

**Neurokognitiver Status nach Extracorporaler
Membranoxygenierung aus kardialer Indikation im
Kindesalter**

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

vorgelegt von Koerlings, Anne Mireta, geb. Kehl
aus Kassel

Gießen 2019

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und der Abteilung Kinderneurologie,
Sozialpädiatrie und Epileptologie des Zentrums für Kinderheilkunde,
unter der Leitung von Prof. Dr. B.A. Neubauer,
des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. A. Hahn

Gutachter: Prof. Dr. F. Leichsenring

Tag der Disputation: 25.02.2020

Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Einleitung	2
2.1	Einführung	2
2.2	Grundlagen der ECMO	4
2.2.1	Geschichte	4
2.2.2	Funktionsweise	7
2.2.3	Einsatzgebiet	8
2.3	Indikationen zur ECMO in der Kinderherzchirurgie	10
2.3.1	ECMO in der perioperativen Anwendung	10
2.3.2	ECMO bei akuter kardialer Dekompensation	12
2.3.3	ECMO bei chronischem Herzversagen	13
2.4	Risikofaktoren für eine ungünstige neurologische Prognose nach ECMO	14
2.4.1	Allgemeine Komplikationen der ECMO	14
2.4.2	Komplikationen der ECMO in der Kinderherzchirurgie	14
2.4.3	Neurologische Komplikationen der ECMO	15
2.5	Risikofaktoren für eine ungünstige neurologische Prognose in der Kinderherzchirurgie	17
2.5.1	Kongenitale und präoperative Einflussfaktoren	17
2.5.2	Intraoperative Einflussfaktoren	18
2.5.3	Postoperative Einflussfaktoren	19
2.6	Fragestellungen	20
3	Methodik	21
3.1	Studiendesign	21
3.2	Patienten- und Kontrollgruppe	21
3.3	Studienverlauf	21
3.4	Zielparameter und Einflussgrößen	22
3.5	Datenerhebung und Messmethoden	22
3.5.1	Erfassung des Intelligenzniveaus	23
3.5.2	Erfassung des selektiven Aufmerksamkeitsvermögens	24
3.5.3	Neurologische Statuserhebung	26
3.5.4	Erfassung der motorischen Fähigkeiten	26
3.5.5	Erfassung von Verhaltensmerkmalen	27
3.5.6	Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	28

3.5.7	Erfassung der psychischen Belastung der Eltern	30
3.5.8	Erfassung des sozioökonomischen Status	31
3.5.9	Untersuchungsablauf	31
3.6	Statistik	32
4	Ergebnisse	34
4.1	Basisdaten.....	34
4.1.1	Beschreibung der Patientengruppe.....	34
4.1.2	Parallelisierung der Patientengruppe.....	37
4.2	Unerwartete Ereignisse.....	38
4.3	Untersuchungsergebnisse der Patientengruppe.....	39
4.3.1	Ergebnisse der Intelligenztestung.....	39
4.3.2	Ergebnisse des Aufmerksamkeitstests.....	40
4.3.3	Ergebnisse der neurologischen Untersuchung.....	41
4.3.4	Ergebnisse des Motoriktests.....	41
4.3.5	Ergebnisse der Erfassung von Verhaltensmerkmalen	43
4.3.6	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	43
4.3.7	Ergebnisse der Erfassung der familiären Belastungssituation.....	45
4.3.8	Erfassung des sozioökonomischen Status	46
4.4	Untersuchungsergebnisse der Kontrollgruppe	46
4.5	Vergleich der Ergebnisse beider Untersuchungsgruppen	50
4.6	Evaluation von Risikofaktoren	53
5	Diskussion	55
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	55
5.2	Ergebnisdiskussion im Kontext anderer Studien.....	56
5.2.1	Intelligenzquotient als Hauptzielparameter.....	56
5.2.2	Aufmerksamkeit.....	59
5.2.3	Verhaltensauffälligkeiten	61
5.2.4	Neurologischer Status und motorische Fähigkeiten	63
5.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und elterliche Belastung	65
5.2.6	Risikofaktoren.....	68
5.3	Stärken und Schwächen der Studie.....	68
5.4	Fazit und Ausblick.....	70
6	Zusammenfassung.....	72
7	Summary.....	73

8	Abbildungsverzeichnis	74
9	Tabellenverzeichnis.....	75
10	Literaturverzeichnis	76
11	Anhang.....	81
11.1	Elternanschreiben zur Information über die vorliegende Studie ..	81
11.2	Einwilligungserklärung.....	83
11.3	Fragebogen zur Erfassung des sozioökonomischen Status.....	89
11.4	Neurologische Statuserhebung.....	91
12	Ehrenwörtliche Erklärung.....	94
13	Danksagung	95

1 Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BSI	Brief Symptom Inventory
CBCL	Child Behavior Checklist
CFT-1	Culture Fair Test, Scale 1
CFT-20 R	Culture Fair Test, Scale 2, Revision
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
d2-R	Durchstreichetest, 2. Edition, Revision
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
eCPR	Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
GSI	Global Severity Index
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICH	Intracerebral Hemorrhage
IQ	Intelligenzquotient
KINDL	Test zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern
KKA	Kaseler-Konzentrations-Aufgabe
MABC-2	Movement Assessment Battery for Children, 2. Edition
O ₂	Sauerstoff
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-Revised
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SPSS	Statistik- und Analysesoftware der Firma IBM
VAD	Ventricular Assist Device

2 Einleitung

2.1 Einführung

Der Einsatz mechanischer Herzunterstützungssysteme macht es möglich, Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz oder respiratorischem Versagen passager das Überleben zu ermöglichen. Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zählt gemeinsam mit dem Ventricular Assist Device (VAD) zu den mechanischen Herzunterstützungssystemen. Der Vorteil der ECMO gegenüber dem VAD-System liegt in der gleichzeitigen Unterstützung von pulmonaler und kardialer Funktion, der Anwendbarkeit in jeder Altersstufe sowie der verhältnismäßig weit verbreiteten Anwendung des Systems. Nachteile der ECMO sind hingegen ein höherer Grad an Immobilisation des Patienten und eine kürzere Anwendungszeit [1]. Im Unterschied zur Herz-Lungen-Maschine (HLM), die eine Übernahme der Herzfunktion nur für wenige Stunden ermöglicht, erlaubt der spezielle Aufbau des ECMO-Systems prinzipiell eine mechanische Unterstützung über Tage bis Wochen. Dennoch stellt die ECMO keine kurative Therapieform dar, sondern ist nur eine unterstützende, zeitlich begrenzte Behandlungsmöglichkeit, die eingesetzt wird, bis sich die eigene Herz- und/oder Lungenfunktion des Patienten wieder erholt haben, oder eine alternative Behandlung möglich wird [1]. Vorbedingung für die Implantation eines ECMO-Systems ist also die potentielle Reversibilität des aufgetretenen Schadens oder die Möglichkeit, eine andere Therapie wie beispielsweise eine Herztransplantation durchzuführen. Die Entscheidung für oder gegen eine ECMO gestaltet sich individuell oft sehr schwierig, da bisher Indikationen und Kontraindikationen ungenau definiert sind [2, 3].

Die ECMO ist eine aufwendige, kostenintensive und komplikationsreiche Behandlungsmethode. Prognose und Komplikationsrate sind unter anderem abhängig vom Alter des Patienten (Neugeborene, Kinder und Erwachsene) und von der Indikationsstellung (pulmonale, kardiale oder sonstige Ursache). Neugeborene mit respiratorischer Insuffizienz aufgrund pulmonaler Probleme haben mit einer Überlebensrate von rund 75% die beste Prognose. Die Überlebensrate von Kindern, bei denen eine ECMO aus kardialer Indikation erfolgt, ist mit weniger als 50% hingegen deutlich geringer [4].

Bei herzkranken Kindern gibt es drei Situationen, die eine ECMO notwendig machen können. Operationen mit kardiopulmonalem Bypass unter Einsatz der HLM werden heutzutage standardmäßig bei vielen komplexen angeborenen Herzfehlern durchgeführt. Auch bei bester Operationstechnik kann es während oder unmittelbar nach der Entwöhnung der HLM zum kardialen Versagen kommen [5, 6]. Eine weitere Indikation stellt die akute kardiale Dekompensation im Rahmen einer Herzerkrankung mit erfolgloser medikamentöser Reanimation dar. Zudem kann eine sich langsam und kontinuierlich verschlechternde Herzfunktion Anlass zum Beginn einer ECMO sein. Das Verfahren wird in diesem Fall eingesetzt, um ein akutes Reanimationsereignis mit seinen möglichen negativen Folgen zu vermeiden [3].

Kinder, bei denen eine ECMO erforderlich wird, haben ein hohes Risiko neurokognitive Folgeschäden davon zu tragen. Besonders bedeutsam sind thrombotische Verschlüsse von Hirngefäßen oder Hirnblutungen bei notwendiger Vollheparinisierung. Zudem können vorangegangene kardiale Dekompensationen oder eine frühere chronische Hypoxie sowie die akute Dekompensation zu neurologischen und kognitiven Schäden führen [2]. Es konnte gezeigt werden, dass die genannten Komplikationen mit einer schlechteren neurologischen Prognose assoziiert sind [3, 7].

In einer vorangegangenen Studie mit retrospektiver Datenerhebung und Analyse von 91 Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und ECMO-Therapie fand sich, dass unterschiedliche Faktoren das Mortalitätsrisiko beeinflusst haben [8]. Die Mortalität war insbesondere dann erhöht, wenn es bei Patienten mit univentrikulärer Herzanatomie zu einer Sepsis kam. 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. Eine pathologische zerebrale Bildgebung war prognostisch relevant und ging mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko einher [8].

Während es zahlreiche Studien zur neurokognitiven Prognose für Kinder nach ECMO bei pulmonaler Indikation gibt, sind Nachuntersuchungen bei Kindern nach kardialer ECMO selten [9, 10]. Neurologische oder neurokognitive Untersuchungsbefunde wurden bisher meist während oder kurz nach Durchführung der ECMO erhoben [11, 12]. So untersuchte die Arbeitsgruppe um Ibrahim und Kollegen die neurokognitive Prognose von Kindern nach Behandlung mit mechanischen

Herzunterstützungssystemen. Darunter waren 26 Kinder, die durch ECMO therapiert wurden. Die Datenerhebung zum neurokognitiven Status fand im Rahmen von Fragebögen und Telefoninterviews statt [12]. Lequier und Mitarbeiter untersuchten 18 Kinder nach Therapie mit ECMO bei kardialer Indikation. Dabei wurden sechs Monate nach Anwendung der ECMO die altersentsprechende Form des Wechsler Intelligenztests, sowie die Bayley Scale of Infant Development als Diagnostikinstrument zur Erfassung der kindlichen Entwicklung angewendet [13]. Hamrick und Kollegen untersuchten 17 Kinder nach kardialer ECMO bei einem medianen Alter von 55 Monaten. Der neurokognitive Status wurde im Rahmen von klinisch neurologischen Untersuchungen und Entwicklungstests überprüft [11].

Detaillierte Kenntnisse über die neurologische und psychomentele Entwicklung von Kindern nach ECMO sind wichtig, um Eltern umfassend über Risiken und mögliche Folgen dieser Therapie aufzuklären, und um betroffenen Kindern bestmögliche Fördermaßnahmen zukommen zu lassen. Aufgrund der begrenzten Datenlage sollen in der vorliegenden Studie Kinder bei Zustand nach kardialer ECMO im Alter von 6-18 Jahren mittels standardisierter Testverfahren hinsichtlich ihres neurokognitiven Status untersucht werden. Dabei werden neben der klinisch neurologischen Untersuchung als weitere Parameter der Intelligenzquotient, das Aufmerksamkeitsniveau und der motorische Status erfasst. Darüber hinaus erfolgt eine Befragung der Eltern mittels standardisierter Fragebögen hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten und Lebensqualität der Kinder sowie der psychischen Belastung der Eltern. Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine umfassend angelegte Nachuntersuchung, die helfen soll, Patienteneatern zu beraten und Fördermaßnahmen für die betroffenen Kinder einzuleiten.

2.2 Grundlagen der ECMO

2.2.1 Geschichte

Der erste erfolgreiche Einsatz der mechanischen HLM fand 1954 im Jefferson Medical College Hospital (Philadelphia, USA) statt. Bereits 1931 - während seiner medizinischen Ausbildung - hatte der Chirurg Dr. Gibbon die Idee für eine künstliche Überbrückung des Lungenkreislaufs. Zur damaligen Zeit wurde die fulminante

Lungenembolie durch eine operative Thrombektomie mit sehr hohem perioperativen Letalitätsrisiko therapiert. Als Gibbon eine junge Frau an einer fulminanten Lungenembolie versterben sah, kam ihm die Idee eines Umgehungskreislaufes, der kurzzeitig die Funktion der Lunge übernehmen könnte. 1936 begann Gibbon mit der Entwicklung der HLM. Die zentrale Fragestellung seiner Forschungsarbeit war die künstliche Oxygenierung von Blut. Im Verlauf entwickelte er eine mechanische Pumpe mit Oxygenatorfunktion. Die ersten Modelle dieser frühen HLM wurden zunächst tierexperimentell erprobt. Wichtige Voraussetzung dafür war die Entwicklung des Medikamentes Heparin zur Verhinderung der Koagulation des Blutes innerhalb des für die HLM notwendigen Schlauchsystems [14]. Dies war bereits 1916 durch Zufall von dem Medizinstudenten Jay McLean aus Hundeleber extrahiert und entdeckt worden [15]. Unterbrochen durch den zweiten Weltkrieg konnte Gibbon nach 12 Jahren Forschungsarbeit in einer Operation den Vorhofseptumdefekt eines 18-jährigen Mädchens unter erstmaligem Einsatz der HLM erfolgreich verschließen. Der kardiopulmonale Bypass dauerte 26 Minuten. Die Operation und anschließende Rekonvaleszenz verliefen ohne Komplikationen [14]. Da seine weiteren Patienten starben, führte Gibbon seine Arbeit zunächst nicht fort. In der Zwischenzeit führte Kirklin mit einem Gibbon Type Oxygenator weitere chirurgische Eingriffe durch und nahm eine wichtige Rolle bei der Weiterentwicklung der Maschine ein [16].

Zeitgleich begann die Forschung an der Hypothermie als Methode zur vorübergehenden Senkung des zerebralen Sauerstoffbedarfes mit dem Ziel der Reduktion neurologischer Folgeschäden. Die Arbeitsgruppe um Bigelow veröffentlichte 1950 eine Forschungsarbeit, in der sie erfolgreich bei 39 Hunden unter künstlicher Hypothermie bei 20 °C eine passagere Trennung des Herzens vom Kreislauf operativ herbeiführten. Es zeigte sich, dass bei 20°C Körpertemperatur Sauerstoffverbrauch, kardiale Auswurffraktion, Blutdruck und Herzfrequenz auf bis zu 15 % des physiologischen Normwertes gesenkt werden konnten. Die Idee dazu stammte von dem Wissen über Winterschlaf haltende Säugetiere mit ähnlicher Anatomie, die eine Körpertemperatur von bis zu 3°C tolerieren können [17]. Das erste Mal wurde die Methode der Hypothermie 1952 durch den Operateur Dr. Lewis in Minnesota erfolgreich angewendet. Er verschloss unter Hypothermie erfolgreich den Vorhofseptumdefekt bei einem 5-jährigen Mädchen [18, 19].

Die Oxygenierung des Blutes wurde zunächst durch direkte Vermischung von Sauerstoff und Blut mithilfe des sogenannten Bubble-Oxygenators erreicht. Der dadurch entstehende Schaden der Blutbestandteile limitierte den Einsatz der HLM auf eine Stunde [20]. Daher war die Entwicklung von Membranen zur Oxygenierung des Blutes ein großer Fortschritt in der Geschichte der ECMO. In den 60er Jahren wurde der Einsatz von Silikonmembranen erprobt, die eine fünfmal höhere Permeabilität für Kohlenstoffdioxid (CO₂) als für Sauerstoff (O₂) aufwiesen und somit gut geeignet waren [21].

Hill und Kollegen berichteten 1972 zum ersten Mal von der erfolgreichen Anwendung der Extracorporalen Membranoxygenierung im Falle eines jungen Motorradfahrers. Nach einem Unfall entwickelte der junge Mann ein akutes Lungenversagen (ARDS) und wurde daraufhin drei Tage mittels ECMO beatmet [22]. Der erste Einsatz der ECMO an einem Kind erfolgte 1972 durch Bartlett und Gazzaniga bei einem zweijährigen Mädchen nach einer Vorhofumkehr-Operation nach Mustard bei einer Transposition der großen Arterien (TGA). Die Arbeitsgruppe um Bartlett hatte bereits 1965 mit der Entwicklung von Membranen zur Oxygenierung von Blut begonnen. Vor allem beschäftigten sie sich mit der Physiologie der verlängerten extracorporalen Zirkulation und sammelten Erfahrungen mit dem Einsatz der ECMO an Schafen [20]. 1975 wurde die ECMO durch Bartlett erfolgreich zum ersten Mal bei einem Neugeborenen angewendet, das unter einem Mekoniumaspirationssyndrom und persistierenden fetalen Kreislaufverhältnissen litt [23].

Nach den ersten erfolgreichen Einsätzen stagnierte die Entwicklung der ECMO Therapie des erwachsenen Patienten, da Zapol und Mitarbeiter 1979 eine randomisierte Studie über den Einsatz der ECMO bei ARDS veröffentlichten. Die Studie zeigte keine verbesserte Prognose bei akutem Lungenversagen durch ECMO gegenüber den herkömmlichen Therapieverfahren [24]. Während sich die ECMO in der Pädiatrie als Standardverfahren zur Überbrückung des kardiopulmonalen Kreislaufs etablierte, wurde in der Intensivmedizin des erwachsenen Patienten zunächst an der Entwicklung von reinen Lungenunterstützungssystemen geforscht.

In der Pädiatrie wurde die ECMO vermehrt bei Neugeborenen mit respiratorischem Versagen eingesetzt. Die Arbeitsgruppe von Bartlett publizierte 1986 eine Studie über 50 moribunde Neugeborene, von denen 54% durch Unterstützung der ECMO überlebten. Darunter zeigten Kinder mit persistierenden fetalen Kreislaufverhältnissen

die geringste Mortalität, gefolgt von Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie und Mekoniumaspirationssyndrom. Die höchste Mortalität zeigte sich bei Kindern mit fetalem Atemnotsyndrom und Sepsis [25].

Als Reaktion auf den vermehrten Einsatz der ECMO in spezialisierten Zentren wurde 1989 die Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) gegründet, die seitdem jährlich in Ann Arbor (Michigan, USA) tagt [26]. Hauptaufgaben der ELSO sind die verbesserte Kommunikation zwischen den Zentren, die regelmäßige Aktualisierung der ECMO-Leitlinie und die zentrale Registrierung von Patienten [27]. Im Jahresreport der ELSO vom Januar 2019 waren 112 000 Fälle aus 391 Zentren gelistet [28].

2.2.2 Funktionsweise

Die ECMO ist eine invasive Technik zur Umgehung des kardiopulmonalen Systems [29]. Sie besteht aus den folgenden Komponenten: einem vaskulären Zugang, einem Schlauchsystem, einer Pumpe, sowie einem Oxygenator [30]. Dabei unterscheidet man ein venovenöses System als Ersatz der pulmonalen Oxygenierung von einem arteriovenösen System, das zusätzlich die kardiale Pumpfunktion ersetzt [29].

Die Kanülierung bei Einsatz des venovenösen Systems erfolgt abhängig von Konstitution und Alter des Patienten jugulo-femoral, femoro-jugular oder femoro-femoral [30]. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann die Kanülierung über einen doppelumigen Zugang hergestellt werden [29]. Wird das System arteriovenös eingesetzt, kann der arterielle Zugang beim Neugeborenen über die Arteria carotis erfolgen. In der Herzchirurgie wird die ECMO in der Regel von transthorakal angelegt mit einem arteriellen Zugang zur Aorta ascendens und einem venösen Zugang zum rechten Vorhof [29]. Die drainierende Kanüle muss einen ausreichenden Durchfluss ermöglichen ohne einen zu hohen negativen Druck zu verursachen [30]. Dabei ist der maximale Fluss abhängig von der Kanülengröße und dem Alter des Patienten [31]. Das gesamte Schlauchsystem ist in der Regel mit Heparin beschichtet, um die systemische Antikoagulation gering zu halten [30].

Bei den Pumpsystemen unterscheidet man die Zentrifugal- von der Rollerpumpe. Die Rollerpumpe als okklusives System war klinisch viele Jahre lang der Zentrifugalpumpe überlegen [32]. Vorteil der Zentrifugalpumpe ist das seltenere Auftreten von

Turbulenzen im Blutfluss, wodurch eine Verminderung der Plättchen- und Komplementaktivierung resultiert [33].

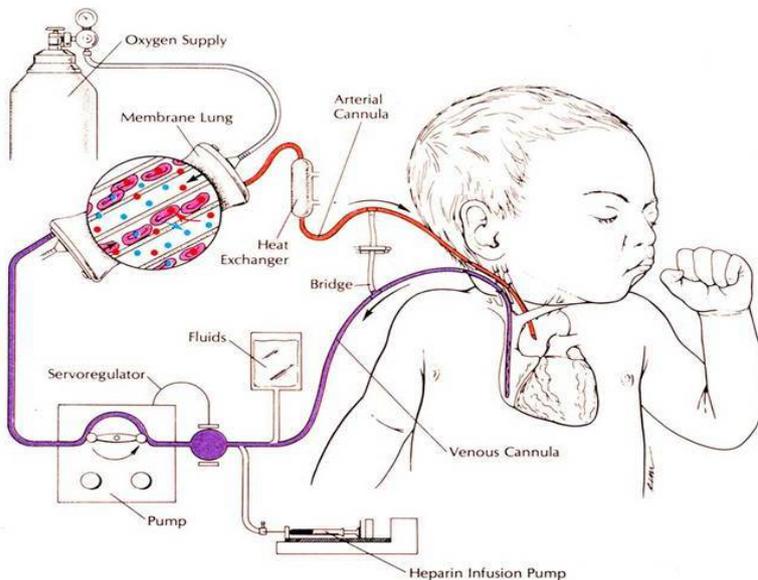


Abbildung 1: Schematische Darstellung der arteriovenösen ECMO bei einem Neugeborenen (Quelle: www.else.org am 30.05.2016)

Zur Oxygenierung des Blutes haben sich zwei Systeme bewährt. Man unterscheidet die Silikonmembran, die aufgrund ihrer Permeabilitätseigenschaften für O_2 und CO_2 gut geeignet ist, von der Hohlfasermembran [21]. Die Silikonmembran kann aufgrund ihres hohen Flusswiderstandes nur in Kombination mit der Rollerpumpe eingesetzt werden [34]. Die Hohlfasermembran hat im Vergleich zur Silikonmembran einen höheren Gastransfer [30]. Nachteilig ist die kürzere Lebensdauer des Oxygenierungssystems, da die Hohlfasermembran aufgrund ihres mikroporösen Aufbaus zur Plasma-Leckage neigt [29].

2.2.3 Einsatzgebiet

Da die ECMO neben einer Blutpumpe über einen Oxygenator verfügt, ist sie zur Behandlung des Kreislaufversagens sowie wie zur Aufrechterhaltung der Oxygenierung geeignet. Man unterscheidet zwei Anwendungsarten der ECMO. Zum einen kann das Verfahren als venovenöse ECMO im Falle eines rein pulmonalen Versagens eingesetzt

werden. Zum anderen findet die venoarterielle ECMO Anwendung bei einem kombiniert kardiopulmonalen oder primär kardialen Versagen [35]. Die ELSO, als übergeordnete, zentrale Institution, veröffentlicht jährlich eine Übersicht über alle Patientenfälle, bei denen die ECMO zum Einsatz kommt. Dabei unterscheidet die ELSO grundsätzlich drei Patientengruppen bezüglich des Alters: Neugeborene (0-30 Tage), Kinder (30 Tage - 18 Jahre) und Erwachsene (>18 Jahre). In allen Altersstufen wird zwischen den zugrunde liegenden Indikationen, die zum Einsatz der ECMO führen, unterschieden. Die Indikationsstellung erfolgt mit durchschnittlich 68 % in allen Altersgruppen häufiger bei pulmonalem Versagen [27].

Nachdem Ende der 1970er Jahre die ECMO im Vergleich zu den herkömmlichen mechanischen Beatmungsverfahren als nicht überlegen in der Behandlung des ARDS des erwachsenen Patienten galt [24], wurde die ECMO vor allem in der Pädiatrie etabliert, sodass heute die Gruppe der Neugeborenen mit einem Anteil von 68 % die größte Patientengruppe darstellt. Hier wird die ECMO überwiegend bei respiratorischem Versagen eingesetzt. Als Hauptursachen werden das Mekoniumaspirationssyndrom, die kongenitale Zwerchfellhernie und die persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen genannt. Die Fallzahlen bleiben seit Ende der 1990er Jahre stabil [27]. In dieser Patientengruppe ist das durchschnittliche Überleben mit 74 % vergleichsweise hoch [36]. Im pädiatrischen Bereich wird die ECMO überwiegend bei pulmonalem Versagen und der therapierefraktären Herzinsuffizienz eingesetzt. Durch ein erweitertes Spektrum des ECMO Einsatzes kam es zu steigenden Fallzahlen mit zunehmend besserem Überleben [35].

Anfang der 1990er Jahre wurde die ECMO wieder vermehrt in der Behandlung des ARDS bei erwachsenen Patienten eingesetzt. Nachdem mehrere Behandlungszentren forderten, dass der Einsatz der ECMO nur in spezialisierten Zentren erfolgen darf, kam es zu steigenden Fallzahlen mit zunehmend verbesserter Prognose [35]. Ein Höhepunkt der Fallzahlen wurde im Jahr 2009 aufgrund der damaligen H1N1 Pandemie verzeichnet. Zuletzt wurde von der ELSO in der Gruppe der Erwachsenen mit pulmonalem Versagen ein Überleben von 60 % genannt [27].

