

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Ist ein intraoperatives NIRS basiertes
Autoregulationsmonitoring praktikabel, sicher und
geeignet einen individuell optimalen Blutdruck bei
Kindern unter 4 Jahren zu identifizieren?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Iller, Maximilian Lorenz

2023

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Schuhmann

2. Berichterstatter:

Professor Dr. P. Rosenberger

Tag der Disputation: 08.03.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Das Risiko von Operationen bei Kindern	7
1.2	Physiologie der Organperfusion	8
1.3	Grundlagen der Zerebrovaskulären Blutflussautoregulation	10
1.4	Die Maxime der Blutdruckmessung	11
1.5	Besonderheiten der zerebralen Autoregulation bei Kindern	12
1.6	Operationalisierung der zerebralen Autoregulation	13
1.7	Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie	16
1.8	Autoregulationsbasierter optimaler Blutdruck	19
1.9	Fragestellung	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Einschlusskriterien	21
2.2	Material	21
2.3	Datenerhebung	22
2.3.1	Aufklärung	22
2.3.2	Ablauf der Datenerhebung	23
2.4	Auswertung	24
2.4.1	Berechnung des Hämoglobinvolumenindex	25
2.4.2	Erstellung der Autoregulationskurve	27
2.4.3	Ausschluss von Artefakten	29
2.4.4	Ermittlung des autoregulierten Bereiches	30
2.4.5	Definition des Risikobereiches	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Patientenkollektiv	33
3.2	Intraoperatives Autoregulationsmonitoring	34
3.2.1	Unterschiede aufgrund der Varianz im MAD	35

3.2.2	Bestimmung des optimalen Blutdrucks _____	36
3.2.3	Messdauer bis zum ersten MAD _{opt} _____	39
3.3	Bedarf eines intraoperativen Autoregulationsmonitorings _____	41
3.3.1	Beschreibung der identifizierten Risikobereiche _____	42
3.3.2	Vergleich mit NIRS basiertem Monitoring _____	44
3.3.3	Vergleich mit Blutdruckempfehlungen aus der Literatur _____	45
4	Diskussion _____	48
4.1	Spontane Blutdruckschwankungen _____	49
4.2	Manuelle Artefakt Elimination _____	50
4.3	Bedarf einer intraoperativen MAD _{opt} Bestimmung _____	50
4.3.1	Alternatives Neuromonitoring mittels NIRS basiertem rSO ₂ _____	51
4.3.2	Blutdruckreferenzwerte aus der Literatur _____	52
4.4	Sicherheit und Risiken _____	54
4.5	Schlussfolgerung aus der Arbeit _____	55
5	Zusammenfassung _____	56
6	Literaturverzeichnis _____	58
7	Erklärung zum Eigenanteil _____	67
8	Anhang _____	68
8.1	Rohdaten _____	68
8.2	Aufklärungsformular _____	69

Verzeichnisse

Abkürzungsverzeichnis

CA	Zerebrovaskuläre Blutflussautoregulation
CBF	Zerebraler Blutfluss
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
HVx	Hämoglobinvolumen Index
LLA	Unterer Grenzwert der Autoregulation
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MAD _{opt}	Optimaler MAD
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
rS02	Regionale Sauerstoffsättigung
rtHB	Relativ totale Hämoglobinmenge
TICR	Zeit im kritischen Bereich
ULA	Oberer Grenzwert der Autoregulation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifiziert nach Harvey (Harvey, 2018). Die Abbildung zeigt schematisch die Funktionsweise der „spatially resolved Spectroscopy (SRS)“, sowie den Aufbau des INVOS™ Sensors. Hierbei wird das von der LED ausgegebene Licht von einer oberflächlichen und einer tiefen Photodiode gemessen und subtrahiert, um die Messung des relativen totalen Hämoglobins (rtHb) auf das tieferliegende Gewebe zu fokussieren (Harvey, 2018).....18

Abbildung 2: Die Abbildung zeigt den Versuchsaufbau. Die Geräte sind auf einem beweglichen Wagen montiert. Links oben ist das INVOS™ 5100C, rechts oben der MPR 1 Datalogger und in der Mitte ein Personal Computer.23

Abbildung 3: ICM+ Rohdaten. Die Abbildung zeigt exemplarisch die aufgezeichneten Rohdaten eines Patienten, wie sie vom Untersucher bei der Auswertung gesehen werden. In der obersten Datenreihe ist der rSO₂ dargestellt. Darunter der rtHb (hier mit ODA bezeichnet) und in der untersten Reihe der MAD (hier mit ART bezeichnet). Die vier Unterbrechungen in der Aufzeichnung entsprechen bereits eliminierten Artefakten.....25

Abbildung 4: Berechnung des HVx. In der ersten Zeile dargestellt sind die Rohdaten bestehend aus rtHb und arteriell gemessenem Blutdruck. Die grüne bzw. blaue Box entspricht einem Zeitfenster von 10 Sekunden. Es werden Mittelwerte für diese Zeitfenster gebildet, die in der zweiten Zeile als blauer bzw. grüner Block dargestellt sind. Aus jeweils 30 Wertepaaren oder 5 Minuten wird ein HVx Wert berechnet, wie durch die orange Box dargestellt. Dies erfolgt fortlaufend jede Minute und wird durch die gelbe Box dargestellt.27

Abbildung 5: U-Kurve. Diese Abbildung zeigt exemplarisch die generierte U-Kurve eines Patienten. Auf der y-Achse ist der HVx von -1 bis +1 aufgetragen, während auf der x-Achse der MAD von 20 mmHg – 100 mmHg aufgetragen sind. Die Säulen entsprechen dem Durchschnitt von mehreren Wertepaaren aus MAD und HVx die in 5 mmHg Bereichen gruppiert wurden. Die eingezeichnete Abweichung stellt die Standardabweichung einer jeden Gruppe dar. Die gelbe Linie ist eine automatisch erzeugte polynomiale Regressionslinie zweiten Grades, deren Tiefpunkt der MAD_{opt} ist. Dieser ist links oben im Fenster bereits berechnet.28

Abbildung 6: Benötigte Messdauer bis zum ersten MAD_{opt}. Die Abbildung zeigt auf der y-Achse die Zeit, die benötigt wurde, bis ein erster MAD_{opt} bestimmt werden konnte. Auf der x-Achse wurden die Patienten in drei Gruppen, anhand ihrer Blutdruckschwankung, während der gesamten Operationsdauer aufgeteilt.40

Abbildung 7 Abhängigkeit von 1. MAD_{opt} und MAD_{opt} Gesamt. Die Abbildung zeigt ein Punktdiagramm aus dem frühesten ermittelbaren MAD_{opt} (1.MAD_{opt}) und dem MAD_{opt} Gesamt, der über den gesamten Messzeitraum ermittelt wurde. Zusätzlich zeigt die Abbildung eine einfache lineare Regressionslinie..41

Abbildung 8: TICR% Summe nach MAD STABW. Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Zeit in denen der Blutdruck der Patienten außerhalb des ermittelten autoregulierten Bereiches lag auf der y - Achse. Die Patienten wurden aufgeteilt in drei Gruppen anhand ihrer Schwankung im MAD gemessen an der Standardabweichung des MAD auf der x - Achse.....43

Abbildung 9: vergleicht die prozentuale Zeit, in der der tatsächliche Blutdruck außerhalb des ermittelten autoregulierten Bereichs lag (TICR%) mit dem Risikobereich durch einen Abfall >20% im bereits klinisch angewandten rSO2 Monitoring. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied beider Methoden im Mann-Whitney Rank Sum Test ($P=<0,001$)(Iller et al., 2023).....45

Abbildung 10: Vergleich des autoregulierten Bereiches mit Literaturwerten. Die Abbildung zeigt die ermittelten Autoregulationsparameter für alle Patienten im Vordergrund. Im Hintergrund sind gewichtsadaptierte oszillometrisch gemessene Referenzwerte aus der Literatur (de Graaff et al., 2016) aufgetragen (Iller et al., 2023).....47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten.....33

Tabelle 2: Kennwerte des autoregulierten Bereiches. Die Tabelle zeigt die erhobenen Kennwerte für alle Patienten. Diese sind mit einer aufsteigenden Standardabweichung im MAD sortiert. Grau unterlegte Felder zeigen Werte, die nicht bestimmt werden konnten. Die Spalte „Bereich“ stellt die Differenz zwischen LLA und ULA dar. Sie kann nur berechnet werden, wenn beide ermittelt werden konnten (Iller et al., 2023).38

Tabelle 3: Rohdaten aus dem elektronischen Klinikinformationssystem. Die Tabelle zeigt die aus dem elektronischen Klinikinformationssystem entnommenen Informationen.....68

1 Einleitung

1.1 Das Risiko von Operationen bei Kindern

In den letzten Jahrzehnten sank die perioperative Kindersterblichkeit kontinuierlich (Flick et al., 2007). Daher rücken zunehmend andere Endpunkte als das Überleben in den Fokus (Schiller et al., 2018). So zeigte sich, dass Operationen mit Vollnarkosen oder kritische Erkrankungen sich langfristig negativ auf die neurologische Entwicklung und neuropsychologische Gesundheit von Kindern auswirken (McCann and Soriano, 2012, Schiller et al., 2018). Einer der Gründe hierfür könnten kritische Ereignisse im Rahmen von Operationen sein, die bei Kindern mit 4.2 % häufiger vorkommen als bei Erwachsenen, wie die THAI Studie herausfand (Bunchungmongkol et al., 2007). Die APRICOT Studie, eine multizentrische prospektive Untersuchung zeigte, dass bei mehr als 30.000 Eingriffen an Kindern, die Rate an kritischen perioperativen Ereignissen sogar bei 5.2 % liegt (Habre et al., 2017).

Eine ähnlich große Untersuchung in den Niederlanden ergab, dass es sich bei 38 % dieser kritischen Ereignisse um Hypotensionen handelt (de Graaff et al., 2015). Hypotensive Phasen könnten ein Grund für die neurologischen Folgen einer Operation sein (McCann et al., 2014) und werden sogar als Pathomechanismus für postoperative Enzephalopathien diskutiert (McCann et al., 2014, Razlevic et al., 2016). Da Kinder bereits physiologisch eine zerebrale Durchblutung nah an der ischämischen Grenze haben (Greisen, 1986), bleiben nur geringe Reserven bei Hypotension (McCann and Schouten, 2014). Zusätzlich spielt sich die Synaptogenese hauptsächlich zwischen dem 3. Trimester und dem 3. Lebensjahr ab, sodass eine zerebrale Hypoxie oder Ischämie in dieser Zeit besonders kritisch ist (Dobbing and Sands, 1971, Rorke, 1992). Untersuchungen des Glucosestoffwechsels deuten darauf hin, dass die Synaptogenese sogar noch im 4. Lebensjahr stattfinden kann (Chugani, 1998).

Bei mehr als 100 postoperativ durchgeführten MRT-Untersuchungen an Kindern mit angeborenen Fehlbildungen fand man bei 61 % ischämische zerebrale

Läsionen, welche Stolwijk et al. auf vorausgegangene Störungen der zerebralen Perfusion zurückführen (Stolwijk et al., 2017). Außerdem fand man bei operierten Kindern auch mehr hämorrhagische Läsionen, welche die Autoren auf druckpassive Schwankungen der zerebralen Perfusion zurückführen (Stolwijk et al., 2017, Vesoulis and Mathur, 2017, Kooi et al., 2017).

Konsekutiv sollte die Vermeidung von perioperativen Hypo- oder Hypertensionen eine wichtige Rolle in der Versorgung einnehmen (McCann and Schouten, 2014, Stolwijk et al., 2017, de Graaff, 2018, Jöhr, 2017). Die Prävention von zu niedrigen Blutdrücken ist allerdings schon dadurch erschwert, dass es bislang selbst für Erwachsene keine einheitliche Definition der Hypotension gibt (Bijker, 2007, Pejovic et al., 2007). Außerdem bedarf es für einige Definitionen der Hypotension einen im wachen Zustand ermittelten Ausgangswert, was sich bei Kindern in der Praxis regelmäßig als schwierig darstellt (de Graaff et al., 2016). Dies führt bei Kinderanästhesien zu einer Vielzahl verschiedener Vorgehensweisen und dem Wunsch nach einheitlichen objektivierten Guidelines (Vesoulis and Mathur, 2017, Habre et al., 2017).

1.2 Physiologie der Organperfusion

Alle Organe benötigen Durchblutung, um ihre Zellen mit ausreichenden Nährstoffen zu versorgen und einen Abtransport von Endprodukten zu ermöglichen (Joachim Rassow, 2016). Die Organperfusion als Volumenstrom folgt Ohm's Gesetz

$$\dot{V} = \frac{\Delta p}{R}$$

Formel 1-1: Modifikation des Ohmschen Gesetzes (Ohm, 1825) wobei \dot{V} den Volumenstrom, Δp den Druckgradient und R den Widerstand darstellt.

und ist daher proportional zum Druckgradienten und inversproportional zum Strömungswiderstand (Grissmer, 2021). Da der Druckgradient für alle Organe

die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck ist und damit im gesamten Körper nahezu identisch, muss sich also der Strömungswiderstand ändern, wenn die Perfusion einzelner Organe situativ adaptiert werden soll (Grissmer, 2021). Der Strömungswiderstand eines Blutgefäßes lässt sich dabei durch das Hagen–Poiseuille Gesetz beschreiben, was zeigt, dass schon kleine Änderungen im Gefäßdurchmesser einen großen Einfluss auf den Gefäßwiderstand und damit auf den Blutvolumenstrom haben können (Arnolds and Stiegler, 2015).

$$R = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8 \eta l}$$

Formel 1-2: Modifikation des Hagen-Poiseuille Gesetz aus (Arnolds and Stiegler, 2015) wobei R den Gefäßwiderstand, r den Gefäßradius, Δp den Druckgradienten, η die Viskosität des fließenden Mediums und l die Länge des Gefäßes darstellt.

Bereits 1902 konnte W. M. Bayliss im Tierversuch zeigen, dass einzelne Organe bei sinkendem Perfusionsdruck ihre Gefäße dilatieren, damit den Strömungswiderstand senken und so die Perfusion aufrecht erhalten können (Bayliss, 1902). Da das Gehirn, aufgrund seines einzigartigen Stoffwechsels, auf eine kontinuierliche Durchblutung angewiesen und gleichzeitig vulnerabel für Schäden durch Hyperperfusion ist, hat die Blutflussautoregulation hier einen sehr hohen Stellenwert (Michiels, 2004). Eine wegweisende Arbeit des dänischen Neurologen N. A. Lassen konnte 1959 die zerebralkuläre Blutflussautoregulation (CA) erstmals quantifizieren und prägte damit die Vorstellung einer intakten Durchblutung des Gehirns bei gesunden Erwachsenen zwischen 50 mmHg und 150 mmHg MAD (Lassen, 1959). In den darauffolgenden Jahrzehnten konnten weitere Arbeiten, zwar etwas höhere Werte als Lassen für den unteren Grenzwert der Autoregulation (LLA) finden, aber dennoch seine generellen Aussagen bis heute festigen (Drummond, 1997).

1.3 Grundlagen der Zerebrovaskulären Blutflussautoregulation

Die CA stellt eine Anpassung des vaskulären Widerstandes in Form von Gefäßdurchmesser Veränderungen, als Reaktion auf Änderungen des Perfusionsdrucks zur Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflusses dar (Paulson et al., 1990). Die CA reagiert auf Blutdruckschwankungen innerhalb von 4 – 10s beim Erwachsenen und dient so als Hochpassfilter für Schwankungen unterhalb der Puls- und teilweise auch der Respirationsfrequenz (Aaslid et al., 1989, Greisen, 2005). Innerhalb des autoregulierten Blutdruck Bereiches, also bei einer intakten Autoregulation, erfolgt bei einem sinkenden CPP eine Vasodilatation und bei einem steigenden CPP eine Vasokonstriktion, wodurch der CBF annähernd gleich bleibt (Strandgaard and Paulson, 1984). Sinkt der Blutdruck unter den unteren Grenzwert der Autoregulation (LLA) oder steigt über den oberen Grenzwert der Autoregulation (ULA), erfolgt zwar weiterhin eine entsprechende Anpassung des Gefäßdurchmessers, diese ist aber nicht mehr ausreichend, um den CBF konstant zu halten, weshalb der Blutfluss dann druckpassiv ist (Mackenzie et al., 1979, Haggendal and Johansson, 1965).

Die CA wird hauptsächlich durch vier Mechanismen vermittelt: Myogen, Neurogen, Metabolisch und Endothelial, wobei deren Zusammenspiel nur teilweise verstanden ist (Andrew Silverman, 2020). Bei der Betrachtung dieser Komponenten ist die Unterscheidung zwischen einer lokalen Fluss-metabolismus Kopplung und der zerebralen Blutfluss Autoregulation, die auf den Blutfluss des gesamten Gehirns wirkt wichtig (Paulson et al., 1990). Der myogene Tonus beschreibt die Fähigkeit der arteriellen Gefäße, Veränderungen im transmuralen Druck, mithilfe von Mechanorezeptoren zu erkennen und den Gefäßdurchmesser anzupassen (Andrew Silverman, 2020). Dieser Mechanismus wird auch Vaso-Reaktivität genannt und ist der wichtig Bestandteil der CA, sollte allerdings nicht als Synonym verwendet werden, da Vaso-Reaktivität auch außerhalb der Grenzen der CA existiert (Czosnyka et al., 2009). Die übrigen drei Aspekte nutzen verschiedene Botenstoffe, die von Neuronen oder Gliazellen produziert werden und eine feine Adaption des CBF an den metabolischen Bedarf ermöglichen (Andrew Silverman, 2020). Die CA ist

essenziell für die zerebrale Hämodynamik und sollte bei der Kreislaufbewertung stets bedacht werden, selbst wenn ihre genauen Mechanismen nicht verstanden sind (Rhee et al., 2018).

1.4 Die Maxime der Blutdruckmessung

Da die direkte Messung der Organdurchblutung in vivo sehr anspruchsvoll ist (Aaslid et al., 1989), haben sich im Laufe der Jahre Surrogatparameter, wie der arterielle Blutdruck, etabliert, um die Organperfusion zu bewerten (Bartels et al., 2016). Die Messung des Blutdrucks ist sehr einfach und schnell, weshalb eine regelmäßige Messung als Monitoring während Narkosen heute von den Leitlinien gefordert wird (Checketts et al., 2016, Bartels et al., 2016). Die Maxime der Blutdruckmessung basiert auf der Annahme, dass bei einem Blutdruck innerhalb des autoregulierten Bereichs eine suffiziente Organperfusion gewährleistet ist (Bartels et al., 2016). Allerdings gibt es auch bei der perioperativen Überwachung von Erwachsenen schon seit Jahrzehnten Uneinigkeit über empirische Blutdruckzielwerte (Drummond, 1997). So konnten Bijker et al. in einer Metaanalyse von 130 Artikeln 140 verschiedene Definitionen für intraoperative Hypotension finden (Bijker, 2007). Die Unsicherheit welche Blutdruckwerte während einer Narkose als pathologisch zu werten sind, basiert zum Teil auf individuellen Unterschieden in der CA, sowie weiteren Kompensationsmechanismen, die zusätzlich zur CA das Gehirn vor Minderperfusion schützen (Drummond, 2019). Die perioperative Messung des Blutdrucks zur qualitativen Bewertung der Hämodynamik bei Erwachsenen stellt internationalen Standard dar (Striebel, 2019). Es gibt allerdings bei der numerischen Definition von individuellen Grenzwerten keinen klaren Konsens (Checketts et al., 2016).

