

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

Homburg (Saar)

Direktor: Professor Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq

**EEG-Veränderungen vor und nach Herzoperationen bei Kindern mit angeborenen
Herzfehlern**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Mohammed Shatat

Geb. am: 20.04.1983

Geburtsort: Gaza

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	7
Summary	9
1 Einleitung	10
1.1 Angeborene Herz- und thorakale Gefäßfehler.....	10
1.2 Normale Embryologie des Herzens.....	11
1.3 Anatomie des Herzens.....	12
1.4 Pränatale Diagnostik von angeborenen Herzfehlern.....	13
1.5 Risikofaktoren für angeborene Herzfehler.....	13
1.6 Diagnostik der angeborenen Herzfehler postnatal.....	14
1.7 Behandlung der angeborenen Herzfehler.....	14
1.8 Prozentuale Häufigkeit der wichtigsten angeborenen Herzvitien.....	15
1.9 Angeborene Herz- und Gefäßfehler mit Links-rechts-Shunt.....	15
1.9.1 Vorhofseptumdefekt.....	15
1.9.2 Ventrikelseptumdefekt.....	16
1.9.3 Persistierender Ductus arteriosus Botalli.....	16
1.10 Angeborene Herzfehler mit Rechts-links-Shunt.....	17
1.10.1 Fallot-Tetralogie.....	17
1.10.2 Komplette Transposition der großen Arterien (D-TGA)	18
1.10.3 Totale Lungenvenenfehlmündungen.....	18
1.10.4 Trikuspidalatresie.....	19
1.11 Angeborene Herz- und thorakale Gefäßfehler ohne Kurzschluss.....	19
1.11.1 Pulmonalstenose.....	19
1.11.2 Aortenstenose.....	20
1.12 Operative Therapie bei angeborenen Herzfehlern.....	20
1.13 Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf den Organismus.....	21
1.14 Neurologische Komplikation nach Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.....	21
1.15 Das Elektroenzephalogramm (EEG).....	22

1.15.1	Das normale kindliche EEG.....	22
1.15.2	Das pathologische kindliche EEG.....	22
2	Fragestellung.....	24
3	Methoden.....	25
3.1	Patienten.....	25
3.1.1	Einschlusskriterien.....	25
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	25
3.2	Ablauf der Studie.....	25
3.2.1	EEG-Aufzeichnung.....	26
3.3	Daten.....	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Demographie.....	27
4.2	Ergebnisse der EEG-Ableitungen.....	29
4.3	Neurologisches Follow-Up.....	32
5	Diskussion.....	33
6	Literaturverzeichnis.....	48
7	Danksagung.....	54
8	Lebenslauf.....	55
9	Anhang (Publikationen).....	56

Abkürzungsverzeichnis

aEEG:	Amplituden-integriertes EEG
AS:	Aortenstenose
ASD:	Vorhofseptumdefekt
AVSD:	Atrioventrikularseptumdefekt
cEEG:	Kontinuierliches EEG
CPB:	Cardiopulmonary bypass
CSF:	Zerebrospinalflüssigkeit
EA:	Anfall-Aktivität
EEG:	Elektroenzephalographie
EKZ:	Extrakorporale Zirkulation
ETP:	Epilepsietypische Potenziale
HLHS:	Das hypoplastische Linksherzsyndrom
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
ISTA:	Aortenisthmusstenose
MDI:	Mental Developmental Index
MRT:	Magnetresonanztomographie
NSE:	Neuronenspezifische Enolase
PDA:	Persistierender Ductus arteriosus
PDI:	Psychomotor developmental Index
PS:	Pulmonalstenose
PVL:	Periventrikuläre Leukomalazie
SWC:	Schlaf-Wach-Rhythmus
TGA:	Transposition der großen Arterien
TOF:	Fallot-Tetralogie
VSD:	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Alter bei der Operation.	27
Abbildung 2	Geschlechterverhältnis.	27
Abbildung 3	Häufigkeit der Diagnosen.	28
Abbildung 4	Operationsparameter.	28
Abbildung 5	Tag der EEG-Ableitungen.	29
Abbildung 6	Ergebnisse der post-Operativen EEG-Ableitungen.	29
Abbildung 7	EEG-Ableitungen.	30
Abbildung 8	Resultate der Vergleichsanalyse.	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Die relative Häufigkeit der angeborenen Herzfehler mit extrakardialen Anomalien.	11
Tabelle 2	Literatur-Übersicht I.	38
Tabelle 3	Literatur-Übersicht II.	44

Zusammenfassung

Hintergrund:

Neurologische Komplikationen und kognitive Beeinträchtigungen können nach einer Herzkorrekturoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit oder ohne Kreislaufstillstand auftreten. Die häufigsten neurologischen Komplikationen nach Herzoperation bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern unter Einsatz der HLM sind zerebrale Ischämien und Hämorrhagien sowie zerebrale Krampfanfälle und eine daraus resultierende mögliche dauerhafte physische und kognitive Beeinträchtigung.

Verschiedene neurophysiologische Überwachungssysteme wurden eingesetzt, um neurologische Komplikationen und mögliche Hirnverletzungen bei Säuglingen und Kindern während und nach Herzoperationen frühzeitig zu erkennen.

Die Rolle der Elektroenzephalographie (EEG) bei Säuglingen und Kindern nach Herzoperationen unter Verwendung der HLM mit einem Risiko für neurologische Folgeerkrankungen wurde nur in sehr wenigen Studien systematisch untersucht.

Patienten und Methode: Retrospektive Kohortenstudie im Zeitraum von 01/2004 bis 12/2007 am Universitätsklinikum des Saarlandes (Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie).

Fragestellung:

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der Rolle von routinemäßigen EEG-Untersuchungen zur Detektion neurologischer Komplikationen nach Herzoperationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern unter Verwendung der HLM.

Ergebnisse: Bei 313 Patienten (Alter: $54,2 \pm 55,7$ Monate) mit initialem unauffälligen EEG nach Herzoperation unter Verwendung einer HLM (Operationsdauer: $146,0 \pm 58,9$ Minuten; Aortenklemmzeit: $34,1 \pm 19,1$ Minuten) wurde im Durchschnitt $2,4 \pm 1,8$ Tage vor und $11,6 \pm 5,3$ Tage nach Herzoperation eine 19-Kanal-EEG-Aufzeichnung durchgeführt. Ein pathologisches EEG wurde nur bei 8 von 313 Patienten (2,5%; fokale Verlangsamung (1), generalisierte Verlangsamung (5), epileptiforme Entladungen (2) festgestellt, während das EEG bei den übrigen 305 Patienten (97,5%) normal war. Bei einem Patienten wurde eine intrazerebrale Pathologie im cMRT (Ischämie) beobachtet; bei 5 der 8 Patienten wurden EEG-Kontrollen durchgeführt, die normale Befunde ergaben. Keines der 8 Kinder zeigte post-operativ zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Akutbehandlung neue fokale neurologische Defizite oder psychomotorische Beeinträchtigungen im Vergleich zum prä-operativen Status. Allerdings zeigten 33 Kinder (9,7%) geringfügige Auffälligkeiten (z. B. subtile motorische Asymmetrie, Erhöhung des Muskeltonus usw.), die nicht mit pathologischen EEG-Befunden in Zusammenhang standen.

Diskussion: Wir schlussfolgern somit, dass die routinemäßige Aufzeichnung von EEG-Untersuchungen bei Kindern vor und nach korrigierenden oder palliativen Herzoperationen bei angeborenen Herzfehlern unter Verwendung der HLM nicht zu empfehlen ist. Bis weitere valide intraoperative Neuromonitoring-Methoden mit sofortiger Intervention für den routinemäßigen klinischen Einsatz zur Verfügung stehen, kommt der prä- und post-operativen neurologischen Untersuchung die entscheidende Rolle zu, neu aufgetretene neurologische Defizite zu detektieren.

Summary

Background:

Neurological dysfunction may occur after corrective cardiac surgery using cardio-pulmonary bypass (CPB) with or without circulatory arrest. Different neurophysiological monitoring systems have been employed to detect neurological complications and possible brain injury in infants and children during and after cardiac surgery.

The value of Electroencephalography (EEG) in infants and children after cardiac surgery using HLM with a risk of neurological sequelae has been systematically investigated in only very few studies.

Patients and methods:

Sequential performance of two EEGs before and after cardiac surgery at a tertiary University Hospital to screen for possible brain injury after cardiac surgery in neonates and children undergoing CPB surgery. In addition, a complete neurological examination and assessment by a physiotherapist was performed.

Results Over a 4-year period (01/2004 - 12/2017), in 313 patients (age: 54.2 ± 55.7 months; normal initial EEG) after cardiac surgery CPB (duration of surgery: 146.0 ± 58.9 min; aortic cross clamp time: 34.1 ± 19.1 min), a 19-channel EEG recording was performed 2.4 ± 1.8 days prior to and 11.6 ± 5.3 days after cardiac surgery. An abnormal EEG was detected in only 8 of 313 patients (2.5%; focal slowing: 1, generalised slowing: 5, epileptiform discharges: 2) after cardiac surgery, while the EEG was normal in the remaining 305 patients (97.5%). In 1 patient, an intra-cerebral pathology was seen on MRI (ischemic); in 5 patients, follow-up EEGs were performed, which revealed normalized findings. None of the 8 patients demonstrated new focal neurological deficits on physical examination, but 33 (9.7%) children demonstrated minor abnormalities (e.g., subtle motor asymmetry, increase in muscle tone, etc.), which were unrelated to abnormal EEG findings.

Conclusions: According to the used protocol, pathological EEG findings were very infrequent in our study cohort. The routine and indiscriminate recording of EEGs in children before and after corrective or palliative cardiac surgery for congenital heart disease using CPB is not recommended.

Further intra-operative neuromonitoring methods with immediate intervention should be evaluated. Until intra-operative neurophysiological monitoring will become standard of care, meticulous neurological examination – prior and after CPB surgery – is key in the early detection of neurological injury in these highly susceptible patients.

1 Einleitung

Neurologische Komplikationen und kognitive Beeinträchtigung können nach einer Herzkorrekturoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit oder ohne Kreislaufstillstand auftreten [53, 8]. Die häufigsten neurologischen Komplikationen nach Herzoperation bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sind zerebrale Ischämie und Hämorrhagien sowie zerebrale Krampfanfälle und eine daraus resultierende mögliche chronische physische und kognitive Beeinträchtigung.

Die Ätiologie von zerebralen Verletzungen im Zusammenhang mit Herzoperationen bei Neugeborenen und Säuglingen gilt als multifaktoriell und ist nicht eindeutig geklärt [53, 24, 25, 19]. Sichtbare Hirnläsionen wie intrakranielle Blutungen und nicht sichtbare Läsionen, die zu langfristigen neuropsychologischen und kognitiven Defiziten führen, wurden im Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlbildungen und korrigierenden Herzoperationen berichtet. [50, 38, 69, 15].

Die genaue Ätiologie und der zeitliche Verlauf von globalen oder fokalen Hirnverletzungen bleiben jedoch umstritten.

Der Wert der Verwendung eines routinemäßigen Elektroenzephalogramms (EEG) zur Beurteilung pathologischer zerebraler Aktivität vor und nach einer Operation bei großen Patientengruppen, die sich einer korrigierenden oder palliativen Herzoperation unterziehen, wurde bisher nicht publiziert.

Das Ziel dieser Studie war es somit, die Rolle von routinemäßigen EEG-Aufzeichnungen vor und nach Herzoperationen zu bewerten, um neurophysiologische Anomalien zu erkennen, und die EEG-Befunde mit klinischen Befunden der neurologischen Untersuchung in Beziehung zu setzen.

1.1 Angeborene Herz- und thorakale Gefäßfehler

Angeborene Herzfehler gehören zu den häufigsten angeborenen Malformationen. Sie kommen bei 0,8–1 % aller Lebendgeburten vor. Sie stellen mit 50 % die größte Gruppe angeborener Anomalien eines einzelnen Organs dar [63].

In Deutschland wird etwa jedes 100. Kind mit einem Herzfehler geboren, ungefähr 6.000 Bis zu 8.000 Kinder pro Jahr [17].

Die Entwicklung des Herzens im Embryo ist ein komplexer und fehleranfälliger Vorgang [72]. Die Fehlbildung am Herz und Gefäßsystem entsteht durch eine Störung der embryonalen Entwicklung im ersten Trimenon der Schwangerschaft [63]. Meistens ist die Ursache unbekannt.

Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen. „Ungefähr 25–30% der angeborenen Herzfehler sind mit extrakardialen Anomalien wie Chromosomenanomalien, genetischen Punktmutationen oder komplexen Fehlbildungssyndromen assoziiert“ (zitiert nach Khalil et al., 2019 [48]).

Tabelle 1 die relative Häufigkeit der angeborenen Herzfehler mit extrakardialen Anomalien (modifiziert nach Khalil [48])

Syndrom	Relative Häufigkeit von Vitien	Typische Vitien
Trisomie 21 (Down-Syndrom)	40-50%	AVSD, VSD
Trisomie 18 (Edward-Syndrom)	>90%	Septumdefekte, Klappen-defekte, PDA, PS
Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	>80%	Septumdefekte, Klappen-defekte, PDA, Dextrokardie
Monosomie X0 (Ulrich-Turner-Syndrom)	30-40%	ISTA, im Verlauf Aorten-dissektion
Mikrodeletion 22q11 (Di-George-Syndrom)	>75%	TOF, Truncus arteriosus communis, unterbronchener Aortenbogen, VSD
Williams-Beuren-Syndrom	häufig	Supravalvuläre AS, periphere PST
Deletion-5p-Syndrom (Cri-du-chat-Syndrom)	25%	Variabel, VSD, ASD
Alagille-Syndrom	>80%	Periphere PST mit und ohne komplexes Vitium
Noonan-Syndrom	Häufig	PST, LV-Hypertrophie
Cornelia-de-Lange-Syndrom	Ca. 30%	VSD
VACTERL-Assoziation	>50%	VSD, variabel
Goldenhar-Syndrom	>30%	TOF, VSD
CHARGE-Assoziation	>60%	TOF, Truncus arteriosus communis, Aortenbogenfehlbildungen

TOF Fallot Tetralogie, AS Aortenstenose, PST Pulmonalstenose, ISTA Aortenisthmusstenose, VSD Ventrikelseptumdefekt, ASD Vorhofseptumdefekt

1.2 Normale Embryologie des Herzens

Das Herz wird als eins der ersten Organsysteme schon zum Ende der 3. Embryonalwoche ausgebildet, um ein funktionierendes Zirkulationssystem des Fetus zu gewährleisten. Am Ende der achten Embryonalwoche ist die anatomische Differenzierung der rechten und linken Herzhälfte abgeschlossen. Die Foramen ovale und Ductus arteriosus Botalli sind beim fetalen Kreislauf offen.

Weil die Lunge pränatal noch nicht funktioniert, besteht ein höher Gefäßwiderstand. Das Blut im fetalen Kreislauf gelangt über das Foramen ovale vom rechten Vorhof in den linken Vorhof und durch den Ductus arteriosus Botalli aus dem Truncus pulmonalis in die Aorta [59].

Das Einsetzen der Lungenatmung nach der Geburt führt zu einem Abfall des pulmonalen Blutdrucks, so dass folglich Blut aus dem Pulmonalarterienstamm in die rechte und linke Pulmonalarterie gelangt, wo es in der Lunge oxygeniert wird und über die Pulmonalvene in den linken Ventrikel fließt. Das Foramen ovale und der Ductus arteriosus verschließen; der embryonale Rechts-Links-Shunt wird eliminiert. Dadurch werden pulmonale und systemische Zirkulation voneinander separiert. Nach Abtrennung des Babys von der Nabelschnur, degenerieren die Nabelschnurvene und der Ductus venosus, was dazu führt, dass der Blut-Metabolismus in der Leber geschieht [32, 55].

1.3 Anatomie des Herzens

Das Herz ist ein Hohlmuskel, der aus vier Hohlräumen besteht. Durch die Herzscheidewand wird das Herz in eine linke und rechte Herzhälfte unterteilt. Die beiden Herzhälften wiederum bestehen aus einem Vorhof und einer Herzkammer.

Die Strömungsrichtung ist normalerweise von links nach rechts, da der Blutstrom dem Druckgefälle folgt und der höhere Druck normalerweise links im Körperkreislauf vorhanden ist. Der rechte Vorhof erhält das sauerstoffarme Blut aus der Vena cava superior und inferior. Vom rechten Vorhof fließt das sauerstoffarme Blut durch die Trikuspidalklappe in die rechte Herzkammer.

Aus der rechten Herzkammer findet das Blut seinen Weg über die Lungenarterie. Über die Lungenvene wird dann der linke Vorhof mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Nachdem das Blut über die Mitralklappe in der linken Kammer angekommen ist, wird es schließlich über die Aorta in den Körperkreislauf weitergeleitet.

Das Herz besitzt vier Herzklappen. Zwischen den Vorhöfen und Kammern liegen die Segelklappen (Atrioventrikularklappen) und heißen Mitralklappe links und Trikuspedalklappe rechts.

An dem Ausflussbahnen der Kammern liegen die Taschenklappen, die Pulmonalklappe rechts und Aortenklappe links [51].

Herzscheidewände:

Das Herz wird durch folgende Herzscheidewände an die beiden Vorhöfe und Kammern unterteilt:

- **Das Septum interventriculare:** Es trennt die rechte und linke Kammer voneinander und besteht aus einem oberen, kleinen und bindegewebigen Anteil (Pars membranacea) nahe der Ventilebene und einem muskulären Anteil (Pars muscularis), der von der Pars membranacea bis zum Apex Cordis verläuft. Die Wand der Pars muscularis ist so dick wie die Wand des linken Ventrikels.
- **Septum atrioventriculare:**
Es ist zwischen rechtem Atrium und linkem Ventrikel ausgebildet.
- **Septum interatriale (Vorhofscheidewand):**
Es ist so dünn wie die Pars membranacea der Septum interventriculare und trennt die beiden Vorhöfe voneinander. In diesem Septum liegt die Fossa ovalis (das zurückgebildete Foramen ovale) [51].

1.4 Pränatale Diagnostik von angeborenen Herzfehlern

Die pränatale Echokardiographie des Feten in der 18. bis 20. Schwangerschaftswoche ist bei einem anamnestischen positiven Risiko sowie bei auffallenden Hinweisen auf Herzfehler während der Ersttrimesteruntersuchung, wie eine verdickte Nackentransparenz, ein abnormales Blutflussgeschwindigkeitsprofil im Ductus venosus sowie eine Trikuspidalklappenregurgitation indiziert [28, 29].

1.5 Risikofaktoren für angeborene Herzfehler

- angeborene Fehlbildung am Herzen bei der Mutter oder bei dem Vater (Risiko ca. 10-15%).
- angeborene Herzfehler bei Brüdern und Schwestern (Risiko ca. 2-4%).
- Einzel-Gen-Erkrankungen.
- Stoffwechselerkrankung bei der Mutter.
- Infektionen in der Frühschwangerschaft: zum Beispiel (Röteln).
- Medikamente und Drogen: z.B. Lithium, Alkohol, Antikonvulsiva.
- Extrakardiale Organfehlbildungen und Chromosomenanomalien bei Feten [29].