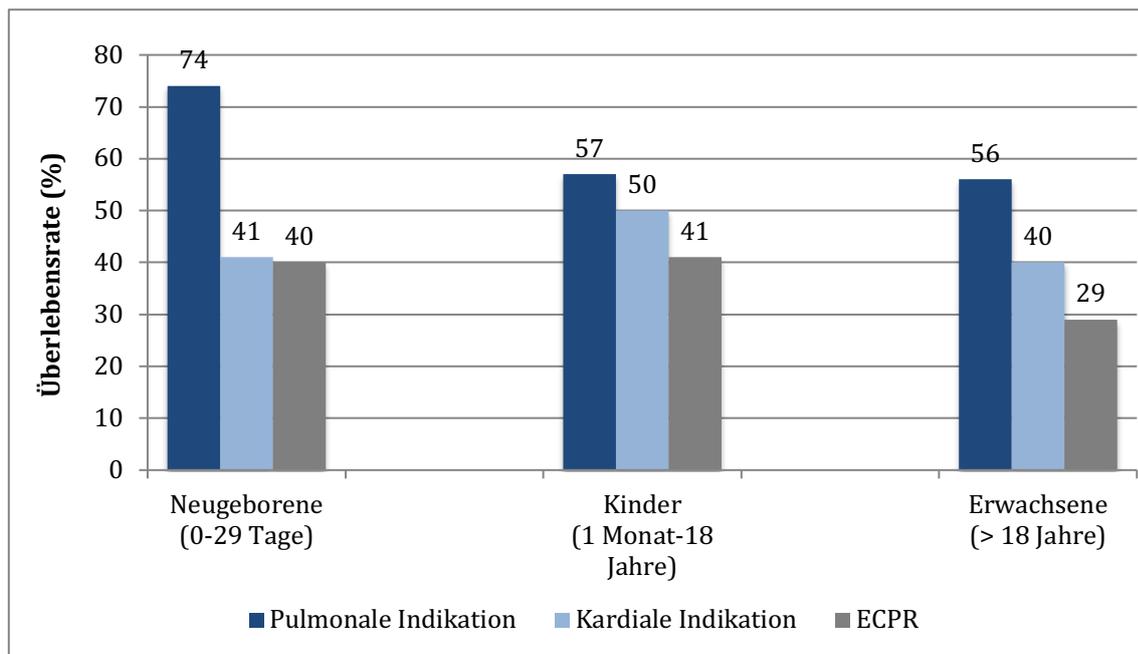


Abbildung 2: Überlebensrate nach ECMO der unterschiedlichen Patientengruppen bei verschiedenen Indikationen (Quelle: Eigene Darstellung der Patientendaten des ECLS Registry Report 2014, ELSO)
Legende: eCPR – Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation

Aktuell wächst die Gruppe der Patienten, bei denen die venoarterielle ECMO zum Einsatz kommt, am schnellsten. Das Gesamtüberleben dieser Gruppe lag 2011 bei 46%, wobei die durchschnittliche Überlebensrate im Vergleich zum Zeitraum von 1990 bis 2000 um 8 % gestiegen ist [27]. Das Überleben für die Altersgruppe der pädiatrischen Patienten wird mit 50 % am höchsten angegeben [36], sodass sich bei steigender Überlebensrate zunehmend die Frage nach einer verbesserten neurologischen Prognose stellt.

2.3 Indikationen zur ECMO in der Kinderherzchirurgie

2.3.1 ECMO in der perioperativen Anwendung

Die ECMO kann prä-, intra- und postoperativ im Rahmen der Korrektur kongenitaler Herzfehler eingesetzt werden. Die präoperative ECMO Anlage stellt in bestimmten Fallkonstellationen eine sinnvolle Möglichkeit dar, den Patienten zu stabilisieren und die chirurgische Korrektur zu planen. Insbesondere Neugeborene mit akutem Kreislaufversagen bei totaler Lungenvenenfehlmündung, höhergradiger Aortenisthmusstenose oder hypoplastischem Linksherzsyndrom können in dieser

Situation profitieren. Die ECMO Implantation ermöglicht die Stabilisierung der Kreislaufparameter vor einem korrigierenden Eingriff und sichert eine adäquate Organperfusion [6].

Neben der präoperativen Implantation kann das Verfahren elektiv zur intraoperativen Kreislaufunterstützung eingesetzt werden. So wurde in der Vergangenheit die venovenöse ECMO zur Unterstützung der Blutoxygenierung während der Implantation von aortopulmonalen Shunts eingesetzt. Mit wachsendem Verständnis für die Funktionsweise und größerem Erfahrungsschatz im Umgang mit der ECMO ist die elektive Unterstützung mithilfe extracorporaler Verfahren möglich und sinnvoll geworden [6].

Am häufigsten wird die ECMO in der Kinderherzchirurgie zur postoperativen Kreislaufunterstützung nach Korrektur kongenitaler Herzfehler angewendet. Indikationen sind hier das „Failure to Wean“ vom kardiopulmonalen Bypass bei transientem Abfall der Herzfunktion und das Low-Cardiac-Output-Syndrom mit generalisierten Symptomen wie progredienter Oligurie, Laktatazidose und Sauerstoffsättigungsabfall [6].

Nach Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses wird im Allgemeinen eine Abnahme der Herzfunktion mit einem Höhepunkt nach acht Stunden beobachtet. In der Regel ist dabei der Einsatz von pharmakologisch kreislaufunterstützenden Maßnahmen ausreichend. Patienten mit langen kardialen Ischämiezeiten oder vorbestehenden linksventrikulären Einschränkungen können häufig nicht direkt vom kardiopulmonalen Bypass entwöhnt werden. In den genannten Fällen ist der Einsatz einer arteriovenösen ECMO bis zur vollen Wiederherstellung der kardialen Pumpfunktion sinnvoll, da dieser eine ausreichende Organperfusion sicher stellt [6].

Ein fortschreitendes Low-Cardiac-Output-Syndrom in der postoperativen Periode kann unterschiedliche Ursachen haben. Bei kongenitalen Herzfehlern liegen häufig ventrikuläre Dysfunktionen, eine postoperativ anhaltende pulmonale Hypertonie oder therapierefraktäre Arrhythmien zugrunde. Die ECMO Anlage kann unmittelbar postoperativ über einen transthorakalen Zugang oder im Verlauf über periphere arteriovenöse Zugänge erfolgen. Diagnostisch muss dabei ein anatomisches Korrelat für die anhaltend schlechte Pumpfunktion des Herzens ausgeschlossen werden [1].

Diverse kongenitale Herzfehler sind mit dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie assoziiert. Zu den häufigsten Ursachen gehören eine vermehrte Blutzirkulation im Lungenkreislauf bei großem Shuntvolumen sowie die postkapilläre pulmonale Hypertension bei chronischer Linksherzinsuffizienz [6]. Aufgrund von therapierefraktären Zuständen kann die ECMO supportiv bis zur chirurgischen Korrektur oder Herztransplantation eingesetzt werden [1]. Gleichzeitig gehen die oben genannten Krankheitsbilder häufig mit einer postoperativ fortbestehenden pulmonalen Hypertonie einher. Die Arbeitsgruppe von Dhillon veröffentlichte 1995 eine Studie zum ECMO Einsatz bei postoperativ fortbestehender pulmonaler Hypertonie. Als vorteilhaft wurde die adäquate Organperfusion mit oxygeniertem Blut und ein Azidoseausgleich während der Regeneration mit langsamer Normalisierung des Lungengefäßwiderstandes beschrieben [37].

2.3.2 ECMO bei akuter kardialer Dekompensation

Bei akuter kardialer Dekompensation kann eine ECMO gestützte Reanimation (eCPR) durchgeführt werden. Die Indikation zur Implantation der ECMO wird bei potentieller Reversibilität des akuten Herz-Kreislauf-Versagens gestellt. Eine weitere Voraussetzung für den Einsatz der ECMO während einer Reanimationsmaßnahme ist die schnelle Verfügbarkeit und Installation des Systems, um neurologische Folgeschäden gering zu halten. Erstmals veröffentlichte die Arbeitsgruppe von del Nido 1992 eine Studie über elf pädiatrische Patienten, die nach herzchirurgischen Eingriffen reanimationspflichtig wurden und mithilfe von ECMO reanimiert wurden. Bei einer Überlebensrate von 64 % war das Ergebnis deutlich besser als von Patienten, die ohne Einsatz der ECMO reanimiert wurden [38]. Seitdem wurde ECMO vermehrt im Rahmen von Reanimationsmaßnahmen eingesetzt. Die Überlebensrate bleibt dabei seit vielen Jahren auf einem stabilen Niveau von ungefähr 40 % [7]. In einer Studie von Morris und Mitarbeitern konnte im Gegensatz dazu keine signifikant höhere Überlebensrate bei eCPR im Vergleich zu konventionell durchgeführter kardiopulmonaler Reanimation (CPR) festgestellt werden. Die Dauer der Herzdruckmassage lag bei konventioneller Reanimation bei 8 Minuten im Vergleich zu 50 Minuten bei der eCPR. Darüber hinaus muss der hohe Aufwand und Kostenfaktor der Implantation einer ECMO unter CPR berücksichtigt werden [39]. Ein wesentlicher Vorteil der ECMO-Implantation unter Reanimation ist jedoch die Möglichkeit zur

Korrektur der physiologischen Parameter wie Körpertemperatur, Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck nach dem Ereignis. Dadurch kann häufig der Einsatz von vasopressiven und inotropen Pharmaka vermieden werden. Zusätzlich werden weniger beatmungsassoziierte Lungenschäden beschrieben [39].

2.3.3 ECMO bei chronischem Herzversagen

Bei fortschreitender Herzinsuffizienz kann das ECMO System elektiv implantiert werden. Häufige Indikationen sind eine fulminante Myokarditis, eine therapieresistente Arrhythmie mit hämodynamischer Dekompensation sowie das Auftreten einer Kardiomyopathie.

Bei Kindern mit dilatativer oder restriktiver Kardiomyopathie sowie nicht korrigierbarem kongenitalen Herzfehler als Ursache einer irreversiblen kardialen Dysfunktion kann die extrakorporale Kreislaufunterstützung genutzt werden, um die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken [1, 6]. Nachteilig ist dabei der begrenzte Zeitraum, in dem die ECMO anwendbar ist. Auf Grund der schnellen Verfügbarkeit dient das System auch zur Überbrückung, bis ein anderes Herzunterstützungssystem implantiert werden kann (bridging-to-bridging). In einer 2003 veröffentlichten Studie wurde ein Zeitraum von mindestens zwei Wochen, der gut toleriert werden kann, genannt. Im Rahmen der Studie wurden zwölf Kinder herztransplantiert. Das Ergebnis war eine Überlebensrate bis zur Krankenhausentlassung von 83 % bei einer ECMO Dauer zwischen 2 und 43 Tagen [40]. Als limitierender Faktor gilt ein Organversagen bei Auftreten von potentiellen Ereignissen wie Hämolyse, Abnahme des pulsatilen Flusses, Sepsis oder wiederholte Bluttransfusionen [6].

Kinder mit einer akuten Myokarditis profitieren sehr von der vorübergehenden Implantation der ECMO. Mit einer Überlebensrate von 60 % stellen diese Patienten die Diagnosegruppe mit dem höchsten Überleben dar. Bei fulminanter Myokarditis gilt die ECMO als Mittel der Wahl, da sie in der Akutsituation verhältnismäßig unkompliziert implantiert werden kann und es sich um ein potentiell reversibles Krankheitsgeschehen handelt. Andernfalls kann die ECMO die Zeit bis zur Transplantation überbrücken [1].

Bei ausgewählten Patienten mit maligner Tachy- oder Bradyarrhythmie und hämodynamischem Funktionsverlust kann die ECMO kurzfristig bis zur Einstellung der

pharmakologischen Therapie oder bis zur Durchführung eines ablativen Verfahrens eingesetzt werden [1].

2.4 Risikofaktoren für eine ungünstige neurologische Prognose nach ECMO

2.4.1 Allgemeine Komplikationen der ECMO

Die ELSO verzeichnet Daten über 46 verschiedene Komplikationen, die durch den Einsatz der ECMO entstehen können. Grundsätzlich werden mechanische von patientenbezogenen Komplikationen unterschieden. Mechanische Komplikationen sind unter anderem ein Funktionsausfall des Oxygenators, Ruptur des Schlauchsystems, Fehlfunktion des Pumpmechanismus sowie Probleme mit den Kanülen. Unter den genannten Komplikationen ist der Funktionsausfall des Oxygenators besonders hervorzuheben. Diese Komplikation ist bei erwachsenen Patienten mit einem Auftreten in 15 % der Fälle verhältnismäßig häufig. Die Überlebensrate der betroffenen Patienten liegt in der Gruppe der Patienten mit respiratorischer Indikation bei 45 % und in der Gruppe der Patienten mit kardialer Indikation bei 35 % [27].

Häufige patientenbezogene Komplikationen, die durch die ELSO erfasst werden, sind Blutungskomplikationen. Dabei nehmen intrakranielle Hämorrhagien, Blutungen im Bereich der Implantationsstelle sowie Herzbeutelamponaden eine wichtige Rolle ein. In der Gruppe der Neugeborenen mit ECMO aus kardialer Indikation ist die intrakranielle Blutung mit einem Vorkommen von 11 % verhältnismäßig häufig und bei einer Überlebensrate von 24 % mit einer schlechten Prognose assoziiert. In allen Patientengruppen ist außerdem die Blutung an der Implantationsstelle mit einem Vorkommen von 6-33 % eine häufig auftretende Komplikation [27].

2.4.2 Komplikationen der ECMO in der Kinderherzchirurgie

Die Daten der ELSO weisen einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Prognose von Patienten mit kardialer Indikation zur ECMO im Vergleich zu Patienten mit pulmonaler Indikation zur ECMO auf. Aktuell wächst die Gruppe der Kinder, die aus kardialer Indikation mithilfe der ECMO therapiert werden, am schnellsten [27]. Dies ist

darauf zurückzuführen, dass die ECMO vermehrt bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern eingesetzt wird. Als Hoch-Risiko-Gruppe sind hier Morbidität und Mortalität vergleichsweise hoch [41].

Typische Komplikationen der ECMO bei angeborenen Herzfehlern und Kardiomyopathien im Kindesalter wurden im Rahmen von Single-Center Studien evaluiert. Alsofi und Mitarbeiter führten eine multivariate Analyse zur Evaluation von Risikofaktoren bei postoperativer Anwendung der ECMO in der Kinderherzchirurgie durch. Retrospektiv wurden die Daten von 180 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 1990 bis 2007 in ihrem Zentrum therapiert wurden. Als Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität einhergingen, nannten die Autoren Nierenversagen, neurologische Komplikationen, lange Dauer der extracorporalen Zirkulation und wiederholten Einsatz der ECMO [42]. Im Rahmen einer Single Center Studie mit 36 Patienten beschrieben Sasaki und Kollegen Blutungen und renale Dysfunktionen als häufigste Komplikationen, gefolgt von neurologischen Schäden, Infektionen und Arrhythmien. Als Risikofaktoren für eine hohe Mortalität beschrieben die Autoren einen hohen Laktatwert bei ECMO Implantation, ein geringes Lebensalter, eine lange ECMO Dauer und das Vorhandensein eines univentrikulären Kreislaufes [41].

2.4.3 Neurologische Komplikationen der ECMO

Neurologische Zwischenfälle unter Anwendung der ECMO gehören zu den gefürchteten Komplikationen, da sie neben einer hohen Mortalität die Morbidität und Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen. Die ELSO differenziert dabei zwischen dem Auftreten von Hirnblutungen, thrombotischen Gefäßverschlüssen und Krampfanfällen. Eine Auswertung aller registrierten Daten der ELSO über neurologische Komplikationen aus dem Zeitraum von 1990 bis 2009 wurde durch die Arbeitsgruppe von Hervey-Jumper durchgeführt und 2011 veröffentlicht. Innerhalb der Studie wurden die Daten von 31.000 pädiatrischen Patienten ausgewertet. 25 % der Kinder wurden aufgrund einer kardialen Indikation durch ECMO unterstützt und 75 % aus pulmonaler Indikation. Patienten mit eCPR wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte mithilfe computertomographischer Bildgebung oder bei Neugeborenen durch einen kranialen Ultraschall [44].

Tabelle 1: Inzidenz und Überlebensrate der neurologischen Komplikationen der ECMO bei kardialer Indikation (Modifiziert nach Hervey-Jumper et al., 2011)

Neurologische Komplikation	Subgruppe	Inzidenz (%)	Überleben(%)
Intrakranielle Hämorrhagie	Total	7,4	36
	Neugeborene (< 1 Monat)	12,3	21
	Säuglinge (1-12 Monate)	5,3	28
	Kinder (1-16 Jahre)	4,4	17
Hirnfarkt	Total	5,7	48
	Neugeborene (< 1 Monat)	3,4	20
	Säuglinge (1-12 Monate)	3,4	35
	Kinder (1-16 Jahre)	4,9	36
Epilepsie	Total	8,4	47
	Neugeborene (< 1 Monat)	8,1	26
	Säuglinge (1-12 Monate)	11	24
	Kinder (1-16 Jahre)	7,4	22

Das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie (ICH) wird bei 7,6 % aller pädiatrischen Patienten beschrieben. Die Überlebensrate bis zur Entlassung liegt in dieser Gruppe bei 36 %. Dabei liegt die Inzidenz einer ICH in der Gruppe der Neugeborenen mit 8,2 % etwas oberhalb des Durchschnittswertes der gesamten pädiatrischen Patientengruppe. In Bezug auf die Indikationsstellung ist das Risiko einer ICH bei Patienten mit kardialer Indikation geringfügig höher (8,4%) als bei Patienten mit pulmonaler Indikation zur ECMO (7,0%) [44]. Hardart und Kollegen untersuchten im Rahmen einer multivariaten Analyse Risikofaktoren, die bei Neugeborenen unter ECMO vermehrt zur ICH führen. Die Autoren beschrieben folgende Risikofaktoren: ein Gestationsalter < 34 Wochen, das Auftreten einer Sepsis, das Vorhandensein einer Koagulopathie, die Anwendung von Epinephrin und das Auftreten einer Azidose mit einem pH < 7,0 vor Anlage der ECMO [45].

Der intrazerebrale Infarkt tritt unter allen pädiatrischen ECMO Patienten mit einer Inzidenz von 5,8 % auf und geht mit einer Überlebensrate von 48 % einher. Auch bei dieser Komplikation weist die Gruppe der Neugeborenen eine höhere Inzidenz von 6,4 % im Vergleich zu den älteren Kindern mit einer Inzidenz von 3,8 % auf. Kinder, die

aus pulmonaler Indikation durch ECMO unterstützt werden, bekommen häufiger einen Hirninfarkt. Die Inzidenz beträgt hier 6,4 %, während sie in der Gruppe der Kinder mit kardialer Indikation nur bei 3,6 % liegt [44].

Klinisch beobachtete Krampfanfälle treten mit einer Inzidenz von 8,6 % in der Gruppe aller pädiatrischen Patienten auf, die mithilfe von ECMO unterstützt werden. Kinder, die jünger als 30 Tage alt sind, haben eine etwas höhere Inzidenz mit 8,8 % im Vergleich zu den älteren Kindern mit einer Inzidenz von 7,7 %. Im Hinblick auf die Indikationsstellung besteht kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Krampfanfällen [44].

2.5 Risikofaktoren für eine ungünstige neurologische Prognose in der Kinderherzchirurgie

Die Mortalität im Rahmen kinderherzchirurgischer Eingriffe sinkt im Laufe der Jahre [46]. Mit einer steigenden Anzahl von Kindern, die das Schulalter erreichen, wird deren neurologische Prognose zu einer wichtigen Fragestellung für behandelnde Ärzte und Eltern. Risikofaktoren, welche die neurologische Prognose von Kindern verändern, können kongenitale sowie prä-, peri- und postoperative Ursachen haben [47].

2.5.1 Kongenitale und präoperative Einflussfaktoren

Limperopoulos und Mitarbeiter untersuchten 131 Kinder, die im Neugeborenen- und Kleinkindalter aufgrund eines kongenitalen Herzfehlers operiert wurden, hinsichtlich prä- und postoperativer neurologischer Defizite. In der Gruppe der Neugeborenen zeigten über 50 % der Patienten präoperativ einen auffälligen neurologischen Status mit muskulärer Hypo- oder Hypertonie, Asymmetrie der Spontanmotorik oder fehlendem Saugreflex. 62 % der Patienten zeigten Verhaltensauffälligkeiten, 7 % Krampfanfälle und 36 % der Patienten hatten eine Mikrocephalie. Auffällig war, dass Kinder mit azyanotischem Herzfehler eine höhere Wahrscheinlichkeit für neurologische Auffälligkeiten hatten als Kinder mit zyanotischem Herzfehler. In der Gruppe der Kleinkinder bis 2 Jahren zeigten 38 % der untersuchten Patienten neurologische Auffälligkeiten wie muskuläre Hypotonie, Agitation, Lethargie, asymmetrische

Spontanmotorik und autistische Züge. 25 % der Patienten hatten eine Mikrozephalie [48].

Die Gründe für einen auffälligen neurologischen Status von Kindern mit kongenitalem Herzfehler sind vielfältig. Die erhöhte Koinzidenz von zentralnervösen und kardialen Fehlbildungen kann zum einen in der parallelen Entwicklung beider Organe in utero und zum anderen durch chromosomale Anomalien erklärt werden. Zusätzlich werden der zerebrale Blutfluss und Sauerstofftransport durch kongenitale Herzfehler beeinflusst, was einen negativen Effekt auf die Entwicklung des Nervensystems des ungeborenen Kindes haben kann [47]. Im Rahmen einer Untersuchung zeigte die Arbeitsgruppe von Andropoulos, dass Kinder mit einem im MRT nachweisbar niedrigem Reifegrad des Gehirns ein höheres Risiko für prä- und postoperative Hirnschäden haben [49]. Die Arbeitsgruppe von Licht und Kollegen konnte einen Zusammenhang zwischen niedrigem zerebralen Blutfluss und dem Auftreten einer periventrikulären Leukomalazie als weiteren Risikofaktor für eine schlechte neurologische Prognose herstellen [50]. Zusätzlich werden die meisten Kinder mit kongenitalem Herzfehler direkt nach ihrer Geburt hospitalisiert und erfahren Maßnahmen wie intravenöse Prostaglandingabe, Intubation mit mechanischer Beatmung und ggf. invasive Maßnahmen wie das Rashkind Manöver, was mit einer erhöhten Gefahr für paradoxe Hirnembolien einhergeht, welche die neurologische Prognose potentiell beeinflussen können [47].

2.5.2 Intraoperative Einflussfaktoren

Unterschiedliche intraoperative Maßnahmen gefährden die neurologische Prognose des Patienten. Dazu gehören die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses bzw. des hypothermen Kreislaufstillstandes und die Höhe des intraoperativen Hämatokrits [47]. Die Arbeitsgruppe von Bellinger untersuchte 155 Kinder mit D-Transposition der großen Arterien. Eine Interventionsgruppe wurde mit kurzfristigem Kreislaufstillstand, eine zweite mit geringgradigem Blutfluss bei kardiopulmonalem Bypass operiert. Das Risiko für neurologische Komplikationen stieg mit der Dauer des vollständigen Kreislaufstillstandes. Als Schlussfolgerung formulierten die Autoren, dass ein persistierender, geringgradiger Fluss während des kardiopulmonalen Bypasses eine bessere neurologische Prognose als ein kompletter Kreislaufstillstand habe [51]. Acht

Jahre später untersuchte die Arbeitsgruppe den neurokognitiven Status der Patienten beider Interventionsgruppen. Hinsichtlich der neurologischen Untersuchung und des Intelligenzquotienten unterschieden sich beide Interventionsgruppen nicht. Jedoch lagen ihre Ergebnisse als ganze Untersuchungsgruppe in einigen Subkategorien unterhalb des Normbereichs. Die funktionellen Defizite wurden bei der Gruppe, die mit vollständigem Kreislaufstillstand operiert wurde, als etwas größer beschrieben [52].

Jonas und Mitarbeiter untersuchten im Rahmen einer Studie 147 Kinder, die aufgrund eines komplexen, kongenitalen Herzfehlers im Alter von unter neun Monaten chirurgisch korrigiert wurden. Sie bildeten zwei Interventionsgruppen. Bei der einen Gruppe wurde das herkömmliche Protokoll zur Hämodilution angewendet, bei der zweiten Gruppe ein Protokoll, das höhere Hämatokritwerte erforderte. Im Alter von einem Jahr wurden die operierten Kinder hinsichtlich ihrer psychomotorischen und mentalen Entwicklung untersucht. Es zeigte sich, dass die Gruppe mit dem herkömmlichen Protokoll ein nachteiliges Entwicklungsprofil hatte [53].

2.5.3 Postoperative Einflussfaktoren

Zusätzlich beeinflussen postoperative Faktoren die neurologische Prognose des Patienten nach einer kardialen Operation [47]. Unter anderem kann die Autoregulation der kranialen Gefäße postoperativ gestört sein. Bassan und Kollegen zeigten in ihrer Arbeit, dass die Autoregulation der Hirngefäße durch Monitoring des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins sowie des mittleren arteriellen Druckes überprüfbar ist. Sie demonstrierten, dass im postoperativen Verlauf einige der von ihnen untersuchten Kinder keine intakte Autoregulation aufwiesen [54]. Bellinger und Mitarbeiter fanden, dass postoperative Krampfanfälle vermehrt bei Kindern nach intraoperativem Kreislaufstillstand auftreten. Dabei hatten die Kinder mit postoperativen Krampfanfällen zusätzlich ein erhöhtes Risiko für neurologische Auffälligkeiten bei einer Folgeuntersuchung im zweiten Lebensjahr [51]. Newburger und Kollegen zeigten in einer Studie mit 155 Patienten, die wegen einer D-Transposition der großen Arterien im Neugeborenenalter operiert wurden, dass die Länge des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation mit einem niedrigeren Intelligenzquotienten korrelierte. Dazu wurden die betroffenen Kinder im Alter von acht Jahren nachuntersucht. Perioperative und soziodemographische Faktoren wurden als Variablen ausgeglichen [55]. Darüber

hinaus wurde in unterschiedlichen kontrollierten Studien nachgewiesen, dass die chronische Hypoxämie einen negativen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung von Kindern hat [56].

2.6 Fragestellungen

Das Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist, Art, Häufigkeit und Ausmaß von neurologischen, kognitiven und psychosozialen Beeinträchtigungen nach Durchführung einer ECMO aus kardialer Indikation im Kindesalter zu erfassen.

Dazu soll der Intelligenzquotient (IQ) als Hauptzielparameter erfasst und mit einer nach Geschlecht, Alter und Schulabschluss beider Elternteile parallelisierten Kontrollgruppe verglichen werden.

