

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Nichtinvasive Untersuchung des perioperativen
zerebralen Sauerstoffmetabolismus bei Patienten mit
hypoplastischem Linksherzsyndrom während der
unterschiedlichen Palliationsschritte im Vergleich zu
Gesunden und zu Neugeborenen mit Transposition der
großen Arterien**

**Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhardt Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Simone Kenntner
Promotionsjahr 2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation: 21.10.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1. Das hypoplastische Linksherzsyndrom.....	7
1.1.1 Pathophysiologie	7
1.1.2 Management und operative Versorgung.....	9
1.2 Die operative Korrektur komplexer Herzfehler am Beispiel	14
der Transposition der großen Arterien	14
1.2.1 Herz- Lungen- Maschine und kardiopulmonaler Bypass	14
1.2.2 Pathophysiologie der Transposition der großen Arterien.....	15
1.2.3 Management und operative Versorgung.....	16
1.3 Zerebrale Sauerstoffversorgung.....	18
1.3.1 Zerebraler Blutfluss und zerebraler Sauerstoffumsatz.....	18
1.3.2 Zerebrovaskuläre Autoregulation und zerebrale.....	
Sauerstoffextraktion.....	19
1.4 Zusammenhang zwischen zerebraler Sauerstoffversorgung	20
1.5 Monitoring des zerebralen Sauerstoffmetabolismus	22
1.6 Zielsetzung und Fragestellung der Studie	24
2. Patienten und Methoden	26
2.1 Studiendesign	26
2.3 Patientenkollektiv.....	27
2.4 Kontrollgruppe	27
2.5 Die O2C- Messmethode	28
2.4.1 Physikalische Hintergründe.....	29
2.4.2 O2C- Messparameter	31
2.4.3 O2C- Messungen	33
2.4.4 O2C- Auswertung	34
2.5 Datenerhebung.....	34
2.5.1 Demographische Daten	34
2.5.2 Daten zu Diagnose und Operation.....	34
2.5.3 Parameter der Blutgasanalyse.....	35
2.6 Errechnete Parameter	35
2.6.1 Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltssdifferenz (acDO ₂).....	35

2.6.2	Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO ₂).....	36
2.6.3	Die partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)	37
2.7	Scoring Systeme	38
2.7.1	RACHS-1 Score.....	38
2.7.2	Vasoactive- Inotropic Score (VIS)	39
2.8	Statistische Auswertung	39
2.8.1	Test auf Normalverteilung.....	40
2.8.2	Parametrische Tests auf Unterschiede	40
2.8.3	Nichtparametrische Tests auf Unterschiede	40
2.8.4	Test auf Gleichverteilung eines Merkmals	41
2.8.5	Post-hoc-Analyse	41
2.8.6	Diagramme	41
3.	Ergebnisse	42
3.1	Vergleich von Patienten mit HLHS und TGA	42
3.1.1	Patientenkollektiv	42
3.1.2	Perioperative Entwicklung der Parameter innerhalb der..... Gruppen.....	42
3.1.3	Vergleich von TGA und HLHS zu den drei Messzeitpunkten	44
3.1.4	Zusammenfassende Darstellung der erhobenen Parameter	46
3.2	Vergleich der Palliationsschritte des HLHS.....	54
3.2.1	Patientenkollektiv und Kontrollgruppe	54
3.2.2	Perioperative Entwicklung der Parameter innerhalb der drei..... Gruppen.....	55
3.2.3	Vergleich der Palliationsschritte zu den drei Messzeitpunkten ...	57
3.2.4	Vergleich mit einer herzgesunden Kontrollgruppe	59
3.2.5	Zusammenfassende Darstellung der erhobenen Parameter	62
3.2.5	Vergleich der erhobenen Parameter innerhalb der..... Kontrollgruppe	71
4.	Diskussion	74
4.1.1	Unterschiede im zerebralen Sauerstoffmetabolismus.....	74
4.1.2	Die zerebrale Sauerstoffsättigung als Parameter der	80
4.1.3	Zerebrale Gewebeoxygenierung als Parameter des..... postoperativen Managements	82
4.2	Einfluss der Palliationsschritte auf den	

Sauerstoffmetabolismus	83
4.2.1 Einfluss auf die arterielle und zerebrale Sauerstoffsättigung	83
4.2.2 Einfluss auf den zerebralen Sauerstoffumsatz.....	84
4.2.3 Einfluss auf die zerebrovaskuläre Autoregulation	87
4.3 Vergleich mit einem herzgesunden Kontrollkollektiv	89
4.3.1 Unterschiede im zerebralen Sauerstoffangebot.....	89
4.3.2 Zerebraler Blutfluss und zerebrovaskuläre Vasoreaktivität	91
4.4 Studienlimitationen und Ausblick.....	92
4.5 Zusammenfassung.....	94
I. Literaturverzeichnis	95
II. Tabellenverzeichnis	102
III. Abbildungsverzeichnis	103
IV. Aufklärung und Einverständniserklärung	104
V Veröffentlichungen.....	107
VI. Erklärung zum Eigenanteil.....	108
Danksagung.....	

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celcius
μ	Mikro
Abb.	Abbildung
acDO ₂	arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz [ml/dl]
aCRMO ₂	annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz [AU]
aEEG	Amplituden-integriertes Elektro-Enzephalogramm
aHb	arterielle Hämoglobinmenge [g/dl]
aSO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung [%]
AU	Arbitrary units
avDO ₂	arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz [ml/dl]
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt [ml/dl]
CBF	zerebraler Blutfluss [ml/ 100 g /min]
CcO ₂	zerebraler Sauerstoffgehalt [ml/dl]
cFTOE	partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion
cm	Zentimeter
cOD	zerebrales Sauerstoffangebot
cOD	zerebrales Sauerstoffangebot [ml O ₂ /100g/min]
CPB	kardiopulmonaler Bypass
cSO ₂	absolute zerebrale Sauerstoffsättigung [%]
CVR	zerebraler Gefäßwiderstand
DHCA	deep hypothermic circulatory arrest
dl	Deziliter
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
g	Gramm
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine

hz	Hertz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
kg	Kilogramm
l	Liter
MAD	mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnet-Resonanz- Tomographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
O ₂ C	Oxygen to see
paCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
pcO ₂	zerebraler Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFO	persistierendes Foramen ovale
rcFlow	relativer zerebraler Blutfluss [AU]
rcHb	relative zerebrale Hämoglobinmenge [AU]
rcVelo	relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit [AU]
S.	Seite
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TGA	Transposition der großen Arterien
TPS	Photospektrometrie
WMI	Schäden der weißen Substanz (white matter injury)
z.B.	zum Beispiel
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVS	zentralvenöse Sättigung

1. Einleitung

In Deutschland kommen etwa ein Prozent aller Neugeborenen mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt [2]. In vielen Fällen ist eine operative Versorgung des Herzfehlers unumgänglich um eine Fehlbelastung des Herzens, eine Schädigung der Lungenstrombahn oder andere schwerwiegende Komplikationen zu verhindern [2]. In den letzten zwei Jahrzehnten konnte die Mortalität angeborener Herzfehler deutlich reduziert werden [3]. Dies ist neben einer frühzeitigen und verbesserten Diagnostik, der Kombination von kardiochirurgischen und interventionellen Techniken und dem intensivmedizinischen perioperativen Management in einem hochspezialisierten interdisziplinären Team auch auf ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie einzelner Herzfehler zurückzuführen [3]. Heutzutage erreichen 85% der Patienten mit angeborenem Herzfehler das Erwachsenenalter [4]. Die Morbidität, welche größtenteils durch das neurologische Outcome bestimmt wird, rückt nun in den Vordergrund der prä-, peri- und postoperativen Versorgung [5, 6]. Das höchste Risiko eines bleibenden neurologischen Defizits besteht für Kinder mit komplexen Herzfehlern wie dem hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) [7, 8].

Die Zahlen betroffener Patienten mit neurologischer Entwicklungsverzögerung und schwerwiegenden neurologischen Defiziten variiert bei diesem Herzfehler zwischen 5 und 25% [5]. Hierfür spielen nach aktuellem Wissensstand viele verschiedene unabhängige Risikofaktoren eine Rolle [8].

Da es einen direkten Zusammenhang zwischen perioperativ verminderter zerebraler Sauerstoffversorgung und einem erhöhten Risiko für neurologische Schäden gibt, sind ein besseres Verständnis der perioperativen Veränderungen, eine direkte Überwachung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus und die Verbesserung der zerebralen Oxygenierung als möglicher therapeutischer Ansatzpunkt für das Management dieser Patienten von besonderer Bedeutung [9]. Geeignete Messmethoden des zerebralen Sauerstoffmetabolismus sind hierfür notwendig.

1.1. Das hypoplastische Linksherzsyndrom

Der Anteil des hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS) an allen angeborenen Herzfehlern beträgt zwar nur 1 %, es stellt jedoch die häufigste kardial bedingte Todesursache innerhalb des ersten Lebensmonats dar [10].

Trotz Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken, der perioperativen Pflege und des anästhesiologischen Managements, durch welche die Mortalitätsrate deutlich gesenkt werden konnte [11], stellt das HLHS einen der schwersten Herzfehler mit schlechter Langzeitprognose [12] und eingeschränktem neurologischen Outcome dar [13].

Das HLHS fasst eine Gruppe verwandter Anomalien zusammen. Diese umfassen den hypoplastischen linken Ventrikel, die atretische oder kritisch stenosierte Aorten- und Mitralklappe und den hypoplastischen Aortenbogen. Bei jeder dieser Anomalien ist der linke Ventrikel nicht in der Lage, ausreichend Blutvolumen in den Systemkreislauf zu pumpen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einem funktionell univentrikulären Herzen. Dadurch kommt es postpartal in kurzer Zeit zu einer akuten Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock [10].

1.1.1 Pathophysiologie

Die regelrechte embryonale Anlage und Struktur der Herzhöhlen spielt eine entscheidende Rolle um auch postpartal nach Umstellung des fetalen Kreislaufs eine suffiziente Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten [2]. Beim HLHS ist der linke Ventrikel hypoplastisch oder die angrenzenden Strukturen unterentwickelt, weshalb der rechte Ventrikel die Funktion des linken übernehmen muss. Die embryologische Ursache des HLHS ist nicht vollständig geklärt. Veränderungen des Vorhofseptums scheinen aber eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des HLHS zu spielen, da über das *Foramen ovale* im fetalen Kreislauf die Füllung des linken Vorhofs und Ventrikels aus dem rechten Vorhof erfolgt. Störungen im Ein- und Ausstrom des Blutes resultieren neben einer abnormen Entwicklung der Herzklappen in einer Wachstumsrestriktion des linken Ventrikels [14]. So führt ein zu kleines oder nicht vorhandenes *Foramen ovale* zu einem hypoplastischen linken Ventrikel [14]. Das HLHS ist zudem mit der posterioren Deviation des *Septum primum* assoziiert. Hierbei ist das apikale Ende des *Septum primum*

linksposterior an der Vorhofwand angeheftet und erschwert somit den Rechts-Links Shunt durch das *Foramen ovale* [14].

Intrauterin ist aufgrund des erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstands die Perfusion des Körperkreislaufs aus der *Arteria pulmonalis* über den *Ductus arteriosus* trotz hypoplastischem linken Ventrikels möglich; dies zeigt sich in der fetalen Echokardiographie als Shuntumkehr über dem *Foramen ovale*: Blut aus den *Venae pulmonales* gelangt über den linken Vorhof in den rechten Ventrikel und in die *Arteria pulmonalis*. Über den *Ductus arteriosus* wird so der Systemkreislauf perfundiert. Die Perfusion der *Aorta ascendens* und somit der Koronararterien und hirnversorgenden Gefäße erfolgt retrograd. Postpartal fällt mit dem ersten Atemzug der pulmonale Gefäßwiderstand, der *Ductus arteriosus* verschließt sich und der Druck im Systemkreislauf fällt drastisch ab [10]. Dies zeigt sich klinisch durch schwache periphere Pulse und eine verminderte Hautdurchblutung. Eine Lungenüberflutung, akute Herzinsuffizienz, Hypoxämie und Azidose sind die Folge, die noch in der ersten Lebenswoche zum kardiogenen Schock führen können [10]. Ohne eine operative Versorgung ist das Überleben nicht möglich.

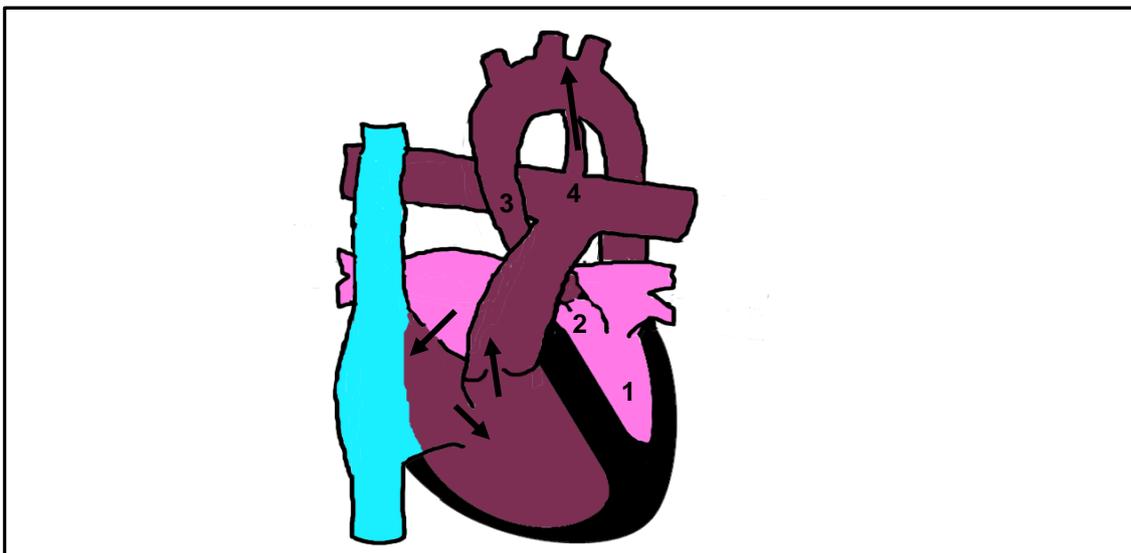


Abbildung 1: Pathophysiologie des hypoplastischen Linksherzsyndroms

Oxygeniertes Blut gelangt über die Lungenvenen in den linken Vorhof und über das offene Foramen ovale in den rechten Vorhof. Hier mischt es sich mit desoxygeniertem Blut aus den Kavalgefäßen und gelangt über den rechten Ventrikel in die *Arteria pulmonalis*. Da der linke Ventrikel (1) hypoplastisch ist und der linke Ausflusstrakt aufgrund einer stenosierten Aortenklappe (2) oder hypoplastischen *Aorta ascendens* (3) zu klein ist, gelangt hierüber kaum oxygeniertes Blut in den Systemkreislauf. Dieser wird über den offenen *Ductus arteriosus* (4) perfundiert.

1.1.2 Management und operative Versorgung

Vor 30 Jahren war die unterstützende Pflege des Kindes einzige Therapieoption beim HLHS. Heute hat sich neben einer Herztransplantation ein operativer Drei-Stufen-Ansatz bewährt, sodass heutzutage ca. 70% der Kinder mit HLHS das Erwachsenenalter erreichen [14].

Eine Korrektur des zugrundeliegenden Defektes mit Wiederherstellung der physiologischen Herzaktivität ist beim funktionell univentrikulären Herzen nicht möglich [2]. Durch palliative Verfahren kann die univentrikuläre Herzfunktion jedoch verbessert werden [15]; Lebensqualität und Prognose werden so positiv beeinflusst [2].

Der funktionell singuläre Ventrikel versorgt gleichzeitig Lungen- und Systemkreislauf. Um die Volumen- und Pumpbelastung dieses Ventrikels zu entlasten, erfolgt die operative Umwandlung über mehrere Palliationsschritte in die Fontan- Zirkulation [10]. Hierbei werden die Lungen passiv durch die Kavalgefäße perfundiert und der singuläre Ventrikel pumpt das so oxygenierte pulmonalvenöse Blut in den Systemkreislauf [2]. Vorbedingungen für diese operative Umstellung sind ein ausreichend entwickelter Lungengefäßbaum, ein niedriger pulmonaler Gefäßwiderstand und eine gute Funktion des singulären Ventrikels und der atrioventrikulären Klappen [2]. Da der Widerstand im Lungenkreislauf erst im zweiten bis vierten Lebensjahr endgültig abfällt, kann die komplette Umstellung der Zirkulation erst in diesem Alter stattfinden.

Meist wird das HLHS bereits intrauterin mittels fetaler Echokardiographie zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche (SSW) diagnostiziert [16].

Da die systemische Perfusion nur über den offenen *Ductus arteriosus* gewährleistet wird, erfolgt postpartal die rasche Gabe von Prostaglandin-Derivaten, die den Verschluss des *Ductus arteriosus* verhindern. Weitere Ziele des präoperativen Managements sind die klinische Stabilisierung, die definitive Diagnose des Herzfehlers, das Auffinden nichtkardialer Nebendiagnosen, sowie die ausführliche Aufklärung der Eltern über Therapieoptionen und Prognose [14].

Palliationsschritt I: Die modifizierte Norwood-Operation

Die Norwood- Operation stellt den ersten Palliationsschritt dar, der erstmals 1980 durchgeführt wurde und bereits in den ersten Lebenstagen erfolgt [14]. Ziel ist es die systemische Ausflusstraktobstruktion zu beheben, eine verlässliche Koronarperfusion zu gewährleisten und eine kontrollierte pulmonale Durchblutung zu ermöglichen [14].

Hierfür wird die Pulmonalarterienwurzel oberhalb der Pulmonalklappe durchtrennt. Dann wird der hypoplastische Aortenbogen mit einem Patch erweitert und über die Pulmonalklappe verbunden, da dieser am Ende der Operation die Funktion des Systemventrikels übernehmen soll [2]. Das atriale Septum wird reseziert und die Perfusion des Lungenkreislaufs über eine Shunt-Verbindung gewährleistet. Diese kann als modifizierter Blalock- Taussig- Shunt (BT- Shunt) zwischen *Truncus brachiocephalicus* und *Arteria pulmonalis* oder als Sano-Shunt zwischen rechtem Ventrikel und *Arteria pulmonalis* (RV-PA-Shunt) etabliert werden [2]. Beim BT- Shunt erfolgt eine kontinuierliche Perfusion der Lunge in Systole und Diastole, wodurch die Koronarperfusion und der Blutdruck in der Diastole vermindert sind. Der RV-PA- Shunt gewährleistet einen höheren diastolischen Blutdruck und somit eine verlässliche Quelle für die Koronarperfusion bei jedoch rein systolischer Lungenperfusion [14]. Aufgrund der Ventrikulotomie ist das Risiko für Myokardschäden und Arrhythmien jedoch erhöht [14].

Postoperativ gelangt das oxygenierte Blut über die Lungenvenen in den linken Vorhof und vermischt sich dort mit dem systemvenösen Blut aus dem rechten Vorhof. Der rechte Ventrikel pumpt das so vermischte Blut in die erweiterte Neoaorta und versorgt den Systemkreislauf und über die etablierte Shuntverbindung den Lungenkreislauf [2]. Ein Teil des Blutes gelangt jedoch auf diesem Weg im Sinne einer parallelen Zirkulation nach erfolgter Oxygenierung in der Lunge und Vermischung mit systemvenösem Blut im rechten Ventrikel über die Shuntverbindung erneut in die Lunge (siehe Abb. 2 A)

Die Operationsmortalität liegt bei 8-20 %, die 1- und 5- Jahresüberlebensrate liegen im ungünstigsten Fall bei 80 % und 73 % [15]. Signifikante Prädiktoren für eine erhöhtes Mortalitätsrisiko sind neben einer langen intraoperativen

kardiopulmonalen Bypasszeit (CBP), eine präoperative mechanische Zirkulationsunterstützung und assoziierte syndromale Erkrankungen wie Down- oder Turnersyndrom [15].

Typische Komplikationen sind neben der mit dem kardiopulmonalen Bypass assoziierten systolischen und diastolischen Dysfunktion und einer systemischen Inflammationsreaktion, Herzrhythmusstörungen wie supraventrikuläre Tachykardien sowie Blutungen und Infektionen. 10% der Kinder benötigen eine zeitweilige kardiale Unterstützung durch extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Häufigste postoperative neurologische Komplikation ist der zerebrale Krampfanfall. Dieser ist auch mit einer im Verlauf auftretenden neurologischen Entwicklungsverzögerung assoziiert [14]. Ein ischämischer Insult und intrakranielle Blutung zeigen sich in 5% der postoperativen Verläufe [14]. Die zerebrale Vulnerabilität für hypoxisch-ischämische Hirnschäden trägt maßgeblich zur postoperativen Mortalität nach Norwood- Operation bei [17].

Nach Entlassung folgt die kritische Phase zwischen den ersten beiden Palliationsschritten - die Interstage- Periode. Die Mortalität liegt in dieser Zeit bei 12% [18]. Neben operationsunabhängigen Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht spielen anatomische Probleme wie Trikuspidalinsuffizienz oder Shunt- und Aortenbogenstenose eine wesentliche Rolle [18]. Einfache Infektionskrankheiten führen über Fieber und Hypovolämie zu einer zusätzlichen Belastung der schon maximal ausgelasteten kardialen Reserve. Das Risiko für ein Vorwärtsherzversagen ist dadurch deutlich erhöht [14, 18].

Palliationsschritt II: Die bidirektionale Glenn- Operation

Bereits im Alter von drei bis sechs Monaten erfolgt über eine erneute mediane Sternotomie die Glenn- Operation [2] um die Zeitspanne einer erhöhten Volumenbelastung des singulären Pumpventrikels möglichst kurz zu halten und Endorganschäden sowie eine zunehmende Zyanose zu verhindern [19]. Ziel hierbei ist, neben einer Effizienzerhöhung der Perfusion durch Aufhebung der teils parallelen Zirkulation, die pulmonale Perfusion anstatt aus arterieller Quelle aus dem venösen Niederdrucksystem zu gewährleisten [14]. Hierfür wird die *Vena cava superior* vom rechten Vorhof abgetrennt und an die rechte *Arteria*

pulmonalis anastomosiert. Die im ersten Palliationsschritt etablierte Shuntverbindung wird durchtrennt. Zentralvenöses Blut fließt so aus der *Vena cava superior* über die rechte *Arteria pulmonalis* bidirektional in den rechten und linken Lungenflügel [15]. Das zentralvenöse Blut aus der *Vena cava inferior* gelangt ohne vorherige Lungenpassage in den rechten Ventrikel, wo es sich mit dem oxygenierten Blut aus der Lunge mischt und in den Systemkreislauf gelangt (siehe Abb. 2 B).

Durch diesen zweiten Palliationsschritt wird der pulmonale Blutfluss deutlich verbessert und gleichzeitig die Volumenbelastung des rechten Ventrikels verringert. Ein postoperativer Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂) und des zentralvenösen Drucks (ZVD) durch Druckanstieg in der *Vena cava superior* sind die Folge [8, 15]. Die Krankenhausmortalität liegt unter einem Prozent mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von über 95% [14]. Häufige Komplikation ist eine progrediente Zyanose. Ursächlich sind Trikuspidalinsuffizienz oder Ausflusstraktobstruktionen [14] sowie Umverteilung der Blutvolumina in das Stromgebiet der unteren Körperhälfte über kavokavale Anastomosen [15]. Andere Komplikationen sind Sinusknotendysfunktion, Pleuraergüsse und Embolien [14].

Palliationsschritt III: Die Fontan- Operation

Im Alter von drei bis vier Jahren erfolgt die endgültige Umstellung des Kreislaufs. Hierbei wird die *Vena cava inferior* vom rechten Vorhof abgetrennt und durch ein Konduit ebenfalls mit der rechten *Arteria pulmonalis* verbunden [2]. Dieses Konduit muss ausreichend groß sein, um auch im Erwachsenenalter die Perfusion zu gewährleisten. Um einen Blutstau vor der Lunge bei erhöhter körperlicher Belastung zu verhindern, kann das Konduit fenestriert und mit dem rechten Vorhof verbunden werden. In diesem Fall trägt ein Teil des desoxygenierten Blutes aus der unteren Körperhälfte zur Füllung des rechten Ventrikels bei, wodurch bei Belastung das Herzzeitvolumen mit einer niedrigeren Sauerstoffsättigung aufrechterhalten werden kann [2]. Postoperativ erfolgt die Perfusion der Lunge passiv aus den Kavalgefäßen und unterstützt durch den inspiratorischen Sog der Lunge (siehe Abb. 2 C). Nach diesem Schritt sind Lungen- und Systemkreislauf wieder getrennt.

Die Überlebensrate der Operation liegt bei über 95 %, das Fünf-, Zehn- und Zwanzigjahresüberleben liegt bei 95 %, 91 % und 87 %. Das bedeutet, dass bis zu 70 % aller Kinder, die mit HLHS geboren werden alle drei Palliationsschritte überleben und mindestens das fünfte Lebensjahr erreichen [14].

Typische postoperative Komplikationen der Fontan- Operation sind Pleura- und Perikardergüsse, eine verminderte systolische und diastolische ventrikuläre Funktion, Hypoxämie, ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand und Arrhythmien. Langzeitkomplikationen, bedingt durch den erhöhten Druck im venösen System, sind Eiweißverlustenteropathie, hepatische Dysfunktion oder verminderte körperliche Belastbarkeit [14]. Häufig tritt eine Beeinträchtigung der kognitiven, kommunikativen und exekutiven Fähigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten im Vergleich zu Gleichaltrigen auf [14].

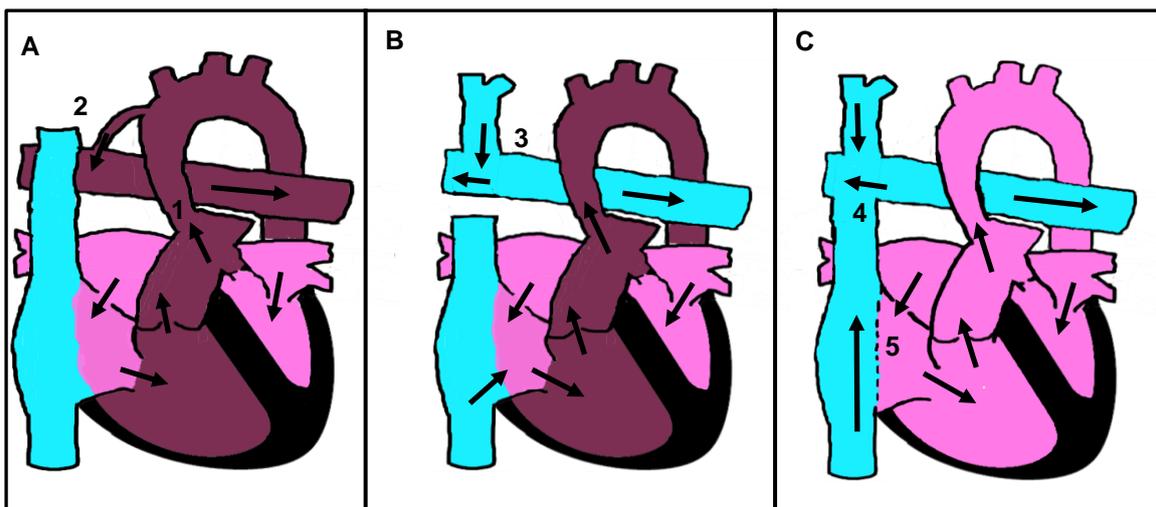


Abbildung 2A-C: Die drei Palliationsschritte des HLHS

A: Die modifizierte Norwood-Operation: Der rechte Ventrikel pumpt postoperativ frisch oxygeniertes Blut aus dem linken Vorhof vermischt mit zentralvenösem Blut aus dem rechten Vorhof über die Anastomose zwischen Neoaorta und Arteria pulmonalis (1) in die erweiterte Neoaorta und versorgt so den Systemkreislauf. Der Lungenkreislauf wird über die neu geschaffene Shuntverbindung (2) perfundiert.

B: Die bidirektionale Glenn- Operation: Postoperativ gelangt zentralvenöses Blut aus der Vena cava superior über die obere cavo-pulmonale Anastomose (3) direkt in die rechte Arteria pulmonalis. Zentralvenöses Blut aus der Vena cava inferior gelangt ohne Lungenpassage und Oxygenierung direkt in den rechten Ventrikel und wird dort zusammen mit dem oxygenierten Blut aus der Lunge in den Systemkreislauf gepumpt.

C: Die Fontan-Zirkulation: Postoperativ wird die Lunge durch ein Konduit über die untere cavo-pulmonale Anastomose (4) auch aus der Vena cava inferior passiv perfundiert. Durch Fenestration des Konduits (5) besteht ein Überlaufventil zum rechten Vorhof. Nach dem letzten Palliationsschritt sind System- und Lungenkreislauf getrennt.

1.2 Die operative Korrektur komplexer Herzfehler am Beispiel der Transposition der großen Arterien

Die Voraussetzungen für eine Korrekturoperation angeborener Herzfehler sind neben ausreichend entwickelter Herzklappen und Ausstrombahnen, zwei vollständig ausgebildete Ventrikel. Aufgrund der Hypoplasie des linken Ventrikels ist eine Korrektur der pathologischen Flussverhältnisse mit Herstellung einer physiologischen Hämodynamik und Struktur beim HLHS nicht möglich, weshalb bei diesen Patienten die beschriebene Drei-Stufen- Palliation Anwendung findet. Ein anderer komplexer Herzfehler, der ähnlich wie das HLHS bereits in der Neugeborenenperiode einen operativen Eingriff benötigt, ist die Transposition der großen Arterien (TGA). Anders als beim HLHS kann hier durch eine Operation der Herzfehler korrigiert werden. Wie beim HLHS wird die Operation an der Herz- Lungen-Maschine (HLM) mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) durchgeführt.

1.2.1 Herz- Lungen- Maschine und kardiopulmonaler Bypass

Die Herz- Lungen- Maschine (HLM) ermöglicht Operationen am stillgelegten Herzen durch Aufrechterhaltung der Körperperfusion [20]. Über eine venöse Kanüle, die sich im rechten Vorhof oder in der oberen Hohlvene befindet, wird Blut in ein Reservoir drainiert. Das so gesammelte Blut wird über eine Roller- oder Zentrifugalpumpe nichtpulsatil durch den Oxygenator gepumpt. Hier wird das Blut mit Sauerstoff angereichert und Kohlenstoffdioxid eliminiert. Zuvor durchläuft das Blut einen Wärmetauscher, über den die Körpertemperatur gesteuert wird. Nach Passage eines arteriellen Filters, der systemische Embolien vermindern soll, wird das so oxygenierte Blut über eine arterielle Kanüle, die meist in der Aorta ascendens liegt, dem Systemkreislauf zugeführt [20]. Die Herz- Lungen- Maschine übernimmt also zeitweilig die Aufgaben von Herz und Lunge, weshalb das Verfahren auch kardiopulmonaler Bypass (CPB) genannt wird [21]. Um am bewegungslosen Herzen operieren zu können, wird das Herz mithilfe einer kaliumreichen Kardioplegielösung stillgelegt. Durch den so induzierten Herzstillstand wird der Sauerstoffverbrauch des Herzens reduziert und das Herzmuskelgewebe geschützt, weshalb dies eine der Maßnahmen der sogenannten Myokardprotektion darstellt [21]. Auch durch Absenken der

Körpertemperatur mit Hilfe des Wärmeaustauschers wird der kardiale Sauerstoffverbrauch minimiert. Durch diese Hypothermie nimmt jedoch die Viskosität des Blutes zu, weshalb hierbei im Reservoir der HLM zusätzlich eine Hämodilution erfolgen muss [21]. Die Hypothermie wird in vier Grade eingeteilt, wobei bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine ausgeprägte Hypothermie mit Kreislaufstillstand (DHCA) (<18 °C) zunehmend vermieden wird, da durch den DHCA hypoxisch-ischämische Hirnläsionen mit neuronalem Zelluntergang verursacht werden können [22]. Hierdurch kann jedoch eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs um 90% erreicht werden [21].

Die unphysiologischen Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses führen neben Ischämie und Reperfusionsschaden zu einer globalen Inflammationsreaktion [23]. Hierbei werden zahlreiche Proteinkaskaden aktiviert, die zu einer Endothelaktivierung mit Produktion proinflammatorischer Zytokine und Suppression antiinflammatorischer Mediatoren führt, was letztlich über eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit capillary leak Syndrom zu einem Multiorganversagen führen kann [24]. Die unreifen Organsysteme und die im Verhältnis zur Körpergröße ausgedehnte extrakorporale Zirkulation machen insbesondere Kinder anfällig für schädigende Effekte des kardiopulmonalen Bypasses [24].

1.2.2 Pathophysiologie der Transposition der großen Arterien

Die Transposition der großen Arterien (TGA) gehört zu der Gruppe der zyanotischen Herzfehler. Hierbei gelangt sauerstoffarmes Blut unter Umgehung des Lungenkreislaufs direkt in den Systemkreislauf. Die TGA macht fünf Prozent aller Herzfehler aus und zeigt eine deutliche Jungenwendigkeit [10].

Bei dieser Anomalie entspringt die Aorta aus dem rechten und der *Truncus pulmonalis* aus dem linken Ventrikel. Man spricht auch von ventrikuloarterieller Diskordanz [25]. Systemvenöses desoxygeniertes Blut aus der *Vena cava superior* gelangt so über den rechten Vorhof und Ventrikel in die *Aorta ascendens*. Oxygeniertes Blut aus den Lungenvenen fließt über den linken Vorhof und Ventrikel in die *Arteria pulmonalis*. Lungen- und Systemkreislauf sind somit parallel geschaltet und dadurch funktionell getrennt [25].

Intrauterin erfolgt die Versorgung des Systemkreislaufs mit oxygeniertem Blut aus der Plazenta über die Shuntverbindungen des fetalen Kreislaufs, dem *Foramen ovale* auf Vorhofebene und dem *Ductus arteriosus* zwischen *Aorta ascendens* und *Arteria pulmonalis* [25]. Postpartal verschließen sich diese Shuntverbindungen funktionell und der Systemkreislauf wird nicht mehr mit oxygeniertem Blut versorgt [3]. Ein Überleben ist nur durch persistierende fetale Verbindungen oder Septumdefekte auf Höhe der Vorhöfe möglich [25]. Die Hälfte der betroffenen Kinder hat neben einem persistierenden Foramen ovale (PFO) oder einem kleinen persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) keine weiteren assoziierten Herzfehler. Ein begleitender Ventrikelseptumdefekt tritt in 30-40 % der Fälle auf [10]. Ohne therapeutische Intervention führen eine progrediente Hypoxie und Azidose in 90% der Fälle innerhalb der ersten sechs Monate zum Tod [10].

