>Bypasszeit (min)</b>	159 (115,5-206)	167 (126-210)	157,5 (109,25-199,75)	0,133

Tabelle 1 Basisdaten

## 4.5 Esmolol

Insgesamt erhielten 109 Neugeborene Esmolol, das entspricht 37,7 % der Gesamtheit. Die Esmololinfusion wurde im Mittel 6,4 h nach Aufnahme auf die Intensivstation gestartet, bei 28 Neugeborenen (25,7 %) wurde die Infusion bereits intraoperativ oder direkt postoperativ begonnen.

Die Startdosis betrug im Median 48  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (26-69) und die mediane Maximaldosis 76  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (46-141). Die minimal gegebene Dosis betrug 4,17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  die maximal gegebene Dosis lag bei 278  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . In 57 % der Fälle wurde die Dosis im Verlauf erhöht, in 22 % der Fälle reduziert und in 21 % der Fälle ist die Dosierung gleichgeblieben.

Der Zeitpunkt 2 war im Median 11 h (6,5-17) nach der Aufnahme auf die Intensivstation erreicht.

Abbildung 5 beschreibt die minimale, über 1 h konstante Frequenz, die unter Esmolol erreicht wurde. Es zeigt sich, dass bei 81 Kindern (74 %) die Frequenz unter 141/min gesenkt werden konnte. In 101 Fällen (92,7 %) konnte die Herzfrequenz auf Werte  $\leq 151/\text{min}$  gesenkt werden.

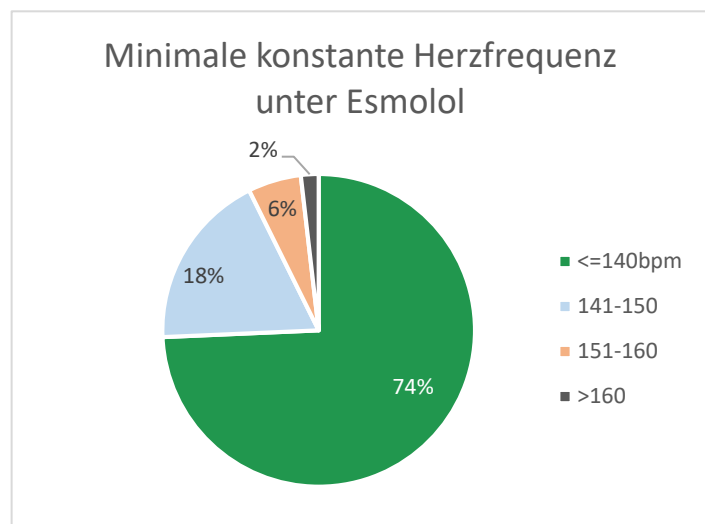


Abbildung 5 Minimale konstante Herzfrequenz unter Esmolol

84 Kindern (77 %) wurden in den 24 Stunden nach der Operation mit Esmolol weiterbehandelt. Bei 10 Kindern (9 %) wurde die Esmolol-Gabe vorher beendet, da eine dauerhafte Herzfrequenz unter 141/min erreicht worden war. Die Gabe von Esmolol wurde bei 15 weiteren Kindern (13,8 %) abgesetzt: 7-mal (6,4 %) aufgrund einer Hypotonie, 5-mal (4,6 %) zeigte es keine Wirkung, 3-mal (2,8 %) aus anderen Gründen (nicht aus der Kurve ersichtlich). Insgesamt wurde Esmolol im Median für 2 Tage (1-3) eingesetzt.

## 4.6 Primärer Endpunkt

### 4.6.1 Überleben des Intensivaufenthalts

Es verstarben insgesamt 10 Neugeborene (3,5 %) während der intensivmedizinischen Betreuung nach der Operation. Drei der Verstorbenen stammten aus der Esmololgruppe (2,8 %) und sieben der Verstorbenen aus der Kontrollgruppe (3,9 %). Dies entspricht keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,608$ ).

Die Verstorbenen starben im Median 12 Tage nach der Operation (min. 0 Tage, max. 41 Tage).

Die verstorbenen Patienten sind in Tabelle 3 im Anhang einzeln aufgeführt.

## 4.7 Sekundäre Endpunkte

### 4.7.1 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwischen der Esmololgruppe und der Kontrollgruppe war gleich ( $p = 0,462$ ). Sie betrug im Median über alle Patienten 8 Tage (6-12). Beide Gruppen verhielten sich in den Lageparametern identisch wie die Gesamtheit.

### 4.7.2 Dauer der invasiven Beatmung

Die Dauer der invasiven Beatmung unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,101$ ). Diese betrug im Median 4 Tage (2-6). In der Esmololgruppe waren es 4 Tage (3-7) und in der Kontrollgruppe 4 Tage (2-6).

### 4.7.3 Kreislaufunterstützung (Milrinon, Noradrenalin)

Die Anzahl der Tage mit kontinuierlicher Gabe von Milrinon war in der Esmololgruppe etwas höher ( $p = 0,008$ ). Milrinon wurde in der Esmololgruppe im Median für 5 Tage (3-7 Tage) verabreicht und in der Kontrollgruppe im Median für 4 Tage (3-5,75 Tage). Die Dauer der Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin war signifikant länger in der Esmololgruppe als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Sie betrug in der Esmololgruppe 4 Tage (3-6) und in der Kontrollgruppe 2,5 Tage (2-4).

Die Ergebnisse sind zusammen mit den unter 4.7.4, 4.7.5 und 4.7.6 aufgeführten Parametern übersichtlich in Tabelle 2 dargestellt, signifikante Ergebnisse wurden mit \* markiert und werden noch weiter behandelt.

	<b>Alle Patienten</b>	<b>Esmololgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Tage auf der Intensivstation</b>	8 (6-12)	8 (6-12)	8 (6-12)	0,462
<b>Tage mit invasiver Beatmung</b>	4 (2-6)	4 (3-7)	4 (2-6)	0,101
<b>Tage mit Milrinon</b>	4 (3-6)	5 (3-7)	4 (3-5,75)	<b>0,008*</b>
<b>Tage mit Noradrenalin</b>	3 (2-5)	4 (3-6)	2,5 (2-4)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Herzfrequenz bei Aufnahme (/min)</b>	155 (143,5-164)	156 (148,5-164,5)	152,5 (142-164)	<b>0,019*</b>
<b>Herzfrequenz zum Zeitpunkt 2 (/min)</b>	142 (134,5-153)	136 (132-141,5)	147 (138-159)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Bei Aufnahme:</b>				
<b>Temperatur (°C)</b>	34,7 (34-35,1)	34,5 (34,0-35,0)	34,7 (34,0-35,2)	0,098
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	75 (68-83)	76 (68-84)	74 (68-83)	0,637
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	47 (41-53)	49 (44-56)	47 (40-51)	<b>0,004*</b>
<b>Blutdruckamplitude (mmHg)</b>	27 (32-22)	25 (21-31)	28 (23-33)	<b>0,014*</b>
<b>Pressure Rate Product (mmHg/min)</b>	11480 (10268-12821)	11745 (10568-12970)	11232 (10093-12776)	0,053
<b>ZVD (mmHg)</b>	8 (7-10)	8 (7-10)	8 (6-11)	0,404
<b>Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (%)</b>	36,8 (28,0-47,6)	36,2 (28,4-46,6)	37,4 (27,7-47,7)	0,803
<b>NIRS (%)</b>	54 (46-62)	54 (45-62)	54 (46-63)	0,635

<b>Laktat (mmol/dl)</b>	2,1 (1,6-3,4)	1,9 (1,5-2,7)	2,3 (1,7-3,9)	<b>0,001*</b>
<b>Troponin I (µg/L)</b>	33,4 (18,9-51,6)	33,9 (20,9-57,7)	32,8 (18,2-48,0)	0,122
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	12,8 (11,4-14,3)	13,0 (11,6-15,2)	12,7 (11,2-13,8)	<b>0,024*</b>
<b>Zeitpunkt 2:</b>				
<b>Temperatur (°C)</b>	35,8 (35,3-36,3)	35,5 (35,0-36,0)	35,9 (35,4-36,4)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	65 (60-73)	67 (62-73)	64 (58-73)	<b>0,027*</b>
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	43 (39-48)	45 (40-49)	42 (37-46)	<b>0,001*</b>
<b>Blutdruckamplitude (mmHg)</b>	22 (27-18)	22 (19-26)	22 (18-28)	0,407
<b>Pressure Rate Product (mmHg/min)</b>	9300 (8371-10494)	9112 (8318-10206)	9548 (8493-10656)	0,061
<b>ZVD (mmHg)</b>	8 (7-10)	8 (7-10)	8 (6-10)	0,721
<b>Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (%)</b>	31,1 (23,7-40,3)	31,3 (23,6-39,1)	31,1 (23,8-40,8)	0,815
<b>NIRS (%)</b>	64 (55-72)	64 (54-73)	64 (56-71)	0,731
<b>Laktat (mmol/dl)</b>	2,2 (1,7-2,9)	2,1 (1,7-2,7)	2,2 (1,7-3,0)	0,219
<b>Troponin I (µg/L)</b>	20,8 (11,9-35,6)	24,1 (12,7-40,2)	19,4 (11,4-33,6)	<b>0,034*</b>
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	14,2 (12,7-15,6)	14,4 (12,8-15,9)	14,0 (12,6-15,3)	0,182
<b>Troponinabfall (µg/(L*h))</b>	0,90 (0,13-2,09)	0,85 (0,00-2,64)	0,95 (0,16-2,02)	0,988

*Tabelle 2 Übersicht über die sekundären Endpunkte*

#### 4.7.4 Herzfrequenz, Blutdruck, Pressure rate product und zentral venöser Druck

Die Herzfrequenz bei Aufnahme auf die Intensivstation war im Median in der Esmololgruppe mit 156/min (148,5-164,5) höher als in der Kontrollgruppe mit 152,5/min (142-164) ( $p = 0,019$ ). Zum Zeitpunkt 2 war die Herzfrequenz in der Esmololgruppe bei 136/min (132-141,5) und damit signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die eine mediane Herzfrequenz von 147/min (138-159) aufwies ( $p < 0,001$ ). Die Herzfrequenz ist in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

Im Vergleich zwischen den beiden Zeitpunkten zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Rückgang der Herzfrequenz ( $p = 0,004$  für die Kontrollgruppe und  $p < 0,001$  für die Esmololgruppe).

