

Mortalität, Morbidität und Komplikationen bei Kindern mit
angeborenen Herzerkrankungen und Extrakorporaler
Membranoxygenierung (ECMO)

INAUGURALDISSERTATION
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Universitätsklinik der Justus-Liebig-Universität
in Gießen

Vorgelegt von Ljubow Fink (geb. Gromow)

geboren in Malowodnoje/Kasachstan

Gießen (2019)

Aus der Abteilung Kinderkardiologie, Kinderherzchirurgie
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Christian Jux, Prof. Dr. med. Hakan Akintürk und
der Abteilung Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Epileptologie
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Bernd. A. Neubauer des Zentrums Kinderheilkunde Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Hahn

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Jux

Tag der Disputation: 08.09.2020

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	4
2. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER STUDIE	6
3. METHODIK	9
3.1 STUDIENAUFBAU UND METHODIK	9
3.2 STATISTIK	13
3.2.1 Deskriptive Datenanalyse.....	13
3.2.2 Multivariate Datenanalyse.....	13
4. GRUNDLAGEN DES ECMO-SYSTEMS.....	14
5. INDIKATIONEN, MONITORING UND KOMPLIKATIONEN	17
6. HISTORISCHER HINTERGRUND.....	22
7. ERGEBNISSE	25
7.1 MORTALITÄT AN DER ECMO	25
7.2 ANTHROPOMETRISCHE DATEN, DIAGNOSE UND INDIKATIONSSTELLUNG	26
7.3 PATIENTENBEZOGENE FAKTOREN UND KOMPLIKATIONEN	35
7.3.1 Univentrikuläres Herz	35
7.3.2 Laktat-Werte.....	35
7.3.3 Rethorakotomie und frustranes Weaning	36
7.3.4 Dialyse und Sepsis.....	37
7.4. NEUROLOGISCHE RISIKOFAKTOREN, KOMPLIKATIONEN UND DIAGNOSTIK.....	38
7.4.1 Pathologischer neurologischer Status vor ECMO	38

7.4.2 Pathologischer neurologischer Status während ECMO	38
7.4.3 Pathologischer neurologischer Status nach ECMO	39
7.4.4 Zerebrale Diagnostik/Bildgebung mit pathologischem Befund	40
7.5 TECHNISCHE UND OPERATIVE DATEN SOWIE INTERVENTIONEN WÄHREND ECMO	43
7.5.1 Zeitpunkt der ECMO-Implantation	43
7.5.2 Dauer der ECMO	44
7.5.3 OP-Ansatz	44
7.5.4 Komplikationen des ECMO-System	45
7.5.5 Intervention unter ECMO	46
7.6 ERGEBNISSE DER UNIVARIATEN DATENANALYSE	48
7.7. ERGEBNISSE DER MULTIVARIATEN DATENANALYSE	51
8. DISKUSSION	53
8.1 ÜBERSICHT UND ZIELE DER STUDIE	53
8.2 GESAMTOUTCOME, PATIENTENBEZOGENE RISIKOFAKTOREN UND KOMPLIKATIONEN	54
8.3 ANTHROPOMETRISCHE DATEN , GRUNDERKRANKUNGEN	64
8.4 NEUROLOGISCHE KOMPLIKATIONEN UND ZEREBRALE BILDGEBUNG	67
8.5 SYSTEMKOMPLIKATIONEN	72
9. LIMITATIONEN DER STUDIE	75
10. ZUSAMMENFASSUNG	76
11. SUMMARY	78
12. TABELLENVERZEICHNIS	80

13.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	81
14.	LITERATURVERZEICHNIS	82
15.	DANKSAGUNG.....	87

Abkürzungsverzeichnis

ACT= aktivierte Koagulationszeit (Activated Clotting Time)

ARDS= Akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)

AS = Aortenstenose

ASD = Atriumseptumdefekt

AV= Arteriovenös

AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt

Bridging = „Überbrückung“ (passagere maschinelle Unterstützung des Herzkreislaufs bis zur Korrektur- OP oder Herztransplantation)

BWG = Bland- White- Garland- Syndrom (ALCAPA = Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery)

Cor triatriatum = fibromuskuläre Septenbildungen in einem der Vorhöfe

CPB- Kardiopulmonaler Bypass

CPR = Herz-Lungen-Wiederbelebung (Cardiopulmonary Resuscitation)

DIC = Disseminierte intravasale Koagulopathie

DILV = Singulärer linker Ventrikel (Double inlet left ventricle)

DORV = Abgang der Aorta und des Truncus pulmonalis aus dem rechten Ventrikel (Double outlet right ventricle)

ECLS = weltweite Organisation „Extracorporeal life support“

ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung

ECPR= Extrakorporal gestützte Reanimation

EESO= Europäische ECMO Organisation „European Extracorporeal life support organization“

HIT = Heparininduzierte Thrombozytopenie

HLHS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom

HLM = Herzlungenmaschine

HTX = Herztransplantation

HZV = Herzzeitvolumen

ISTA = Aortenisthmusstenose

KAOS-Med= Krankenhaus Administrationsorganisations-System

KIS Data=Kinder-Intensiv-Station Daten

LCO = Syndrom des verminderten Herzminutenvolumens (Low cardiac output)

LVF = Linksventrikuläres Versagen (Left ventricular failure)

LVNC = Linksventrikuläre Noncompaction Kardiomyopathie (Left ventricular non-compaction cardiomyopathy)

MA = Mitralklappenatresie

MAPCAS =Aortapulmonale Kollateralen (Major aortopulmonary collateral arteries)

MCS= Mechanische Herz-Kreislaufunterstützung (Mechanical circulatory supporting system)

NIRS= Nahinfrarotspektrometrie

PHT = Pulmonale Hypertonie

PTT = Partielle Thromboplastinzeit

RAAS= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RVF = Rechtsventrikuläres Versagen (Right ventricular failure)

SSW= Schwangerschaftswoche

TAC = Gemeinsamer Abgang des Truncus pulmonalis und der Aorta aus einem Ventrikel (Truncus arteriosus communis)

TAPVR = Totale Lungenvenenfehlmündung (total anomalous pulmonary venous return)

TGA = Transposition der großen Arterien

TOF = Tetralogie of Fallot, (Fallot'sche Tetralogie)

VAD = Herzunterstützungssystem (Ventricular Assist Device System)

VSD = Ventrikelseptumdefekt

VV= Venovenös

1. Einleitung

Etwa 1% aller Neugeborenen weisen einen angeborenen Herzfehler auf. Ein Drittel davon kommt mit einem schweren Herzfehler auf die Welt. Während bei einfachen Vitien zugewartet werden kann und die Kinder in Verlaufskontrolle verbleiben, müssen komplexe Herzfehler rasch therapiert werden. Ohne operative Intervention haben diese Kinder eine Überlebensdauer von nur wenigen Tagen bis Monaten. Das Überleben dieser Kinder ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Hierzu gehören eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Abteilungen, die Qualität der Intensivmedizin sowie eine möglichst genaue Pränataldiagnostik. Fortschritte auf diesen Gebieten ermöglichen ein deutlich verbessertes Überleben. So erreichen ca. 85% dieser Kinder heute das Erwachsenenalter (Clark et al. 2011, Ulmer 2012).

Einen wichtigen Stellenwert in der Intensivmedizin haben die mechanischen Herzkreislaufunterstützungssysteme gewonnen. Die Übernahme der respiratorischen und kardialen Funktion durch maschinelle Systeme stellt einen bedeutenden Meilenstein in der Medizin dar. Diese Systeme ermöglichen einerseits die Sicherstellung des Kreislaufs und der Organperfusion bis zur Erholung der Herzfunktion und erlauben andererseits eine passagere Unterstützung der Herzkreislauffunktion - auch Bridging genannt - bis zum nächsten Therapieschritt (Alsoufi et al. 2009; Chen et al. 2012).

Das Überleben bei kardialer ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) variiert abhängig vom Alter, Diagnose und Institution und wird mit 40% bis 60% angegeben (Sasson et al. 2013; Paden et al. 2013).

Insgesamt nimmt die Anzahl an ECMO-Anwendungen sowohl bei schweren respiratorischen und kardialen als auch bei kombinierten kardiorespiratorischen Erkrankungen zu (Duncan et al. 2001; Costello et al. 2011; Stiller et al. 2011). Stetige technische Optimierungen sowie langjährige klinische Erfahrung sollen dazu beitragen, das Überleben an der ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) zu verbessern. Dennoch ist die Implantation eines ECMO-Systems eine Therapie der letzten Wahl. Komplikationen unter einer ECMO tragen signifikant zur Morbidität und Mortalität bei. So können bspw. Gerinnungsstörungen Auslöser verschiedener Komplikationen sein. In diesem Zusammenhang stellt die Hirnblutung eine der gefürchtetsten Komplikationen dar. Ferner spielen Infektionen, Dialyse und Systemkomplikationen eine wichtige Rolle für den Therapieverlauf (Alsoufi et al. 2009; Loforte et al. 2009; Kumar et al. 2010; Sasson et al. 2013).

Bisher liegen nur wenige Arbeiten mit teilweise divergierenden Ergebnissen zum Überleben und zu Komplikationen bei Kindern mit komplexen Herzfehlern und Notwendigkeit einer ECMO-Therapie vor. Zudem unterscheiden sich die Studien hinsichtlich Alter, Zeitpunkt der Implantation, ECMO-Indikation und der erfassten Komplikationen (Kolovos et al. 2003; Alsoufi et al. 2009; Loforte et al. 2010; Chai et al. 2011; Stiller et al. 2011; Ari et al. 2012; Thiagarajan 2016).

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollen Daten von Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die eine ECMO-Therapie im Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Gießen erhielten, retrospektiv erfasst werden. Es soll untersucht werden, wie viele Patienten überlebt haben und welche Faktoren bzw. Komplikationen vor und während der ECMO-Therapie Mortalität und Morbidität beeinflusst haben. Ferner soll untersucht werden, welche neurologischen Komplikationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und ECMO häufig sind, und welchen Einfluss diese auf das Überleben haben. Die Ergebnisse dieser Studie sollen helfen, genauere Aussagen über Langzeitprognose und mögliche bleibende Schäden zu ermöglichen. Dies soll auch die medizinische Beratung von Eltern verbessern. Die gewonnenen Kenntnisse sollen dazu beitragen, zukünftig Probleme und Risiken der ECMO-Therapie schneller zu erkennen um den Therapieverlauf und das Outcome weiter zu optimieren.

2. Problemstellung und Zielsetzung der Studie

Ziel unserer Studie war es Mortalität und Morbidität nach kardialer ECMO in unserem Zentrum retrospektiv zu erfassen und mögliche Risikofaktoren zu detektieren, die einen negativen Einfluss auf das Überleben haben. Wie bereits erwähnt variieren Ergebnisse früherer Studien hinsichtlich Indikationsstellung, Herzfehler, Patientenkollektiv und Alter bei ECMO. Zusätzlich unterscheidet sich das Vorgehen bei ECMO häufig zentrumsabhängig (Kolovos et al. 2003; Huang et al. 2005; Alsoufi et al. 2009).

Kolovos und Kollegen untersuchten 2003 retrospektiv 74 Kinder, die nach einer Operation am offenen Herzen eine ECMO-Therapie benötigten. Der Zeitraum der Studie erstreckte sich von 1995 bis 2001. 50% der Kinder überlebten bis zur Entlassung. Folgende Faktoren waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert: ECMO-Dauer, Dialyse-Notwendigkeit, CPR (kardiopulmonale Reanimation) während der ECMO-Therapie sowie univentrikuläre Palliation (Kolovos et al. 2003).

Huang und Mitarbeiter beschrieben 2005 das Outcome nach Postkardiotomie-ECMO bei 68 Kindern und fanden heraus, dass 32% der Patienten überlebten. Folgende Faktoren hatten einen Einfluss auf das Überleben: Nierenversagen, univentrikuläre Herzmorphologie und hohe Laktatkonzentration im Blut. Eine kürzere ECMO-Dauer ging mit einem besseren Überleben einher (Huang et al. 2005).

Die Arbeitsgruppe von Alsoufi wertete die Daten von 180 Patienten nach postoperativer ECMO aus. In Ihrer Kohorte überlebten 38% bis zur Entlassung. Als Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren, nannten sie: Neurologische Komplikationen, Nierenversagen, Dauer der ECMO sowie ihren wiederholten Einsatz (Alsoufi et al. 2009).

Betrachtet man die Daten dieser Studien genauer, wird deutlich, dass Altersspektrum, Diagnosen und Indikation sich unterscheiden (Kolovos et al. 2003; Sendhil et al. 2007; Tajik et al. 2007; Alsoufi et al. 2009). Das Überleben variiert ebenfalls stark von Zentrum zu Zentrum. Es ist daher schwierig zu erfassen, welche Faktoren die Mortalität erhöhen und wie das Überleben der Patienten verbessert werden kann. Zudem ist die Anwendung der extrakorporalen Verfahren ein relativ junges Therapieverfahren mit Wachstumstendenz. Aus diesem Grund ist der Erfahrungs- und Wissensaustausch unterschiedlicher Zentren ein wichtiger Aspekt, um die Therapie in diesem Bereich weiter verbessern zu können. Obwohl

die Forschung in den letzten Jahren Fortschritte gemacht hat, existieren nur wenige Studien erfahrener Zentren mit größeren Fallzahlen und gutem Überleben.

Die Anwendung der ECMO-Therapie findet an der Universitätsklinik-Gießen seit 1999 statt. Sie wurde initial aus pulmonaler Indikation begonnen, ab 2000 erfolgte die Anwendung auch aus kardialer Indikation heraus. Zunächst wurde die kardiale ECMO im postoperativen Setting (Failure to wean) angewandt. Durch technische Verbesserungen wurden immer modernere Systeme eingesetzt (Tabelle 1.). Mit zunehmender Erfahrung und verbesserter Technik wurden die Anwendungsbereiche erweitert. Die ECMO-Implementation gehört heute zu einem etablierten Therapieverfahren im Kinderherzzentrum der Universitätsklinik-Gießen.

Tabelle 1. ECMO-Systeme an der Universitätsklinik-Gießen

Jahr	Pumpe und Oxygenator	Hersteller	Ort der Herstellung
1999-2003	Biomedicus Zentrifugalpumpe	Medtronic	Düsseldorf
	Scimed Membranoxygenator	Medtronic	Düsseldorf
2003-2005	Biomedicus Zentrifugalpumpe	Medos	Aachen
	Hillite 800/2400 Oxygenator	Medos	Aachen
2005-2014	Rotaflow Zentrifugalpumpe	Maquet	Rastatt
	Lilliput Kinderoxygenator	Sorin	München
Ab 2014	DP3 Zentrifugalpumpe	Medos	Aachen
	Lilliput Kinderoxygenator	Sorin	München

Ziel dieser Arbeit ist es, zunächst retrospektiv alle Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die im Jahre 2000 bis 2013 eine kardiale ECMO erhielten und zu dem Zeitpunkt jünger als 18 Jahre waren, in einer Datenbank zu erfassen. Auf der Basis dieser Datenbank wird eine deskriptive und analytische Auswertung der Daten erfolgen.

Das erste Ziel der Studie ist, eine Übersicht über das Patientenkollektiv und vor allem über die Anzahl der überlebenden Patienten im Kinderherzzentrum zu erstellen. Um Eltern adäquat über die Therapie und ihre Möglichkeiten beraten zu können, ist es notwendig zu wissen, welche Komplikationen während einer ECMO-Therapie möglich sind, wie diese den Therapieverlauf beeinflussen können und wie die Überlebenschance der Kinder ist.

Ein weiteres Ziel der Studie ist, eine Aussage darüber zu treffen, welche Faktoren das Risiko für Mortalität und Morbidität erhöhen. Dabei wird zwischen Überleben bis zur Entwöhnung von der ECMO und Überleben bis zur Entlassung aus der Klinik unterschieden.

Ziel einer ECMO-Therapie ist das Langzeitüberleben. In diesem Zusammenhang spielt auch das Ausmaß der neurologischen Komplikationen eine entscheidende Rolle, da diese einen bedeutenden Einfluss auf die Entwicklung der Kinder und die Morbidität haben (Sendhil et al. 2007). Die Identifikation bestimmter Risikofaktoren ermöglicht es zudem, diese rechtzeitig zu erkennen, zu eliminieren und ggf. mögliche Komplikationen zu vermeiden.

Basierend auf diesen Überlegungen haben sich folgende Fragestellungen für die Studie ergeben:

Fragestellungen der Studie

1. Wie hoch ist die Mortalität bei Kindern mit kardialer ECMO-Indikation am Kinderherzzentrum Gießen?
2. Welche Faktoren haben den größten prädiktiven Wert für die Mortalität bei ECMO-Therapie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern?
3. Wie häufig sind neurologische Probleme unter der ECMO bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und wie viele Kinder mit neurologischen Problemen überleben bis zur Entlassung?
4. Das Zusammentreffen welcher Faktoren erhöht signifikant die Mortalität an der ECMO bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern?

3. Methodik

3.1 Studienaufbau und Methodik

Im Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis zum 31. Dezember 2013 erfolgten jährlich etwa 250 Operationen am Herzen mit Einsatz der Herzlungenmaschine im Kindesalter (< 18 Jahre). Aus diesem Kollektiv benötigten 2,9% der Kinder eine Postkardiotomie-ECMO (Tabelle 2).

Tabelle 2. Anzahl kardialer Operationen mit HLM und ECMO-Einsatz am Kinderherzzentrum Gießen ab 2006 bis 2013

Jahr	Anzahl der OPs mit HLM	ECMO-Anschluss	Prozentualer Anteil ECMO zu OPs mit HLM
2006	258	5	1,9 %
2007	246	6	2,4 %
2008	241	7	2,9 %
2009	259	8	3,1 %
2010	257	10	3,9 %
2011	253	11	4,4 %
2012	254	4	1,6 %
2013	254	8	3,2 %
Mittelwert	252,75	7,37	2,9 %

ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung, HLM = Herzlungenmaschine, OPs = Operationen

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 91 Patienten. 44 Patienten (48,4%) waren weiblich. Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Datenbank waren:

1. kardiale ECMO-Indikation bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern
2. ECMO-Zeitraum zwischen 2000 und 2013
3. Alter während der ECMO- Therapie zwischen 0 und 18 Jahren

Die Daten dieser Patienten wurden retrospektiv erfasst und untersucht. Die Daten wurden aus den kliniksinternen Programmen KAOS-Med, KIS-Data sowie aus den Krankenakten der Universitätskinderklinik in Gießen erhoben. Das Patientenkollektiv stellte sich relativ inhomogen in Bezug auf Herzfehler, Indikation, Alter etc. dar, daher war es von großer Bedeutung eine gute Datenkategorisierung zu etablieren. Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs sowie Faktoren, die möglichen Einfluss auf den Verlauf der ECMO-Therapie und auf die Mortalität der Kinder haben könnten, wurden in einer Datenbank erfasst. Die Indikationsstellung für ECMO wurde wie folgt eingeteilt:

- 1.) Weaningversagen nach kardiopulmonalem Bypass
- 2.) Postoperatives Low-Cardiac-Output
- 3.) Drohendes Low-Cardiac-Output
- 4.) ECPR (ECMO-Initiierung unter kardiopulmonaler Reanimation)

Die postoperative Behandlung des ECMO-Kollektivs erfolgte auf der kinderkardiologischen Intensivstation. Folgende Variablen (Tabelle 3.) wurden in der Datenbank erfasst und anschließend kodiert.

Tabelle 3. Übersicht über erhobene potentielle Risikofaktoren vor, während und nach ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen

Vor ECMO	Während ECMO	Nach ECMO
Grunderkrankung (Chromosomenabberation, Mikrodeletionssyndrom)	Alter bei ECMO	Pathologischer neurologischer Status nach ECMO
Herzfehler/Diagnose	Gewicht bei ECMO	Hirnfarkt
Univentrikuläres Herz	Dauer der ECMO	Hirnblutung
ECMO-Indikation	Frustranes Weaning	Parese
Dringlichkeit der ECMO	Dialyse	Krampfanfälle
OP-Technik	Sepsis	Pathologische zerebrale Diagnostik/ Bildgebung
Palliatives/kuratives OP-Ziel	Rethorakotomie	Kopf-Sonografie
Laktat vor ECMO	Thromben im System	EEG
Geschlecht	Systemwechsel	cCT
Pathologischer neurologischer Status vor ECMO	Pathologischer neurologischer Status während der ECMO	cMRT
Hirnfarkt	Hirnfarkt	
Hirnblutung	Hirnblutung	
Parese	Parese	
Krampfanfälle	Krampfanfälle	
Intelligenzminderung/ Entwicklungsverzögerung		

EEG=Elektroenzephalogramm, cCT=cranielle Computertomographie, cMRT=cranielle Magnetresonanztomographie

Unter den in der Tabelle 3. beschriebenen Variablen spielen Komplikationen eine wichtige Rolle. Hierbei wurde zwischen patientenbezogenen und systembezogenen Komplikationen unterschieden. Zu den entscheidenden patientenbezogenen Komplikationen gehören Nierenversagen, Sepsis und neurologische Probleme. Die wesentlichen neurologischen Komplikationen sind zerebraler Infarkt sowie zerebrale Blutung. Krampfanfälle sowie Paresen wurden als klinisches Korrelat für eine neurologische Schädigung gewertet. Das Nierenversagen wurde definiert als Oligurie (Diurese $< 1 \text{ ml/kg/h}$), steigendes Kreatinin ($> 1,5 \text{ mg/dl}$) mit Dialysepflichtigkeit. Die Kriterien einer Sepsis waren positive Blutkulturen, steigende Entzündungswerte und das Vorliegen klinischer Parameter (Fieber, Inflammationssymptome). Zu den wichtigen systembezogenen Komplikationen gehörten Blutungen aus den Kanülierungsstellen, Systemwechsel sowie relevante Thrombenbildung im ECMO-System. Hohe Laktat-Werte wurden zur Beurteilung von lokaler Gewebhypoxie oder zur Beurteilung der Schwere eines systemischen Sauerstoffmangels herangezogen. Dieser Laborparameter wurde als ein möglicher prognoserelevanter Faktor in der Datenbank erfasst. Um neurologische Komplikationen rechtzeitig zu erkennen, wurden die Kinder täglich klinisch neurologisch untersucht. Dabei achtete man insbesondere auf die Pupillenreaktion und auf die Motorik. Bei sedierten Kindern lieferte die neurologische Untersuchung nicht immer klare Befunde, so dass bei unklaren oder pathologischen Befunden kurzfristig eine zerebrale Bildgebung veranlasst wurde.

Die Auswertung der kodierten Variablen erfolgte anhand einer sortierten Einteilung in drei große Risikogruppen. Die Einteilung orientierte sich am zeitlichen Rahmen in Bezug zur ECMO und beinhaltete drei Komponenten: vor, während und nach ECMO. Die Komponente „nach ECMO“ beinhaltete den stationären Verlauf bis zur Entlassung aus der Klinik. Anschließend wurden die gesammelten Daten deskriptiv und analytisch ausgewertet. Mithilfe einer Risikoanalyse wurde untersucht, welche Variablen bzw. Kombinationen von Variablen das Outcome der ECMO-Therapie bei Kindern beeinflussen können.

3.2 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv und analytisch. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert ausgewertet.

3.2.1 Deskriptive Datenanalyse

Bei Vorliegen einer Normalverteilung werden deskriptive statistische Daten für kontinuierliche, metrische Variablen als Mittelwert + Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten Variablen sind Median, Interquartilsabstand (25% und 75% Perzentile) sowie die Spannweite der Variablen angegeben.

3.2.2 Multivariate Datenanalyse

Der primäre Eckpunkt für diese Studie war Überleben nach ECMO-Therapie. Hierbei erfolgte die Unterscheidung zwischen Überleben nach Entwöhnung und Überleben bis zur Entlassung. Die Gruppen der Überlebenden vs. Nicht-Überlebenden wurden miteinander verglichen. Ziel dieses Vergleiches war die Identifikation von Prädiktoren für Mortalität. Um einen Überblick über die verschiedenen Variablen und deren möglichen Zusammenhang mit der Zielvariable zu erhalten, wurden für jede der in Kategorialform angegebenen Variablen eine Kreuztabelle sowie ein Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variablen) oder t-Test (metrische Variablen) dieser mit der Zielvariable errechnet. Die Kreuztabelle gibt hierbei Aufschluss über die Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen einzelner Variablen bei Kombination mit der Zielvariable. Der Chi-Quadrat-Test gibt an, ob diese Kombinationen statistisch bedeutsam sind, d.h. ob die Ausprägungen einer Variablen in signifikantem Zusammenhang mit dem Nichtüberleben eines Patienten stehen.

Zunächst sollten durch eine univariate Analyse mögliche Prädiktorvariablen identifiziert werden. Die multivariate Analyse begann mit einer schrittweise durchgeführten logistischen Regression. Anschließend wurden ausgewählte Variablen mittels einer Diskriminanzanalyse statistisch untersucht. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurden die geprüften Daten als signifikant voneinander unterschiedlich angesehen. Als Zielvariable wurde die Variable „Überlebt bis Entlassung“ gewählt. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistical Package for Social Science (SPSS, Version 2011) durchgeführt.

4. Grundlagen des ECMO-Systems

Das ECMO-System gehört zu den MCS-Systemen (Mechanical circulatory supporting system) und dient zur Kurzzeitanwendung. Hierbei wird im Wesentlichen zwischen veno-venöser und veno-arterieller ECMO unterschieden. Die veno-venöse Form ersetzt die Lungenfunktion und ermöglicht die Oxygenierung des Blutes und die Elimination des Kohlenstoffdioxids außerhalb des Körpers. Der Anschluss an das System erfolgt über die Kanülierung großer Venen. Das venöse Blut verlässt über eine Pumpe den Körper, es erfolgt die Oxygenierung durch einen Membranoxygenator sowie die Elimination des Kohlenstoffdioxids. Die Rückführung des oxygenierten Blutes erfolgt über eine große Vene in den Körperkreislauf. Bei der veno-arteriellen ECMO erfolgt die Rückführung in eine Arterie. Diese Form des extrakorporalen Verfahrens ähnelt der veno-venösen ECMO, ermöglicht jedoch, die Pumpkraft des Herzens und die Oxygenierung der Lunge zu ersetzen. Somit ist der Einsatz der ECMO bei kardialen, respiratorischen und kombinierten Erkrankungen möglich.