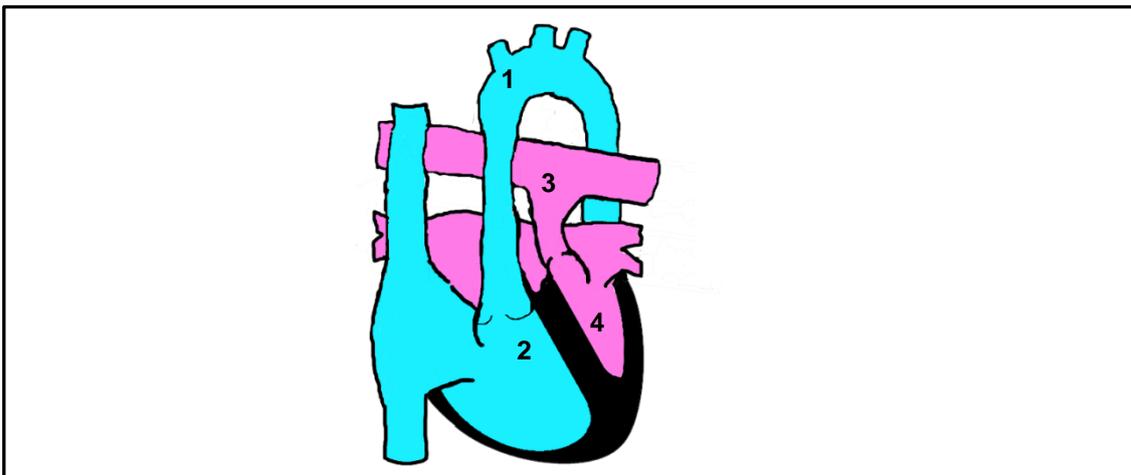


Abbildung 3: Pathophysiologie der Transposition der großen Arterien

Die Aorta (1) entspringt aus dem rechten Ventrikel (2) und der Truncus pulmonalis (3) aus dem linken Ventrikel (4). Oxygeniertes Blut aus den Lungenvenen fließt über den linken Ventrikel in die Arteria pulmonalis. Der Lungen- und der Systemkreislauf sind somit parallel geschaltet und die beiden Kreisläufe funktionell getrennt.

1.2.3 Management und operative Versorgung

Postnatal wird mittels Prostaglandin-Derivaten der *Ductus arteriosus* offengehalten [25]. Um eine ausreichende Kommunikation der beiden Kreisläufe zu gewährleisten, kann interventionell mittels Herzkatheteruntersuchung eine Ballonatrioseptostomie durchgeführt werden [25]. Bei diesem so genannten Rashkind- Manöver wird interventionell ein Ballon über das *Foramen ovale* in den

linken Vorhof eingeführt und aufgeblasen. Unter Echokardiographiekontrolle wird dieser aufgeblasene Ballon dann abrupt in den rechten Vorhof zurückgezogen und so iatrogen ein großer Defekt im Vorhofseptum gesetzt. Durch die so entstandene Verbindung der beiden Vorhöfe steigt die arterielle Sauerstoffsättigung im Systemkreislauf in der Regel um mindestens 10 % [10]. In der Neonatalperiode herrschen im subpulmonalen Ventrikel aufgrund des im Lungenkreislauf erhöhten Gefäßwiderstands dem Systemkreislauf entsprechende Blutdrücke. Dieser fällt jedoch physiologischerweise innerhalb von zwei bis drei Wochen aufgrund des sinkenden Gefäßwiderstandes ab. Da der linke Ventrikel bei der TGA dem subpulmonalen Ventrikel entspricht, der bei Druckabnahme im Lungenkreislauf auch an Muskelmasse verlieren würde, muss die Korrekturoperation noch vor diesem Abfall also innerhalb der ersten zwei Lebenswochen stattfinden [3].

Die definitive operative Versorgung erfolgt durch die arterielle Switch- Operation. Hierbei wird im kardiopulmonalen Bypass (CPB) bei moderater Hypothermie die *Aorta ascendens* und die *Arteria pulmonalis* quer durchtrennt und am jeweiligen Ausflusstrakt in anterioposteriorer Stellung befestigt [25]. Die Koronarostien werden mobilisiert und an den *Bulbus aortae* fixiert.

Die Frühmortalitätsrate liegt postoperativ bei zwei bis fünf Prozent. Die Fünf-Jahres- Überlebensrate liegt bei über 80 % [10]. Postoperative Komplikationen sind neben einer Anastomosenstenose in der *Arteria pulmonalis*, Spätkomplikationen wie ventrikuläre Dysfunktion, Arrhythmien oder eine Koronarstenose, welche durch Minderperfusion zum Auftreten von Myokardischämien in jüngeren Jahren führen kann [10]. Mit zunehmenden Alter steigt die Inzidenz einer Aortenklappeninsuffizienz, welche im Durchschnitt bei über 20% liegt [25]. Sprachstörungen und motorischen Defizite sind häufig beschriebene neurologische Probleme bei Patienten nach arterieller Switch-Operation [26].

1.3 Zerebrale Sauerstoffversorgung

1.3.1 Zerebraler Blutfluss und zerebraler Sauerstoffumsatz

Bei Geburt ist das Gehirn in seiner grundlegenden Struktur bereits angelegt und wiegt ca. 350 bis 400 g, was 10-12 % des Körpergewichts entspricht [27]. Da das Gehirn keine eigene Energiequelle besitzt, ist die Grundvoraussetzung zur Aufrechterhaltung eines zerebralen Stoffwechsels eine konstante Versorgung mit Glucose und Sauerstoff [28]. Bei Erwachsenen benötigt das Gehirn etwa ein Fünftel des aufgenommenen Sauerstoffs um Glucose zu metabolisieren obwohl das Hirngewicht mit 1,3 bis 1,4 kg nur ein Fünfzigstel des Körpergewichts ausmacht. Um die zerebrale Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, fallen ca. 15 bis 20 % des Herz-Zeit- Volumens (HZV) auf die zerebrale Perfusion; der zerebrale Blutfluss (CBF) beträgt beim gesunden Erwachsenen im Mittel 50 ml/min/100g Hirngewebe [27]. Neben dem HZV wird er durch die linksventrikuläre Funktion und den systemischen Gefäßwiderstand beeinflusst [28]. Der zerebrale Blutfluss (CBF) bestimmt zusammen mit dem arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) das zerebrale Sauerstoffangebot (cOD). Das zerebrale Sauerstoffangebot (cOD) gibt die Grenzen des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO_2) vor, wobei dieser bei Erwachsenen unter physiologischen Bedingungen mit 3,5 ml/min/100 g Hirngewebe annähernd dem Glucoseverbrauch mit 30 $\mu\text{mol}/\text{min}/100$ g Hirngewebe im aeroben Stoffwechsel entspricht [27]. Somit besteht ein direkter Zusammenhang zwischen zerebralem Blutfluss und zerebralem Sauerstoffumsatz. Diese Kopplung von Perfusion und Metabolismus ist schon bei Geburt angelegt und bleibt auch bei unterschiedlichen Energiezuständen bestehen [27]. So steigen bei erhöhter Hirnaktivität die zerebrale Durchblutung und der zerebrale Sauerstoffverbrauch an [5]. Des Weiteren beobachtet man bei zunehmender zerebraler Entwicklung und neuronaler Differenzierung einen Anstieg der Durchblutung der grauen Substanz. Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) wird aus dem Verhältnis von Sauerstoffangebot und -verbrauch bestimmt [5]. Diese Balance zwischen Angebot und Nachfrage ist entscheidender Faktor für eine ausreichende zerebrale Sauerstoffversorgung [29].

1.3.2 Zerebrovaskuläre Autoregulation und zerebrale Sauerstoffextraktion

Bei Auftreten einer systemischen Perfusionsproblematik gibt es im Grunde zwei prinzipielle Mechanismen die zerebrale Sauerstoffverfügbarkeit weiterhin aufrechtzuerhalten [30]. Zum einen die zerebrovaskuläre Autoregulation: Durch Änderung des zerebralen Gefäßwiderstandes ist es bei Erwachsenen möglich den zerebralen Blutfluss bei systolischen Blutdrücken zwischen 50 und 150 mmHg konstant zu halten. So führt eine Abnahme des Perfusionsdrucks zu einer Vasodilatation der zerebralen Widerstandsgefäße; eine Zunahme des Perfusionsdrucks zur Vasokonstriktion [27]. Innerhalb dieser Grenzen wird so ein konstanter zerebraler Blutfluss und damit einhergehend ein suffizientes zerebrales Sauerstoffangebot trotz Änderungen im Perfusionsdruck gewährleistet [27, 31]. Jenseits dieser Grenzen ist der zerebrale Blutfluss abhängig vom Perfusionsdruck [27]. Im Vergleich zu Erwachsenen liegt die untere Grenze bei Neugeborenen bei 30 mmHg; das kindliche Gehirn kann also aufgrund eines geringeren zerebralen Sauerstoffbedarfs niedrigere zerebrale Blutflüsse tolerieren ohne einen ischämischen Insult zu entwickeln [27, 32]. Die Kohlenstoffdioxid- Vasoreaktivität ist wichtiger Mechanismus der zerebrovaskulären Autoregulation [27]. Demnach führt eine Erhöhung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ($p\text{aCO}_2$) durch Änderung des perivasalen pH-Werts zur Dilatation zerebraler Widerstandsgefäße, weshalb ein direkter Zusammenhang zwischen steigendem $p\text{aCO}_2$ und erhöhtem zerebralen Sauerstoffangebot besteht [33, 34]. Die CO_2 - Vasoreaktivität ist schon bei Geburt vorhanden, zeigt jedoch im Gegensatz zum Erwachsenen keine lineare Beziehung [27].

Ein anderer Mechanismus die zerebrale Sauerstoffverfügbarkeit zu steigern und den zerebralen Sauerstoffumsatz konstant zu halten, ist die Erhöhung der zerebralen Sauerstoffextraktion durch Vasodilatation kapillärer Gefäße und dadurch erleichterter Diffusion von Sauerstoff ins Gewebe [30]. Ein verringertes Sauerstoffangebot kann so kompensiert und der zerebrale Sauerstoffumsatz konstant gehalten werden. Bei maximaler Extraktion ist der Sauerstoffmetabolismus abhängig vom zerebralen Blutfluss und damit anfällig für hämodynamische Instabilität [30].

1.4 Zusammenhang zwischen zerebraler Sauerstoffversorgung und neurologischer Entwicklung von Kindern mit komplexen Herzfehlern

Patienten mit angeborenem Herzfehler zeigen häufig eine neurologische Entwicklungsverzögerung gegenüber Gleichaltrigen [29]. Kinder mit HLHS zeigen die schlechteste neurokognitive Prognose im Langzeitverlauf [11]. Daten des „Single Ventricle Reconstruction Trial“ zeigten ein deutliches psychomotorisches und mentales Defizit im Alter von 14 Monaten bei Patienten nach Norwood- Operation im Vergleich zu Gesunden [35]. Auch im Vergleich zu Kindern mit angeborenen Herzfehlern nach Korrekturoperation, wie der Transposition der großen Arterien, wiesen diese Kinder einen geringeren Intelligenzquotienten, eine verminderte Lernfähigkeit und defizitäre Gedächtnisfunktionen auf [36]. Die Ätiologie des entwicklungsmotorischen Defizits und der Beeinträchtigung in neurologischen Kernkompetenzen wie Kognition, Sprache und Motorik ist nach heutigem Wissensstand multifaktoriell. So spielen intraoperative Managementstrategien wie der kardiopulmonale Bypass und der damit verbundene Einfluss auf Perfusion und Vasoregulation [23, 37, 38] sowie Dauer der Operation [31] und postoperative hämodynamische Instabilität eine wichtige Rolle [4]. Aber auch Geburtsgewicht, Gestationsalter und Alter bei Norwood- Operation, der Grad der Enge der *Aorta ascendens*, ein langer postoperativer Krankenhausaufenthalt und die Notwendigkeit einer prolongierten mechanischen Beatmung sowie Komplikationen in der Interstage-Periode sind entscheidende Risikofaktoren [13, 35, 39]. Typische klinische Zeichen eines sekundären Hirnschadens nach intraoperativer Hypoxie und Ischämie sind außerdem eine gestörte zerebrovaskuläre Autoregulation, eine verminderte elektrische Aktivität und ein gehäuftes Auftreten zerebraler Krampfanfälle [38, 40]. Doch schon präoperativ lassen sich bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern im MRT zerebrale Läsionen, insbesondere der weißen Substanz, darstellen, die auf einen bereits bestehenden hypoxisch-ischämischen Schaden hinweisen [26, 41, 42]. Bei der Entstehung dieser hypoxisch-ischämischen Schäden der weißen Substanz scheinen neben einer erniedrigten arterieller Sauerstoffsättigung [43, 44] die Unreife des kindlichen

Gehirns durch eine alterierte intrauterine Hämodynamik und zerebrovaskuläre Autoregulation eine bedeutende Rolle zu spielen [45, 46]. Eine ausreichende zerebrale Perfusion, insbesondere im 3. Trimenon, ist für die Myelinisierung, den mikrostrukturellen Aufbau der weißen Substanz und den Ausbau neuronaler Netzwerke notwendig [47]. Da das zerebrale Sauerstoffangebot bei Feten mit Linksherzhypoplasie bei fehlendem antegraden Fluss durch den Aortenbogen vermindert ist, kommt es bereits intrauterin zu Vasodilatation der zerebralen Widerstandsgefäße um die zerebrale Perfusion zu verbessern [48-52]. Das Risiko für Minderperfusion und Ischämie insbesondere in Hirnarealen mit erhöhtem Sauerstoffumsatz ist deutlich erhöht [53, 54]. Dies betrifft vor allem den Thalamus, den primär motorischen und sensorischen Kortex, das limbische System, das Kleinhirn und den Hirnstamm [23]. Mittels fetaler MRT-Untersuchungen konnte ein direkter Zusammenhang zwischen einer verminderten fetalen zerebralen Oxygenierung und einem beeinträchtigten intrauterinem Hirnwachstum gezeigt werden [55]. So korrelieren der Kopfumfang und die Hirngröße bei Geburt direkt mit der kognitiven Entwicklung und dem zerebralen Sauerstoffverbrauch [55, 56], weshalb Kinder mit angeborenen Herzfehlern häufig schon intrauterin eine Mikrozephalie aufweisen [50, 53]. Aufgrund der intrauterinen Vasodilatation ist die Anpassung der zerebralen Widerstandsgefäße an das veränderte postnatale Sauerstoffangebot schwierig, was die zerebrale Oxygenierung zusätzlich instabilisiert und die Entstehung weiterer hypoxisch-ischämischer Läsionen fördert [39]. Klinisch zeigen sich ein abnormer Muskeltonus und motorische Asymmetrie bis hin zur spastischen Zerebralparese. Auch Fütterungsschwierigkeiten bei verminderter Saugkraft des Neugeborenen sind typische Komplikationen, die sich schon vor Operation an der Herz-Lungen-Maschine zeigen [41]. Gegenüber gesunden Gleichaltrigen zeigen sich im Schulalter bei bis zu 78 % der Kinder mit angeborenen komplexen Herzfehlern schlechtere schulische Leistungen und Defizite in Kernkompetenzen wie Lesen und Schreiben, eine verzögerte Sprachentwicklung, Defizite in mathematischen Fähigkeiten und ein verminderter Intelligenzquotient sowie psychomotorische Defizite [35, 36, 57-59].

1.5 Monitoring des zerebralen Sauerstoffmetabolismus

Da das neurologische Entwicklungsdefizit bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern immer mehr in den Fokus prä-, intra- und postoperativer Therapiestrategien rückt, gewinnt die Etablierung eines geeigneten Neuromonitorings zur Vermeidung hypoxisch-ischämischer Schäden zunehmend an Bedeutung [6]. Da Aktivität des Gehirns und zerebraler Sauerstoffverbrauch in direktem Zusammenhang stehen, dient das Monitoring des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zur Beurteilung der Vitalität des Hirngewebes [1, 32]. Eine Bestimmung von zerebralem Sauerstoffangebot (cOD) und zerebralem Sauerstoffumsatz ($CMRO_2$) lässt so Rückschlüsse auf die zerebrale Versorgung und Funktion zu und ermöglicht zielgerichtetes Handeln. Gemäß dem Fick'schen Prinzip, nachdem die Menge eines von einem Organ aufgenommenen oder abgegebenen Indikators der Differenz der zu- und abgeführten Indikatormenge entspricht, lässt sich bei bekanntem Blutfluss und arterio-venöser Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) der Sauerstoffumsatz berechnen. Der zerebrale Blutfluss (CBF) lässt sich quantitativ mit Hilfe aufwändiger Verfahren wie der Thermodilution oder der Xenon 133- Clearance bestimmen [31]. Aus ethischen Gründen sind diese invasiven Methoden bei Kindern jedoch nicht anwendbar [60]. Neben bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) [31] erlaubt die Farbduplexsonographie extrakranieller Hirngefäße die nichtinvasive Messung der globalen Hirnperfusion, ist jedoch sehr aufwändig und erfordert Expertise des Untersuchers [61]. Ein ähnliches Verfahren ist die transkraniale Dopplersonographie, bei der die zerebrale Makrozirkulation durch Erfassung der *Arteria cerebri media* über die vordere Fontanelle gemessen wird [23]. Mittels Laser- Doppler- Flowmetrie lassen sich relative Veränderungen der zerebralen Mikrozirkulation kontinuierlich bestimmen [1, 62]. Aufgrund der geringen Schädelstärke ist diese nichtinvasive Messung der lokalen Hirndurchblutung bei Kindern möglich.

Die alleinige Bestimmung der zerebralen Perfusion ist zur Bewertung der zerebralen Oxygenierung unzureichend, weshalb zunehmend Methoden entwickelt werden, die auch Aussagen über die zerebrale Oxygenierung treffen

lassen. Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) ist ein Maß für das zerebrale Sauerstoffangebot (cOD) und beeinflusst die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) [30], weshalb ihrer Bestimmung große Bedeutung zukommt. Im Vergleich zur arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2), die mittels Pulsoxymetrie gemessen wird, spiegelt die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) die Höhe des Sauerstoffs wieder, der tatsächlich verfügbar ist und vom Hirngewebe verbraucht wird [63]. Eine etablierte Methode der kontinuierlichen Überwachung der regionalen Sauerstoffsättigung ist die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) [31]. Die so ermittelte regionale Sauerstoffsättigung ist aufgrund der Beschränkung auf den Nahinfrarotbereich anfällig für extrakranielle Lichtveränderung und zeigt deutliche intra- und interindividuelle Unterschiede, weshalb diese Methode nur als semiquantitativer Indikator für Veränderungen in der zerebralen Oxygenierung eine Rolle spielt und durch andere Methoden, wie dem amplitudenintegrierten Elektro-Enzephalogramm (aEEG), sinnvoll ergänzt werden kann [64]. Dieses spiegelt die elektrophysiologische Aktivität wieder und hat eine enge Beziehung zum neurologischen Outcome [62, 65]. Die Weißlichtspektroskopie ist ein weiteres nichtinvasives Verfahren, das die Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung durch Erfassung der Farbintensität des Hämoglobins erlaubt [1, 62].

Durch eine zeitgleiche Messung des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Sauerstoffsättigung wurden erstmals 2002 an Schweinehirnen alle wichtigen Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus gemeinsam erfasst [66]. Auch das Oxygen-to-see (O2C, LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) erlaubt die simultane Messung von regionalem Blutfluss und Sauerstoffsättigung durch Kombination von Laser- Doppler-Flowmetrie und Weißlichtspektroskopie [1]. Mit Hilfe dieser nichtinvasiven Methode kann die kortikale Mikrozirkulation und damit die zerebrale Sauerstoffversorgung und der zerebrale Sauerstoffumsatz beurteilt werden. Insbesondere die Auswirkungen einer postoperativen hämodynamischen Instabilität auf die zerebrale Perfusion, die mit einem hohen Risiko für zerebrale Hypoxie und Ischämie assoziiert sind, könnten hierdurch schnell und direkt am Krankenbett erkannt werden [4, 63].

1.6 Zielsetzung und Fragestellung der Studie

Unter Kindern mit angeborenen Herzfehlern zeigen Patienten mit HLHS die schlechteste neurokognitive Prognose im Langzeitverlauf [11]. Zeitpunkt der Operation sowie Dauer des kardiopulmonalen Bypass sind wichtige Risikofaktoren für ein entwicklungsneurologisches Defizit [31]. Interessant ist, dass Patienten nach Norwood-Operation in entwicklungsneurologischen Tests deutlich schlechter abschneiden als Patienten mit anderen neonatal operierten Herzfehlern wie der Transposition der großen Arterien [11, 67].

Nach vergleichbar komplexen Operationen mit vergleichbarer kardiopulmonaler Bypasszeit (CPB) erhalten Kinder mit HLHS und TGA ein analoges perioperatives Management auf einer pädiatrischen Intensivstation [67].

Es wurde für diese beiden Patientenkollektive ein mittels NIRS gemessener frühpostoperativer Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung beschrieben, der laut Autoren unabhängig von der hämodynamischen Situation als Effekt des kardiopulmonalen Bypasses zu werten ist [67]. Nach arterieller Switch-Operation zeigte sich dieser Abfall nicht für die arterielle Sauerstoffsättigung, was als Zeichen eines höheren Energiebedarfs mit vermehrtem Sauerstoffverbrauch interpretiert wurde [26], der aber bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Mittels O₂C kann parallel zur zerebralen Sauerstoffsättigung der zerebrale Blutfluss gemessen werden und so nichtinvasiv die zerebrale Mikrozirkulation und der zerebrale Sauerstoffverbrauch beurteilt werden [6]. Ziel dieser Studie ist es die zerebrale Gewebeoxygenierung und den zerebralen Sauerstoffmetabolismus bei diesen beiden Patientenkollektiven prä- und postoperativ zu vergleichen, im Kontext bekannter Ergebnisse zu interpretieren und möglicherweise Aussagen über den zerebralen Energiebedarf zu treffen.

In der Gegenüberstellung des präoperativen zerebralen Sauerstoffmetabolismus lassen sich Rückschlüsse ziehen, inwieweit die durch die Herzfehler pathologisch veränderte Hämodynamik Einfluss auf die zerebrale Sauerstoffversorgung hat. Der postoperative Vergleich gibt Hinweise darauf, ob operationsinterne Einflüsse wie der kardiopulmonale Bypass oder postoperative Veränderungen der Hämodynamik einen Einfluss auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus haben und ob ein erhöhter postoperativer zerebraler Sauerstoffverbrauch als Zeichen

eines erhöhten Energiebedarfs nachweisbar ist. Es stellt sich die Frage wie die zerebrale Sauerstoffversorgung durch die jeweilige Operation beeinflusst wird. Durch Unterschiede finden sich möglicherweise Erklärungsansätze für die schlechtere neurologische Prognose der Patienten mit HLHS.

Da die Drei-Stufen- Palliation die etablierte Behandlungsmethode der Wahl beim HLHS darstellt, wurde zusätzlich die zerebrale Gewebeoxygenierung und der zerebrale Sauerstoffmetabolismus vor und nach den drei Palliationsschritten untersucht und dieser mit einem gleichaltrigen gesunden Kontrollkollektiv verglichen. Es soll untersucht werden, wie sich die zerebrale Sauerstoffversorgung durch die jeweilige Operation verändert. Lassen sich die Unterschiede in Anatomie und Hämodynamik im prä- und postoperativen Vergleich abbilden? Abschließend werden die jeweiligen Palliationsschritte mit einer gleichaltrigen herzgesunden Kontrollgruppe verglichen und die Veränderungen der erhobenen Parameter zwischen den Kontrollgruppen dargestellt.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Dies ist eine monozentrische, nicht randomisierte, prospektive Studie. Über den Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2015 wurde der zerebrale Sauerstoffmetabolismus von 46 Patienten mit kongenitalen Herzvitien, welche in diesem Zeitraum in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen operiert wurden, prä- und postoperativ untersucht. Zusätzlich erfolgten Messungen an 30 herzgesunden Kindern, die sich von Mai bis Juli 2016 in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen in stationärer Behandlung befanden. Die Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen lag zu Beginn der Studie vor.

Das informierte Einverständnis einer sorgeberechtigten Person wurde schriftlich festgehalten. In einem ausführlichen Aufklärungsgespräch erfolgte eine eingehende Erläuterung der Studie bei der die Sorgeberechtigten Informationsunterlagen zur Studie erhielten und eventuelle Fragen beantwortet wurden (siehe S. 108-110). Ein Widerruf des Einverständnisses war zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen möglich.

Die Erhebung von Kreislaufparametern und Blutentnahmen erfolgte ausschließlich im Rahmen des routinemäßigen postoperativen Prozederes auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

2.2 Studienablauf

Insgesamt erfolgten 168 Messungen. Zu drei Messzeitpunkten wurde bei Patienten mit HLHS und TGA mittels O2C der relative zerebrale Blutfluss (rcFlow), die absolute zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂), die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) und die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) bestimmt, sowie die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) und die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) mittels arterieller Blutgasanalyse erhoben. Die erste Messung erfolgte präoperativ auf der kinder-kardiologischen Station der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Postoperativ erfolgten zwei weitere Messungen im

Zeitraum von 0 bis 20 Stunden und 20 bis 48 Stunden auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation. Die genannten Parameter wurden einmalig an herzgesunden Kindern auf der allgemeinpädiatrischen und kinderchirurgischen Station erhoben.

Mittels der erhobenen Parameter wurden die partielle zerebrale Sauerstoffextraktion (cFTOE), die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂), sowie der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) errechnet.

Demographische Daten als auch Informationen zu Diagnose und Operation wurden einmalig erhoben.

2.3 Patientenkollektiv

Es wurden 45 Probanden in die Studie aufgenommen, die aufgrund eines angeborenen Herzfehlers an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen operiert wurden.

Die Einteilung dieser Patienten erfolgte anhand der unterschiedlichen Herzfehler in vier Gruppen. 13 Neugeborene mit einer TGA, welche eine korrektive arterielle Switch- Operation erhielten, bildeten Gruppe 1. Bei 12 Patienten wurde eine modifizierte Norwood- Operation durchgeführt. Im Vergleich zu Patienten mit TGA wurden diese Patienten als Gruppe 2, im Vergleich der Palliationsschritte als Gruppe P1 bezeichnet. Gruppe P2 umfasste 11 Patienten, die eine bidirektionale Glenn- Operation erhielten. Gruppe P3 enthielt 9 Kinder vor und nach Fontan- Operation (siehe Tab. 1).

2.4 Kontrollgruppe

In die Studie wurden zudem 30 herzgesunden Kinder aufgenommen, die aufgrund einer kinderchirurgischen Operation präoperativ stationär in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen betreut wurden. Diese herzgesunde Kontrollgruppe wurde altersabhängig zu je einer der drei Palliationsschritte zugeteilt. Die Kontrollgruppe K1 enthielt 10 Kinder und wurde der Gruppe P1 mit Patienten vor modifizierter Norwood- Operation zugeteilt. Die Kontrollgruppe K2 umfasste ebenfalls 10 Kinder, die der Gruppe P2 mit Patienten vor Glenn- Operation zugeteilt wurde. Zur Gruppe P3 mit Patienten vor Fontan-

Operation wurden 10 gleichaltrige Kinder in die Kontrollgruppe K3 eingeteilt (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Gruppenverteilung

	Gruppe 1	Gruppe 2 /P1	Gruppe P2	Gruppe P3
<i>n</i>	13	12	11	9
Herzfehler	TGA	HLHS	HLHS	HLHS
Operation	Switch- OP	Norwood- OP	Glenn- OP	Fontan- OP
Kontrollgruppe		K1 (<i>n</i> = 10)	K2 (<i>n</i> = 10)	K3 (<i>n</i> = 10)

TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom

2.5 Die O2C- Messmethode

Die O2C- Methode kombiniert durch ein neues physikalisches Messprinzip, welches als Gewebe- Photospektrometrie [1] bezeichnet wird, die orts- und zeitgleiche Bestimmung des mikrovaskulären Blutflusses, der lokalen Blutmenge und lokalen Sauerstoffsättigung. Diese Methode wurde von Alfons Krug in der Arbeit „*Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung im Gewebe. Methode des sogenannten O2C (Oxygen to see)*“ [1] etabliert. Das Gerät O2C (Oxygen to see) wurde von der LEA Medizintechnik GmbH in Giessen entwickelt [1, 66]. Hierbei wird über eine flexible Sonde zeitgleich Weißlicht und Laserlicht appliziert und so der mikrovaskuläre Blutfluss, die Blutflussgeschwindigkeit, die postkapilläre Sauerstoffsättigung und die lokale Hämoglobinmenge ermittelt [1, 68, 69]. Hierdurch gelingt eine qualitative Beurteilung der lokalen Sauerstoffversorgung; die nichtinvasive Evaluation und Überwachung der Vitalität des untersuchten Gewebes ist so bei wissenschaftlichen Fragestellungen und im klinischen Alltag möglich [1]. Die O2C-Messmethode findet unter anderem Anwendung in der Allgemein- und Viszeralchirurgie [70-72], der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie [73], der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie [74], der Neurochirurgie [75] der Transplantationschirurgie [76, 77], der Anästhesie [78] und Intensivmedizin [68, 79] sowie in der Sportmedizin [80]. Die Untersuchung des Hirngewebes mittels O2C erfolgte erstmals 2009 durch Klein und Kollegen, die intraoperative Messungen der zerebralen Mikrozirkulation durchführten [62, 81, 82].

2.5.1 Physikalische Hintergründe

Lichtausbreitung im Gewebe

In Gewebe einstrahlendes Licht wird an den Mitochondrien gestreut und ändert seine Ausbreitungsrichtung [83]. Durch die Streuung verändert sich die Lichtintensität, die Farbe bleibt jedoch gleich [83]. Zusätzlich zur Streuung wird Licht von Hämoglobin in Abhängigkeit von dessen Sauerstoffsättigung absorbiert und somit Wellenlänge und Farbe des Lichts verändert [1]. Mittels Detektoren kann das gestreute und farbveränderte Licht an der Gewebeoberfläche erfasst werden.

Die Detektionstiefe eines Sensors wird maßgeblich bestimmt von dem Abstand der Stelle, an der das Licht in das Gewebe einstrahlt - der Illuminationsstelle und der Stelle, an der es detektiert wird, - der Detektionsstelle. Dieser Abstand wird auch als Separation bezeichnet [84]. Durch eine Vergrößerung der Separation kann Licht in größerer Tiefe, durch eine Verkleinerung der Separation Licht aus oberflächlicheren Gewebeschichten detektiert werden [84]. Je nach verwendeter Sonde mit unterschiedlicher Separation kann somit oberflächliches Gewebe wie Haut und Schleimhaut oder tiefere Gewebeschichten wie Muskulatur oder Knochen erfasst werden [1].

Laser-Doppler- Flowmetrie

Im O2C wird ein Diodenlaser im Dauerstrichmodus (CW- Modus) betrieben um nahinfrarotes Licht bei 820 nm und einer Leistung von 30 mV zu generieren [1]. Laserlicht, welches nur mit einer bestimmten Wellenlänge oder Frequenz ins Gewebe einstrahlt, unterliegt den oben beschriebenen Vorgängen von Absorption und Streuung. Mittels Laser- Doppler- Flowmetrie erfolgt die Bestimmung des mikrovaskulären Blutflusses. Hierbei geht man davon aus, dass durch die Streuung an den Mitochondrien auch immer ein Lichtvektor entsteht, der in Richtung der bewegten Erythrozyten zeigt [1]. Durch Auftreffen des Lichtvektors auf einen bewegten Erythrozyten wird das Licht absorbiert und in seiner Wellenlänge verändert [1]. Die so veränderte Wellenlänge bzw. Frequenz kann an der Gewebeoberfläche detektiert werden und wird als Doppler- Shift bezeichnet [85]. Die in Hertz [Hz] gemessene Frequenzverschiebung ist proportional zur Geschwindigkeit der Erythrozyten, was die Bestimmung der

Erythrozytengeschwindigkeit erlaubt [1]. An der Oberfläche wird zusätzlich der weit größere Anteil an nicht frequenzverschobenem Licht detektiert, welches nicht auf bewegte Erythrozyten getroffen ist und die Gewebeparameter repräsentiert auf welche das Lasersignal der bewegten Erythrozyten normiert wird [1]. Das O2C erfasst somit ein Maß für die Anzahl der bewegten Erythrozyten im Messvolumen als Flow und ein Maß für die Geschwindigkeit jedes einzelnen Erythrozyten als Velocity [1] (siehe Abb. 4).

Weißlichtspektroskopie

Die im O2C integrierte Lichtquelle emittiert Weißlicht, also ein kontinuierliches Spektrum einer Vielzahl von Wellenlängen. Im O2C wird es mit einer 20-W-Xenon-Glühbirne erzeugt, die Licht im Bereich von 450-1000 nm ausstrahlt bei einer Auflösung von 1 nm [1]. Weißlicht enthält idealerweise alle Wellenlängen mit gleicher Intensität [1]. In der Realität existiert dieses Ideal nicht; in O2C wird es mittels Weißabgleich vor der Messung erreicht [1]. Das Weißlicht wird in das Gewebe eingestrahlt und an den Mitochondrien gestreut [83]. Auf dem Weg durch das Gewebe trifft das Weißlicht so auch auf Hämoglobin, wodurch es in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung absorbiert wird und seine Farbe ändert [1]. Je höher die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, desto hellroter ist das Blut [1]. So verändert sich die Farbe kontinuierlich proportional zur Sauerstoffsättigung bis es bei geringster Sättigung dunkelrot bis blauviolett erscheint. Durch die eindeutige Zuordnung jeder Farbe des Hämoglobins zu einer bestimmten Sauerstoffsättigung kann durch die Detektion des an der Gewebeoberfläche gestreuten und farbveränderten Lichts mittels Abgleich eines Referenzspektrums die lokale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent [%] bestimmt werden [1] (siehe Abb. 4). Die so gemessene Gewebesauerstoffsättigung entspricht dann der absoluten Beladung des sich im Messvolumen befindlichen Hämoglobins mit Sauerstoff [1].

Mittels Weißlichtspektroskopie gelingt außerdem die Bestimmung der lokalen Hämoglobinmenge [1]. Das eingestrahelte Licht verändert abhängig von der jeweiligen Sauerstoffsättigung seine Farbe [1]. Bei einer größeren Hämoglobinmenge im Gewebe wird mehr Licht mit derselben Farbe an der Gewebeoberfläche detektiert, die Farbe wird somit intensiver [86]. Durch diese

Intensitätsveränderung ist es möglich die relative lokale Hämoglobinmenge zu bestimmen [1] (siehe Abb. 4.).