Bei Aufnahme auf die Intensivstation war der

diastolische Blutdruck in der Esmololgruppe höher (Median: 49 mmHg vs. 47 mmHg,  $p = 0,004$ ), die Blutdruckamplitude war in der Esmololgruppe bei Aufnahme auf die Intensivstation geringer (25 vs. 28 mmHg,  $p = 0,014$ ).

Zum Zeitpunkt 2 war sowohl der systolische als auch der diastolische Druck in der Esmololgruppe signifikant höher (Median: 67/45 mmHg vs. 64/42 mmHg,  $p = 0,027$  und  $p = 0,001$ ).

Innerhalb der jeweiligen Gruppen zeigte sich im Vergleich der beiden Zeitpunkte eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), des diastolischen Blutdrucks ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), der Blutdruckamplitude ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) der Herzfrequenz ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,004$ ) und auch des Pressure Rate Products ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

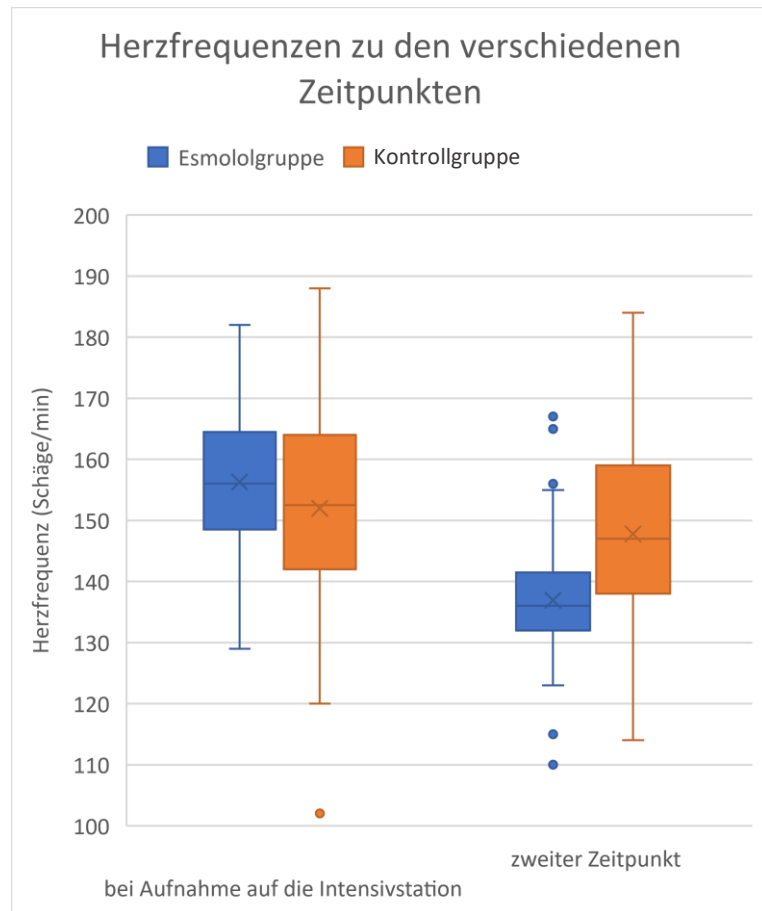


Abbildung 6 Herzfrequenzen zu den verschiedenen Zeitpunkten

Der ZVD sank in der Kontrollgruppe signifikant ( $p = 0,038$ ), nicht jedoch in der Esmololgruppe ( $p = 0,423$ ).

#### 4.7.5 Blutgasanalyse, Troponin I und NIRS

Das Hämoglobin bei Aufnahme auf die Intensivstation betrug in der Esmololgruppe 13 g/dL (11,6-15,2) und in der Kontrollgruppe 12,7 g/dL (11,2-13,8) und war damit in der Esmololgruppe signifikant höher ( $p = 0,024$ ).

Das Laktat betrug bei Aufnahme auf die Intensivstation 1,9 mmol/dL (1,5-2,7) und war signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, in welcher es bei 2,3 mmol/dL (1,7-3,9) lag ( $p = 0,001$ ).

Ein Laktat über 2,2 mmol/dL zum Zeitpunkt 2 betraf 39 % der Esmololgruppe und 47 % der Kontrollgruppe.

Zum Zeitpunkt 2 betrug das Troponin I in der Esmololgruppe 24,1  $\mu\text{g/L}$  (12,7-40,2) und in der Kontrollgruppe 19,36  $\mu\text{g/L}$  (11,4-33,6). Dies entspricht einem signifikant höheren Troponin I in der Esmololgruppe ( $p = 0,034$ ).

Die NIRS Werte unterschieden sich nicht signifikant in beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten ( $p = 0,635$  und  $p = 0,731$ ), diese liegen jedoch auch nur in ca. 65 % der Fälle vor, da dieses Monitoring nicht bei jedem Kind angebracht wurde.

In beiden Gruppen zeigte sich jeweils innerhalb der jeweiligen Gruppe zwischen den beiden Zeitpunkten ein signifikanter Anstieg in Hämoglobin, zentral venöser Sättigung und NIRS Werten.

Eine signifikante Verringerung zeigt sich in der AVDO<sub>2</sub> und dem Troponin I.

Das Laktat verringerte sich in der Kontrollgruppe signifikant ( $p = 0,018$ ) jedoch nicht in der Esmololgruppe ( $p = 0,418$ ).

#### 4.7.6 Temperatur

Die Verteilung der Temperatur bei der Aufnahme auf die Intensivstation unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,098$ ). Zum Zeitpunkt 2 ist die Temperatur in der Esmololgruppe im Median 0,4°C niedriger ( $p < 0,001$ ; 35,5 vs. 35,9°C).

In beiden Gruppen zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Körpertemperatur zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und dem Zeitpunkt 2 ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 4.7.7 Thoraxverschluss und -revision

Bei insgesamt 186 Patienten (64,4 %) konnte der Thorax direkt nach der Operation verschlossen werden, bei 103 Patienten (35,6 %) war ein provisorischer Thoraxverschluss erforderlich. Bei 60 Patienten (20,8 %) war eine sekundäre Eröffnung des Thorax während der intensivmedizinischen Behandlung notwendig.

Die Art des Thoraxverschlusses (direkter Verschluss, provisorischer Verschluss) und die Anzahl an Neugeborenen, deren Thorax sekundär eröffnet werden musste unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen ( $p = 0,294$  und  $p = 0,682$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methode

Es existiert keine Zulassung der europäischen Arzneimittel-Agentur für die Verwendung von Esmolol bei Neugeborenen – die hier vorliegende Arbeit schildert als retrospektive Betrachtung die „Off-Label“ Verwendung des Medikaments nach Kardiochirurgie mit HLM im ersten Lebensmonat. Die Zuteilung zu den zu vergleichenden Gruppen konnte ausschließlich dadurch erfolgen, ob ein Kind mit Esmolol behandelt wurde oder nicht.

Um eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich Konstitution (Alter, Größe, Gewicht, KOF) und operativer Rahmenbedingungen (AAZ und Bypasszeit) innerhalb und zwischen den Patientengruppen zu erzielen, wurden nur Neugeborene in die Studie aufgenommen, die innerhalb der ersten 28 Tagen einer Operation am Herzen mit Einsatz einer HLM unterzogen werden mussten. Tatsächlich ergab die Auswertung der erfassten Basisdaten zu den Kindern (Geschlecht, Größe, Gewicht, KOF, Alter, AAZ, Bypasszeit), dass sich diese nicht zwischen der Esmolol- und der Kontrollgruppe unterschieden. Auch die durchgeführten Operationen unterscheiden sich nicht, wohingegen geringe Unterschiede bei den zugrundeliegenden Diagnosen bestehen. Diese Unterschiede bestehen in einem höheren Anteil an d-TGAs in der Esmololgruppe, etwas geringerem Anteil an Kindern mit einer ISTA oder einer TAPVR und deutlich geringerem Anteil an Kindern, die der Gruppe „Verschiedene“ zugeordnet wurden.