1.5 Besonderheiten der zerebralen Autoregulation bei Kindern

Während gesunde Erwachsene durch eine robuste Autoregulation, mit einem Plateaubereich von ca. 80 mmHg (Drummond, 2019), vor Schäden durch Blutdruckschwankungen geschützt werden, ist das autoregulierte Plateau bei Kindern oft klein und einige wichtige protektive Mechanismen sind zusätzlich noch nicht vollständig ausgebildet (McCann and Schouten, 2014, Zemlin and Lindinger, 2018). Bereits der physiologische CBF bei Neugeborenen in Ruhe ist nah an der ischämischen Grenze von 20 ml/100g/min (Brady et al., 2011, Greisen, 1986). Zusätzlich ist die autoregulative Reserve gering, was bedeutet, dass ein fallender Blutdruck schnell zu Druckpassivität des CBF führt, wie Rhondali et. al. bei Kleinkindern, jünger als 6 Monate, unter Sevofluran Narkose zeigten, die einen durchschnittlichen MAD von 39 ± 9 mmHg und ein LLA von ca. 38 mmHg aufwiesen (Rhondali et al., 2013).

Auch unterhalb des LLA, sorgen im Falle von sinkendem CPP, bei vollständig vaskularisiertem Gehirn, zahlreiche Kollaterale für eine substantielle Blutflussreserve (Drummond, 2019). Diese sind allerdings selbst bei reifgeborenen Kindern noch nicht vollständig entwickelt (Rorke, 1992). Insbesondere die Endstromgebiete wie zum Beispiel die periventrikuläre weiße Substanz oder die Germinale Matrix sind daher sowohl für ischämische- als auch für hämorrhagische Schäden prädisponiert (Rorke, 1992). Bereits kurze Hypoperfusionsereignisse, können aufgrund der fragilen Kapillarwände, ein Ungleichgewicht erzeugen, was konsekutiv bei Reperfusion die Grundlage für hämorrhagische Läsionen darstellt (Volpe, 1997, Eltzschig and Eckle, 2011, Greisen, 1992, Alderliesten et al., 2013).

Es ist bislang nicht geklärt, wie dieser schmale Grat durch Operationen und Narkosen beeinflusst wird. Die häufig eingesetzten volatilen Anästhetika verursachen bei Kindern jünger als 6 Monate eine Reduktion des MAD von 35% und bei Kindern älter als 6 Monate eine Reduktion von 24%, die in der jüngeren Gruppe auch mit einer deutlichen Reduktion des CBF einhergeht (Rhondali et al., 2013). Zusätzlich konnte bei Erwachsenen gezeigt werden, dass Anästhetika das

autoreguliertes Plateau verkleinern, wobei hierzu keine Untersuchungen bei Kindern vorliegen (Slupe and Kirsch, 2018). Die Narkose bedingte Reduktion im MAD wird bei Erwachsenen durch eine Reduktion des zerebralen Metabolismus und eine zerebralen Vasodilatation aufgrund einer inhibitorischen Wirkung der GABAergen Anästhetika überkompensiert, sodass insgesamt ein protektiver Effekt entsteht (Slupe and Kirsch, 2018). Da GABA bei Neugeborenen zunächst eine exzitatorische Wirkung hat, könnte die protektive Stoffwechselreduktion bei Kindern allerdings ausbleiben (McCann and Schouten, 2014). Eine Untersuchung von Rhondali et al. lässt vermuten, dass bei lediglich 90% der untersuchten Kinder, jünger als 2 Jahre, eine Reduktion des zerebralen Sauerstoffbedarfs nach der Einleitung erfolgt und die verbleibenden 10% zusätzlich einen besonders starken Abfall im MAD aufwiesen, sodass hier eine Unterversorgung des Gehirns möglich ist (Rhondali et al., 2014). Methodisch deutlich genauere Untersuchungen von Neunhoeffler et al. zeigten bei einer kleinen Kohorte von Kindern jünger als 1 Jahr sogar einen Anstieg des zerebralen Sauerstoffbedarfs postoperativ nach kritischen intraoperativen Ereignissen (Neunhoeffler et al., 2017). Die labile zerebrale Hämodynamik bei Kindern kann bei iatrogenen Manipulationen schnell zu einer inadäquaten Versorgung führen, die aufgrund der eingeschränkten Referenzwerte perioperativ inapparent sein kann (de Graaff et al., 2016, Weber, 2019).

1.6 Operationalisierung der zerebralen Autoregulation

Zur Bewertung der CA ist eine repetitive Messung des CBF und des CPP notwendig, was für viele Jahre nur im experimentellen Setting an gesunden Probanden realisierbar war (Aaslid et al., 1989). Der CPP ist der netto Druckgradient zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) und dem intrakraniellen Druck, der für den intrazerebralen Blutfluss sorgt (Depreitere et al., 2018). Da die physiologischen Veränderungen im intrakraniellen Druck vielfach langsamer sind als die Abtastrate der Messung, bleibt vereinfacht der

arterielle Blutdruck als einzige Einflussgröße für den CPP, weshalb dieser routinemäßig verwendet wird (Lee et al., 2009).

Bei der Messung des CBF unterscheidet man dynamische und statische Methoden (Greisen, 2005, Rangel-Castilla et al., 2008). Die bereits von Lassen verwendete Inert-Gas-Methode, bei der die Probanden radioaktives Gas inhalieren, dessen Strahlung gemeinsam mit dem arteriovenösen Konzentrationsunterschied genaue Rückschlüsse auf den CBF erlaubt, gehört dabei zu den statischen Methoden (Lassen, 1959). Selbst die moderne Single Photon Emission Computer Tomographie, die deutlich präzisere quantitative Angaben über den CBF ermöglicht, basiert auf dieser von Kety und Schmidt entwickelten Goldstandard Methode, aber eignet sich aufgrund der aufwändigen Untersuchung nicht zur routinemäßigen, kontinuierlichen Überwachung (Proisy et al., 2016, Kety and Schmidt, 1946).

Mithilfe dynamischer Methoden, wie dem transkraniellen Ultraschall, kann nichtinvasiv mit einer hohen Abtastrate der mittlere Blutfluss zum Beispiel in der Arteria Cerebri Media gemessen werden, der stark mit dem CBF korreliert und somit auch kurzfristige Schwankungen im CBF detektieren kann (Czosnyka et al., 2020). In der Praxis eignet sich der transkranielle Ultraschall nur eingeschränkt, da es bei manueller, longitudinaler Messung einen erfahrenen Untersucher benötigt und automatisierte Messungen technisch noch nicht ausgereift sind (Zeiler et al., 2018). Zusätzlich erschwert der kleine Gefäßdurchmesser bei Kindern die Messung des Blutflusses mithilfe des transkraniellen Dopplers (Bellapart and Fraser, 2009).

Die am besten validierte Methode zum kontinuierlichen automatisierten CA Monitoring, nutzt eine fortlaufende Kohärenzanalyse des intrakraniellen Druckes und MAD und wird Pressure Reactivity Index genannt (Czosnyka et al., 2020). In der analysierten Frequenz wird der intrakranielle Druck hauptsächlich durch das zerebrale Blutvolumen beeinflusst, dessen Messung Rückschlüsse auf die zerebrale vaskuläre Reaktivität erlaubt (Steiner et al., 2002). Zerebrales Blutvolumen und CBF haben ein beinahe konstantes Verhältnis (Cope, 1991). Im

Falle eines steigenden MAD führt bei intakter CA eine Vasokonstriktion zur Reduktion des zerebralen Blutvolumens, wodurch sich der intrakranielle Druck reduziert (Steiner et al., 2002).

Unabhängig davon welcher Surrogatparameter für den CBF herangezogen wird, unterscheidet man bei der Bewertung der CA die Methoden, welche den Zeitbereich untersuchen und andere die den Frequenzbereich untersuchen (Brady et al., 2007, Gary Strangman, 2002). Bei Analysen im Frequenzbereich werden kontinuierliche Kohärenzanalysen und Übertragungsfunktionen der betreffenden Signale durchgeführt, wobei für zuverlässige Aussagen ein lineares und sonst statisches System benötigt wird, das allerdings beim CBF nicht gegeben ist (Giller and Mueller, 2003, Thewissen et al., 2018). Deshalb wird in dieser Arbeit eine Analyse des Zeitbereiches durchgeführt, wobei lineare Korrelationsanalysen von Abschnitten des kontinuierlichen Signals vorgenommen werden, was mit einem Pearsons Korrelationsindex der Signale gelingt (Brady et al., 2007, Bellapart and Fraser, 2009). Diese Berechnung wird in Abschnitt 2.4.1 genau erklärt.

Ein MAD außerhalb, der mithilfe von Autoregulationsindices ermittelten Grenzwerte, konnte bereits in einigen klinischen retrospektiven Studien mit einem schlechteren Outcome assoziiert werden (Aries et al., 2012, Brown et al., 2019, Hori et al., 2015, Ono et al., 2014). Aufgrund der Invasivität einer intrakraniellen Drucksonde, beschränken sich Untersuchungen häufig auf wenige Krankheitsbilder, obwohl ein Ziel CPP bei vielen Patienten vorteilhaft ist (Brady et al., 2020).

Der in dieser Arbeit verwendete Hämoglobin Volumen Index (HVx) basiert wie der Pressure Reactivity Index auf einer Korrelationsanalyse aus zerebralen Blutvolumens und MAD, bestimmt aber das zerebrale Blutvolumen nicht invasiv, sondern mithilfe der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) (Lee et al., 2009). Untersuchungen von Kim et. al. zeigten eine gute Korrelation von NIRS basierten Messung und Xenon Enhanced Computer Tomography basierter CBF und zerebralen Blutvolumen Messung bei acht erwachsenen Patienten (Kim et al.,

2010). Der HVx wurde zunächst von Lee 2009 beschrieben und zeigt sich sowohl im Tierversuch, als auch klinisch gleichwertig mit PRx und transkraniell Ultraschall in der Bewertung der CA und somit als weniger invasive und geeignete Alternative zur kontinuierlichen Bewertung der CA (Lee et al., 2009, Blaine Easley et al., 2013, Brady et al., 2008).

1.7 Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie

Die NIRS ist ein optisches Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Chromophoren in einem Medium durch deren individuelle Absorptionscharakteristika (Maier, 2011). Entscheidend ist dazu der bereits makroskopisch erkennbare Farbunterschied zwischen oxygeniertem und deoxygeniertem Blut den B. L. Horecker 1943 spektroskopisch detailliert untersucht, wobei deutliche Absorptionsunterschiede von oxygeniertem Hämoglobin und deoxygeniertem Hämoglobin im Nah-Infrarot Bereich auffielen (Horecker, 1943). Einige Jahrzehnte später kombinierte F. F. Jöbsis diese spezifischen Absorptionspektren mit der relativen Transparenz menschlichen Gewebes für Nah-Infrarotes Licht und konnte als erster dadurch nichtinvasiv kontinuierlich die Oxygenierung im Gehirn einer Katze mittels NIRS messen (Jöbsis, 1977).

Von da an konnte die Apparatur und maschinelle Berechnungen so weit verbessert werden, dass heute nutzerfreundliche, kommerzielle Geräte zur Verfügung stehen, die eine einfache und schnelle Messung durch medizinisches Fachpersonal ermöglichen (Harvey, 2018, Cope, 1991). Physikalisch basiert die NIRS auf einer Modifikation des Lambert-Beer Gesetzes, was besagt, dass bei Kenntnis und Kontrolle der Konstanten, Änderungen der Abschwächung proportional zu Änderungen des gesuchten Chromophores sind (Maier, 2011, Obrig, 2002).

$$\Delta A(\lambda) = \epsilon(\lambda) \cdot \Delta c \cdot d \cdot DPF(\lambda)$$

Formel 1-3 Lambert-Beer Gesetz modifiziert aus (Kunze and Schwedt, 2009) wobei $A(\lambda)$ die Änderung der Abschwächung von Licht einer Wellenlänge, $\epsilon(\lambda)$ den Extinktionskoeffizienten, c die Änderung der Konzentration des Chromophors, d die durchstrahlte Distanz durch das Medium und DPF den Differenziellen Weglängenfaktor darstellt (Maier, 2011).

Der in dieser Arbeit verwendete INVOS™ 5100C der Firma Medtronic, nutzt dazu einen auf der Stirn aufgeklebten Sensor mit einer LED, die kontinuierlich Licht mit zwei spezifischen Wellenlängen von 810 nm und 730 nm in das Gewebe abgibt (Harvey, 2018). Bei 810 nm liegt der isobestische Punkt von oxygeniertem Hämoglobin und deoxygeniertem Hämoglobin, sodass hier das relative totale Hämoglobin (rtHb) gemessen werden kann, während bei 730 nm deoxygeniertes Hämoglobin eine deutlich stärkere Absorption hat und bei dieser Wellenlänge seine Konzentrationsänderungen erkannt werden können (Maier, 2011). Fetales und adultes Hämoglobin weisen dabei keine relevanten Unterschiede in ihren Absorptionsspektren auf (Mendelson and Kent, 1989).

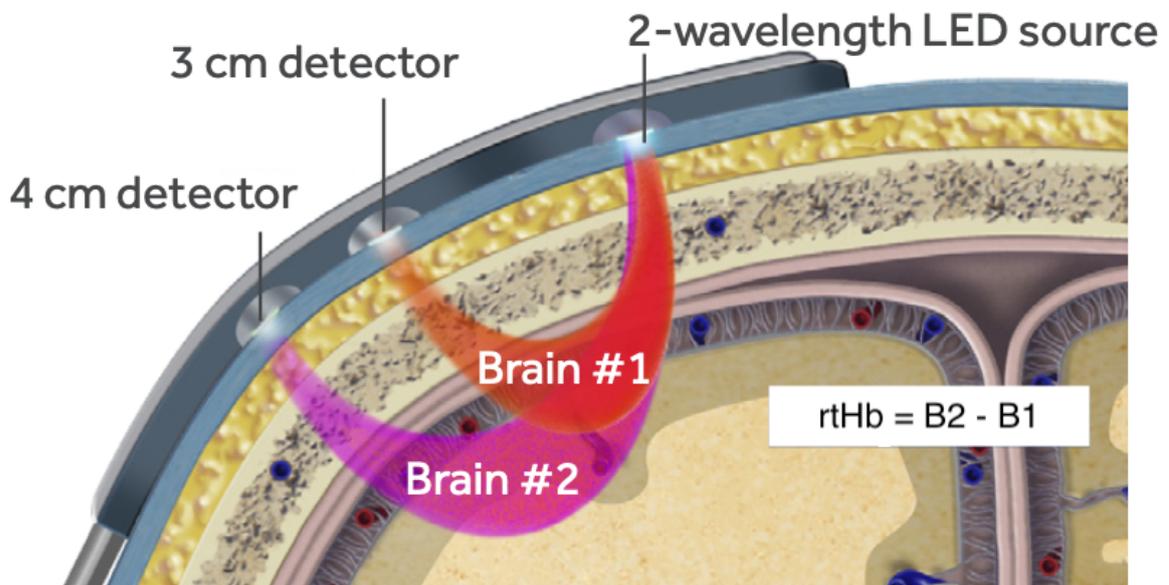


Abbildung 1: Modifiziert nach Harvey (Harvey, 2018). Die Abbildung zeigt schematisch die Funktionsweise der „spatially resolved Spectroscopy (SRS)“, sowie den Aufbau des INVOS™ Sensors. Hierbei wird das von der LED ausgegebene Licht von einer oberflächlichen und einer tiefen Photodiode gemessen und subtrahiert, um die Messung des relativen totalen Hämoglobins (rtHb) auf das tieferliegende Gewebe zu fokussieren (Harvey, 2018).

Das durch die Chromophore reflektierte Licht wird von zwei Photodioden in einem Abstand von 30 mm und 40 mm von der LED detektiert (Harvey, 2018). Diese Anordnung ist in Abbildung 1 veranschaulicht und erlaubt die Subtraktion von Messwerten aus oberflächlichem Gewebe, was vom Hersteller „Spatially Resolved Spectroscopy“ genannt wird (Harvey, 2018, Scott and Hoffman, 2014). Da für die Messung nur das reflektierte Licht berücksichtigt wird, dessen Pfad im Gewebe parabolisch verläuft, soll die Eindringtiefe mathematisch zwischen 2 cm – 3 cm betragen und sich damit auf den Kortex bzw. bei Kleinkindern zusätzlich auf etwas periventrikuläre weiße Substanz fokussieren (Maier, 2011, Scott and Hoffman, 2014, Bakker et al., 2012, Ward et al., 2006). Durch eine Korrelationsanalyse des so gemessenen rtHb und des mittleren arteriellen Blutdrucks lässt sich der HVx wie im Abschnitt „Berechnung des Hämoglobinvolumenindex“ detailliert beschrieben berechnen (Lee et al., 2009).

1.8 Autoregulationsbasierter optimaler Blutdruck

Während ein einzelner HVx Wert lediglich eine qualitative Aussage über die CA hat, kann durch Sortieren mehrerer Werte, der Blutdruck mit der besten CA und folglich der robustesten zerebralen Perfusion identifiziert werden (Vesoulis and Mathur, 2017, Brady et al., 2008). Diese Methode zur Identifizierung des optimalen MAD (MAD_{opt}) wurde zunächst 2002 von Luzius Steiner beschrieben und ist im Abschnitt „Erstellung der Autoregulationskurve“ detailliert erklärt (Steiner et al., 2002). Bei einigen speziellen Krankheitsbildern, wie dem Schädelhirntrauma, der Hypoxisch-Ischämischen Enzephalopathie oder dem Moyamoya Syndrom konnte retrospektiv bereits gezeigt werden, dass Kinder mit einem Blutdruck nahe das MAD_{opt} ein besseres Outcome hatten (Lee et al., 2013, Howlett et al., 2013, Kramer et al., 2019, Rivera-Lara et al., 2017). Obwohl die bisherigen Untersuchungen meist in der stationären Umgebung stattfanden und lange Beobachtungszeiträume hatten, könnte die Kenntnis über einen individuellen MAD_{opt} auch die perioperative Risiken für Kleinkinder reduzieren (Aries et al., 2012, McCann and Schouten, 2014). Es ist unklar, ob eine kontinuierliche Überwachung der zerebralen Perfusion im klinischen Alltag möglich ist (Greisen, 2005, Vesoulis and Mathur, 2017).

1.9 Fragestellung

Daraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Ist ein intraoperatives NIRS basiertes Autoregulationsmonitoring praktikabel, sicher und geeignet, einen individuell optimalen Blutdruck bei Kindern unter 4 Jahren zu identifizieren?

Die Frage wird dabei in zwei Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt soll praktische und deskriptive Aspekte, wie die gefundenen Autoregulationsparameter, die Zeit bis zum ersten verlässlichen Messwert und etwaige Einflussfaktoren untersuchen. Der zweite Abschnitt soll untersuchen, welche Risikobereiche durch die individuelle Messung identifiziert werden und sie mit den existierenden Empfehlungen vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Für diese prospektive, klinische und observative Pilotstudie wurden im Zeitraum von Januar 2019 bis April 2020, also 16 Monaten, Daten erhoben. Eingeschlossen wurden alle Patienten jünger als 4 Jahre, die am Uniklinikum Tübingen geplant operiert wurden und eine kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung benötigten. Ausgeschlossen wurden Operationen am Kopf oder Operationen unter Verwendung einer Herz- Lungen- Maschine. Operationen am Kopf wurden ausgeschlossen, da einerseits eine standardisierte Anbringung des Sensors durch das Operationsfeld verhindert wird und andererseits da Beeinflussung der Autoregulation selbst und auch der Messung möglich sind und deshalb einen Vergleich mit anderen Operationen und daraus gezogenen Rückschlüssen erschweren würde. Auch Operationen unter Herz- Lungen- Maschine wurden ausgeschlossen, da dieser umfängliche Eingriff in den Kreislauf, den Vergleich mit anderen Operationen und allgemeine Rückschlüsse potenziell erschwert. Die Untersuchung wurde von der Ethik Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität mit der Projektnummer 763/2016BO1 geprüft und genehmigt.