Zu den Hauptkomponenten eines ECMO-Systems gehören:

- a) Bedienungskonsole
- b) Pumpe
- c) Oxygenator
- d) Kanülen und Schlauchsystem
- e) Temperaturregulationseinheit

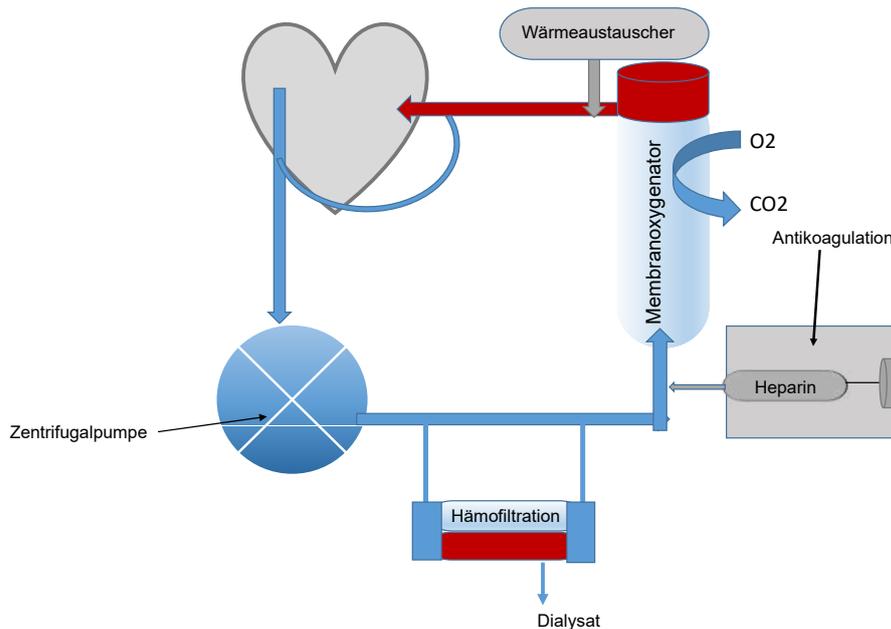


Abbildung 1. Grundprinzip des ECMO-Systems

Das technische Prinzip einer ECMO ist ähnlich einer Herzlungenmaschine. Bevor man das extrakorporale Verfahren am Patienten anschließt, wird das System mit Füllflüssigkeit gefüllt, was als Priming bezeichnet wird. Das kohlenstoffdioxidreiche Blut wird aus dem rechten Herzen über eine Kanüle und ein großkalibriges Schlauchsystem ausgeleitet (siehe Abbildung 1.). Der Bluttransport erfolgt mittels einer Zentrifugalpumpe, die meistens mit einer konstanten Drehzahl von 3000-4000 Umdrehungen/min arbeitet. Die vorwiegend eingesetzten Zentrifugalpumpen haben den Vorteil des schonenden Umgangs mit dem Blut und verhindern somit eine ausgeprägte Hämolyse. Das sauerstoffarme Blut gelangt zum Membranoxygenator. Oxygenatoren übernehmen die Oxygenierung des Blutes mit Flussraten angefangen bei 1l/min für Säuglinge bis 7l/min für Erwachsene. Auf einer Seite der Membran strömt das Blut des Patienten, auf der anderen Seite Sauerstoff. Das Blut hat keinen direkten Kontakt zum Sauerstoff. Die Poren der Membran sind für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid durchlässig und die Oberfläche der Membran so geformt, dass eine möglichst große Gasaustauschfläche entsteht. Hinter dem Oxygenator findet sich ein Wärmeaustauscher, der je nach Bedarf das Blut erwärmen bzw. abkühlen kann. Das sauerstoffreiche Blut wird dann über eine Vene in das linke Herz gepumpt und gewährleistet eine ausreichende Oxygenierung. Bei einer arterio-venösen Kanülierung kann über eine Arterie das oxygenierte Blut in den Körperkreislauf gepumpt werden, um die Organperfusion sicherzustellen. Die Kanülierung

kann peripher oder zentral erfolgen. Da das Blut in Kontakt mit Fremdmaterial kommt, erfolgt eine Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin. Um den Gerinnungsstatus zu bestimmen, werden regelmäßige ACT-Kontrollen (ACT=Activated clotting time) und Gerinnungskontrollen (Bestimmung von Quickwert, Fibrinogen, AT III und PTT) durchgeführt (Quintel et al. 1996; Chauhan et al. 2011; Klüß 2012). Bei einer heparininduzierten Thrombozytopenie wird die Antikoagulation auf Argatroban umgestellt. Die ACT-Messung liefert innerhalb weniger Minuten ein relativ sicheres Ergebnis bezüglich der Blutverdünnung, ohne dass das Blut zentrifugiert werden muss. Außerdem kann die ACT-Zeit auch bei starker Antikoagulation noch bestimmt werden.

Die veno-venöse ECMO übernimmt die Funktion der Lunge und setzt eine normale kardiale Pumpfunktion voraus. In der Kardiotchnik wird streng genommen nur die veno-venöse Kanülierung als ECMO bezeichnet. Die veno-arterielle Kanülierung, bei der das gesamte Herzzeitvolumen übernommen werden kann, wird dann als ECLS (Extracorporeal life support) bezeichnet. Im klinischen Gebrauch bezeichnet man jedoch beide Verfahren als ECMO (Klüß 2012).

Die ECMO zur Unterstützung der respiratorischen Funktion wird grundsätzlich peripher angeschlossen. Die blutabführende Kanüle wird in der Regel in die V. femoralis eingebracht, die blutzuführende Kanüle in die V. jugularis interna. Außerdem gibt es die Möglichkeit einer Doppellumenkanüle, die in die V. jugularis interna eingebracht wird. Diese benötigt dafür jedoch ein gewisses Gefäßkaliber.

Die kardiale ECMO kann peripher und zentral angeschlossen werden. Bei der peripheren Kanülierung gibt es Anschlussmöglichkeiten über die Femoralgefäße oder über die A. subclavia und die V. femoralis. Bei Neugeborenen, Säuglingen und Postkardiotomiepatienten wird meist der zentrale Zugang bevorzugt. Bei diesem erfolgt die venöse Kanülierung direkt über das rechte Herzohr in den rechten Vorhof, die arterielle Kanüle wird in die Aorta ascendens eingeführt. Die zentrale VA-ECMO hat den Vorteil, dass auch bei kleinkalibrigen Gefäßen ausreichende Flussraten erreicht werden können. Für einen reibungslosen ECMO-Anschluss und den weiteren Therapieverlauf ist eine enge Kooperation zwischen Kardiochirurgie, Kinderkardiologie, Intensivmedizin und Kardiotchnik unabdingbar (Klüß 2012; Chauhan et al. 2011).

5. Indikationen, Monitoring und Komplikationen

Myokardiales Versagen-akut oder chronisch-kann bei Säuglingen und Kindern zu einem Low cardiac output mit Multiorganversagen und Tod führen. Diese Verläufe können beispielsweise bei Kindern mit fulminanter Myokarditis, schwerer Kardiomyopathie oder als Komplikation nach Herzlungenmaschinen-Operation mit langer Bypasszeit auftreten (Duncan et al. 2001; Jung et al. 2016). Komplexe angeborene Herzfehler, bei denen keine chirurgische oder katheterbasierte Intervention möglich ist, die die klinische Situation des Patienten stabilisieren kann, können ebenfalls zum Herz-Kreislauf-Versagen führen. Nach Ausschöpfung aller operativen und intensivmedizinischen Maßnahmen stellt die mechanische Unterstützung des Herzens mittels ECMO die Ultima Ratio zur Stabilisierung der Patienten dar. Entscheidende Voraussetzung für ihren Einsatz ist die potentielle Reversibilität des Organversagens oder die Aussicht auf eine zeitnahe Herztransplantation (Tajik et al. 2007; Stiller et al. 2011; Ari R. Joffe et al. 2012)

Die häufigsten Indikationen für die Anwendung der ECMO-Systeme bei Kindern sind pulmonale oder kardiale Erkrankungen. Der Einsatz der ECMO-Systeme nimmt auch bei anderen Erkrankungen mit terminalem Herzkreislaufversagen zu (Huang et al. 2005; MacLaren et al. 2011). Kinder mit angeborenen Herzerkrankungen, Kardiomyopathien oder Myokarditis können von einer ECMO-Therapie profitieren. Durch die Übernahme der Pumpfunktion kann sich die Myokardfunktion erholen oder die Zeit bis zur HTX (Herztransplantation) überbrückt werden (Tajik et al. 2007; Chen et al. 2012; Sasson et al. 2013). Das Überleben bei kardialer Indikation für ECMO bei Neugeborenen wird zwischen 39% und 59% und bei Kindern zwischen 46% und 62% angegeben (Itoh et al. 2012). Neugeborene und Kinder mit respiratorischer Insuffizienz ohne Einschränkung der kardialen Funktion haben bessere Überlebensraten. Diese werden bei Neugeborenen mit 75% und bei Kindern mit 59% angegeben (Paden et al. 2013). Die höhere Mortalität bei kardialer Indikation im Vergleich zur pulmonalen ist unter anderem auf ein deutlich erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse zurückzuführen. Ursächlich dafür ist die veno-arterielle Kanülierung (Stiller et al. 2011).

Bei einer relativ kurzen Therapiedauer gehört die ECMO zu den sogenannten „short term support Systemen“. Die Implantation ist in Notfallsituation unter Reanimation möglich. Falls die Pumpfunktion des Myokards sich innerhalb von wenigen Wochen, in der Regel zwei, nicht erholt und alle interventionellen und operativen Eingriffe ausgeschöpft sind, kommt die

Herztransplantation als einzige kurative Therapiemöglichkeit in Frage. Bei begrenzter Anzahl an Spenderorganen können Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz mit „long term support Systemen“ die Wartezeit auf ein Spenderorgan überbrücken. Die VAD-Systeme (ventricular assist device) ermöglichen eine längere Therapiedauer, in der Regel über mehrere Monate bis Jahre. Dabei wird zwischen RVAD, für die Unterstützung der rechten Herzkammer, LVAD für die linke Herzkammer und BIVAD, für beide Herzkammern, unterschieden. Das Überleben bei jungen Kindern mit schweren angeborenen Herzfehlern ist niedriger als bei älteren Kindern und bei Kindern mit Kardiomyopathien oder Myokarditis. Etwa 83% der Patienten mit VAD können herztransplantiert werden. Das Überleben nach HTX ist bei Patienten mit VAD und ohne VAD vergleichbar (Gazit et al. 2009).

Basierend auf den ELSO-Richtlinien (Extracorporeal Life Support Organization) von 2013 ergeben sich folgende Indikationen für eine ECMO bei Kindern mit kardialen Erkrankungen (ELSO Pediatric Cardiac Failure Supplement to the ELSO General Guidelines 2013): Postoperatives Herzversagen, wenn der Abgang vom CPB (Kardiopulmonaler Bypass) intra- oder postoperativ nicht möglich ist (failure to wean from cardio-pulmonary bypass).

1. Intensivpflichtige Patienten mit LCO(Low Cardiac Output) unter maximaler inotroper Therapie und darunter bestehender Minderperfusion der Organe (Azidose, Oligurie).
2. Kardiogener Schock jeglicher Ursache mit Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation.
3. Fulminantes Myokardversagen im Rahmen einer schweren Myokarditis, einer ausgeprägten Kardiomyopathie oder einer toxischen Schädigung des Myokards.
4. Ausgewählter ECMO-Einsatz bei Risikopatienten (zum Beispiel intraoperativ bei vorliegender pulmonal-arterieller Hypertonie oder im Laufe einer Katheteruntersuchung).

Kinder, die im Rahmen eines kardiogenen Schocks reanimationspflichtig werden und sich unter Katecholaminen nicht stabilisieren lassen, können von einer extrakorporal gestützten Reanimation profitieren, der sogenannten Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (ECPR). Dabei wird unter Reanimation ein ECMO-System implantiert. Auch hierbei ist die potentielle Reversibilität des Herz-Kreislauf-Versagens eine wichtige Voraussetzung. Vorteil der ECPR ist die schnelle Verfügbarkeit und Installation in ausgewählten und erfahrenen Zentren. Zudem besteht die Möglichkeit, physiologische Parameter wie Temperatur und

Sauerstoffgehalt regulieren zu können. Weitere Vorteile sind eine Vermeidung von Inotropika, eine Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) kann dadurch unterbunden werden. Durch die Implementierung der ECPR konnte ein verbessertes Überleben nach Reanimation bei kardialer Indikation von 44% erzielt werden. Bei Kindern mit der Notwendigkeit einer CPR ohne ECMO-Implementierung lag das Überleben bei 36% (Chai et al. 2011).

Allgemeine Kontraindikationen zur ECMO-Implementation sind:

1. Alter und Mindestgewicht des Patienten: In der Regel ist die ECMO-Therapie erst bei Frühgeborenen ab der 34 SSW(Schwangerschaftswoche), bei Neugeborenen und Säuglingen ab einem Gewicht von 2 kg möglich.
2. Fehlender kurativer Ansatz bzw. fehlende Therapiemöglichkeit im Sinne eines bridgings (Überbrückung der Zeit bis zur VAD=ventricular assist device, HTX= Herztransplantation).
3. Laufende CPR (kardiopulmonale Reanimation) über mehr als 5 Minuten. Dabei gibt es Ausnahmeregelungen. Bei einer kreislaufwirksamen CPR kann die Perfusion auch über einen längeren Zeitraum sichergestellt sein, so dass diese Patienten von einer ECMO-Therapie profitieren können.

Die vorliegenden ECMO-Richtlinien dienen nur als Orientierungshilfe. Die Entscheidung zur Implantation erfolgt in den Zentren nach Rücksprache im Team und in Abwägung der Klinik (Tajik et al. 2001; Alsoufi et al. 2009).

Die ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) beschreibt verschiedene Komplikationen, die durch den Einsatz von ECMO entstehen. Grundsätzlich können diese in patientenbezogene und mechanische Komplikationen eingeteilt werden. Mechanische Komplikationen sind unter anderem Funktionsausfall des Oxygenators, Fehlfunktion des Pumpmechanismus und Probleme mit der Kanülierung. Zu den patientenbezogenen Komplikationen gehören Blutungen. Hier nehmen intrakranielle Hämorrhagien und Blutungen im Bereich der Implantationsstelle eine wichtige Rolle ein. Neben den zerebralen Blutungen gehören auch Infarzierungen und das Auftreten von Krampfanfällen als klinisches Korrelat für eine Hirnschädigung zu schwerwiegenden ECMO-assoziierten Komplikationen. Eine wichtige Rolle spielt zudem die eingeschränkte Nierenfunktion mit Dialysepflichtigkeit, die durch eine Oligurie mit 1ml/kg/h über 6h gekennzeichnet ist. Eine weitere patientenbezogene Komplikation ist die Sepsis.

Aufgrund der möglichen Komplikationen trägt ein engmaschiges und gutes Monitoring zum wesentlichen Erfolg einer ECMO-Therapie bei. Dazu gehören viele technische und patientenbezogene Parameter. Dabei hat jedes Zentrum eigene Richtlinien und Vorgaben. Die nun beschriebenen Aspekte gelten für das Kinderherzzentrum Gießen und stellen exemplarisch einige zu beachtende Aspekte dar.

Neben den regelmäßigen Kontrollen der Vitalparameter sowie des klinischen Status des Patienten werden apparative Untersuchungen herangezogen, um insbesondere den neurologischen Status des analgosedierten Patienten zu beurteilen. Hier nimmt die kontinuierliche NIRS-Messung (Nahinfrarotspektrometrie) zur Beurteilung der Oxygenierung der Hirnrinde einen hohen Stellenwert ein. Bei Säuglingen werden zudem regelmäßige Schädelsonografien durchgeführt. Bei klinischem Verdacht auf eine neurologische Komplikation erfolgt eine entsprechende zerebrale Diagnostik/Bildgebung (EEG, Schädelsonografie, CCT). Zur klinischen Beurteilung der Organfunktionen werden täglich Laborparameter bestimmt.

Das Gerinnungsmanagement sieht neben einer regelmäßigen Kontrolle der Laborparameter (PTT= partielle Thromboplastinzeit, D-Dimere, Fibrinogen, freies Hämoglobin, Blutbild) auch die Korrektur bei Ungleichgewichten vor. Die Überwachung der Antikoagulation erfolgt über die ACT-Zeit (aktivierte Koagulationszeit) mit den Zielwerten zwischen 160-200 Sekunden. Es besteht insbesondere in den ersten 24-48h das Risiko einer relevanten Blutung, die durch eine Komplementaktivierung bei großer Fremdkörperoberfläche zu erklären ist. Aus diesem Grund wird die Antikoagulation erst nach Stabilisierung dieser Phase begonnen. Bei erhöhtem Risiko für eine Blutung kann die Heparindosis reduziert werden. Als Zielparameter gelten entsprechend niedrigere ACT-Werte (150-170 sec).

Ein entscheidender Parameter für die Funktion des ECMO-Systems ist eine ausreichende Flussgenerierung, welche die Organperfusion gewährleistet. In der Regel werden Flüsse zwischen 100-120ml/kg/min angestrebt. Die Regulierung des Flusses erfolgt anhand der klinischen Daten wie zum Beispiel einem ausreichendem arteriellen Mitteldruck (als Marker für den Perfusionsdruck der Organe), aber auch anhand von Laborparametern wie Laktat und zentralvenöser Sättigung, deren Werte als Indikator für die Organperfusion dienen. Während die ECMO das Herzzeitvolumen des Patienten generiert und die Organperfusion gewährleistet, wird die Gabe von Inotropika vermieden. Anhand der genannten Aspekte wird deutlich, wie komplex die ECMO-Therapie ist, welchen klinischen Aufwand sie erfordert und wie viel Expertise notwendig ist.

Als Weaning bezeichnet man die Entwöhnung bzw. den Abgang von der ECMO. Der Abgangsversuch wird meistens unternommen, wenn eine deutliche Verbesserung der kardialen Pumpkraft vorliegt und die ECMO nur noch ca. 25% des Herzzeitvolumens übernimmt. Unter der Flussreduktion der ECMO lässt sich in dieser Phase die Kontraktilität beobachten. Weitere Kriterien (Laktat, zentralvenöse Sättigung, Diurese, NIRS-Sättigung) dienen zur Abschätzung, ob die myokardiale Erholung ausreichend ist und langfristig erhalten bleibt. Es ist durchaus üblich, in dieser Entwöhnungsphase die myokardiale Kontraktilität durch Inotropika (Milrinon, niedrig dosiertes Epinephrin) zu unterstützen. Zeigt sich unter dieser Flussreduktion eine stabile Hämodynamik, wird ein Entwöhnungsversuch gestartet.

Kommt es im Verlauf unter der ECMO zu keiner Erholung oder zu einer erneuten Verschlechterung nach Abgang von der ECMO, wird die Situation als „Failure of Weaning“ bezeichnet. Nun muss die Entscheidung zur Beendigung der Therapie bzw. zu einer alternativen Behandlung getroffen werden. So kann zum Beispiel die kardiale Funktion mit einem VAD-System (Ventricular assist device) auch langfristig über mehrere Monate unterstützt werden. Hier stellt sich jedoch vorab die Frage, ob diese therapeutische Möglichkeit von Nutzen ist und welche kurativen Möglichkeiten bestehen. Dies ist vor allem bei Patienten entscheidend, die für eine HTX geeignet sind und die keine schwere Organschädigung erlitten haben, welche eine vollständige Rekonvaleszenz verhindert.

Trotz stetiger Verbesserungen der ECMO-Systeme weist die Therapie eine hohe Komplikationsrate auf: Neurologische Komplikationen, Nierenversagen mit Notwendigkeit von Hämodialyse und Sepsis können die Mortalität in dieser vulnerablen Patientengruppe signifikant erhöhen (Alsoufi et al. 2009; Loforte et al. 2009). Das ELSO-Register berichtet in seinem Jahresbericht von 2016 über ein Überleben von 40% bei Neonaten sowie von 49% im Kindesalter nach kardialer ECMO. Einzelne Single-Center-Studien weisen ein höheres Überleben auf. Neuere Techniken, zunehmende Zentrumserfahrung und optimiertes intensivmedizinisches Management sind mögliche Gründe für das bessere Outcome. Mit zunehmender Erfahrung wird die Indikationsstellung einer ECMO-Therapie neu bewertet: Neue Indikationen kommen hinzu und der Zeitpunkt der ECMO-Anwendung ändert sich (Tajik et al. 2009). Die Ergebnisse einzelner Zentren lassen sich daher nicht verallgemeinern. Entscheidend ist jedoch, dass die Erfahrungen und das Wissen der einzelnen Zentren zur rechtzeitigen Fehlererkennung, Reduktion von Risikofaktoren und Therapieoptimierung beitragen (Thiagarajan 2016).

6. Historischer Hintergrund

Die ersten Anfänge der extrakorporalen Zirkulation reichen bis in das Jahr 1812 zurück. Julien Jean Ce´sar Legallois, ein französischer Physiologe, schrieb damals in seiner Monographie „Expérience sur le principe de la vie“ von einer Form der Injektion als Herzersatz, die zur Aufrechterhaltung einzelner Funktionen des Körpers dienen sollte. Die kontinuierliche Zufuhr von arteriellem Blut durch die Injektion sollte die Organperfusion und somit ihre Aufrechterhaltung gewährleisten (Böttcher et al. 2000).

Die erste erfolgreiche Umsetzung gelang Karl Eduard Loebell, der 1849 die erste isolierte, künstliche Nierenperfusion an einer explantierten Niere mit erhaltener Harnsekretion beschrieb. Im Jahr 1882 gelang es Waldemar von Schröder durch eine von ihm entwickelte Vorrichtung das Blut mit Sauerstoff anzureichern (Böttcher et al. 2000).

Max von Frey und Max Gruber entwickelten im Jahr 1885 den ersten geschlossenen extrakorporalen Kreislauf. Bereits damals setzten sie den ersten Filmoxygenator ein und versuchten das Blut mittels einer Druck- bzw. Saugpumpe durch den Körper zu transportieren. Diese ersten extrakorporalen Kreisläufe zeichneten sich bereits durch das Vorhandensein wichtiger Bestandteile aus, die noch heute Gültigkeit besitzen (Thermometer, Luftfalle, Druckmessung) (Böttcher et al. 2000).

Im Jahr 1890 beschrieb Carl Jakobj ebenfalls ein geschlossenes extrakorporales System, das er selbst „Hämatisator“ nannte. Er setzte eine pulsatile Perfusionstechnik ein. Im Jahr 1895 gelang es eine problemlose Oxygenierung zu erreichen, in dem die Arterialisierung des Blutes in einer isolierten Vorrichtung ohne Aufschäumen stattfand. Dieses System nannte er dann „doppelter Hämatisator“. Außerdem war Jakobj der erste, der das Blut bei seinen Experimenten zu antikoagulieren begann. Dazu verwendete er eine Substanz aus Blutegeln, die Haycraft 1884 entdeckt hatte. Diese nannte er später „Hirudin“. Heparin wurde später im Jahr 1916 von Jay McLean und William Henry Howell entdeckt. Die Entdeckung antikoagulatorischer Substanzen war ein wichtiger Meilenstein in der Ermöglichung eines extrakorporalen Kreislaufs (Böttcher et al. 2000).

Im Jahr 1937 überlegte sich John Heysham Gibbon - ein US-amerikanischer Chirurg - wie die Funktion der Lunge durch eine maschinelle Vorrichtung ersetzt werden könnte. Aus diesen Überlegungen heraus entstand die Herz-Lungen-Maschine (HLM), die aus zwei Rollerpumpen und einem Filmoxygenator bestand, bei dem das Blut durch direkten Kontakt mit Gas

oxygeniert wurde. Nach dem zweiten Weltkrieg erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Ingenieur Thomas J. Watson einige technische Verbesserungen: Der Oxygenator wurde vergrößert, zusätzlich wurde ein Filter zur Verhinderung von Thromben eingebaut. Die Maschine war sehr groß und wog über 1000 kg. Diese von ihm konzipierte Herzlungenmaschine wurde erst im Jahre 1953 an Menschen eingesetzt, der erste Patient verstarb. Der zweite Patient -eine 18- jährige Frau mit einem Vorhofseptumdefekt - konnte erfolgreich am offenen Herzen operiert werden. Eine langfristige Perfusion war jedoch aufgrund von Komplikationen wie Hämolyse und Luftembolien nicht möglich (Chauhant al. 2011; Silvay et al. 2013).

Im Jahr 1955 konnte John W. Kirklin mehrfach Operationen am offenen Herzen durchführen. Wichtige technische Veränderungen dabei waren die Möglichkeit der Hypothermie, und die Einführung des sog. „Bubble oxygenators“. Bei diesem Oxygenator fand der Gasaustausch in Form von kleinen Gasblasen auf der Blutoberfläche statt (Silvay et al. 2013). Der direkte Kontakt von Blut mit Gas konnte dabei durch die Zwischenschaltung von Membranen (aus Plastik oder Zellulose) vermieden werden. Diese Systeme waren jedoch so groß und aufwendig, dass die Anwendung im klinischen Bereich schwierig war. Dies änderte sich durch die Einführung von Silikonplättchen, die eine große Gasaustauschfläche bei relativ kleiner Oxygenatorgröße ermöglichten. Die Entwicklung des Membranoxygenators ermöglichte einen Gasaustausch, der dem der menschlichen Lunge ähnelte und war ein wichtiger Schritt in der Entwicklung der HLM.

Die erstmalige Anwendung der ECMO über eine Dauer von mehreren Tagen erfolgte zur Therapie eines erwachsenen ARDS-Patienten in den siebziger Jahren in den USA. Im Rahmen einer prospektiven Studie zeigte sich jedoch kein Überlebensvorteil bei Patienten mit ARDS unter ECMO-Einsatz. Das National Heart and Lung Institute in Bethesda, USA, führte von 1974-1976 eine Multicenterstudie durch, um den Nutzen des extrakorporalen Lungenersatzes bei erwachsenen Patienten mit akutem Lungenversagen zu überprüfen. Geplant war die Aufnahme von 300 Patienten in die Studie, welche jedoch bei einer Anzahl von 92 Patienten vorzeitig abgebrochen wurde, da in beiden Gruppen die Überlebensraten unter 10 % lagen und somit kein Erfolg des extrakorporalen Lungenersatzes nachgewiesen werden konnte (Quintel et al. 1996).