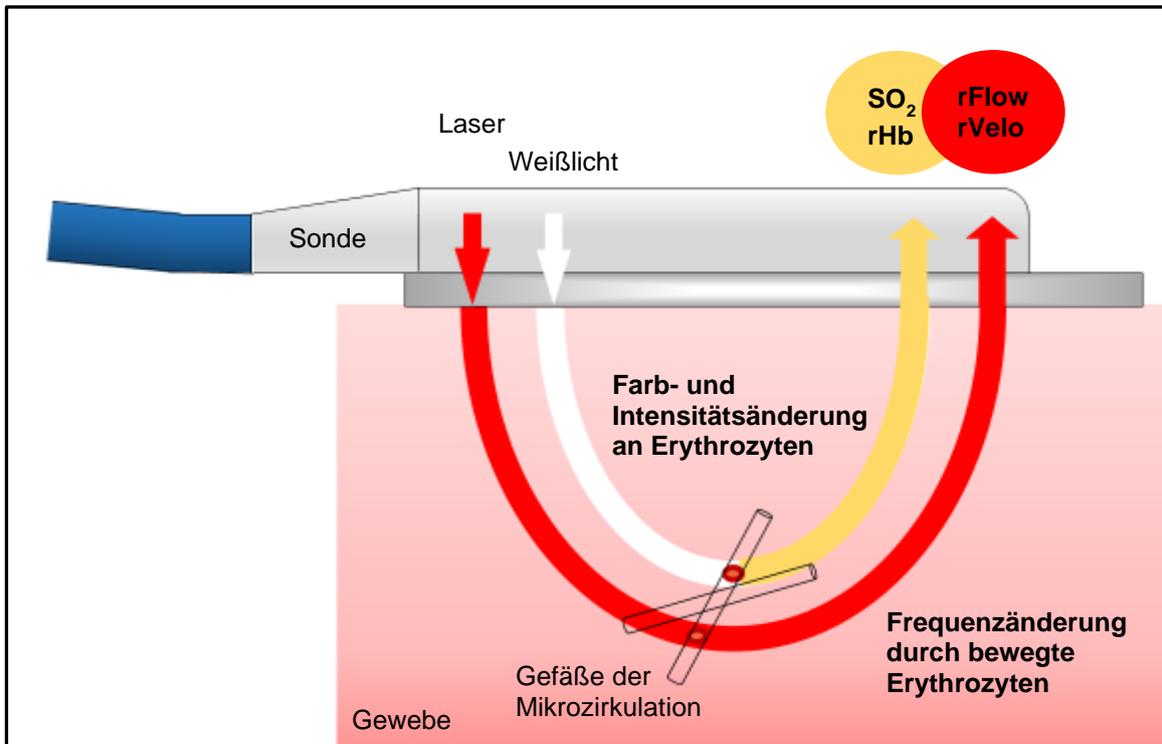


Abbildung 4: Lichtausbreitung bei der Gewebephotospektrometrie

In Gewebe einstrahlendes Weißlicht wird in Erythrozyten abhängig von der Sauerstoffsättigung und Menge des Hämoglobins absorbiert, was zu einer Farb- und Intensitätsänderung des Lichts führt. Hierdurch kann die lokale Sauerstoffsättigung (SO_2) und der lokale Hämoglobinmenge (rHb) ermittelt werden. Durch Auftreffen von Laserlicht auf bewegte Erythrozyten kommt es zu Frequenzänderung des Lichts, wodurch der relative Blutfluss ($rFlow$) und die relative Blutflussgeschwindigkeit ($rVelo$) in der Sonde gemessen werden. Abb. modifiziert und vereinfacht nach Krug[1]

2.5.2 O2C- Messparameter

Lokale postkapilläre Sauerstoffsättigung (SO_2)

Da sichtbares Licht in Gefäßen größer $100\ \mu m$ vollständig absorbiert wird, gelingt mittels Weißlichtspektroskopie die Erfassung eines Mischwertes der Sauerstoffsättigungen in den mikrovaskulären Gefäßen [87, 88]. Da sich das mikrovaskuläre Gefäßbett zum Großteil aus dem postkapillären Abschnitt zusammensetzt, in dem sich etwa 75 % des Blutvolumens befindet, im Vergleich zu 14 % in den Kapillaren und 11 % in den Arteriolen, entspricht die so gemessene Sauerstoffsättigung der venösen postkapillären Sauerstoffsättigung [1]. Diese entspricht dem Restsauerstoffniveau nach Sauerstoffextraktion des Hirngewebes und ist somit ein Parameter zur Erfassung der Gewebehypoxie [1].

Je niedriger die so gemessene lokale Sauerstoffsättigung, desto mehr Sauerstoff wurde ausgeschöpft. Erreicht die lokale Sauerstoffsättigung den kritischen Wert von unter 10% wird dies vom deutlich unterversorgten Gewebe zunächst toleriert, bevor es infolge der Hypoxie zur Gewebsnekrose kommt [89].

Lokale Hämoglobinmenge (rHb)

Die lokale Hämoglobinmenge wird durch Intensitätsveränderungen des farbveränderten eingestrahlten Weißlichts gemessen. Je mehr Hämoglobin sich im Gewebe befindet, desto intensiver wird das eingestrahlte Weißlicht rot gefärbt. Da O2C nur das Blutvolumen der mikrovaskulären Gefäße erfasst und dieses sich zu 70 % aus dem postkapillären Abschnitt des Gefäßbetts zusammensetzt, ist die lokale Hämoglobinmenge ein Maß für die Menge an Blut in den Venolen und somit ein Maß für die venoläre Füllung [1]. Ein Anstieg der gemessenen lokalen Hämoglobinmenge als Zeichen des mikrovaskulären Füllungszustands und der Gefäßdichte kann so Hinweis auf eine venöse Stauung sein. Bei Abfall der lokalen Hämoglobinmenge lässt sich aufgrund der verminderten Füllung der Venolen unter anderem eine arterielle Stenose vermuten [1]. Da es sich um eine relative Bestimmung handelt, ist die Angabe in g/dl nicht möglich, weshalb die rHb in Arbitrary Units [AU] angegeben wird [1].

Mikrovaskulärer Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Die Anzahl bewegter Erythrozyten (Flow) sowie die Erythrozytengeschwindigkeit (Velocity) werden durch Laserdoppler-Flowmetrie ermittelt. Durch das Produkt aus Geschwindigkeit der Erythrozyten v_i und Anzahl der Erythrozyten N_i summiert über alle Erythrozytengeschwindigkeiten lässt sich der Blutfluss im Messvolumen ermitteln [1].

$$\sum_i v_i \times N_i = Flow$$

Hierbei müssen weder bestimmte Gefäße erfasst noch Gefäßquerschnitte errechnet werden, da alle bewegten Erythrozyten im Messvolumen von O2C detektiert werden und somit der Blutfluss der Mikrozirkulation dargestellt wird [1]. Dieser allein kann, im Gegensatz zur Makrozirkulation, Aussagen über die nutritive Versorgung des Gewebes treffen [1]. Die Anzeige der

Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten kann zudem indirekt auf das Vorliegen einer Shunt-Problematik als Ursache der Minderversorgung hinweisen [1]. Da es sich hierbei nicht um absolute Blutflussgeschwindigkeiten handelt und die Laser-Doppler-Flowmetrie nur Auskunft über den relativen Blutfluss gibt werden rFlow und rVelo in Arbitrary Units [AU] angegeben [1].

2.5.3 O2C- Messungen

In dieser Studie wurde das Gerät O2C Typ LW3333, Version 2 (O2C, LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) verwendet und so die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2), die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb), der relativen zerebrale Blutfluss (rcFlow) und die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) gemessen um die zerebrale Mikrozirkulation und den zerebralen Sauerstoffmetabolismus zu beurteilen [6, 90].

Es wurde hierfür die Sonde LF-3-023 verwendet, welche zeitgleich Weißlicht (450-1000 nm, 1nm Auflösung,) und Laserlicht (820 nm, 30 mW Leistung) emittiert [6]. Bei einer Separation von 18 mm, ist von einer Eindringtiefe von 15 mm auszugehen [6, 91]. Da die Sonde auf der Stirn positioniert wurde, ist die Eindringtiefe tief genug um Hirngewebe zu messen [6].

Es erfolgten Messungen der rechten und linken Stirn. Um möglichst identische Ausgangsbedingungen zu schaffen, erfolgte vor jeder Messung ein Weißabgleich und Umgebungslichtkorrektur des Geräts, da unregelmäßige Lichtverhältnisse und stark einfallendes Licht bekannte Störgrößen der O2C-Messung sind [1]. Um Druck- und Bewegungsartefakte zu minimieren, wurden Patienten in Ruhe oder unter Sedierung untersucht und die Sonde durch denselben Untersucher mit dem gleichen Druck aufgelegt.

Es wurde eine stabile Messung durch Beobachtung der Messkurven auf dem O2C-Monitor über ca. 30 Sekunden durchgeführt, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Abbildung 4 A und B zeigen das O2C-Gerät sowie die verwendete Sonde.

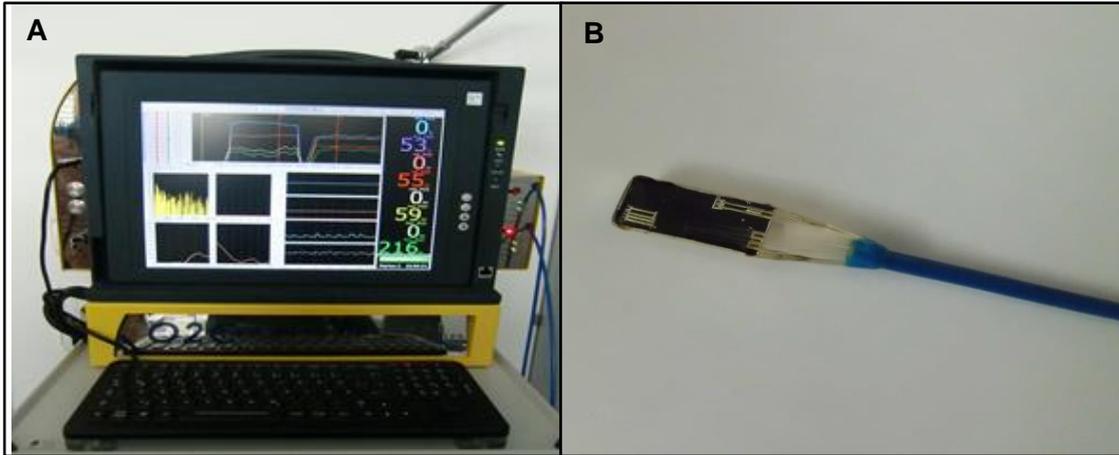


Abbildung 5: AB: Das "Oxygen to see"

A: O2C Typ LW3333, Version 2 bestehend aus Computer mit integriertem Diodenlaser, Xenon-Glühbirne, Fiberoptik.

B: Sonde LF-3-023; Eindringtiefe 15mm

2.5.4 O2C- Auswertung

Die Auswertung der O2C- Messungen erfolgte mit Hilfe des Programms O2CevaTime[®] (2010). Es wurden Mittelwerte der Messzeiträume für jeden Parameter gebildet und diese anonymisiert in einer Excel-Tabelle dokumentiert.

2.6 Datenerhebung

Alle erhobenen Parameter wurden anonymisiert in einer Excel- Tabelle dokumentiert.

2.6.1 Demographische Daten

Mittels Patientenakte sowie dem ICCA[®]-Produktivsystem, welches der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation während Operation und Aufenthalt auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation dient, wurden das Geschlecht, das Alter in Monaten, die Größe in cm, das Gewicht in kg und die Schwangerschaftswoche bei Geburt erfasst.

2.6.2 Daten zu Diagnose und Operation

Zur Erfassung des vorliegenden Herzvitiums, der Operationsmethode und der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (CPB-Zeit) wurden die Informationen dem Arztbrief der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation sowie dem Operationsbericht der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Tübingen entnommen. Hieraus wurde auch der Zeitpunkt des Operationendes

ermittelt, wodurch eine Zeitangabe zwischen Operationsende und Messung möglich war.

2.6.3 Parameter der Blutgasanalyse

Zur postoperativen Überwachung und Therapiekontrolle des kardiorespiratorischen Systems erfolgte die routinemäßige Abnahme arterieller Blutgasanalysen auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation. Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) und die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) wurden dem ICCA[®]-Produktivsystem entnommen.

2.7 Errechnete Parameter

Aus den erhobenen Daten wurden folgende Parameter zur Beurteilung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus errechnet:

2.7.1 Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$)

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (CaO_2) in ml/dl setzt sich aus dem chemisch an Hämoglobin gebundenem und dem physikalisch gelösten Sauerstoff zusammen [92]. Er ist somit abhängig von der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb) in g/dl, der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) in %, der Hüfner- Zahl, also der O_2 - Bindungskapazität des Hämoglobins mit 1,36 ml/gHb, dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO_2) in mmHg sowie dem Löslichkeitskoeffizienten von Sauerstoff im Plasma mit dem Faktor 0,0034 [92]. Der zerebrale Sauerstoffgehalt (CcO_2) in ml/dl ergibt sich aus der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) in % und dem zerebralen Sauerstoffpartialdruck (pcO_2) in mmHg [82]. Hieraus ergeben sich folgende Formeln für den arteriellen und zerebralen Sauerstoffgehalt:

$$CaO_2 = aSO_2 \div 100 \times 1,36 \times aHb + paO_2 \times 0,0034 \quad (1)$$

$$CcO_2 = cSO_2 \div 100 \times 1,36 \times aHb + pcO_2 \times 0,0034 \quad (2)$$

Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) ergibt sich aus der Differenz des arteriellen und zerebralen Sauerstoffgehalts in ml/dl [82].

$$acDO_2 = CaO_2 - CcO_2 \quad (3)$$

Da der physikalisch gelöste Anteil des Sauerstoffs und der damit verbundene Einfluss auf die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) unter den bei der Untersuchung vorliegenden Bedingungen vernachlässigbar gering ist, wurde hier auf die Bestimmung des paO_2 und pcO_2 verzichtet [93].

Nach Einsetzen der Formeln (1) und (2) errechnet sich die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) in ml/dl demnach wie folgt:

$$acDO_2 = aSO_2 \div 100 \times 1,36 \times aHb - cSO_2 \div 100 \times 1,36 \times aHb \quad (4)$$

Ein Anstieg der $acDO_2$ ergibt sich entweder aus einem erhöhten arteriellen oder einem verminderten zerebralen Sauerstoffgehalt, welche durch Veränderungen in der Sauerstoffsättigung und der Hämoglobinmenge bestimmt werden. Umgekehrt verhält es sich bei Abfall der $acDO_2$.

2.7.2 Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$)

Der zerebrale Sauerstoffumsatz ($CMRO_2$) als Ausdruck des zerebralen Sauerstoffverbrauchs setzt sich zusammen aus dem zerebralen Blutfluss (CBF) in ml/100g/min und der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) in mg/dl [93].

$$CMRO_2 = CBF \times acDO_2 \quad (5)$$

Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) ergibt sich aus der Verwendung des relativen zerebralen Blutflusses ($rcFlow$) in AU und der $acDO_2$ [82]. Da es sich beim $rcFlow$ nicht um absolute Werte handelt, werden die gemessenen relativen Werte durch den Faktor 5 in eine Größenordnung gebracht, welcher empirisch den absoluten zerebralen Blutflusswerten aus der Literatur entspricht [82]. Bei dem so ermittelten Sauerstoffumsatz handelt es sich um näherungsweise bestimmte Werte in Arbitrary Units [AU]; ein direkter Vergleich zu den Werten des absoluten Sauerstoffumsatzes in mg/dl ist somit nicht möglich. Es konnte jedoch eine positive Korrelation zwischen annäherndem zerebralen Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) und absolutem zerebralen Sauerstoffumsatz von Neunhoeffler et al nachgewiesen werden [90].

$$aCMRO_2 = cFlow \div 5 \times acDO_2 \div 100 \quad (6)$$

2.7.3 Die partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)

Ein ausreichendes Sauerstoffangebot ist Grundvoraussetzung zur Aufrechterhaltung des Stoffwechsels im Gewebe [28].

Das zerebrale Sauerstoffangebot (cOD) in ml O₂/100g/min ist abhängig vom zerebralen Blutfluss (CBF) in ml/100g/min und dem arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO₂) in ml/dl. Somit ergibt sich [28]:

$$cOD = CBF \times CaO_2 \quad (7)$$

Das Verhältnis von Sauerstoffverbrauch und –Angebot im Gehirn wird durch die zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) wiedergegeben [28].

$$OEF = \frac{CMRO_2}{cOD} \quad (8)$$

Somit ergibt sich für die OEF nach Einsetzen der Formeln (5) und (7):

$$OEF = \frac{CBF \times acDO_2}{CBF \times CaO_2} \quad (9)$$

$$= \frac{(CaO_2 - CcO_2)}{CaO_2} \quad (10)$$

Nach Verwendung der Formeln (1) und (2) für den jeweiligen Sauerstoffgehalt mit anschließendem Kürzen ergibt sich folgende Gleichung, die dann als partielle zerebrale Gewebesauerstoffextraktion (cFTOE) bezeichnet wird und nur die arterielle und zerebrale Sauerstoffsättigung beinhaltet [93].

$$cFTOE = \frac{(aSO_2 - cSO_2)}{aSO_2} \quad (11)$$

Ein Anstieg der cFTOE entspricht einer erhöhten Sauerstoffextraktion des Hirngewebes [1]. Diese kann durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch, welcher sich in einer erniedrigten zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) zeigt, hervorgerufen werden. Eine Erhöhung der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂) führt ebenfalls zu einem Anstieg der cFTOE, da insgesamt mehr Sauerstoff zur Verfügung steht. Ein Abfall der cFTOE als Zeichen einer verringerten Sauerstoffextraktion ergibt sich aus einem geringeren Sauerstoffverbrauch (CMRO₂) und damit erhöhter zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO₂) oder einem

Abfall des Sauerstoffangebots (cOD) durch verminderten zerebralen Blutfluss (CBF). Auch ein Abfall des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO₂) bei erniedrigter arterieller Sauerstoffsättigung (aSO₂) führt zur Erniedrigung der cFTOE [30].

2.8 Scoring Systeme

2.8.1 RACHS-1 Score

Um die operationsspezifische Letalität der verschiedenen Gruppen einschätzen zu können, wurde in dieser Studie der RACHS-1- Score verwendet.

Der RACHS-1 Score dient zur Einschätzung der Krankenhausmortalität für Kinder unter achtzehn Jahren, die aufgrund angeborener Herzfehler operiert werden [94]. In einer großen multizentrischen Studie zur Risikostratifizierung der Krankenhausmortalität wurden 1996 79 operative Verfahren zunächst per Experteneinschätzung nach ihrem jeweiligen Letalitätsrisiko klassifiziert und mit großen Datensätzen aus drei amerikanischen Bundesstaaten validiert [94]. Hieraus erfolgt die Einteilung kinderkardiologischer Patienten je nach operativem Eingriff in sechs verschiedene Risikogruppen, wobei das Mortalitätsrisiko mit aufsteigender Gruppe von 0,4 % bis 47,7 % zunimmt [94]. Durch die Zuordnung zu den jeweiligen Risikogruppen kann die Mortalität für einzelne Kollektive vorhergesagt und mit anderen verglichen werden [94]. Dies ist für die bestmögliche Behandlung der teilweise sehr seltenen Herzfehler von Vorteil, da trotz kleinem Behandlungskollektiv die Prognose besser eingeschätzt werden kann [95]. Auch die Länge des Krankenhausaufenthalts spiegelt sich in der RACHS-1 Score- Kategorie wieder [95].

Tabelle 2: RACHS-Score- Kategorien der für die Studie relevanten Operationen

Risikokategorie	Operation
2	Bidirektionale Glenn- Operation
3	Fontan- Operation
4	Arterielle Switch- Operation
6	Modifizierte Norwood- Operation

2.8.2 Vasoactive- Inotropic Score (VIS)

Der Vasoactive- Inotropic- Score (VIS) gibt den Grad der Kreislaufunterstützung von Kindern nach Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass durch Inotropika und vasoaktive Katecholamine an [96]. Dieser von Gaies et al weiterentwickelte Score, der auf Überlegungen von Wernovsky und Kollegen von 1995 zurückgeht, gilt als Prädiktor der Mortalität und Morbidität dieser Patienten [96, 97]. Der höchste Wert innerhalb von 48 Stunden nach Operation ist assoziiert mit der klinischen Prognose und der intensivmedizinischen Behandlungsdauer, wobei Gaies und Kollegen ab einem VIS ≥ 20 eine deutlich schlechtere Prognose der Kinder nachwiesen [98]. Durch Addition der Laufraten an Inotropika und Katecholaminen, die mit einem individuellen Faktor multipliziert werden ergibt sich der VIS wie folgt [96]:

$$\begin{aligned} \text{VIS} = & \text{Dopamin- Dosis } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] + \text{Dobutamin- Dosis } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] \\ & + 10 \times \text{Milrinon- Dosis } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] \\ & + 100 \times \text{Adrenalin- Dosis } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] \\ & + 100 \times \text{Noradrenalin- Dosis } [\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] \\ & + 10.000 \times \text{Vasopressin- Dosis } [\text{U}/\text{kg}/\text{min}] \end{aligned}$$

Die Laufraten wurden zu beiden postoperativen Messzeitpunkten dem Dokumentationssystem der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation (ICCA[®]) entnommen.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Programme SigmaPlot[®] (Systat Software, Inc. SigmaPlot for Windows, Version 9.0) und SPSS[®] (IBM SPSS Statistics, Version 24, 2016).

Wenn nicht anders gekennzeichnet, werden die Ergebnisse als Median (Range) dargestellt. Das hier definierte Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$ und beschreibt den überzufälligen Zusammenhang von Unterschieden zwischen den Messgrößen.

2.9.1 Test auf Normalverteilung

Als entscheidende Voraussetzung zur Durchführung verschiedener statistischer Test gilt die Normalverteilung der Stichprobe [99]. Mit Hilfe des Shapiro-Wilks-Test wird die Hypothese überprüft, ob die Daten einer Stichprobe normalverteilt also parametrisch sind [99]. Er ist auch bei kleiner Stichprobe aussagekräftig. Ist die Signifikanz unter 5 % ist die Hypothese zu verwerfen und es liegt keine Normalverteilung vor [99].

2.9.2 Parametrische Tests auf Unterschiede

Der T-Test untersucht, ob sich die Mittelwerte zweier Gruppen, die sich gegenseitig nicht beeinflussen, signifikant unterscheiden [99]. Hiermit werden Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und 2 bestimmt.

Bei einem Mittelwertvergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben wird die einfaktorielle Varianzanalyse, kurz ANOVA verwendet [99]. So werden die Gruppen P1-3 auf Unterschiede untersucht.

Bei abhängigen Stichproben, wie verschiedenen Messzeitpunkten, wird die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung angewandt [99]. Sie dient zur Untersuchung der drei Messzeitpunkte untereinander innerhalb der jeweiligen Gruppe. Um zwei Messzeitpunkte miteinander zu vergleichen wurde der abhängige T-Test verwendet, der einen signifikanten Unterschied bei zwei verbundenen Stichproben nachweist [99].

2.9.3 Nichtparametrische Tests auf Unterschiede

Um die Mittelwerte zweier Gruppen, die nicht normalverteilt sind und sich nicht gegenseitig beeinflussen, auf signifikante Unterschiede zu untersuchen wurde der Mann-Whitney- U- Test angewendet [99].

Bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben diente der Kruskal-Wallis Test zum Nachweis signifikanter Unterschiede [99].

Bei zwei verbundenen Gruppen zeigte der Wilcoxon- Test signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten einer Gruppe [99].

Um signifikante Veränderungen entlang aller drei Messzeitpunkte zu beweisen, wurde bei nicht normalverteilten Stichproben der Friedman- Test angewendet [99].

2.9.4 Test auf Gleichverteilung eines Merkmals

Um signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen aufzudecken, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, bei dem nominalverteilte Daten anhand eines Merkmals klassifiziert werden [99]. Unter Annahme der Gleichverteilung wird auf Signifikanz geprüft. Bei $p < 5 \%$ wird die Hypothese der Gleichverteilung verworfen und ein Geschlecht ist häufiger in der Gruppe vertreten.

2.9.5 Post-hoc-Analyse

Wenn sich bei der Untersuchung mehrerer Stichproben signifikante Unterschiede zeigen, folgt im Anschluss die Post-hoc-Analyse, um zu zeigen zwischen welchen Gruppen sich der Unterschied zeigt [99]. Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse schließt sich nach Testung auf Varianzhomogenität mittels Levene-Tests ($p > 0,05$) bei varianzhomogenen Gruppen der Tukey- HSD- Test und bei varianzhomogenen Gruppen der Tamhane-Test an [99].

Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung folgen abhängige T-Tests zwischen den einzelnen Gruppen [99].

Nach dem gleichen Prinzip folgen auf Kruskal-Wallis- Test und Friedman- Test jeweils Testungen mittels Mann- Whitney- U und Wilcoxon Test [99].

2.9.6 Diagramme

Durch Boxplots, zu Deutsch Kastendiagramme, wurden die verschiedenen Gruppen zu den drei Messzeitpunkten verglichen. Die Box entspricht dem Bereich, in dem mindestens 50% der Daten liegen, die Grenzen werden also durch das obere und untere Quartil (25. Und 75. Perzentile) gebildet [99]. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand, der ein Maß für die Streuung der Daten ist [99]. Die Linie innerhalb der Box entspricht dem Median [99]. Die Antennen (engl. Whiskers) zeigen die 5. und 95. Perzentile an [99].

Durch Liniendiagramme wurden die Veränderungen der einzelnen Parameter innerhalb der Kontrollgruppe dargestellt. Hierbei sind für jeden Parameter und Messzeitpunkt Mittelwert und Standardfehler angegeben.

Signifikante Unterschiede der Gruppen wurden durch Sternchen (*) gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich von Patienten mit HLHS und TGA

3.1.1 Patientenkollektiv

Die demographischen und chirurgischen Patientendaten von Patienten mit TGA (Gruppe 1) und Patienten mit HLHS (Gruppe 2) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die beiden Gruppen glichen sich in Bezug auf Alter, Größe und Gewicht. Es zeigte sich lediglich eine deutliche Knabenwendigkeit in Gruppe 1 bei ausgeglichener Geschlechterverteilung in Gruppe 2.

Die kardiopulmonale Bypasszeit (CPB) unterschied sich nicht signifikant zwischen arterieller Switch- Operation und Norwood-Operation. Die arterielle Switch- Operation wird dem RACHS-Score 4 zugeordnet, die Norwood-Operation dem RACHS-Score 6. Der postoperative Vasoactive- Inotropie-Score (VIS) war mit 15 nach Norwood- Operation signifikant höher als nach arterieller Switch- Operation mit 10.

Tabelle 3: Patientendaten der Gruppe 1 und 2

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
Patientenanzahl	13	13	
Geschlecht [m:w]	1:12	7:6	0,034
Alter [Wochen]	2 (1-30)	2 (1-16)	0,382
Gewicht [kg]	3,6 (3,0,5-9,8)	3,8 (2,7-5,6)	0,525
Größe [cm]	52 (50-71)	54 (47-62)	0,716
CPB [min]	171 (131-200)	197 (34-400)	0,506
RACHS-1 Score	4	6	
VIS postoperativ	10 (4-18,6)	15 (3-31,6)	0,002

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz $p < 0,05$
CPB: kardiopulmonaler Bypass; VIS: Vasoactive- Inotropie- Score

3.1.2 Perioperative Entwicklung der Parameter innerhalb der Gruppen

Gruppe 1: Transposition der großen Arterien

In Tabelle 4 sind die erhobenen Parameter zu den drei Messzeitpunkten bei Patienten mit TGA dargestellt.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) von 85,2 % (70,5-96,6 %) auf 98,4 % (97-99,7 %) und 98,0 % (96,2-99,1 %). Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) stieg ebenfalls signifikant von 49,8 % (43,8-55,2 %) über 56,4 % (49-63,3 %) auf 64,5 % (52,0-71,4 %). Die arterio-zerebrale

Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) und der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) stiegen zum zweiten Messzeitpunkt an und fielen zum dritten Messzeitpunkt ab. Diese Veränderungen waren statistisch signifikant: Die acDO₂ stieg von 5,8 ml/dl (4,8-7,7 ml/dl) auf 7,1 ml/dl (6,2-9,4 ml/dl) und fiel wieder auf 5,5 ml/dl (3,7-6,9 ml/dl). Der aCMRO₂ lag zu Beginn bei 4,7 AU (2,1-9,5 AU), zeigte eine Erhöhung auf 5,0 AU (3,8-8,5 AU) und lag zum Messzeitpunkt 3 bei 3,2 AU (2,5-48 AU). Signifikante Änderungen in der partiellen zerebralen Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) zeigten sich jedoch nicht, wobei die Werte zum dritten Messzeitpunkt tendenziell geringer waren. Bezüglich aHb, rcFlow, rcVelo und rcHb zeigten sich keine Unterschiede zu den drei Messzeitpunkten.

Tabelle 4: Perioperative Entwicklung in Gruppe 1: TGA - arterielle Switch- Operation

	MZ 1	MZ 2	MZ 3	p
aSO ₂ [%]	85,2 (70,5-96,6)	98,4 (97-99,7)	98,0 (96,2-99,1)	0,010
aHb [g/dl]	11,3 (10,4-15)	12,9 (11,7-14,2)	11,1 (9,8-14,4)	0,160
cSO ₂ [%]	49,8 (43,8-55,2)	56,4 (49-63,3)	64,5 (52,0-71,4)	0,002
rcFlow [AU]	71,7 (44,9-213,4)	69,5 (52,7-123,7)	68,3 (42,9-80,7)	0,300
rcVelo [AU]	77,9 (62,9-96,3)	75,5 (70,7-80,2)	75,9 (64-79,2)	0,265
rcHb [AU]	85,5 (60,7-122,4)	77,6 (51,9-96,1)	66,1 (53,8-71,7)	0,049
cFTOE	0,43 (0,25-0,52)	0,42 (0,36-0,51)	0,34 (0,26-0,47)	0,128
acDO ₂ [ml/dl]	5,8 (4,8-7,7)	7,1 (6,2-9,4)	5,5 (3,7-6,9)	0,039
aCMRO ₂ [AU]	4,7 (2,1-9,5)	5,0 (3,8-8,5)	3,2 (2,5-48)	0,032

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

TGA: Transposition der großen Arterien; MZ: Messzeitpunkt;

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Gruppe 2: Patienten mit HLHS – Norwood- Operation

Aus Tabelle 5 sind die Daten der Gruppe 2 zu den drei Messzeitpunkten zu entnehmen.

Es zeigte sich ein signifikanter Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂) von 95,6 % (80-98,5 %) zu Messzeitpunkt 1 auf 80,4 % (71,7-97,7%) und 77,3 % (71,5-99,4 %) zu Messzeitpunkt 2 und 3. Änderungen in der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) zeigten sich jedoch nicht. Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) zeigte einen kurzfristigen Anstieg zwischen erstem und zweiten Messzeitpunkt von 14,9 g/dl (11,9-16,8 g/dl) auf 15,5 g/dl (14,7-16,2 g/dl) um zum dritten Messzeitpunkt wieder auf 14,7 g/dl (13,1-16,0 g/dl) abzufallen.

Ein ähnlicher, jedoch nicht statistisch signifikanter Verlauf zeigte sich für die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb). In Bezug auf den relativen zerebralen Blutfluss (rcFlow) und die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) zeigten sich keine Unterschiede. Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) fiel signifikant von 5,1 AU (3,0-8,3 AU) über 3,8 AU (2,5-6,3 AU) auf 3,2 AU (2,1-6,1 AU) ab. Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) und die partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) fielen ebenfalls ab; dies zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

Tabelle 5: Perioperative Entwicklung in Gruppe 2 /P1: HLHS - Norwood- Operation

	MZ 1	MZ 2	MZ 3	p
aSO ₂ [%]	95,6 (80-98,5)	80,4 (71,7-97,7)	77,3 (71,5-99,4)	0,005
aHb [g/dl]	14,9 (11,9-16,8)	15,5 (14,7-16,2)	14,7 (13,1-16,0)	0,018
cSO ₂ [%]	53,8 (30-78,9)	54,2 (15,0-59,3)	55,1 (41,7-68,6)	0,529
rcFlow [AU]	68,8 (41,3-108,4)	63,2 (1,8-97,9)	67,0 (47,3-67,1)	0,344
rcVelo [AU]	74,3 (63,2-85,3)	69,1 (58,7-81,4)	73,2 (58,0-92,5)	0,391
rcHb [AU]	77,8 (58,4-460,5)	88,4 (58,1-131,8)	79,9 (55,9-121,9)	0,761
cFTOE	0,44 (0,19-0,65)	0,39 (0,24-0,82)	0,31 (0,20-0,48)	0,249
acDO ₂ [ml/dl]	7,6 (3,5-11,9)	6,2 (3,7-11,5)	4,8 (3,2-7,7)	0,066
aCMRO ₂ [AU]	5,1 (3,0-8,3)	3,8 (2,5-6,3)	3,2 (2,1-6,1)	0,041

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; MZ: Messzeitpunkt;

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

3.1.3 Vergleich von TGA und HLHS zu den drei Messzeitpunkten

In den Tabellen 6 bis 8 werden die erhobenen Parameter zu den jeweiligen drei Messzeitpunkten in Gruppe 1 und 2 gegenübergestellt.

Präoperative Messung: Messzeitpunkt 1

Zum Messzeitpunkt 1 zeigte sich zwischen den beiden Gruppen nur ein signifikanter Unterschied in der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb), der mit 11,3 g/dl (10,4-15 g/dl) in Gruppe 1 deutlich unter der aHb in Gruppe 2 mit 14,9 g/dl (11,9-16,8 g/dl) lag. Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) lag in Gruppe 2 tendenziell höher als in Gruppe 1 (95,6 % (80-98,5 % zu 85,2 % (70,5-96,6 %)). Die übrigen erhobenen Parameter unterschieden sich nicht zwischen den zwei Gruppen.

Tabelle 6: Präoperativ erhobene Parameter - Messzeitpunkt 1

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
aSO ₂ [%]	85,2 (70,5-96,6)	95,6 (80-98,5)	0,075
aHb [g/dl]	11,3 (10,4-15)	14,9 (11,9-16,8)	0,019
cSO ₂ [%]	49,8 (43,8-55,2)	53,8 (30-78,9)	0,608
rcFlow [AU]	71,7 (44,9-213,4)	68,8 (41,3-108,4)	0,347
rcVelo [AU]	77,9 (62,9-96,3)	74,3 (63,2-85,3)	0,135
rcHb [AU]	85,5 (60,7-122,4)	77,8 (58,4-160,5)	0,841
cFTOE	0,43 (0,25-0,52)	0,44 (0,19-0,65)	0,800
acDO ₂ [ml/dl]	5,8 (4,8-7,7)	7,6 (3,5-11,9)	0,107
aCMRO ₂ [AU]	4,7 (2,1-9,5)	5,1 (3,0-8,3)	0,904

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Postoperative Messung: Messzeitpunkt 2

Zum zweiten Messzeitpunkt war die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) in Gruppe 2 mit 80,4 % (71,7-97,7 %) deutlich niedriger als mit 98,4 % (97-99,7 %) in Gruppe 1. Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) unterschied sich jedoch nicht. Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) zeigte sich gegenüber 12,9 g/dl (11,7-14,2 g/dl) in Gruppe 1 mit 15,5 g/dl (14,7-16,2 g/dl) in Gruppe 2 signifikant erhöht. Dieser Unterschied deutete sich auch in der relativen zerebralen Hämoglobinmenge (rcHb) an. Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) war in Gruppe 2 geringer als in Gruppe 1, dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Es zeigte sich kein Unterschied im Vergleich von rcFlow, rcVelo, cFTOE und acDO₂.