Zusätzlich sollen das Aufmerksamkeitsniveau, die motorischen Fähigkeiten und der neurologische Status in beiden Gruppen erfasst und miteinander verglichen werden.

Um Art und Häufigkeit einer möglichen psychosozialen Schädigung nach ECMO zu erfassen, sollen mithilfe von Elternfragebögen Verhaltensauffälligkeiten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die psychische Belastung der Eltern erfragt werden. Es soll dabei geprüft werden, ob Kinder nach ECMO ein erhöhtes Risiko für Verhaltensauffälligkeiten zeigen und welcher Art diese Verhaltensauffälligkeiten sind.

Auch soll mittels Fremdeinschätzung durch die Eltern und durch einen Aufmerksamkeitstest untersucht werden, ob die Patienten nach ECMO häufiger Aufmerksamkeitsprobleme haben als die Kinder der Kontrollgruppe.

Darüber hinaus soll überprüft werden, ob die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientengruppe geringer ist als die der Kontrollgruppe.

Desweiteren soll untersucht werden, ob die psychische Belastung der Eltern in der Patientengruppe höher ist als die der Eltern in der Kontrollgruppe.

Zuletzt soll versucht werden, Risikofaktoren zu identifizieren, welche die neurokognitive Prognose nach ECMO hinsichtlich IQ und motorischem Status beeinflussen. Dafür sollen prä- und perioperative Risikofaktoren retrospektiv aus den Patientenakten extrahiert und in Abhängigkeit vom Intelligenzquotienten sowie vom motorischen Status ausgewertet werden.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Der Patientengruppe wurde eine hinsichtlich Alter, Geschlecht und sozioökonomischen Faktoren parallelisierte Kontrollgruppe gegenübergestellt.

3.2 Patienten- und Kontrollgruppe

Einschlusskriterien für die Patientengruppe waren die Durchführung einer ECMO aus primär kardialer Indikation im Kinderherzzentrum Gießen im Zeitraum vom 01.12.2000 bis zum 31.12.2012 sowie ein aktuelles Alter von 5-18 Jahren bei Studienbeginn. Im angegebenen Zeitraum wurden 93 Patienten mithilfe der ECMO im Gießener Kinderherzzentrum behandelt. 31 der überlebenden Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie zwischen 5 und 18 Jahren alt.

Die Vergleichsgruppe wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Hennig aus dem Fachbereich Psychologie der Justus-Liebig-Universität Gießen untersucht und hinsichtlich Untersuchungsalter, Geschlecht und Schulabschluss beider Elternteile parallelisiert. Dafür konnte auf eine Datenbank der Arbeitsgemeinschaft Entwicklungspsychologie zurückgegriffen werden, die alle für die Parallelisierung nötigen Informationen beinhaltet. Im Rahmen einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe über den neurologischen und kognitiven Entwicklungsstand von im Säuglings-/ Kleinkindalter herztransplantierten Kindern war bereits eine Gruppe von Probanden untersucht worden. Aus dieser Untersuchungsgruppe wurden geeignete Probanden ausgewählt, welche die genannten Kriterien zur Parallelisierung erfüllten [57].

3.3 Studienverlauf

Die Eltern der Patientengruppe wurden im März 2013 angeschrieben und über Ziele und Ablauf der Studie informiert. Anschließend wurde telefonisch erfragt, ob bei ihnen eine

Bereitschaft zur Studienteilnahme besteht. Für die Studienteilnahme wurde ein einmaliger Termin mit einem zeitlichen Umfang von ca. drei Stunden in der Kinderklinik Gießen vereinbart.

3.4 Zielparameter und Einflussgrößen

Hauptzielparameter war der mithilfe des Culture Fair Test (CFT) erfasste Intelligenzquotient. Nebenzielparameter waren der ermittelte Gesamtestwert der motorischen Fähigkeiten in der Movement Assessment Battery for Children (M-ABC), der mittels Kaseler-Konzentrations-Aufgabe (KKA) bzw. im Durchstreichtest (d2-R) ermittelte Prozentrang im Aufmerksamkeitstest sowie das Ergebnis der neurologischen Untersuchung. Weitere Nebenzielparameter waren folgende, in den Elternfragebögen erfassten Daten: der in der Child Behavior Checklist (CBCL) ermittelte Gesamtestwert über Verhaltensauffälligkeiten des Kindes, der anhand Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) und KINDL ermittelte Summenscore über die körperliche und psychische Gesundheit der Kinder sowie der Gesamtestwert des Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) und die Variable des Brief Symptom Inventory (BSI) Summenscore über die Belastungssituation der Familie.

Als Einflussgrößen hinsichtlich der neurologischen Prognose der ECMO Patienten wurden Art, Schwere und Therapiemöglichkeiten der zugrundeliegenden Erkrankung sowie Zeitpunkt, Dauer und Komplikationen der Therapie erhoben.

3.5 Datenerhebung und Messmethoden

Zum vereinbarten Untersuchungstermin wurde bei allen Kindern die neurologische Untersuchung durch eine Kinderneurologin durchgeführt. Anschließend wurden zur Testung von IQ, Aufmerksamkeit und Motorik die im Folgenden beschriebenen, standardisierten Testverfahren durch mich als Untersucherin durchgeführt. Die Einführung in die Testverfahren erfolgte durch Herrn Diplompsychologen Reinhardt, der während der gesamten Testverfahren als Supervisor zuständig war. Im Rahmen der Einarbeitung begleitete ich zunächst die neurokognitive Testung anderer Studienteilnehmer unter Anleitung eines weiteren Doktoranden unserer Arbeitsgruppe. Bevor ich mit der Testung der Studienteilnehmer begann, bearbeitete ich die

standardisierten Fragebögen gemeinsam mit Kindern, die nicht an der Studie teilnehmen sollten.

3.5.1 Erfassung des Intelligenzniveaus

Der Intelligenzquotient wurde für Kinder der Altersgruppe von 5 bis 9,5 Jahren mit dem Culture Fair Test, Skala 1 (CFT-1) bestimmt. Die Studienteilnehmer, die älter als 9,5 Jahre alt waren, wurden mithilfe der revidierten Version des Culture Fair Test, Skala 2 (CFT-20 R) getestet.

Der CFT-1 wurde 1966 von Cattell und Mitarbeitern entwickelt. Die deutsche Version erschien erstmals 1976 und wurde durch Cattell, Weiß und Osterland herausgegeben [58]. Der CFT-1 ist konzipiert für Kinder der Altersgruppe von 5,3 - 9,5 Jahren und kann unabhängig von Muttersprache und schulischen Vorkenntnissen angewendet werden. Der CFT-1 kann als Einzel- oder Gruppentest durchgeführt werden und nimmt 10 – 15 Minuten in Anspruch. Der Intelligenztest besteht aus fünf Subtests, die kurz beschrieben werden sollen. Jeder Subtest wird in einer begrenzten Testzeit bearbeitet. Im ersten Untertest sind sechs unterschiedlichen Figuren Symbole zugeordnet. Die Symbole sollen durch die Testperson unter die jeweiligen Figuren, die in unterschiedlicher Reihenfolge erscheinen, gezeichnet werden. Im zweiten Subtest soll der Untersuchungsteilnehmer mit einem Stift den richtigen Weg durch unterschiedliche vorgegebene Labyrinth nachzeichnen. Im anschließenden Test soll aus einer Reihe von fünf sehr ähnlichen Zeichnungen eine vorgegebene Zeichnung herausgesucht werden. Der vierte Subtest erfragt Klassifikationen: aus fünf Zeichnungen soll eine Figur von vier anderen mit einem gemeinsamen Merkmal abgegrenzt werden. Im letzten Untertest soll ein Muster durch eine von fünf vorgegebenen Figuren sinnvoll ergänzt werden. Die Auswertung ergibt einen Gesamtwert, der anhand der altersspezifischen Normtabellen zu einem Intelligenzquotienten transformiert werden kann. Zusätzlich kann die Summe aus den Ergebnissen der ersten beiden und der letzten drei Subtests gebildet werden. Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind in dem Testverfahren gegeben. [59].

Der CFT-20 wurde ebenfalls auf Grundlage seines amerikanischen Vorbildes durch Weiß und Kollegen in die deutsche Sprache übersetzt und erschien 1978 erstmals [60] (S.7). Die Testrevidierte Version wurde 2006 durch denselben Autor herausgegeben (S.7-9). Der

CFT-20 R ist für Schüler ab 8,5 Jahren und Erwachsene konzipiert und normiert (S.15). Die Objektivität des Testverfahrens wird durch standardisierte Instruktionen und Auswertungsregeln sichergestellt. Der Intelligenztest besteht aus zwei Teilen. In unserer Studie wurde die Kurzform des Tests angewendet, bei der nur der erste Untersuchungsteil durchgeführt wird. Die Dauer der Untersuchung beträgt 30 – 40 Minuten (S.13). Der erste Teil des CFT-20 R besteht aus vier Subtests, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll. Im ersten Subtest sollen Reihen aus Figuren sinnvoll ergänzt werden. Dafür kann der Versuchsteilnehmer aus fünf vorgegebenen Antwortmöglichkeiten die richtige herausuchen. Die beiden folgenden Untertests entsprechen dem Subtest „vier – Klassifikationen“ und „fünf – Matrizen“ des CFT-1. Im letzten Subtest der Kurzversion des CFT-20 werden topologische Schlussfolgerungen erfragt. Dazu wird eine Figur, die sich aus unterschiedlichen geometrischen Formen zusammensetzt, mit einem eingezeichneten Punkt vorgegeben. Der Versuchsteilnehmer soll aus fünf Antwortmöglichkeiten diejenige auswählen, in welcher der eingezeichnete Punkt in der gleichen Beziehung zu den anderen geometrischen Formen steht, wie in der vorgegebenen Figur (S.21-25). Für die Testbearbeitung steht pro Aufgabe eine begrenzte Zeit zur Verfügung (S.18). Die Auswertung ergibt einen Rohwert für jeden Subtest. Die ermittelte Rohwertsumme kann anhand der altersentsprechenden Normtabellen in den dazugehörigen T-Wert und Intelligenzquotienten transformiert werden (S.27-29). Dadurch wird die Interpretation der Ergebnisse objektiviert. Der Test kann als zuverlässig betrachtet werden: Der Konsistenzkoeffizient ist für den CFT-20 R Gesamttest (Teil 1 + Teil 2) hoch ($r = .95$). Die Validität des CFT-20 R zeigt sich in hohen Ladungen aller 4 Subtests für den Faktor "General Fluid Ability". [60] .

3.5.2 Erfassung des selektiven Aufmerksamkeitsvermögens

Das selektive Aufmerksamkeitsvermögen wurde für die 5 - 8 jährigen Kinder durch die Kaseler-Konzentrations-Aufgabe (KKA) und für alle Kinder, die 9 Jahre und älter waren, mithilfe der revidierten Version des Durchstreichtests-2 (d2-R) erfasst.

Die KKA wurde 2007 durch Krampen und Kollegen nach dem Vorbild des Aufmerksamkeitstests d2 entwickelt und gehört zu den Durchstreich-Testverfahren. Die Testung der selektiven Aufmerksamkeit erfolgt dabei durch eine einfache

Aufgabenstellung mit nur geringem Tätigkeitsanreiz unter Zeitdruck [61]. Die KKA eignet sich durch Verwendung von Symbolen anstelle von Buchstaben für Kinder im Vorschulalter. Der Test ist konzipiert für Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren und setzt keine speziellen sprachlichen oder kulturellen Fähigkeiten voraus. Die Auswertung und Interpretation des Testergebnisses erfolgt anhand des ermittelten Skalenrohwerkes, der für jede Altersgruppe in den zugehörigen T-Wert und Prozentrang transformiert werden kann. Auf diese Weise wird die Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität gewährleistet. Die Normierungstabellen wurden anhand der Ergebnisse einer Untersuchungsgruppe von $n = 5314$ Kindern zwischen 3 und 8 Jahren erstellt. Die Validität des Testverfahrens wird im Vergleich der Ergebnisse mit anderen Aufmerksamkeitsuntersuchungen (z.B. d2) und der Fremdeinschätzung durch betreuende Erzieher in Kindergarten und Grundschule als hoch eingestuft. Die KKA weist eine hohe interne Konsistenz und Paralleltestreliabilität auf [61].

Der Aufmerksamkeitstest d2 wurde 1962 in seiner ersten Edition durch Brickenkamp und Mitarbeiter herausgegeben und ist als Durchstreichetest konzipiert [62] (S.9). Die Testrevision erfolgte 2009 durch denselben Autor (S.5-6). Der d2-R ist ab einem Alter von neun Jahren einsetzbar. Die Durchführung des Tests dauert inklusive einer ausführlichen Instruktion und der Bearbeitung von Übungsbeispielen 10 Minuten (S.68). Der Test besteht aus insgesamt 13 Zeichen, die durch die Buchstaben d und p, kombiniert mit ein bis vier Strichen, gebildet werden. Zwei der 13 Zeichen gelten als Zielobjekte. Sie sollen durch den Versuchsteilnehmer in jeder der 14 Bearbeitungsreihen, in denen die Zeichen in unterschiedlicher Reihenfolge aufgeführt sind, angestrichen werden. Für jede Zeile bekommt der Versuchsteilnehmer eine Bearbeitungszeit von 20 Sekunden (S.26). Die Auswertung erfolgt anhand einer Auswertungsschablone. Dabei können die Merkmale Konzentrationsleistung, Arbeitstempo, Genauigkeit der Testbearbeitung und Variabilität der Testleistung gemessen werden (S.18-23). Die errechneten Rohwerte der vier Unterkategorien werden in den altersentsprechenden Normtabellen in den zugehörigen Standardwert und Prozentrang transformiert. Die Normierung der Daten erfolgte anhand einer ausgewählten Untersuchungsgruppe von $n = 4024$ Teilnehmern im Alter von 9 bis 60 Jahren. Eine hohe Auswertungsreliabilität wird durch die Verwendung von Durchschlagbögen als Testmaterial gewährleistet. Die interne Konsistenz und Überprüfung der Reliabilität durch ein Testhalbierungsverfahren wurde als hoch

eingeschätzt. Die Konstrukt- und Kriteriumsvalidität wird im Handbuch zum Test von den Autoren nachgewiesen. [62]. Für unsere Studie war der Prozentrang der Konzentrationsleistung als Hauptparameter des Tests relevant.

3.5.3 Neurologische Statuserhebung

Die neurologische Untersuchung erfolgte nach dem Protokoll von Touwen. Sein Buch mit dem Titel „Die Untersuchung von Kindern mit geringen neurologischen Funktionsstörungen“ erschien erstmals 1970 bei großer Nachfrage nach einem standardisierten Protokoll für die neurologische Untersuchung von Kindern [63]. Zentrales Thema bei der Entwicklung des Untersuchungsschemas war die Objektivität, die Untersucherunabhängigkeit und die möglichst vollständige Erfassung aller neurologischen Merkmale (S.12). Testverfahren aus der Neurologie des erwachsenen Patienten, die bis dahin angewendet wurden, hatten sich als nicht ausreichend sensibel für den Einsatz im Kindesalter herausgestellt (S.13). Befundung und Interpretation der neurologischen Dysfunktion erfolgt anhand der beschriebenen zehn Unterkategorien: Sensomotorischer Apparat, Haltung, Rumpf- und Extremitätenkoordination, Grob- und Feinmotorik, Dyskinesie, Bewegungsqualität, assoziierte Bewegungen und visuelles System (S. 160). Die Unterscheidung zwischen geringen und ausgeprägten neurologischen Funktionsstörungen richtet sich nach der dadurch bedingten Alltagseinschränkung des Kindes (S. 16) [63].

3.5.4 Erfassung der motorischen Fähigkeiten

Die motorischen Fähigkeiten der Studienteilnehmer wurden durch die Movement Assessment Battery for Children, zweite Edition (MABC-2) überprüft. Die MABC-2 ist die revidierte Testversion der von Henderson und Kollegen 1992 herausgegebenen MABC (S. 19) [64]. Die MABC besteht aus einem Leistungstest und aus einer Checkliste für Eltern, bzw. Lehrer. In unserer Studie wurde ausschließlich der MABC-2 Leistungstest verwendet. Er überprüft motorische Fähigkeiten im Bereich der Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balance, die durch insgesamt acht Aufgaben getestet werden [65]. Die MABC-2 ist konzipiert für Kinder im Alter von 3,0 - 16,11 Jahren. Innerhalb von drei Altersgruppen werden die Kinder anhand unterschiedlicher altersentsprechender Aufgaben getestet (S. 15-17). Die Herausgabe

der deutschen Testversion erfolgte 2008 durch Petermann. Die Ermittlung des Zielparameters erfolgt über die Errechnung eines Skalenwertes, der anhand der deutschen Normtabellen zu einem Standardwert und Prozentrang transformiert werden kann (S.111-113). Dabei gilt ein Ergebnis gleich oder oberhalb der 16. Perzentile als unauffällig, ein Prozentrang von 9 als kritisch und ein Wert unterhalb oder auf der fünften Perzentile als therapiebedürftig (S.148). Das Ergebnis liegt für jede der Subskalen Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balance einzeln vor. Darüber hinaus kann ein Gesamtestwert errechnet werden (S.111-113). Durch klare Instruktionen zur Durchführung des Testverfahrens und Auswertung anhand von Normtabellen kann die Objektivität der MABC-2 als hoch beschrieben werden. Die Re-Test-Reliabilität wird mit Werten zwischen 0,73 und 0,92 in unterschiedlichen Zuverlässigkeitsprüfungen beschrieben. In klinischen Studien wurde die Validität der Untersuchungsmethode als gut eingeschätzt [66].

3.5.5 Erfassung von Verhaltensmerkmalen

Mögliche Verhaltensauffälligkeiten wurden mithilfe des Elternfragebogens über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen der Deutschen Arbeitsgruppe Child Behavior Checklist (CBCL) detektiert. Der Fragebogen ist die deutschsprachige Version der amerikanischen Child Behavior Checklist, die 1983 von Achenbach und Edelbrock herausgegeben wurde [67]. Die CBCL ist ein Fremdbeurteilungsbogen und konzipiert für Kinder zwischen 4 und 18 Jahren. Die Beantwortung der Fragen dauert 20 - 25 Minuten. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil fokussiert auf die Kompetenzen des Kindes und erfragt die Anzahl von Aktivitäten sowie Qualität und Intensität bei der Ausübung von Aktivitäten, Arbeiten, Pflichten und Schulleistungen des Kindes. Im zweiten Teil des Fragebogens werden mit 120 Items Informationen über das Verhalten des Kindes und emotionale Auffälligkeiten erfragt. Die Beantwortung der Fragen erfolgt anhand einer dreistufigen Skala von „0 – nicht zutreffend“ bis „2 – genau oder häufig zutreffend“. Die Testauswertung wird für beide Teile des Fragebogens getrennt vorgenommen und erfolgt jeweils durch Errechnung eines Rohwertes, der mithilfe der Normtabellen zu einem T-Wert transformiert wird. Die Rohwerte des ersten Teils der CBCL liegen vor für die Kompetenzen Aktivitäten, soziale Kompetenz und Schule. Darüber hinaus kann ein Gesamtwert der Kompetenzskala errechnet werden. Innerhalb der Syndromskalen werden die Ergebnisse für externalisierendes und

internalisierendes Verhalten, sowie für Auffälligkeiten insgesamt bestimmt. Innerhalb dieser Studie wurden zusätzlich die Unterkategorien Aufmerksamkeits- und soziale Probleme berücksichtigt. Die Interpretation der Ergebnisse kann für die T-Werte innerhalb der deutschen Normtabellen abgelesen werden und wird den Kategorien unauffällig, grenzwertig und auffällig zugeordnet. Auf diese Weise wird eine hohe Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sichergestellt. Die interne Konsistenz des Testverfahrens wurde als gut bis sehr gut beschrieben. Zur amerikanischen Originalversion liegen klinische Studien vor, welche die Gültigkeit des CBCL bestätigen [67].

3.5.6 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer wurde durch den Fremdbeurteilungsbogen des Short Form (36) Gesundheitsfragebogens (SF-36) und den KINDL-Fragebogen erfasst.

Der SF-36 wurde aus der Medical Outcome Study der RAND Corporation entwickelt [68]. Ziel der Studie war es, einen Fragebogen zur Beurteilung des poststationären Gesundheitszustandes von Patienten, die in Gesundheitseinrichtungen behandelt wurden, zu entwickeln [69]. Die deutsche Version wurde 1998 durch die Arbeitsgruppe von Bullinger herausgegeben und im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurvey normiert [70]. Der SF-36 hat 36 Items und erfragt die folgenden 8 Dimensionen: körperliche Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und das psychische Wohlbefinden [71]. Die Datenerhebung dauert im Durchschnitt 10 Minuten und kann ab einem Alter von 14 Jahren selbstständig durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde der SF-36 Fremdbeurteilungsbogen verwendet, der durch die Eltern unserer Studienteilnehmer ausgefüllt wurde. Die Auswertung erfolgt über die Berechnung des Rohskalenwertes zu den genannten 8 Dimensionen. Die jeweiligen Rohskalenwerte können mithilfe von Normtabellen in Prozentwerte transformiert werden. Dadurch ist eine hohe Auswertungsobjektivität gegeben. Zusätzlich können die Parameter körperliche und psychische Gesundheit als wichtigste Dimensionen von gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben werden. Zur Sicherung der Interpretationsobjektivität erfolgt die Dateninterpretation anhand der

ermittelten Prozentrangwerte. Ein Wert von 100 gibt dabei die höchste im SF-36 ermittelbare Lebensqualität an. Die interne Konsistenz wird für alle 8 untersuchten Dimensionen mit gut bis sehr gut angegeben. Die Gültigkeit des Testverfahrens wurde anhand klinischer Studien nachgewiesen. [71].

Der KINDL ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. Er wurde 1994 durch Bullinger und Mitarbeiter entwickelt und 1998 revidiert. Inzwischen wurde der KINDL in zahlreiche Sprachen übersetzt und findet international Anwendung. Im Gegensatz zum SF-36 besteht hier die Möglichkeit neben dem Fremdbeurteilungsinstrument für die Eltern einen kindgerechten Selbstbeurteilungsfragebogen einzusetzen. Unter Berücksichtigung der kindlichen Entwicklungsfortschritte wurden Fragebögen für die Altersgruppen der 4 - 7-jährigen (1), 8 - 12-jährigen (2) und 13 - 16-jährigen (3) Kinder entwickelt. Der KINDL setzt sich zusammen aus einer allgemeinen Kurzform und zusätzlichen krankheitsspezifischen Modulen. In unserer Studie wurde allein die Kurzform des Testinstruments eingesetzt. Dieser besteht für die Altersgruppe 2 und 3, sowie für den Elternfragebogen aus 24 Likert-skalierten Items, die den sechs Dimensionen körperliches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, Selbstwert, Familie, Freunde und Funktionsfähigkeit im Alltag zugeordnet werden. Die genannten Subskalen können zu einem Gesamt-Score zusammengefasst werden. In der Altersgruppe 1 werden 12 Items zu den sechs Dimensionen abgefragt, die nicht in Subskalen, sondern zu einem Total-Score zusammengefasst werden. Zum Ausgleich der kindlichen Selbstbeurteilung gibt es im Elternfragebogen der unteren Altersstufe 22 zusätzliche Items. In den Selbstbeurteilungsfragebögen gibt es jeweils ein zusätzliches Krankheitsmodul, das bei Vorliegen einer längeren Erkrankung oder eines aktuellen Krankenhausaufenthalts ausgefüllt werden soll [72]. Aufgrund einer klaren Auswertungsanleitung und Normierungstabellen ist die Auswertungs- und Interpretationsobjektivität gewährleistet. Im Rahmen der KIGGS-Studie (Langzeitstudie des Robert-Koch-Instituts zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) wurde die Reliabilität und Validität des Testverfahrens überprüft. Die interne Konsistenz wurde mit dem Messparameter Cronbachs Alpha für den Gesamttestwert mit $\alpha = 0,86$ und für die 4 Unterkategorien mit Werten im Bereich $\alpha = 0,70$ beschrieben. Die faktorielle Validität des Fragebogens wurde als gut beschrieben [73].

3.5.7 Erfassung der psychischen Belastung der Eltern

Die psychische Belastung der Eltern wurde durch das Brief Symptom Inventory (BSI) und das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) erfasst.

Der BSI wurde aus der Revision der Symptom Checklist-90 (SCL-90-R), einem Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung psychischer Probleme, entwickelt [74]. Der SCL-90-R ist ein Testinstrument mit 90 Items, der die folgenden neun Dimensionen der psychischen Belastung erfasst: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, interpersonelle Sensitivität, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, phobische Ängste, paranoides Denken und Psychotizismus [75]. Die beschriebenen Dimensionen werden durch die Kurzform des Testinstruments mit nur 53 Items ebenfalls erfasst. Die Beantwortung der Fragen dauert unter 10 min und erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala von „0 – überhaupt nicht“ bis „4 – sehr stark“ [74]. Aufgrund einfach gehaltener Formulierungen der Items kann der BSI bei Personen ab 13 Jahren angewendet werden. Zusätzlich zu den neun Dimensionen der psychischen Belastung können die drei Globalkennwerte GSI (Global Severity Index), PSDI (Positive Symptom Distress Index) und PST (Positive Symptom Total) errechnet werden, die ebenfalls aus dem SCL-90-R stammen. Durch standardisierte Normierungstabellen zur Auswertung ist eine gute Auswertungs- und Interpretationsobjektivität gesichert. Für die lange Version des Testinstruments, den SCL-90-R wurde in der Literatur eine hohe interne Konsistenz und gute Validität beschrieben [74].