Robert Bartlett von der Universität in Michigan in Ann Arbor entwickelte trotz des enttäuschenden Ergebnisses die extrakorporale Therapie bei Neugeborenen weiter. 1975 wurde erstmals einem Neugeborenen das Leben mittels einer sogenannten „künstlichen

Lunge“ gerettet. Bei Neugeborenen zeigten sich erstaunlich gute Ergebnisse, 50% der Neugeborenen mit pulmonalen Erkrankungen erholten sich an der ECMO. Somit hatte Robert Bartlett einen wichtigen Beitrag in der Entwicklung der ECMO-Therapie bei Neugeborenen geleistet (Langham et al. 2003; Bartlett et al. 2005; Stiller et al. 2011).

In Deutschland erfolgte der erste erfolgreiche Einsatz bei Neugeborenen erst viele Jahre später, 1987 in der Kinderklinik Mannheim. Lange Zeit blieb die Klinik in Mannheim die einzige Institution in Deutschland für ECMO bei Neugeborenen. Nach einigen erfolgreichen Behandlungen stieg die Anzahl der Behandlungsfälle relativ schnell an. Mittlerweile werden extrakorporale Verfahren weltweit eingesetzt. Diese Verfahren sind jedoch weiterhin mit einem hohen technischen Aufwand und hohem Risiko für schwerwiegende Komplikationen verbunden. Aus diesem Grund gilt diese Therapiemöglichkeit als ultima ratio nach Ausschöpfung der gängigen Therapiekonzepte.

Im Jahr 1989 wurde in den USA eine Organisation namens Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) mit ihrem Sitz in Ann Arbor gegründet. 1991 folgte die Gründung einer europäischen Organisation, der European Extracorporeal Life Support Organization (EESO). Ziele dieser Organisationen sind die kontinuierliche Verbesserung und Weiterentwicklung der extrakorporalen Verfahren. Zu diesem Zweck sammeln sie weltweit Patientendaten aus ECMO-Zentren. Auf der Homepage der ELSO werden basierend auf den aktuellen Studiendaten Leitlinien der ECMO-Therapie veröffentlicht. Jährlich wird ein aktueller ELSO-Bericht erstellt, hierbei werden drei Patientengruppen (Neugeborene, Kinder und Erwachsene) und zwei wesentliche Indikationen (respiratorisch, kardial) unterschieden. Trotz dieser Fülle an Informationen zeigen sich weiterhin große Unterschiede in der Indikationsstellung, dem Zeitpunkt der Anwendung und im Überleben der Patienten. Die Ergebnisse einzelner Zentren und der Informationsaustausch sind ein wichtiger Bestandteil, um die Therapie und das Outcome bei der kardialen ECMO in Zukunft weiter verbessern zu können (Stiller et al. 2011; Paden et al. 2013).

7. Ergebnisse

7.1 Mortalität an der ECMO

65 von 91 Patienten (71,4 %) konnten von der ECMO entwöhnt werden. Bei 3 (3,3%) Patienten fand der Wechsel auf ein VAD-System ohne Abgangsversuch statt. Ein Patient konnte während der ECMO erfolgreich herztransplantiert werden. Weitere 13 Patienten (14,3%) sind während des stationären Verlaufs nach ECMO-Abgang verstorben. Die Dauer des stationären Aufenthalts nach ECMO bis Exitus betrug bei diesen Patienten zwischen 2 und 100 Tagen (Median 19 Tage). 56 Kinder (61,5%) haben bis zur Entlassung überlebt.

Als häufigste Todesursachen wurden das therapierefraktäre HerzKreislaufversagen und das Multiorganversagen dokumentiert. Zwei Patienten sind an einer Hirnblutung und 2 an einer Sepsis verstorben. 1 Patient hatte als Todesursache einen Hirninfarkt. Häufig zogen die fehlende Erholung der Herzkreislauffunktion und die darauffolgende lange ECMO-Dauer andere schwere Organkomplikationen nach sich, so dass die Gründe für die Mortalität oft multifaktorieller Genese waren (Tabelle 4).

Tabelle 4. Anzahl der Überlebenden und Todesursachen (N= 91)

Variablen	Anzahl der überlebenden Patienten (%)
Erfolgreiches Weaning	65 (71,4%)
Wechsel auf VAD	3 (3,3%)
Überlebt bis Entlassung	56 (61,5%)
HerzKreislaufversagen	18 (19,8%)
Multiorganversagen	12 (13,2%)
Hirnblutung	2 (2,2%)
Sepsis	2 (2,2%)
Hirninfarkt	1 (1,1%)

7.2 Anthropometrische Daten, Diagnose und Indikationsstellung

Alle 91 Kinder mit angeborenen Herzfehlern, die eine ECMO- Therapie im Zeitraum 2000-2013 hatten, wurden in der aktuellen Studie retrospektiv untersucht. Die anthropometrischen und klinischen Daten sind in Tabelle 5. dargestellt. Das Alter der überlebenden Patienten zum Zeitpunkt der Datenauswertung lag zwischen 24 und 210 Monaten, im Median waren die Kinder 86 Monate alt (Stand 12/2015). Die Geschlechterverteilung war annähernd gleich mit 47 (52 %) männlichen und 44 (48 %) weiblichen Patienten (Tabelle 5).

Zum Zeitpunkt der ECMO waren die Kinder 0 bis 203 Monate (Median 3 Monate) alt. Es erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Altersgruppen: Neugeborene, Säuglinge und Kinder. Von den 91 Patienten waren 72 (79,1 %) zum Zeitpunkt der ECMO-Anwendung jünger als 12 Monate. Somit bestand die Mehrheit des Patientenkollektivs aus Neugeborenen und Säuglingen (Tabelle 5). In der Gruppe der Neugeborenen überlebten 21 Kinder von 30 (70%). In der Gruppe der Säuglinge überlebten 26 Kinder von 42(61,9%). Alle 6 Kinder, die älter als 5 Jahre waren, haben nicht überlebt. Fünf von diesen hatten eine univentrikuläre

Herzanatomie und mehrfache operative Eingriffe mit palliativem Ansatz hinter sich. Das mediane Gewicht bei ECMO betrug 4,6 kg (Spannweite 2,3 - 40 kg). 9 Kinder in dieser Kohorte hatten ein Gewicht < 3 kg bei ECMO-Beginn (10%). Auch bezüglich des Gewichts wurden Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe fasste Kinder mit einem Gewicht kleiner als 3 kg zusammen. In die zweite Gruppe fielen Kinder mit einem Gewicht von 3 bis 10 kg. Die dritte Gruppe bestand aus Kindern mit einem Gewicht über 10 kg (Tabelle 5).

Bei 16 Kindern war eine genetische Besonderheit bekannt oder wurde vermutet (syndromales Aussehen, zusätzliche Organfehlbildungen) (17,6%). Bei 9 von 16 Patienten wurde diese genetisch nachgewiesen (56,3%). 8 dieser 16 Kinder überlebten bis zur Entlassung (50 %).

Tabelle 5. Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs (N = 91)

Variablen	Anzahl/ Median	Prozentualer Anteil (%) /Spannweite
Geschlecht		
Männlich	47	51,6
Weiblich	44	48,4
Alter bei ECMO in Monaten	3	0-203
Neugeborene	30	33,0
Säuglinge	42	46,1
Kinder	19	20,9
Gewicht bei ECMO in kg	4,6	2,3-40
<3 kg	9	10,0
>=3-10 kg	68	74,7
>=10 kg	13	14,3

Zu den führenden Diagnosen (siehe Tabelle 6.), die zur postoperativen ECMO-Pflichtigkeit führten, gehörten das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) mit 28 (31 %), die Transposition der großen Gefäße (TGA) mit 18 (20 %), der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) mit 6 (7 %) sowie der Truncus arteriosus communis (TAC) mit 5 Patienten (5 %). 34 (37,4 %) Patienten hatten eine univentrikuläre Herzmorphologie.

Tabelle 6. Häufigkeitsverteilung der Herzfehler (N = 91)

Herzfehler	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil (%)
HLHS (Hypoplastisches Linksherzsyndrom)	28	30,8
TGA (Transposition der großen Arterien)	18	19,8
AVSD (Atrioventrikulärer Septumdefekt)	6	6,6
TAC (Truncus arteriosus communis)	5	5,5
DILV (double inlet left ventricle)	4	4,4
DORV (double outlet right ventricle)	4	4,4
TOF (Fallot Tetralogie)	4	4,4
BWG (Bland White Garland Syndrom)	3	3,3
AS (Aortenklappenstenose)	3	3,3
TAPVR (Totale Lungenvenenfehlöffnung)	3	3,3
VSD (Ventrikelseptumdefekt)	2	2,2
Shone-Komplex (Aortenisthmusstenose, Mitralklappenstenose, Ventrikelseptumdefekt)	2	2,2
Sonstige	9	9,9

Da die meisten Patienten nicht nur einen Herzfehler hatten, sondern häufig Kombinationen mehrerer Herzfehlbildungen, wurde in Tabelle 6 als führende Diagnose der Herzfehler aufgelistet, der zuletzt operiert wurde bzw. der die ECMO notwendig machte. Ein Großteil der Patienten hatte als Hauptdiagnose HLHS oder TGA. Einige Herzfehler waren auch nur einzeln vertreten, so dass diese unter „Sonstige“ zusammengefasst wurden. Zu diesen gehörten zum Beispiel Pulmonalatresie, Mitralklappenatresie, Aortenisthmusstenose, LVNM (left ventricular noncompaction myocardium) und Cor triatriatum sinistrum. Die Anzahl der Überlebenden bis zum erfolgreichen Weaning und bis zur Entlassung in Bezug auf den Herzfehler ist in der Tabelle 7. dargestellt.

Tabelle 7. Überlebende in Bezug auf den Herzfehler (N = 91)

Herzfehler	Anzahl der Patienten	Überlebende bis Entwöhnung: Anzahl (%)	Überlebende bis zur Entlassung: Anzahl (%)
HLS	28	17 (60,7)	10 (35,7)
TGA	18	16 (88,9)	15 (83,3)
AVSD	6	5 (83,3)	5 (83,3)
TAC	5	4 (80,0)	4 (80,0)
DILV	4	2 (50,0)	1 (25,0)
DORV	4	3 (75,0)	2 (50,0)
TOF	3	3 (75,0)	2 (50,0)
BWG	3	3 (100,0)	3 (100,0)
AS	3	3 (100,0)	3 (100,0)
TAPVR	3	3 (100,0)	2 (66,7)
VSD	2	2 (100,0)	2 (100,0)
Shone-Komplex	2	2 (100,0)	2 (100,0)
Sonstige	9	6 (66,7)	5 (55,5)
Gesamt	91	65 (71,4)	56 (61,5)

AS = Aortenstenose, AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt, BWG = Bland White Garland Syndrom (Fehlabgang der linken Koronararterie aus der Lungenarterie), DILV = double inlet left ventricle, DORV = double outlet right ventricle, HLS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom, Shone Komplex = Aortenisthmusstenose, Mitralklappenstenose, Ventrikelseptumdefekt (Variationen möglich), TAC = Truncus arteriosus communis, TAPVR = Totale Lungenvenenfehlmündung, TGA = Transposition der großen Arterien, TOF = Fallot Tetralogie, VSD = Ventrikelseptumdefekt

Bei 24(26,4%) von 91 Patienten erfolgte die ECMO bei Weaningversagen nach kardiopulmonalem Bypass. Bei 33 Kindern wurde die ECMO-Anlage auf Grund eines postoperativen Low-cardiac-Output-Syndroms initiiert (36,3%). 17 Patienten erhielten die ECMO unter kardiopulmonaler Reanimation (ECPR) (18,7%). Die vierte Gruppe mit 17 Kindern erhielt die ECMO bei drohendem Low-Cardiac-Output- Syndrom (18,7%). In diese Kategorie fielen Hochrisiko-Patienten u.a. mit ausgeprägter Pulmonal-arterieller Hypertension oder bereits vorgeschädigter Pumpfunktion des Myokards. Die Gründe für die ECMO-Implementation für diese Gruppe sind separat in Tabelle 8. aufgeführt.

Tabelle 8. Gründe für die ECMO bei Patienten mit drohendem LCOS (n = 17)

Indikation: Drohendes LCOS	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
PAH und schlechte Funktion des rechten Ventrikels	8	47,1
TGA- Korrektur mit schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion und Lungenödem	5	29,4
Lange Ischämiezeit bei schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion, kein Abgangsversuch von der HLM	2	11,8
Andere	2	11,8
Gesamt	17	100,0

HLM = Herzlungenmaschine, LCOS = Low cardiac output syndrom, PAH = pulmonale arterielle Hypertonie, TGA = Transposition der großen Arterien

Tabelle 9. Überleben in Abhängigkeit von der ECMO - Indikation (N= 91)

Indikation	n	Erfolgreiches Weaning: Anzahl (%)	Überlebt bis zur Entlassung: Anzahl (%)
Gesamt failure to wean	24	18(75,0)	16(66,7)
UVH	9	5(55,5)	3(33,3)
BVH	15	13(86,7)	13(86,7)
Gesamt LCOS	33	26(78,8)	20(60,6)
UVH	14	10(71,4)	5(35,7)
BVH	19	16(84,2)	15(78,9)
Gesamt ECPR	17	9(52,9)	6(35,3)
UVH	9	4(44,4)	2(22,2)
BVH	8	5(62,5)	4(50,0)
Gesamt drohendes LCOS	17	16(94,1)	14(82,4)
UVH	2	2(100,0)	1(50,0)
BVH	15	14(93,3)	13(86,7)
Gesamt	91	69(75,8)	56(61,5)

BVH = Biventrikuläres Herz, ECPR = Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, LCOS = Low cardiac output syndrom, UVH = Univentrikuläres Herz

7.3 Patientenbezogene Faktoren und Komplikationen

7.3.1 Univentrikuläres Herz

Wichtige patientenbezogene Faktoren sind Diagnose und Alter. Diese wurden bereits unter anthropometrischen Aspekten dargestellt. Auch weitere klinische Parameter sowie bestimmte Laborwerte können für die Prognose einer ECMO-Therapie wichtig sein. In diesem Zusammenhang spielt die Herzanatomie eine bedeutende Rolle. Die Unterscheidung, ob eine biventrikuläre oder univentrikuläre Herzmorphologie vorliegt, spiegelt sich im Überleben und Outcome wider. 34 (37,4%) von 91 Kindern hatten ein univentrikuläres Herz. Dabei ist nur ein funktionsfähiger Ventrikel vorhanden. Von den 34 Kindern überlebten nur 11 (32,4%) Patienten bis zur Entlassung. Kinder mit biventrikulärer Herzmorphologie und der Möglichkeit für eine kurative Korrektur-Operation hatten hingegen deutlich bessere Überlebenschancen: Von 57 Patienten überlebten 45 (78,9%) Kinder bis zur Entlassung (Abbildung 2.).

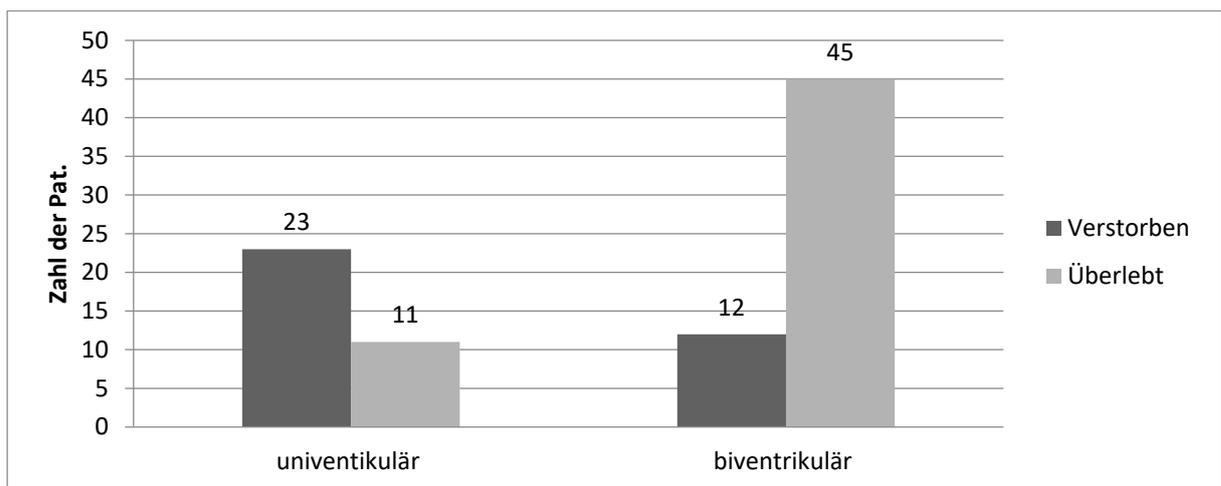


Abbildung 2. Prognose in Abhängigkeit von der Herzanatomie (N=91)

7.3.2 Laktat-Werte

Arterielle Laktatwerte vor ECMO-Beginn wurden von 89 Patienten in der Datenbank erfasst. Der Referenzbereich für Laktat bei Kindern beträgt 0,5 bis 2,9 mmol/l. Von 2 Patienten, die bis zur Entlassung überlebten, konnten keine Laktatwerte eruiert werden. Der minimale Laktatwert betrug 0,74 mmol/l, der maximale Wert lag bei 29,2 mmol/l. Beim Vergleich beider Gruppen

(Überlebende versus Nicht-Überlebende) lagen die Mittelwerte der Überlebenden bei 4,4 mmol/l und der bei Nicht-Überlebenden bei 7,2 mmol/l. Insgesamt ließ sich beobachten, dass höhere Laktatwerte vor ECMO-Beginn mit einer geringeren Überlebensrate einhergingen. Hohe Laktatwerte wurden vor allem bei Patienten, die unter CPR (kardiopulmonaler Reanimation) an die ECMO gekommen sind, beobachtet. Bei 59 Patienten (64,8%) betrug die Laktatwerte mehr als 3 mmol/l. Hiervon sind 27 (45,8%) verstorben. Im Vergleich dazu sind in der Gruppe mit Laktatwerten von ≤ 3 mmol/l 8 (26,7%) von 30 Patienten verstorben (Abbildung 3).

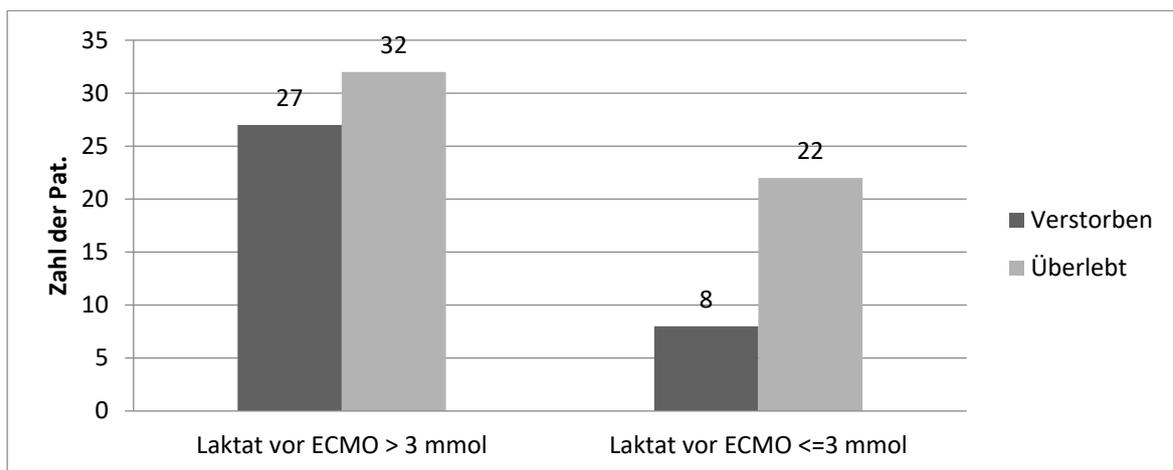


Abbildung 3. Prognose in Abhängigkeit des Laktatspiegels in mmol/l (N=89)

7.3.3 Rethorakotomie und frustranes Weaning

Rethorakotomie beschreibt die Notwendigkeit der Wiedereröffnung des Thorax nach Operation aufgrund einer Nachblutung. Eine Rethorakotomie war bei 60 (65,9%) von 91 Patienten notwendig. Von diesen 60 Patienten sind 23 (38,3 %) verstorben.

Als Weaning wird die Entwöhnung von der ECMO bezeichnet. Frustranes Weaning bedeutet, dass die Entwöhnung nicht möglich war und die Herzkreislauffunktion weiterhin von der ECMO unterstützt werden muss. Von 91 Patienten hatten 11 (12,1%) einen frustranen Abgangsversuch von der ECMO. Von diesen 11 sind 7 (63,6%) verstorben. Falls sich unter der ECMO keine Verbesserung der Myokardfunktion zeigte und von einer längerfristigen mechanischen Unterstützung der Herzkreislauffunktion auszugehen war, kam ein VAD-System (ventricular assist device) zur Anwendung. Bei 3 Patienten fand der Wechsel auf ein solches System statt.

7.3.4 Dialyse und Sepsis

Bei 21 (23,1%) Patienten war während der ECMO-Therapie eine Dialyse notwendig. Von diesen 21 sind 13 (61,9 %) verstorben (Abbildung 4). 12 (13,2%) Patienten hatten eine Sepsis. Nur 1 Patient mit Sepsis während der ECMO überlebte, 11 (91,7%) verstarben (Abbildung 5).

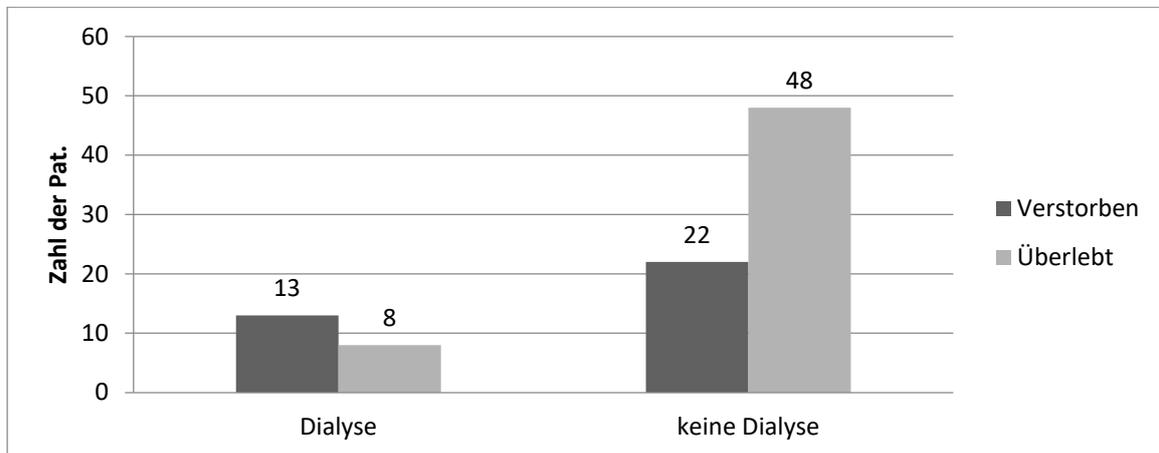


Abbildung 4. Prognose in Abhängigkeit einer Dialyse(N=91)

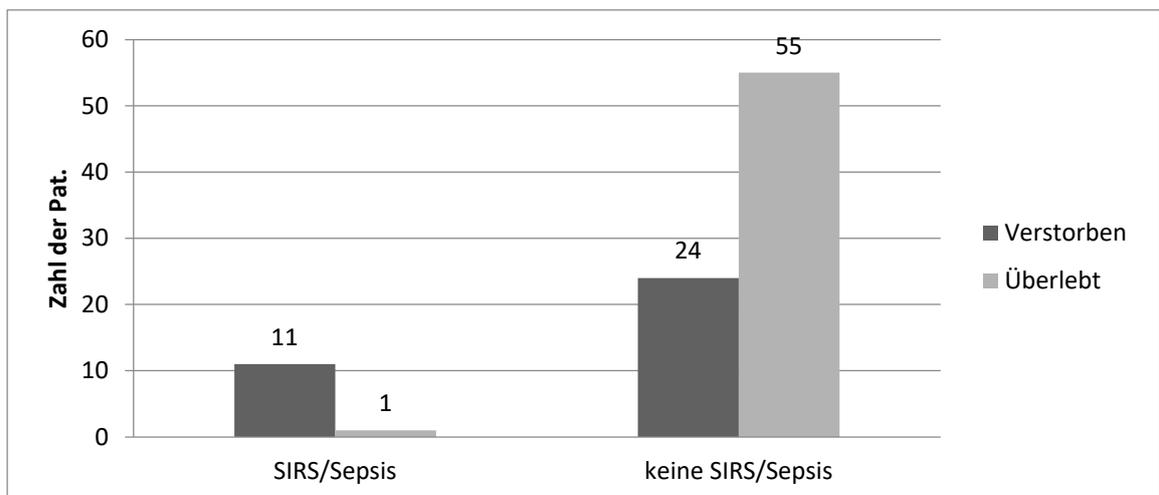


Abbildung 5. Prognose in Abhängigkeit einer Sepsis (N=91)

7.4. Neurologische Risikofaktoren, Komplikationen und Diagnostik

7.4.1 Pathologischer neurologischer Status vor ECMO

Ein vor ECMO-Implantation bekannter pathologischer neurologischer Status wurde angenommen, wenn mindestens eins der Symptome oder Diagnosen vorlag: Hirnblutung, Hirninfarkt, zerebrale Krampfanfälle, Parese, Entwicklungsverzögerung und/oder Intelligenzminderung. Bei 6 (6,6%) von 91 Patienten war ein solcher pathologischer neurologischer Status bekannt. 1 Patient hatte eine Hirnblutung, 1 weiterer einen Hirninfarkt, 2 zerebrale Krampfanfälle und 2 hatten eine Entwicklungsverzögerung bzw. Intelligenzminderung. Von 6 Patienten mit einem pathologischen neurologischen Status sind 4 (66,7%) verstorben.