Tabelle 7: Postoperativ erhobene Parameter - Messzeitpunkt 2

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
aSO ₂ [%]	98,4 (97-99,7)	80,4 (71,7-97,7)	0,000
aHb [g/dl]	12,9 (11,7-14,2)	15,5 (14,7-16,2)	0,001
cSO ₂ [%]	56,4 (49-63,3)	54,2 (15,0-59,3)	0,140
rcFlow [AU]	69,5 (52,7-123,7)	63,2 (1,8-97,9)	0,256
rcVelo [AU]	75,5 (70,7-80,2)	69,1 (58,7-81,4)	0,061
rcHb [AU]	77,6 (51,9-96,1)	88,4 (58,1-131,8)	0,110
cFTOE	0,42 (0,36-0,51)	0,39 (0,24-0,82)	0,677
acDO ₂ [ml/dl]	7,1 (6,2-9,4)	6,2 (3,7-11,5)	0,373
aCMRO ₂ [AU]	5,0 (3,8-8,5)	3,8 (2,5-6,3)	0,025

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Postoperative Messung: Messzeitpunkt 3

Auch zum Messzeitpunkt 3 zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂) mit 98,0 % (96,2-99,1 %) in Gruppe 1 und 77,3 % (71,5-99,4 %) in Gruppe 2. Nun unterschied sich auch die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) signifikant. In Gruppe 1 lag sie bei 64,5 % (52,0-71,4 %). Mit 55,1 % (41,7-68,6 %) lag sie in Gruppe 2 deutlich darunter. Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) und die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) waren in Gruppe 2 signifikant höher. Die aHb lag bei 14,7 g/dl (13,1-16,0 g/dl) im Vergleich zu 11,1 g/dl (9,8-14,4 g/dl) in Gruppe 2. Die rcHb betrug 79,9 AU (55,9-121,9 AU) in Gruppe 2 im Vergleich zu 66,1 AU (53,8-71,7 AU) in Gruppe 1. Bezüglich rcFlow, rcVelo, cFTOE, acDO₂ und aCMRO₂ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 8: Postoperativ erhobene Parameter - Messzeitpunkt 3

	Gruppe 1	Gruppe 2	p
aSO ₂ [%]	98,0 (96,2-99,1)	77,3 (71,5-99,4)	0,003
aHb [g/dl]	11,1 (9,8-14,4)	14,7 (13,1-16,0)	0,001
cSO ₂ [%]	64,5 (52,0-71,4)	55,1 (41,7-68,6)	0,007
rcFlow [AU]	68,3 (42,9-80,7)	67,0 (47,3-67,1)	0,430
rcVelo [AU]	75,9 (64-79,2)	73,2 (58,0-92,5)	0,906
rcHb [AU]	66,1 (53,8-71,7)	79,9 (55,9-121,9)	0,016
cFTOE	0,34 (0,26-0,47)	0,31 (0,20-0,48)	0,663
acDO ₂ [ml/dl]	5,5 (3,7-6,9)	4,8 (3,2-7,7)	0,769
aCMRO ₂ [AU]	3,2 (2,5-4,8)	3,2 (2,1-6,1)	0,599

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz.

3.1.4 Zusammenfassende Darstellung der erhobenen Parameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse für jeden Parameter einzeln als Diagramm dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden innerhalb und zwischen den Gruppen markiert.

Arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂)

Präoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wobei die aSO₂ bei Patienten mit TGA tendenziell niedriger war als bei Patienten mit HLHS.

Nach arterieller Switch- Operation zeigte sich ein signifikanter Anstieg der aSO₂. Im Vergleich dazu kam es zu einem Abfall nach Norwood- Operation. Somit lag aSO₂ in Gruppe 1 zu beiden postoperativen Messzeitpunkten signifikant über den Werten der Gruppe 2 (siehe Abb. 6).

Arterielle Hämoglobinmenge (aHb)

Zu allen drei Messzeitpunkten zeigten sich in Gruppe 2/P1 höhere Werte der aHb als in Gruppe. In beiden Gruppen zeigte sich ein postoperativer Anstieg, welcher in Gruppe 2 signifikant war. Weiter zeigte sich ein Abfall zwischen den beiden postoperativen Messzeitpunkten, welcher ebenfalls in Gruppe 2 signifikant war (siehe Abb. 7).

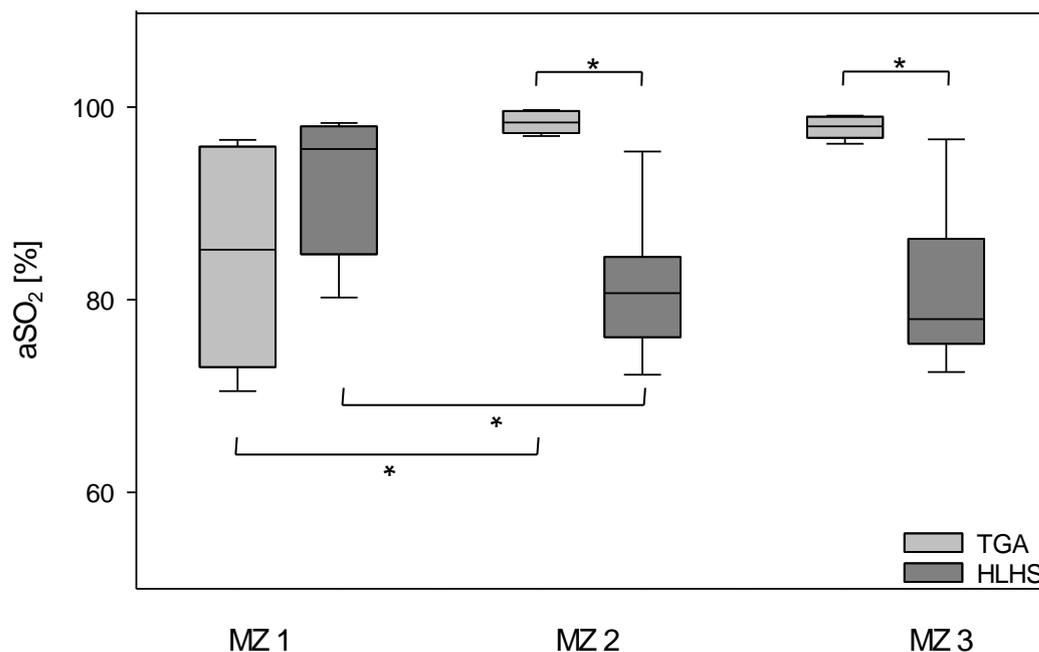


Abbildung 6: Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) zu den drei Messzeitpunkten
 MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. *statistisch signifikant (p < 0,05).

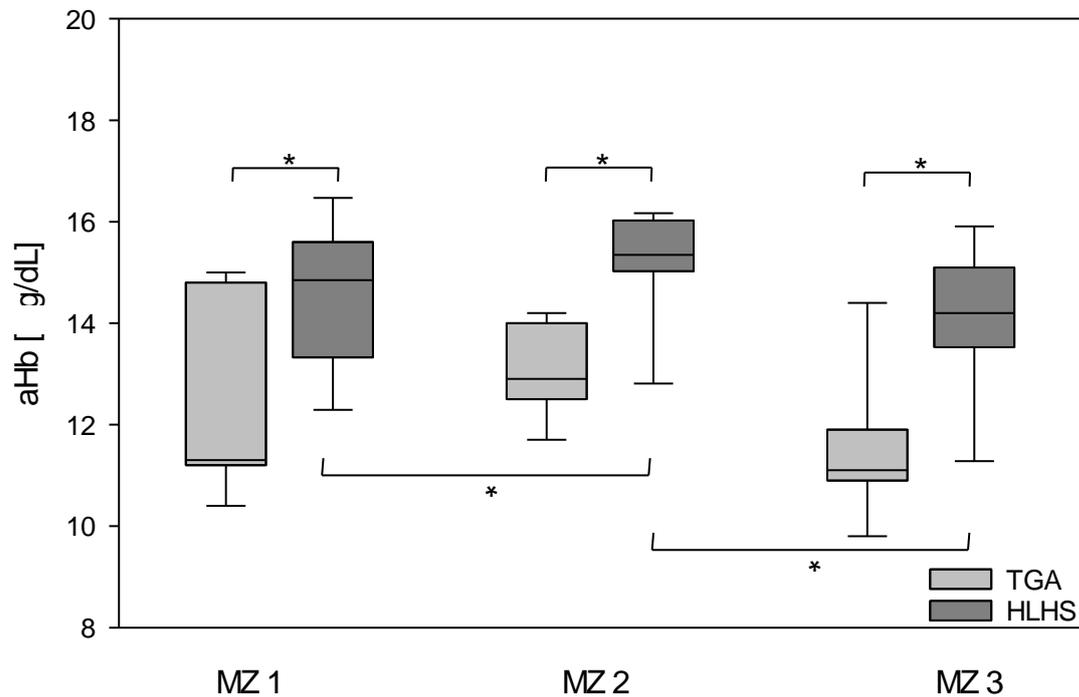


Abbildung 7: Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) zu den drei Messzeitpunkten
 MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. * statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂)

Nach arterieller Switch- Operation zeigte sich ein signifikanter Anstieg der cSO₂. Dahingegen zeigten sich konstante Werte nach Norwood- Operation, sodass zum dritten Messzeitpunkt die cSO₂ in Gruppe 1 signifikant über der cSO₂ in Gruppe 2 lag (siehe Abb. 8).

Relativer zerebraler Blutfluss (rcFlow) und relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder innerhalb der jeweiligen Gruppe zu den drei Messzeitpunkten. Zu Messzeitpunkt 1 war die rcVelo in Gruppe 1 tendenziell höher als in Gruppe 2 (siehe Abb. 9, 10).

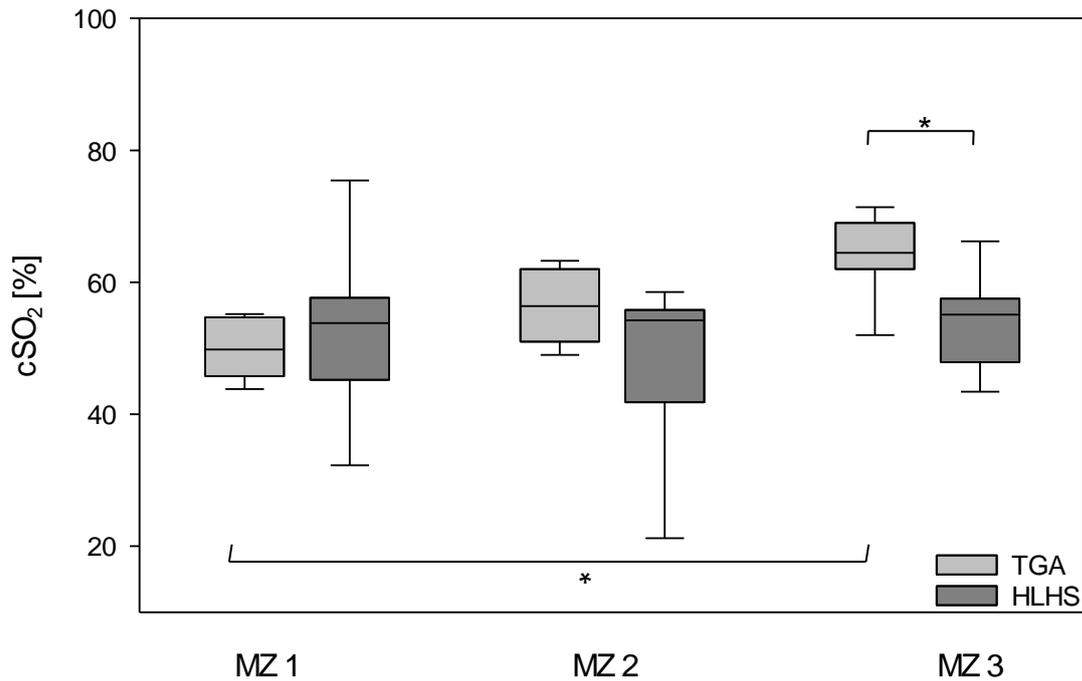


Abbildung 8: Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) zu den drei Messzeitpunkten
 MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. * statistisch signifikant ($p < 0,05$)

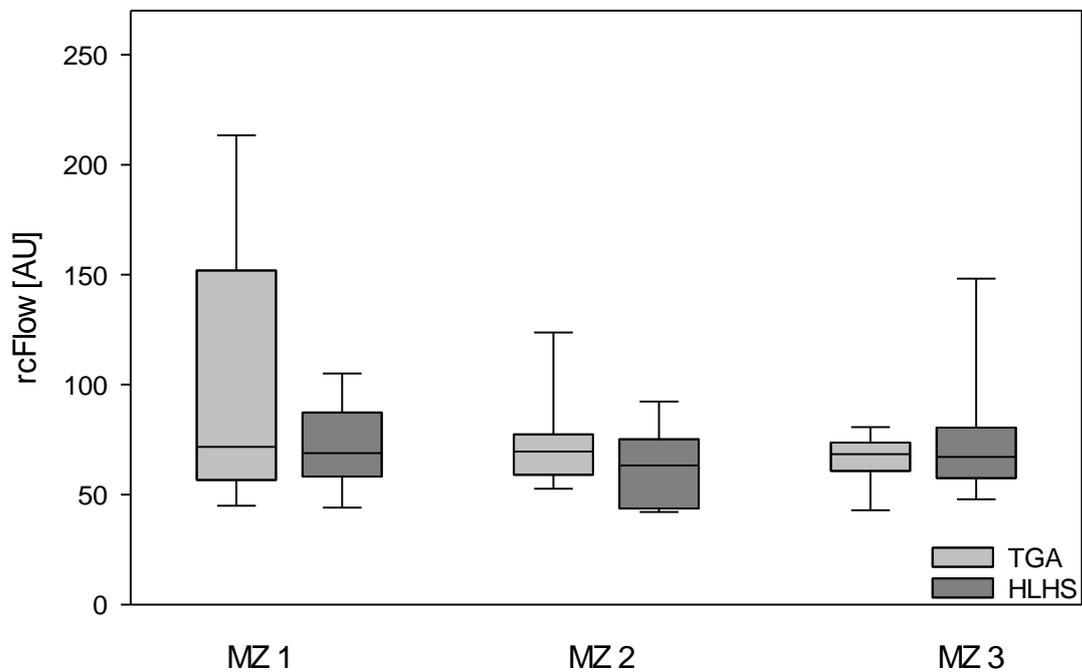


Abbildung 9: Der relative zerebrale Blutfluss (rcFlow) zu den drei Messzeitpunkten
 MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom.

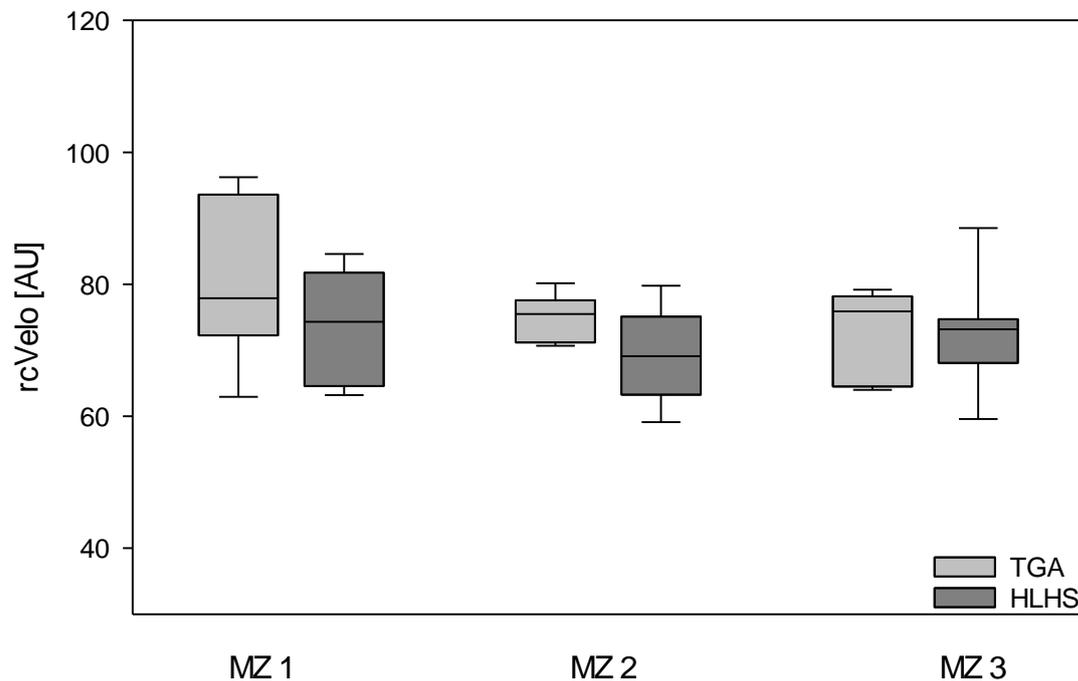


Abbildung 10: Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) zu den drei Messzeitpunkten

MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb)

Prä- und direkt postoperativ unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht. Zum Messzeitpunkt 3 lag die rcHb in Gruppe 2 signifikant über den Werten der Gruppe 1. Demnach zeigte sich ein signifikanter postoperativer Abfall in Gruppe 1, wobei die rcHb in Gruppe 2 eher anstieg (siehe Abb. 11).

Partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE)

In beiden Gruppen fiel ein signifikanter Abfall zwischen zweitem und drittem Messzeitpunkt auf. (siehe Abb. 12). Somit zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

In Gruppe 1 zeigte sich ein kurzfristiger Anstieg zum Messzeitpunkt 2 mit anschließend signifikantem Abfall. Die Reduktion der acDO₂ in Gruppe 2 zeigte ebenfalls statistische Signifikanz. Unterschiede zwischen den zwei Gruppen wurden nicht nachgewiesen (siehe Abb. 13).

Annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO₂)

Der aCMRO₂ war präoperativ in beiden Gruppen auf ähnlichem Niveau, zeigte jedoch in Gruppe 1 eine größere Streuung. In beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Abfall der aCMRO₂. Zu Messzeitpunkt 2 lag der aCMRO₂ in Gruppe 2 signifikant unter den Werten der Gruppe 1. Zu Messzeitpunkt 3 war dieser Unterschied nicht mehr signifikant (siehe Abb. 14).

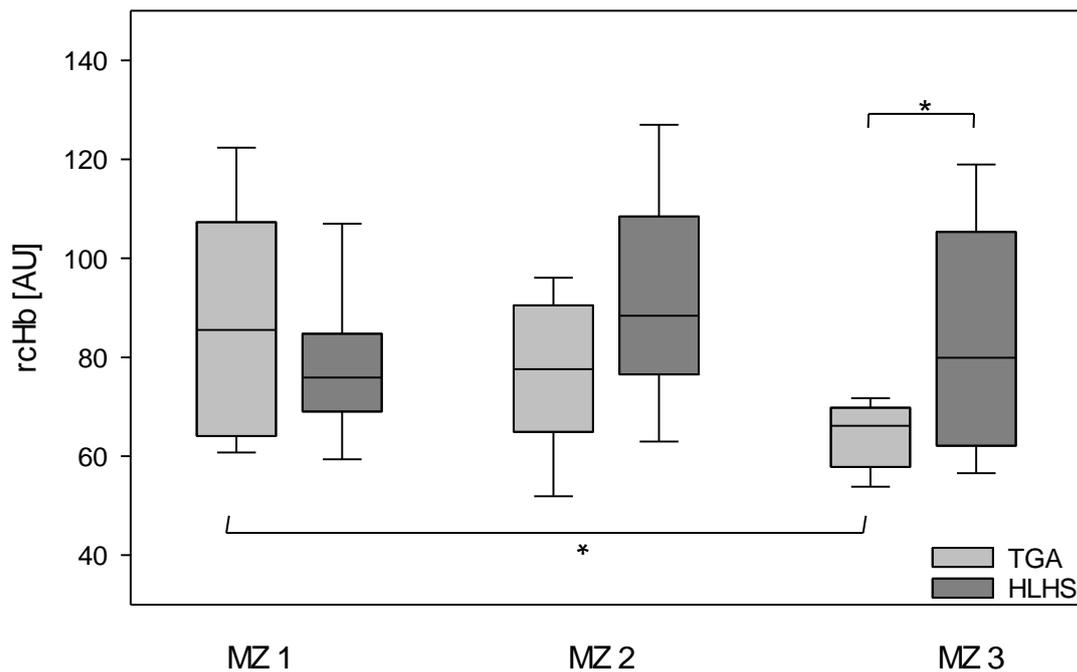


Abbildung 11: Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) zu den drei Messzeitpunkten
MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS:
Hypoplastisches Linksherzsyndrom. *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

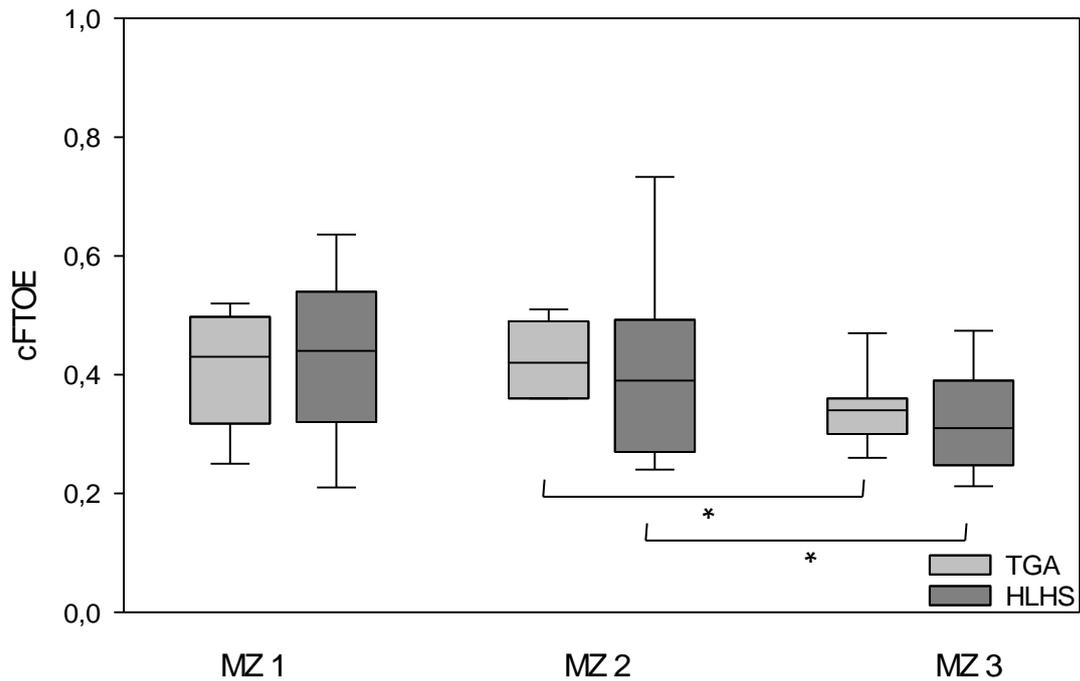


Abbildung 12: Die partielle zerebrale Gewebesauerstoffextraktion (cFTOE) zu den drei Messzeitpunkten

MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

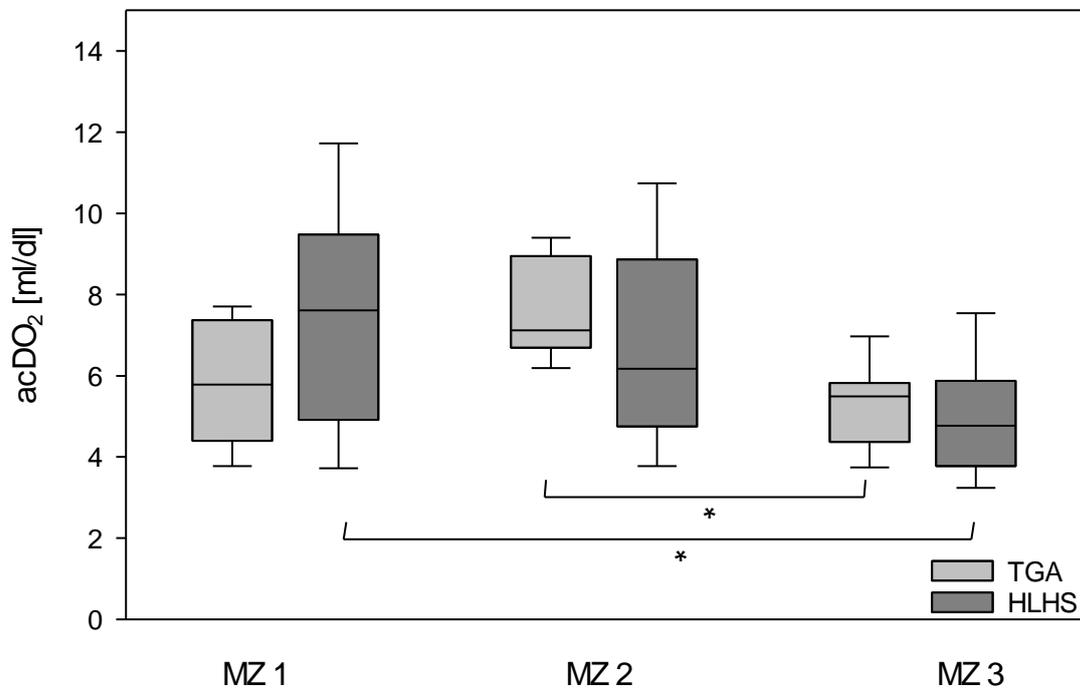


Abbildung 13: Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) zu den drei Messzeitpunkten

MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

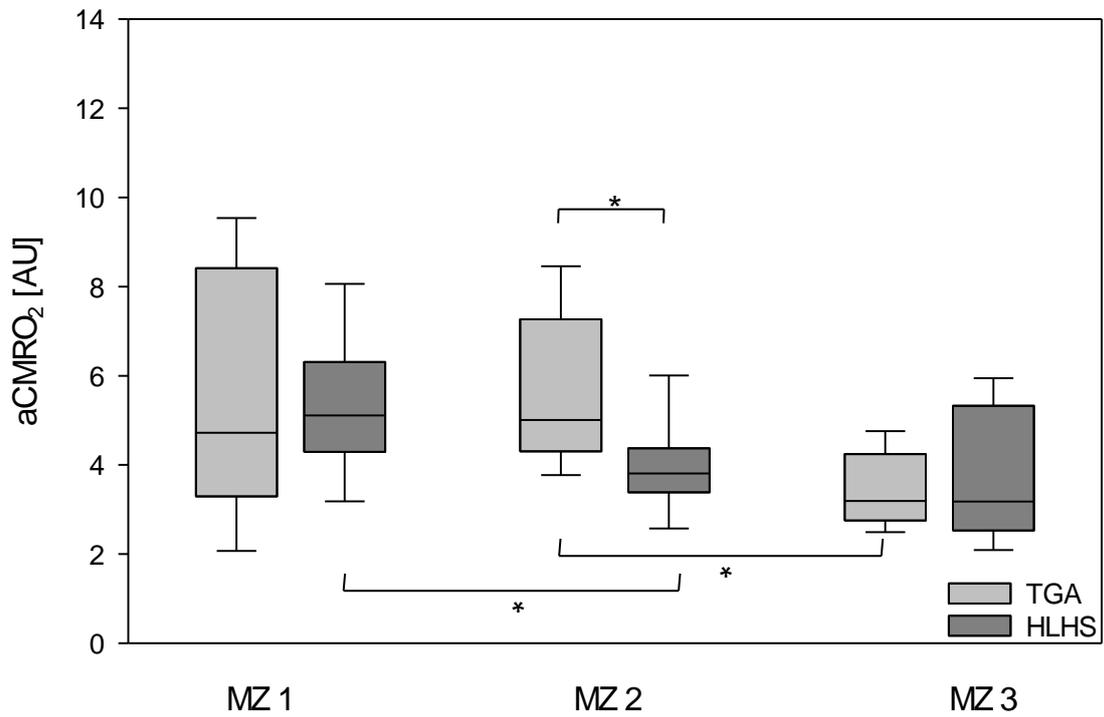


Abbildung 14: Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) zu den drei Messzeitpunkten
 MZ: Messzeitpunkt; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. *statistisch signifikant (p < 0,05)

3.2 Vergleich der Palliationsschritte des HLHS

3.2.1 Patientenkollektiv

In Tabelle 9 sind die demographischen und chirurgischen Patientendaten der Gruppen P1 bis P3 aufgeführt. Gruppe P1 umfasst 13 Patienten, sechs weibliche und sieben männliche, die im durchschnittlichen Alter von 2 Wochen mit einem Körpergewicht von 3,8 kg und einer Körpergröße von 54 cm aufgrund eines hypoplastischen Linksherzsyndroms eine Norwood-Operation erhielten, die der Kategorie 6 des RACHS- Scores zugeordnet wird. 11 Patienten erhielten eine Glenn- Operation. Diese Gruppe P2 bestand aus sechs weiblichen und fünf männlichen Patienten, die im Mittel sechs Monate alt, 5,8 kg schwer und 64 cm groß waren. Die Glenn- Operation fällt unter einen RACHS-1 Score von 2. Gruppe P3 bestand aus 9 Patienten, sechs männlich und drei weiblich, die im durchschnittlichen Alter von 41 Monaten bei einer mittleren Größe von 97 cm und einem mittleren Gewicht von 13,95 kg eine Fontan-Operation erhielten. Die Operation fällt in Kategorie 3 des RACHS-1 Scores.

Tabelle 9: Patientendaten der Gruppen P1-3

	Gruppe P1	Gruppe P2	Gruppe P3
Patientenzahl	13	11	9
Geschlecht [m:w]	7:6	6:5	6:3
Alter [Wochen]	2 (1-16)	27 (11-29)	226 (134-320)
Gewicht [kg]	3,8 (2,7-5,6)	5,8 (4,0-10,2)	13,9 (11,5-15,8)
Größe [cm]	54 (47-62)	64 (59,-81,0)	97 (91,0-103,0)
CPB [min]	197 (34-400)	47,5 (34,0-128,0)	55,5 (40,0-70,0)
RACHS-1 Score	6	2	3
VIS postoperativ	15 (3-31,6)	7 (0-14,5)	15 (4-27)

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz $p < 0,05$.

CPB: Kardiopulmonaler Bypass; VIS: Vasoactive- Inotropie- Score

Die Geschlechterverteilung war in allen drei Gruppen ausgewogen. Alter, Größe und Gewicht unterschieden sich signifikant. Die mittlere kardiopulmonale Bypass-Zeit in Gruppe P1 war mit 197 min (34-400 min) deutlich länger als in Gruppe P2 mit 47,5 min (34-128 min) und P3 mit 55,5 min (40-70 min). Der Vasoactive- Inotropie-Score (VIS) lag mit 7 (0-14,5) nach Glenn-Operation deutlich unter dem VIS nach Norwood- und Fontan- Operation mit durchschnittlich 15, welcher jeweils eine große interindividuelle Streuung zeigte.

3.2.2 Perioperative Entwicklung der Parameter innerhalb der drei Gruppen

Die Entwicklung der Parameter vor und nach erstem Palliationsschritt ist in Abschnitt 3.1.2, S. 44f und Tabelle 5 zu finden.

Gruppe P2: Patienten mit HLHS – Glenn- Operation

In der Tabelle 10 sind die erhobenen Parameter zu den drei Messzeitpunkten vor und nach Glenn- Operation dargestellt.

Tabelle 10: Perioperative Entwicklung in Gruppe P2: HLHS - Glenn- Operation

	MZ 1	MZ 2	MZ 3	p
aSO ₂ [%]	82,0 (72,9-87,1)	82,1 (71,2-84,8)	79,7 (75,1-90,0)	0,411
aHb [g/dl]	14,6 (13,4-16,8)	13,3 (11,3-16,8)	13,9 (13-16,0)	0,087
cSO ₂ [%]	40,8 (28,8-53,0)	55,8 (34-62,8)	55,9 (34,-61,5)	0,001
rcFlow [AU]	65,8 (41,3-101,9)	60,2 (36,6-102,4))	65,5 (33,0-129,9)	0,493
rcVelo [AU]	81,8 (65,7-88,8)	76,6 (59,7-77,2)	70,5 (62,1-89,7)	0,038
rcHb [AU]	85,2 (61,6-119,7)	64,4 (46,2-98,9)	77,4 (53,8-101,8)	<0,001
cFTOE	0,52 (0,28-0,63)	0,30 (,22-0,53)	0,32 (0,22-0,56)	<0,001
acDO ₂ [ml/dl]	8,7 (3,7-11,2)	4,8 (3,25-7,76)	4,3 (3,4-8,5)	<0,001
aCMRO ₂ [AU]	5,8 (2,7-8,8)	3,1 (1,3-5,2)	3,1 (1,5-7,4)	<0,001

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; MZ: Messzeitpunkt

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) von 40,8 % (28,8-53,0 %) zum ersten Messzeitpunkt auf 55,8 % (34-62,8 %) und 55,9 % (34,-61,5 %) zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten. Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) unterschied sich jedoch nicht wesentlich. Änderungen bezüglich der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb) und des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow) konnten ebenfalls nicht gezeigt werden. Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) fiel nach dem ersten Messzeitpunkt signifikant von 85,2 AU (61,6-119,7 AU) auf 64,4 AU (46,2-98,9 AU) ab und zeigte zum dritten Messzeitpunkt einen leichten Anstieg auf 77,4 AU (53,8-101,8 AU). Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) verringerte sich deutlich von 81,8 AU (65,7-88,8 AU) präoperativ auf 76,6 AU (59,7-77,2 AU) und 70,5 AU (62,1-89,7 AU) zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Abfall der partiellen zerebralen Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE), der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) und des

annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes (aCMRO₂): der cFTOE fiel von 0,52 (0,28-0,63) auf 0,30 (,22-0,53) und 0,32 (0,22-0,56). Die acDO₂ verringerte sich von 8,7 ml/dl (3,7-11,2 ml/dl) über 4,8 ml/dl (3,25-7,76 ml/dl) auf 4,3 ml/dl (3,4-8,5 ml/dl) und der aCMRO₂ nahm von 5,8 AU (2,7-8,8 AU) auf 3,1 AU (1,3-5,2 AU) und 3,1 AU (1,5-7,4 AU) ab.