2.2 Material

Die zum Aufzeichnen der Daten benötigten Geräte wurden auf einem rollbaren Wagen montiert. Zur Messung der regionalen Gewebepfusion wurde das NIRS Gerät „INVOS™ 5100C Cerebral/Somatic Oximeter“ (Medtronic, MN, USA) verwendet. Dazu wurden bei Patienten mit bis zu 5 kg Körpergewicht die Sensoren INVOS™ Cerebral/Somatic Oximetry Infant-Neonatal Sensors (Medtronic, MN, USA) und für Kinder über 5 kg Körpergewicht die Sensoren INVOS™ Cerebral/Somatic Oximetry Pediatric Sensors (Medtronic, MN, USA), gemäß Angaben des Herstellers verwendet. Zur Umwandlung des analogen

Signals der arteriellen Blutdruckmessung in ein digitales Signal wurde der MPR 1 Datalogger (RAUMEDIC AG, Helmbrechts, Deutschland) eingesetzt. Die verwendeten arteriellen Druckabnehmer waren entsprechend des Klinikstandards Xtrans® (CODAN Critical Care GmbH, Forstinning, D). Die Daten wurden auf einem Personal Computer mit Microsoft Windows 7 (Microsoft, WA, USA) gesammelt und direkt analysiert. Dazu wurde die Software IntensiveCareMonitor+ (Cambridge Enterprises, Cambridge, UK) verwendet. Die grafische und statistische Auswertung erfolgte mit IntensiveCareMonitor+ und mit SigmaPlot (Systat Software Inc., CA, USA)

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Aufklärung

Falls geplante Operationen alle Einschlusskriterien erfüllten, wurde spätestens am Tag der Operation ein direktes Aufklärungsgespräch mit den Erziehungsberechtigten und falls möglich auch mit den Patienten geführt. Dabei wurden sie über den genauen Ablauf und die Ziele der Untersuchung aufgeklärt. Dabei wurde explizit angesprochen, dass die Untersuchung keinerlei Einfluss auf den Verlauf der Operation oder Anästhesie hat. Außerdem wurde die Freiwilligkeit und die pseudonymisierte Verarbeitung der Daten betont. Nach einer Gelegenheit für Rückfragen wurde die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich bestätigt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Einwilligung jederzeit und ohne Angabe eines Grundes zurückgezogen werden kann. Zusätzlich wurde eine ausführliche Information über die Studie mit Ansprechpersonen und Verantwortlichen für spätere Rückfragen ausgehändigt. Das verwendete Einwilligungsformular, sowie das zusätzliche Informationsblatt sind als „Aufklärungsformular“ im Anhang beigefügt.

2.3.2 Ablauf der Datenerhebung

Am Tag der Operation wurde der oben beschriebene Wagen deutlich vor Beginn der Operation und der Narkoseeinleitung in den Operationsaal gebracht. Der Aufbau wurde so positioniert, dass der Anästhesist den rSO₂-Wert, der auch routinemäßig erhoben wird, jederzeit einsehen konnte.

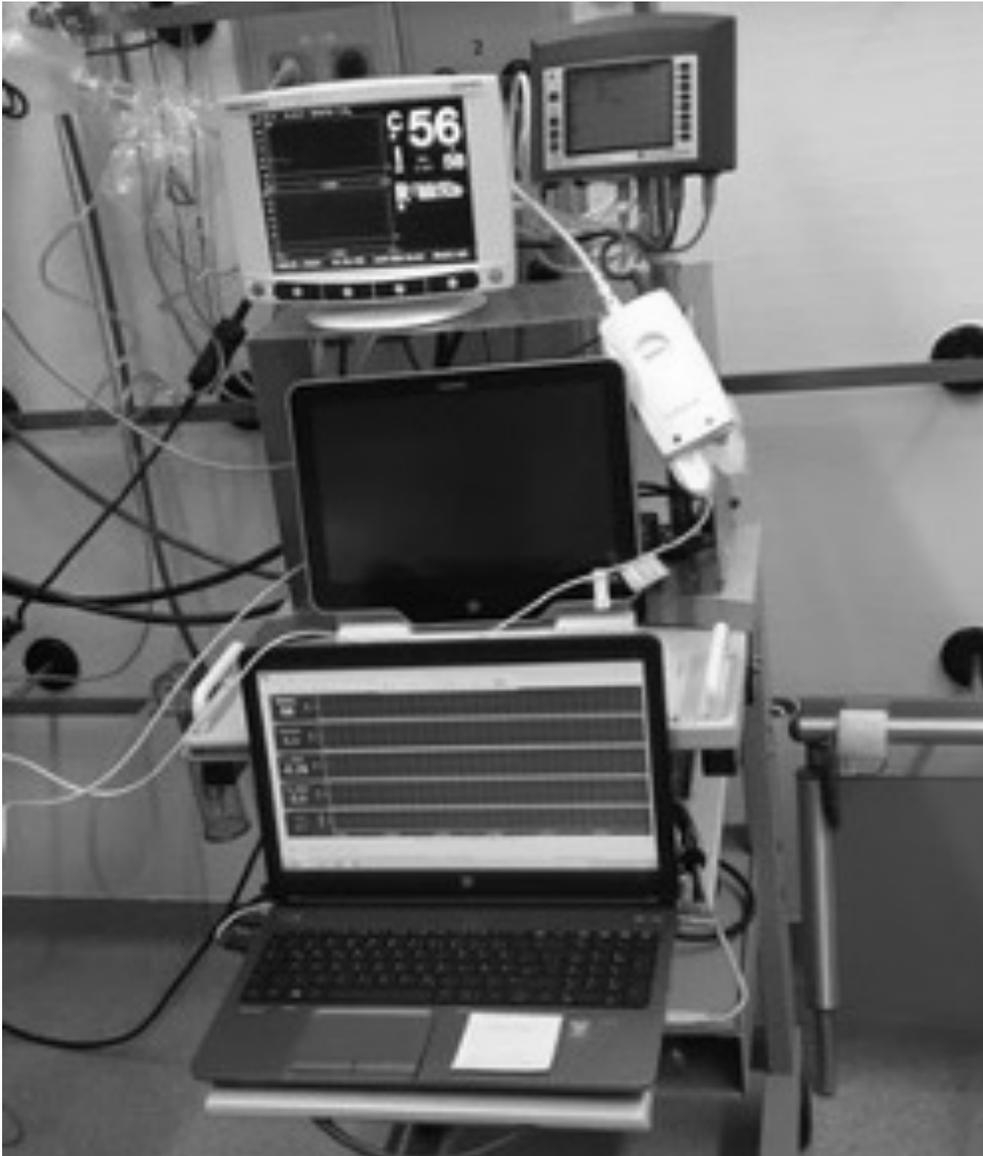


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt den Versuchsaufbau. Die Geräte sind auf einem beweglichen Wagen montiert. Links oben ist das INVOS™ 5100C, rechts oben der MPR 1 Datalogger und in der Mitte ein Personal Computer.

Der arterielle Blutdruck wurde direkt über die Druckabnehmerplatte des Raumedic MPR 1 abgenommen. Über einen analogen Datenausgang des MPR1 wurde der arterielle Blutdruck an den routinemäßig verwendeten Anästhesiemonitor weitergegeben. Durch zweiphasiges Nullen beider Systeme wurde gewährleistet, dass sowohl arterieller Blutdruck als auch rSO₂ Wert vom Anästhesisten wie gewöhnlich beobachtet werden konnten. Die während der Operation errechneten Autoregulationsparameter waren für die Anästhesie nicht einsehbar und eine Beeinflussung der Therapie daher unwahrscheinlich. Während der Datenaufzeichnung wurden möglicherweise beeinflussende Ereignisse als Notizen mit Zeitstempel in ICM+ erfasst, um die Elimination von Artefakten in der Auswertung zu erleichtern. Solche Ereignisse waren z.B. eine Änderung des Insufflationsdrucks bei endoskopischen Operationen, ein Reanimationsereignis oder Manipulationen am arteriellen Katheter z.B. zur Abnahme einer Blutgasanalyse. Außerdem wurden jeweils der Hautschnitt und die Hautnaht als Start- und Endpunkt der Operation notiert. Diese wurden später mithilfe des Anästhesieprotokolls kontrolliert. Die Aufzeichnung wurden fortgeführt bis kurz bevor die Patienten den Operationssaal verlassen haben.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurden alle ergänzenden Daten, die möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse haben, aus dem elektronischen Klinikinformationssystem entnommen. Eine detaillierte Ansicht der erhobenen Daten ist in „Rohdaten“ im Anhang zu finden. Dazu zählt unter anderem der postoperative Verlauf, Ergebnisse von Blutgasanalysen oder Beatmungsparameter.

2.4 Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte in zwei Stufen. Zuerst wurden die Rohdaten automatisch von ICM+ verarbeitet, um den HV_x zu bilden. In der zweiten Stufe wurden Autoregulationskurven erstellt, um MAP_{opt} sowie den LLA und ULA zu verschiedenen Zeitpunkten zu bestimmen. Danach wurden diese Ergebnisse

mithilfe von SigmaPlot graphisch ausgewertet. Die von ICM+ aufgezeichneten Rohdaten von einem Patienten sind zur Veranschaulichung in Abbildung 3 dargestellt.

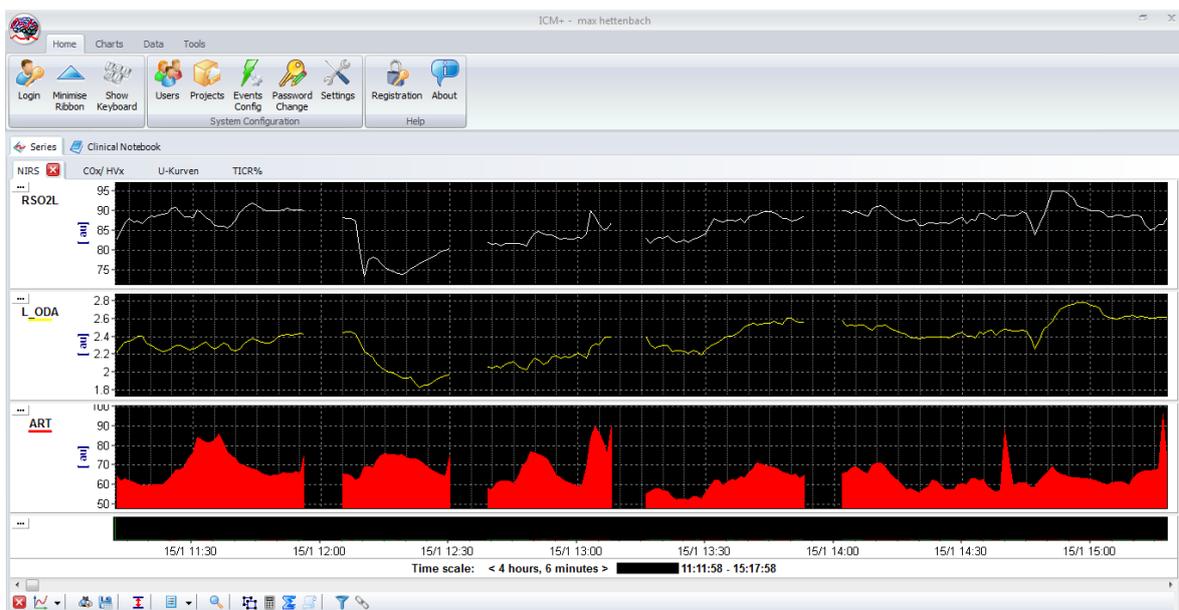


Abbildung 3: ICM+ Rohdaten. Die Abbildung zeigt exemplarisch die aufgezeichneten Rohdaten eines Patienten, wie sie vom Untersucher bei der Auswertung gesehen werden. In der obersten Datenreihe ist der rSO₂ dargestellt. Darunter der rHb (hier mit ODA bezeichnet) und in der untersten Reihe der MAD (hier mit ART bezeichnet). Die vier Unterbrechungen in der Aufzeichnung entsprechen bereits eliminierten Artefakten.

2.4.1 Berechnung des Hämoglobinvolumenindex

Die automatische Berechnung des Hämoglobinvolumenindex entspricht der Methode von Lee et al. 2009 (Lee et al., 2009). Diese wird in Abbildung 4 veranschaulicht. Dabei wird der arterielle Blutdruck mit einer Abtastrate von 100 Hz und einer durch den Hersteller angegebenen Genauigkeit von $\pm 1,5$ mmHg (Raumedic, 2009) gemessen und das relativ totale Hämoglobin (rtHb) mit einer Abtastrate zwischen 0,25 Hz (Brady et al., 2008) und 0,16 Hz (Maier, 2011). Zur Bewertung der Autoregulation werden spontan auftretende

Blutdruckschwankungen verwendet, um die Korrelation zwischen MAD und dem zerebralen Blutvolumen zu bewerten. Um bei einer Zeitbereich-Analyse robuste Daten mit einem geringen Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten muss die Abtastrate zu den Frequenzen des untersuchten Signals passen (Bellapart and Fraser, 2009, Brady et al., 2007). Da die zerebrale Autoregulation innerhalb von 4 – 10 Sekunden (Aaslid et al., 1989, Greisen, 2005) reagiert, wurden zunächst aus den Rohdaten 10s Mittelwerte für Blutdruck und rtHb gebildet, um so das Signalrauschen durch Puls oder Atmung zu reduzieren. Um nun die Korrelation zwischen Blutdruckschwankungen und zerebralen Perfusionsschwankungen zu ermitteln, wurde danach aus jeweils 30 dieser Wertepaare jede Minute ein fortlaufender Pearsons Korrelationsindex gebildet. Die Beschränkung auf 30 Wertepaare, also 300 Sekunden, dient als zusätzlicher Hochpass-Filter, um langsame Verzerrungen zum Beispiel durch Hämodilution zu vermeiden (Ono et al., 2014).

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Formel 3-1: Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten. Wobei r der Korrelationskoeffizient, x die eine Variable und \bar{x} das Arithmetische Mittel dieser Variable repräsentiert. Gleichsinnig ist y die andere Variable und \bar{y} das Arithmetische Mittel der anderen Variable.

Der Pearsons Korrelationsindex, häufig mit einem „ r “ abgekürzt, beschreibt die Stärke eines linearen Zusammenhanges zwischen zwei kontinuierlichen Variablen (Aggarwal and Ranganathan, 2016). Sein Wert liegt zwischen -1 und 1. Wobei 1 eine perfekt, lineare und gleichsinnige Korrelation der beiden Variablen beschreibt, -1 eine perfekt, lineare und gegensinnige Korrelation und 0 keine Korrelation der beiden Variablen (Aggarwal and Ranganathan, 2016). Fortlaufend bedeutet, dass jede Minute ein neuer HVx Wert berechnet wird, der aus MAD und rtHb Werten der letzten 5 Minuten besteht. Die fortlaufende Berechnung des HVx wird in Abbildung 4 veranschaulicht. Diese einminütigen

HVx Werte werden in ICM+ zur späteren Analyse gespeichert. So sind auch lange Aufzeichnungen ohne große Datenspeicher möglich.

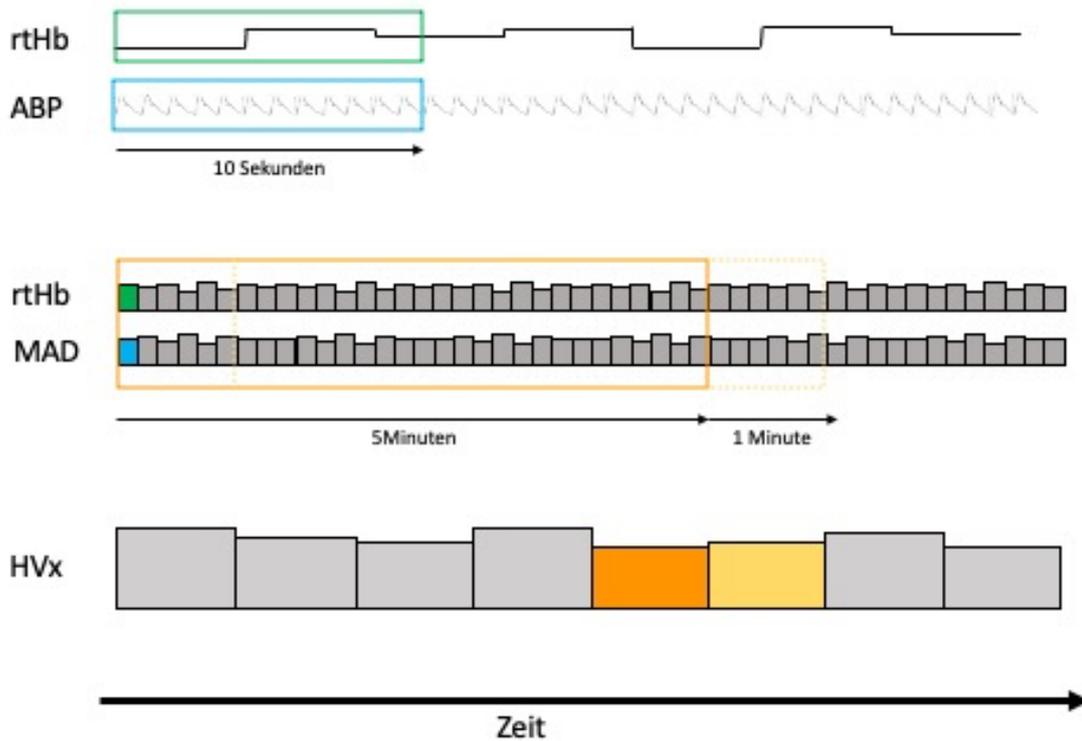


Abbildung 4: Berechnung des HVx. In der ersten Zeile dargestellt sind die Rohdaten bestehend aus rtHb und arteriell gemessenem Blutdruck. Die grüne bzw. blaue Box entspricht einem Zeitfenster von 10 Sekunden. Es werden Mittelwerte für diese Zeitfenster gebildet, die in der zweiten Zeile als blauer bzw. grüner Block dargestellt sind. Aus jeweils 30 Wertepaaren oder 5 Minuten wird ein HVx Wert berechnet, wie durch die orange Box dargestellt. Dies erfolgt fortlaufend jede Minute und wird durch die gelbe Box dargestellt.

2.4.2 Erstellung der Autoregulationskurve

Zur Bestimmung des autoregulierten Bereiches wurden nach der Datenaufzeichnung, die von Luzius Steiner beschriebenen Autoregulationskurven für verschiedene zeitliche Bereiche erstellt, wovon die

wichtigen Parameter MAD_{opt} , LLA, ULA bestimmt werden können (Steiner et al., 2002). Zur Erstellung der Autoregulationskurve, werden MAD auf der x-Achse und HVx auf der y-Achse gegeneinander aufgetragen. Die Wertepaare werden anhand ihres MAD in Gruppen von jeweils 5 mmHg gruppiert und der durchschnittliche HVx jeder Gruppe, als eine Säule mit Standardabweichung dargestellt. Zur einheitlichen Erstellung der Kurven und vergleichbaren Betrachtung zwischen den verschiedenen Patienten, wurde der MAD stets von 0 – 100mmHg in 20 Blöcke a 5 mmHg skaliert. Danach wurde durch ICM+ automatisch eine polynomiale Regressionslinie durch die Boxen gezeichnet. Diese sollte im Idealfall eine negative polynomiale zweiten Grades darstellen, also ein „U“ mit einem Tiefpunkt. Abbildung 5 zeigt diesen Schritt.