Da bei den Operationen kein Unterschied in der Operationszeit (AAZ und Bypasszeit) vorlag, liegt nahe, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der myokardialen Belastung und den operationsbedingten Verletzungen ähneln.

All dies spricht für eine gute Vergleichbarkeit beider Gruppen.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Esmolol

#### 5.2.1.1 Dosis und Wirkung

In der vorliegenden Studie wurde mit einer medianen Dosis von rund 50-75 µg/kg/min in 92 % der Fälle eine Herzfrequenzsenkung  $\leq 151$ /min erreicht, ohne den Blutdruck relevant zu senken.

Die applizierte Dosis war zwischen 4-278 µg/kg/min, was die sehr hohe Varianz in der benötigten Dosierung von Esmolol bei Kindern und Jugendlichen unterstreicht:

Einige Autoren berichten, dass bei Neugeborenen und Kindern eine gegenüber Erwachsenen höhere Dosierung ( $> 500$  µg/kg/min) benötigt wird, um eine ausreichende Betablockade zu erreichen (Trippel et al., 1991; D. B. Wiest et al., 1991). In anderen Arbeiten wurde jedoch nur eine mittlere Dosis von 118 µg/kg/min benötigt (Cuneo et al., 1994), was der normalen Erhaltungsdosis beim Erwachsenen (50-200 µg/kg/min) entspricht (Baxter Deutschland GmbH, 2022).

Höhere benötigte Dosierungen bei Kindern könnten auf die gegenüber Erwachsenen kürzeren Halbwertszeiten von Esmolol von knapp 3-7 Minuten bei Kindern zurückzuführen sein (Adamson et al., 2006; Cuneo et al., 1994; D. B. Wiest et al., 1991; Donald B. Wiest & Haney, 2012).

In der weiteren verfügbaren Literatur wird eine weite Spanne der Dosierung von 125-500 µg/kg/min (Tabbutt et al., 2008), bzw. 25 oder 50-250 µg/kg/min (Chao et al., 2014; Vincent et al., 1990) angegeben. In den Studien wurde eine große Sicherheit hinsichtlich der Senkung des systolischen Blutdrucks festgestellt, die Gabe eines Bolus war nicht erforderlich um das gewünschte Therapieziel (definierte Senkung der Herzfrequenz) nach 60 Minuten zu erreichen. Ein Abbruch der Medikation bei Hypotension kam selten vor (Chao et al., 2014). Auch Dosierungen bis 1000 µg/kg/min wurden für Kinder als sicher beschrieben (Trippel et al., 1991; D. B. Wiest et al., 1991). Anhand der Studienlage kann daher keine einheitlichen Empfehlungen für die Dosierung von Esmolol bei Kindern und Neugeborenen gewonnen werden und die in der vorliegenden Arbeit verwendete Dosierung scheint dem niedrigen Dosisbereich anzugehören.

Die Herzfrequenz reduzierte sich im Median zwischen den beiden Zeitpunkten in der Esmololgruppe um 20/min und in der Kontrollgruppe um 6/min.

Eine Senkung der Herzfrequenz im postoperativen Verlauf scheint also auch unabhängig von der Medikation mit Esmolol aufzutreten und einer normalen postoperativen Anpassung zu entsprechen.

Die starke Senkung der Herzfrequenz in der Esmololgruppe ist auf die pharmakologische Wirkung des Betablockers zurückzuführen (Baxter Deutschland GmbH, 2022).

Die sonstigen hämodynamischen Parameter ergaben keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der Kreislauffunktion der Neugeborenen durch die Therapie mit Esmolol.

Lediglich die höhere Troponin-Konzentration der Esmolol-Patienten zum Zeitpunkt 2 überrascht. Allerdings lassen sich die höheren medianen Troponinspiegel evtl. in der hohen Streuung des Zeitpunkts 2 und der damit auch verbundenen hohen Streuung der Troponinwerte begründen. Aussagekräftiger erscheint hier, den Troponinabfall pro Stunde zu betrachten, der sich nicht signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet.

Eine wichtige weitere Variable für die postoperative Herzfrequenz ist die Körpertemperatur.

Im physiologischen Bereich bedingt eine Zunahme der Körpertemperatur um 1°C einen Anstieg der Herzfrequenz um ca. 10/min (Davies & Maconochie, 2009). Zum Zeitpunkt 2 war die Körpertemperatur in der Esmolol-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Differenz der Mediane 0,4°C). Ein geringer Teil der niedrigeren Herzfrequenz in der Esmololgruppe (geschätzt 4/min) ist folglich direkt auf die Körpertemperatur und nicht auf die Medikamentenwirkung zurückzuführen. Auch wenn dies nur einen Teil der Herzfrequenzdifferenz zwischen den Gruppen erklärt, ist anzunehmen, dass in der Esmolol-Gruppe ein höheres Augenmerk auf der Herzfrequenz (und supportiven Maßnahmen um diese zu beeinflussen) lag.

Zusammengefasst ist festzustellen, dass die Ergebnisse Hinweise darauf ergeben, dass Esmolol anteilig für die Senkung der Herzfrequenz verantwortlich sein könnte, trotz der im Vergleich mit anderen Studien eher geringen Dosis.

### 5.2.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Gabe von Esmolol wurde in dieser Arbeit bei 15 Kindern (13,8 %) abgesetzt. Eine Hypotonie war 7-mal der Grund dafür, bei 5 Kindern gab es keinen feststellbaren Wirkungseintritt und 3-mal war aus der Krankenakte nicht ersichtlich, warum Esmolol abgesetzt werden musste.

In den Fällen einer Hypotonie ist jedoch auf Grundlage der retrospektiven Betrachtung nicht bekannt, ob es einen ursächlichen Zusammenhang zur Medikation mit Esmolol gab. Eine Hypotonie wird jedoch als häufige Nebenwirkung von Esmolol geführt und betrifft mehr als 10 % erwachsener Patienten (Baxter Deutschland GmbH, 2022).

Dies würde in etwa mit der hier gefundenen Anzahl übereinstimmen, selbst wenn die 3 Patienten, bei denen nicht aus der Kurve ersichtlich war, weshalb das Medikament abgesetzt wurde, auch in jene Gruppe fallen würden. Möglicherweise ist der Anteil der Hypotonie in der vorliegenden Arbeit jedoch niedriger als in der Literatur beschrieben, da im postoperativen intensivmedizinischen Einsatz die separate Möglichkeit eines Anhebens der Nachlast durch eine Dosisänderung der Vasokonstriktoren (Noradrenalin, Vasopressin) bestand.

Hypotonie unter Esmolol-Therapie wurde als Nebenwirkung auch in anderen pädiatrischen Studien beobachtet und betrifft 5-10 % der Kinder (Chao et al., 2014; Tabbutt et al., 2008; Trippel et al., 1991).

Bei der Gabe von Esmolol muss folglich auf den Blutdruck geachtet werden, gegebenenfalls muss das Medikament abgesetzt werden.

Der ausbleibende Wirkungseintritt bei 5 Kindern lässt sich evtl. dadurch erklären, dass die Verwendung von Esmolol aufgrund des „Off-Label“ vorsichtig ist und möglicherweise mit einer zu geringen Dosis begonnen wurde.

Weitere in der Literatur berichtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Bradykardien (15,4 %; 0,9 %) (Affolter et al., 2022; Tabbutt et al., 2008), Übelkeit und Erbrechen (5,9 %) (Cuneo et al., 1994) und einmal eine respiratorische Symptomatik (0,9 %) (Tabbutt et al., 2008). Eine weitere Studie berichtet bei 20 Probanden gar keine Nebenwirkungen gefunden zu haben (D. B. Wiest et al., 1998). Die hier aufgeführten Nebenwirkungen könnten auch bei der untersuchten Patientengruppe vorgelegen haben, können sich jedoch in der postoperativen Situation nicht bemerkbar gemacht haben oder konnten anhand der retrospektiven Analyse nicht erfasst werden.

Die Gabe von Esmolol scheint in der hier vorliegenden Arbeit sicher zu sein. Insgesamt wurde das Medikament nur in knapp 14 % der Fälle abgesetzt, jedoch nur in 9,2 % der Fälle aufgrund von eventuellen Nebenwirkungen. Der Anteil der aufgenommenen Nebenwirkungen entspricht etwa dem in der Literatur.

### 5.2.1.3 Weitere Einsatzgebiete

Als weiteres Einsatzgebiet wird Esmolol intraoperativ zur Myokardprotektion eingesetzt. Esmolol wurde in diesen Studien während des kardiopulmonalen Bypass entweder zusätzlich zur Kardioplegielösung (Fazelifar & Bigdelian, 2015; Gui et al., 2013) oder als Ersatz für die Kardioplegielösung (Borowski et al., 1998; Matsuda et al., 1996) mit hoher Sicherheit und Wirksamkeit appliziert.