„Die pränatale Erfassung von angeborenen Herzfehlern hat nicht nur einen unmittelbaren Einfluss auf das postnatale und postoperative Ergebnis, sondern scheint auch mittel- und langfristig die Prognose bei diesen Kindern hinsichtlich Re-Operation und Re-Intervention günstig zu beeinflussen“ (zitiert nach Abdul-Khaliq et al., 2011 [2]).

1.6 Diagnostik der angeborenen Herzfehler postnatal

Im Rahmen der Erstuntersuchung des Neugeborenen wird auf mögliche Herzfehler untersucht.

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U1/U2 untersucht der Kinderarzt intensiv den neugeborenen klinisch durch Inspektion, Palpation und Auskultation. Die meisten Herzfehler machen sich durch ein typisches Geräusch bemerkbar.

Bei der Inspektion sind Dyspnoe und Ödem Zeichen auf Herzinsuffizienz. Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sind Zeichen der zentralen Zyanose.

Die Palpation der peripheren Pulse kann Hinweis auf Erkrankung geben [29].

Seit 2016 ist das Pulsoxymetrie-Screening fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung U1/U2. Ein Wert unter 94 % kann dies ein Anzeichen für einen Herzfehler sein.

Bei einem Verdacht wird das betroffene Kind an eine Kinderkardiologie-Klinik überwiesen, die mit verschiedenen Apparaten einen möglichen Herzfehler diagnostizieren können.

Neben EKG, Ultraschall gehören das MRT, CT und die Herzkatheteruntersuchung zu den wichtigsten diagnostischen Untersuchungsverfahren bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

1.7 Therapie der angeborenen Herzfehler

Die Therapie der angeborenen Herzfehler hängt vom Schweregrad sowie Alter und Gesundheitszustand des Kindes ab.

Die meisten angeborenen Vitien müssen operativ korrigiert werden. Bei hohem Operationsrisiko erfolgt ein Palliativer Eingriff und eine zweizeitige Korrektur.

Neben dem operativen Eingriff besteht bei einigen Herzfehlern die Möglichkeit, über Katheterinterventionen eine hämodynamische Verbesserung zu verschaffen [12].

Eine medikamentöse Therapie wird meist im Rahmen der symptomatischen Behandlung von Anzeichen einer Herzinsuffizienz eingesetzt. Wichtig ist eine konsequente Echokarditisprophylaxe.

1.8 Prozentuale Häufigkeit der wichtigsten angeborenen Herzvitien nach Angaben in der Literatur

Ventrikelseptumdefekt (VSD) 31%, gefolgt vom Vorhofseptumdefekt (ASD) 7%, persistierende Ductus arteriosus (PDA) 7%, Pulmonalklappenstenose 7%, Aortenisthmusstenose 5-8%, Aortenklappenstenose 5-8%, Fallot Tetralogie 5,5%, atrioventrikulärer Septumdefekt 4,8%, Transposition der großen Gefäße 4,5%, hypoplastisches Linksherzsyndrom 3,8%, Pulmonalateresie mit Ventrikelseptumdefekt 2,5-3,4%, Pulmonalateresie ohne Ventrikelseptumdefekt 2,4%, Trikuspidalateresie 2,2%, [20].

1.9 Angeborene Herz- und Gefäßfehler mit Links-rechts-Shunt

1.9.1 Vorhofseptumdefekt (ASD)

Der Vorhofseptumdefekt (ASD) ist ein angeborener Substanzdefekt zwischen dem linken und rechten Vorhof [60].

ASD wird hauptsächlich in 3 Typen unterteilt:

- Septum-secundum-Defekt (ASD II) ist mit 70 % der häufigste;
- Septum-primum-Defekt (ASD I) macht 15 % aller ASD;
- Sinus-Venosus-Defekt: 15 % aller ASD [47, 20].

Die Größe des Shunt-Volumens hängt ab von der Größe des Defektes sowie den intrakardialen Druckverhältnissen.

Viele Kinder sind über Jahre asymptomatisch. Nur bei einem größeren Links-Rechts-Shunt können im Säuglingsalter Symptome auftreten.

Erste Symptome treten meist im späten Kindes- oder Jugendalter auf. Die betroffenen Kinder zeigen mit dem zunehmenden Alter Dyspnoe, verminderte Belastbarkeit und häufige bronchopulmonale Infekte.

Die Diagnose wird meistens aufgrund eines Herzgeräusches bei einer Untersuchung zur Einschulung gestellt [63, 60].

Die kleinen Septum-secundum-Defekte schließen sich oft spontan. Größere Defekte mit einem Shunt über 30% bis 35% des kleinen Kreislaufminutenvolumens müssen jedoch frühzeitig mittels Katheter-interventionell mit Schirmchen verschlossen werden. Falls ein interventioneller Verschluss nicht möglich ist, erfolgt ein operativer Verschluss unter der Herz-Lungen-Maschine. Der Defekt wird mit einem Flicker verschlossen, der aus dem Herzbeutel- oder Dacron-Material meistens besteht. Septum-primum-Defekte werden sie zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr operativ verschlossen, weil sie sich nie von selbst schließen.

Die Therapie bei einem Sinus-venosus-Defekt hängt von der Hämodynamik ab. Der Defekt wird grundsätzlich mit einem Fleck operativ unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verschlossen [63, 60].

1.9.2 Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Der Ventrikelseptumdefekt ist der häufigste angeborene Herzfehlbildung.

VSD ist definiert als ein Zustand, bei dem sich ein Loch im Septum befindet, das den linken und rechten Ventrikel trennt. Es kann als isolierte Läsion oder zusammen mit anderen Herzfehlern auftreten.

Man unterscheidet grundsätzlich 4 Typen:

- Der membranöse Ventrikelseptumdefekt ist der häufigste Typ (70 %). Der Defekt tritt im membranösen Septum auf und betrifft einen Teil des umgebenden Gewebes, daher manchmal als perimembranöser oder paramembranöser Defekt bezeichnet.
- Der Ventrikelseptumdefekt am Eingang (Typ AV-Kanal) macht 5-8 % aller Fälle. Es befindet sich unter der Trikuspidalklappe, hinter und unter dem membranösen Septum.
- Der muskuläre Ventrikelseptumdefekt macht 10 % aller Ventrikelseptumdefekte aus. Es befindet sich im muskulären Anteil des Kammerseptums.
- infundibulärer Typ kleiner als 10 % der Fälle [3].

Bei kleinen VSD haben die Patienten keine Beschwerden. Bei mittlerem VSD haben die betroffenen eine Belastungsdyspnoe und erhöhte Neigung zu pulmonalen Infekten. Große VSD machen in frühesten Kindheit eine Linksherzinsuffizienz [60].

Kleine VSDs schließen sich im Laufe der ersten Lebensjahre durch das Wachstum des Myokards spontan.

Mittlere und große VSDs mit einem Links-rechts-Shunt größer als 50% sollten vor dem 2. Lebensjahr operativ versorgt werden. Meist wird der VSD mit einem Patch gedeckt, selten auch zugenäht [18].

1.9.3 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

Der Ductus arteriosus (DA), eine wichtige fetale Arterie, die die Hauptarterie Pulmonalarterie und dem Aortenbogen verbindet. Er verschließt sich unmittelbar nach der Geburt. Wenn der DA nach den ersten 3 Lebenstagen beim Menschen offenbleibt, wird als PDA bezeichnet und verursacht normalerweise einen Links-Rechts-Shunt [52].

PDA machen Ca. 10 % aller angeborenen Herzfehler aus, wobei das Risiko für Frühgeborene höher ist [33].

Ein kleiner Ductus zeigt meistens keine Symptome. Bei einem großen Ductus tritt schnell eine Herzinsuffizienz auf.

Die Diagnose eines offenen Ductus arteriosus stellt die Notwendigkeit eines Verschlusses unabhängig von der Hämodynamik dar, um Komplikationen zu vermeiden. Bis zum 4. Lebensmonat sind Spontanverschlüsse des PDA möglich. Im Frühgeborenenalter können Prostaglandinsynthese-Hemmer z.B. Ibuprofen und Indometacin eingesetzt werden [29, 60].

Interventionell wird eine Spirale aus Stahl in das Gefäß gebracht, um die Thrombosierung des Lumens mit Verschluss zu führen.

Der chirurgische Verschluss wird nur bei sehr großem Ductus bzw. bei Frühgeborenen ohne kardiopulmonalen Bypass durchgeführt [63].

1.10 Herzfehler mit Rechts-links-Shunt

1.10.1 Fallot Tetralogie

Die Fallot Tetralogie ist die häufigste Ursache für zyanotische Herzfehler im Erwachsenenalter und die häufigste Ursache für zyanotische Herzfehler nach dem ersten Lebensjahr. Sie macht 6 % aller kongenitalen Herzfehler aus [60].

Sie ist anatomisch definiert durch Eine Einengung im Ausflusstrakt des rechten Ventrikels als infundibulare oder valvulare Pulmonalstenose oder als Kombination dieser beiden, einen Ventrikelseptumdefekt, ein Überreiten der Aorta über diesem Defekt (Dextropositio der Aorta) und eine Hypertrophie des rechten Ventrikels [5].

In den ersten Monaten ist die zentrale Zyanose meistens gering ausgeprägt und tritt nur beim Schreien auf. Später nimmt sie zu und ist mit Luftnot verbunden [11]. Mit sich im Verlauf entwickelnder Hypertrophie der Infundibulummuskulatur nimmt die Zyanose zu. Ab dem 3. bis 4. Lebensmonat können zyanotische Krampfanfälle bei Aufregung und Schreien sowie bei Fieber vorkommen [11].

Die operative Korrektur ist bei allen Patienten unabhängig vom Alter durchzuführen, die eine ausgeprägte generalisierte zentrale Zyanose aufweisen (arterielle O₂-Sättigung unter 80%) oder nach dem Auftreten des ersten hypoxämischen Anfalls.

Eine elektive Korrektur sollte bei allen anderen Patienten innerhalb der ersten 18 Lebensmonate durchgeführt werden [61]. Die Korrekturoperation umfasst die Erweiterung des RVOT und den VSD-Verschluss unter Einsatz der HLM sowie den Herzstillstand [10].

1.10.2 Komplette Transposition der großen Arterien (D-TGA)

Sie ist das zweithäufigste zyanotische Vitium nach der Fallot Tetralogie und stellt etwa 5% aller angeborenen Herzfehler dar [60].

Bei der Transposition der großen Arterien tritt die Aorta aus dem rechten Ventrikel aus und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel [67].

Die Neugeborenen sind nur lebensfähig, wenn zwischen dem rechten und linken Herzbereich Verbindungen (VSD, ASD oder PDA) bestehen, um zu einer Durchmischung des Blutes kommt [11].

Bei Patienten mit intaktem Ventrikelseptum entwickelt sich rasch nach der Geburt eine schwerwiegende Zyanose. Eine Transposition mit Ventrikelseptumdefekt ist unmittelbar nach der Geburt günstiger, die Zyanose weniger schwerwiegend [7].

Sofort nach Diagnosestellung wird Prostaglandin E1 infundiert, um den Ductus arteriosus offen zu halten. Falls die Größe der intrakardialen Shunts (VSD, ASD) unzureichend ist, wird eine Ballonatrioseptostomie (Rashkind-Manöver) durchgeführt.

Ca. 90% der Kinder mit D-TGA versterben ohne Behandlung im Säuglingsalter.

Die Therapie der Wahl ist die arterielle Switch-Operation unter Einsatz Herz-Lungen-Maschine, die innerhalb der ersten beiden Lebenswochen durchgeführt werden muss. Die Letalität der arteriellen Switch-Operation liegt bei 5 % [66, 63, 60].

1.10.3 Totale Lungenvenenfehlmündungen

Die Häufigkeit kommt in ca. 1 % aller angeborenen Herzfehler vor. Bei diesem angeborenen Herzfehler drainieren alle Lungenvenen in den rechten Vorhof, es besteht keine direkte Verbindung zwischen einer der Lungenvenen und dem linken Vorhof. Es führt zur Überzirkulation der Lunge [60, 63].

Die einzige lebensnotwendige Quelle für die linksventrikuläre Füllung ist ein Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene über einen Vorhofseptumdefekt oder ein offenes Foramen ovale. [13].

Die Symptome bei einer totalen Lungenvenenfehlmündung hängt vom Vorliegen oder Fehlen einer Sammelgefäßstenose, sowie von der Größe der interatrialen Verbindung und von der ausreichenden Größe des linken Ventrikels. Bei unzureichender und kleiner interatrialer Verbindung entstehen unter Umständen ein schwerster Schock und eine schwerste Azidose innerhalb von wenigen Stunden nach der Geburt. Die Kinder werden im 1. Lebensmonat durch häufige bronchpulmonale Infekte und Trinkschwäche sowie Zyanose auffällig. Ohne Operation sterben bis zu 90 % der Patienten innerhalb des ersten Lebensjahrs. Bei der Operation wird

angestrebt, eine große Verbindung zwischen den Lungenvenen und dem linken Vorhof herzustellen und intrakardiale Shunt-Verbindungen zu schließen. Die Operation erfolgt unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Hypothermischen Kreislaufstillstand bei kardiologisch stillgestelltem Herzen [37, 63, 14].

1.10.4 Trikuspidalateresie

Die Häufigkeit kommt in ca. 2 % aller angeborenen Herzfehler vor. Die Trikuspidalateresie ist der dritthäufigste zyanotische Herzfehler nach der Fallot Tetralogie und Transposition der großen Arterie. Bei dieser Fehlbildung besteht keine Verbindung zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Herzkammer. Die Trikuspidalklappe fehlt oder nur rudimentär angelegt. In der Regel findet sich eine Verbindung zwischen beiden Vorhöfen und eine Hypoplasie des rechten Ventrikels. Die Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen ist in der Regel ein offenes Foramen ovale. Aufgrund der Trikuspidalklappenatresie erfolgte der Abstrom des Blutes aus dem rechten Vorhof in den linken Vorhof und in der linken Kammer. Bei Vorhandensein eines VSDs ist eine Durchblutung der Pulmonalarterie nachweisbar. Wenn das Ventrikelseptum intakt ist, kann das Blut nur von der Aorta aus über einen offenen Ductus arteriosus in den Lungenkreislauf gelangen. Infolge des Rechts-links-Shunts auf Vorhofebene besteht bereits wenige Tage nach der Geburt eine Zyanose. Bei vermehrter Durchblutung stehen die Symptome der Herzinsuffizienz, bei verminderter Durchblutung stehen die Symptome der Zyanose. Wenn die Durchblutung der Lungenarterie gemindert ist, verabreicht man Prostaglandin E1. Es folgt die Palliative Therapie durch die Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig-Shunts.

Die einzige physiologische Operation ist nach Fontan; hierbei wird eine Verbindung zwischen den Pulmonalarterien und oberen und unteren Hohlvene hergestellt [63, 29, 49].

1.11 Angeborene Herz- und thorakale Gefäßfehler ohne Shunt

1.11.1 Pulmonalstenose

Die Häufigkeit einer isolierten kongenitalen Pulmonalstenose kommt in ca. 10 % aller angeborenen Herzfehler vor.

Die angeborene Pulmonalstenose kommt als eine valvuläre Stenose, eine supra-valvuläre Stenose oder eine subvalvuläre Stenose vor. Meist liegt begleitend weitere Herzfehlbildungen vor [60].

Aufgrund der Ausflusstraktobstruktion kommt zu einer Drucksteigerung im rechten Ventrikel. Durch die Druckbelastung des rechten Ventrikels entsteht eine Kammerwandhypertrophie, diese führt zu einer Verminderung der Compliance des rechten Ventrikels und in der Folge eine Rechtsherzinsuffizienz mit herabgesetztem Herzzeitvolumen.

Die Patienten mit einer leichten Pulmonalstenose sind auch im Erwachsenenalter überwiegend symptomarm oder -frei. Bei schweren Formen treten Dyspnoe und eine periphere Zyanose auf. Bei gleichzeitig vorliegendem Vorhofseptumdefekt kommt auch eine zentrale Zyanose vor.

Die Therapie der Wahl einer valvulären Pulmonalstenose ist heute die Ballondilatation. Als Indikation gilt ein systolischer Druckgradient ab 40 mmHg. Nur bei stark veränderten Klappen muss eine chirurgisch Kommissurotomie unter extrakorporaler Zirkulation durchgeführt werden [16, 63, 29, 60].

1.11.2 Aortenstenose (AS)

Die relative Häufigkeit einer Aortenstenose kommt in ca. 6-10 % aller angeborene Herzfehler vor [29].

Die angeborene Aortenstenose kommt als eine valvuläre Stenose (60-75 %), eine supra- valvuläre Stenose (5-10 %) oder eine subvalvuläre Stenose (15-20 %) vor.

Durch die Druckerhöhung kommt in der linken Herzkammer zu einer konzentrischen Myokardhypertrophie.

Die Patienten mit einer leichten Aortenklappenstenose sind auch im Erwachsenenalter überwiegend symptomarm oder -frei. Bei schweren Formen konnten Dyspnoe, und eine periphere Zyanose auftreten.

Therapeutisch kann bei kritischen Fällen die Stenose vorübergehend mittels Ballondilatation aufgedehnt oder durch eine chirurgische offene Kommissurotomie unter extrakorporaler Zirkulation am kardiologisch stillgestellten Herzen durchgeführt [63, 66, 60].

1.12 Operative Therapie bei angeborenen Herzfehlern

Die chirurgische Behandlung von angeborenen Herzfehlern bei Kindern erfolgt fast immer unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

„Herzoperationen gehören zu den gefährlichsten Eingriffen in der operativen Medizin. Sie sind häufig gekennzeichnet durch rasch wechselnde Phasen extremer kardiovaskulärer Instabilität“ (zitiert nach Larsen, 2016 [41]).

Durch die moderne Medizin, insbesondere im Bereich der Herzoperationen (Chirurgie) und Kinderkardiologie, erreichen heute 90 Prozent der Kinder mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter.

1.13 Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf den Organismus

Der Organismus reagiert auf die extrakorporale Zirkulation immer mit einer pathologischen Reaktion. Aufgrund des mechanischen Transports ist das Blut erhöhten Scherkräften ausgesetzt und kommt mit nicht-endothelialen Oberflächen in Kontakt. Die Erythrozyten werden zum Teil abgebaut. Durch den Kontakt mit den Fremdoberflächen kommt zur Thrombozytopathie und Thrombozytopenie. Es kommt fast immer zur Aktivierung der humoralen Systeme wie die Blutgerinnung, das Renin-Angiotensin-System, die Fibrinolyse und das Kallikrein-Bradikinin-System.

Infolge einer Aktivierung der Leukozyten werden entzündungsfördernde Mediatoren, wie Zytokine freigesetzt, die zu einer generalisierten Abwehrreaktion des Organismus führen. Klinisch kommt es zu einem Temperaturanstieg, Leukozytose und gesteigerter Kapillarpermeabilität mit Ödembildung und sekundäre Organfunktionsstörungen.

Alle genannten Mechanismen und Reaktionen hängen von der Dauer der extrakorporalen Zirkulation ab. Säuglinge, Kleinkinder und ältere Menschen reagieren da besonders [63].

Durch die extrakorporale Zirkulation können vielfältige Störungen auftreten: Die wichtigsten sind (modifiziert nach Larsen, 2016 [41]):

- Störungen der Blutgerinnung,
- Wasser- und Elektrolytstörungen,
- Blutzuckeranstieg,
- Embolien,
- Lungenfunktionsstörungen,
- neurologische Störungen.