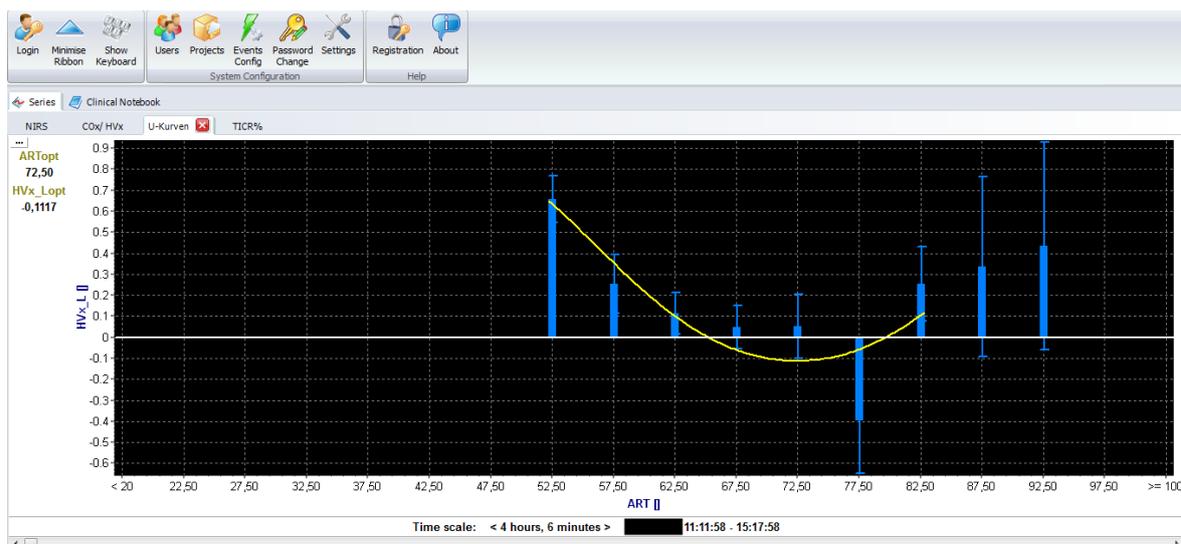


Abbildung 5: U-Kurve. Diese Abbildung zeigt exemplarisch die generierte U-Kurve eines Patienten. Auf der y-Achse ist der HVx von -1 bis +1 aufgetragen, während auf der x-Achse der MAD von 20 mmHg – 100 mmHg aufgetragen sind. Die Säulen entsprechen dem Durchschnitt von mehreren Wertepaaren aus MAD und HVx die in 5 mmHg Bereichen gruppiert wurden. Die eingezeichnete Abweichung stellt die Standardabweichung einer jeden Gruppe dar. Die gelbe Linie ist eine automatisch erzeugte polynomiale Regressionslinie zweiten Grades, deren Tiefpunkt der MAD_{opt} ist. Dieser ist links oben im Fenster bereits berechnet.

Wenn eine U-Kurve für den Zeitraum der gesamten Operation ermittelt werden konnte, wurde danach der Zeitpunkt der ersten erkennbaren U-Kurve ermittelt.

Dazu wurden die betrachteten Datenpunkte ab Beginn der Operation in Schritten von 5,10,15,20,30,45,60 und 120 Minuten erhöht, bis eine U-Kurve ermittelt werden konnte.

2.4.3 Ausschluss von Artefakten

Drei Arten von Ereignissen wurden als Artefakte betrachtet und diese Zeiträume wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Diese Ereignisse führten alle zu kurzzeitigen Störungen bei der Messung des arteriellen Blutdrucks.

Das häufigste Artefakt stellte die Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse dar. Wie üblich wurden diese aus dem zur Druckmessung verwendeten arteriellen Katheter entnommen. Durch Verschließen eines Dreiwegehahns und anschließendes Spülen des Katheters kam es während der Abnahme zu scheinbaren Blutdruckschwankungen von bis zu 250 mmHg. Da diese sehr große Schwankung im MAD, allerdings nicht von einer entsprechenden Schwankung der gemessenen Hämoglobinkonzentration begleitet war, suggeriert dies fälschlicherweise eine sehr gute Autoregulation. Da in die Berechnung eines HVx Wertes die Messwerte der letzten 5 Minuten mit einfließen, wurde folglich der Bereich eine Minute vor bis fünf Minuten nach einer Blutgasanalyse nicht ausgewertet. Zur Identifizierung von Blutgasanalysen in der Auswertung wurde während der Operation stets der Zeitpunkt einer Manipulation am arteriellen Katheter notiert. Zusätzlich wurden diese Zeitpunkte noch mit dem automatisch erstellten Zeitstempel der Blutgasanalyse in der elektronischen Patientenakte verglichen.

Obwohl in der Regel bereits kurz nach dem Eintreffen des Patienten im Operationssaal mit der Aufzeichnung von Messwerten begonnen wurde und die Messung auch noch bis kurz vor dem Verlassen des Operationsraumes fortgeführt wurde, wurden nur die Autoregulationswerte zwischen dem Beginn der Operation (Hautschnitt) und dem Ende der Operation (Hautnaht) verwendet. Während der Einleitung und Lagerung des Patienten, sowie bei der Ausleitung gab es eine Vielzahl von Manipulationen am Patienten, dem arteriellen Katheter oder der

Position des Druckabnehmers. Anders als bei einer Blutgasanalyse waren die Schwankungen im MAD allerdings deutlich kleiner, sodass eine klare Identifizierung einzelner Artefakte unmöglich war. Lediglich die rSO₂ Werte vor der Operation wurden genutzt, um durch Mittelung eine Baseline zu bilden, anhand derer ein Abfall des rSO₂ während der Operation definiert wurde. Die Bestimmung der rSO₂ Baseline wird durch die Lagerung oder ähnliche Maßnahmen nicht beeinflusst.

Der letzte Grund zum Ausschluss von Messwerten waren Reanimationssituationen. Diese traten glücklicherweise nur während zwei Operationen auf. Zusätzlich zur Beeinflussung des MAD durch arterielle Medikamentengabe, stellen die Thorax Kompressionen und der Zusammenbruch des Kreislaufes eine unabsehbare Einflussgröße für die Bestimmung des HVx dar. Daher wurden alle Werte eine Minute vor Beginn der Reanimationsmaßnahmen bis fünf Minuten nach dem Wiederkehren eines spontanen Kreislaufs von der Messung ausgeschlossen.

2.4.4 Ermittlung des autoregulierten Bereiches

Zum direkten Vergleich der Autoregulation wurde für jede U-Kurve der MAD_{opt}, sowie der untere und obere Grenzwert bestimmt. Zur Ermittlung des MAD_{opt} wurde der Tiefpunkt der U-Kurve, wie von Luzius Steiner beschrieben, ermittelt (Steiner et al., 2002). Im Vergleich zur konkurrierenden Methode, bei der als MAD_{opt} der Blutdruck mit dem niedrigsten HVx verwendet wird, kann der Tiefpunkt der U-Kurve schon jetzt automatisch durch ICM+ ermittelt werden, was einerseits bei vorheriger Konfiguration eine fortlaufende Ermittlung während der Operation ermöglicht und andererseits die Untersucherabhängigkeit reduziert. Die ermittelten MAD_{opt} Werte wurden entsprechend der Ungenauigkeiten auf 1 mmHg gerundet.

Zwischen dem unteren (LLA) und oberen (ULA) Grenzwert liegt der Blutdruckbereich in dem die Autoregulation als intakt angenommen wird. Diese Werte sollen also ein Maß für die breite des autoregulativen Bereiches sein. Eine Untersuchung am Schweinmodell von Lee et. al. zeigte eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 84 % des HVx bei der Ermittlung des LLA mit einem Grenzwert für den HVx von 0.3 weshalb dieser als Grenzwert verwendet wurde (Lee et al., 2009). Dieser Wert konnte von Liu et. al. als geeigneter Grenzwert in klinischen Untersuchungen bestätigt werden (Liu et al., 2021). Das heißt bei einer Korrelation von MAD und $HVx < 0.3$ wurde die Autoregulation als intakt angenommen und der Bereich zwischen dem LLA und dem ULA wurde als autoregulativer Bereich gesehen. Dazu wurde der MAD Block, bei dem die Regressionslinie einen HVx von 0.3 überschritten hat als LLA oder ULA definiert. Da die Blöcke jeweils 5 mmHg zusammenfassen waren LLA und ULA immer ein vielfaches von 5. Falls der gemessene MAD während der gesamten Operation nicht so hoch oder niedrig war, dass er einen der rechnerisch ermittelten Grenzwerte erreichte und dadurch bestätigt hat, wurde dieser Grenzwert als „nicht zu ermitteln“ notiert.

2.4.5 Definition des Risikobereiches

Die „Time In Critical Region“ TICR% beschreibt den prozentualen Anteil des untersuchten Zeitraumes, indem der gemessene MAD außerhalb des autoregulierten Bereiches lag. Wenn bei einem Patienten kein LLA oder ULA ermittelt werden konnte, wurde die entsprechende TICR% nicht berechnet und ist nicht in folgende Mittelwerte eingeflossen. Bereits zugelassene kommerzielle NIRS Monitore, wie der in dieser Arbeit verwendete INVOS™ 5100C, werden im klinischen Alltag eingesetzt, um die zerebrale Gewebeoxygenierung zu messen und Störungen in der Sauerstoffversorgung frühzeitig festzustellen (Lange and Tachtsidis, 2019, Tytgat et al., 2016). Als Risikobereich ist bei dieser Methode ein Abfall der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO_2) von mehr als 20% von der Baseline definiert (Harvey, 2018, Neunhoeffter et al., 2017). Bei allen Patienten

wurde in Anlehnung an die TCR% die prozentuale Zeit der Aufzeichnungen ermittelt, in denen der rSO₂ >20% von der Baseline abgefallen ist und dieser Zeitraum wurde TCR% rSO₂ genannt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten

Patient	Gewicht [kg]	Alter [Tage]	OP-Dauer [min]	Diagnose	Geschlecht
1	8,5	166	262	CPAM	w
2	7,1	175	236	CPAM	w
3	9,1	629	294	Neuroblastom	w
4	3,3	8	117	Zwerchfellhernie	w
5	15,0	1171	85	Wilmstumor	w
6	6,3	337	93	Z.n. NEC	w
7	10,0	581	174	Neuroblastom	w
8	13,6	824	233	M. Hirschsprung	m
9	3,4	0	65	Omphalocele	m
10	7,3	263	229	Hepatoblastom	w
11	6,7	217	192	CPAM	m
12	6,8	130	192	Analatresie	m
13	11,0	309	200	Neuroblastom	w
14	10,0	859	177	Rhabdomyosarkom	m
15	4,1	139	52	Z.n. NEC	m
16	12,0	548	131	Neuroblastom	w
17	11,8	721	239	Neuroblastom	m
18	7,8	306	180	CPAM	w
19	9,0	374	271	Neuroblastom	m
20	13,0	673	293	Pfordaderthrombose	m
Mittelwert	8,8	421,5	185,8		Häufigkeit m: 9
STABW	3,3	315,8	74,4		Häufigkeit w: 11

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden von Januar 2019 bis April 2020 Autoregulationsdaten von insgesamt 20 Patienten gesammelt. Der kumulative Untersuchungszeitraum betrug 61,9 Stunden. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patienten im Schnitt ca. 14 ± 10 Monate (Iller et al., 2023) alt. Ein Ausreißer war Patientin 5 mit einem Alter von 3 Jahren und 2 Monaten. Insgesamt wurden fünf der untersuchten Patienten endoskopisch operiert. Davon waren vier Patienten an einer Congenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM) erkrankt und wurden thorakoskopisch operiert. Eine Patientin mit einem Neuroblastom wurde laparoskopisch operiert. Die endoskopisch operierten Patienten unterschieden sich bezüglich der gefundenen Ergebnisse nicht von den offen operierten Patienten. Keine der Messungen musste aufgrund von Messproblemen, etwa durch gestörte arterielle Blutdruckmessung oder einen insuffizienten NIRS Sensor unterbrochen werden. Die NIRS Sensoren zeigten bei dem untersuchten Kollektiv keine Hautunverträglichkeiten.

3.2 Intraoperatives Autoregulationsmonitoring

Im ersten Abschnitt dieser Untersuchung sollte beantwortet werden, ob eine Messung der zerebralen Autoregulation bei Kleinkindern und Säuglingen im Rahmen einer Operation und konsekutiv eine Bestimmung des MAD_{opt} , möglich ist. Besondere Kriterien waren dabei, wie lange es dauert, bis ein verlässlicher MAD_{opt} bestimmt werden kann und bei wie vielen Patienten alle Autoregulationsparameter bestimmt werden können.

Bei der Erhebung und Auswertung der Daten fiel auf, dass es in diesen Punkten zum Teil sehr große Unterschiede zwischen den Patienten gab. Bei einem Teil der Patienten ließ sich schon nach kurzer Zeit eine deutliche U-Kurve mit einem klaren ULA und LLA ermitteln. Ein anderer Teil der Patienten wies während der gesamten Untersuchung einen sehr stabilen HVx unterhalb von 0,3 auf, was bedeutet, dass diese Patienten sich die meiste Zeit innerhalb ihres autoregulierten Blutdruckbereiches befanden. Da diese Patienten ihren

autoregulierten Blutdruckbereich spontan nicht oder nur sehr kurz verlassen haben, konnten die Grenzen desselben nicht aufgezeichnet werden und daher eine klassische U-Kurve erst spät im Verlauf der Operation oder zum Teil gar nicht ermittelt werden. Ein weiterer Teil stellte eine Mischung aus den beiden anderen dar, indem zwar eine U-Kurve und ein MAD_{opt} bestimmt werden konnten, aber die spontanen Blutdruckschwankungen stets nur einen der Grenzwerte über- bzw. unterschritt, also auch nur einer der Werte genau bestimmt werden konnte.

Es zeigte sich, dass bei Patienten mit einer kleinen Standardabweichung im MAD, also geringeren spontanen Schwankungen im MAD, häufiger einzelne Werte nicht oder erst spät ermittelt werden konnten. Daher wurden die untersuchten Patienten in verschiedene Gruppen anhand ihrer Standardabweichung im MAD unterteilt. Die Gruppen waren dabei 0 – 5 mmHg, 5 – 10 mmHg und 10 – 15,1 mmHg.

3.2.1 Unterschiede aufgrund der Varianz im MAD

Die Unterteilung der Patienten in verschiedene Gruppen anhand ihrer Standardabweichung im MAD, sollte die Patienten in hämodynamisch eher stabile und weniger stabile Patienten unterteilen. Dabei waren 5 Patienten in der Gruppe mit der kleinsten Varianz (0 – 5 mmHg) und 9 Patienten in der Gruppe mit der mittleren Varianz (5 – 10 mmHg). Die übrigen 6 Patienten befanden sich in der Gruppe mit der größten Varianz (10 – 15,1 mmHg). Während die durchschnittliche Dauer der Operationen sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen unterschied (150/185/217 Minuten), waren die Patienten in der stabilen Gruppe etwas jünger (328/348/610 Tage). Außerdem war auffällig, dass die Patienten in der Gruppe mit der größten Varianz deutlich mehr Blutprodukte, also Gefrierplasma oder Erythrozytenkonzentrate pro kg Körpergewicht transfundiert bekommen haben. Während die Gruppe mit der kleinsten Varianz nur 1 ± 3 ml/kgKG an Blutprodukten erhielt, waren es bei der Gruppe mit der

mittleren Varianz bereits 25 ± 35 ml/kgKG und in der Gruppe mit der größten Varianz 80 ± 76 ml/kgKG an Blutprodukten (Iller et al., 2023). Außerdem befanden sich beide Patienten, die während den Operationen reanimationspflichtig wurden trotz Ausschluss der entsprechenden Zeiträume in der Gruppe mit der größten Varianz. Diese Beobachtungen bestätigten, dass die erste Gruppe hämodynamisch eher stabiler war als die Letzte.

3.2.2 Bestimmung des optimalen Blutdrucks

Insgesamt war es bei 19 von 20 Patienten möglich einen optimalen Blutdruck durch die Messung zu bestimmen (Iller et al., 2023). Tabelle 2 zeigt alle gefundenen Werte. Bei 11 von 20 Patienten gelang eine Ermittlung des gesamten autoregulierten Bereiches (Iller et al., 2023). Der MAD_{opt} war in einem Bereich von 39 mmHg bei dem jüngsten Patienten (0 Tage/3,4 kg) bis 89 mmHg bei der ältesten Patientin (3,2 Jahre/15 kg). Dies entspricht einer Spannweite von 50 mmHg. Das LLA reichte in der untersuchten Gruppe von 40 mmHg bis 75 mmHg, was einer Spannweite von 35 mmHg entspricht. Das ULA lag zwischen 55 mmHg und 95 mmHg, was einer Spannweite von 40 mmHg entspricht. Auffallend war, dass auch Patienten mit einem sehr ähnlichen Gewicht und Alter teilweise einen deutlich unterschiedlichen MAD_{opt} aufwiesen (Iller et al., 2023). So wogen Patient 11 und Patient 12 beide ca. 6,8 kg und waren ca. ein halbes Jahr alt. Patient 11 hat allerdings einen MAD_{opt} von 73 mmHg mit einem LLA von 50 mmHg, während Patient 12 mit 52 mmHg einen deutlich niedrigeren MAD_{opt} aufweist, welcher nah am LLA des anderen Patienten liegt. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Patienten 8 und 20. Obwohl beide ca. 13 kg wogen, männlich waren und ca. 2 Jahre alt waren, lag das LLA bei Patient 20 bei 50 mmHg und der MAD_{opt} bei Patient 8 mit 48 mmHg sogar unter dem LLA des anderen Patienten.

Der Bereich zwischen ULA und LLA stellt den autoregulierten Blutdruckbereich dar. Dieser konnte bei 11 von 20 Patienten ermittelt werden. Er war bei den

untersuchten Patienten im Mittel 19 ± 6 mmHg groß und damit deutlich schmaler als bei Erwachsenen (Iller et al., 2023). Ein Patient mit einem Alter von 1 Jahr und 10 Monaten wies den größten autoregulierten Bereich von 30 mmHg auf. Den kleinsten autoregulierten Bereich von 10 mmHg hatte ein Patient mit einem Alter von 2 Jahren und 4 Monaten.

Patient	MAD _{opt} [mmHg]	LLA [mmHg]	ULA [mmHg]	Bereich [mmHg]	MAD STABW
12	52	40			3,7
15					4,1
2	62		75		4,7
6	56				4,7
14	59	55	65	10	4,9
1	67	55			5,1
11	73	50			5,5
9	39		60		5,8
18	76	65			5,9
4	50		65		6,4
7	56	50	65	15	7,0
17	73	60	85	25	7,2
8	48	40	55	15	8,2
13	57	50	65	15	9,3
3	61	55	70	15	10,8
10	60	50	70	20	11,0
20	66	50	80	30	11,2
19	62	50	75	25	11,7
16	72	60	82	22	12,5
5	89	75	95	20	17,9
Mittelwert	62	55	72	19	7,9
STABW	12	9	11	6	3,7

Tabelle 2: Kennwerte des autoregulierten Bereiches. Die Tabelle zeigt die erhobenen Kennwerte für alle Patienten. Diese sind mit einer aufsteigenden Standardabweichung im MAD sortiert. Grau unterlegte Felder zeigen Werte, die nicht bestimmt werden konnten. Die Spalte „Bereich“ stellt die Differenz zwischen LLA und ULA dar. Sie kann nur berechnet werden, wenn beide ermittelt werden konnten (Iller et al., 2023).

3.2.3 Messdauer bis zum ersten MAD_{opt}

Ein wichtiger Aspekt der Untersuchung war es zu ermitteln, wie lange es dauert, bis ein erster MAD_{opt} ermittelt werden kann. Hierbei erwies sich die oben beschriebene Unterteilung der Patienten in Subgruppen anhand ihrer Schwankungen im MAD als anschaulich. Bei den weniger stabilen Patienten mit einer Standardabweichung im MAD von 10 – 15 mmHg konnte ein erster MAD_{opt} bereits nach 18 ± 3 Minuten (Iller et al., 2023) bestimmt werden. In der mittleren Gruppe musste 41 ± 38 Minuten gemessen werden, während es in der stabilen Gruppe 79 ± 48 Minuten waren (Iller et al., 2023). Die benötigte Zeit bis zum ersten MAD_{opt} wird auch in Abbildung 6 nochmals als Boxplott dargestellt.