Das Beck-Depressions-Inventar wurde aufgrund klinisch beobachteter Symptome und Verhaltensmerkmale depressiver Patienten als standardisiertes Interview konzipiert [76]. Es enthält 21 Items mit einer vierstufigen Skalierung von 0 - 3 mit ansteigendem Schweregrad der Antwortmöglichkeiten [77]. Die Revision des Testinstruments erfolgte 1996 durch die Arbeitsgruppe von Beck. Dabei wurden die Items Veränderung des Körperbildes, intensive Beschäftigung mit den eigenen körperlichen Symptomen, Schwierigkeiten im Beruf und Gewichtsverlust aus dem Fragebogen gestrichen. Sie wurden durch die vier Items innere Unruhe, Konzentrationsschwierigkeiten, Wertlosigkeit und Energiemangel ersetzt. Die Beantwortung der Fragen bezieht sich auf ein Zeitintervall von 2 Wochen vor der Testbearbeitung. Damit wurde das Testinstrument den Kriterien für eine Majordepression nach der Definition des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) angepasst. [78]. Die deutsche Version des BDI-II wurde 1996 durch Haunzinger und Kollegen

herausgegeben. Die Beantwortung der deutschen Testversion dauert 5-10 Minuten und ist für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren konzipiert [76]. Die Auswertung und Interpretation erfolgt anhand eines errechneten Summenscores aus den Einzelpunktwerten. Die Grenzwerte wurden wie folgt definiert: keine oder geringe depressive Symptomatik von 0-13, moderate depressive Symptomatik 14-29 und schwere depressive Symptomatik > 29 [76]. Die interne Konsistenz des Testverfahrens wurde anhand des Cronbachs- α -Koeffizienten mit $\alpha = 0,84-0,9$ als gut bis sehr gut beschrieben. Der Test weist eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse mit anderen Depressionsselbstbeurteilungsinstrumenten (FDD-DSM-IV, PHQ-9) auf. Die Re-Test-Reliabilität wurde als zufriedenstellend bewertet [79].

3.5.8 Erfassung des sozioökonomischen Status

Der sozioökonomische Status einer Familie beeinflusst die intellektuelle Entwicklung eines Kindes maßgeblich. So wurden Unterschiede von > 30 IQ-Punkten zwischen Kindern aus Familien mit niedrigem und Kindern aus Familien mit hohem sozioökonomischen Status gefunden [80]. Einen wesentlichen Vorhersagewert hat dabei das Bildungsniveau der Eltern [81].

Aus diesem Grund wurden in einem selbst entwickelten Fragebogen Informationen über den Schulabschluss beider Elternteile und deren aktuelle Berufstätigkeit eingeholt (siehe Anhang). Darüber hinaus wurden der Familienstatus, die häusliche Erziehung, die Anzahl der Geschwister sowie Fördermaßnahmen und Beschulung der Patienten erfragt.

3.5.9 Untersuchungsablauf

Telefonisch wurde mit den Eltern der Patienten ein Termin zur Untersuchung in der Kinderklinik in Gießen vereinbart. Nach Möglichkeit wurde die Untersuchung für die vorliegende Studie im Rahmen einer Routinekontrolle der Patienten im Kinderherzzentrum Gießen durchgeführt. Am Untersuchungstag erhielten die Patienten zunächst eine neurologische Untersuchung in den Räumlichkeiten des sozialpädiatrischen Zentrums durch eine Assistenzärztin in fortgeschrittener Weiterbildung für die Neuropädiatrie. Anschließend wurden die oben genannten Testverfahren mit den Kindern von mir angeleitet in einem ruhigen Arbeitsraum

durchgeführt. Während der neurokognitiven Testung wurden die Eltern der Studienteilnehmer gebeten außerhalb des Untersuchungsraumes die oben beschriebenen, standardisierten Fragebögen über den Gesundheitszustand ihres Kindes, Verhaltensauffälligkeiten und die familiäre Belastung auszufüllen.

3.6 Statistik

Die Patientendaten wurden mit Microsoft Excel, 2008, für Mac, Version 12.3.6 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst und durch Fallnummern anonymisiert. Die Datenanalyse erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS Statistics, Version 22.0.0.0 (IBM Corporation, 2013, USA).

Für die Parallelisierung der Vergleichsgruppe wurden zunächst die Variablen Untersuchungsalter, Schulabschluss der Mutter und des Vaters mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Testes auf Normalverteilung überprüft. Da keine Normalverteilung vorlag, wurde zum Vergleich der Variablen beider Untersuchungsgruppen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für nicht-parametrische Stichproben eingesetzt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests und anhand eines Histogramms auf Normalverteilung überprüft. Da häufig keine Normalverteilung der Daten vorlag, wurden sie einheitlich mit Angabe von Median und Spannweite (bzw. Maximum und Minimum) deskriptiv erfasst. Die Ergebnisse beider Untersuchungsgruppen wurden mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für nicht-parametrische Stichproben miteinander verglichen. Dabei galt ein Unterschied von $p < 0,05$ als signifikant, $p < 0,01$ als hoch signifikant.

Zuletzt wurde überprüft, ob Risikofaktoren für eine schlechte neurokognitive Prognose nach Therapie mit ECMO ermittelt werden können. Hierfür wurden Risikofaktoren retrospektiv aus den vorhandenen Patientenunterlagen ermittelt und eine univariate Analyse durchgeführt. Dafür wurde die Patientengruppe jeweils hinsichtlich IQ-Wert und Ergebnis des Motoriktests dichotomisiert. Die auf diese Weise aufgeteilte Patientengruppe wurde daraufhin für jeden einzelnen Risikofaktor miteinander verglichen. Dafür wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für nicht-parametrische Stichproben verwendet. Ein Unterschied von $p < 0,2$ galt dabei als signifikant. Bei

ausgewählten signifikanten Risikofaktoren wurden zusätzlich bi- und multivariate Analyseverfahren mittels Kreuztabelle und Chi-Quadratstest angewendet.

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Insgesamt 31 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie einbezogen. Im Rahmen der Teilnehmerrekrutierung für die Studie konnten vier Patienten nicht erreicht werden. Alle vier Patienten waren bereits seit längerer Zeit nicht mehr im Kinderherzzentrum Gießen in Behandlung. Einer der Patienten war ins Ausland verzogen. Die anderen konnten trotz Recherche und Kontaktaufnahme mit den weiterbehandelnden Kinderärzten nicht telefonisch erreicht werden. Bei den Eltern von drei Patienten bestand aus privaten Gründen und bei den Eltern eines Patienten aus juristischen Gründen kein Interesse an einer Studienteilnahme. Die 23 verbliebenen Patienten wurden in die Studie einbezogen. Die zugrundeliegenden Herzfehler der Studienteilnehmer und der Nicht-Teilnehmer sind in Abbildung 3 und Tabelle 2 dargestellt.

4.1.1 Beschreibung der Patientengruppe

An der Untersuchung nahmen insgesamt 10 Mädchen und 13 Jungen teil. Die Altersverteilung lag zwischen 5,8 und 14,3 Jahren. Das mediane Alter lag bei 8,3 Jahren. Die Indikationsstellung zur ECMO-Therapie erfolgte bei den Studienteilnehmern prä- oder perioperativ im Rahmen einer kardiochirurgischen Intervention oder im kardiogenen Schock. Zur Übersicht über die zugrundeliegenden Erkrankungen der Studienteilnehmer wurde eine Einteilung in die folgenden übergeordneten Kategorien vorgenommen: Kardiomyopathie, univentrikuläres Herz und sonstige angeborene Herzfehler.

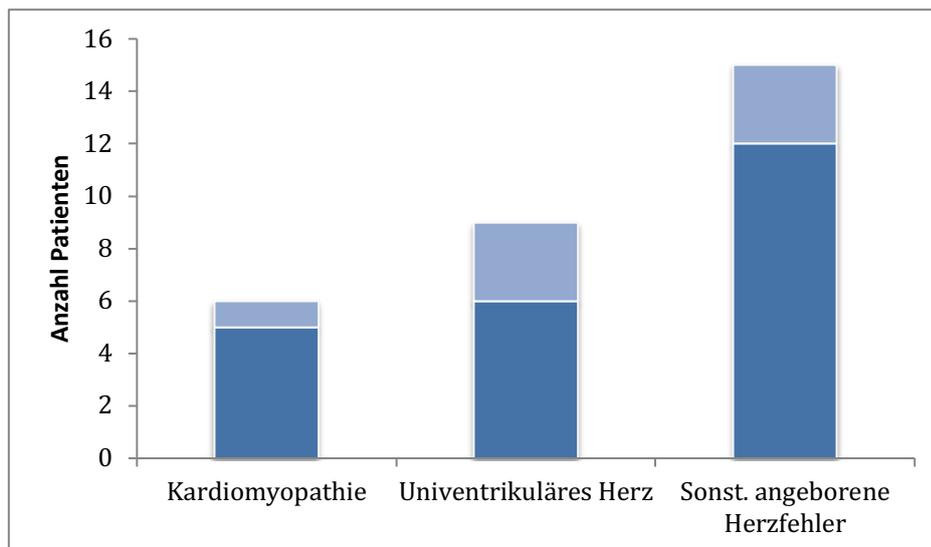


Abbildung 3: Übersicht über die zugrundeliegenden Herzerkrankungen innerhalb der Patientengruppe (n=31)

Eine weitergehende Aufschlüsselung über die zugrundeliegende, kardiale Erkrankung zeigt Tabelle 2 im Vergleich zwischen Studienteilnehmern und Nicht-Teilnehmern. Fünf der an der Studie teilnehmenden Kinder und zwei der nicht teilnehmenden Kinder wurde aufgrund ihrer kardialen Erkrankung ein Spenderherz transplantiert.

Tabelle 2: Grunderkrankungen der Studienteilnehmer und Nicht-Teilnehmer

Grunderkrankung	Teilnehmer	Nicht-Teilnehmer
Kardiomyopathie		
Restriktiv	4	2
Obstruktiv	1	
Univentrikuläres Herz		
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	5	3
Hypoplastisch rechter Ventrikel bei L-Transposition der großen Arterien	1	
Weitere angeborene Herzfehler		
D-Transposition der großen Arterien	2	2
Unterbrochener Aortenbogen	1	
Hypoplasie des Aortenbogens	2	
Shone-Komplex	1	
Bland-White-Garland-Syndrom	1	
Atrio-ventrikulärer Septumdefekt	1	1
Mitralstenose	1	
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	2	

In Tabelle 3 sind ergänzend weitere verfahrensabhängige Daten der durchgeführten ECMO-Therapie der an der Studie teilnehmenden Patienten aufgeführt.

Tabelle 3: Basisdaten der Patientengruppe

Alter bei Untersuchung	
Median (Range)	8,3 (5,8-4,3)
Geschlecht	
männlich	13
weiblich	10
Alter bei ECMO in Monaten	
Median (Range)	7 (0-61)
Gewicht in Kilogramm	
Median (Range)	10,9 (2,9-13,3)
Kardiale Anatomie:	
Univentrikulär-palliativ	3
Biventrikulär	15
Herztransplantation	5
Dauer ECMO in Tagen	
	5,4
Indikation ECMO	
präoperativ	1
intraoperativ	20
postoperativ	0
kardiogener Schock	2

Daten über die Schulform gab es bei 22 Kindern. 11 Kinder besuchten die Regelschule, ein Kind war auf einer Lernförderschule, ein Kind auf einer Schule für Hörgeschädigte, ein Kind auf einer Schule für Sehbehinderte und ein Kind auf einer Schule für Körperbehinderte. Fünf Kinder besuchten noch den Kindergarten. Die Fördermaßnahmen wurden von 22 Patienten erfasst. Davon hatten 11 Patienten bis zum Untersuchungszeitpunkt keine Fördermaßnahmen erhalten. Ergotherapie erhielten sechs Kinder, Physiotherapie drei Kinder, Logopädie vier Kinder und weitere drei Kinder erhielten sonstige Fördermaßnahmen. Hier waren Mehrfachnennungen möglich.

4.1.2 Parallelisierung der Patientengruppe

Die Parallelisierung der Patientengruppe wurde anhand Alter, Geschlecht und höchstem Schulabschluss beider Elternteile durchgeführt. Das Geschlechterverhältnis stimmte in beiden Gruppen überein. Die Altersverteilung der Kontrollgruppe lag bei 5,9-12,1 Jahren. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schulabschluss der Eltern.

Tabelle 4: Soziodemographische Daten von Patienten- und Kontrollgruppe

	Patientengruppe	Kontrollgruppe	p- Wert
Alter			
Median (Range)	8,3 (5,8-14,3)	9,2 (5,9-12,1)	0,3
Geschlecht			
Männlich	13	13	
Weiblich	10	10	
Höchster Schulabschluss			
Vater			
Median (Range)	5 (2-7)	5 (2-7)	0,9
Mutter			
Median (Range)	3 (2-)	5 (2-7)	0,1

Legende: Schulabschluss der Eltern: 1 = kein Schulabschluss, 2 = Hauptschulabschluss, 3 = Realschulabschluss, 4 = Fachabitur, 5 = Abitur, 6 = Fachhochschulabschluss, 7 = Hochschulabschluss

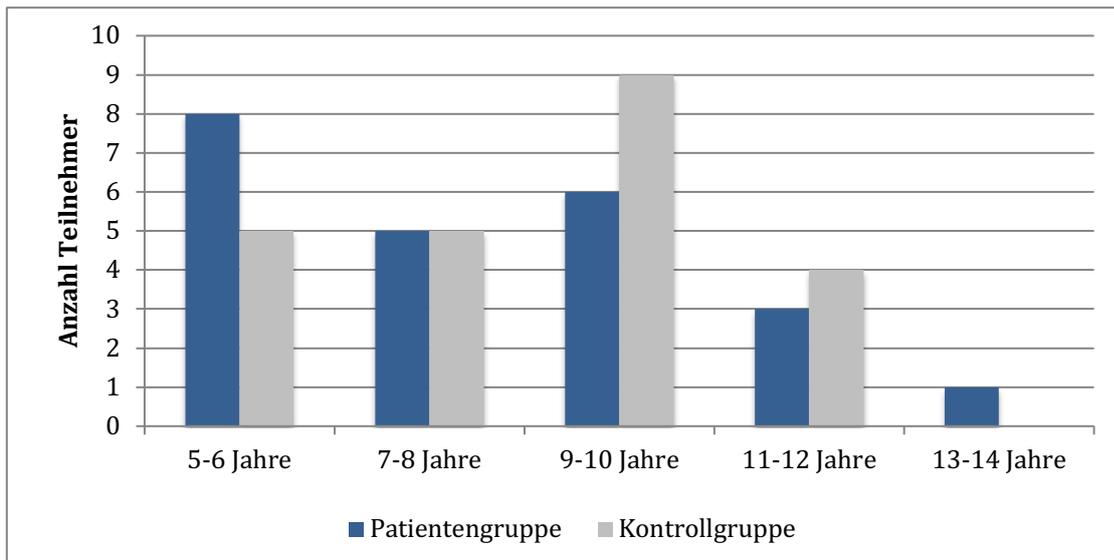


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe

4.2 Unerwartete Ereignisse

Die Untersuchung von Intelligenz, Aufmerksamkeit und Motorik führten 19 der 23 Studienteilnehmer durch. Ein Kind konnte aufgrund einer Blindheit die Testverfahren nicht durchführen. Vergleichbare Untersuchungen für Kinder mit Einschränkung der Sehfähigkeit standen nicht zur Verfügung. Bei einem weiteren Kind wurde die Teilnahme an der klinischen Untersuchung durch ein Elternteil abgelehnt. Dieses Kind war zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Grundschule regelbeschult, das andere auf einer Förderschule für Kinder mit Sehbehinderung. Anamnestisch bestand bei beiden Kindern kein Anhalt für eine Intelligenzminderung oder motorische Einschränkung.

Zwei weitere Kinder konnten aufgrund ihres neurokognitiven Defizits nicht an der Testung von Intelligenz, Motorik und Aufmerksamkeit teilnehmen. Man muss davon ausgehen, dass ihre Testergebnisse das Gesamtergebnis der Patientengruppe maßgeblich beeinflussen. Aufgrund der ausgeprägten neurokognitiven Beeinträchtigung, die im Rahmen der neurologischen Untersuchung festgestellt wurde, erfolgte für diese beiden Kinder die Einteilung in den Wertebereich von einer Standardabweichung unterhalb des schlechtesten Testergebnisses.

4.3 Untersuchungsergebnisse der Patientengruppe

4.3.1 Ergebnisse der Intelligenztestung

Die Testergebnisse von 21 Kindern der Patientengruppe wurden als gültig betrachtet und gingen in die statistische Analyse ein. Die Verteilung der Daten entsprach nicht der Normalverteilung. Der mediane IQ der untersuchten Gruppe lag bei 97 IQ-Punkten. Der höchste erzielte Testwert betrug 124 und der niedrigste Wert 45 IQ-Punkte. Die Verteilung der Daten ist in Abbildung 5 dargestellt.

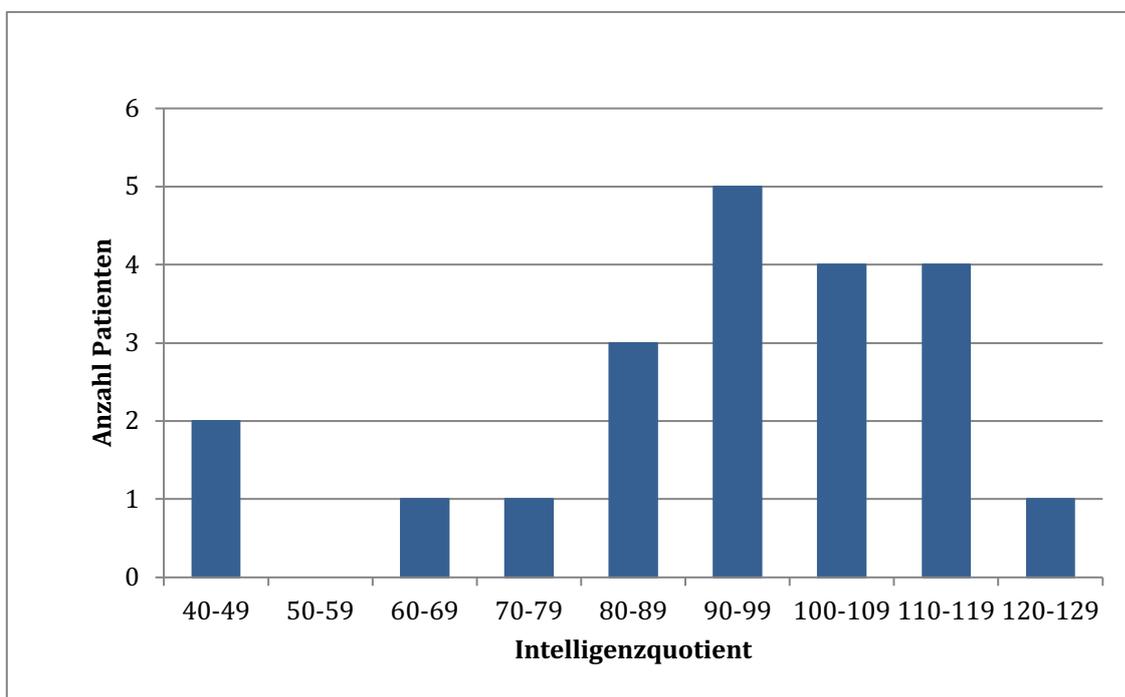


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Intelligenzquotienten der Patientengruppe

Bei 81 % der Kinder lag der IQ im Normbereich und 4 Kinder (19%) wiesen einen IQ < 85 auf. Bei einem dieser Kinder (4,7 %) lag der IQ im Bereich grenzwertiger Intelligenz im Sinne einer Lernbehinderung (70-85), bei einem Patienten (4,7 %) im Bereich der leichten mentalen Retardierung (50-69) und bei 2 (9,5 %) im Bereich der schweren mentalen Retardierung (35-49).

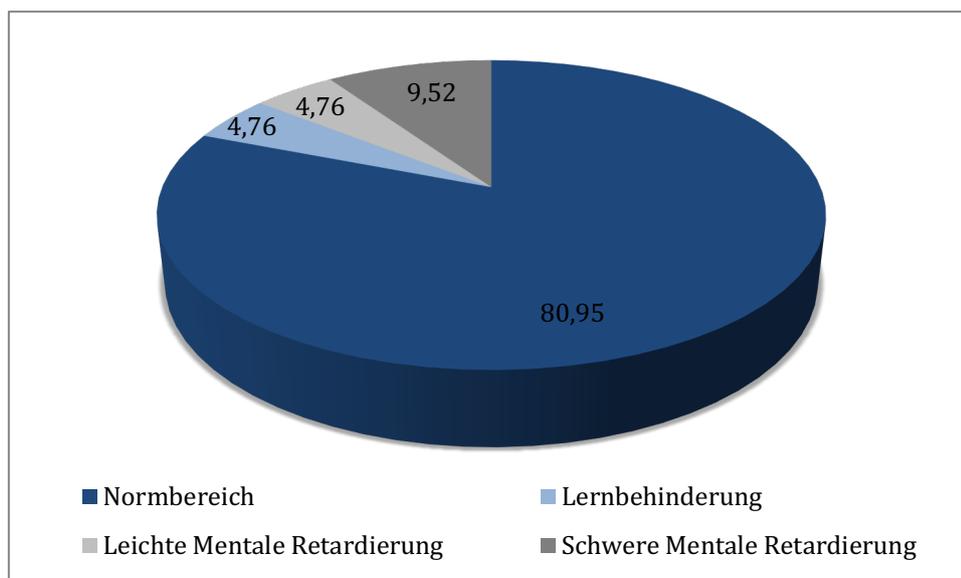


Abbildung 6: Klinischer Befund des Intelligenzquotienten der Patientengruppe (Angaben in Prozent)

4.3.2 Ergebnisse des Aufmerksamkeits-tests

Die Testergebnisse von 19 Kindern der Patientengruppe waren gültig und wurden in die Auswertung einbezogen. Insgesamt wiesen vier Kinder (19%) in der KKA, bzw. für den Parameter Konzentrationsleistung im d2-R eine klinisch relevante Konzentrationsstörung auf. Davon wies ein Patient (4,8 %) ein auffälliges Ergebnis und drei Patienten (14,3 %) wiesen ein klinisch behandlungsbedürftiges Ergebnis auf. Darüber hinaus konnten zwei Kinder aufgrund der Schwere ihrer kognitiven Beeinträchtigung in der neurologischen Untersuchung nicht am Testverfahren teilnehmen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Aufmerksamkeitsstestung der Patientengruppe

Test	Zielvariable	Mittelwert	Median	Spannweite	Klinik	
					auffällig (PR 6-15)	klinisch relevant (PR < 6)
KKA (n = 9)	PR	88,9	100	50-100	0	0
d2-R (n = 10)	PR Sorgfalt	46,4	42	1-93	0	2 (9,5%)
	PR Tempo	34,5	23,5	1-92	1 (4,7%)	4 (19,0%)
	PR Konzentration	34	21	1-81	1 (4,7%)	3 (14,3%)

Legende: n - Anzahl Patienten; PR – Prozentrang; KKA - Kaseler Konzentrations-Aufgabe; d2-R – Durchstreichtest, zweite Edition, Revision

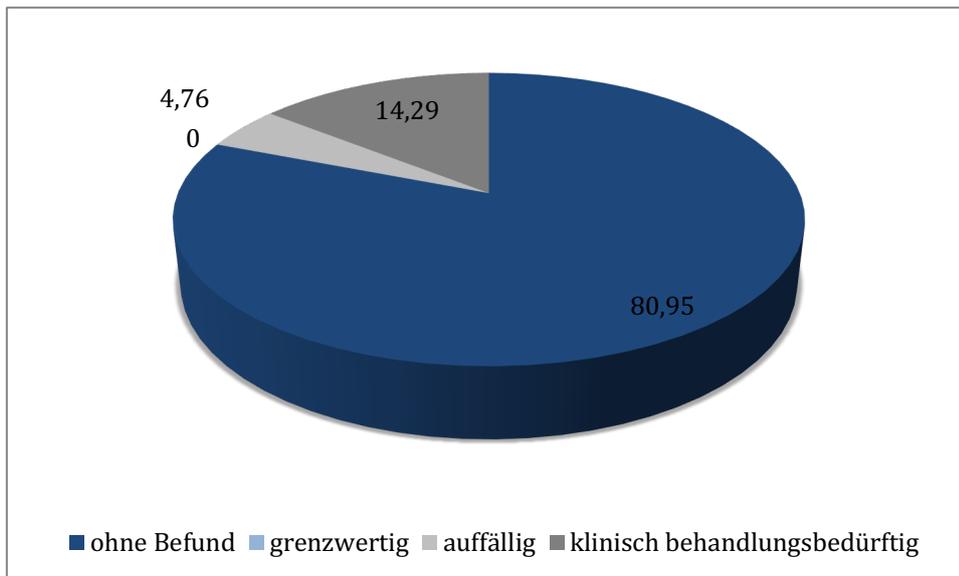


Abbildung 7: Klinischer Befund der Aufmerksamkeitstestung der Patientengruppe (Angaben in Prozent)

4.3.3 Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

In der neurologischen Untersuchung (n = 22) fiel bei 3 Kindern (14 %) ein funktionell relevantes neurologisches Defizit auf. In einem Fall lagen eine Tetraspastik und kortikale Blindheit bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation vor. Bei einem weiteren Kind fielen eine leichtgradige linksseitig- und beinbetonte Parese mit gesteigerten Reflexen und einer Verminderung der groben Kraft auf. Beide Kinder waren noch nicht im Schulalter. Bei einem weiteren Kind war eine Visusminderung mit einem Restvisus von 20 % linksseitig auffällig. Dieses Kind besuchte eine Schule für Kinder mit Sehbehinderung. 19 Kinder (86 %) waren neurologisch unauffällig.

4.3.4 Ergebnisse des Motoriktests

Die Befunde bei Analyse der motorischen Fähigkeiten mittels M-ABC-2 sind in Tabelle 6 zusammengefasst. 8 Kinder (42 %) wiesen im Gesamtscore ein klinisch auffälliges Ergebnis auf. In den Kategorien Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balance konnten ebenfalls auffällige Ergebnisse detektiert werden. Bei 2 Patienten konnte die M-ABC-2 aufgrund der Schwere der neurologischen Einschränkung nicht durchgeführt werden.