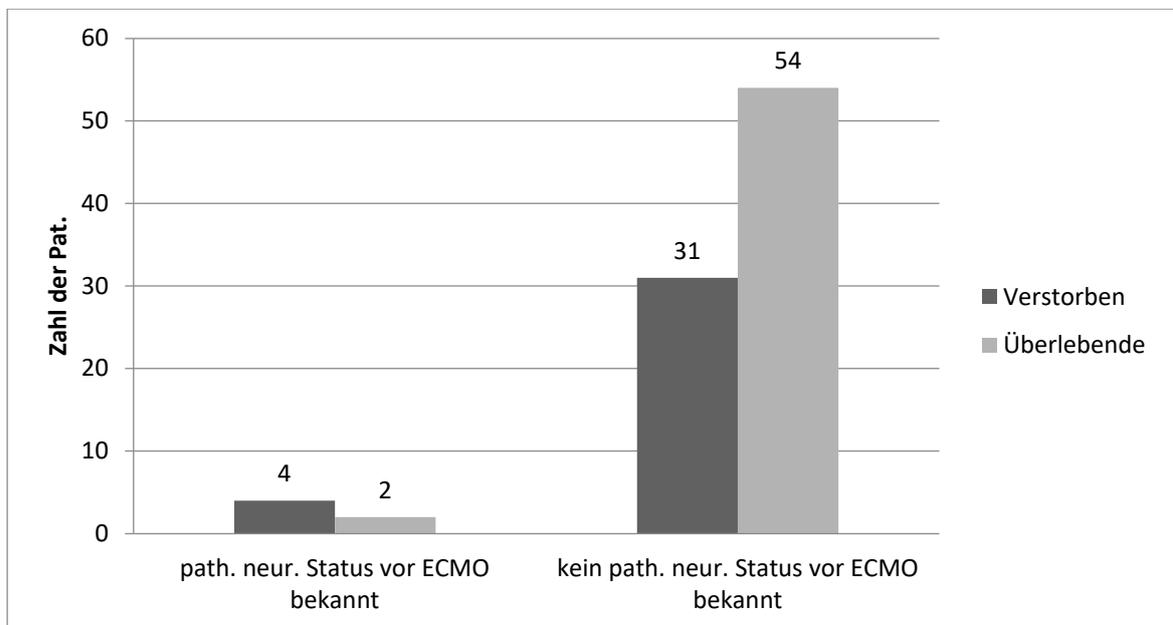


Abbildung 6. Prognose in Abhängigkeit eines pathologischen Status vor ECMO (N=91)

7.4.2 Pathologischer neurologischer Status während ECMO

Während der ECMO wurde bei insgesamt 19 (20,9 %) Kindern ein pathologischer neurologischer Status festgestellt. 13 (68,4 %) dieser 19 Patienten sind verstorben. Davon sind 12 (63,2%) während der ECMO und 1 Patient (5,3%) im Intervall verstorben. Paresen und

zerebrale Krampfanfälle sind unter anderem als Folge eines Hirninfarktes oder einer Hirnblutung aufgetreten (Abbildung 7). Bei 3 (15,8%) Patienten wurden Paresen und/oder zerebrale Krampfanfälle ohne pathologischen Befund in der Bildgebung dokumentiert.

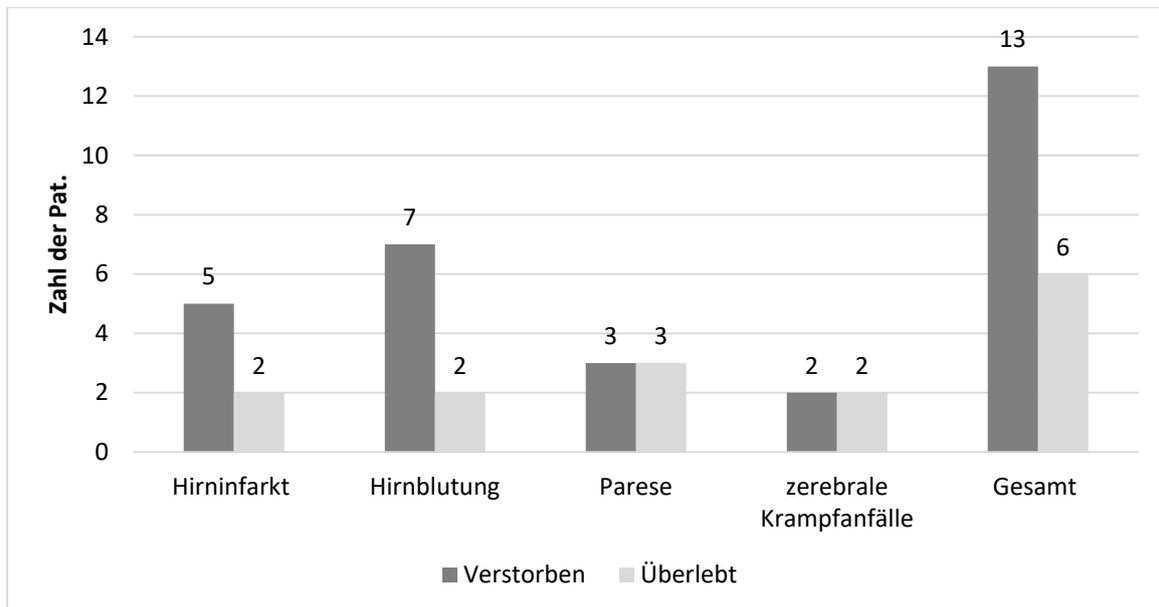


Abbildung 7. Prognose eines pathologischen neurologischen Status während ECMO (N=91)

7.4.3 Pathologischer neurologischer Status nach ECMO

Die klinische neurologische Untersuchung während der ECMO ist durch die Sedierung der Patienten eingeschränkt, so dass in einigen Fällen pathologische neurologische Befunde erst nach ECMO-Explantation diagnostiziert wurden. Bei 12 (17,4%) erfolgreich von der ECMO entwöhnten Patienten wurde ein pathologischer neurologischer Befund dokumentiert. 8 Kinder hatten einen Hirninfarkt, 3 eine Hirnblutung, 5 wiesen eine Parese auf und 3 hatten zerebrale Krampfanfälle. Von diesen 12 Kindern sind 4 (33,3 %) im Intervall verstorben (Abbildung 8).

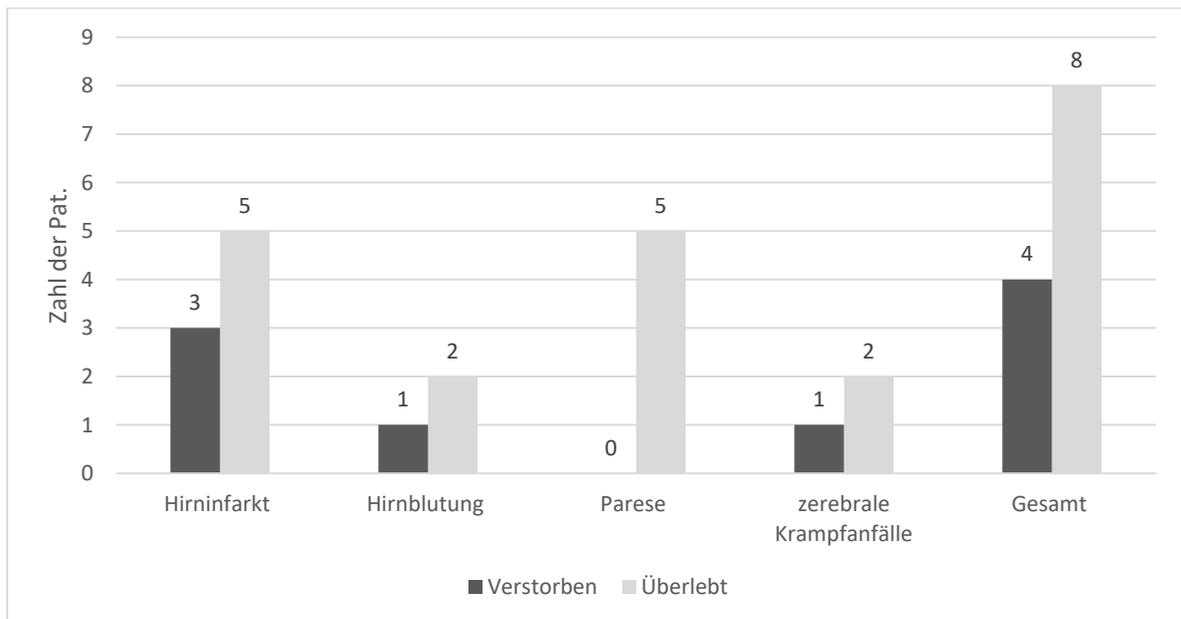


Abbildung 8. Prognose in Abhängigkeit eines pathologischen neurologischen Status nach ECMO (N=91)

Unter 56 Überlebenden hatten 8 (14,3%) Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung einen pathologischen neurologischen Status. Unter diesen 8 Patienten erlitten 5 einen Hirninfarkt, 2 Patienten eine Hirnblutung und einer zerebrale Krampfanfälle ohne bildmorphologisches Korrelat. Bei 17 (30,4%) Kindern unter 56 Überlebenden wurde im Intervall eine Entwicklungsverzögerung beschrieben.

7.4.4 Zerebrale Diagnostik/Bildgebung mit pathologischem Befund

Bei auffälliger neurologischer Klinik kamen unterschiedliche bildgebende oder technische Verfahren wie EEG (Elektroenzephalogramm), Schädel-Sonographie, CCT (zerebrale Computertomographie) zur Anwendung. Bei insgesamt 75 (82,4 %) Patienten wurde eine zerebrale Bildgebung durchgeführt. 29 (38,7 %) von 75 Patienten hatten einen pathologischen Befund. Von diesen 29 Patienten sind 19 (65,5 %) verstorben. Die Mortalität war in dieser Patientengruppe deutlich höher als in der Vergleichsgruppe (Abbildung 9).

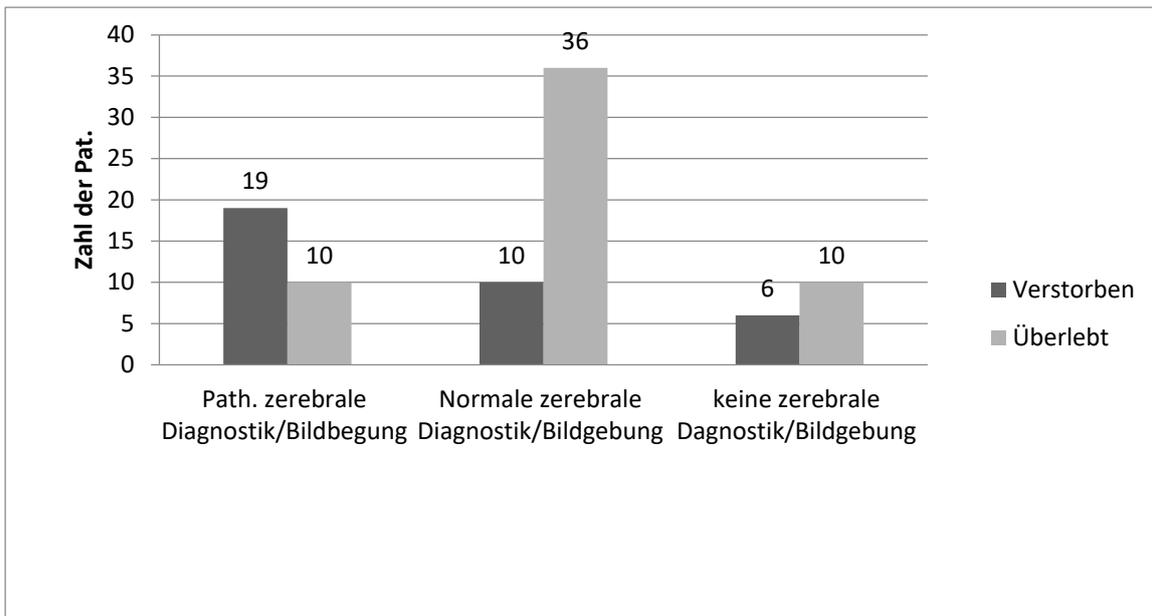


Abbildung 9. Prognose in Abhängigkeit einer pathologischen neurologischen Bildgebung (N=91)

Die Mehrheit des Patientenkollektivs bestand aus Neugeborenen und Säuglingen, so dass die Durchführung der Schädel-Sonographie durch offene Fontanelle bei insgesamt 67 (73,6%) Patienten möglich war. Bei 14 (21%) Patienten wurde ein pathologischer neurologischer Befund diagnostiziert. Von 14 Kindern sind 11 (78,6%) Patienten verstorben. Die erhobenen pathologischen Befunde sind in Abbildung 10. dargestellt. Einige Patienten wiesen mehrere pathologische Befunde zugleich auf.

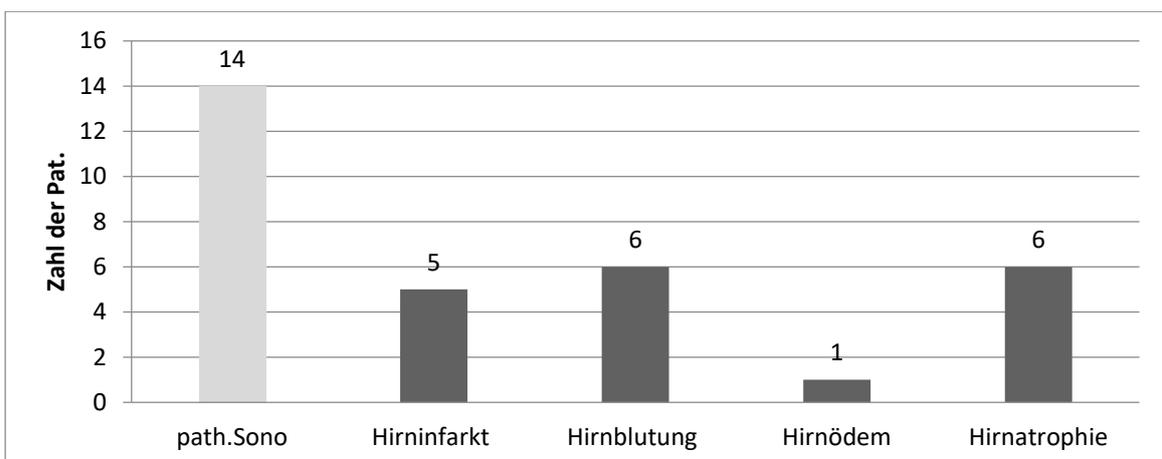


Abbildung 10. Pathologische Befunde in der Schädelsonographie (n=14)

Bei klinischem Verdacht auf zerebrale Krampfanfälle wurde ein EEG durchgeführt. Die EEG-Diagnostik wurde bei insgesamt 31 (34,1 %) Patienten dokumentiert. Bei 11 (35%) Patienten konnten pathologische Befunde erhoben werden. In 6 von 11 Fällen lieferte das EEG Hinweise auf eine Ischämie. 7 (63,6 %) von 11 Patienten mit einem pathologischen EEG-Befund sind während des stationären Aufenthaltes verstorben.

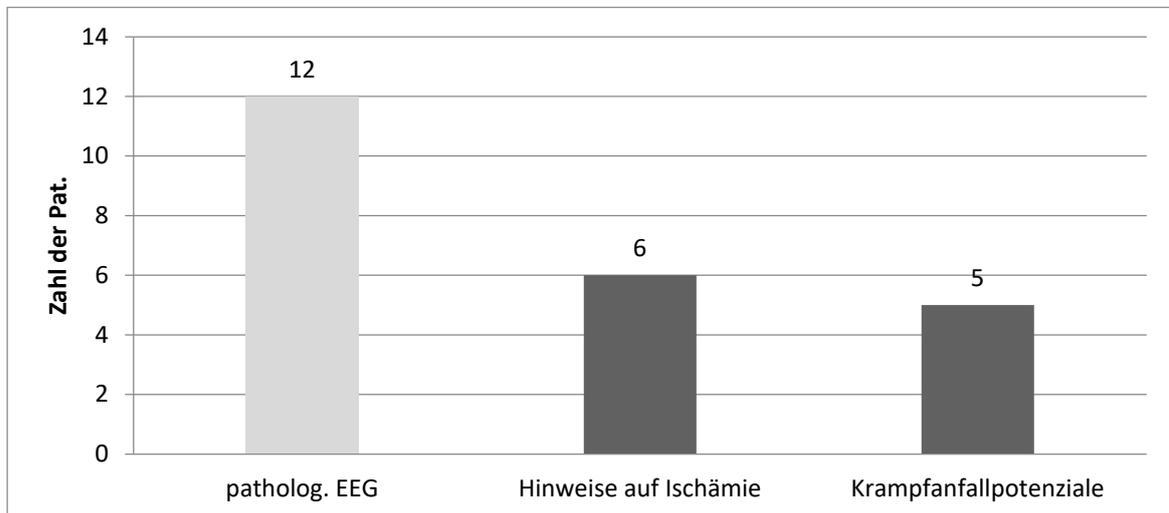


Abbildung 11. Pathologische EEG-Befunde (n=11)

Bei schwerwiegenden neurologischen Befunden wie Paresen oder deutlicher Pupillendifferenz wurde eine CCT (zerebrale Computertomographie) veranlasst. Eine CCT wurde insgesamt bei 17 (18,7%) Kindern dokumentiert. Bei 11 (64,7%) Kindern waren die Befunde pathologisch. Von diesen 11 sind 7 (63,6 %) Kinder verstorben. Die einzelnen erhobenen Befunde sind in Abbildung 12. dargestellt.

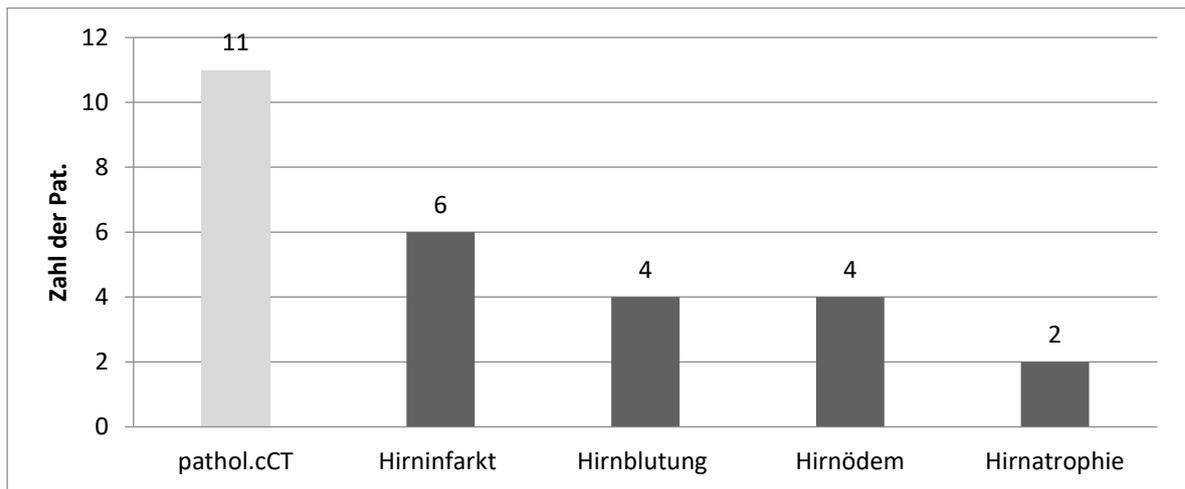


Abbildung 12. Pathologische CCT-Befunde (n=11)

Eine MRT-Diagnostik kann auf Grund des Magnetfeldes nicht unter ECMO durchgeführt werden. Die Anwendung erfolgte nach ECMO-Explantation bei 7 (7,7%) von 91 Patienten. 4 Patienten zeigten einen pathologischen Befund (57,1%). Alle 4 Patienten hatten einen Hirninfarkt. Ein Patient hatte zusätzlich zum Hirninfarkt eine Hirnblutung, sowie eine ausgeprägte Hirnatrophie.

7.5 Technische und operative Daten sowie Interventionen während ECMO

Im folgenden Abschnitt sind operative und technische Daten während der ECMO, die das Überleben beeinflussen könnten, dargestellt.

7.5.1 Zeitpunkt der ECMO-Implantation

Bei 5 (5,5%) Kindern fand eine ECMO-Implantation präoperativ, bei 29 (31,9%) intraoperativ und bei 57 (62,6%) Kindern postoperativ statt (Tabelle 10).

Tabelle 10. ECMO-Zeitpunkt in Bezug auf die Herzoperation (N = 91)

ECMO-Zeitpunkt	Überlebt	Verstorben	Gesamt
Präoperativ	2 (2,19 %)	3 (3,3 %)	5 (5,5 %)
Intraoperativ	19 (20,9 %)	10 (11,0 %)	29 (31,9 %)
Postoperativ	35 (38,5 %)	22 (24,2 %)	57 (62,6 %)
Gesamt	56 (61,5 %)	35 (38,5 %)	91 (100 %)

7.5.2 Dauer der ECMO

Die Dauer der ECMO in der vorliegenden Kohorte betrug im Median 5 Tage (Spannweite 1-41 Tage). Die längste überlebte ECMO-Dauer war 15 Tage. Patienten, die länger als 5 Tage ECMO-pflichtig waren, hatten eine signifikant ($p < 0,05$) höhere Mortalität als solche mit kürzerer Dauer. Von den 45 Patienten (49,5 %), die länger als 5 Tage an der ECMO waren, überlebten nur 48,9 % (22 Patienten). 3 Patienten hatten eine ECMO-Laufzeit von 28 Tagen; keines dieser Kinder überlebte. 46 Patienten (50,5 %) benötigten eine ECMO-Unterstützung für weniger als 5 Tage. Hiervon überlebten 34 Patienten (73,9 %) bis zur Entlassung.

7.5.3 OP-Ansatz

Im Rahmen dieser Studie wurde der OP-Ansatz wie folgt unterschieden: Neben der biventrikulären Korrektur und der univentrikulären Palliation kam noch die Herztransplantation (HTX) als weitere Gruppe hinzu. Eine Postkardiotomie-ECMO kam in 86 von 91 Fällen (94,5 %) zur Anwendung, 5 Patienten sind präoperativ als sogenannte „bridging – Patienten“ an die ECMO gekommen. Der Begriff „bridging“ beschreibt eine überbrückende Maßnahme bis zur stabilisierenden Operation oder HTX, die zur Unterstützung des Herzkreislaufs und zur Aufrechterhaltung der Organperfusion dient. 9 Patienten (9,9 %) hatten vor der ECMO eine HTX und waren entweder aufgrund schlechter Ventrikelfunktion mit ausgeprägter

postkapillärer pulmonaler Hypertension, langer Ischämiezeit oder nach ausgeprägter Transplantatabstoßung an die ECMO gekommen. Von 9 herztransplantierten Patienten sind 5 verstorben. Patienten mit univentrikulärer Palliation hatten ein deutlich schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten mit biventrikulärem Korrekturansatz (Abbildung 13).

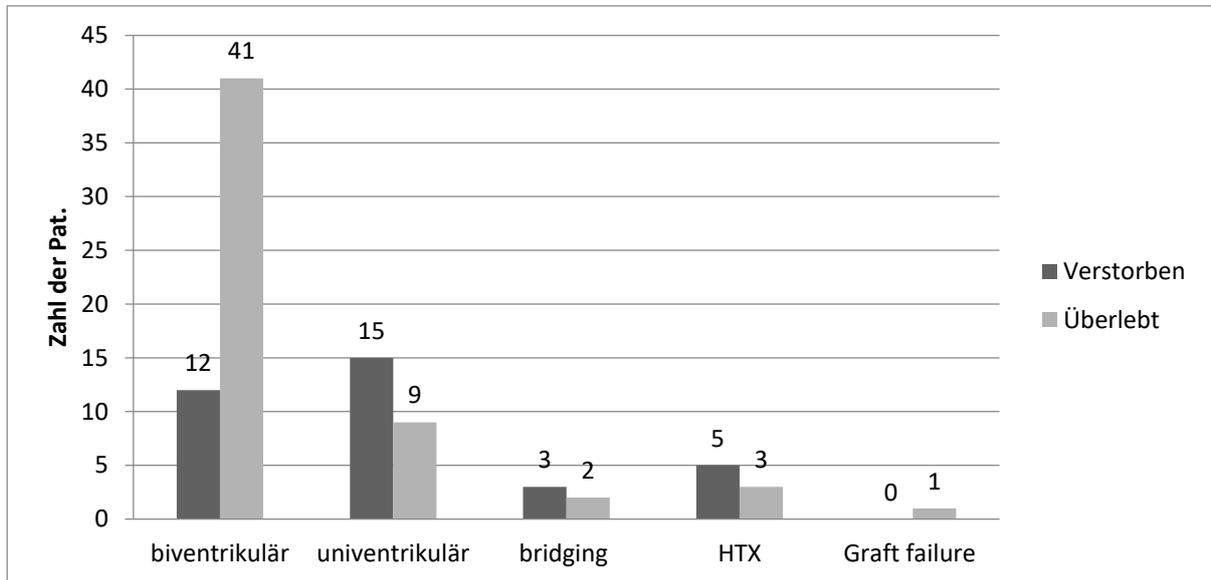


Abbildung 13. Prognose in Abhängigkeit vom OP-Ansatz (N = 91)

7.5.4 Komplikationen des ECMO-System

Zu den entscheidenden systembezogenen Komplikationen gehören ausgeprägte Thrombenbildung, Notwendigkeit eines Systemwechsels sowie mechanische Probleme (Kanülenlage, Oxygenatorausfall).

Trotz der im Zielbereich (160-200 s) eingestellten ACT-Zeit (Antikoagulationszeit) konnten bei 23 (25,3 %) Kindern sichtbare Thromben im System festgestellt werden. Von diesen 23 Kindern sind 16 (70 %) verstorben. Die Mortalität in dieser Patientengruppe lag deutlich höher als bei Patienten ohne sichtbare Thromben im System (Abbildung 14).