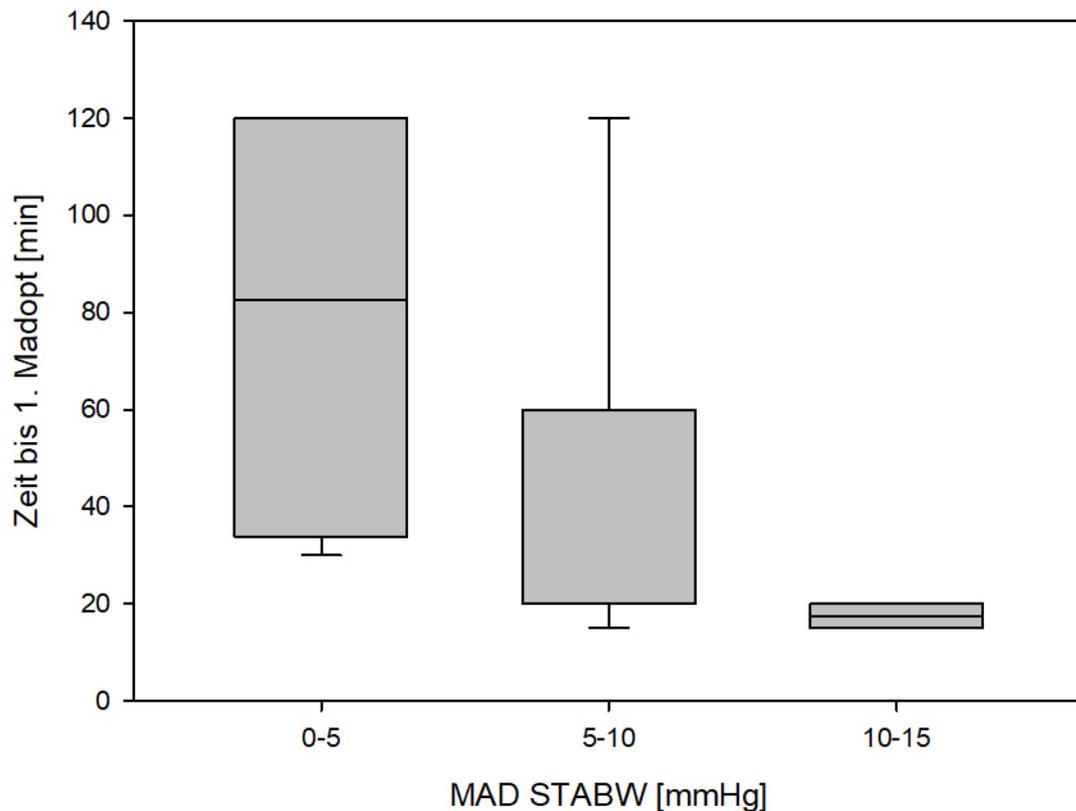


Abbildung 6: Benötigte Messdauer bis zum ersten MAD_{opt} . Die Abbildung zeigt auf der y-Achse die Zeit, die benötigt wurde, bis ein erster MAD_{opt} bestimmt werden konnte. Auf der x-Achse wurden die Patienten in drei Gruppen, anhand ihrer Blutdruckschwankung, während der gesamten Operationsdauer aufgeteilt.

Zur Bewertung der Zuverlässigkeit des ersten MAD_{opt} (1. MAD_{opt}) wurde dieser mit dem MAD_{opt} verglichen, der über den gesamten Operationszeitraum ermittelt wurde (MAD_{opt} Gesamt). Insgesamt zeigte sich eine durchschnittliche absolute Abweichung zwischen den beiden Werten von 5 ± 3 mmHg innerhalb der untersuchten Patienten (Iller et al., 2023). Bei Betrachtung der Patienten nach ihrer MAD STABW zeigte sich ein homogenes Bild. Die stabile Gruppe weist, eine Differenz zwischen erstem und gesamt ermitteltem MAD_{opt} von 3 ± 3 mmHg, die Mittlere von 6 ± 3 mmHg und die Instabile von 4 ± 3 mmHg. Abbildung 7 zeigt zur Veranschaulichung Wertepaare aus 1. MAD_{opt} und MAD_{opt} Gesamt mit einer linearen Regressionslinie.

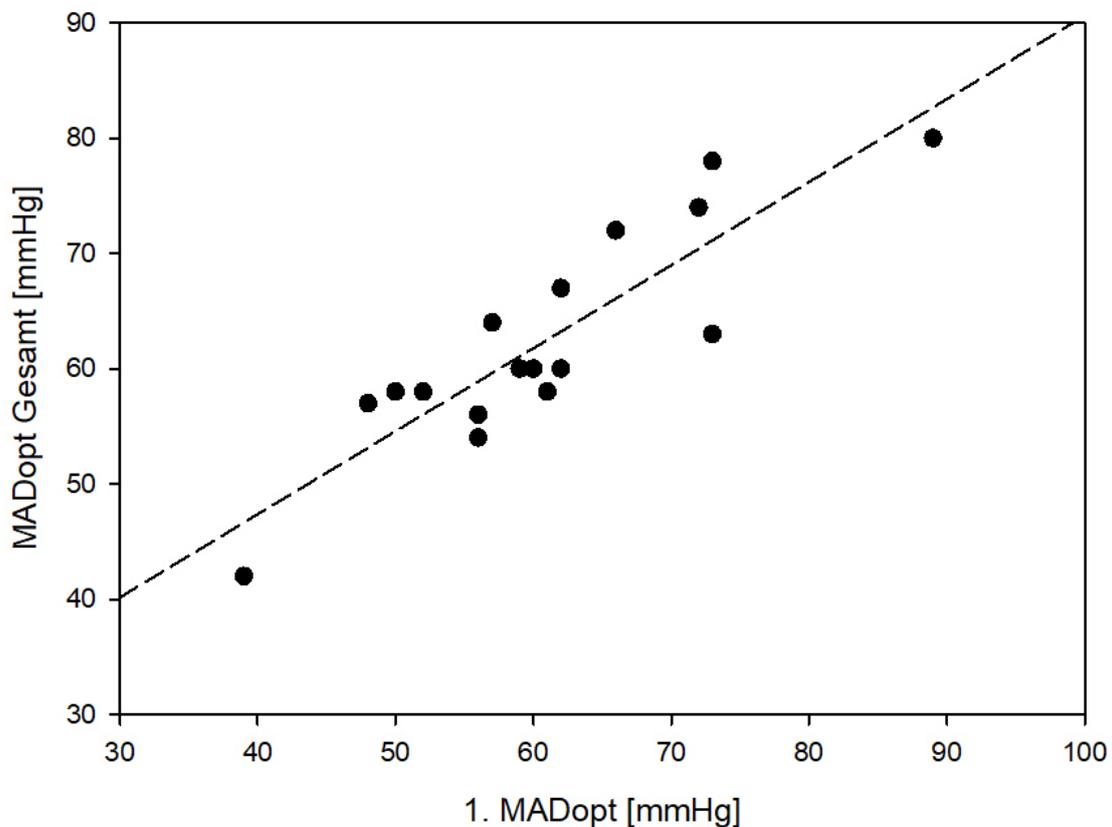


Abbildung 7 Abhängigkeit von 1. MAD_{opt} und MAD_{opt} Gesamt. Die Abbildung zeigt ein Punktdiagramm aus dem frühesten ermittelbaren MAD_{opt} (1. MAD_{opt}) und dem MAD_{opt} Gesamt, der über den gesamten Messzeitraum ermittelt wurde. Zusätzlich zeigt die Abbildung eine einfache lineare Regressionslinie.

3.3 Bedarf eines intraoperativen Autoregulationsmonitorings

Im zweiten Abschnitt dieser Untersuchung sollte herausgefunden werden, ob ein auf Autoregulationsmessung basierender optimaler Blutdruck überhaupt eine zusätzliche Information darstellt. Dazu wurde zunächst der tatsächlich gemessene MAD der Patienten über die gesamte Operationszeit mit dem MAD_{opt} verglichen und es wurden die prozentualen Zeiträume bestimmt, in denen der Blutdruck der Patienten außerhalb ihres autoregulierten Bereiches lag und TICR% genannt. Die so ermittelten Risikobereiche wurden mit einem bereits etablierten alternativen Verfahren, sowie mit gewichtsadaptierten Literaturwerten verglichen (de Graaff et al., 2016).

3.3.1 Beschreibung der identifizierten Risikobereiche

Absolut betrachtet, also ohne Berücksichtigung der Vorzeichen war die Abweichung von MAD_{opt} und tatsächlichem MAD durchschnittlich 7 ± 6 mmHg. Die größte negative Abweichung trat bei einer Patientin mit einem Wilmstumor auf. Hier war der MAD_{opt} 89 mmHg und der tatsächliche MAD mit 61 mmHg also 28 mmHg niedriger. Die größte Abweichung nach oben trat bei einer neugeborenen Patientin mit Omphalocele auf. Hier war der MAD_{opt} 39 mmHg und der tatsächliche MAD mit 49 mmHg 10 mmHg höher.

Um herauszufinden, wie lang der Blutdruck während der Operationen außerhalb des autoregulierten Bereiches lag. Wurde für jeden Patient der prozentuale Zeitraum ermittelt, indem der tatsächliche MAD unterhalb des LLA oder oberhalb des ULA lag. Diese Zeiträume wurden TICR% (Time In Critical Region %) genannt.

TICR% Summe beschreibt die Summe aus TICR% oberhalb und unterhalb. Diese lag durchschnittlich bei 30 ± 24 % (Iller et al., 2023). Hierbei zeigte sich eine große Spannweite zwischen den Patienten. Ein junger Patient mit Analatresie hatte nur 1% der OP-Zeit einen Blutdruck außerhalb seines autoregulierten Bereichs, während eine Patientin mit einem Wilmstumor eine TICR% Summe von 80 % aufwies. Auch hier zeigte die Unterteilung der Patienten anhand ihrer Standardabweichung im MAD deutliche Unterschiede. Diese sind in Abbildung 8 veranschaulicht. So hatten die Patienten in der stabilsten Gruppe nur 11 ± 17 % der Zeit einen Blutdruck außerhalb ihres autoregulierten Bereichs (Iller et al., 2023). Bei den Patienten in der mittleren Gruppe waren es 20 ± 13 % der untersuchten Zeit (Iller et al., 2023). Bei den Patienten in der am wenigsten stabilen Gruppe lag die TICR% Summe bei 51 ± 22 % (Iller et al., 2023).

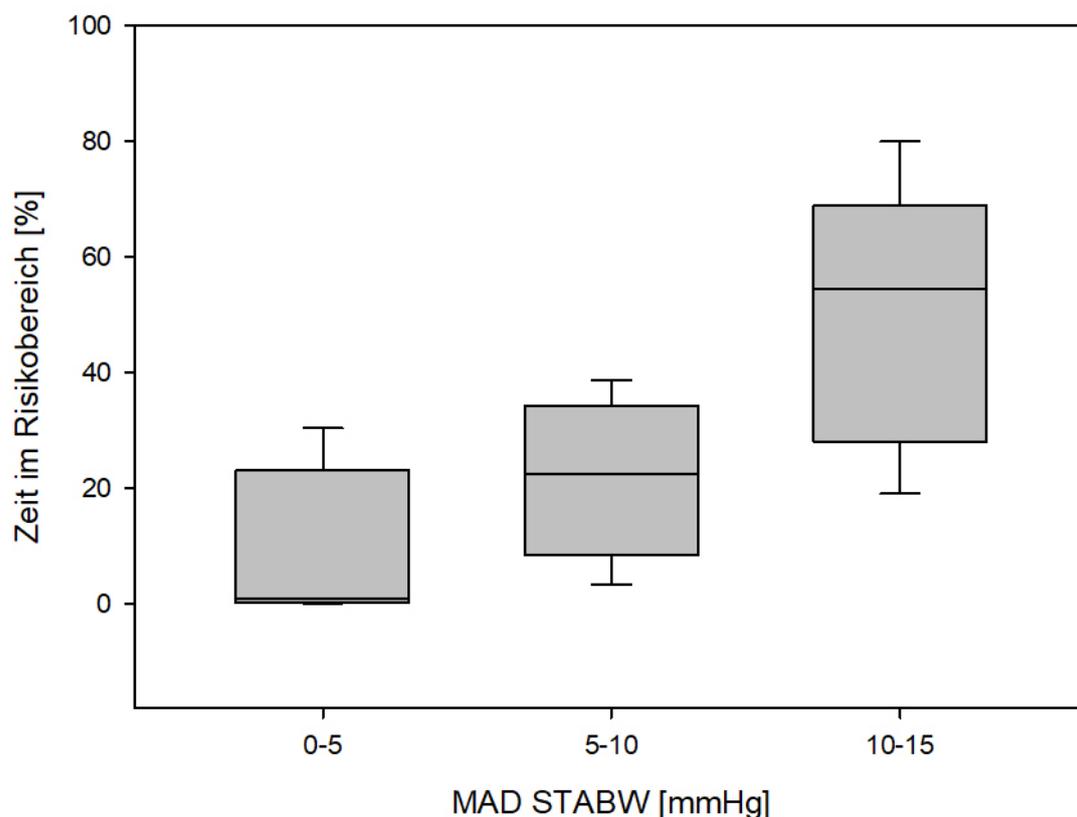


Abbildung 8: TICR% Summe nach MAD STABW. Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Zeit in denen der Blutdruck der Patienten außerhalb des ermittelten autoregulierten Bereiches lag auf der y - Achse. Die Patienten wurden aufgeteilt in drei Gruppen anhand ihrer Schwankung im MAD gemessen an der Standardabweichung des MAD auf der x - Achse

Die TICR% oberhalb war im Durchschnitt 13 ± 13 %, wobei eine Patientin mit einem Hepatoblastom mit einer TICR% oberhalb von 49 % deutlich über dem Durchschnitt liegt (Iller et al., 2023). Die TICR% unterhalb war im Durchschnitt 24 ± 24 %, der Blutdruck der Patienten war also etwas häufiger unterhalb des autoregulierten Bereiches, als er oberhalb des autoregulierten Bereiches war (Iller et al., 2023). Die längste Zeit im unteren Risikobereich wies die Patientin mit einem Wilmstumor auf, sie hatte eine TICR% unterhalb von 70 %.

3.3.2 Vergleich mit NIRS basiertem Monitoring

Um orientierend festzustellen, ob bisherige Monitoringverfahren etwaige Risikobereich ebenfalls identifizieren können wurde ein TCR% rSO₂ ermittelt und mit den CA basierten Werten verglichen. Die ebenfalls NIRS basierte Messung der regionalen Gewebesättigung (rSO₂) stellt hierbei einen Standard in der Universitätsklinik Tübingen dar. Innerhalb des beobachteten Zeitraums war die TCR% rSO₂ bei 6 ± 13 % (Iller et al., 2023). Hierbei gab es eine deutliche Varianz. Bei insgesamt 11 Patienten wurde mit < 1 % kein Risiko identifiziert, 6 Patienten hatten mit < 10 % eine geringe Zeit im Risikobereich und 3 Patienten stellten mit 15 %, 29 % und 53 % die mit Abstand höchsten Werte dar. Interessant war, dass der Patient mit dem höchsten TCR % rSO₂ von 53 % sich durchweg stabil darstellte und anhand der CA basierten Methode nur ein TCR % von 0,6 % aufwies (Iller et al., 2023). Die zwei reanimationspflichtigen Patienten hatten ein TCR % rSO₂ von <10%. Abbildung 9 zeigt als Boxplott die durch rSO₂ und CA Messung ermittelten summierten Risikobereiche im Vergleich (Iller et al., 2023).

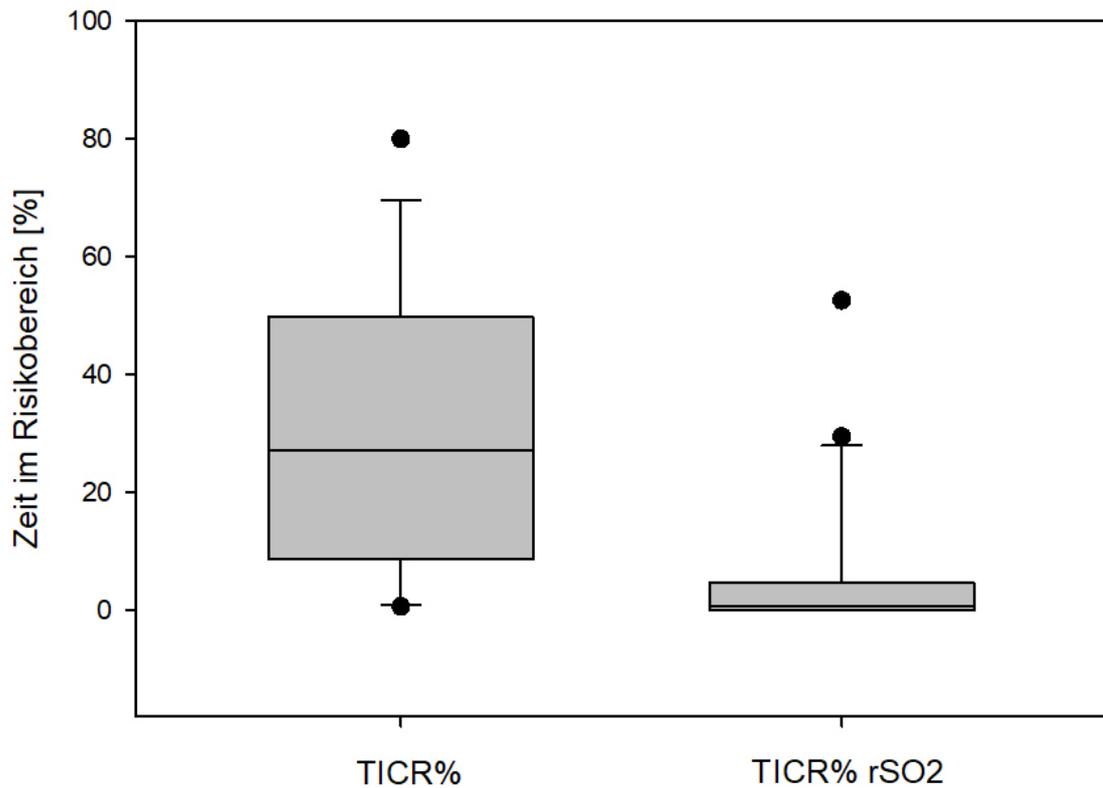


Abbildung 9: vergleicht die prozentuale Zeit, in der der tatsächliche Blutdruck außerhalb des ermittelten autoregulierten Bereichs lag (TICR%) mit dem Risikobereich durch einen Abfall >20% im bereits klinisch angewandten rSO2 Monitoring. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied beider Methoden im Mann-Whitney Rank Sum Test ($P < 0,001$) (Iller et al., 2023).

3.3.3 Vergleich mit Blutdruckempfehlungen aus der Literatur

Wichtig zur Evaluation individualisierter Messungen des MAD_{opt} ist ein Vergleich mit den bisherigen Empfehlungen der Literatur. Die verwendeten Literaturreferenzwerte stammen aus einer multizentrischen Studie von J.C. de Graaf et al. (de Graaff et al., 2016), die auf oszillometrisch gemessene NIBP Datensätzen von mehr als 100.000 Kindern während der Einleitung und in der Initialphase von Allgemeinanästhesien beruhen. In Abbildung 10 wurden die gewichtsadaptierten Normwerte im Hintergrund dargestellt und die in dieser Arbeit ermittelten MAD_{opt} , sowie LLA und ULA Werte als verschiedene Punkte

aufgetragen. Die absolute Differenz der tatsächlich gemessenen MAD Werte zu gewichtsadaptierten Mittelwerten aus der Literatur betrug 8 ± 5 mmHg, während die absolute Differenz zwischen dem ermittelten MAD_{opt} und den Literaturwerten mit 13 ± 8 mmHg etwas größer ausfiel (Iller et al., 2023). Bei 10 der 15 Patienten, bei denen ein LLA ermittelt werden konnte lag dieses LLA höher als in der Literatur empfohlene MAD (Iller et al., 2023). Insgesamt liegen die ermittelten MAD_{opt} Werte etwa 12 mmHg höher als die Literaturwerte (Iller et al., 2023).