1.14 Neurologische Komplikation nach Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

„Neurologische Störungen nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine gehören zu den häufigen und typischen Komplikationen. Wichtigste Ursachen sind Embolien durch Luft, Fett, Mikroaggregate“ (zitiert nach Larsen, 2016 [41]).

Die häufigste neurologische Komplikation nach Herzoperation bei angeborenen Herzfehlern unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sind akute Enzephalopathien, cerebrale Anfälle, ischämische und hämorrhagische Insulte sowie eine chronische kognitive Beeinträchtigung [21].

1.15 Das Elektroenzephalogramm (EEG)

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine Methode zur Messung elektrischer Gehirnströme, die man an der oberflächliche des Kopfes ableiten kann [35].

Die Amplituden der abgeleiteten Potenziale liegen normalerweise beim EEG unter 100 μV , weshalb ist die Messung stör anfällig. Sogar das Blinzeln der Augen verursacht störende Artefakte durch elektrische Aktivität der Muskeln. Die aufgezeichnete Gehirnströme haben eine Wellenform, die hinsichtlich Amplitude und Frequenz sowie dem Ort der Aufzeichnung ausgewertet werden kann.

Im Kinds- und Jugendalter ist das EEG langsamer und unregelmäßiger als beim Erwachsenen, deshalb ist die Beurteilung da sehr schwierig.

Ein positives EEG kann wertvolle und diagnostisch entscheidende Hinweise geben, ein normales EEG schließt jedoch kaum eine Krankheit aus [35, 56].

1.15.1 Das normale kindliche EEG

Die Frequenz der EEG-Schwingungen wird hauptsächlich von den Impulsen aus der Großhirnrinde beeinflusst. Der Grundrhythmus arbeitet schneller, wenn mehr Daten verarbeitet werden [35]. Folgende Grundrhythmus werden unterscheidet:

- Der alpha-Rhythmus liegt bei entspanntem, gesundem und wachem Erwachsenen vor. Die Frequenz liegt bei 8-13 Hz.
- Der β -Rhythmus liegt bei 13-40 Hz. Der Frequenz ist vermehrt im EEG in erhöhter Aufmerksamkeit.
- Der Theta-Rhythmus liegt bei 4-7 Hz. Der Frequenz liegt beim Übergang vom Wachzustand zum Schlaf beim Erwachsenen.
- Der Delta-Rhythmus liegt bei 0,5-3 Hz. Er liegt im Tiefschlaf alle Altersstufen.

Es ist zu beachten, dass das kindliche EEG altersabhängige Veränderungen aufweist [65].

1.15.2 Das pathologische kindliche EEG

Das EEG spielt eine große Rolle in der Diagnostik und Therapie von epileptischen Anfallsleiden und zerebralen Funktionsstörungen [9].

Das EEG kann auch zum Lokalisieren von Gehirnschäden verwendet werden, aber in der Lokaldiagnose zerebraler Prozesse hat die Bedeutung des EEG heute durch die Entwicklung der neuen bildgebenden Verfahren (CT, MRT) abgenommen [9].

Man unterscheidet zwischen den typischen, generalisierten Grand-mal-Anfall und fokalen Anfällen. Bei diesen bleibt das Bewusstsein im Allgemeinen erhalten und die Symptome hängen

von der Lage des epileptischen Herdes im Kortex ab; allerdings kann es auch im Rahmen fokaler Anfälle zu Bewusstseinsstörungen/-veränderungen kommen (komplex-fokale Anfälle) [35].

Die wichtigsten pathologischen Veränderungen des EEG:

- **Herdbefunde:** hier sind umschriebene Verlangsamungen des Alpha-Rhythmus bis Theta- bzw. deltawellen möglich; je langsamer die Frequenz, desto gravierender der Herdbefund (Vorkommen bei zerebraler Ischämie, Hämatomen und Tumoren des ZNS).
- **Allgemeinveränderungen: Vorliegen einer generalisierten Verlangsamung** und ggf. Unregelmäßigkeit des EEG-Kurvenbildes (Vorkommen: Intoxikationen, schweres Schädel-Hirn-Traumata (SHT), Hypoxie
- **Epilepsietypische Potenziale (ETP):** hier liegt ein Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer Epilepsie vor (meist: Nachweis von Spikes, Sharp Waves, Spikes und Waves, Poly-Spikes [71, 56].

2 Fragestellung

Die pädiatrische Herzchirurgie hat große Fortschritte in den letzten Jahrzehnten erzielt. Mittels extrakorporaler Zirkulation unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine konnte das Portfolio an herzchirurgischen Eingriffen deutlich erweitert werden. Die Anwendung einfacher und effektiver prä-, intra- und post-operativer Überwachungsverfahren, wie beispielsweise EEG-Ableitung, könnten die Prävention neurologischer Effekte ermöglichen.

Ziel dieser Studie war es, die Rolle von routinemäßigen EEG-Aufzeichnungen vor und nach herzchirurgischen Eingriffen zur Korrektur/Palliation angeborener Herzfehler zu bewerten. Von Bedeutung waren die EEG-Befunde im Zusammenhang mit möglichen fokalen neurologischen und psychomotorischen Defiziten.

Es wurden folgende beide Hypothesen aufgestellt:

- Routinemäßige EEG-Aufzeichnungen vor und nach einem herzchirurgischen Einsatz können die Evaluation des Risikos der Entstehung neurologischer Komplikationen unterstützen.
- Routinemäßige EEG-Aufzeichnungen vor und nach einem herzchirurgischen Einsatz können die Evaluation des Risikos der Entstehung neurologischer Komplikationen nicht unterstützen.

3 Methoden

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien des Institutional Review Boards und der Ethikkommission des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg, Deutschland, durchgeführt.

Es handelte sich um eine monozentrische, retrospektive Studie im Zeitraum von 01/2004 bis 12/2007. Vor der Teilnahme an der Studie wurde eine umfassende Aufklärung vorgenommen und die schriftliche Einwilligung der Eltern eingeholt.

3.1 Probanden

3.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten mit elektiver korrigierender oder palliativer Herzchirurgie mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurden nach Einholung der elterlichen Einverständniserklärung in diese Studie, aufgenommen. Die Patienten befanden sich in einem Alter zwischen 0 – 17 Jahren. Das präoperative EEG (Elektroenzephalogramm) durfte keine Auffälligkeiten aufweisen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten älter als das vollendete 18. Lebensjahr wurden nicht aufgenommen. Zusätzlich wurden dringliche Operationen und Notfalloperationen ausgeschlossen. Operationen ohne HLM wurden nicht eingeschlossen, sowie Patienten ohne Einverständnis der Eltern. Prä-operative EEG-Auffälligkeiten führten ebenfalls zum Studienausschluss.

3.2 Ablauf der Studie

Das Aufzeichnen von EEGs vor und nach einem herzchirurgischen Eingriff erfolgte als Teil der prä- und post-operativen Routinediagnostik. Zusätzlich fand nach der Operation bzw. vor der Entlassung des Patienten eine vollständige neurologische Untersuchung statt, um eventuelle spezifische neurologische Defizite zu erfassen.

Kognitive Funktionen wurden vor der Entlassung nicht spezifisch untersucht. Weitere alternative Untersuchungen zur Evaluation neurologische Anomalien wurden nicht durchgeführt (Blut-Biomarker, alternative bildgebende Verfahren usw.).

Folgende Daten wurden für diese Studie aus der krankenhausinternen Datenbank entnommen und ausgewertet: allgemeine Patientendaten, wie Alter und Geschlecht, Art der Herzläsion, Art und Dauer des Eingriffs, Zeitpunkt des Aorten-Cross-Clamps, Komplikationen während des Eingriffs. Zusätzlich wurden Ergebnisse der EEG-Untersuchungen und Resultate der neurologischen Untersuchungen erfasst und ausgewertet.

3.2.1 EEG-Aufzeichnung

Vor dem herzchirurgischen Eingriff und vor der Entlassung aus der Kinderintensivstation/dem Krankenhaus wurde jeweils ein 19-Kanal-EEG aufgezeichnet.

Nach dem internationalen 10-20-System wurden zwanzig Silberbecherelektroden platziert. Die Elektrodenimpedanz betrug weniger als 5 kOhm. Für die Aufzeichnung von 12 Kanälen wurde ein EEG-Gerät vom Typ IT med® (IT Medical, Usingen, Deutschland) des Modells EEG Neurofile NT/XP, verwendet. Ein Hochfrequenzkanal war auf 70 Hz eingestellt; es wurden bipolare Längs- und Quermontagen verwendet. Jede EEG-Aufzeichnung umfasste einen Zeitraum von 15-20 Minuten. Alle EEGs wurden von demselben erfahrenen Neuropädiater nach den üblichen EEG-Kriterien ausgewertet. Altersabhängige EEG-Unterschiede wurden dabei berücksichtigt.

Auffällige EEG-Befunde wurden in 3 Kategorien eingeteilt: a) fokale Verlangsamung b) generalisierte Verlangsamung und c) epilepsietypische Potenziale (Abb. 7 a-c).

3.3 Daten

Alle Daten wurden mit der Software SPSS 17.0, (Chicago, Il., USA) aufbereitet. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Eine Korrelationsanalyse nach Spearman wurde durchgeführt, um mögliche Assoziationen zwischen den Variablen zu analysieren. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant eingestuft.

4 Ergebnisse

4.1 Demographie

Insgesamt umfasste die Kohorte 313 Patienten in einem Durchschnittsalter von $54,2 \pm 55,7$ Monaten (Abb. 1); (46,3 % weiblich, 53,7 % männlich) (Abb. 2).

Bei 72 Probanden lag ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) vor. Von den Patienten litten 58 an einem Vorhofseptumdefekt (ASD), Es wurden 51 Klappenanomalien operiert und durchgeführt. Außerdem wurden 33 Fallot-Patienten, 19 Transpositionen der großen Arterien (TGA), 15 mit AV-Kanal-Defekt und 65 weitere komplexe Anomalien, inkl. einzelner Ventrikel, chirurgisch versorgt (Abb. 3).

Abbildung 1 Demographie: Alter bei der Operation

Abbildung 2 Demographie: Geschlechterverhältnis

Abbildung 3 Demographie: Diagnosen

Bei den Operationen wurde eine Vielzahl von herzchirurgischen Verfahren mit HLM durchgeführt. Die chirurgischen Eingriffe umfassten: Verschluss von atrioseptalen Defekten und Ventrikelseptumdefekten, arterielle Switch-Operationen zur Transposition der großen Arterien, Norwood-Stadium-I-Operationen, Hemifontan- oder Fontan-Operationen, Glenn-Verfahren und Damus-Kaye-Stensel-Operationen. Zusätzlich wurden Pulmonal- und/oder Aortenklappen ersetzt oder rekonstruiert.

Die Dauer der Operationen belief sich durchschnittlich auf $146 \pm 58,9$ Minuten mit einer Aortenklemmzeit von $34,1 \pm 19,1$ Minuten (Abb. 4).

Abbildung 4 **Operationsparameter:** Operationsdauer und Aortenklemmzeit

4.2 Ergebnisse der EEG-Ableitungen

Die 19-Kanal-EEG-Ableitungen wurden in Durchschnitt $2,4 \pm 1,8$ Tage präoperativ und $11,6 \pm 5,3$ Tage postoperativ durchgeführt (Abb. 5). Bei 8 von 313 Patienten (2,5 %) zeigte sich postoperativ ein auffälliges EEG (Abb. 6 a). Dementsprechend wiesen 97,5 % der Kinder keine pathologischen Befunde im EEG auf. Es gab keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung der Patienten mit pathologischem EEG-Befund (Abb. 6 b, c).

Abbildung 5 EEG-Ableitungen: Tag der EEG-Ableitungen

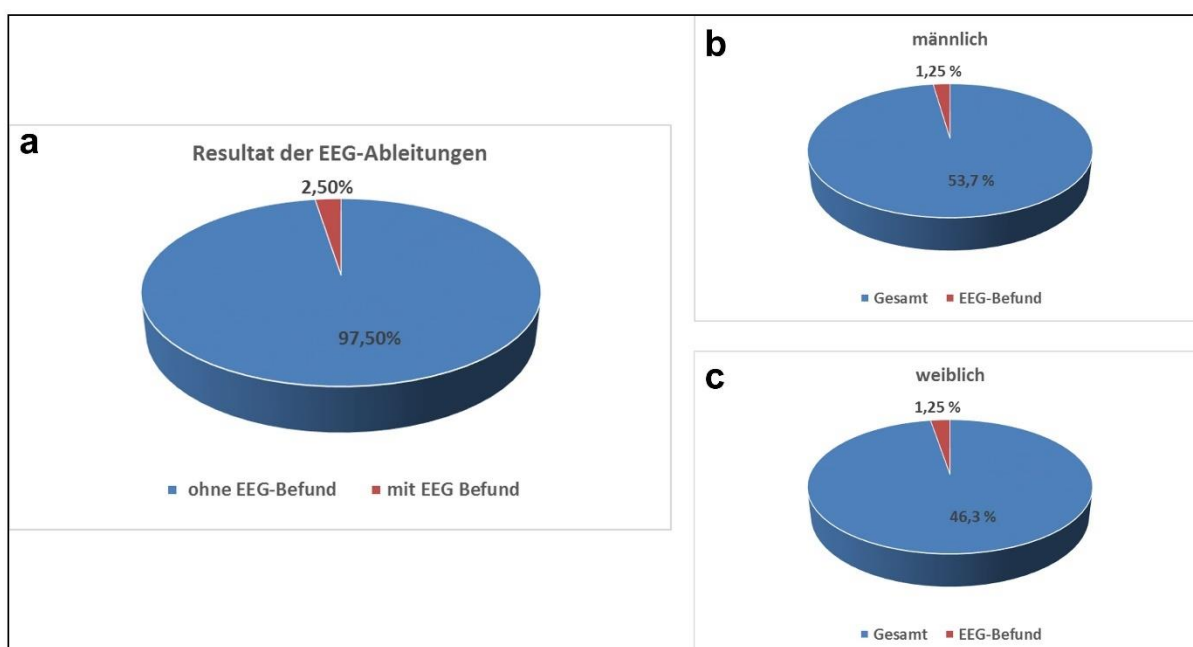


Abbildung 6 Ergebnisse der post-operativen EEG-Ableitungen.

Ein Patient (12,5 %) wies eine fokale Verlangsamung auf, 5 EEGs (62,5 %) zeigten eine generalisierte Verlangsamung und bei 2 Probanden (25 %) traten ETPs (Abb. 7).

In Follow-Up Untersuchungen wurde mittels MRT (Magnetresonanztomographie) bei einem Probanden eine intrazerebrale ischämische Läsion entdeckt. Bei den Verlaufskontrollen wiesen die Folge-EEGs von den 5 ursprünglich auffälligen Probanden keine pathologischen Befunde mehr auf. Drei Patienten erschienen nicht zu der Aufzeichnung eines Kontroll-EEGs.

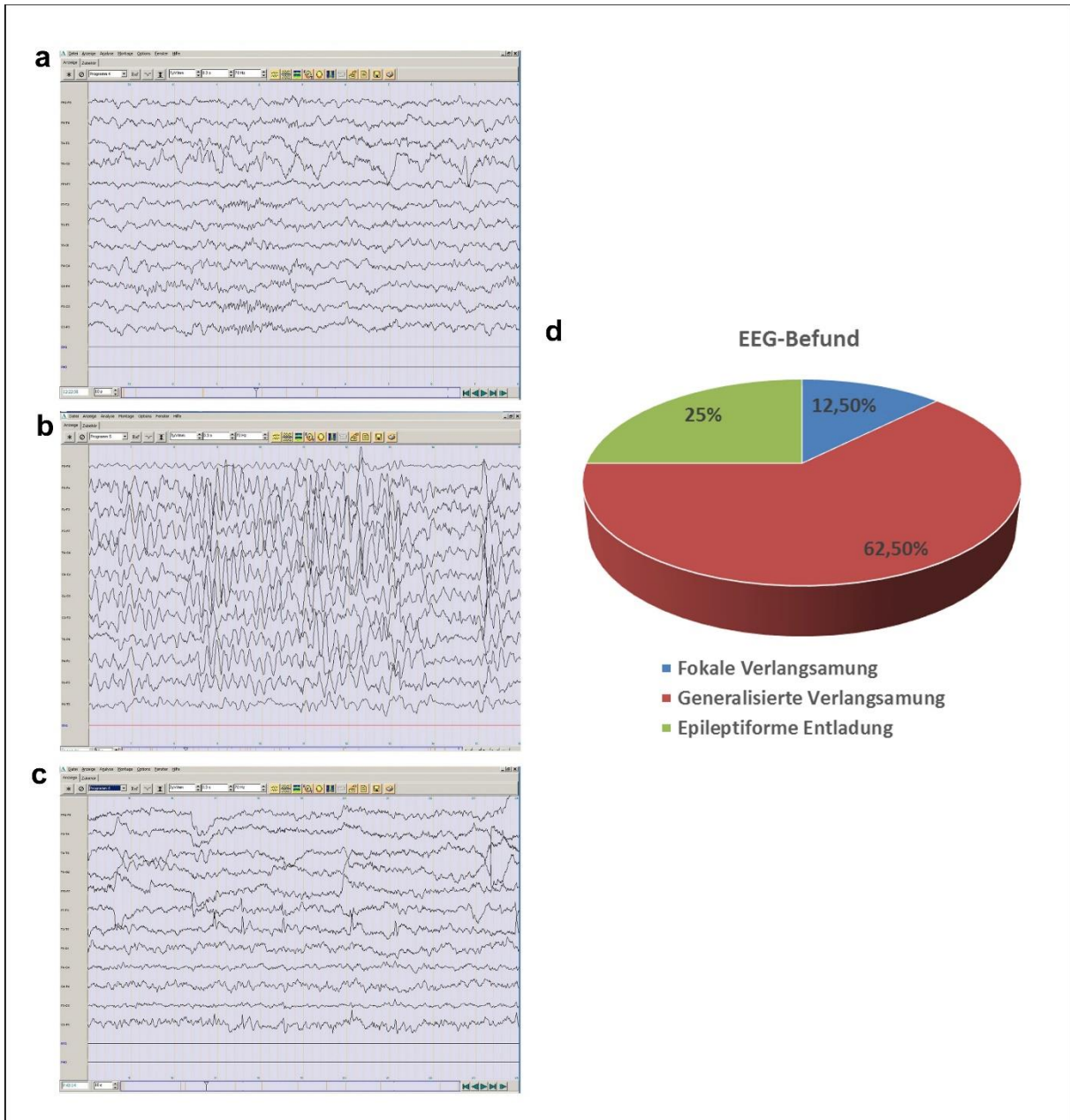


Abbildung 7 EEG-Ableitungen. (a) Fokale Verlangsamung im rechten Occipitallappen, (b) Generalisierte Verlangsamung, (c) Epileptiforme Entladung (Spike und Wave Komplexe), (d) Prozentuale Verteilung der EEG-Muster

Korrelationsanalysen wiesen keine signifikanten Assoziationen zwischen Kindern mit EEG-Anomalien und ohne Auffälligkeiten mit Blick auf die zugrundeliegende Erkrankung oder des Alters (Abb. 8 a). Die Art und Dauer des herzchirurgischen Eingriffs wies auch keine signifikante Assoziation auf, obwohl die Dauer der Operation bei Kindern mit positiven EEG-Befund mit 218 min \pm 50 min länger ausfiel im Vergleich zur Gesamtkohorte mit 146 min \pm 58 min (Abb. 8 c). Die Dauer der Perfusion mittels Herz-Lungen-Maschine zeigte keinen Unterschied im Mittel und wies ebenfalls keine signifikante Korrelation auf (Abb. 8 c). Das Auftreten eines abnormalen EEGs war weder mit einer bestimmten Art von chirurgischem Eingriff noch mit der CPB- oder Dauer der Aortenklammzeit verbunden. Der Tag der post-operativen EEG-Ableitung hatte ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf das Befundergebnis (Abb. 8 b).