Tabelle 6: Ergebnisse der Patientengruppe in der M-ABC-2

M-ABC-2 (n=19)	Mittelwert	Median	Range	Klinisches Ergebnis n (%)	
				grenzwertig (5-15 PR)	auffällig (<5 PR)
Gesamtergebnis	25,3	16	1-75	0 (0%)	8 (42%)
Handgeschicklichkeit	25,3	16	1-75	1 (5%)	7 (37%)
Ballfertigkeiten	33	37	1-84	2 (10%)	4 (21%)
Balance	31,8	16	1-63	3 (16%)	5 (26%)

Legende: M-ABC-2 - Movement Assessment Battery for Children, zweite Edition; n – Anzahl Patienten, PR – Prozentrang

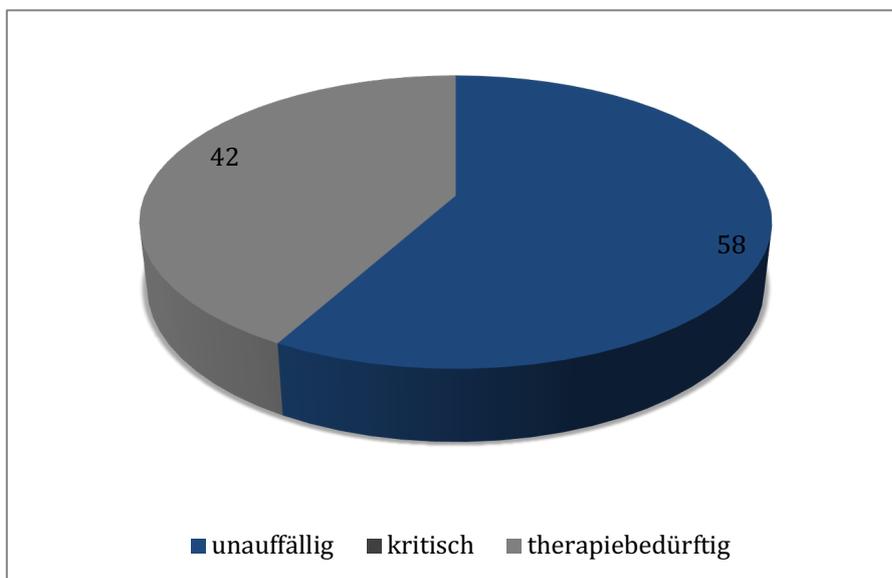


Abbildung 8: Klinischer Befund in der Movement Assessment Battery for Children (Angaben in Prozent)

4.3.5 Ergebnisse der Erfassung von Verhaltensmerkmalen

Bei den Verhaltensmerkmalen wurden neben dem Gesamtestwert der T-Wert aus den Subgruppen externalisierende und internalisierende Verhaltensprobleme sowie der T-Wert aus den Subgruppen soziale und Aufmerksamkeitsprobleme ermittelt. Die Ergebnisse der Auswertung der CBCL (n = 22) sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Bei 5 Patienten (22%) lagen klinisch auffällige Befunde im Gesamtestwert für Verhaltensausrprägungen vor. Am häufigsten fanden sich mit 39 % (9 Kinder) internalisierende Probleme.

Bei den vier Kindern, die ein auffälliges oder behandlungsbedürftiges Ergebnis im Aufmerksamkeitstest erzielten, wurde nur von zwei Elternpaaren (50%) über Aufmerksamkeitsprobleme in der CBCL berichtet. Während zwei Elternpaare Aufmerksamkeitsprobleme bei ihren Kindern sahen, obwohl diese im objektiven Testverfahren nicht nachweisbar waren.

Tabelle 7: Ergebnisse der Patientengruppe in der Child Behavior Checklist

Child Behavior Checklist	Grenzwertiges Ergebnis	Klinisch auffälliges Ergebnis
Gesamtestwert	6 (27%)	5 (22%)
Externalisierendes Verhalten	1 (5%)	3 (14%)
Internalisierendes Verhalten	3 (14%)	9 (41%)
Soziale Probleme	1 (5%)	4 (18%)
Aufmerksamkeitsprobleme	2 (9%)	2 (9%)

4.3.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden innerhalb der Subgruppen körperlicher und psychischer Gesundheitszustand erfasst. Die Patientengruppe präsentierte 22 gültige Testergebnisse. Die Lebensqualität wurde bei

drei Patienten (13,6 %) als sehr gut, bei fünf als gut (22,7 %) und bei acht (36 %) als befriedigend beschrieben.

Die Analyse der Summenskala Körperliche Gesundheit zeigte, dass bei 6 Kindern die Werte unterhalb einer Standardabweichung der Normierungsgruppe lagen. In der Auswertung der Skala Psychische Gesundheit erzielten 5 Kinder Werte, die unterhalb einer Standardabweichung der Normierungsgruppe lagen.

Tabelle 8: Ergebnisse der Patientengruppe im Short Form-36 Gesundheitsfragebogen

Subskalen:	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
KÖFU	71,3	80	0	100
KÖRO	81,8	100	0	100
SCHM	79,4	100	21	100
AGES	59,8	75	15	100
VITA	67,5	100	15	90
SOFU	83,1	100	0	100
EMRO	89,8	100	33	100
PSYC	74,3	80	52	92
Summenskalen:				
KSK	46,7	50,9	19,2	61,3
PSK	51,0	54,8	24,0	65,1

Legende: KÖFU – Körperfunktion; KÖRO - Körperliche Rollenfunktion; SCHM - Schmerz; AGES - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA - Vitalität; SOFU - soziale Funktionsfähigkeit; EMRO - Emotionale Rollenfunktion; PSYC - psychisches Wohlbefinden, KSK – Körperliche Summenskala, PSK – Psychische Summenskala

Zusätzlich lagen für die Patientengruppe die Ergebnisse des KINDL-Fragebogens (n = 21) vor. Im Vergleich der Ergebnisse zwischen der Eigenbeurteilung durch die Patienten und Fremdbeurteilung durch deren Eltern zeigte sich mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $p = 0,769$ kein signifikanter Unterschied. Die Lebensqualität

wurde von zwei Kindern (9,5 %) im Alter von 7-17 Jahren als schlechter als eine Standardabweichung vom Mittelwert beschrieben. In der gleichen Altersgruppe wurde im Fremdbeurteilungsinstrument bei fünf Kindern (24 %) ein Ergebnis unterhalb einer Standardabweichung beschrieben und in der Altersgruppe der 3-6-jährigen in zwei Fällen (9,5 %).

Tabelle 9: Ergebnisse der Patientengruppe im Test für gesundheitsbezogene Lebensqualität (KINDL)

	Kinder			Erwachsene		
	Mittelwert	Median	Spannweite	Mittelwert	Median	Spannweite
Körperliches Wohlbefinden	72,3	75,0	31-100	69,0	68,8	19-100
Psychisches Wohlbefinden	82,7	84,4	56-100	79,8	84,4	38-100
Selbstwert	67,6	71,9	25-87	69,8	75,0	44-88
Familie	81,3	81,3	50-100	79,7	75,0	56 -100
Freunde	77,3	75	50 -100	71,0	75,0	31-93
Schule	76,6	81,3	25-100	78,6	81,3	44-78
Gesamt	76,2	76,0	54-93	74,3	75,0	44-94

4.3.7 Ergebnisse der Erfassung der familiären Belastungssituation

Die psychische Belastung der Eltern wurde mithilfe von zwei unterschiedlichen Fragebögen erfasst. Bei Anwendung des BDI-II (n =22) wurden im Median 3,5 Punkte bei einem Minimalwert von $R_{\min}= 0$ und einem Maximalwert von $R_{\max}= 20$ im Gesamttestwert erzielt. Bei vier Elternpaaren (18 %) fanden sich Hinweise für eine minimale und bei zwei (9 %) für eine leichte Depression.

Die Auswertung des BSI (n = 23) ergab einen medianen Gesamt-T-Wert (T_{GSI}) von 41 (Spannweite 24-80). Bei sieben Eltern (30 %) fanden sich Hinweise für psychische Auffälligkeiten. So erreichten drei Elternpaare (13 %) im Gesamttest einen T-Wert von größer 63 und weitere vier Elternpaare in einer der Subskalen einen T-Wert oberhalb dieses Grenzwertes.

4.3.8 Erfassung des sozioökonomischen Status

Hinsichtlich der Analyse des sozioökonomischen Status als Einflussvariable auf die neurokognitive und motorische Entwicklung sowie auf Verhalten und Lebensqualität wurde der höchste Bildungsabschluss der Eltern anhand einer dreigliedrigen Einteilung erfasst: Ein niedriger Status (Fehlen einer abgeschlossenen Ausbildung) lag bei keinem Elternpaar (0 %) vor. Ein mittlerer sozioökonomischer Status (Mittlere Reife und/oder abgeschlossene Berufsausbildung) wurde von 9 Eltern (39 %) angegeben und 14 Eltern (61 %) hatten einen hohen sozioökonomischen Status im Sinne eines gymnasialen Abschlusses und/oder Studiums. Es zeigte sich, dass in 21 Familien die Eltern verheiratet und die Väter ganztags erwerbstätig waren, während die Mütter in acht Fällen ganztags im Haushalt tätig waren und in elf Fällen halbtags, bzw. stundenweise erwerbstätig waren. In nur einem Fall waren beide Elternteile ganztags erwerbstätig. Eine der Mütter befand sich in Berufsausbildung. In zwei Familien waren die Mütter alleinerziehend. Diese waren in Ausbildung sowie ganztags erwerbstätig.

4.4 Untersuchungsergebnisse der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe betrug der IQ im Median 115 IQ-Punkte. Der höchste erzielte IQ betrug 144 und der niedrigste 96 IQ-Punkte. Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Daten.

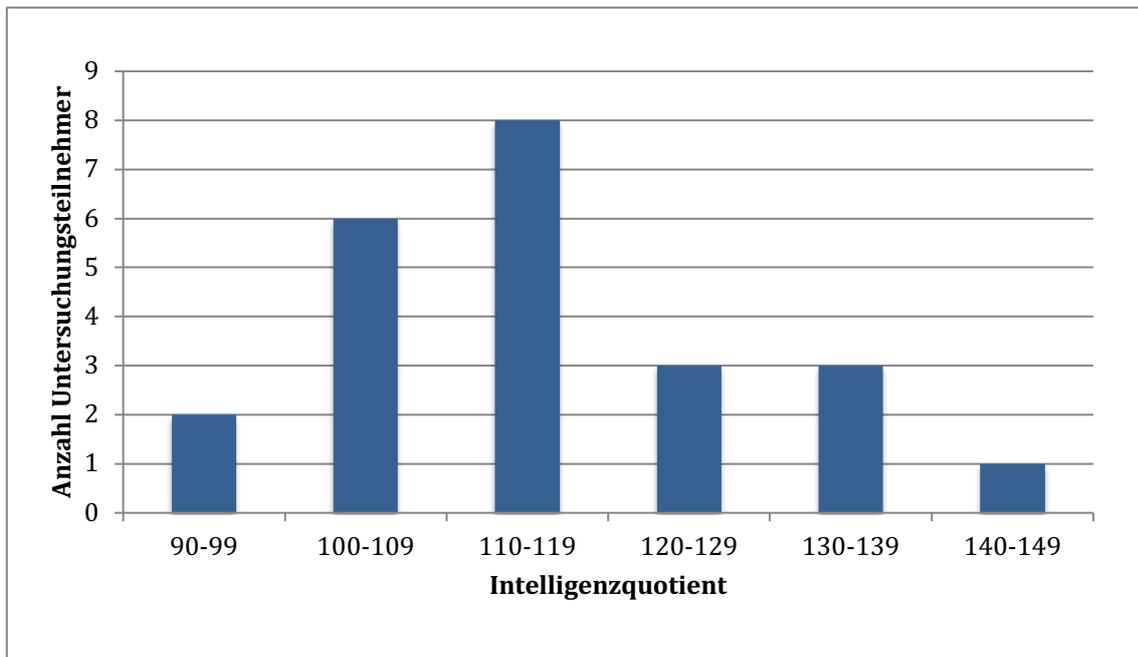


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Intelligenzquotienten der Kontrollgruppe

Die Ergebnisse hinsichtlich Konzentrationsvermögen und motorischer Fähigkeiten sind im Detail in Tabelle 10 dargestellt. Die Konzentrationsleistung lag bei allen Kindern im Normbereich. Darüber hinaus waren keine klinischen Auffälligkeiten im Motoriktest und in der neurologischen Untersuchung nachweisbar.

Tabelle 10: Ergebnisse der Kontrollgruppe in der Kaseler-Konzentrations-Aufgabe, dem Durchstreichtest d2-R und der Movement Assessment Battery for Children

Test	Zielvariable	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
KKA (n=10)	PR	90	100	50	100
d2-R (n=13)	PR Sorgfalt	78,8	42	31	100
	PR Tempo	53,4	46	12	99
	PR Konzentration	61,1	58	18	99
M-ABC-2 (n=23)	Gesamtergebnis	76,9	84	37	99,6
	Handgeschicklichkeit	77,8	84	37	99,6
	Ballfertigkeiten	61,6	50	16	99,9
	Balance	63,8	63	25	98

Legende: KKA - Kaseler Konzentrations-Aufgabe; D2-R - Durchstreichtest, zweite Edition, Revision; M-ABC-2 - Motor Assessment Battery for Children, 2. Edition; n - Anzahl Probanden; PR - Prozentrang

In der CBCL wurden innerhalb der Vergleichsgruppe ebenfalls Auffälligkeiten beschrieben. 21 % der Eltern gaben klinisch auffällige interne Verhaltensprobleme an. Bei zwei Kindern (9 %) war der Gesamtestwert klinisch auffällig.

Tabelle 11: Ergebnis der Kontrollgruppe in der Child Behavior Checklist

Child Behavior Checklist	Grenzwertiges Ergebnis	Klinisch auffälliges Ergebnis
Gesamtestwert	6 (26%)	2 (9%)
Externalisierendes Verhalten	2 (9%)	3 (13%)
Internalisierendes Verhalten	2 (9%)	5 (21%)
Soziale Probleme	2 (9%)	0 (0%)
Aufmerksamkeitsprobleme	0 (0%)	1 (4%)

Die Auswertung des SF-36 hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist in Tabelle 12 wiedergegeben. 19 Kinder (83%) gaben eine sehr gute Lebensqualität hinsichtlich ihrer körperlichen Gesundheit an und vier Kinder (17%) eine gute Lebensqualität.

Tabelle 12: Ergebnisse der Kontrollgruppe im Short Form (36) Gesundheitsfragebogen

Subskalen:	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
KÖFU	99,6	100	95	100
KÖRO	100	100	100	100
SCHM	93,8	100	51	100
AGES	90,6	97	67	100
VITA	84,3	85	65	100
SOFU	97,3	100	75	100
EMRO	92,8	100	66,7	100
PSYC	85,6	88	60	100
Summenskalen:				
KSK	57,1	57,8	51,6	64,9
PSK	55,3	58,2	27,9	63,2

Legende: KÖFU – Körperfunktion; KÖRO - Körperliche Rollenfunktion; SCHM - Schmerz; AGES - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; VITA - Vitalität; SOFU - soziale Funktionsfähigkeit; EMRO - Emotionale Rollenfunktion; PSYC - psychisches Wohlbefinden, KSK – Körperliche Summenskala, PSK – Psychische Summenskala

Im BDI-II zur Erfassung der elterlichen psychischen Belastung wurde von zwei Elternpaaren eine minimale und von einem Elternpaar eine leichte Depression beschrieben. Im BSI zeigte sich bei zwei Elternpaaren eine erhöhte psychische Belastung.

4.5 Vergleich der Ergebnisse beider Untersuchungsgruppen

Die Ergebnisse der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der durchgeführten Tests sowie die Ergebnisse bei Prüfung auf signifikante Unterschiede sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

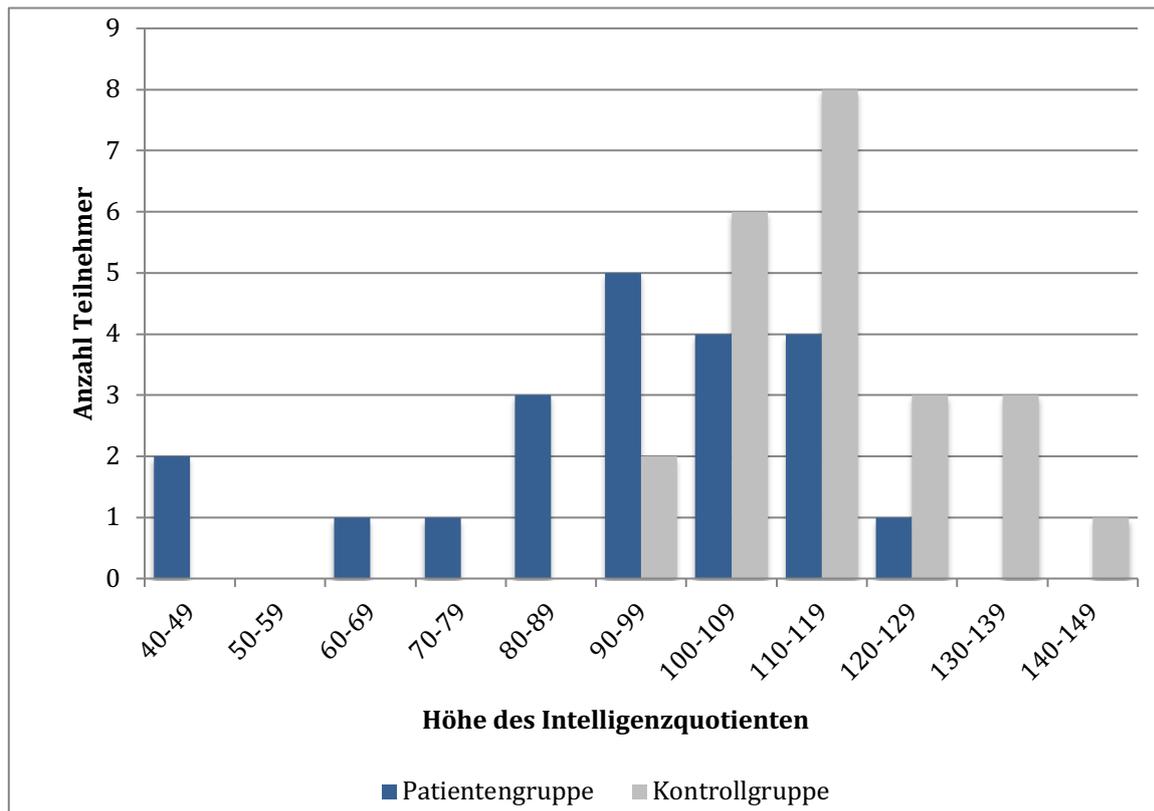


Abbildung 10: Intelligenzquotient von Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich

Neben den hoch signifikanten Ergebnissen im Vergleich der Intelligenztestung und des neurologischen Status waren besonders die p-Werte bei der Analyse des Motoriktests auffällig: Hier fanden sich durchweg höchst signifikante Werte ($p = 0,00$) sowohl für den Gesamttestwert als auch für alle Subtests.

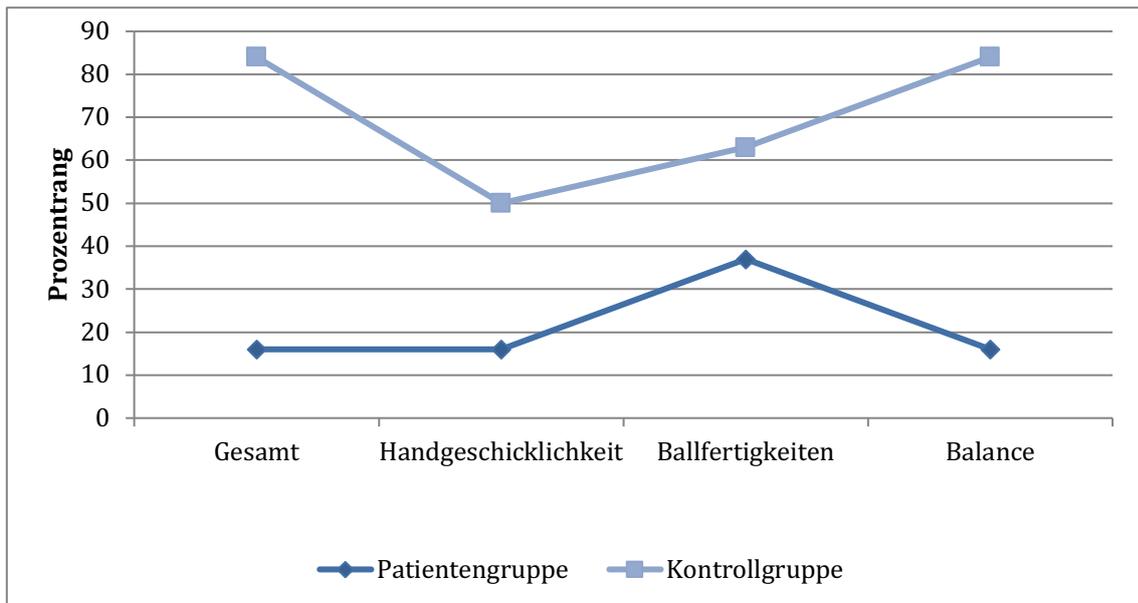


Abbildung 11: Medianwerte der erreichten Prozenträge im Motoriktest der Patienten- und Kontrollgruppe

Das Aufmerksamkeitsniveau zeigte knapp keinen signifikanten Unterschied. Ebenso war kein signifikanter Unterschied bei den Verhaltensproblemen der beiden Gruppen nachweisbar. Allerdings fand sich in den Unterkategorien soziale und Aufmerksamkeitsprobleme ein signifikanter Unterschied. Dabei war auffällig, dass sich im objektiven Testverfahren - dem durchgeführten Aufmerksamkeitstest - kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte. Die physische und psychische Lebensqualität wurde in der Patientengruppe als signifikant schlechter angegeben. Hinsichtlich der elterlichen Belastung fanden sich keine Unterschiede.

Tabelle 13: Vergleich der Testergebnisse der Patienten- und Kontrollgruppe

	Patientengruppe		Kontrollgruppe		Signifikanz-
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	niveau
					p-Wert
Intelligenzquotient	97	45-124	115	96-144	0,00
Aufmerksamkeitsniveau (PR)	50	1-100	81	18-100	0,06
Neurologischer Status					0,04
Motorischer Status					
Gesamttestwert (PR)	16	1-75	84	37-99	0,00
Handgeschicklichkeit (PR)	16	1-75	50	16-100	0,00
Ballfertigkeiten (PR)	37	1-84	63	25-98	0,00
Balance (PR)	16	1-63	84	37-100	0,00
Verhaltensauffälligkeiten					
Gesamttestwert (T-Wert)	59,5	41-80	57	38-80	0,14
Externalisierendes Verhalten (T-Wert)	50,5	1-74	50	41-75	0,38
Internalisierendes Verhalten (T-Wert)	62	38-80	55	38-71	0,09
Soziale Probleme (T-Wert)	58,5	50-99	50	50-68	0,02
Aufmerksamkeitsprobleme (T-Wert)	58,5	50-79	51	50-72	0,02
Lebensqualität					
Körperliche Gesundheit (Summenscore)	50,9	19,2-61,3	57,8	51,6-65,0	0,00
Psychische Gesundheit (Summenscore)	54,8	24,0-65,0	58,2	27,9-63,2	0,03
Depressivität der Eltern					
BDI-II (Summenscore)	3,5	0-20	2,5	0-15	0,28
BSI (T-Wert)	41	24-80	45	26-68	0,5

Legende: PR – Prozentrang, BDI – Beck-Depressions-Inventar, BSI – Brief Symptom Inventory

4.6 Evaluation von Risikofaktoren

Aus einer umfassenden Datenbank über retrospektiv erfasste Patientendaten zur Epikrise wurden geeignete Parameter zur Risikoevaluation der neurokognitiven Prognose ausgewählt. Dafür wurden die Daten von 22 der 23 Studienteilnehmer verwendet. Ein Patient wurde hier ausgeschlossen, da der aktuelle neurokognitive Status eindeutig durch ein Akutereignis lange Zeit nach und unabhängig von der ECMO beeinflusst wurde. Als Gruppierungsvariablen wurden zum einen der Intelligenzquotient und zum anderen das Ergebnis des Motoriktests ausgewählt. Dafür wurde der Cut-Off-Wert im IQ-Test bei einer Höhe von 85 IQ-Punkten gewählt, da ein Intelligenzquotient oberhalb dieses Wertes eine Regelbeschulung ermöglicht und so als klinisch relevant angesehen werden kann. Die Einteilung in einen klinisch auffälligen, bzw. unauffälligen Motorikstatus erfolgte nach Vorgabe des Testverfahrens. Im Rahmen der prätherapeutischen Risikofaktoren wurden das Alter und Gewicht bei ECMO sowie die Art der Herzschädigung ausgewählt. Für die Art der Herzschädigung wurden die folgenden Subkategorien benannt: angeborener Herzfehler, Vorliegen einer Kardiomyopathie oder Vorliegen eines univentrikulären Herzens. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Durchführung einer CPR vor ECMO oder die Anzahl der Operationen vor ECMO einen Einfluss auf die neurologische Prognose hatten. Die Ergebnisse der univariaten Analyse mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für nicht-parametrische Stichproben sind in Tabelle 14 dargestellt. Als signifikant galt ein Wert von $p < 0,2$.

Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich der prätherapeutischen Risikofaktoren, Unterscheidung zwischen Risikofaktoren für einen klinisch auffälligen Wert im Intelligenztest und im Motoriktest

Risikofaktor	Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)	
	IQ	Motorik
Art der Herzschädigung	0,123	0,140
Reanimation vor ECMO	0,752	0,870
Anzahl Operationen vor ECMO	0,102	0,584
Alter bei ECMO	0,041	0,113
Gewicht bei ECMO	0,066	0,041

Als perioperative Risikofaktoren wurden Dauer der ECMO, des intraoperativen Bypasses und der Aortenabklemmzeit sowie darüber hinaus Art des ECMO Einsatzes und des Operationsverfahrens ausgewählt. Die Art des ECMO Einsatzes wurde eingeteilt in die folgenden vier Subkategorien: perioperative ECMO, ECMO nach Abgang der HLM, elektive ECMO und kein Einsatz einer HLM. Bei der Art des Operationsverfahrens wurden drei Kategorien unterschieden: palliative Operation, kurative Operation und keine Operation. Als weiterer perioperativer Risikofaktor wurde untersucht, ob während der ECMO eine Dialyse durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der univariaten Analyse mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für nicht-parametrische Stichproben werden in Tabelle 15 gezeigt. Als signifikant galt ein Wert von $p < 0,2$.