Gruppe P3: Patienten mit HLHS – Fontan- Operation

Tabelle 11 zeigt die Entwicklung der erhobenen Parameter vor und nach Fontan-Operation.

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) stieg von 90,7 % (87,9-98,8 %) vor Operation auf 98,5 % (96,5-99,0 %) und 94,3 % (92,8-97,2 %) nach Operation an. Es zeigte sich korrespondierend ein Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) von 44,8 % (43,8-59,9 %) auf 62,6 % (44,1-71,3 %) und 72,8 % (69,5-78,3%). Außerdem zeigte sich ein Abfall der partiellen zerebralen Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) von 0,50 (0,39-0,51) auf 0,36 (0,28-0,55) und 0,23 (0,19-0,25). Die arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) fiel von 8,6 ml/dl (7,5-10,0 ml/dl) auf 5,9 ml/dl (4,7-7,9 ml/dl) und 3,5 ml/dl (3,4-4,6 ml/dl). Ebenso verringerte sich der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) von 5,9 AU (3,9-6,7 AU) auf 3,2 AU (2,2-4,2 AU) und 2,4 AU (1,7-2,6 AU). Diese Veränderungen waren jedoch nicht statistisch signifikant. Bezüglich aHb, rcFlow, rcVelo und rcHb zeigten sich keine Veränderungen.

Tabelle 11: Perioperative Entwicklung in Gruppe P3: HLHS - Fontan-Operation

	MZ 1	MZ 2	MZ 3	p
aSO ₂ [%]	90,7 (87,9-98,8)	98,5 (96,5-99,0)	94,3 (92,8-97,2)	0,243
aHb [g/dl]	14,4 (14,2-15,4)	11,9 (10,8-14,2)	13,4 (10,9-15,7)	0,391
cSO ₂ [%]	44,8 (43,8-59,9)	62,6 (44,1-71,3)	72,8 (69,5-78,3)	0,050
rcFlow [AU]	65,9 (46,4-87,7))	53,4 (49,9-53,7)	56,8 (48,2-68,4)	0,717
rcVelo [AU]	71,8 (69,2-75,6)	66,7 (64,0-72,2)	71,6 (69,6-85,5)	0,474
rcHb [AU]	68,1 (49,9-75,8)	61,3 (49,8-92,8)	81,9 (69,0-92,2)	0,324
cFTOE	0,50 (0,39-0,51)	0,36 (0,28-0,55)	0,23 (0,19-0,25)	0,097
acDO ₂ [ml/dl]	8,6 (7,5-10,0)	5,9 (4,7-7,9)	3,5 (3,4-4,6)	0,050
aCMRO ₂ [AU]	5,9 (3,9-6,7)	3,2 (2,2-4,2)	2,4 (1,7-2,6)	0,054

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; MZ: Messzeitpunkt;

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

3.2.3 Vergleich der Palliationsschritte zu den drei Messzeitpunkten

Präoperative Messung: Messzeitpunkt 1

Die präoperativ erhobenen Parameter vor dem jeweiligen Palliationsschritt sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Präoperativ erhobene Parameter der Gruppen P1-3: Messzeitpunkt 1

	Gruppe P1	Gruppe P2	Gruppe P3	p
aSO ₂ [%]	95,6 (80-98,5)	82,0 (72,9-87,1)	90,7 (87,9-98,8)	0,005
aHb [g/dl]	14,9 (11,9-16,8)	14,6 (13,4-16,8)	14,4 (14,2-15,4)	0,779
cSO ₂ [%]	53,8 (30-78,9)	40,8 (28,8-53,0)	44,8 (43,8-59,9)	0,056
rcFlow [AU]	68,8 (41,3-108,4)	65,8 (41,3-101,9)	65,9 (46,4-87,7)	0,867
rcVelo [AU]	74,3 (63,2-85,3)	81,8 (65,7-88,8)	71,8 (69,2-75,6)	0,039
rcHb [AU]	77,8 (58,4-460,5)	85,2 (61,6-119,7)	68,1 (49,9-75,8)	0,144
cFTOE	0,44 (0,19-0,65)	0,52 (0,28-0,63)	0,50 (0,39-0,51)	0,599
acDO ₂ [ml/dl]	7,6 (3,5-11,9)	8,7 (3,7-11,2)	8,6 (7,5-10,0)	0,828
aCMRO ₂ [AU]	5,1 (3,0-8,3)	5,8 (2,7-8,8)	5,9 (3,9-6,7)	0,949

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05.

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Die präoperative arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) lag vor Glenn- Operation mit 82,0 % (72,9-87,1 %) signifikant unter den Werten vor Norwood- Operation mit 95,6 % (80-98,5 %) und Fontan- Operation mit 90,7 % (87,9-98,8 %). Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) zeigte vor Glenn- Operation ebenfalls die geringsten Werte, dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) fiel vor Glenn- Operation mit 81,8 AU (65,7-88,8 AU) signifikant höher aus als vor Norwood- Operation mit 74,3 AU (63,2-85,3 AU) oder Fontan- Operation mit 71,8 AU (69,2-75,6 AU). Es zeigten sich keine präoperativen Unterschiede bezüglich aHb, rcFlow, rcHb, cFTOE, acDO₂ und aCMRO₂.

Postoperative Messungen: Messzeitpunkt 2 und 3

Der direkte Vergleich der postoperativ erhobenen Parameter zu den Messzeitpunkten 2 und 3 wird in den Tabellen 13 und 14 aufgeführt.

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) unterschied sich zu beiden postoperativen Messzeitpunkten signifikant zwischen den drei Gruppen. Nach Fontan- Operation lag sie mit 98,5 % (96,5-99,0 %) und 94,3 % (92,8-97,2 %) deutlich über den Werten nach Norwood- Operation mit 80,4 % (71,7-97,7 %)

und 77,3 % (71,5-99,4 %) sowie nach Glenn- Operation mit 82,1 % (71,2-84,8 %) und 79,7 % (75,1-90,0 %). Zu Messzeitpunkt 3 lag auch die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) nach Fontan- Operation mit 72,8 % (69,5-78,3 %) signifikant über den Werten nach Norwood- und Glenn- Operation (55,1 % (41,7-68,6 %) und 55,9 % (34,-61,5 %)). Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) lag zu Messzeitpunkt 2 mit 11,9 g/dl (10,8-14,2 g/dl) nach Fontan- Operation statistisch signifikant unter den arteriellen Hämoglobinwerten nach Norwood- Operation mit 15,5 g/dl (14,7-16,2 g/dl) und nach Glenn- Operation mit 13,3 g/dl (11,3-16,8 g/dl). Dieser Unterschied war zu Messzeitpunkt 3 nicht nachweisbar. Im postoperativen Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich rcFlow, rcHb, rcVelo, cFTOE, acDO₂ und aCMRO₂.

Tabelle 13: Postoperativ erhobene Parameter der Gruppe P1-3: Messzeitpunkt 2

	Gruppe P1	Gruppe P2	Gruppe P3	p
aSO ₂ [%]	80,4 (71,7-97,7)	82,1 (71,2-84,8)	98,5 (96,5-99,0)	0,008
aHb [g/dl]	15,5 (14,7-16,2)	13,3 (11,3-16,8)	11,9 (10,8-14,2)	0,006
cSO ₂ [%]	54,2 (15,0-59,3)	55,8 (3,4-62,8)	62,6 (44,1-71,3)	0,138
cFlow [AU]	63,2 (1,8-97,9)	60,2 (36,6-102,4)	53,4 (49,9-53,7)	0,710
cVelo [AU]	69,1 (58,7-81,4)	76,6 (59,7-77,2)	66,7 (64,0-72,2)	0,405
rHb [AU]	88,4 (58,1-131,8)	64,4 (46,2-98,9)	61,3 (49,8-92,8)	0,009
cFTOE	0,39 (0,24-0,82)	0,30 (,22-0,53)	0,36 (0,28-0,55)	0,430
acDO ₂ [ml/dl]	6,2 (3,7-11,5)	4,8 (3,25-7,76)	5,9 (4,7-7,9)	0,078
aCMRO ₂ [AU]	3,8 (2,5-6,3)	3,1 (1,3-5,2)	3,2 (2,2-4,2)	0,198

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Tabelle 14: Postoperativ erhobene Parameter der Gruppen P1-3: Messzeitpunkt 3

	Gruppe P1	Gruppe P2	Gruppe P3	p
aSO ₂ [%]	77,3 (71,5-99,4)	79,7 (75,1-90,0)	94,3 (92,8-97,2)	0,035
aHb [g/dl]	14,7 (13,1-16,0)	13,9 (13-16,0)	13,4 (10,9-15,7)	0,746
cSO ₂ [%]	55,1 (41,7-68,6)	55,9 (34,-61,5)	72,8 (69,5-78,3)	0,019
rcFlow [AU]	67,0 (47,3-67,1)	65,5 (33,0-129,9)	56,8 (48,2-68,4)	0,631
rcVelo [AU]	73,2 (58,0-92,5)	70,5 (62,1-89,7)	71,6 (69,6-85,5)	0,873
rcHb [AU]	79,9 (55,9-121,9)	77,4 (53,8-101,8)	81,9 (69,0-92,2)	0,762
cFTOE	0,31 (0,20-0,48)	0,32 (0,22-0,56)	0,23 (0,19-0,25)	0,186
acDO ₂ [ml/dl]	4,8 (3,2-7,7)	4,3 (3,4-,5)	3,5 (3,4-4,6)	0,409
aCMRO ₂ [AU]	3,2 (2,1-6,1)	3,1 (1,5-7,4)	2,4 (1,7-2,6)	0,331

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

3.2.4 Vergleich mit einer herzgesunden Kontrollgruppe

Den drei Palliationsschritten wurde jeweils eine gleichaltrige Kontrollgruppe zugeordnet, um den Verlauf des HLHS mit der physiologischen Entwicklung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zu vergleichen. Jede Kontrollgruppe bestand aus zehn Kindern. Zu Messzeitpunkt 1, also im präoperativen Zustand wurden die drei Palliationsschritte mit der jeweiligen herzgesunden Kontrollgruppe verglichen.

Vergleich Gruppe P1 (Norwood-Operation) mit Kontrollgruppe

Wie in Tabelle 15 dargestellt, war die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) vor Norwood- Operation signifikant niedriger als in der gleichaltrigen Kontrollgruppe (Vergleiche 95,6 % (80-98,5 %) zu 98,7 % (90-100 %)). Bis auf die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) unterschieden sich die übrigen Parameter nicht. Diese war vor Norwood-Operation mit 7,6 ml/dl (3,5-11,9 ml/dl) signifikant größer als in der Kontrollgruppe mit 5,7 ml/dl (1,0-8,5 ml/dl).

Tabelle 15: Vergleich der Gruppe P1 (Norwood- Operation) mit Kontrollgruppe

	Gruppe P1	Gruppe K 1	p
Alter [Wochen]	2 (1-16)	2 (1-6)	0,300
aSO ₂ [%]	95,6 (80-98,5)	98,7 (90-100)	0,010
aHb [g/dl]	14,9 (11,9-16,8)	13,7 (10,0-17,7)	0,147
cSO ₂ [%]	53,8 (30-78,9)	62,3 (53,9-85,8)	0,133
rcFlow [AU]	68,8 (41,3-108,4)	82,7 (60,2-142,8)	0,155
rcVelo [AU]	74,3 (63,2-85,3)	78,2 (72,2-87,6)	0,353
rcHb [AU]	77,8 (58,4-460,5)	74,1 (49,0-105,7)	0,321
cFTOE	0,44 (0,19-0,65)	0,4 (0,05-0,46)	0,072
acDO ₂ [ml/dl]	7,6 (3,5-11,9)	5,7 (1,0-8,5)	0,025
aCMRO ₂ [AU]	5,1 (3,0-8,3)	4,7 (0,8-6,7)	0,214

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Vergleich Gruppe P2 (Glenn-Operation) mit Kontrollgruppe

In Tabelle 16 werden die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Patienten vor Glenn- Operation und der Kontrollgruppe dargestellt.

Die arterielle (aSO₂) und zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) war in der Kontrollgruppe deutlich höher als vor Glenn-Operation (Vergleiche 98 % (97-99

%) zu 82,0 % (72,9-87,1 %) und 68,3 % (32,5-83,8 %) zu 40,8 % (28,8-53,0 %). Auch die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) unterschied sich signifikant: Mit 11,05 g/dl (9,8-12,7 g/dl) in der Kontrollgruppe war sie deutlich niedriger als mit 14,6 g/dl (13,4-1,8 g/dl) vor Glenn- Operation. Die partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) war im Vergleich zur Kontrollgruppe vor Glenn- Operation signifikant erhöht mit 0,52 (0,28-0,63) im Vergleich zu 0,31 (0,14-0,67). Auch die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) war vor Glenn- Operation mit 8,7 ml/dl (3,7-11,2 ml/dl) größer als in der Kontrollgruppe mit 4,66 ml/dl (2,2-9,8 ml/dl). Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) war ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe vor Glenn- Operation signifikant erhöht (5,8 AU (2,7-8,8 AU) zu 2,72 AU (1,7-3,5 AU). Kein Unterschied zeigte sich bezüglich rcFlow), rcVelo und rcHb.

Tabelle 16: Vergleich der Gruppe P2 (Glenn- Operation) mit Kontrollgruppe

	Gruppe P2	Gruppe K 2	p
Alter [Wochen]	27 (11-29)	28,5 (17-43)	0,709
aSO ₂ [%]	82,0 (72,9-87,1)	98 (97-99)	<0,001
aHb [g/dl]	14,6 (13,4-1,8)	11,05 (9,8-12,7)	<0,001
cSO ₂ [%]	40,8 (28,8-53,0)	68,3 (32,5-83,8)	<0,001
rcFlow [AU]	65,8 (41,3-101,9)	53,9575 (35,9-77,8)	0,092
rcVelo [AU]	81,8 (65,7-88,8)	82,9 (55,6-89,4)	0,526
rcHb [AU]	85,2 (61,6-119,7)	73,55 (51,5-275,8)	0,439
cFTOE	0,52 (0,28-0,63)	0,31(0,14-0,67)	0,023
acDO ₂ [ml/dl]	8,7 (3,7-11,2)	4,66 (2,2-9,8)	0,006
aCMRO ₂ [AU]	5,8 (2,7-8,8)	2,72 (1,7-3,5)	0,001

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Vergleich Gruppe P3 (Fontan-Operation) mit Kontrollgruppe

In Tabelle 17 werden die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Kontrollgruppe und Patienten vor Fontan- Operation dargestellt. Hier zeigte sich ein Unterschied statistischer Signifikanz in der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂), die in der Kontrollgruppe mit 67,5 % (39,9-76,3 %) deutlich über den Werten vor Fontan- Operation mit 44,8 % (43,8-59,9 %) lag. Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) unterschied sich jedoch nicht signifikant. Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) war im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 11,6 g/dl (10,7-12,5 g/dl) vor Fontan-

Operation mit 14,4 g/dl (14,2-15,4 g/dl) deutlich größer. Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) war in der Kontrollgruppe mit 82,9 AU (73,2-91,1 AU) signifikant höher als vor Fontan- Operation mit 71,8 AU (69,2-75,6 AU). Partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE), arterio-zerebrale Sauerstoffgehalts-differenz (acDO₂) und annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) waren vor Fontan- Operation ebenfalls signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der cFTOE lag bei 0,50 (0,39-0,51) im Vergleich zu 0,3 (0,22-0,60) in der Kontrollgruppe. Die acDO₂ vor Fontan- Operation war 8,6 ml/dl (7,5-10,0 ml/dl) im Vergleich zu 4,8 ml/dl (3,3-8,7 ml/dl) in der Kontrollgruppe. Der aCMRO₂ lag mit 5,9 AU (3,9-6,7 AU) über den Werten der Kontrollgruppe (3,0 AU (1,9-3,8 AU)). Die rcHb oder der rcFlow unterschieden sich nicht zwischen den Patienten vor Fontan- Operation und der Kontrollgruppe.

Tabelle 17: Vergleich der Gruppe P3 (Fontan- Operation) mit Kontrollgruppe

	Gruppe P3	Gruppe K 3	p
Alter [Wochen]	226 (134-320)	128 (91-247)	0,176
aSO ₂ [%]	90,7 (87,9-98,8)	97,5 (96-99)	0,120
aHb [g/dl]	14,4 (14,2-15,4)	11,6 (10,7-12,5)	<0,001
cSO ₂ [%]	44,8 (43,8-59,9)	67,5 (39,9-76,3)	0,017
rcFlow [AU]	65,9 (46,4-87,7)	56,3 (44,1-119,3)	0,572
rcVelo [AU]	71,8 (69,2-75,6)	82,9 (73,2-91,1)	0,004
rcHb [AU]	68,1 (49,9-75,8)	67,4 (47,3-101,8)	0,461
cFTOE	0,50 (0,39-0,51)	0,3 (0,22-0,60)	0,037
acDO ₂ [ml/dl]	8,6 (7,5-10,0)	4,8 (3,3-8,7)	0,002
aCMRO ₂ [AU]	5,9 (3,9-6,7)	3,0 (1,9-3,8)	0,000

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

3.2.5 Zusammenfassende Darstellung der erhobenen Parameter

Es folgt die Darstellung der Ergebnisse für jeden erhobenen Parameter einzeln als Diagramm. Die Daten der drei Palliationsschritte zu den drei Messzeitpunkten wurden jeweils der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Statistisch signifikante Unterschiede wurden markiert.

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂)

Präoperativ zeigten sich vor Glenn- Operation die niedrigsten Werte, welche auch deutlich unter der Kontrollgruppe lagen. Auch vor Norwood- Operation war die aSO₂ im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Nach Operation kam es hier zu einem deutlichen Abfall der aSO₂. Es zeigte sich ein Anstieg nach Fontan- Operation, sodass diese zu beiden postoperativen Messzeitpunkten signifikant über den postoperativen Werten nach Norwood- und Glenn- Operation lagen (siehe Abb. 15).

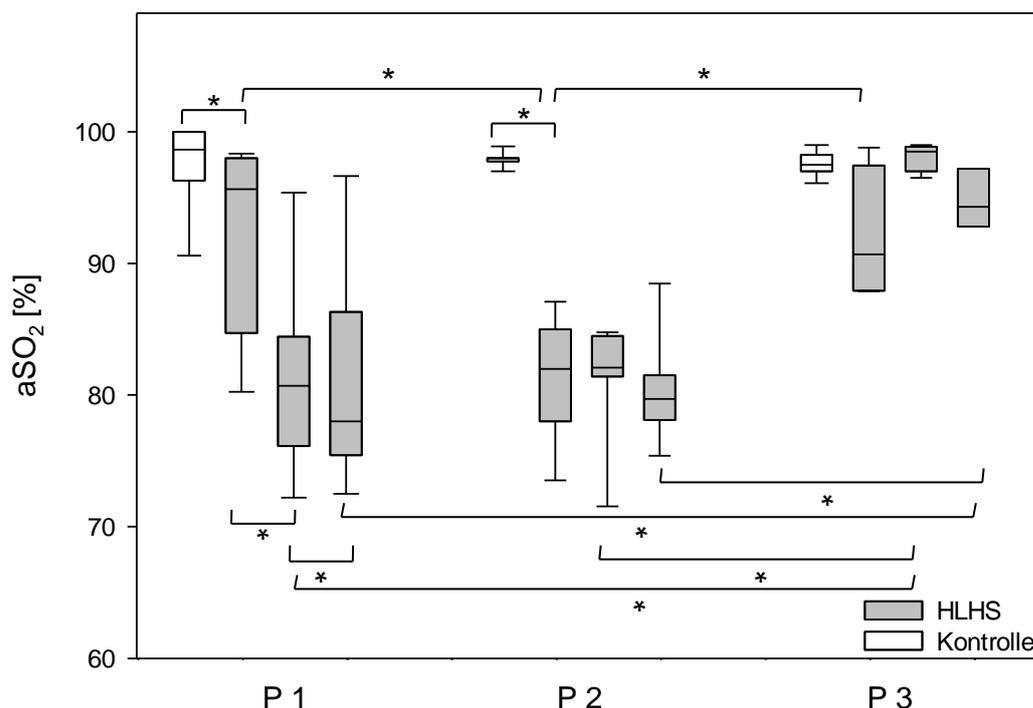


Abbildung 15: Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2, (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP). *statistisch signifikant (p < 0,05)

Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb)

Vor den drei Palliationsschritten zeigte sich kein Unterschied. Vor Glenn- und Fontan- Operation lag die aHb jedoch deutlich unter den Werten der jeweiligen Kontrollgruppe. Zu Messzeitpunkt 2 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Palliationsschritten, da es zu einem deutlichen Anstieg nach Norwood- Operation kam und die aHb so postoperativ nach Norwood- Operation signifikant größten war. Zum Messzeitpunkt 3 war dieser Unterschied nach anschließendem Abfall der aHb in der Norwood- Gruppe nicht mehr nachweisbar (siehe Abb. 16)

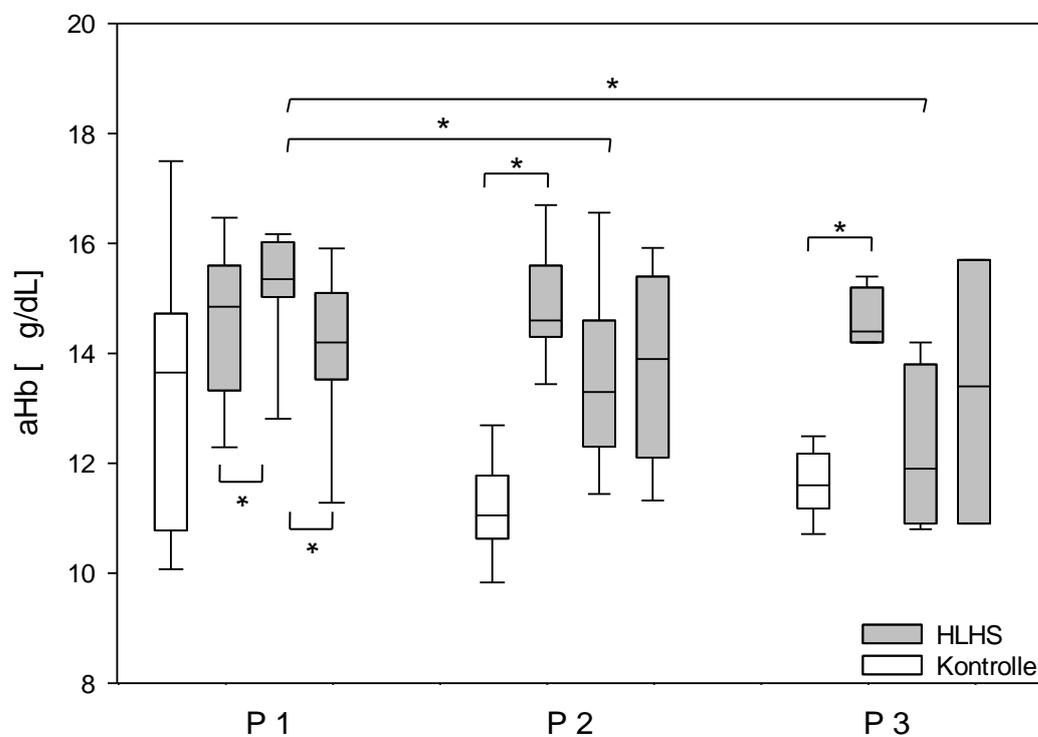


Abbildung 16: Verlauf der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP) *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂)

Präoperativ konnte kein Unterschied zwischen den drei Palliationsschritten gezeigt werden. Vor Glenn- und Fontan- Operation war die cSO₂ jedoch signifikant niedriger als in der entsprechenden Kontrollgruppe. Nach Glenn- und Fontan- Operation zeigte sich eine signifikante Zunahme der cSO₂. Zu Messzeitpunkt 3 fiel die cSO₂ nach Fontan- Operation deutlich höher aus als nach Norwood- oder Glenn- Operation (siehe Abb. 17).

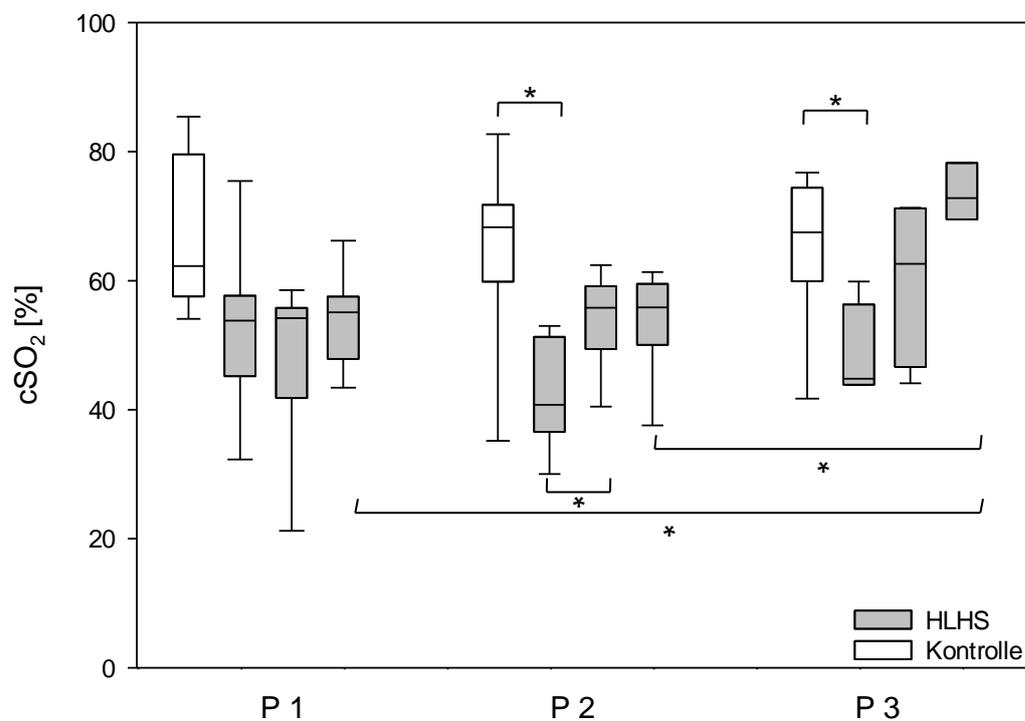


Abbildung 17: Verlauf der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 Fontan- OP) *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Der relative zerebrale Blutfluss (rcFlow)

Prä- und postoperativ zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den drei Palliationsschritten. Auch die jeweilige Kontrollgruppe zeigte ähnliche Werte. Es fiel eine breite Streuung der Werte innerhalb der jeweiligen Gruppen auf sowie ein leichter Abfall des rcFlow nach Fontan- Operation (siehe Abb. 18).

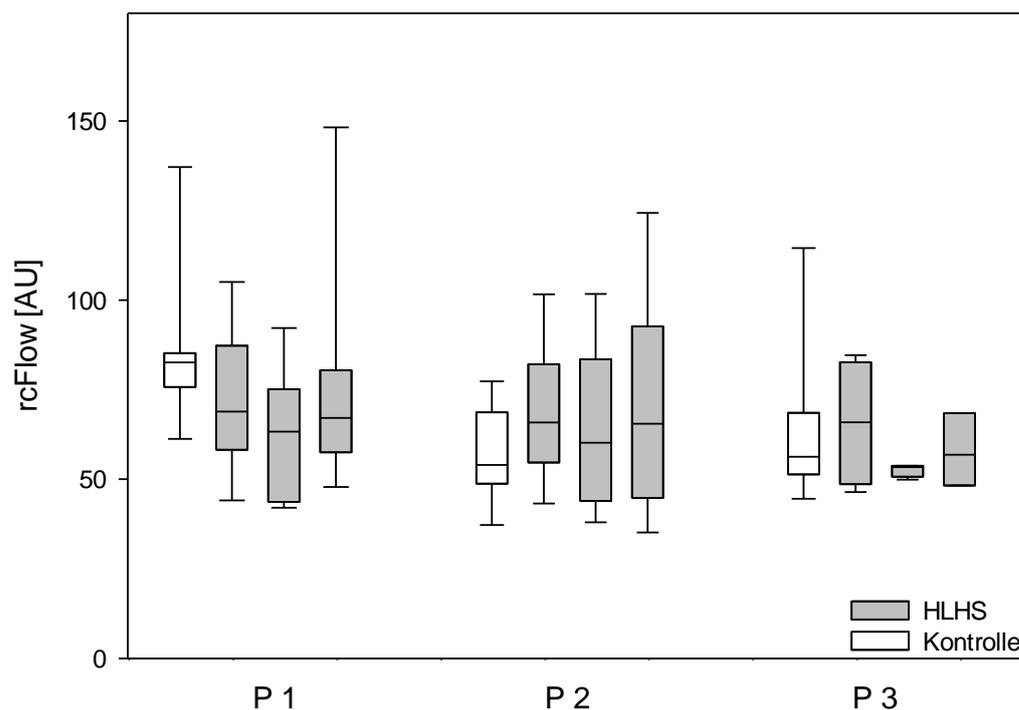


Abbildung 18: Verlauf des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP) *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo)

Vor Glenn- Operation zeigte sich eine deutlich größere rcVelo als vor Norwood- oder Fontan- Operation. Ein signifikanter Unterschied zur entsprechenden Kontrollgruppe ließ sich jedoch nur vor Fontan- Operation zeigen. Nach Glenn- Operation fiel die rcVelo signifikant ab, sodass sich postoperativ kein relevanter Unterschied zwischen den drei Palliationsschritten mehr zeigte (siehe Abb. 19).

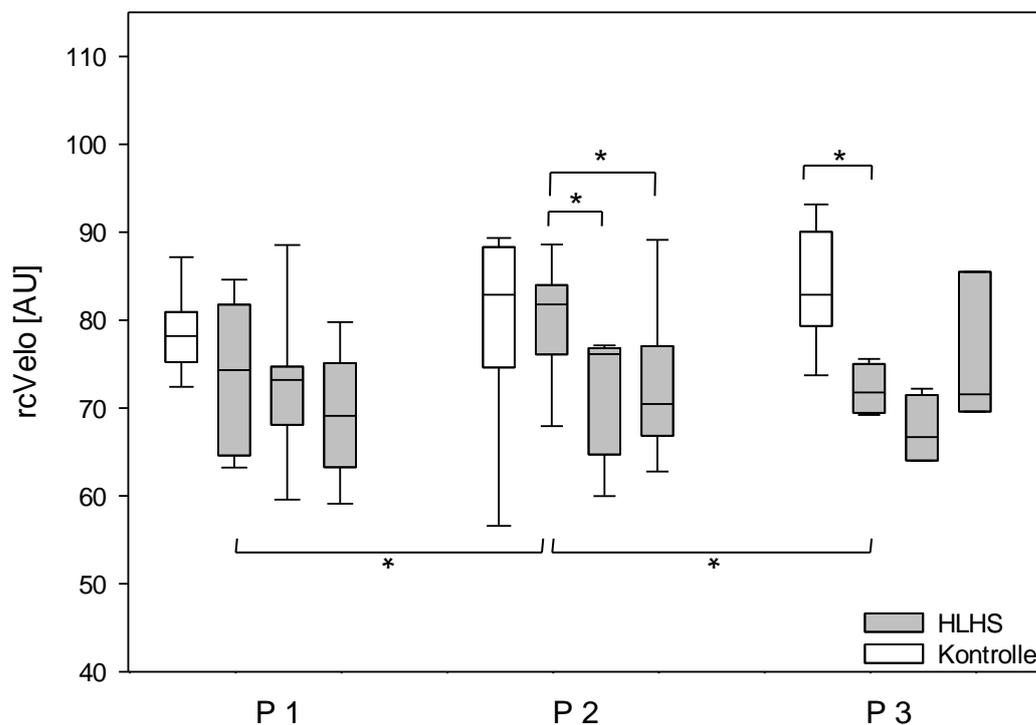


Abbildung 19: Verlauf der relativen zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP) * statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb)

Vor Operation fiel die rcHb in allen drei Gruppen ähnlich aus und zeigte auch vergleichbare Werte zur jeweiligen Kontrollgruppe. Es zeigte sich ein leichter Anstieg der rcHb nach Norwood- Operation sowie ein signifikanter Abfall nach Glenn- Operation, sodass sich ein deutlicher Unterschied zwischen den drei Gruppen zum zweiten Messzeitpunkt zeigte.

Zum 3. Messzeitpunkt zeigte sich kein signifikanter Unterschied; ein milder Anstieg der rcHb zwischen 2. und 3. Messzeitpunkt war jedoch nach Fontan- Operation zu verzeichnen (siehe Abb. 20).

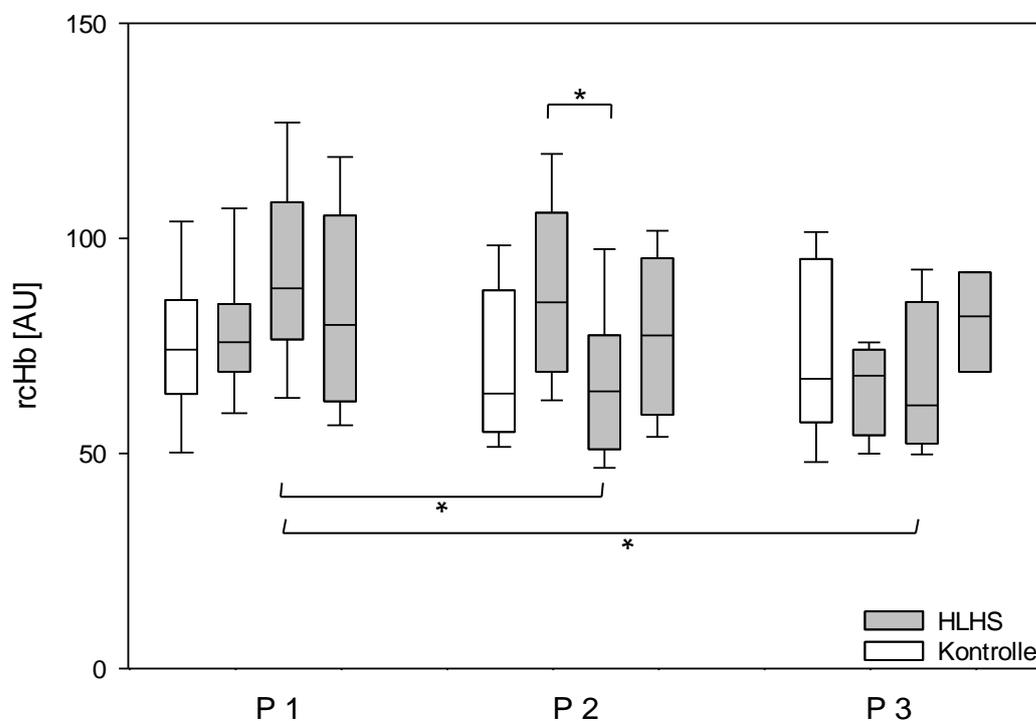


Abbildung 20: Verlauf der relativen zerebralen Hämoglobinmenge (rcHb)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP) *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die partielle zerebrale Sauerstoffextraktion (cFTOE)

Präoperativ fiel die cFTOE in allen drei Gruppen ähnlich aus, war jedoch vor Glenn- und Fontan- Operation deutlich höher als in der jeweiligen Kontrollgruppe. Nach allen drei Operationen kam es zu einem Abfall der cFTOE, der nach Glenn- Operation statistische Signifikanz zeigte. Zu Messzeitpunkt 3 lag die cFTOE nach Fontan- Operation deutlich unter den Werten nach Norwood- und Glenn- Operation (siehe Abb. 21).