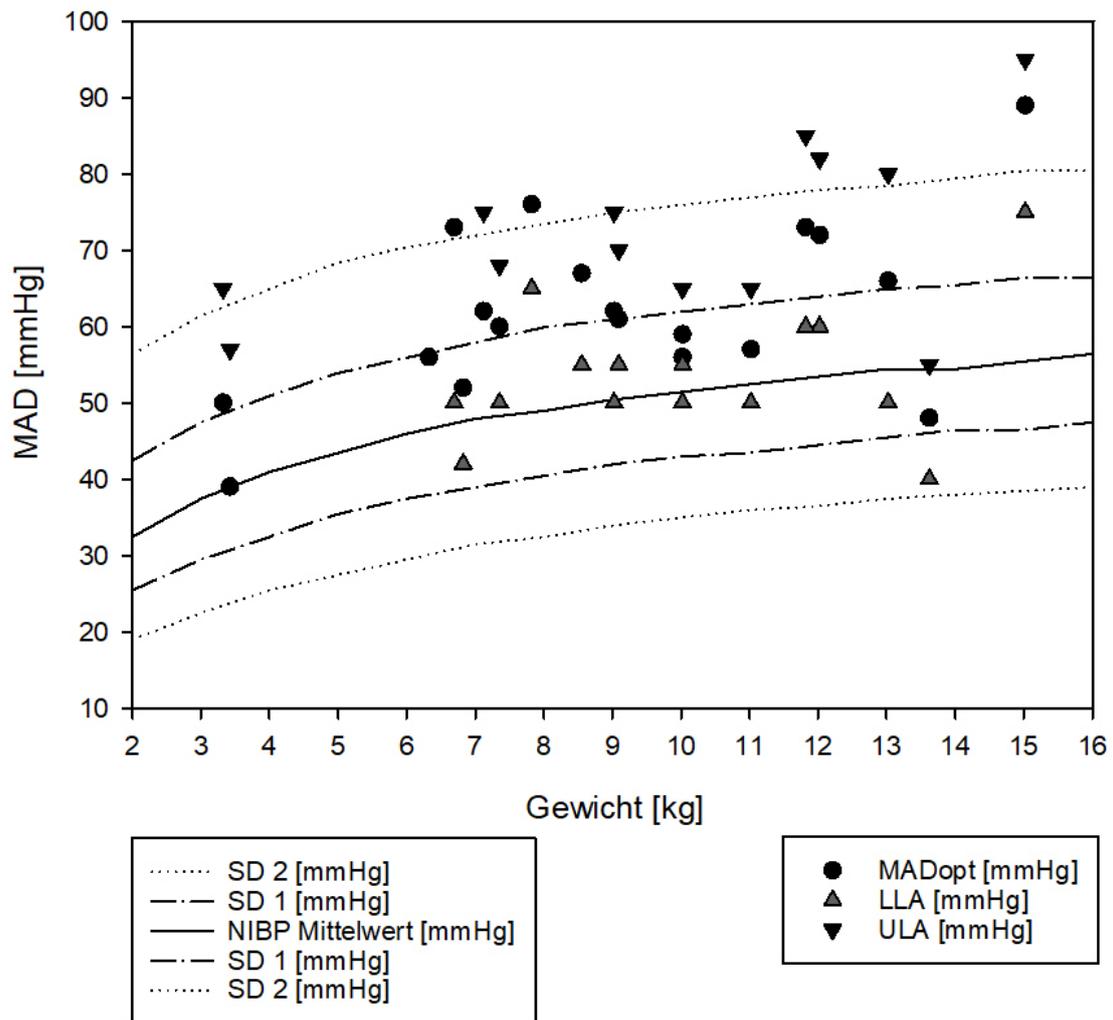


Abbildung 10: Vergleich des autoregulierten Bereiches mit Literaturwerten. Die Abbildung zeigt die ermittelten Autoregulationsparameter für alle Patienten im Vordergrund. Im Hintergrund sind gewichtsadaptierte oszillometrisch gemessene Referenzwerte aus der Literatur (de Graaff et al., 2016) aufgetragen (Iller et al., 2023).

4 Diskussion

Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung stellt sich mit einer Reihe verschiedener Grunderkrankungen als heterogen dar. Die Notwendigkeit einer arteriellen Blutdruckmessung und die spezialisierte, universitäre Versorgung erzeugen einen deutlichen Selektionsbias von schwereren Erkrankungen und aufwendigeren Operationen. Aufgrund der im klinischen Alltag zunehmenden ambulanten Operationen (Nordin et al., 2018) stellt dies also keinen Querschnitt der kinderchirurgischen Eingriffe dar, repräsentiert allerdings gut die Risikogruppe kritisch kranker Kinder (Schiller et al., 2018).

Der erste Abschnitt dieser Arbeit untersucht, ob eine intraoperative MAD_{opt} Bestimmung möglich und praktisch ist. Bei 19/20 (95%) Patienten ließ sich nach Eliminierung der Artefakte durch die vorausgewählten Parameter ein MAD_{opt} bestimmen. Dies entspricht Ergebnissen von Joshi et al., die bei 232 Erwachsenen während On-Pump Operationen bei 94,4% NIRS-basiert ein MAD_{opt} bestimmen konnten (Joshi et al., 2012). Andere Untersuchungen wie die von Kramer et al. an 71 Kindern mit Schädelhirntrauma, konnten mit 84% etwas niedrigere Raten identifizieren, wobei diese Daten während einer stationären Überwachung gesammelt wurden (Kramer et al., 2019). Es lässt sich also durchaus schlussfolgern, dass mithilfe der NIRS basierten Autoregulationsmessung bei Kindern intraoperativ ein MAD_{opt} identifiziert werden kann.

Vorherige Untersuchungen in der stationären Patientenversorgung oder bei Erwachsenen, benötigten zwischen 30 Minuten bis mehreren Stunden bis ein erster MAD_{opt} ermittelt werden konnte (Da Costa et al., 2015, Montgomery et al., 2020). In dieser Untersuchung konnten bei einem Teil der Patienten erste Messwerte mit 18 ± 3 Minuten deutlich schneller erlangt werden, während andere Patienten aufgrund geringer spontaner Schwankungen oder einem stabilen hämodynamischen Management länger benötigten.

4.1 Spontane Blutdruckschwankungen

Ein entscheidendes Merkmal der verwendeten Methode ist die Verwendung spontaner Blutdruckschwankungen (Lee et al., 2009), wodurch die Methode so wenig invasiv ist, dass die Untersuchung von Neugeborenen, Säuglingen oder Kleinkindern erst möglich ist (Rhee et al., 2018). Bei der Evaluation der Praktikabilität einer NIRS basierten MAD_{opt} Bestimmung hat dieser Aspekt eine große Bedeutung. Damit der komplette autoregulierte Blutdruckbereich charakterisiert werden kann, muss der Blutdruck im beobachteten Zeitraum das LLA und ULA überschreiten, sowie einige verschiedene Werte innerhalb des autoregulierten Bereiches annehmen. Wie Abbildung 6 zeigt, reichen bei starken spontanen Blutdruckschwankungen schon einige Minuten zur MAD_{opt} Bestimmung, während stabile Patienten mit guter Hämodynamik die Grenzen der CA selten oder gar nicht überschreiten (Da Costa et al., 2015).

Obwohl eine MAD_{opt} Bestimmung bei voraussichtlich stabilen Patienten daher eventuell sogar länger als die eigentliche Operation dauert, gibt es dennoch zwei Argumente, die für eine Messung sprechen. Benötigt ein erster MAD_{opt} lange zeigt dies bereits, dass der Patient gegenwärtig stabil ist und eine intakte Vasoreaktivität das Gehirn schützt. Der von ICM+ ausgegebene HVx dient dabei der Objektivierung dieser Behauptung. Wong et al. konnten bei 32 Frühgeborenen zeigen, dass größere spontane Blutdruckschwankungen eng mit einer gestörten CA assoziiert sind (Wong et al., 2012). Es lässt sich spekulieren, dass eine Verschlechterung der Hämodynamik wiederum zu einem schnelleren 1. MAD_{opt} führen würde, obwohl dies in dieser Arbeit nicht untersucht wurde.

Zweitens werden kritisch kranke Patienten häufig postoperativ auf einer Überwachungsstation betreut, wobei eine bereits intraoperativ begonnene Messung frühere Ergebnisse bringen könnte und so das postoperative Therapieregime leiten könnte. Unabhängig von der Zeit bis zum ersten MAD_{opt} zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass der zuerst gefundene Wert sich im Verlauf der Operation kaum ändert und daher durchaus verlässlich ist. Untersuchungen von Hahn et al. an 22 Frühgeborenen konnten auch in deutlich

längeren Messungen über mehrere Tage nur einen geringen Drift im MAD_{opt} feststellen (Hahn et al., 2010). Die Verwendung spontaner Blutdruckschwankungen für die Autoregulationsmessung ist wichtig für die geringe Invasivität des Verfahrens. Obwohl bei sehr stabilen Patienten erste Messergebnisse dadurch länger benötigen, ist dies wahrscheinlich kaum eine Einschränkung für die Methode.

4.2 Manuelle Artefakt Elimination

Eine wichtige Limitation dieser Untersuchung und der praktischen Anwendung besteht in der manuellen Artefakt Elimination. Die aufgezeichneten Daten wurden hier nach der Untersuchung bereinigt und erst danach wurden MAD_{opt} Werte an den bereinigten Daten ermittelt. Damit eine CA basierte Therapie möglich ist, muss besonders der MAD_{opt} bereits intraoperativ vorliegen und durch ein breites Spektrum an Fachpersonal ermittelbar sein (Vesoulis and Mathur, 2017). Da es sich bei den ausgeschlossenen Artefakten hauptsächlich um Manipulationen an der arteriellen Blutdruckmessung zum Beispiel bei der Blutabnahme, sowie Lagerungsmaßnahmen handelt ist es wahrscheinlich, dass ein Pausieren der Messung während solcher Tätigkeiten die Artefakte effektiv verhindern kann (Aries et al., 2012) und dadurch frühzeitige Ergebnisse ermöglichen würde, was bislang allerdings nicht untersucht wurde. In anderen Untersuchungen konnten Bewegungsartefakte mathematisch oder mithilfe von Bewegungssensoren eliminiert werden (Vesoulis et al., 2021).

4.3 Bedarf einer intraoperativen MAD_{opt} Bestimmung

Der zweite Teil dieser Untersuchung befasst sich mit der Notwendigkeit einer individuellen CA basierten MAD_{opt} Messung. Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Abweichung des tatsächlichen Blutdrucks vom MAD_{opt} mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert ist (Rivera-Lara et al., 2017,

Howlett et al., 2013). Daher wurde untersucht, wie lang der tatsächliche Blutdruck vom MAD_{opt} abweicht und ob alternative etablierte Methoden diese Situationen ebenfalls erkennen.

Wenige bisherige Untersuchungen machen absoluten Angaben über die TICR%, daher fällt es schwer die in dieser Untersuchung gefundene TICR % von 30 ± 24 % zu bewerten. Eine Untersuchung von Howlett et al. aus dem Jahr 2013 zeigte bei Neugeborenen mit hypoxisch-ischämische Enzephalopathien, ohne zerebrale Schäden in MRT Bildgebungen nach hypothermie Behandlung eine durchschnittliche Zeit mit optimalem Blutdruck von ca. 27% (Howlett et al., 2013). Allerdings beziehen sich die Autoren hierbei auf einen Blutdruck der genau dem $MAD_{opt} \pm 2,5$ mmHg entspricht und nicht einem Blutdruck innerhalb des deutlich größeren autoregulierten Bereiches, wie in dieser Untersuchung. Hoffman et al. fanden bei 62 Frühgeborenen eine durchschnittliche TICR % von 18 ± 9 % innerhalb eines 96 Stunden Beobachtungszeitraums (Hoffman et al., 2019). Allerdings wurde der Grenzwert für den verwendeten Autoregulationsindex mit 0,5 deutlich höher gewählt als in späteren Untersuchungen von Liu et al. empfohlen wurde, weshalb der Risikobereich bei Hoffman et al. wahrscheinlich unterschätzt wurde (Liu et al., 2021). Auch wenn eine quantitative Bewertung des intraoperativen Risikos nicht möglich ist, zeigt diese Untersuchung dennoch, dass der intraoperative Blutdruck regelmäßig außerhalb des autoregulierten Bereiches liegt, was mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Es scheint naheliegend, dass der MAD möglichst selten außerhalb des autoregulierten Bereiches sein sollte.

4.3.1 Alternatives Neuromonitoring mittels NIRS basiertem rSO2

Nachdem gezeigt wurde, dass der intraoperative Blutdruck regelmäßig außerhalb des autoregulierten Bereiches liegt, stellt sich nun die Frage, ob bereits verfügbare Monitoring Verfahren geeignet sind diese Risikobereich zu identifizieren. Wie in Abbildung 9 zu erkennen ist, unterschätzt die rSO2 basierte

Methode die Risikobereiche dabei deutlich. Dies kann daran liegen, dass ein deutlicher Abfall im rSO₂ bereits eine manifeste zerebrale Desaturation darstellt, die im Sinne einer Sekundärprävention dann frühzeitig behandelt werden kann (Maier, 2011, Weber, 2019, van Bel et al., 2008). Eben diese Sekundärprävention, also das bei fallender rSO₂ frühzeitig reagiert werden konnte zeigten Demir et al. in einem Case-Report einer Nierentransplantation (Demir et al., 2018). Bei dem Überschreiten der Autoregulationsgrenzen wird hingegen lediglich kein optimaler CBF mehr gewährleistet, aber weiterhin versucht die Vasoreaktivität den CBF zu erhalten, weshalb bei einem MAD innerhalb der Autoregulationsgrenzen eine Hypoperfusion verhindert werden kann, bevor sie entsteht (Czosnyka et al., 2009).

Außerdem wird bei der Messung des rSO₂ lediglich ein Abfall der Sättigung als klarer Risikobereich bewertet, während für Hyperperfusionen keine Grenzwerte vorliegen (Harvey, 2018). Zusätzlich sind die Ergebnisse einer rSO₂ Messung nicht einfach zu interpretieren, weshalb Schwarz et al. 2005 eine Matrix veröffentlichten, die Therapieentscheidungen erleichtern sollte (Schwarz et al., 2005). Dennoch konnte ein aktuelleres Review von Costerus et al. 2020 keine klare Handlungsempfehlung aus rSO₂ Messungen ableiten (Costerus et al., 2020). Es zeigt sich also einerseits, dass die Messung des rSO₂ die Risikobereiche kaum identifizieren kann und andererseits, dass die Interpretation der rSO₂ Werte nicht trivial ist (Costerus et al., 2020). Die Interpretation eines MAD_{opt} stellt sich hierbei als deutlich intuitiver dar (Montgomery et al., 2020).

4.3.2 Blutdruckreferenzwerte aus der Literatur

Mit dem Ziel Guidelines für perioperatives Blutdruckmanagement bei Kinderanästhesien zu ermöglichen, untersuchten de Graaf et al. im Rahmen einer multizentrischen Studie den nichtinvasiv gemessenen Blutdruck in mehr als 100.000 Fällen (de Graaff et al., 2016). Betrachtet wurde ein Zeitraum 30 Minuten vor und nach dem Operationsbeginn von Patienten die jünger als 18 Jahre alt

waren, lediglich ASA 1 und 2 (American_Society_of_Anesthesiologists, 2014) entsprachen, nicht am Herzen operiert wurden und bei denen Alter, Gewicht und Geschlecht bekannt waren. Mithilfe dieser umfangreichen Untersuchung sollten die hier gefundenen MAD_{opt} Werte eingeordnet werden. Bei der Bewertung ist zu bedenken, dass die von de Graaf et al. untersuchten Patienten eine verhältnismäßig gesunde Vergleichsgruppe darstellen und die Werte als Verteilung des durchschnittlichen MAD mit Standardabweichungen und nicht als Bereich mit oberem und unterem Grenzwert aufgetragen sind. Dennoch zeigt Abbildung 10 bereits auf den ersten Blick, dass der MAD_{opt} durchschnittlich 12 ± 8 mmHg, also ca. eine Standardabweichung höher liegt als die Referenzwerte. Außerdem zeigt sich eine heterogene und individuell sehr unterschiedliche Verteilung der Patienten mit zusätzlich eher kleinen autoregulierten Bereichen von 19 ± 6 mmHg.

Ähnliche individuelle Unterschiede zu präoperativen Messungen konnten Hori et al. bei 121 Erwachsenen im Verlauf von Herzoperationen feststellen und kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine individuelle MAD_{opt} Bestimmung das perioperative Risiko reduzieren kann (Hori et al., 2015). Ebenso zeigten Howlet et al. retrospektiv, dass ein MAD nah des MAD_{opt} mit geringeren neuronalen Läsionen bei neonataler Hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie assoziiert ist, während altersadaptierte Blutdruckgrenzwerte keine Assoziation zeigten (Howlett et al., 2013).

Im Kontrast hierzu haben Rhondali et al. mehr als 100 Kindern während einer Sevofluran-Narkoseeinleitung mittels rSO_2 ein einheitliches LLA von 33 mmHg bei Kindern <6 Monate und 43 mmHg bei Kindern >6 Monate identifizieren können (Rhondali et al., 2014, Rhondali et al., 2013). Allerdings wurde hierzu lediglich der Grenzwert bestimmt bei dem der rSO_2 genauso hoch war, wie vor Narkoseeinleitung und keine Autoregulationsmessungen durchgeführt (Rhondali et al., 2014). Insgesamt stellen gewichts- oder größenadaptierte perioperative Blutdruckempfehlungen wahrscheinlich stets ein individuelles Risiko für zerebrale Hypo- bzw. Hyperperfusion dar.

4.4 Sicherheit und Risiken

Die gesundheitlichen Risiken der hier verwendeten Methode lassen sich unterteilen in Risiken durch die NIRS und durch eine invasive arterielle Blutdruckmessung. Zu den Gefahren der NIRS ist wenig bekannt. Medizinische Geräte zur NIRS am Patienten müssen die Standards der ISO 80601-2-61:2017 (Standardization, 2017) erfüllen. Ähnlich wie bei der Pulsoxymetrie sind mögliche Risiken grundlegend mit denen von sichtbarem Licht vergleichbar. Allerdings sind die verwendeten Intensitäten so gering, dass eine Gewebeschädigung beinahe unmöglich ist. In gründlichen Untersuchungen konnte M. Cope 1991 für die ersten laserbasierten NIRS Geräte eine maximale Energieabgabe ermitteln, die lediglich einem Bruchteil der Grenzwerte entsprach (Cope, 1991).

Risiken wie lokale Irritationen durch den Kleber des Sensors sind denkbar, wurden allerdings in bisherigen Untersuchungen nicht berichtet und sind auch in dieser Untersuchung nicht aufgefallen.