Gui et al. konnten nach der Applikation zusätzlich zur Kardioplegielösung signifikant geringere CK-MB Werte und Troponin I Werte zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten feststellen, was einen positiven Effekt auf myokardiale Schäden vermuten lässt (Gui et al., 2013).

Affolter et al. untersuchten in retrospektiver Betrachtung die postoperative Behandlung von Kleinkindern (< 18 Monate) mit Esmolol nach Korrektur einer Fallot'schen-Tetralogie. Die Ergebnisse beschreiben ein gutes Herzzeitvolumen und einen geringen Bedarf an ergänzender vasoaktiver Medikation (Affolter et al., 2022).

Außerdem existieren Case-Reports, in welchen Esmolol effektiv zur Behandlung von schweren zyanotischen Anfällen bei Säuglingen mit Fallot-Krisen eingesetzt wurde (Nussbaum et al., 1989).

Auch in Behandlungsstrategien für hypertrophe Kardiomyopathien bei Kindern (Codazzi et al., 2021; Noori et al., 2002) und sogar in der Behandlung von Neugeborenen nach Feto-Fetalem-Transfusionssyndrom (Gruendler et al., 2019) hat sich Esmolol als nützlich erwiesen.

### 5.2.2 Primärer Endpunkt

Die Mortalitätsraten unterscheiden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Hypothese, dass Esmolol die Sterblichkeit auf der Intensivstation verringert, muss also verworfen werden.

Die Mortalitätsrate auf der Intensivstation im eingeschlossenen Patientenkollektiv betrug 3,5 % (10 von 289). Diese Rate ist deutlich geringer als die angegebenen

Mortalitätsraten für Herzoperationen bei Neugeborenen in der Literatur, die durch eine 30 Tage Mortalität von 6,8 - 9,1 % angegeben sind (Goldshtram et al., 2023; Kansy et al., 2010) bzw. durch eine Krankenhausmortalität von 6,1 - 10,7 % (Kansy et al., 2010; Padley et al., 2011). Noch deutlicher ist der Unterschied zu Literaturangaben für Operationen an der HLM, die hier herangezogen werden müssen. Die 30-Tage Mortalität beträgt hierfür laut Kansy, Tobota et al. 13,6 % und die Krankenhausmortalität 15,9 % (Kansy et al., 2010).

Die geringeren Mortalitätsraten in der hier vorliegenden Studie sind jedoch leicht zu erklären, da Kinder, die eine prolongierte maschinelle Kreislaufunterstützung erhalten haben, nicht einbezogen wurden. Bekannt ist, dass Neugeborene, die aus kardialen Gründen eine ECLS-Behandlung erhalten, hohe Mortalitätsraten von 20,8 % bis 71,4 % haben (Amodeo et al., 2021; Azizov et al., 2019; Extracorporeal Life Support Organization; Hsu et al., 2019; Kuok et al., 2017; Trivedi et al., 2019).

In der Gruppe der 44 ausgeschlossenen Kinder, welche mit ECLS behandelt wurden, sind 18 Kinder verstorben, die Mortalität während der Intensivbehandlung betrug in dieser Gruppe also 40,9 %.

Werden die beiden Kinder, die während der OP verstarben, mit eingerechnet, ergibt sich eine Gesamtmortalität während der Intensivbehandlung von 9,0 % (30 von 335). Diese ist etwas niedriger als die oben angegebenen Werte und am ehesten mit der 30-Tage Mortalität zu vergleichen. Wichtig ist ergänzend zu erwähnen, dass aufgrund der Strategie der Kinderintensivstation in Gießen, univentrikuläre Herzfehler zunächst mit einer Stentimplantation in den Ductus arteriosus und einem bilateralen Pulmonalarterien-Bändchen zu behandeln, eine Reihe von Operationen mit hoher Komplexität (und entsprechendem Komplikationsprofil) auf die Zeit nach der Neugeborenenperiode verschoben werden können. Dies mag unter anderem die vergleichsweise niedrige Mortalitätsrate mit beeinflussen, da diese Operationen hier nicht aufgeführt werden.

### 5.2.3 Sekundäre Endpunkte

#### 5.2.3.1 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ist ein wesentlicher Bestandteil der Krankenhausverweildauer für Kinder nach Operationen zur Korrektur von angeborenen Herzfehlern (Hart et al., 2020). Sie beträgt bei Neugeborenen im Mittel zwischen 7 und 18 Tagen (Elassal et al., 2022; Mahle et al., 2014; Pagowska-Klimek et al., 2011; Pasquali et al., 2012; Székely et al., 2006).

Der Median der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in dieser Studie ist für beide Gruppen mit 8 Tagen identisch und liegt im unteren Bereich der sonst in der Literatur angegebenen Werte. Selbst das IQI mit 6-12 Tagen differiert nicht zwischen den Gruppen.

Die Arbeitshypothese muss abgelehnt werden und stattdessen die Nullhypothese angenommen werden, dass kein Unterschied bezüglich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwischen den beiden Gruppen besteht.

#### 5.2.3.2 Dauer der invasiven Beatmung

Die Dauer der invasiven Beatmung unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Kindern, die nach der OP Esmolol oder kein Esmolol erhalten hatten. Sie beträgt in beiden Gruppen im Median 4 Tage. Eher höhere Werte finden sich in der Literatur. Hier wird eine invasive Beatmungsdauer von ca. 6 Tagen bei Kindern nach HLM-Operation angegeben (Elassal et al., 2022; Geier et al., 2020). Operationen innerhalb des ersten Lebensmonats sind hierbei mit einer Beatmungsdauer von mehr als 7 Tagen assoziiert (Geier et al., 2020; Polito et al., 2011; Tabib et al., 2016).

Die Hypothese, dass Esmolol einen positiven Einfluss auf die Dauer der invasiven Beatmung hat, kann anhand unserer Daten nicht bestätigt werden.

#### 5.2.3.3 Kreislaufunterstützung

Verglichen mit den Kindern in der Kontrollgruppe benötigten die Neugeborenen der Esmololgruppe eine länger andauernde Therapie mit Noradrenalin und Milrinon. Die Arbeitshypothesen müssen verworfen werden.

Aus den Ergebnissen ergibt sich der Hinweis darauf, dass Esmolol mit einer längeren kreislaufunterstützenden Medikation assoziiert sein könnte, allerdings wurden nur

geringe Unterschiede hinsichtlich der medianen Milrinon-Applikationsdauer von einem Tag (5 vs. 4 Tage) und der Dauer der Noradrenalin-Therapie von 1,5 Tagen (4 vs. 2,5 Tage) errechnet.

Esmolol hat wie andere Betablocker eine (geringe) negativ inotrope Wirkung am Herzen und senkt gleichzeitig den Blutdruck (Baxter Deutschland GmbH, 2022). Diesen beiden Effekten kann mit Noradrenalin zur Nachlasterhöhung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 2021) und Milrinon zur Steigerung der Inotropie (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2024) entgegengewirkt werden. Anders als bei Morelli et al. hat sich in dieser Beobachtungsstudie eine Assoziation zwischen der Gabe von Esmolol und einer längeren Gabe von Noradrenalin gezeigt (Morelli et al., 2013). Die im Median längere Gabe der beiden Medikamente könnte also auf die Gabe von Esmolol zurückzuführen sein. Da sich die Mediane jedoch nur geringfügig unterscheiden und die sonstigen hämodynamischen Parameter nicht für eine Verschlechterung der Situation der Neugeborenen sprechen, ist diese etwas längere Unterstützungsdauer akzeptabel. Ein ursächlicher Zusammenhang erscheint hier zudem unwahrscheinlich, da die mediane Zeit, innerhalb derer Esmolol verabreicht wurde, 2 Tage betrug, die mediane Applikationsdauer von Milrinon und Noradrenalin 5 und 4 Tage.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit dürfte es unwahrscheinlich sein, dass die Esmololwirkung über die 2 Tagen hinaus fortbestand und Einfluss auf die Gabe von Milrinon und Noradrenalin hatte.

Auch wenn sich dies nicht in den Basisdaten bezüglich OP-Dauer, Mortalität und den initialen Kreislaufparametern widerspiegelt, ist es auch möglich, dass vorwiegend Kinder Esmolol erhalten haben, die von den betreuenden Kinderintensivmediziner:innen als kränker eingeschätzt worden sind, wobei auch die höhere Ausgangs-Herzfrequenz diese Entscheidung unterstützt haben könnte.

Zur medikamentösen Kreislaufunterstützung nach HLM-Operationen im Kindesalter gibt es nur wenige Daten in der Literatur, die die Behandlungsdauer der Medikation mit vasoaktiven und inotropen Substanzen erfassen und separat auswerten. Für die medikamentöse Kreislaufunterstützung wird meist nur ein Score errechnet, in welchen die Applikationsdauer nicht einfließt (Affolter et al., 2022; Smith et al., 2023; Zhang et al., 2024). Außerdem ist der Literatur zu entnehmen, dass die medikamentöse Nachbehandlung bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen sehr unterschiedlich ist (Loomba & Flores, 2019; Rizza et al., 2016; Roeleveld & Klerk, 2018).