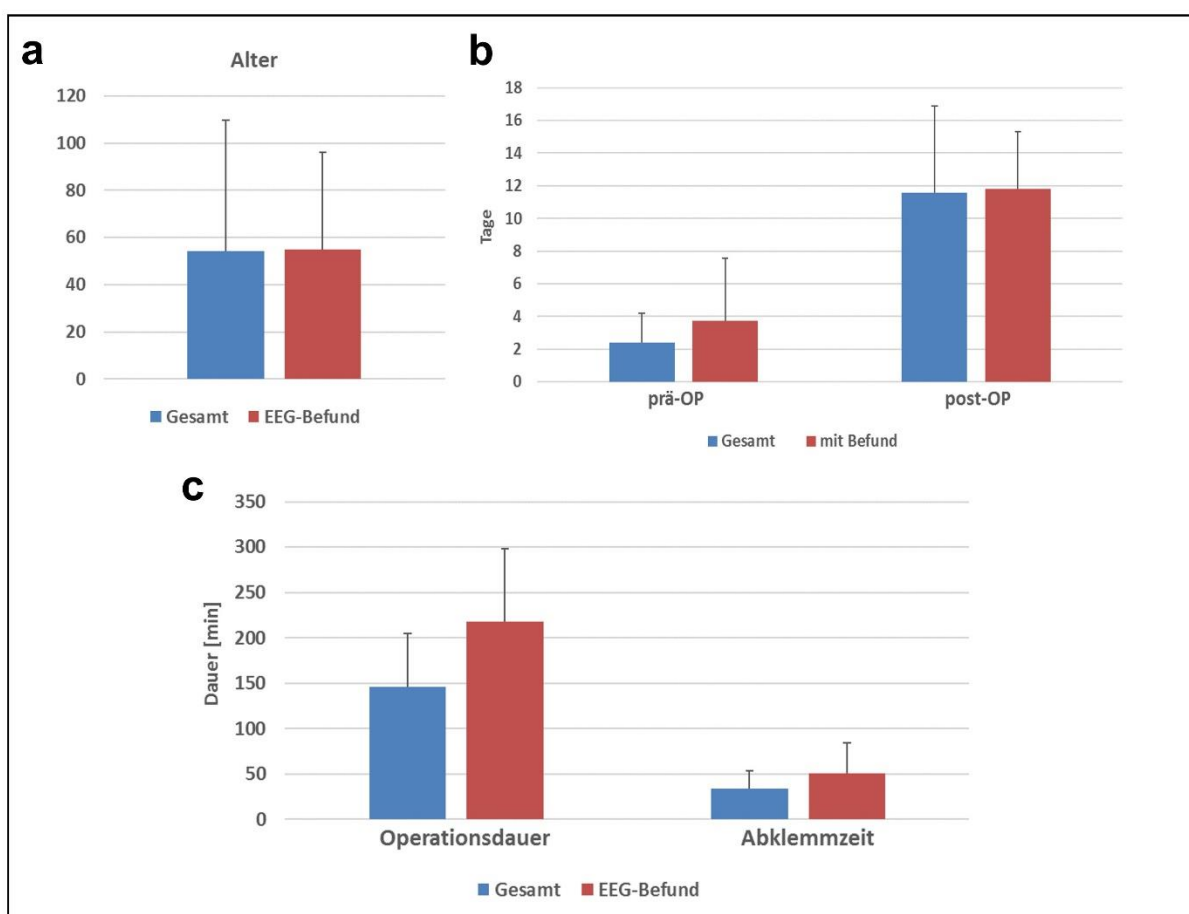


Abbildung 8 Resultate der Vergleichsanalyse. Abhängigkeit von (a) Alter, (b) Tag der EEG-Ableitungen oder (c) Operationsdauer und Aortenklammzeit

4.3 Neurologisches Follow-Up

Das postoperative neurologische Assessment wies bei keinem der 8 Patienten mit abnormalem EEG neurologische Defizite auf. Keiner der 8 Kinder litt zum Zeitpunkt der Entlassung an manifesten neurologischen Auffälligkeiten. Allerdings traten bei 33 Kindern (9,7 %) geringfügige neurologische Auffälligkeiten, wie beispielsweise subtile motorische Asymmetrien oder eine Erhöhung des Muskeltonus auf, die nicht im Zusammenhang mit einem auffälligen EEG standen. Statistisch konnte keine Korrelation mit der Operationsart und -dauer, Grunderkrankung oder arterieller Abklemmzeit im Vergleich zu Kindern ohne neurologische Auffälligkeiten nachgewiesen werden.

Bei dem neurologischen Follow-Up wurde bei keinem der Patienten neue fokale neurologische Defizite festgestellt, die mit der kürzlich durchgeführten Herzoperation in Zusammenhang standen. Bei keinem Kind traten offene klinische Krampfanfälle auf.

Da keine neuropsychologischen Tests durchgeführt wurden, konnten neurokognitive Funktionen vor der Entlassung nicht beurteilt werden. Sehr subtile neurologische Defizite können ebenfalls nicht vollends ausgeschlossen werden.

5 Diskussion

Zerebrale Läsionen nach herzchirurgischem Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation durch einen kardiopulmonalen Bypass (CPB) mit oder ohne hypothermen Kreislaufstillstand gehören zu den häufigsten Komplikationen [25].

Snookes et al. (2015) beschreibt in seinem Review nur eine limitierte Anzahl an Studien, die allerdings kongruent eine Verzögerung der kognitiven und/oder motorischen Entwicklung feststellen, tendenziell mit einem höheren Risiko für motorische Entwicklungsverzögerungen [64]. Eine Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung stellt eine der Hauptmorbiditäten für Überlebende von Operationen am Kinderherz bei angeborenen Herzfehlern dar. Laut des zusammenfassenden Berichtes von 2021 des Deutschen Registers für Herzoperationen und -eingriffe wurden im Jahr 2020, 6986 Eingriffe in 23 deutschen Institutionen durchgeführt. Mit 50,9 % repräsentierten Kinder die größte Patientengruppe, gefolgt von 25,3 % Kleinkindern und 10 % Neugeborenen. Bei den Erwachsenen handelte es sich um 13,6 % [22]. Insgesamt traten im Bereich der nicht-chirurgischen Interventionen bei 94,5 % keine unerwünschten Zwischenfälle auf. Nach chirurgischen Eingriffen blieben 67,9 % und nach „gemischten“ Eingriffen 42,9 % ohne Vorfälle. Die „In-hospital Mortalität“ belief sich auf 0,5 % nach interventionellen Eingriffen und 1,6 % nach herzchirurgischen Prozeduren. Nach multiplen Behandlungen lag die Mortalitätsrate bei 5,7 %.

Dementsprechend erreichen Kinder mit kongenitalen Herzerkrankungen sowohl aufgrund der Weiterentwicklung der Frühdiagnostik als auch der operativen und intensivmedizinischen Versorgung zunehmend das Jugend- und Erwachsenenalter. Diese erhöhte Überlebensrate lenkt den Fokus auf die Lebensqualität dieser Kinder mit Blick auf die somatische und neurologische Entwicklung und mögliche Spätfolgen nach Korrekturoperationen.

Eine frühzeitige und zuverlässige Bestimmung der Prognose ist bei der Betreuung von Neugeborenen mit akuter Enzephalopathie wichtig.

Elektrophysiologische Verfahren gehören zu den am häufigsten verwendeten Methoden, um Informationen über die Funktionsweise des menschlichen Gehirns zu erhalten [36].

Diese Techniken sind nützlich, da sie nicht-invasiv und relativ kostengünstig sind.

In unserer Studie wurden 313 pädiatrische Patienten mit unterschiedlichen kongenitalen Herzerkrankungen in einem medianen Alter von 54 Monaten herzchirurgisch versorgt. Postoperativ nach durchschnittlich 11 Tagen wurde ein Kontroll-EEG durchgeführt. Acht Patienten wiesen ein abnormales EEG mit fokalen oder generalisierten Verlangsamungen oder ETPs auf, welche in den Follow-Up EEGs nicht mehr nachweisbar waren; Lediglich bei einem Kind wurde mittels MRT eine intrazerebrale ischämische Läsion festgestellt. Das Hauptergebnis dieser

Studie zeigt zusammengefasst, dass bei pädiatrischen Patienten, die sich aufgrund einer angeborenen Herzerkrankung einer Herzoperation unterziehen müssen, nur selten abnormale EEG-Befunde nach der Operation auftreten.

Im Vergleich zur Literatur (Tab. 2), in der die postoperative EEG-Kontrolle unmittelbar nach der Operation begonnen und über einen Zeitraum von 48 h bis 72 h durchgeführt wurde, erfolgte die postoperative EEG-Ableitung in dieser Studie deutlich später nach im Schnitt 11 Tagen. Dies ist ein wichtiger Parameter, da die Anfallsaktivität in den ersten 48 postoperativen Stunden nach einer korrigierenden Herzoperation als starker Vorhersagewert für ein ungünstiges neurologisches und entwicklungsbezogenes Ergebnis im Alter von 1 Jahr postuliert wurde [58]. Kinder mit postoperativen Anfällen wiesen nach 1 - 2,5 Jahren eine signifikant schlechtere Motorik und entsprechend des *Mental Developmental Index Scores* Defizite in der neurologischen Entwicklung auf. Eine ictale Aktivität in der EEG-Ableitung innerhalb der ersten 48 h war mit einer längeren Erholungszeit nach einer d-TGA Switch-Operation im Alter < 3 Monaten assoziiert, insbesondere bei extrakorporaler Zirkulation mit totalem Kreislaufstillstand im Vergleich zu einer low-flow Perfusion [53]. Andopoulos et al. (2010) untersuchte das Auftreten von elektroenzephalographischen Anfällen nach neonatalen Herzoperationen mit kardiopulmonalem high-flow CPB [4]. In ihrer Studie wiesen die Autoren nach, dass EEG-Anfälle bei Neugeborenen, die einer Operation mit High-flow-HLM“ unterzogen wurden, selten sind (1,5 %), unabhängig davon, ob die zugrundeliegende angeborene Herzerkrankung einen oder zwei Ventrikel betrifft. Dies ist bis zu einem gewissen Grad vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie. Angesichts der geringen Inzidenz stellen die Autoren die Nützlichkeit von EEG-Anfällen als Marker für akute Hirnverletzungen und auch als potenziellen Surrogat-Parameter für das langfristige neurologische Ergebnis in Frage. Allerdings konnten in einer weiterführenden Studie per MRT-Analysen entsprechende postoperative Hirnverletzungen, wie beispielsweise Verletzungen der weißen Substanz, Infarkt oder Hämorrhagie, bei 36 % der 67 untersuchten Patienten evaluiert werden [4]. Dies spricht ggf. dafür, dass positive EEG-Ergebnisse unterrepräsentiert sind bzw. nicht alle Gewebsveränderungen zu einer klinischen Manifestation führen. Nach 6 Monaten waren 58 % der Läsionen verheilt. Auch in dieser Studie konnte in dem Follow-Up EEG keine Auffälligkeiten mehr festgestellt werden.

Fallon und Kollegen (1995) beschrieben in einer retrospektiven Studie mit 523 Probanden bei 19 Kindern ein neurologisches Ereignis, z.B. Anfallsleiden, Pyramidenzeichen, extrapyramidale Zeichen und Koma, in der direkten post-operativen Phase. Die Analyse des Langzeit-Outcomes ergab bei 9 Kindern eine komplette Erholung, 10 litten an persistierenden neurologischen Problemen [23]. Allerdings wiesen 9 Kinder bereits prä-operativ Auffälligkeiten auf. Sechs der 9 Kinder mit postoperativen Anfällen hatten präoperativ ein normales EEG. In der aktuellen Studie wurde ebenfalls präoperativ ein EEG durchgeführt und Kinder mit abnormalen EEG von der Studie ausgeschlossen. Die 8 auffälligen EEG-Muster beruhten demnach auf

perioperativ induzierten Ereignissen. Obwohl die EEG-Überwachung vor und spät nach der Herzoperation nicht unbedingt die zerebrale Überwachung der kritischen Periode während und unmittelbar nach der CPB widerspiegelt, konnte bei den untersuchten Patienten dieser Studie keine offenkundigen fokalen neurologischen Defizite festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass keine neuen fokalen oder globalen zerebralen ischämischen Ereignisse aufgetreten sind. Es ist bemerkenswert, dass nur wenige Studien die Rolle der intra/perioperativen EEG-Überwachung bei Kindern, die sich einer Operation am offenen Herzen unterziehen, untersucht haben. Eine dieser Studien wurde von Bellinger 1995 veröffentlicht [8]. Sie führten bei 171 Säuglingen arterielle Switch-Operationen bei bestehender d-TGA durch. Perioperative abnormale EEGs waren nach einem Jahr Beobachtungszeit assoziiert mit einer schlechteren Psychomotorik und mit einhergehenden Gewebeveränderungen, die mittels Auffälligkeiten in MRT-Scans nachgewiesen wurden. Dies wurde bestätigt von Limperopoulos und Kollegen im Jahr 2002. In ihrer prospektiven Studie mit 60 Patienten führten sie prä- und perioperativ EEGs und postoperativ anschließende neurologische Untersuchungen durch [44]. Sie stellten fest, dass perioperative EEG-Auffälligkeiten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit neurologischer Befunde einhergehen, während normale Ableitungen auf ein positives Outcome hinweisen. Austin et al. (1997) ermittelten bei 70 % der 250 Patienten eine perioperativ einsetzende Veränderung der Perfusion und/oder der Sauerstoffversorgung [6]. Es wurden die Hirnaktivität mittels EEG, die Blutflussgeschwindigkeit der mittleren Hirnarterie mittels transkranieller Doppler-Ultraschallmessung und die Sauerstoffversorgung mittels transkranieller Nahinfrarot-Zerebraloximetrie überwacht. Die Entwicklung eines Interventionsalgorithmus sollte ermöglichen, spezifische Defizite der zerebralen Perfusion oder Oxygenierung perioperativ zu erkennen und korrigierend zu intervenieren oder die zerebrale Toleranz gegenüber Ischämie oder Hypoxie zu erhöhen. Aus ihren Erfahrungen schlossen die Autoren, dass auf neurophysiologischer Überwachung basierende Interventionen die Häufigkeit postoperativer neurologischer Folgen verringert und die Aufenthaltsdauer verkürzt werden könnte.

Neben der Durchführung peri- und postoperativer EEGs und dessen prognostischer Relevanz für das psychomotorische und kognitive Langzeit-Outcome, stellt sich der Frage nach dem präoperativen Status des jungen Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen und dessen Einfluss auf die Effekte der Korrekturoperation. Die Pathomechanismen neurologischer und psychomotorischer Morbidität sind multifaktoriell und überwiegend auf hypoxisch-ischämische Events während der Operation, bedingt durch die Perfusionsrate, Hämodilution, Hypothermie und dessen Dynamik der Kühlung und Erwärmung, der Genexpression und Dauer der Kreislaufunterbrechung. Ebenso spielen das Alter und Gewicht des Kindes eine Rolle und dessen präoperativer gesundheitlicher Status [57]. Sie stellten bei mehr als die Hälfte verhaltensneurologische und neurologische Abnormalitäten, 37 % wiesen eine Mikrozephalie und 12,5 %

eine Makrozephalie auf. Die Malformationen traten besonders bei azyanotischen Herz-Defekten auf. Die Autoren schlossen, dass die Prävalenz präoperativer neurologischer Verhaltensabnormalitäten unterschätzt wird. Khalil et al. (2014) beschrieben in ihrem systematischen Review mit Meta-Analyse zur Quantifizierung des Auftretens von Gehirn-Läsionen und neurologischen Entwicklungsverzögerungen bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler ohne Operation bei 34 % Läsionen bei Vorliegen einer Transposition der großen Arterien [39].

Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS) wiesen zu 49 % präoperativ Läsionen auf. Kinder mit multiplen bzw. unspezifischen kongenitalen Herzerkrankungen waren zu 46 % von Läsionen betroffen. Bei 42 % der Patienten mit Gehirn-Auffälligkeiten traten neurologische Entwicklungsstörungen auf. Demnach haben Kleinkinder mit angeborenen Herzfehlern grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gehirn-Läsionen und einer Störung der neurologischen Entwicklung. Wann diese Störungen entstehen, ist allerdings unklar.

Zusätzlich besteht die Gefahr, dass bereits bestehende Schädigungen durch eine Operation verstärkt und/oder weitere hinzukommen. Mahle berichtete 2002 in einer MRT-Studie mit 24 Neugeborenen bei 16 % das Vorkommen einer präoperativen periventrikulären Leukomalazie (PVL) und bei 7 % wurde ein Hirninfarkt diagnostiziert [46]. Postoperativ traten bei 62 % neue oder eine Verschlimmerung der präoperativen Läsionen auf. Nach 4 – 6 Monaten waren die frühen postoperativen Läsionen, bis auf 2 Patienten mit einer milden zerebralen Atrophie, abgeheilt. Die Autoren betonen die Wichtigkeit von Studien, die das Langzeit-Outcome untersuchen. Mittels prä- und postoperativer MRT-Scans konnten McQuillen und Kollegen (2007) bei 39 % von 62 Patienten präoperative Gehirn-Verletzungen, u.a. Infarkt-bedingt, detektieren [48]. Postoperativ wurden bei 35 % Verletzungen der weißen Substanz, insbesondere bei Neugeborenen mit einem Ventrikel oder Aortenbogen-Obstruktion festgestellt. Auf Basis eines Multivariat-Modells konnten die Autoren Risikofaktoren, wie Hypotonie in den ersten postoperativen Tagen, CBP mit regionaler zerebraler Perfusion und niedrige intraoperative zerebrale Oxygenierung zuordnen. Eine präoperative Hypotonie mit einer stark reduzierten zerebralen Perfusion wurde ebenfalls bei Säuglingen mittels gepulster arterieller Spin-Label-Perfusions-Magnetresonanztomographie nachgewiesen, die oftmals mit einer periventrikuläre Leukomalazie assoziiert ist. Bei 24 % wurde eine Mikrozephalie beobachtet [43].