Ein deutlich größeres Risiko stellt die invasive Blutdruckmessung dar. Insbesondere da es sich hierbei um ein routinemäßiges Verfahren mit großen Fallzahlen handelt, sollten auch seltene irreversible Gefahren bei der Indikationsstellung stets bedacht werden (Slogoff et al., 1983). Die Risiken am Beispiel der am häufigsten praktizierten radialen Kanülierung werden in einem Review von Brzezinski et al. wie folgt angegeben: permanent ischämische Komplikationen 0,09 %, lokale Infektion 0,72 %, Sepsis 0,13 %, Hämatom 14,4 %, Blutung 0,5 %, Pseudoaneurysma 0,09 % und zusätzlich temporäre Durchblutungsstörungen in 1,5 % - 88 % (Brzezinski et al., 2009). Aufgrund dieser seltenen aber mitunter schweren Risiken, insbesondere der arteriellen Blutdruckmessung, ist es sicher nicht vertretbar große Querschnittsuntersuchungen von allen Kinderchirurgischen Patienten anzustreben, solange kein therapeutischer Vorteil durch eine MAD_{opt} Bestimmung nachgewiesen ist.

4.5 Schlussfolgerung aus der Arbeit

Zusammenfassend stellt diese Arbeit einen weiteren Schritt auf dem Weg zu individualisierten, perioperativen Blutdruckempfehlungen für Kindern und einen Grundstein für folgende Therapiestudien dar. Durch Ermittlung des zerebral autoregulierten Blutdruckbereiches, konnten deutliche Risikobereiche während den beobachteten Operationen identifiziert werden, die dem bisherigen Monitoring Verfahren entgangen sind. Ein Etablieren von gewichts- oder größenadaptierten Blutdruckempfehlungen scheint aufgrund der individuellen Unterschiede und des kleinen autoregulierten Bereiches der untersuchten Kohorte ein intrinsisches Risiko darzustellen.

Die perioperative CA Messung funktioniert bei einem Teil der Patienten sogar schneller, als vorherige stationäre Untersuchungen vermuten ließen. Obwohl ein erster Wert bei stabilen Patienten länger braucht, wird vermutet, dass er zusätzliche Information für die postoperative Betreuung darstellt und eine bereits etablierte Messung bei einer Verschlechterung der Hämodynamik schnellere Ergebnisse liefern kann.

Limitierend für diese Untersuchung ist die manuelle Artefaktelimination, wobei ein Pausieren der Messung für pflegerische Maßnahmen Abhilfe schaffen könnte. Zukünftige Untersuchungen sollten klären, ob eine iatrogene Beeinflussung des Blutdrucks hin zum autoregulierten Bereich die Autoregulationsparameter beeinflusst und schlussendlich das Outcome der Patienten verbessert. Allerdings sollten die Risiken einer invasiven Blutdruckmessung nicht vernachlässigt werden. Insgesamt ist das NIRS basierte Autoregulationsmonitoring eine praktische Methode zur Identifikation intuitiver und individualisierter Therapieziele.

5 Zusammenfassung

Eine sinkende perioperative Mortalität bei Kindern rückt zunehmend andere Endpunkte in den Fokus (Flick et al., 2007, Schiller et al., 2018). Eine Kombination aus geringer Toleranz der zerbrechlichen zerebralen Blutversorgung, sowie Blutdruckschwankungen durch Krankheit, Operation, Narkose und fehlenden Blutdruckempfehlungen scheint eine Ursache für langfristig schlechteres neuropsychologisches Outcome kritisch kranker Kinder zu sein (McCann and Soriano, 2012, Schiller et al., 2018, McCann et al., 2014, Volpe, 1997). Mithilfe der Nah-Infrarot Spektroskopie, kann bei Kindern der Blutdruck mit der robustesten zerebralen Autoregulation identifiziert werden (Lee et al., 2009, Blaine Easley et al., 2013, Kim et al., 2010, Steiner et al., 2002). Ein tatsächlicher Blutdruck nah am so ermittelten optimalen Blutdruck (MAD_{opt}) ist mit einem besseren Outcome assoziiert (Lee et al., 2013, Howlett et al., 2013, Kramer et al., 2019, Rivera-Lara et al., 2017, Aries et al., 2012, McCann and Schouten, 2014).

Ist ein intraoperatives NIRS basiertes Autoregulationsmonitoring praktikabel, sicher und geeignet, einen individuell optimalen Blutdruck bei Kindern unter 4 Jahren zu identifizieren?

Hierzu wurde während 20 Operationen am Universitätsklinikum Tübingen bei Kindern unter 4 Jahren der Hämoglobinvolumen Index (HVx) bestimmt. Mithilfe der Software ICM+ wurde ein MAD_{opt} , sowie bei einem HVx >0.3 eine oberer bzw. unterer Grenze des autoregulierten Bereichs identifiziert und der Zeitanteil mit einem Blutdruck außerhalb des autoregulierten Bereiches konsekutiv ermittelt.

Bei 19/20 Patienten konnte ein optimaler Blutdruck bestimmt werden. Abhängig von spontanen Blutdruckschwankungen benötigte ein erster verlässlicher MAD_{opt} 18 – 79 Minuten. Insgesamt war der tatsächliche Blutdruck 30 ± 24 % der Zeit in einem möglichen Risikobereich. Der Blutdruck war in 24 % der Zeit zu niedrig und in 13 % der Zeit zu hoch. Andere Methoden, wie gewichtsadaptierte

Blutdruckempfehlungen oder der regionalen Gewebesättigung konnten nur einen Bruchteil des möglichen Risikobereiches identifizieren.

Die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse entsprechen den Erwartungen aus vorherigen Untersuchungen. Aufgrund der stärkeren spontanen Blutdruckschwankungen im Rahmen der Operation konnte hier deutlich schneller ein erster MAD_{opt} identifiziert werden. Die notwendige manuelle Artefaktelimination stellt allerdings eine deutliche Limitation dieser Arbeit dar. Das Pausieren der Messung bei pflegerischen Maßnahmen könnte dieses Problem in zukünftigen Untersuchungen lösen.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit ein weiterer Grundstein der Bestimmung individualisierter Blutdruckziele für Kinder gelegt werden. Es zeigt sich aufgrund des kleinen autoregulierten Blutdruckbereiches und der großen individuellen Unterschiede, dass gewichtsadaptierte Empfehlungen lediglich einen ungenauen Rahmen darstellen können. Ein Monitoring des rSO_2 erkennt erst manifeste Abfälle in der Gewebesättigung und kann daher eher als Sekundärprävention von Hypoperfusionen verstanden werden. Mithilfe des Autoregulationsmonitorings kann wenig invasiv und teilweise auch schnell ein optimaler Blutdruck identifiziert werden. Zukünftige Therapiestudien sollten untersuchen, ob und wie eine iatrogene Beeinflussung des Blutdrucks hin zum MAD_{opt} das perioperative Risiko und langfristige Outcome verbessern kann.

6 Literaturverzeichnis

- AASLID, R., LINDEGAARD, K. F., SORTEBERG, W. & NORNES, H. 1989. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, 20, 45-52.
- AGGARWAL, R. & RANGANATHAN, P. 2016. Common pitfalls in statistical analysis: The use of correlation techniques. *Perspect Clin Res*, 7, 187-190.
- ALDERLIESTEN, T., LEMMERS, P. M., SMARIUS, J. J., VAN DE VOSSE, R. E., BAERTS, W. & VAN BEL, F. 2013. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*, 162, 698-704 e2.
- AMERICAN_SOCIETY_OF_ANESTHESIOLOGISTS 2014. ASA Physical Status Classification System.
- ANDREW SILVERMAN, N. H. P. 2020. Physiology, Cerebral Autoregulation. *StatPearls Publishing LLC*.
- ARIES, M. J., CZOSNYKA, M., BUDOHOSKI, K. P., STEINER, L. A., LAVINIO, A., KOLIAS, A. G., HUTCHINSON, P. J., BRADY, K. M., MENON, D. K., PICKARD, J. D. & SMIELEWSKI, P. 2012. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 40, 2456-63.
- ARNOLDS, B. J. & STIEGLER, H. 2015. Strömungswiderstand, Hagen-Poiseuille-Gesetz. In: STIEGLER, H., KUBALE, R. & WESKOTT, H.-P. (eds.) *Farbkodierte Duplexsonografie. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed.:* Georg Thieme Verlag.
- BAKKER, A., SMITH, B., AINSLIE, P. & SMITH, K. 2012. Near-Infrared Spectroscopy. *Applied Aspects of Ultrasonography in Humans*.
- BARTELS, K., ESPER, S. A. & THIELE, R. H. 2016. Blood Pressure Monitoring for the Anesthesiologist: A Practical Review. *Anesth Analg*, 122, 1866-79.
- BAYLISS, W. M. 1902. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*, 28, 220-31.
- BELLAPART, J. & FRASER, J. F. 2009. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound Med Biol*, 35, 883-93.
- BIJKER, J. B. M. D. V. K., WILTON A. M.D., PH.D.+; KAPPEN, TEUS H. M.D.*; VAN WOLFSWINKEL, LEO M.D., PH.D.++; MOONS, KAREL G. M. PH.D.[S]; KALKMAN, COR J. M.D., PH.D.[/] 2007. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition: Literature Definitions Applied to a Retrospective Cohort Using Automated Data Collection. *Anesthesiology*, 107, 7.
- BLAINE EASLEY, R., KIBLER, K. K., BRADY, K. M., JOSHI, B., ONO, M., BROWN, C. & HOGUE, C. W. 2013. Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Neurol Res*, 35, 344-54.

- BRADY, K. M., EASLEY, R. B. & BISSONNETTE, B. 2011. Developmental Physiology of the Central Nervous System. *Gregory's Pediatric Anesthesia*.
- BRADY, K. M., HUDSON, A., HOOD, R., DECARIA, B., LEWIS, C. & HOGUE, C. W. 2020. Personalizing the Definition of Hypotension to Protect the Brain. *Anesthesiology*, 132, 170-179.
- BRADY, K. M., LEE, J. K., KIBLER, K. K., EASLEY, R. B., KOEHLER, R. C. & SHAFFNER, D. H. 2008. Continuous Measurement of Autoregulation by Spontaneous Fluctuations in Cerebral Perfusion Pressure. *Stroke*, 39, 2531-2537.
- BRADY, K. M., LEE, J. K., KIBLER, K. K., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M., EASLEY, R. B., KOEHLER, R. C. & SHAFFNER, D. H. 2007. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke*, 38, 2818-25.
- BROWN, C. H. T., NEUFELD, K. J., TIAN, J., PROBERT, J., LAFLAM, A., MAX, L., HORI, D., NOMURA, Y., MANDAL, K., BRADY, K., HOGUE, C. W., CEREBRAL AUTOREGULATION STUDY, G., SHAH, A., ZEHR, K., CAMERON, D., CONTE, J., BIENVENU, O. J., GOTTESMAN, R., YAMAGUCHI, A. & KRAUT, M. 2019. Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 154, 819-826.
- BRZEZINSKI, M., LUISETTI, T. & LONDON, M. J. 2009. Radial artery cannulation: a comprehensive review of recent anatomic and physiologic investigations. *Anesth Analg*, 109, 1763-81.
- BUNCHUNG MONGKOL, N., SOMBOONVIBOON, W., SURASERANIVONGSE, S., VASINANUKORN, M., CHAU-IN, W. & HINTONG, T. 2007. Pediatric anesthesia adverse events: the Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) database of 25,098 cases. *J Med Assoc Thai*, 90, 2072-9.
- CHECKETTS, M. R., ALLADI, R., FERGUSON, K., GEMMELL, L., HANDY, J. M., KLEIN, A. A., LOVE, N. J., MISRA, U., MORRIS, C., NATHANSON, M. H., RODNEY, G. E., VERMA, R., PANDIT, J. J., ASSOCIATION OF ANAESTHETISTS OF GREAT, B. & IRELAND 2016. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*, 71, 85-93.
- CHUGANI, H. T. 1998. A Critical Period of Brain Development: Studies of Cerebral Glucose Utilization with PET. *Preventive Medicine*, 27, 184-188.
- COPE, M. 1991. *The Development of a Near Infrared Spectroscopy System and its Application for Non Invasive Monitoring of Cerebral Blood and Tissue Oxygenation in the Newborn Infants* Ph. D., University College London.
- COSTERUS, S. A., VAN HOORN, C. E., HENDRIKX, D., KORTENBOUT, J., HUNFELD, M., VLOT, J., NAULAERS, G., TIBBOEL, D. & DE GRAAFF, J. C. 2020. Towards integrative neuromonitoring of the surgical newborn: A systematic review. *Eur J Anaesthesiol*, 37, 701-712.

- CZOSNYKA, M., BRADY, K., REINHARD, M., SMIELEWSKI, P. & STEINER, L. A. 2009. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*, 10, 373-86.
- CZOSNYKA, M., HUTCHINSON, P. & SMIELEWSKI, P. 2020. Treatment targets based on autoregulation parameters in neurocritical care patients. *Curr Opin Crit Care*, 26, 109-114.
- DA COSTA, C. S., CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P., MITRA, S., STEVENSON, G. N. & AUSTIN, T. 2015. Monitoring of Cerebrovascular Reactivity for Determination of Optimal Blood Pressure in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 167, 86-91.
- DE GRAAFF, J. C. 2018. Intraoperative blood pressure levels in young and anaesthetised children: are we getting any closer to the truth? *Curr Opin Anaesthesiol*, 31, 313-319.
- DE GRAAFF, J. C., PASMA, W., VAN BUUREN, S., DUIJGHUISEN, J. J., NAFIU, O. O., KHETERPAL, S. & VAN KLEI, W. A. 2016. Reference Values for Noninvasive Blood Pressure in Children during Anesthesia: A Multicentered Retrospective Observational Cohort Study. *Anesthesiology*, 125, 904-913.
- DE GRAAFF, J. C., SARFO, M. C., VAN WOLFSWINKEL, L., VAN DER WERFF, D. B. & SCHOUTEN, A. N. 2015. Anesthesia-related critical incidents in the perioperative period in children; a proposal for an anesthesia-related reporting system for critical incidents in children. *Paediatr Anaesth*, 25, 621-9.
- DEMIR, A., BALCI, E. & KARADENIZ, U. 2018. Quick Evaluation of Cerebral Autoregulation Limits with Near Infrared Spectroscopic Techniques in the Intraoperative Period. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 46, 316-318.
- DEPREITERE, B., MEYFROIDT, G. & GÜIZA, F. 2018. What Do We Mean by Cerebral Perfusion Pressure? : Springer International Publishing.
- DOBBING, J. & SANDS, J. 1971. Vulnerability of developing brain. IX. The effect of nutritional growth retardation on the timing of the brain growth-spurt. *Biol Neonate*, 19, 363-78.
- DRUMMOND, J. C. 1997. The Lower Limit of Autoregulation: Time to Revise Our Thinking. *Anesthesiology*, 86, 3.
- DRUMMOND, J. C. 2019. Blood Pressure and the Brain: How Low Can You Go? *Anesth Analg*, 128, 759-771.
- ELTZSCHIG, H. K. & ECKLE, T. 2011. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nature Medicine*, 17, 1391-1401.
- FLICK, R. P., SPRUNG, J., HARRISON, T. E., GLEICH, S. J., SCHROEDER, D. R., HANSON, A. C., BUENVENIDA, S. L. & WARNER, D. O. 2007. Perioperative cardiac arrests in children between 1988 and 2005 at a tertiary referral center: a study of 92,881 patients. *Anesthesiology*, 106, 226-37; quiz 413-4.
- GARY STRANGMAN, D. A. B., AND JEFFREY P. SUTTON 2002. Non-Invasive Optical Neuroimaging - Review. *BIOL PSYCHIATRY*, 52, 14.

- GILLER, C. A. & MUELLER, M. 2003. Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics. *Medical Engineering & Physics*, 25, 633-646.
- GREISEN, G. 1986. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand*, 75, 43-51.
- GREISEN, G. 1992. Effect of Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Autoregulation on the Distribution, Type and Extent of Cerebral Injury. *Brain Pathology*, 2, 223-228.
- GREISEN, G. 2005. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Human Development*, 81, 423-428.
- GRISSMER, S. 2021. Blutkreislauf, Grundlagen. *Duale Reihe Physiologie*. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme.
- HABRE, W., DISMA, N., VIRAG, K., BECKE, K., HANSEN, T. G., JOHR, M., LEVA, B., MORTON, N. S., VERMEULEN, P. M., ZIELINSKA, M., BODA, K., VEYCKEMANS, F. & NETWORK, A. G. O. T. E. S. O. A. C. T. 2017. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med*, 5, 412-425.
- HAGGENDAL, E. & JOHANSSON, B. 1965. Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. *Acta Physiol Scand Suppl*, 258, 27-53.
- HAHN, G. H., CHRISTENSEN, K. B., LEUNG, T. S. & GREISEN, G. 2010. Precision of coherence analysis to detect cerebral autoregulation by near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Biomed Opt*, 15, 037002.
- HARVEY, L. E. 2018. Surgical and Critical Care Applications of the INVOS Cerebral/Somatic Oximeter. Medtronic.
- HOFFMAN, S. B., CHENG, Y. J., MAGDER, L. S., SHET, N. & VISCARDI, R. M. 2019. Cerebral autoregulation in premature infants during the first 96 hours of life and relationship to adverse outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 104, F473-F479.
- HORECKER, B. L. 1943. THE ABSORPTION SPECTRA OF HEMOGLOBIN AND ITS DERIVATIVES IN THE VISIBLE AND NEAR INFRA-RED REGIONS. *Journal of Biological Chemistry*, 148, 173-183.
- HORI, D., ONO, M., RAPPOLD, T. E., CONTE, J. V., SHAH, A. S., CAMERON, D. E., ADACHI, H., EVERETT, A. D. & HOGUE, C. W. 2015. Hypotension After Cardiac Operations Based on Autoregulation Monitoring Leads to Brain Cellular Injury. *Ann Thorac Surg*, 100, 487-93.
- HOWLETT, J. A., NORTHINGTON, F. J., GILMORE, M. M., TEKES, A., HUISMAN, T. A. G. M., PARKINSON, C., CHUNG, S.-E., JENNINGS, J. M., JAMROGOWICZ, J. J., LARSON, A. C., LEHMANN, C. U., JACKSON, E., BRADY, K. M., KOEHLER, R. C. & LEE, J. K. 2013. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 74, 525-535.

- ILLER, M., NEUNHOEFFER, F., HEIMANN, L., ZIPFEL, J., SCHUHMANN, M. U., SCHERER, S., DIETZEL, M., FUCHS, J., HOFBECK, M., HIEBER, S. & FIDELER, F. 2023. Intraoperative monitoring of cerebrovascular autoregulation in infants and toddlers receiving major elective surgery to determine the individually optimal blood pressure - a pilot study. *Front Pediatr*, 11, 1110453.
- JOACHIM RASSOW, K. H. 2016. Energiestoffwechsel. *Duale Reihe Biochemie*. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme.
- JÖBSIS, F. F. 1977. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198, 1264-7.
- JÖHR, M. 2017. Komplikationen in der Kinderanästhesie. *Anästh Intensivmed*, 58, 259-266.
- JOSHI, B., ONO, M., BROWN, C., BRADY, K., EASLEY, R. B., YENOKYAN, G., GOTTESMAN, R. F. & HOGUE, C. W. 2012. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 114, 503-10.
- KETY, S. S. & SCHMIDT, C. F. 1946. THE EFFECTS OF ACTIVE AND PASSIVE HYPERVENTILATION ON CEREBRAL BLOOD FLOW, CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION, CARDIAC OUTPUT, AND BLOOD PRESSURE OF NORMAL YOUNG MEN 1. *Journal of Clinical Investigation*, 25, 107-119.
- KIM, M. N., DURDURAN, T., FRANGOS, S., EDLOW, B. L., BUCKLEY, E. M., MOSS, H. E., ZHOU, C., YU, G., CHOE, R., MALONEY-WILENSKY, E., WOLF, R. L., GRADY, M. S., GREENBERG, J. H., LEVINE, J. M., YODH, A. G., DETRE, J. A. & KOFKE, W. A. 2010. Noninvasive measurement of cerebral blood flow and blood oxygenation using near-infrared and diffuse correlation spectroscopies in critically brain-injured adults. *Neurocrit Care*, 12, 173-80.
- KOOI, E. M. W., VERHAGEN, E. A., ELTING, J. W. J., CZOSNYKA, M., AUSTIN, T., WONG, F. Y. & ARIES, M. J. H. 2017. Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy: an overview of the literature. *Expert Rev Neurother*, 17, 801-818.
- KRAMER, A. H., COUILLARD, P. L., ZYGUN, D. A., ARIES, M. J. & GALLAGHER, C. N. 2019. Continuous Assessment of "Optimal" Cerebral Perfusion Pressure in Traumatic Brain Injury: A Cohort Study of Feasibility, Reliability, and Relation to Outcome. *Neurocrit Care*, 30, 51-61.
- KUNZE, U. R. & SCHWEDT, G. 2009. *Grundlagen der quantitativen Analyse*, Wiley-VCH.
- LANGE, F. & TACHTSIDIS, I. 2019. Clinical Brain Monitoring with Time Domain NIRS: A Review and Future Perspectives. *Applied Sciences*, 9.
- LASSEN, N. A. 1959. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*, 39, 183-238.
- LEE, J. K., KIBLER, K. K., BENNI, P. B., EASLEY, R. B., CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P., KOEHLER, R. C., SHAFFNER, D. H. & BRADY, K. M. 2009.

Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke*, 40, 1820-6.

LEE, J. K., WILLIAMS, M., JENNINGS, J. M., JAMROGOWICZ, J. L., LARSON, A. C., JORDAN, L. C., HEITMILLER, E. S., HOGUE, C. W. & AHN, E. S. 2013. Cerebrovascular autoregulation in pediatric moyamoya disease. *Paediatr Anaesth*, 23, 547-56.

LIU, X., AKIYOSHI, K., NAKANO, M., BRADY, K., BUSH, B., NADKARNI, R., VENKATARAMAN, A., KOEHLER, R. C., LEE, J. K., HOGUE, C. W., CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P. & BROWN, C. H. 2021. Determining Thresholds for Three Indices of Autoregulation to Identify the Lower Limit of Autoregulation During Cardiac Surgery. *Crit Care Med*, 49, 650-660.

MACKENZIE, E. T., FARRAR, J. K., FITCH, W., GRAHAM, D. I., GREGORY, P. C. & HARPER, A. M. 1979. Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. Cerebral blood flow and pial arteriolar caliber. *Stroke*, 10, 711-718.

MAIER, D. 2011. NIRS-basierende Erkennung von Sauerstoff-Desaturationsereignissen des Gehirns während Anästhesie bei neuroradiologischen Untersuchungen. *Technische Universität Graz*.

MCCANN, M. E. & SCHOUTEN, A. N. 2014. Beyond survival; influences of blood pressure, cerebral perfusion and anesthesia on neurodevelopment. *Paediatr Anaesth*, 24, 68-73.

MCCANN, M. E., SCHOUTEN, A. N., DOBIJA, N., MUNOZ, C., STEPHENSON, L., POUSSAINT, T. Y., KALKMAN, C. J., HICKEY, P. R., DE VRIES, L. S. & TASKER, R. C. 2014. Infantile postoperative encephalopathy: perioperative factors as a cause for concern. *Pediatrics*, 133, e751-7.

MCCANN, M. E. & SORIANO, S. G. 2012. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth*, 109 Suppl 1, i60-i67.

MENDELSON, Y. & KENT, J. C. 1989. Variations in optical absorption spectra of adult and fetal haemoglobins and its effect on pulse oximetry. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36, 844-848.

MICHIELS, C. 2004. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *The American Journal of Pathology*, 164, 1875-1882.

MONTGOMERY, D., BROWN, C., HOGUE, C. W., BRADY, K., NAKANO, M., NOMURA, Y., ANTUNES, A. & ADDISON, P. S. 2020. Real-Time Intraoperative Determination and Reporting of Cerebral Autoregulation State Using Near-Infrared Spectroscopy. *Anesth Analg*, 131, 1520-1528.

NEUNHOEFFER, F., WARMANN, S. W., HOFBECK, M., MULLER, A., FIDELER, F., SEITZ, G., SCHUHMANN, M. U., KIRSCHNER, H. J., KUMPF, M. & FUCHS, J. 2017. Elevated intrathoracic CO₂ pressure during thoracoscopic surgery decreases regional cerebral oxygen saturation in neonates and infants-A pilot study. *Paediatr Anaesth*, 27, 752-759.

- NORDIN, A. B., SHAH, S. R. & KENNEY, B. D. 2018. Ambulatory pediatric surgery. *Semin Pediatr Surg*, 27, 75-78.
- OBRIG, D. M. H. 2002. *Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns*. Habilitationsschrift.
- OHM, G. S. 1825. Vorläufige Anzeige des Gesetzes, nach welchem Metalle die Kontaktelektricität leiten. *Annalen der Physik und Chemie*, 80, 79-88.
- ONO, M., BRADY, K., EASLEY, R. B., BROWN, C., KRAUT, M., GOTTESMAN, R. F. & HOGUE, C. W., JR. 2014. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147, 483-9.
- PAULSON, O. B., STRANDGAARD, S. & EDVINSSON, L. 1990. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 2, 161-92.
- PEJOVIC, B., PECO-ANTIC, A. & MARINKOVIC-ERIC, J. 2007. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol*, 22, 249-57.
- PROISY, M., MITRA, S., URIA-AVELLANA, C., SOKOLSKA, M., ROBERTSON, N. J., LE JEUNE, F. & FERRÉ, J. C. 2016. Brain Perfusion Imaging in Neonates: An Overview. *American Journal of Neuroradiology*, 37, 1766-1773.
- RANGEL-CASTILLA, L., GASCO, J., NAUTA, H. J., OKONKWO, D. O. & ROBERTSON, C. S. 2008. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, 25, E7.
- RAUMEDIC 2009. Gebrauchsanweisung MPR1 Datalogger.
- RAZLEVICE, I., RUGYTE, D. C., STRUMYLAITE, L. & MACAS, A. 2016. Assessment of risk factors for cerebral oxygen desaturation during neonatal and infant general anesthesia: an observational, prospective study. *BMC Anesthesiology*, 16.
- RHEE, C. J., DA COSTA, C. S., AUSTIN, T., BRADY, K. M., CZOSNYKA, M. & LEE, J. K. 2018. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res*, 84, 602-610.
- RHONDALI, O., JUHEL, S., MATHEWS, S., CELLIER, Q., DESGRANGES, F. P., MAHR, A., DE QUEIROZ, M., POUYAU, A., RHZIOUAL-BERRADA, K. & CHASSARD, D. 2014. Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years. *Paediatr Anaesth*, 24, 734-40.
- RHONDALI, O., MAHR, A., SIMONIN-LANSIAUX, S., DE QUEIROZ, M., RHZIOUAL-BERRADA, K., COMBET, S., CEJKA, J. C. & CHASSARD, D. 2013. Impact of sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in children younger than 2 years. *Paediatr Anaesth*, 23, 946-51.
- RIVERA-LARA, L., ZORRILLA-VACA, A., GEOCADIN, R., ZIAI, W., HEALY, R., THOMPSON, R., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M. & HOGUE, C. W. 2017. Predictors of Outcome With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 45, 695-704.

- RORKE, L. B. 1992. Anatomical Features of the Developing Brain Implicated in Pathogenesis of Hypoxic-Ischemic Injury. *Brain Pathology*, 2, 211-221.
- SCHILLER, R., H, I. J., HOSKOTE, A., WHITE, T., VERHULST, F., VAN HEIJST, A. & TIBBOEL, D. 2018. Memory deficits following neonatal critical illness: a common neurodevelopmental pathway. *Lancet Child Adolesc Health*, 2, 281-289.
- SCHWARZ, G., LITSCHER, G., DELGADO, P. A. & KLEIN, G. E. 2005. An NIRS matrix for detecting and correcting cerebral oxygen desaturation events during surgery and neuroendovascular procedures. *Neurol Res*, 27, 423-8.
- SCOTT, J. P. & HOFFMAN, G. M. 2014. Near-infrared spectroscopy: exposing the dark (venous) side of the circulation. *Paediatr Anaesth*, 24, 74-88.
- SLOGOFF, S., ARTHUR & ARLUND, C. 1983. On the Safety of Radial Artery Cannulation. *Anesthesiology*, 59, 42-47.
- SLUPE, A. M. & KIRSCH, J. R. 2018. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*, 38, 2192-2208.
- STANDARDIZATION, I. O. F. 2017. *ISO 80601-2-61:2017 Medical electrical equipment — Part 2-61: Particular requirements for basic safety and essential performance of pulse oximeter equipment* [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/67963.html> [Accessed 31.09.2021 2021].
- STEINER, L. A., CZOSNYKA, M., PIECHNIK, S. K., SMIELEWSKI, P., CHATFIELD, D., MENON, D. K. & PICKARD, J. D. 2002. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 30, 733-8.
- STOLWIJK, L. J., KEUNEN, K., DE VRIES, L. S., GROENENDAAL, F., VAN DER ZEE, D. C., VAN HERWAARDEN, M. Y. A., LEMMERS, P. M. A. & BENDERS, M. 2017. Neonatal Surgery for Noncardiac Congenital Anomalies: Neonates at Risk of Brain Injury. *J Pediatr*, 182, 335-341 e1.
- STRANDGAARD, S. & PAULSON, O. B. 1984. Cerebral autoregulation. *Stroke*, 15, 413-6.
- STRIEBEL, H. W. 2019. *Die Anästhesie*, Georg Thieme Verlag.
- THEWISSEN, L., CAICEDO, A., LEMMERS, P., VAN BEL, F., VAN HUFFEL, S. & NAULAERS, G. 2018. Measuring Near-Infrared Spectroscopy Derived Cerebral Autoregulation in Neonates: From Research Tool Toward Bedside Multimodal Monitoring. *Front Pediatr*, 6, 117.
- TYTGAT, S. H., VAN HERWAARDEN, M. Y., STOLWIJK, L. J., KEUNEN, K., BENDERS, M. J., DE GRAAFF, J. C., MILSTEIN, D. M., VAN DER ZEE, D. C. & LEMMERS, P. M. 2016. Neonatal brain oxygenation during thoracoscopic correction of esophageal atresia. *Surg Endosc*, 30, 2811-7.

- VAN BEL, F., LEMMERS, P. & NAULAERS, G. 2008. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*, 94, 237-44.
- VESOULIS, Z. A. & MATHUR, A. M. 2017. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr*, 5, 64.
- VESOULIS, Z. A., MINTZER, J. P. & CHOCK, V. Y. 2021. Neonatal NIRS monitoring: recommendations for data capture and review of analytics. *Journal of Perinatology*, 41, 675-688.
- VOLPE, J. J. 1997. Brain injury in the premature infant – from pathogenesis to prevention. *Brain and Development*, 19, 519-534.
- WARD, K. R., IVATURY, R. R., BARBEE, R. W., TERNER, J., PITTMAN, R., FILHO, I. P. T. & SPIESS, B. 2006. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation*, 68, 27-44.
- WEBER, F. 2019. Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS). In: KRETZ, F.-J. & EBERIUS, C. (eds.) *Anästhesie bei Kindern*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- WONG, F. Y., SILAS, R., HEW, S., SAMARASINGHE, T. & WALKER, A. M. 2012. Cerebral Oxygenation Is Highly Sensitive to Blood Pressure Variability in Sick Preterm Infants. *PLoS ONE*, 7, e43165.
- ZEILER, F. A., CZOSNYKA, M. & SMIELEWSKI, P. 2018. Optimal cerebral perfusion pressure via transcranial Doppler in TBI: application of robotic technology. *Acta Neurochirurgica*, 160, 2149-2157.
- ZEMPLIN, M. & LINDINGER, A. 2018. Schock und kardiopulmonale Reanimation. In: GORTNER, L. & MEYER, S. (eds.) *Duale Reihe Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Sektion für pädiatrische Neurochirurgie, der Klinik für Neurochirurgie, unter Betreuung von Prof. M. Schuhmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. F. Neunhoeffer, Oberarzt der Pädiatrischen Intensivstation.

Die Aufzeichnung der Rohdaten und Aufklärung der Patienten bzw. Erziehungsberechtigten wurden nach Einarbeitung durch Dr. F. Neunhoeffer zu gleichen Teilen von mir und Herrn L. Heimann durchgeführt. Die Auswertung und Analyse der Rohdaten erfolgten durch mich unter Abgleichung der Ergebnisse mit Herrn L. Heimann.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich unter Anleitung in der Software durch Dr. F. Neunhoeffer.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Das Manuskript wurde von Frau L. Dierkes orthografisch korrigiert.

Tübingen, den 11.10.2022

Maximilian L. Iller

8 Anhang

8.1 Rohdaten

Diagnose	Bezeichnung der Operation	OP Dauer [min]	Transfusion [ml]	kleinster-HB	VIS int.	OP Endoskopisch	FlO2 konstant	CO2>60	PH	pCO2	pO2
CPAM	Thorakoskopische Lobektomie	262	0	9,1	1,6	1	1	0	7,34	37,4	98,4
CPAM	Thorakoskopische Lobektomie	236	0	8,6	2,3	1	0	1	7,37	36,6	87,5
Neuroblastom	Tumorresektion	294	675	7,5	7	0	1	0	7,37	36,10	79,70
Zwerchfellhernie	Offener Hernienverschluss	117	0	13,3	10	0	1	1	7,34	54,30	43,60
Wilms-Tumor	Tumorresektion	85	100	7,3	0	0	1	0	7,31	43,50	120,00
Z.n. NEC	Darmresektion mit Anastomose	93	0	8,7	5,4	0	1	0	7,34	33,40	93,70
Neuroblastom	Tumorresektion	174	965	7,7	3,3	0	1	0	7,38	35,40	105,00
M. Hirschrumpfung	Durchzugoperation De La Torre	233	150	9,9	9,8	0	1	0	7,34	40,80	111,00
Omphalocele	Primärer Bauchwandverschluss	65	0	13,7	2	0	1	0	7,30	49,90	53,30
Hepatoblastom	Hemihepatektomie	229	1600	8	15	0	0	1	7,31	42,60	101,00
CPAM	Thorakoskopische Lobektomie	192	0	9,6	17,7	1	1	0	7,23	56,5	50,8
Anatresie	Posteriore Sagittale Aorektoplastik	192	50	6,9	2	0	0	0	7,31	43,6	25,4
Neuroblastom	Cross Total Resektion	200	575	6,3	4,2	0	1	0	7,32	39,7	89
Rhabdomyosarkom	Tumorresektion	177	0	8,3	4	0	1	0	7,34	38,9	116
Z.n. NEC	Stomarrückverlagerung	52	0	8	2,5	0	1	0	7,41	35,7	128
Neuroblastom	Laparoskopische Tumorresektion	131	420	7,9	0	1	0	0	7,35	39	121
Neuroblastom	Tumorresektion	239	660	9,8	4	0	1	0	7,35	62,6	83,4
CPAM	Thorakoskopische Lobektomie	180	100	8	0	1	0	0	7,12	40,9	143
Neuroblastom	Tumorresektion	271	960	7,1	9	0	0	1	7,28	40,9	143
Pfortaderthrombose	Warren-Shunt	293	500	8,5	9,9	0	1	0	7,33	40,2	126

Tabelle 3: Rohdaten aus dem elektronischen Klinikinformationssystem. Die Tabelle zeigt die aus dem elektronischen Klinikinformationssystem entnommenen Informationen.

8.2 Aufklärungsformular

Version 1.2
04.03.2019

Zerebrale Autoregulation Kinderkardiologie/Kinderchirurgie



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. HANDGETINGER
Dipl.-Kfm. S. 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 zerebralen Autoregulation bei Säuglingen mit angeborenen Fehlbildungen des Herzens oder thorakalen/abdominellen Fehlbildungen.-.Nicht-invasives zerebrales Autoregulationsmonitoring zur Definition individueller Blutdrucksgrenzen

Für Eltern der Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen

Sehr geehrte Eltern,

Ihr Kind wird in der Abteilung für Kinderkardiologie oder der Abteilung für Kinderchirurgie und auf der pädiatrischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Tübingen behandelt.

Die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen engagiert sich sehr für die Weiterentwicklung und Verbesserung der Behandlung. Diese Entwicklungen sind nur im Rahmen von klinischer Forschung möglich.

Im Rahmen der Behandlung Ihres Kindes erfassen wir routinemäßig Daten, die uns eine so sicher und schonend wie mögliche Therapie ermöglichen. Dennoch streben wir konstant nach einer weiteren Verbesserung der Behandlungssicherheit. Diese Analyse patientenbezogener Daten ist daher ein wichtiger Bestandteil, langfristig die medizinische Therapie zu verbessern. Der bei Ihrem Kind geplante Eingriff macht es unabhängig der hier besprochenen Studie erforderlich, Monitoringsysteme zur Überwachung der Sauerstoffversorgung des Gehirns einzusetzen, so dass der Eingriff mit maximal möglicher Sicherheit geschieht. Dennoch erhoffen wir uns durch eine genaue Analyse der Monitoringdaten, die wir während dieser Zeit erhalten, die Vorgänge während solcher operativen Maßnahmen genauer zu verstehen. Die Firma Medtronic unterstützt unsere Untersuchungen mit kostenlosen Messsensoren.

Für die geplante Untersuchung an 100 Patienten ist es erfreulicherweise nicht notwendig zusätzliche oder gar belastende Untersuchungen durchzuführen. Die Monitoringsysteme, die bereits jetzt zur Überwachung eingesetzt werden liefern ausreichende Daten, um diese weiter auswerten zu können. Somit fallen im Rahmen der Studie keine zusätzlichen invasiven Untersuchungen an, und die Abläufe während des Aufenthaltes werden dadurch nicht beeinflusst. Dennoch ist es notwendig, die prospektive Datenerfassung und entsprechende Analyse im Vorfeld mit Ihnen durchzusprechen.

Da die Studie beobachtender Natur ist, entsteht durch die Teilnahme kein Vor- oder Nachteil. Ebenso beeinflusst eine Ablehnung der Studienteilnahme die Qualität der Therapie in keiner Weise. Da es sich bei Ihrem Kind um keinen zusätzlichen Eingriff handelt, entstehen weder zusätzliche Risiken noch Nebenwirkungen. Ferner besteht die gesetzliche ärztliche Schweigepflicht.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz: 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.

Sollten Sie es wünschen, über Studienergebnisse informiert zu werden, können wir dies gerne auf gesondert geäußerten Wunsch ermöglichen.

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



KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. HANDGETINGER
Dipl.-Kfm. S. 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

Einverständnis zur Studie (Eltern)

Perioperative Untersuchung zur zerebralen Autoregulation bei Säuglingen mit angeborenen Fehlbildungen des Herzens oder thorakalen/abdominellen Fehlbildungen.-.Nicht-invasives zerebrales Autoregulationsmonitoring zur Definition individueller Blutdruckgrenzen

Für Eltern der Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen

Name des Kindes:

In einem ärztlichen Gespräch wurde ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie die Risiken und Nebenwirkungen der Studienteilnahme aufgeklärt. Die Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden.

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.

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin.

Ich stimme zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in die persönliche Krankenakte nehmen dürfen und entbinde den behandelnden Arzt insoweit von seiner ärztlichen Schweigepflicht.

Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zur Person nicht hergestellt werden kann.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über die gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann.

Ich weiß, dass ich jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann, dass die bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden.
Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung der in dieser Studie erhobenen Daten und über meine Rechte angemessen informiert wurde.
Ich stimme der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben (oder in der Information zum Datenschutz) beschriebenen Form zu.

Kontaktadressen:

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

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des aufklärenden Arztes

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