Lediglich Imura, Modi et al. veröffentlichten Daten für die Dauer der Unterstützung mit Inotropika für Neugeborene nach HLM-Operation. Dort beträgt die Dauer für Patienten mit einfacher d-TGA bei 49 h und für Patienten mit komplexer d-TGA bei 72 h (Imura et al., 2002), dies würde in etwa mit den hier gefundenen Daten übereinstimmen.

### 5.3 Limitationen

Die Hauptlimitationen der Untersuchung ergeben sich aus dem Studiendesign einer monozentrischen retrospektiven Beobachtungsstudie. Durch dieses Design konnte keine Verblindung oder Randomisierung erfolgen. Außerdem können nur Hinweise für Zusammenhänge gefunden werden und keine Kausalitäten bewiesen werden.

Die „Zuteilung“ zu den beiden Beobachtungs-Gruppen der Studie (Esmolol-Therapie/ keine Esmolol-Therapie) erfolgte durch den behandelnden Kinderintensivmediziner. Diese klinische Entscheidung war zugunsten einer Esmolol-Therapie bei den kränker erscheinenden Kindern mit ausgeprägterem kardialen Ödem geprägt.

Das Patientenkollektiv in dieser Studie entspricht nicht dem gesamten Spektrum der angeborenen Herzfehler, die in den ersten Lebenswochen üblicherweise an der HLM operiert werden. Die Behandlung von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom erfolgt in Gießen nach der „Gießener Hybrid Strategie“. Hierzu erfolgt ein bilaterales Pulmonalarterielles Banding und das Einsetzen eines PDA-Stents. Die beiden folgenden größeren Operationen finden dann im Alter von 4-6 Monaten und 18-24 Monaten statt. Aufgrund dieses Vorgehens findet in Gießen eine Norwood-Operation zur Behandlung des hypoplastischen Linksherzsyndroms nur in Ausnahmefällen statt.

Auf der Neugeborenenintensivstation im Uniklinikum Gießen wird Esmolol häufig genutzt, um die Herzfrequenz von Neugeborenen nach HLM-Operationen in einen akzeptablen Bereich (Ziel Herzfrequenz  $\leq 150/\text{min}$ ) zu bringen. Die Verordnung der Medikamente obliegt dem jeweiligen Arzt der Intensivstation und hängt von unzähligen Faktoren ab. Bei der retrospektiven Auswertung der Daten können nicht alle Faktoren erfasst werden, die eine Verordnung von Esmolol begründet haben.

Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurde das Volumen- und Gerinnungsmanagement. Dieses obliegt dem behandelnden Intensivmediziner und es kann angenommen werden, dass beide Parameter im bestmöglichen erreichbaren

Bereich gehalten wurden und sich die Behandlung zwischen den Gruppen nicht unterschied.

Auch die weitere Medikation wäre evtl. sinnvoll als mögliche Einflussgröße auf die Herzfrequenz zu analysieren.

Beispielsweise könnte der Einfluss von Nachlastsenkern und Vasopressoren in prospektiven Studien systematisch evaluiert werden.

Zusätzlich wäre es ggf. sinnvoll, weitere Angaben zur Operation, wie zum Beispiel die Tiefe der Hypothermie oder die Gesamtoperationszeit als Einflussfaktoren auf den postoperativen Verlauf der Herzfunktion und -frequenz aufzunehmen.

## 6 Fazit und Ausblick

Eine postoperative Behandlung mit Esmolol war in dieser retrospektiven Beobachtungsstudie nicht mit einer Veränderung der Überlebensrate, der Dauer des Intensivaufenthaltes oder der invasiven Beatmung verknüpft.

Esmolol musste selten abgesetzt werden und erzielte in über 90% der Fälle die gewünschte Wirkung einer Herzfrequenz-Senkung. Hieraus ergibt sich, dass die Anwendung von Esmolol bei Neugeborenen in unserer Studienpopulation sicher und effektiv war. Voraussetzung für die Gabe ist ein konsequentes Blutdruck-Monitoring, da gelegentlich Hypotonien auftreten.

Um einen therapeutischen Effekt und einen eventuellen kausalen Einfluss von Esmolol auf die kardiale Funktion zu prüfen sind weitere prospektive Studien mit einer systematischen Überprüfung der kardialen Funktion notwendig.

## 7 Zusammenfassung

### Zielsetzung

Der kurzwirksame kardioselektive Betablocker Esmolol ist bisher zur Behandlung bei Neugeborenen und Kindern nicht zugelassen. Es wurde eine retrospektive Analyse zur Hämodynamik und Mortalität unter Esmolol bei Neugeborenen nach HLM-Operationen durchgeführt.

### Methoden

Es wurden alle Neugeborenen eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen 2009 und 2021 an der Uniklinik Gießen einer Operation an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterziehen mussten und  $\leq 28$  Tage alt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit postoperativer maschineller Kreislaufunterstützung (ECLS) oder intraoperativem Versterben. Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 289 Neugeborenen.

### Ergebnisse

109/289 (38 %) Patienten erhielten postoperativ Esmolol, die übrigen 180/289 (62 %) wurden als Kontrollgruppe ausgewertet. Die erhobenen biometrischen Daten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen, genau wie die Aortenabklemmzeit (AAZ), die Bypasszeit und die durchgeführten Operationen. Die mediane maximale Esmololdosis betrug  $76 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (46-141) und in 92,7 % der Fälle wurde in der Esmololgruppe die Herzfrequenz auf Werte  $\leq 151$  Schläge pro Minute gesenkt, ohne die Hämodynamik relevant negativ zu beeinflussen. Esmolol musste nur in 13,8 % der Fälle abgesetzt werden.

Die Dauer der invasiven Beatmung und die Mortalitätsrate unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Mortalitätsrate betrug insgesamt 3,5 %. Die Dauer der Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin (4 vs. 2,5 Tage,  $p < 0,001$ ) und Milrinon (5 vs. 4 Tage,  $p = 0,008$ ) war bei Kindern mit postoperativer Esmolol-Therapie signifikant länger.

### Fazit

Die Anwendung von Esmolol war bei Neugeborenen nach HLM-Operationen sicher und effektiv, es konnte aber kein messbarer Vorteil auf Überleben oder Dauer und Ausprägung der Intensivmedizin anhand der erhobenen Daten festgestellt werden. Hierfür sind weitere, prospektive und kontrollierte Arbeiten erforderlich.

## 8 Abstract

### Objective

The short-acting cardio selective beta-blocker Esmolol is not yet approved for use in newborns and children. A retrospective analysis was conducted on hemodynamics and mortality under Esmolol in newborns after cardiopulmonary bypass (CPB) operations.

### Methods

All newborns who underwent a CPB operation at the University Hospital Giessen between 2009 and 2021 and were  $\leq 28$  days old were included. Patients with postoperative extracorporeal life support (ECLS) or intraoperative death were excluded. This resulted in a patient cohort of a total of 289 newborns.

### Results

109/289 (38 %) patients received Esmolol postoperatively, while the remaining 180/289 (62 %) were evaluated as the control group. The collected biometric data did not differ between the two groups, nor did the aortic cross-clamp time (ACC), bypass time, and the performed operations. The median maximum Esmolol dose was 76  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (46-141), and in 92.7 % of cases, the heart rate in the Esmolol group was reduced to  $\leq 151$  beats per minute without a significant negative effect on hemodynamics. Esmolol had to be discontinued in only 13.8 % of cases. The duration of invasive ventilation and the mortality rate did not differ significantly between the two groups. The mortality rate was 3.5%. The duration of circulatory support with noradrenalin (4 vs. 2.5 days,  $p < 0.001$ ) and milrinone (5 vs. 4 days,  $p = 0.008$ ) was significantly longer in children with postoperative Esmolol therapy.

### Conclusion

The use of Esmolol was safe and effective in newborns after CPB operations, but no measurable benefit on survival or the duration and extent of intensive care was found. Further prospective and controlled studies are required.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AAZ</b>	Aortenabklemmzeit
<b>AS</b>	Valvuläre Aortenstenose
<b>ASD</b>	Atrialer Septum Defekt
<b>ASO</b>	Arterielle Switch-OP
<b>AVDO2</b>	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>CLS</b>	Capillary leak syndrome
<b>d-TGA</b>	Transposition der großen Arterien
<b>ECLS</b>	Extrakorporal life support (maschinelle Kreislaufunterstützung)
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HLM</b>	Herz-Lungen-Maschine
<b>IQI</b>	Interquartilsintervall
<b>ISTA</b>	Aortenisthmusstenose
<b>JET</b>	Junktionale ektope Tachykardie
<b>KOF</b>	Körperoberfläche (nach du Bois)
<b>LCOS</b>	Low cardiac output syndrome
<b>m:w</b>	Häufigkeitsverhältnis Männlich : Weiblich
<b>µg/kg/min</b>	Mikrogramm pro Kilogramm pro Minute
<b>NIRS</b>	Nahinfrarot-Spektroskopie
<b>OP</b>	Operation
<b>PDA</b>	Persistierender Ductus arteriosus
<b>PDE</b>	Phosphodiesterase
<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen ovale
<b>TAC</b>	Truncus arteriosus communis
<b>TAPVR</b>	total anomalous pulmonary venous return (Totale Lungenvenenfehlmündung)
<b>VSD</b>	Ventrikulärer Septum Defekt
<b>ZVD</b>	Zentral venöser Druck