Ein geringeres präoperatives totales Hirnvolumen mit einem geringeren Volumen der weißen Substanz und kortikalen grauen Substanz wurde bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern ebenfalls nach MRT-Analysen von Von Rhein et al. (2014) nachgewiesen [70]. Insbesondere waren Patienten mit azyanotischen Herzerkrankungen betroffen. Ein Langzeit Follow-Up (medianes Alter 13,6 Jahre) ergab eine Korrelation der Volumenreduktion mit einer verzögerten Entwicklung kognitiver, motorischer und ausführender Funktionen. In der Studie von Von Rhein war das Volumen der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) gleich; in einer aktuelleren Studie

mit 44 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern von Heye et al. (2018) waren die Gehirnvolumina ebenfalls kleiner bei Patienten mit kongenitalen Herzvitien, allerdings war das CSF-Volumen erhöht [34]. Das neurologische Outcome wurde mittels Bayley-III Skala in einem Alter von 2 Jahren ermittelt. In einer anschließenden Korrelationsanalyse war genau das erhöhte CSF-Volumen mit einer neurologischen Entwicklungsstörung assoziiert. Ggf. kann das konträre Resultat auf den Altersunterschied zurückgeführt werden. Lynch et al. zeigten beispielsweise in einer prospektiven Studie mit 37 Neugeborenen mit HLHS, dass mit dem Alter das Risiko postoperativer Gewebeschädigungen der weißen Substanz erhöht wird und deshalb eine Norwood-Palliation frühestmöglich angesetzt werden sollte [45]. Hier zeigt sich ebenfalls die Notwendigkeit von Langzeit-Studien mit kontinuierlichen Kontrolluntersuchungen.

Eine große retrospektive Studie mit 1770 Datensätzen von Operationen zwischen 1996 – 2009 untersuchte das neurologische und psychomotorische Outcome in einem medianen Alter von 14,5 Jahren und die Risikofaktoren für eine verzögerte Entwicklung [27]. Die Bewertung der Psychomotorik erfolgte unter Anwendung des *Psychomotor Developmental Index* (PDI). Die mentale Entwicklung wurde mittels des *Mental Developmental Index* (MDI) ermittelt. Die Autoren ermittelten für einen niedrigen PDI folgende Risikofaktoren: geringes Geburtsgewicht, weiße Ethnie, genetische/extrakardiale Anomalien. Risikofaktoren für einen niedrigen MDI waren ein geringes Geburtsgewicht, männliches Geschlecht, geringe mütterliche Ausbildung (psychosoziale Faktoren) und ebenfalls genetische/extrakardiale Anomalien. Zusätzlich konnte evaluiert werden, dass sich das Spätresultat nach herzchirurgischen Eingriffen mit der Zeit leicht verbessert hatte. Bereits 2007 wiesen Gaynor et al. ein geringes Geburtsgewicht, Präsenz eines genetischen Syndroms und des ApoE 2-Allels als starke Prädiktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome aus [26]. Basierend auf dem individuellen Status sollten die Bedingungen des CPB adaptiert werden.

Tabelle 2 Literatur-Übersicht I

Autor/Jahr	Titel	Studiendesign	Resultate
Newburger et al., 1993	A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Single-Center Studie • 171 Patienten mit d-TGA; Operation bis zu einem Alter von 3 Monaten • Vergleich CPB totaler Kreislaufstillstand vs. low-flow kardiopulmonaler Bypass 	<ul style="list-style-type: none"> • Totaler Kreislaufstillstand ging einher mit: höheres Risiko für klinische Anfälle, höheres Aufkommen von iktaler EEG-Aktivität im EEG innerhalb der ersten 48 Std, längere Erholungszeit
Fallon et al., 1995	Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie mit 523 Probanden 	<ul style="list-style-type: none"> • 19 mit neurologischen Event in der direkten postop-Phase • Langzeit-Outcome: 9 erholten sich vollständig, 10 litten an persistierenden neurologischen Probleme, 9 hatten präoperative Auffälligkeiten, 6 hatten keine präoperativen Auffälligkeiten aber post-op Anfälle
Bellinger et al., 1995	Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulation arrest or low-flow cardiopulmonary bypass	<ul style="list-style-type: none"> • 171 Patienten mit d-TGA • Arteriellen Switch-Operation in tiefer Hypothermie mit Kreislaufstillstand oder mit low-flow Perfusion • Beobachtungszeitraum nach einem Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko einer neurologischen Abnormalität erhöhte sich mit der Länge des Kreislaufstillstandes • Perioperative EEG Anfälle waren assoziiert mit einer schlechteren Psychomotorik (Psychomotor Development Index) und erhöhte Wahrscheinlichkeit von MRI Auffälligkeiten • Höheres Risiko einer Verzögerung der motorischen Fähigkeiten und neurologischer Malformationen nach Operation mit einem totalen Kreislaufstillstand
Austin et al., 1997	Surgery for congenital heart disease: Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie mit 250 Probanden • EEG, transkraniale Doppler Ultraschall der mittleren zerebralen Arterie zur Messung der Blutgeschwindigkeit und Nah-Infrarot zerebrale Oxymetrie 	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperativ traten bei 70 % Veränderungen der Perfusion und/oder Sauerstoffversorgung auf • Nach einem Algorithmus wurde bei 74 % mit neurologischen Erscheinungen interveniert • Durch das Monitoring und die Anpassung konnte die Inzidenz der postoperativen neurologischen Folgeerscheinungen und die Länge des KH-Aufenthaltes verkürzt werden
Rappaport et al., 1998	Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektiv • Datensatz der Boston circulatory arrest study • 171 Probanden • Klinische oder EEG-Anfälle und das neurologische Outcome nach 1 und 2,5 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit postoperativen Anfällen wiesen nach 1 Jahr eine schlechtere Motorik auf • Der Wert des Mental Developmental Index Scores war ebenfalls geringer in der Gruppe mit EEG-Anfällen (nicht signifikant) • Defizite in neurologischer Untersuchung

			<ul style="list-style-type: none"> • EEG-Anfälle deuten auf Gehirnverletzungen hin mit Prognose der neurologischen Entwicklung
Limperopoulos et al., 1999	Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektiv, 56 Neugeborene • Präoperativer Status 	<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltensneurologische und neurologische Abnormalitäten bei mehr als die Hälfte der Kohorte; 62 % schlechter Zustand, 3 erlitten einen Anfall und 37,7 % Mikrozephalie, 12,5 % Makrozephalie • Symptome/Malformationen besonders bei azyanotischen Herz-Defekten ausgeprägt • Prävalenz präoperativer neurologischer Verhaltensabnormalitäten unterschätzt
Limperopoulos et al., 2001	Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektiv, 60 Probanden • Präoperatives EEG und neurologische Untersuchung 1 – 2 Tage vor der OP und postoperativ 	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative EEG-Auffälligkeiten erhöhte die Wahrscheinlichkeit von neurologischen Befunden; normale Ableitungen wiesen auf ein positives Outcome hin
Mahle et al., 2002	An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 24 Neugeborenen mit kongenitaler Herzerkrankung • Präoperativ, 2 Wochen postoperativ und einige Monate später Durchführung einer seriellen Magnetresonanztomographie (MRI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperativ bei 16% periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und 7 % mit Hirninfarkt • Postoperativ bei 62 % neue Läsionen oder Verschlimmerung präoperativer Läsionen • Resolution der frühen postoperativen Läsionen nach 4-6 Monaten; Erhalt einer milden zerebralen Atrophie bei 2 Patienten • Untersuchung von Langzeit-Outcome wichtig
Licht et al., 2004	Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects	<ul style="list-style-type: none"> • 25 Säuglinge • Erfassung der zerebralen Perfusion mittel gepulste arterielle Spin-Label-Perfusions-Magnetresonanztomographie 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 % Mikrozephalie • Präoperative cerebrale Perfusion war gering bis drastisch reduziert • Langsamer Blutfluss war oftmals assoziiert mit einer Leukomalazie
Gaynor et al., 2007	Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 177 Probanden • Operation nach durchschnittlich 56 Tagen nach der Geburt 	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Prädiktoren für ein schlechteres neurologisches Outcome waren: Präsenz eines genetischen Syndroms, geringes Geburtsgewicht, Präsenz des APOE 2 Allels • Basierend auf individuellen Status sollten die Bedingungen des CPB angepasst werden
McQuillen et al., 2007	Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects	<ul style="list-style-type: none"> • 62 Patienten • Prä- und postoperative MRI Scans 	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Gehirnverletzungen bei 39 % (Schlaganfall mit Ballon Septostomie) • Postoperativ bei 35 % Verletzungen, hauptsächlich Verletzungen der weißen Substanz; insbesondere bei Neu-

			<p>geborenen mit einem Ventrikel und Aortenbogen Obstruktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren auf Basis eines multivariaten Modells: niedriger Blutdruck in den ersten postoperativen Tagen, CPB mit regionaler zerebraler Perfusion und niedriger intraoperativer zerebrale Oxygenierung
Andropoulos et al., 2010	Brain immaturity is associated with brain injury before and after cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 67 Patienten • MRT präoperativ, 7 Tage postoperative und 3-6 Monate später 	<ul style="list-style-type: none"> • 36 % hatten postoperative Verletzungen der weißen Substanz, Infarkt oder Hämmorrhagie • Ein geringer low-brain maturity score präoperativ war assoziiert mit schwereren postoperativen Auffälligkeiten • Nach 6 Monaten waren 58 % der Läsionen verheilt • Klare Assoziation zwischen präoperativer Reife des Gehirns und dem Auftreten postoperativer Traumata
Hirsch et al., 2012	Protecting the infant brain during cardiac surgery: A systematic review	<ul style="list-style-type: none"> • Systematisches Review zur Evaluation der Stärke der Beweise für den Erfolg perioperativer Strategien, wie operative Technik, Medikation, neurologisches Monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> • Nur die Verhinderung einer zu starken Hämodilution hatte eine starke Beweislast • Ein Kritikpunkt ist die postoperative Beobachtungszeit (Langzeit-Outcome), die oftmals nur wenige Monate beinhaltet
Khalil et al., 2014	Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Systematisches Review und Meta-Analyse • Quantifizierung des Auftretens Gehirn-Läsionen und neurologische Entwicklungsverzögerungen bei Kindern mit CHD ohne Operation 	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz von Gehirn-Läsionen detektiert durch Neuroimaging • 34 % Läsionen bei Transposition der großen Arterien • 49 % links-Herz Läsionen • 46 % gemischte/unspezifizierte Läsionen • 42 % neurologische Entwicklungsstörungen • Kleinkinder mit CHD haben grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gehirn-Läsionen und neurologischen Entwicklungsstörungen • Wann diese Störungen entstehen, ist unklar (fötal, postnatal)
Lynch et al., 2014	Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 37 Neugeborenen mit hypoplastischen Links-Herz-Syndrom (HLHS) • Prä- und postoperatives Monitoring der zerebralen O₂-Sättigung, zerebralen O₂ Extraktions-Fraktion, zerebrale Perfusion mit 2 nicht-invasiven Methoden: diffuse optische Spektroskopie und diffuse Korrelationspektroskopie 	<ul style="list-style-type: none"> • Je länger die Zeit bis zu dem Eingriff, desto höher die Wahrscheinlichkeit neuer postoperativer Verletzungen der weißen Substanz • Norwood Palliation sollte so früh wie möglich angesetzt werden

		<ul style="list-style-type: none"> Gewebeschädigungen wurden mit MRI untersucht vor der OP und 1 Woche nach der OP 	
Von Rhein et al., 2014	Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease	<ul style="list-style-type: none"> 39 Patienten (Alter Median 13,6) mit einer kardiopulmonalen Bypass Operation vs 32 gesunden Kontrollprobanden MRT-Untersuchungen 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit angeborenen Herzfehlern wiesen ein geringeres totales Hirnvolumen, geringeres Volumen der weißen Substanz und kortikalen grauen Substanz auf Zerebrospinalflüssigkeit gleiches Volumen Erwachsene mit zyanotischen Herzerkrankungen hatten ein geringeres Volumen im Vergleich zu azyanotischen Volumenreduktion korrelierte umgekehrt mit kognitiven, motorischen und ausführenden Funktionen. Wichtigkeit einer Langzeit-Untersuchung nach CPB Operation
Snookes et al., 2015	A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease	<ul style="list-style-type: none"> Systematisches Review 	<ul style="list-style-type: none"> Limitierte Anzahl an Studien Alle beschreiben Verzögerungen in der kognitiven und motorischen Entwicklung Das Risiko einer Verzögerung der motorischen Fähigkeiten bis zu einem Jahr erhöht gegenüber der Kognition
Gaynor et al., 2015	Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Studie Datenbank OP zwischen 1996-2009 1770 Datensätze; medianes Alter 14,5 Jahre Bewertung der Psychomotorik mittels Psychomotor Developmental Index (PDI) Bewertung der mentalen Entwicklung mittels Mental Developmental Index (MDI) 	<ul style="list-style-type: none"> Risikofaktoren für einen niedrigen PDI: geringes Geburtsgewicht, weiße Ethnie, genetische/extrakardiale Anomalien Risikofaktor für einen niedrigen MDI: geringes Geburtsgewicht, männliches Geschlecht, geringe maternale Ausbildung und genetische/extrakardiale Anomalien PDI und MDI Outcome nach Operation haben sich mit der Zeit leicht verbessert
Heye et al., 2018	Reduction of brain volumes after neonatal cardiopulmonary bypass surgery in single-ventricle congenital heart disease before Frontan completion	<ul style="list-style-type: none"> 44 Patienten mit univentrikulärem CHD nach CBP Alter von 2 Jahren Volumetrische Segmentierung mittels MRI Scans Ermittlung des neurologischen Outcomes mittels Bayley-III Skala 	<ul style="list-style-type: none"> Gehirnvolumina waren kleiner; das CSF Volumen war größer Nur CSF Volumen assoziiert mit neurologischem Outcome Ein erhöhtes CSF Volumen geht mit einem erhöhten Risiko einer neurologischen Entwicklungsstörung einher
Dittrich et al., 2022	German registry for cardiac operations and interventions in patients with congenital heart disease: report 2021- and 9-years' longitudinal observations on Fallot and coarctation patients	<ul style="list-style-type: none"> Zahlenüberblick 	<ul style="list-style-type: none"> 2020: 5532 Patienten in 6986 Prozeduren in 23 deutschen Institutionen 618 (10 %) Neugeborene, 1532 (25,3 %) Kleinkinder, 3077 (50,9 %) Kinder und 824 (13,6 %) Erwachsene Ohne adverse events: 94,5 % nach Interventionen und

67,9 % nach chirurgischen Eingriffen und 42,9 % nach gemischten Eingriffen

- In-hospital Mortalität: 0,5 % nach Intervention, 1,6 % nach chirurgischem Eingriff und 5,7 % nach multiplen Behandlungen

Kommen wir zurück zu dem prä-, peri- und postoperativen neurologischen Monitoring und dessen Aussagekraft bzgl. einer Prognose der psychomotorischen und neurologischen Entwicklung des jungen Patienten (Tab. 3). Miller et al. (1994) analysierten in einer prospektiven Studie die intraoperativen EEG-Veränderungen während einer Operation am offenen Herzen mit tiefer Hypothermie bei 66 Säuglingen im Alter von 6 Monaten oder jünger, von denen 70 % Neugeborene waren [50]. Die Autoren verglichen die Unterdrückung von Amplitude und Kontinuität am Tiefpunkt der Temperatursenkung und nach der Wiedererwärmung sowie das Auftreten periodischer paroxysmaler Aktivität mit neurologischen Anomalien vor und nach der Operation, Patientenmerkmalen und Operationsvariablen. Interessanterweise zeigten die EEG-Veränderungen keinen Zusammenhang mit abnormalen neurologischen Befunden, dem Alter bei der Operation, der Dauer der CPB, der Dauer der CPB mit niedrigem Fluss oder der Kühlung, der Temperatur bei Kreislaufstillstand oder niedrigem Fluss oder den Temperaturunterschieden zwischen Nasopharynx und venösem Rückfluss. Bei den EEG-Veränderungen schien es sich um physiologische Anpassungen während des Kühlens beruhend auf eine reduzierte metabolische Aktivität zu handeln laut Miller. Zusätzlich könnte die Gabe von Thiopenton das Muster des EEGs supprimiert haben. Aus diesen Gründen postulierten die Autoren, dass das EEG-Verfahren kein Prädiktor für eine frühe neurologische Morbidität sei. Andropoulos machte 2010 eine ähnliche Aussage mit Blick auf den Einfluss bestimmter Anästhesien oder chirurgischen Verfahren auf das Ergebnis der EEG-Ableitung und dessen Aussagekraft über akute neurologische Verletzungen [4]. Das Monitoring begann präoperativ und endete nach 72 h postoperativ. Beispielsweise könnten Benzodiazepine das EEG supprimieren. Auch in der vorliegenden Studie wurden Verlangsamungen im EEG festgestellt, die ggf. auf Effekte von Sedativa, Anästhetika oder Schmerzmedikationen zurückgeführt werden könnten. Des Weiteren stellte Andropoulos fest, dass eine reduzierte Sauerstoffsättigung keine Veränderung des EEGs verursacht und somit ebenfalls für eine Prognose von Hypoxie-bedingten Schädigungen nicht geeignet sei.

Interessant sind allerdings die Auswertung und prognostische Aussagekraft von Amplitudenintegrierten EEGs (aEEG), die 2008 als simples, von Neonatologen gut interpretierbares System beschrieben wurde [62]. Die Background-Aktivität, der Schlaf-Wach-Rhythmus (SWC) und die Anfall-Aktivität (EA) werden beurteilt. Ter Horst et al. (2010) beschrieben das Auftreten von präoperativen aEEGs bei 49 % der Neugeborenen mit kongenitaler Herzerkrankung [68]. Bei

19 % war die EA erhöht, insbesondere bei Patienten mit einer azyanotischen angeborenen Herzfehlern. Dabei waren schwere abnormale aEEGs mit einer Azidose assoziiert. Gunn et al. (2012) untersuchten das neurologische Outcome nach einem herzchirurgischen Eingriff (83 % mit CPB) nach 2 Jahren mittels der *Bayley Scales Of Infant Development*. Prä-, peri- und bis 72 h postoperativ erfolgte ein aEEG-Monitoring [30]. Bei 30 % von 150 Säuglingen traten perioperative Anfälle auf, wovon 1/4 klinisch sichtbar waren aber keine Assoziation mit dem 2-Jahres-Outcome aufwiesen. Ähnlich dieser Studie konnten Resolutionen im aEEG festgestellt werden, die mit dem Phänotypus korrelierten. Eine Erholung des Backgrounds trat nach 6 h auf im Median und des SWC nach durchschnittlich 21 h. Eine verlängerte aEEG-Regeneration war assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren neurologischen Outcome. Ein abnormales aEEG nach 7 Tagen ging mit einer starken Assoziation mit Mortalität einher. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte den Zusammenhang eines aEEG-Monitorings mit der Prognose der motorischen Entwicklung [30]. Die perioperativen Anfälle beliefen sich mit 33 % im Bereich des Wertes der vorhergehenden Studie. Eine verzögerte Rehabilitation des aEEG-Backgrounds war erneut assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und ging mit einem schlechteren motorischen Outcome einher.

Latal et al. (2016) untersuchte bei 60 Neugeborenen die psychomotorische und neurologische Entwicklung nach 1 und 4 Jahren nach einer CPB-Operation innerhalb der ersten 3 Monate [42]. Die Ableitung des aEEGs erfolgte präoperativ bis 48 h postoperativ. Ein abnormales postoperativen Background-Muster und keine Erholung des SWC waren Prädiktoren für eine verzögerte kognitive Entwicklung aber keine prognostischen Marker für eine veränderte Motorik.