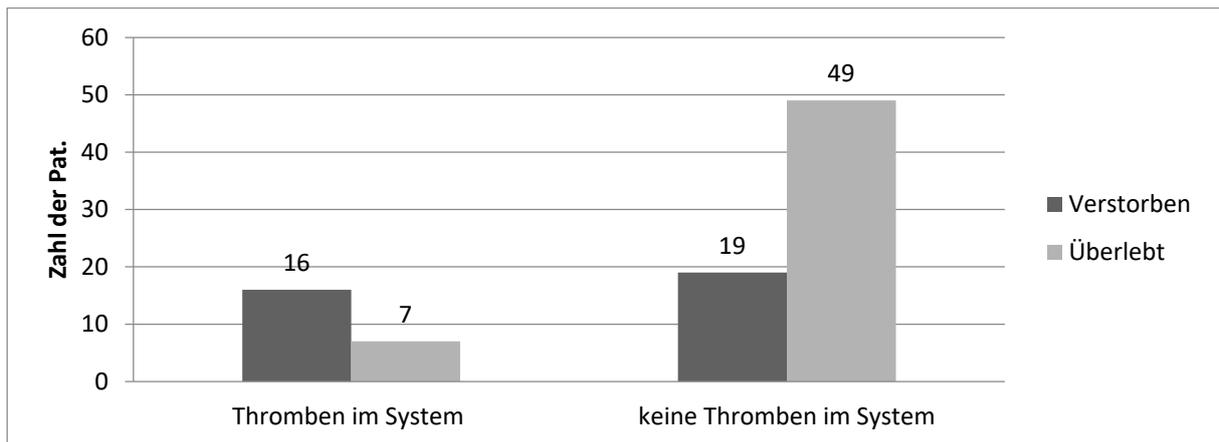


Abbildung 14. Prognose in Abhängigkeit von Thromben im System (n=91)

Ein Wechsel des ECMO-Systems war notwendig in 13 (14,3 %) von 91 Fällen. Der häufigste Grund für einen Systemwechsel war die ausgeprägte Thrombenbildung im venösen Schenkel sowie im Brückenbereich. Einmalig führte die komplette Obstruktion einer Kanüle zum Systemausfall mit Reanimationsnotwendigkeit und notfallmäßigem Systemwechsel. Bei einem Patienten musste das System wegen einer schweren Luftembolie gewechselt werden. Von insgesamt 13 Kindern mit Systemwechsel sind 9 (69,2 %) verstorben (Abbildung 15).

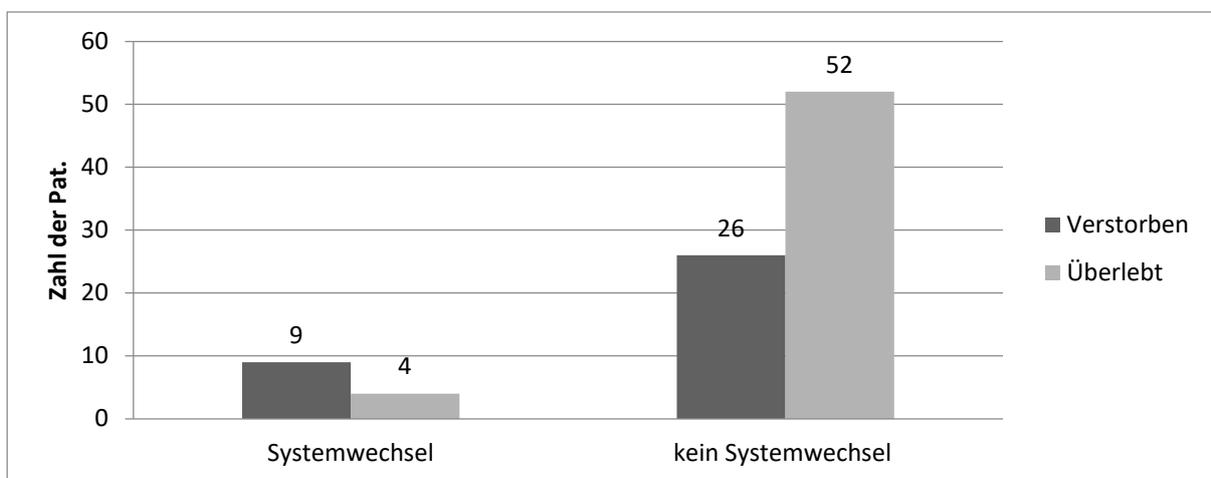


Abbildung 15. Prognose in Abhängigkeit vom Systemwechsel (N = 91)

7.5.5 Intervention unter ECMO

Bei nicht erklärbarer myokardialer Funktionseinschränkung oder bei zu vermutenden anatomischen Anomalien ist eine frühzeitige kardiologische Diagnostik notwendig, um

mögliche Fehler zu entdecken. Bei 21 Patienten (23,1 %) war eine weiterführende Diagnostik mittels CT bzw. Herzkatheter notwendig. Von diesen benötigten 20 Patienten Interventionen. So wurden zur Verbesserung der Hämodynamik interventionelle Maßnahmen wie Shuntclipping, Anlage eines VSD (Ventrikelseptumdefekt) oder Wiedereröffnung von Gefäßen durchgeführt. Die durchgeführten Maßnahmen sind in der Tabelle 11 genauer aufgelistet. 11 Patienten (55%) von 20, bei denen eine Intervention notwendig wurde, haben nicht bis zur Entlassung überlebt.

Tabelle 11. Interventionen während der ECMO (n=20)

Variablen	Anzahl der Patienten	% vom Gesamtkollektiv
Interventionen während ECMO	20	22,0
LCA Wiedereröffnung	2	2,2
LPA Wiedereröffnung	2	2,2
PA-Banding	1	1,1
Shunt-Clipping/Verkleinerung	2	2,2
VSD	1	1,1
ASD	1	1,1
PA-Stent	1	1,1
Andere	10	11,0

ASD = Atriumseptumdefekt, LCA = Linke Koronararterie, LPA = Linke Pulmonalarterie, PA-Banding = Pulmonalarterien- Banding, PA- Stent = Pulmonalarterien- Stent, VSD = Ventrikelseptumdefekt

7.6 Ergebnisse der univariaten Datenanalyse

Mittels univariater Datenanalyse konnten zahlreiche Variablen detektiert werden (Tabelle 12, Tabelle 13), die relevanten Einfluss auf das Outcome hatten. Faktoren, die einen positiven Einfluss auf das Überleben hatten, waren jüngeres Alter bei ECMO-Implantation ($p = 0,013$), niedrigeres Gewicht ($p < 0,001$), kurze ECMO-Dauer ($p = 0,009$) und frühzeitiger Zeitpunkt der Kanülierung bei drohendem LCOS (low cardiac Output syndrom) ($p = 0,017$). Patienten mit biventrikulärer Korrektur hatten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit univentrikulärer Palliation ($p < 0,001$). Ein erhöhter Laktatwert ($> 3 \text{ mmol/l}$) war in unserer Kohorte ein Prädiktor für erhöhte Mortalität. Folgende Komplikationen stellten sich in der univariaten Analyse als signifikante Variablen für erhöhte Mortalität heraus: Sepsis ($p < 0,001$), Nierenversagen ($p = 0,009$) und Hirnblutung ($p = 0,01$). Zu den wichtigen systembezogenen Komplikationen gehörten: Systemwechsel ($p = 0,014$) sowie relevante Thromben im System ($p < 0,001$).

Tabelle 12. Übersicht über potenzielle Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO vor Therapiebeginn, statistische Ergebnisse der univariaten Datenanalyse (N=91)

Einflussfaktoren	Überlebende n=56 (%; Median)	Nicht-Überlebende n=35(%; Median)	p-Wert
UVH (univentrikuläres Herz)	11(32,4)	23(67,6)	<0,001
BVH (biventrikuläres Herz)	45(78,9)	12(21,1)	n.s.
Alter (in Monaten)	56(7)	35(28)	0,013
Neugeborene	21(70,0)	9(30,0)	n.s.
Säuglinge	26(61,9)	16(38,1)	n.s.
Kinder	9(47,4)	10(52,6)	n.s.
Gewicht (kg)	2,65-22,00 (4,40)	2,26-40,00 (4,91)	<0,001
Geschlecht (weiblich)	26(59,1)	18(40,9)	n.s.
Geschlecht (männlich)	30(63,8)	17(36,2)	n.s.
Indikation (Failure to wean)	16(66,7)	8(33,3)	n.s.
Indikation (LCOS)	20(60,6)	13(39,4)	n.s.
Indikation (Unter CPR)	6(35,3)	11(64,7)	0,013
Indikation (drohendes LCOS)	14(82,4)	3(17,6)	0,050

Tabelle 13. Übersicht über potenzielle Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO während der Therapie, statistische Ergebnisse der univariaten Datenanalyse (N=91)

Einflussfaktoren	Überlebende n=56 (%; Median)	Nicht-Überlebende n=35(%; Median)	p-Wert
Ort der ECMO- Implantation (OP-Raum)	19(65,5)	10(34,5)	n.s.
Ort der ECMO- Implantation (Intensivstation)	37(59,7)	25(40,3)	n.s.
ECMO-Dauer	1-15 (5)	2-41 (8)	0,009
Sepsis	1(8,3)	11(91,7)	<0,001
Path. neurologischer Status während ECMO	6(31,6)	13(68,4)	0,006
Hirnblutung während ECMO	2(22,2)	7(77,8)	0,011
Path. zerebrale Bildgebung	10(34,5)	19(65,5)	0,001
Dialyse	8(38,1)	13(61,9)	0,009
Rethorakotomie	37(61,7)	23(38,3)	n.s.
Systemwechsel	4(30,8)	9(69,2)	0,014
Laktat-Wert	0,74-12 (3,65)	1,1-29,2(5,35)	0,004
Interventionen unter ECMO	9(45,0)	11(55)	n.s.

7.7. Ergebnisse der multivariaten Datenanalyse

Die in der univariaten Datenanalyse erhobenen Parameter wurden als unabhängige Variablen und das Überleben als abhängige Variable angenommen. Es erfolgte die schrittweise durchgeführte Regressionsanalyse. Nach dem vierten Schritt konnten keine weiteren Variablen in das Regressionsmodell aufgenommen werden (Tabelle 14).

Tabelle 14. Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

Schritt	Variable	R	R ²	F	p
1	UVH (univentrikuläres Herz)	.52	.26	31.21	<.001
2	Sepsis	.58	.34	21.79	<.001
3	ECMO- Dauer	.62	.38	17.46	<.001
4	Laktat- Wert	.65	.43	15.72	<.001

Um herauszufinden, welche Kombinationen von Risikofaktoren besonders ungünstig das Überleben beeinflussen, wurde anschließend eine Diskriminanzanalyse durchgeführt. Hierbei fand sich, dass die Eingabe aller vier Variablen in diese Analyse zu einer korrekten Aussage von 81% bezüglich des Überlebens führte. Nach Entfernung des Laktat-Wertes reduzierte sich bei alleiniger Verwendung der ersten drei Variablen (UVH, Sepsis und ECMO- Dauer) die Korrektheit der Vorhersage nur marginal auf 77%. Als nächstes wurde die ECMO-Dauer aus dem Modell entfernt. Bei Verwendung nur der Variablen Sepsis und UVH konnten ebenfalls 77% der Fälle richtig zugeordnet werden. Zusammengefasst ließ sich also festhalten, dass zahlreiche Faktoren im statistischen Zusammenhang mit der Mortalität stehen, jedoch beim Zusammentreffen der Risikofaktoren univentrikuläres Herz und Sepsis die Mortalität bei Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO besonders hoch ist (siehe Abbildung 16). Von 34 Patienten mit univentrikulärem Herzen sind 23 (67,6%) verstorben. 11 (32,3 %) überlebten bis zur Entlassung. Von 12 Patienten mit einer Sepsis sind 11 (91,7 %) verstorben und nur einer (8,3%) überlebte. Alle 8 Patienten mit univentrikulärem Herzen und Sepsis sind verstorben.

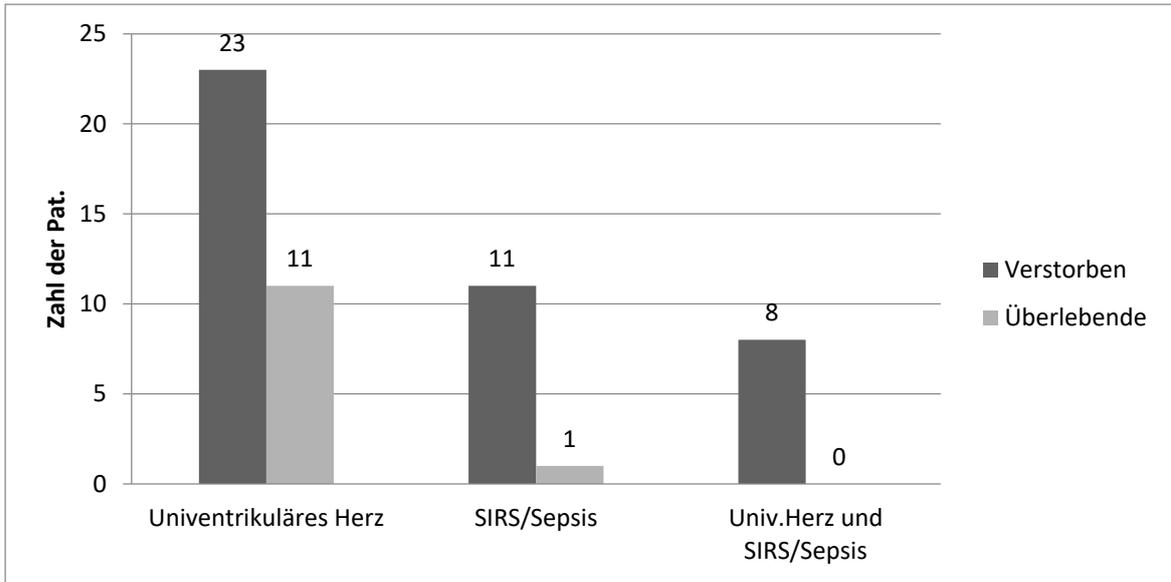


Abbildung 16. Prognose bei Patienten mit UVH und Sepsis (N=91)

8. Diskussion

8.1 Übersicht und Ziele der Studie

Die mechanische Herzkreislaufunterstützung in Form einer ECMO ist eine standardisierte Therapieform bei fehlgeschlagenem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine oder bei therapierefraktärem prä- oder postoperativem Herzkreislaufversagen. Die ECMO stellt eine schnell verfügbare Therapieeinheit dar, die verhältnismäßig einfach in der Handhabung ist und eine schnelle Sicherung der Kreislaufverhältnisse ermöglicht. Die Therapie verfolgt drei Ziele: Erholung der Myokardfunktion (bridge to recovery), Überbrückung der Zeit bis zur Herztransplantation (bridge to transplantation) oder Überbrückung der Zeit bis zu einem weiteren Therapieschritt (bridge to bridge) wie zum Beispiel Korrekturoperation oder VAD-Implantation. Voraussetzung für diese Therapieziele ist die potentielle Reversibilität der zugrundeliegenden Pathophysiologie bzw. die Eignung zu weiteren operativen Eingriffen oder zur Herztransplantation (Sasson et al. 2013). Der richtige Zeitpunkt für die ECMO-Implantation ist wichtig. Häufig wird die ECMO in der frühen postoperativen Phase oder bereits im Operationsraum implantiert (Huang et al. 2005; Clark et al. 2011). Die Anwendung einer ECMO bei Neugeborenen und Kindern so wie die Anzahl der Überlebenden steigt in letzter Zeit (Shah et al. 2005; Loforte et al. 2010; ELSO Report. 2013). Dennoch ist diese Therapieform weiterhin mit vielen Risiken verbunden, so dass die Entscheidung zur ECMO-Implantation nicht immer leichtfällt. Diese Komplikationen können auch wichtige Auswirkungen auf die Morbidität und die Lebensqualität der überlebenden Patienten haben (Kolovos et al. 2003; Alsoufi et al. 2009; Costello et al. 2011; Paden et al. 2013).

Am Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Gießen haben 91 Kinder mit angeborenen Herzerkrankungen in den Jahren 2000 bis 2013 eine ECMO-Therapie erhalten; 86 Kinder postoperativ und 5 präoperativ. Die Daten dieser Kinder wurden retrospektiv gesammelt und bezüglich des Überlebens statistisch auf Unterschiede untersucht. Ziel war die Erfassung des Outcomes und der Komplikationen so wie die Identifizierung von Risikofaktoren, die die Prognose beeinflussen.

8.2 Gesamtoutcome, patientenbezogene Risikofaktoren und Komplikationen

Itoh und Mitarbeiter berichteten 2012 in ihrer Studie, dass laut ELSO-Bericht (Extracorporeal Life Support Organization) die Überlebensraten bei kardialer Indikation in den einzelnen ECMO-Zentren bei Neugeborenen zwischen 39% und 59% und bei pädiatrischen Patienten zwischen 46% und 62% lagen. 2013 lagen die Überlebensraten bei kardialer Indikation bei Neugeborenen bei 41% und bei Kindern bei 50% (Itoh et al. 2012). 2009 untersuchten Alsoufi und Kollegen 180 Kinder, die postoperativ eine ECMO-Therapie erhielten. Dabei hatten 61% der Patienten ein erfolgreiches Weaning, aber nur 38% überlebten bis zur Entlassung. Chrysostomou und Mitarbeiter untersuchten 2013 95 Kinder mit kardialer Indikation für eine ECMO-Therapie in den Jahren 2006-2010. In dieser Studie haben 69 (73 %) Patienten von insgesamt 95 bis zur Entlassung überlebt. Außerdem wurde in dieser Studie das Langzeitüberleben untersucht. 66% der Kinder waren im Intervall von durchschnittlich zwei Jahren nach Entlassung noch am Leben (Chrysostomou et al. 2013).

Von den 91 in dieser Arbeit untersuchten Kindern haben 56 (61,5%) bis zur Entlassung überlebt, 35 (38,5%) überlebten nicht. Zu den Todesursachen gehörten therapierefraktäres Herz-Kreislaufversagen (18 Patienten), Multiorganversagen (12), Hirnblutungen (2), Sepsis (2) und Hirninfarkt (1). 22 (24,2%) Patienten sind während der ECMO-Therapie verstorben, 1 (1,1%) Patient konnte erfolgreich herztransplantiert werden und bei 3 (14,3%) fand der Wechsel auf ein VAD-System (ventricular assist device) statt. Im weiteren stationären Verlauf nach ECMO-Explantation sind weitere 13 (14,3%) Patienten verstorben. Die mittlere Überlebensdauer nach ECMO-Explantation lag bei 36 Tagen (im Median 19 Tage).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Gießen im Vergleich mit anderen Single Center Studien im oberen Durchschnittsbereich liegende Überlebensraten bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und Notwendigkeit einer ECMO-Therapie aufweist.

Relevante Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität in der aktuellen Studie waren univentrikuläre Herzmorphologie, Sepsis, Dialyse, hohe Laktat-Werte, lange ECMO-Dauer, Thromben im System und neurologische Komplikationen. Bei den neurologischen Komplikationen beeinflusste insbesondere das Auftreten von Hirnblutungen signifikant die Mortalität. Das Zusammentreffen von Faktoren eines univentrikulären Herzens und einer Sepsis ging mit einem besonders schlechten Outcome einher.

Univentrikuläre Herzfehler sind komplex. Die meisten Kinder werden bereits im Neugeborenenalter symptomatisch. Kurativ können diese Herzfehler nur durch eine Herztransplantation behandelt werden. Eine palliative Korrektur erfordert mehrfache operative Eingriffe. Meistens sind drei Operationen im Neugeborenen-, Säuglings- und im Kleinkindesalter, zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr, notwendig. Das Ziel ist, den Körperkreislauf und den Lungenkreislauf voneinander zu trennen. Die sogenannte Fontan-Zirkulation beschreibt den getrennten Körper- und Lungenkreislauf bei einem funktionstüchtigen Ventrikel. Vereinfacht dargestellt münden die Vena cava inferior und superior anstatt in den rechten Ventrikel in die Arteriae pulmonales und damit direkt in die Lungenstrombahn, während der Ventrikel für die Organperfusion sorgt.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit univentrikulärer Herzmorphologie im Vergleich zu Patienten mit biventrikulärer Herzmorphologie eine höhere Mortalität bei der ECMO-Anwendung aufweisen (Kolovos et al. 2003; Huag et al. 2005; Kumar et al. 2010; Loforte et al. 2010). Hingegen gibt es auch Studien, die ein besseres Überleben bei Patienten mit univentrikulärem Herzen beschreiben. Shah und Kollegen verglichen 2005 Patienten mit univentrikulärem und biventrikulärem Herzfehler. Dabei überlebten 42,5 % der Patienten mit univentrikulären Herzfehlbildungen und nur 29,8 % der Patienten mit biventrikulären Herzfehlern. Weiterhin wurde beim univentrikulären Herzen zwischen univentrikulär mit und ohne Aortenbogenobstruktion unterschieden. So hatten Patienten ohne Aortenbogenobstruktion sogar Überlebensraten von 44,4 % (Shah et al. 2005).

In der Studie von Alsoufi et al hatten Kinder mit univentrikulärer Herzmorphologie bessere Überlebensraten (45%) als jene mit biventrikulärer (33%). Dies wurde dadurch begründet, dass die Patientengruppe sehr inhomogen war und viele Neugeborene enthielt, die ihre erste palliative Operation hatten, so dass bis zum nächsten operativen Schritt zunächst die Entlassung nach Hause möglich war. Hingegen gab es auch Patienten mit komplexer univentrikulärer Herzmorphologie mit schweren Begleit anomalies und relativ schlechten Überlebenszahlen (Alsoufi et al. 2009).

In dieser Arbeit hatten 34 (37,4 %) Kinder von insgesamt 91 ein univentrikuläres Herz, davon sind 23 (67,6%) verstorben. Die Mortalität lag in dieser Patientengruppe deutlich höher als bei Patienten mit biventrikulärer Herzmorphologie (21,1%). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass Patienten mit univentrikulärem Herzen im Vergleich zu denen mit biventrikulärem Herzen meistens mehrfache operative Eingriffe benötigen. 5 Kinder mit univentrikulärem

Herzfehler sind im Schulalter an die ECMO gekommen. Alle 5 haben nicht bis zur Entlassung überlebt.

Die Arbeitsgruppe von Fredenburg berichtet, dass die Fontan-Zirkulation bei Patienten mit univentrikulärem Herzen mit zahlreichen Risiken und Komplikationen einhergehen kann. Zu diesen gehören: Dilatation von Vorhof und Ventrikel, Herzinsuffizienz und Arrhythmien mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse. Durch die portalvenöse Hypertonie und Herzinsuffizienz droht die Entwicklung einer Zirrhose cardiaque mit deutlich erhöhtem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom im weiteren Verlauf. Die Leberzirrhose führt auch zu verminderter Syntheseleistung der Leber mit Mangel an Proteinen und Gerinnungsfaktoren sowie zur Entwicklung einer Immunschwäche durch Mangel an Immunglobulinen. Eine weitere mit Fontan-Zirkulation assoziierte Komplikation ist die Eiweißverlustenteropathie, die mit niedrigem Serumalbumin, Ödemen und Ergüssen einhergeht. Ferner wurde bei Patienten mit einem Fontankreislauf das Auftreten einer plastischen Bronchitis beschrieben. Diese tritt im Vergleich zu anderen, oben beschriebenen Komplikationen seltener auf und verläuft in Schüben. Hierbei ist das Abhusten von eingedickten Ausgusspräparaten pathognomonisch. Diese Komplikationen können einige Monate oder auch Jahre nach einer erfolgreich durchgeführten Fontan-Operation als Spätkomplikationen auftreten (Fredenburg et al. 2011).

Das Auftreten einer Sepsis während der ECMO wurde in der Patientengruppe mit univentrikulärem Herzen häufiger beobachtet als bei Patienten mit biventrikulärer Herzmorphologie. Die Sepsis gehört zu patientenbezogenen Komplikationen und erhöht signifikant das Mortalitätsrisiko an der ECMO (Stiller et al. 2011). Tajik und seine Kollegen gaben 2007 in einer Metaanalyse mit 288 untersuchten Patienten eine Rate an Sepsis-Fällen bei Patienten während der ECMO von 17 % an (Tajik et al. 2007). Kane und Mitarbeiter konnten 2010 auch in einer Studie mit 178 Patienten, die bei kardialer Indikation unter CPR (kardiopulmonaler Reanimation) an die ECMO gekommen sind feststellen, dass eine Sepsis signifikant das Überleben reduziert. Dabei hatten in der Überlebenden-Gruppe 16 % der Patienten eine Sepsis und in der Nicht-Überlebenden-Gruppe sogar 29 % (Kane et al. 2010). Die Arbeitsgruppe von Baslaim hatte 2006 bei einem Patientenkollektiv von 26 Patienten bei 4 (15,4 %) Patienten eine Sepsis dokumentiert. Dabei haben 3 von 4 Patienten mit Sepsis überlebt. In dieser Studie wurde bei nur geringer Anzahl an Fällen kein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität gefunden (Baslaim et al. 2006).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Anzahl an Sepsis-Fällen von Institution zu Institution schwankt. Die meisten Studien konnten einen statistisch signifikanten

Zusammenhang mit der Mortalität nachweisen. Gründe für ein relativ häufiges Auftreten von Sepsis vor allem bei Patienten mit univentrikulärem Herzen in der aktuellen Studie könnten die höhere Anzahl an operativen Eingriffen vor ECMO, die längere ECMO-Dauer, so wie die Komplikationen einer Fontan-Zirkulation sein.

Im Vergleich dazu können Patienten ohne Herzfehler bei Auftreten von Sepsis von einer ECMO-Therapie profitieren. So beschrieben Skinner und Kollegen 2011 in einer Studie, in der Patienten mit Sepsis bezüglich ihrer Kanülierungsart als VV (venovenös) und VA (venoarteriell) unterschieden wurden, Überlebensraten von 79% bei VV-ECMO und von 64% bei VA-ECMO. Die Anzahl der Überlebenden war besonders bei Neugeborenen hoch und sank mit steigendem Alter der Patienten (Skinner et al. 2011).