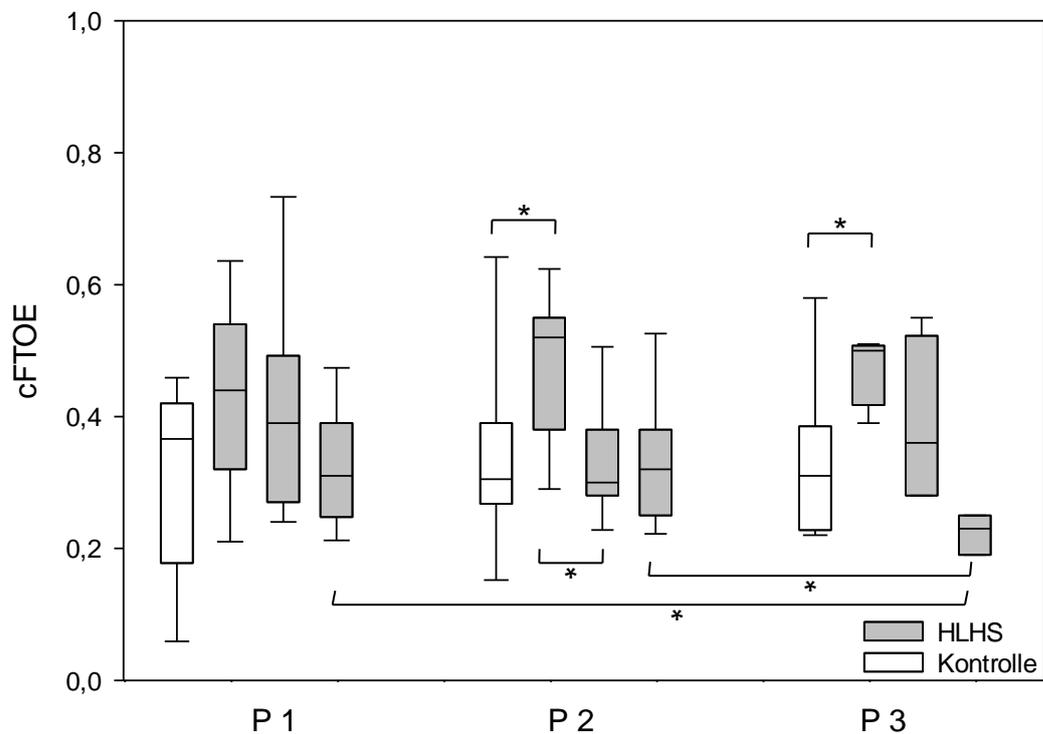


Abbildung 21: Verlauf der partiellen zerebralen Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP) *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

Vor dem jeweiligen Palliationsschritt war kein Unterschied in der acDO₂ festzustellen. In allen Gruppen fielen die Werte jedoch deutlich höher aus als in der Kontrollgruppe. Nach allen drei Palliationsschritten kam es zu einem Abfall, der jedoch nur nach Glenn- Operation signifikant war (siehe Abb. 22).

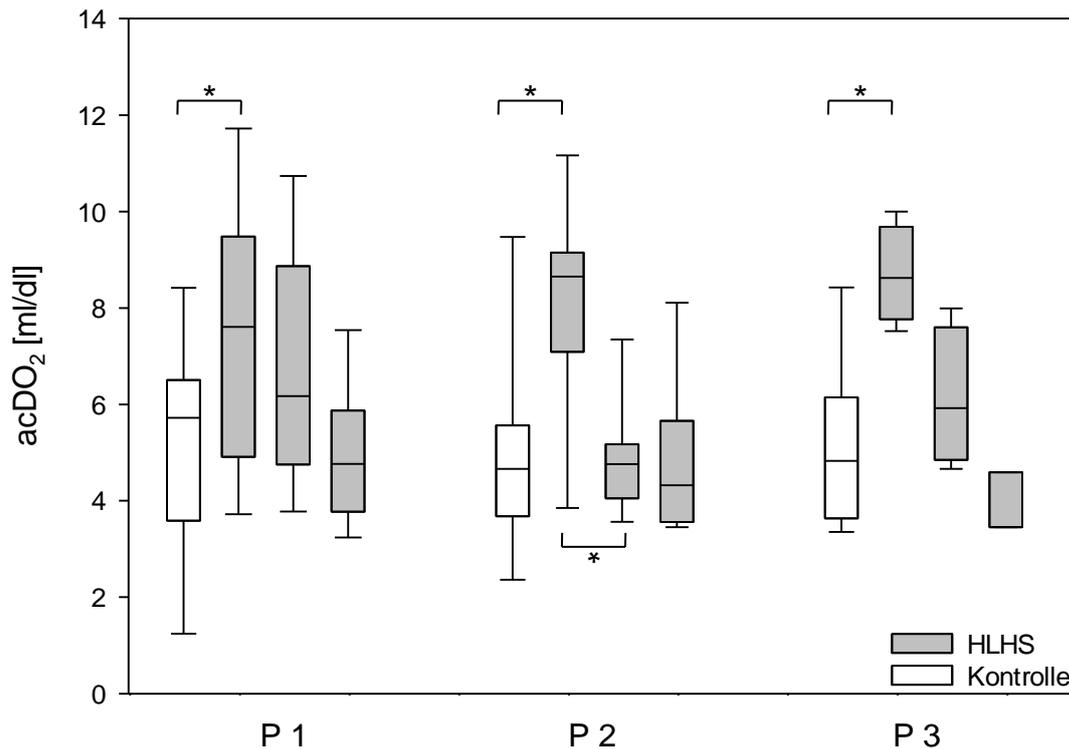


Abbildung 22: Verlauf der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP) * statistisch signifikant (p < 0,05)

Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂)

Der aCMRO₂ war vor den drei Palliationsschritten ähnlich, lag aber vor Glenn- und vor Fontan- Operation deutlich über den Werten der Kontrolle. Es zeigte sich in allen drei Gruppen ein signifikanter Abfall der aCMRO₂, wodurch sich auch postoperativ kein signifikanter Unterschied zeigte (siehe Abb. 23).

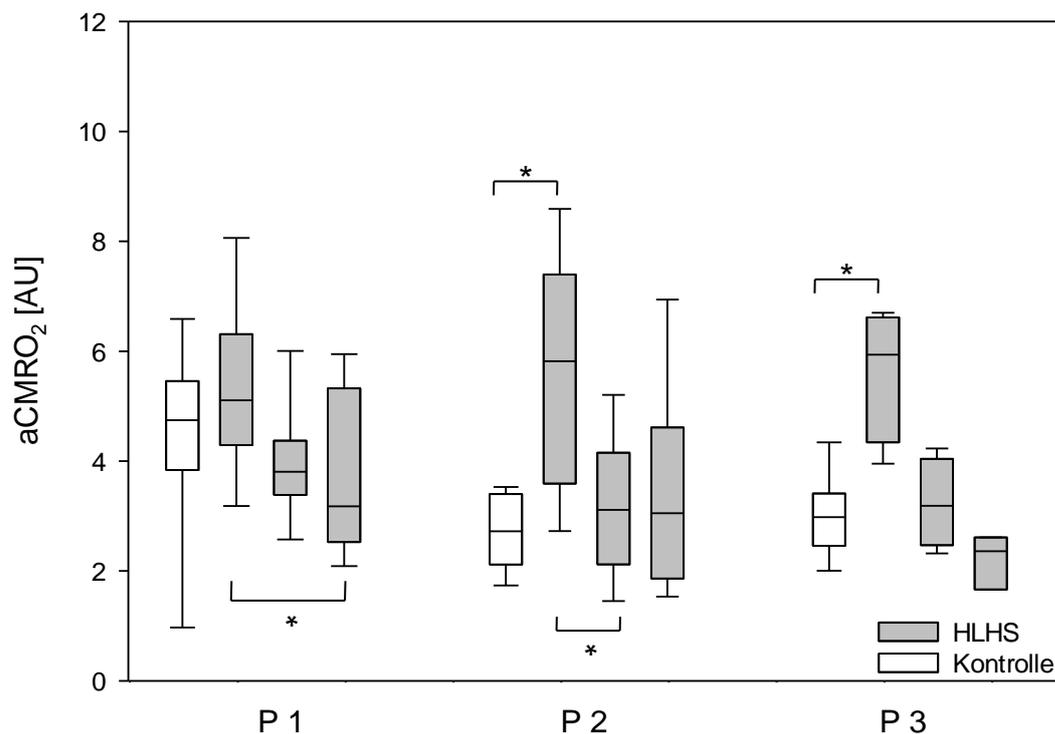


Abbildung 23: Verlauf des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes (aCMRO₂)
HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Kontrolle: gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe; P1: Palliationsschritt 1 (Norwood- OP); P2: Palliationsschritt 2 (Glenn- OP); P3: Palliationsschritt 3 (Fontan- OP) * statistisch signifikant (p < 0,05)

3.2.5 Vergleich der erhobenen Parameter innerhalb der Kontrollgruppe

Zusätzlich zum Vergleich vor den drei Palliationsschritten wurden innerhalb der Kontrollgruppe die erhobenen Parameter im Neugeborenenalter, bei Säuglingen und im Kleinkindalter verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt und als Liniendiagramme zusammengefasst.

Tabelle 17: Daten der Kontrollgruppen

	Gruppe K1	Gruppe K2	Gruppe K3	p
Alter [Wochen]	2 (1-6)	28 (17-43)	128 (91-247)	
aSO ₂ [%]	98,7 (90-100)	98 (97-99)	97,5 (96-99)	0,519
aHb [g/dl]	13,7 (10,0-17,7)	11,05 (9,8-12,7)	11,6 (10,7-12,5)	0,009
cSO ₂ [%]	62,3 (53,9-85,8)	68,3 (32,5-83,8)	67,5 (39,9-76,3)	0,954
rcFlow [AU]	82,7 (60,2-142,8)	53,9575 (35,9-77,8)	56,3 (44,1-119,3)	0,013
rcVelo [AU]	78,2 (72,2-87,6)	82,9 (55,6-89,4)	82,9 (73,2-91,1)	0,333
rcHb [AU]	74,1 (49,0-105,7)	73,55 (51,5-275,8)	67,4 (47,3-101,8)	1,000
cFTOE	0,4 (0,05-0,46)	0,305 (0,14-0,67)	0,3 (0,22-0,60)	0,937
acDO ₂ [ml/dl]	5,7 (1,0-8,5)	4,66 (2,2-9,8)	4,8 (3,3-8,7)	0,956
aCMRO ₂ [AU]	4,7 (0,8-6,7)	2,72 (1,7-3,5)	3,0 (1,9-3,8)	0,016

Ergebnisse präsentiert als Median (Range); statistische Signifikanz p<0,05

aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) war zwischen den drei Altersgruppen konstant. Ähnlich konstant fiel die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) aus. Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) war in der Gruppe der Neugeborenen mit 13,7 g/dl (10,0-17,7 g/dl) signifikant höher als in der Gruppe der Säuglinge mit 11,05 g/dl (9,8-12,7 g/dl) und Kleinkinder mit 11,6 g/dl (10,7-12,5 g/dl).

Der relative zerebrale Blutfluss (rcFlow) war, im Vergleich zu 82,7 AU (60,2-142,8 AU) in der Gruppe der Neugeborenen, in den beiden älteren Kontrollgruppen signifikant niedriger mit 53,9 AU (35,9-77,8 AU) in der Gruppe der Säuglinge und 56,3 AU (44,1-119,3 AU) in der Gruppe der Kleinkinder. Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) stieg dagegen im Vergleich zur Gruppe der Neugeborenen an, sie zeigte jedoch keine statistische Signifikanz. Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) zeigte eine große Streubreite in der Gruppe der Säuglinge, war im Mittel jedoch konstant in den drei Gruppen.

Es zeigte sich ein signifikanter Abfall des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes ($aCMRO_2$) im Vergleich der Gruppe der Neugeborenen mit 4,7 AU (0,8-6,7 AU) zu den beiden anderen Gruppen mit 3,0 AU (1,9-3,8 AU) in der Gruppe der Säuglinge und 2,72 AU (1,7-3,5 AU) in der Gruppe der Kleinkinder. Die $acDO_2$ und die $cFTOE$ wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen auf.

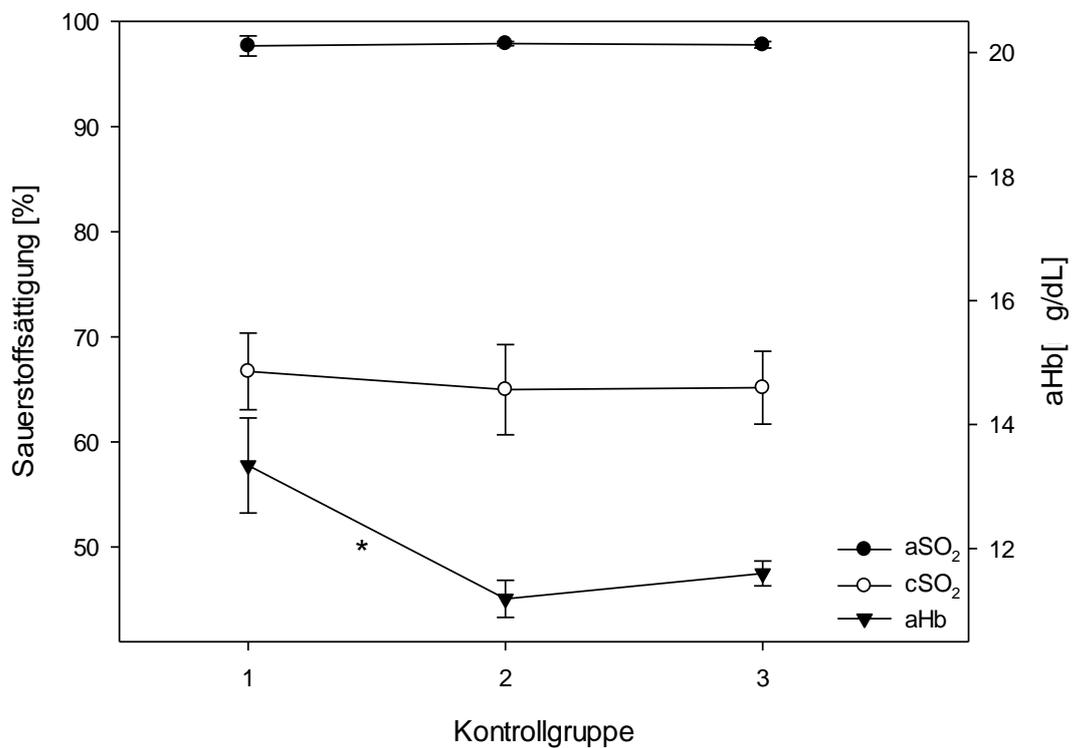


Abbildung 24: Sauerstoffsättigung und arterielle Hämoglobinmenge in der Kontrollgruppe
 aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; aHb: arterielle Hämoglobinmenge. *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

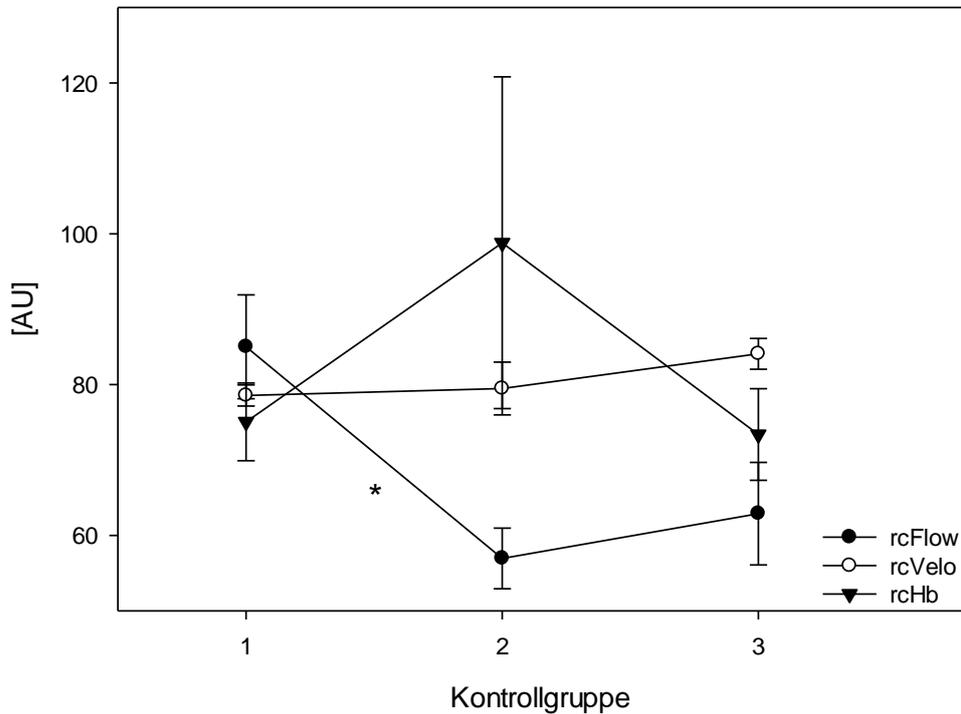


Abbildung 25: O2C- Parameter in der Kontrollgruppe

rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcVelo: relative zerebrale Blutfluss-Geschwindigkeit; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge.
 *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

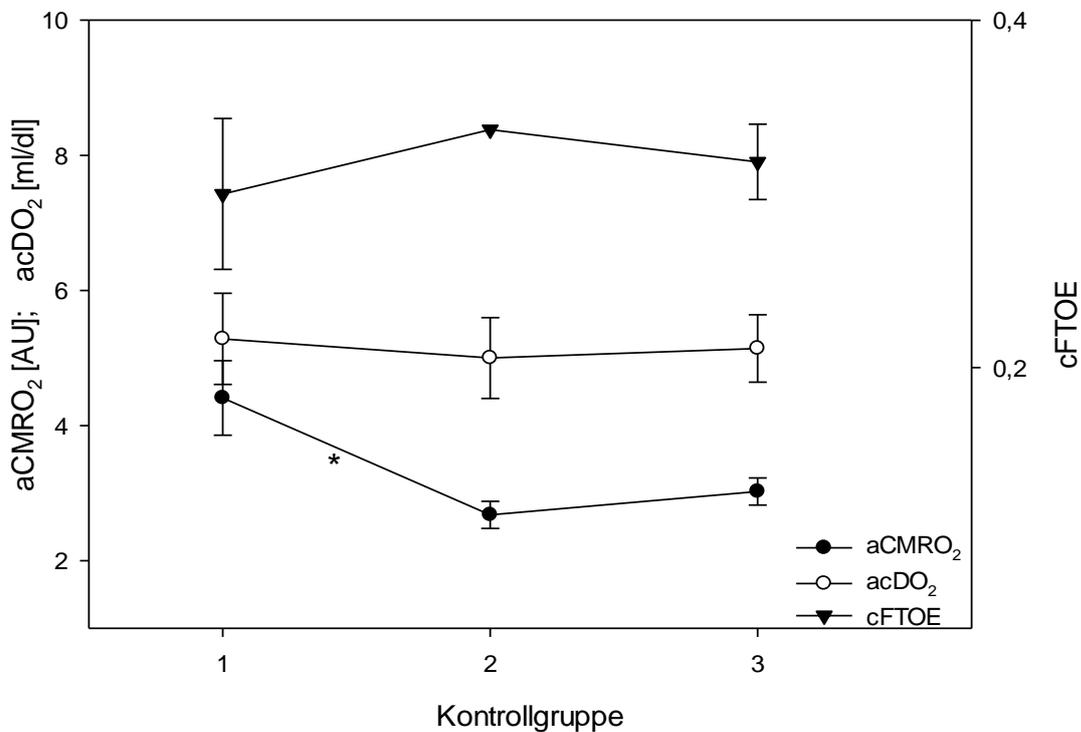


Abbildung 26: Errechnete Parameter in der Kontrollgruppe

aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; cFTOE: partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion. *statistisch signifikant ($p < 0,05$)

4. Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit ermöglichte die O2C- Messung die nicht invasive Bestimmung der absoluten zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂), des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow), der relativen zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) und der relativen zerebralen Hämoglobinmenge (rcHb) an Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern wie der Transposition der großen Arterien (TGA) oder dem hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS). Durch Kombination aus Weißlichtspektroskopie und Laser-Doppler-Flowmetrie gelingt die simultane Erhebung dieser für die zerebrale Sauerstoffversorgung entscheidenden Parameter. Daraus lassen sich Veränderungen in der zerebralen Sauerstoffausschöpfung bestimmen und Rückschlüsse auf den lokalen Sauerstoffverbrauch ziehen. In diesem Zusammenhang ist die prä- und postoperative Bestimmung der zerebralen Sauerstoffsättigung mittels NIRS bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern sehr gut untersucht [5, 59, 67, 100]. Die Datenlage zu O2C- Messungen an kindlichen Gehirnen ist im Vergleich gering. Vorteile des O2C gegenüber dieser etablierten nichtinvasiven Messmethode sind die Erfassung unterschiedlicher Detektionstiefen durch Verwendung bestimmter Wellenlängenspektren und die simultane Detektion des relativen Blutflusses durch Integration einer Laserquelle. Das O2C ist nach aktueller Erkenntnislage ein mit NIRS vergleichbar geeignetes Messinstrument um die Veränderungen der zerebralen Oxygenierung und des Sauerstoffmetabolismus bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zu erfassen.

4.1 Vergleich von Neugeborenen mit HLHS und TGA

4.1.1 Unterschiede im zerebralen Sauerstoffmetabolismus

In der vorliegenden Arbeit wurden Parameter der zerebralen Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Transposition der großen Arterien (TGA) und hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS) aufgrund ähnlichen Alters und Körpermaßen sowie ähnlich komplexer Operation und analogem perioperativen Management miteinander zu einem präoperativen und zwei postoperativen Messzeitpunkten verglichen. Im perioperativen Management komplexer Operationen im Neugeborenenalter ist die ausreichende zerebrale

Gewebeoxygenierung wichtiges Ziel. Aufgrund zerebraler Vulnerabilität und dem Einfluss zerebraler Schäden und entwicklungsneurologischer Defizite auf die Langzeitprognose und Lebensqualität spielt die Identifizierung möglicher Risikofaktoren einer beeinträchtigten zerebralen Gewebeoxygenierung eine entscheidende Rolle. Da sich die zugrundeliegende Pathophysiologie und der operative Ansatz der beiden komplexen Herzfehler grundlegend unterscheidet, und nach Norwood- Operation die neurologische Langzeitprognose deutlich schlechter ist als nach arterieller Switch- Operation, wird untersucht in wie weit durch die beiden Operationen die zerebrale Sauerstoffversorgung beeinflusst wird.

Präoperative Unterschiede

Da es sich bei der TGA um einen typischen zyanotischen Herzfehler handelt, überrascht es nicht, dass die präoperative arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) in der vorliegenden Studie niedriger ausfiel als bei Neugeborenen vor Norwood- Operation. Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) unterschied sich jedoch nicht. Dies bestätigt Ergebnisse von Buckley und Kollegen [101]. Die Studienlage ist hier jedoch divergent; so wurde 2011 durch Uebing et al vor Norwood- Operation signifikant höhere zerebrale Sauerstoffsättigungswerte mittels NIRS gemessen als vor arterieller Switch- Operation [67].

Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) lag vor Norwood- Operation signifikant über den Werten vor arterieller Switch- Operation. Diese Steigerung der Sauerstofftransportkapazität ist wahrscheinlich ein Kompensationsmechanismus bei extrem vermindertem systemischem und zerebralem Blutfluss [102]. Der relative zerebrale Blutfluss ($rcFlow$) war in der vorliegenden Arbeit bei Patienten vor Norwood- Operation tendenziell geringer als bei Patienten vor arterieller Switch- Operation, was eine gewisse Vulnerabilität gegenüber hämodynamischen Veränderungen vermuten lässt. Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) war im Vergleich bei Patienten vor Norwood- Operation geringfügig erhöht. Buckley et al konnten vor Norwood- Operation einen höheren arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) als vor arterieller Switch- Operation nachweisen, der diese Differenz im arterio-zerebralen Sauerstoffgehalt möglicherweise erklären könnte und zu der ebenfalls erhöhten

arteriellen Hämoglobinmenge (aHb) passt [88]. Die partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) und der annähernde zerebrale Sauerstoffverbrauch (aCMRO₂) unterschieden sich nicht zwischen beiden Patientengruppen, sodass trotz unterschiedlicher Pathophysiologie präoperativ ähnliche Verhältnisse der zerebralen Sauerstoffversorgung zu herrschen scheinen.

Veränderungen nach arterieller Switch- Operation

Durch die arterielle Switch- Operation wird der zugrundeliegende Herzfehler korrigiert. Folglich zeigte sich ein deutlicher postoperativer Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂). Analog zu Uebing et al konnte ein gleichzeitiger Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) gezeigt werden [67].

Toet et al konnten einen transienten Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) von 6 bis 26 Stunden nach Operation messen, jedoch ohne Änderung der aSO₂ [26]. Dieser kurzfristige Abfall der cSO₂ konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, was jedoch auf den großen Messzeitraum von 0 bis 20 Stunden nach Operation zu Messzeitpunkt 1 zurückzuführen ist. Es fiel aber ein geringer und kurzfristiger frühpostoperativer Anstieg der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) und des annähernden zerebralen Sauerstoffverbrauchs (aCMRO₂) auf, der in diesem Zusammenhang hinweisend auf einen kurzzeitig erhöhten zerebralen Energiebedarf direkt nach Operation sein könnte. Ein Anstieg der partiellen zerebralen Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) fand sich nicht. Buckley und Kollegen, die den Anstieg des arterio-zerebralen Sauerstoffgehalts (acDO₂) ebenfalls messen konnten, führten diesen wiederum auf die postoperativ erhöhte arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) und den gestiegenen arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO₂) zurück [101].

Die acDO₂ und der aCMRO₂ fielen in unserer Untersuchung zwischen dem zweiten und dritten Messzeitpunkt signifikant ab, was demnach entweder durch einen wieder fallenden zerebralen Energiebedarf oder einen Anstieg des zerebralen Sauerstoffgehalts (CcO₂) mit erhöhter zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO₂) bedingt sein könnte. Möglicherweise ist der Abfall des zerebralen Sauerstoffverbrauchs aber auch Zeichen einer durch den kardiopulmonalen Bypass ausgelösten transient verminderten elektrischen Aktivität [34]. Zeitgleich

zu einem verringerten zerebralen Sauerstoffverbrauch zeigte sich in dieser Untersuchung, wie vorbeschrieben, eine fallende partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) [103]. Diese Verringerung spricht für ein stabiles zerebrales Sauerstoffangebot, da dieser Kompensationsmechanismus nicht ausgeschöpft wird.

Veränderungen nach Norwood-Operation

Eine hämodynamische Instabilität nach Norwood- Operation ist bekannt und gut dokumentiert. Aufgrund der teils parallelen Zirkulation und der Vermischung von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut mit Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) ist das zerebrale Sauerstoffangebot vermindert. Zudem erfolgt die Perfusion der Lunge postoperativ lediglich über die neu geschaffene Shuntverbindung, was die Oxygenierung zusätzlich limitiert [4]. Außerdem trägt die univentrikuläre Physiologie, mit auch aufgrund operationsbedingter myokardialer Läsionen eingeschränkter Ventrikelfunktion, zusätzlich zur Verminderung des zerebrale Sauerstoffangebots bei [29, 34]. Trotzdem blieb die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) in der vorliegenden Studie weitestgehend konstant und zeigte lediglich direkt postoperativ einen statistisch nicht relevanten Abfall. Dieser frühpostoperative Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) ist in der Literatur mehrfach beschrieben [59, 67, 104, 105] und wird unter anderem auf einen erhöhten zerebralen Sauerstoffverbrauch aufgrund ischämischer Reperfusion und damit assoziierter Inflammation nach kardiopulmonalem Bypass zurückgeführt [14, 29, 34], da er sich auch kurzfristig nach anderen Operationen an der Herz- Lungen- Maschine wie der arteriellen Switch-Operation zeigt [67]. Eine mögliche andere Ursache könnte eine postoperativ gestörte zerebrovaskuläre Autoregulation sein: Uebing und Kollegen zeigten eine negative Korrelation zwischen cSO_2 und MAD nach Norwood- Operation. Ein Anstieg im MAD könnte so durch zerebrale Vasokonstriktion und Erhöhung des zerebralen Gefäßwiderstands zu einem verminderten zerebralen Sauerstoffangebot und verminderter cSO_2 führen [67]. Fenton und Dehaes sehen jedoch die, durch postoperativ veränderte Hämodynamik und Mischzyanose reduzierte arterielle Sauerstoffsättigung

(aSO₂), als ursächlich für die postoperativ gefallene zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) [4, 100].

Aufgrund des signifikanten diastolischen Abflusses über die Shuntverbindung in die Lunge ist der Zufluss in das zerebrale Gefäßbett zeitweise deutlich vermindert [67]. Dies wird auch als Windkesselleck der Aorta bezeichnet und könnte eine andere Erklärung der postoperativen Reduktion der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) darstellen. Verwunderlich ist, dass dieser diastolische Run-off wenig Einfluss auf die zerebrale Perfusion hat: In der vorliegenden Studie zeigte sich in der Mikrozirkulation ein konstanter zerebraler Blutfluss. Dies erscheint überraschend, da durch einen steigenden zerebralen Blutfluss die zerebrale Sauerstoffversorgung unabhängig verbessert werden könnte. Kann der Systemkreislauf so kurz nach Operation nicht mehr Blutfluss „generieren“? Oder wird die Zunahme durch die zerebrovaskuläre Autoregulation verhindert - benötigt das Gehirn also nicht mehr Blutfluss für ein Steady State?

Weiter zeigte sich in dieser Arbeit ein signifikanter Abfall des annähernden zerebralen Sauerstoffverbrauchs (aCMRO₂) innerhalb von 24 Stunden nach Norwood- Operation, was Ergebnisse aus anderen Studien bestätigt [4, 29, 90, 101]. Dieser Abfall zeigte sich auch z.B. nach arterieller Switch- Operation, weshalb wie bereits beschrieben eine durch den kardiopulmonalen Bypass und die Sedierung ausgelöste verminderte elektrische Aktivität eine mögliche Ursache darstellt [34]. Ein anderer Erklärungsansatz liegt in der verringerten arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) durch die postoperativ gefallene arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) und arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO₂). Ein Abfall der aCMRO₂ aufgrund von Flusslimitationen oder zerebraler Vasodilatation erscheint bei konstantem relativen zerebralem Blutfluss (rcFlow) in dieser Studie eher unwahrscheinlich [4]. Li und Kollegen postulierten, dass der fallende Sauerstoffverbrauch maßgeblich dazu beitrage, das gespannte Verhältnis zwischen Angebot und Verbrauch zu verbessern [106]. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass ein verminderter Sauerstoffbedarf auch Zeichen eines sekundären Hirnschadens mit unzureichender Synapsenentwicklung sein könnte [4]. Die partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE) nahm als Zeichen einer geringeren

zerebralen Sauerstoffausschöpfung in dieser Studie signifikant ab, was Beobachtungen aus anderen Studien bestätigte [4, 29, 106]. Wie von Dehaes und Kollegen beschrieben, fand dieser Abfall jedoch erst im späteren postoperativen Verlauf statt [4]. Direkt postoperativ blieben die Werte der cFTOE konstant. Dehaes und Kollegen nahmen an, dass dies auf den Einfluss der postoperativ anhaltenden Sedierung zurückzuführen sein könnte. Dies würde die These des fallenden annähernden zerebralen Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) aufgrund verminderter elektrischer Aktivität unterstützen [4]. Eine erniedrigte zerebrale Sauerstoffextraktion könnte aber auch, wie von Toet et al für Neugeborene mit Asphyxie beschrieben, durch eine Hypoxie-induzierte Vasoparalyse bedingt sein und so zur verminderten neurokognitiven Prognose beitragen [65].

Insgesamt besteht nach Norwood- Operation eine sehr sensible und störanfällige Balance aus Sauerstoffangebot und – Verbrauch, das Risiko einer zerebralen Hypoxie ist hoch [34, 105].

Postoperative Unterschiede

Wie aufgrund der Pathophysiologie und des jeweiligen operativen Eingriffs zu erwarten, wiesen Patienten nach arterieller Switch- Operation in dieser Untersuchung eine höhere arterielle (aSO_2) und zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) als Patienten nach Norwood- Operation auf. Dies bestätigt Ergebnisse von Uebing und Kollegen [67]. Der präoperative Unterschied in der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb) zeigte sich auch postoperativ. Zum dritten Messzeitpunkt war auch die relative zerebrale Hämoglobinmenge ($rcHb$) nach Norwood-Operation signifikant größer. Da diese ein Maß der venolären Füllung ist, unterstützt diese Beobachtung von Uebing et al, die nach Norwood- Operation einen höheren ZVD als nach arterieller Switch-Operation und damit ein vermehrtes zerebrales postkapilläres Blutvolumen nachwiesen [67].

Postoperativ unterschied sich somit der zerebrale Sauerstoffmetabolismus deutlich zwischen den beiden Gruppen. Die Korrektur der Hämodynamik hat einen entscheidenden Einfluss auf die zerebrale Sauerstoffversorgung [90]. Intraoperative Einflüsse wie der kardiopulmonale Bypass spielen wahrscheinlich insbesondere frühpostoperativ eine Rolle, konnten in der vorliegenden Studie

aufgrund der Festlegung der Messzeiträume aber in den Ergebnissen nicht abgebildet werden. Die Diskrepanz in der postoperativ gemessenen zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) könnte möglicher Erklärungsansatz für die deutlich schlechtere neurologische Prognose nach Norwood-Operation sein.

4.1.2 Die zerebrale Sauerstoffsättigung als Parameter der neurologischen Entwicklungsverzögerung

Die in dieser Studie mittels O₂C durch Weißlichtspektroskopie ermittelten zerebralen Sauerstoffsättigungswerte vor und nach Norwood- und arterieller Switch- Operation lagen im Bereich der in der Literatur vorbeschrieben, durch andere Methoden, u.a. mittels NIRS, erhobenen Werte [26, 59, 67, 100, 101, 104, 105]. Da keine vergleichbaren Studien mittels O₂C für diese Patientengruppe vorliegen, wird zur Interpretation der Ergebnisse die aktuelle Studienlage der mittels anderer Methoden erhobenen Daten zur zerebralen Sauerstoffsättigung herangezogen.