Ein weiteres EEG-Verfahren ist das kontinuierliche-EEG (cEEG) [54]. In einer retrospektiven Studie konnte bei 80 % von 77 Patienten abnormale cEEGs nach CPB mit totalem Kreislaufstillstand beobachtet werden. Dabei war ein längerer kardialer Stillstand mit einer fehlenden Kontinuität und exzessiven Diskontinuität assoziiert. Eine aktuelle retrospektive Studie mit 112 Säuglingen und eine CPB ohne Hypothermie und kardiologischen Stillstand in einem Alter unter 3 Monaten evaluierte mittels cEEG eine Anfallsinzidenz von 10,7 % im Median nach 28,1 h, wobei ein abnormales Imaging und ein Laktat-Peak als hoch prädiktiv eingeschätzt wurden.

In Letzterer aber auch durch die Resultate der vorhergehenden Studien wird deutlich, dass die in dieser Studie durchgeführten EEGs nach im Schnitt 11 Tagen nicht dem diagnostisch relevanten Zeitfenster entspricht. Diese Studie zielte allerdings nicht darauf ab, die Hirnphysiologie während des CPB oder unmittelbar nach der Operation zu überwachen, wenn die Patienten unter Sedierung standen, sondern vielmehr darauf, vor der Entlassung auf mögliche Hirnergebnisse zu prüfen.

Tabelle 3 Literatur-Übersicht II

Autor/Jahr	Titel	Studiendesign	Resultate
Miller et al., 1994	EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 month or less: relationship to early neurologic morbidity	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 66 Neugeborenen bis 6 Monate • CBP unter Hypothermie mit totalen Kreislaufstillstand oder low-flow Perfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Auffälligkeiten im EEG hatte keinen Zusammenhang mit neurologischen Abnormalitäten • Thiopenton supprimierte EEG • Keine Assoziation mit operativem Verfahren oder Zustand des Patienten • Physiologische EEG Veränderung/Suppression während des Kühlens, aufgrund Reduktion der metabolischen Aktivität. • EEG Verfahren ist kein Prädiktor für eine frühe neurologische Morbidität
Shellhaas et al., 2008	Assessment of neonatal electroencephalography (EEG) background by conventional and two amplitude-integrated EEG classification systems	<ul style="list-style-type: none"> • konventionelles EEG (CEEG) vs Amplituden-integriertes EEG (aEEG) 	<ul style="list-style-type: none"> • aEEG ein simples System, das von Neonatologen gut interpretiert werden kann
Andropoulos et al., 2010	Electroencephalographic seizures after neonatal cardiac surgery with high-flow cardiopulmonary bypass	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 68 Patienten • 12-Kanal Video EEG Monitoring präoperativ und bis zu 72 Std nach der Operation • EEG-Anfälle nach antegrader zerebraler Perfusion, high-flow CPB und O2 Monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient erlitt 2 kurze EEG-Anfälle postoperativ • Trotz reduzierter O2 Sättigung keine Veränderung des EEGs • Benzodiazepine könnten das EEG unterdrücken • Unter bestimmten Anästhesien oder chirurgischen Verfahren EEG kein Surrogat Marker für akute neurologische Verletzungen und Langzeit-Outcome
Ter Horst et al., 2010	Amplitude integrated electroencephalographic activity in infants with congenital heart disease before surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 62 Neugeborenen • Entweder azyanotische CHD (hypoplastisches Linksherzsyndrom, kritische Aortenklappenstenose, Aortenisthmusstenose) oder zyanotische CHD (Transposition der großen Arterien) • Background, Schlaf-Wach-Rhythmus (SWC) und Anfall-Aktivität (EA) gemessen • vor der Operation! 	<ul style="list-style-type: none"> • EA bei 19 % der Patienten • Erhöhte EA Frequenz bei Patienten mit azyanotischer CHD • Schwere abnormale aEEGs assoziiert mit Azidose • 49 % der Patienten hatten vor der Operation abnormale aEEGs (folglich abnormale Gehirn-Aktivität)
Olischar et al., 2011	Effects of morphine and midazolam on sleep-wake cycling in amplitude-integrated electroencephalography in post-surgical neonates >32 weeks of gestational age	<ul style="list-style-type: none"> • 47 Säuglinge, die eine schwere nicht-kardialen chirurgischen Eingriff unterzogen werden • aEEG nach Morphin oder Midazolam Gabe 	<ul style="list-style-type: none"> • aEEG Background des SWC nicht beeinflusst
Gunn et al., 2012	Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • 150 neugeborene Säuglinge • aEEG Monitoring prä-, peri- und bis 72 Std postoperativ • Neurologisches Outcome ermittelt mittels Bayley 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediane Alter war 7 Tage • In 83 % erfolgte CPB • Perioperative Anfälle in 30 %; davon 1/4 mit klinischem Korrelat aber keine Assoziation mit 2-Jahres Outcome • Erholung zu einem kontinuierlichen Background erfolgte im

		<p>Scales of infant Development (3rd edition) nach 2 Jahren</p>	<p>Median 6 Std. und Schlaf-Wach-Rhythmus nach 21 Std.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte aEEG Erholung war assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und einen schlechten neurologischen Outcome • Abnormales aEEG nach 7 Tagen wies eine starke Assoziation mit Mortalität auf
Gunn et al., 2012	Amplitude-integrated electroencephalography and brain injury in infants undergoing Norwood-type Operations	<ul style="list-style-type: none"> • 39 Neugeborene • Norwood-type Operation • aEEG-Monitoring prä-, peri- und bis 72 Std postoperativ • Neurologisches Outcome ermittelt mittels Bayley Scales of infant Development (3rd edition) nach 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative Anfälle bei 33% • Verzögerte Regeneration des aEEG Backgrounds war assoziiert mit einer erhöhten frühen Mortalität und schlechterem motorischen Outcome
Latal et al., 2016	Postoperative amplitude-integrated electroencephalography predicts four-year neurodevelopmental outcome in children with complex congenital heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • 60 Neugeborene • CPB innerhalb der ersten 3 Monate • aEEG 12 Std präoperativ, intraoperativ und 48 Std postoperativ • Nach 1 und 4 Jahren Erfassung des neurologischen Outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei 4 Patienten Anfälle präoperativ; weitere 4 postoperativ • Abnormale postoperative Background Muster und keine Erholung des SWC waren Prädiktoren für einen schlechteren IO (verzögerte kognitive Entwicklung) im Alter von 4 Jahren aber keine Anzeichen eines schlechten motorischen Outcomes
Birca et al., 2016	Interplay of brain structure and function in neonatal congenital heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Studie mit 20 Probanden • Continuous EEG präoperativ zur Evaluierung der funktionellen Hirnreife und Netzwerk Konnektivität • MRI zur Detektion von Hirn Verletzungen und struktureller Gehirn Entwicklung und Diffusion-Tensor MRI zu Darstellung der mikrostrukturellen Entwicklungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Neugeborene mit MRI Gehirn Verletzung und verzögertes strukturelles und mikrostrukturelle Gehirn Entwicklung wiesen eine signifikant stärkere High-Frequency (beta und gamma) Konnektivität • Ebenfalls, signifikant schwächere low-frequency (delta, theta...) • Gehirn-Verletzung charakterisiert durch persistierende Background Aktivität
Nature Paper, 2019	Continuous electroencephalography (cEEG) in infants with congenital heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie • 77 Patienten mit CPB und totalem Kreislaufstillstand innerhalb der ersten 6 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative EEGs normal • Bei 80 % der Patienten abnormale postoperative cEEGs • Eine längerer Kreislaufstillstand war assoziiert mit fehlender Kontinuität, exzessiver Diskontinuität und verlängerter Dauer des Intervalls zwischen den Anfällen
Levy et al., 2022	Evaluation of seizure risk in infants after cardiopulmonary bypass in the absence of deep hypothermic cardiac arrest	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studie • 112 Säuglinge mit CPB ohne Hypothermie und Herzstillstand; OP < 3 Monate • EEG Ableitung 	<ul style="list-style-type: none"> • Anfallsinzidenz lag bei 10,7 % im Median nach 28,1 Std. • Abnormales postoperatives Imaging und Peak Laktathoch prädiktiv • Risikofaktoren: postoperative neuromuskuläre Blockade, Frühgeburt, Bypass Zeit, präoperative kritische Erkrankung

In den letzten Jahren sind weitere Methoden zur zerebralen Überwachung während und nach herzchirurgischen Eingriffen etabliert worden, darunter MRT, NIRS (Nahinfrarot-Spektroskopie), transkranielle Dopplersonographie, Ultraschalluntersuchungen sowie die Verwendung biochemischer Marker im Serum, beispielsweise die neuronenspezifische Enolase (NSE) oder das S100B-Protein [1]. Welche Methode schließlich einzeln oder in Kombination zum Einsatz kommt, ist abhängig von der Fragestellung, Effizienz, Umsetzbarkeit auch unter akuten Umständen und der finanziellen Belastung.

Ein Nachteil dieser Studie war die Tatsache, dass keine formalen neurokognitiven Funktionstests (z. B. Kaufmann-ABC) durchgeführt wurden, um intellektuelle Defizite infolge von Herzoperationen zu erkennen. Außerdem wurden subtile Veränderungen/Defizite in der neurologischen Leistungsfähigkeit möglicherweise nicht bemerkt. Die meisten der eingeschlossenen Patienten waren elektive oder semi-elektive Patienten. Es konnten keine Notfallpatienten einbezogen werden, da die "routinemäßige" Aufzeichnung eines Basis-EEGs in dieser Patientenkohorte nicht durchführbar ist. Außerdem wurde nur ein Nachfolge-EEG nach einem herzchirurgischen Eingriff aufgezeichnet. Daher könnte die tatsächliche Inzidenz von postoperativen EEG-Anomalien, einschließlich Krampfanfällen, in dieser Studie unterschätzt worden sein. Eine wesentliche Einschränkung dieser Studie bestand in dem Umstand, dass die EEG-Überwachung nicht unmittelbar während und - was noch wichtiger ist - nach der CPB durchgeführt wurde, um mögliche Postperfusionsanfälle zu erkennen, die stark mit langfristigen neurologischen Folgeerscheinungen assoziiert sind. Angelehnt an die aktuelle Literatur, entspricht eine postoperative EEG-Ableitung nach im Schnitt 11 Tagen nicht das im relevanten Zeitraum einer möglichen Prognostik der psychomotorischen und neurologischen Entwicklung nach einer herzchirurgischen Versorgung.

Die untersuchten Säuglinge und Kinder nach der Herzoperation entwickelten keine neuen fokalen neurologischen Defizite, wie die klinische/neurologische Basisbeurteilung und das EEG-Monitoring ergaben, obwohl ein erheblicher Prozentsatz der Kinder bei der Beurteilung durch einen Physiotherapeuten geringfügige Abnormitäten entwickelte. Diese Befunde standen in keinem Zusammenhang mit abnormalen EEG-Befunden.

Zusammenfassend scheint eine routinemäßige EEG-Überwachung bei Kindern, die sich einer Herzoperation unterziehen, möglicherweise nicht angezeigt zu sein. Die routinemäßige Aufzeichnung eines EEG während herzchirurgischer Eingriffe ist eine Herausforderung, da die aufgezeichneten Signale durch verschiedene Faktoren, während der CPB beeinträchtigt werden, z. B. durch sedierende und analgetische Medikamente, Hypothermie und Wiedererwärmung, Schwankungen der zerebralen Perfusion während der CPB und tiefen hypothermischen Kreislaufstillstand. Die Schwierigkeit, die Elektroden während solch großer Herzoperationen in der richtigen und stabilen Position zu platzieren, kann eine zusätzliche Einschränkung für

den Einsatz der Methoden zur routinemäßigen Hirnüberwachung während der Herzchirurgie darstellen. Ein individueller Ansatz für Kinder mit einem hohen Risiko für neurologische Komplikationen und Langzeitfolgen könnte vielversprechender sein. Es gibt zahlreiche experimentelle Arbeiten, die darauf hindeuten, dass komplexere EEG-Paradigmen zur Bewertung von Veränderungen der Hirnfunktion nach einer Verletzung verwendet werden könnten, beispielsweise durch die Unterscheidung von Funktionen auf der Grundlage von Kohärenz-, Phasen- und Amplitudenmustern. In weiterführenden Studien sollten langfristige Auswirkungen einer korrigierenden Herzoperation und eine mögliche veränderte psychomotorische Entwicklung im Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern mit anderen klinischen Tests untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdul-Khaliq H., Schubert S., Stoltenburg-Didinger G., Troitzsch D., Bottcher W., Hubler M., Meissler M., GrosseSiestrop C., Alexi-Meskishvili V., Hetzer R., Lange P.E. (2000): Protein S-100beta in brain and serum after deep hypothermic circulatory arrest in rabbits: relationship to perivascular astrocytic swelling. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 38:1169-1172
2. Abdul-Khaliq, H., Berger, F. (2011): Angeborene Herzfehler: Die Diagnose wird häufig zu spät gestellt. *Deutsches Ärzteblatt* 108:31-32
3. Abdulla, R.-I. (2011): *Heart Diseases in Children. A Pediatrician's Guide.* Springer, Boston
4. Andropoulos D.B., Mizrahi E.M., Hrachovy R.A., Stayer S.A., Stark A.R., Heinle J.S., McKenzie E.D., Dickerson H.A., Meador M.R., Fraser C.D. (2010): Electroencephalographic seizures after neonatal cardiac surgery with high-flow cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia* 110:1680-1685
5. Apitz, J. (2013): *Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden.* Springer, Berlin
6. Austin E.H. III, Edmonds H.L. Jr, Auden S.M., Seremet, V., Niznik, G., Sehic, A., Sowell, M. K., Cheppo, C. D., Corlett, K. M. (1997): Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 114:707-716
7. Beerman, L. B. (2023, April 5): Angeborene Herzfehler im Überblick. MSD Manual <https://www.msdmanuals.com/de/profi/p%C3%A4diatrie/angeborene-herzfehler/angeborene-herzfehler-im-%C3%BCberblick>
8. Bellinger D.C., Jonas R.A., Rappaport L.A., Wypij D., Wernovsky G., Kuban K.C., Barnes P.D., Holmes G.L., Hickey P.R., Strand R.D. (1995): Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *The New England Journal of Medicine* 332:549-555
9. Berlit, P. (2013): *Basiswissen Neurologie.* Springer, Berlin
10. Bertram, H., Rickers, C., Eicken, A., Ruffner, Doller, G. (2021): S2K-Leitlinie. Fallot Tetralogie. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie.
11. Blum, U. u. a. (2021): *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern. Diagnose und Behandlung.* Springer, Berlin
12. Bob, A. und K. (2001): *Duale Reihe Innere Medizin.* Thieme, Stuttgart
13. Borst, H.G., Klinner, W. und Oelert, H. (2013): *Herzchirurgie.* Springer, Berlin
14. Borth-Bruhns, T. und Eichler, A. (2013): *Pädiatrische Kardiologie.* Springer, Berlin

15. Bozoky B., Bara D., Kertesz E. (1984): Autopsy study of cerebral complications of congenital heart disease and cardiac surgery. *Journal of Neurology* 231:153-161
16. Brüscke, G. (1991): *Handbuch der inneren Erkrankungen*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
17. Bundesverband Herzranke Kinder e.V. (BVHK) (2020): <https://www.vfa.de/de/patienten/patientenselbsthilfegruppen/psg-vorstellung-203.html>
18. Christ, J., Sagmeister, V. (2019): *BASICS Kardiologie*. 5.Auflage. Urban & Fischer Verlag, München
19. Cooper W., Duarte I., Thourani V., Nakamura M., Wang N., Brown M., Gott J., Vinten-Johansen J., Guyton R. (2000): Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis. *The Annals of Thoracic Surgery* 69:696-703
20. Das Nationale Register für angeborene Herzfehler (o. D.): <https://www.kompetenznetz-ahf.de/wir/register>
21. Dittrich, R. und Ringelstein, E.B. (2011): Neurologische Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 25:92-98
22. Dittrich, S., Arenz, C., Krogmann, O., Tengler, A., Meyer, R., Bauer, U., Hofbeck, M., Beckmann, A., & Horke, A. (2022): German Registry for Cardiac Operations and Interventions in Patients with Congenital Heart Disease
23. Fallon, P., Aparício, J. M., Elliott, M. J., Kirkham, F. J. (1995) Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Archives of Disease in Childhood* 72: 418-422
24. Ferry PC (1987): Neurologic sequelae of cardiac surgery in children. *American Journal of Diseases of Children* 141:309-312
25. Ferry, PC (1990): Neurologic Sequelae of Open-Heart Surgery in Children. *American Journal of Diseases of Children* 144: 369-373
26. Gaynor, J. W., Wernovsky, G., Jarvik, G. P., Bernbaum, J., Gerdes, M., Zackai, E., Nord, A. S., Clancy, R. R., Nicolson, S. C., Spray, T. L. (2007): Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133: 1344-1353
27. Gaynor, J. W., Stopp, C., Wypij, D., Andropoulos, D. B., Atallah, J., Atz, A. M., Beca, J., Donofrio, M. T., Duncan, K., Ghanayem, N. S., Goldberg, C. S., Hövels-Gürich, H., Ichida, F., Jacobs, J. P., Justo, R., Latal, B., Li, J. S., Mahle, W. T., McQuillen, P. S., Menon, S. C. (2015): Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy. *Pediatrics* 135: 816-825

28. Gembruch, U., Kempe, A., Hellmund, A., Rösing, B., Willruth, A., Berg, C., Geipel, A. (2013): Die Diagnostik von fetalen Herzfehlern im ersten und frühen zweiten Trimester – frühe fetale Echokardiographie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 73:1209-1217
29. Gortner, L., Meyer S. (2018): Pädiatrie. 5. Überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart
30. Gunn, J. K., Beca, J., Hunt, R. W., Olischar, M., Shekerdemian, L. S. (2012): Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease. *Intensive Care Medicine* 38: 1539-1547
31. Gunn, J. K., Beca, J., Penny, D. J., Horton, S. B., d'Udekem, Y. A., Brizard, C. P., Finucane, K., Olischar, M., Hunt, R. W., & Shekerdemian, L. (2012): Amplitude-Integrated Electroencephalography and Brain Injury in Infants Undergoing Norwood-Type Operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 93: 170-176
32. Gupta, A., Paria, A. (2016): Transition from fetus to neonate. *Surgery (Oxford)* 34: 593-596
33. Haas, N.A. (2011): *Kinderkardiologie*, 2.Auflage. Thieme, Stuttgart
34. Heye, K. N., Knirsch, W., Latal, B., Scheer, I., Wetterling, K., Hahn, A., Akintürk, H., Schranz, D., Beck, I., O'Gorman Tuura, R., & Reich, B. (2018): Reduction of brain volumes after neonatal cardiopulmonary bypass surgery in single-ventricle congenital heart disease before Fontan completion. *Pediatric Research* 83: 63-70
35. Huppelsberg, J. und Walter, K. (2009): *Kurzlehrbuch Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
36. Jacobson M., Sperling MR. (1993): *The electroencephalogram in minor brain injury*, Springer, New York
37. Katritsis, D.G., Gersh, B.J. und Camm, A.J. (2016): *Clinical Cardiology. Current Practice Guidelines*. Oxford University Press
38. Keck E.W., Kimm E., Grävingshoff L., Sieg K., Lagenstein I., Kühne D. (1981): Neurologische Veränderung und zerebrale Läsionen bei Kindern mit Transposition der großen Arterien (TGA). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 129:45-47
39. Khalil, A., Suff, N., Thilaganathan, B., Hurrell, A., Cooper, D., Carvalho, J. S. (2014): Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 43:14-24
40. Khalil M. (2019): Herz und Gefäße. *Pädiatrie*, 453–483. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57295-5_20
41. Larsen R. (2016): Herzchirurgie. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 351–370. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50444-4_21
42. Latal, B., Wohlrab, G., Brotschi, B., Beck, I., Knirsch, W., Bernet, V. (2016): Postoperative Amplitude-Integrated Electroencephalography Predicts Four-Year