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht über den Arbeitsprozess.....	11
Abbildung 2 Diagnosenübersicht .....	16
Abbildung 3 Operationen .....	17
Abbildung 4 Geschlechtsverteilung .....	18
Abbildung 5 Minimale konstante Herzfrequenz unter Esmolol.....	19
Abbildung 6 Herzfrequenzen zu den verschiedenen Zeitpunkten .....	23

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Basisdaten.....	18
Tabelle 2 Übersicht über die sekundären Endpunkte.....	22
Tabelle 3 Übersicht verstorbene Patienten.....	XV

## Literaturverzeichnis

- Abrams, J., Allen, J., Allin, D., Anderson, J., Anderson, S., Blanski, L., Chadda, K., DiBianco, R., Favrot, L. & Gonzalez, J. (1985). Efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: a multicenter double-blind clinical trial. *American heart journal*, *110*(5), 913–922. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90185-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90185-1)
- Adamson, P. C., Rhodes, L. A., Saul, J. P., Dick, M., Epstein, M. R., Moate, P., Boston, R. & Schreiner, M. S. (2006). The pharmacokinetics of esmolol in pediatric subjects with supraventricular arrhythmias. *Pediatric cardiology*, *27*(4), 420–427. <https://doi.org/10.1007/s00246-006-1162-1>
- Affolter, J. T., Well, A., Gottlieb, E. A. & Fraser, C. D. (2022). Routine Perioperative Esmolol After Infant Tetralogy of Fallot Repair: Single-Center Retrospective Study of Hemodynamics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, *23*(12), e583-e589. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000003088>
- Agata, Y., Hiraishi, S., Oguchi, K., Misawa, H., Horiguchi, Y., Fujino, N., Yashiro, K. & Shimada, N. (1991). Changes in left ventricular output from fetal to early neonatal life. *The Journal of pediatrics*, *119*(3), 441–445. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82060-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82060-8)
- Amodeo, I., Di Nardo, M., Raffaeli, G., Kamel, S., Macchini, F., Amodeo, A., Mosca, F. & Cavallaro, G. (2021). Neonatal respiratory and cardiac ECMO in Europe. *European journal of pediatrics*, *180*(6), 1675–1692. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03898-9>
- Anderson, S., Blanski, L., Byrd, R. C., Das, G., Engler, R., Laddu, A., Lee, R., Rajfer, S., Schroeder, J. & Steck, J. D. (1986). Comparison of the efficacy and safety of esmolol, a short-acting beta blocker, with placebo in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. The Esmolol vs Placebo Multicenter Study Group. *American heart journal*, *111*(1), 42–48. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90551-X](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90551-X)
- Azizov, F., Merkle, J., Fatullayev, J., Eghbalzadeh, K., Djordjevic, I., Weber, C., Saenko, S., Kroener, A., Zeriuoh, M., Sabashnikov, A., Bennink, G. &

- Wahlers, T. (2019). Outcomes and factors associated with early mortality in pediatric and neonatal patients requiring extracorporeal membrane oxygenation for heart and lung failure. *Journal of thoracic disease*, 11(Suppl 6), S871-S888. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.107>
- Backer, C. L. & Mavroudis, C. (Hrsg.). (2023). *Pediatric Cardiac Surgery* (5th ed.). John Wiley & Sons, Incorporated. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119282327> <https://doi.org/10.1002/9781119282327>
- Baxter Deutschland GmbH. (2022). *Fachinformation Brevibloc*. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014150/brevibloc-10-mg-ml-infusionsloesung>
- Blank, A.-E., Zajonz, T., Gruschwitz, I., Neuhäuser, C., Akintürk, H., Jux, C. & Backhoff, D. (2024). Efficacy and Safety of Esmolol in Neonatal Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CPB) for d-Transposition of the Great Arteries (d-TGA). *Pediatric cardiology*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03671-x>
- Borowski, A., Raji, M. R., Eichstaedt, H. C., Schickendantz, S. & Korb, H. (1998). Myocardial protection by pressure- and volume-controlled continuous hypothermic coronary perfusion in combination with Esmolol and nitroglycerine for correction of congenital heart defects in pediatric risk patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 14(3), 243–249. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00183-3](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00183-3)
- Chao, T., Perry, J. C., Romanowski, G. L., Tremoulet, A. H. & Capparelli, E. V. (2014). Optimizing pediatric esmolol dosing using computerized practitioner order entry. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 19(4), 302–309. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.302>
- Codazzi, A. C., Ippolito, R., Novara, C., Tondina, E., Cerbo, R. M. & Tzialla, C. (2021). Hypertrophic cardiomyopathy in infant newborns of diabetic mother: a heterogeneous condition, the importance of anamnesis, physical examination and follow-up. *Italian journal of pediatrics*, 47(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01145-x>

- Cuneo, B. F., Zales, V. R., Blahunka, P. C. & Benson, D. W. (1994).  
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of esmolol, a short-acting beta-  
blocking agent, in children. *Pediatric cardiology*, 15(6), 296–301.  
<https://doi.org/10.1007/BF00798123>
- Davies, P., Dewar, J., Tynan, M. & Ward, R. (1975). Post-natal developmental changes  
in the length-tension relationship of cat papillary muscles. *The Journal of  
physiology*, 253(1), 95–102. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1975.sp011181>
- Davies, P. & Maconochie, I. (2009). The relationship between body temperature, heart  
rate and respiratory rate in children. *Emergency medicine journal : EMJ*, 26(9),  
641–643. <https://doi.org/10.1136/emj.2008.061598>
- Deutsche Herzstiftung. (2024). 35. *Deutscher Herzbericht: Update 2024*.  
<https://epaper.herzstiftung.de/>
- Elassal, A. A., Al-Radi, O. O., Debis, R. S., Zaher, Z. F., Abdelmohsen, G. A.,  
Faden, M. S., Noaman, N. A., Elakaby, A. R., Abdelmotaleb, M. E.,  
Abdulgawad, A. M., Elhudairy, M. S., Jabbad, A. H., Ismail, A. A.,  
Aljohani, N. B., Alghamdi, A. M. & Dohain, A. M. (2022). Neonatal congenital  
heart surgery: contemporary outcomes and risk profile. *Journal of  
Cardiothoracic Surgery*, 17(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01830-w>
- The Esmolol Research Group (1986). Intravenous esmolol for the treatment of  
supraventricular tachyarrhythmia: results of a multicenter, baseline-controlled  
safety and efficacy study in 160 patients. The Esmolol Research Group.  
*American heart journal*, 112(3), 498–505. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90513-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90513-2)
- Extracorporeal Life Support Organization. *ECLS Registry Report: International  
Summary* [Report data through 2023].  
<https://www.else.org/registry/internationalsummaryandreports/internationalsummary.aspx>
- Fazelifar, S. & Bigdelian, H. (2015). Effect of esmolol on myocardial protection in  
pediatrics congenital heart defects. *Advanced biomedical research*, 4, 246.  
<https://doi.org/10.4103/2277-9175.170241>
- Fresenius Kabi Deutschland GmbH. (10.2021). *Fachinformation Noradrenalin*.  
<https://www.fachinfo.de/fi/detail/023518/noradrenalin-kabi-1-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung?query=noradre>

- Geier, L., Menzel, C., Germund, I. & Trieschmann, U. (2020). RACHS-1 score as predictive factor for postoperative ventilation time in children with congenital heart disease. *Cardiology in the young*, 30(2), 213–218.  
<https://doi.org/10.1017/S1047951120000025>
- Goldstrom, N., Vasquez, A. M., Chaves, D. V., Bateman, D. A., Kalfa, D., Levasseur, S., Torres, A. J., Bacha, E. & Krishnamurthy, G. (2023). Outcomes after neonatal cardiac surgery: The impact of a dedicated neonatal cardiac program. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 165(6), 2204-2211.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.06.013>
- Gortner, L. & Meyer, S. (2018). *Duale Reihe Pädiatrie*. Georg Thieme Verlag.  
<https://doi.org/10.1055/b-005-145246>
- Gruendler, K., Schwarz, C. E., Lorenz, L., Poets, C. F. & Franz, A. R. (2019). Beta blocker therapy in recipients of twin-to-twin transfusion syndrome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 104(5), F541-F543.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314497>
- Gui, P., Wu, Q., Wu, J. & Yao, S. (2013). Protective effect of esmolol on myocardial ischemic injury during open heart surgery in children. *Paediatric anaesthesia*, 23(3), 217–221. <https://doi.org/10.1111/pan.12117>
- Hart, S. A., Tanel, R. E., Kipps, A. K., Hoerst, A. K., Graupe, M. A., Cassidy, S. C., Hlavacek, A. M., Clabby, M. L., Bush, L. B., Zhang, W., Banerjee, M. M., Pasquali, S. K., Gaies, M. & Madsen, N. (2020). Intensive Care Unit and Acute Care Unit Length of Stay After Congenital Heart Surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 110(4), 1396–1403.  
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.01.033>
- Hines, M. H. (2013). Neonatal cardiovascular physiology. *Seminars in pediatric surgery*, 22(4), 174–178. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2013.10.004>
- Hsu, J., Chang, C.-H., Chiang, L.-T., Caffrey, J. L., Lin, J.-W. & Chen, Y.-S. (2019). Survival analysis of extracorporeal membrane oxygenation in neonatal and pediatric patients - A nationwide cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118(9), 1339–1346.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.12.008>
- Imura, H., Modi, P., Pawade, A., Parry, A. J., Suleiman, M. S., Angelini, G. D. & Caputo, M. (2002). Cardiac troponin I in neonates undergoing the arterial switch