Mehrere Studien belegten einen Zusammenhang zwischen mittels NIRS gemessener verminderter zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO₂) und einem hypoxisch-ischämischen Hirnschaden oder einer verzögerten neurologischen Entwicklung [58, 59, 100, 107]. Eine verminderte zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) innerhalb von 48 Stunden nach Norwood-Operation ist außerdem mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation, einem erhöhten ECMO-Bedarf und Tod [67] sowie ausgeprägten Defiziten in visuell-motorischen Fähigkeiten im Alter von vier Jahren gegenüber Gleichaltrigen [58, 59] assoziiert. Mittels postoperativer MRT- Untersuchungen nach Norwood-Operation lassen sich in 20-50 % neue zerebrale Läsionen wie ischämische Insulte, intrakranielle Blutungen und insbesondere hypoxisch- ischämische Schäden der weißen Substanz darstellten [7, 14, 44, 108, 109]. Lynch und Kollegen konnten 2014 zeigen, dass diese mit den beschriebenen neuropsychologischen Symptomen nach Norwood- Operation assoziiert sind [42]. Neben zeitlich verzögerter Operation und präoperativ erhöhter zerebraler Sauerstoffextraktion sei auch eine präoperativ verminderte zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) mit dem Nachweis postoperativer Schäden der weißen Substanz assoziiert [41]. Interessant ist, dass für diese präoperativ erniedrigte zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) bei

Patienten vor Norwood-Operation eine Korrelation mit der Höhe des Intelligenzquotienten gezeigt werden konnte [39], der mit 86,7 Punkten bei Kindern zwischen fünf bis sieben Jahren deutlich unter der Norm liegt [110]. Solch ein direkter Zusammenhang konnte für die erniedrigte postoperative zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) nicht gezeigt werden [39]. Es ist jedoch zu beachten, dass der Grad der Beeinträchtigung und die Vulnerabilität bezüglich der erniedrigten zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂) interindividuell deutlich differieren. So zeigt ein geringer Anteil der Patienten trotz sehr niedriger zerebraler Sauerstoffsättigungswerte kein neurologisches Defizit [63]. In Kenntnis dessen verwundert nicht, dass sich bereits präoperativ bei 20 - 40 % der untersuchten Patienten zerebrale Läsionen im MRT nachweisen lassen, stets ohne klinisches Korrelat [43, 44]. Ein Zusammenhang zwischen Auffälligkeiten in der präoperativen zerebralen Bildgebung und postoperativ auftretenden neurologischen Ereignissen konnte ebenfalls gezeigt werden [111]. Auch bei Patienten mit TGA konnten vor und nach arterieller Switch- Operation zerebrale Läsionen nachgewiesen werden [44, 103]. Untersuchungen bei Erwachsenen nach arterieller Switch- Operation zeigten einen Zusammenhang zwischen neurokognitiven Defiziten und einer veränderten Mikrostruktur der weißen Substanz [112, 113].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Patienten mit HLHS aufgrund vieler Faktoren besonders gefährdet sind, im weiteren Verlauf entwicklungsneurologische Defizite und Einschränkungen in motorischen und sprachlichen Kernkompetenzen zu entwickeln. Es sind weitere Studien nötig um die Pathophysiologie und zugrundeliegende Mechanismen der Entstehung von hypoxisch- ischämischen Schäden der weißen Substanz schon vor Norwood-Operation besser zu verstehen, da diese maßgeblich zur schlechteren neurologischen Langzeitprognose des HLHS beitragen und das kindliche Gehirn durch die komplexe und lange Operation zusätzlich gefährdet ist. Ein signifikanter, aber therapeutisch beeinflussbarer Risikofaktor ist die perioperative zerebrale Sauerstoffsättigung, welche unbedingt in Strategien zur Verbesserung der zerebralen Gewebeoxygenierung im postoperativen Management einbezogen werden sollte [58].

4.1.3 Zerebrale Gewebeoxygenierung als Parameter des postoperativen Managements

Ziel und Herausforderung im postoperativen Management nach Norwood-Operation ist der Erhalt einer ausreichenden zerebralen Gewebeoxygenierung durch Aufrechterhaltung eines konstanten zerebralen Blutflusses und zerebralen Sauerstoffangebots. Maßnahmen wie Etablierung hochnormaler arterieller Hämoglobin-Werte und Herabsetzen des systemischen Gefäßwiderstands sollen hier beispielhaft aufgeführt werden [34, 106]. Routineparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) werden aktuell im postoperativen Management als Indikatoren benutzt, um die Therapie zu lenken und den Sauerstofftransport und damit das postoperative zerebrale Sauerstoffangebot zu verbessern. Es wurde jedoch gezeigt, dass sich durch diese Parameter der direkt gemessene Sauerstofftransport nicht akkurat abbilden lässt [114]. Insbesondere die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) konnte den mehrfach beschriebenen frühpostoperativen Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) und die fallende partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion ($cFTOE$) nach Norwood-Operation nicht abbilden und versagte als Marker einer kritischen Gewebeoxygenierung [4, 67]. Zentralvenöse Sättigung (ZVS) und Laktatkonzentration korrelieren direkt mit dem zerebralen Sauerstofftransport und sind verlässliche Indikatoren eines verringerten postoperativen zerebralen Sauerstoffangebots [114, 115] und stehen in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten hypoxisch-ischämischer Hirnläsionen und einem Defizit der Entwicklungsneurologie [115-118]. Diese Parameter können jedoch nur invasiv und nicht kontinuierlich erhoben werden. Der Vasoactive- Inotropie-Score (VIS) ist ebenfalls ein Prädiktor einer reduzierten klinischen und neurologischen Prognose sowie erhöhter Mortalität und Morbidität [96, 98]. Dies wurde von Gaies und Kollegen jedoch erst für einen maximalen $VIS > 20$ nachgewiesen, was in dieser Studie nur für einzelne Patienten nach Norwood-Operation zutraf. Somit gewinnen direkte und nichtinvasive Messindikatoren des Sauerstofftransports, wie sie durch NIRS oder O2C erhoben werden können, für das richtige Management nach Norwood-Operation an Bedeutung und erlauben zielgerichtetes Handeln [114]. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass es trotz guter Datenlage über diese nichtinvasiv

erhobenen Daten keine Studien gibt, in denen die erhobenen Befunde bisher zu einer therapeutischen Konsequenz führten.

4.2 Einfluss der Palliationsschritte auf den Sauerstoffmetabolismus

4.2.1 Einfluss auf die arterielle und zerebrale Sauerstoffsättigung

Mit Etablierung des mehrstufigen Palliationskonzepts ist ein Überleben von Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS) über die Neugeborenenperiode hinaus möglich. Jedoch wurde gezeigt, dass der Zeitraum vor und nach Norwood- Operation aufgrund hämodynamischer Instabilität und drohendem Schock besonders kritisch ist. Auch die Interstage-Periode zeigt mit 12 % eine sehr hohe Mortalitätsrate [18]. Diese kritische Kreislaufsituation entspannt sich erst durch Anlage der kavopulmonalen Anastomose bei der Glenn- Operation, die die parallele Zirkulation aufhebt und das Mischverhältnis verringert [18]. Erst nach Anlage einer totalen kavopulmonalen Anastomose bei Fontan- Operation sind beide Kreisläufe vollständig getrennt. Hieraus erklärt sich auch die in der vorliegenden Arbeit dargestellte Entwicklung der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2): Durch Anlage eines größendefinierten Shunts zwischen linkem Ausflusstrakt und *Arteria pulmonalis*, dessen Durchmesser deutlich unter dem des *Ductus arteriosus* liegt, wird der pulmonale Blutfluss limitiert und somit fällt die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) nach Norwood- Operation deutlich ab [101, 104]. Da die Größe der Shuntverbindung definiert ist, nimmt durch rasches Größenwachstum nach Operation der pulmonale Blutfluss in den folgenden Lebenswochen weiter ab, was zu einer progredienten Zyanose führt. Zusätzlich bildet sich meist an der Shuntinnenseite eine Neointima, die den Durchmesser verkleinert.

Aufgrund des verringerten zerebralen Sauerstoffangebotes kommt es zu einem Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) nach Norwood- Operation, die erst nach Glenn- Operation wieder ansteigt [100]. Auch nach Glenn- Operation kommt es zu dem bereits an anderer Stelle beschriebenen frühpostoperativen Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) [107]. Insgesamt kam es in dieser Untersuchung zu einem signifikanten Anstieg der zerebralen

Sauerstoffsättigung (cSO_2) von 40,8 % auf 55,9 % nach Glenn- Operation, wobei in der Literatur ähnliche Werte vorbeschrieben sind [8, 107]. So scheint die Umwandlung vom Shunt zur kavopulmonalen Anastomose die zerebrale Oxygenierung und Perfusion deutlich zu verbessern [8]. Bei konstantem zerebralen Blutfluss steigen arterieller und zerebraler Sauerstoffgehalt an, wodurch sich das zerebrale Sauerstoffangebot nach Glenn- Operation deutlich verbessert [8]. Ein postoperativer Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) wurde in dieser und anderen Studien nicht nachgewiesen [100], wobei einzelne Untersuchungen eine erhöhte arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) zeigten [8]. Vor Fontan- Operation lag die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) deutlich höher als nach Glenn- Operation. Andere Untersuchungen konnten auch einen Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) zeigen [100]. Dieser zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung erst nach Fontan-Operation, also nach endgültiger Trennung der beiden Kreisläufe.

Von erstem zu drittem Palliationsschritt ist ein deutlicher Anstieg der arteriellen und zerebralen Sauerstoffsättigung sichtbar, wobei die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) schon vor der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) ansteigt. Dies unterstreicht die Beobachtung, dass letztere als Marker der zerebralen Sauerstoffversorgung ungeeignet ist.

Die zerebrale Oxygenierung wird durch die Palliationsschritte nachweislich beeinflusst. Im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe zeigten sich in dieser Studie vergleichbare Sauerstoffsättigungswerte nach dem letzten Palliationsschritt, somit scheint mit Etablierung der Fontan- Zirkulation das Risiko für das Entstehen weiterer neurologischer Schäden gering. Das Management und die Prävention von Komplikationen durch den erhöhten systemvenösen Druck spielt für Lebensqualität und Langzeitprognose dann eine bedeutendere Rolle.

4.2.2 Einfluss auf den zerebralen Sauerstoffumsatz

Als ein weiterer Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus wurde in der vorliegenden Studie der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) berechnet. Dieser fiel nach allen drei Palliationsschritten deutlich ab. Wie bereits beschrieben, gibt es Beobachtungen, dass dies nach Norwood- Operation auf

den gesunkenen arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) zurückzuführen ist, da hierdurch die errechnete arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) abnimmt. Es kann also zerebral weniger Sauerstoff verbraucht werden, da postoperativ zwar der zerebrale Blutfluss relativ konstant ist, das Blut jedoch bereits weniger Sauerstoff enthält. Anders nach Glenn- Operation: hier kommt es ähnlich wie nach arterieller Switch- Operation zu einem Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) und des zerebralen Sauerstoffgehalts (CcO_2) [8], wodurch die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) ebenfalls abfällt. Korrespondierend hierzu ist die partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion ($cFTOE$) verringert. Die zerebrale Sauerstoffausschöpfung und damit der zerebrale Sauerstoffverbrauch sind ebenfalls vermindert.

Auffällig ist die Zunahme des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes ($aCMRO_2$) in der Interstage-Periode. Die in dieser Untersuchung ermittelten Werte vor Glenn- Operation liegen deutlich über denen nach Norwood-Operation. In dieser Phase ist die progrediente Zyanose durch eine relative Shunt- Stenose eine häufige Komplikation und der steigende zerebrale Sauerstoffverbrauch möglicherweise Zeichen einer dadurch bedingten Hypoxie [119].

Ein Zusammenhang zwischen Hypoxie und Anstieg des zerebralen Sauerstoffverbrauchs ist mehrfach beschrieben. Auch der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat wird bei Hypoxie als Zeichen einer erhöhten neuronalen Aktivität vermehrt freigesetzt [33, 120].

Lin und Kollegen wiesen einen erhöhten zerebralen Sauerstoffumsatz direkt nach Hirnschädigung nach, wobei dieser aufgrund des neuronalen Zellverlusts im weiteren Verlauf abnahm [121]. Man darf demnach nicht außer Acht lassen, dass der in dieser Studie gezeigte Anstieg des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes ($aCMRO_2$) in der Interstage-Periode Ausdruck einer gefährdeten zerebralen Oxygenierung sein kann und möglicherweise Hinweise auf intermittierende hypoxische Zustände gibt. Dafür spricht, dass $cFTOE$ und $aCMRO_2$ in dieser Studie vor Glenn-Operation deutlich höher ausfallen als in der gleichaltrigen Kontrollgruppe und auf ein erhöhtes Risiko für Hypoxie und Ischämie im Vergleich zu Gesunden hindeuten. Wenn dem so wäre, muss die

progrediente Zyanose als Hauptindikation für den Zeitpunkt des zweiten Palliationsschritt in Frage gestellt werden, wenn es darum geht das Auftreten weiterer hypoxisch- ischämischer Läsionen zu verhindern.

In dieser Untersuchung zeigte sich eine höhere arterio- zerebrale Sauerstoffgehaltssdifferenz ($acDO_2$), partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) und annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) vor Fontan- Operation im Vergleich zu nach Glenn- Operation.

Ein Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2), wie ihn Fenton et al mittels NIRS beschrieben [100], konnte jedoch nicht gezeigt werden. Mögliche Messstörgröße der im Vergleich zu Fenton niedriger ausfallenden zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) könnte der durch Glenn- Operation angestiegene zentralvenöse Druck (ZVD) sein. Wie bereits beschrieben wird mittels O2C die Mikrozirkulation und dabei mit 70 % hauptsächlich das postkapilläre Blutvolumen gemessen, welches bei Zunahme des ZVD vergrößert wird. Wenn nun aufgrund verstärkter Sauerstoffausschöpfung die postkapilläre Sauerstoffsättigung erniedrigt ist, fällt die mittels O2C gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) insgesamt ebenfalls niedriger aus. Ein Anstieg des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO_2) durch höhere Werte der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) wird wohl ebenfalls zur höheren arterio- zerebrale Sauerstoffgehaltssdifferenz ($acDO_2$) beitragen. Der Anstieg von cFTOE und $aCMRO_2$ im Verlauf nach Glenn-Operation zu vor Fontan-Operation ist jedoch möglicherweise wie bereits ausgeführt hinweisend auf eine gefährdete zerebrale Oxygenierung mit rezidivierenden hypoxische Zuständen. Hierfür spricht ebenfalls, dass vor Fontan-Operation die Werte der Kontrollgruppe deutlich niedriger ausfallen. Interessant ist, dass es nach Fontan- Operation zu einem Abfall von $acDO_2$, cFTOE und $aCMRO_2$ kam, die dann ähnliche Werte wie die herzgesunde Kontrollgruppe zeigten. Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass sich die Situation der zerebralen Gewebeoxygenierung erst nach Fontan-Operation wirklich entspannt und das Risiko für hypoxische Schäden und daraus resultierenden neurologischen Defiziten dann deutlich reduziert ist.

4.2.3 Einfluss auf die zerebrovaskuläre Autoregulation

Insgesamt unterschied sich der relative zerebrale Blutfluss (rcFlow) über die drei Palliationsschritte hinweg nicht. Dies ist interessant, da theoretisch das fallende zerebrale Sauerstoffangebot durch eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses konstant gehalten werden könnte. Postuliert wird eine gestörte zerebrovaskuläre Autoregulation. Pränatale Untersuchungen an Feten mit HLHS im Vergleich zu Gesunden zeigten einen erniedrigten zerebrovaskulären Widerstand aufgrund der durch die Hypoplasie des linken Ausflusstrakts bedingten verminderten zerebralen Perfusion [52]. Durch Vasodilatation zerebraler Widerstandsgefäße wird bereits in der fetalen Zirkulation versucht den zerebralen Blutfluss aufrechtzuerhalten [52]. Spannenderweise gibt es einen Zusammenhang zwischen Erniedrigung des fetalen zerebralen Gefäßwiderstandes und des entwicklungsneurologischen Defizits mit 14 Monaten bei Patienten mit HLHS [122]. Es ist bekannt, dass zerebrale Widerstandsgefäße nach Geburt des Feten mit Linksherzhypoplasie unzureichend reagibel auf das veränderte postnatale Sauerstoffangebot sind [39]. Die CO₂- Vasoreaktivität ist ein bedeutender Mechanismus der zerebrovaskulären Autoregulation, und wurde deshalb vor und nach Norwood- Operation gut untersucht. Eine Hyperkapnie führt zu zerebraler Vasodilatation und verbessert somit den zerebralen Blutfluss und das zerebrale Sauerstoffangebot nach Norwood-Operation [29, 33, 34]. Einen ähnlichen Zusammenhang konnten Klein und Kollegen auch für die mittels O₂C gemessene relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) zeigen, die ebenfalls mit steigendem Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) bei Vasodilatation zunimmt [62]. Dies ist auf einen erhöhten mikrovaskulären Druck bei Vasodilatation der zerebralen Widerstandsgefäße zurückzuführen, der die Geschwindigkeit der Erythrozyten in den Kapillaren erhöht [62, 123]. Entsprechend kommt es bei Hypokapnie und zerebraler Vasokonstriktion zur Abnahme der relativen zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) und des zerebralen Blutflusses – die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) vergrößert sich [124]. Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) war vor Norwood-Operation deutlich gegenüber den Werten der herzgesunden Kontrollgruppe reduziert, was einem erhöhten zerebrovaskulären Widerstand

entsprechen könnte. Möglicherweise sind dies Zeichen der bereits beschriebenen gestörten Autoregulation mit Unfähigkeit der zerebralen Widerstandsgefäße nach intrauteriner Vasodilatation auf das veränderte Sauerstoffangebot zu reagieren. Diese unzureichende Reagibilität in Kombination mit dem unzuverlässigen Zufluss in das zerebrale Gefäßbett wäre Ausdruck der gefährdeten zerebralen Oxygenierung und des Risikos für hypoxisch-ischämische Schäden bei diesen Patienten. Die Korrelation von Hypokapnie bei zerebraler Vasokonstriktion und Anstieg der zerebralen Laktatkonzentration als Zeichen zerebraler Hypoxie unterstützen diese Ergebnisse [33]. Bereits 1997 konnte eine ansteigende kapilläre Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten bei zerebraler Hypoxie gezeigt werden [123]. Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) war vor Glenn-Operation deutlich höher als vor oder nach Norwood-Operation, was hinweisend auf eine Vasodilatation der zerebralen Widerstandsgefäße ist. Möglicherweise ist dies auch Ausdruck der gefährdeten zerebralen Oxygenierung in der Interstage-Periode? Dem ist allerdings entgegenzusetzen, dass die Werte vor Glenn-Operation ähnlich ausfallen wie die Werte der gleichaltrigen herzgesunden Kontrollgruppe. Die partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) war jedoch gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, was eher hinweisend auf eine gefährdete zerebrale Oxygenierung ist und zeigt dass die Mechanismen der zerebrovaskulären Autoregulation möglicherweise alleine nicht ausreichen um die zerebrale Sauerstoffverfügbarkeit aufrechtzuerhalten [30]. Nach Operation kommt es zu einer signifikanten Reduktion der relativen zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) bei konstantem relativem zerebralem Blutfluss (rcFlow). Dies ist interessant, da man bei steigender zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO_2) eher ein durch Vasodilatation der zerebralen Widerstandsgefäße verbessertes zerebrales Sauerstoffangebot erwartet [81]. Hansen und Kollegen versuchten dies zu erklären und zeigten an 32 Kindern nach Glenn-Operation einen fehlenden Zusammenhang zwischen zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO_2) und CO_2 -Partialdruck oder MAD, weshalb sie eine gestörte postoperative zerebrovaskuläre Autoregulation postulierten [107]. Generell gibt es Hinweise darauf, dass nach Operation am Herzen die

Autoregulation durch den kardiopulmonalen Bypass kurzzeitig beeinträchtigt ist [34]. Die therapeutische Konsequenz der erhobenen Befunde und Analyse der Beeinflussung der Autoregulation durch Kreislaufmodulation sind interessante Ansätze im postoperativen Management dieser Patienten.

4.3 Vergleich mit einem herzgesunden Kontrollkollektiv

4.3.1 Unterschiede im zerebralen Sauerstoffangebot

Neugeborene mit HLHS erreichen heutzutage in über 70 % das Erwachsenenalter [14]. Die Etablierung der Drei-Stufen- Palliation aber auch der Ausbau des perioperativen Management mit besserem Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge hat hier maßgeblich dazu beigetragen [11, 14]. Warum gerade dieses Patientenkollektiv das höchste Risiko für zerebrale Schäden und Entwicklungsdefizite im Vergleich zu Gleichaltrigen hat, ist bisher nur teilweise verstanden. In der Betrachtung der Entwicklung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus durch die drei Palliationsschritte im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen war es Ziel dieser Studie, mögliche Unterschiede in der zerebralen Sauerstoffversorgung und deren theoretischer Einfluss auf das neurologische Outcome zu finden und darzustellen.

Wie aufgrund der Anatomie und Hämodynamik zu erwarten war, lag die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) vor allen drei Palliationsschritten unter dem bekannten Sättigungsniveau der herzgesunden Kontrollgruppe. Erst nach Fontan- Operation war die Durchmischung der beiden Kreisläufe vollständig aufgehoben, weshalb sich hier ein zu erwartender signifikanter Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) zeigte. Entsprechend normalisierte sich die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) nicht vor Anlage der totalen kavopulmonalen Anastomose [4, 5, 100]. Wie bereits ausgeführt, besteht ein in der Literatur gut belegter Zusammenhang zwischen erniedrigter zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO_2) und verzögerter neurologischer Entwicklung sowie Auftreten von hypoxisch-ischämischen Hirnschäden [58, 59, 100, 107]. Hinweisend auf dieses störanfällige Gleichgewicht der zerebralen Sauerstoffversorgung, ist die vor allen Palliationsschritten erniedrigte zerebrale

Sauerstoffsättigung (cSO_2) im Vergleich zur entsprechenden herzgesunden Kontrollgruppe.

Neben der Sauerstoffsättigung spielt die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) eine wichtige Rolle für das Sauerstoffangebot. Die in dieser Studie mittels arterieller Blutgasanalyse ermittelten Werte der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb) in der Kontrollgruppe lagen im etablierten Normbereich der jeweiligen Altersgruppe. Im Rahmen der Trimenonreduktion zeigte sich ein Abfall vom Neugeborenen- zum Säuglingsalter mit anschließendem Anstieg der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb) zum Kleinkindalter. Interessant ist, dass die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) vor den drei Palliationsschritten jeweils deutlich über den Werten der jeweils gleichaltrigen Kontrollgruppe lag. Zum einen spielt hier die Substitution von Blutprodukten im perioperativen Management eine erhebliche Rolle. Zum anderen ist ein arterieller Hämoglobin-Anstieg bei chronisch erniedrigter arterieller Sauerstoffsättigung (aSO_2) ein wichtiger Kompensationsmechanismus die Sauerstofftransportkapazität bei unzureichender Sauerstoffverfügbarkeit zu steigern.

Eine weitere wichtige Stellgröße des zerebralen Sauerstoffangebots ist der zerebrale Blutfluss. In der Literatur werden für Säuglinge und Kleinkinder Werte zwischen 40-60ml/100g/min und 50-80ml/100g/min beschrieben [27]. Die in der Kontrollgruppe mittels O2C ermittelten Werte des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow) lagen innerhalb dieses Referenzbereichs und zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den Werten vor Glenn- und Fontan- Operation. Die in dieser Studie gemessenen Werte bei Neugeborenen lagen jedoch deutlich über den in der Literatur beschriebenen 30-40 ml/100g/min [27]. Untersuchungen von Buckley und Kollegen bestätigend, lag der rcFlow bei Neugeborenen mit HLHS unter den Werten der herzgesunden Kontrollgruppe [101]. Dieser verminderte zerebrale Blutfluss war in der Studie von Buckley mit dem vermehrten Auftreten einer periventriculären Leukomalazie (PVL) assoziiert [102]. Verschiedene Einflussfaktoren des zerebralen Sauerstoffangebotes unterscheiden sich mitunter deutlich von der jeweiligen herzgesunden Kontrollgruppe und sind möglicherweise unterschätzte, Risikofaktoren für eine zerebrale Minderversorgung.

4.3.2 Zerebraler Blutfluss und zerebrovaskuläre Vasoreaktivität

In Bezug zum Lebensalter finden sich bei Kindern deutliche Unterschiede von zerebralem Blutfluss, mittlerem arteriellen Druck (MAD) und zerebralem Sauerstoffumsatz [27, 125]. So nimmt der MAD ab dem Neugeborenenalter stetig zu, während der zerebrale Blutfluss nach seinem Maximum im Schulkindalter wieder abfällt. Kehrer und Kollegen führten den innerhalb der ersten sechs Monate ansteigenden zerebralen Blutfluss auf einen erhöhten metabolischen Bedarf bei ansteigender Synapsendichte zurück [60]. Analog findet sich eine deutliche Zunahme des zerebralen Sauerstoffumsatzes, der sich nach Geburt bis zum Kleinkindalter fast verdoppelt und bis zum Erwachsenenalter wieder abnimmt [27, 126]. In der vorliegenden Studie lagen die mittels O₂C gemessenen Werte des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes (aCMRO₂) in der Kontrollgruppe der Säuglinge und Kleinkinder innerhalb der in der Literatur vorgeschriebenen Werte. Aufgrund der erhöhten rcFlow- Werte in der Kontrollgruppe der Neugeborenen lagen die gemessenen Werte des aCMRO₂ über den bekannten Werten in der Literatur. Vor Norwood- Operation zeigte sich in der vorliegenden Arbeit neben einem deutlich verminderten annähernden zerebralen Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) eine erniedrigte arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) und verringerte partielle zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion (cFTOE) im Vergleich zur Kontrollgruppe [4]. Ob dies als Zeichen einer zerebralen Sauerstoffminderversorgung zu werten ist, wurde bereits an anderer Stelle diskutiert.

Wie bereits aufgeführt zeigten sich keine relevanten Unterschiede im relativen zerebralen Blutfluss (rcFlow) vor dem zweiten und dritten Palliationsschritt und der jeweiligen Kontrollgruppe. Überraschenderweise unterschied sich jedoch die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (rcVelo) deutlich. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein Anstieg der rcVelo als Ausdruck eines durch steigenden Perfusionsdruck und Vasodilatation zerebraler Widerstandsgefäße bedingten erhöhten zerebralen mikrovaskulären Druck [62]. Nach Glenn- Operation kommt es zu einem, bereits an anderer Stelle beschriebenen, Abfall, weshalb die rcVelo auch vor Fontan- Operation deutlich unter der Kontrollgruppe lag. Nach Fontan- Operation war die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit

(rcVelo) im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls reduziert. Bei ähnlichen zerebralen Blutflüssen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine Vasokonstriktion zerebraler Widerstandsgefäße besteht. Die zerebrovaskuläre Reaktivität, also die vasodilatatorische Reserve und damit verbunden die Fähigkeit sich den Änderungen des zerebralen Blutflusses anzupassen, ist interessanter Aspekt einer möglicherweise gestörten zerebrovaskulären Autoregulation nach Operation. Erste MRT- Untersuchungen an gesunden Kindern und Jugendlichen zeigten einen Anstieg der zerebrovaskulären Reaktivität bis zum Jugendalter mit nachfolgenden Abfall beim Erwachsenen [125]. Da der zerebrale Blutfluss in diesem Alter bereits wieder abfällt, muss der weitere Anstieg der zerebrovaskulären Reaktivität zusätzlich von anderen Faktoren, die bisher nur unzureichend untersucht sind, beeinflusst werden [125].

4.4 Studienlimitationen und Ausblick

Es gibt differenzierte Untersuchungen, dass die in dieser Studie angewandte Untersuchung der zerebralen Mikrozirkulation und Oxygenierung mittels O2C mit Ergebnissen anderer Messmethoden wie der NIRS vergleichbar ist. Jedoch ist die Anzahl von Studien, die die O2C- Messmethode verwenden, bisher gering. Deshalb wurden die hier erhobenen Daten hauptsächlich mit durch andere optische Methoden erhobenen Ergebnissen verglichen. So ist nicht auszuschließen, dass neben patienteninternen Störgrößen auch die Messeigenschaften des O2C ursächlich zu Unterschieden im Vergleich zu anderen Untersuchungen beitragen.

In der hier vorliegenden Studie wurde der zerebrale Sauerstoffmetabolismus von 76 Kindern untersucht und anhand ihrer angeborenen Herzfehler und Operationen in Gruppen unterteilt. Hierdurch ergab sich ein teils kleiner Stichprobenumfang für die einzelne Gruppen, Bei zu kleinen Stichproben besteht die Gefahr, dass signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nicht erkannt werden. Zum anderen stellt sich die Frage der Repräsentativität, da individuelle Abweichungen einen größeren Einfluss auf das Gesamtergebnis bekommen.

Patienten mit TGA und HLHS stellen vergleichbare Patientengruppen dar. Dies gilt jedoch nicht für die drei Patientengruppen vor und nach jeweiligem Palliationsschritt, da sich die Patienten in Alter, Größe und Gewicht deutlich unterscheiden. Inwieweit dies Einfluss auf die Eindringtiefe der O2C- Messung und die Vergleichbarkeit der Werte hat, ist unklar. Durch die gleichaltrige Kontrollgruppe wurde versucht solchen Messfehlern entgegenzuwirken, da die Werte ins Verhältnis zu einer Norm gesetzt werden konnten. Weitere Studien in größeren Kollektiven werden es erlauben definierte Kohorten zu separieren und werden nützlich sein, um die hier vorliegenden Ergebnisse besser zu interpretieren und andere Störgrößen aufzudecken. Die prä- und postoperative O2C- Messung erfolgte jeweils für 30 Sekunden, in denen sich eine stabile Messung zeigte. Die Messzeiträume waren mit 0 bis 20 Stunden und 20 bis 40 Stunden relativ weit gefasst; frühpostoperative Veränderungen konnten somit nicht festgestellt werden. Eine kontinuierliche perioperative Erhebung der Werte, verspricht ein tieferes Verständnis und eine bessere Zuordnung der perioperativen Veränderungen im zerebralen Sauerstoffmetabolismus bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die mittels O2C nichtinvasiv am Patientenbett möglich ist. Eine kontinuierliche Messung war bislang aus technischen Gründen noch nicht möglich. Die Identifizierung von Risikopatienten mit ansteigendem zerebralen Sauerstoffverbrauch als Zeichen einer gefährdeten zerebralen Gewebeoxygenierung könnte ein interessanter zusätzlicher Informationsgewinn sein und Einfluss auf den Behandlungsplan haben. Schließlich ist es zentrales Ziel bei der Entwicklung neuer perioperativer und intensivmedizinischer Behandlungsstrategien, dass neurologische Schäden durch zerebrale Minderversorgung minimiert werden um die neurologische Langzeitprognose nachhaltig zu verbessern.

4.5 Zusammenfassung

Um mögliche Ursachen der Diskrepanz im neurologischen Outcome zwischen Patienten mit HLHS und TGA zu identifizieren, wurde der zerebrale Sauerstoffmetabolismus vor und nach Norwood-, bzw. arterieller Switch-Operation mittels O2C, einer nichtinvasiven Methode, die simultan die zerebrale Gewebeoxygenierung und den mikrovaskulären zerebralen Blutfluss erfasst, an 25 Neugeborenen untersucht. Präoperativ zeigten sich in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede. Postoperativ lag die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) nach arterieller Switch-Operation signifikant höher als nach Norwood-Operation, was auf die veränderte Hämodynamik und zerebrale Perfusion nach Korrekturoperation der TGA zurückzuführen ist. Die cSO_2 änderte sich nach Norwood-Operation nicht, was eine anhaltend instabile, störanfällige zerebrale Gewebeoxygenierung vermuten lässt, die möglicherweise ursächlich für die deutlich schlechtere neurologische Prognose sein mag.

Da eine Korrektur des Herzfehlers beim HLHS anatomisch nicht möglich ist, hat sich die drei-stufige Palliation mit Etablierung der Fontan-Zirkulation als Operationsmethode bewährt. Wir untersuchten den Einfluss dieser Zirkulationsumstellung auf die zerebrale Oxygenierung und Perfusion prä- und postoperativ an 32 Patienten und verglichen diese präoperativ mit einer herzgesunden Kontrollgruppe. Präoperativ fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Palliationsschritten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fiel eine deutlich geringere cSO_2 vor Norwood-Operation auf. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der cSO_2 nach drittem Palliationsschritt sowie ein Abfall der partiellen zerebralen Gewebssauerstoffextraktion ($cFTOE$), die erstmals ähnliche Werte wie in der altersgleichen herzgesunden Kontrollgruppe zeigte. So legen die Ergebnisse unserer Untersuchung nahe, dass sich die zerebrale Oxygenierung, welche insbesondere vor und nach Norwood-Operation gefährdet ist, durch die drei Palliationsschritte stetig verbessert und nach drittem Palliationsschritt sich zunehmend derer herzgesunder Gleichaltriger angleicht. Abschließend ist festzustellen, dass sich die O2C- Messmethode in dieser Studie als valide Methode des Neuromonitorings bewährt hat und zusätzliche, interessante Informationen über den zerebralen Sauerstoffmetabolismus lieferte.