- Neurodevelopmental Outcome in Children with Complex Congenital Heart Disease. *The Journal of Pediatrics* 178: 55-60
43. Licht, D. J., Wang, J., Silvestre, D. W., Nicolson, S. C., Montenegro, L. M., Wernovsky, G., Tabbutt, S., Durning, S. M., Shera, D. M., Gaynor, J. W., Spray, T. L., Clancy, R. R., Zimmerman, R. A., & Detre, J. A. (2004) : Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 128: 841-849
 44. Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., Tchervenkov, C., & Darwish, H. Z. (2002). Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *The Journal of Pediatrics*, 141, 51-58
 45. Lynch, J. M., Buckley, E. M., Schwab, P. J., McCarthy, A. L., Winters, M. E., Busch, D. R., Xiao, R., Goff, D. A., Nicolson, S. C., Montenegro, L. M., Fuller, S., Gaynor, J. W., Spray, T. L., Yodh, A. G., Naim, M. Y., Licht, D. J. (2014): Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 148: 2181-2188
 46. Mahle, W. T., Tavani, F., Zimmerman, R. A., Nicolson, S. C., Galli, K. K., Gaynor, J. W., Clancy, R. R., Montenegro, L. M., Spray, T. L., Chiavacci, R. M., Wernovsky, G., Kurth, C. D. (2002): An MRI Study of Neurological Injury Before and After Congenital Heart Surgery. *Circulation* 106: I109-I114
 47. Mathey, D. und Schofer, J. (2013): *Invasive Kardiologie*. Springer, Berlin
 48. McQuillen, P. S., Barkovich, A. J., Hamrick, S. E., Perez, M., Ward, P., Glidden, D. V., Azakie, A., Karl, T., Miller, S. P. (2007): Temporal and Anatomic Risk Profile of Brain Injury with Neonatal Repair of Congenital Heart Defects. *Stroke* 38:736-741
 49. Michel, D. (2013): *Angeborene Herzfehler*. Springer, Berlin
 50. Miller G, Vogel H (1999): Structural evidence of injury or malformation in the brains of children with congenital heart disease. *Seminars in Pediatric Neurology* 6:20-26
 51. Moll, K., Moll, M. (2006): *Anatomie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, Jena
 52. Nakanishi, T., Markwald, R. R., Baldwin, H., Keller, B. B., Srivastava, D., Yamagishi, H. (2016): Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease. From Gene Function and Cellular Interaction to Morphology. Springer, Japan
 53. Newburger J.W., Jonas R.A., Wernovsky G., Wypij D., Hickey P.R., Kuban K.C., Farrell D.M., Holmes G.L., Helmers S.L., Constantinou J., Carrazana E., Barlow J.K., Walsh A.Z., Lucius K.C., Share J.C., Wessel D.L., Hanley F.L., Mayer J.E. Jr, Castaneda A.R., James H., Ware JH. A. (1993): Comparison of the perioperative neurologic effects of

- hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The New England Journal of Medicine* 329:1057-1064
54. Padiyar, S., Friedman, N., Pestana-Knight, E., Mossa-Naduvil, A., Franic, L., Worley, S., & Aly, H. (2023): Continuous electroencephalography (cEEG) in infants with congenital heart disease (CHD). *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02520-6>
 55. Pedra, S. R., Smallhorn, J. F., Ryan, G., Chitayat, D., Taylor, G. P., Khan, R., Abdollell, M., Hornberger, L. K. (2002). Fetal cardiomyopathies: pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. *Circulation* 106: 585-591
 56. Poeck, K. und Hacke, W. (2006): *Neurologie*. Springer, Berlin
 57. Pua, H. L., Bissonnette, B. (1998): Cerebral physiology in paediatric cardiopulmonary bypass. *Canadian Journal of Anaesthesia* 45: 960-978
 58. Rappaport L.A., Wypij D., Bellinger D.C., Helmers S.L., Holmes G.L., Barnes P.D., Wernovsky G., Kuban K.C., Jonas R.A., New burger J.W. (1998): Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. *Circulation* 97:773-779
 59. Rath, W. (2010): *Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik, Erkrankungen, Entbindung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
 60. Renz-Polster, H. und Krautzig, S. (2012): *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München
 61. Schumacher, G., Hess, J. und Bühlmeier, K. (2007): *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. Springer, Berlin
 62. Shellhaas, R. A., Gallagher, P. R., Clancy, R. R. (2008): Assessment of Neonatal Electroencephalography (EEG) Background by Conventional and Two Amplitude-Integrated EEG Classification Systems. *The Journal of Pediatrics* 153: 369-374
 63. Siewert, J.R. (2006): *Chirurgie*. Springer, Berlin
 64. Snookes, S. H., Gunn, J. K., Eldridge, B. J., Donath, S. M., Hunt, R. W., Galea, M. P., Shekerdeman, L. (2010): A Systematic Review of Motor and Cognitive Outcomes After Early Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 125: 818-827
 65. Speckmann, E.-J., Hescheler, J. und Köhling, R. (2019): *Physiologie*. Elsevier, Amsterdam
 66. Speer, C.P., Gahr, M. (2013) *Pädiatrie*. Springer, Berlin
 67. Szymanski, M. W., Moore, S. M., Kritzmire, S. M., Goyal, A. (2023): Transposition of The Great Arteries. In *StatPearls*
 68. ter Horst, H. J., Mud, M., Roofthoof, M. T. R., Bos, A. F. (2010): Amplitude integrated electroencephalographic activity in infants with congenital heart disease before surgery. *Early Human Development* 86: 759-764

69. Van Houten JP., Rothman A., Bejar R. (1996): High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease. *American Journal of Perinatology* 13:47-53
70. von Rhein, M., Buchmann, A., Hagmann, C., Huber, R., Klaver, P., Knirsch, W., Latal, B. (2014): Brain volumes predict neurodevelopment in adolescents after surgery for congenital heart disease. *Brain: Journal of Neurology* 137: 268-276
71. Wellach, I. (2011): *Praxisbuch EEG*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
72. Witzel, H. R., Jungblut, B., Choe, C. P., Crump, J. G., Braun, T., Dobrev, G. (2012): The LIM protein Ajuba restricts the second heart field progenitor pool by regulating Isl1 activity. *Developmental Cell* 23:58-70

7 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq, Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlands, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. med. Sascha Meyer danke ich besonders für die hervorragende Betreuung und seine ständige Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Vielen Dank auch an meine Familie für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

9 Publikationen

Clinical Neurophysiology 122 (2011) 1890–1898



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



Letters to the Editor

Electroencephalogram in children undergoing cardiac surgery

Neurological dysfunction may occur after corrective cardiac surgery using cardio-pulmonary bypass (CPB) with or without circulatory arrest (Newburger et al., 1993; Gaynor et al., 2005; Andropoulos et al., 2010). Different neurophysiologic monitoring systems have been employed to detect neurological complications and possible brain injury in infants and children during and after cardiac surgery. Recent data, however, indicate that EEG seizures are infrequent (1.5%) in neonates undergoing surgery with high-flow CPB, irrespective of single ventricle or 2-ventricle underlying congenital heart disease (Andropoulos et al., 2010). This is of importance since seizure activity during the first 48 post-operative hours after corrective cardiac surgery has been postulated to be a strong predictive value of adverse neurological and developmental outcome at 1 year of age (Rappaport et al., 1998). Thus, given the low incidence the role and utility of EEG seizures as a marker of acute brain injury, and also as a potential surrogate parameter for long-term neurological outcome have come under debate.

We would like to add information on this important issue by sharing some of our experience in this field. After Institutional Review Board (IRB) approval and in accordance with the policy of our local Ethics committee, we evaluated in a retrospective study over 3 years the role of sequential performance of 2 EEGs before and after cardiac surgery at a tertiary University Hospital to screen for possible brain injury after cardiac surgery. In addition, a complete neurological examination was performed.

In 313 patients (58 atrial septal defects; 72 ventricular septal defects, 33 Tetralogy of Fallot, 51 valve anomalies; 19 transposition of the great arteries, 15 AV-canal, 65 other complex cardiac anomalies; age: 54.2 ± 55.7 months) after cardiac surgery CPB (duration of surgery: 146.0 ± 58.9 min; aortic cross clamp time: 34.1 ± 19.1 min) a 19-channel EEG recording was performed 2.4 ± 1.8 days prior and 11.6 ± 5.3 days after cardiac surgery.

An abnormal EEG was detected in only 8 of 313 patients (2.5%; focal slowing, generalised slowing, epileptiform discharges) after cardiac surgery, while the EEG was normal in the remaining 305 patients (97.5%). In one patient, an intra-cerebral pathology was seen on MRI (ischemic); in 5 patients follow-up EEGs were performed, which revealed normalised findings. None of the 8 patients demonstrated new focal neurological deficits on physical examination, but 33 (9.7%) children demonstrated minor abnormalities (e.g., subtle motor asymmetry, increase in muscle tone, etc.). The abnormal EEG findings were not correlated with these minor abnormalities.

Similar to one previous report (Andropoulos et al., 2010), pathological EEG findings were very infrequent in our study cohort, although we did not use high-flow antegrade cerebral perfusion. Moreover, Andropoulos et al. used continuous EEG recordings prior to and for 72 h after cardiac surgery (an intra-operative EEG was

not recorded) (Andropoulos et al., 2010). Therefore, a direct comparison to their data is not completely possible. Many other studies, however, have reported a much higher incidence (14–20%) of EEG seizures (Newburger et al., 1993; Gaynor et al., 2005). However, again a comparison between the different studies is difficult, in part because of different patient cohorts, different types of surgery and cardio-pulmonary bypass procedures, use and length of deep hypothermic circulatory arrest, timing of EEG recordings, and advances in technology (Kaltman et al., 2010). Of importance, we did not detect overt clinical seizures in our cohort in the immediate peri- and post-operative course. However, as mentioned above, we did not routinely use continuous EEG monitoring in our unit. Thus, it is possible that sub-clinical, non-epileptic seizures may have gone unnoticed in our patients. Moreover, during and after surgery patients received potent analgesic and sedative agents (with anticonvulsant properties) in our study, which will in turn influence the rate of both electrical and manifest clinical seizures.

Based on our findings and partly in accordance with a recent report (Andropoulos et al., 2010), we conclude that the routine and indiscriminate recording of EEGs in children before and after corrective or palliative cardiac surgery for congenital heart disease using CPB is not recommended. Among many other reasons, advances in the surgical and post-operative management probably have contributed to better outcomes in this patient cohort (Kaltman et al., 2010), including a lower incidence of seizure activity and manifest seizures. An individual approach for children with a high risk for neurological complications and long-term sequelae may be more promising. Also, there is a considerable body of experimental work suggesting that more complex EEG paradigms may one day be used to assess changes in brain function after injury (discriminating functions based on patterns of coherence, phase, and amplitude) (Thatcher et al., 1989), and further intra-operative neuromonitoring methods with immediate intervention merit further evaluation. In the future, these complex questions will best be tackled by multi-institutional efforts and collaborations. In 2001, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) established the Pediatric Heart Network (PHN) to provide a platform for initiating and conducting clinical trials (Kaltman et al., 2010). Ideally, electro-physiological studies should be performed continuously during the first 48–72 post-operative hours since children are at greatest risk for neurological complications during the immediate peri- and post-operative time interval (Rappaport et al., 1998). Thus, the timing of EEG recordings in our study probably constitutes a certain weakness, possibly contributing to a lower number of seizure activity detected.

In summary, given the overall low incidence of EEG seizures after cardiac surgery, we conclude routine EEG recordings are of limited value in the assessment and prognostication of neurodevelopmental outcome in neonates (children) after CPB surgery.

References

- Andropoulos DB, Mizrahi EM, Hrachovy RA, Stayer SA, Stark AR, Heinle JS, McKenzie ED, Dickerson HA, Meador MR, Fraser CD. Electroencephalographic seizures after neonatal cardiac surgery with high-flow cardiopulmonary bypass. *Anaesth Analg* 2010;110:1680–5.
- Gaynor JW, Nicolson SC, Jarvik GP, Wernovsky G, Montenegro LM, Burnham NB, Hartman DM, Louie A, Spray TL, Clancy RR. Increasing duration of deep hypothermic circulatory arrest is associated with an increased incidence of postoperative electroencephalographic seizures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1278–86.
- Kaltman JR, Andropoulos DB, Checchia PA, Gaynor GD, Pigula F, Tweddell J, Hoffman TM, Laussen PC, Ohye RG, Pearson GD, Pigula F, Tweddell J, Wernovsky G, del Nido P. Perioperative Working Group. *Circulation* 2010;121:2766–72.
- Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC, Farrell DM, Holmes GL, Helmers SL, Constantinou J. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med* 1993;329:1057–64.
- Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, Wernovsky G, Kuban KC, Jonas RA, Newburger JW. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. *Boston Circulatory Arrest Study*. *Circulation* 1998;97:773–9.
- Thatcher RW, Walker RA, Gerson I, Geisler FH. EEG discriminant analyses of mild head trauma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73:94–106.
- Sascha Meyer
University Hospital of Saarland, Department of Pediatrics and Neonatology, Neuropediatrics, Building 9, Kirrbergerstr., 66421 Homburg/Saar, Germany. Tel.: +49 6841 1628374.
E-mail addresses: sascha.meyer@uks.eu, sascha.meyer@uniklinik-saarland.de (S. Meyer)
- Mohammed Shatat
Department of Pediatric Cardiology, University Hospital of Saarland, Germany
- Hans-Joachim Schäfers
Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Saarland, Germany
- Mohammed Ghiath Shamdeen
University Hospital of Saarland, Neuropediatrics, Homburg/Saar, Germany
- Ludwig Gortner
University Hospital of Saarland, Department of Pediatrics and Neonatology, Neuropediatrics, Homburg/Saar, Germany
- Hashim Abdul-Khaliq
University Hospital of Saarland, Department of Pediatric Cardiology, Homburg/Saar, Germany

Available online 25 March 2011

1388-2457/\$36.00 © 2011 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.clinph.2011.02.015

Prolongation of central motor conduction time by neck extension in compressive cervical myelopathy

We report on a patient with compressive cervical myelopathy who repeatedly noticed a flaccid paraparesis of the legs whilst tonically extending the neck during breaststroke swimming. To examine the pathogenic effect of this provocation maneuver, central motor conduction time (CMCT) was measured during neck extension versus neutral head position. We show, to the best of our knowledge for the first time, significant CMCT prolongation during neck extension, indicating dynamic deterioration of corticospinal function in compressive cervical myelopathy.

Recording of motor evoked potentials (MEP) elicited by transcranial magnetic stimulation (TMS) allows non-invasive mea-

surement of CMCT, which often is prolonged in inflammatory, degenerative and compressive disorders of the corticospinal tract (Chen et al., 2008). In compressive cervical myelopathy caused by degenerative disease of the cervical spine, CMCT prolongation correlates with severity of cord compression based on magnetic resonance imaging (MRI) (Lo et al., 2004). CMCT prolongation is very likely caused by conduction block rather than conduction slowing at the level of the myelopathy, resulting in increased summation time at the spinal motoneurons to reach firing threshold (Nakanishi et al., 2006). Neck movements may deteriorate MRI findings of cervical cord compression (Muhle et al., 1998) but their influence on TMS measures of corticospinal function in compressive cervical myelopathy has never been investigated.

A 72-year old woman presented with fluctuating motor and sensory symptoms which had developed over the last few years and worsened during the six months before admission to our department. She repeatedly noticed predominantly right-sided strength reduction in both legs during breaststroke swimming, while backstroke swimming was possible without limitation. After breaststroke swimming, she needed to rest for a few minutes before power of the legs would return. Furthermore, she described fluctuating impairment of motor function of both hands with periods of dropping objects and bouts of electric pain in the right arm. On clinical examination, she had no pareses, tendon reflexes of the knees were exaggerated bilaterally while Babinski's sign was flexor on both sides. Somatosensory examination, and bowel and bladder functions were normal. T2-weighted cervical spine MRI revealed compressive cervical myelopathy extending from C3 to C6 (maximum pincer impingement at C4–C5) due to severe spinal canal stenosis with narrowing from anterior by advanced osteochondrosis and multiple disc protrusions and narrowing from posterior by hypertrophy of the ligamenta flava (Fig. 1A).

MEP were recorded from the trapezius (TR), biceps brachii (BB), abductor pollicis brevis (APB) and tibialis anterior (TA) muscles bilaterally, using bipolar surface electromyography (EMG) filtered (20 Hz–1 kHz), digitized at a rate of 2 kHz and stored on a computer for offline analysis. TMS was performed with a conventional round stimulating coil (inner diameter 90 mm) connected to a Magstim 200 magnetic stimulator (The Magstim Company Ltd., UK) at 80–100% of maximum stimulator output. Side A of the coil facing upwards was used for left motor cortex stimulation and side B for the right motor cortex. Five MEP were recorded per target muscle during slight tonic voluntary contraction, which was monitored by audio-visual feedback of the raw EMG. Peripheral motor conduction time (PMCT) was measured by centering the stimulating coil over C4–C5 (TR), C6 (BB), C8–D1 (APB) or L4 (TA) and recording the compound muscle action potential (CMAP) in the relaxed target muscles. CMCT was calculated as the difference of the shortest MEP latency minus the shortest CMAP latency (in ms) (Chen et al., 2008).

CMCT in the neutral head position was normal to bilateral TR, bilateral BB and left TA, while it was prolonged bilaterally to the APB (right: 14.8 ms, left: 14.0 ms, normal <9.0 ms) and to the right TA (16.8 ms, normal <16.5 ms, value adjusted for body length). TMS data suggest cervical myelopathy affecting the corticospinal tract at or above the C8 level. During tonic neck extension, CMCT to bilateral APB and left TA remained unchanged, while CMCT to right TA increased by 4.0 ms (Fig. 1B) and a latent paresis of the right leg occurred. MEP amplitudes remained unchanged by neck extension (Fig. 1B). The CMCT prolongation was not caused by a change in background EMG as measured by the root mean square of the 20 ms of the pre-TMS EMG of the right TA (neutral head position: $258 \pm 78 \mu\text{V}$; neck extension: $192 \pm 13 \mu\text{V}$, $P > 0.05$). Decompressive laminectomy was successfully performed. Upon interview 6 months later, the patient reported disappearance of the preoperative fluctuating impairment of bilateral hand function and the

The role of EEG recordings in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease

Sascha Meyer^{a,*}, Mohammed Ghiath Shamdeen^{a,1}, Mohammed Shatat^b, Hans-Jochaim Schäfers^c, Ludwig Gortner^a, Sven Gottschling^d and Hashim Abdul-Khaliq^b

^aUniversity Hospital of Saarland, Department of Pediatrics and Neonatology, Neuropediatrics, Homburg/Saar, Germany

^bDepartment of Pediatric Cardiology, University Hospital of Saarland, Germany

^cDepartment of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Saarland, Germany

^dDepartment of Pediatrics, University Hospital of Saarland, Germany

Abstract. Neurological dysfunction may occur after corrective cardiac surgery using cardio-pulmonary bypass (CPB) with or without circulatory arrest. Different neurophysiological monitoring systems have been employed to detect neurological complications and possible brain injury in infants and children during and after cardiac surgery. The value of EEG in infants and children at risk for neurological sequelae has not been systematically studied.