- operation. *The Annals of thoracic surgery*, 74(6), 1998–2002.  
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04030-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04030-4)
- Jatene, A. D., Fontes, V. F., Paulista, P. P., de Souza L. C. B., Neger, F., Galantier, M. & Souza J. E. M. R. (1975). *Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report.* <https://bchcicu.org/wp-content/uploads/2021/08/1975-arq-bras-cardiol-original-jatene-operation.pdf>
- Jones, B., Hayden, M., Fraser, J. F. & Janes, E. (2005). Low cardiac output syndrome in children. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 16(6), 347–358.  
<https://doi.org/10.1016/j.cacc.2006.02.011>
- Kansy, A., Tobota, Z., Maruszewski, P. & Maruszewski, B. (2010). Analysis of 14,843 neonatal congenital heart surgical procedures in the European Association for Cardiothoracic Surgery Congenital Database. *The Annals of thoracic surgery*, 89(4), 1255–1259. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.01.003>
- Kirkpatrick, S. E., Pitlick, P. T., Naliboff, J. & Friedman, W. F. (1976). Frank-Starling relationship as an important determinant of fetal cardiac output. *The American journal of physiology*, 231(2), 495–500.  
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1976.231.2.495>
- Kuok, C.-M., Tsao, P.-N., Chen, C.-Y., Chou, H.-C., Hsieh, W.-S., Huang, S.-C., Chen, Y.-S. & Wu, E.-T. (2017). Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Neonates: A Single Medical Center Experience in Taiwan. *Pediatrics and neonatology*, 58(4), 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.08.009>
- Lahmers, S., Wu, Y., Call, D. R., Labeit, S. & Granzier, H. (2004). Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium. *Circulation research*, 94(4), 505–513.  
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000115522.52554.86>
- Lindinger, A., Schwedler, G. & Hense, H.-W. (2011). Angeborene Herzfehler in Deutschland. *Der Kardiologe*, 5(5), 325–333. <https://doi.org/10.1007/s12181-011-0370-y>
- Lomivorotov, V. V., Efremov, S. M., Kirov, M. Y., Fominskiy, E. V. & Karaskov, A. M. (2017). Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 31(1), 291–308.  
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.05.029>

- Loomba, R. S. & Flores, S. (2019). Use of vasoactive agents in postoperative pediatric cardiac patients: Insights from a national database. *Congenital heart disease*, *14*(6), 1176–1184. <https://doi.org/10.1111/chd.12837>
- Mahle, W. T., Matthews, E., Kanter, K. R., Kogon, B. E., Hamrick, S. E. G. & Strickland, M. J. (2014). Inflammatory response after neonatal cardiac surgery and its relationship to clinical outcomes. *The Annals of thoracic surgery*, *97*(3), 950–956. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.10.069>
- Massé, L. & Antonacci, M. (2005). Low Cardiac Output Syndrome: Identification and Management. *Critical care nursing clinics of North America*, *17*(4), 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2005.07.005>
- Matsuda, H., Fukushima, N., Kadoba, K., Sawa, Y., Nomura, F., Kume, Y., Miyagawa, S. & Shimazaki, Y. (1996). Application of ultra short acting beta blockade (esmolol) in pediatric open heart surgery: a trial in total anomalous pulmonary venous return. *Journal of cardiac surgery*, *11*(6), 411-5; discussion 416. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.1996.tb00073.x>
- Morelli, A., Ertmer, C., Westphal, M., Rehberg, S., Kampmeier, T., Ligges, S., Orecchioni, A., D'Egidio, A., D'Ippoliti, F., Raffone, C., Venditti, M., Guarracino, F., Girardis, M., Tritapepe, L., Pietropaoli, P., Mebazaa, A. & Singer, M. (2013). Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*, *310*(16), 1683–1691. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278477>
- Noori, S., Acherman, R., Siassi, B., Luna, C., Ebrahimi, M., Pavlova, Z. & Ramanathan, R. (2002). A rare presentation of Pompe disease with massive hypertrophic cardiomyopathy at birth. *Journal of perinatal medicine*, *30*(6), 517–521. <https://doi.org/10.1515/JPM.2002.081>
- Nussbaum, J., Zane, E. A. & Thys, D. M. (1989). Esmolol for the treatment of hypercyanotic spells in infants with tetralogy of Fallot. *Journal of cardiothoracic anesthesia*, *3*(2), 200–202. [https://doi.org/10.1016/s0888-6296\(89\)92834-2](https://doi.org/10.1016/s0888-6296(89)92834-2)
- Opitz, C. A., Leake, M. C., Makarenko, I., Benes, V. & Linke, W. A. (2004). Developmentally regulated switching of titin size alters myofibrillar stiffness in the perinatal heart. *Circulation research*, *94*(7), 967–975. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000124301.48193.E1>

- Padley, J. R., Cole, A. D., Pye, V. E., Chard, R. B., Nicholson, I. A., Jacobe, S., Baines, D., Badawi, N., Walker, K., Scarfe, G., Leclair, K., Sholler, G. F. & Winlaw, D. S. (2011). Five-year analysis of operative mortality and neonatal outcomes in congenital heart disease. *Heart, lung & circulation*, 20(7), 460–467. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2011.03.009>
- Pagowska-Klimek, I., Pychynska-Pokorska, M., Krajewski, W. & Moll, J. J. (2011). Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 40(1), 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.038>
- Pasquali, S. K., Li, J. S., He, X., Jacobs, M. L., O'Brien, S. M., Hall, M., Jaquiss, R. D. B., Welke, K. F., Peterson, E. D., Shah, S. S., Gaynor, J. W. & Jacobs, J. P. (2012). Perioperative methylprednisolone and outcome in neonates undergoing heart surgery. *Pediatrics*, 129(2), e385-91. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2034>
- Polito, A., Paterno, E., Costello, J. M., Salvin, J. W., Emani, S. M., Rajagopal, S., Laussen, P. C. & Thiagarajan, R. R. (2011). Perioperative factors associated with prolonged mechanical ventilation after complex congenital heart surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 12(3), e122-6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e912bd>
- Rizza, A., Bignami, E., Belletti, A., Polito, A., Ricci, Z., Isgrò, G., Locatelli, A. & Cogo, P. (2016). Vasoactive Drugs and Hemodynamic Monitoring in Pediatric Cardiac Intensive Care: An Italian Survey. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*, 7(1), 25–31. <https://doi.org/10.1177/2150135115606626>
- Roeleveld, P. P. & Klerk, J. C. A. de (2018). The Perspective of the Intensivist on Inotropes and Postoperative Care Following Pediatric Heart Surgery: An International Survey and Systematic Review of the Literature. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*, 9(1), 10–21. <https://doi.org/10.1177/2150135117731725>

- Rüffer, A., Purbojo, A. & Cesnjevar, R. A. (2014). Chirurgische Therapie der Aortenisthmusstenose. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 28(4), 241–248. <https://doi.org/10.1007/s00398-013-1069-0>
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. (01.2024). *Fachinformation Corotrop*. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/005523/corotrop-r>
- Sarris, G. E., Balmer, C., Bonou, P., Comas, J. V., Da Cruz, E., Di Chiara, L., Di Donato, R. M., Fragata, J., Jokinen, T. E., Kirvassilis, G., Lytrivi, I., Milojevic, M., Sharland, G., Siepe, M., Stein, J., Büchel, E. V. & Vouhé, P. R. (2017). Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Cardiology in the young*, 27(3), 530–569. <https://doi.org/10.1017/S1047951117000014>
- Schumacher, G., Hess, B., Hlmeier, K. & Hess, J. (2008). *Klinische Kinderkardiologie*. Springer Berlin Heidelberg.
- Smith, A. H., Shin, A. Y., Tabbutt, S., Banerjee, M., Zhang, W., Borasino, S., Elhoff, J. J., Gaynor, J. W., Ghanayem, N. S., Pasquali, S. K., St Louis, J. D., Shashidharan, S., Ruppe, M., Schumacher, K. R., Gaies, M. & Costello, J. M. (2023). Age at surgery and outcomes following neonatal cardiac surgery: An analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 165(4), 1528-1538.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.05.029>
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.). (2023). *Todesursachen in Deutschland 2023: Säuglingssterbefälle Anzahl nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht*. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html#\\_ju5sz2u48](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_ju5sz2u48)
- Székely, A., Sági, E., Király, L., Szatmári, A. & Dinya, E. (2006). Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatric anaesthesia*, 16(11), 1166–1175. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.01957.x>
- Tabbutt, S., Nicolson, S. C., Adamson, P. C., Zhang, X., Hoffman, M. L., Wells, W., Backer, C. L., McGowan, F. X., Tweddell, J. S., Bokesch, P. & Schreiner, M. (2008). The safety, efficacy, and pharmacokinetics of esmolol for blood pressure control immediately after repair of coarctation of the aorta in infants and children: a multicenter, double-blind, randomized trial. *The Journal of thoracic*