MacLaren und seine Kollegen schrieben 2011 ebenfalls von einem Überlebensvorteil bei Patienten, die im septischen Schock an die maschinelle Herzkreislaufunterstützung gekommen sind. Dabei hatte die ECMO-Implantation durch den Thorax, durch das Erreichen höherer Flussraten, bessere Überlebensraten als die periphere ECMO, die über die großen Gefäße implantiert wurde (MacLaren et al. 2011).

In unserer Studie gehörte Sepsis zu den prognostisch ungünstigen Variablen. Von insgesamt 12 (13,2%) Patienten mit einer Sepsis sind 11 (91,7%) Patienten verstorben. Patienten, die während der ECMO eine Sepsis hatten, hatten eine signifikant höhere Mortalität (91,7 %) als die Vergleichsgruppe (29,1%). 8 (23,5%) von 34 Patienten mit univentrikulärem Herzen hatten eine Sepsis, hingegen nur 4 (7,0%) von 57 mit biventrikulärer Herzmorphologie. Das Auftreten von Sepsis bei Kindern mit univentrikulärem Herzen und ECMO zeigte bei der multivariaten statistischen Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität. Tendenziell ließ sich erkennen, dass vor allem Neugeborene mit univentrikulärem Herzen zunächst gute Überlebenschancen haben, die Mortalität dann jedoch mit steigender Anzahl an operativen Eingriffen und steigendem Alter zunimmt und vor allem beim Auftreten von einer Sepsis besonders hoch ist. Ursächlich dafür könnten die oben beschriebenen Komplikationen einer Fontan-Zirkulation wie Mangel an Eiweiß, Gerinnungsfaktoren und Immunglobulinen mit erhöhter Infektneigung sein.

Einer der entscheidenden Faktoren für das Auftreten von Sepsis war die Dauer der ECMO-Therapie. Mit steigender ECMO-Dauer stieg die Zahl an Sepsis-Fällen deutlich an. So hatten nur 2 Patienten eine Sepsis bei einer ECMO-Dauer < 5 Tagen. 9 von 12 Patienten mit Sepsis waren länger als 5 Tage an der ECMO. Hiervon überlebte keiner.

In der aktuellen Studie lag die ECMO-Dauer zwischen 1-41 Tagen (Median: 5 Tage). Ähnlich zu den in der Literatur beschriebenen Zahlen betrug die maximale ECMO-Dauer in der Überlebenden-Gruppe 15 Tage. Alle Patienten, die länger als 15 Tage an der ECMO waren, sind verstorben. Dies deckt sich mit anderen Daten, die bei ECMO-Dauer > 5 Tagen eine signifikante Zunahme der Mortalität fanden (Alsoufi et al. 2009; Loforte et al. 2010).

Die Arbeitsgruppe von D'Udekem beschrieb 2013 in einer Studie, dass die Überlebensraten bei Patienten mit Herzfehlern und univentrikulärer Herzmorphologie nach 10 Tagen und bei Patienten mit Herzfehler und biventrikulärem Herzen nach 2 Wochen unter 10 % fallen. Weiterhin führten Yves d'Udekem et al. 2013 an, dass es angemessen sei, nach 10 Tagen bis 2 Wochen ECMO-Dauer über die Explantation bzw. den Wechsel auf ein anderes System (VAD-System) zu diskutieren (D'Udekem et al. 2013).

Gupta und Kollegen untersuchten 2012 22 Kinder, die länger als 28 Tage an der ECMO waren und konnten feststellen, dass von 22 Patienten 45% zunächst erfolgreich entwöhnt werden konnten, jedoch nur 19 % bis zur Entlassung überlebt haben. Im Intervall nach Entlassung waren nur noch 3 (13,6 %) von 22 Kindern am Leben. 2 von diesen hatten einen pathologischen neurologischen Status mit Hirnatrophie und Entwicklungsverzögerung. Somit zeigte diese Studie, dass eine prolongierte ECMO-Dauer mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht (Gupta et al. 2012).

In der Studie von Merrill et al. wurden 777 Kinder mit kardialer ECMO und einer ECMO-Dauer von ≥ 14 Tagen untersucht. 23 % dieser Kinder überlebten bis zur Entlassung. Von Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen überlebten nur 15%. Deutlich bessere Überlebensraten fanden sich bei Patienten mit Kardiomyopathie (42%) und Myokarditis (52%) (Merrill et al. 2013).

Im Vergleich mit anderen Single Center Studien konnte auch in der aktuellen Studie mit steigender Dauer an der ECMO ein häufigeres Auftreten von prognoserelevanten Komplikationen (Sepsis, Dialyse, Thromben im System) und eine signifikant höhere Mortalität nachgewiesen werden. Eine frühzeitige Entscheidung für einen weiteren Therapieschritt oder den Wechsel auf ein VAD-System spielt eine große Rolle für das Outcome einer ECMO-Therapie.

Bei einer ECMO-Dauer unter dem Medianwert (5 Tage) trat bei 4 Patienten ein akutes Nierenversagen mit Dialysenotwendigkeit auf. Von 91 Patienten waren insgesamt 21 (23,1%) während der ECMO dialysepflichtig. Mit einer Mortalitätsrate von 61,9% (13 Patienten) in

dieser Patientengruppe war die Dialyse ein signifikanter Risikofaktor. Von den 21 Kindern, die dialysiert werden mussten, hatten 12 (57,1%) ein univentrikuläres Herz und waren 5 Tage oder länger an der ECMO.

Smith und seine Mitarbeiter fanden 2009 heraus, dass lange ECMO-Dauer oft mit akutem Nierenversagen assoziiert war. Ein akutes Nierenversagen mit Dialyseenotwendigkeit führte wiederum zu höherer Mortalität während der ECMO (Smith et al. 2009; Askenazi et al. 2012).

Im Vergleich dazu gab es auch Studien, die kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen und Dialyse nachweisen konnten. In der retrospektiven Studie von Loforte et al. hatten 2010 28 von 66 Patienten ein Nierenversagen. Die Mortalität war jedoch dadurch nicht signifikant erhöht (Loforte et al. 2010).

So fanden auch Shah und Kollegen 2005 in einer Studie mit 84 Patienten keinen Zusammenhang mit der Mortalität bei ECMO und Dialyse (Shah et al. 2005).

Wie bereits in anderen Studien gezeigt wurde, so konnte auch in der aktuellen Untersuchung bei Auftreten von Dialysepflichtigkeit während der ECMO eine signifikante Erhöhung der Mortalität verzeichnet werden (Kolovos et al. 2003; Baslaim et al. 2006; Smith et al. 2009; Kane et al. 2010; Kumar et al. 2010; Joffe et al. 2012, Alsoufi et al. 2014). Gründe für ein Nierenversagen können Minderperfusion der Niere vor oder während der ECMO sowie medikamentös toxische Schäden sein (Rajagopal et al. 2010).

Für einige angeborene Herzfehler haben sich bestimmte operative Eingriffe als Standardverfahren bewährt. Dies sind zum Beispiel für die TGA die Switch-Operation und für das HLS die Norwood-Operationen mit dem Ziel einer Fontan-Zirkulation. In einigen Fällen sind die Herzfehler so kompliziert, dass eine Operation individuell geplant werden muss.

In der aktuellen Studie konnten bezüglich der Operationstechnik folgende Gruppen gebildet werden: biventrikulär, univentrikulär, HTX (Herztransplantation), Überbrückung (bridging) und Transplantatversagen (graft failure). Statistisch konnte auch hier ein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität festgestellt werden. Die univentrikuläre Palliation ging mit einem besonders schlechten Outcome (Mortalität von 67,6%) einher. 9 Patienten sind nach einer HTX an die ECMO gekommen. Davon sind 5 (55,6%) verstorben. Herztransplantierte Patienten, die nach HTX eine ECMO benötigten, hatten somit im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv mit 44,4% tendenziell schlechteres Überleben. Ein direkter Vergleich ist jedoch bei einer relativ kleinen Patientenzahl problematisch.

Die Arbeitsgruppe von Tissot berichtete 2009 über 28 Patienten, die nach einer HTX an die ECMO gekommen sind. Die Überlebensrate bei HTX-Patienten lag in dieser Studie bei 54%. Dabei hatte kein Patient, der länger als 4 Tage an der ECMO war, überlebt (Tissot et al. 2009).

Chen und Mitarbeiter berichteten 2012 in einer Studie über den Einsatz von ECMO mit der Indikation der Überbrückung bis zur HTX (bridge to transplantation). Dabei konnten 50 % der Patienten erfolgreich transplantiert, und 25 % konnten sogar entwöhnt werden, ohne dass eine HTX notwendig war (Chen et al. 2012). Beim Vergleich von ECMO und VAD-System mit dem Ziel, die Zeit bis zur Herztransplantation zu überbrücken (bridge to transplantation), konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten mit Einsatz des VAD-Systems festgestellt werden (Imamura et al. 2009). Daher kann bei fehlender Erholung der Myokardfunktion unter der ECMO-Therapie und Entscheidung zu einer HTX ein möglichst schneller Wechsel auf ein VAD-System für die Patienten von Vorteil sein (Merrill et al. 2013).

Die meisten Kinder mit einem univentrikulären Herzen hatten als Hauptdiagnose ein HLS. Dieser Herzfehler war im Patientenkollektiv mit 28 Fällen (30,8%) am häufigsten vertreten. Von 28 Patienten haben nur 10 (35,7%) bis zur Entlassung überlebt. Eine weitere größere Gruppe mit Herzfehler stellten 18 Kinder mit einer TGA (Transposition der großen Arterien) dar. Diese Gruppe hatte mit 15 (83,3%) Überlebenden ein deutlich besseres Outcome. Eine TGA kann im Rahmen einer Switch-Operation vereinfacht dargestellt: Durchtrennung der Aorta und des Truncus pulmonalis anschließend Wechsel und Adaptation an den linken und an den rechten Ventrikel) operativ korrigiert werden, so dass die Herstellung physiologischer Herzkreislaufverhältnisse möglich ist. Andere Herzfehler waren in der aktuellen Studie teilweise nur einmalig vertreten, so dass bei geringer Fallzahl keine genaue Aussage bezüglich der Mortalität in Abhängigkeit vom Herzfehler getroffen werden konnte. Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Chance für die Erholung der Myokardfunktion im Rahmen einer ECMO-Therapie umso geringer ist, je komplexer der Herzfehler ist.

Loforte und Kollegen berichteten 2010 in einer retrospektiven Studie mit insgesamt 66 Kindern, die intraoperativ an die ECMO kamen, über eine Überlebensrate von 54,5%. Der am häufigsten vertretene Herzfehler in dieser Studie mit insgesamt 14 Fällen war die TGA. Von diesen 14 Patienten überlebten 9 (64,3%) Kinder (Loforte et al. 2010).

Das Patientenkollektiv in der aktuellen Studie ließ sich bezüglich des Operationsziels in zwei Gruppen (kurativ und palliativ) einteilen. Wenn Patienten mit univentrikulärem Herzen transplantiert werden konnten, wurden diese der kurativen Gruppe zugeordnet. Es zeigte sich

ein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Mortalität. Dabei hatten Patienten mit einem kurativen OP-Ansatz bessere Überlebenschancen (75,5%) als Patienten mit einem palliativen OP-Ansatz (42,4 %).

Die Einteilung der ECMO-Indikationen erfolgte in 4 Gruppen: drohendes LCOS (low cardiac output syndrom) (17), LCOS (33), failure to wean (erfolgloser Abgangsversuch von der Herzlungenmaschine) (24), ECPR (extrakorporale kardiopulmonale Reanimation) (17).

Sasson und Mitarbeiter hatten 2013 in einer Studie mit 62 Patienten, die nach einer Korrektur-Operation eine ECMO-Therapie benötigten, zwei Indikationen angegeben: failure to wean from CPB (kardiopulmonaler Bypass) und CPR (kardiopulmonale Reanimation). Dabei konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in beiden Gruppen festgestellt werden (Sasson et al. 2013).

Die Arbeitsgruppe von Loforte unterschieden 2010 sieben ECMO-Indikationen: LCOS (low cardiac output syndrom), LVF (linksventrikuläres Versagen), RVF (rechtsventrikuläres Versagen), failure to wean (fehlgeschlagener Abgang von der Herzlungenmaschine), Hypoxämie, Arrhythmie und PHT (pulmonalarterielle Hypertonie). Von 66 Kindern in dieser Studie hatten 46 Patienten failure to wean from CPB als ECMO-Indikation (Loforte et al. 2010).

17 Patienten in der aktuellen Studie erhielten eine ECMO bei drohendem LCOS (low cardiac output syndrom). In dieser Patientengruppe lag die Überlebensrate bei 76,5 % und somit höher als in den anderen Gruppen. Die meisten Patienten benötigten dabei aufgrund vorbestehender pulmonalarterieller Hypertonie eine ECMO. Interessant ist, dass es Hinweise dafür gibt, dass die pulmonalarterielle Hypertonie sich nach einer ECMO-Therapie verbessern kann (Chai et al. 2011). Eine pulmonalarterielle Hypertonie kann durch den pathologisch erhöhten Blutfluss im Lungenkreislauf bei angeborenen Herzfehlern entstehen. Ferner kann die verminderte Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff zu Hypoxie führen und diese wiederum zu hypoxieinduzierter Vasokonstriktion der Lungenarterie. Die Vasokonstriktion findet vor allem in den Lungenarteriolen statt. Hier kommt es zu Umbauprozessen der Media, die wiederum zu einer manifesten pulmonalarteriellen Hypertonie führen können. So kann es durch den hohen Widerstand in der Lungenstrombahn bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und vor allem bei univentrikulärem Herzen schnell zum Rechtsherzversagen kommen. Außerdem sind dadurch die Oxygenierung des Blutes in der Lunge sowie die Organperfusion beeinträchtigt. Wie schon beschrieben, ermöglicht die ECMO eine Übernahme der Pumpfunktion sowie eine ausreichende Oxygenierung des Blutes. Das

System kann bis zum 100 % des HZV (Herzzeitvolumen) übernehmen. Dadurch kommt es zum einen zur Druckentlastung im Lungenkreislauf und zum anderen zur Beseitigung der Hypoxiezustände durch ausreichende Oxygenierung. Dies könnte der Grund für die Besserung der pulmonalarteriellen Drücke nach der ECMO-Therapie sein.

Um die Volumenbelastung des Lungenkreislaufs zu reduzieren, können während der ECMO-Therapie Interventionen wie zum Beispiel ein Pulmonalarterienbanding sinnvoll sein. In der aktuellen Studie hatten 20 (23%) Patienten von 91 eine Intervention während der ECMO. Das Überleben war jedoch im Vergleich zu Patienten ohne Interventionen niedriger und lag bei 45%. 13 (65%) dieser 20 Patienten hatten eine univentrikuläre Herzmorphologie. Interventionen werden häufig bei komplexen univentrikulären Herzfehlern mit palliativem Ansatz benötigt. Somit ist ein direkter Vergleich mit dem Rest des Patientenkollektivs schwierig. Alwi Mazeni schrieb 2017, dass zwischen 15% und 28% der Patienten nach einer kardialen Operation weiterer katheterbasierter Interventionen bedürfen und dass das Outcome dieser Patienten durch diese Interventionen verbessert werden kann (Alwi Mazeni. 2017).

Itoh und Kollegen haben 2012 in einer Studie mit insgesamt 76 Patienten zwei Patientengruppen verglichen. Dabei unterschieden sie zwischen sogenannter aggressiver und verspäteter ECMO. Die aggressive ECMO kam anhand bestimmter vorgeschriebener Kriterien postoperativ nach einer Korrekturoperation zum Einsatz. Zu diesen Kriterien gehörten: MAD (mittlerer arterieller Druck) < 35 mmHg, Anurie, Laktat > 5 mmol/L, pH-Wert < 7,3, Sauerstoffsättigung < 60% bei 100% Sauerstoffinsufflation. Dabei wurden 45 Patienten der aggressiven ECMO zugeordnet, 75 % der Patienten hatten ein erfolgreiches Weaning und 57,7 % überlebten bis zur Entlassung. Im Vergleich dazu konnten von 31 Patienten mit der sogenannten verspäteten ECMO nur 25,8 % erfolgreich entwöhnt werden und nur 6,5 % überlebten bis zu Entlassung. Das Ziel war, die ECMO vor Eintreten akuter kardialer Dekompensation oder Versagen anderer Organsysteme zu implantieren. Die aggressive ECMO wäre also mit der Indikation „drohendes LCOS“ in unserer Studie vergleichbar. Bei der aggressiven ECMO konnte Itoh et al. 2012 einen signifikanten Vorteil für das Überleben nachweisen (Itoh et al. 2012).

Eine rechtzeitige Entscheidung für eine ECMO-Therapie kann die Überlebenschancen der Patienten verbessern. Hingegen geht die ECMO-Implantation unter Notfallbedingungen mit eher schlechteren Chancen für das Überleben einher (Aharon et al. 2001; Chaturvedi et al. 2004; Alsoufi et al. 2014). Die Häufigkeit der ECMO-Anwendungen sowie die Erfahrungen im Umgang mit dem System in den einzelnen Zentren sind ebenfalls für die ECMO-Implantation

und für den Therapieverlauf entscheidend. Die Unterscheidung zwischen Notwendigkeit einer dringlichen und frühzeitigen ECMO-Anwendung ist häufig schwierig. Jahrelange Erfahrung des medizinischen Personals, klinische Parameter und eine entsprechende Risikostratifikation sind notwendig, um im Einzelfall die Indikation für eine frühzeitige ECMO-Implantation zu stellen. Im Vergleich mit anderen Studien fiel auf, dass eine differenzierte Einteilung in kardiale ECMO-Indikationen schwierig ist und die Entscheidung für eine ECMO-Implantation von Institution zur Institution unterschiedlich gehandhabt wird.

Barbaro und Mitarbeiter fanden 2015 in einer Studie, die Patienten von 1989 bis 2013 einschloss, und auf den Berichten der ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) aus 290 ECMO-Zentren beruht, heraus, dass insbesondere bei Neugeborenen und Erwachsenen die Anzahl der ECMO-Fälle signifikant das Outcome beeinflusst. So hatten Zentren mit hoher jährlicher Anzahl an ECMO-Fällen bei Neugeborenen und Erwachsenen signifikant niedrigere Mortalitätsraten. Bei pädiatrischen Patienten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Barbaro et al. 2015). Beim Vergleich der jährlichen ELSO-Berichte lässt sich feststellen, dass sowohl die jährliche Anzahl der ECMO-Anwendungen als auch die Überlebensraten steigen (ELSO Report. 2010; ELSO Report. 2013).

In der aktuellen Studie sind 17 Patienten unter CPR (kardiopulmonaler Reanimation) an die ECMO (ECPR) gekommen. Diese hatten eine Mortalitätsrate von 64,7 %. Die Arbeitsgruppe von Alsoufi 2009 berichtete in einer Studie, dass die Überlebensraten bei CPR und ECMO in den einzelnen Zentren zwischen 14 % und 44 % liegen (Alsoufi et al. 2009).

Die Studie von Shah und Kollegen ergab 2005 bei Patienten mit CPR (kardiopulmonaler Reanimation) vor ECMO keine signifikante Assoziation mit der Mortalität. Die ECMO-Implantation unter einer CPR ist in einzelnen Fällen die einzige lebensrettende Möglichkeit. Kreislaufwirksame CPR, niedrige Laktatwerte und kardiale Erkrankung wurden als günstige Ausgangsbedingungen für eine ECPR (extrakorporale kardiopulmonale Reanimation) beschrieben (Shah et al. 2005; Atik et al. 2007; Thiagarajan et al. 2007).

Von 89 Patienten wurden Laktatwerte vor ECMO-Implantation erhoben. Laktat wird beim anaeroben Abbau von Glucose unter Hypoxiezuständen bzw. physiologisch bei schwerer Muskelarbeit gebildet. Die statistische Prüfung ergab einen signifikanten Zusammenhang der Laktatwerte mit dem Überleben. So lagen die durchschnittlichen Laktatwerte in der Nicht-Überlebendengruppe um 2,8 mmol höher als die in der Überlebendengruppe. Hohe Werte

wurden vor allem bei Patienten gefunden, die aufgrund einer Hypoxie infolge einer CPR (kardiopulmonaler Reanimation) eine ECMO implantiert bekamen.

Zahlreiche Studien belegen, dass hohe Laktatwerte vor ECMO oder in den ersten 72 Stunden nach ECMO-Implantation signifikant die Überlebenschancen der Patienten reduzieren (Shah et al. 2005; Baslaim et al. 2006; Loforte et al. 2010; Chai et al. 2011). So können Laktatwerte zur Prognoseeinschätzung einer ECMO-Therapie genutzt werden.

8.3 Anthropometrische Daten , Grunderkrankungen

In unserer Studie war die Geschlechterverteilung mit 52% männlichen und 48% weiblichen Patienten relativ ausgeglichen. Weibliche Patienten hatten eine Mortalität von 40,9 % und männliche von 36,2 %. Dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich dieser beiden Gruppen.

Laut der Studie von Shah und Kollegen 2005 mit 84 Kindern, die nach Korrektur Operation an die ECMO gekommen sind, lag der Anteil der männlichen Patienten in der Nicht-Überlebenden Gruppe um 13,1 % höher als in Überlebenden-Gruppe (Shah et al. 2005). Kane und Mitarbeiter hatten 2010 in einer Studie mit 172 Patienten mit kardialer ECMO-Indikation eine bessere Chance für das Überleben bei weiblichen Patienten zeigen können, die sogar statistisch signifikant war (Kane et al. 2012).

Das Alter bei der ECMO hatte in der aktuellen Studie einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Das Überleben war vor allem bei Neugeborenen mit 70% gut. Im Vergleich dazu haben einige Studien belegen können, dass Neugeborene ein schlechteres Outcome als ältere Kinder haben.

Mehta und Kollegen berichteten 2013 in einer Publikation, die Daten aus dem Bericht der ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) aus weltweit 200 ECMO-Zentren enthält, dass Neugeborene bei einer kardialen ECMO-Indikation im Jahr 2012 Überlebensraten von 45 % und ältere Kinder von 55% hatten. Somit lag die Mortalität bei Neugeborenen um 10 % höher als bei Kindern (Mehta et al. 2013).

Die Arbeitsgruppe von Shah untersuchte 2005 in einer Studie 84 Kinder mit Herzfehlern, die postoperativ an die ECMO gekommen sind und stellte ebenfalls fest, dass die

Überlebenden durchschnittlich 28 Tage älter als die Patienten der Vergleichsgruppe waren (Shah et al. 2005).

Bei präoperativer ECMO bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern lag auch in der Studie von Bautista-Hernandez et al. 2009 das durchschnittliche Alter der Überlebenden 0,5 Monate über dem der Nicht-Überlebenden. Signifikant bezüglich der Mortalität war dies jedoch nicht (Bautista-Hernandez et al. 2009).

Clark et al. gaben 2011 in einer Studie ein Überleben von Neugeborenen, die nach einer Korrektur-Operation an die ECMO gekommen waren, von nur 39% an (Clark et al. 2011).

In der Publikation von Stiller und Kollegen, die auf dem Bericht der ELSO beruht, wurde ebenfalls aufgeführt, dass jüngere Kinder ein höheres Mortalitätsrisiko als ältere Kinder haben (Stiller et al. 2011).

Das bessere Überleben bei Neugeborenen in der aktuellen Studie könnte dadurch erklärt werden, dass die Mehrheit (21 Kinder) ein biventrikuläres Herz und nur 9 ein univentrikuläres Herz hatten. Nur 4 Neugeborene sind unter der CPR (kardiopulmonaler Reanimation) an die ECMO gekommen. 2 Neugeborene hatten während der ECMO eine Sepsis. 21 von 30 Neugeborenen hatten Operationen mit einem kurativen Ansatz. Im Vergleich dazu hatten ältere Kinder mehr palliative Operationen. Von 61 Kindern, die älter als 4 Wochen alt waren, hatten 28 ein univentrikuläres Herz und 10 eine Sepsis während der ECMO. Von den 6 Schulkindern hat kein Kind bis zur Entlassung überlebt. Statistisch hing in unserer Studie das Alter signifikant mit dem Überleben der Patienten unter ECMO zusammen. Je älter die Kinder waren, desto höher war die Mortalität.

Neugeborene und Säuglinge machen den größeren Patientenanteil dieser Studie aus. In Bezug auf das Gewicht kam es, ähnlich wie beim Alter, durch den großen Anteil an Neugeborenen und Säuglingen zum signifikant besseren Überleben bei Kindern mit niedrigerem Gewicht. Ein ECMO-System hat verschiedene Kanülengrößen, die abhängig von der Gefäßgröße bei Patienten implantiert werden können. Heute ist eine ECMO-Implantation auch bei Neugeborenen mit einem Gewicht unter 2,5 kg möglich. Die Überlegung, dass Patienten mit einem niedrigeren Gewicht schlechtere Überlebenschancen haben, konnte in den meisten Studien bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern nicht belegt werden. Tendenziell hatten in den meisten Single-Center- Studien Kinder mit größerem Gewicht nur etwas bessere Überlebensraten. So waren in der Studie von Loforte et al. 2010 die

überlebenden Kinder im Durchschnitt 2,5 kg schwerer; der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Loforte et al. 2010).

Alsoufi und Mitarbeiter gaben 2009 in einer Studie mit 180 Kindern bei Überlebenden ein durchschnittliches Gewicht von 4,2 kg und bei Nicht-Überlebenden ein Gewicht von 4,3 kg an. Ein Überlebensvorteil bei Kindern mit größerem Gewicht wurde auch hier nicht beschrieben (Alsoufi et al. 2009).

In der Publikation von Baslaim et al. hatten 2006 die überlebenden Kinder einen Gewichts-Median von 5,2 kg und die verstorbenen Kinder einen von 3,3 kg. Signifikant war dieser Unterschied ebenfalls nicht (Baslaim et al. 2006).

Ein weiterer Parameter, der in die Studie aufgenommen wurde, waren bekannte Grunderkrankungen. Die Überlegung war, dass Patienten mit chromosomalen Anomalien bei kardialer Indikation und ECMO ein schlechteres Outcome haben könnten. In der aktuellen Studie war bei 9 Patienten eine Grunderkrankung wie Trisomie 21 oder DiGeorge-Syndrom bekannt. 2 Patienten in der Studie hatten ein DiGeorge-Syndrom, welches mit einem Immundefekt der T- Lymphozyten einhergeht. Diese Patienten könnten anfälliger für Infektionen sein.