I. Literaturverzeichnis

1. Krug, A., *Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes. Methode des so genannten O₂C (oxygen to see)*. Phlebologie, 2006. 6: p. 300-312.
2. Photladis, J., B. Asfour, and H. Scheld, *Palliation oder Korrektur seltener komplexer Herzfehler*. Z Herz-Thorax- Gefäßschir, 2011. 25: p. 22-29.
3. Asfour, B., J. Scheewe, and C. Schreiber, *Korrektur einfacher angeborener Herzfehler*. Z Herz-Thorax- Gefäßschir, 2008. 22.
4. Dehaes, M., et al., *Perioperative cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in neonates with single- ventricle physiology*. Biomed Opt Express, 2015. 6: p. 4749-67.
5. Kurth, C., J. Steven, and S. Nicolson, *Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery*. Ann Thorac Surg, 2001. 72: p. 187-192.
6. Neunhoeffer, F., et al, *Perioperative cerebral oxygenation metabolism in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries*. Pediatr Cardiology, 2018. 39: p. 1681-1687.
7. Mahle, W., M. Lu, and J. Newburger, *A Predictive Model for Neurodevelopmental Outcome Following the Norwood Procedure*. Pediatr Cardiol, 2013. 34: p. 327-333.
8. Bertolizio, G., J. DiNardo, and B. Kussman, *Evaluation of cerebral oxygenation and perfusion with conversion from an arterial-to systemic shunt circulation to the bidirectional glenn circulation in patients with univentricular cardiac abnormalities*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015. 29(1): p. 95-100.
9. Elwell, C., J. Henty, and W. JS, *Measurement of CMRO₂ in neonates undergoing intensive care using near infrared spectroscopy*. Adv Exp Med Biol, 2005. 556: p. 263-268.
10. Park, M. and R. George, *Pediatric Cardiology for Practitioners*. Mosby Elsevier, 2002. 5 ed: p. 174-189; 208-2214; 228-230; 384-386.
11. Gaynor, J., W. Mahle, and T. Spray, *Risk factors for mortality after the Norwood procedure*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. 22: p. 82-89.
12. Kane, J., J. Canar, and K. Hoehn, *Management Options and Outcomes for Neonatal Hypoplastic Left Heart Syndrome in the Early Twenty-First Century*. Pediatr Cardiol, 2016. 37: p. 419-425.
13. Knirsch, W., R. Liamlahi, and B. Latal, *Mortality and neurodevelopmental outcome at 1 year of age comparing hybrid and Norwood procedure*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 42: p. 33-39.
14. Feinstein, J., D. Benson, and G. Martin, *Hypoplastic Left Heart Syndrome - Current considerations and expectations*. J Am Coll Cardiol, 2012. 59: p. 1-42.
15. Yuan, S. and H. Jing, *Palliative procedures for congenital heart defects*. Archives of cardiovascular Disease, 2009. 102: p. 549-557.
16. Blake, D., J. Copel, and C. Kleinman, *Hypoplastic left heart syndrome: Prenatal diagnosis, clinical profil and management*. Am J Obstet Gynecol, 1991. 165: p. 529-534.
17. Kussman, B., K. Gauvreau, and P. Laussen, *Cerebral perfusion and oxygenation after the Norwood procedure: Comparison of right ventricle-pulmonary artery shunt with modified Blalock- Taussig shunt*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133: p. 648-655.
18. Ghanayem, N., K. Allen, and C. Goldberg, *Interstage mortality after the Norwood procedure: Results of the multicenter Single Ventricle Reconstruction trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. 144: p. 896-906.

19. Miyaji, K., A. Murakami, and H. Yoshimura, *Does a bidirectional Glenn shunt improve the oxygenation of right ventricle-dependant coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. 130: p. 1050-1053.
20. Schmid, C. and A. Philipp, *Herz- Lungen-Maschine*, in *Leitfaden extrakorporale Zirkulation*, C. Schmid and A. Philipp, Editors. 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 41-71.
21. *Extrakorporale Zirkulation- kardiopulmonaler Bypass*, in *Duale Reihe Anästhesie*, J. Am Esch, et al., Editors. 2011, Thieme Verlagsgruppe: Stuttgart, New York, Delhi, Rio. p. 328-332.
22. Amir, G., C. Ramamoorthy, and F. Hanley, *Neonatal brain protection and deep hypothermic circulatory arrest: pathophysiology of ischemic neuronal injury and protective strategies*. Ann Thorac Surg, 2005. 80: p. 1955-1964.
23. Su, X. and A. Undar, *Brain protection during pediatric cardiopulmonary bypass*. Artif Organs, 2010. 34: p. 91-102.
24. Kozik, D. and J. Tweddell, *Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children*. Ann Thorac Surg, 2006. 81: p. 2347-2354.
25. Asfour, B. and C. Schreiber, *Korrektur häufiger komplexer angeborener Herzfehler*. Z Herz-Thorax- Gefäßschir, 2009. 23: p. 17-22.
26. Toet, M., A. Flinterman, and F. van Bel, *Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome*. Exp Brain Res 2005. 165: p. 343-350.
27. Klein, K., K. Engelhard, and C. Werner, *Pädiatrische Neuroanästhesie - Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums*. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2007. 6: p. 432-438.
28. Yoxall, C., A. Weindling, and I. Peart, *Measurement of cerebral venous oxyhemoglobin saturation in children by Near-Infrared Spectroscopy and partial jugular venous occlusion*. Pediatr Res, 1995. 38: p. 319-323.
29. Li, J., *Systemic oxygen consumption derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood procedure - an interim review*. Interactive CardioVascular and Thoracic surgery, 2012. 15: p. 93-101.
30. Kissack, C., R. Garr, and A. Weindling, *Cerebral fractional oxygen extraction is inversely correlated with oxygen delivery in the sick, newborn, preterm infant*. Journal of cerebral Blood flow & metabolism, 2005. 25: p. 545-553.
31. Durduran, T., et al., *Optical measurement of cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in neonates with congenital heart defects*. Journal of Biomedical Optics 2010. 15: p. 3-10.
32. Altman, D., J. Perlmann, and J. Volpe, *Cerebral oxygen metabolism in newborns*. Pediatrics, 1993. 92: p. 99-104.
33. Vestergaard, M., U. Lindberg, and H. Larsson, *Acute Hypoxia increases the cerebral metabolic rate - a magnetic resonance imaging study*. Journal of cerebral Blood flow & metabolism, 2016. 36: p. 1046-1058.
34. Li, J., G. Zhang, and G. Van Arsdell, *Carbon Dioxide- a complex gas in a complex circulation: Its effects on systemic hemodynamics and oxygen transport, cerebral and splanchnic circulation in neonates after the norwood procedure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 138: p. 1207-1214.
35. Newburger, J., L. Sleeper, and J. Gaynor, *Early Developmental Outcome in Children with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Anomalies: The Single Ventricle Reconstruction Trial*. Circulation, 2012. 125: p. 2081-2091.
36. Forbess, J., K. Visconti, and R. Jonas, *Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry*. Circulation, 2002. 106: p. 95-102.

37. Mulkey, S., S. Bai, and A. Bhutta, *School-Age Test Proficiency and Special Education After Congenital Heart Disease Surgery in Infancy*. J Pediatr, 2016.
38. Ferry, P., *Neurologic sequelae of cardiac surgery in children*. Am J Dis Child, 1987. 141: p. 783-794.
39. Hansen, J., I. Rotermann, and H. Kramer, *Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome: Impact of perioperative cerebral tissue oxygenation of the Norwood procedure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. 151: p. 1358-1366.
40. Bellinger, D., D. Wypij, and K. Kuban, *Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest of low-flow cardiopulmonary bypass*. Circulation, 1999. 100(526-532).
41. Limperopoulos, C., A. Majnemer, and M. Shevel, *Neurological status of newborns with congenital heart defects before open- heart surgery*. Pediatrics, 1999. 103: p. 402-408.
42. Lynch, J., E. Buckley, and D. Licht, *Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. 148: p. 2181-2188.
43. Bertholdt, S., B. Latal, and W. Knirsch, *Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. 45: p. 625-632.
44. Block, A., P. McQuillen, and S. Miller, *Clinically Silent Preoperative Brain Injuries Do Not Worsen with Surgery in Newborns with Congenital Heart Disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. 140: p. 550-557.
45. Andropoulos, D., J. Hunter, and C. Fraser, *Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. 139: p. 543-556.
46. Miller, S., P. McQuillen, and D. Vigneron, *Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease*. N Engl J M, 2007. 357: p. 1928-1938.
47. Donofrio, M., A. Du Plessis, and C. Limperopoulos, *Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury*. Curr Opin Pediatr, 2011. 23: p. 502-511.
48. Donofrio, M., Y. Bremer, and C. Kleinman, *Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Fetuses with Congenital Heart Disease: The Brain Sparing Effect*. Pediatr Cardiol, 2003. 24: p. 436-443.
49. Kaltman, J., H. Di, and J. Rychik, *Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. 25: p. 32-36.
50. Arduini, M., P. Rosati, and G. Scambia, *Cerebral blood flow autoregulation and congenital heart disease: possible causes of abnormal prenatal neurologic development*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011. 24: p. 1208-1211.
51. Sethi, V., S. Tabbutt, and P. McQuillen, *Single ventricle anatomy predicts delayed microstructural brain development*. Pediatr Res, 2013. 73: p. 661-667.
52. Szwaast, A., Z. Tian, and J. Rychik, *Comparative analysis of cerebrovascular resistance in fetuses with single-ventricle congenital heart disease*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. 40: p. 62-67.
53. Limperopoulos, C., W. Tworetzky, and A. Du Plessis, *Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy*. Circulation, 2010. 121: p. 26-33.
54. Lemmers, P., M. Toet, and F. Van Bel, *Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome*. Exp Brain Res, 2006. 173: p. 458-467.

55. Sun, L., C. Macgowan, and M. Seed, *Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease*. *Circulation*, 2015. 131: p. 1013-1023.
56. Matos, S., S. Sarmiento, and M. Areias, *Impact of fetal development on neurocognitive performance of adolescents with cyanotic and acyanotic congenital heart disease*. *Congenit Heart Dis*, 2014. 9: p. 373-381.
57. Mulkey, S., C. Swearingen, and J. Kaiser, *Academic proficiency in children after early congenital heart disease surgery*. *Pediatr Cardiol*, 2014. 35: p. 344-352.
58. Hoffman, G., C. Brosig, and N. Ghanayem, *Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 146: p. 1153-1164.
59. Phelps, H., W. Mahle, and K. Maher, *Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the norwood procedure*. *Ann Thorac Surg*, 2009. 87: p. 1490-1494.
60. Kehrer, M. and M. Schöning, *A Longitudinal study of cerebral blood flow over the first 30 months*. *Pediatr Res*, 2009. 66(5): p. 560-563.
61. Kehrer, M., R. Goelz, and M. Schöning, *Measurement of volume of cerebral blood flow in healthy preterm and term neonates with ultrasound*. *Lancet*, 2002. 30: p. 1749-1750.
62. Klein, K., M. Glaser, and K. Engelhard, *The effect of arterial carbon dioxide partial pressure and sevoflurane on capillary venous cerebral blood flow and oxygenation during craniotomy*. *Anesth Analg*, 2009. 109: p. 199-204.
63. Booth, E., C. Dukatz, and M. Wider, *Cerebral and somatic venous oximetry in adults and infants*. *Surg Neurol Int*, 2010. 1: p. 75-82.
64. Van Bel, F., P. Lemmers, and G. Naulaers, *Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls*. *Neonatology*, 2008. 94: p. 237-244.
65. Toet, M., et al., *Cerebral Oxygenation and Electric Activity after Birth Asphyxia: Their Relation to Outcome*. *Pediatrics*, 2006. 117: p. 333-339.
66. Walter, B., et al., *Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by near-infra-red laser doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain*. *Acta Neurochir Suppl*, 2002. 81: p. 197-209.
67. Uebing, A., A. Furck, and H. Kramer, *Perioperative cerebral and somatic oxygenation in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. 142: p. 523-530.
68. Brell, B., B. Temmesfeld-Wollbruck, and I. Alzschner, *Adrenomedullin reduces Staphylococcus aureus alpha-toxin-induced rat ileum microcirculatory damage*. *Crit Care Med*, 2005. 33: p. 819-826.
69. Ghazanfari, M., L. Vogt, and U. Rhodius, *Reproducibility of Non-Invasive blood flow measurements using Laser Doppler Spectroscopy*. *Phys Med Rehab Kuror*, 2002. 12: p. 330-336.
70. Beckert, S., M. Witte, and A. Konigsrainer, *The impact of the micro-lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers*. *Diabetes Care*, 2004. 27: p. 2863-2867.
71. Bludau, M., D. Vallböhmer, and C. Gutschow, *Quantitative measurement of gastric mucosal microcirculation using a combined laser Doppler flowmeter and spectrophotometer*. *Dis Esophagus*, 2008. 21: p. 668-672.
72. Schwarte, L., O. Picker, and S. Bornstein, *Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs*. *Crit Care Med*, 2005. 2005: p. 135-142; 246-247.

73. Knobloch, K., A. Lichtenberg, and M. Pichlmaier, *Microcirculation of the sternum following harvesting of the left internal mammary artery*. Thorac Cardiovasc Surg, 2003. 51: p. 255-259.
74. Hölzle, F., D. Löffelbein, and D. Nolte, *Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser doppler-flowmetry and tissue spectrophotometry*. J Craniomaxillofac Surg, 2006. 34: p. 25-33.
75. Martini, M., A. Rohrig, and A. Messing-Junger, *Cerebral oxygenation and hemodynamic measurement during craniostylosis surgery with near-infrared spectroscopy*. Childs Nerv Syst, 2014.
76. Wunder, C., R. Brock, and A. Krug, *A remission spectroscopy system for in vivo monitoring of hemoglobin oxygen saturation in murine hepatic sinusoids, in early systemic inflammation*. Comparative Hepatology, 2005. 4.
77. Dutkowski, P., A. Krug, and T. Junginger, *Detection of mitochondrial electron chain carrier redox status by transhepatic light intensity during rat liver reperfusion*. Cryobiology, 2003. 47: p. 125-142.
78. Buise, M., C. Ince, and H. Tilanus, *The effect of nitroglycerin on microvascular perfusion and oxygenation during gastric tube reconstruction*. Anesth Analg, 2005. 100: p. 1107-1111.
79. Albuszies, G., P. Rademacher, and J. Vogt, *Effect of increased cardiac output on hepatic and intestinal microcirculatory blood flow, oxygenation and metabolism in hyperdynamic murine septic shock*. Crit Care Med, 2005. 33: p. 2332-2338.
80. Knobloch, K., R. Kraemer, and A. Lichtenberg, *Achilles tendon and paratendon microcirculation in midportion and insertion tendinopathy in athletes*. Am J Sports Med, 2006. 34: p. 92-97.
81. Klein, K., P. Schramm, and K. Engelhard, *Intraoperative Monitoring of cerebral microcirculation and oxygenation - a feasibility study using a novel Photo-Spectrometric Laser-Doppler Flowmetry*. J Neurosurg Anesthesiol, 2010. 22: p. 38-45.
82. Klein, K., K. Fukui, and K. Engelhardt, *Human Cerebral Microcirculation and Oxygen Saturation during Propofol- induced Reduction of Bispectral Index*. British Journal of Anaesthesia, 2011. 107: p. 735-41.
83. Beauvoit, B., et al, *Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors*. Anal Biochem, 1995. 226 (1): p. 167-174.
84. Jakobsson A, N.G., *Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser doppler flowmetry*. Med Biol Eng Comput, 1993. 31: p. 301-307.
85. Shepherd, A., *Laser-Doppler Blood Flowmetry*. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 1990.
86. Frank, K., M. Kessler, and K. Appelbaum, *The Erlangen microlightguide spectrophotometer EMPHO I*. Phys Med Biol, 1989. 34: p. 1883-1990.
87. Silbernagel, S. and A. Despopoulos, *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme, 1991: p. 157.
88. Gandjbakhche, A., R. Bonner, and R. Balaban, *Visible-light photon migration through myocardium in vivo*. Am J Physiol, 1999. 277: p. 698-704.
89. Harrison, D., P. McCollum, and D. Newton, *Lightguide spectrometry for the assessment of skin healing viability in critical limb ischemia*. Adv Exp Med Biol, 1996. 388: p. 45-51.
90. Neunhoeffer, F.e.a., *Non-invasive assessment of cerebral oxygen metabolism following surgery of congenital heart disease*. Thorac Surg, 2017. 25(1): p. 96-102.
91. Rajan V, V.B., van Leeuwen TG et al *Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry*. Lasers. Med Sci 2009. 24(2): p. 269–283.

92. 5.3 *Der Atemgastransport im Blut*, in *Kurzlehrbuch Physiologie*, J.H.a.K. Walter, Editor. 2009, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
93. Naulaers, G., et al., *Use of Tissue Oxygenation Index and Fractional Oxygen Extraction as Non-invasive Parameters for cerebral Oxygenation*. *Neonatology*, 2007. 92: p. 120-126.
94. Jenkins, K., K. Gauvreau, and L. Iezzoni, *Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002. 123: p. 110-118.
95. Larsen, S., J. Pedersen, and V. Hjortdal, *The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of stay in a danish population of children operated for congenital heart disease*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. 28: p. 877-881.
96. Gaies, M., J. Gurney, and J. Hirsch, *Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. *Pediatr Crit Care Med*, 2010. 11: p. 234-238.
97. Wernovsky, G., D. Wypij, and D. Wessel, *Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest*. *Circulation*, 1995. 92: p. 2226-2235.
98. Gaies, M., H. Jeffries, and H. Thiagarajan, *Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries*. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. 15: p. 529-537.
99. Sedlmeier, P.a.R., F., *Forschungsmethoden und Statistik in der Psychologie*. 2008: Pearson Studium.
100. Fenton, K., K. Lessman, and K. Duncan, *Cerebral oxygen saturation does not normalize until after Stage 2 single ventricle palliation*. *Ann Thorac Surg*, 2007. 83: p. 1431-1437.
101. Buckley, E., J. Lynch, and D. Licht, *Early postoperative changes in cerebral oxygen metabolism following neonatal cardiac surgery: Effects of surgical duration*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 145: p. 196-205.
102. Licht, D., J. Wang, and J. Detre, *Preoperative cerebral Blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. 128: p. 841-849.
103. Drury, P., A. Gunn, and J. Beca, *Deep hypothermic circulatory arrest during the arterial switch operation is associated with reduction in cerebral oxygen extraction but no increase in white matter injury*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 146: p. 1327-1333.
104. Hoffman, G., E. Stuth, and J. Tweddell, *Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. 127: p. 223-233.
105. Li, J., G. Zhang, and G. Van Arsdell, *The influence of systemic hemodynamics and oxygen transport on cerebral oxygen saturation in neonates after the norwood procedure*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. 135: p. 83-90.
106. Li, J., G. Zhang, and G. Van Arsdell, *Profiles of hemodynamics and oxygen transport derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood Procedure*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 133: p. 441-448.
107. Hansen, J., J. Schlangen, and H. Kramer, *Monitoring of regional tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy during the early postoperative course after superior cavopulmonary anastomosis*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. 43: p. e37-e43.

108. Donofrio, M. and A. Massaro, *Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome*. International Journal of Pediatrics, 2010. 2010.
109. Beca, J., J. Gunn, and L. Shekerdemian, *New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest*. Circulation, 2013. 127: p. 971-979.
110. Sarajuuri, A., E. Jokinen, and T. Lönnqvist, *Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in Patients with univentricular heart aged 5 o 7 years: Related risk factor analysis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133: p. 1524-1532.
111. Chock, V., V. Reddy, and A. Madan, *Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease*. J Perinatol, 2006. 26: p. 237-242.
112. A, P., V. Schmitthorst, and M. Rivkin, *Relationship of white matter network topology and cognitive outcome in adolescents with d-transposition of the great arteries*. Neuroimage Clin, 2015. 27: p. 438-448.
113. Rollins, C., C. Watson, and M. Rivkin, *White matter microstructure and cognition in adolescents with congenital heart disease*. J Pediatr, 2014. 165: p. 936-944.
114. Dhillon, S., X. Yu, and J. Li, *Clinical hemodynamic parameters do not accurately reflect systemic oxygen transport in neonates after the Norwood procedure*. Congenit Heart Dis, 2015. 10: p. 234-239.
115. Tweddell, J., N. Ghanayem, and G. Hoffman, *Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome*. Ann Thorac Surg, 2007. 84: p. 1301-1310.
116. Hoffman, G., K. Mussato, and J. Tweddell, *Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. 130: p. 1094-1100.
117. Basaran, M., K. Sever, and E. Onursal, *Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006. 20: p. 43-47.
118. Ladha, S., P. Kapoor, and U. Chowdhury, *The role of blood lactate clearance as a predictor of mortality in children undergoing surgery for tetralogy of Fallot*. Ann Card Anaesth, 2016. 19: p. 217-224.
119. Xu, F., P. Liu, and H. Lu, *Effect of Hypoxia and Hyperoxia on cerebral Blood Flow, blod oxygenation and ox<dat>ive metabolism*. J Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2012. 32: p. 1909-1918.
120. Hamberger, A. and H. Hyden, *Inverse enzymatic changes in neurons and glia during increased function and hypoxia*. J Cell Biol, 1963. 16: p. 521-525.
121. Lin, P., N. Roche-Labarbe, and M. Franceschini, *Non-invasive Optical Measurement of Cerebral Metabolism and Hemodynamics in Infants*. J. Vis. Exp. , 2013. 73.
122. Williams, I., C. Fifer, and A. Szwaast, *The association of fetal cerebrovascular resistance with early neurodevelopment in single ventricle congenital heart disease*. Am Heart J, 2013. 165: p. 544-550.
123. Hudetz, A., *Blood flow in the cerebral capillary network: a review emphasizing observations with intravital microscopy*. Microcirculation, 1997. 4: p. 233-252.
124. Muizelaar, J., A. Marmarou, and J. Ward, *Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury; arandomized clinical ttial*. Neurosurg, 1991. 75: p. 731-739.
125. Leung, J., P. Kosinski, and A. Kassner, *Developmental trajectories of cerebrovascular reactivity in healthy children and young adults assessed with magnetic resonance imaging*. J Physiol, 2016. 594: p. 2681-2689.
126. Roche-Labarbe, N., A. Fenoglio, and P. Grant, *Near-infrared spectroscopy assessment of cerebral oxygen metabolism in the developing premature brain*. Journal of cerebral Blood flow & metabolism, 2012. 32: p. 481-488.

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppenverteilung	28
Tabelle 2: RACHS-Score- Kategorien der für die Studie relevanten Operationen	38
Tabelle 3: Patientendaten der Gruppe 1 und 2	42
Tabelle 4: Perioperative Entwicklung in Gruppe 1: TGA - arterielle Switch- Operation.....	43
Tabelle 5: Perioperative Entwicklung in Gruppe 2 /P1: HLHS - Norwood- Operation.....	44
Tabelle 6: Präoperativ erhobene Parameter - Messzeitpunkt 1	45
Tabelle 7: Postoperativ erhobene Parameter - Messzeitpunkt 2	45
Tabelle 8: Postoperativ erhobene Parameter - Messzeitpunkt 3	46
Tabelle 9: Patientendaten der Gruppen P1-3	54
Tabelle 10: Perioperative Entwicklung in Gruppe P2: HLHS - Glenn- Operation .	55
Tabelle 11: Perioperative Entwicklung in Gruppe P3: HLHS - Fontan-Operation.	56
Tabelle 12: Präoperativ erhobene Parameter der Gruppen P1-3: Messzeitpunkt 1	57
Tabelle 13: Postoperativ erhobene Parameter der Gruppe P1-3: Messzeitpunkt 2	58
Tabelle 14: Postoperativ erhobene Parameter der Gruppen P1-3: Messzeitpunkt 3	58
Tabelle 15: Vergleich der Gruppe P1 (Norwood- Operation) mit Kontrollgruppe.	59
Tabelle 16: Vergleich der Gruppe P2 (Glenn- Operation) mit Kontrollgruppe	60
Tabelle 17: Vergleich der Gruppe P3 (Fontan- Operation) mit Kontrollgruppe	61

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie des hypoplastischen Linksherzsyndroms	8
Abbildung 2A-C: Die drei Palliationsschritte des HLHS.....	13
Abbildung 3: Pathophysiologie der Transposition der großen Arterien.....	16
Abbildung 4: Lichtausbreitung bei der Gewebephotospektrometrie	31
Abbildung 5: AB: Das "Oxygen to see"	34
Abbildung 6: Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) zu den drei Messzeitpunkten	47
Abbildung 7: Die arterielle Hämoglobinmenge (aHb) zu den drei Messzeitpunkten	48
Abbildung 8: Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) zu den drei Messzeitpunkten	49
Abbildung 9: Der relative zerebrale Blutfluss ($rcFlow$) zu den drei Messzeitpunkten	49
Abbildung 10: Die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit ($rcVelo$) zu den drei	50
Abbildung 11: Die relative zerebrale Hämoglobinmenge ($rcHb$) zu den drei Messzeitpunkten	51
Abbildung 12: Die partielle zerebrale Gewebesauerstoffextraktion ($cFTOE$) zu den drei	52
Abbildung 13: Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) zu den drei	52
Abbildung 14: Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) zu den drei	53
Abbildung 15: Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2)	62
Abbildung 16: Verlauf der arteriellen Hämoglobinmenge (aHb).....	63
Abbildung 17: Verlauf der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2).....	64
Abbildung 18: Verlauf des relativen zerebralen Blutflusses ($rcFlow$)	65
Abbildung 19: Verlauf der relativen zerebralen Blutflussgeschwindigkeit ($rcVelo$)	66
Abbildung 20: Verlauf der relativen zerebralen Hämoglobinmenge ($rcHb$)	67
Abbildung 21: Verlauf der partiellen zerebralen Sauerstoffextraktionsfraktion ($cFTOE$).....	68
Abbildung 22: Verlauf der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$)	69
Abbildung 23: Verlauf des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes ($aCMRO_2$).....	70
Abbildung 24: Sauerstoffsättigung und arterielle Hämoglobinmenge in der Kontrollgruppe	72
Abbildung 25: O ₂ C- Parameter in der Kontrollgruppe	73
Abbildung 26: Errechnete Parameter in der Kontrollgruppe	73

IV. Aufklärung und Einverständniserklärung

Version 1.1
01.01.2013

O2C Kinderkardiologie-Studie



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. I. HANDGETINGER
Dipl.-Kfm. W. RICH

www.medizin.uni-tuebingen.de/kinderklinik/

Patientendaten

Abteilung II

Abteilung für Kardiologie,

Pulmologie und Intensivmedizin

Prof. Dr. med. M. Hofbeck

Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation

Dr. med. M. Kumpf

Leitender Oberarzt

Information zur Studie

mit dem Titel

Perioperative Untersuchung zur cerebralen und somatischen Sauerstoffsättigung und Hämodynamik bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, hypoplastischen Linksherz-Syndrom im Rahmen der Norwood-Operation, der Glenn-Operation und der Fontan-Operation - Messung der lokalen Sauerstoffsättigung, der relativen Hämoglobinmenge, des relativen Blutflusses und der Blutfluggeschwindigkeit mittels Gewebe-Photospektrometrie

für Eltern der Patienten der pädiatrischen Intensivstation der Universität Tübingen

Liebe Eltern,

Ihr Kind wird am Herzen operiert. Angeborene Herzfehler bei Säuglingen bringen ein Risiko für eine schlechtere Versorgung des Körpers mit Blut und eine Schädigung des Gehirns mit sich. Aufgrund der Erkrankung müssen sie sich früh schweren Operationen an der Herzlungenmaschine unterziehen, welche intensivmedizinische Behandlung nötig machen, welche wiederum mit der Gefahr der Minderversorgung des Körpers und des Gehirns mit Blut oder Sauerstoff mit sich bringen kann.

Trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und operativen Therapie beinhalten komplexe angeborene Herzfehler bei Säuglingen auch heute noch ein hohes Risiko für eine Schädigung des Gehirns durch Sauerstoffmangel. Aufgrund der Erkrankung müssen sich häufig bereits Neugeborene schweren Operationen an der Herzlungenmaschine unterziehen, die das Risiko einer Kreislaufinstabilität und Sauerstoffmangelversorgung im perioperativen Verlauf mit sich bringen. In den letzten Jahren wurde versucht, die Überwachung der Patienten in dieser kritischen Behandlungsphase durch Monitoring der zerebralen Sauerstoffsättigung mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie zu verbessern. Die Messmethode der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ermöglicht eine nicht-invasive, kontinuierliche Überwachung der cerebralen Sauerstoffsättigung, die aber nur relative Messwerte liefern kann. Bisher existiert noch kein etabliertes Verfahren, welches absolute Sauerstoffsättigungswerte im Gewebe und Aussagen zur Durchblutung liefert. Ein neues, für diese Anwendung zugelassenes Untersuchungsverfahren, Oxygen to see (O2C), ermöglicht nun durch

Kombination von zwei optischen Techniken (Weißlichtspektrometrie + Laser-Doppler) nicht-invasiv nicht nur die Messung der absoluten Sauerstoffsättigung im Gewebe, sondern auch die Messung der Gewebsdurchblutung. Mit dieser neuen Untersuchungsmethode wurden bisher noch keine Untersuchungen an Kindern vorgenommen. In unserer Studie möchten wir nun perioperativ mittels O2C untersuchen, inwiefern bei Kindern mit hypoplastischen Linksherz-Syndrom (HLHS) im Rahmen der Norwood-, Glenn- und Fontan-Operation sowie bei Kindern mit anderen komplexen angeborenen Herzfehlern, die im ersten Lebenshalbjahr operativ korrigiert werden müssen, Änderungen der Gehirnperfusion und der somatische Perfusion, sowie der Gewebesauerstoffsättigung mit dieser neuen Untersuchungsverfahren erfasst werden können.

Wir legen Ihrem Kind dabei vor, während und innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Operation zu bestimmten Zeitpunkten einen kleinen *Meßfühler* auf die Haut über dem Gehirn, über der Leber und den Nieren und am linken Fuss. Aus diesem Sensor wird weißes Licht und ein Lasersignal in das umliegende Gewebe abgegeben, das wenige Millimeter tief eindringt. Das zurückkehrende Signal wird in einem Computer analysiert und gibt Aufschluss über die Durchblutung und den Blutfluß des direkt darunter liegenden Gewebes. Die routinemässig erfassten Vitalparameter wie arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Ausscheidung werden erfasst. Weiter wird routinemässig täglich eine Ultraschalluntersuchung des Herzens und der Nieren durchgeführt. Bei herzkranken Kindern werden die Vitalfunktionen während herzchirurgischer Eingriffe oder Herzkatheterprozeduren zwar routinemässig überwacht, dennoch gehört es noch nicht zum Standard die cerebrale Situation kontinuierlich zu überwachen und damit potentiell schädigende Situationen sofort zu erkennen oder gehirnschonende Operations-, Narkose- oder Intensivbehandlungsverfahren zu entwickeln.

Die Untersuchung ist für Ihr Kind ohne Risiko und ohne Schmerzen und dauert ungefähr 10 bis 15 Minuten. Sie können selbstverständlich gerne dabei sein, wenn Sie dies wünschen. Bei einer Nichtteilnahme entstehen Ihnen und Ihrem Kind keine Nachteile.

Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden alle Untersuchungsdaten mit einem PSEUDONYM (ohne Namen) aufbewahrt und ausgewertet. Das heißt, dass die Untersuchungsdaten eine zufällige Nummer erhalten und danach nicht mehr festzustellen ist, von wem diese Daten stammen.

Alle Daten werden pseudonymisiert, d.h. durch eine mehrstellige, dem Probanden zu diesem Zweck zugeteilte Patientennummer gekennzeichnet. D.h. die erhobenen Daten können später nur anhand einer Patientenliste der Person zugeordnet werden können. Diese Liste wird getrennt von den Studienunterlagen in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt, nur die o.g. Studienleiter können die Liste einsehen und die Daten vergleichen. Bei der Auswertung und Veröffentlichung werden ausschließlich verschlüsselte Daten verwendet.

Für die aktuelle Therapie ihres Kindes entsteht jedoch durch die Studie kein unmittelbarer persönlicher Vorteil.

Wir würden uns daher sehr freuen, wenn Sie Ihre Zustimmung zur Teilnahme Ihres Kindes an unserer Studie geben würden.

Sie können die Einverständniserklärung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen, ohne dass Ihrem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Kontaktadressen:

Leiter der klinischen Prüfung:

Dr. med. F. Neunhoffer,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Abteilung für Kardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin,
Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
Tel: 07071-2983781
E-mail: felix.neunhoefer@med.uni-tuebingen.de



KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. I. HANDGETINGER
Dipl.-Kfm. W. RICH

www.medin.uni-tuebingen.de/kinderklinik/

Patientendaten

Abteilung II
Abteilung für Kardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin
Prof. Dr. med. M. Hofbeck
Ärztlicher Direktor
Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation
Dr. med. M. Kumpf
Leitender Oberarzt

Einverständnis zur Studie (Eltern)

mit dem Titel

Perioperative Untersuchung zur cerebralen und somatischen Sauerstoffsättigung und Hämodynamik bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und hypoplastischen Linksherz-Syndrom im Rahmen der Norwood-Operation, der Glenn-Operation und der Fontan-Operation - Messung der lokalen Sauerstoffsättigung, der relativen Hämoglobinmenge, des relativen Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit mittels Gewebe-Photospektrometrie

Name des Kindes:

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt. Ich wurde über Methoden und Risiken der Teilnahme informiert. Ich bin damit einverstanden, dass bei meinem Kind an o.g. Studie teilnimmt.

**Ich bin damit einverstanden, dass meine Einverständniserklärung und meine Adresse in der Kinderklinik verschlossen und verschlüsselt aufbewahrt werden.
Das Informationsblatt habe ich gelesen und ich hatte ausreichend Zeit, mir diese Entscheidung zu überlegen.
Alle meine Fragen zur Studie wurden beantwortet. Eine Kopie des Informationsblattes und der Einverständniserklärung habe ich erhalten.**

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

V Veröffentlichungen

Vorträge

S. Kenntner, F. Neunhoeffler, C. Schlensak, M. Hofbeck:

„Noninvasive Measurement of perioperative cerebral oxygenation and metabolism in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries using white light spectroscopy and laser doppler flowmetry.“

49. Jahrestagung der DGPK und 46. Jahrestagung der DGTHG, 11.-14.2.2017,
Leipzig, Deutschland

VI. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen in der Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. Michael Hofbeck durchgeführt.

Die Studie wurde von Prof. Dr. Michael Hofbeck und Dr. Felix Neunhoeffler konzipiert und betreut. Das Manuskript wurde von ihnen korrigiert.

Sämtliche Daten wurden von mir eigenständig erhoben. Unter Anleitung von Herrn Dr. Felix Neunhoeffler erfolgte die statistische Auswertung durch mich. Alle Abbildungen und Tabellen dieser Arbeit wurden von mir erstellt.

Ich versichere, dass ich das Manuskript selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet wurden.

Tübingen, den 29.10.2019

Danksagung

Bis ich diese Arbeit in meinen Händen halten konnte, war viel Kraft und Zeit nötig – an ihrem Gelingen waren viele Menschen beteiligt, denen ich sehr dankbar bin.

An erster Stelle ist hier mein Doktorvater Prof. Dr. Michael Hofbeck zu nennen, der meine Arbeit betreut hat.

Besonders danken möchte ich Dr. Felix Neunhoeffer für die jahrelange Unterstützung und Betreuung. Unsere gute und freundschaftliche Zusammenarbeit, auch in schwereren Phasen, habe ich nie als selbstverständlich angesehen. Danke für deine Hilfe.

Ohne das Einverständnis der vielen Eltern schwerkranker Kinder in schwierigen, oft nicht vorauszusehenden Zeiten, ist nicht selbstverständlich. Ohne sie wäre eine solche klinische Studie nicht möglich. Ich danke allen Familien, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich unterstützt und motiviert haben. Durch euren Rückhalt und eure Hilfe, in kleinen Details wie im großen Ganzen, ist diese Arbeit nun vollbracht...