- and cardiovascular surgery*, 136(2), 321–328.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.09.086>
- Tabib, A., Abrishami, S. E., Mahdavi, M., Mortezaeian, H. & Totonchi, Z. (2016). Predictors of Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients After Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease. *Research in cardiovascular medicine*, 5(3), e30391. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.30391>
- Trippel, D. L., Wiest, D. B [D. B.] & Gillette, P. C. (1991). Cardiovascular and antiarrhythmic effects of esmolol in children. *The Journal of pediatrics*, 119(1 Pt 1), 142–147. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81055-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81055-8)
- Trivedi, P., Glass, K., Clark, J. B., Myers, J. L., Cilley, R. E., Ceneviva, G., Wang, S., Kunselman, A. R. & Ündar, A. (2019). Clinical outcomes of neonatal and pediatric extracorporeal life support: A seventeen-year, single institution experience. *Artificial organs*, 43(11), 1085–1091.  
<https://doi.org/10.1111/aor.13512>
- Vincent, R. N., Click, L. A., Williams, H. M., Plauth, W. H. & Williams, W. H. (1990). Esmolol as an adjunct in the treatment of systemic hypertension after operative repair of coarctation of the aorta. *The American journal of cardiology*, 65(13), 941–943. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)91448-f](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91448-f)
- Wessel, D. L. (2001). Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Critical care medicine*, 29(Supplement), S220-S230.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-200110001-00004>
- Wheeler, D. S., Wong, H. R. & Shanley, T. P. (2014). *Pediatric Critical Care Medicine*. Springer London. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6359-6>
- Wiest, D. B [D. B.], Garner, S. S., Uber, W. E. & Sade, R. M. (1998). Esmolol for the management of pediatric hypertension after cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 115(4), 890–897.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70371-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70371-X)
- Wiest, D. B [D. B.], Trippel, D. L., Gillette, P. C. & Garner, S. S. (1991). Pharmacokinetics of esmolol in children. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 49(6), 618–623. <https://doi.org/10.1038/clpt.1991.78>
- Wiest, D. B [Donald B.] & Haney, J. S. (2012). Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clinical pharmacokinetics*, 51(6), 347–356.  
<https://doi.org/10.2165/11631590-000000000-00000>

- Zhang, H., Li, G., Li, Q., Zuo, Y. & Wang, Q. (2024). Clinical characteristics and outcomes of patients who underwent neonatal cardiac surgery: ten years of experience in a tertiary surgery center. *European journal of medical research*, 29(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01735-5>
- Ziemer, G. (2010). *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefässen* (3., völlig neu bearbeitete Aufl.). Springer Medizin.

## Anhang

Nr.	Diagnosen	OP	Größe in cm	Gewicht in kg	† in T post OP (Alter)	Todesursache	Esmolol
1	Dextrokardie, Imbalancierter AVSD, Pulmonalklappenatresie, TAPVR mit Pulmonalvenenstenose	Shunt-OP und Korrektur der TAPVR	51	3,57	19 (25)	Postoperatives LCOS, ventrikuläre Tachykardie, Sepsis und Multiorganversagen	Gabe für 7,5h postoperativ
5	TAC mit dysplastischer Truncusklappe	TAC- Korrektur mit 12mm Contegra- Conduit	46	2,5	15 (16)	Postoperatives LCOS bei hochgradiger Insuffizienz der Truncusklappe, sekundäre Rekonstruktion der Truncusklappe 8 Tage darauf, Fortbestehendes LCOS und Multiorganversagen	Hämodynamische Stabilisierung bei Frequenzsenkung nach 15h, insgesamt für 4 Tage
66	Dysplastische Aortenklappe, Absent Pulmonary Valve Syndrom	Aortenklappen- Kommissurotomie, PA- RVOT Erweiterungsplastik mit autologem Perikard, zentrale AP Shuntanlage	50	2,7	5 (18)	LCOS bei pulmonaler Überflutung	Esmolol für 3 Tage, direkt postoperativ gestartet
206	Trikuspidalatresie Ib, Ductus verschlossen, Z.n. peripartaler Reanimation	Shunt-OP	46	2,4	12 (22)	LCOS, postoperative Blutung mit Revision, anhaltendes LCOS, probatorische Shuntverkleinerung, Multiorganversagen	Kein Esmolol
228	IAA Typ B, VSD, Subaortenstenose	Aortenbogen- Rekonstruktion, Resektion der Engstelle, VSD Verschluss	50	2,9	12 (14)	Schwere Intrakranielle Blutung postoperativ, ausgeprägte Oxygenierungsstörung bei pulmonaler Hypertonie, postoperatives LCOS nach Revisions-OP	Kein Esmolol

243	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, reanimationspflichtig nach Herzkatheter mit frustraner PDA Stent Anlage	Notfall Shunt-OP	52	3,2	1 (4)	Postoperativ vermehrte Nachblutung mit Polytransfusion, LCOS mit Hypotension, Nekrotisierende Enterokolitis, Laktatazidose, Multiorganversagen	Kein Esmolol
264	Pulmonalatresie mit VSD, hypoplastische Pulmonalarterie	Notfall Shunt-OP	48	2,5	9 (11)	Während Korrektur-OP für Ösophagusatresie akuter Duktusverschluss, 35min REA, dann Shunt-OP, postoperativ festgestellte cerebrale Blutung, Sepsis, Multiorganversagen	Kein Esmolol
266	partielle Lungenvenenfehl- mündung, Cor triatriatum, Pulmonale Hypertonie mit Pulmonalvenenstenose	Korrektur der Lungenvenenfehl- mündung, Erweiterung des stenotischen Konfluenz	51	3,2	41 (68)	Persistierende Hypotension, eingeschränkte LV Funktion, therapierefraktäre Stauung und Ödeme, metabolische Entgleisung mit ausgeprägter Hyperglykämie und Laktatazidose, Kreislaufversagen	Kein Esmolol
281	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum	Notfall Shunt-OP	48	2,2	0 (10)	Unter kardiogenem Schock (verm. akute Myokardischämie) Notfall Shunt-OP, postoperative Lungenblutung, Nekrotisierende Enterokolitis, Multiorganversagen	Kein Esmolol
288	Trikuspidalatresie IIc, ISTA, hypoplastischer Aortenbogen	Norwood mit Damus-Kaye-Stansel Anastomose, Shunt-OP, Aortenbogen-Rekonstruktion	53	2,8	14 (18)	LCOS, ausgeprägte Ödeme, Anurie, intraventrikuläre Plexusblutung, vermutlich durch Zug der Schrittmacherkabel Vorhofperforation, erfolglose REA	Kein Esmolol

*Tabelle 3 Übersicht verstorbene Patienten*

## Publikationsverzeichnis

Ein Teil der Daten wurde bereits veröffentlicht in:

- Blank, AE., Zajonz, T., Gruschwitz, I. et al. Efficacy and Safety of Esmolol in Neonatal Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (CPB) for d-Transposition of the Great Arteries (d-TGA). *Pediatr Cardiol* (2024).  
<https://doi.org/10.1007/s00246-024-03671-x>

## Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/ Datum

---

Unterschrift

## Danksagung

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um all denjenigen zu danken, die mich während der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meinem Betreuer, PD. Dr. Backhoff, für seine Zuverlässigkeit, Zielstrebigkeit und stets wertvollen Ratschläge danken. Auch Frau Dr. Blank bin ich sehr dankbar für Ihre Unterstützung seit dem Start der Arbeit vor allem durch eine ständige Erreichbarkeit auch für die kleinsten Fragen. Nicht zu vergessen ist an dieser Stelle auch mein Dank an Herrn Dr. Neuhäuser, der mich an das Thema herangeführt und mir vor allem am Anfang sehr kontinuierlich mit wertvollen Ratschlägen zur Seite stand.

Auch Herrn Leicht aus der Anästhesie gilt ein besonderer Dank. Er war mir durch die Bereitstellung der Patientenliste eine große Hilfe und hat stets alle Rückfragen meinerseits zeitnah beantwortet.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie. Hier stehen an erster Stelle meine Mutter und mein Vater, die unermüdlich an meiner Seite standen und ohne deren Korrekturen und stetige Ermutigungen diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Großer Dank gilt auch meinem Freund, Julian Schwabe, der jederzeit für mich da war, alle meine Launen ertragen hat und mir immer mit sehr viel Verständnis entgegengekommen ist.

Mein Dank gilt auch meinen Freunden, insbesondere dem „Außenposten“ für das Auffangen und Zuhören bei jeglichen Rückschlägen oder Zweifeln während des Studiums und der Erstellung dieser Dissertation.

Abschließend möchte ich allen danken, die in irgendeiner Weise zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben und hier nicht namentlich erwähnt wurden.