Naimo und Kollegen haben 2016 über einen Zeitraum von 35 Jahren 171 Patienten mit TA (Truncus arteriosus) untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem DiGeorge-Syndrom im späteren Verlauf eine signifikant höhere Mortalität hatten. Diese wurde vor allem auf häufigeres Auftreten von Infektionen zurückgeführt (Naimo et al. 2016).

Die Arbeitsgruppe von Prodhan berichtete 2015 in einer Studie, die auf den Daten der ELSO beruht und 88 Patienten mit einem DiGeorge-Syndrom und einem angeborenen Herzfehler mit 2694 Patienten ohne DiGeorge Syndrom und einem Herzfehler vergleicht, dass die Patienten mit einem DiGeorge Syndrom keine erhöhte Mortalität an der ECMO gegenüber der Vergleichsgruppe hatten. Außerdem stellte sie fest, dass trotz des Immundefektes die Infektionsrate an der ECMO bei Patienten mit DiGeorge Syndrom nicht höher als in der Vergleichsgruppe war(Prodhan et al. 2015).

Bei 7 Patienten mit deutlichen Gesichtsdysmorphien, die keinem Syndrom zugeordnet werden konnten, wurde ebenfalls eine Grunderkrankung vermutet. Patienten mit vorbekannten syndromalen Vorerkrankungen haben häufig zusätzliche Anomalien anderer Organsysteme. Die Annahme, dass diese Patientengruppe ein höheres Sterberisiko an der ECMO aufweist,

konnte in dieser Studie nicht belegt werden. Die Patientengruppe war jedoch sehr inhomogen und relativ klein, so dass keine verlässliche Aussage bezüglich eines Einflusses auf das Überleben getroffen werden konnte.

Kane und Mitarbeiter stellten 2010 in einer Studie mit 172 Patienten fest, dass chromosomale Anomalien zu signifikant erhöhter Mortalität bei Patienten, die unter CPR (kardiopulmonaler Reanimation) eine ECMO implantiert bekommen, führen (Kane et al. 2010).

Uppu und Kollegen verglichen 2013 ebenfalls Patienten mit und ohne ein genetisches Syndrom und kongenitalen Herzfehlern und stellten fest, dass bezüglich der ECMO-Dauer und der Mortalität die beiden Gruppen sich nicht signifikant unterschieden. Die Mortalität in der Patientengruppe mit Syndrom lag bei 42 % und in der Patientengruppe ohne Syndrom bei 40% (Uppu et al. 2013). Eine ECMO-Therapie kann daher bei Patienten mit bekannten chromosomalen Anomalien und einem Herzfehler angewendet werden. Die Überlebenschancen sind mit denen von Patienten ohne bekannte chromosomale Anomalien vergleichbar (Cashen et al. 2016).

8.4 Neurologische Komplikationen und zerebrale Bildgebung

Neurologische Komplikationen treten unter ECMO mit ca. 20% relativ häufig auf (Polito et al. 2013). Diese reichen von kleinen subtilen Krampfanfällen bis hin zu schweren zerebralen Blutungen, die nicht mit dem Leben vereinbar sind. Somit können diese erheblichen Einfluss auf Morbidität und Mortalität der Patienten haben (Hervey-Jumper et al. 2011). In der aktuellen Studie hatte etwa jedes 5. Kind während der ECMO-Therapie neurologische Komplikationen. Insgesamt waren es 19 (21,1 %) von 91 Patienten. Dies entspricht in etwa den in der Literatur beschriebenen Zahlen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität. Dabei lag die Mortalitätsrate in dieser Patientengruppe mit 68,4% deutlich über der Gesamtmortalität 38,5%. Zu den führenden pathologischen neurologischen Befunden gehörten Hirnblutung mit 9 (9,9 %) und Hirninfarkt mit 7 (7,7%) Patienten. Als relevante Determinante stellte sich die Hirnblutung heraus. Von 9 Patienten mit einer Hirnblutung sind 7 (77,8 %) verstorben. Andere Befunde hatten bei geringer Anzahl an Fällen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität zeigen können.

Werho und Mitarbeiter untersuchten 2015 3517 Patienten mit einer kardialen Operation und ECMO und stellten fest, dass 12% des Patientenkollektivs einen Hirninfarkt während der

ECMO erlitten. Patienten mit einem Hirninfarkt hatten eine signifikant höhere Mortalität (75% vs. 51%) (Werho et al. 2015).

In der aktuellen Studie sind von 19 Patienten mit einem pathologischen neurologischen Status 12 (63,2%) während der ECMO verstorben. Bei 7 Patienten konnte die ECMO zunächst erfolgreich explantiert werden. Von den 69 Kindern mit erfolgreichem Weaning konnte bei 5 weiteren Patienten ein pathologischer neurologischer Status detektiert werden. Insgesamt wurden bei 12 (17,4%) Patienten unmittelbar nach ECMO-Explantation neurologische Komplikationen dokumentiert. Von den 12 Kindern mit pathologischem neurologischen Status nach ECMO sind 4 (33,3%) verstorben. Insgesamt hatten 24 (26,4%) Kinder während oder unmittelbar nach der ECMO-Therapie einen pathologischen neurologischen Status. Dabei haben nur 8 (33,3 %) von 24 Kindern bis zur Entlassung überlebt. Kinder mit neurologischen Komplikationen und einem erfolgreichen Weaning hatten ein mit dem Gesamtkollektiv vergleichbares Überleben (66,7 %). Mit ca. 25 % hatte etwa jeder 4. Patient während der ECMO oder unmittelbar danach neurologische Komplikationen. Von allen neurologischen Befunden erhöhte allein das Auftreten von Hirnblutungen signifikant die Mortalität.

Insgesamt wurden 8 (14,3%) von 56 überlebenden Kindern mit einem manifesten pathologischen, neurologischen Befund entlassen. Bei 17 (30,4 %) der Überlebenden wurde eine Entwicklungsverzögerung oder eine Intelligenzminderung dokumentiert. Die Ausprägung dieser Entwicklungsverzögerung war im Rahmen der retrospektiven Studie nicht genauer eruierbar. Der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs bei Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung mit der ECMO ist im Rahmen dieser Studie nicht möglich, da die Patienten zum Teil schwere Grunderkrankungen hatten und die Mehrheit des Patientenkollektivs im Neugeborenen- oder Säuglingsalter untersucht wurde. Außerdem bezog sich der Untersuchungszeitraum der Studie auf die stationäre Zeit bis zur Entlassung. Eine standardisierte neurologische Untersuchung der überlebenden Kinder in Form einer prospektiven Studie zur genaueren Untersuchung der neurokognitiven, motorischen und sozialen Entwicklung sowie zur Untersuchung der Lebensqualität wäre sinnvoll.

Die Arbeitsgruppe von Mehta beschrieb 2013 in einer Studie bei neonatalen Patienten eine kumulative Inzidenz von Hirnblutungen mit 11,1 % und bei zerebralen Krampfanfällen mit 7,2 %. Bei pädiatrischen Patienten hatten 4,9 % Hirnblutungen und 6,8 % zerebrale Krampfanfälle. Neugeborene hatten ein höheres Risiko für das Auftreten neurologischer Komplikationen (Mehta et al. 2013).

Tissot und Mitarbeiter berichteten 2009 in einer Studie mit Patienten, die nach HTX (Herztransplantation) an die ECMO gekommen sind und überlebt haben, dass von 15 Überlebenden 4 (27%) neurologische Komplikationen aufwiesen. Dabei hatten 2 Patienten ein permanentes neurologisches Defizit und 2 Patienten zerebrale Krampfanfälle (Tissot et al. 2009).

Loforte und Kollegen hatten 2010 in einer Studie bei 25 (37,8%) von 66 Kindern eine Hirnblutung feststellen können. Statistisch konnte hier kein Zusammenhang mit der Mortalität festgestellt werden. Die Hirnblutung war jedoch in dieser Studie die häufigste Todesursache (Loforte et al. 2010).

Die Arbeitsgruppe von Barrett untersuchte 2009 retrospektiv 682 Kinder, die aufgrund verschiedener Erkrankungen im Rahmen einer erfolglosen CPR (kardiopulmonale Reanimation) an die ECMO gekommen sind. 147 (22%) Kinder hatten schwere neurologische Komplikationen. Dabei wurden folgende Befunde als neurologische Komplikation definiert: Hirntod, Hirninfarkt und Hirnblutung. Bei Auftreten von diesen Komplikationen lag die Mortalitätsrate bei 89%. Patienten, die aufgrund kardialer Erkrankung unter CPR (kardiopulmonale Reanimation) an die ECMO kamen, hatten weniger neurologische Komplikationen als Patienten mit anderen Indikationen (Barrett et al. 2009).

Alsoufi und Kollegen beschrieben 2009 in einer Studie mit 180 Kindern, die postoperativ eine ECMO implantiert bekamen, dass neurologische Komplikationen während der ECMO signifikant die Mortalität erhöhten. Bei überlebenden Kindern hatten 4% neurologische Komplikationen. In der Nicht-Überlebenden Gruppe hingegen waren es 26% (Alsoufi et al. 2009).

Costello und Mitarbeiter berichteten 2011, dass neurologische Komplikationen während der ECMO zu den häufigsten Komplikationen zählen. Für etwa 1/3 der überlebenden Patienten spielt die neurologische Morbidität eine wichtige Rolle. Dabei haben laut Costello et al. 2011 etwa 10 % der Überlebenden signifikante neurologische Defizite und etwa 15-30% eine mindestens moderat beeinträchtigte Lebensqualität. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass es nur wenige Studien gibt, die neurologische Entwicklung und die Lebensqualität der überlebenden Kinder untersucht haben (Costello et al. 2011).

Die Arbeitsgruppe von Chrysostomou hatte 2013 in einer retrospektiven Studie mit 69 Kindern, die eine ECMO-Therapie hatten und bis zu Entlassung überlebt haben, das neurologische Outcome dieser Kinder analysiert. Das Ergebnis dieser Studie war, dass 75%

der Patienten mit einem normalen oder mild beeinträchtigten neurologischen Status entlassen werden konnten. Davon sind im Intervall weitere 6 Patienten verstorben. Bei Überlebenden konnte im Intervall eine Besserung des neurologischen Status festgestellt werden, so dass die Anzahl der Patienten mit einem normalen oder nur mild beeinträchtigten neurologischen Status auf 81% anstieg. 3(4%) Kinder von den 69 Überlebenden zeigten eine Verschlechterung des neurologischen Status. Von 63 langzeitüberlebenden Kindern hatten 56 (88,9 %) einen normalen oder mild beeinträchtigten neurologischen Status und 7 (11,1 %) einen moderat bis schwer beeinträchtigten neurologischen Status nach dem POPC-Score (Pediatric Overall Performance Category) (Chrysostomou et al. 2013).

Ähnliche Ergebnisse lieferte 2009 die Studie von Prodha et al., in der von 24 Überlebenden 18 (75%) Patienten bei Entlassung einen normalen oder nur mild beeinträchtigten neurologischen Status hatten (Prodhan et al. 2009).

Die meisten Patienten mit angeborenen Herzfehlern kommen bereits im Neugeborenen- oder Säuglingsalter an die ECMO, so dass ein pathologischer neurologischer Status selten vor der ECMO-Therapie bekannt ist. In der aktuellen Studie war bei 6 von 91 Patienten vor ECMO-Implantation ein pathologischer neurologischer Status bekannt, wobei bei 2 von 6 Patienten eine Entwicklungsverzögerung bzw. Intelligenzminderung beschrieben wurde. 1 Patient hatte eine Hirnblutung, 1 einen Hirninfarkt und 2 zerebrale Krampfanfälle in der Vorgeschichte. In unserer Studie ergab sich bei geringer Anzahl an Fällen kein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität. Tendenziell ließ sich jedoch erkennen, dass Patienten schlechtere Überlebenschancen als die Vergleichsgruppe hatten. Von 6 Patienten sind 4 (66,7 %) verstorben. Zu den 2 Überlebenden gehörten ein Patient mit bekannten zerebralen Krampfanfällen und ein Patient mit vorbeschriebener Entwicklungsverzögerung. So können Kinder mit vorbekanntem pathologischen neurologischen Status, in Abhängigkeit von Form und Schwere des Befundes, von einer ECMO-Therapie profitieren. Um genauere Aussagen diesbezüglich zu treffen ist aber die Analyse größerer Patientengruppen nötig.

In der aktuellen Studie untersuchten wir, welche zerebrale Diagnostik/Bildgebung bei ECMO-Patienten zum Einsatz kommt und welchen prognostischen Wert die Befunde der einzelnen Untersuchungstechniken für das Überleben haben können. Insgesamt hatten 75(82,4%) von 91 Kindern eine zerebrale Bildgebung in Form von Kopf-Sonografie, EEG, cCT oder cMRT. 29 (38,7%) der untersuchten Kinder hatten einen pathologischen Befund. 19(65,5%) Kinder mit einem pathologischen Befund sind verstorben. Als pathologische

Befunde wurden dokumentiert: Hirninfarkt, Hirnblutung, epilepsietypische Potentiale, Hirnödeme und Hirnatrophie.

Das am meisten eingesetzte Verfahren war die Schädelsonografie. Sie wurde in 67 (73,6 %) Fällen eingesetzt. 14 (20,9%) von 67 Befunden waren pathologisch. Von diesen 14 Patienten sind 11 (78,6%) verstorben.

Das am zweithäufigsten eingesetzte diagnostische Verfahren war das EEG. Dieses wurde bei insgesamt 31 Patienten dokumentiert. Nachteil dieser Diagnostik ist, dass in einigen Fällen auch bei Vorliegen von zerebralen Krampfanfällen kein pathologischer Befund nachweisbar sein kann. Außerdem ist die Aussagekraft durch die Sedierung eingeschränkt. So konnten bei 5 Patienten epilepsietypische Potentiale und bei 6 weiteren Patienten Hinweise auf eine Ischämie im EEG detektiert werden.

Chrysostomou und Mitarbeiter berichteten in einer Studie 2013, dass in der Kinderklinik Pittsburgh ein initiales EEG direkt nach ECMO-Implantation, sowie tägliche Schädelsonographien als Teil des ECMO-Protokolls standardmäßig durchgeführt werden (Chrysostomou et al. 2013).

Bei 17 unserer Patienten wurde eine cCT durchgeführt. Dieses Verfahren kam vor allem bei Verdacht auf schwere neurologische Komplikationen wie Hirnblutung oder Hirninfarkt zum Einsatz. 11 (64,7%) von 17 Befunden waren pathologisch. Von 11 Kindern sind 7 (63,6%) verstorben. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität. Nachteilig beim cCT ist die Strahlenbelastung, die Nephrotoxizität bei Verwendung von Kontrastmittel und die Notwendigkeit der Mobilisation der Patienten. Im Vergleich dazu können Schädelsonographie und EEG direkt am Patientenbett durchgeführt werden.

Ein cMRT wurde bei 7 Patienten nach Abgang von der ECMO durchgeführt. Dieses Verfahren wurde meistens bei unklaren Befunden im Intervall durchgeführt. Von insgesamt 7 Befunden waren 4 pathologisch. 2 Patienten mit pathologischen cMRT Befunden sind verstorben.

Epilepsietypische Potentiale und Hirnödeme sind häufig Begleitsymptome einer Hirnschädigung und potenziell reversibel. Ein kausaler Zusammenhang mit der ECMO ist also bei diesen neurologischen Befunden, so wie auch bei Hirnatrophie bei schwerkranken Kindern nicht sicher nachweisbar.

Schädelsonographie, EEG und cCT gehören zu etablierten technischen Verfahren während der ECMO-Therapie bei Kindern. Die Schädelsonographie hat im Neugeborenen- und Säuglingsalter einen hohen diagnostischen und prognostischen Stellenwert. Bezüglich der Stellung der zerebralen diagnostischen Verfahren bei ECMO- Anwendung gibt es nur wenige Studien.

8.5 Systemkomplikationen

Zu den technischen Komplikationen zählen: Oxygenatorausfall, Thromben im System, Luftembolien, Kanülen-Diskonnektionen oder Störungen der Pumpe. Die häufigsten Komplikationen sind Thromben im System und Störungen des Oxygenators (Stiller et al. 2011; ELSO Report 2013).

Je länger die ECMO-Dauer war, desto häufiger wurden Thromben im System beobachtet. Von insgesamt 23 (25,3 %) Patienten mit Thromben im System waren 16 (69,6 %) länger als 5 Tage an der ECMO. Je nach Ausmaß der Thrombenbildung im System kann es zu einem erhöhten Widerstand im System sowie zur Verminderung der Flussrate und folglich zu einer systemischen Perfusionsminderung mit Hypoxie kommen. Mit dem Blutstrom verschleppte Thromben können zu Embolien führen und dadurch schwere Organkomplikationen begünstigen. So wurden in der aktuellen Studie bei 6 (46,2 %) von 13 Patienten mit Hirninfarkt Thromben im System dokumentiert. Patienten mit Hirninfarkt hatten mit 46,6% häufiger Thromben im System als der Rest des Patientenkollektivs (25,3%).

Kane und Kollegen hatten 2010 in einer Studie beim Auftreten von System-Komplikationen einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität feststellen können (Kane et al. 2010). 19,9 % des Patientenkollektivs in der Studie von Loforte et al. hatten Thromben im System. Vergleichsweise waren es in unserer Studie 25,3 % des Patientenkollektivs. Die Thrombenbildung war vor allem in der Brücke und im venösen Schenkel zu beobachten (Loforte et al. 2010).

Bei Thrombenbildung im System mit hämodynamischer Relevanz, musste das ECMO-System gewechselt werden. Von insgesamt 13 (14,1 %) Patienten mit einem Systemwechsel konnten nur 4 (30,8 %) Kinder lebend entlassen werden. In der aktuellen Studie konnte bei Auftreten von Thromben im System und der Notwendigkeit eines Systemwechsels ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität nachgewiesen werden.

Loforte und Mitarbeiter hatten 2010 in einer Studie bei 8 von 66 Patienten einen Systemwechsel beschrieben, statistisch zeigte sich kein Zusammenhang mit der Mortalität (Loforte et al. 2010).

Systemkomplikationen, insbesondere Thrombenbildung mit Notwendigkeit eines ECMO-Systemwechsels sind bezüglich des Überlebens der Patienten prognostisch relevant. Dabei spielt das Gerinnungssystem für ein reibungsfreies Zusammenspiel von menschlichem Organismus und Maschine die zentrale Rolle. Um eine Aktivierung des Gerinnungssystems bei Kontakt mit Fremdmaterial zu verhindern, wird das Blut während der ECMO-Therapie mit Heparin oder Argatroban antikoaguliert. Unter Antikoagulation ist gerade bei Patienten mit postoperativer Indikation das Blutungsrisiko erhöht. Mediastinale Nachblutungen im postoperativen Verlauf sind bei Kindern mit kongenitalen Herzerkrankungen relativ häufig. In der aktuellen Studie hatten 60 Kinder, die intra- oder postoperativ an die ECMO gekommen waren, aufgrund von Nachblutungen eine Rethorakotomie. Ein Zusammenhang mit der Mortalität konnte hier, ähnlich wie in der Literatur beschrieben, nicht festgestellt werden. Durch eine rechtzeitige operative Revision und Ersatz von Gerinnungsprodukten konnten die meisten Kinder stabilisiert werden.

Kane und Kollegen fanden 2010 in einer Studie mit 178 Patienten bei 65 Patienten Blutungen, die chirurgisch revidiert werden mussten, an. Die Häufigkeiten der Blutungen waren in der Überlebenden- und Nicht-Überlebenden Gruppe relativ gleich verteilt. Somit gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens (Kane et al. 2010). Die Arbeitsgruppe von Loforte berichtete 2010 über eine Rethorakotomierate von 37,8 % ebenfalls ohne signifikanten Einfluss auf das Überleben (Loforte et al. 2010).

Als Weaning wird die Entwöhnung oder der Abgang von der ECMO bezeichnet. Wenn die Flussrate der ECMO noch etwa 25 % des HZV beträgt und der klinische Zustand des Patienten dies zulässt, wird versucht, das System zu explantieren. Dabei wird während der Entwöhnung die Herzfunktion mittels einer TEE (Transösophageale Echokardiographie) beobachtet. Der klinische Zustand sowie Blutgase und Vitalparameter werden kontrolliert. Bleibt der Patient hämodynamisch stabil, werden die Kanülen nach ca. einer Stunde entfernt. Das Weaning erfolgt anhand eines standardisierten Protokolls. Zwischen einzelnen Zentren kann es Abweichungen geben (Loforte et al. 2010).

Ein Weaning gelingt nicht immer: Wird der Patient trotz maximaler inotropischer Therapie hämodynamisch instabil und muss weiterhin von der ECMO unterstützt werden, spricht man

von frustriertem Weaning. Unsere Überlegung war, dass frustriertes Weaning mit schlechterem Outcome einhergehen kann. Es wurde bei 11 (12,1 %) von 91 Patienten ein frustriertes Weaning dokumentiert. 3 Patienten mussten bei fehlender kardialer Erholung an ein VAD-System angeschlossen werden. Statistisch ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität. Tendenziell konnte man jedoch erkennen, dass die Mortalität in der Gruppe „frustriertes weaning“ trotz der geringen Anzahl an Fällen mit 63,6 % höher als im Gesamtkollektiv war. Eine ECMO-Dauer über eine Woche geht mit signifikant erhöhtem Risiko für technische und patientenbezogene Komplikationen einher. Eine rechtzeitige Entscheidung für weitere Therapieschritte wie katheterbasierte oder operative Interventionen, Herztransplantation oder Implantation eines VAD-Systems haben in diesem Zeitraum einen wichtigen Stellenwert für das Überleben der Kinder.

Das Überleben bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO am Kinderherzzentrum der Uniklinik Gießen lag mit 61,5 % im Vergleich zu anderen Zentren im oberen Durchschnittsbereich. Zahlreiche Variablen haben im Rahmen der univariaten Datenanalyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität gezeigt. Patienten mit univentrikulärem Herzen und Auftreten einer Sepsis hatten eine besonders hohe Mortalität. Die frühzeitige Entscheidung für eine ECMO-Implantation vor Eintreten von Organkomplikationen kann den Therapieverlauf günstig beeinflussen. Neurologische Komplikationen traten bei etwa jedem 5. Patienten unter der ECMO auf und hatten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. 14 % der Überlebenden wurden mit einem pathologischen neurologischen Befund entlassen. Daher wäre die Nachuntersuchung der überlebenden Kinder hinsichtlich der neurokognitiven, motorischen und sozialen Entwicklung, sowie die Erfassung der Lebensqualität im Rahmen einer prospektiven Studie sinnvoll.

9. Limitationen der Studie

Bei geringer Anzahl an Fällen kann teilweise trotz statistischer Signifikanz keine sichere Aussage bezüglich eines Zusammenhangs mit dem Überleben getroffen werden. Ferner muss beachtet werden, dass die Datenerhebung retrospektiv erfolgte und die Richtigkeit der erhobenen Daten nicht geprüft werden kann. Weitere wichtige Faktoren, die im Rahmen dieser Studie nicht erhoben wurden, jedoch für das Überleben der Patienten relevant sein können, sind: Gerinnungskomplikationen (insbesondere disseminierte intravasale Koagulopathie), Hämolyse und Einsatz von Gerinnungsprodukten, pulmonale Komplikationen (z.B. Lungenblutung, Pneumothorax, Pneumonie), gastrointestinale Komplikationen (insbesondere Leberversagen und Darmblutungen), Vor-Operationen so wie die CPB-Zeit (Kardiopulmonale-Bypass-Zeit).

10. Zusammenfassung

Retrospektiv wurden Daten von 91 Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen, die im Zeitraum von 2000-2013 eine ECMO-Therapie im Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Gießen hatten, erhoben. Ziele dieser Studie waren die Ermittlung der Mortalität und der Morbidität sowie die Identifizierung möglicher Risikofaktoren, die das Überleben der Kinder beeinflussen.

Das Patientenkollektiv bestand aus 47 (51,6%) männlichen und 44 (48,4%) weiblichen Patienten. Die Patienten waren 0-203 Monate (Median: 3) alt und 2,3- 40 kg (Median: 4,6) schwer. 86 (94,5 %) Kinder kamen postoperativ und 5 (5,5 %) präoperativ an die ECMO. ECMO-Indikationen waren: LCOS (low cardiac output syndrome) 33 (36,3 %), fehlgeschlagener Abgang von der Herzlungenmaschine 24 (26,4 %), ECPR (extrakorporale kardiopulmonale Reanimation) 17 (18,7 %), drohendes LCOS 17 (18,7 %).

56 (61,5%) Patienten überlebten bis zur Entlassung. 35 Kinder (38,5%) verstarben an therapierefraktärem Herzkreislaufversagen (18), Multiorganversagen (12), Hirnblutungen (2), Sepsis (2) oder Hirninfarkt (1).

Mögliche prognostisch bedeutsame Variablen wurden in einer Datenbank dokumentiert, kodiert und statistisch ausgewertet. Die Gruppen „Überlebende und Nicht-Überlebende“ wurden auf signifikante Unterschiede untersucht. Für die univariate Analyse wurden der Chi²-Test und der t-Test angewendet. Die multivariate Analyse erfolgte mittels logistischer Regression, gefolgt von einer Diskriminanzanalyse.

Für 14 Variablen konnte bei Vergleich beider Gruppen in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden: univentrikuläres Herz ($p < 0,00001$), Alter ($p = 0,013$), Gewicht ($p < 0,0001$), ECMO-Dauer ($p = 0,009$), Dialyse ($p = 0,009$), Thromben im System ($p = 0,0004$), Sepsis ($p = 0,00005$), Systemwechsel ($p = 0,014$), neurologische Komplikationen ($p = 0,006$), insbesondere Hirnblutungen ($p = 0,011$), pathologische zerebrale Bildgebung ($p = 0,001$), ECPR ($p = 0,01$), palliatives Operationsziel ($p = 0,005$) und Laktat vor ECMO ($p = 0,004$).