Sequential performance of 2 EEGs before and after cardiac surgery at a tertiary University Hospital to screen for possible brain injury after cardiac surgery. In addition, a complete neurological examination was performed.

In 313 patients (age: 54.2±55.7 months; normal initial EEG) after cardiac surgery CPB (duration of surgery: 146.0±58.9 minutes; aortic cross clamp time: 34.1±19.1 minutes) a 19-channel EEG recording was performed 2.4±1.8 days prior and 11.6±5.3 days after cardiac surgery. An abnormal EEG was detected in only 8 of 313 patients (2.5%; focal slowing(1), generalised slowing (5), epileptiform discharges(2)) after cardiac surgery, while the EEG was normal in the remaining 305 patients (97.5%). In one patient, an intra-cerebral pathology was seen on MRI (ischemic); in 5 patients follow-up EEGs were performed, which revealed normalised findings. None of the 8 patients demonstrated new focal neurological deficits on physical examination, but 33 (9.7%) children demonstrated minor abnormalities (eg, subtle motor asymmetry, increase in muscle tone, etc.), which were unrelated to abnormal EEG findings.

According to the used protocol pathological EEG findings were very infrequent in our study cohort. The routine and indiscriminate recording of EEGs in children before and after corrective or palliative cardiac surgery for congenital heart disease using CPB is not recommended. Further intra-operative neuromonitoring methods with immediate intervention should be evaluated.

Keywords: Congenital heart disease, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, electroencephalography, children, neurological sequelae

Introduction

Neurological and psychomotor deficits still occur in pediatric patients after surgery of congenital heart disease with cardiopulmonary bypass (CPB) with or

without periods of deep hypothermic circulatory arrest [1,2]. The etiology of cerebral injury associated with cardiac surgery in neonates and infants is considered as multifactor and has not been clearly elucidated [1,3–5]. Visible brain lesions such as intracranial hemorrhages and non-visible lesions resulting in long-term neuropsychological and cognitive deficits have been reported in association with congenital heart malformations and corrective cardiac surgery [6–9]. However, the precise etiology and time course both global or focal brain injury remains a matter of debate. In addition to possible

*Corresponding author: Sascha Meyer, University Hospital of Saarland, Department of Pediatrics and Neonatology, Neuropediatrics Building 9, Kirrbergerstr., 66421 Homburg/Saar, Germany¹. Tel.: +49 0 6841 1628374; E-mail: sascha.meyer@uniklinik-saarland.de.

¹SM and MGS contributed equally to this work

congenital brain abnormalities a causal relationship has been suggested between the neurological sequelae and several non-physiological factors during corrective cardiac surgery such as variations in blood flow, oxygenation, temperature and acid-base status [10,11]. Postoperatively hyperventilation, low cardiac output syndrome, and variation in intravascular volume during the early post-operative period contribute to alterations in cerebral hemodynamics and thereby to the possible development of cerebrovascular injury [12,13]. Several cerebral imaging modalities may be used to detect abnormal intracranial findings before and after surgery. However, these methods are not routinely used in all neurologically asymptomatic infants and children undergoing cardiac surgery. Certainly, in neonates and infants transcranial ultrasound is used routinely to detect possible intraventricular or periventricular hemorrhage.

A strong predictive value of adverse neurological and developmental outcome at 1 year of age was found in those infants who had evidence of seizure activity during the first 48 postoperative hours after corrective cardiac surgery [14]. The value of using routine EEG to assess abnormal cerebral activity before and after surgery in large groups of patients undergoing corrective or palliative cardiac surgery has not been formally reported as of now.

The aim of this study was to assess the role of routine EEG recordings prior and after cardiac surgery to detect neurophysiological abnormalities, and to relate the EEG findings to clinical findings on neurological examination.

Patients and methods

This study was done in accordance with the policy of the Institutional Review Board and Ethics Committee of the University Hospital of Saarland, Homburg, Germany. Parental consent was obtained prior to enrolment.

All patients with planned/elective corrective or palliative cardiac surgery using CPB in our department were enrolled in this study, and their data (age, gender, type of cardiac lesion, type and length of surgery, time of aortic cross clamp, results of EEG studies, and results of neurological examination) were retrieved from an electronic database. The recording of EEGs before and after cardiac surgery was routine practice in our hospital.

Enrolment criteria: Patients (aged 0–17 years) admitted to our hospital for planned corrective/palliative cardiac surgery. All data were stored using SPSS 17.0 software. Data are presented as mean \pm standard deviation.

EEG recordings

A 19-channel EEG recording was performed prior to cardiac surgery and before PICU/hospital discharge. Only children with a normal initial EEG were included in this study. In addition, a complete neurological examination was performed before discharge.

Twenty silver cup electrodes were placed according to the 10–20 international system. Electrode impedances measured less than 5 k Ω . An IT med[®] (IT Medical, Usingen, Germany) model EEG Neurofile NT/XP machine was used to record 12 channels. A high-frequency channel was set at 70 Hz; bipolar longitudinal and transversal montages were used. Each EEG recording lasted 15–20 min. All EEGs were evaluated by the same experienced neuropediatrician (MGS), based on conventional EEG criteria. Age-dependent EEG differences were taken into account [15].

Abnormal EEG findings were divided into 3 categories: a) focal slowing b) generalised slowing c) epileptiform discharges (Fig. 1a–c).

Prior to discharge and after recording of the second EEG a formal clinical neurological examination was performed to look for specific neurological deficits. We did not assess cognitive function before discharge. Also, we did not routinely perform other studies to search for neurological abnormalities (biomarkers, imaging studies, etc.).

Results

Between January 2004 and January 2008 a total of 313 patients (mean age: 54.2 \pm 55.7 months) undergoing cardiac surgery with CPB (duration of surgery: 146.0 \pm 58.9 minutes; aortic cross clamp time: 34.1 \pm 19.1 minutes) were included in this study (58 ASD; 72 VSD, 33 Fallot, 51 valve anomalies; 19 TGA, 15 AV canal, 65 other complex anomalies including single ventricle etc.).

Surgical procedures included a variety of procedures, eg, closure of atrio-septal defects, ventricular septal defects, arterial switch surgery for transposition of the great arteries, Norwood stage I surgery, Hemi-Fontan, Fontan, Glenn procedure, Damus-Kaye-Stensel surgery, and pulmonary and aortic valve replacement or reconstruction.

A 19-channel EEG recording was performed 2.4 \pm 1.8 days prior and 11.6 \pm 5.3 days after cardiac surgery. An abnormal EEG was detected in only 8 of 313 patients (2.5%; focal slowing (1), generalised slowing (5), epileptiform discharges (2)) after cardiac surgery, while the EEG was normal in the remaining 305 patients

(97.5%). In one patient, an intra-cerebral pathology was seen on MRI (ischemic lesion); in 5 patients follow-up EEGs were performed, which revealed normalised findings. Three patients did not present for the recording of a follow-up EEG. No significant differences between children with EEG abnormalities and normal EEGs were seen with regard to underlying disease, type and length of surgery, and aortic cross clamp time. None of the 8 patients demonstrated new neurological abnormalities or deficits on physical examination; however, 33 (9.7%) children demonstrated minor abnormalities (eg, subtle motor asymmetry, increase in muscle tone, etc.), which were unrelated to abnormal EEG findings. Again, this group was not significantly different from children without minor neurological abnormalities with regard to underlying disease, type and length of surgery, and aortic cross clamp time.

The occurrence of an abnormal EEG was not associated with a specific type of surgical procedure nor was it linked to CPB or aortic cross clamp time.

On neurological examination, we did not detect any new focal/specific neurological deficits in any patient that was related to the recent cardiac surgery. None of the patients developed overt clinical seizure activity. As we did not perform neuropsychological testing, we could not assess neuro-cognitive function prior to discharge. Also, we could not rule out very subtle neurological deficits.

Discussion

Electrophysiological techniques are among the most frequently used methods to provide information about the functioning of the human brain [16]. These techniques are useful in that they are non-invasive and relatively inexpensive. The main result of our study demonstrated a low incidence of abnormal EEG findings after surgery in pediatric patients undergoing heart surgery for congenital heart disease. Of interest, in none of our patients did we detect focal or generalized neurological deficits. This can be attributed to the fact that the routine use of CPB during pediatric cardiac surgery has been optimized and is almost completely safe in all mild and complex surgical procedures.

Although, the conducted EEG monitoring before and after cardiac surgery may not necessarily reflect the cerebral monitoring of critical period during and immediately after CPB, we did not detect overt focal neurological deficits in the studied patients, thus giving evidence to no new focal or global cerebral ischemic events. Of note, only few studies have assessed the role

of intra-operative EEG monitoring in children undergoing open-heart surgery.

A very recent study by *Andopoulos et al.* assessed the occurrence of electroencephalographic seizures after neonatal cardiac surgery with high-flow "cardiopulmonary bypass" [17]. In their study, the authors demonstrated that EEG seizures are infrequent (1.5%) in neonates undergoing surgery with high-flow CPB, irrespective of single ventricle or 2-ventricle underlying congenital heart disease. This is to some degree comparable to our findings. Given the low incidence, the authors question the utility of EEG seizures as a marker of acute brain injury, and also as a potential surrogate parameter for long-term neurological outcome [17]. This is an important finding as seizure activity during the first 48 postoperative hours after corrective cardiac surgery has been postulated to be a strong predictive value of adverse neurological and developmental outcome at 1 year of age [14].

Our study was not aimed to monitor the brain physiology during CPB or immediately after surgery, when the patients were under sedation, but rather to screen for possible brain events before discharge. Intra-operatively the standard EEG with 12 channels has been used to monitor brain electrical activities during and after heart surgery in congenital heart surgery with contradictory results [18,19]. In the study by *Austin et al.*, EEG, transcranial Doppler ultrasonic measurement of middle cerebral artery blood flow velocity, and transcranial near-infrared cerebral oximetry were monitored in 250 patients, and an intervention algorithm was developed to detect and correct specific deficiencies in cerebral perfusion or oxygenation or to increase cerebral tolerance to ischemia or hypoxia. From their experience the authors concluded that interventions based on neurophysiologic monitoring appeared to decrease the incidence of postoperative neurologic sequelae and reduce the length of stay [18]. Conversely, *Miller et al.* analyzed the intraoperative EEG changes during open heart surgery with deep hypothermia in 66 infants aged 6 months or younger, 70% of whom were neonates in a prospective study [19]. The authors compared suppression of amplitude and continuity at the nadir of temperature reduction and following rewarming, and the appearance of periodic paroxysmal activity with neurologic abnormalities before and following operation, patient characteristics, and operation variables. Of interest, EEG changes did not disclose any relationship to abnormal neurologic findings, age at operation, type of anesthetic, duration of CPB, duration of low-flow CPB or cooling, temperature at circulatory arrest or low flow, or nasopharyngeal-venous return temperature differences.

The routine recording of an EEG during cardiac surgery is challenging because of interference of the registered signals by several factors during CPB such as, sedative and analgesic medications, hypothermia and re-warming, variation of cerebral perfusion on CPB, and deep hypothermic circulatory arrest. The complexity to place the electrodes in right and stable position during such major heart operations may represent an additional limitation to use the methods for routine brain monitoring during cardiac surgery.

Other methods for cerebral monitoring during and after cardiac surgery have emerged in recent years, including NIRS, sonographic and ultrasound studies as well as the use of biochemical markers (eg, neuron-specific enolase, S100B protein [20]). However, the role of these new modalities in these complex clinical settings has not yet been fully established [21–23].

In summary, our study demonstrated that the studied infants and children did not develop new focal neurological deficits after cardiac surgery according to basic clinical/neurological assessment and EEG monitoring, although a substantial percentage of children developed minor abnormalities when assessed by a physiotherapist. These findings were unrelated to abnormal EEG findings.

We conclude that the long term effect of corrective cardiac surgery and possible altered psychomotor development in association with congenital heart defects should be evaluated using other clinical tests. A shortcoming of our study was the fact that we did not formally perform neuro-cognitive functioning tests (eg, Kaufmann-ABC) to detect intellectual deficits secondary to cardiac surgery. Moreover, subtle changes/deficits in their neurological performance may have not been noticed. Of note, most of the included patients were elective or semi-elective patients, and we could not include emergency patients (as the "routine" recording of a baseline EEG is not feasible in this cohort of patients) who are at higher risk of developing neurological dysfunction. Also, we only recorded one follow-up EEG after cardiac surgery. Thus, the true incidence of post-operative EEG abnormalities including seizure activity may be under-estimated in our study.

We conclude that routine EEG monitoring may not be indicated in children undergoing cardiac surgery. An individual approach for children with a high risk for neurological complications and long-term sequelae may be more promising. Also, there is a considerable body of experimental work suggesting that more complex EEG paradigms may one day be used to assess changes in brain function after injury (discriminating

functions based on patterns of coherence, phase, and amplitude) [24]. A major limitation of this study was that EEG monitoring was not performed immediately during, and more importantly after CPB to detect possible post perfusion seizures, which have strongly associated with long-term neurological sequelae [14].

Appendix

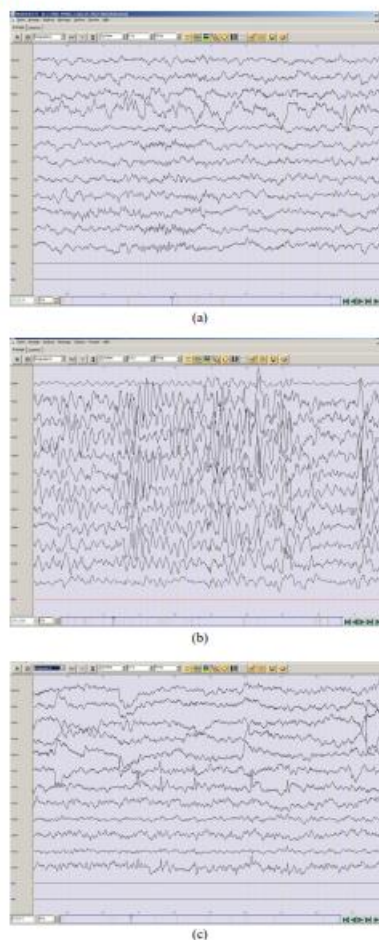


Fig. 1. Pathological EEG recordings. **a)** Focal slowing in right temporal occipital lead, **b)** Generalised slowing, **c)** Epileptiform discharges (Spikes-and-wave complexes).

Authors' contributions

Sascha Meyer, Mohammed Ghiath Shamdeen, Ludwig Gortner, and Hashim Abdul-Khaliq were responsible for the study design, data analysis and writing of the manuscript.

Mohammed Shatat and Sven Gottschling were responsible for data acquisition and data analysis.

Hans-Joachim Schäfers was responsible for patient treatment, and writing of the manuscript.

References

- [1] Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC, et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med* 1993; 329: 1057–64.
- [2] Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC, 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: 549–5.
- [3] Ferry PC. Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An 'irritating question'. *Am J Dis Child* 1990; 144(3): 369–73.
- [4] Ferry PC. Neurologic sequelae of cardiac surgery in children. *Am J Dis Child* 1987; 141: 309–12.
- [5] Cooper W, Duarte I, Thourani V, Nakamura M, Wang N, Brown M, et al. Hypothermic circulatory arrest causes multi-system vascular endothelial dysfunction and apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 696–703.
- [6] Miller G, Vogel H. Structural evidence of injury or malformation in the brains of children with congenital heart disease. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 20–6.
- [7] Keck EW, Kimm E, Grävingshoff L, Sieg K, Lagenstein I, Kühne D. Neurologische Veränderung und zerebrale Läsionen bei Kindern mit Transposition der großen Arterien (TGA). *Monatsschr Kinderheilkd* 1981; 129: 45–7.
- [8] Van Houten JP, Rothman A, Bejar R. High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease. *Am J Perinatol* 1996; 13: 47–53.
- [9] Bozoky B, Bara D, Kertesz E. Autopsy study of cerebral complications of congenital heart disease and cardiac surgery. *J Neurol* 1984; 231(3): 153–61.
- [10] Terplan KL. Brain changes in newborns, infants and children with congenital heart disease in association with cardiac surgery. Additional observations. *J Neurol* 1976; 212(3): 225–36.
- [11] Greeley WJ, Kern FH, Mault JR, Ungerleider R. Mechanism of injury and methods of protection, during cardiac surgery in neonates and infants. *Cardiol Young* 1993; 3: 317–30.
- [12] Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH, Brusino FG, Smith R, Revers JG. Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants, and children. *Circulation* 1989; 80(Suppl. 1): 209–15.
- [13] Jonasson AE, Quaegebeur J, Young LY. Cerebral blood flow velocity in pediatric patients is reduced after cardiopulmonary bypass with profound hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 934–43.
- [14] Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, et al. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study. *Circulation* 1998; 97: 773–9.
- [15] Niedermeyer E. Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F, editors. *Electroencephalography*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 167–91.
- [16] Jacobson M, Sperling MR. The electroencephalogram in minor brain injury. In: Mandel S, Sataloff RT, Schapiro SR, editors. *Minor head trauma: assessment, management, and rehabilitation*. New York: Springer-Verlag; 1993.
- [17] Andropoulos DB, Mizrahi EM, Hrachovy RA, Stayer SA, Stark AR, Heinle JS, et al. Electroencephalographic seizures after neonatal cardiac surgery with high-flow cardiopulmonary bypass. *Anaesth Analg* 2010; 110: 1680–5.
- [18] Austin III EH, Edmonds Jr HL, Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 707–15.
- [19] Miller G, Rodichol LD, Baylen BG, Myers JL. EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 months or less. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 124–30.
- [20] Abdul-Khaliq H, Schubert S, Stoltenburg-Didinger G, Troitzsch D, Böttcher W, Hubler M, et al. Protein S-100beta in brain and serum after deep hypothermic circulatory arrest in rabbits: relationship to perivascular astrocytic swelling. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1169–72.
- [21] Meyer S, Gottschling S, Baghai A, Polcher T, Strittmatter M, Gortner L. The role of S100B-protein in neonatology, pediatric intensive care, and pediatrics. *Klin Padiatr* 2006; 218: 49–56.
- [22] Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, Wehsack A, Böttcher W, Gutsch E, et al. Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 77–81.
- [23] Kuniyara T, Tscholl D, Langer F, Heinz G, Sata F. Cognitive brain function after hypothermic circulatory arrest assessed by cognitive P300 evoked potentials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 507–13.
- [24] Thatcher RW, Walker RA, Gerson I, Geiser FH. EEG discriminant analyses of mild head trauma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73: 94–106.

Tag der Promotion: 02.05.2024

Dekan: gez. Univ.-Prof. Dr. med. M. D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq

Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers