

Zerebrale Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie zur prä- und postoperativen Bestimmung der lokalen Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge im Gehirn von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern

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

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

**vorgelegt von
Sandner, Katharina Bianca**

2016

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Hofbeck
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Mahrholdt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Zerebrale und neurologische Entwicklung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern.....	1
1.2	Pathophysiologie angeborener Herzfehler	4
1.2.1	Pathophysiologie azyanotischer Herzfehler.....	4
1.2.2	Pathophysiologie zyanotischer Herzfehler.....	6
1.3	Operative Versorgung angeborener Herzfehler	10
1.3.1	Korrektur oder Palliation angeborener Herzfehler	10
1.3.2	Die Herz-Lungen-Maschine (HLM).....	12
1.4	Methoden des zerebralen Neuromonitoring	14
1.4.1	Vorteile der O2C-Messmethode.....	16
1.5	Evaluation der O2C-Messmethode	18
2	Fragestellungen und Zielsetzung der Studie.....	19
2.1	Zielsetzung der Studie.....	19
2.2	Allgemeine Fragestellungen.....	20
2.3	Präoperative Fragestellungen	20
2.4	Postoperative Fragestellungen.....	20
3	Material und Methode	21
3.1	Studiendesign	21
3.2	Studienablauf	22
3.3	Patientenkollektiv	23
3.3.1	Einschlusskriterien.....	24
3.3.2	Gruppeneinteilung der Patienten.....	24
3.4	O2C-Messmethode	25
3.4.1	Physikalische Hintergründe.....	26
3.4.2	Messparameter des O2C	29

3.4.3	Auswertung der O2C-Messungen	31
3.5	Datenerhebung	32
3.5.1	Demographische Patientendaten	32
3.5.2	Patientendaten zu Diagnose und Operation.....	32
3.5.3	Parameter der Blutgasanalyse	33
3.5.4	Kreislaufparameter.....	33
3.5.5	O2C-Messungen und erhobene O2C-Messparameter	34
3.6	Errechnete Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus	36
3.7	Scoring-Systeme	38
3.7.1	Vasoactive-inotropic Score (VIS)	38
3.7.2	RACHS-1-Score.....	38
3.8	Statistische Auswertung	41
3.8.1	Pearson-Korrelation	41
3.8.2	Chi-Quadrat-Test	41
3.8.3	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), Welch- und Krustal- Wallis-Test	41
3.8.4	Post-hoc-Analyse.....	41
3.8.5	Abhängiger t-Test	42
3.8.6	Diagramme	42
4	Ergebnisse.....	43
4.1	Vergleich der unterschiedlichen zerebralen Messstellen.....	43
4.2	Vergleich postoperativer O2C-Parameter mit klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung	45
4.3	Patientenkollektiv der verschiedenen Gruppen	51
4.4	Vergleich der präoperativ erhobenen Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen	54
4.5	Vergleich der postoperativ erhobenen Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen	62

4.6	Verlauf der prä- und postoperativ erhobenen Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen.....	74
5	Diskussion	84
5.1	Die O2C-Messmethode.....	84
5.1.1	Postoperative O2C-Parameter korrelieren mit klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung	85
5.2	Präoperativer zerebraler Sauerstoffmetabolismus und pathophysiologisch bedingte zerebrale Schädigungen bei Kindern mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern.....	89
5.2.1	Ein verminderter zerebraler Blutfluss könnte ein Risikofaktor für präoperative zerebrale Schädigungen und neurologische Entwicklungsdefizite sein	91
5.3	Postoperativer zerebraler Sauerstoffmetabolismus und operationsbedingte zerebrale Schädigungen bei Kindern mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern	94
5.3.1	Funktionell univentrikuläre Herzfehler beinhalten ein erhöhtes Risiko für postoperative zerebrale Schädigungen, neurologische Entwicklungsdefizite und Langzeitfolgen.....	98
5.3.2	Einfluss der Operation auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus innerhalb der verschiedenen Gruppen mit vergleichbaren Herzvitien und Operationsmethoden	100
5.4	Studienlimitationen und weiterführende Forschungsansätze	108
5.5	Schlussfolgerung.....	110
6	Zusammenfassung.....	111
I	Literaturverzeichnis	113
II	Anhang.....	125
III	Erklärung zum Eigenanteil	142
IV	Veröffentlichungen.....	143
V	Danksagung.....	144

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht der erhobenen Parameter zu den verschiedenen Messzeitpunkten	23
Tab. 2	RACHS-1-Score.....	39
Tab. 3	Vergleich der verschiedenen zerebralen O2C-Messstellen	43
Tab. 4	Korrelation klinisch etablierter Parameter mit postoperativen O2C-Parametern	45
Tab. 5	Patientenkollektiv der verschiedenen Gruppen	51
Tab. 6	Präoperativ erhobene Parameter	54
Tab. 7	Postoperativ erhobene Parameter.....	62
Tab. 8	Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 1	74
Tab. 9	Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 2	74
Tab. 10	Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 3	75
Tab. 11	Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 4	75
Tab. 12	Levene-Test auf Varianzenhomogenität der Messstellen	131
Tab. 13	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der Messstellen.....	131
Tab. 14	Welch-Test bei Varianzenheterogenität der Messstellen	131
Tab. 15	Post-hoc-Analyse der Messstellen: Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität	131
Tab. 16	Post-hoc-Analyse der Messstellen: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität	132
Tab. 17	Chi-Quadrat-Test bei nominalskalierten Daten des Patientenkollektivs	133
Tab. 18	Levene-Test auf Varianzenhomogenität des Patientenkollektivs	133
Tab. 19	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) des Patientenkollektivs.....	133
Tab. 20	Welch-Test bei Varianzenheterogenität des Patientenkollektivs	133
Tab. 21	Post-hoc-Analyse des Patientenkollektivs: Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität	133
Tab. 22	Post-hoc-Analyse des Patientenkollektivs: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität	134
Tab. 23	Kruskal-Wallis-Test bei nicht-normalverteilten Daten des Patientenkollektivs	134
Tab. 24	Mann-Whitney-Test bei nicht-normalverteilten Daten des Patientenkollektivs	134
Tab. 25	Levene-Test auf Varianzenhomogenität präoperativ erhobener Parameter.	135

Tab. 26	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) präoperativ erhobener Parameter..	135
Tab. 27	Welch-Test bei Varianzenheterogenität präoperativ erhobener Parameter..	135
Tab. 28	Post-hoc-Analyse präoperativ erhobener Parameter : Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität	135
Tab. 29	Post-hoc-Analyse präoperativ erhobener Parameter: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität	137
Tab. 30	Levene-Test auf Varianzenhomogenität postoperativ erhobener Parameter	138
Tab. 31	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) postoperativ erhobener Parameter	138
Tab. 32	Welch-Test bei Varianzenheterogenität postoperativ erhobener Parameter	138
Tab. 33	Post-hoc-Analyse postoperativ erhobener Parameter: Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität	139
Tab. 34	Post-hoc-Analyse postoperativ erhobener Parameter: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität	141

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Das Gerät O2C (oxygen to see)	25
Abb. 2	O2C-Sonden LF-3-023 (links) und LX-15-01 (rechts) mit einer Eindringtiefe von ca. 16 bis 18 mm bzw. ca. 4 mm.....	26
Abb. 3	Lichtausbreitung im Gewebe: Schematischer Weg der Photonen im Gewebe	27
Abb. 4	Lichtausbreitung im Gewebe: Separation.....	27
Abb. 5	Blutvolumenverteilung und Gefäßquerschnitte im mikrovaskulären Stromgebiet.....	30
Abb. 6	Zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO ₂) gemessen über der Fontanelle bzw. der Stirn und der Schläfe, jeweils links und rechts.....	44
Abb. 7	Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO ₂).....	46
Abb. 8	Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und hepatischer Sauerstoffsättigung (ISO ₂).....	46
Abb. 9	Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und relativem hepatischen Blutfluss (rlFlow).....	47
Abb. 10	Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und relativer hepatischer Hämoglobinmenge (rlHb)	47
Abb. 11	Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO ₂).....	48
Abb. 12	Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und hepatischer Sauerstoffsättigung (ISO ₂).....	48
Abb. 13	Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und relativem hepatischen Blutfluss (rlFlow)	49
Abb. 14	Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und relativer hepatischer Hämoglobinmenge (rlHb)	49
Abb. 15	Korrelation zwischen peripherer Rekapillarisierungszeit (CRT) und peripherer Sauerstoffsättigung (pSO ₂).....	50
Abb. 16	Korrelation zwischen peripherer Rekapillarisierungszeit (CRT) und relativem peripheren Blutfluss (rpFlow)	50
Abb. 17	Präoperative arterielle Sauerstoffsättigung (aSO ₂)	55
Abb. 18	Präoperative Hämoglobinmenge im Blut (Hb)	56
Abb. 19	Präoperative zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO ₂)	57

Abb. 20 Präoperativer relativer zerebraler Blutfluss (rcFlow)	58
Abb. 21 Präoperative relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb)	59
Abb. 22 Präoperative zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)	59
Abb. 23 Präoperative arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO ₂)	60
Abb. 24 Präoperativer annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO ₂)	61
Abb. 25 Postoperative arterielle Sauerstoffsättigung (aSO ₂).....	64
Abb. 26 Postoperative Hämoglobinmenge im Blut (Hb).....	65
Abb. 27 Postoperative zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO ₂).....	66
Abb. 28 Postoperativer relativer zerebraler Blutfluss (rcFlow)	67
Abb. 29 Postoperative relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb).....	68
Abb. 30 Postoperative zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE).....	69
Abb. 31 Postoperative arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO ₂).....	69
Abb. 32 Postoperativer annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO ₂)	70
Abb. 33 Postoperativer mittlerer arterieller Blutdruck (MAD).....	70
Abb. 34 Postoperative arterielle Laktatkonzentration.....	71
Abb. 35 Postoperative zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS).....	72
Abb. 36 Postoperativer vasoactive-inotropic Score (VIS).....	73
Abb. 37 Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO ₂)	76
Abb. 38 Verlauf der Hämoglobinmenge im Blut (Hb)	77
Abb. 39 Verlauf der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO ₂)	78
Abb. 40 Verlauf des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow)	79
Abb. 41 Verlauf der relativen zerebralen Hämoglobinmenge (rcHb)	80
Abb. 42 Verlauf der zerebralen partiellen Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)	81
Abb. 43 Verlauf der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO ₂)	82
Abb. 44 Verlauf des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes (aCMRO ₂)	83
Abb. 45 Informationsunterlagen für die Erziehungsberechtigten der teilnehmenden Patienten.....	126
Abb. 46 Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten.....	127
Abb. 47 Datenerhebungsbogen der Messung 1	128
Abb. 48 Datenerhebungsbogen der Messung 2	129
Abb. 49 Datenerhebungsbogen der Messung 3	130

Abkürzungsverzeichnis

acDO ₂	arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz
aCMRO ₂	annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz
ACT	activated clotting time
ANOVA	analysis of variance (Einfaktorielle Varianzanalyse)
ASD	Vorhofseptumdefekt
aSO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
AU	arbitrary units
AVSD	Artrioventrikulärer Septumdefekt
BGA	Blutgasanalyse
BTS	Balock-Taussig-Shunt
cFTOE	zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion
cm	Zentimeter
CMRO ₂	zerebraler Sauerstoffumsatz
CPB	cardiopulmonary bypass (kardiopulmonaler Bypass)
CRT	Capillary refill time (Rekapillarierungszeit)
cSO ₂	zerebrale Sauerstoffsättigung
CT	Computertomographie
d	Tag
DCS	diffuse Korrelationsspektroskopie
DHCA	deep hypothermic circulatory arrest (tiefe Ganzkörperhypothermie mit komplettem Zirkulationsstillstand)
DIV	Double inlet ventricle
dl	Deziliter
DORV	Double outlet right ventricle
D-TGA	Dextro Transposition der großen Gefäße
EEG	Elektroenzephalogramm
Flow	mikrovaskulärer Blutfluss
g	Gramm
Hb	Hämoglobinmenge im Blut
HLHS	Hypoplastisches Linksherz-Syndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine

Hz	Hertz
ISTA	Aortenisthmusstenose
kg	Kilogramm
l	Liter
ISO ₂	hepatische Sauerstoffsättigung
m	männlich
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
mW	Milliwatt
n	Anzahl
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
nm	Nanometer
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide
O ₂ C	Oxygen to see
PA	Pulmonalatresie
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pcO ₂	zerebraler Sauerstoffpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
pSO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
rcFlow	relativer zerebraler Blutfluss
rcHb	relative zerebrale Hämoglobinmenge
rcVelo	relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
rHb	lokale relative Hämoglobinmenge
rlFlow	relativer hepatischer Blutfluss

rHb	relative hepatische Hämoglobinmenge
rpFlow	relativer peripherer Blutfluss
rpHb	relative periphere Hämoglobinmenge
sek	Sekunde
SO ₂	lokale kapillar-venöse Sauerstoffsättigung
SpO ₂	pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TGA	Transposition der großen Gefäße
TOF	Fallotsche Tetralogie
TPS	Tissue Photo Spectrometry (Gewebe-Photospektrometrie)
U	Units
VIS	vasoactive-inotropic Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt
W	Watt
w	weiblich
ZVK	zentralvenöser Katheter
ZVS	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
%	Prozent
µm	Mikrometer
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

Etwa 1 % aller Neugeborenen kommt in Deutschland mit einem kongenitalen Herzfehler zur Welt¹¹⁰. Eine Operation ist bei den meisten angeborenen Herzvitien unumgänglich, um eine Fehlbelastung des Herzens, eine Schädigung der Lungengefäße oder schwerwiegende Komplikationen zu verhindern¹¹⁰. Unbehandelt liegt je nach Herzfehler eine Mortalität von bis zu 95 % innerhalb der ersten 10 Lebenstage vor⁹¹. Durch ein verstärktes Verständnis der Pathophysiologie angeborener Herzfehler, durch optimierte Frühdiagnostik, interventionelle und kardiochirurgische Therapiekonzepte und ein verbessertes perioperatives und intensivmedizinisches Management, konnte in den letzten Jahren ein Rückgang der Morbidität und Mortalität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern erreicht werden^{31, 89, 92, 105}. Bis zu 85 % dieser Kinder erreichen heutzutage das Erwachsenenalter⁹⁴. Daher treten zunehmend neurologische Langzeitfolgen mit kognitiven und neuromotorischen Einschränkungen in den Vordergrund⁹¹. Dies unterstreicht die Relevanz der Etablierung eines geeigneten Neuromonitorings zur Erkennung und Vermeidung von zerebralen Schäden.

1.1 Zerebrale und neurologische Entwicklung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Das Gehirn von Neugeborenen und Säuglingen durchläuft besonders während der Fetal- und Neonatalzeit eine sehr sensible Entwicklungsphase⁹⁴. Es wächst und reift heran, der Myelinisierungsprozess beginnt und es bilden sich neuronale Netzwerke^{90, 94}. Daher ist es sehr vulnerabel für zerebrale Schädigungen durch hämodynamische Veränderungen des zerebralen Blutflusses und damit einhergehender Hypoxie und Ischämie^{88, 90, 94}. Dies führt zu einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen^{90, 94}. Gehirnareale mit besonders hohem Sauerstoffverbrauch und damit besonders gefährdete Regionen sind der primär motorische und sensorische Kortex, der Thalamus, der Hirnstamm, die Vermis des Cerebellums, der Gyrus cinguli, die Amygdala und der Hippocampus¹¹⁹.

Neugeborene und Säuglinge mit kongenitalen Herzfehlern stellen daher eine Risikopopulation für zerebrale Schädigungen und neurologische Entwicklungsdefizite dar⁹⁴. Diese werden durch komplexe Interaktionen pränataler, sowie prä-, intra- und postoperativer Faktoren beeinflusst¹⁰⁵.

In Feten mit angeborenen Herzfehlern spielen vor allem ein verminderter zerebraler Blutfluss, ein veränderter zerebraler Gefäßwiderstand und ein verminderter Sauerstoffgehalt des zerebralen Blutes eine Rolle^{30, 62, 105}. Für komplexe angeborene Herzfehler konnte eine Assoziation mit intrauteriner Mikrozephalie und Wachstumsretardierung gezeigt werden^{32, 100}.

Präoperative zerebrale Schädigungen wurden bei Neugeborenen und Säuglingen mit kongenitalen Herzfehlern bisher in zahlreichen Studien zu 35 bis 50 % nachgewiesen^{17, 28, 85, 97, 115}. Darunter fielen unter anderem die Mikrozephalie, intrakranielle Blutungen, Sinusvenenthrombosen, hypoxisch-ischämische Läsionen, Gehirnatrophie und Schäden der weißen Substanz, vor allem die periventrikuläre Leukomalazie (PVL)^{31, 85, 97, 98, 100}. Sie werden unter anderem durch Instabilitäten der Hämodynamik, verminderte Gehirndurchblutung, anhaltende Zyanose und embolische Ereignisse verursacht^{26, 85, 98, 105}. Möglicherweise liegt bei Reifgeborenen mit kongenitalen Herzfehlern ähnlich wie bei Frühgeborenen eine erhöhte Vulnerabilität der weißen Substanz gegenüber Ischämie, Inflammation und oxidativem Stress vor, was zur Beeinträchtigung der Hirnentwicklung und zu gehäuftten Läsionen der weißen Substanz führt¹⁰⁰. Neurologische Auffälligkeiten und Komplikationen, wie ein abnormaler Muskeltonus, motorische Asymmetrie, fehlende Saugkraft mit konsekutiven Fütterungsschwierigkeiten, Choreoathetose und Krampfanfälle konnten präoperativ in 19 bis 50 % der Patienten nachgewiesen werden^{26, 89}.

Das intraoperative Risiko wird vor allem durch den kardiorespiratorischen Kreislaufarrest und durch die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) beeinflusst. Die extremen nichtphysiologischen Bedingungen der HLM initiieren eine globale inflammatorische Reaktion⁷⁹ mit inflammatorischer Mikrovaskulopathie⁹³. Ischämie und Reperfusion, Hypothermie, veränderter zerebraler Blutfluss und die Aktivierung von zahlreichen Proteinkaskaden führen zu Endothelaktivierung, Produktion proinflammatorischer und

Suppression antiinflammatorischer Zytokine, steigender Gefäßpermeabilität und letztlich zu Gehirn- und Multiorgandysfunktion⁷⁹. Aufgrund steigender Permeabilität der Blut-Hirnschranke kann zudem ein Hirnödem entstehen^{51, 119}. Durch die HLM werden darüber hinaus die Entstehung von Mikroembolien¹⁰⁶, die Aktivierung freier Sauerstoffradikale⁹³ und eine gestörte zerebrale Autoregulation^{26, 107} ausgelöst. Eine tiefe Ganzkörperhypothermie mit komplettem Zirkulationsstillstand (DHCA) während einer Operation kann globale und diffuse ischämische Gehirninsulte mit neuronalem Zelluntergang durch Nekrose und Apoptose verursachen⁵. Weiterhin kommen eine anästhesieinduzierte Neurotoxizität, Glucose-, Elektrolytveränderungen und Verschiebungen im Säure-Base Haushalt hinzu¹⁰⁵.

Postoperativ konnten zusätzliche zerebrale Schädigungen in zahlreichen Studien zu 30 bis 50 % nachgewiesen werden^{4, 6, 16, 17, 28, 97}. Sie werden durch oben genannte intraoperative Faktoren und postoperative Faktoren, wie eine verminderte zerebrale Perfusion, anhaltende Zyanose, ein veränderter zerebraler Gefäßwiderstand und endokrine Veränderungen verursacht^{26, 105}. Postoperative neurologische Auffälligkeiten und Komplikationen konnten in 40 bis 56 % der Patienten mit angeborenen Herzfehlern nachgewiesen werden^{26, 40, 89, 90}.

Neurologische Langzeitfolgen und Entwicklungsdefizite steigen mit der Komplexität der angeborenen Herzfehler und sind mit zahlreichen genetischen Syndromen assoziiert, beispielsweise mit Trisomie 21, Trisomie 18 oder mit dem DiGeorge-Syndrom^{32, 40, 94}. In bis zu 78 % konnten bei diesen Kindern im Schulalter multiple neurologische und kognitive Defizite nachgewiesen werden¹⁰³. Besonders frühe Herzoperationen beeinflussen das neurologische Langzeitergebnis und die schulischen Leistungen^{103, 117}. In mehreren Studien konnte im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kindern ein signifikant verminderter, aber normwertiger Intelligenzquotient und eine reduzierte Exekutivfunktion festgestellt werden^{31, 32, 38, 66, 103}. Störungen der Grob- und Feinmotorik, Lernschwierigkeiten, Sprachentwicklungsstörungen, Defizite in der Aufmerksamkeit und Hyperaktivität konnten bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern ebenfalls vermehrt nachgewiesen werden^{31, 92, 103, 116}.

1.2 Pathophysiologie angeborener Herzfehler

1.2.1 Pathophysiologie azyanotischer Herzfehler

Angeborene azyanotische Herzfehler können in Herzvitien mit Links-rechts-Shunt und in obstruktive Herzfehler unterteilt werden¹⁰⁸.

Herzfehler mit Links-rechts-Shunt

Zu den angeborenen Herzfehlern mit Links-Rechts-Shunt zählen der Ventrikelseptumdefekt (VSD), der Vorhofseptumdefekt (ASD), der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) und der persistierende Ductus arteriosus (PDA)¹⁰⁸. Die vorliegende Arbeit schloss Neugeborene und Säuglinge mit VSD, ASD und AVSD ein.

Der *Ventrikelseptumdefekt (VSD)* ist ein Defekt in der Kammerscheidewand, welcher muskulär, membranös oder infundibulär vorliegen kann¹⁰⁸. Die Hämodynamik ist von der Größe des Kammerscheidewanddefektes und dem Lungengefäßwiderstand abhängig¹⁰⁸.

Ein großer VSD erlaubt einen Druckangleich zwischen dem rechten und linken Ventrikel, sodass es im rechten Ventrikel und in den Pulmonalarterien zu einem Druckanstieg auf Systemdruckniveau kommt⁶⁷. Die Richtung und das Ausmaß des Shunts werden durch den Widerstand im Pulmonal- und Systemkreislauf bestimmt⁶⁷. Ein Neugeborenes hat zunächst noch einen hohen pulmonalen Widerstand, sodass ein geringer Links-rechts-Shunt vorliegt^{67, 108}. Durch einen sinkenden Lungengefäßwiderstand steigen das Ausmaß des Links-rechts-Shunts und die Rezirkulation über den Pulmonalkreislauf⁶⁷. Hierdurch kommt es zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels und einer konsekutiven Herzinsuffizienz⁶⁷. Daher treten Symptome wie Tachypnoe, Dyspnoe, Trinkschwäche mit konsekutiver Dystrophie, verstärktes Schwitzen, Lidödeme, Hepatomegalie und zunehmende Infektanfälligkeit auf⁶⁷. Durch die pulmonale Hypertension und den erhöhten pulmonalen Blutfluss entstehen hohe Scherkräfte im Lungengefäßbett und es kommt ausgehend von subendothelialen und endothelialen Läsionen zur Hypertrophie des Endothels und zur Einengung des Gefäßlumens. Ist dieser Vorgang so weit fortgeschritten, dass irreversible Veränderungen des Lungengefäßbetts

vorliegen, wird er Eisenmengerreaktion genannt^{67, 108}. Nach Erreichen des Point-of-no-return ist eine Operation nicht mehr möglich und als einzige Therapieoption bleibt eine Herz-Lungen-Transplantation⁶⁷.

Ein mittelgroßer VSD ist drucktrennend. Hier liegen keine pulmonale Hypertension und keine Gefahr einer Eisenmengerreaktion vor. Dennoch kann ein großer Links-rechts-Shunt zur klinischen Symptomatik und Volumenbelastung des linken Ventrikels führen, welche dann den Zeitpunkt der Operation bestimmen⁶⁷.

Bei einem kleinen VSD liegt ebenfalls eine Drucktrennung der beiden Kreisläufe, jedoch nur ein geringer Links-rechts-Shunt vor. In diesem Fall ist ein Spontanverschluss häufig⁶⁷.

Bei einem *Vorhofseptumdefekt (ASD)* liegt ein Links-rechts-Shunt auf Vorhofebene vor⁶⁷. Sauerstoffreiches Blut gelangt vom linken in den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und die Pulmonalarterien¹⁰⁸. Das Ausmaß des Links-rechts-Shunts ist abhängig von der Größe des Defekts¹⁰⁸. Es kommt zu einer Volumenbelastung und Hypertrophie des rechten Atriums und Ventrikels⁶⁷. Neugeborene und Säuglinge mit ASD sind in der Regel asymptomatisch¹⁰⁸. Im Langzeitverlauf können abhängig von der Größe des Defektes und des Links-rechts-Shunts Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz, wie abnehmende Belastbarkeit, Dyspnoe, sowie supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen und paradoxe Embolien im Erwachsenenalter auftreten⁶⁷.

Ein *Artrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)* wird unterschieden in einen partiellen oder kompletten AV-Kanal¹⁰⁸. Es handelt sich um einen Endokardkissengewebedefekt mit einem Septum primum ASD, einem hohen VSD und einer gemeinsamen AV-Klappe^{7, 108}. Die Hämodynamik und Klinik entspricht bei komplettem AVSD der eines großen VSD, bei partiellem AVSD der eines ASD⁶⁷.

Obstruktive Herzfehler

Angeborene obstruktive Herzfehler beinhalten unter anderem Herzvitien wie die Pulmonalstenose, Aortenstenose, Aortenisthmusstenose (ISTA) und einen unterbrochenen Aortenbogen¹⁰⁸. In die vorliegende Arbeit wurden Neugeborene und Säuglinge mit ISTA eingeschlossen.

Eine *Aortenisthmusstenose (ISTA)* stellt eine Einengung des Aortenisthmus zwischen dem Abgang der linken Arteria subclavia und dem Ductus arteriosus dar, vermutlich ausgehend von versprengtem Ductusgewebe⁶⁷. Man unterscheidet eine präductale, eine juxtaductale und eine postductale ISTA^{67, 108}. Bei einer prä- und juxtaductalen Aortenisthmusstenose sichert der Ductus arteriosus vor und unmittelbar nach der Geburt die Durchblutung der unteren Körperhälfte⁶⁷. Verschließt sich dieser in den ersten Lebenstagen, wird die untere Körperhälfte nicht mehr oder nur noch vermindert perfundiert und es kommt zu einer akuten Druckbelastung des linken Herzens, welche zu schwerer Herzinsuffizienz mit Dekompensation des linken Ventrikels führen kann^{67, 108}. Folgen sind abgeschwächte bis fehlende Femoralispulse, prärenales Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie, Gerinnungsstörungen bei Minderperfusion der Leber und Darmischämien^{67, 108}. Zusätzlich zur Minderperfusion der unteren Körperhälfte kommt es zu einer prästenotischen Hypertonie, die zu Kopfschmerzen, häufigem Nasenbluten, Hirnblutungen und frühzeitiger Koronar- und Aortensklerose führen kann^{67, 108}.

Bei einer postduktalen ISTA ist die Perfusion der unteren Körperhälfte nur durch Kollateralenbildung möglich⁶⁷. Kollateralen über die Interkostalarterien führen zu sogenannten Rippenusuren, welche im Röntgen-Thorax erkennbar sind⁶⁷.

Klinisch präsentiert sich eine ISTA zudem durch eine hohe Blutdruckdifferenz zwischen den am rechten Arm gemessenen und den an den Beinen gemessenen Blutdrücken^{67, 108}.

1.2.2 Pathophysiologie zyanotischer Herzfehler

Angeborene zyanotische Herzfehler können unterteilt werden in biventrikuläre und funktionell univentrikuläre zyanotische Herzfehler¹⁰⁸.

Biventrikulär zyanotische Herzfehler

Die Fallotsche Tetralogie (TOF) und die Transposition der großen Gefäße (TGA) gehören zu den biventrikulär zyanotischen Herzfehlern.

Die *Fallotsche Tetralogie (TOF)* ist ein durch eine Verlagerung des Infundibulumseptums nach anterior und links entstehender Herzfehlerkomplex der folgende Herzfehler umfasst: einen VSD, eine Pulmonalstenose, eine überreitende Aorta und eine konsekutive rechtsventrikuläre Hypertrophie^{8, 108}. Der große VSD ermöglicht einen Druckangleich zwischen rechtem und linkem Ventrikel, sodass im rechten Ventrikel Systemdruck herrscht und eine isolierte Druckbelastung mit konsekutiver rechtsventrikulärer Hypertrophie entsteht⁶⁷. Durch die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Pulmonalstenose) besteht trotz des großen VSD mit Druckangleich beider Ventrikel keine Gefahr einer pulmonalen Hypertonie mit konsekutiver Eisenmengerreaktion. Durch eine Hypertrophie des Infundibulumseptums entwickelt sich im Verlauf eine zunehmende infundibuläre Pulmonalstenose, welche zu einem verminderten Blutfluss über die Lunge, einem verstärkten Rechts-links-Shunt über den VSD und somit zu einer zunehmenden Zyanose führt^{67, 108}. Klinisch präsentieren sich die Neugeborenen und jungen Säuglinge demnach meistens zunächst azyanotisch (azyranotischer- oder Pink-TOF)^{67, 108}. Mit Zunahme der rechtsventrikulären Obstruktion entwickelt sich dann meist in den ersten Lebenswochen bis –monaten ein Rechts-links-Shunt auf Ventrikelebene und eine konsekutive Zyanose^{67, 108}. Bei ausgeprägter infundibulärer Stenose können zudem gefürchtete hypoxämische Anfälle mit plötzlicher Hautblässe, Bewusstseinsverlust und möglichen Krampfanfällen auftreten⁶⁷. Durch Einnahme einer Hockstellung (squatting position) kann der Widerstand im Körperkreislauf erhöht werden, was eine Abnahme des Rechts-links-Shunts und eine Steigerung der Lungendurchblutung zur Folge hat^{67, 108}.

Eine *Transposition der großen Gefäße (TGA)* ist durch eine Parallelschaltung beider Kreisläufe gekennzeichnet, die weder eine Sauerstoffaufnahme noch eine Sauerstoffabgabe erlaubt⁶⁷. Die Aorta entspringt dem rechten und der Truncus pulmonalis dem linken Ventrikel¹⁰⁸. Das Durchmischen des lungen- und systemvenösen Blutes ist nur über Shunt-Verbindungen möglich⁶⁷. Dies

kann auf Vorhofebene durch ein offenes Foramen ovale oder einen ASD, auf Ventrikel Ebene über einen VSD und auf Gefäßebene durch einen PDA ermöglicht werden^{8, 67}. Kommt es nach der Geburt zum Verschluss der Querverbindungen, entwickelt das Neugeborene eine zunehmende Zyanose und Herzinsuffizienzzeichen⁶⁷.

Funktionell univentrikuläre, zyanotische Herzfehler

Funktionell univentrikuläre Herzfehler stellen eine heterogene Gruppe von komplexen angeborenen Herzfehlern dar, bei denen eine chirurgische Kreislauftrennung nicht möglich ist. Zu diesem Herzfehlerkomplex zählen unter anderem das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), die Pulmonalatresie (PA) mit hypoplastischem rechtem Ventrikel, bestimmte Formen des Double outlet right ventricle (DORV), Double inlet ventricle (DIV) oder auch singulärer Ventrikel, die Trikuspidalatresie und die Mitralatresie. In die vorliegende Arbeit wurden Neugeborene und Säuglinge mit HLHS, PA, DORV und DIV eingeschlossen.

Das *hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)* ist durch einen hypoplastischen linken Ventrikel gekennzeichnet¹⁰⁸. Die Aorten- und Mitralklappe sind stark stenotisch oder komplett verschlossen¹⁰⁸. Schon intrauterin übernimmt der rechte Ventrikel die Funktion des linken¹⁰⁸. Er versorgt sowohl die Lungenarterien als auch die Aorta durch den offenen Ductus arteriosus mit Blut⁶⁷. Daher entsteht eine Mischzyanose⁶⁷. Mit postnatalem Abfall des Lungengefäßwiderstands wird der Blutfluss über die Lunge zunehmend gesteigert, wohingegen sich die Durchblutung des Körperkreislaufs stark vermindert¹⁰⁸. Dies führt zu einer zunehmenden Lungenüberflutung und zur Herzinsuffizienz⁶⁷. Mit Verschluss des Ductus arteriosus sistiert die Durchblutung des Körperkreislaufs, was sich durch schwache Pulse, Dyspnoe und verminderte Hautdurchblutung bemerkbar macht⁶⁷.

Die *Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PAiVS)* präsentiert sich durch eine vollständig verschlossene Pulmonalklappe^{67, 108}. Daher kann zwar über die Trikuspidalklappe Blut in den rechten Ventrikel gelangen, findet aber keinen Ausfluss, wodurch der rechte Ventrikel in seiner Größenentwicklung

deutlich zurück bleibt⁶⁷. Die hohe Druckbelastung des rechten Ventrikels führt zudem zu einer Wandhypertrophie⁶⁷. Das venöse Blut kann ausschließlich über das Foramen ovale oder einen ASD in den linken Vorhof gelangen, wodurch ein Rechts-links-Shunt und eine Zyanose entstehen⁶⁷. Die Lungendurchblutung ist nur über einen PDA möglich⁶⁷. Bei sich verschließendem Ductus arteriosus oder einem hohen Lungengefäßwiderstand treten durch die stark reduzierte Lungendurchblutung eine erhebliche Zyanose und eine lebensbedrohliche Hypoxämie auf^{67, 108}.

Der *Double outlet right ventricle (DORV)* stellt eine Gruppe angeborener Herzfehler dar, bei der die großen Arterien, die Aorta und die A. pulmonalis, beide aus dem rechten Ventrikel entspringen¹⁰⁸. Zudem bestehen ein VSD, wodurch ein Blutstrom vom linken in den rechten Ventrikel ermöglicht wird und häufig auch eine Pulmonalstenose¹⁰⁸. Die Lage des VSD und das Vorliegen einer Pulmonalstenose bestimmen die Hämodynamik des Herzfehlers¹⁰⁸.

Bei einem Teil der Patienten mit DORV ist eine biventrikuläre Korrektur aufgrund einer ungünstigen Lage des VSD, einer Ventrikelhypoplasie oder Anomalien der atrioventrikulären Klappen nicht möglich. Da eine Kreislaufftrennung bei diesen Patienten nur nach dem unten beschriebenen Fontan-Prinzip möglich ist, werden diese Formen des DORV den funktionell univentrikulären Herzfehlern zugerechnet.

Der *Double inlet ventricle (DIV)* oder auch *singulärer Ventrikel* ist ein Herzfehler, bei dem beide AV-Klappen in einen gemeinsamen Ventrikel münden¹⁰⁸. Meistens existiert daneben ein rudimentärer Ausflusstrakt, der durch einen VSD mit der Hauptkammer verbunden ist⁶⁷. Bei niedrigem pulmonalem Gefäßwiderstand fließt das Blut bevorzugt in den Lungenkreislauf, wodurch eine nur gering ausgeprägte Mischzyanose und eine Volumenbelastung mit konsekutiver Herzinsuffizienz entsteht⁶⁷. Besteht zudem eine höhergradige Pulmonalstenose oder ein hoher Lungengefäßwiderstand, kann es durch die reduzierte Lungendurchblutung zu einer erheblichen Zyanose kommen^{67, 108}.

1.3 Operative Versorgung angeborener Herzfehler

Angeborene Herzfehler führen zu unterschiedlichen Belastungen des Herzens und des Lungen- und Gefäßsystems. Oft können diese Belastungen gut kompensiert werden und sind somit nur gering symptomatisch⁷. Die Operationsindikation wird gestellt bei Vorliegen einer Zyanose, Lungenüberflutung und/oder einem erhöhten Risiko sekundärer Schäden an Herz, Lunge und Gefäßen⁷. Der Zeitpunkt der Operation ist abhängig von der konservativen und interventionellen Behandelbarkeit einer Zyanose, dem Fortschreiten einer Herzinsuffizienz und dem Risiko einer irreversiblen pulmonalen Hypertonie⁷. Azyanotische, nach der Geburt meist asymptomatische Herzfehler werden zur Vermeidung von Fehlbelastungen des Herzens und konsekutiv auftretenden Komplikationen meistens erst im Alter von 3 bis 6 Monaten elektiv korrigiert¹¹⁰. Kinder mit einfachen Herzfehlern wie ein ASD können auch erst im Vorschulalter operiert werden¹¹⁰. Dagegen ist bei zyanotischen und ductusabhängigen Herzfehlern eine Operation meistens schon in der Neugeborenen- und frühen Säuglingsperiode notwendig¹¹⁰.

1.3.1 Korrektur oder Palliation angeborener Herzfehler

Die Voraussetzungen einer Korrekturoperation sind zwei in Morphologie und Schlagvolumen vollständig ausgebildete Ventrikel, in Durchmesser und Morphologie ausreichend entwickelte Herzklappen und hinreichend ausgebildete Ein- und Ausstrombereiche der Kammern¹¹⁰. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, muss eine palliative Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das gemeinsame Ziel der palliativen Operationen ist das Erreichen einer Fontan-Zirkulation¹¹⁰. Hierbei hat der singuläre Ventrikel die Aufgabe, das oxygenierte Blut in den Körperkreislauf zu pumpen, wohingegen das systemvenöse Blut direkt in die Pulmonalarterien geleitet wird und dann passiv in die Lungengefäße fließt¹¹⁰. Damit dies funktioniert, müssen ein ausreichend entwickelter Lungengefäßbaum, ein niedriger Lungengefäßwiderstand und eine gute Funktion des singulären Ventrikels und der AV-Klappen vorliegen¹¹⁰. Da der Lungengefäßwiderstand beim Neugeborenen noch annähernd dem des Körperkreislaufs entspricht, kann die

Fontan-Operation erst nach dem physiologischen Abfall bis zum Alter von 2 bis 3 Jahren erfolgen¹¹⁰. Daher sind bei allen Herzfehlern mit singulärem Ventrikel mindestens zwei Operationsschritte nötig¹¹⁰. Zunächst erfolgt im Alter von 3 bis 6 Monaten eine bidirektionale Glenn-Operation, gefolgt von der Fontan-Operation im Alter von 2 bis 3 Jahren^{22, 66, 110}. Das Ausmaß der Lungenperfusion entscheidet darüber, ob vor der bidirektionalen Glenn-Operation zusätzliche Operationen erfolgen müssen¹¹⁰. Beim HLHS ist vorher stets eine sogenannte Norwood-Operation nötig¹¹⁰.

Palliative Stadium-1-Operationen

Eine *Norwood-Operation* wird bei Herzfehlern durchgeführt, die aufgrund einer linksventrikulären Obstruktion des Ausflusstraktes einen Großteil des Blutes für den Körperkreislauf durch einen offenen Ductus arteriosus transportieren müssen¹¹⁰. Ziel ist das Zuführen des pulmonal- und systemvenösen Blutes zu dem singulären Ventrikel und die Beseitigung der Obstruktion des Ausflusstraktes¹¹⁰. Somit erfolgt eine Rekonstruktion und Erweiterung der Aorta ascendens und des Aortenbogens, eine Verbindung des erweiterten Aortenbogens mit dem Pulmonalarterienstamm, die Anlage eines modifizierten Balock-Taussig-Shunts (BTS) zur Sicherstellung der Lungenperfusion und die Entfernung des Vorhofseptums, um einen freien Blutstrom vom linken Vorhof in die rechte Herzhälfte zu gewährleisten^{110, 133}.

Ein *modifizierter Balock-Taussig-Shunt (BTS)* wird bei verminderter Lungenperfusion angelegt¹¹⁰. Hierbei wird mit Hilfe eines Gore-Tex-Röhrchens eine Anatomose zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der rechten Pulmonalarterie bzw. dem Truncus pulmonalis angelegt^{53, 110}.

Bei deutlich erhöhter Lungenperfusion kann ein *Pulmonalarterien-Banding* erforderlich werden¹¹⁰. Dazu wird der Truncus pulmonalis mit einem Bändchen schrittweise eingeengt¹¹⁰.

Palliative Stadium-2-Operation: bidirektionale Glenn-Operation

Bei der bidirektionalen Glenn-Operation (obere cavopulmonale Anastomose) wird die Vena cava superior am rechten Vorhof abgesetzt und mit der rechten Pulmonalarterie verbunden^{66, 110, 133}. Notwendige Voraussetzungen hierfür sind adäquat ausgebildete Lungengefäße und eine gute Ventrikel- und AV-Klappen-Funktion¹¹⁰.

Fontan-Operation

Die Fontan-Operation dient letztendlich der vollständigen Kreislaufftrennung¹¹⁰. Hierzu wird die Vena cava inferior ebenfalls am rechten Vorhof abgesetzt und über einen Konduit mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert^{66, 110}. Ein kleines Loch in dem Konduit, welches mit dem rechten Vorhof verbunden ist, dient diesen Kindern bei körperlicher Belastung als Überlaufventil und verhindert einen Blutstau vor der Lunge^{52, 66, 110}. Das nicht oxygenierte Blut trägt dann zur Füllung des Ventrikels bei und ermöglicht die Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumens, wenn auch einhergehend mit einer niedrigeren Sauerstoffsättigung^{52, 66, 110}.

1.3.2 Die Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Die HLM übernimmt während einer Operation am offenen Herzen die extrakorporale Zirkulation und damit die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lunge.

Die Drainage des venösen Blutes erfolgt aus dem rechten Vorhof oder der Vena cava superior und inferior und sammelt sich im venösen Reservoir⁸⁶. Von hier aus wird das venöse Blut über eine Roller- oder Zentrifugalpumpe einem Oxygenator zugeführt, der eine Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff bei gleichzeitiger Kohlenstoffdioxid-Abgabe sicherstellt und damit die Funktion der Lunge als Gasaustauschfläche ersetzt⁸⁶. Das oxygenierte Blut wird nun über einen Mikrofilter zur Vermeidung von Mikroembolien dem Systemkreislauf über eine arterielle Kanüle, meistens in der Aorta ascendens befindlich, zugeführt⁸⁶. Ein weiterer Bestandteil ist in der Regel ein Wärmeaustauscher, der ein Abkühlen und Wiedererwärmen des Patienten erlaubt⁸⁶. Voraussetzung für die extrakorporale Zirkulation ist eine Antikoagulation mit Heparin

(Vollheparinisierung) unter Kontrolle der activated clotting time (ACT), welche am Ende der Operation durch die Gabe von Protamin wieder antagonisiert wird⁸⁶.

Um die Struktur und Funktion des Herzmuskelgewebes trotz Herzstillstand zu erhalten, sind Maßnahmen zu ergreifen, die unter dem Begriff Myokardprotektion zusammengefasst werden⁸⁶. Hierunter fallen unter anderem die Kardioplegie und die Hypothermie, welche den myokardialen Energieverbrauch während der ischämischen Phase senken⁸⁶. Kardioplegische Lösungen führen durch einen diastolischen Herzstillstand zu einer Unterbrechung der energieaufwändigen mechanischen und elektrischen Funktionsabläufe des Herzens, wodurch der myokardiale Sauerstoffverbrauch um etwa 90 % gesenkt werden kann⁸⁶. Durch Absenken der Körpertemperatur des Patienten über den Wärmeaustauscher fällt auch die Herztemperatur wodurch der myokardiale Metabolismus pro 10°C um 50 % sinkt⁸⁶.

Das Absenken der Körpertemperatur dient jedoch nicht nur der Myokard-, sondern auch der Neuroprotektion. Der zerebrale Metabolismus sinkt pro 1°C abnehmender Körpertemperatur um 5-7%⁹³. Zudem reduziert die Hypothermie das Fortschreiten degenerativer Prozesse und unterdrückt spezifische Faktoren der Apoptose⁹³. Je nach zu erwartender Länge des Eingriffs kann in milder (32-34°C), moderater (28-32°C), tiefer (18-28°C) Hypothermie oder in tiefer Ganzkörperhypothermie mit komplettem Zirkulationsstillstand (DHCA) (15-18°C) operiert werden^{86, 93}. Herzoperationen bei Kindern werden in der Regel in moderater Hypothermie durchgeführt. Lediglich die Operation komplexer kongenitaler Herzfehler macht eine Operation unter einer DHCA notwendig⁹³.

1.4 Methoden des zerebralen Neuromonitoring

Kinder mit angeborenen Herzfehlern durchleben im Rahmen der Operation oft eine rapide Veränderung der Hämodynamik⁸². Daher ist ein kontinuierliches Monitoring dieser Patienten perioperativ, besonders aber intra- und postoperativ notwendig, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Besonders das Gehirn eines Neugeborenen und Säuglings reagiert auf eine Hypoxie und Ischämie sehr vulnerabel mit schweren neurologischen Beeinträchtigungen⁹³. Daher rückt das Interesse an einem geeigneten Verfahren zur frühzeitigen Erkennung und Vermeidung von zerebralen Schäden bei der Behandlung dieser Patientengruppe zunehmend in den Vordergrund. Derzeit ist eine kontinuierliche Überwachung der zerebralen Situation noch nicht üblich.

Die Überwachung der globalen Sauerstoffversorgung des Körpers wird mittels *Pulsoxymetrie* und die über eine Blutgasanalyse (BGA) bestimmte *gemischt-venöse Sauerstoffsättigung* sichergestellt. Letztere spiegelt je nach Abnahmevene die Sauerstoffsättigung des Gesamtkörpers (zentralvenöse Sättigung, ZVS) oder die eines Teilbereiches wider. Hierbei spielen die Heterogenität der Organdurchblutung und der Einfluss von Shunt-Blut eine große Rolle, weshalb die Bestimmung der lokalen Gewebeversorgung nicht möglich ist. Mithilfe der Pulsoxymetrie wird nicht-invasiv die Sauerstoffsättigung (SpO_2) bestimmt⁸². Sie ist demnach ein Maß für die Aufsättigung des Blutes mit Sauerstoff, unter anderem auch der Lungenfunktion. Eine Bestimmung der lokalen Sauerstoffversorgung einzelner Organe ist daher auch mit dieser Methode nicht möglich. Zudem liegt bei pulsoxymetrisch bestimmten Sauerstoffsättigungen unter 80 % ein erhöhtes Fehlerpotential vor⁸². Da Kinder mit angeborenen Herzfehlern Sauerstoffsättigungen unter 80 % aufweisen können, sollte, falls möglich, stets ein Vergleich der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SpO_2) mit der über eine BGA bestimmten *arteriellen Sauerstoffsättigung* (aSO_2) durchgeführt werden⁸².

Die von Kehrer et al. beschriebene Methode der *Farbduplexsonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien* zur Beurteilung der zerebralen Perfusion und Gesamtgehirndurchblutung ist ein sehr aufwändiges Verfahren⁶⁸.

Es erfordert eine fundierte Ausbildung des Untersuchers, ein ruhiges Kind und ungefähr 20 min Zeit pro Kind⁶⁸. Die Schwierigkeiten dieses Verfahrens sind das Auffinden der Gefäße, der geeignete Anschallwinkel, insbesondere die genaue Bestimmung des Gefäßquerschnitts und die schwierige Beurteilung des Blutflusses über Kollateralen und Gefäßanomalien⁸⁰. Somit sind eine kontinuierliche Messung der Hirndurchblutung und eine Aussage über die lokale Perfusion und die Sauerstoffausschöpfung des Hirngewebes nicht möglich⁸⁰.

Eine ähnliche Methode ist die *transkranielle Dopplersonographie (TCD)* der Arteria cerebri media durch die anteriore Fontanelle zur Beurteilung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit und der lokalen Makrozirkulation¹¹⁹. Daher gelten auch bei diesem Verfahren die oben genannten Schwierigkeiten und Limitationen einer Farbduplexsonographie¹¹⁹.

In Gegensatz zur Methode der Farbduplexsonographie, welche die Bestimmung des Blutflusses auf makrozirkulatorischer Ebene ermöglicht, kann mittels *Laser-Doppler* die kontinuierliche Bestimmung des Blutflusses in der lokalen Mikrozirkulation durchgeführt werden⁸⁰. Die alleinige Bestimmung des Blutflusses erlaubt allerdings keine Beurteilung der lokalen Sauerstoffversorgung und des Sauerstoffverbrauchs des Gewebes⁸⁰.

Eine kontinuierliche Überwachung der zerebralen Oxygenierung macht die *Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)* möglich⁸². Sie wird bereits in vielen klinischen Fächern eingesetzt, beispielsweise in der Neonatologie¹¹¹, der Neurochirurgie¹³⁵, der Gefäßchirurgie¹⁰¹ und der Herzchirurgie^{2, 46, 61, 69}. Mittels NIRS kann der relative Sauerstoffgehalt des zerebralen Kortex nicht-invasiv durch die Schädelkalotte bestimmt werden^{34, 126}. Es gibt jedoch Hinweise, dass Nah-Infrarot-Licht sich beim Passieren des extrakraniellen Gewebes stark verändert¹³². Durch das Verwenden einiger weniger Wellenlängen im Nah-Infrarot-Bereich ist es schwierig zu bestimmen, welche Veränderung des Lichtes durch das extrakranielle Gewebe und welche tatsächlich durch das oxygenierte Hämoglobin verursacht wurde¹³². Zudem wird eine hohe intra- und vor allem interpersonelle Variabilität diskutiert^{83, 126}. Van Bel et al. kommen in ihrem Review *“Monitoring Neonatal Regional Cerebral Oxygen Saturation in*

Clinical Practice: Value and Pitfalls“ zu dem Schluss, dass der allein mittels NIRS gemessenen zerebralen Sauerstoffsättigung die nötige Präzision für ein stabiles, quantitatives, zerebrales Monitoring fehlt¹²⁶.

Das in dieser Studie verwendete *Oxygen to see (O2C*, LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) ermöglicht durch die Kombination von zwei optischen Techniken, der Laser-Doppler-Spektroskopie und der Weißlichtspektrometrie, nicht nur die Bestimmung der lokalen, kapillar-venösen Sauerstoffsättigung (SO_2), sondern auch des relativen mikrovaskulären Blutflusses (Flow) und der lokalen relativen Hämoglobinmenge (rHb)^{80, 127}. Die kombinierte regionale Messung von Blutfluss und Sauerstoffsättigung dient der Beurteilung der kortikalen Mikrozirkulation und kann zur Überprüfung der zerebralen Sauerstoffversorgung und des zerebralen Sauerstoffverbrauchs eingesetzt werden (vgl. Kapitel 3.4 „O2C-Messmethode“, S. 25)⁸⁰.

Weitere Methoden des Neuromonitorings bzw. zur frühzeitigen Diagnostik zerebraler Komplikationen und Läsionen sind das Elektroenzephalogramm (EEG), die Bestimmung prädiktiver Biomarker, wie des S100 β -Proteins und des N-terminalen pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), und bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT)^{105, 119}.

In der Literatur wird derzeit vor allem ein perioperatives multimodales Neuromonitoring mittels EEG, TCD und NIRS diskutiert^{9, 96, 130}.

1.4.1 Vorteile der O2C-Messmethode

Die O2C-Messmethode ermöglicht wie oben erwähnt die kontinuierliche, nicht-invasive und simultane Messung der kapillar-venösen Sauerstoffsättigung und des Blutflusses im zerebralen Gewebe. Bei gleichbleibender arterieller Sauerstoffsättigung können somit Veränderungen in der Sauerstoffextraktion bestimmt werden, wodurch eine Aussage über den lokalen Sauerstoffverbrauch möglich ist⁸⁰. Das O2C bietet somit, im Gegensatz zu der von Wardle et al.^{104, 128} beschriebenen Methode, eine nicht-invasive Möglichkeit zur Bestimmung der zerebralen partiellen Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE), sowie der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) und des annähernden

zerebralen Sauerstoffumsatzes ($aCMRO_2$) (vgl. Kapitel 3.6 „Errechnete Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus“, S. 36). Zudem kann die Ursache einer Hypoxie bestimmt werden⁸⁰. Lokale Heterogenität in der Durchblutung des Gehirns und der Einfluss von einem Blutfluss über Kollateralen oder Gefäßmalformationen spielt bei dieser Methode keine Rolle, da direkt im zerebralen Gewebe gemessen wird⁸⁰. Auch die Handhabbarkeit der Bestimmung des Blutflusses mittels Laser-Doppler-Spektroskopie ist sehr einfach, da weder Gefäße gesucht, noch Gefäßquerschnitte bestimmt werden müssen, deren Fehler zudem quadratisch in den Messfehler mit eingehen würde⁸⁰. Wichtige Unterschiede der O2C-Messmethode im Vergleich zu anderen ähnlichen Verfahren wie z.B. der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) sind die Möglichkeit der Messung in verschiedenen Detektionstiefen und der verwendete Wellenlängenbereich. Während der Messungen gelangt das Licht durch die Schädelkalotte in das kortikale Gewebe und unterliegt dort den Gesetzen der Absorption, Refraktion und Reflektion (vgl. Kapitel 3.4.1 „Physikalische Hintergründe“, S. 26). Die charakteristischen Formveränderungen des reflektierten Lichts können demnach durch Hämoglobin, aber auch durch extrakranielle Strukturen verursacht werden. Werden bei der Messung nur einige wenige Wellenlängen verwendet, ist es schwierig zu bestimmen, welche Veränderung des Lichts durch das extrakranielle Gewebe und welche tatsächlich durch das oxygenierte Hämoglobin verursacht wurde^{39, 132}. Die O2C-Messmethode verwendet alle Wellenlängenbereiche des sichtbaren Lichts und ermöglicht somit aus den charakteristischen Formveränderungen der Spektren eine Quantifizierung der verschiedenen Einflüsse und dadurch eine Bestimmung der absoluten Sauerstoffsättigung^{39, 76, 80}.

1.5 Evaluation der O2C-Messmethode

Es wurden mehrere Validierungs- und Evaluierungsstudien der O2C-Messmethode durchgeführt. Walter et al.¹²⁷ validierten an einem Schweinmodell die O2C-Messparameter im Gehirn gegen etablierte Methoden. Die Blutflussgeschwindigkeit wurde mit Mikrosphären und die lokale Sauerstoffsättigung mit der hirnvenösen Sauerstoffsättigung verglichen. Es konnte eine Korrelation der Blutflussgeschwindigkeit und der lokalen Sauerstoffsättigung mit der Durchblutungsbestimmung mittels Mikrosphären bzw. der hirnvenösen Sauerstoffsättigung gezeigt werden¹²⁷.

Die Evaluierung der Reproduzierbarkeit der O2C-Parameter erfolgte an freiwilligen Probanden. Es wurden keine signifikanten Änderungen detektiert^{15, 45}. In der Evaluationsstudie zur Reproduzierbarkeit von Blutflussmessungen mittels O2C an aufeinanderfolgenden Tagen bei gleichen und unterschiedlichen Probanden wurden eine interindividuelle Variabilität zwischen 32 und 37 % und eine intraindividuelle Streuung von 5 % festgestellt⁴⁵.

2 Fragestellungen und Zielsetzung der Studie

2.1 Zielsetzung der Studie

Durch ein verstärktes Verständnis der Pathophysiologie angeborener Herzfehler, durch optimierte Frühdiagnostik, interventionelle und kardiochirurgische Therapiekonzepte und ein verbessertes perioperatives und intensivmedizinisches Management konnte in den letzten Jahren ein Rückgang der Morbidität und Mortalität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern erreicht werden^{31, 89, 92, 105}. Bis zu 85 % dieser Kinder erreichen heutzutage das Erwachsenenalter⁹⁴. Entsprechend steigen die Erwartungen an gute Ergebnisse kinderherzchirurgischer Eingriffe und eine gute neurologische Prognose stetig an und bringen die Suche nach einem geeigneten Neuromonitoring zur Erkennung von zerebralen Schäden mit sich. Ein Ziel dabei ist es, potentiell schädigende Situationen sofort zu erkennen und gehirnprotektive Operations-, Narkose- und intensivmedizinische Behandlungsverfahren zu entwickeln.

Das O2C ermöglicht durch eine Kombination von zwei optischen Techniken die nicht-invasive Bestimmung der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂), des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow) und der relativen zerebralen Hämoglobinmenge (rcHb)⁸⁰. Somit erlaubt das O2C die Beurteilung der kortikalen Mikrozirkulation und kann zur Überprüfung der zerebralen Gewebeoxygenierung eingesetzt werden⁷³.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die oben genannten O2C-Parameter bei Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern perioperativ zu erheben, um diese in Bezug auf pathophysiologische und operationsbedingte Unterschiede des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zwischen Neugeborenen und Säuglingen mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern zu analysieren. Zudem soll der Einfluss der Operation auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus innerhalb von Gruppen vergleichbarer Herzfehler und Operationsmethoden untersucht werden. Die Bedeutung der postoperativ erhobenen O2C-Parameter wird durch einen Vergleich mit klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung untersucht.

2. Fragestellungen und Zielsetzung der Studie

Langfristig soll mit Hilfe der gewonnenen Daten die Überwachung und Therapie von Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern prä-, peri- und postoperativ verbessert und letztlich ein schnelles nicht-invasives Verfahren zur Messung der zerebralen Autoregulation gefunden werden.

2.2 Allgemeine Fragestellungen

- Welche Stellen sind zur Erhebung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus am besten geeignet? Gibt es Messunterschiede zwischen den verschiedenen zerebralen O₂C-Messstellen?
- Korrelieren die erhobenen O₂C-Parameter mit den klinisch etablierten Parametern zur postoperativen kardiorespiratorischen Überwachung?

2.3 Präoperative Fragestellungen

- Können die präoperativ erhobenen O₂C-Parameter die bekannte Pathophysiologie der verschiedenen Herzvitien abbilden?
- Gibt es schon präoperativ pathophysiologisch bedingte Unterschiede des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zwischen Neugeborenen und Säuglingen mit verschiedenen Herzfehlern?

2.4 Postoperative Fragestellungen

- Gibt es operationsbedingte postoperative Unterschiede des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zwischen Neugeborenen und Säuglingen mit verschiedenen Herzvitien?
- Wie beeinflussen die unterschiedlichen Operationen den zerebralen Sauerstoffmetabolismus innerhalb einzelner Gruppen mit vergleichbaren Herzfehlern und Operationsmethoden?

3 Material und Methode

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Studie. Von Januar 2013 bis Januar 2014 wurden 51 Neugeborene und Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern, bei denen in der Universitätsklinik Tübingen eine korrigierende oder palliative Operation an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt wurde, prä- und postoperativ im Hinblick auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus untersucht. Die Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen lag zu Beginn der Studie im Januar 2013 vor.

Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte erst, nachdem eine sorgeberechtigte Person ihr informiertes Einverständnis schriftlich erklärt hatte. Hierfür erhielten die Erziehungsberechtigten Informationsunterlagen mit verständlicher Dokumentation der Studie (*Abb. 45, S. 126 im Anhang*). Diese wurden vor Beginn der Messungen in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch nochmals eingehend erläutert und Nachfragen ermöglicht. Erst dann erfolgte die Unterschrift und Einwilligung der Eltern in die Studie. Das Widerrufen des Einverständnisses war zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen möglich (*Abb. 46, S. 127 im Anhang*).

Die erforderlichen Blutentnahmen erfolgten ausschließlich im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Nachsorge auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation.

3.2 Studienablauf

Es wurden insgesamt 153 Messungen an 51 Neugeborenen und Säuglingen mit kongenitalen Herzvitien durchgeführt. Mit Hilfe des O2C wurde zu drei Messzeitpunkten sowohl die absolute zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2), der relative zerebrale Blutfluss ($rcFlow$) und die relative zerebrale Hämoglobinmenge ($rcHb$) als auch die hepatische Sauerstoffsättigung (ISO_2), der relative hepatische Blutfluss ($rlFlow$), die relative hepatische Hämoglobinmenge ($rlHb$), die periphere Sauerstoffsättigung (pSO_2), der relative periphere Blutfluss ($rpFlow$) und die relative periphere Hämoglobinmenge ($rpHb$) gemessen. Des Weiteren wurden die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) bzw. präoperativ die pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung (SpO_2), die Hämoglobinmenge im Blut (Hb) und die standardisierte Rekapillarierungszeit (CRT, Capillary refill time) an Pollex und Hallux erhoben. Die erste Messung erfolgte präoperativ am Tag der Aufnahme des Patienten zur Operationsvorbereitung auf die kinderkardiologische Station des Universitätsklinikums Tübingen. Postoperativ, nach korrigierender oder palliativer Operation an der HLM, wurden in den Zeiträumen von 0-24 Stunden und von 24-48 Stunden zwei weitere Messungen auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation durchgeführt. Zusätzlich zu den zu allen drei Zeitpunkten erhobenen oben genannten Parametern wurden postoperativ der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die arterielle Laktatmenge, die zentralvenöse Sättigung (ZVS) und der Vasoactive-inotropic Score (VIS) ermittelt. Daraufhin konnten die zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion ($cFTOE$), die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) und der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) errechnet werden. Demographische Patientendaten und Informationen zu Diagnose und Operation wurden einmal während des Messzeitraums, meist zum ersten postoperativen Messzeitpunkt, erhoben (vgl. Kapitel 3.5.1, S. 32 und Kapitel 3.5.2, S. 32).

Tab. 1 Übersicht der erhobenen Parameter zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Messzeitpunkte	Erhobene und berechnete Parameter
1. Präoperativ	cSO ₂ , rcFlow, rcHb, ISO ₂ , rIFlow, rIHb, pSO ₂ , rpFlow, rpHb SpO ₂ , Hb CRT cFTOE, acDO ₂ , aCMRO ₂
2. Postoperativ (0-24h)	cSO ₂ , rcFlow, rcHb, ISO ₂ , rIFlow, rIHb, pSO ₂ , rpFlow, rpHb aSO ₂ , Hb, Laktat, ZVS CRT, MAD, VIS cFTOE, acDO ₂ , aCMRO ₂ Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht Diagnose, Operationsmethode, RACHS-1-Score, CPB-Zeit
3. Postoperativ (24-48h)	cSO ₂ , rcFlow, rcHb, ISO ₂ , rIFlow, rIHb, pSO ₂ , rpFlow, rpHb aSO ₂ , Hb, Laktat, ZVS CRT, MAD, VIS cFTOE, acDO ₂ , aCMRO ₂

Anmerkung: (cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; ISO₂: hepatische Sauerstoffsättigung; rIFlow: relativer hepatischer Blutfluss; rIHb: relative hepatische Hämoglobinmenge; pSO₂: periphere Sauerstoffsättigung; rpFlow: peripherer Blutfluss; rpHb: relative periphere Hämoglobinmenge; SpO₂: pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; aSO₂: arterielle Sättigung; ZVS: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; CRT: Rekapillarierungszeit; MAD: mittlerer arterieller Blutfluss; VIS: vasoactiv-inotropic score; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffmetabolismus; CPB: cardiopulmonary bypass)

3.3 Patientenkollektiv

In der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen werden wöchentlich ca. 2 Neugeborene und Säuglinge mit kongenitalen Herzfehlern an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert. Diese Kinder werden präoperativ auf der kinder-kardiologischen Station für die Operation vorbereitet und postoperativ auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation betreut. Im Rahmen der perioperativen Versorgung erhalten die Patienten regelmäßige Blutentnahmen über einen arteriellen und einen zentralvenösen (ZVK) Zugang, welcher sich in der Regel in der Vena cava superior oder im rechten Vorhof befindet.

3.3.1 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden 51 Neugeborene und Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern, die sich einer korrigierenden oder palliativen Operation an der HLM unterzogen und zum Zeitpunkt der Operation unter 12 Monate alt waren. Des Weiteren musste die schriftliche Einverständniserklärung mindestens eines Erziehungsberechtigten vor Beginn der Messungen vorliegen.

3.3.2 Gruppeneinteilung der Patienten

Die Einteilung der Patienten erfolgte nach der Pathophysiologie und dem Operationsprozedere der unterschiedlichen Herzfehler. Zunächst wurden die Patienten je nach Operationsprozedere (Korrektur oder Palliation) in zwei verschiedene Gruppen unterteilt. Herzfehler wie ASD, VSD, AVSD, ISTA, TOF und D-TGA fielen in die Gruppe der Kinder, welche eine korrigierende Operation erhielten und Herzfehler wie HLHS, DORV, DIV und PA in die Gruppe derer, die sich einer palliativen Operation unterzogen. Die Gruppe der Patienten mit Korrekturoperation wurde je nach Pathophysiologie der Herzfehler weiter in eine Gruppe mit azyanotischen Herzfehlern (ASD, VSD, AVSD, ISTA) und eine mit zyanotischen Herzfehlern (TOF, D-TGA) aufgeteilt. Die Gruppe der Patienten mit palliativer Operation wurde nochmals nach der Art der Operation in zwei Gruppen geteilt. Eine beinhaltete Patienten, bei denen eine palliative Stadium-1-Operation durchgeführt wurde und die andere Kinder vor und nach einer bidirektionalen Glenn-Operation (Stadium-2-Operation).

Somit ergaben sich folgende Gruppen:

- Gruppe 1: Korrekturoperation biventrikulär azyanotischer Herzfehler
- Gruppe 2: Korrekturoperation biventrikulär zyanotischer Herzfehler
- Gruppe 3: palliative Stadium-1-Operation funktionell univentrikulärer Herzfehler
- Gruppe 4: palliative Stadium-2-Operation funktionell univentrikulärer Herzfehler (bidirektionale Glenn-Operation)

3.4 O2C-Messmethode

Die Methode des O2C-Messverfahrens und die physikalischen Grundprinzipien sind ausführlich in der Arbeit von Alfons Krug⁸⁰ „*Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes. Methode des sogenannten O2C (oxygen to see)*“ aufgeführt, welche im folgenden Abschnitt zitiert wird.

Das Oxygen to see (O2C, LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) stellt eine Messmethode dar, die nicht-invasiv die Bestimmung des mikrovaskulären Blutflusses (Flow), der lokalen kapillar-venösen Sauerstoffsättigung (SO₂) und der lokalen Hämoglobinmenge (rHb) ermöglicht⁸⁰. Letztere repräsentiert den mikrovaskulären Füllungszustand und die Gefäßdichte²⁰. Das hier angewandte, erstmals im Jahr 2002 vorgestellte neue physikalische Messprinzip, die Gewebe-Photospektrometrie (Tissue Photo Spectrometry, TPS), beinhaltet die Kombination von zwei optischen Techniken, der Laser-Doppler-Spektroskopie und der Weißlichtspektrometrie^{80, 127}. Durch die Realisierung dieses Messprinzips in einem Gerät, dem O2C (Abb. 1, S. 25), ist es möglich, die oben genannten Messparameter orts- und zeitgleich zu bestimmen⁸⁰.

Die klinischen Einsatzmöglichkeiten des O2C-Gerätes sind vielfältig. Anwendungs- und Forschungsfelder stellen bereits die Herz-Thorax-Gefäß-Chirurgie^{63, 76}, die Neurochirurgie⁹⁵, die Viszeralchirurgie²³, die Plastische Chirurgie nach Hautlappen-Transplantationen^{57, 58, 77}, die Transplantationschirurgie nach Lebertransplantation^{33, 131}, die Anästhesie und Notfallmedizin^{3, 71-73, 114, 131}, die Intensivmedizin⁷⁸ und die Sportmedizin^{74, 75} dar.

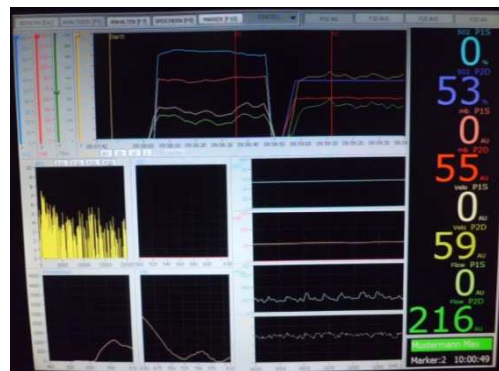


Abb. 1 Das Gerät O2C (oxygen to see)

In dieser Studie wurde das Gerät O2C (Oxygen to see) Typ LW3333, Version 2 und die dazugehörigen Sonden LF-3-023 und LX-15-01 mit einer Eindringtiefe von ca. 16 bis 18 mm bzw. ca. 4 mm verwendet (*Abb. 1, S. 25 und Abb. 2, S. 26*).

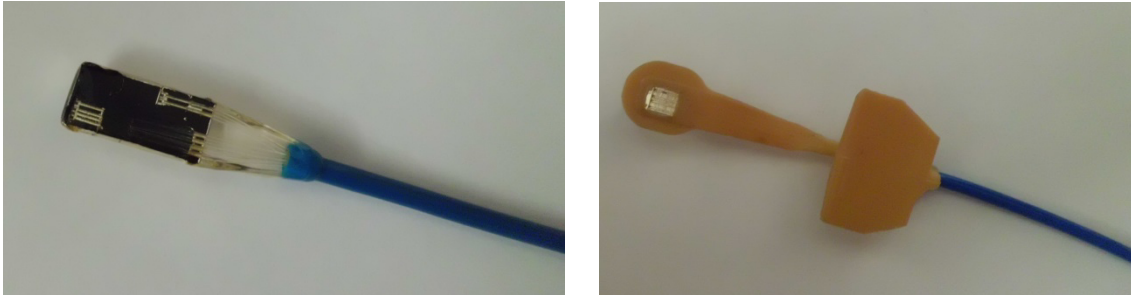


Abb. 2 O2C-Sonden LF-3-023 (links) und LX-15-01 (rechts) mit einer Eindringtiefe von ca. 16 bis 18 mm bzw. ca. 4 mm

3.4.1 Physikalische Hintergründe

Lichtausbreitung im Gewebe

In Gewebe einfallendes Licht unterliegt dort den Gesetzen der Absorption, Refraktion und Reflektion und ändert dadurch seine Ausbreitungsrichtung^{12, 80}. Das gestreute Licht kann dann in veränderter Intensität mit Detektoren an der Gewebeoberfläche wieder erfasst werden⁸⁰. Ebenso ist es möglich, eine Farbveränderung des eingestrahlten Lichtes zu detektieren⁸⁰. Diese kommt durch die wellenlängenabhängige Absorption des Lichtes durch Hämoglobin, in Abhängigkeit von dessen Sauerstoffsättigung zustande⁸⁰ (*vgl. Abb. 3, S. 27*).

Die Detektionstiefe des Sensors wird maßgeblich durch die Separation definiert. Diese stellt den Abstand zwischen Illuminator und Detektor dar, also den Abstand zwischen der Stelle, wo das Licht in das Gewebe eingestrahlt wird und der Stelle, wo das in Intensität und Farbe veränderte Licht an der Gewebeoberfläche wieder detektiert wird^{59, 80}. Somit kann durch eine Vergrößerung der Separation das Licht aus tieferen und durch eine Verkleinerung der Separation das Licht aus oberflächlichen Gewebeschichten detektiert werden⁸⁰ (*vgl. Abb. 4, S. 27*). Durch die Verwendung verschiedener Sonden mit unterschiedlicher Separation ist es somit möglich, oberflächliches Gewebe wie beispielsweise Haut und Mukosa und tiefere Gewebeschichten wie Muskel und Knochen nicht-invasiv zu erfassen⁸⁰.

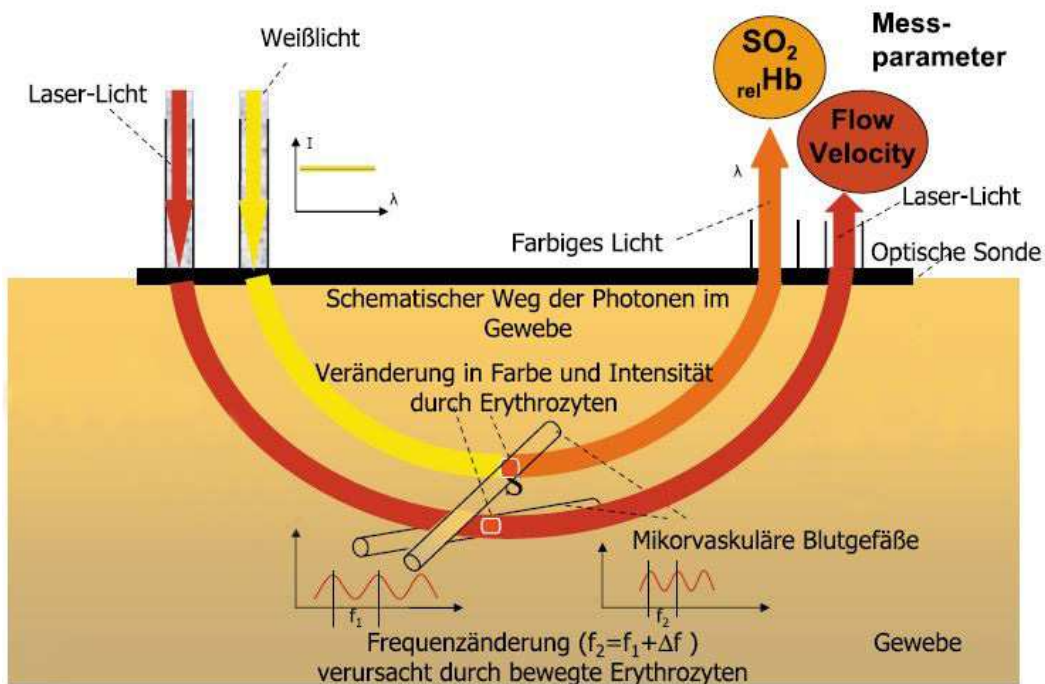


Abb. 3 Lichtausbreitung im Gewebe: Schematischer Weg der Photonen im Gewebe
Spektrometrische Bestimmung der lokalen postkapillären Sauerstoffsättigung (SO_2) und der lokalen relativen Hämoglobinmenge (rHb) durch Weißlicht und des Blutflusses (Flow) durch Laser-Doppler-Spektroskopie (modifiziert nach A. Krug⁸⁰)

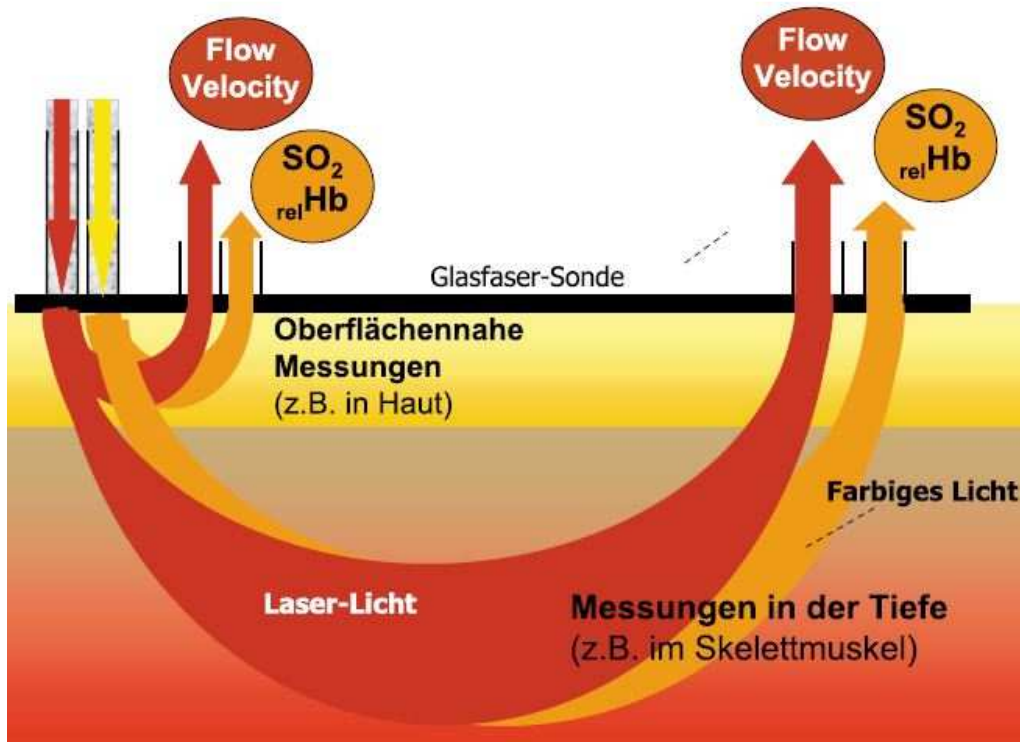


Abb. 4 Lichtausbreitung im Gewebe: Separation
Verschiedene Detektionstiefen durch Veränderung der Separation (nach A. Krug⁸⁰)
(SO_2 : lokale postkapilläre Sauerstoffsättigung; rHb: lokale relative Hämoglobinmenge)

Laser-Doppler-Spektroskopie

Im O2C wird ein Diodenlaser im CW-Modus verwendet⁸⁰. Dieser emittiert nahinfrarotes Licht mit einer Wellenlänge von 830 nm und einer Leistung von 30 mW⁸⁰. Treffen die Laserlichtwellen auf einen bewegten Erythrozyten, werden sie in Ihrer Frequenz verschoben⁸⁰ (vgl. Abb. 3, S.27). Dieses Phänomen ist bei Ultraschallwellen auch unter dem Begriff „Doppler-Shift“ bekannt. Die in Hertz [Hz] gemessene Frequenzverschiebung ist proportional zu der Geschwindigkeit der Erythrozyten, sodass die detektierte Dopplerfrequenzverschiebung eine Bestimmung der Erythrozytengeschwindigkeit erlaubt⁸⁰. Zusätzlich wird aus der Höhe der normierten und der detektierten Lichtintensität ein zur Anzahl der bewegten Erythrozyten proportionales Korrelat errechnet⁸⁰. Das O2C erfasst daher sowohl ein Maß für die Anzahl der bewegten Erythrozyten als auch ein Maß für die Geschwindigkeit jedes einzelnen Erythrozyten⁸⁰, wodurch die Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) und der Flow bestimmt werden können (vgl. Kapitel 3.4.2. „Messparameter des O2C“, S.29).

Weißlichtspektrometrie

Die auf einer Weißlichttechnologie basierende zweite optische Technik des O2C stellt die Gewebespektrometrie dar⁸⁰. Das Weißlicht wird hier durch eine 20-W-Xenon-Glühbirne erzeugt, die Wellenlängen von etwa 450 bis 1000 nm generiert⁸⁰. Ideales Weißlicht besteht aus Licht aller Wellenlängen mit gleicher Intensität. Da dieses Ideal in der Realität nicht existiert, wird es im O2C über einen Weißabgleich realisiert⁸⁰. Das in das Gewebe eingestrahlte und gestreute Weißlicht kann, verändert in Intensität und Farbe, an der Gewebeoberfläche wieder detektiert werden⁸⁰. Das im O2C integrierte Miniaturspektrometer erlaubt die spektrale Auswertung des über die Glasfasersonden aufgefangenen rückgestreuten Lichts⁸⁰. Der sichtbare Wellenlängenbereich (500 bis 630 nm) ermöglicht eine Detektionstiefe von etwa 2 mm, während der nahinfrarote Wellenlängenbereich (650 bis 800 nm) eine Bestimmung der Messparameter in einer Detektionstiefe von etwa 15 mm erlaubt⁸⁰.

Die Änderung der Farbe des Weißlichts erfolgt in Abhängigkeit von der Farbe des Blutes, welche maßgeblich durch die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bestimmt wird. Zu 100% gesättigtes Hämoglobin hat eine hellrote Farbe,

wohingegen sich die Farbe des Blutes bei verringerter Sauerstoffsättigung kontinuierlich bis zu blau-violett verändert⁸⁰. Durch die eindeutige Zuordnung jeder Farbe des Hämoglobins zu einer bestimmten Sauerstoffsättigung, ist es möglich, durch die an der Gewebeoberfläche detektierte Farbe des gestreuten Weißlichts, die lokale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins zu bestimmen⁸⁰.

Zudem ermöglicht die Weißlichtspektrometrie durch Ermittlung der Intensitätsveränderung des detektierten Lichts die Bestimmung der lokalen Hämoglobinmenge⁸⁰. In Abhängigkeit von der lokalen Hämoglobinmenge wird ein Teil des eingestrahlten Weißlichts im Gewebe absorbiert. Dies ermöglicht dem O2C aus dem absorbierten Lichtanteil die relative Hämoglobinmenge für das beleuchtete Gewebevolumen zu berechnen⁸⁰ (vgl. *Abb. 3, S. 27 und Kapitel 3.4.2. „Messparameter des O2C“, S. 29*).

3.4.2 Messparameter des O2C

Lokale postkapilläre Sauerstoffsättigung (SO₂)

Wie oben beschrieben ermittelt das O2C die lokale kapillar-venöse Sauerstoffsättigung (SO₂) in Prozent [%] mittels der detektierten Farbveränderung des gestreuten Weißlichts (vgl. *Kapitel 3.4.1 „Physikalische Hintergründe“, S.26*). Die im Gewebe erfassten Hämoglobinspektren werden über ein Mustererkennungsverfahren direkt mit den Referenzspektren des Hämoglobins verglichen^{80, 134}. Somit kann die absolute Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff, demnach die absolute Sauerstoffsättigung gemessen werden⁸⁰.

Das O2C bestimmt die SO₂ im postkapillären, venolären Stromgebiet. Der Grund hierfür liegt darin, dass sichtbares Licht in Gefäßen größer 100 µm vollständig absorbiert wird⁴³. Dies ermöglicht dem O2C eine ausschließliche Erfassung des mikrovaskulären Stromgebiets⁸⁰. Zudem ist das Blutvolumen des mikrovaskulären Gefäßbetts zu 75 % venös (*Abb. 5, S.30*)⁸⁰. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der gemessene Mischwert der detektierten Farbveränderung des gestreuten Weißlichtes maßgeblich den Sauerstoffsättigungswert vom venolären Ende der Kapillare repräsentiert⁸⁰. Da dieser kapillar-venöse Sättigungswert das Rest-Sauerstoffniveau am Ende des

Sauerstoffextraktionsprozesses entlang der Kapillaren erfasst, stellt er einen Parameter zur Erfassung der Hypoxie dar⁸⁰. Fallen die SO_2 -Werte unter 10 %, beginnt die kritische Zeitspanne der Hypoxie bevor das minderversorgte Gewebe nekrotisiert⁸⁰.

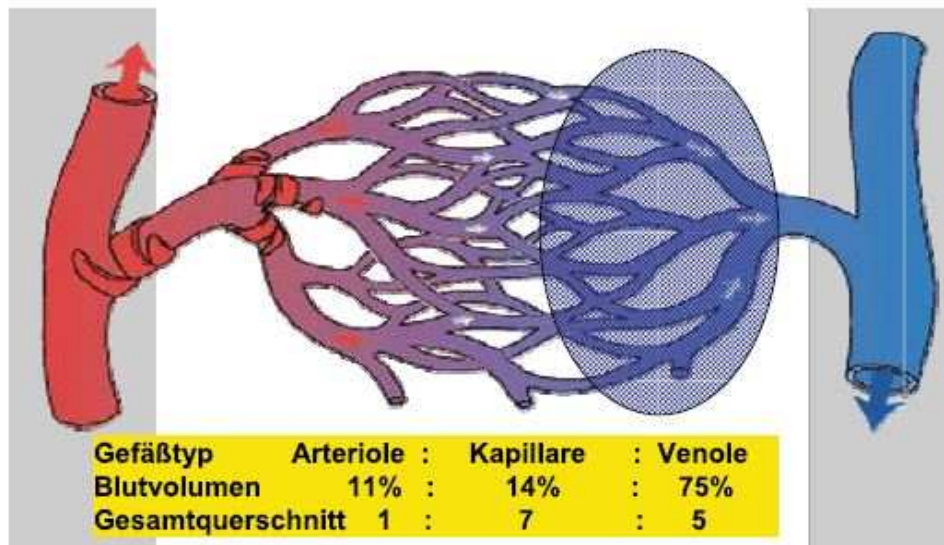


Abb. 5 Blutvolumenverteilung und Gefäßquerschnitte im mikrovaskulären Stromgebiet (modifiziert nach A. Krug⁸⁰)

Lokale Hämoglobinmenge (rHb)

Die lokale Hämoglobinmenge (rHb) wird, wie oben beschrieben, mittels der detektierten Intensitätsveränderung des gestreuten Weißlichts bestimmt (vgl. Kapitel 3.4.1 „Physikalische Hintergründe“, S.26). Je mehr Hämoglobin im Gewebe vorhanden ist, umso stärker wird das weiße Licht rot gefärbt. Daher ist der rHb-Wert ein Maß für die lokal in den venolären Gefäßen vorhandene Blutmenge und ein Parameter, welcher eine venöse Blutstauung oder eine arterielle Stenose anzeigen kann⁸⁰. Ein Anstieg des rHb-Wertes spiegelt somit einen Anstieg des venolären Füllungszustandes wider, welcher zu einer verminderten Rückresorptionsfähigkeit der Venolen und somit zur Ödembildung führen kann^{20, 80}. Bei einem Anstieg des rHb-Wertes über 90 AU liegt eine kritische venöse Stase vor. Das untersuchte Gewebe ist besonders gefährdet, wenn zudem eine Sauerstoffsättigung kleiner 10 % gemessen wird⁸⁰. Fallende rHb-Werte hingegen können auf eine stark verringerte Blutmenge im kapillären- und venolären Stromgebiet hinweisen⁸⁰. Somit ist es ebenfalls möglich, eine arterielle Stenose zu diagnostizieren.

Mikrovaskulärer Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Die Bestimmung des mikrovaskulären Blutflusses (Flow) erfolgt wie oben beschrieben mit Hilfe der Laser-Doppler-Spektroskopie. Er wird gemessen in so genannten arbitrary units [AU]. Diese Methode ist in der Handhabung sehr einfach, da weder Gefäße gesucht, noch Gefäßquerschnitte bestimmt werden müssen⁸⁰. Das O2C erfasst sowohl ein Maß für die Anzahl der bewegten Erythrozyten als auch ein Maß für die Geschwindigkeit jedes einzelnen Erythrozyten (vgl. Kapitel 3.4.1 „Physikalische Hintergründe“, S.26). Aus dem Produkt von Geschwindigkeit (Velocity, v_i) und Anzahl der Erythrozyten dieser Geschwindigkeit (N_i) summiert über alle aufgetretenen Erythrozytengeschwindigkeiten (Σ_i) lässt sich der Blutfluss in der Mikrozirkulation berechnen⁸⁰:

$$Flow = \Sigma_i (v_i \times N_i)$$

Das O2C bestimmt wie erwähnt den Blutfluss in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen, das heißt in der sogenannten Mikrozirkulation. Dies ermöglicht im Gegensatz zur Bestimmung des Blutflusses der Makrozirkulation Aussagen über die nutritive Versorgung einer bestimmten kritischen Region⁸⁰. Zudem bietet die Anzeige der Geschwindigkeitsverteilungen der Erythrozyten die Möglichkeit Hinweise auf ein Shunt-Phänomen als Ursache für eine Minderversorgung zu erkennen⁸⁰.

3.4.3 Auswertung der O2C-Messungen

Die Auswertung der O2C-Messungen erfolgte durch die Bildung von Mittelwerten der einzelnen Parameter über den gemessenen Zeitraum. Dies machte die Nutzung des Programms O2CevaTime[®] (2010) möglich.

3.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe der Patientenakte, dem Arztbrief der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation, dem Operationsbericht der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie und folgenden Dokumentationsprogrammen der Universitätsklinik Tübingen.

Die Programme Carevue[®] (ICA, Version 1, 2010) und ICCA[®]-Produktivsystem (Version 0, 2013) dienen der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation während der Operation und des intensivstationären Aufenthaltes der Patienten. Die Dokumentation und Kontrolle der Laborparameter während des gesamten stationären Aufenthaltes erfolgt über das Programm Lauris[®] (Laborsystem SWISSLAB, Version 10, 2012).

Die erhobenen Parameter wurden während der drei Messungen auf je einem Datenerhebungsbogen und anschließend pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle dokumentiert (*Abb. 47, S. 128; Abb. 48, S. 129 und Abb. 49, S. 130 im Anhang*).

3.5.1 Demographische Patientendaten

Die Erhebung der demographischen Patientendaten erfolgte mithilfe der Patientenakte und der Programme Carevue[®] und ICCA[®]-Produktivsystem. Erhoben wurde das Geschlecht, das Alter in Monaten, die Größe in cm und das Gewicht in kg.

3.5.2 Patientendaten zu Diagnose und Operation

Die Informationen zu den Diagnosen der Patienten, zur Art des vorliegenden Herzfehlers, zur Operationsmethode und zur Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (CPB-Zeit) wurden dem Arztbrief der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation und dem Operationsbericht der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Tübingen entnommen. Auf die gleiche Weise konnte das Ende der Operation ermittelt werden, was die Erhebung der vergangenen Zeit zwischen Operationsende und Messung ermöglichte.

3.5.3 Parameter der Blutgasanalyse

Die Parameter der Blutgasanalyse (BGA) dienen im klinischen Alltag der postoperativen Überwachung insbesondere des kardiorespiratorischen Systems und der Therapiekontrolle. Die klinisch relevanten Parameter stellen die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2), die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS), der arterielle Laktatwert und die Hämoglobinmenge (Hb) dar. Die postoperative Erhebung dieser Werte gelang im Rahmen der routinemäßigen Abnahme von arteriellen und gemischt-venösen BGA-Kontrollen auf der pädiatrischen Intensivstation. Die Ergebnisse konnten den oben genannten Dokumentationsprogrammen entnommen werden.

Die präoperative Erhebung dieser Parameter über eine BGA war nicht möglich, da die Patienten auf der kinderkardiologischen Normalstation vor der Operation weder routinemäßig über einen ZVK noch über einen arteriellen Zugang verfügten. Daher wurden präoperativ in der Regel die Sauerstoffsättigung über die routinemäßige Pulsoxymetrie (SpO_2) und die Hämoglobinmenge (Hb) über die routinemäßige präoperative venöse Blutentnahme ermittelt. Die Ergebnisse der Blutentnahme konnten dem Laborprogramm Lauris[®] entnommen werden. Im Folgenden werden prä- und postoperativ erhobene Sauerstoffsättigungen vereinfacht als arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) bezeichnet.

3.5.4 Kreislaufparameter

Zur postoperativen Überwachung der Kreislagsituation werden im klinischen Alltag unter anderem die Rekapillarisierungszeit (CRT, Capillary refill time) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) herangezogen. Da eine routinemäßige invasive Messung des Blutdrucks über einen arteriellen Zugang nur postoperativ auf der pädiatrischen Intensivstation gegeben war, konnte der MAD ebenfalls nur bei den postoperativen Messungen den oben genannten Dokumentationsprogrammen entnommen werden.

Die CRT wurde prä- und postoperativ zu allen drei Messzeitpunkten nach erfolgten peripheren O_2C -Messungen erhoben (vgl. Kapitel 3.5.5 „ O_2C -Messungen und erhobene O_2C -Messparameter“, S. 34). Sie wurde durch etwa 5 Sekunden anhaltenden Druck auf den Nagelpfalz des Pollex und der Hallux

und anschließende Beurteilung des Zeitintervalls bis zur Reperfusion festgelegt. Der Endpunkt war erreicht, wenn das zunächst abgeblasste Gewebe wieder die Farbe der umgebenden Haut angenommen hatte. Die Bestimmung der CRT erfolgte standardisiert in Sekunden. Normalwerte sind Zeiten von etwa 2 Sekunden.

3.5.5 O2C-Messungen und erhobene O2C-Messparameter

Mithilfe des O2C wurde die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2), die relative zerebrale Hämoglobinmenge ($rcHb$) und der relative zerebrale Blutfluss ($rcFlow$) bestimmt. Die Messung erfolgte an 5 verschiedenen Stellen des Kopfes, sowohl über der vorderen Fontanelle (Fonticulus anterior) als auch über der Stirn und der Schläfe jeweils links und rechts. Zur Erhebung der zerebralen O2C-Parameter wurde die Sonde mit einer Eindringtiefe von ca. 16 bis 18 mm benötigt. Diese wurde ebenfalls zur Bestimmung der hepatischen Sauerstoffsättigung (ISO_2), des relativen hepatischen Blutflusses ($rlFlow$) und der relativen hepatischen Hämoglobinmenge ($rlHb$) in der Medioklavikularlinie unter dem rechten Rippenbogen eingesetzt. Durch Verwendung der Sonde mit einer geringeren Eindringtiefe von ca. 4 mm konnte zudem die periphere Sauerstoffsättigung (pSO_2), die relative periphere Hämoglobinmenge ($rpHb$) und der relative periphere Blutfluss ($rpFlow$) über der Thenarmuskulatur an der Hand und plantar auf Höhe des Caput ossis metatarsi I bestimmt werden.

Demnach erfolgte die Erhebung der O2C-Parameter insgesamt an acht verschiedenen Stellen. Hierzu wurde die jeweilige Sonde mit einem zugehörigen durchsichtigen, doppelseitigen Klebeband an der Haut der jeweiligen Messstelle befestigt. Nach erfolgter Kalibrierung und nach Weißabgleich des Gerätes wurden die O2C-Parameter bei stabiler Messung für ca. 30 Sekunden pro Messstelle erhoben.

Für jede Messung wurde versucht, möglichst identische Ausgangsbedingungen zu schaffen. Störgrößen der O2C-Messung sind nach Herstellerangaben zum Beispiel Bewegungs- und Druckartefakte bei der Messung des Flows, sowie starker Lichteinfall von außen auf das Gewebe um den Sensor und gefärbtes Desinfektionsmittel auf der Haut bei der Messung der SO_2 . Die Kontrolle der

Störgrößen war durch das Befestigen der Sonde mit Klebeband, die Reinigung der Messstelle von störenden Farbstoffen und das Anpassen der Umgebungsbeleuchtung unter Berücksichtigung des auf dem O2C-Monitor angezeigten Messspektrums möglich. Ebenso wurde die nach Herstellerangaben optimale Betriebstemperatur von 15-30°C stets eingehalten. Zur Auswertung der O2C-Messungen wurde wie oben beschrieben für jeden Parameter mit Hilfe des Programms O2CevaTime[®] der Mittelwert über die gemessene Zeit der stabilen Messung von ca. 30 Sekunden gebildet. Die dadurch bestimmten Mittelwerte des relativen zerebralen, hepatischen und peripheren Blutflusses (rcFlow, rIFlow, rpFlow) wurden zudem, wie von Klein et al.⁷¹ vorgeschrieben, durch den empirischen Faktor 5 dividiert, um die gemessenen relativen Flow-Werte in eine Größenordnung zu bringen, die den absoluten Blutflusswerten der Literatur entspricht.

3.6 Errechnete Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus

Zur Beurteilung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus wurden folgende Parameter mittels der erhobenen Werte berechnet:

Zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)

Zur Untersuchung des Gleichgewichts zwischen zerebraler Sauerstoffzufuhr und zerebralem Sauerstoffverbrauch kann über folgende Formel die cFTOE aus der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) und der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) berechnet werden¹⁰⁴:

$$cFTOE = \frac{(aSO_2 [\%] - cSO_2 [\%])}{aSO_2 [\%]}$$

Ein Anstieg der cFTOE entspricht einem Anstieg der Sauerstoffextraktion durch das Hirngewebe, welcher einen höheren zerebralen Sauerstoffverbrauch im Vergleich zur zerebralen Sauerstoffversorgung anzeigt¹²¹. Das Sinken der cFTOE hingegen deutet auf einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch des Hirngewebes im Vergleich zur zerebralen Sauerstoffversorgung hin¹²¹. Eine erhöhte cFTOE könnte somit einen wichtigen Indikator für die Entwicklung einer zerebralen Hypoxie darstellen¹⁰⁴.

Arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

Mittels arterieller Sauerstoffsättigung (aSO_2), zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO_2), Hämoglobinmenge (Hb) und der Hüfner-Zahl, welche auf 1,36 festgelegt wurde³⁵, konnten der arterielle (CaO_2) und der zerebrale (CcO_2) Sauerstoffgehalt folgendermaßen ermittelt werden⁷¹:

$$CaO_2 [ml/dl] = (aSO_2 [\%] / 100 \times Hb [g/dl] \times 1,36 [ml/gHb]) + (paO_2 [mmHg] \times 0.0034)$$

$$CcO_2 [ml/dl] = (cSO_2 [\%] / 100 \times Hb [g/dl] \times 1,36 [ml/gHb]) + (pcO_2 [mmHg] \times 0.0034)$$

Auf die Bestimmung des arteriellen (paO_2) und zerebralen Sauerstoffpartialdruckes (pcO_2) wurde in dieser Studie verzichtet, da diese die $acDO_2$ nur sehr gering beeinflussen.

Die $acDO_2$ gibt den quantitativen Unterschied zwischen arteriellem und zerebralem Sauerstoffgehalt an und wird daher aus der Differenz dieser Parameter berechnet⁷¹. Somit ergab sich folgende endgültige Formel:

$$\begin{aligned} acDO_2 [ml/dl] &= CaO_2 [ml/dl] - CcO_2 [ml/dl] \\ &= (aSO_2 [\%] / 100 \times Hb [g/dl] \times 1,36 [ml/gHb]) - \\ &\quad (cSO_2 [\%] / 100 \times Hb [g/dl] \times 1,36 [ml/gHb]) \end{aligned}$$

Die $acDO_2$ zeigt daher an, ob das Gleichgewicht zwischen arteriellem Sauerstoffangebot und zerebralem Sauerstoffverbrauch durch eine pathologische Änderung einer der beiden Größen gestört ist. Ein Anstieg kann entweder durch einen gesteigerten arteriellen oder durch einen verminderten zerebralen Sauerstoffgehalt erfolgen. Eine verminderte $acDO_2$ resultiert im Gegenzug entweder aus einem verminderten arteriellen oder einem erhöhten zerebralen Sauerstoffgehalt.

Annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$)

Der $aCMRO_2$ wurde, wie von Klein et al.⁷¹ vorgeschrieben, durch Multiplikation der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) und des relativen zerebralen Blutflusses ($rcFlow$) errechnet.

$$aCMRO_2 [AU] = (rcFlow [AU] / 5) \times acDO_2 [ml/dl] / 100$$

Hierbei wurden die gemessenen $rcFlow$ -Werte durch den empirischen Faktor 5 dividiert, um sie in eine Größenordnung zu bringen, die den absoluten zerebralen Blutflusswerten der Literatur entspricht⁷¹. Analog dazu konnte der errechnete annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) mittels Division durch den empirischen Faktor 100 in eine Größenordnung gebracht werden, die mit einem gemessenen $CMRO_2$ vergleichbar ist⁷¹.

3.7 Scoring-Systeme

3.7.1 Vasoactive-inotropic Score (VIS)

Der VIS wurde von Gaies et al.^{41, 42} als ein Prädiktor für Morbidiät und Mortalität von Neugeborenen und Säuglingen nach einer Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass beschrieben. Er stellt eine Erweiterung des 1995 von Wernovsky et al.¹²⁹ beschriebenen Inotropiescores dar. Das maximale Level des VIS innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation ist assoziiert mit der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und der klinischen Prognose⁴¹.

Zur Berechnung des VIS wurden den Dokumentationsprogrammen der pädiatrischen Intensivstation (Carevue[®] und ICCA[®]-Produktivsystem) die Laufraten folgender Katecholamine, zu den postoperativen Messzeitpunkten entnommen. Die Summe der einzelnen Laufraten [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] multipliziert mit folgenden Faktoren ergibt den VIS⁴¹:

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

3.7.2 RACHS-1-Score

Der RACHS-1-Score wurde von Jenkins et al.⁶⁰ in einer großen multizentrischen Studie zur Risikostratifizierung der Krankenhausmortalität von Kindern unter 18 Jahren nach korrigierender oder palliativer Herzchirurgie wegen angeborenen Herzfehlern entwickelt. Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der durchgeführten Operationsmethode in sechs verschiedene Risikogruppen (vgl. Tab. 2, S.39)⁶⁰. Die Mortalität der einzelnen Gruppen stieg von Risikogruppe 1 bis 6 deutlich von 0,4% auf 47,7% an⁶⁰.

In dieser Studie wurde der RACHS-1-Score angewandt um das Mortalitätsrisiko der einzelnen Gruppen einzuschätzen.

Tab. 2 RACHS-1-Score
(modifiziert nach Jenkins et al.⁶⁰)

Risk category	Individual procedures by risk category
1	<ul style="list-style-type: none"> • Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure) • Aortopexy • Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d • Coarctation repair at age >30 d • Partially anomalous pulmonary venous connection surgery
2	<ul style="list-style-type: none"> • Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d • Subaortic stenosis resection • Pulmonary valvotomy or valvuloplasty • Pulmonary valve replacement • Right ventricular infundibulectomy • Pulmonary outflow tract augmentation • Repair of coronary artery fistula • Atrial septal defect and ventricular septal defect repair • Atrial septal defect primum repair • Ventricular septal defect repair • Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection • Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal • Repair of unspecified septal defect • Total repair of tetralogy of Fallot • Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d • Glenn shunt • Vascular ring surgery • Repair of aorta-pulmonary window • Coarctation repair at age ≤30 d • Repair of pulmonary artery stenosis • Transection of pulmonary artery • Common atrium closure • Left ventricular to right atrial shunt repair
3	<ul style="list-style-type: none"> • Aortic valve replacement • Ross procedure • Left ventricular outflow tract patch • Ventriculomyotomy • Aortoplasty • Mitral valvotomy or valvuloplasty • Mitral valve replacement • Valvectomy of tricuspid valve • Tricuspid valvotomy or valvuloplasty • Tricuspid valve replacement • Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d • Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel • Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary

3. Material und Methode

Risk category	Individual procedures by risk category
	tunnel (Takeuchi) <ul style="list-style-type: none"> • Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary • Right ventricular to pulmonary artery conduit • Left ventricular to pulmonary artery conduit • Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction • Fontan procedure • Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement • Pulmonary artery banding • Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia • Repair of cor triatriatum • Systemic to pulmonary artery shunt • Atrial switch operation • Arterial switch operation • Reimplantation of anomalous pulmonary artery • Annuloplasty • Repair of coarctation and ventricular septal defect closure • Excision of intracardiac tumor
4	<ul style="list-style-type: none"> • Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤ 30 d • Konno procedure • Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement • Repair of total anomalous pulmonary veins at age ≤ 30 d • Atrial septectomy • Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli) • Atrial switch operation with ventricular septal defect closure • Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis • Arterial switch operation with pulmonary artery band removal • Arterial switch operation with ventricular septal defect closure • Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis • Repair of truncus arteriosus • Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure • Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure • Transverse arch graft • Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia • Double switch
5	<ul style="list-style-type: none"> • Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age ≤ 30 d • Repair of truncus arteriosus and interrupted arch
6	<ul style="list-style-type: none"> • Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation) • Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions • Damus-Kaye-Stansel procedure

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programme SPSS[®] (IBM SPSS Statistics, Version 22.0, 2013) und SigmaPlot[®] (Systat Software, Inc. SigmaPlot for Windows, Version 9.0). Alle genannten Ergebnisse werden, falls nicht anders gekennzeichnet, als Median (Range) angegeben.

3.8.1 Pearson-Korrelation

Mittels der Pearson-Korrelation wurde die Beziehung zwischen den klinisch etablierten Parametern und den O2C-Parametern postoperativ untersucht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) dient der Bezifferung eines linearen Zusammenhangs. Dieser Wert reicht von -1 bis 1, wobei $r = 1$ eine vollständige positive Korrelation, $r = -1$ eine vollständige negative Korrelation und $r = 0$ keinen Zusammenhang anzeigt. Von einer signifikanten Korrelation wurde ab einem p -Wert $\leq 0,05$ ausgegangen.

3.8.2 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test wurde bei Variablen mit nominalem Skalenniveau zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eingesetzt.

3.8.3 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), Welch- und Krustal-Wallis-Test

Eine ANOVA wurde zum Mittelwertvergleich der erhobenen Parameter zwischen den vier verschiedenen Gruppen und den unterschiedlichen Messstellen durchgeführt und ab einem p -Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Bei signifikantem Levene-Test ($p \leq 0,05$) wurde aufgrund von Varianzheterogenität der Welch-Test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Parametern wurde alternativ der Krustal-Wallis-Test verwendet.

3.8.4 Post-hoc-Analyse

Die Post-hoc-Analyse diente bei statistisch signifikanter ANOVA oder statistisch signifikantem Welch-Test dem paarweisen Mittelwertvergleich der unterschiedlichen Gruppen und Messstellen. Bei Varianzhomogenität

(Levene-Test $p > 0,05$) wurde der auf dem t-Test basierende Tukey-HSD-Test durchgeführt, welcher das Fehlerniveau allerdings im Gegensatz zu multiplen T-Tests auf nahezu konstant 5 % hält. Bei Vorliegen einer Varianzenheterogenität (Levene-Test $p \leq 0,05$) wurde der Tamhane-Test gewählt, welcher ebenfalls dem t-Test ähnelt. Bei beiden Post-hoc-Analysen konnte ab einem p-Wert von $\leq 0,05$ von statistischer Signifikanz ausgegangen werden.

3.8.5 Abhängiger t-Test

Der abhängige t-Test wurde zum Vergleich der mittleren Differenz der verschiedenen Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten angewendet und ab einem p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

3.8.6 Diagramme

Die Ergebnisse wurden durch Korrelations-, Boxplot- und Liniendiagramme dargestellt.

Korrelationsdiagramme wurden verwendet, um die Korrelation zwischen den klinisch etablierten Parametern und den jeweiligen O2C-Parametern zu zeigen. Die Erstellung der Boxplot-Diagramme diente zum Vergleich der unterschiedlichen Messstellen und der Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen zu den prä- und postoperativen Messzeitpunkten. Die Grenzen der Box werden durch das obere und das untere Quartil (75. und 25. Perzentile) gebildet. Eine Linie innerhalb der Box stellt den Median dar. Durch die Box werden somit die mittleren 50 % der Messwerte abgebildet, jeweils 25 % ober- und unterhalb der Medianlinie. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand, ein Maß für die Streuung der Daten. Die Whiskers (Linien) oberhalb und unterhalb der Box zeigen Werte bis zur 90. und 10. Perzentile an. Ausreißer werden als Punkte ober- und unterhalb der Whiskers dargestellt.

Die Liniendiagramme wurden gezeichnet, um die Veränderung der Parameter zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten innerhalb der vier Gruppen darzustellen. Hierzu wurden für jede Gruppe, jeden Parameter und jeden Messzeitpunkt der errechnete Mittelwert und die Standardabweichung verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der unterschiedlichen zerebralen Messstellen

Die Messungen der cSO₂, des rcFlows und der rcHb erfolgten wie oben beschrieben an 5 verschiedenen zerebralen Messstellen. Hier werden die Ergebnisse aller prä- und postoperativen Messungen dargestellt.

Tab. 3 Vergleich der verschiedenen zerebralen O2C-Messstellen

	Fontanelle	Stirn rechts	Stirn links	Schläfe rechts	Schläfe links	p
cSO₂ [%]	39,30 (6,65-75,07)	56,66 (12,85-84,70)	57,00 (17,17-83,32)	59,17 (3-90,85)	60,92 (4,33-88,05)	0,000000
rcFlow [AU]	67,92 (33,40-292,03)	76,19 (39,15-210,73)	77,15 (37,99-250,98)	79,32 (42,17-320,64)	83,12 (44,20-259,83)	0,000447
rcHb [AU]	76,36 (39,50-166,50)	69,82 (41,67-139,60)	70,25 (41,57-138,32)	66,00 (40,02-134,05)	63,61 (33,76-109,25)	0,000000

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$
 (cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss;
 rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

Die vollständige statistische Auswertung ist im Anhang in Tab. 12 bis Tab. 16 auf den Seiten 131 bis 132 aufgeführt.

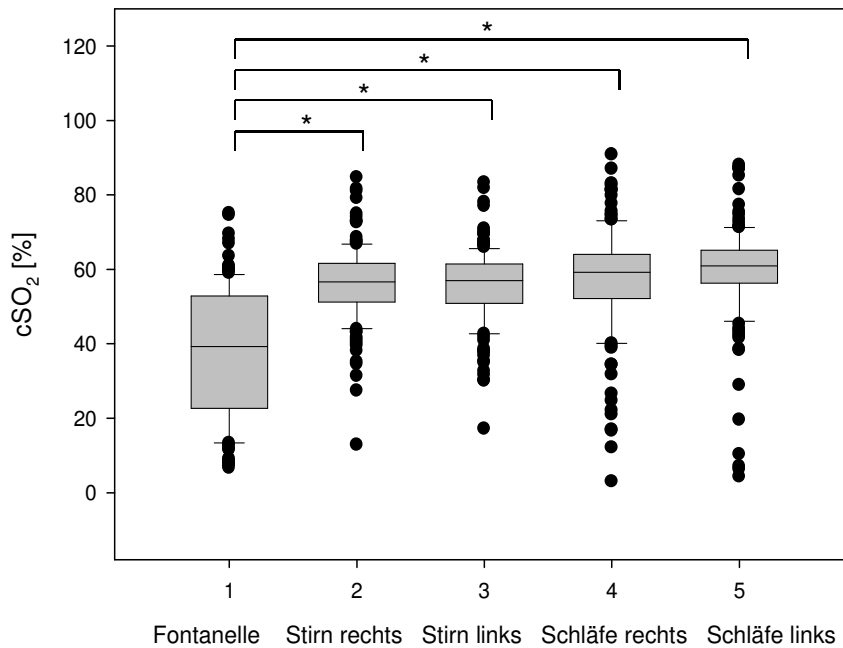


Abb. 6 Zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) gemessen über der Fontanelle bzw. der Stirn und der Schläfe, jeweils links und rechts
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Alle drei zerebralen O₂C-Parameter, cSO_2 , $rcFlow$ und $rcHb$, unterschieden sich signifikant zwischen den verschiedenen Messstellen (vgl. Tab. 3, S.43).

Die Messungen der cSO_2 über der Fontanelle zeigten signifikant niedrigere Werte und eine deutlich größere Streuung (39,3 % (6,65-75,07 %)) als die cSO_2 -Messungen über der Stirn und den Schläfen, jeweils links und rechts gemessen (jeweils $p = 0,000$). Der Median (Range) über der Stirn betrug rechts 56,66 % (12,85-84,7 %) und links 57 % (17,17-83,32 %), sowie über der Schläfe rechts 59,17 % (3-90,85 %) und links 60,92 % (4,33-88,05 %). Die Messungen über der Stirn und der Schläfe, sowie über der linken und rechten Gehirnhemisphäre unterschieden sich folglich nicht (vgl. Tab. 16, S. 132 im Anhang).

Die Ergebnisse im Vergleich der 5 verschiedenen zerebralen Messstellen zeigten, dass die Messungen über der Stirn links und rechts die geringsten Messschwankungen und –unterschiede aufwiesen. Daher wurden im Folgenden zur Ermittlung der cSO_2 , des $rcFlow$ und der $rcHb$ nur die Messergebnisse der Stirn rechts und links herangezogen.

4.2 Vergleich postoperativer O2C-Parameter mit klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung

Im Folgenden wird eine Korrelation zwischen den klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung und den zugehörigen postoperativen O2C-Parametern überprüft. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tab. 4 Korrelation klinisch etablierter Parameter mit postoperativen O2C-Parametern

		Laktat [mmol/l]	ZVS [%]	CRT [sek]
cSO ₂ [%]	r	-0,365019	0,544066	
	p	0,000237	0,000000	
ISO ₂ [%]	r	-0,292014	0,446450	
	p	0,004087	0,000016	
rIFlow [AU]	r	-0,148107	0,101731	
	p	0,149842	0,348454	
rIHb [AU]	r	0,192064	-0,076626	
	p	0,060837	0,480551	
pSO ₂ [%]	r			-0,666476
	p			0,000000
rpFlow [AU]	r			-0,494291
	p			0,000000

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Pearson-Korrelationskoeffizient (r)
statistische Signifikanz bei $p \leq 0,05$

(cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; ISO₂: hepatische Sauerstoffsättigung;
rIFlow: relativer hepatischer Blutfluss; rIHb: relative hepatische
Hämoglobinmenge; pSO₂: periphere Sauerstoffsättigung; rpFlow: relativer
peripherer Blutfluss)

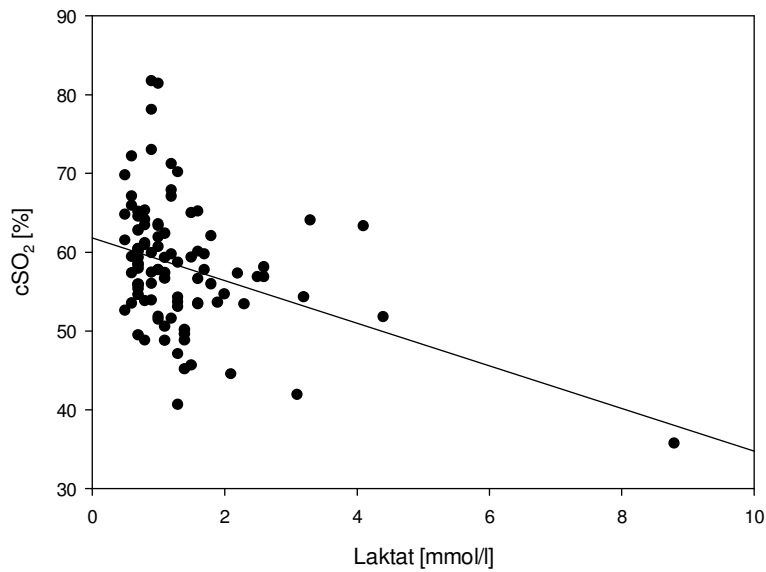


Abb. 7 Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO_2)
signifikante negative Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = -0,365019$)

Zwischen arterieller Laktatkonzentration und cSO_2 lag eine signifikante negative Korrelation vor ($p \leq 0,01$; $r = -0,365019$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Hohe Laktatwerte gingen daher mit einer niedrigen cSO_2 einher.

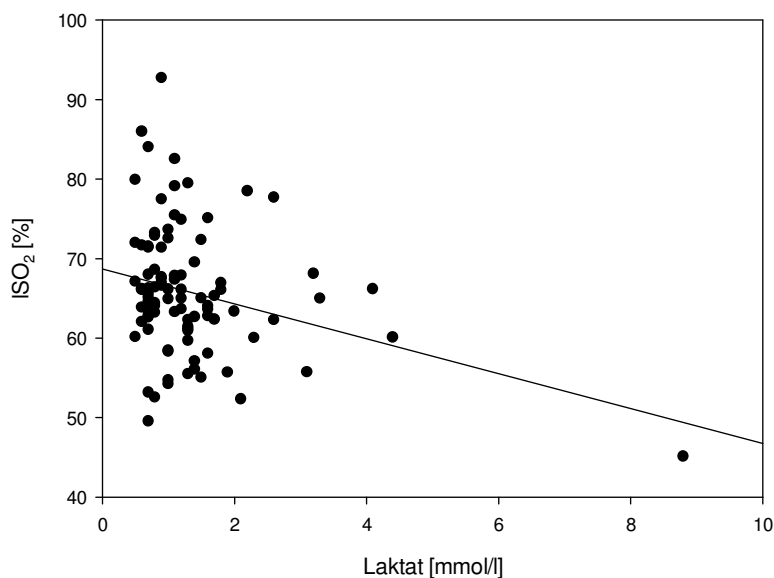


Abb. 8 Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und hepatischer Sauerstoffsättigung (ISO_2)
signifikante negative Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = -0,292014$)

Zwischen arterieller Laktatkonzentration und ISO_2 zeigte sich ebenfalls eine signifikante negative Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = -0,292014$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Hohe Laktatwerte gingen mit einer niedrigen ISO_2 einher.

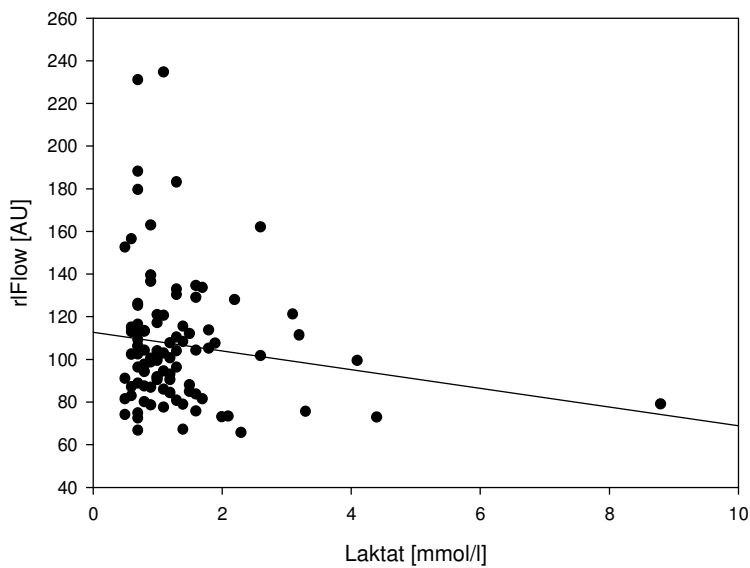


Abb. 9 Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und relativem hepatischem Blutfluss (rIFlow)
($r = -0,148107$)

Zwischen arterieller Laktatkonzentration und rIFlow lag tendenziell eine negative Korrelation vor ($r = -0,148107$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Somit gingen hohe Laktatwerte eher mit einem niedrigen hepatischen Blutfluss einher.

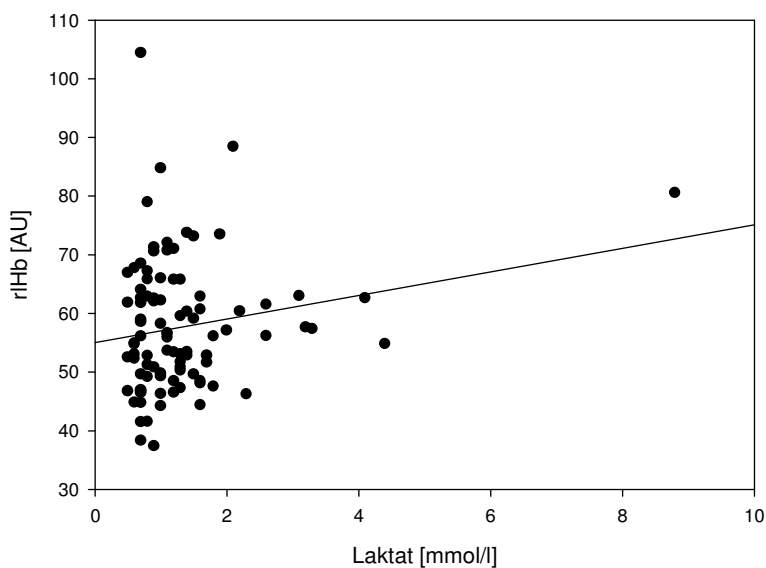


Abb. 10 Korrelation zwischen arterieller Laktatmenge und relativer hepatischer Hämoglobinmenge (rIHb)
($r = 0,192064$)

Zwischen arterieller Laktatkonzentration und rIHb zeigte sich tendenziell eine positive Korrelation ($r = 0,192064$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Somit gingen hohe Laktatwerte eher mit ebenfalls hoher rIHb einher.

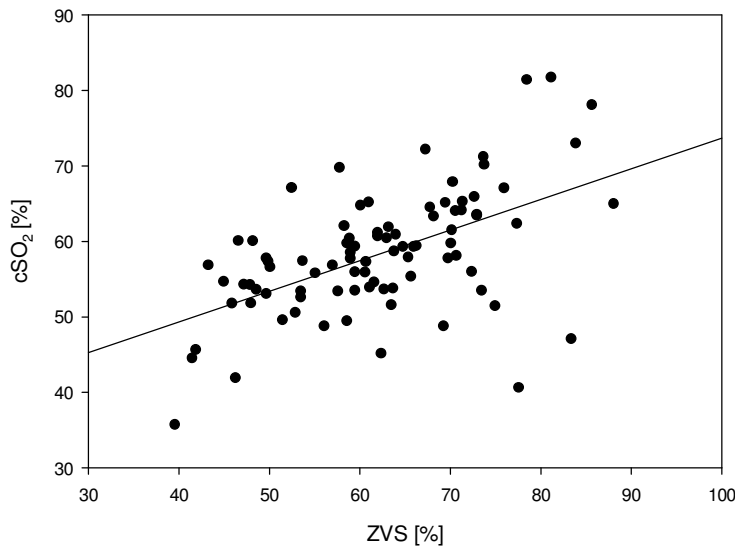


Abb. 11 Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO_2)
signifikante positive Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = 0,544066$)

Zwischen ZVS und cSO_2 lag eine signifikante positive Korrelation vor ($p \leq 0,01$; $r = 0,544066$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Eine niedrige ZVS ging daher mit einer ebenfalls erniedrigten zerebralen Sauerstoffsättigung einher.

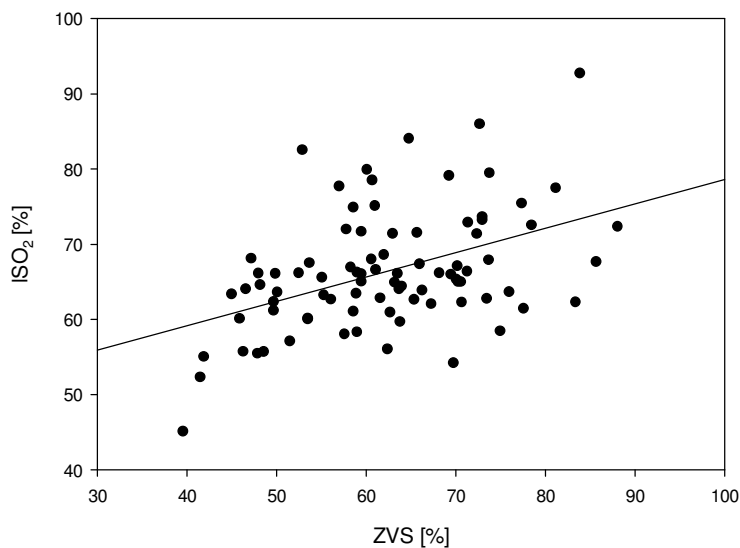


Abb. 12 Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und hepatischer Sauerstoffsättigung (ISO_2)
signifikante positive Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = 0,446450$)

Zwischen ZVS und ISO_2 zeigte sich eine signifikante positive Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = 0,446450$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Eine niedrige ZVS ging mit einer ebenfalls erniedrigten hepatischen Sauerstoffsättigung einher.

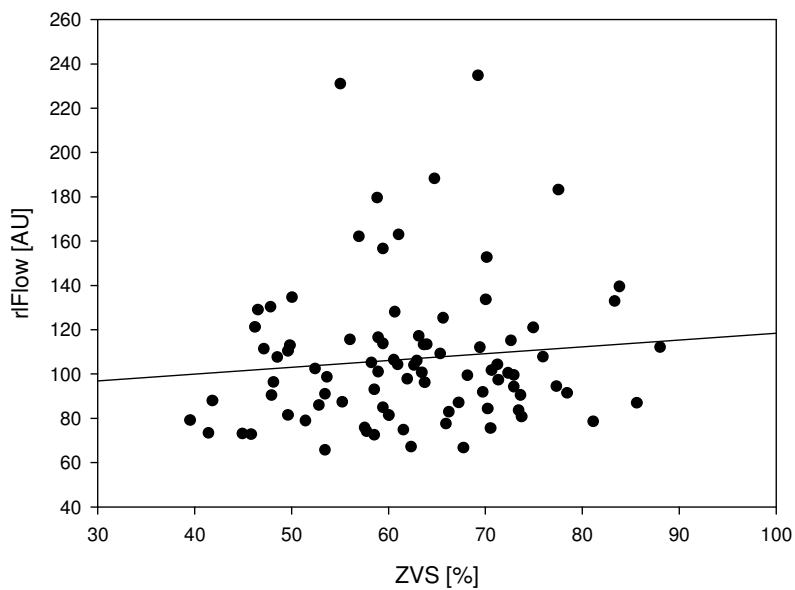


Abb. 13 Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und relativem hepatischem Blutfluss (rIFlow)
($r = 0,101731$)

Zwischen ZVS und rIFlow konnte keine Korrelation gezeigt werden ($r = 0,101731$) (vgl. Tab. 4, S. 45).

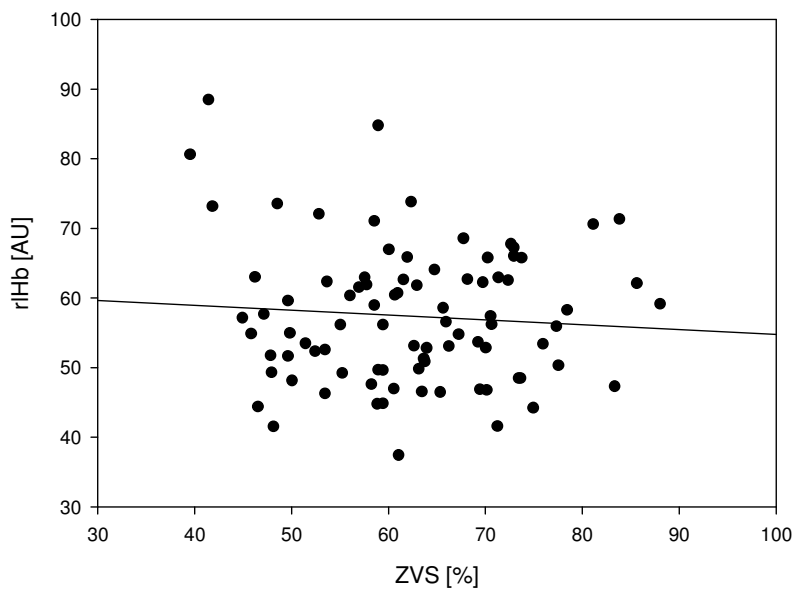


Abb. 14 Korrelation zwischen zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ZVS) und relativer hepatischer Hämoglobinmenge (rHb)
($r = -0,076626$)

Zwischen ZVS und rHb konnte keine Korrelation gezeigt werden ($r = -0,076626$) (vgl. Tab. 4, S. 45).

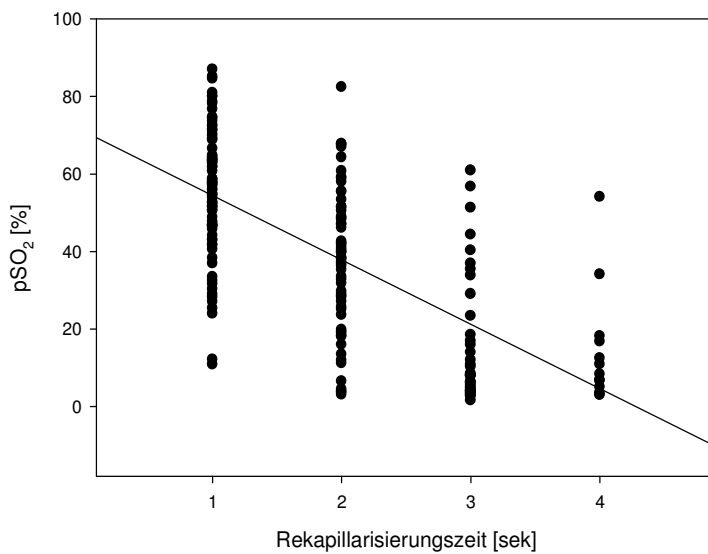


Abb. 15 Korrelation zwischen peripherer Rekapillarisierungszeit (CRT) und peripherer Sauerstoffsättigung (pSO₂)
signifikante negative Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = -0,666476$)

Zwischen peripherer CRT und pSO₂ lag eine signifikante negative Korrelation vor ($p \leq 0,01$; $r = -0,666476$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Somit ging eine hohe periphere CRT mit einer niedrigen pSO₂ einher.

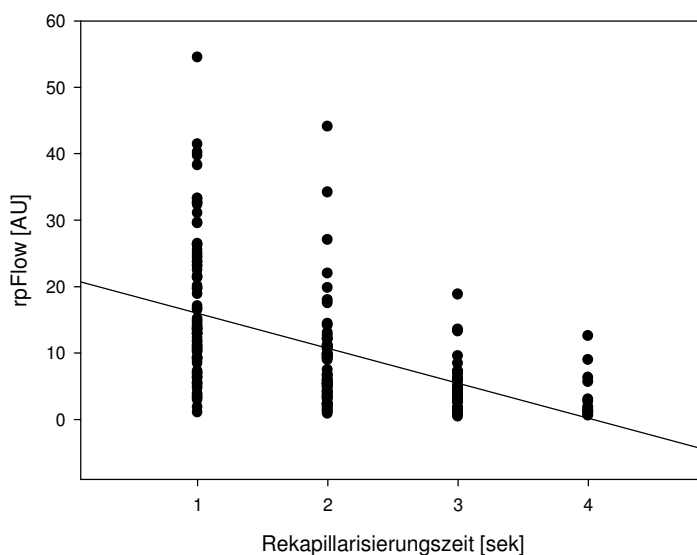


Abb. 16 Korrelation zwischen peripherer Rekapillarisierungszeit (CRT) und relativem peripheren Blutfluss (rpFlow)
signifikante negative Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = -0,494291$)

Zwischen peripherer CRT und rpFlow zeigte sich eine signifikante negative Korrelation ($p \leq 0,01$; $r = -0,494291$) (vgl. Tab. 4, S. 45). Eine hohe periphere CRT ging mit einem niedrigen rpFlow einher.

4.3 Patientenkollektiv der verschiedenen Gruppen

Tab. 5 Patientenkollektiv der verschiedenen Gruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p
Patientenanzahl (n)	22	9	13	6	
Geschlecht (w : m)	15 : 7	6 : 3	6 : 7	3 : 3	0,558258
Alter [Monat]	3,88 (0,10-10,75)	4,25 (1,00-8,00)	0,75 (0,25-4,75)	7,00 (4,00-11,75)	0,000017
Größe [cm]	59,55 (50,00-69,00)	58,00 (55,00-69,00)	54,00 (50,00-86,00)	65,50 (59,00-81,00)	0,003195
Gewicht [kg]	5,15 (3,20-7,80)	5,10 (3,80-7,50)	4,10 (2,70-6,50)	6,68 (5,10-10,10)	0,001367
CPB-Zeit [min]	103 (38-235)	125 (85-204)	147 (29-259)	42 (34-128)	0,005368
RACHS-1-Score	2 (2-6)	2 (2-4)	6 (3-6)	2 (2-2)	0,000002

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$
(CPB: cardiopulmonary bypass)

Die vollständige statistische Auswertung ist im Anhang in Tab. 17 bis Tab. 24 auf den Seiten 133 bis 134 aufgeführt.

Im Vorfeld der Auswertung musste ein Kind aufgrund fehlgeschlagener O2C-Messungen ausgeschlossen werden, was möglicherweise durch seine sehr dunkle Hautfarbe bedingt war. Die starke Hautpigmentierung interferierte scheinbar die optische Messtechnik des O2C.

Die übrigen 50 Neugeborenen und Säuglinge wurden wie oben beschrieben in vier verschiedene Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1 enthielt insgesamt 22 Patienten mit biventrikulär azyanotischen Herzfehlern. 15 der 22 Patienten waren weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 3,88 Monate, der Range lag zwischen 0,1 und 10,75 Monaten. In der 1. Gruppe waren die Patienten durchschnittlich 59,55 cm (50-69 cm) groß und 5,15 kg (3,2-7,8 kg) schwer. Sie hatten eine CBP-Zeit von durchschnittlich 103 min (38-235 min) und kamen auf eine RACHS-1-Score von 2 (2-6) (*vgl. Tab. 5, S. 51*).

In Gruppe 2 wurden insgesamt 9 Patienten eingeteilt, welche biventrikulär zyanotische Herzfehler aufwiesen. 6 der 9 Patienten waren weiblich. Die Patienten waren durchschnittlich 4,25 Monate (1-8 Monate) alt, wogen 5,1 kg (3,8-7,5 kg) und waren 58 cm (55-69 cm) groß. Die Zeit am kardiopulmonalen Bypass betrug zwischen 85 und 204 min (Median: 125 min) und der RACHS-1-Score nahm im Mittel einen Wert von 2 (2-4) an (*vgl. Tab. 5, S. 51*).

Die dritte Gruppe bildete sich aus insgesamt 13 Kindern, 6 weiblich und 7 männlich, mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer palliativen Stadium-1-Operation. Das Alter betrug durchschnittlich 0,75 Monate (0,25-4,75 Monate), die Größe 54 cm (50-86 cm) und das Gewicht 4,1 kg (2,7-6,5 kg). Die Patienten kamen auf einen RACHS-1-Score von 6 (2-6) und hatten eine CPB-Zeit von durchschnittlich 147 min (29-259 min) (*vgl. Tab. 5, S. 51*).

Die Gruppe 4 umfasste 6 Neugeborene und Säuglinge mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer bidirektionalen Glenn-Operation. In dieser Gruppe war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen (3:3). Die Patienten waren zwischen 4 und 11,75 Monate (Median: 7 Monate) alt, wogen 5,1 bis 10,1 kg (Median: 6,68 kg) und waren 59 bis 81 cm (Median: 65,5 cm) groß. Die CPB-Zeit erstreckte sich von 34 bis 128 min (Median: 42 min) und der RACHS-1-Score lag bei 2 (*vgl. Tab. 5, S. 51*).

Die verschiedenen Parameter unterschieden sich bis auf die Geschlechterverteilung signifikant zwischen den vier Gruppen (*vgl. Tab. 5, S. 51*). In Bezug auf das Alter und somit auch die Größe und das Gewicht wiesen Neugeborene und Säuglinge vor palliativer bidirektionaler Glenn-Operation (Gruppe 4) signifikant höhere Ergebnisse auf als Patienten mit biventrikulär azyanotischen Herzfehlern (Gruppe 1; Alter: $p = 0,012$, Größe: $p = 0,028$, Gewicht: $p = 0,009$) oder bevorstehender palliativer Stadium-1-Operation (Gruppe 3; Alter: $p = 0,000$, Größe: $p = 0,001$, Gewicht: $p = 0,001$). Letztere waren nicht nur im Vergleich zur 4. Gruppe, sondern auch zur Gruppe 1 ($p = 0,005$) und 2 ($p = 0,012$) signifikant jüngere Patienten (*vgl. Tab. 21, S. 133 im Anhang*). Während der palliativen bidirektionalen Glenn-Operation (Gruppe 4) wurde im Mittel die kürzeste und während der palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 3) die längste CPB-Zeit benötigt. Daher unterschied sich die CPB-Zeit zwischen diesen Gruppen signifikant ($p = 0,037$). Ebenso wurde im Vergleich zur Gruppe 4 eine signifikant höhere CBP-Zeit während der Korrekturoperation biventrikulär zyanotischer Herzfehler (Gruppe 2) benötigt ($p = 0,012$) (*vgl. Tab. 22, S. 134 im Anhang*). Der RACHS-1-Score der Gruppe 3 unterschied sich signifikant von dem der anderen 3 Gruppen (jeweils $p = 0,000$) (*vgl. Tab. 24, S. 134 im Anhang*).

4.4 Vergleich der präoperativ erhobenen Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen

Im Folgenden werden die präoperativ erhobenen Parameter zwischen den vier verschiedenen Gruppen verglichen, um vor der Operation bestehende, pathophysiologisch bedingte Unterschiede aufzudecken und zu berücksichtigen.

Tab. 6 Präoperativ erhobene Parameter

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p
aSO₂ [%]	98,00 (94,00-100,00)	93,50 (90,00-98,00)	95,40 (80,00-98,00)	83,00 (76,00-85,00)	0,000002
Hb [g/dl]	11,40 (9,80-15,50)	12,20 (8,40-14,60)	14,90 (0,57-0,75)	15,50 (13,60-16,30)	0,000032
cSO₂ [%]	53,83 (35,15-83,32)	58,47 (37,78-65,87)	56,58 (31,35-65,12)	48,70 (31,60-53,52)	0,002862
rcFlow [AU]	81,64 (53,92-109,81)	83,04 (64,20-133,20)	73,90 (52,17-121,03)	81,20 (54,51-105,79)	0,229954
rcHb [AU]	73,80 (42,8-114,93)	66,94 (44,00-122,89)	74,94 (49,10-96,45)	78,00 (63,33-123,43)	0,369705
cFTOE	0,46 (0,14-0,63)	0,40 (0,28-0,59)	0,41 (0,28-0,61)	0,48 (0,33-0,63)	0,232942
acDO₂ [mg/dl]	6,68 (3,45-10,32)	6,36 (4,23-8,54)	7,43 (3,98-9,86)	8,30 (4,58-10,53)	0,102079
aCMRO₂ [AU]	5,57 (2,31-9,31)	5,47 (3,58-8,30)	5,47 (3,13-9,21)	7,21 (2,55-9,22)	0,406106

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$

(aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz)

Die vollständige statistische Auswertung ist im Anhang in Tab. 25 bis Tab. 29 auf den Seiten 135 bis 137 aufgeführt.

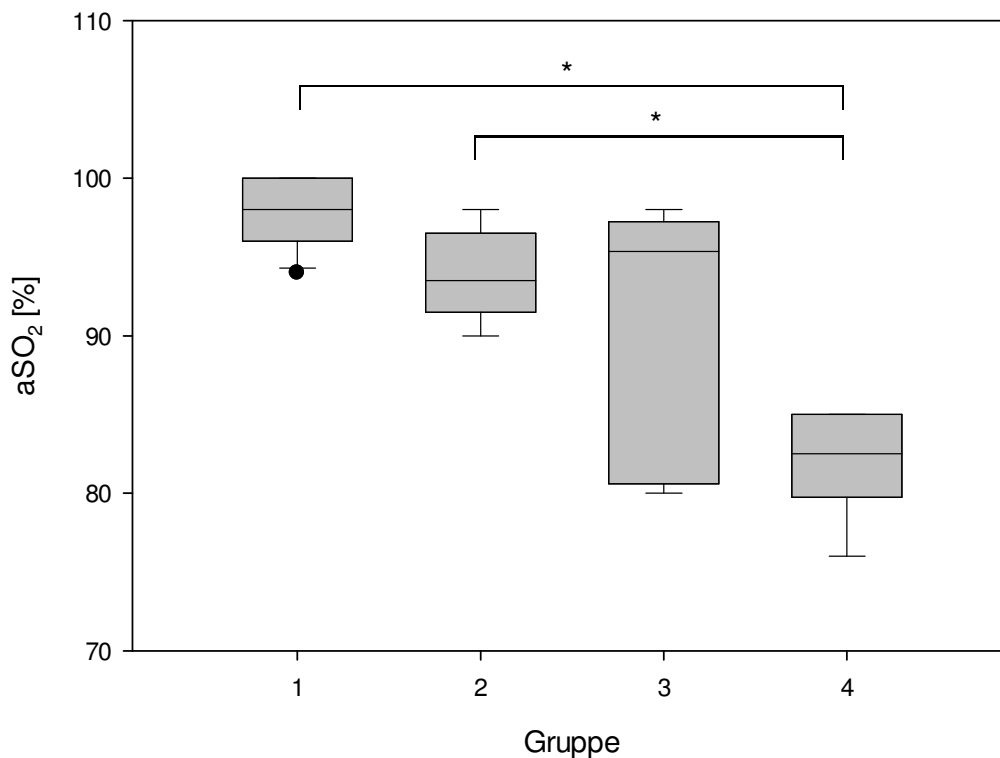


Abb. 17 Präoperative arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂)
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) unterschied sich signifikant zwischen den verschiedenen Gruppen (vgl. Tab. 6, S. 54).

Neugeborene und Säuglinge, die vor einer bidirektionalen Glenn-Operation standen (Gruppe 4), wiesen eine signifikant niedrigere aSO₂ auf (83 % (76-85 %)) als Patienten mit biventrikulären Herzfehlern (Gruppe 1 (98 % (94-100 %)), $p = 0,000$) und Gruppe 2 (93,5 % (90-98 %)), $p = 0,008$) (vgl. Tab. 29, S. 137 im Anhang). Dennoch zeigte sich ebenso bei Neugeborenen und Säuglingen mit biventrikulär zyanotischen und funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 2 und 3 (95,4 % (80-98 %))) eine Tendenz zu niedrigeren aSO₂-Werten im Vergleich zu Kindern mit biventrikulär azyanotischen Herzfehlern (Gruppe 1). Patienten, die vor einer palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 3) standen, wiesen zudem eine große Streubreite der aSO₂-Werte auf.

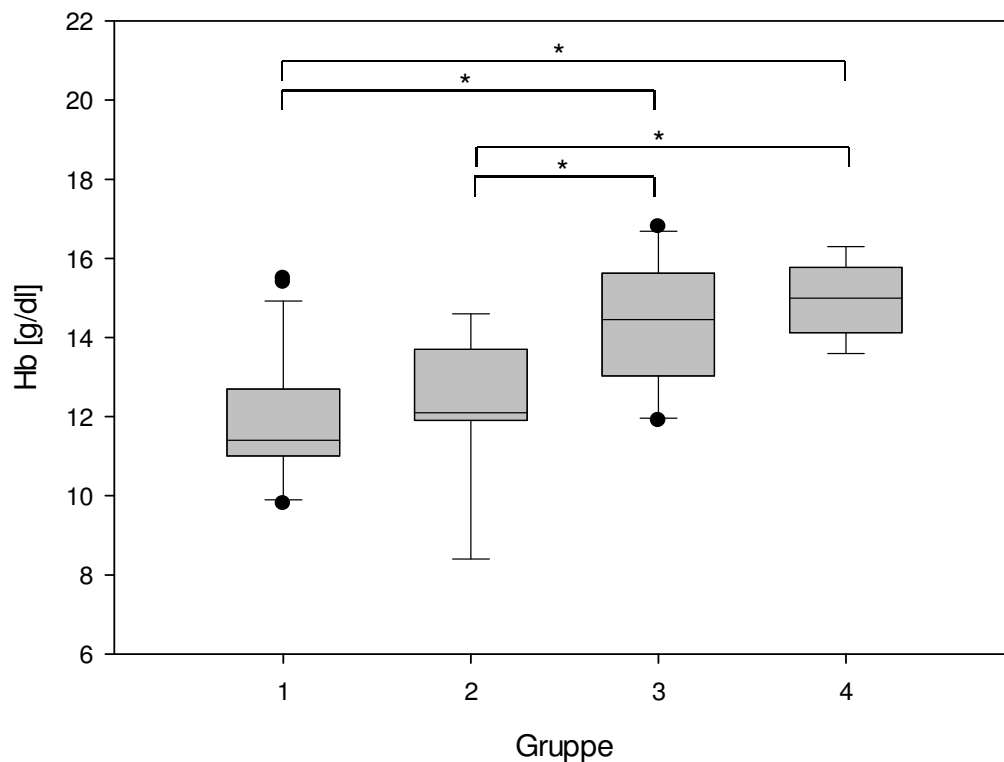


Abb. 18 Präoperative Hämoglobinmenge im Blut (Hb)

* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Die Hämoglobinmenge im Blut (Hb) unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den vier Gruppen (vgl. Tab. 6, S. 54).

Neugeborene und Säuglinge mit biventrikulären Herzfehlern (Gruppe 1 (11,4 g/dl (9,8-15,5 g/dl)) und Gruppe 2 (12,2 g/dl (8,4-14,6 g/dl))) wiesen präoperativ eine signifikant niedrigere Hämoglobinmenge auf als Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern (Gruppe 3 (14,9 g/dl (12,0-16,8 g/dl)), $p = 0,001$ bzw. $p = 0,042$) und 4 (15,5 g/dl (13,6-16,3 g/dl), $p = 0,000$ bzw. $p = 0,016$)) (vgl. Tab. 28, S. 135 im Anhang).

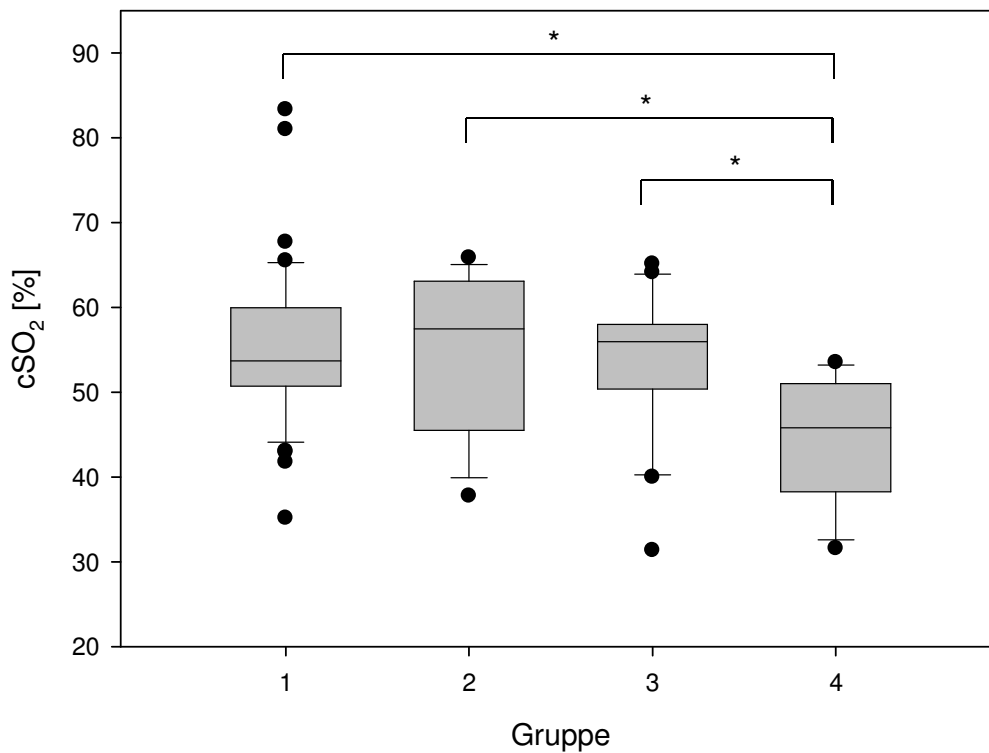


Abb. 19 Präoperative zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂)
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) unterschied sich zwischen den vier Gruppen signifikant (vgl. Tab. 6, S. 54).

Neugeborene und Säuglinge vor palliativer bidirektionaler Glenn-Operation (Gruppe 4 (48,7 % (31,6-53,52 %))) wiesen eine signifikant niedrigere cSO₂ auf als die Patienten der anderen drei Gruppen (Gruppe 1 (53,83 % (35,15-83,32 %)), $p = 0,001$), Gruppe 2 (58,47 % (37,78-65,87 %)), $p = 0,012$), Gruppe 3 (56,58 % (31,35-65,12 %)), $p = 0,024$) (vgl. Tab. 28, S. 135 im Anhang).

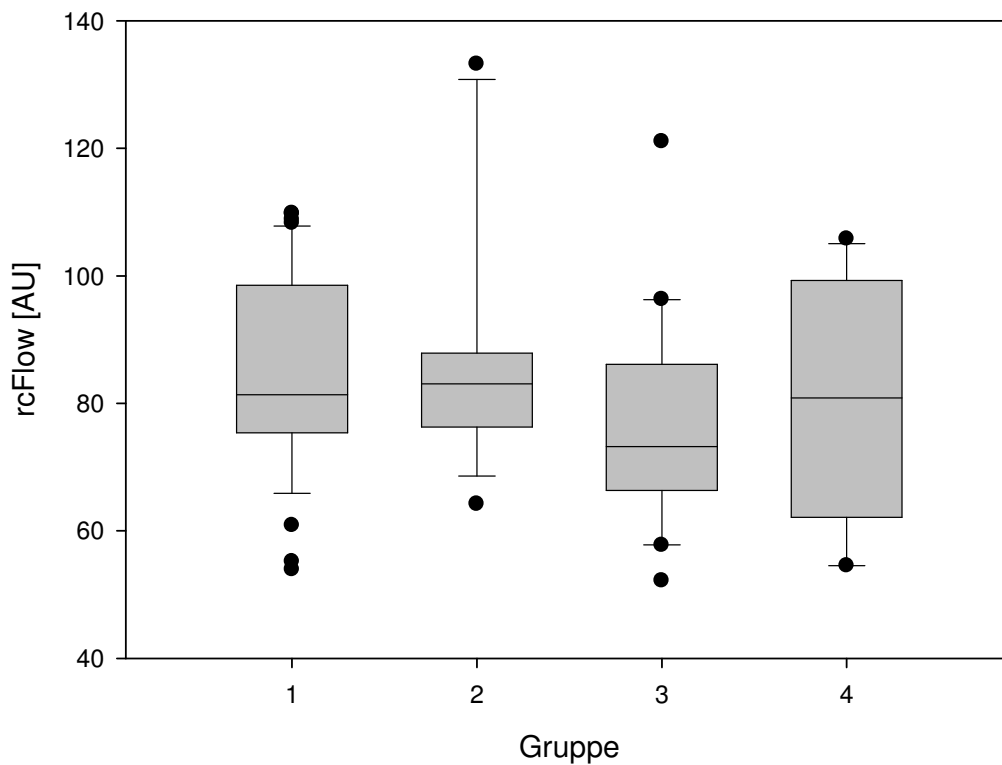


Abb. 20 Präoperativer relativer zerebraler Blutfluss (rcFlow)

In Bezug auf den präoperativen relativen zerebralen Blutfluss (rcFlow) unterschieden sich die vier Gruppen nicht (vgl. Tab. 6, S. 54).

Dennoch konnte für Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Stadium-1-Operation (Gruppe 3), im Vergleich zu Patienten mit biventrikulären Herzfehlern (Gruppe 1 und 2) und funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Glenn-Operation (Gruppe 4), ein tendenziell erniedrigter rcFlow gezeigt werden.

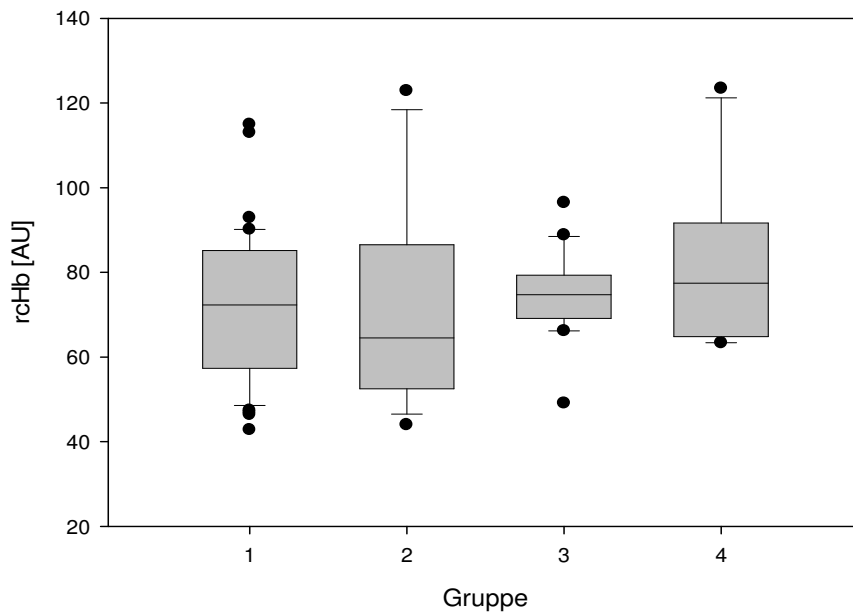


Abb. 21 Präoperative relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb)

Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) unterschied sich zwischen den vier Gruppen nicht (vgl. Tab. 6, S. 54).

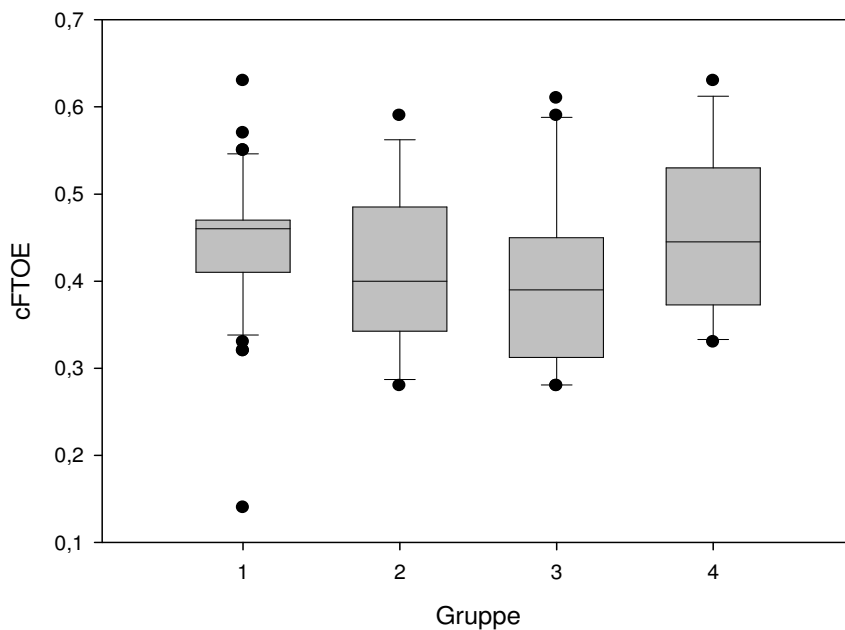


Abb. 22 Präoperative zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)

In Bezug auf die zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE) konnte zwischen den vier Gruppen kein Unterschied detektiert werden (vgl. Tab. 6, S. 54).

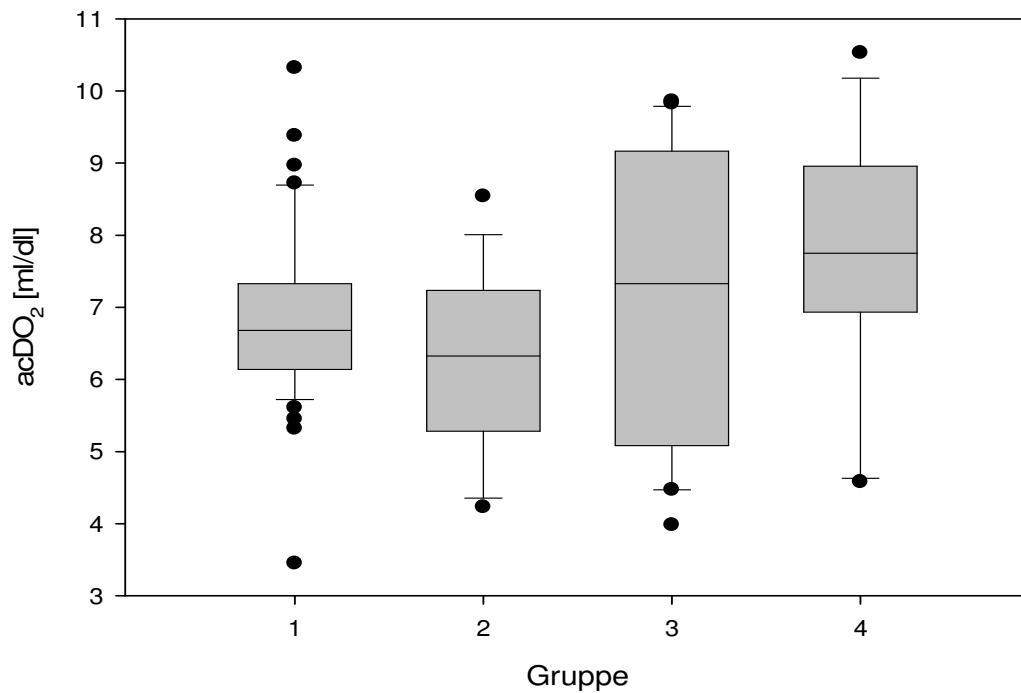


Abb. 23 Präoperative arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

Ebenso zeigte sich zwischen den vier Gruppen präoperativ kein Unterschied in der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) (vgl. Tab. 6, S. 54). Dennoch konnte für Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern (Gruppe 3 und 4) im Vergleich zu Patienten mit biventrikulären Herzfehlern (Gruppe 1 und 2) eine tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant höhere acDO₂ gezeigt werden.

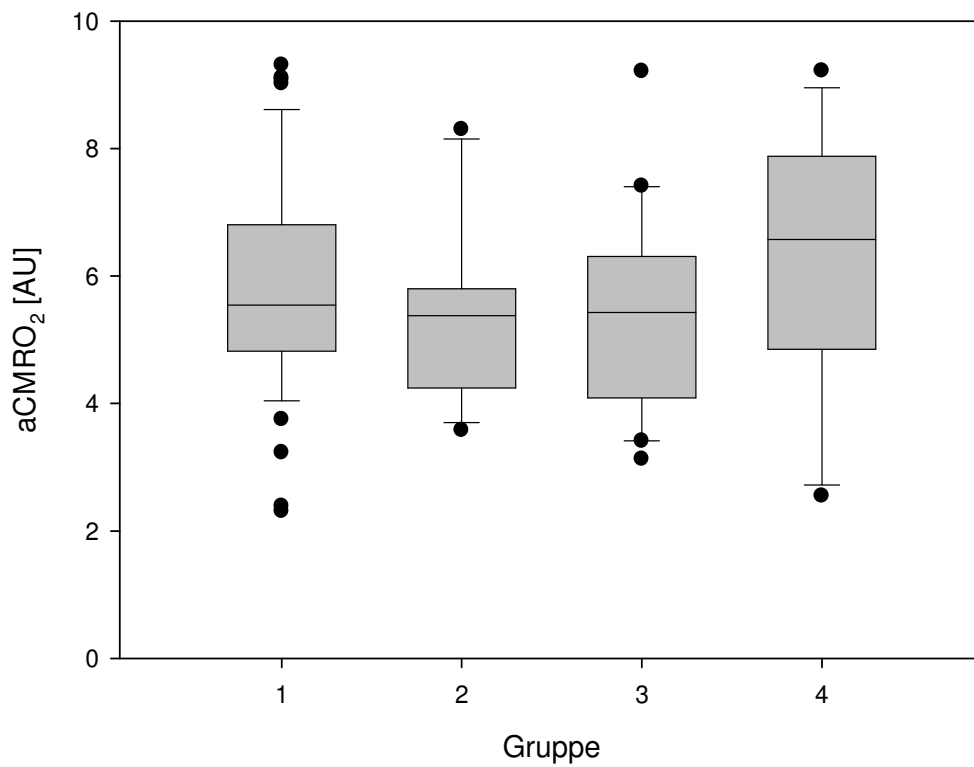


Abb. 24 Präoperativer annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO₂)

Auch für den präoperativen annähernden zerebralen Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) konnte zwischen den vier Gruppen kein Unterschied gezeigt werden (vgl. Tab. 6, S. 54).

4.5 Vergleich der postoperativ erhobenen Parameter zwischen den verschiedenen Gruppen

Im Folgenden werden die zum zweiten postoperativen Zeitpunkt erhobenen Parameter zwischen den vier verschiedenen Gruppen verglichen, um operationsbedingte Unterschiede aufzudecken. Im Mittel wurde diese 3. Messung 26 h (24- 52 h) nach Operation durchgeführt.

Tab. 7 Postoperativ erhobene Parameter

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p
aSO₂ [%]	97,60 (94,40-99,50)	97,55 (94,60-98,80)	80,95 (74,80-92,10)	81,50 (78,30-90,00)	0,000000
Hb [g/dl]	11,10 (9,00-15,60)	12,60 (9,80-15,90)	14,70 (10,50-17,00)	13,80 (11,30-15,60)	0,00047
cSO₂ [%]	61,67 (46,76-81,82)	61,30 (43,07-84,70)	55,75 (35,33-64,96)	57,94 (46,67-64,27)	0,001113
rcFlow [AU]	83,50 (43,04-250,98)	80,06 (59,03-178,56)	72,21 (44,95-204,29)	87,92 (64,86-146,95)	0,428354
rcHb [AU]	65,30 (42,10-111,35)	65,21 (45,96-82,53)	80,19 (47,53-139,60)	69,12 (53,13-99,11)	0,013217
cFTOE	0,37 (0,17-0,52)	0,38 (0,14-0,56)	0,32 (0,20-0,54)	0,31 (0,23-0,41)	0,184269
acDO₂ [mg/dl]	5,34 (2,86-9,33)	5,92 (2,39-11,71)	5,06 (2,75-8,54)	4,34 (3,04-6,94)	0,123763
aCMRO₂ [AU]	4,64 (1,96-12,98)	4,44 (2,28-11,18)	3,91 (1,97-6,88)	3,84 (2,51-8,32)	0,124724
MAD [mmHg]	59 (46-77)	61 (48-67)	57 (48-72)	65 (51-79)	0,134104
Laktat [mmol/l]	0,90 (0,50-1,60)	1,30 (0,70-1,80)	1,45 (0,70-3,30)	0,75 (0,60-0,80)	0,000581
ZVS [%]	64,80 (49,70-88,10)	59,60 (50,10-78,50)	66,15 (46,00-83,40)	62,80 (49,90-64,00)	0,377927

4. Ergebnisse

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p
VIS	8,60 (0-17,10)	13,60 (8,00-21,10)	14,00 (6,70-23,40)	5,30 (0-10,70)	0,000143

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$
(aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; ZVS: zentralvenöse Sättigung; VIS: vasoactiv inotropic score)

Die vollständige statistische Auswertung ist im Anhang in Tab. 30 bis Tab. 34 auf den Seiten 138 bis 141 aufgeführt.

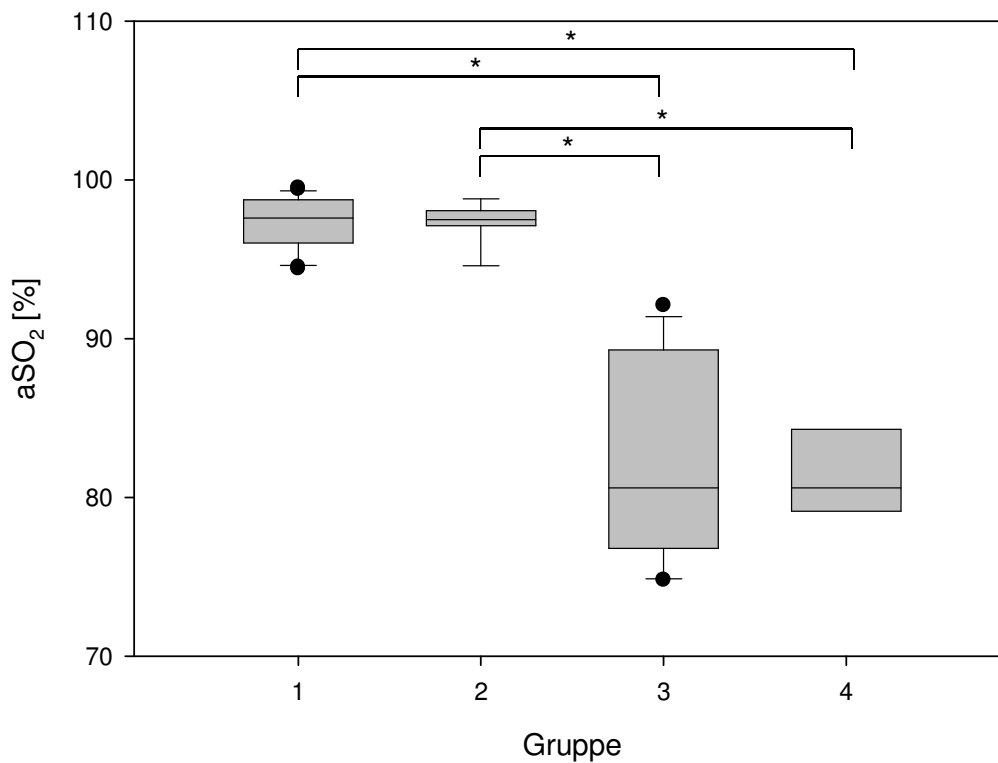


Abb. 25 Postoperative arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂)
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) unterschied sich auch postoperativ signifikant zwischen den vier Gruppen (vgl. Tab. 7, S. 62).

Patienten, die eine korrigierende Herzoperation bekamen (Gruppe 1 (97,6 % (94,4-99,5 %)) und 2 (97,55 % (94,6-98,8 %))), zeigten signifikant höhere aSO₂-Werte als Neugeborene und Säuglinge nach einer palliativen Operation (Gruppe 3 (80,95 % (74,8-92,1 %)), jeweils $p = 0,000$) und 4 (81,5 % (78,3-90 %)), jeweils $p = 0,001$) (vgl. Tab. 34, S. 141 im Anhang).

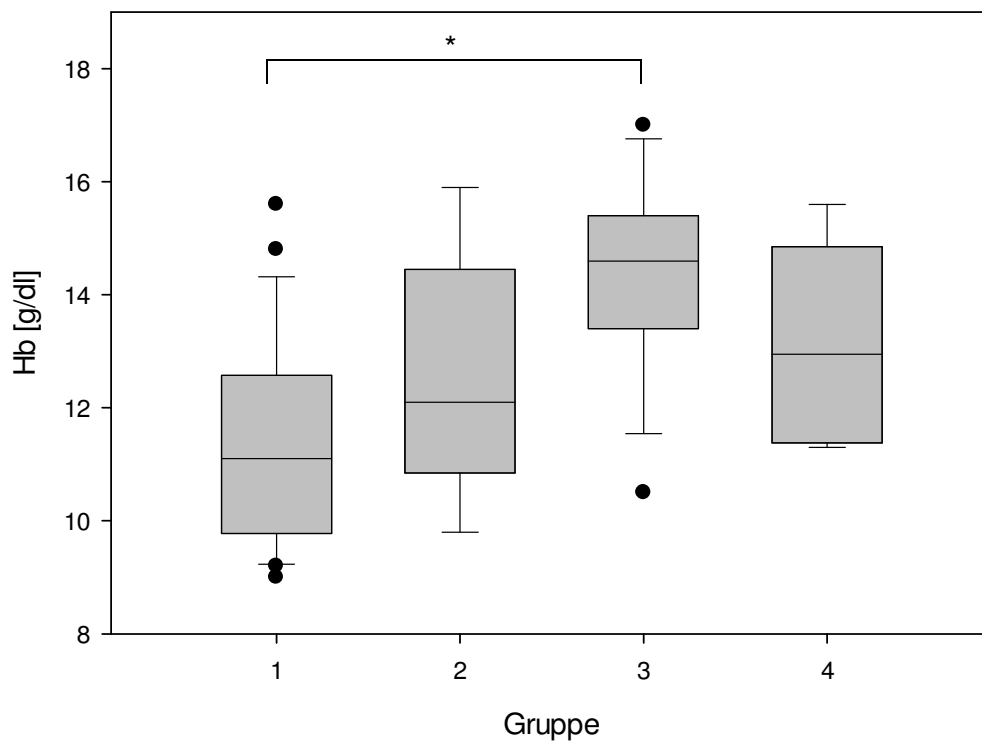


Abb. 26 Postoperative Hämoglobinmenge im Blut (Hb)
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Die postoperative Hämoglobinmenge (Hb) der vier Gruppen unterschied sich ebenfalls signifikant (*vgl. Tab. 7, S. 62*).

Neugeborene und Säuglinge nach einer palliativen Stadium-1-Operation (14,7 g/dl (10,5-17 g/dl)) wiesen signifikant höhere Hb-Werte auf als Patienten mit biventrikulär azyanotischen Herzfehlern nach einer Korrekturoperation (Gruppe 1 (11,1 g/dl (9-15,6 g/dl), $p = 0,000$)) (*vgl. Tab. 33, S. 139 im Anhang*).

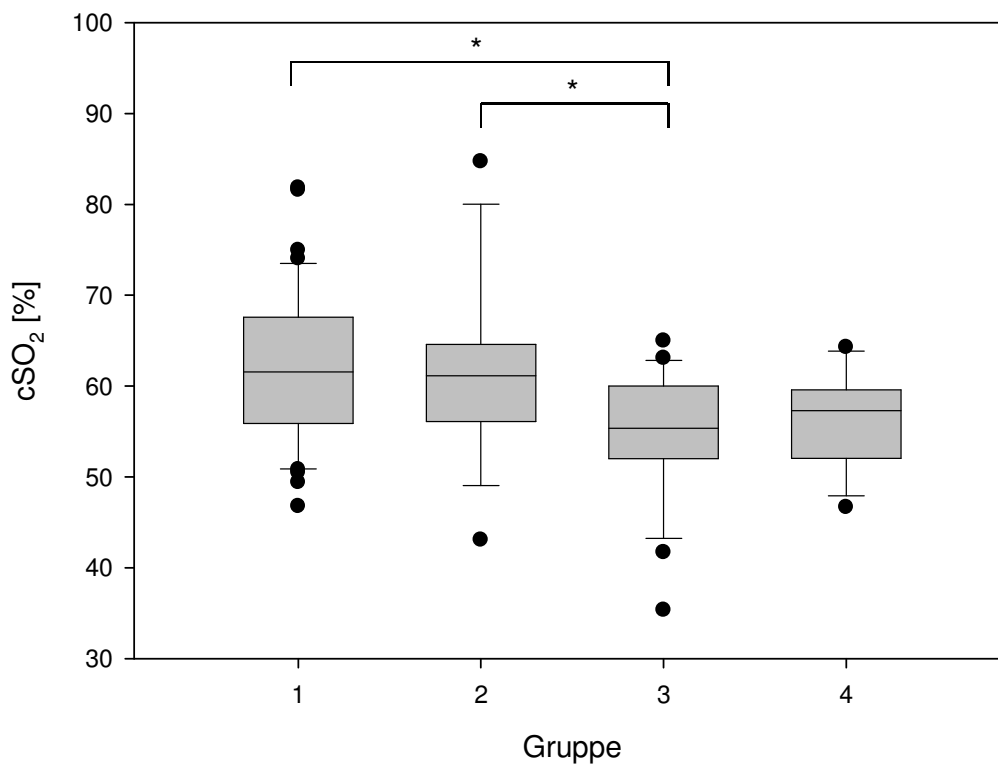


Abb. 27 Postoperative zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂)
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

In Bezug auf die postoperative zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) lag ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen vor (vgl. Tab. 7, S. 62). Neugeborene und Säuglinge nach einer palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 3 (55,75 % (35,33-64,96 %))) zeigten eine signifikant niedrigere cSO₂ als Patienten nach einer Korrekturoperation (Gruppe 1 (61,67 % (46,76-81,82 %)), $p = 0,002$) und 2 (61,3 % (43,07-84,7 %), $p = 0,032$) (vgl. Tab. 33, S. 139 im Anhang). Für Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation (Gruppe 4 (57,94 % (46,67-64,27 %))) konnte im Vergleich zu Patienten nach einer Korrekturoperation (Gruppe 1 und 2) eine tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant niedrigere cSO₂ gezeigt werden.

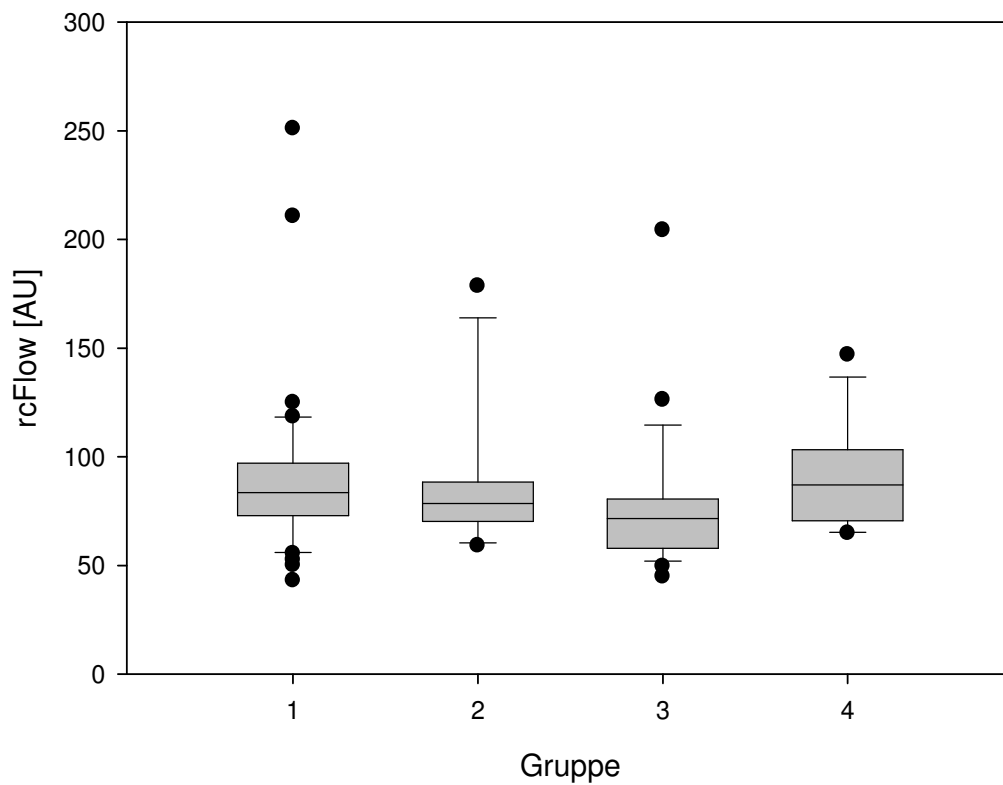


Abb. 28 Postoperativer relativer zerebraler Blutfluss (rcFlow)

Der postoperative relative zerebrale Blutfluss (rcFlow) unterschied sich zwischen den vier Gruppen nicht (*vgl. Tab. 7, S. 62*).

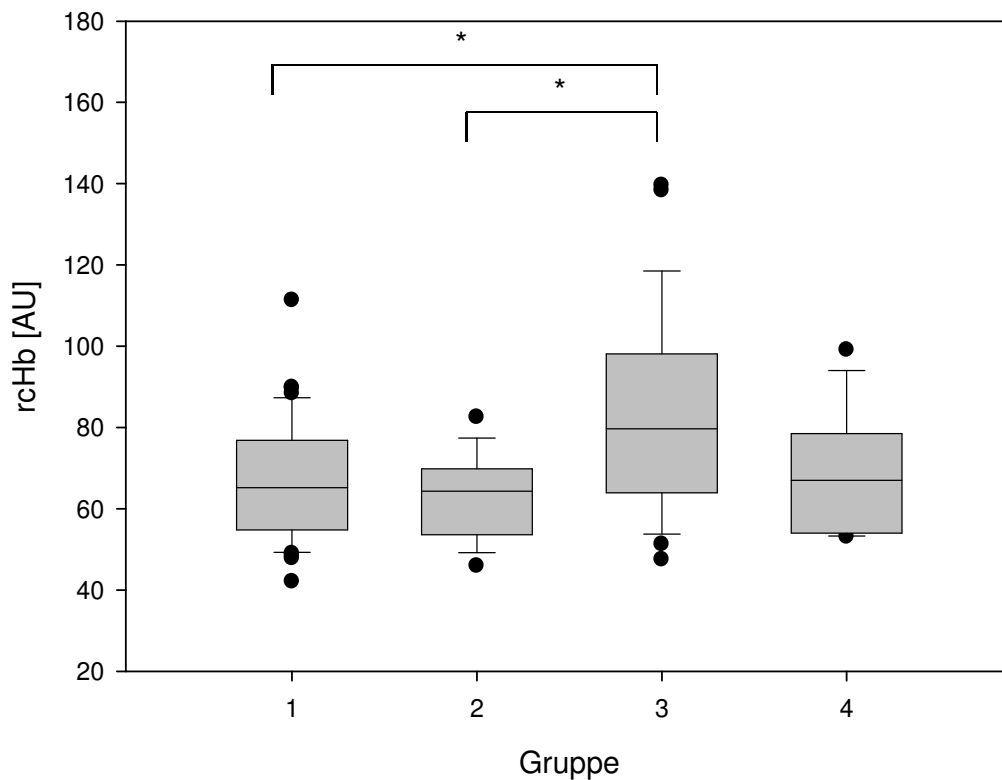


Abb. 29 Postoperative relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb)
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Die postoperative relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) unterschied sich signifikant zwischen den vier Gruppen (vgl. Tab. 7, S. 62).

Neugeborene und Säuglinge nach einer palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 3 (80,19 AU (47,53-139,6 AU))) zeigten signifikant höhere rcHb-Werte als Patienten nach einer Korrekturoperation (Gruppe 1 (65,3 AU (42,1-111,35 AU), $p = 0,034$) und 2 (65,21 AU (45,96-82,53 AU), $p = 0,006$)) (vgl. Tab. 34, S. 141 im Anhang).

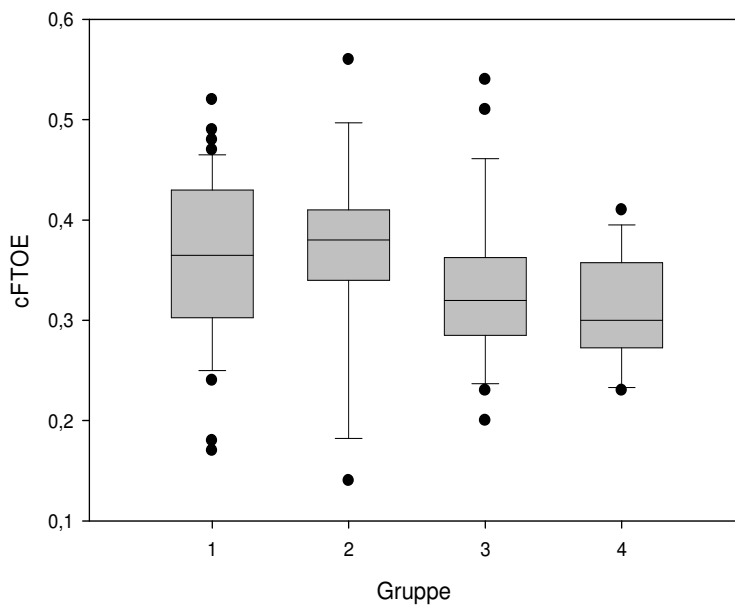


Abb. 30 Postoperative zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)

In Bezug auf die zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE) lag postoperativ zwischen den vier Gruppen kein signifikanter Unterschied vor (*vgl. Tab. 7, S. 62*). Lediglich eine tendenziell niedrigere cFTOE konnte bei Patienten nach einer palliativen Operation (Gruppe 3 und 4) angenommen werden.

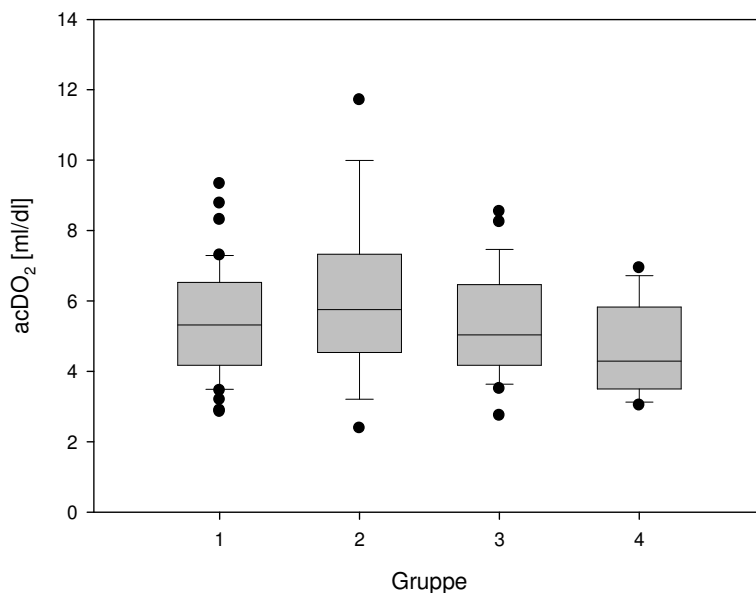


Abb. 31 Postoperative arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

Die postoperative arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂) unterschied sich zwischen den vier Gruppen nicht (*vgl. Tab. 7, S. 62*).

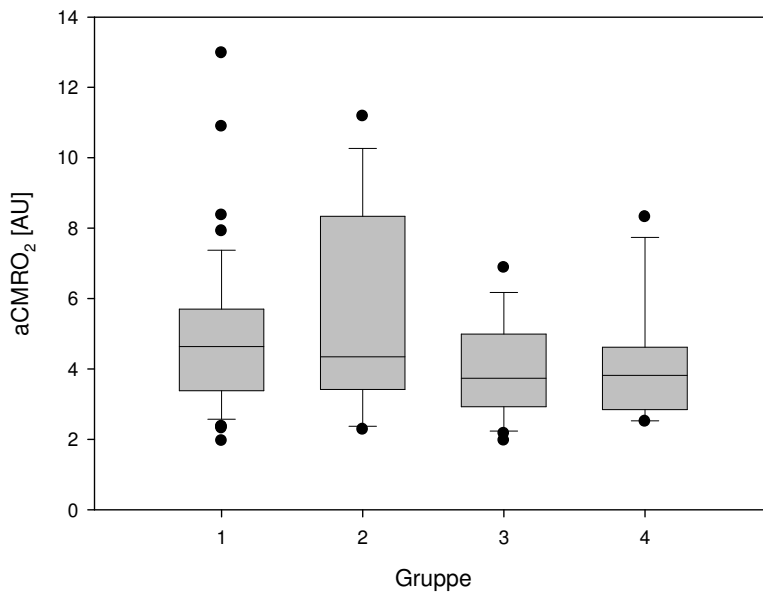


Abb. 32 Postoperativer annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO₂)

In Bezug auf den postoperativen annähernden zerebralen Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) lag zwischen den vier Gruppen kein signifikanter Unterschied vor (vgl. Tab. 7, S. 62).

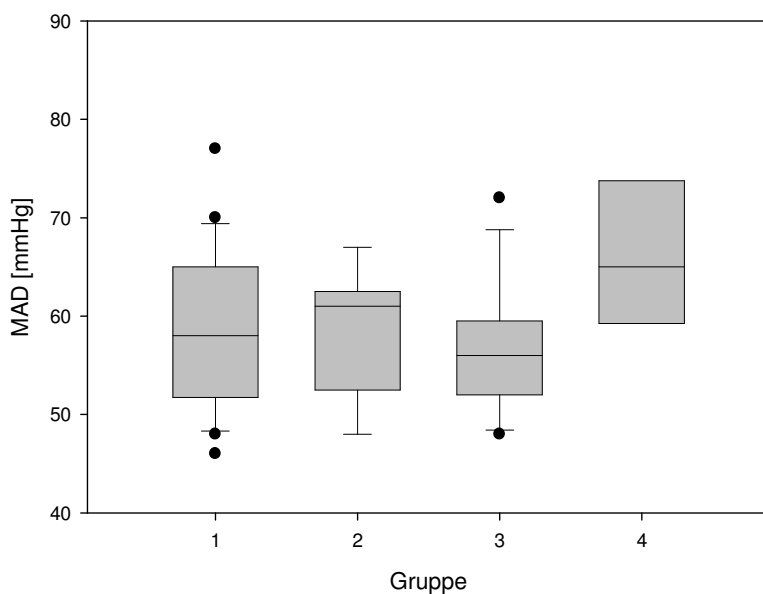


Abb. 33 Postoperativer mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Der postoperative mittlere arterielle Blutdruck (MAD) unterschied sich zwischen den vier Gruppen nicht (vgl. Tab. 7, S. 62). Lediglich für Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation (Gruppe 4) konnte ein tendenziell höherer MAD gezeigt werden.

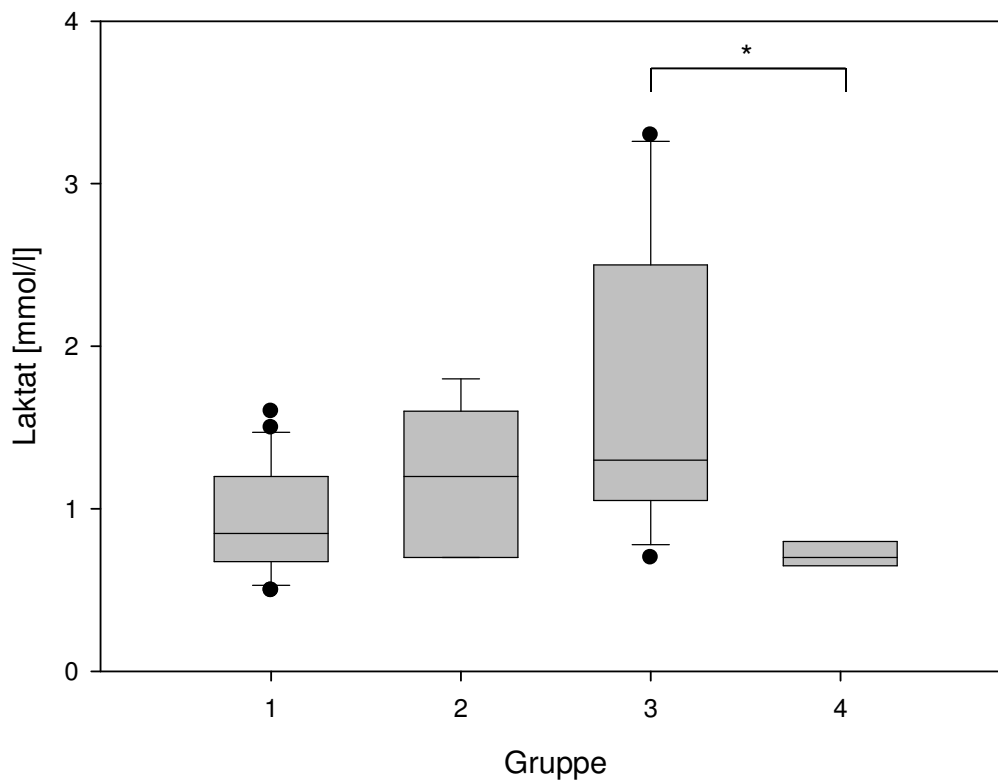


Abb. 34 Postoperative arterielle Laktatkonzentration
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Bezüglich der arteriellen Laktatkonzentration konnte postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen gezeigt werden (vgl. Tab. 7, S. 62).

Patienten, bei denen eine palliative Stadium-1-Operation durchgeführt wurde (Gruppe 3 (1,45 mmol/l (0,7-3,3 mmol/l))) wiesen signifikant höhere Laktatwerte auf als Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation (Gruppe 4 (0,75 mmol/l (0,6-0,8 mmol/l), $p = 0,013$)) (vgl. Tab. 34, S. 141 im Anhang).

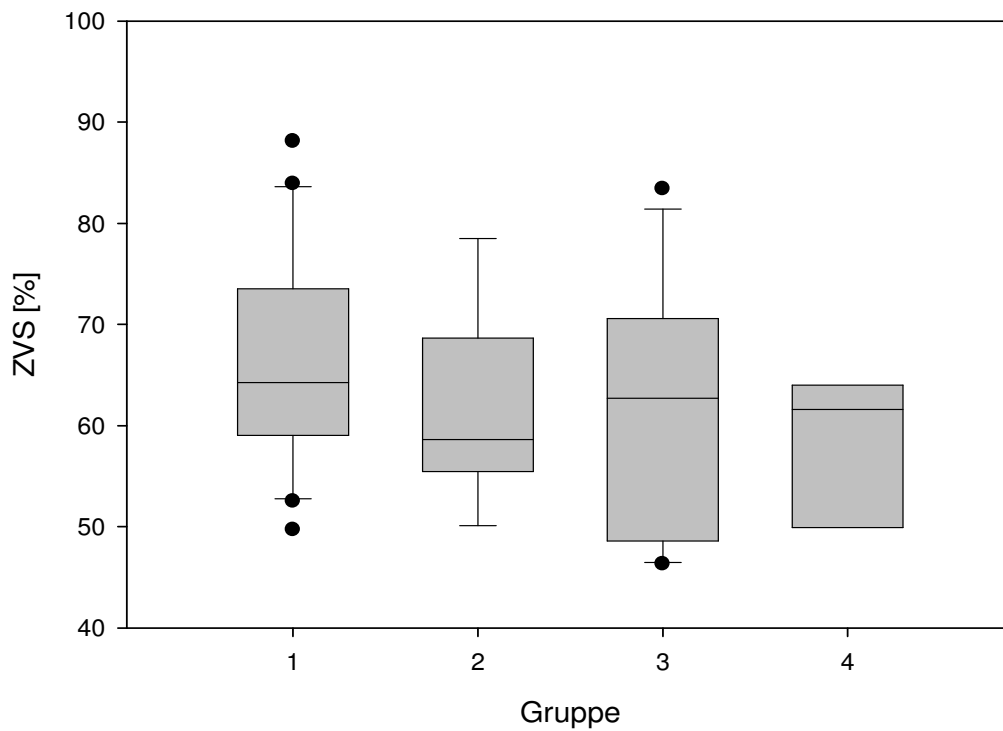


Abb. 35 Postoperative zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS)

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS) unterschied sich postoperativ nicht zwischen den vier Gruppen (vgl. Tab. 7, S. 62).

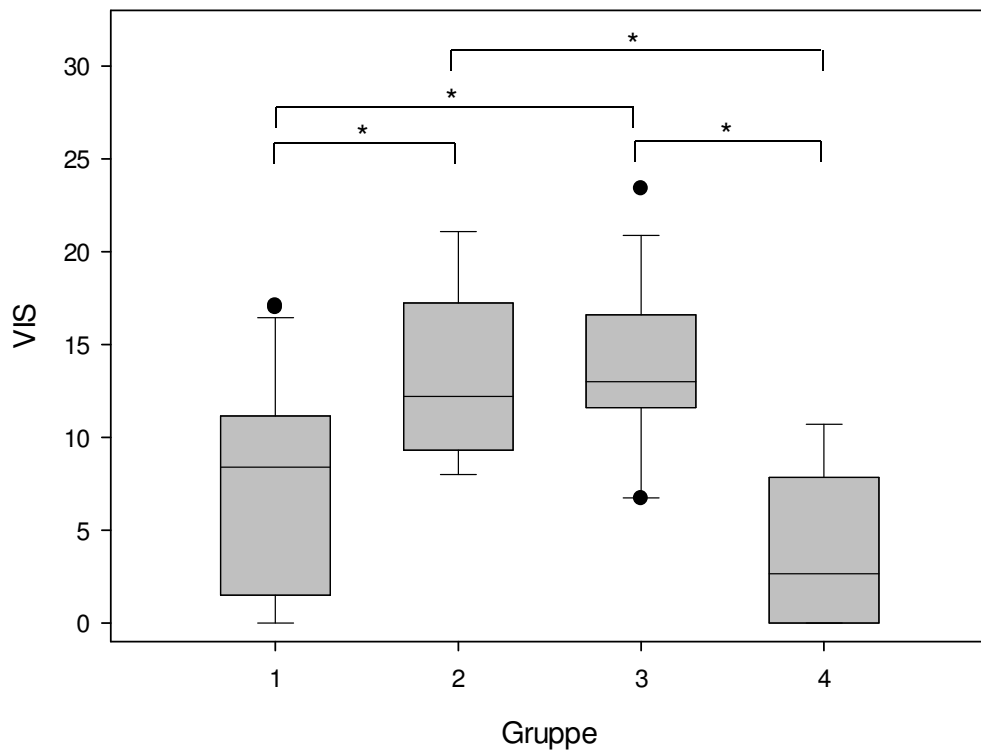


Abb. 36 Postoperativer vasoactive-inotropic Score (VIS)
* statistisch signifikant ($p \leq 0,05$)

Der vasoactive-inotropic Score (VIS) unterschied sich signifikant zwischen den vier Gruppen (*vgl. Tab. 7, S. 62*).

Patienten nach einer Korrekturoperation biventrikulär azyanotischer Herzfehler (Gruppe 1 (8,6 (0-17,1))) oder einer palliativen Glenn-Operation (Gruppe 4 (5,3 (0-10,7))) wiesen einen signifikant niedrigeren VIS auf als Neugeborene und Säuglinge nach Korrekturoperation biventrikulär zyanotischer Herzfehler (Gruppe 2 (13,6 (8-21,1), $p = 0,024$ bzw. $p = 0,004$)) oder palliativer Stadium-1-Operation (Gruppe 3 (14 (6,7-23,4), $p = 0,006$ bzw. $p = 0,001$)) (*vgl. Tab. 33, S. 139 im Anhang*).

4.6 Verlauf der prä- und postoperativ erhobenen Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen

In diesem Abschnitt wird die Entwicklung der erhobenen Parameter von prä- nach postoperativ innerhalb der einzelnen Gruppen untersucht. Die postoperativen Messungen erfolgten im Mittel 3,5 h (1-23 h) und 26 h (24-52 h) nach der Operation. Die Überprüfung des Signifikanzniveaus prä- und postoperativer Unterschiede erfolgte zwischen dem ersten (präoperativen) und dem dritten (postoperativen) Messzeitpunkt.

Tab. 8 Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 1

	präoperativ (Zeitpunkt 1)	postoperativ (Zeitpunkt 3)	p
aSO ₂ [%]	98,00 (94,00-100,00)	97,60 (94,40-99,50)	0,652870
Hb [g/dl]	11,40 (9,80-15,50)	11,10 (9,00-15,60)	0,193994
cSO ₂ [%]	53,83 (35,15-83,32)	61,67 (46,76-81,82)	0,000001
rcFlow [AU]	81,64 (53,92-109,81)	83,50 (43,04-250,98)	0,184357
rcHb [AU]	73,80 (42,80-114,93)	65,30 (42,10-111,35)	0,007343
cFTOE	0,46 (0,14-0,63)	0,37 (0,17-0,52)	0,000000
acDO ₂ [mg/dl]	6,68 (3,45-10,32)	5,34 (2,86-9,33)	0,000000
aCMRO ₂ [AU]	5,57 (2,31-9,31)	4,64 (1,96-12,98)	0,502367

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$
(aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz)

Tab. 9 Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 2

	präoperativ (Zeitpunkt 1)	postoperativ (Zeitpunkt 3)	p
aSO ₂ [%]	95,00 (80,00-100,00)	97,55 (94,60-98,80)	0,097262
Hb [g/dl]	12,20 (8,40-14,60)	12,60 (9,80-15,90)	0,932358
cSO ₂ [%]	58,47 (37,78-65,87)	61,30 (43,07-84,70)	0,040886
rcFlow [AU]	83,04 (64,20-133,20)	80,06 (59,03-178,56)	0,904150
rcHb [AU]	66,94 (44,00-122,89)	65,21 (45,96-82,53)	0,189732
cFTOE	0,40 (0,28-0,59)	0,38 (0,14-0,56)	0,110960
acDO ₂ [mg/dl]	6,36 (4,23-8,54)	5,92 (2,39-11,71)	0,848593
aCMRO ₂ [AU]	5,47 (3,58-8,30)	4,44 (2,28-11,18)	0,963760

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$
(aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz)

Tab. 10 Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 3

	präoperativ (Zeitpunkt 1)	postoperativ (Zeitpunkt 3)	p
aSO ₂ [%]	95,40 (80,00-98,00)	80,95 (74,80-92,10)	0,028223
Hb [g/dl]	14,90 (0,57-0,75)	14,70 (10,50-17,00)	0,991808
cSO ₂ [%]	56,58 (31,35-65,12)	55,75 (35,33-64,96)	0,652100
rcFlow [AU]	73,90 (52,17-121,03)	72,21 (44,95-204,29)	0,299090
rcHb [AU]	74,94 (49,10-96,45)	80,19 (47,53-139,60)	0,155132
cFTOE	0,41 (0,28-0,61)	0,32 (0,20-0,54)	0,034453
acDO ₂ [mg/dl]	7,43 (3,98-9,86)	5,06 (2,75-8,54)	0,009734
aCMRO ₂ [AU]	5,47 (3,13-9,21)	3,91 (1,97-6,88)	0,004398

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$
(aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz)

Tab. 11 Verlauf der prä- und postoperativen Parameter innerhalb der Gruppe 4

	präoperativ (Zeitpunkt 1)	postoperativ (Zeitpunkt 3)	p
aSO ₂ [%]	83,00 (76,00-85,00)	81,50 (78,30-90,00)	0,945634
Hb [g/dl]	15,50 (13,60-16,30)	13,80 (11,30-15,60)	0,034094
cSO ₂ [%]	48,70 (31,60-53,52)	57,94 (46,67-64,27)	0,000252
rcFlow [AU]	81,20 (54,51-105,79)	87,92 (64,86-146,95)	0,148689
rcHb [AU]	78,00 (63,33-123,43)	69,12 (53,13-99,11)	0,001151
cFTOE	0,48 (0,33-0,63)	0,31 (0,23-0,41)	0,000098
acDO ₂ [mg/dl]	8,30 (4,58-10,53)	4,34 (3,04-6,94)	0,000000
aCMRO ₂ [AU]	7,21 (2,55-9,22)	3,84 (2,51-8,32)	0,000960

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range), statistische Signifikanz $p \leq 0,05$
(aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz)

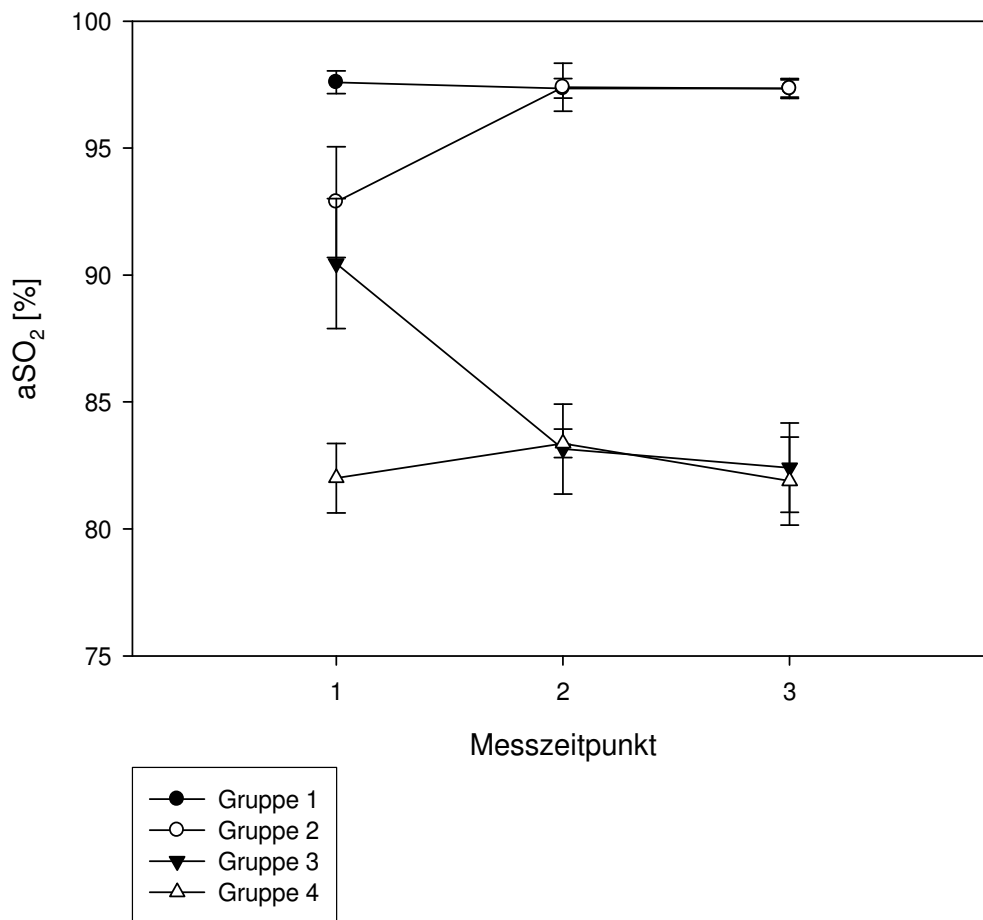


Abb. 37 Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂)

Neugeborene und Säuglinge mit biventrikulär azyanotischen Herzfehlern (Gruppe 1) zeigten keine Änderung der aSO₂ von prä- nach postoperativ (vgl. Tab. 8, S. 74)

Patienten mit biventrikulär zyanotischen Herzfehlern (Gruppe 2) zeigten nach der Korrekturoperation eine starke Tendenz zu einer höheren aSO₂ (vgl. Tab. 9, S. 74).

Bei Neugeborenen und Säuglingen der Gruppe 3 konnte nach einer palliativen Stadium-1-Operation ein signifikanter Abfall der aSO₂ von 95,4 % (80-98 %) auf 80,95 % (74,8-92,1 %) detektiert werden (vgl. Tab. 10, S. 74).

Bei Patienten, die eine palliative Glenn-Operation bekamen (Gruppe 4), blieb die aSO₂ auf einem schon präoperativ niedrigerem Niveau stabil (vgl. Tab. 11, S. 75).

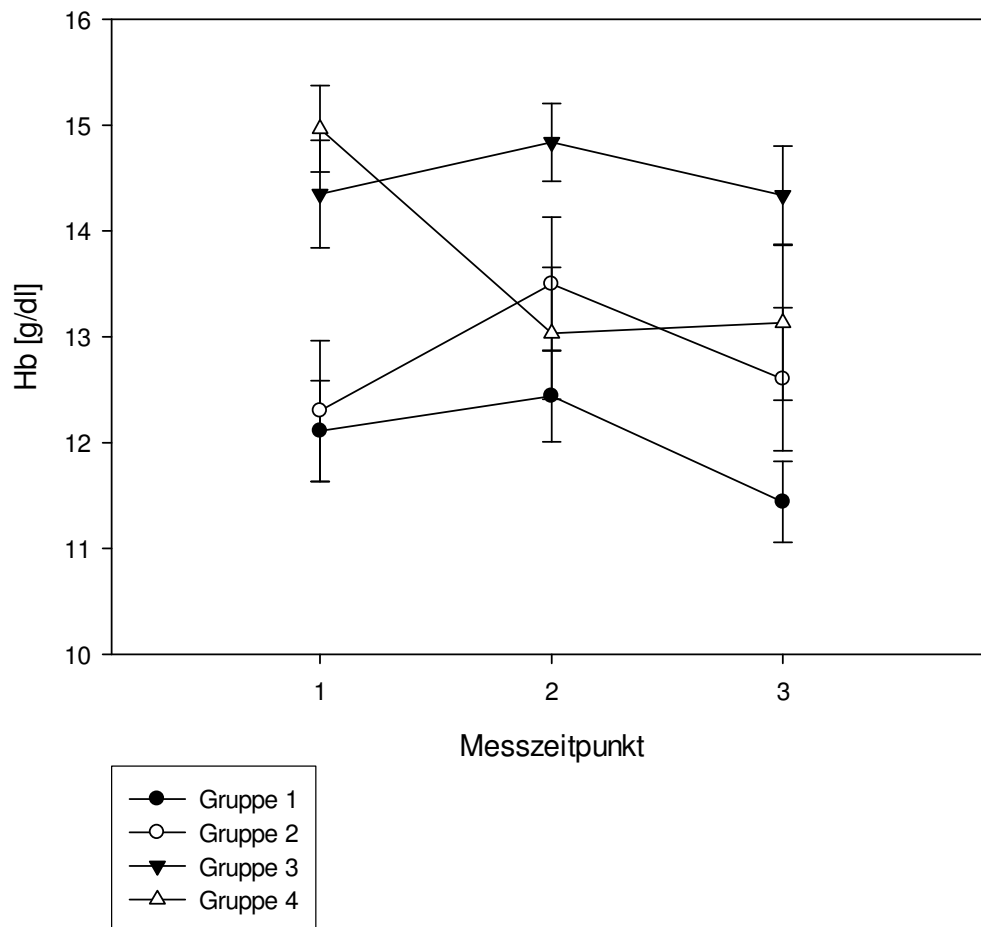


Abb. 38 Verlauf der Hämoglobinmenge im Blut (Hb)

Patienten der Gruppen 1 und 2 mit Korrekturoperation und der Gruppe 3 mit palliativer Stadium-1-Operation zeigten einen leichten Anstieg der Hämoglobinmenge (Hb) zum ersten postoperativen Zeitpunkt, fielen jedoch zum 3. Messzeitpunkt wieder ungefähr auf ihre Ausgangswerte zurück (vgl. Tab. 8, S. 74; Tab. 9, S. 74; Tab. 10, S. 74).

Lediglich Säuglinge nach einer palliativen Glenn-Operation (Gruppe 4) fielen postoperativ auf signifikant niedrigere Hb-Werte ab (vgl. Tab. 11, S. 75). Präoperativ betrug die mittlere Hämoglobinmenge 15,5 g/dl (13,6-16,3 g/dl) und postoperativ 13,8 g/dl (11,3-15,6 g/dl).

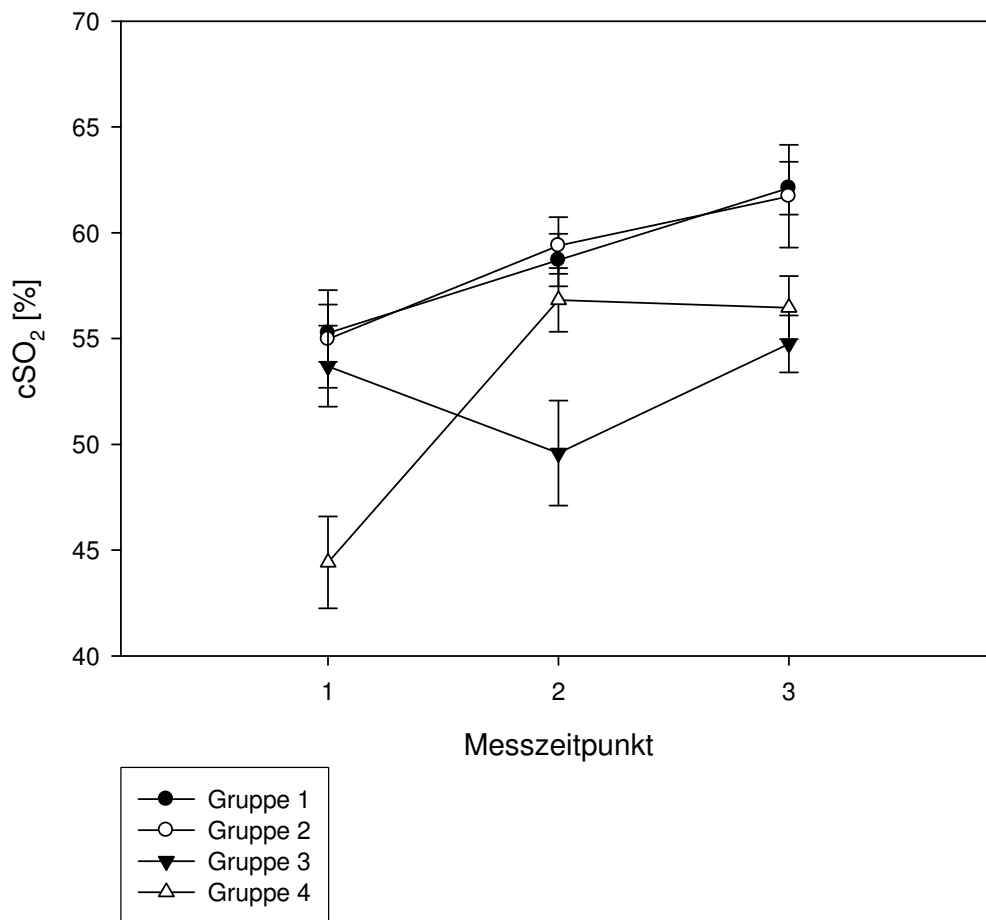


Abb. 39 Verlauf der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO₂)

Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) von Neugeborenen und Säuglingen nach einer Korrekturoperation (Gruppe 1 und 2) stieg stetig und signifikant an (vgl. Tab. 8, S. 74; Tab. 9, S. 74). Präoperativ betrug die mittlere cSO₂ in Gruppe 1 53,83 % (35,15-83,32 %), in Gruppe 2 58,47 % (37,78-65,87 %) und postoperativ in Gruppe 1 61,67 % (46,76-81,82 %), in Gruppe 2 61,3 % (43,07-84,7 %).

Patienten der 3. Gruppe fielen nach palliativer Stadium-1-Operation mit der cSO₂ leicht ab, stiegen jedoch bis zum zweiten postoperativen Zeitpunkt wieder auf präoperative Ausgangswerte an (vgl. Tab. 10, S. 74).

Neugeborene und Säuglinge der Gruppe 4 zeigten nach palliativer Glenn-Operation signifikant höhere cSO₂-Werte (präoperativ: 48,7 % (31,6-53,52 %), postoperativ: 57,94 % (46,67-64,27 %)) (vgl. Tab. 11, S. 75).

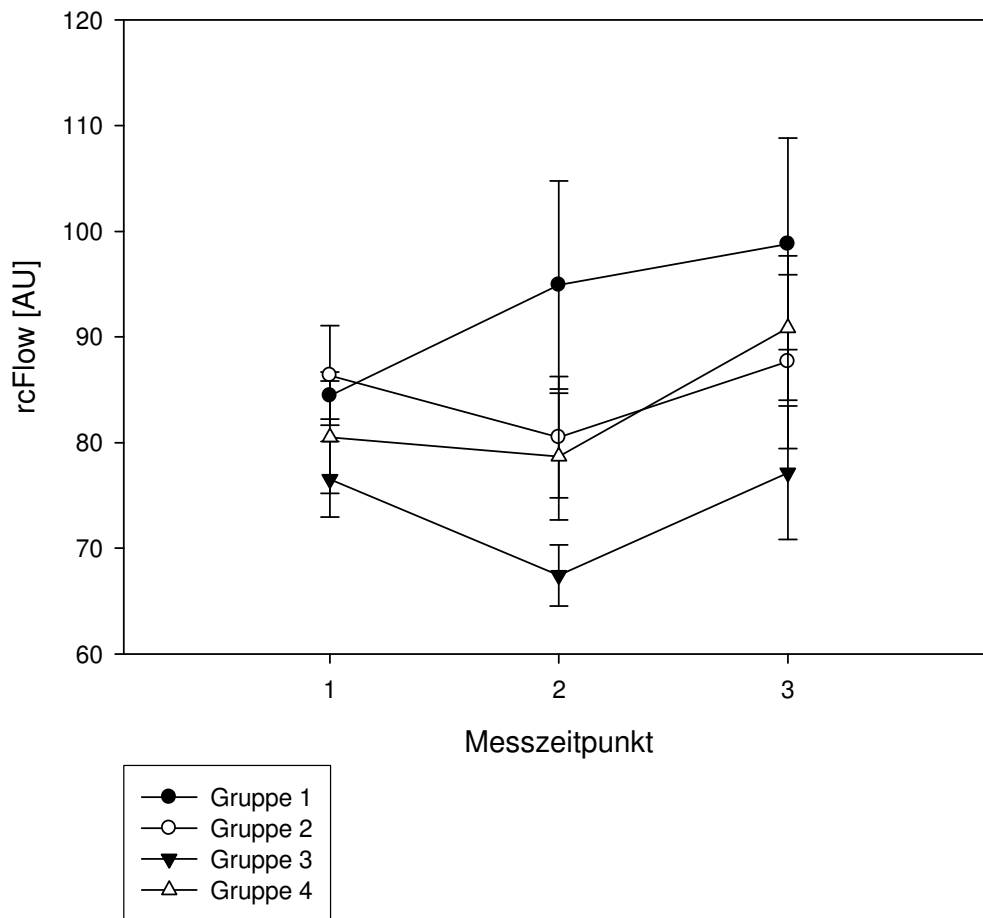


Abb. 40 Verlauf des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow)

Neugeborene und Säuglinge mit Korrekturoperation biventrikulär azyanotischer Herzfehler (Gruppe 1) zeigten postoperativ einen leichten, stetigen Anstieg des zerebralen Blutflusses (vgl. Tab. 8, S. 74).

Bei Patienten, die eine Korrekturoperation biventrikulär zyanotischer Herzfehler (Gruppe 2) oder eine palliative Stadium-1-Operation (Gruppe 3) erhielten, sank der rcFlow zum 2. Messzeitpunkt leicht ab, stieg jedoch zum 3. Messzeitpunkt wieder auf das präoperative Ausgangsniveau an (vgl. Tab. 9, S. 74; Tab. 10, S. 74).

Nach palliativer Glenn-Operation (Gruppe 4) blieb der rcFlow zunächst auf seinem präoperativen Ausgangsniveau stabil, stieg jedoch zum 3. Messzeitpunkt leicht an (vgl. Tab. 11, S. 75).

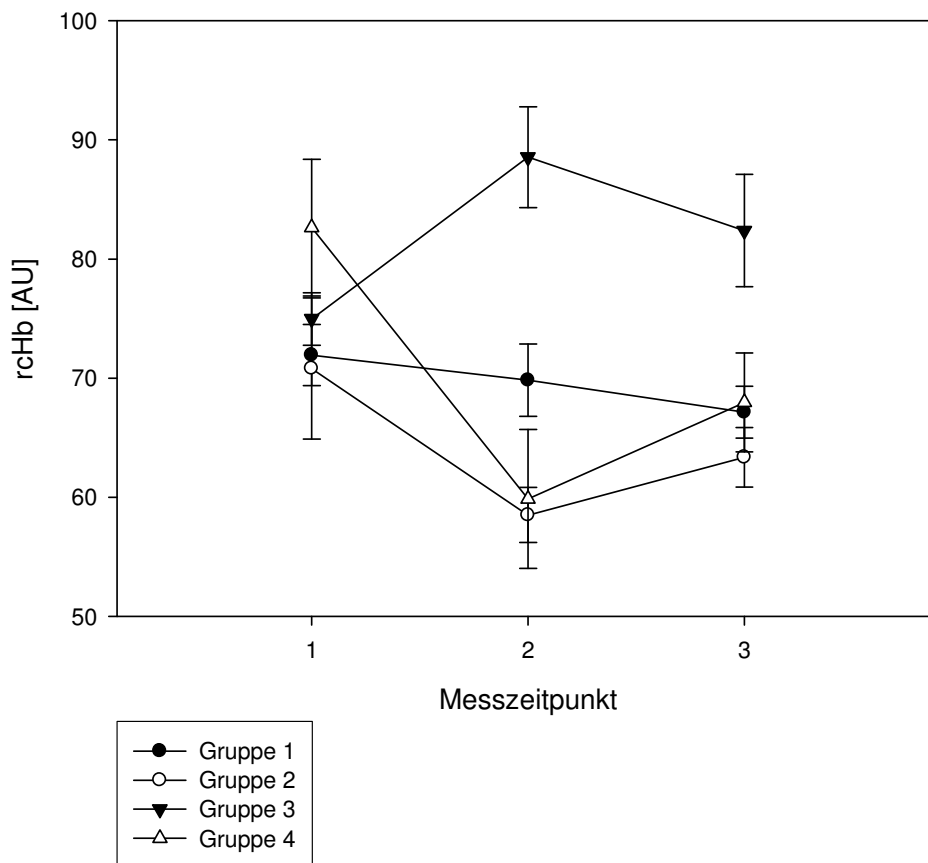


Abb. 41 Verlauf der relativen zerebralen Hämoglobinmenge (rcHb)

Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) von Patienten nach Korrekturoperation biventrikulär azyanotischer Herzfehler (Gruppe 1) fiel stetig und signifikant ab (präoperativ: 73,8 AU (42,8-114,93 AU), postoperativ: 65,3 AU (42,1-111,35 AU)) (vgl. Tab. 8, S. 74).

Bei Neugeborenen und Säuglingen der Gruppe 2 sank die rcHb nach Korrektur ihrer biventrikulär zyanotischen Herzfehler zum ersten postoperativen Messzeitpunkt ab, stieg jedoch zum zweiten postoperativen Zeitpunkt wieder leicht an (vgl. Tab. 9, S. 74).

Patienten der Gruppe 3 zeigten nach palliativer Stadium-1-Operation zum 2. Messzeitpunkt einen deutlichen Anstieg der rcHb. Diese fiel zum 3. Messzeitpunkt jedoch wieder ab (vgl. Tab. 10, S. 74).

Neugeborene und Säuglinge, bei denen eine palliative Stadium-2-Operation durchgeführt wurde (Gruppe 4), zeigten postoperativ einen signifikanten Abfall der rcHb-Werte (präoperativ: 78 AU (63,33-123,43 AU), postoperativ: 69,12 AU (53,13-99,11 AU)) (vgl. Tab. 11, S. 75).

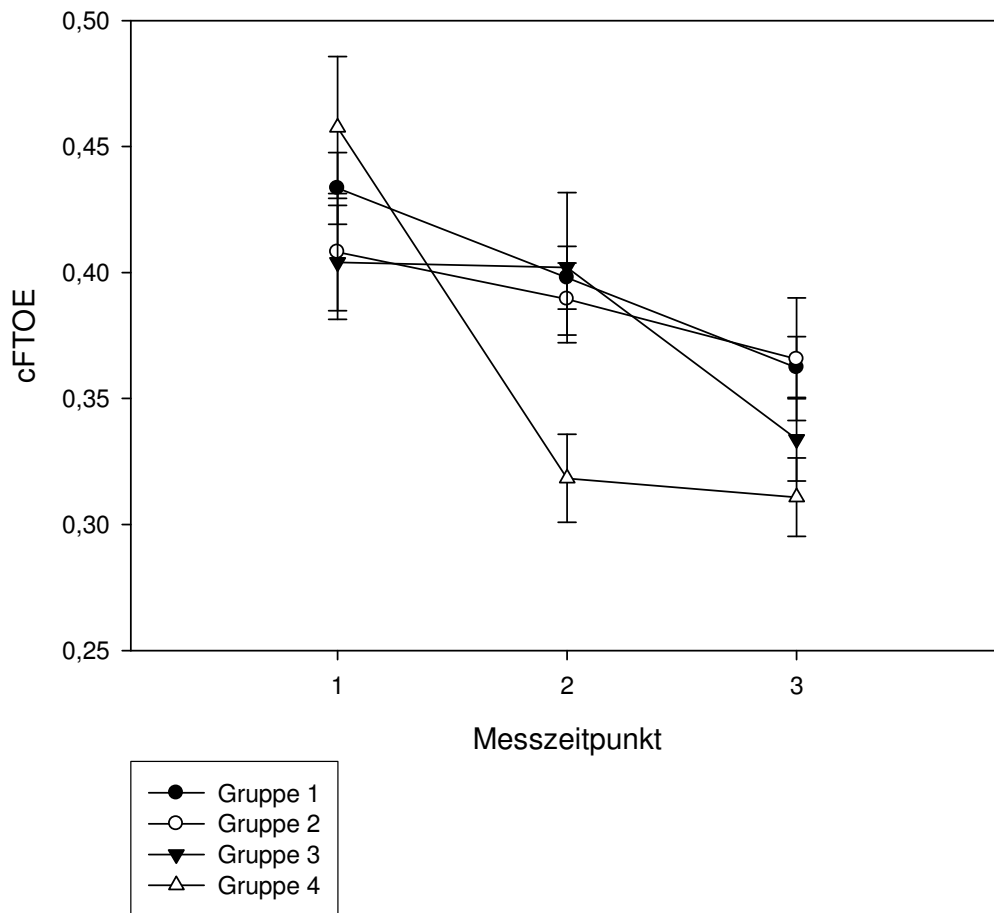


Abb. 42 Verlauf der zerebralen partiellen Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)

Die zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE) fiel postoperativ in allen vier Gruppen ab. In den Gruppen 1, 3 und 4 war dieser Abfall signifikant. Den stärksten Abfall der cFTOE zeigten Neugeborene und Säuglinge nach palliativer Glenn-Operation (Gruppe 4). Präoperativ betrug die mittlere cFTOE in Gruppe 1 0,46 (0,14-0,63), in Gruppe 3 0,41 (0,28-0,61), in Gruppe 4 0,48 (0,33-0,63) und postoperativ in Gruppe 1 0,37 (0,17-0,52), in Gruppe 3 0,32 (0,2-0,54), in Gruppe 4 0,31 (0,23-0,41) (vgl. Tab. 8, S. 74; Tab. 9, S. 74; Tab. 10, S. 74; Tab. 11, S. 75).

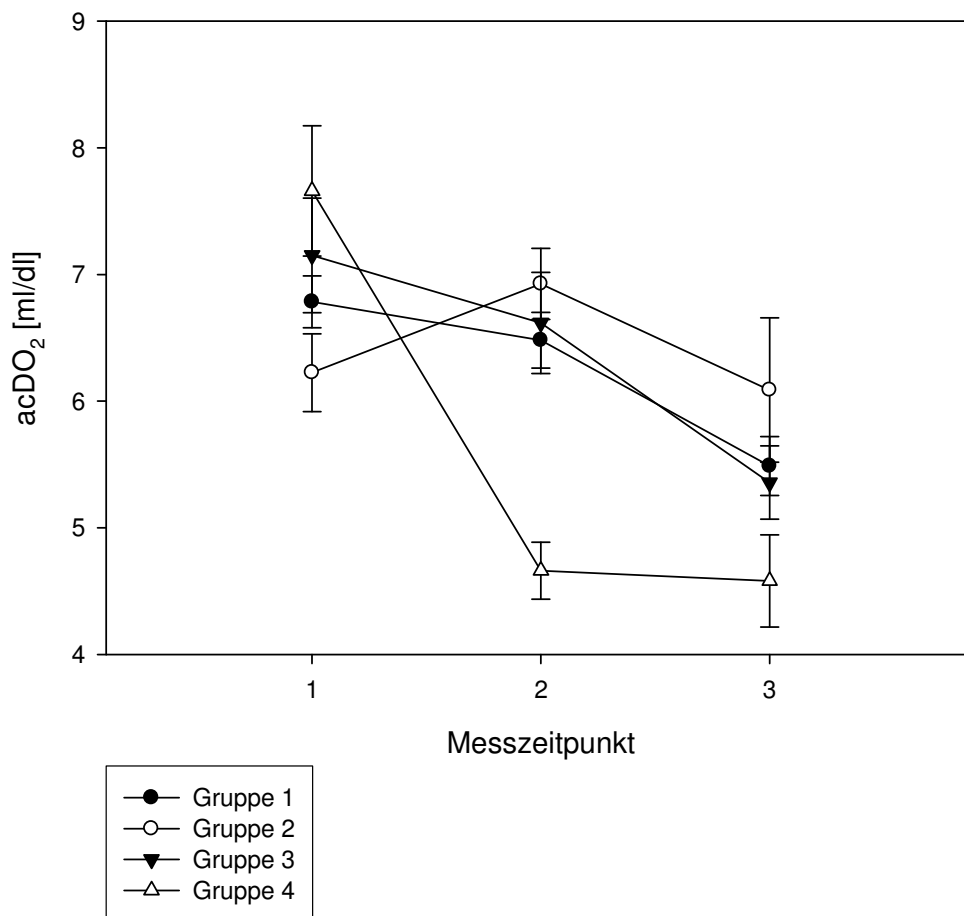


Abb. 43 Verlauf der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

Neugeborene und Säuglinge nach einer palliativen Operation (Gruppe 3 und 4) und nach Korrektur ihrer biventrikulär azyanotischen Herzfehler (Gruppe 1) zeigten einen signifikanten Abfall der arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂). Der stärkste Abfall konnte hier ebenfalls in Gruppe 4 detektiert werden. Präoperativ betrug die mittlere acDO₂ in Gruppe 1 6,68 mg/dl (3,45-10,32 mg/dl), in Gruppe 3 7,43 mg/dl (3,98-9,86 mg/dl), in Gruppe 4 8,3 mg/dl (4,58-10,53 mg/dl) und postoperativ in Gruppe 1 5,34 mg/dl (2,86-9,33 mg/dl), in Gruppe 3 5,06 mg/dl (2,75-8,54 mg/dl), in Gruppe 4 4,34 mg/dl (3,04-6,94 mg/dl) (vgl. Tab. 8, S. 74; Tab. 10, S. 74; Tab. 11, S. 75). Patienten nach Korrektur biventrikulär zyanotischer Herzfehler (Gruppe 2) zeigten zunächst einen leichten Anstieg der acDO₂. Diese fiel zum zweiten postoperativen Messzeitpunkt jedoch wieder auf den präoperativen Ausgangswert ab (vgl. Tab. 9, S. 74).

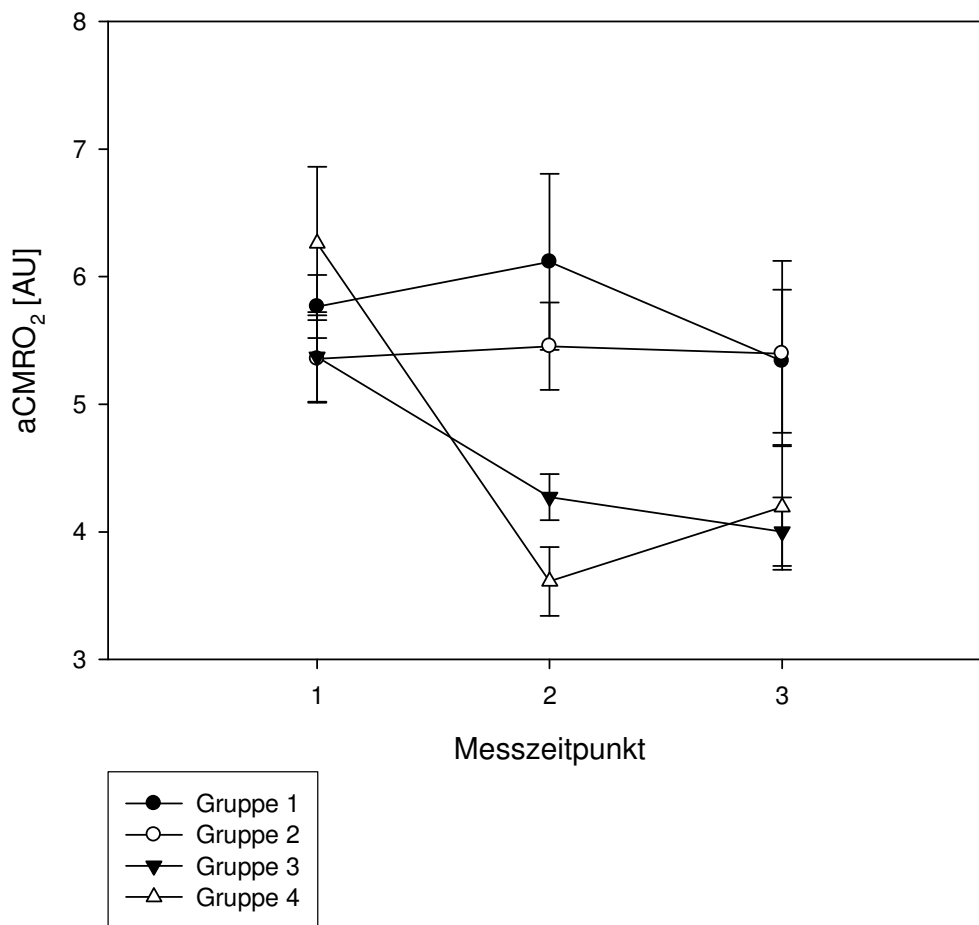


Abb. 44 Verlauf des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes (aCMRO₂)

Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) blieb bei Patienten nach einer Korrekturoperation (Gruppe 1 und 2) unverändert und gleich dem präoperativen Ausgangsniveau (vgl. Tab. 8, S. 74; Tab. 9, S. 74). Lediglich ein leichter Abfall der aCMRO₂ zwischen den beiden postoperativen Messzeitpunkten ließ sich in Gruppe 1 detektieren.

Neugeborene und Säuglinge der Gruppen 3 und 4 zeigten nach der palliativen Operation einen signifikant niedrigeren aCMRO₂. Der stärkste Abfall konnte auch hier für Patienten der Gruppe 4 nach einer Glenn-Operation gezeigt werden. Präoperativ betrug der mittlere aCMRO₂ in Gruppe 3 5,47 AU (3,13-9,21 AU), in Gruppe 4 7,21 AU (2,55-9,22 AU) und postoperativ in Gruppe 3 3,91 AU (1,97-6,88 AU), in Gruppe 4 3,84 AU (2,51-8,32 AU) (vgl. Tab. 10, S. 74; Tab. 11, S. 75).

5 Diskussion

5.1 Die O2C-Messmethode

Das Oxygen to see (O2C) stellt eine nicht-invasive Messmethode dar, die durch die Kombination von zwei optischen Techniken, der Weißlichtspektrometrie und der Laser-Doppler-Spektroskopie, die Bestimmung der absoluten Sauerstoffsättigung (SO_2), des relativen Blutflusses (Flow) und der relativen Hämoglobinmenge (rHb) ermöglicht⁸⁰. In dieser Arbeit wurde die O2C-Messmethode erstmals an Neugeborenen und Säuglingen mit kongenitalen Herzfehlern vor und nach einer korrigierenden oder palliativen Operation an der HLM zur Bestimmung der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2), des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow) und der relativen zerebralen Hämoglobinmenge (rcHb) eingesetzt.

Bisher fand die O2C-Messmethode nur selten Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen. Von Schindler et al.¹¹³ wurde sie bei 0 bis 14-jährigen Kindern mit angeborenen Herzfehlern verwendet. Sie erhoben an 48 Patienten während einer Herzoperation an der HLM die O2C-Parameter der Haut, Muskulatur und Darmmukosa und kamen zu dem Schluss, dass sich diese Messmethode dazu eignet, kleinste Veränderungen des relativen Flows und der SO_2 dieser Gewebe während der Operation zu detektieren¹¹³.

Klein et al.⁷² führten an 26 Erwachsenen während einer Kraniotomie Messungen der zerebralen O2C-Parameter durch. Der rcFlow und die cSO_2 stiegen bei erhöhtem Kohlendioxid-Partialdruck ($paCO_2$), gemäß der zerebralen Kohlendioxid-Vasoreaktivität⁷⁰, an⁷². Ihre Daten ließen somit die Schlussfolgerung zu, dass die O2C-Messmethode eine intraoperative Echtzeitmessung der zerebralen Mikrozirkulation bei Erwachsenen möglich macht⁷².

Der größte Anteil der Literatur über prä- und postoperatives zerebrales Monitoring bei Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern nutzte die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) zur Erhebung der zerebralen Sauerstoffsättigung^{6, 36, 37, 81, 109, 118, 125}. Die in der vorliegenden Arbeit detektierten Werte der cSO_2 sind sowohl prä- als auch postoperativ tendenziell

niedriger als in bisherigen Publikationen, was möglicherweise auf Unterschiede in der optischen Messtechnik und die in der vorliegenden Untersuchung gemessene absolute zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) zurückzuführen ist.

Auf der Suche nach der geeignetsten Messstelle zur Erhebung der zerebralen O₂C-Parameter wurden in der vorliegenden Untersuchung Messungen der cSO_2 , des $rcFlow$ und der $rcHb$ sowohl über der Fontanelle als auch über der Stirn und der Schläfe jeweils links und rechts durchgeführt. Über der Fontanelle konnte eine sichtbar größere Streuung und eine signifikant niedrigere cSO_2 gemessen werden. Die Erhebung der zerebralen O₂C-Parameter über der Fontanelle erschien ursprünglich sehr sinnvoll, da hier die Schädelkalotte nicht miterfasst werden würde. Die Messschwankungen und –unterschiede ließen jedoch vermuten, dass die Miterfassung des Sinus sagittalis und des Interhemisphärenspaltes mit Liquor hier als Störfaktoren eine große Rolle spielte. Die Messergebnisse der Stirn rechts und links waren am stabilsten und wurden daher in dieser Arbeit verwendet.

Bezüglich der geeignetsten Messstellen wurde bisher unter Verwendung des O₂C-Gerätes noch keine Studie durchgeführt. In zwei Studien von Dodge-Khatami et al.²⁹ und Phelps et al.¹⁰⁹ konnte jedoch für die mittels NIRS gemessene cSO_2 von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern über der Stirn rechts und links ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden.

5.1.1 Postoperative O₂C-Parameter korrelieren mit klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung

Zur postoperativen Überwachung der Sauerstoffversorgung und Kreislaufsituation von Neugeborenen und Säuglingen dienen im klinischen Alltag derzeit unter anderem der arterielle Laktatwert, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS) und die Rekapillarierungszeit (CRT). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen diesen klinisch etablierten und den zugehörigen O₂C-Parametern überprüft.

Laktat entsteht als Produkt einer anaeroben Stoffwechsellage vor allem durch Gewebeminderperfusion¹⁰. Es ermöglicht die Detektion einer Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf¹⁰. Erhöhte

Laktatkonzentrationen sind somit Zeichen eines gestörten zerebralen Sauerstoffmetabolismus und einer unzureichenden Anlieferung energiereicher Substrate in das Gehirn¹⁰⁰. In einigen Studien konnte zudem ein Zusammenhang höherer Laktatwerte mit einer schlechteren klinischen Prognose und steigender Mortalität von pädiatrischen Patienten auf einer Intensivstation¹⁰² und von Kindern nach Herzoperationen¹⁰ gezeigt werden. Durch eine metabolische Laktatazidose kann es zudem zu einer gestörten myokardialen Kontraktion mit sinkendem Herzzeitvolumen kommen¹⁰.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen der Laktatkonzentration und der zerebralen (cSO_2) bzw. der hepatischen Sauerstoffsättigung (ISO_2) detektiert. Erhöhte Laktatwerte aufgrund einer anaeroben Stoffwechsellage gingen erwartungsgemäß mit erniedrigter cSO_2 und ISO_2 einher. Über der Leber konnte bei erhöhten Laktatwerten ebenfalls ein tendenziell erniedrigter relativer Blutfluss (rIFlow) und eine tendenziell erhöhte relative Hämoglobinmenge (rIHb) gezeigt werden. Dies könnte durch den oben erwähnten Zusammenhang einer Laktatazidose mit einer verminderten myokardialen Kontraktion und einem verminderten Herzzeitvolumen erklärt werden. Ein niedriges Herzzeitvolumen kann zu einer verminderten Perfusion des hepatischen Gewebes und dadurch steigenden Laktatwerten führen. Eine verminderte myokardiale Kontraktion kann zusätzlich einen Rückstau des venösen Blutes in die Leber verursachen und somit höhere Laktatwerte und eine höhere rIHb erklären.

In anderen Studien konnten ähnliche Wechselwirkungen zwischen der mittels NIRS gemessenen zerebralen und viszeralen Sauerstoffsättigung und der Laktatkonzentration gezeigt werden. Tume et al.¹²³ und Sood et al.¹¹⁸ detektierten bei Neugeborenen und Säuglingen mit biventrikulären und univentrikulären Herzfehlern postoperativ ebenfalls eine negative Korrelation zwischen der zerebralen Sauerstoffsättigung und der Laktatkonzentration. Chakravarti et al.²⁵ und Kaufman et al.⁶⁵ konnten bei Säuglingen mit biventrikulären und univentrikulären Herzfehlern eine negative Korrelation der postoperativen Laktatkonzentration sowohl mit der zerebralen als auch mit der viszeralen und renalen Sauerstoffsättigung zeigen. Phelps et al.¹⁰⁹ hingegen

beobachteten keinen linearen Zusammenhang zwischen der postoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung und der Laktatkonzentration, untersuchten jedoch ausschließlich Neugeborene und Säuglinge mit HLHS nach einer Norwood-Operation.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS) dient während des postoperativen Managements von Kindern nach einer kardiologischen Operation als Parameter zur Überwachung des Sauerstoffmetabolismus, der Balance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf und des Herzzeitvolumens¹²². Durch ein vermindertes Herzzeitvolumen ist der regionale Blutfluss reduziert und die Sauerstoffextraktion der Organe erhöht¹²². Daher sinkt die ZVS bei vermindertem Herzzeitvolumen ab¹²². Tweddell et al.¹²⁴ und Hoffman et al.⁵⁵ untersuchten die ZVS im Rahmen des postoperativen Managements von Neugeborenen und Säuglingen nach einer palliativen Stadium-1-Operation und konnten eine Assoziation der ZVS mit der klinischen und neurologischen Entwicklung dieser Kinder zeigen. Eine niedrigere ZVS war assoziiert mit hypoxisch-ischämischen Hirnschäden und neurologischen Entwicklungsdefiziten⁵⁵. Dennoch bleibt zu bedenken, dass ein Monitoring der ZVS und auch der arteriellen Laktatkonzentration nicht kontinuierlich und nur invasiv über einen Zugang möglich ist, wodurch Komplikationen wie Infektion, Thrombenbildung, Embolien und Blutungen entstehen und akute Veränderungen der ZVS bzw. des Laktats übersehen werden könnten^{25, 122}.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der postoperativen ZVS und der zerebralen (cSO_2) bzw. der hepatischen Sauerstoffsättigung (ISO_2) gefunden. Eine erniedrigte ZVS ging daher mit einer ebenfalls erniedrigten cSO_2 bzw. ISO_2 einher.

In zahlreichen Studien ergab sich dieser Befund für die mittels NIRS gemessene postoperative zerebrale und viszerale Sauerstoffsättigung sowohl im Vergleich von Neugeborenen und Säuglingen mit azyanotischen und zyanotischen als auch biventrikulären und univentrikulären Herzfehlern^{1, 50, 65, 69, 83, 99, 122, 123}. Roukonen et al.¹¹² zeigten an Erwachsenen nach einer kardialen Operation durch eine invasive Messung der venösen hepatischen Sauerstoffkonzentration ebenfalls eine positive Korrelation mit der ZVS.

Die standardisierte Rekapillarisierungszeit (CRT) gilt in der postoperativen Überwachung von Neugeborenen und Säuglingen als Parameter für die periphere Perfusion und damit für das Herzzeitvolumen und den peripheren Gefäßwiderstand²⁴. Ein erhöhter Gefäßwiderstand und/oder ein vermindertes Herzzeitvolumen führen zu einer peripheren Minderdurchblutung und einer erhöhten CRT. Daher war die in der vorliegenden Arbeit erstmals detektierte hochsignifikante negative Korrelation zwischen der CRT und der peripheren Sauerstoffsättigung (pSO_2) bzw. dem relativen peripheren Blutfluss (rpFlow) zu erwarten. In der Literatur sind bisher nur kontroverse Aussagen bezüglich einer Beziehung zwischen der CRT und dem arteriellen Blutfluss einer Extremität pädiatrischer Patienten zu finden und zeigen für die obere Extremität keinen linearen Zusammenhang⁴⁷, wohingegen für die untere Extremität eine leicht negative Korrelation erkennbar war⁶⁴. Die betreffenden Studien beschreiben jedoch den arteriellen Blutfluss und nicht die in der vorliegenden Arbeit bestimmte Gewebepfusion.

5.2 Präoperativer zerebraler Sauerstoffmetabolismus und pathophysiologisch bedingte zerebrale Schädigungen bei Kindern mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern

Eines der Ziele der vorliegenden Untersuchung war ein Vergleich des präoperativen zerebralen Sauerstoffmetabolismus von Neugeborenen und Säuglingen mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern, um mögliche pathophysiologisch bedingte Unterschiede aufzudecken.

Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) von Neugeborenen und Säuglingen vor einer palliativen Glenn-Operation (Gruppe 4) war in der vorliegenden Arbeit signifikant niedriger als die der anderen Gruppen. Neugeborene und Säuglinge der Gruppen 1, 2 und 3 unterschieden sich in der cSO_2 nicht.

Bezüglich eines Vergleichs der präoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung zwischen Neugeborenen und Säuglingen mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern liegt derzeit nur eine geringe und divergente Studienlage vor. Eine Publikation von Buckley und Kollegen²¹ bestätigte die hier dargestellten Ergebnisse indem sie zeigte, dass sich Neugeborene und Säuglinge mit biventrikulären Herzfehlern und funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Stadium-1-Operation in der präoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung nicht unterschieden. Zudem beobachteten Fenton et al.³⁷ ebenfalls eine verminderte präoperative cSO_2 bei Säuglingen vor einer palliativen Glenn-Operation, verglichen mit Patienten vor einer Korrektur- oder palliativen Stadium-1-Operation. Zuvor zeigte die gleiche Arbeitsgruppe, dass unabhängig von einer azyanotischen oder zyanotischen Kreislauflage, Herzfehler mit einem Links-rechts-Shunt zu einer signifikant geringeren zerebralen Sauerstoffsättigung führten als Herzfehler ohne Links-rechts-Shunt³⁶. Uebing et al.¹²⁵ wiederum konnten durch NIRS-Messungen bei Säuglingen mit HLHS eine signifikant höhere präoperative zerebrale Sauerstoffsättigung nachweisen als bei Patienten mit TGA.

Das zerebrale Sauerstoffangebot ist abhängig von dem zerebralen Blutfluss, der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) und der Hämoglobinkonzentration (Hb)⁸¹. In der vorliegenden Untersuchung unterschied sich der relative zerebrale Blutfluss (rcFlow) nicht signifikant zwischen Neugeborenen und

Säuglingen mit verschiedenen Herzfehlern. Dennoch konnte ein tendenziell erniedrigter rcFlow bei Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer palliativen Stadium-1-Operation nachgewiesen werden. Licht und Kollegen⁸⁵ konnten in ihrer Studie an 25 Neugeborenen mittels MRT feststellen, dass der präoperative zerebrale Blutfluss vieler Patienten mit angeborenen Herzfehlern stark reduziert war, jedoch keine Assoziation mit den verschiedenen Herzfehlerarten bestand.

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2) von Neugeborenen und Säuglingen mit azyanotischen Herzfehlern (Gruppe 1) war in der vorliegenden Arbeit erwartungsgemäß tendenziell höher als die von Säuglingen mit zyanotischen Herzfehlern (Gruppe 2, 3 und 4). Dieser Unterschied in der aSO_2 ist pathophysiologisch erklärbar und damit erwartungsgemäß. Neugeborene mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 3) zeigten zudem eine sehr große Streubreite der aSO_2 . Dies ist möglicherweise auf die Heterogenität der funktionell univentrikulären Herzfehler in dieser Gruppe und die verschiedenen Schweregrade einer möglichen Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes zurückzuführen¹¹⁵. Die Hämoglobinmenge im Blut (Hb) war bei Neugeborenen und Säuglingen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern gegenüber den anderen Gruppen signifikant erhöht. Dies ermöglicht diesen Patienten einen vermehrten Sauerstofftransport des Blutes und möglicherweise eine Teilkompensation der Zyanose, welche durch das Mischen von arteriellem und venösem Blut in dem einzelnen Ventrikel entsteht.

Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) und die zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE) unterschieden sich nicht zwischen den verschiedenen Gruppen. Für die cFTOE konnten dies Buckley und Kollegen²¹ ebenfalls an Patienten mit TGA und HLHS zeigen.

Aufgrund der signifikant erhöhten Hämoglobinmenge (Hb) im Blut von Neugeborenen und Säuglingen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern, einer tendenziell erhöhten arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) und des erniedrigten rcFlow von Patienten vor einer palliativen

Stadium-1-Operation unterschied sich der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) nicht zwischen den verschiedenen Gruppen.

Daher deuteten diese Ergebnisse darauf hin, dass sich Neugeborene und Säuglinge mit kongenitalen Herzfehlern in Bezug auf den präoperativen zerebralen Sauerstoffmetabolismus nicht signifikant unterschieden und somit unter ähnlichen Ausgangsbedingungen in die verschiedenen Operationen starteten.

5.2.1 Ein verminderter zerebraler Blutfluss könnte ein Risikofaktor für präoperative zerebrale Schädigungen und neurologische Entwicklungsdefizite sein

In der vorliegenden Arbeit konnten bei Neugeborenen und Säuglingen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Stadium-1-Operation, trotz gleichem $aCMRO_2$, ein tendenziell geringerer relativer zerebraler Blutfluss ($rcFlow$) und eine erhöhte arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) nachgewiesen werden. Dies deutet möglicherweise auf eine erhöhte zerebrale Vulnerabilität dieser Patienten gegenüber geringen Veränderungen der Hämodynamik hin.

In zahlreichen Publikationen wurden zerebrale Läsionen bei Neugeborenen mit kongenitalen Herzfehlern schon präoperativ, kurz nach der Geburt zu 35 bis 50 % nachgewiesen^{17, 28, 85, 97, 115}.

Licht und Kollegen⁸⁵ untersuchten 25 reifgeborene Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern präoperativ mithilfe der MRT auf strukturelle Gehirnefehlbildungen und konnten diese in 53 % nachweisen. Am häufigsten (28 %) handelte es sich um eine PVL, die zudem stark mit einem verminderten zerebralen Blutfluss und einer verminderten Kohlendioxid-Vasoreaktivität assoziiert war⁸⁵. Sie identifizierten einen verminderten zerebralen Blutfluss als unterschätzten präoperativen Risikofaktor für eine schlechte neurokognitive Prognose⁸⁵. Als weitere Risikofaktoren wurden bisher eine niedrige arterielle Sauerstoffsättigung (aSO_2), eine Ballonatrioseptostomie, eine präoperative Hypotension und ein niedriger 5-Minuten-Apgar-Score festgestellt^{17, 28, 97}.

Ebenso wie strukturelle Gehirnfehlbildungen konnten einige Studien präoperativ neurologische Störungen nachweisen. Limperopoulos und Koautoren^{88, 89} beobachteten in über 50% der Neugeborenen pathologische neurologische Verhaltenstests und Chock et al.²⁶ detektierten in 19 % der 91 untersuchten Säuglinge akute neurologische Komplikationen wie Krämpfe oder einen veränderten Muskeltonus.

Bezüglich einer Assoziation unterschiedlicher Herzfehler mit präoperativ nachweisbaren zerebralen Schädigungen und neurologischen Entwicklungsdefiziten von Neugeborenen ist die Literatur bisher kontrovers^{13, 88, 89, 99, 120}. Te Pas und Kollegen¹²⁰ konnten jedoch in ihrer retrospektiven Studie an 108 Neugeborenen mit TGA, HLHS oder ISTA mittels transkraniellem Ultraschall eine signifikant höhere Inzidenz von präoperativen Gehirnläsionen in Neugeborenen mit HLHS oder ISTA zeigen. Diesen Unterschied erklärten sie durch einen möglicherweise bereits pränatal verminderten zerebralen Blutfluss¹²⁰. Eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes führt im Fetus zu einem inadäquaten antegraden Fluss in die Aorta ascendens, wodurch die zerebrale Perfusion vor allem durch einen limitierten retrograden Blutfluss über den Ductus arteriosus erfolgt^{30, 115}. Dieser reduzierte zerebrale Blutfluss kann zu Ischämie und zerebralen Entwicklungsstörungen führen^{30, 115}. Ergänzend hierzu konnten Bokesch und Kollegen¹⁸ bei Säuglingen mit HLHS präoperativ die signifikant höchsten S100 β -Protein-Konzentrationen nachweisen, einem Markerprotein für zerebrale Ischämie und neurologische Schädigungen. Zudem korrelierte die S100 β -Protein-Konzentration negativ mit dem Durchmesser der Aorta ascendens dieser Säuglinge¹⁸. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass der reduzierte antegrade Blutfluss in der Aorta ascendens und damit die verminderte zerebrale Perfusion zu einer erhöhten Anfälligkeit des Gehirns von Neugeborenen mit HLHS für ischämische Schädigungen schon vor einer Operation führt³².

Die hier vorliegende Untersuchung bestätigte, wie bereits erwähnt, präoperativ einen tendenziell geringeren relativen zerebralen Blutfluss (rcFlow) bei Neugeborenen und Säuglingen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Stadium-1-Operation. Dies und eine gleichzeitig erhöhte arterio-zerebrale

Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) deuteten auch in der vorliegenden Arbeit auf eine erhöhte zerebrale Vulnerabilität gegenüber geringen Veränderungen der Hämodynamik bei Neugeborenen und Säuglingen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern, besonders vor einer Stadium-1-Operation hin.

Alle präoperativen Ergebnisse dieser Arbeit zusammenfassend, bestätigten diese zunächst, dass Neugeborene und Säuglinge mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Stadium-1-Operation schon auf geringe Veränderungen in der Hämodynamik mit einer erhöhten zerebralen Vulnerabilität reagieren könnten. Gleichzeitig zeigten sie jedoch, dass sich Patienten mit univentrikulären Herzfehlern im annähernd bestimmten zerebralen Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) nicht von Neugeborenen und Säuglingen mit biventrikulären Herzvitien unterschieden und somit alle Kinder unter ähnlichen Ausgangsbedingungen in die verschiedenen Operationen starteten. Dabei bleibt jedoch zu bedenken, dass, wie in zahlreichen Studien gezeigt, alle Kinder mit angeborenen Herzfehlern mit einem deutlich erhöhten Risiko für neurologische Schäden die Operation beginnen, nicht nur durch die veränderte Hämodynamik der Herzvitien selbst, sondern auch durch bereits pränatal entstandene zerebrale Schäden und neurologische Entwicklungs- und Verhaltensdefizite^{26, 37, 88, 89}.

5.3 Postoperativer zerebraler Sauerstoffmetabolismus und operationsbedingte zerebrale Schädigungen bei Kindern mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, operationsbedingte Unterschiede des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zwischen Neugeborenen und Säuglingen mit unterschiedlichen Herzfehlern und Operationsmethoden zu untersuchen. Hierzu wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt nur eine geringe Anzahl von Studien durchgeführt.

In der vorliegenden Untersuchung war die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer palliativen Operation niedriger als bei Patienten nach einer Korrekturoperation. Kinder nach einer palliativen Stadium-1-Operation wiesen die geringste, sich signifikant von Gruppe 1 unterscheidende cSO_2 auf.

Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur für mittels NIRS gemessene zerebrale Sauerstoffsättigungen zu finden. Patienten, bei denen eine Korrekturoperation möglich ist, besitzen postoperativ eine weitgehend normale kardiovaskuläre Physiologie und Hämodynamik, wohingegen Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern während einer palliativen Operation Veränderungen der Hämodynamik erleben und dennoch pathophysiologische Anomalien zurück bleiben, zusätzlich zu den Belastungen durch die Operation und den kardiopulmonalen Bypass³⁷. Fenton und Kollegen³⁷ untersuchten Patienten in verschiedenen palliativen Stadien mit ihrer unterschiedlichen Pathophysiologie auf Veränderungen der perioperativen zerebralen Sauerstoffsättigung und konnten ebenfalls bei Säuglingen nach einer palliativen Stadium-1- und -2-Operation eine erniedrigte zerebrale Sauerstoffsättigung im Vergleich zu Säuglingen nach einer Korrekturoperation feststellen. Zudem konnte eine weitere Studie bei Patienten nach einer Norwood-Operation eine signifikant niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigung als bei Neugeborenen mit TGA nach einer Korrekturoperation nachweisen¹²⁵.

Dem starken Rückgang der Mortalität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern entsprechend, tritt das neurologische Langzeitergebnis dieser Kinder in den Vordergrund und bringt die Suche nach einem geeigneten

Neuromonitoring zur frühzeitigen Erkennung von zerebralen Schäden und potentiell schädigenden Situationen mit sich^{31, 89, 92, 105}. In verschiedenen Publikationen wurde die mittels NIRS gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung als ein Parameter identifiziert, welcher sowohl mit hypoxisch-ischämischen Gehirnschäden und einer reduzierten neurologischen Entwicklung assoziiert war als auch ein frühzeitiges Erkennen und Intervenieren von potenziell gehirnschädigenden Situationen möglich machte^{37, 50, 54, 109, 118}. Phelps et al¹⁰⁹ und Hoffman et al⁵⁴ zeigten, dass eine verminderte zerebrale Sauerstoffsättigung innerhalb der ersten 48 Stunden nach einer palliativen Stadium-1-Operation stark assoziiert war mit zahlreichen neurologischen Folgen, sowohl während des postoperativen Krankenhausaufenthalts als auch noch in einem Alter von 4 bis 6 Jahren. Sood und Kollegen¹¹⁸ untersuchten 31 Kinder, bei denen innerhalb ihres ersten Lebensjahres eine Herzoperation durchgeführt wurde, im Alter von 2 Jahren in Bezug auf mögliche neurologische Entwicklungsdefizite und verglichen diese mit der intra- und postoperativ erhobenen zerebralen Sauerstoffsättigung. Sie konnten feststellen, dass ein intraoperativer Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung mit einem reduzierten Sprachverständnis und eine niedrige postoperative zerebrale Sauerstoffsättigung mit einem verminderten kognitiven Endergebnis assoziiert waren¹¹⁸. Eine weitere Studie konnte an Säuglingen nach einer palliativen Operation sogar eine Assoziation zwischen einer erniedrigten postoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung und erhöhter perioperativer Mortalität feststellen³⁷.

Betrachtet man die zerebrale Sauerstoffsättigung als einen solch bedeutenden Parameter, deutet die in der vorliegenden Arbeit verminderte postoperative cSO₂ bei Patienten nach einer palliativen Operation darauf hin, dass diese zu dem in der Literatur beschriebenen erhöhten Risiko solcher Patienten für vermehrte zerebrale Schädigungen und Entwicklungsdefizite^{32, 38, 44} erheblich beiträgt.

Die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO₂) war in der vorliegenden Untersuchung bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer Korrekturoperation erwartungsgemäß signifikant höher als nach einer palliativen Operation.

Patienten mit biventrikulär zyanotischen Herzfehlern (Gruppe 2) erhielten durch die korrigierende Operation eine weitgehend normale kardiovaskuläre Physiologie und erreichten dadurch postoperativ eine azyanotische Kreislaufsituation. Bei Kindern nach einer palliativen Operation hingegen wird durch die univentrikuläre Pathophysiologie weiterhin Mischblut in den Körperkreislauf gepumpt, was zu der signifikant niedrigeren aSO_2 führte.

Neugeborene und Säuglinge nach einer palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 3) zeigten die höchste, im Vergleich zur Gruppe 1 signifikante Hämoglobinkonzentration im Blut (Hb).

Somit scheint es nicht verwunderlich, dass Patienten der Gruppe 3 auch die höchste, sich signifikant von Gruppe 1 und 2 unterscheidende relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) aufwiesen. In diesem Fall ist eine erhöhte rcHb aufgrund eines erhöhten zerebralen Blutvolumens eher unwahrscheinlich und durch die allgemein erhöhte Hämoglobinmenge (Hb) im Blut dieser Säuglinge eher zu erklären. Ein venöser Blutstau wäre bei Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation aufgrund des passiven Blutflusses aus der Vena cava superior in die Lungenarterien eher zu erwarten gewesen⁵⁰. Dies wäre möglicherweise durch eine erhöhte rcHb dieser Gruppe feststellbar gewesen, konnte aber in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Der postoperative relative zerebrale Blutfluss (rcFlow) unterschied sich nicht zwischen den verschiedenen Gruppen.

Da die zerebrale Perfusion jedoch durch den zerebralen Perfusionsdruck bestimmt wird, welcher vom intrakraniellen Druck, dem venösen Gefäßwiderstand und dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) abhängig ist⁷⁰, wurde letzterer in dieser Studie ebenfalls analysiert. Der MAD entsprach im Mittel in allen Gruppen den altersentsprechenden Normwerten⁷⁰. Säuglinge nach einer palliativen Glenn-Operation waren im Mittel 3 bis 6 Monate älter als die Patienten der anderen Gruppen und zeigten daher einen deutlich höheren MAD.

Als weitere Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus wurden die zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE), die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) und der annähernde zerebrale

Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) errechnet. Neugeborene und Säuglinge nach einer palliativen Operation zeigten eine tendenziell niedrigere $cFTOE$ als Patienten nach einer Korrekturoperation. Dies ist bedingt durch die signifikant niedrigere aSO_2 und die erniedrigte cSO_2 von Kindern mit funktionell univentrikulären Herzfehlern. Durch den Einfluss des durchschnittlich höheren Hb-Wertes und des $rcFlow$ unterschieden sich die $acDO_2$ und die $aCMRO_2$ jedoch nicht zwischen den verschiedenen Gruppen.

Die Laktatkonzentration und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS) wurden als Parameter erhoben, die Hinweise auf eine globale Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf geben können und mit klinischen und neurologischen Folgen assoziiert sind^{10, 55, 122, 124}. Ebenfalls gilt der maximale Vasoaktiv-inotropic Score (VIS) der ersten 48 Stunden postoperativ als Prädiktor für eine reduzierte klinische und neurologische Prognose und für die Morbidität und Mortalität von Kindern nach einer Herzoperation an der HLM^{27, 41, 42, 73}.

Die postoperative ZVS war zwischen den verschiedenen Gruppen vergleichbar. Die Laktatkonzentration unterschied sich lediglich zwischen Neugeborenen und Säuglingen nach palliativer Stadium-1- und -2-Operation. Patienten nach einer Glenn-Operation wiesen einen signifikant niedrigeren Laktatspiegel auf als Neugeborene nach einer palliativen Stadium-1-Operation. Zwischen Patienten nach einer Korrekturoperation und nach einer palliativen Stadium-1-Operation lag jedoch kein signifikanter Unterschied vor.

Der VIS war in dieser Arbeit bei Neugeborenen und Säuglingen mit biventrikulär zyanotischen Herzfehlern nach einer Korrekturoperation (Gruppe 2) und bei Patienten mit funktionell univentrikulären Herzvitien nach einer palliativen Stadium-1-Operation (Gruppe 3) signifikant gegenüber den anderen zwei Gruppen erhöht. Diese beiden Gruppen haben somit eventuell ein erhöhtes Risiko für einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und eine spätere Extubation⁴¹, was möglicherweise durch die langen Operationen und die im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen längeren CPB-Zeiten erklärbar wäre. Gaies und Kollegen⁴² konnten jedoch erst ab einem $VIS \geq 20$ eine Assoziation mit einer reduzierten klinischen und neurologischen Prognose und erhöhter

Mortalität nachweisen⁴². In der vorliegenden Untersuchung überschritt der mittlere VIS in keiner Gruppe diese Grenze. Ein VIS ≥ 20 konnte jedoch bei einzelnen Patienten der Gruppen 2 und 3 durchaus nachgewiesen werden.

5.3.1 Funktionell univentrikuläre Herzfehler beinhalten ein erhöhtes Risiko für postoperative zerebrale Schädigungen, neurologische Entwicklungsdefizite und Langzeitfolgen

Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene tendenziell verminderte zerebrale Sauerstoffkonzentration (cSO_2) von Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern deutet auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine reduzierte neurologische Prognose dieser Patienten hin. Dennoch konnte im annähernden zerebralen Sauerstoffverbrauch ($aCMRO_2$) kein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt werden.

In der Literatur wurden zusätzliche postoperative Gehirnläsionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit komplexen angeborenen Herzfehlern zu 30 bis 50 % beschrieben^{4, 6, 15, 16, 26, 89}.

Eine große, prospektive, multizentrische Langzeitstudie von Beca und Kollegen¹⁴ untersuchte 153 Neugeborene mittels MRT auf neue postoperative zerebrale Schädigungen und detektierte diese in 44 %. Am häufigsten (42 %) wurden Schädigungen der weißen Substanz, in 4 % neue ischämische Insulte und in 2 % intrakranielle Blutungen beobachtet¹⁴. Diese und eine weitere Studie von Andropoulos et al.⁶ konnten bei Patienten mit univentrikulären Herzfehlern und Aortenbogenobstruktion signifikant häufiger zerebrale Schädigungen feststellen¹⁴. Als assoziierte Risikofaktoren wurden eine lange CPB-Zeit und tiefe Ganzkörperhypothermie mit komplettem Zirkulationsstillstand (DHCA), hohe postoperative Laktatkonzentrationen und bereits vor der Operation bestehende Schäden der weißen Substanz identifiziert¹⁴. Weiterhin untersuchten Beca et al.¹⁴ die neurologische Entwicklung dieser Kinder nach 2 Jahren und konnten feststellen, dass Schäden der weißen Substanz zwar mit einer höheren Mortalität nach Entlassung von der Intensivstation, aber nicht mit der neurologischen Prognose der Patienten assoziiert waren. Eine Unreife des Gehirns im MRT zeigte jedoch eine starke Assoziation mit neurologischen

Entwicklungsdefiziten auf den Ebenen der Motorik, der Sprache und der Kognition¹⁴.

Postoperative neurologische Entwicklungsdefizite, wie Störungen der Grob- und Feinmotorik oder globale Entwicklungsdefizite wurden von Limperopoulos und ihren Arbeitsgruppen^{87, 89} bei 41 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern und unter 2 Jahren beobachtet. Als Risikofaktoren identifizierten sie einen reduzierten präoperativen neurologischen Entwicklungsstatus, eine bestehende Mikrozephalie, eine lange tiefe Ganzkörperhypothermie mit komplettem Zirkulationsstillstand (DHCA), eine lange CPB-Zeit und eine erhöhte Anzahl der Tage auf einer Intensivstation⁸⁷.

Betrachtet man neurologische Langzeitfolgen und Entwicklungsdefizite von Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Vorschulalter, so konnten in bis zu 78 % multiple neurologische und kognitive Defizite nachgewiesen werden¹⁰³. Assoziierte Risikofaktoren waren das Alter der Patienten während der Operation, die kumulative Dauer des CPB und der DHCA, die Anzahl der Tage auf einer Intensivstation und damit die Anzahl der Herzoperationen^{38, 44}. Besonders gefährdet scheinen daher Kinder mit funktionell univentrikulären Herzfehlern zu sein^{32, 38, 44}. Gaynor und Kollegen⁴⁴ untersuchten 178 genetisch unauffällige Patienten mit VSD, TOF, TGA und HLHS im Alter von 4 Jahren auf Unterschiede in der neurologischen Entwicklung und beobachteten, dass Kinder mit HLHS multiple Operationen an der HLM mit DHCA benötigten, signifikant jünger während ihrer ersten Operation waren und einen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation durchlebten⁴⁴. Somit war es zu erwarten, dass sie für Kinder mit HLHS ein signifikant schlechteres Ergebnis in Kognition, Feinmotorik, Exekutivfunktion und in Mathematik detektierten⁴⁴. Zudem konnten Forbess et al.³⁸ in ihrer Studie an 243 Kindern für Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern einen signifikant erniedrigten Intelligenzquotienten und eine reduzierte Gedächtnisfunktion und Lernfähigkeit im Vergleich zu Patienten nach einer biventrikulären Korrekturoperation nachweisen.

Zusammenfassend deuten die Erkenntnisse der Literatur darauf hin, dass funktionell univentrikuläre Herzfehler ein erhöhtes Risiko für zusätzliche postoperative zerebrale Schädigungen, postoperative neurologische Entwicklungsdefizite und Langzeitfolgen und somit für ein schlechteres neurologisches Langzeitergebnis beinhalten. Dies resultiert aus einer Kombination verschiedener Faktoren wie die Pathophysiologie und Hämodynamik der Herzfehler und die multiplen komplexen palliativen Operationen³².

Betrachtet man ausschließlich die in der vorliegenden Arbeit postoperativ erhobenen Parameter kann, wie bereits erwähnt, keine der Gruppen durch eindeutige Unterschiede des zerebralen Sauerstoffmetabolismus als mehr oder weniger gefährdet identifiziert werden. Um die Diskrepanz zu den in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen zu untersuchen, wurde im Folgenden der Einfluss der Operationen auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus innerhalb der verschiedenen Gruppen mit vergleichbaren Herzfehlern und Operationsmethoden analysiert.

5.3.2 Einfluss der Operation auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus innerhalb der verschiedenen Gruppen mit vergleichbaren Herzvitien und Operationsmethoden

Der Verlauf und die Veränderung der einzelnen Parameter von prä- nach postoperativ wurde erhoben, um den Einfluss der Operation auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus innerhalb der verschiedenen Gruppen mit vergleichbaren Herzvitien und Operationsmethoden zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation einen sehr deutlichen und signifikanten Anstieg der cSO_2 , starteten jedoch, wie oben beschrieben, von einem signifikant niedrigerem Ausgangsniveau als Kinder der anderen Gruppen. Dieser starke Anstieg beruht auf einer Verbesserung der pulmonalen Perfusion über die bidirektionale cavopulmonale Anastomose mit konsekutivem Anstieg des Sauerstoffangebots. Studien zur prä- und postoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung von Säuglingen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern nach einer Glenn-

Operation gibt es momentan nur sehr wenige. Hansen et al.⁵⁰ untersuchten 32 Säuglinge nach einer Glenn-Operation mittels NIRS und zeigten, ebenso wie die vorliegende Untersuchung, einen signifikanten Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung über 48 Stunden postoperativ. Fenton und Kollegen³⁷ beschrieben in ihrer Studie die verschiedenen palliativen Stadien durch Veränderungen der perioperativen zerebralen Sauerstoffsättigung. Sie zeigten für Patienten nach einer Korrekturoperation einen leichten Anstieg, nach einer palliativen Stadium-1-Operation einen signifikanten Abfall und nach einer palliativen Glenn-Operation, analog zu der vorliegenden Arbeit, einen signifikanten Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung von einem im Vergleich zu den anderen Gruppen niedrigerem Ausgangsniveau³⁷. Da Säuglinge nach einer Glenn-Operation auch in der vorliegenden Studie einen signifikanten Anstieg der cSO_2 ohne Veränderungen in der aSO_2 zeigten, ist dieser, wie oben beschrieben, möglicherweise der verbesserten kardiovaskulären Pathophysiologie³⁷ mit gesteigertem pulmonalen Blutfluss und erhöhtem Sauerstoffangebot zu verdanken.

Die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) von Neugeborenen und Säuglingen nach Korrekturoperation stieg in der vorliegenden Arbeit stetig und signifikant an. Bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer Stadium-1-Operation konnte zum ersten postoperativen Messzeitpunkt ein leichter Abfall und zum zweiten wieder ein Anstieg auf das präoperative Ausgangsniveau beobachtet werden. Da Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor der Stadium-2-Operation jedoch mit einer im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant erniedrigten cSO_2 starteten, liegt die Vermutung nahe, dass diese Kinder in dem Zeitraum zwischen den zwei palliativen Operationen einen Abfall der cSO_2 erlebt hatten. Dieser wäre durch einen längeren Erhebungszeitraum eventuell detektierbar gewesen.

In der Literatur ist ein Abfall der mittels NIRS erhobenen zerebralen Sauerstoffsättigung nach einer palliativen Stadium-1-Operation mehrfach beschrieben worden^{21, 37, 56, 84}. Li und Kollegen⁸⁴ beobachteten bei Neugeborenen nach einer Norwood-Operation einen signifikanten Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung von ihrem präoperativen Ausgangsniveau

innerhalb der ersten 8 Stunden, gefolgt von einem Anstieg innerhalb der ersten 48 Stunden und einem erneuten signifikanten Abfall zwischen 48 und 72 Stunden postoperativ. Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung bei Neugeborenen nach einer palliativen Stadium-1-Operation möglicherweise durch einen längeren Erhebungszeitraum von 72 Stunden detektierbar gewesen wäre. Studien mit einem kürzeren Beobachtungszeitraum von 24 bis 48 Stunden fanden ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Untersuchung^{123, 125}. Uebing und Kollegen¹²⁵ untersuchten 53 Patienten mit HLHS nach einer Norwood-Operation oder mit TGA nach einer Korrekturoperation und konnten bei Neugeborenen mit HLHS, entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, innerhalb der ersten 8 Stunden einen nicht signifikanten leichten Abfall, gefolgt von einem Anstieg auf präoperative Ausgangswerte nach 48 Stunden feststellen¹²⁵. Patienten mit TGA zeigten ebenfalls einen signifikanten Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung über das präoperative Ausgangsniveau innerhalb von 48 Stunden postoperativ¹²⁵. Ein Abfall der cSO_2 nach einer palliativen Stadium-1-Operation ist durch operationsbedingte Veränderungen der kardiovaskulären Pathophysiologie von Neugeborenen mit HLHS zu erklären. Präoperativ pumpt der singuläre Ventrikel dieser Kinder das Blut aktiv in die Pulmonalarterien und damit in die Lunge. Die Perfusion des Körperkreislaufs erfolgt hauptsächlich über den offen gehaltenen Ductus arteriosus. Nach der Norwood-Operation wird das Blut durch den singulären Ventrikel in die Neoaorta und damit den Körperkreislauf gepumpt. Die Lungendurchblutung wird über einen modifizierten Balock-Taussig-Shunt (BTS) gesichert. Da dieser BT-Shunt durch Anlage eines großendefinierten Shuntröhrchens den Blutfluss zwischen Aorta und Pulmonalarterie und somit die pulmonale Perfusion limitiert, ist die postoperative Reduktion der cSO_2 sowie der ebenfalls in der vorliegenden Untersuchung gezeigte signifikante Abfall der aSO_2 bei Neugeborenen nach einer palliativen Stadium-1-Operation nicht überraschend. Des Weiteren entsteht durch den Blutfluss aus der Aorta über den modifizierten BTS in die Lungenarterien möglicherweise ein Windkesselleck der Aorta, welches einen diastolischen Nullfluss oder sogar

einen negativen diastolischen Blutfluss im Systemkreislauf verursachen kann. Daher ist ein postoperativer Abfall der cSO_2 möglicherweise zusätzlich durch ein vergrößertes Windkesselleck der Aorta bedingt. Dennoch muss dies in zukünftigen Studien genauer untersucht werden. Fenton und Kollegen³⁷ diskutierten in ihrer Studie ebenfalls die postoperativ veränderte kardiovaskuläre Pathophysiologie als mögliche Ursache. Sie vermuteten, dass der postoperative Abfall der cSO_2 nach einer Stadium-1-Operation durch eine niedrigere arterielle und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung bedingt ist, welche durch die zurückbleibende Mischzyanose und Links-rechts-Shunt-Physiologie entstehen³⁷.

Als Grund für eine sinkende zerebrale Sauerstoffsättigung diskutierten einige Autoren einen gesteigerten zerebralen Gefäßwiderstand und eine beeinträchtigte zerebrale Autoregulation durch die Operation am kardiopulmonalen Bypass und mit DHCA^{50, 56, 125}. Daher vermuteten sie Veränderungen des zerebralen Blutflusses unabhängig von Änderungen des systemischen Sauerstoffangebots^{50, 125}. Eine nicht-invasive Überprüfung der zerebralen Autoregulation ist bisher sehr aufwändig. Brady und Kollegen¹⁹ versuchten dies über die Bildung eines kontinuierlichen, individuellen, linearen Korrelationskoeffizienten zwischen dem arteriellen Blutdruck und der mittels NIRS gemessenen zerebralen Sauerstoffsättigung. Bassan et al.¹¹ evaluierten die zerebrale Autoregulation bei Neugeborenen und Säuglingen postoperativ mittels kontinuierlichem NIRS-Monitoring und transkraniellem Ultraschall. Sie konnten zeigen, dass die postoperative zerebrale Autoregulation in den meisten Fällen intakt oder nur leicht gestört war¹¹. Eine Messung der zerebralen Autoregulation über ein kontinuierliches Monitoring war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Dennoch konnte mittels O2C zumindest eine Messung des relativen zerebralen Blutflusses (rcFlow) erfolgen, welcher in allen Gruppen keine signifikante Veränderung zeigte.

Buckley und Kollegen²¹ untersuchten den zerebralen Blutfluss an Patienten mit HLHS und TGA ebenfalls mittels eines optischen Messverfahrens, der diffusen Korrelations-Spektroskopie. Sie konnten in beiden Gruppen zunächst einen signifikanten Abfall des zerebralen Blutflusses feststellen. Bei Säuglingen mit

TGA kam es in den ersten 12 Stunden nach der Operation jedoch wieder zu einem signifikanten Anstieg²¹.

Die Entwicklung der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) in dieser Studie entsprach der jeweiligen Pathophysiologie der verschiedenen Gruppen. Neugeborene und Säuglinge mit biventrikulär azyanotischen Herzfehlern (Gruppe 1) starteten präoperativ mit der im Vergleich zu den anderen Gruppen höchsten aSO_2 und konnten sie nach der Korrekturoperation auf diesem Ausgangsniveau halten. Patienten mit biventrikulär zyanotischen Herzvitien (Gruppe 2) zeigten präoperativ erwartungsgemäß eine niedrigere aSO_2 als die erste Gruppe. Nach der Korrekturoperation und damit auch Korrektur der pathophysiologisch bedingten Zyanose stieg die aSO_2 auf physiologische, mit der Gruppe 1 vergleichbare Werte an. Die aSO_2 von Neugeborenen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Stadium-1-Operation (Gruppe 3) lag präoperativ ebenfalls unter der aSO_2 der ersten Gruppe und sank postoperativ signifikant auf mit Gruppe 4 vergleichbare Werte ab. Wie oben beschrieben, ist dieser signifikante Abfall dadurch bedingt, dass im Rahmen der palliativen Stadium-1-Operation die Anlage eines größendefinierten BT-Shunts zwischen Aorta und Pulmonalarterie erfolgt. Im Vergleich zum Ductus arteriosus, welcher präoperativ die pulmonale Perfusion sichert, besitzt der BTS einen kleineren Durchmesser und limitiert somit den postoperativen pulmonalen Blutfluss. Des Weiteren nimmt der pulmonale Blutfluss über diesen aortopulmonalen Shunt mit zunehmendem Alter regelhaft ab. Dies ist zum einen dadurch zu erklären, dass sich der BTS durch Bildung einer Neointima mit der Zeit verkleinert, zum anderen führt das schnelle Größenwachstum eines Säuglings zu einer relativen Abnahme des pulmonalen Blutflusses über den BTS. Hierdurch ist zu erklären, dass Säuglinge mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer Glenn-Operation präoperativ mit der niedrigsten aSO_2 starteten, welche sich auch postoperativ nicht verbesserte.

Unterstützt werden diese Ergebnisse ebenfalls durch die Erkenntnisse aus der Literatur. Zwei Studien konnten den signifikanten Abfall der aSO_2 bei Neugeborenen nach einer Stadium-1-Operation bestätigen^{21, 56}. Buckley et al.²¹ beobachteten weiterhin, den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung

entsprechend, bei Patienten mit TGA nach der Korrekturoperation einen signifikanten Anstieg der aSO₂. Für Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation konnten Fenton und Kollegen³⁷ ebenfalls keine perioperative Veränderung der aSO₂ nachweisen.

In der vorliegenden Arbeit veränderte sich die Hämoglobinmenge (Hb) der Gruppen 1,2 und 3 nicht. Säuglinge nach einer palliativen Glenn-Operation jedoch erlebten einen signifikanten Abfall der Hämoglobinmenge. Dies ist dadurch zu erklären, dass nach dieser Operation niedrigere Hb-Werte toleriert werden können und die Patienten somit nur noch restriktiv substituiert werden. Hansen und Kollegen⁵⁰ beschrieben in ihrer Studie ebenfalls einen Hb-Abfall bei Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation. Auch für Patienten nach einer Stadium-1-Operation und nach einer Korrekturoperation biventrikulär zyanotischer Herzfehler konnte eine perioperativ unveränderte Hb in einer anderen Studie nachgewiesen werden²¹.

Die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) fiel bei Patienten mit biventrikulär azyanotischen Herzvitien (Gruppe 1) nach Korrekturoperation und mit funktionell univentrikulären Herzfehlern nach einer Glenn-Operation (Gruppe 4) signifikant unter das präoperative Ausgangsniveau ab. Bei Neugeborenen und Säuglingen mit biventrikulär zyanotischen Herzvitien (Gruppe 2) nach Korrekturoperation und mit funktionell univentrikulären Herzfehlern nach palliativer Stadium-1-Operation (Gruppe 3) blieb die rcHb trotz leichter Schwankungen unverändert. Diese Ergebnisse sind weder physiologisch noch, da sie erstmals beschrieben wurden, durch bisherige Publikationen eindeutig zu erklären. Die rcHb spiegelt die zerebrale venöse Blutmenge wider und kann daher durch einen venösen Blutstau ansteigen. Dies wäre, wie oben bereits beschrieben, bei Patienten nach einer palliativen Glenn-Operation aufgrund des passiven Blutflusses aus der Vena cava superior in die Lungenarterien möglicherweise zu erwarten gewesen⁵⁰, konnte jedoch an dieser Kohorte nicht gezeigt werden.

Die zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE) fiel in den Gruppen 1, 3 und 4 signifikant von prä- nach postoperativ ab. Neugeborene und Säuglinge mit biventrikulär zyanotischen Herzvitien (Gruppe 2) zeigten dagegen

nur einen leichten Abfall der cFTOE. Eine verminderte cFTOE deutet auf einen geringeren zerebralen Sauerstoffverbrauch im Vergleich zur zerebralen Sauerstoffversorgung hin. Da die zerebrale Sauerstoffversorgung jedoch auch von dem Hämoglobingehalt des Blutes abhängt, wurde in der vorliegenden Arbeit zudem die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) untersucht. Diese fiel in den Gruppen 1, 3 und 4 ebenfalls signifikant ab. Bei Neugeborenen und Säuglingen mit biventrikulär zyanotischen Herzfehlern (Gruppe 2) stieg die $acDO_2$ zum ersten postoperativen Zeitpunkt hingegen leicht an und fiel dann wieder auf das präoperative Ausgangsniveau zurück. Eine signifikante Veränderung konnte in dieser Gruppe jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die $acDO_2$ wurde bisher noch nicht an Neugeborenen und Säuglingen mit kongenitalen Herzfehlern erhoben und auch bezüglich der cFTOE sind derzeit nur wenige Studien an dieser Patientengruppe durchgeführt worden. Sie zeigten jedoch, entgegen der hier detektierten Ergebnisse, für Neugeborene und Säuglinge mit HLHS nach einer Stadium-1-Operation eine über 12 Stunden postoperativ unveränderte cFTOE und für Patienten mit TGA nach einer Korrekturoperation einen signifikanten Anstieg der cFTOE^{21, 56}.

Als weiterer Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus wurde in dieser Studie der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) errechnet. Hierbei wird neben der $acDO_2$ auch der rcFlow berücksichtigt, wodurch alle wichtigen Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zusammenfließen. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der $aCMRO_2$ bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer palliativen Operation signifikant abfällt, wohingegen er sich bei Patienten nach einer Korrekturoperation nicht veränderte und gleich dem präoperativen Ausgangsniveau blieb.

Der $CMRO_2$ wurde bisher an Neugeborenen und Säuglingen mit kongenitalen Herzfehlern nur von zwei weiteren Arbeitsgruppen erhoben. Die schon mehrfach erwähnte Studie von Buckley und Kollegen²¹ ermittelte den relativen $CMRO_2$ an Neugeborenen und Säuglingen mit HLHS und TGA mittels zwei, dem O₂C ähnelnden, optischen Verfahren, der diffusen optischen

Spektroskopie und der diffusen Korrelations-Spektroskopie. Entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten sie bei Patienten mit HLHS nach einer palliativen Stadium-1-Operation einen signifikant niedrigeren relativen CMRO_2 beobachten, wohingegen er sich bei Kindern mit TGA nach der Korrekturoperation nicht veränderte²¹. Die zweite Arbeitsgruppe, Greeley et al.^{48, 49}, untersuchte an Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Alter von einem Tag bis 14 Jahre den Einfluss von Hypothermie und CBP auf den CMRO_2 , welchen sie mittels einer ^{133}Xe -Clearance-Methode bestimmten. Sie konnten für Patienten nach einer Operation mit DHCA einen signifikanten Abfall des CMRO_2 zeigen, wohingegen Kinder nach einer Operation in moderater Hypothermie den CMRO_2 unverändert auf präoperativem Ausgangsniveau hielten^{48, 49}. Damit konnte eine postoperative Entwicklung des CMRO_2 festgestellt werden, die mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar war.

Die eigenen Daten zusammenfassend, konnte bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer palliativen Operation ein signifikanter Abfall des annähernden zerebralen Sauerstoffumsatzes (aCMRO_2) gezeigt werden, wohingegen er bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer Korrekturoperation unverändert und gleich dem präoperativen Ausgangsniveau war. Dies deutet auf einen, durch die palliative Operation und die weiterhin bestehende univentrikuläre Pathophysiologie bedingten, verminderten zerebralen Sauerstoffmetabolismus hin und ist ein wichtiger Schritt, die zerebrale Hämodynamik und die Hintergründe des erhöhten Risikos dieser Patienten für zusätzliche postoperative zerebrale Schädigungen, postoperative neurologische Entwicklungsdefizite und eine schlechtere neurologische Prognose zu verstehen.

5.4 Studienlimitationen und weiterführende Forschungsansätze

Die Bestimmung von Normwerten der neuen O2C-Messmethode für Neugeborene und Säuglinge ist Thema einer derzeit noch nicht angeschlossenen weiteren Studie. Daher war eine Einordnung der in dieser Studie erhobenen O2C-Messergebnisse in Normbereiche noch nicht möglich.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenpopulation betrug 50 Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern, bei denen von Januar 2013 bis Januar 2014 eine Operation an der HLM durchgeführt wurde. Zur Auswertung wurden sie entsprechend ihrer Herzfehler und Operationsmethoden in vier Gruppen eingeteilt. Dies führte zu einer geringen Gruppenstärke und einer ungleichmäßigen Verteilung auf die verschiedenen Gruppen, sodass statistische Unterschiede bislang noch mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Nicht für jede dieser vier Gruppen ergab sich in der vorliegenden Untersuchung eine adäquate Vergleichsgruppe. Dies betraf vor allem Säuglinge vor und nach einer palliativen Glenn-Operation. Sie waren im Mittel 3 bis 6 Monate älter als die Patienten der anderen Gruppen und hatten in der Regel bereits mindestens eine Herzoperation mit CBP überlebt. Neugeborene und Säuglinge mit biventrikulären Herzfehlern, bei denen eine Korrekturoperation durchgeführt wurde, waren hingegen eine gute Vergleichsgruppe für Patienten, die eine palliative Stadium-1-Operation durchlebten.

Weiterhin wurden in die vorliegende Untersuchung alle Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern und einer Operation an der HLM eingeschlossen ohne assoziierte Fehlbildungen, genetische Syndrome und Komorbiditäten zu berücksichtigen. Möglicherweise beeinflussen diese jedoch ebenfalls den zerebralen Sauerstoffmetabolismus. Um ausschließlich herzfehler- und operationsbedingte Risikofaktoren zu identifizieren, könnten in folgenden Studien Kinder mit genetischen Syndromen und möglicherweise beeinflussenden Fehlbildungen ausgeschlossen oder separat untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit waren die O2C-Messzeiten auf 30 Sekunden pro Messstelle limitiert. Daher sind die mittels O2C gemessenen Parameter

Momentaufnahmen. Eine kontinuierliche Messung über einen längeren Zeitraum, eventuell sogar prä-, intra- und postoperativ, würde möglicherweise Veränderungen und Unterschiede zwischen Patienten mit verschiedenen Herzfehlern und Operationsmethoden verdeutlichen und zu weiteren Erkenntnissen bezüglich der Risikofaktoren und des Zeitpunkts einer zerebralen Schädigung führen. Des Weiteren könnte ein längerer postoperativer Erhebungszeitraum über 48 Stunden hinaus später entstehende Veränderungen und Unterschiede miterfassen.

Um die O2C-Methode als Verfahren des zerebralen Neuromonitorings und die diagnostische Relevanz der O2C-Parameter genauer beurteilen zu können, könnte in zukünftigen Studien ein Cut-off-Wert für die jeweiligen Parameter bestimmt werden. Dieser spiegelt die Grenze wider, unter der mit einer schlechten klinischen und neurologischen Prognose oder zerebralen Schädigungen zu rechnen ist. Dazu würde sich eine prospektive Langzeitstudie mit Erhebung der neurologischen Entwicklung, zerebraler Gehirnläsionen und des Intelligenzquotienten am ehesten eignen.

Ein weiterer zukünftiger Forschungsansatz besteht darin, die O2C-Messmethode bezüglich einer Überprüfung der zerebralen Autoregulation zu evaluieren. Eine nicht-invasive Bestimmung der zerebralen Autoregulation verspricht wichtige neue Erkenntnisse zu Ursachen und Risikofaktoren für einen beeinträchtigten zerebralen Sauerstoffmetabolismus und zerebrale Schädigungen.

5.5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte zunächst gezeigt werden, dass Neugeborene und Säuglinge mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer palliativen Stadium-1-Operation einen erniedrigten $rcFlow$ und eine erhöhte arterio-zerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) aufwiesen und somit schon auf geringe hämodynamische Veränderungen mit einer erhöhten zerebralen Vulnerabilität reagieren könnten. Dennoch unterschied sich der präoperative annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) nicht zwischen Patienten mit biventrikulären und funktionell univentrikulären Herzvitien, sodass alle Kinder der vorliegenden Untersuchung unter ähnlichen Ausgangsbedingungen in die verschiedenen Operationen starteten.

Von hoher Relevanz war der signifikante Abfall des $aCMRO_2$ bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer palliativen Operation, wohingegen er bei Patienten nach einer Korrekturoperation unverändert auf dem präoperativen Ausgangsniveau blieb. Das und eine im Vergleich zu den anderen Gruppen verminderte postoperative zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) deuteten auf einen, durch die palliative Operation und die weiterhin bestehende univentrikuläre Pathophysiologie bedingten, verminderten zerebralen Sauerstoffmetabolismus hin. Dies erscheint als ein wichtiger Ansatz, um die zerebrale Hämodynamik und die Hintergründe des erhöhten Risikos von Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern für eine schlechtere neurokognitive Prognose zu verstehen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die postoperativen zerebralen O_2C -Parameter signifikant mit den klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung korrelierten. Die O_2C -Messmethode lieferte somit im Vergleich zu herkömmlichen Methoden des zerebralen Neuromonitorings innovative zusätzliche Informationen bezüglich des zerebralen Sauerstoffmetabolismus.

Letztendlich sollten zukünftige Arbeiten daher die hier erhobenen Parameter, allen voran den $aCMRO_2$, auf den Nutzen zur Entwicklung neuer gehirnprotektiver Operationstechniken und intensivmedizinischer Behandlungsverfahren überprüfen.

6 Zusammenfassung

Komplexe angeborene Herzfehler bei Neugeborenen und Säuglingen beinhalten ein hohes Risiko für eine zerebrale Schädigung durch Hypoxie und Ischämie. Durch einen Rückgang der Morbidität und Mortalität dieser Patienten steigen jedoch die Erwartungen an ein gutes neurokognitives Langzeitergebnis stetig an, was die Relevanz der Etablierung eines geeigneten Neuromonitorings zur Erkennung und Vermeidung von zerebralen Schäden unterstreicht.

Das Oxygen to see (O₂C) ermöglicht nicht-invasiv durch die Kombination von zwei optischen Techniken, der Weißlichtspektometrie und der Laser-Doppler-Spektroskopie, die Messung der absoluten Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge im Gewebe.

An 50 Neugeborenen und Säuglingen, mit biventrikulär azyanotischen (Gruppe 1) und zyanotischen Herzfehlern (Gruppe 2) vor einer Korrekturoperation und mit funktionell univentrikulären Herzfehlern vor einer palliativen Stadium-1- (Gruppe 3) oder -2-Operation (Gruppe 4), wurden prä- und postoperativ die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂), die relative zerebrale Hämoglobinmenge (rcHb) und der relative zerebrale Blutfluss (rcFlow) erhoben. Somit konnten die partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE), die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltssdifferenz (acDO₂) und der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO₂) bestimmt werden.

Präoperativ konnte bei Patienten der Gruppe 4 eine im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant verminderte cSO₂ beobachtet werden. Zudem zeigten Kinder der Gruppe 3 einen verminderten rcFlow und der Gruppen 3 und 4 eine erhöhte acDO₂. Der aCMRO₂ jedoch unterschied sich präoperativ nicht zwischen den verschiedenen Gruppen.

Postoperativ konnte bei Neugeborenen und Säuglingen mit funktionell univentrikulären Herzfehlern eine im Vergleich zu den anderen Gruppen verminderte cSO₂ und cFTOE beobachtet werden. Die wohl wichtigste Erkenntnis dieser Studie war jedoch, dass der postoperative aCMRO₂ bei Patienten nach einer palliativen Operation signifikant abfiel, wohingegen er bei

Patienten nach einer Korrekturoperation unverändert, gleich dem präoperativen Ausgangsniveau blieb.

Weiterhin konnte in dieser Studie eine hochsignifikante Korrelation, sowohl der cSO_2 und der hepatischen Sauerstoffsättigung (ISO_2) mit der ZVS und der Laktatkonzentration als auch der peripheren Sauerstoffsättigung (pSO_2) und des relativen peripheren Blutflusses ($rpFlow$) mit der Rekapillarierungszeit gezeigt werden.

Die präoperativen Ergebnisse bestätigten aufgrund eines erniedrigten $rcFlows$ und einer erhöhten $acDO_2$ zwar eine möglicherweise erhöhte zerebrale Vulnerabilität von Patienten der 3. Gruppe gegenüber hämodynamischen Veränderungen, zeigten jedoch gleichzeitig, dass sich der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) nicht zwischen Neugeborenen und Säuglingen mit biventrikulären und funktionell univentrikulären Herzvitien unterschied und somit alle Kinder unter ähnlichen Ausgangsbedingungen in die verschiedenen Operationen starteten.

Die postoperative Reduktion der $aCMRO_2$ bei Kindern mit funktionell univentrikulären Herzfehlern deutete auf einen, durch die palliative Operation und die weiterhin bestehende univentrikuläre Pathophysiologie bedingten, verminderten zerebralen Sauerstoffmetabolismus hin. Dies scheint ein wichtiger Ansatz zu sein, um die zerebrale Hämodynamik und die Hintergründe des erhöhten Risikos von Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern für ein schlechteres neurokognitives Langzeitergebnis zu verstehen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die postoperativen zerebralen O_2C -Parameter signifikant mit den klinisch etablierten Parametern zur kardiorespiratorischen Überwachung korrelierten. Die O_2C -Messmethode lieferte somit im Vergleich zu herkömmlichen Methoden des zerebralen Neuromonitorings interessante zusätzliche Informationen bezüglich des zerebralen Sauerstoffmetabolismus.

Zukünftige Arbeiten bieten die Möglichkeit, die hier erhobenen Parameter, allen voran den $aCMRO_2$, auf den Nutzen zur Entwicklung neuer gehirnprotektiver Operationstechniken und intensivmedizinischer Behandlungsverfahren zu überprüfen.

I Literaturverzeichnis

1. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Berger F, Lange PE (2000) Regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) in comparison with measuring oxygen saturation in the jugular bulb in infants and children for monitoring cerebral oxygenation. *Biomed Tech (Berl)* 45(11): 328-332.
2. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, Wehsack A, Bottcher W, Gutsch E, Hubler M, Hetzer R, Lange PE (2002) Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *Thorac Cardiovasc Surg* 50(2): 77-81.
3. Albuszies G, Radermacher P, Vogt J, Wachter U, Weber S, Schoaff M, Georgieff M, Barth E (2005) Effect of increased cardiac output on hepatic and intestinal microcirculatory blood flow, oxygenation, and metabolism in hyperdynamic murine septic shock. *Crit Care Med* 33(10): 2332-2338.
4. Algra SO, de Vries LS (2013) A closer look at the brain of newborn infants with a congenital heart defect. *Neurology* 81(3): 204-205.
5. Amir G, Ramamoorthy C, Riemer RK, Reddy VM, Hanley FL (2005) Neonatal brain protection and deep hypothermic circulatory arrest: pathophysiology of ischemic neuronal injury and protective strategies. *Ann Thorac Surg* 80(5): 1955-1964.
6. Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, Stayer SA, Stark AR, McKenzie ED, Heinle JS, Graves DE, Fraser CD (2010) Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139(3): 543-556.
7. Asfour B, Scheewe J, Schreiber C (2008) Korrektur einfacher angeborener Herzfehler. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 22: 204-211.
8. Asfour B, Schreiber C (2009) Korrektur häufiger komplexer angeborener Herzfehler. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 23: 17-22.
9. Austin EH, Edmonds HL, Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, Sowell MK, Cheppo CD, Corlett KM (1997) Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114(5): 707-715, 717; discussion 715-706.
10. Basaran M, Sever K, Kafali E, Ugurlucan M, Sayin OA, Tansel T, Alpagut U, Dayioglu E, Onursal E (2006) Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20(1): 43-47.
11. Bassan H, Gauvreau K, Newburger JW, Tsuji M, Limperopoulos C, Soul JS, Walter G, Laussen PC, Jonas RA, du Plessis AJ (2005) Identification of pressure passive cerebral perfusion and its mediators after infant cardiac surgery. *Pediatr Res* 57(1): 35-41.

12. Beauvoit B, Evans SM, Jenkins TW, Miller EE, Chance B (1995) Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors. *Anal Biochem* 226(1): 167-174.
13. Beca J, Gunn J, Coleman L, Hope A, Whelan LC, Gentles T, Inder T, Hunt R, Shekerdemian L (2009) Pre-operative brain injury in newborn infants with transposition of the great arteries occurs at rates similar to other complex congenital heart disease and is not related to balloon atrial septostomy. *J Am Coll Cardiol* 53(19): 1807-1811.
14. Beca J, Gunn JK, Coleman L, Hope A, Reed PW, Hunt RW, Finucane K, Brizard C, Dance B, Shekerdemian LS (2013) New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation* 127(9): 971-979.
15. Beckert S, Witte MB, Konigsrainer A, Coerper S (2004) The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 27(12): 2863-2867.
16. Bertholdt S, Latal B, Liamlahi R, Pretre R, Scheer I, Goetti R, Dave H, Bernet V, Schmitz A, von Rhein M, Knirsch W (2013) Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*.
17. Block AJ, McQuillen PS, Chau V, Glass H, Poskitt KJ, Barkovich AJ, Esch M, Soulikias W, Azakie A, Campbell A, Miller SP (2010) Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140(3): 550-557.
18. Bokesch PM, Appachi E, Cavaglia M, Mossad E, Mee RB (2002) A glial-derived protein, S100B, in neonates and infants with congenital heart disease: evidence for preexisting neurologic injury. *Anesth Analg* 95(4): 889-892.
19. Brady KM, Mytar JO, Lee JK, Cameron DE, Vricella LA, Thompson WR, Hogue CW, Easley RB (2010) Monitoring cerebral blood flow pressure autoregulation in pediatric patients during cardiac surgery. *Stroke* 41(9): 1957-1962.
20. Brell B, Temmesfeld-Wollbruck B, Altschner I, Frisch E, Schmeck B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S (2005) Adrenomedullin reduces Staphylococcus aureus alpha-toxin-induced rat ileum microcirculatory damage. *Crit Care Med* 33(4): 819-826.
21. Buckley EM, Lynch JM, Goff DA, Schwab PJ, Baker WB, Durduran T, Busch DR, Nicolson SC, Montenegro LM, Naim MY, Xiao R, Spray TL, Yodh AG, Gaynor JW, Licht DJ (2013) Early postoperative changes in cerebral oxygen metabolism following neonatal cardiac surgery: effects of surgical duration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145(1): 196-203.

22. Buheitel G, Hofbeck M, von der Emde J, Singer H (1999) [The prognosis of total cavo-pulmonary anastomosis in relation to age at surgery]. *Herz* 24(4): 335-340.
23. Buisse MP, Ince C, Tilanus HW, Klein J, Gommers D, van Bommel J (2005) The effect of nitroglycerin on microvascular perfusion and oxygenation during gastric tube reconstruction. *Anesth Analg* 100(4): 1107-1111.
24. Bumke K, Maconochie I (2001) Paediatric capillary refill times. *Trauma* 3(4): 217-220.
25. Chakravarti SB, Mitnacht AJ, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S (2009) Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23(5): 663-667.
26. Chock VY, Reddy VM, Bernstein D, Madan A (2006) Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease. *J Perinatol* 26(4): 237-242.
27. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J (2012) Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 38(7): 1184-1190.
28. Dimitropoulos A, McQuillen PS, Sethi V, Moosa A, Chau V, Xu D, Brant R, Azakie A, Campbell A, Barkovich AJ, Poskitt KJ, Miller SP (2013) Brain injury and development in newborns with critical congenital heart disease. *Neurology* 81(3): 241-248.
29. Dodge-Khatami J, Gottschalk U, Eulenburg C, Wendt U, Schnegg C, Rebel M, Reichenspurner H, Dodge-Khatami A (2012) Prognostic value of perioperative near-infrared spectroscopy during neonatal and infant congenital heart surgery for adverse in-hospital clinical events. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 3(2): 221-228.
30. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, Cetta F, Falkensammer CB, Huhta JC, Kleinman CS (2003) Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol* 24(5): 436-443.
31. Donofrio MT, Duplessis AJ, Limperopoulos C (2011) Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Curr Opin Pediatr* 23(5): 502-511.
32. Donofrio MT, Massaro AN (2010) Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *International journal of pediatrics*: 1-13.
33. Dutkowski P, Krug A, Krysiak M, Dunschede F, Seifert JK, Junginger T (2003) Detection of mitochondrial electron chain carrier redox status by transhepatic light intensity during rat liver reperfusion. *Cryobiology* 47(2): 125-142.

34. Elwell CE, Henty JR, Leung TS, Austin T, Meek JH, Delpy DT, Wyatt JS (2005) Measurement of CMRO₂ in neonates undergoing intensive care using near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 566: 263-268.
35. Fakler U, Pauli C, Hennig M, Sebening W, Hess J (2005) Assumed oxygen consumption frequently results in large errors in the determination of cardiac output. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130(2): 272-276.
36. Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF (2005) The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *Am J Surg* 190(2): 260-263.
37. Fenton KN, Lessman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF (2007) Cerebral oxygen saturation does not normalize until after stage 2 single ventricle palliation. *Ann Thorac Surg* 83(4): 1431-1436.
38. Forbess JM, Visconti KJ, Hancock-Friesen C, Howe RC, Bellinger DC, Jonas RA (2002) Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation* 106(12): 95-102.
39. Frank KH, Kessler M, Appelbaum K, Dummler W (1989) The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I. *Phys Med Biol* 34(12): 1883-1900.
40. Fuller S, Nord AS, Gerdes M, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Zackai E, Gaynor JW (2009) Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 36(1): 40-47.
41. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC (2010) Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 11(2): 234-238.
42. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR (2014) Vasoactive-Inotropic Score Is Associated With Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis From the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 15(6): 529-537.
43. Gandjbakhche AH, Bonner RF, Arai AE, Balaban RS (1999) Visible-light photon migration through myocardium in vivo. *Am J Physiol* 277: 698-704.
44. Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, Bernbaum J, Zackai E, Wernovsky G, Clancy RR, Heagerty PJ, Solot CB, McDonald-McGinn D, Jarvik GP (2010) Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 140(6): 1230-1237.

45. Ghazanfari M, Vogt L, Banzer W, Rhodius U (2002) Reproducibility of non-invasive blood flow measurements using laser Doppler spectroscopy. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 12(6): 330-336.
46. Gottlieb EA, Fraser CD, Andropoulos DB, Diaz LK (2006) Bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation results in recognition of aortic cannula malposition during pediatric congenital heart surgery. *Paediatr Anaesth* 16(7): 787-789.
47. Gray K, Briseno MR, Otsuka NY (2008) The association between capillary refill time and arterial flow in the pediatric upper extremity. *J Pediatr Orthop B* 17(5): 257-260.
48. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, Boyd JL, Quill T, Smith LR, Baldwin B, Reves JG (1991) The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101(5): 783-794.
49. Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH, Brusino FG, Smith LR, Reves JG (1989) Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants, and children. *Circulation* 80: 1209-215.
50. Hansen JH, Schlangen J, Armbrust S, Jung O, Scheewe J, Kramer HH (2013) Monitoring of regional tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy during the early postoperative course after superior cavopulmonary anastomosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 43(2): 37-43.
51. Hirleman E, Larson DF (2008) Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion* 23(6): 311-322.
52. Hofbeck M, Singer H, Scharf J, Wild F, Ries M, Mahmoud O, Blum U, von der Emde J (1993) Total cavopulmonary anastomosis: selection criteria related to postoperative results. *Thorac Cardiovasc Surg* 41(1): 28-33.
53. Hofbeck M, Singer H, Wild F, von der Emde J (1994) Color Doppler imaging of modified Blalock-Taussig shunts during infancy. *Pediatr Cardiol* 15(4): 163-166.
54. Hoffman GM, Brosig CL, Mussatto KA, Tweddell JS, Ghanayem NS (2013) Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146(5): 1153-1164.
55. Hoffman GM, Mussatto KA, Brosig CL, Ghanayem NS, Musa N, Fedderly RT, Jaquiss RD, Tweddell JS (2005) Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130(4): 1094-1100.
56. Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwal PL, Staudt SR, Troshynski TJ, Ghanayem NS, Tweddell JS (2004) Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(1): 223-233.

57. Holzle F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD (2006) Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg* 34(1): 25-33.
58. Holzle F, Rau A, Swaid S, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD (2005) Simultaneous noninvasive monitoring for radial forearm and fibula flaps using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *Mund Kiefer Gesichtschir* 9(5): 290-299.
59. Jakobsson A, Nilsson GE (1993) Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser Doppler flowmetry. *Med Biol Eng Comput* 31(3): 301-307.
60. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI (2002) Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123(1): 110-118.
61. Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G, Gottesman RF, Hogue CW (2012) Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 114(3): 503-510.
62. Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J (2005) Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(1): 32-36.
63. Kamiya H, Akhyari P, Martens A, Karck M, Haverich A, Lichtenberg A (2008) Sternal microcirculation after skeletonized versus pedicled harvesting of the internal thoracic artery: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135(1): 32-37.
64. Karpitskaya Y, Miller J, Otsuka NY (2008) The influence of arterial flow on capillary refill in pediatric lower extremity. *J Surg Orthop Adv* 17(2): 74-76.
65. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, Friesen RH (2008) Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatric Critical Care Medicine* 9(1): 62-68.
66. Kaulitz R, Hofbeck M (2005) Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch Dis Child* 90(7): 757-762.
67. Kececioglu D, Rose C (2013) Erkrankungen des Herzens und der Gefäße, Herzrhythmusstörungen, kardiologische Intensivmedizin. Seiten 509-538; Speer C, Gahr M. Pädiatrie. Auflage 4; *Springer Medizin Verlag Heidelberg*.
68. Kehrer M, Goelz R, Krägeloh-Mann I, Schöning M (2002) Measurement of volume of cerebral blood flow in healthy preterm and term neonates with ultrasound. *Lancet* 360(9347): 1749-1750.
69. Kirshbom PM, Forbess JM, Kogon BE, Simsic JM, Kim DW, Raviele AA, Kanter KR, Vincent RN (2007) Cerebral near infrared spectroscopy is a reliable marker of systemic perfusion in awake single ventricle children. *Pediatr Cardiol* 28(1): 42-45.

70. Klein KU, Engelhard K, Werner C (2007) Pädiatrische Neuroanästhesie - Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 42(06): 432-438.
71. Klein KU, Fukui K, Schramm P, Stadie A, Fischer G, Werner C, Oertel J, Engelhard K (2011) Human cerebral microcirculation and oxygen saturation during propofol-induced reduction of bispectral index. *Br J Anaesth* 107(5): 735-741.
72. Klein KU, Glaser M, Reisch R, Tresch A, Werner C, Engelhard K (2009) The effects of arterial carbon dioxide partial pressure and sevoflurane on capillary venous cerebral blood flow and oxygen saturation during craniotomy. *Anesth Analg* 109(1): 199-204.
73. Klein KU, Schramm P, Glaser M, Reisch R, Tresch A, Werner C, Engelhard K (2010) Intraoperative monitoring of cerebral microcirculation and oxygenation--a feasibility study using a novel photo-spectrometric laser-Doppler flowmetry. *J Neurosurg Anesthesiol* 22(1): 38-45.
74. Knobloch K, Kraemer R, Lichtenberg A, Jagodzinski M, Gosling T, Richter M, Krettek C (2006) Microcirculation of the ankle after Cryo/Cuff application in healthy volunteers. *Int J Sports Med* 27(3): 250-255.
75. Knobloch K, Kraemer R, Lichtenberg A, Jagodzinski M, Gosling T, Richter M, Zeichen J, Hufner T, Krettek C (2006) Achilles tendon and paratendon microcirculation in midportion and insertional tendinopathy in athletes. *Am J Sports Med* 34(1): 92-97.
76. Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, Mertsching H, Krug A, Klima U, Haverich A (2003) Microcirculation of the sternum following harvesting of the left internal mammary artery. *Thorac Cardiovasc Surg* 51(5): 255-259.
77. Knobloch K, Tomaszek S, Lichtenberg A, Karck M, Haverich A (2006) Long-term palmar microcirculation after radial artery harvesting: an observational study. *Ann Thorac Surg* 81(5): 1700-1707.
78. Knotzer H, Maier S, Dunser MW, Hasibeder WR, Hausdorfer H, Brandner J, Torgersen C, Ulmer H, Friesenecker B, Iannetti C, Pajk W (2006) Arginine vasopressin does not alter mucosal tissue oxygen tension and oxygen supply in an acute endotoxemic pig model. *Intensive Care Med* 32(1): 170-174.
79. Kozik DJ, Tweddell JS (2006) Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 81(6): 2347-2354.
80. Krug A (2006) CME: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie Schattauer GmbH* 36: 300-312.
81. Kurth CD, Steven JL, Montenegro LM, Watzman HM, Gaynor JW, Spray TL, Nicolson SC (2001) Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 72(1): 187-192.

82. Lechner E (2010) Monitoring of the Cardiac Patient. Seiten 97-101; Munoz R. Critical Care of Children With Heart Disease: Basic Medical and Surgical Concepts *Springer-Verlag* London.
83. Li J, Van Arsdell GS, Zhang G, Cai S, Humpl T, Caldarone CA, Holtby H, Redington AN (2006) Assessment of the relationship between cerebral and splanchnic oxygen saturations measured by near-infrared spectroscopy and direct measurements of systemic haemodynamic variables and oxygen transport after the Norwood procedure. *Heart* 92(11): 1678-1685.
84. Li J, Zhang G, Holtby H, Guerguerian AM, Cai S, Humpl T, Caldarone CA, Redington AN, Van Arsdell GS (2008) The influence of systemic hemodynamics and oxygen transport on cerebral oxygen saturation in neonates after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135(1): 83-90.
85. Licht DJ, Wang J, Silvestre DW, Nicolson SC, Montenegro LM, Wernovsky G, Tabbutt S, Durning SM, Shera DM, Gaynor JW, Spray TL, Clancy RR, Zimmerman RA, Detre JA (2004) Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128(6): 841-849.
86. Liebold A, Fraund-Cremer S, Böhle A, Cremer J (2012) Grundlagen der Herzchirurgie. Seiten 894-897; Henne-Bruns D. Duale Reihe Chirurgie. Auflage 4; *Thieme Verlagsgruppe* Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
87. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C, Darwish HZ (2002) Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr* 141(1): 51-58.
88. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C (1999) Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics* 103(2): 402-408.
89. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C (2000) Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr* 137(5): 638-645.
90. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL, Jr., Guizard N, McGrath E, Geva J, Annese D, Dunbar-Masterson C, Trainor B, Laussen PC, du Plessis AJ (2010) Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 121(1): 26-33.
91. Lindinger A, Hoffmann W (2012) Angeborene Herzfehler. Seiten 331-356; Meyer S, Gortner L, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie Auflage 4; *Thieme Verlagsgruppe* Stuttgart, New York, Delhi, Rio

92. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C (2006) Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr* 148(1): 72-77.
93. Manrique A, Kelly K, Lichtenstein S (2010) The Effects of Cardiopulmonary Bypass Following Pediatric Cardiac Surgery. Seiten 103-120; Munoz R. *Critical Care of Children With Heart Disease: Basic Medical and Surgical Concepts Springer-Verlag* London.
94. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA, Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH, Li J, Smith SE, Bellinger DC, Mahle WT (2012) Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 126(9): 1143-1172.
95. Martini M, Rohrig A, Wenghoefer M, Schindler E, Messing-Junger AM (2014) Cerebral oxygenation and hemodynamic measurements during craniostomy surgery with near-infrared spectroscopy. *Childs Nerv Syst.*
96. Massaro AN, El-Dib M, Glass P, Aly H (2008) Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev* 30(7): 437-446.
97. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, Perez M, Ward P, Glidden DV, Azakie A, Karl T, Miller SP (2007) Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 38(2 Suppl): 736-741.
98. McQuillen PS, Hamrick SE, Perez MJ, Barkovich AJ, Glidden DV, Karl TR, Teitel D, Miller SP (2006) Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation* 113(2): 280-285.
99. McQuillen PS, Nishimoto MS, Bottrell CL, Fineman LD, Hamrick SE, Glidden DV, Azakie A, Adatia I, Miller SP (2007) Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: concordance and association with clinical variables. *Pediatr Crit Care Med* 8(2): 154-160.
100. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB (2007) Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 357(19): 1928-1938.
101. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C (2007) Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 107(4): 563-569.

102. Morris KP, McShane P, Stickley J, Parslow RC (2012) The relationship between blood lactate concentration, the Paediatric Index of Mortality 2 (PIM2) and mortality in paediatric intensive care. *Intensive Care Med* 38(12): 2042-2046.
103. Mulkey SB, Swearingen CJ, Melguizo MS, Reeves RN, Rowell JA, Gibson N, Holland G, Bhutta AT, Kaiser JR (2014) Academic proficiency in children after early congenital heart disease surgery. *Pediatr Cardiol* 35(2): 344-352.
104. Naulaers G, Meyns B, Miserez M, Leunens V, Van Huffel S, Casaer P, Weindling M, Devlieger H (2007) Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology* 92(2): 120-126.
105. Nelson DP, Andropoulos DB, Fraser CD (2008) Perioperative neuroprotective strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*: 49-56.
106. O'Brien JJ, Butterworth J, Hammon JW, Morris KJ, Phipps JM, Stump DA (1997) Cerebral emboli during cardiac surgery in children. *Anesthesiology* 87(5): 1063-1069.
107. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Baumgartner W, Hogue CW (2012) Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth* 109(3): 391-398.
108. Park M (2008) Pathophysiology and Specific Congenital Heart Defects. Seiten 159-386; Park M. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. Auflage 5; Mosby Elsevier Philadelphia.
109. Phelps HM, Mahle WT, Kim D, Simsic JM, Kirshbom PM, Kanter KR, Maher KO (2009) Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 87(5): 1490-1494.
110. Photiadis J, Asfour B, Scheld HH (2011) Palliation oder Korrektur seltener komplexer Herzfehler? *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 25(1): 22-29.
111. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmolzer GM, Urlesberger B (2013) Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr* 163(6): 1558-1563.
112. Ruokonen E, Takala J, Uusaro A (1991) Effect of vasoactive treatment on the relationship between mixed venous and regional oxygen saturation. *Crit Care Med* 19(11): 1365-1369.
113. Schindler E, Photiadis J, Lagudka S, Fink C, Hraska V, Asfour B (2010) Influence of two perfusion strategies on oxygen metabolism in paediatric cardiac surgery. Evaluation of the high-flow, low-resistance technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 37(3): 651-657.

114. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TW (2005) Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 33(1): 135-142.
115. Sethi V, Tabbutt S, Dimitropoulos A, Harris KC, Chau V, Poskitt K, Campbell A, Azakie A, Xu D, Barkovich AJ, Miller SP, McQuillen PS (2013) Single-ventricle anatomy predicts delayed microstructural brain development. *Pediatr Res* 73(5): 661-667.
116. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G (2008) Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 121(4): 759-767.
117. Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, Hunt RW, Galea MP, Shekerdemian L (2010) A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics* 125(4): 818-827.
118. Sood ED, Benzaquen JS, Davies RR, Woodford E, Pizarro C (2013) Predictive value of perioperative near-infrared spectroscopy for neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145(2): 438-445.
119. Su XW, Undar A (2010) Brain protection during pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 34(4): 91-102.
120. Te Pas AB, van Wezel-Meijler G, Bokenkamp-Gramann R, Walther FJ (2005) Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease. *Acta Paediatr* 94(11): 1597-1603.
121. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F (2006) Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 117(2): 333-339.
122. Tortoriello TA, Stayer SA, Mott AR, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB, Chang AC (2005) A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients. *Paediatr Anaesth* 15(6): 495-503.
123. Tume LN, Arnold P (2014) Near-infrared spectroscopy after high-risk congenital heart surgery in the paediatric intensive care unit. *Cardiol Young*: 1-9.
124. Tweddell JS, Ghanayem NS, Mussatto KA, Mitchell ME, Lamers LJ, Musa NL, Berger S, Litwin SB, Hoffman GM (2007) Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 84(4): 1301-1310.

125. Uebing A, Furck AK, Hansen JH, Nufer E, Scheewe J, Dutschke P, Jung O, Kramer HH (2011) Perioperative cerebral and somatic oxygenation in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142(3): 523-530.
126. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G (2008) Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology* 94(4): 237-244.
127. Walter B, Bauer R, Krug A, Derfuss T, Traichel F, Sommer N (2002) Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by Near infra-red Laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir Suppl* 81: 197-199.
128. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM (2000) Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab* 20(2): 272-279.
129. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW (1995) Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 92(8): 2226-2235.
130. Williams GD, Ramamoorthy C (2007) Brain monitoring and protection during pediatric cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 11(1): 23-33.
131. Wunder C, Brock RW, Krug A, Roewer N, Eichelbronner O (2005) A remission spectroscopy system for in vivo monitoring of hemoglobin oxygen saturation in murine hepatic sinusoids, in early systemic inflammation. *Comp Hepatol* 4(1): 1-8.
132. Young AE, Germon TJ, Barnett NJ, Manara AR, Nelson RJ (2000) Behaviour of near-infrared light in the adult human head: implications for clinical near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 84(1): 38-42.
133. Yuan SM, Jing H (2009) Palliative procedures for congenital heart defects. *Arch Cardiovasc Dis* 102(6-7): 549-557.
134. Zijlstra WG, Buursma A, Meeuwsen van der Roest WP (1991) Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin Chem* 37(9): 1633-1638.
135. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Helmy A, Manktelow A, Carrera E, Brady KM, Hutchinson PJ, Menon DK, Pickard JD, Smielewski P (2010) Noninvasive monitoring of cerebrovascular reactivity with near infrared spectroscopy in head-injured patients. *J Neurotrauma* 27(11): 1951-1958.

II Anhang



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann
Dipl.-Kfm. W. Stäbler

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. Ch. Fink
Leitender Oberarzt

Information zur Studie

mit dem Titel

Zerebrale Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie zur prä- und postoperativen Bestimmung der lokalen absoluten Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinnmenge im Gehirn von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern

für Patienten der pädiatrischen Intensivstation der Universität Tübingen

Liebe Eltern,

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

Wir legen Ihrem Baby für unsere Messungen zu 3 Zeitpunkten (zum Zeitpunkt vor OP, 0-24 und 24-48 Stunden nach OP) einen kleinen *Messfühler* an verschiedenen Stellen des Kopfes und jeweils einer Hand und eines Fußes auf die Haut. Aus diesem Sensor wird weißes Licht und ein Lasersignal in das umliegende Gewebe abgegeben, das wenige Millimeter tief eindringt. Das zurückkehrende Signal wird in einem Computer analysiert und gibt Aufschluss über die Durchblutung und den Blutfluss des direkt darunter liegenden Gewebes.

Die Untersuchung ist für Ihr Kind ohne Risiko und ohne Schmerzen und dauert ungefähr 10 bis 15 Minuten. Sie können selbstverständlich gerne dabei sein, wenn Sie dies wünschen. Bei einer Nichtteilnahme entstehen Ihnen und Ihrem Kind keine Nachteile. Die Daten werden pseudonymisiert und unter Berücksichtigung des Datenschutzes ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken benutzt.

Die Einverständniserklärung kann jederzeit ohne Angaben von Gründen von Ihnen widerrufen werden, ohne dass Ihrem Kind dadurch Nachteile entstehen.

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

Welches Risiko besteht für mich / mein Kind?

Im Rahmen dieser Studie werden an Ihrem Kind keine zusätzlichen Untersuchungen vorgenommen.

Wie werden die Daten geschützt?

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.

Welcher Nutzen entsteht aus diesen Untersuchungen?

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

Kontaktadressen:

Leiter der klinischen Prüfung:

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

Abb. 45 Informationsunterlagen für die Erziehungsberechtigten der teilnehmenden Patienten

Version 1.0
25.08.2012

O2C Hirnperfusion-Studie



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann
Dipl.-Kfm. W. Stäbler

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. Ch. Fink
 Leitender Oberarzt

Einverständnis zur Studie (Eltern)

mit dem Titel

Zerebrale Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie zur prä- und postoperativen Bestimmung der lokalen absoluten Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinnmenge im Gehirn von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern

Name des Kindes:

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt. Ich wurde über Methoden und Risiken der Teilnahme informiert.

Mir/uns ist bekannt, dass ich die Einverständniserklärung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass unserem Kind dadurch Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Einverständniserklärung und meine Adresse in der Kinderklinik verschlossen und verschlüsselt aufbewahrt werden.

Für weitere Informationen würde das Studienteam unter Umständen gerne noch einmal zu einem späteren Zeitpunkt mit den Studienteilnehmern Kontakt aufnehmen.

Das Informationsblatt habe ich gelesen und ich hatte ausreichend Zeit, mir diese Entscheidung zu überlegen. Alle meine Fragen zur Studie wurden beantwortet. Eine Kopie des Informationsblattes und der Einverständniserklärung habe ich erhalten.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

Abb. 46 Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten

Messung 1

Datum/Uhrzeit:

Demographische Patientendaten

Patientennummer:

Alter in Monaten:

Parameter der PulsoxymetrieSpO₂:**Laborchemische Parameter**

Hämoglobinmenge:

Kreislaufparameter

Rekapillarierungszeit Fuß:

Rekapillarierungszeit Hand:

Besonderheiten:**O2C-Parameter**cSO₂ Fontanelle:

rcHb Fontanelle:

rcflow Fontanelle:

cSO₂ Stirn rechts:

rcHb Stirn rechts:

rcflow Stirn rechts:

cSO₂ Stirn links:

rcHb Stirn links:

rcflow Stirn links:

cSO₂ Schläfe rechts:

rcHb Schläfe rechts:

rcflow Schläfe rechts:

cSO₂ Schläfe links:

rcHb Schläfe links:

rcflow Schläfe links:

ISO₂ Leber:

rIHb Leber:

rIflow Leber:

pSO₂ Fuß:

rpHb Fuß:

rpflow Fuß:

pSO₂ Hand:

rpHb Hand:

rpflow Hand:

Abb. 47 Datenerhebungsbogen der Messung 1

(aSO₂: arterielle Sättigung; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; ISO₂: hepatische Sauerstoffsättigung; rIFlow: relativer hepatischer Blutfluss; rIHb: relative hepatische Hämoglobinmenge; pSO₂: periphere Sauerstoffsättigung; rpFlow: peripherer Blutfluss; rpHb: relative periphere Hämoglobinmenge)

Messung 2

Datum/Uhrzeit:

Demographische Patientendaten

Patientennummer:

Alter in Monaten:

Gewicht:

Größe:

Patientendaten zu Diagnose und OP

Diagnose:

Operation:

CPB:

Zeit nach OP:

Kreislaufparameter

Rekapillarierungszeit Fuß:

Rekapillarierungszeit Hand:

Systolischer Blutdruck:

Diastolischer Blutdruck:

MAD:

Parameter der BGA:

pH:

paO₂:paCO₂:aSO₂:

Hb:

Laktat:

ZVS:

vasoactive-inotropic Score:

Dopamin:

Dobutamin:

Suprarenin:

Arterenol:

Corotrop:

O2C-ParametercSO₂ Fontanelle:

rcHb Fontanelle:

rcflow Fontanelle:

cSO₂ Stirn rechts:

rcHb Stirn rechts:

rcflow Stirn rechts:

cSO₂ Stirn links:

rcHb Stirn links:

rcflow Stirn links:

cSO₂ Schläfe rechts:

rcHb Schläfe rechts:

rcflow Schläfe rechts:

cSO₂ Schläfe links:

rcHb Schläfe links:

rcflow Schläfe links:

ISO₂ Leber:

rIHb Leber:

rlflow Leber:

pSO₂ Fuß:

rpHb Fuß:

rpflow Fuß:

pSO₂ Hand:

rpHb Hand:

rpflow Hand:

Besonderheiten:**Abb. 48** Datenerhebungsbogen der Messung 2

(CPB: cardiopulmonary bypass; MAD: mittlerer arterieller Blutfluss; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; paCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; ZVS: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; ISO₂: hepatische Sauerstoffsättigung; rlFlow: relativer hepatischer Blutfluss; rIHb: relative hepatische Hämoglobinmenge; pSO₂: periphere Sauerstoffsättigung; rpFlow: peripherer Blutfluss; rpHb: relative periphere Hämoglobinmenge)

Messung 3

Datum/Uhrzeit:

Demographische Patientendaten

Patientennummer:

Alter in Monaten:

Kreislaufparameter

Rekapillarierungszeit Fuß:

Rekapillarierungszeit Hand:

Systolischer Blutdruck:

Diastolischer Blutdruck:

MAD:

Parameter der BGA:

pH:

paO₂:paCO₂:aSO₂:

Hb:

Laktat:

ZVS:

vasoactive-inotropic Score:

Dopamin:

Dobutamin:

Suprarenin:

Arterenol:

Corotrop:

O2C-ParametercSO₂ Fontanelle:

rcHb Fontanelle:

rcflow Fontanelle:

cSO₂ Stirn rechts:

rcHb Stirn rechts:

rcflow Stirn rechts:

cSO₂ Stirn links:

rcHb Stirn links:

rcflow Stirn links:

cSO₂ Schläfe rechts:

rcHb Schläfe rechts:

rcflow Schläfe rechts:

cSO₂ Schläfe links:

rcHb Schläfe links:

rcflow Schläfe links:

ISO₂ Leber:

rIHb Leber:

rflow Leber:

pSO₂ Fuß:

rpHb Fuß:

rpflow Fuß:

pSO₂ Hand:

rpHb Hand:

rpflow Hand:

Besonderheiten:**Abb. 49** Datenerhebungsbogen der Messung 3

(MAD: mittlerer arterieller Blutfluss; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; paCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; aSO₂: arterielle Sättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; ZVS: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; ISO₂: hepatische Sauerstoffsättigung; rIFlow: relativer hepatischer Blutfluss; rIHb: relative hepatische Hämoglobinmenge; pSO₂: periphere Sauerstoffsättigung; rpFlow: peripherer Blutfluss; rpHb: relative periphere Hämoglobinmenge)

Weitere Tabellen der statistischen Auswertung

Tab. 12 Levene-Test auf Varianzenhomogenität der Messstellen

	Signifikanz (p)
rcFlow	0,071
cSO₂	0,000
rcHb	0,003

Anmerkung: (rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

Tab. 13 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der Messstellen

	Signifikanz (p)
rcFlow	0,000

Anmerkung: (rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss)

Tab. 14 Welch-Test bei Varianzenheterogenität der Messstellen

	Signifikanz (p)
cSO₂	0,000
rcHb	0,000

Anmerkung: (cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

Tab. 15 Post-hoc-Analyse der Messstellen: Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität

	Messstelle	Messstellen	Signifikanz (p)
rcFlow	1,00	2,00	0,918
		3,00	0,588
		4,00	0,020
		5,00	0,001
	2,00	1,00	0,918
		3,00	0,968
		4,00	0,146
		5,00	0,017
	3,00	1,00	0,588
		2,00	0,968
		4,00	0,460
		5,00	0,100
	4,00	1,00	0,020
		2,00	0,146
		3,00	0,460
		5,00	0,928
	5,00	1,00	0,001
		2,00	0,017
		3,00	0,100
		4,00	0,928

Anmerkung: (rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss)

Tab. 16 Post-hoc-Analyse der Messstellen: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität

	Messstelle	Messstellen	Signifikanz (p)
cSO₂	1,00	2,00	0,000
		3,00	0,000
		4,00	0,000
		5,00	0,000
	2,00	1,00	0,000
		3,00	1,000
		4,00	0,997
		5,00	0,161
	3,00	1,00	0,000
		2,00	1,000
		4,00	0,945
		5,00	0,055
	4,00	1,00	0,000
		2,00	0,997
		3,00	0,945
		5,00	0,850
	5,00	1,00	0,000
		2,00	0,161
		3,00	0,055
		4,00	0,850
rcHb	1,00	2,00	0,270
		3,00	0,089
		4,00	0,000
		5,00	0,000
	2,00	1,00	0,270
		3,00	1,000
		4,00	0,313
		5,00	0,000
	3,00	1,00	0,089
		2,00	1,000
		4,00	0,725
		5,00	0,002
	4,00	1,00	0,000
		2,00	0,313
		3,00	0,725
		5,00	0,265
	5,00	1,00	0,000
		2,00	0,000
		3,00	0,002
		4,00	0,265

Anmerkung: (cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

Tab. 17 Chi-Quadrat-Test bei nominalskalierten Daten des Patientenkollektivs

	Signifikanz (p)
Geschlecht	0,558

Tab. 18 Levene-Test auf Varianzenhomogenität des Patientenkollektivs

	Signifikanz (p).
Gewicht	0,160
Größe	0,239
Alter	0,618
CPB	0,010

Anmerkung: (CPB: cardiopulmonary bypass)

Tab. 19 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) des Patientenkollektivs

	Signifikanz (p)
Gewicht	0,001
Größe	0,003
Alter	0,000

Tab. 20 Welch-Test bei Varianzenheterogenität des Patientenkollektivs

	Signifikanz (p)
CPB	0,005

Anmerkung: (CPB: cardiopulmonary bypass)

Tab. 21 Post-hoc-Analyse des Patientenkollektivs: Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität

	Gruppe	Gruppen	Signifikanz (p)	
Gewicht	1,00	2,00	0,854	
		3,00	0,420	
		4,00	0,009	
		2,00	1,00	0,854
	2,00	3,00	0,211	
		4,00	0,110	
		3,00	1,00	0,420
	3,00	2,00	0,211	
		4,00	0,001	
		4,00	1,00	0,009
	4,00	2,00	0,110	
		3,00	0,001	
Größe		1,00	2,00	0,969
			3,00	0,306
			4,00	0,028
2,00		1,00	0,969	
	3,00	0,271		
	4,00	0,139		
3,00	1,00	0,306		
	2,00	0,271		
	4,00	0,001		
4,00	1,00	0,028		

		2,00	0,139
		3,00	0,001
Alter	1,00	2,00	0,975
		3,00	0,005
		4,00	0,012
	2,00	1,00	0,975
		3,00	0,012
		4,00	0,074
	3,00	1,00	0,005
		2,00	0,012
		4,00	0,000
	4,00	1,00	0,012
		2,00	0,074
		3,00	0,000

Tab. 22 Post-hoc-Analyse des Patientenkollektivs: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität

	Gruppe	Gruppen	Signifikanz (p)
CPB-Zeit	1,00	2,00	0,832
		3,00	0,762
		4,00	0,057
	2,00	1,00	0,832
		3,00	0,994
		4,00	0,012
	3,00	1,00	0,762
		2,00	0,994
		4,00	0,037
	4,00	1,00	0,057
		2,00	0,012
		3,00	0,037

Anmerkung: (CPB: cardiopulmonary bypass)

Tab. 23 Krustal-Wallis-Test bei nicht-normalverteilten Daten des Patientenkollektivs

	Signifikanz (p)
RACHS-1-Score	0,000

Tab. 24 Mann-Whitney-Test bei nicht-normalverteilten Daten des Patientenkollektivs

	Gruppe	Gruppen	Signifikanz (p)
RACHS-1-Score	1,00	2,00	0,751
		3,00	0,000
		4,00	0,119
	2,00	1,00	0,751
		3,00	0,000
		4,00	0,129
	3,00	1,00	0,000
		2,00	0,000
		4,00	0,000
	4,00	1,00	0,119
		2,00	0,129
		3,00	0,000

Tab. 25 Levene-Test auf Varianzenhomogenität präoperativ erhobener Parameter

	Signifikanz (p)
aSO₂	0,000
Hb	0,731
cFTOE	0,291
acDO₂	0,003
CMRO₂	0,310
rcFlow	0,887
cSO₂	0,885
rcHb	0,012

Anmerkung: (aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

Tab. 26 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) präoperativ erhobener Parameter

	Signifikanz (p)
Hb	0,000
cFTOE	0,233
CMRO₂	0,406
rcFlow	0,230
cSO₂	0,003

Anmerkung: (Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung)

Tab. 27 Welch-Test bei Varianzenheterogenität präoperativ erhobener Parameter

	Signifikanz (p)
aSO₂	0,000
acDO₂	0,102
rcHb	0,370

Anmerkung: (aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

Tab. 28 Post-hoc-Analyse präoperativ erhobener Parameter : Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität

	Gruppe	Gruppen	Signifikanz (p)
Hb	1,00	2,00	0,838
		3,00	0,001
		4,00	0,000
	2,00	1,00	0,838
		3,00	0,042
		4,00	0,016
	3,00	1,00	0,001
		2,00	0,042
		4,00	0,871
	4,00	1,00	0,000
		2,00	0,016
		3,00	0,871

cFTOE	1,00	2,00	0,601
		3,00	0,433
		4,00	0,943
	2,00	1,00	0,601
		3,00	0,999
		4,00	0,480
	3,00	1,00	0,433
		2,00	0,999
		4,00	0,369
	4,00	1,00	0,943
		2,00	0,480
		3,00	0,369
CMRO₂	1,00	2,00	0,828
		3,00	0,811
		4,00	0,792
	2,00	1,00	0,828
		3,00	1,000
		4,00	0,477
	3,00	1,00	0,811
		2,00	1,000
		4,00	0,454
	4,00	1,00	0,792
		2,00	0,477
		3,00	0,454
rcFlow	1,00	2,00	0,978
		3,00	0,280
		4,00	0,879
	2,00	1,00	0,978
		3,00	0,281
		4,00	0,782
	3,00	1,00	0,280
		2,00	0,281
		4,00	0,909
	4,00	1,00	0,879
		2,00	0,782
		3,00	0,909
cSO₂	1,00	2,00	0,999
		3,00	0,911
		4,00	0,001
	2,00	1,00	0,999
		3,00	0,972
		4,00	0,012
	3,00	1,00	0,911
		2,00	0,972
		4,00	0,024
	4,00	1,00	0,001
		2,00	0,012
		3,00	0,024

Anmerkung: (Hb: Hämoglobinmenge im Blut; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; aCMRO₂: annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung)

Tab. 29 Post-hoc-Analyse präoperativ erhobener Parameter: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität

	Gruppe	Gruppen	Signifikanz (p)
aSO₂	1,00	2,00	0,349
		3,00	0,121
		4,00	0,000
	2,00	1,00	0,349
		3,00	0,981
		4,00	0,008
	3,00	1,00	0,121
		2,00	0,981
		4,00	0,070
	4,00	1,00	0,000
		2,00	0,000
		3,00	0,070
acDO₂	1,00	2,00	0,397
		3,00	0,995
		4,00	0,682
	2,00	1,00	0,397
		3,00	0,468
		4,00	0,153
	3,00	1,00	0,995
		2,00	0,468
		4,00	0,976
	4,00	1,00	0,682
		2,00	0,153
		3,00	0,976
rcHb	1,00	2,00	1,000
		3,00	0,939
		4,00	0,497
	2,00	1,00	1,000
		3,00	0,987
		4,00	0,657
	3,00	1,00	0,939
		2,00	0,987
		4,00	0,796
	4,00	1,00	0,497
		2,00	0,657
		3,00	0,796

Anmerkung: (aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

Tab. 30 Levene-Test auf Varianzenhomogenität postoperativ erhobener Parameter

	Signifikanz (p)
aSO₂	0,000
Hb	0,825
MAD	0,567
cFTOE	0,664
acDO₂	0,316
aCMRO₂	0,037
rcFlow	0,938
cSO₂	0,315
rcHb	0,005
Inotropiescore	0,459
Laktat	0,000
ZVS	0,589

Anmerkung: (aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; Hb: Hämoglobinmenge im Blut; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; aCMRO₂: angenäherter zerebraler Sauerstoffumsatz; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; VIS: vasoaktiv-inotropic Score; ZVS: zentralvenöse Sauerstoffsättigung)

Tab. 31 Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) postoperativ erhobener Parameter

	Signifikanz (p)
Hb	0,000
MAD	0,134
cFTOE	0,184
acDO₂	0,124
rcFlow	0,428
cSO₂	0,001
Inotropiescore	0,000
ZVS	0,378

Anmerkung: (Hb: Hämoglobinmenge im Blut; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; VIS: vasoaktiv-inotropic Score; ZVS: zentralvenöse Sauerstoffsättigung)

Tab. 32 Welch-Test bei Varianzenheterogenität postoperativ erhobener Parameter

	Signifikanz (p)
aSO₂	0,000
aCMRO₂	0,125
rcHb	0,013
Laktat	0,001

Anmerkung: (aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; aCMRO₂: angenäherter zerebraler Sauerstoffumsatz; rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge; ZVS: zentralvenöse Sauerstoffsättigung)

Tab. 33 Post-hoc-Analyse postoperativ erhobener Parameter: Tukey-HSD bei Varianzenhomogenität

	Gruppe	Gruppen	Signifikanz (p)
Hb	1,00	2,00	0,378
		3,00	0,000
		4,00	0,192
	2,00	1,00	0,378
		3,00	0,134
		4,00	0,944
	3,00	1,00	0,000
		2,00	0,134
		4,00	0,537
	4,00	1,00	0,192
		2,00	0,944
		3,00	0,537
MAD	1,00	2,00	1,000
		3,00	0,862
		4,00	0,215
	2,00	1,00	1,000
		3,00	0,942
		4,00	0,298
	3,00	1,00	0,862
		2,00	0,942
		4,00	0,093
	4,00	1,00	0,215
		2,00	0,298
		3,00	0,093
cFTOE	1,00	2,00	0,995
		3,00	0,571
		4,00	0,260
	2,00	1,00	0,995
		3,00	0,615
		4,00	0,303
	3,00	1,00	0,571
		2,00	0,615
		4,00	0,852
	4,00	1,00	0,260
		2,00	0,303
		3,00	0,852
acDO₂	1,00	2,00	0,594
		3,00	0,988
		4,00	0,329
	2,00	1,00	0,594
		3,00	0,500
		4,00	0,082
	3,00	1,00	0,988
		2,00	0,500
		4,00	0,529
	4,00	1,00	0,329
		2,00	0,082
		3,00	0,529
rcFlow	1,00	2,00	0,992
		3,00	0,392

	2,00	4,00	1,000	
		1,00	0,992	
		3,00	0,762	
		4,00	0,995	
	3,00	1,00	0,392	
		2,00	0,762	
		4,00	0,653	
	4,00	1,00	1,000	
		2,00	0,995	
		3,00	0,653	
	cSO₂	1,00	2,00	0,998
			3,00	0,002
4,00			0,129	
2,00		1,00	0,998	
		3,00	0,032	
		4,00	0,303	
3,00		1,00	0,002	
		2,00	0,032	
		4,00	0,924	
4,00		1,00	0,129	
		2,00	0,303	
		3,00	0,924	
VIS	1,00	2,00	0,024	
		3,00	0,006	
		4,00	0,392	
	2,00	1,00	0,024	
		3,00	1,000	
		4,00	0,004	
	3,00	1,00	0,006	
		2,00	1,000	
		4,00	0,001	
	4,00	1,00	0,392	
		2,00	0,004	
		3,00	0,001	
ZVS	1,00	2,00	0,629	
		3,00	0,561	
		4,00	0,597	
	2,00	1,00	0,629	
		3,00	1,000	
		4,00	0,971	
	3,00	1,00	0,561	
		2,00	1,000	
		4,00	0,972	
	4,00	1,00	0,597	
		2,00	0,971	
		3,00	0,972	

Anmerkung: (Hb: Hämoglobinmenge im Blut; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; cFTOE: zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion; acDO₂: arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz; rcFlow: relativer zerebraler Blutfluss; cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung; VIS: vasoaktiv-inotropic Score; ZVS: zentralvenöse Sauerstoffsättigung)

Tab. 34 Post-hoc-Analyse postoperativ erhobener Parameter: Tamhane-Test bei Varianzenheterogenität

	Gruppe	Gruppen	Signifikanz (p)
aSO₂	1,00	2,00	1,000
		3,00	0,000
		4,00	0,001
		1,00	1,000
	2,00	3,00	0,000
		4,00	0,001
		1,00	0,000
	3,00	2,00	0,000
		4,00	1,000
		1,00	0,001
	4,00	2,00	0,001
		3,00	1,000
1,00		0,988	
aCMRO₂	1,00	3,00	0,229
		4,00	0,831
		1,00	0,988
	2,00	3,00	0,420
		4,00	0,698
		1,00	0,229
	3,00	2,00	0,420
		4,00	1,000
		1,00	0,831
4,00	2,00	0,698	
	3,00	1,000	
	1,00	0,837	
rcHb	1,00	3,00	0,034
		4,00	1,000
		1,00	0,837
	2,00	3,00	0,006
		4,00	0,928
		1,00	0,034
	3,00	2,00	0,006
		4,00	0,156
		1,00	1,000
	4,00	2,00	0,928
		3,00	0,156
		1,00	0,584
Laktat	1,00	3,00	0,062
		4,00	0,078
		1,00	0,584
		3,00	0,439
	2,00	4,00	0,070
		1,00	0,062
		2,00	0,439
	3,00	4,00	0,013
		1,00	0,078
		2,00	0,070
	4,00	3,00	0,013

Anmerkung: (aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung;
aCMRO₂: angenäherter zerebraler Sauerstoffumsatz;
rcHb: relative zerebrale Hämoglobinmenge)

III Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Katharina Sandner, dass ich die vorgelegte Dissertation „*Zerebrale Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie zur prä- und postoperativen Bestimmung der lokalen Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge im Gehirn von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern*“ selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt und verfasst habe, dass alle Hilfsmittel und sonstigen Hilfen angegeben und dass alle Stellen, die ich wörtlich oder dem Sinne nach aus anderen Veröffentlichungen entnommen habe, kenntlich gemacht worden sind. Ich habe alle Daten dieser Arbeit selbstständig erhoben und unter der Anleitung von Herrn Dr. Felix Neunhoeffler ausgewertet. Alle Abbildungen und Tabellen in dieser Arbeit wurden von mir erstellt. Zudem war ich an der Konzeption der Studie beteiligt.

Herr Professor Dr. Michael Hofbeck und Herr Dr. Felix Neunhoeffler haben diese Studie konzipiert und betreut. Das Manuskript wurde von ihnen korrigiert.

IV Veröffentlichungen

Kurzvortrag

F. Neunhoeffer, **K. Sandner**, Ch. Fink, M. Hofbeck

Cerebrale Laser-Doppler-Flowmetrie und Weißlicht-Spektroskopie zur Bestimmung der absoluten Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge im Gehirn bei Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern vor Korrektur-OP

13. Kongress der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 04. bis 06.12.2013 in Leipzig

Poster

Sandner K., Neunhoeffer F., Wiest M., Kumpf M., Hofbeck M.

Kombination von Laser-Doppler-Spektroskopie und Weißlicht-Spektrometrie zur Überwachung des cerebralen Sauerstoffmetabolismus bei Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern vor Korrekturoperation

63. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 25. bis 26.04.2014 in Stuttgart

Vorträge

Hofbeck M., **Sandner K.**, Haller C., Fink C., Neunhoeffer F.

Noninvasive measurement of cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in neonates and infants with congenital heart defects

48. Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, 21. bis 24.05.2014 in Helsinki, Finland

Neunhoeffer F., **Sandner K.**, Kumpf M., Hofbeck M.

Kombination von Laser-Doppler-Spektroskopie und Weißlichtspektrometrie zur prä- und postoperativen Überwachung des cerebralen Sauerstoffmetabolismus von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern

46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, 04. bis 07.10.2014 in Weimar

Ausgezeichnet mit dem Young Investigator Award

V Danksagung

An erster Stelle gilt mein ganz besonderer Dank Dr. Felix Neunhoeffler für seine unermüdliche, geduldige Unterstützung, seine permanente Ansprechbarkeit und seine ausgiebige, kompetente Betreuung während der Entstehung dieser Dissertation.

Professor Dr. Michael Hofbeck möchte ich für die Betreuung dieser Arbeit als Doktorvater, für sein beständiges Interesse und seine konstruktiven Anregungen sehr danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Ärzten und Pflegekräften der pädiatrischen Intensivstation und der kinderkardiologischen Station der Universitätsklinik Tübingen für ihre bereitwillige Unterstützung und Geduld im Rahmen der Datenerhebung. Besonders möchte ich den Oberärzten der pädiatrischen Intensivstation, Dr. Ellen Heimberg, Dr. Ines Gerbig, Dr. Felix Neunhoeffler, Dr. Matthias Kumpf und Dr. Christoph Fink, für den Arbeitsplatz in ihrem Büro und ihr aufrichtiges Interesse an meiner Arbeit danken.

Der Stiftung KinderHerz danke ich sehr für die finanzielle Unterstützung, welche die Bereitstellung des O2C-Messgerätes und somit diese Arbeit erst ermöglichte.

Mein herzlicher Dank gilt zudem allen Eltern der kleinen Patienten, die sich bereiterklärt haben, an dieser Untersuchung teilzunehmen und sie so realisierbar gemacht haben.

Ganz besonders möchte ich meiner Tante Professor Dr. Bianca Wittig danken, die in mir schon früh das Interesse für wissenschaftliches Arbeiten weckte, mich zu dieser Dissertation motivierte und mir geduldig sämtliche Fragen inhaltlicher und formaler Natur beantwortete.

Meiner Familie, meinen Freunden und ganz besonders meinen Eltern und Andrej danke ich für ihre verständnisvolle Unterstützung, ihre wiederholten, liebevollen Ermutigungen zu dieser Arbeit und für dringend notwendige schöpferische Pausen.