Tabelle 15: Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich der perioperativen Risikofaktoren, Unterscheidung zwischen Risikofaktoren für einen klinisch auffälligen Wert im Intelligenztest und im Motoriktest

Risikofaktor	Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)	
	IQ	Motorik
ECMO Dauer	0,732	0,868
Bypassdauer	0,149	0,059
Aortenabklemmzeit	0,026	0,080
Art des ECMO Einsatzes	0,028	0,030
Operationstechnik	0,110	0,822
Dialyse	0,034	0,273

Als Risikofaktoren mit verhältnismäßig hohem Signifikanzniveau in beiden untersuchten Kategorien stellten sich Alter und Gewicht bei ECMO sowie die Art der Herzschädigung, die Dauer der Aortenabklemmzeit, die Art des ECMO Einsatzes und die Durchführung einer Dialyse heraus, sodass diese für die Durchführung einer multivariaten Analyse ausgewählt wurden. Im Rahmen der allgemeinen Stichprobenuntersuchung fiel auf, dass die Verteilung von IQ- und Motorikeinbußen mit $p = 0,015$ nicht zufallsverteilt waren. Die weiterführende multivariate Analyse führte zu keinem signifikanten Ergebnis. Als wesentliche Ursache dafür wurde die verhältnismäßig kleine Stichprobengröße angesehen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war, Art und Häufigkeit neurologischer, kognitiver und psychosozialer Schädigungen von Kindern nach kardialer ECMO im Kinderherzzentrum Gießen zu evaluieren. Zudem sollte untersucht werden, welche Risikoindikatoren die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen. Zu diesem Zweck wurden 23 Kinder nach kardialer ECMO im Säuglings- oder Kleinkindalter mit geeigneten testpsychologischen Verfahren umfassend nachuntersucht. Von 46 Kindern, die vom 01.12.2000 bis 31.12.2012 mithilfe der ECMO im Kinderherzzentrum Gießen therapiert wurden und zum Beginn der Studie mindestens 5 Jahre alt waren, haben 31 Kinder überlebt. Acht Kinder verstarben im Zusammenhang mit der ECMO und weitere sieben Kinder in einem zeitlichen Intervall nach Abgang von der ECMO. Von den 23 nachuntersuchten Kindern erhielten 21 Kinder die ECMO perioperativ und zwei aufgrund eines kardiogenen Schocks. Bei fünf Kindern lag eine Kardiomyopathie, bei sechs Kindern ein univentrikuläres Herz und bei 12 Kindern ein sonstiger angeborener Herzfehler als Grunderkrankung vor. Die Dauer der ECMO betrug im Median 5,4 Tage bei einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 14 Tagen.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten mit großem zeitlichen Abstand zur ECMO-Therapie nachuntersucht. Dies ermöglichte zum einen die Verwendung valider Testverfahren, zum anderen konnte bei einer so langen Latenz zwischen ECMO und neurokognitiver Testung angenommen werden, dass kurz- und mittelfristige Effekte der ECMO-Therapie abgeklungen waren und ggf. erfolgte Fördermaßnahmen ihre Wirkung entfalten konnten.

Wichtigstes Ergebnis der Nachuntersuchung war, dass die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Intelligenzquotienten aufwies. Darüber hinaus erzielte die Patientengruppe ein signifikant niedrigeres Ergebnis im Motoriktest; sowohl im Gesamtwert als auch in den Subkategorien Balance, Handgeschicklichkeit und Ballfertigkeiten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass im Rahmen der multivariaten Analyse aufgrund von zu kleinen Fallzahlen keine validen Risikofaktoren evaluiert werden konnten.

5.2 Ergebnisdiskussion im Kontext anderer Studien

Es gibt bisher nur wenige Untersuchungen über die neurokognitive Entwicklung nach ECMO aus kardialer Indikation im Kindesalter. Dabei zählt die Gruppe der Patienten, die aus kardialer Indikation eine ECMO erhalten, zu der am schnellsten wachsenden Patientengruppe [27]. Aufgrund einer verbesserten Überlebensrate rückt die neurologische Langzeitprognose dieser Patienten in den Mittelpunkt des klinischen Interesses [82]. Joffe und Mitarbeiter fassten in einer Übersichtsarbeit zum Thema Überleben und neurologische Prognose nach ECMO und eCPR aus der Zeit von 2000 – 2011 31 Studien zusammen. Nur neun dieser Studien beinhalten Daten über die neurologische Entwicklung nach ECMO. In der Mehrzahl der Studien wurden die Daten mittels telefonischer Interviews oder durch klinische, nicht standardisierte Beobachtungen erhoben. In lediglich drei Studien erfolgte eine systematische detaillierte Erfassung des neurokognitiven Entwicklungsstatus. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten betrug 16 bis 42. Abschließend wurde die Studienlage zum Thema neurologische Prognose nach ECMO aus kardialer Indikation im Kindesalter durch die Autoren als schlecht untersucht eingeschätzt [83]. Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung der hier vorgelegten Arbeit.

5.2.1 Intelligenzquotient als Hauptzielparameter

Zwar ergab die Bestimmung des Intelligenzquotienten als Hauptzielparameter einen Mittelwert von 98,3 IQ-Punkten in der Patientengruppe und damit ein Ergebnis innerhalb des als Normbereich definierten Intelligenzquotienten der Allgemeinbevölkerung, doch war dieser IQ-Wert im Mittel um 16 Punkte niedriger als der des Kontrollkollektivs. Zudem wies rund ein Fünftel der Patienten einen IQ < 85 auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit fallen besser aus als die einer Studie von Hamrick und Mitarbeitern. Die Autoren führten bei 14 Kindern nach ECMO im Alter von 4,5 Jahren eine neurokognitive Testung durch. Die ECMO wurde in allen Fällen postoperativ nach einer korrigierenden Operation bei komplexem kongenitalen Herzfehler angewendet. Testinstrumente für die neurokognitive Nachuntersuchung waren die McCarthy Scale of Childrens Abilities und die Wechsler Scale of Intelligence. Die Autoren fanden, dass 50 % der Kinder ein Ergebnis im Normbereich

aufwiesen (> 85). 21 % erzielten ein Ergebnis im Bereich der ersten und zweiten Standardabweichung (70-85) und 29 % ein Ergebnis unterhalb der zweiten Standardabweichung [11]. Während in unserer Studie nur 21 % der Kinder ein Ergebnis unterhalb der ersten Standardabweichung erzielten, war dieser Anteil in der Studie von Hamrick und Kollegen mit 50 % deutlich größer. Als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse kommen mehrere Gründe in Frage. In beiden Studien waren die Fallzahlen verhältnismäßig klein, so dass bereits geringe Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientengruppe deutliche prozentuale Unterschiede erklären können. Zudem waren die von uns untersuchten Kinder mit einem medianen Alter von 8,3 Jahren deutlich älter als die in der Studie von Hamrick und Kollegen, sodass eventuelle Fördermaßnahmen bereits ihre Wirkung entfalten konnten. Hauptunterschied ist aber der Zeitraum, in dem die ECMO durchgeführt wurde. Während in der Studie von Hamrick und Kollegen die ECMO zwischen 1990 und 2001 angewendet wurde, wurden die Kinder der aktuellen Untersuchung im Zeitraum von 2000–2012 therapiert. Da die Mortalität im Zeitraum von 2000-2010 im Vergleich zum Zeitraum von 1990-2000 um 8 % gesunken ist [27], kam es möglicherweise ebenfalls zu einer Reduktion der Morbidität. Der Einsatz der ECMO bei kardialer Indikation unterlag in den vergangenen 20 Jahren deutlichen Veränderungen. Trotz der genannten Einschränkungen können die Unterschiede zwischen den beiden Studien auch als Ausdruck einer Prognoseverbesserung der neurokognitiven Entwicklung nach ECMO gedeutet werden.

Diese Interpretation wird gestützt durch die Untersuchung von Ryerson und Kollegen, die 98 Kinder untersuchten, die in den Jahren von 2000 bis 2009 aus kardialer Indikation eine ECMO erhalten hatten. In dieser Studie wurde ein Langzeit-Überleben von 51 % festgestellt. Es wurde zwischen Patienten unterschieden, bei denen vor und nach 2005 eine ECMO-Therapie erfolgte. Nach 2005 behandelte Patienten wiesen ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko auf als vor 2005 behandelte Patienten. Die neurokognitive Nachsorgeuntersuchung fand in einem durchschnittlichen Alter von 4,5 Jahren statt und wurde mithilfe der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence durchgeführt. Daran nahmen 44 Kinder ohne Chromosomenveränderungen teil. Der erreichte mediane Intelligenzquotient betrug 79,7 und war damit signifikant niedriger als in der Normalbevölkerung. Im Vergleich zur vorliegenden Studie erzielten mehr Patienten (11 Kinder, 25%) einen IQ-Wert unterhalb einer Standardabweichung

des Durchschnitts [84]. Eine ähnlich konzipierte Studie von Lequier und Mitarbeitern erbrachte einen medianen Intelligenzquotienten von 73. Die Patienten hatten in den Jahren 2000 bis 2004 eine ECMO erhalten. Bei einer Verlaufsuntersuchung nach zwei Jahren waren 16 Patienten (41%) am Leben. Diese wurden ebenfalls mittels Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence getestet. In zwei weiteren Studien zur neurokognitiven Entwicklung von Patienten nach ECMO, erfolgte die Datenerhebung ohne Untersuchung der Patienten selbst. Chrysostomou und Kollegen fanden mittels Fragebogenanalyse heraus, dass 89 % der untersuchten Kinder keine oder milde entwicklungsneurologische Einschränkungen zeigten [85]. Die Arbeitsgruppe von Ibrahim beschrieb nach telefonischen Interviews mit den Eltern moderate bis schwere neurologische Einschränkungen bei 13 von 25 ECMO-Patienten [12].

Vergleicht man die in der aktuellen Untersuchung ermittelten IQ-Werte mit einer Studie über Patienten mit komplexen Herzfehlern ohne ECMO und mit einer Studie über Patienten nach ECMO bei pulmonaler Indikation zeigt sich folgendes: Schaefer und Kollegen untersuchten 59 Kinder mit angeborenem Herzfehler im Alter von 11 bis 17 Jahren und verglichen die Ergebnisse mit einer nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status parallelisierten Vergleichsgruppe. Als Testinstrument für die IQ-Bestimmung wurde die Wechsler Intelligence Scale verwendet. Die Art des Herzfehlers war für die Teilnahme an der Studie nicht ausschlaggebend. 49 % der Kinder hatten einen azyanotischen und 51 % der Kinder einen zyanotischen Herzfehler [86]. Darunter waren keine Kinder mit univentrikulärem Herzen – eine Patientengruppe, die in der vorliegenden Studie einen Anteil von 30 % ausmachte. Der durchschnittlich erreichte IQ-Wert der Untersuchungsgruppe lag innerhalb des Normbereiches, aber signifikant unterhalb des Ergebnisses der Vergleichsgruppe. Damit decken sich die Ergebnisse mit denen der vorliegenden Studie. Im Vergleich zur vorliegenden Studie wurde in der Untersuchung von Schaefer und Kollegen mit 88 % ein größerer Anteil der Kinder regulär beschult [86]. In einer vergleichbar aufgebauten Studie von Madderom und Mitarbeitern wurde der Intelligenzquotient bei 135 Kindern im Alter von acht Jahren nach ECMO bei pulmonaler Indikation bestimmt. Mit einem Mittelwert von 99,9 IQ-Punkten bestand kein signifikanter Unterschied zum Ergebnis der Vergleichsgruppe. 18 % der Kinder erreichten einen IQ-Wert, der unterhalb des Normbereiches (85 – 116 IQ-Punkte) lag [10]. Dies entspricht dem Ergebnis, das in unserer Studie ermittelt wurde. Es zeigt sich, dass sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von

Madderom und Kollegen ein ähnlich hoher Prozentsatz der Patienten zusätzlichen Förderbedarf benötigen. Trotz ähnlichem Studienaufbau beider Untersuchungen gibt es Einschränkungen in der Vergleichbarkeit. Zum einen war die Studie von Madderom und Mitarbeitern mit 135 untersuchten Patienten größer angelegt, als die Studie der vorliegenden Arbeit und zum anderen bestanden unterschiedliche Indikationen zur ECMO [36].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in anderen Studien zum neurokognitiven Status nach ECMO aus kardialer Indikation vergleichbar große oder kleinere Patientengruppen untersucht wurden, dass die Patienten im Durchschnitt jünger waren und mit geringerem zeitlichen Abstand zur ECMO nachuntersucht wurden. Der mediane Intelligenzquotient war in allen anderen Studien niedriger als in der vorliegenden Untersuchung.

5.2.2 Aufmerksamkeit

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die Ergebnisse der Patienten- und Kontrollgruppe im Aufmerksamkeitstest nicht signifikant voneinander ($p = 0,06$), wobei das mediane Ergebnis der Patientengruppe unterhalb des Ergebnisses der Vergleichsgruppe lag. Vergleichbare Untersuchungen bei Kindern nach ECMO aus kardialer Indikation liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor, sodass zu diesem Thema nur der Vergleich mit Studien über Kinder mit komplexem angeborenem Herzfehler oder mit Zustand nach ECMO aus pulmonaler Indikation möglich ist. Zum Teil wurde in diesen Studien die Aufmerksamkeit der Patienten nur mittels Fremdbeurteilungsinstrument durch die Eltern eingeschätzt. So untersuchten Shillingford und Kollegen 109 Schulkinder, die in ihrem Zentrum zwischen 1992 und 1997 aufgrund einer komplexen kardialen Fehlbildung operiert worden waren. Durch Auswertung von zwei unterschiedlichen Elternfragebögen wurde ein um 30 % erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität sowie ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko für Unaufmerksamkeit festgestellt [87]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Fremdeinschätzung der Eltern über die Aufmerksamkeitsprobleme ihrer Kinder mit dem tatsächlichen Ergebnis der Kinder im Aufmerksamkeitstest verglichen. Hier zeigte sich, dass bestehende Aufmerksamkeitsprobleme von den Eltern nur in zwei Fällen richtig eingeschätzt wurden, während zwei andere Elternpaare bestehende

Aufmerksamkeitsprobleme bei ihren Kindern nicht sahen. Gleichzeitig wurden von zwei weiteren Elternpaaren Aufmerksamkeitsprobleme ihrer Kinder beschrieben, die in der objektiven Testung nicht nachweisbar waren. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Wichtigkeit und Notwendigkeit von objektiven Testverfahren zur Beurteilung der Aufmerksamkeit und zeigt, dass die alleinige Anwendung von Fremdbeurteilungsinstrumenten nicht ausreichend ist. Ein ähnliches Ergebnis wurde in der Arbeitsgruppe von Miatton und Kollegen herausgearbeitet. Sie untersuchten 18 Patienten in einem medianen Alter von 8,3 Jahren, die aufgrund einer Fallot-Tetralogie im Säuglingsalter operiert worden waren. Hier wurden als objektive Testinstrumente die Wechsler Intelligence Scale for Children zur Messung des IQ sowie die Neuropsychological Assessment Battery zur Messung von Aufmerksamkeit, Erinnerungsvermögen, sprachlichen und visuospatialen Fähigkeiten und sensomotorischer Funktion eingesetzt. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Kategorie Aufmerksamkeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Allerdings wurde in einer von drei Subkategorien des objektiven Aufmerksamkeitsstests ein signifikant schlechteres Ergebnis bei den Kindern mit Fallot-Tetralogie festgestellt. Im Fremdbeurteilungsinstrument hingegen wurden sowohl in der Studie von Miatton und Kollegen als auch in unserer Untersuchung signifikant häufiger Aufmerksamkeitsdefizite im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben. [88]. Dies zeigt, dass eine detaillierte Untersuchung der Aufmerksamkeitsleistung notwendig ist, um die beschriebene Diskrepanz zwischen objektivem Testverfahren und Fremdbeurteilung besser einschätzen zu können. In einer Untersuchung von Hövels-Gürich und Kollegen wurde ebenfalls nur in einer Subkategorie des Aufmerksamkeitsstestes ein signifikant schlechteres Ergebnis bei Kindern mit Fallot-Tetralogie festgestellt. Verglichen wurde die Patientengruppe (n = 20) mit einer weiteren Patientengruppe von Kindern mit azyanotischem Herzfehler (n = 20) und einer gesunden Kontrollgruppe. Testinstrument war der Attention Network Test mit den untersuchten Subkategorien Wachsamkeit (alertness), exekutive Kontrolle (executive control) und Aufmerksamkeitsausrichtung (orienting) [89]. Die genannten Studien verdeutlichen die Notwendigkeit des Einsatzes objektiver und detaillierter Testverfahren bei der Aufmerksamkeitsleistung. Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit und den oben genannten Studien um Patientengruppen bis maximal 30 Teilnehmer, sodass ergänzend der Blick auf eine größer angelegte Studie erfolgen soll. Madderom und Kollegen untersuchten 135 Kinder nach ECMO bei respiratorischem Versagen im Alter

von 8 Jahren [10]. Dabei konnte im Konzentrationstest Bourdon Vos signifikant häufiger ein geringeres Arbeitstempo in der Patientengruppe und eine weniger genaue Bearbeitung der Testaufgaben festgestellt werden. Als Test für Verhaltensauffälligkeiten wurde von Madderom und Kollegen die CBCL angewendet. Mütter beschrieben hier signifikant häufiger Aufmerksamkeitsprobleme als in den Normierungsdaten angegeben. Zusätzlich wurde ein Lehrerfragebogen eingesetzt und die Einschätzung der Lehrer mit den Einschätzungen der Eltern verglichen. Hier zeigte sich, dass Lehrer die Aufmerksamkeitsprobleme der Testpersonen signifikant höher einschätzten als die Eltern [10].

Zusammenfassend zeigt sich in der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit den oben genannten Studien eine Diskrepanz bezüglich der Aufmerksamkeit zwischen der Einschätzung Dritter und der tatsächlich erbrachten Testleistung. Die in der Studie von Madderom und Kollegen festgestellten Einschränkungen in einzelnen Subkategorien der Aufmerksamkeitstestung zeigen, dass zur Beurteilung der Aufmerksamkeit detaillierte Testverfahren und eine umfassende Fremdbeurteilung, ggf. zusätzlich durch betreuende Lehrpersonen notwendig sind, um eine ausreichende Aussage über ein mögliches Aufmerksamkeitsdefizit treffen zu können. Untersuchungen der Aufmerksamkeit bei Patienten mit ECMO im Kindesalter bei kardialer Indikation wurden bisher nicht durchgeführt.

5.2.3 Verhaltensauffälligkeiten

In der Überprüfung von Verhaltensauffälligkeiten zeigte sich, dass die Eltern der Patientengruppe häufiger Verhaltensprobleme ihrer Kinder beschrieben als die Eltern der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Zusätzlich wurden die Subkategorien soziale Probleme und Aufmerksamkeitsprobleme überprüft. Hier zeigte sich, dass die Eltern der Patientengruppe signifikant häufiger über Verhaltensprobleme in diesem Bereich berichteten.

Untersuchungen über Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern nach ECMO aus kardialer Indikation liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor, sodass die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse nur im Vergleich mit Kindern nach ECMO aus pulmonaler Indikation oder bei komplexen angeborenen Herzfehlern erfolgen kann. Diagnostik auf das Vorliegen von Verhaltensauffälligkeiten waren Teil der Studie von Miatton und

Kollegen, die Kinder mit Fallot-Tetralogie im Vergleich zu Kindern mit azyanotischem Herzfehler untersuchten. Testinstrument war die auch in der aktuellen Studie verwendete CBCL. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Verhaltensauffälligkeiten zwischen den Untersuchungsgruppen der Kinder mit Fallot-Tetralogie und azyanotischem Herzfehler. Die Patienten mit Fallot-Tetralogie zeigten jedoch im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe signifikant häufiger Aufmerksamkeitsprobleme sowie generelle Verhaltensprobleme [88].

Während in der aktuellen Arbeit keine signifikanten Unterschiede in den Testkategorien externalisierende und internalisierende sowie generelle Verhaltensprobleme zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt wurden, fanden sich signifikante Unterschiede in der Studie von Madderom und Kollegen hinsichtlich internalisierender und genereller Verhaltensprobleme. Die teilnehmenden Eltern beider Studien sahen bei ihren Kindern vermehrt Aufmerksamkeitsprobleme. Vermehrt soziale Probleme wurden von den Eltern der aktuellen Studie berichtet, während in der Untersuchung von Madderom und Kollegen solche Auffälligkeiten nicht verzeichnet wurden. Interessant ist, dass Lehrer im Unterschied zu den Eltern signifikant häufiger soziale Probleme bei den ECMO therapierten Kindern sahen. Madderom und Kollegen verglichen zusätzlich die Übereinstimmung der elterlichen und schulischen Einschätzung über das Verhalten der Kinder. Es stellte sich heraus, dass in den Kategorien internalisierende und externalisierende Probleme sowie in der übergeordneten Kategorie generelle Verhaltensprobleme keine signifikanten Unterschiede bestanden [10]. Relevant für die aktuelle Arbeit ist insbesondere der letzte Punkt, der aufzeigt, dass Eltern und Lehrer generelle Verhaltensprobleme der betroffenen Kinder ähnlich einschätzen. Eine zusätzliche Befragung der Lehrer wäre in der aktuellen Studie eine sinnvolle Möglichkeit zur Ergänzung der Daten über die beobachteten Aufmerksamkeitsprobleme gewesen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass Patienten nach ECMO sowohl in der aktuellen Studie als auch in den Studien der Arbeitsgruppen von Miatton und Madderom signifikant häufiger Verhaltensprobleme zeigen als die zugeordneten Kontrollgruppen. Die Art der Verhaltensprobleme unterscheidet sich jedoch zwischen den jeweiligen Studien. Aufmerksamkeitsprobleme wurden von den Eltern in allen hier diskutierten Studien beschrieben und werden in der aktuellen Arbeit in einem eigenen Kapitel diskutiert.

5.2.4 Neurologischer Status und motorische Fähigkeiten

Die neurologische Stuserhebung zeigte, dass die Kinder der Patientengruppe signifikant häufiger neurologische Defizite aufwiesen als die Kinder der Vergleichsgruppe. Auch die Testung der motorischen Fähigkeiten zeigte hoch signifikant schlechtere Ergebnisse für die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das galt sowohl für den Gesamtwert als auch für die drei Unterkategorien Handgeschicklichkeit, Balance und Ballfertigkeiten.

Die neurologische Stuserhebung war Teil mehrerer Nachuntersuchungen nach ECMO aus kardialer Indikation im Kindesalter. Chrysostomou und Kollegen untersuchten 63 Kinder, bei denen im Zeitraum zwischen 2006 und 2010 eine ECMO-Therapie erfolgte. Die neurologische Stuserhebung erfolgte im Mittel 1,9 Jahre nach der Intervention. 89 % der Kinder zeigten zu diesem Zeitpunkt keine bzw. nur geringgradige neurologische Auffälligkeiten [85]. Diese Befunde stimmen mit denen der aktuellen Arbeit überein, in der 86 % der Kinder neurologisch unauffällig waren. Lequier und Kollegen untersuchten 16 Kinder zwei Jahre nachdem sie aus kardialer Indikation mittels ECMO therapiert wurden. Der ECMO-Einsatz war zwischen den Jahren 2000 und 2004 erfolgt. Die Autoren berichteten über zwei Kinder mit spastischer Hemiparese, zwei mit Hörverlust und einem mit Epilepsie [13]. Somit war der Anteil der Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten etwas höher als in der aktuellen Studie. Insgesamt zeigt sich bei Vergleich der aktuellen und der oben diskutierten Studien, dass der Anteil neurologisch auffälliger Kinder mit 10-15 % ähnlich hoch ist.

Während 86 % der untersuchten Kinder der vorliegenden Studie einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsstatus hatten, fand sich bei der Hälfte der Kinder ein auffälliges Ergebnis in der differenzierten motorischen Testung. Daten über die differenzierte Testung der motorischen Fähigkeiten von Kindern nach kardialer ECMO liegen nicht vor. In einer Studie über die neurologische Entwicklung von Kindern mit Herzfehlern analysierten Schaefer und Kollegen den motorischen Status ihrer Patienten. Testinstrument war das Zürich Neuromotor Assessment mit den Unterkategorien Grob- und Feinmotorik, sowie Balance und assoziierte Bewegungen. Die Einteilung der Unterkategorien erfolgte ähnlich wie in dem von uns verwendeten Testinstrument. Die Autoren fanden signifikant schlechtere Ergebnisse in der Patientengruppe für die Bereiche Grob- und Feinmotorik sowie assoziierte Bewegungen im Vergleich mit der Kontrollgruppe [86]. Die Befunde stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden

Arbeit überein. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von van der Cammen und Mitarbeitern berichtet. In einer Longitudinalstudie untersuchten die Autoren den motorischen Status von Kindern nach pulmonaler ECMO in der Neugeborenenperiode im Alter von 5, 8 und/oder 12 Jahren. Das Testinstrument war ebenfalls die M-ABC. Insgesamt wurden 278 Kinder im Rahmen der Studie untersucht. 9 % der teilnehmenden Kinder waren aufgrund von schweren Verhaltensauffälligkeiten oder motorischen Einschränkungen nicht in der Lage die M-ABC durchzuführen. Eine Kontrollgruppe gab es nicht. Verglichen wurde das Ergebnis mit den Normierungsdaten. In der Gruppe der 5-jährigen erreichten 73,7 %, in der Gruppe der 8-jährigen 74,8 % und in der Gruppe der 12-jährigen 40,5 % der untersuchten Kinder einen unauffälligen Gesamtestwert. 36 Kinder nahmen an den Untersuchungen zu allen drei Zeitpunkten teil. In dieser Untersuchungsgruppe konnte signifikant häufiger ein auffälliges Gesamtestergebnis verzeichnet werden. Die Befunde von van der Cammen und Kollegen passen gut zu den Ergebnissen der aktuellen Studie, in der rund die Hälfte der Patienten in einem medianen Alter von 8,3 Jahren einen auffälligen Gesamtestwert zeigten. Van der Cammen und Kollegen wiesen darauf hin, dass Kinder, die aufgrund unterschiedlicher Diagnosen mittels ECMO therapiert wurden, im Follow-Up unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Die häufigsten Diagnosen waren Mekoniumaspirationssyndrom, angeborene Zwerchfellhernie, persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen sowie Pneumonie und Sepsis. In den untersuchten Subgruppen zeigten Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie ein signifikant schlechteres Ergebnis als Ausdruck einer persistierenden pulmonalen Einschränkung. Hier wird deutlich, dass bestimmte Patientengruppen aufgrund weiterhin bestehender körperlicher Beeinträchtigungen in der motorischen Entwicklung zurückbleiben können. Unter Berücksichtigung der häufig persistierenden kardialen Einschränkungen der Kinder mit angeborenen Herzfehlern, ist diese Schlussfolgerung möglicherweise auf die Patientengruppe der vorliegenden Arbeit übertragbar. [90]. In einer ähnlich angelegten Studie wurden 149 Kinder im Alter von 5 Jahren nach ECMO aus pulmonaler Indikation in der Neugeborenenperiode im Zeitraum zwischen 1993 und 2000 von der Arbeitsgruppe Nijhuis und van der Sanden nachuntersucht. Hier zeigten 68 % der Kinder ein unauffälliges Testergebnis im Gesamtestwert der M-ABC. Die erwartete Prozentzahl eines unauffälligen Gesamtestwertes als Ergebnis der Normstichprobe lag bei 85 %, sodass hier ebenfalls ein signifikant schlechteres Ergebnis der untersuchten Patientengruppe festgestellt wurde [91].