Die multivariate Analyse ergab, dass das Zusammentreffen der beiden Faktoren „univentrikuläres Herz“ und „Sepsis“ mit einem besonders schlechten Outcome einhergeht. In der Patientengruppe mit univentrikulärem Herzen sind von 34 Patienten 23 (67,6%)

verstorben. Von 12 Patienten mit der Diagnose Sepsis sind 11 (91,7%) Patienten verstorben. Von 8 Patienten mit univentrikulärem Herz und Sepsis hat keiner überlebt 8(100%).

Zusammenfassend konnte mittels retrospektiver Datenerhebung basierend auf der Analyse von 91 Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO-Therapie gezeigt werden, dass zahlreiche Faktoren das Mortalitätsrisiko beeinflusst haben. Bei etwa 20 % der Patienten traten während der ECMO neurologische Komplikationen auf, die signifikant die Mortalität erhöhten. Etwa 14 % der überlebenden Patienten wiesen bei Entlassung einen pathologischen neurologischen Status auf. Pathologische zerebrale Diagnostik war prognostisch relevant und ging mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Die Schädelsonografie hat im Neugeborenen- und Säuglingsalter einen hohen diagnostischen Stellenwert während der ECMO-Therapie.

Die Beurteilung des Langzeitüberlebens und der neurokognitiven Entwicklung der überlebenden Kinder mittels einer prospektiven Studie mit standardisierten neurologischen Tests wäre sinnvoll.

11. Summary

We retrospectively collected data from 91 children with congenital heart disease and ECMO treatment in the period from 2000 to 2013. The aim of the study was to describe overall survival and neurological outcome, identify factors associated with poor outcomes and analyze survivors and non - survivors for statistically significant differences.

47 (51.6 %) male and 44 (48.4 %) female patients, in total 91 patients, were included in the study. The children were between 0 and 203 months (median: 3) old and weighing between 2,3 and 40 kg (median: 4.6 kg). Indications for ECMO therapy were: LCOS (low cardiac output syndrome) 33 (36.3 %), failure to wean from CPB (cardiopulmonary bypass) 24 (26.4 %), ECPR (extracorporeal cardio pulmonary resuscitation) 17 (18.7 %), in risk of LCOS 17 (18.7 %).

The overall survival rate of this cohort was 56 (61.5 %). Of the 91 patients placed on ECMO 22 (24.2%) died during ECMO. 3 (3.3%) patients received VADs (ventricular assist device) and 1 (1.1%) patient was successfully heart transplanted. After decannulation 13 (14.3%) further patients died during hospital stay. Causes of death were: refractory cardiovascular failure in 18 patients, multiple organ failure (12), cerebral hemorrhage (2), sepsis (2) and cerebral infarction (1).

Factors and complications were collected in a database, anonymized and analyzed statistically. Survivors and no survivors were tested for significant differences. Chi²-Test and t-test were applied for univariate analysis. Multivariate analysis was performed by multivariable logistic regression, followed by discriminant analysis.

14 variables showed statistically significant association with mortality: single ventricle ($p < 0.00001$), ECPR ($p = 0.01$), palliative indication for operation ($p = 0.005$), lactate before ECMO ($p = 0.004$), age ($p = 0.013$), weight (<0.0001), ECMO duration ($p = 0.009$), dialysis ($p = 0.009$), clots in the system ($p = 0.0004$), sepsis ($p = 0.00005$), system change ($p = 0.014$), neurological complications during ECMO ($p = 0.006$), cerebral hemorrhage ($p = 0.011$), pathological cerebral imaging ($p = 0.001$).

The coincidence of two factors „single ventricle“ and „sepsis“ was associated with particularly poor survival on ECMO. In the patient group „univentricular heart“ 23(67,6%) of 34 patients died. Of 12 patients with complication sepsis 11 (91.7%) patients died. All 8(100%) patients with univentricular heart and sepsis did not survive.

We found that in 91 children with congenital heart disease treated with ECMO a lot of variables were associated with increased mortality. Especially the appearance of single ventricle and sepsis was associated with a worse outcome. Further studies including more patients with univentricular heart are necessary to analyze this group of patients better.

In approximately 20% of patients neurological complications during ECMO occurred. Neurological complications during ECMO treatment significantly decreased survival. 14% of survivors showed a pathological neurological status at discharge. EEG and cerebral imaging, especially the cranial ultrasound is a good tool to detect neurological complications in newborn and infants. Prospective studies are necessary to evaluate long-term survival, neurocognitive development and life quality in survivors.

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. ECMO-Systeme an der Universitätsklinik-Gießen	7
Tabelle 2. Anzahl kardialer Operationen mit HLM und ECMO-Einsatz am Kinderherzzentrum Gießen ab 2006	9
Tabelle 3. Übersicht über erhobene potentielle Risikofaktoren vor, während und nach ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen	11
Tabelle 4. Anzahl der Überlebenden und Todesursachen (N= 91)	26
Tabelle 5. Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs (N = 91)	27
Tabelle 6. Häufigkeitsverteilung der Herzfehler (N = 91)	29
<i>Tabelle 7. Überlebende in Bezug auf den Herzfehler (N = 91)</i>	<i>31</i>
Tabelle 8. Gründe für die ECMO bei Patienten mit drohendem LCOS (n = 17)	33
Tabelle 9. Überleben in Abhängigkeit von der ECMO - Indikation (N= 91)	34
Tabelle 10. ECMO-Zeitpunkt in Bezug auf die Herzoperation (N = 91)	44
Tabelle 11. Interventionen während der ECMO (n=20)	47
<i>Tabelle 12. Übersicht über potenzielle Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO vor Therapiebeginn, statistische Ergebnisse der univariaten Datenanalyse (N=91)</i>	<i>49</i>
Tabelle 13. Übersicht über potenzielle Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO während der Therapie, statistische Ergebnisse der univariaten Datenanalyse (N=91)	50
<i>Tabelle 14. Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse</i>	<i>51</i>

13. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Grundprinzip des ECMO-Systems	15
Abbildung 2. Prognose in Abhängigkeit von der Herzanatomie (N=91)	35
Abbildung 3. Prognose in Abhängigkeit des Laktatspiegels in mmol/l (N=89)	36
Abbildung 4. Prognose in Abhängigkeit einer Dialyse(N=91).....	37
Abbildung 5. Prognose in Abhängigkeit einer Sepsis (N=91).....	37
Abbildung 6. Prognose in Abhängigkeit eines pathologischen Status vor ECMO (N=91)	38
Abbildung 7. Prognose eines pathologischen neurologischen Status während ECMO (N=91)	39
Abbildung 8. Prognose in Abhängigkeit eines pathologischen neurologischen Status nach ECMO (N=91)	40
Abbildung 9. Prognose in Abhängigkeit einer pathologischen neurologischen Bildgebung (N=91).....	41
Abbildung 10. Pathologische Befunde in der Schädelsonographie (n=14).....	41
Abbildung 11. Pathologische EEG-Befunde (n=11)	42
Abbildung 12. Pathologische CCT-Befunde (n=11)	43
Abbildung 13. Prognose in Abhängigkeit vom OP-Ansatz (N = 91)	45
Abbildung 14. Prognose in Abhängigkeit von Thromben im System (n=91)	46
Abbildung 15. Prognose in Abhängigkeit vom Systemwechsel (N = 91).....	46
Abbildung 16. Prognose bei Patienten mit UVH und Sepsis (N=91)	52

14. Literaturverzeichnis

1. Aharon AS Davis C; Drinkwater Jr.; Churchwell Kevin B; Quisling Susannah V.; Reddy V. Seenu; Taylor Mary; Hix Sue; Christian Karla G.; Pietsch John B.; Deshpande Jaaynt K; Kambam Jay; Graham Thoras P.; Chang Paul A.: "Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesions"; In: *The Annals of thoracic surgery*; 2001
2. Alsoufi, Bahaaldin; Al-Radi, Osman O.; Gruenwald, Colleen; Lean, Lynn; Williams, William G.; McCrindle, Brian W. et al. : "Extra-corporeal life support following cardiac surgery in children: analysis of risk factors and survival in a single institution" In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 35 (6), S. 1004–1011; 2009
3. Alsoufi, Bahaaldin; Awan Abid; Manlhiot Cedric; Al- Halees Zohair; Al- Ahmadi Mamdouh; McCrindle Brian W.; Alwadai Abdullah: "Does Single Ventricle Physiology Affect Survival of Children Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Support Following Cardiac Surgery?" In: *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*; January 8, 2014
4. Alwi, Mazeni: "ECMO in children post cardiac surgery-opportunity for redress." In: *Anatolian journal of cardiology* 18 (6), S. 431–432. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.; 2017
5. Ari R. Joffe; Lequier Laurance; Robertson Charlene M.T.: "Pediatric Outcomes After Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Disease and for Cardiac Arrest"; A Review In: *ASAIO Journal*, S. 297–310; 2012
6. Askenazi J. David; Selewski T. David; Paden L. Matthew; Cooper S. David; Bridges C. Brian; Zappitelli Michael; Fleming M. Geoffrey: "Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation"; In: *Critical Journal of the American Society of Nephrology*; no 8 1328-1336; August 07, 2012
7. Atik Fernando A.; Santos de Castro Rodrigo; Passos Succi Fabiana Moreira; Barros Maria Regina; Afiune Cristina; Succi Guilherme de Menezes; Corso Ricardo B.; Faber Cristiano N.; Afiune Jorge Y.; Caneo Luiz Fernando: "Use of Centrifugal Pump and Extracorporeal Membrane Oxygenation as Cardiopulmonary Support in Pediatric Cardiovascular Surgery": Manuscript received March 24; 2007
8. Balsaim Ghassan; Bashore Jill; Al- Malki Falz; Jamjoom Ahmed: "Can the Outcome of ECMO after cardiac surgery be predicted?" In: *Ann Thorac Cardivasc Surg Vol. 12* (No1); 2006
9. Barbaro Ryan P; Odetola Folafulowa O; Kidwell Kelley M; Paden Matthew L; Bartlett Robert H; Davix Matthew M; Annich Gail M: "Association of Hospital – Level Volume of Extracorporeal Membrane Oxygenation Cases and Mortality" In: *American Journal of Respiratory and critical Care Medicine* Volume 191 Number 8/ April 15; 2015
10. Barrett Cindy S; Bratton Susan L; Salvin Joshua W; Laussen Peter C; Rycus Peter T; Thiagarajan Ravi R.: "Neurological injury after extracorporeal membrane oxygenation use to aid pediatric cardiopulmonary resuscitation." In: *Pediatric Critical Care Medicine* 10 (4), S. 445–451; 2009
11. Bartlett Robert H: "Extracorporeal life support: History and new directions." In: *Seminars in Perinatology* 29 (1), S. 2–7. DOI: 10.1053/j.semperi; 2005
12. Bautista-Hernandez Victor; Thiagarajan Ravi R; Thompson Fynn Francis; Rajagopal Satish K; Nento Daniel E; Yarlagadda Vamsi et al.: "Preoperative Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Cardiac Surgery in Children With Congenital Heart Disease" In: *The Annals of Thoracic Surgery* 88 (4), S. 1306–1311. DOI: 10.1016/j.athoracsur; 2009
13. Böttcher VV; Alexi- Mekishvilli R; Hetzer: „Geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation Isolierte Organperfusion im 19. Jahrhundert“ In: *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 14:93–99 (Band 14, Heft 3); 2000
14. Cashen Katherine; Taemyn K. Hollis; Ralph E. Delius; Kathleen L. Meert: "Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric cardiac failure: Review with a focus on unique subgroups"; In: *Journal: Progress of Pediatric Cardiology* May 17, 2016

15. Chai P. J.; Jacobs J. P.; Dalton H. J.; Costello J. M.; Cooper D. S.; Kirsch R. et al.: "Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for post-operative cardiac arrest. Indications, techniques, controversies, and early results--what is known (and unknown)" In: *Cardiology in the young* 21 Suppl 2, S. 109–117. DOI: 10.1017/S1047951111001685; 2011
16. Chaturvedi, R. R.: "Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric open heart surgery" In: *Heart* 90 (5), S. 545–551. DOI: 10.1136/hrt.2002.003509; 2004
17. Chauhan S; Subin S.; "Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: Physiology and principles" Part 1.; In: *Ann Card Anaesth*; 2011
18. Chen Jonathan M.; Richmond Marc E.; Charette Kevin; Takayama Hiroo; Williams Mathew; Gilmore Lisa et al: "A decade of pediatric mechanical circulatory support before and after cardiac transplantation" In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 143 (2), S. 344–351. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.072; 2012
19. Chrysostomou Constantinos; Maul Timothy; Callahan Patrick M.; Nguyen Khoa; Lichtenstein Steven; Coate Emma G. et al: "Neurodevelopmental Outcomes after Pediatric Cardiac ECMO Support" In: *Front. Pediatr.* 1. DOI: 10.3389/fped.2013.00047, 2013
20. Clark Joseph B; Pauliks Linda B.; Myers John L.; Ündar Akif: "Mechanical Circulatory Support for End-Stage Heart Failure in Repaired and Palliated Congenital Heart Disease" In: *Curr Cardiol Rev.* 7(2): 102–109. doi: 10.2174/157340311797484222; 2011
21. Coskun Kasim O.; Coskun Sinan T.; Popov Aron F.; Hinz Jose; El-Arousy Mahmoud; Schmitto Jan D. et al: "Extracorporeal life support in pediatric cardiac dysfunction" In: *J Cardiothorac Surg* 5 (1), S. 112. DOI: 10.1186/1749-8090-5-112, 2010
22. Costello John M.; David S. Coopera; Jeffrey P. Jacobsa; Paul J.; Chaia Roxanne Kirscha; Tami Rosenthala; Heidi J. Daltona; Joseph N. Grazianoa and James A. Quintessenaa: "Intermediate-term outcomes after paediatric cardiac extracorporeal membrane oxygenation – what is known (and unknown)" In: *Cardiology in the young* Volume 21 / Supplement S2 / December 2011, pp 118-123; 2011
23. D'Udekem Yves; Shime Nobuaki; Lou Song; MacLaren Graeme: "Recurrent or Prolonged Mechanical Circulatory Support" In: *Pediatric Critical Care Medicine* 14, S. S69. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318292e332; 2013
24. Duncan B. W.; Bohn D. J.; Atz A. M.; French J. W.; Laussen P. C.; Wessel, D. L.: "Mechanical circulatory support for the treatment of children with acute fulminant myocarditis" In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 122 (3), S. 440–448. DOI: 10.1067/mtc.2001.115243; 2001
25. ELSO Pediatric Cardiac Failure Supplement to the ELSO General Guidelines: also guidelines for pediatric cardiac failure 1.3 2013, S. 1–7; 2013
26. Fredenburg Tyler B; Johnson Tiffanie R; Cohen Mervyn D: "The Fontan procedure: anatomy, complications, and manifestations of failure" In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 31 (2), S. 453–463. DOI: 10.1148/rg.312105027; 2011
27. Gazit Avihu Z; Gandhi Sanjiv K and Canter Charles C: "Mechanical Circulatory Support of the Critically Ill Child Awaiting Heart Transplantation" In: Address correspondence to this author at the Saint Louis Children's Hospital, Campus Box 8116, One Children's Place/NWT 8th fl., Received January 20, 2009
28. Gupta Punkaj; McDonald Rachel; Chipman Carl W.; Stroud Michael; Gossett Jeffrey M.; Imamura Michiaki; Bhutta Adnan T: "20-Year Experience of Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critically Ill Children With Cardiac or Pulmonary Failure" In: *The Annals of Thoracic Surgery* 93 (5), S. 1584–1590. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.008; 2012
29. Hervey-Jumper Shawn L; Annich Gail M; Yancon Andrea R : "Neurological complication of extracorporeal membrane oxygenation in children" In: *Neurosurg Pediatr* Apr;7(4);338-44.doi:10.3171/2011.1.PEDS10443; 2011

30. Hoffman Julien I.E; Kaplan Samuel: "The incidence of congenital heart disease" In: *Journal of the American College of Cardiology* 39 (12), S. 1890–1900. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01886-7; 2002
31. Imamura Michiaki; Dossey Amy M.; Prodhon Parthak; Schmitz Michael; Frazier Elizabeth; Dyamenahalli Umesh et al: "Bridge to Cardiac Transplant in Children: Berlin Heart versus Extracorporeal Membrane Oxygenation" In: *The Annals of Thoracic Surgery* 87 (6), S. 1894–1901. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.049; 2009
32. Itoh H.; Ichiba S.; Ujike Y.; Kasahara S.; Arai S.; Sano S: "Extracorporeal membrane oxygenation following pediatric cardiac surgery: development and outcomes from a single-center experience" In: *Perfusion* 27 (3), S. 225–229. DOI: 10.1177/0267659111434857; 2012
33. Jung SY; Shin HJ; Jung JW; Park HK; Shin YR; Park YH; Kim NK; Choi JY: "Extracorporeal life support can be a first- line treatment in children with acute fulminant myocarditis" In: *Interact Cardiovasc Thorax Surg*; 2016
34. Kane D. A.; Thiagarajan R. R.; Wypij D.; Scheurer M. A.; Fynn-Thompson F.; Emani S. et al.: "Rapid-Response Extracorporeal Membrane Oxygenation to Support Cardiopulmonary Resuscitation in Children with Cardiac Disease" In: *Circulation* 122 (11_suppl_1), S. S241. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928390; 2010
35. Klüß Christian (Stv. Leitung Kardiotechnik): „Extrakorporales Membran-Oxygenierung (ECMO) und Extracorporeales Life Support System (ECLS)“ In: *Intensiv News Arbeitsgemeinschaft für Intensivpflege*; 2012
36. Kolovos Nikoleta S.; Bratton Susan L.; Moler Frank W.; Bove Edward L.; Ohye Richard G.; Bartlett Robert H.; Kulik Thomas J.: "Outcome of pediatric patients treated with extracorporeal life support after cardiac surgery" In: *The Annals of Thoracic Surgery* 76 (5), S. 1435–1441. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00898-1; 2003
37. Kumar T.; Susheel K; Zurakowski D; Dalton H; Talwar S; Allard-Picou A; Duebener L F et al.: "Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients. Factors influencing outcome" In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 140 (2), 330-336.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.034; 2010
38. Langham Max Raymond; Kays David William; Beierle Elizabeth Ann; Chen Mike K: "Expanded Application of Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Pediatric Surgery Practice" In: *Annals of Surgery*, Pages 766- 774; 2003
39. Loforte A.; Delmo W E M; Stiller B; Huebler M; Alexi-Meskishvili V; Boettcher W et al: "Extracorporeal membrane oxygenation for intraoperative cardiac support in children with congenital heart disease" In: *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 10 (5), S. 753–758. DOI: 10.1510/icvts.2009.220475; 2010
40. MacLaren Graeme; Butt Warwick; Best Derek; Donath Susan: "Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock" In: *Pediatric Critical Care Medicine* 12 (2), S. 133–136. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a4a1; 2011
41. Mehta Amit, Ibsen Laura M: "Neurologic complications and neurodevelopmental outcome"; In: *World Journal of critical Care Medicine*, published Nov. 4; 2013
42. Merrill Eric Dean; Schoeneberg Laura; Sandesara Pratik; Molitor- Kirsch Erica; James O'Brien ; Dai Hongying; Raghuveer Geetha: "Outcomes after prolonged extracorporeal membrane oxygenation support in children with cardiac disease – Extracorporeal Life Support Organization registry study" In: *The American Association for Thoracic Surgery*; 2013
43. Naimo PS; Fricke TA; Yong MS, D'Udekem Y; Kelly A; Radford DJ; Bullock A; Weintraub RG; Brizard CP; Konstantinov IE: "Outcomes of Truncus Arteriosus Repair in Children: 35 Years of Experience From a Single Institution"; In: *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(2):500-511. doi: 10.1053/j.semtcvs.2015.08.009; 2016
44. Paden Matthew L; Conrad Steven A; Rycus Peter T; Thiagarajan Ravi R: "Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012" In: *ASAIO Journal* 59 (3), S. 202–210; 2012

45. Polito Angelo; Barrett Cindy S; Wypij David; Rycus Peter T; Netto Roberta; Cogo Paola E; Thiagarajan Ravi R: "Neurologic complications in neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation. An analysis of ELSO registry data" In: *Intensive Care Med* 39 (9), S. 1594–1601. DOI: 10.1007/s00134-013-2985-x; 2013
46. Prodhan P; Gossett J; Rycus P; Gupta P: "Extracorporeal membrane oxygenation in children with heart disease and del22q11 syndrome: a review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry" In: *Perfusion*. 30(8):660-665; 2015
47. Prodhan Parthak; Fiser Richard T; Dyamenahalli Umesh; Gossett Jeffrey; Imamura Michiaki; Jaquiss Robert DB; Bhutta Adnan T: "Outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) following refractory pediatric cardiac arrest in the intensive care unit" In: *Resuscitation* 80 (10), S. 1124–1129. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.07.004; 2009
48. Quintel Michael: „Auf Leben und Tod“ In: Hg. v. Uni-Spiegel, Uni Heidelberg; 1996
49. Rajagopal Satish K; Almond Chorstopher S; Laussen Peter C; Rycus Peter T; Wypij David; Thiagarajan Ravi R: "Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, an acute myocarditis: A review of the extracorporeal Life Support Organization registry" In: *Crit Care Med*; 2010
50. Sandeep Chauhan; S Subin: "Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: Physiology and principles"; IN: *Ann Card Anaesth* 14(3): 218.29.doi:10.4163/0971-9784.84030; 2011
51. Sasson Lior; Cohen Ilan; Tamir Akiva; Raucher Sternfeld Alona; Berlowitz Yitzhak; Lenczner Orit : "Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Patients: Our Experience in the Last Ten Years" In: *IMAJ*; 2013
52. Sendhil Balasubramanian K; Tiruvoipati Ravindranath; Ami Mohammed; Aabideen Kanakkande K; Peek Giles J; Sosnowski Andrew W; Firmin Richard K: "Factors influencing the outcome of paediatric cardiac surgical patients during extracorporeal circulatory support"; In: *Juornal of cardiothoracic Surgery*; 2007
53. Shah Salman A; Shankarm V; Churchwell Kevin B; Taylor Mary B; Scott B P; Bartilson Randall et al: "Clinical Outcomes of 84 Children with Congenital Heart Disease Managed with Extracorporeal Membrane Oxygenation after Cardiac Surgery" In: *ASAIO Journal* 51 (5), S. 504–507. DOI: 10.1097/01.mat.0000171595.67127.74; 2005
54. Silvey G; Castillo J G: "The Destiny of prominent physicians" In: *BLL* 114 (05), S. 247–250. DOI: 10.4149/BLL_2013_051; 2013
55. Skinner Sean C; Iocono Joseph A; Ballard Hubert O; Turner Marion D; Ward Austin N; Davenport Daniel L et al: "Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry" In: *Journal of Pediatric Surgery* 47 (1), S. 63–67. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.018; 2012
56. Smith Andrew H; Hardison Daphne C; Worden Christy R; Fleming Geoffrey M; Taylor Mary B: "Acute Renal Failure During Extracorporeal Support in the Pediatric Cardiac Patient" In: *ASAIO Journal* 55 (4), S. 412–416. DOI: 10.1097/MAT.0b013e31819ca3d0; 2009
57. Stiller B; Benk C; Schlensak C: "Mechanical cardiovascular support in infants and children" In: *Heart* 97 (7), S. 596–602. DOI: 10.1136/hrt.2009.175067; 2011
58. Tajik Myrthe; Cardarelli Marcelo G: "Extracorporeal membrane oxygenation after cardiac arrest in children: what do we know?" In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 33 (3), S. 409–417. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.12.018; 2008
59. Thiagarajan RR: "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Indications in Children" In: *Pediatr Crit Care Med.*; 17(8 Suppl 1): S155-S159.doi:10.1097/PCC.0000000000000753; 2016

60. Thiagarajan RR; Laussen PC; Rycus PT; Bartlett RH; Bratton SL: "Extracorporeal Membrane Oxygenation to Aid Cardiopulmonary Resuscitation in Infants and Children" In: *Circulation* 116 (15), S. 1693–1700. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680678; 2007
61. Tissot Cecile; Buckvold Shannon; Phelps Christina M; Ivy D Dunbar; Campbell David N; Mitchell Max B: "Outcome of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Early Primary Graft Failure After Pediatric Heart Transplantation" In: *Journal of the American College of Cardiology* 54 (8), S. 730–737. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.062; 2009
62. Ulmer Herbert E: „Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) Wenn der Mittelpunkt des Herzens fehlt.“ In: *Herzblatt* 02; 2012
63. Uppu Santosch C; Goyal Sunali; Gossett Jeffrey M; Yan Karen; Dyo Duy T; Fontenot Eudice E; Imamura Michiaki; Gupta Puncaj: "Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children with Heart Disease and Genetic Syndroms" In: *ASAIO Journal*, 2013
64. Werho David K; Pasquali Sara K; Yu Sunkyung; Donohue Janet; Annich Gail M; Thiagarajan Ravi R: "Epidemiology of Stroke in Pediatric Cardiac Surgical Patients Supported with Extracorporeal Membrane Oxygenation" In: *The Annals of Thoracic Surgery* 100 (5), S. 1751–1757. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.020; 2015

15. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. med. Andreas Hahn (Kinderneurologie/ Sozialpädiatrie) und Dr. med. Thushiha Logeswaran (Kinderkardiologie) für die Vergabe des interessanten Themas, sowie für die jahrelange Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein großer Dank geht an Dr. med. Josef Thul (Kinderkardiologie) und an die Mitarbeiter der Kardiotechnik an der Universitätsklinik- Gießen. Insbesondere an Herrn Josef Gehron für die Hilfe bei der Datensammlung und die professionelle Beratung.

Ein großes Dankeschön gilt Prof. Dr. Dr. Jürgen Hennig (Psychologie und Sportwissenschaft) für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ich danke auch meinem Kollegen Dr. med. David Korte für die Durchsicht und die Korrektur dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie. An meine Eltern, Schwiegereltern, meinen Ehemann und meine Kinder, die jederzeit für mich da waren und mich in jeder Situation unterstützt haben.

Erklärung zur Dissertation

„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 JustusLiebig-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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

Bitte denken Sie an die eigenhändige Unterschrift der Erklärung zur Dissertation!