Im Vergleich mit ähnlich angelegten Studien fällt auf, dass Kinder nach ECMO oder bei angeborenen Herzfehlern häufig motorische Defizite aufweisen. Diese sind außerdem abhängig von persistierenden körperlichen Einschränkungen. Motorische Defizite sind deutlich häufiger nachweisbar als Einschränkungen in der neurologischen Untersuchung. Vergleicht man das Ergebnis der neurologischen Untersuchung der aktuellen Studie mit anderen Studien, die Kinder nach kardialer ECMO untersuchen, zeigen sich kaum Unterschiede.

5.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und elterliche Belastung

Die Befragung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ergab signifikant schlechtere Ergebnisse hinsichtlich des körperlichen und psychischen Gesundheitszustandes im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Verwendung eines zusätzlichen Selbstbeurteilungsinstrumentes zeigte sich, dass sich die Fremdeinschätzung durch die Eltern und die Selbsteinschätzung der Kinder weitgehend deckten. Bei der Ermittlung der psychischen Belastung der Eltern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Dies galt für beide verwendete Fragebögen.

Eine Studie zur Lebensqualität von Patienten nach kardialer ECMO im Kindesalter wurde von Costello und Kollegen durchgeführt. Von 397 Patienten, die zwischen 1984 und 2008 mittels ECMO therapiert wurden, hatten 94 Patienten überlebt und waren bei Durchführung der Untersuchung im Alter zwischen 5 und 18 Jahren. Die Ergebnisse von 44 Patienten (41 %) waren vollständig und konnten in die Studie einbezogen werden. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität im Vergleich zur US-amerikanischen Normalbevölkerung als niedriger beschrieben wurde. Im Vergleich zu einer gleichaltrigen Patientengruppe mit komplexen kardialen Fehlbildungen, bei denen keine ECMO erfolgt war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Gleichzeitig untersuchte psychosoziale Faktoren wurden mit Hilfe eines Selbstbeurteilungsinstrumentes für alle Patienten ab 10 Jahren erfasst. Hier fanden sich keine Unterschiede gegenüber der Normalbevölkerung und den Jugendlichen mit komplexer kardialer Fehlbildung [82]. In einer Untersuchung von Schaefer und Kollegen wurde die Lebensqualität von Kindern mit angeborenen Herzfehlern analysiert. Als Testinstrument wurde der KIDSCREEN 17 mit den fünf Dimensionen somatisches und psychisches Wohlbefinden, Autonomie,

soziale Unterstützung und Schule verwendet. Sowohl im Selbst- als auch im Fremdbeurteilungsfragebogen unterschieden sich die Jugendlichen nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Eine Ausnahme bildete die Unterkategorie Schwierigkeiten in der Beziehung mit Gleichaltrigen [86]. Landolt und Kollegen untersuchten die Lebensqualität von 110 Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Das mediane Alter der Untersuchungsgruppe betrug 10,4 Jahre und war damit im Durchschnitt etwa drei Jahre niedriger als das Alter der von Schaefer und Kollegen untersuchten Patienten. Testinstrument war der TNO-AZL Child Quality of Life Questionnaire, der als Fremd- und Selbstbeurteilungsinstrument angewendet wurde. Die Kinder zeigten Beeinträchtigungen in den Kategorien motorische, soziale und emotionale Probleme. Eine zusätzlich durchgeführte multivariate Analyse ergab, dass die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, die Hospitalisierungszeit sowie eine laufende kardiale Medikation und nachteilige Familienverhältnisse die Lebensqualität der Kinder deutlich minderten [92].

Zusammenfassend fanden sich in der aktuellen Studie bezüglich der Lebensqualität ähnliche Ergebnisse wie in der Untersuchung von Costello und Mitarbeitern. Die Befunde decken sich darüber hinaus mit den Ergebnissen von Studien an weiteren Gruppen von Patienten mit angeborenen Herzfehlern ohne ECMO-Therapie.

In einer Meta-Analyse von Latal und Mitarbeitern wurden 23 Studien zur Lebensqualität von Kindern mit angeborenem Herzfehler aus den Jahren 1990 bis 2009 analysiert. Einschlusskriterien waren ein Anteil von > 50 % Patienten mit angeborenem Herzfehler und erfolgter Operation, ein Untersuchungszeitpunkt mindestens zwei Jahre nach Intervention und ein maximales Patientenalter von 17 Jahren. Weiterhin musste ein multidimensionales, quantitatives Messinstrument in Form eines Selbst- und/oder Fremdbeurteilungsbogens sowie eine deskriptiv statistische Beschreibung der Daten erfolgt sein. Die Autoren fanden, dass in der überwiegenden Anzahl der Studien Risikofaktoren für eine eingeschränkte Lebensqualität unabhängig von der Art des Herzfehlers waren. Nur zwei Studien fanden eine Korrelation zwischen niedriger Lebensqualität und zunehmender Komplexität des angeborenen Herzfehlers. Negative Auswirkungen auf die Lebensqualität hatten das Auftreten von postoperativen Komplikationen, die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, die Dauer der kardiopulmonalen Bypass-Zeit sowie die Notwendigkeit einer kardialen Dauermedikation. Widersprüchliche Daten ergaben sich hinsichtlich der Dauer des

intraoperativen Kreislaufstillstandes sowie der Anzahl an durchgeführten Operationen. Unabhängig von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren der sozioökonomische Status und das Geschlecht. In vielen Studien wurden die Einschränkungen der Lebensqualität durch Fremd- und nicht durch Selbstbeurteilungsinstrumente erfasst. Zusammenfassend kann man feststellen, dass ein komplexerer Herzfehler, eine längere kardiopulmonale Bypass-Zeit und ein längerer postoperativer Krankenhausaufenthalt mit einer zunehmenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen [93]. Dies deckt sich mit den in der aktuellen Studie erhobenen Daten.

Zusätzlich zur Untersuchung der Lebensqualität der Kinder wurde in der aktuellen Studie die psychische Belastung der Eltern überprüft. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant von den Ergebnissen der Kontrollgruppe. In der Literatur finden sich divergierende Aussagen zur psychischen Belastung der Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Spijkerboer und Kollegen befragten Eltern von 109 Patienten, die bei angeborenem Herzfehler vor mindestens 7,5 Jahren zum ersten Mal invasiv behandelt worden waren. Als Testinstrument wurde der General Health Questionnaire mit den Unterkategorien Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, somatische Symptome, soziale Dysfunktion und Depression angewendet. Im Vergleich zu einer untersuchten Kontrollgruppe gaben die Patienteneltern eine geringere psychische Belastung an [94]. Bei der untersuchten Patientengruppe handelte es sich um Kinder, die mit Ausnahme von drei Fällen keiner erneuten Intervention bedurften und sich zu einem Drittel nicht mehr in kinder-kardiologischer Kontrolle befanden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Schwere des Krankheitsbildes weit weniger ausgeprägt war als in der von uns untersuchten Patientengruppe. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Wray und Kollegen. Sie untersuchten die Eltern von 54 Kindern mit angeborenem Herzfehler. Als Testinstrument diente ebenfalls der General Health Questionnaire zur Untersuchung der allgemeinen psychischen Belastung. In dieser Untersuchung war das Level der psychischen Belastung bei den Patienteneltern deutlich höher im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Eltern von Kindern mit zyanotischem und azyanotischem Herzfehler konnten nicht nachgewiesen werden. 85 % der Patienten wurden am offenen Herzen operiert. Die Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientengruppen machen einen direkten Vergleich der drei Studien schwierig. Während bei Spijkerboer Eltern von Patienten mit weniger

komplexen, angeborenen Herzfehlern untersucht wurden, muss man davon ausgehen, dass die Patienten der vorliegenden Studie aufgrund der Notwendigkeit zur Durchführung einer ECMO deutlich schwerer erkrankt waren. In der Arbeit von Wray und Kollegen wurden keine Aussagen über den Schweregrad der Erkrankung der Patienten gemacht. Die untersuchten Eltern gaben jedoch eine höhere psychische Belastung an als die Eltern der vorliegenden Arbeit.

5.2.6 Risikofaktoren

Die Evaluation der Risikofaktoren mittels multivariater Analyse ergab keine validen Ergebnisse. Die zuvor durchgeführte univariate Analyse zeigte folgende Indikatoren mit möglichem Einfluss für eine schlechte kognitive und motorische Prognose: Art der Herzschädigung, Gewicht und Alter bei Durchführung der ECMO, Bypassdauer, Aortenabklemmzeit, Art des ECMO-Einsatzes und Durchführung einer Dialyse. Zusätzlichen Einfluss auf die neurokognitive Prognose haben möglicherweise die Anzahl von Operationen vor der ECMO und die Art des Operationsverfahrens. Genauere Aussagen über Art und Zusammenhang des Einflusses der Risikofaktoren für die kognitive und motorische Prognose konnten in der aktuellen Arbeit nicht getroffen werden.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Im direkten Vergleich der aktuellen Untersuchung zu anderen Arbeiten über die neurologische Prognose nach ECMO weist die aktuelle Studie sowohl methodische Stärken als auch Schwächen auf. Als kritisch ist die verhältnismäßig kleine Studiengruppe zu betrachten. Hierfür gibt es mehrere Ursachen. Durch strenge Indikationsstellung und begrenzte intensivmedizinische Kapazitäten bleibt die Gruppe der ECMO-behandelten Patienten innerhalb eines Zentrums verhältnismäßig klein. Durch das Studienkonzept wurde die Patientenzahl weiter eingegrenzt, da nur überlebende Patienten in einer gewissen Altersstufe für die Studie in Frage kamen. Um die Studienergebnisse vergleichbar zu machen, wurde eine nach sozioökonomischen Faktoren parallelisierte Vergleichsgruppe untersucht.

Grundsätzlich besteht bei allen testpsychologischen Untersuchungen eine Abhängigkeit vom durchführenden Untersucher. Durch die Verwendung standardisierter Testverfahren und Durchführung durch nur einen Untersucher wurde diesem Problem entgegengewirkt. Zusätzlich fand eine Einführung in die Testverfahren durch erfahrene Testleiter statt. Die Testverfahren wurden zunächst mit freiwilligen Testpersonen durchgeführt, bevor die Patienten der vorliegenden Studie untersucht wurden. Aus organisatorischen Gründen mussten die Kinder der Patientengruppe von einem anderen Untersucher getestet werden, als die Kinder der Vergleichsgruppe, sodass hier eine geringgradige Schwäche im Studienaufbau besteht.

Als besonders positiv ist an der vorliegenden Studie die umfassende Analyse des neurokognitiven Status und der psychosozialen Faktoren zu vermerken, da neben neurokognitiver und motorischer Testung zusätzlich eine Elternbefragung zur Lebensqualität der Kinder, Verhaltensauffälligkeiten und psychischer Belastung des Elternhauses vorgenommen wurde. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur wurde bisher keine so umfassende Nachuntersuchung bei Kindern nach ECMO aus kardialer Indikation durchgeführt.

Kritisch muss angemerkt werden, dass eine zusätzliche Befragung der unterrichtenden Lehrer eine sinnvolle Ergänzung gewesen wäre, da gerade im Bereich Aufmerksamkeit eine Differenz zwischen der durchgeführten Testung und Fremdeinschätzung der Eltern bestand [10].

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation von Risikofaktoren für eine schlechte neurokognitive oder motorische Prognose. Im Rahmen der univariaten Analyse zeigte sich bei einigen Risikofaktoren eine Signifikanz mit $p < 0,2$, sodass eine multivariate Analyse durchgeführt wurde, um mögliche Risikofaktoren zu identifizieren. An dieser Stelle kam es zu keinem signifikanten Ergebnis. Als Ursache hierfür ist die geringe Patientenzahl anzunehmen.

Abschließend muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass in der vorliegenden Studie Patienten untersucht wurden, die zwischen 2000 und 2012 mittels ECMO therapiert wurden. Seitdem hat eine Weiterentwicklung des prä- und postoperativen Managements sowie der Operationstechniken stattgefunden. Da die ECMO bei kardialer Indikation ein verhältnismäßig junges, sich stark veränderndes und wachsendes Arbeitsfeld ist, unterliegt es einem permanenten Wandel und Fortschritt. Daher ist es möglich, dass die innerhalb der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse und

daraus resultierenden Schlussfolgerungen eine eingeschränkte Gültigkeit für Kinder haben, die heute mittels ECMO therapiert werden.

5.4 Fazit und Ausblick

Die ECMO wird zunehmend als extracorporales Verfahren zur Kreislaufunterstützung bei kardialen Versagen eingesetzt. Insgesamt liegt die Prognose der kardialen ECMO noch deutlich unterhalb der Prognose des ECMO Einsatzes bei respiratorischem Versagen. Bei steigender Langzeitüberlebensrate wächst das Interesse für die langfristige Lebensqualität und neurologische Prognose der Kinder nach kardialer ECMO [27]. Es war daher das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine umfassende Nachuntersuchung von Kindern nach ECMO aus kardialer Indikation zur Evaluation von Häufigkeit, Art und Ausmaß neurokognitiver, motorischer und psychosozialer Probleme durchzuführen. Eine ähnliche Entwicklung fand in der Gruppe der Kinder mit angeborenen Herzfehlern statt. Bei zunehmend verbessertem Langzeitüberleben rückte auch hier das Interesse an der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dieser Patienten in den Mittelpunkt, sodass zu diesem Thema nun mehrere Untersuchungen existieren [92, 93, 95]. Zum Langzeitverlauf nach kardialer ECMO hingegen sind bisher kaum Studien durchgeführt worden. Insbesondere zum Aufmerksamkeitsniveau und motorischem Status sowie zu Verhaltensauffälligkeiten und zur familiären Belastung lagen bisher keine vergleichbaren Untersuchungen vor. In der aktuellen Arbeit zeigte sich, dass Kinder nach kardialer ECMO im Vergleich zu einer nach sozioökonomischen Faktoren parallelisierten Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren IQ erreichten. Außerdem zeigten 49 % der Kinder aus der Patientengruppe einen klinisch auffälligen motorischen Status. Ihre Eltern gaben häufiger Aufmerksamkeits- und soziale Probleme an und berichteten über eine niedrigere Lebensqualität im Vergleich zu den Eltern der Kontrollgruppe.

Besonders auffällig war die hohe Anzahl an Patienten mit klinisch auffälligem Motoriktest bei gleichzeitig unauffälligem neurologischen Status. Eine reine neurologische Untersuchung ist als Nachuntersuchung also keinesfalls ausreichend. Darüberhinaus zeigte sich, dass Einbußen im Intelligenztest und ein klinisch auffälliger Motorikstatus miteinander einhergehen. In anderen Studien wurde bereits aufgezeigt, dass Kinder nach ECMO aus kardialer Indikation ein niedrigeres Intelligenzniveau

haben als gesunde Kinder. Zum Motorikstatus dieser Kinder gab es bisher keine Untersuchungen. Anhand einer Studie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern bestanden Hinweise darauf, dass diese Patienten häufiger motorisch schlecht abschneiden als gesunde Kinder [86]. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit war die Diskrepanz zwischen Fremdbeurteilung und qualitativer Testung des Aufmerksamkeitsniveaus. Die beschriebenen Widersprüche und Auffälligkeiten innerhalb der Feindiagnostik zeigen, dass umfassende Nachuntersuchungen als fester Bestandteil der klinischen Nachsorge sinnvoll sind, um langfristig den Förderbedarf von Kindern nach kardialer ECMO angemessen zu ermitteln. Dafür sollte standardmäßig die Anbindung dieser Kinder an ein Sozialpädiatrisches Zentrum erfolgen. Bei Hinweisen auf eine erhöhte psychische Belastung sollte zusätzlich die Anbindung an eine psychologische Beratungsstelle empfohlen werden. Nur so kann gewährleistet werden, dass bestehende Defizite erkannt, eingeordnet und frühzeitig gezielte Fördermaßnahmen eingeleitet werden können.

Hier stellt sich erneut die Frage nach möglichen Risikofaktoren für eine neurokognitiv und motorisch eingeschränkte Prognose, die in der vorliegenden Studie nicht geklärt werden konnte. Die Möglichkeit, Risikofaktoren für eine eingeschränkte neurokognitive und motorische Prognose zu benennen, könnte in der peri- und postinterventionellen Betreuung neue Wege zur Verbesserung der neurokognitiven und motorischen Fähigkeiten der mit ECMO behandelten Kinder aufzeigen. Innerhalb einer Studie mit mehr Patienten sollte die Möglichkeit bestehen, Risikofaktoren zu identifizieren, sodass die in der vorliegenden Arbeit offen gebliebenen Fragen weiter abgeklärt werden können.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Art, Häufigkeit und Ausmaß von neurologischen, kognitiven und psychosozialen Beeinträchtigungen bei Kindern nach ECMO-Therapie aus kardialer Indikation zu evaluieren.

Einschlusskriterien waren die Durchführung einer ECMO im Kindesalter aus kardialer Indikation im Kinderherzzentrum Gießen im Zeitraum zwischen dem 01.12.2000 und 31.12.2012 sowie ein Lebensalter zwischen 5 und 18 Jahren bei Studienbeginn. Der Patientengruppe wurde eine nach Alter, Geschlecht und Schulabschluss beider Elternteile parallelisierte Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Es wurden mithilfe standardisierter Testverfahren der Intelligenzquotient als Hauptzielparameter sowie das Aufmerksamkeitsniveau, die motorischen Fähigkeiten und der neurologische Status der Kinder erfasst. Mögliche psychosoziale Schäden wurden mit standardisierten Elternfragebögen zu Verhaltensauffälligkeiten und Lebensqualität ihrer Kinder, sowie Selbstbeurteilungsbögen zur psychischen Belastung der eigenen Person erfragt.

Es zeigte sich in der Patientengruppe ein signifikant niedrigerer Intelligenzquotient als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse beider Gruppen im Aufmerksamkeitstest unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In der neurologischen und motorischen Untersuchung zeigte die Patientengruppe ein signifikant schlechteres Ergebnis als die Kontrollgruppe. In der motorischen Untersuchung war auffällig, dass bei knapp 50 % der Patienten ein therapiebedürftiger Befund erhoben wurde. Bei den allgemeinen Verhaltensauffälligkeiten ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Es fand sich, dass Kinder nach ECMO häufiger soziale und Aufmerksamkeitsprobleme haben und dass der körperliche und psychische Gesundheitszustand der Patientengruppe niedriger war im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die psychische Belastung der Eltern unterschied sich in beiden Gruppen nicht voneinander.

Konkrete Risikofaktoren für eine eingeschränkte neurokognitive Prognose konnten aufgrund der kleinen Stichprobe nicht identifiziert werden. Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei Kindern nach ECMO aus kardialer Indikation ein erhöhter Förderbedarf zur Verbesserung ihrer motorischen und kognitiven Fähigkeiten besteht.

7 Summary

The aim of this study was to evaluate the frequency and severity of neurological, cognitive and psychosocial impairment in surviving children treated by ECMO due to cardiac indication. Inclusion criteria were ECMO therapy due to cardiac indication in the Pediatric Cardiac Center Gießen during the period from 01.12.2000 to 31.12.2012, and an age of 5 to 18 years at follow-up examination. The study cohort was compared with a control group matched by age, sex and academic degree of both parents.

For determination of intelligence, attention, motor skills and neurological status, both groups were examined by applying standardized tests. Psychosocial abnormalities such as behavioral problems and reduced quality of life were analysed by using standardized questionnaires for parents. In addition self-assessment forms for depression of the parents were also used.

In this study ECMO treated patients showed a significantly lower intelligence quotient compared to the controls, while the results of the attention tests did not differ significantly. In addition, the ECMO patients had significantly more neurological and motor deficits than the controls. Of note, almost 50 % of pediatric patients surviving ECMO yielded test results in a range, making therapeutic intervention meaningful. While there were no significant differences concerning general behavior problems between the patient and the control group, children treated by ECMO had more often social and attention problems. Moreover, physical and mental health of the ECMO patients was lower than in the controls. Psychological distress of parents was similar in both groups.

Specific risk factors for persistent neurocognitive deficits could not be elucidated, since the number of participants was too small. Overall this study suggests that children treated by ECMO due to cardiac indication have an increased need to improve their motor and cognitive skills.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der arteriovenösen ECMO bei einem Neugeborenen (Quelle: www.else.org am 30.05.2016).....	8
Abbildung 2: Überlebensrate nach ECMO der unterschiedlichen Patientengruppen bei verschiedenen Indikationen (Quelle: Eigene Darstellung der Patientendaten des ECLS Registry Report 2014, ELSO) Legende: eCPR – Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation	10
Abbildung 3: Übersicht über die zugrundeliegenden Herzerkrankungen innerhalb der Patientengruppe (n=31).....	35
Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe.....	38
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Intelligenzquotienten der Patientengruppe	39
Abbildung 6: Klinischer Befund des Intelligenzquotienten der Patientengruppe (Angaben in Prozent)	40
Abbildung 7: Klinischer Befund der Aufmerksamkeitstestung der Patientengruppe (Angaben in Prozent)	41
Abbildung 8: Klinischer Befund in der Movement Assessment Battery for Children (Angaben in Prozent)	42
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Intelligenzquotienten der Kontrollgruppe.....	47
Abbildung 10: Intelligenzquotient von Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich....	50
Abbildung 11: Medianwerte der erreichten Prozentränge im Motoriktest der Patienten- und Kontrollgruppe	51

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz und Überlebensrate der neurologischen Komplikationen der ECMO bei kardialer Indikation (Modifiziert nach Hervey-Jumper et al., 2011)	16
Tabelle 2: Grunderkrankungen der Studienteilnehmer und Nicht-Teilnehmer	35
Tabelle 3: Basisdaten der Patientengruppe	36
Tabelle 4: Soziodemographische Daten von Patienten- und Kontrollgruppe	37
Tabelle 5: Ergebnisse der Aufmerksamkeitstestung der Patientengruppe	40
Tabelle 6: Ergebnisse der Patientengruppe in der M-ABC-2	42
Tabelle 7: Ergebnisse der Patientengruppe in der Child Behavior Checklist	43
Tabelle 8: Ergebnisse der Patientengruppe im Short Form-36 Gesundheitsfragebogen	44
Tabelle 9: Ergebnisse der Patientengruppe im Test für gesundheitsbezogene Lebensqualität (KINDL)	45
Tabelle 10: Ergebnisse der Kontrollgruppe in der Kaseler-Konzentrations-Aufgabe, dem Durchstreichtest d2-R und der Movement Assessment Battery for Children	48
Tabelle 11: Ergebnis der Kontrollgruppe in der Child Behavior Checklist	48
Tabelle 12: Ergebnisse der Kontrollgruppe im Short Form (36) Gesundheitsfragebogen	49
Tabelle 13: Vergleich der Testergebnisse der Patienten- und Kontrollgruppe	52
Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich der prätherapeutischen Risikofaktoren, Unterscheidung zwischen Risikofaktoren für einen klinisch auffälligen Wert im Intelligenztest und im Motoriktest	53
Tabelle 15: Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich der perioperativen Risikofaktoren, Unterscheidung zwischen Risikofaktoren für einen klinisch auffälligen Wert im Intelligenztest und im Motoriktest	54

10 Literaturverzeichnis

1. Cooper, D.S., et al., *Cardiac extracorporeal life support: state of the art in 2007*. *Cardiol Young*, 2007. **17 Suppl 2**: p. 104-15.
2. Cengiz, P., et al., *Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: incidence and risk factors*. *Crit Care Med*, 2005. **33**(12): p. 2817-24.
3. Kane, D.A., et al., *Rapid-response extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in children with cardiac disease*. *Circulation*, 2010. **122**(11 Suppl): p. S241-8.
4. Haines, N.M., et al., *Extracorporeal Life Support Registry Report 2008: neonatal and pediatric cardiac cases*. *ASAIO J*, 2009. **55**(1): p. 111-6.
5. Flick, R.P., et al., *Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and survival of pediatric patients undergoing repair of congenital heart disease*. *Paediatr Anaesth*, 2008. **18**(8): p. 757-66.
6. Hines, M.H., *ECMO and congenital heart disease*. *Semin Perinatol*, 2005. **29**(1): p. 34-9.
7. Thiagarajan, R.R., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation to aid cardiopulmonary resuscitation in infants and children*. *Circulation*, 2007. **116**(15): p. 1693-700.
8. L. Fink, D.T.L., Prof. Dr. A. Hahn, *Mortalität, Morbidität und Komplikationen bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen und Extracorporaler Membranoxygenierung (ECMO)*. 2018, Justus-Liebig-Universität: Gießen.
9. Mehta, A. and L.M. Ibsen, *Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support*. *World J Crit Care Med*, 2013. **2**(4): p. 40-7.
10. Madderom, M.J., et al., *Neurodevelopmental, educational and behavioral outcome at 8 years after neonatal ECMO: a nationwide multicenter study*. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(9): p. 1584-93.
11. Hamrick, S.E., et al., *Neurodevelopmental outcome of infants supported with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery*. *Pediatrics*, 2003. **111**(6 Pt 1): p. e671-5.
12. Ibrahim, A.E., et al., *Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**(1): p. 186-92.
13. Lequier, L., et al., *Two-year survival, mental, and motor outcomes after cardiac extracorporeal life support at less than five years of age*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **136**(4): p. 976-983 e3.
14. Gibbon, J.H., Jr., *The development of the heart-lung apparatus*. *Am J Surg*, 1978. **135**(5): p. 608-19.
15. Mc, L.J., *The discovery of heparin*. *Circulation*, 1959. **19**(1): p. 75-8.
16. Kirklin, J.W., R.T. Patrick, and R.A. Theye, *Theory and practice in the use of a pump-oxygenator for open intracardiac surgery*. *Thorax*, 1957. **12**(2): p. 93-8.
17. Bigelow, W.G., J.C. Callaghan, and J.A. Hopps, *General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia*. *Ann Surg*, 1950. **132**(3): p. 531-9.
18. Lewis, F.J. and M. Taufic, *Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case*. *Surgery*, 1953. **33**(1): p. 52-9.

19. Lewis, F.J., et al., *The surgical anatomy of atrial septal defects: experiences with repair under direct vision*. Ann Surg, 1955. **142**(3): p. 401-15.
20. Bartlett, R.H., *Extracorporeal life support: history and new directions*. ASAIO J, 2005. **51**(5): p. 487-9.
21. Haworth, W.S., *The development of the modern oxygenator*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(6): p. S2216-9.
22. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung*. N Engl J Med, 1972. **286**(12): p. 629-34.
23. Bartlett, R.H., *Surgery, science, and respiratory failure*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(10): p. 1401-7.
24. Zapol, W.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study*. JAMA, 1979. **242**(20): p. 2193-6.
25. Bartlett, R.H., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. 100 cases*. Ann Surg, 1986. **204**(3): p. 236-45.
26. Di Russo, G.B. and G.R. Martin, *Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac disease: no longer a mistaken diagnosis*. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2005: p. 34-40.
27. Paden, M.L., et al., *Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012*. ASAIO J, 2013. **59**(3): p. 202-10.
28. ELSO, *ELSO Registry Report 2019 Summary*.
29. Betit, P., *Extracorporeal membrane oxygenation: quo vadis?* Respir Care, 2009. **54**(7): p. 948-57.
30. Mielck, F. and M. Quintel, *Extracorporeal membrane oxygenation*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(1): p. 87-93.
31. Harvey, C., *Cannulation for Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Support*. Frontiers in Pediatrics, 2018.
32. Durandy, Y., S. Wang, and A. Undar, *An original versatile nonocclusive pressure-regulated blood roller pump for extracorporeal perfusion*. Artif Organs, 2014. **38**(6): p. 469-73.
33. Curtis, J.J., et al., *Centrifugal pumps: description of devices and surgical techniques*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(2): p. 666-71.
34. Motomura, T., et al., *Extracorporeal membrane oxygenator compatible with centrifugal blood pumps*. Artif Organs, 2002. **26**(11): p. 952-8.
35. Schmid, C., et al., *Extracorporeal life support - systems, indications, and limitations*. Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **57**(8): p. 449-54.
36. ELSO, *ECLS Registry Report*. 2014, Extracorporeal Life Support Organisation: Ann Arbor.
37. Dhillon, R., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation and the treatment of critical pulmonary hypertension in congenital heart disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 1995. **9**(10): p. 553-6.
38. del Nido, P.J., et al., *Extracorporeal membrane oxygenator rescue in children during cardiac arrest after cardiac surgery*. Circulation, 1992. **86**(5 Suppl): p. II300-4.
39. Morris, M.C., G. Wernovsky, and V.M. Nadkarni, *Survival outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation instituted during active chest compressions following refractory in-hospital pediatric cardiac arrest*. Pediatr Crit Care Med, 2004. **5**(5): p. 440-6.

40. Gajarski, R.J., et al., *Use of extracorporeal life support as a bridge to pediatric cardiac transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(1): p. 28-34.
41. Sasaki, T., et al., *Extracorporeal life support after cardiac surgery in children: outcomes from a single institution*. Artif Organs, 2014. **38**(1): p. 34-40.
42. Alsoufi, B., et al., *Extra-corporeal life support following cardiac surgery in children: analysis of risk factors and survival in a single institution*. Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **35**(6): p. 1004-11; discussion 1011.
43. Thourani, V.H., et al., *Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in pediatric cardiac support*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(1): p. 138-44; discussion 144-5.
44. Hervey-Jumper, S.L., et al., *Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children*. J Neurosurg Pediatr, 2011. **7**(4): p. 338-44.
45. Hardart, G.E. and J.C. Fackler, *Predictors of intracranial hemorrhage during neonatal extracorporeal membrane oxygenation*. J Pediatr, 1999. **134**(2): p. 156-9.
46. Welke, K.F., I. Shen, and R.M. Ungerleider, *Current assessment of mortality rates in congenital cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(1): p. 164-70; discussion 170-1.
47. Wernovsky, G., *Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease*. Cardiol Young, 2006. **16 Suppl 1**: p. 92-104.
48. Limperopoulos, C., et al., *Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery*. J Pediatr, 2000. **137**(5): p. 638-45.
49. Andropoulos, D.B., *Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2010.
50. Licht, D.J., et al., *Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(6): p. 841-9.
51. Bellinger, D.C., et al., *Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass*. N Engl J Med, 1995. **332**(9): p. 549-55.
52. Bellinger, D.C., et al., *Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(5): p. 1385-96.
53. Jonas, R.A., et al., *The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(6): p. 1765-74.
54. Bassan, H., et al., *Identification of pressure passive cerebral perfusion and its mediators after infant cardiac surgery*. Pediatr Res, 2005. **57**(1): p. 35-41.
55. Newburger, J.W., et al., *Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years*. J Pediatr, 2003. **143**(1): p. 67-73.
56. Bass, J.L., et al., *The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence*. Pediatrics, 2004. **114**(3): p. 805-16.
57. Müller, M., *Kognitiver, neurologischer und motorischer Entwicklungsstand, Verhalten und Lebensqualität von im Säuglings- und Kleinkindalter herztransplantierten Kindern im Alter von 5-11 Jahren*. 2017.
58. Weiß, H. and J. Osterland, *Grundintelligenztest Skala 1 - Revision*. 2013, Göttingen: Hogrefe Verlag.

59. Cattell, R.B., R.H. Weiß, and J. Osterland, *CFT 1, Grundintelligenztest Skala 1, Manual*. 5. revidierte Auflage (1997) ed. 1997, Göttingen: Hogrefe Verlag.
60. Weiß, R.H., *CFT 20-R, Grundintelligenztest Skala 2, Revision*. 2006, Göttingen: Hogrefe Verlag.
61. Krampen, G., *Kaseler Konzentrationsaufgabe für 3- bis 8-Jährige*. 2007, Göttingen: Hogrefe Verlag.
62. Brickenkamp, R., L. Schmidt-Atzert, and D. Liepmann, *Test D2 - Revision, Aufmerksamkeits und Konzentrationstest*. 2010, Göttingen: Hogrefe.
63. Touwen, B.C.L., *Die Untersuchung von Kindern mit geringen neurologischen Funktionsstörungen*. 1982, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
64. Henderson, S.E., D.A. Sugden, and A.L. Barnett, *Movement assessment battery for Children - second edition*. 2007, London: The Psychological Corporation.
65. Henderson, S.E. and D.A. Sugden, *Movement assessment battery for children*. 1992, Kent: The Psychological Corporation.
66. Petermann, F., K. Bös, and J. Kastner, *Movement Assessment Battery for Children - 2 (Movement ABC - 2), Manual*. 2008, Frankfurt a.M.: Pearson Assessment.
67. Döpfner, M., et al., *Elternfragebogen über das Verhalten von Jugendlichen Deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist*. 1998, Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.
68. Hays, R.D., C.D.Sherbourne, and R.M. Mazel, *The Rand 36-Item Health Survey 1.0. Economic Evaluation*, 1993. **2**: p. 217-227.
69. Tarlov, A.R., et al., *The Medical Outcomes Study: An Application of Methods for Monitoring the Results of Medical Care*. A Rand Note, 1989.
70. Bellach, B.M., U. Ellert, and M. Radoschewski, *Der SF-36 im Bundesgesundheitsurvey*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2000. **3**.
71. Bullinger, M., M. Morfeld, and I. Kirchberger, *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. 2011, Göttingen: Hogrefe Verlag.
72. Ravens-Sieberer, U. and M. Bullinger, *KINDL - Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen Manual*. 2000.
73. Ravens-Sieberer, U., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. 2007.
74. Derogatis, N.M.a.L.R., *The Brief Symptom Inventory: an introductory report*. Psychological Medicin, 1983: p. 595-605.
75. Derogatis, L.R., K. Rickels, and A.F. Rock, *The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale*. The British Journal of Psychiatry, 1976. **128**(3): p. 280-289.
76. Hautzinger, M., F.Keller, and c. Kühner, *Das Beckdepressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI-II*. 2006, Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services.
77. A.T. Beck, R.A.S., M.G. Garbin, *Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation*. Clinical Psychology Review, 1988. **8**: p. 77-100.
78. R.A. Steer, R.B.W.F.R., A.T. Beck, *Dimensions of the Beck Depression Inventory-II in Clinically Depressed Outpatients*. Journal of Clinical Psychology, 1999. **55** (1): p. 117-128.

79. Hautzinger, C.K.h.C.B.r.F.K.M., *Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressions-inventars (BDI-II)*. 2007.
80. Mercy, J.A. and L.C. Steelman, *Familial Influence on the Intellectual Attainment of Children*. American Sociological Review, 1982. **47**: p. 532-542.
81. A.J.Sameroff, *Environmental Risk Factors in Infancy*. Pediatrics, 1998. **102**.
82. Costello, J.M., et al., *Quality of life of pediatric cardiac patients who previously required extracorporeal membrane oxygenation*. Pediatr Crit Care Med, 2012. **13**(4): p. 428-34.
83. Joffe, A.R., L. Lequier, and C.M. Robertson, *Pediatric outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for cardiac disease and for cardiac arrest: a review*. ASAIO J, 2012. **58**(4): p. 297-310.
84. Ryerson, L.M., et al., *Survival and neurocognitive outcomes after cardiac extracorporeal life support in children less than 5 years of age: a ten-year cohort*. Circ Heart Fail, 2015. **8**(2): p. 312-21.
85. Chrysostomou, C., et al., *Short- and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **146**(2): p. 317-25.
86. Schaefer, C., et al., *Neurodevelopmental outcome, psychological adjustment, and quality of life in adolescents with congenital heart disease*. Dev Med Child Neurol, 2013. **55**(12): p. 1143-9.
87. Shillingford, A.J., et al., *Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease*. Pediatrics, 2008. **121**(4): p. e759-67.
88. Miatton, M., et al., *Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(2): p. 449-55.
89. Hovels-Gurich, H.H., et al., *Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy*. Ann Thorac Surg, 2007. **83**(4): p. 1425-30.
90. van der Cammen-van Zijp, M.H., et al., *Motor performance after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a longitudinal evaluation*. Pediatrics, 2014. **134**(2): p. e427-35.
91. Nijhuis-van der Sanden, M.W., et al., *Motor performance in five-year-old extracorporeal membrane oxygenation survivors: a population-based study*. Crit Care, 2009. **13**(2): p. R47.
92. Landolt, M.A., E.R. Valsangiacomo Buechel, and B. Latal, *Health-related quality of life in children and adolescents after open-heart surgery*. J Pediatr, 2008. **152**(3): p. 349-55.
93. Latal, B., et al., *Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review*. BMC Pediatr, 2009. **9**: p. 6.
94. Spijkerboer, A.W., et al., *Long-term psychological distress, and styles of coping, in parents of children and adolescents who underwent invasive treatment for congenital cardiac disease*. Cardiol Young, 2007. **17**(6): p. 638-45.
95. Majnemer, A., et al., *Health and well-being of children with congenital cardiac malformations, and their families, following open-heart surgery*. Cardiol Young, 2006. **16**(2): p. 157-64.

11 Anhang

11.1 Elternanschreiben zur Information über die vorliegende Studie

Liebe Eltern, liebe Patienten,

die Behandlung Ihres Kindes auf unserer Intensivstation im Kinderherzzentrum in Gießen liegt inzwischen einige Zeit zurück. Damals wurde der Kreislauf ihres Kindes für wenige Tage mithilfe des ECMO-Systems (Extracorporale Membranoxygenierung) unterstützt. Es gibt Hinweise darauf, dass Kinder, die aufgrund schwerer Erkrankungen auf der Intensivstation behandelt wurden, besondere Risikofaktoren haben, die Einfluss auf die neurologische Entwicklung haben können. Genaue Daten über die neurologische Entwicklung von Kindern, die mithilfe der ECMO behandelt wurden, liegen bis jetzt leider nicht vor.

Wir möchten daher eine möglichst große Gruppe von Patienten, die in unserem Zentrum behandelt wurden, in einer von uns durchgeführten Studie untersuchen.

Die Studie setzt sich mit der Langzeitprognose der neurologischen Entwicklung von Kindern nach einer Behandlung mit ECMO auseinander. Ziel der Studie ist es, herauszufinden, ob im Vergleich zu gesunden Kindern neurologische und verhaltensspezifische Unterschiede bestehen und welche Einflussfaktoren hierbei eine Rolle spielen.

Die Teilnahme Ihres Kindes an der Studie ist freiwillig. Ihr Kind wird in die Untersuchung also nur dann einbezogen, wenn sie dazu schriftlich oder mündlich Ihre Einwilligung geben. Sofern Ihr Kind nicht an der Studie teilnehmen oder später aus der laufenden Untersuchung ausscheiden möchte, so entstehen Ihnen und Ihrem Kind daraus keine Nachteile. Alle Daten werden selbstverständlich anonym behandelt.

Liebe Eltern, mit der Teilnahme Ihres Kindes können Sie uns dabei helfen, die Betreuung unserer Kinder nach Behandlung mit ECMO zu verbessern. Wir freuen uns daher über eine Teilnahme Ihres Kindes an unserer Untersuchung. Für eine mögliche Terminvereinbarung werden wir uns in nächster Zeit telefonisch bei Ihnen melden. Bei Fragen oder Unklarheiten können Sie sich jeder Zeit gerne an uns wenden.

Wir verbleiben

mit freundlichen Grüßen

PD Dr. J. Bauer

Kinderherzzentrum

PD Dr. A. Hahn

Neuropädiatrie

T. Logeswaran

Kinderherzzentrum

11.2 Einwilligungserklärung

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

für die Eltern von Patienten der Studie:

„Neurologische Prognose nach Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) aus kardialer Indikation im Kindesalter im Kinderherzzentrum Gießen“

Untersuchungsstelle: Kinderklinik Gießen (Kinderherzzentrum und Abt. für Kinderneurologie), Feulgenstraße 10-12, 35392 Gießen

Untersuchende Ärzte: Dr. J. Thul, F. Dey, PD Dr. A. Hahn
Doktorand: A. Kehl

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie fragen, ob Ihr Kind an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilnehmen darf.

Die Untersuchung, die wir durchführen wollen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Untersuchung wird in der Kinderklinik Gießen durchgeführt. Es sollen insgesamt 31 Kinder und Jugendliche daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch PD Dr. A. Hahn.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie erfolgt nur dann, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung geben. Sofern ihr Kind nicht an der Studie teilnehmen soll oder später aus ihr ausscheiden möchte, erwachsen Ihrem Kind und Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Arzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine Form der mechanischen Kreislaufunterstützung. Sie wurde bei Ihrem Kind für einige Tage eingesetzt, um seinen Kreislauf zu unterstützen, da sein Herz dies nicht mehr allein schaffen konnte.

Kinder, die aufgrund ihrer schweren Herzerkrankung mit einer ECMO behandelt wurden, haben ein erhöhtes Risiko neurologische Schädigungen davon zu tragen. Genaue Daten über die neurologische und geistige Entwicklung von Kindern, die mithilfe der ECMO behandelt wurden, liegen bisher aber nicht vor.

Wir möchten daher möglichst viele Patienten, die im hiesigen Kinderherzzentrum behandelt wurden, nachuntersuchen und mit einer Gruppe gesunder Kinder vergleichen.

Ziel ist, heraus zu finden, ob und in welchem Umfang bei Kindern nach einer ECMO im Vergleich zu herzgesunden Kindern neurologische und verhaltensspezifische Defizite bestehen. Zudem soll untersucht werden, welche Faktoren hierbei eine Rolle spielen. Die Ergebnisse sollen uns helfen, neurologische Defizite in Zukunft besser zu erkennen und zu therapieren; und so die Lebensqualität der betroffenen Kinder weiter zu verbessern. Im Rahmen der Studie werden verschiedene Untersuchungsverfahren (Intelligenztest, Aufmerksamkeitstest, neurologische und feinmotorische Tests) durchgeführt und die Ergebnisse mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Es finden regelmäßige kardiale Verlaufskontrollen in unserer Herzsprechstunde für Kinder statt. Die genannten Untersuchungen sollen möglichst im Rahmen dieser Verlaufskontrollen durchgeführt werden, so dass für Sie und Ihr Kind möglichst wenig Mehraufwand entsteht. Hierbei handelt es sich um eine einmalige Erhebung. Für die Teilnahme der Studie wird eine zusätzliche Zeitspanne von circa zwei bis drei Stunden berechnet. Während Ihr Kind neurologisch untersucht wird und anschließend einen Intelligenz-, Motorik- und Aufmerksamkeitstest durchführt, werden Sie gebeten einige Fragebögen zum Thema gesundheitliche Belastung und Verhaltensmerkmale des Kindes, sowie über die familiäre Situation im Allgemeinen auszufüllen.

3. Welchen persönlichen Nutzen haben mein Kind und ich von der Teilnahme an der Studie?

Sollten die Ergebnisse der Studie Auffälligkeiten (z.B. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, motorische Defizite) ergeben, werden diese mit Ihnen besprochen und Therapiemöglichkeiten erörtert. Gegebenenfalls erfolgt die Anbindung an unser Sozialpädiatrisches Zentrum zur weiteren Diagnostik und Therapie.

4. Werden mir die Ergebnisse der Studie mitgeteilt?

Ja, sie werden über die Ergebnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden, informiert.

5. Was geschieht mit den erhobenen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind und Ihnen erhoben und in der Untersuchungsstelle niedergeschrieben. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

6. Ist mein Kind während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie ist ihr Kind gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch nach Rücksprache mit der Rechtsabteilung einsehen können (Sekretariat: 0641 – 99 42005).7. **An wen wende ich mich bei**

weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Untersuchungsstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit einem der folgenden Ärzte.

Untersuchende Ärzte: Dr. J. Thul, F. Dey, PD Dr. A. Hahn

Doktorand: A. Kehl

Untersuchungsstelle: Universitätskinderklinik Feulgenstraße 12, 35392 Gießen

Neurologische Prognose nach Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) aus kardialer Indikation im Kindesalter im Kinderherzzentrum Gießen

Einwilligungserklärung

.....
Name des Kindes in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den untersuchenden Arzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die Untersuchungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem untersuchenden Arzt über die Durchführung der klinischen Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

.....
.....
.....
.....
.....

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass meinem Kind oder mir daraus Nachteile für die medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mein Kind und mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit und die Gesundheit meines Kindes erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes und meiner Gesundheit, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Kinderherzzentrum Gießen aufgezeichnet werden. Für die statistische Auswertung dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden zur wissenschaftlichen Auswertung an die Arbeitsgruppe Medizinische Statistik.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in die beim untersuchenden Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten meines Kindes und meiner Person, insbesondere der Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den untersuchenden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass mein Kind und ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen meines Kindes nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten meines Kindes und meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

11.3 Fragebogen zur Erfassung des sozioökonomischen Status

Fragebogen zur Erfassung des sozioökonomischen Status

Für das Gelingen der Studie benötigen wir außerdem folgende Informationen:

Information über Sie:

Schulabschluss Vater:

- ... ohne Schulabschluss
- ... Volks-/Hauptschulreife
- ... Mittlere Reife
- ... Fachabitur
- ... Abitur
- ... Fachhochschulabschluss
- ... Hochschulabschluss

Schulabschluss Mutter:

- ... ohne Schulabschluss
- ... Volks-/Hauptschulreife
- ... Mittlere Reife
- ... Fachabitur
- ... Abitur
- ... Fachhochschulabschluss
- ... Hochschulabschluss

derzeitige (Berufs-)Tätigkeit Vater:

- ... ganztags im eigenen Haushalt tätig
- ... ganztags erwerbstätig
- ... halbtags oder stundenweise erwerbstätig
- ... Schüler
- ... Student
- ... in Berufsausbildung
- ... Rentner / im Ruhestand
- ... z.Zt. arbeitslos

derzeitige (Berufs-)Tätigkeit Mutter:

- ... ganztags im eigenen Haushalt tätig
- ... ganztags erwerbstätig
- ... halbtags oder stundenweise erwerbstätig
- ... Schülerin
- ... Studentin
- ... in Berufsausbildung
- ... Rentnerin / im Ruhestand
- ... z.Zt. arbeitslos

Familienstatus:

- ... ledig
- ... in fester Beziehung
- ... verlobt
- ... verheiratet
- ... verwitwet
- ... geschieden
- ... keine Angabe

Häusliche Erziehung:

- ... alleinerziehend
- ... nicht alleinerziehend
- ... sonstige Hilfe:

Fördermaßnahmen:

- ... keine
- ... Physiotherapie
- ... Ergotherapie
- ... Logopädie
- ... Medizinische Trainingstherapie
- ... Psychologische Betreuung
- ... sonstige:

Schwerbehindertenausweis:

- ... ja
- ... nein

Weitere Kinder:

- ... ja:
Anzahl Töchter und Alter:
- Anzahl Söhne und Alter:
- ... nein

Integrationsplatz:

- ... ja
- ... nein

Schulart:

- ... Grundschule - Regelschule
- ... Lernförderschule
- ... Schule für Körperbehinderte
- ... Sprachförderschule
- ... Hauptschule
- ... Realschule
- ... Gymnasium
- ... sonstige:

11.4 Neurologische Stuserhebung

Neurologische Stuserhebung Studie „Neurokognitives Outcome post HTx“:

Ausführende/r Arzt/Ärztin:

Name + Geburtsdatum Kind:

Durchführung:

Hirnnerven: <i>II</i> Visus Gesichtsfeld (Perimetrie)	- Visus nicht erkennbar herabgesetzt - fingerperimetrisch unauffällig
<i>III / IV / VI</i> Bulbusmotorik Augenmuskelparesen Blickparesen Doppelbilder	- unauffällige Bulbo- + Pupillomotorik - keine - keine - keine - Lidspalten seitengleich
<i>V</i> Nervenaustrittspunkte	- frei / nicht druckschmerzhaft - Gesichtssensibilität ungestört
<i>VII</i> Paresen	- keine - Gesichtsmuskulatur mimisch + willkürlich intakt
<i>VIII</i> Hörminderung Schwindel	- Gehör beiderseits nicht erkennbar beeinträchtigt - kein
<i>IX / X</i> Gaumensegel Schluckstörungen Uvula	- keine Deviation / seitengleich innerviert - anamnestisch keine Schluckstörungen - Uvula mittelständig
<i>XI</i> Schulterheben Kopfwendung	- unauffällig
<i>XII</i> Beweglichkeit Atrophien Faszikulationen	- unauffällig

Pupillen	<ul style="list-style-type: none"> - <i>isokor, symmetrisch, mittelweit</i> - <i>prompte Reaktion auf Lichteinfall (direkt / konsensual)</i> - <i>prompte Reaktion Naheinstellung (Konvergenz)</i>
Nystagmus	- <i>kein</i>
Grobe Kraft:	
<ul style="list-style-type: none"> - Hände - obere Extremität - Schultermuskulatur - Füße - untere Extremität 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>seitengleich 5/5</i>
Motorik:	
<ul style="list-style-type: none"> - Tonus - Spastik - Rigor - Atrophien - Kontrakturen - Tremor - Kloni 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>seitengleich, symmetrisch</i> - / - / - / - / - / - /
Reflexe:	
<ul style="list-style-type: none"> - BSR - TSR - PSR - ASR - Babinski - BHR 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i> - <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i> - <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i> - <i>prompt, seitengleich, mittellebhaft</i> - <i>negativ</i> - <i>intakt</i>
Sensibilität:	
<ul style="list-style-type: none"> - obere Extremität - untere Extremität 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>unauffällig</i> - <i>unauffällig</i>
Koordination:	
<ul style="list-style-type: none"> - Intentionstremor (Finger-Nase-Versuch, Augen offen / geschlossen) - Diadochokinese - Romberg - Unterberger 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>FNV unauffällig</i> - <i>Eudiadochokinese</i> - <i>i.O.</i> - <i>i.O.</i>



Gleichgewicht: <ul style="list-style-type: none"> - Hackengang - Seiltänzerengang - Zehengang - Einbeinstand - monopedaless Hüpfen 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>unauffällig</i> - <i>unauffällig</i> - <i>unauffällig</i> - <i>unauffällig</i> - <i>unauffällig</i>

Studien-Einordnung:

- 1 = unauffällig
- 2 = auffällig (z.B. Hemiparese, Tetraparese, etc.)

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, 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

13 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hahn für die Überlassung des Themas und die fachliche Begleitung während der Durchführung der Studie bedanken. Ich habe sehr von den detaillierten Verbesserungsvorschlägen für meine Doktorarbeit profitiert.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Thushiha Logeswaran für die intensive Betreuung vor während und nach der Studie. Ich möchte mich bedanken für die regelmäßigen Treffen mit inhaltlich immer guten Vorschlägen trotz teilweise großer Entfernungen und vor allem für die Unterstützung und Optimierung bei der Anfertigung der Dissertation.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Kindern und ihren Eltern bedanken, die an der Studie teilgenommen haben. Ohne sie hätte die Studie nicht stattfinden können. Ich weiß es sehr zu schätzen, dass alle Beteiligten den zeitlichen Mehraufwand zusätzlich zu den regelmäßigen Klinikterminen im ohnehin häufig stressigen Familienalltag auf sich genommen haben.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Kinderneurologie des Universitätsklinikum Gießen, insbesondere aber bei Herrn Dipl.-Psych. Klaus Reinhardt und Frau Dr. med. Friederike Dey für ihre Unterstützung bei den Testverfahren und klinischen Untersuchungen bedanken.

Ich möchte mich bedanken bei Herrn Prof. Dr. Dr. Jürgen Henning und seinen Mitarbeitern aus dem Fachbereich Psychologie für die Untersuchung und Auswertung der Testergebnisse der Kontrollgruppe.

Ein herzlicher Dank geht an meine Mitdoktoranden Herrn Dr. med. Matthias Müller und Frau Dr. med. Ljuba Fink für die gute Zusammenarbeit.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, die mir die Ausbildung ermöglicht und mich immer unterstützt haben.