

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

**Vergleich von zerebraler Nahinfrarotspektroskopie und
einer Kombination von Weißlichtspektrometrie und Laser-
Doppler-Spektroskopie bei postoperativen Säuglingen auf
der Intensivstation**

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

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

**vorgelegt von
Domhan, geb. Plutowski, Jana**

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

Tag der Disputation: 03.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
1 Einleitung.....	1
1.1 Der zerebrale Sauerstoffmetabolismus und die Mikrozirkulation... 1	
1.2 Autoregulation des zerebralen Blutflusses	3
1.3 Neuromonitoring in der Pädiatrie	5
1.3.1 Transkranielle Dopplersonographie	6
1.3.2 Die Elektroenzephalographie (EEG).....	7
1.3.3 Die Nahinfrarotspektroskopie.....	7
1.3.4 Die O2C-Methode.....	9
1.4 Einsatz bei Kindern mit angeborenem Herzfehler.....	10
1.4.1 Postoperative Hämodynamik bei Kindern mit angeborenem Herzfehler.....	11
1.5 Zielsetzung	12
1.6 Fragestellungen.....	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Studienaufbau	14
2.2 Studiendurchführung.....	15
2.3 Patientenkollektiv.....	15
2.4 Datenerhebung	16
2.4.1 Demographische Patientendaten	17
2.4.2 Kreislaufparameter	17
2.4.3 Parameter der Blutgasanalyse	17
2.4.4 Vasoactive-inotropic Score.....	17

2.5	Die O2C-Methode	18
2.5.1	Physikalische Prinzipien	20
2.5.2	Messparameter des O2C	23
2.6	Die NIRS-Methode	24
2.6.1	Physikalische Prinzipien	26
2.6.2	Messparameter	27
2.7	Statistische Auswertung	28
2.7.1	Pearson-Korrelation	28
2.7.2	unabhängiger T-Test und Mann-Withney-U-Test	28
2.7.3	Chi-Quadrat-Test	29
2.7.4	Bland-Altman-Plot	29
2.7.5	Varianzanalyse (ANOVA)	29
2.7.6	Diagramme	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Patientenkollektiv Teil 1 und Teil 2	31
3.2	Ergebnisteil 1	32
3.2.1	Vergleich der verschiedenen zerebralen Messstellen der O2C-Messmethode	32
3.3	Ergebnisteil 2	37
3.3.1	Vergleich der Vorlaufstrecke	37
3.3.2	Vergleich der Messergebnisse mit der oberflächlichen und der tiefen Sonde des O2C-Gerätes	38
3.4	Ergebnisteil 3	42
3.4.1	Patientenkollektiv des Methodenvergleichs O2C versus INVOS 5100 C 42	
3.4.2	Vergleich der Reproduzierbarkeit O2C versus INVOS 5100 C 43	

3.4.3	Vergleich der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung O2C versus INVOS 5100 C	44
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4	Diskussion	47
4.1	Evaluierung der O2C-Messmethode	48
4.2	Messstellen am Kopf von Säuglingen	49
4.3	Tiefenbereich der O2C-Messmethode	49
4.4	Vergleich der O2C-Messmethode mit der Nahinfrarotspektroskopie 52	
4.4.1	Reproduzierbarkeit der cSO2-Werte	52
4.4.2	Vergleich der mittels INVOS 5100C und mittels O2C gemessenen cSO2-Werte	54
4.5	Limitationen unserer Studie	56
5	Schlussfolgerung und weitere Forschungsansätze	57
6	Zusammenfassung	59
7	Eidesstattliche Erklärung	61
8	Danksagung	62
9	Anhang	63
10	Tabellenverzeichnis	65
11	Abbildungsverzeichnis	65
12	Literaturverzeichnis	67

Abkürzungsverzeichnis

acDO ₂	arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz
aCMRO ₂	annähernder zerebraler Sauerstoffumsatz
aHb	arterielle Hämoglobinmenge
ANOVA	analysis of variance (Einfaktorielle Varianzanalyse)
ASD	Vorhofseptumdefekt
aSO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
AU	arbitrary units
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BGA	Blutgasanalyse
Cm	Zentimeter
CI	Konfidenzintervall
CMRO ₂	zerebraler Sauerstoffumsatz
cSO ₂	zerebrale Sauerstoffgewebesättigung
D	Tag
DI	Deziliter
D-TGA	Dextro Transposition der großen Gefäße
EEG	Elektroenzephalogramm
Flow	mikrovaskulärer Blutfluss
G	Gramm
Hb	Hämoglobinmenge im Blut
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
ISTA	Aortenisthmusstenose
Kg	Kilogramm
L	Liter
LoA	Limit of agreement
LL	lower limit of agreement

MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
Min	Minute
ml	Milliliter
Mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilber
mW	Milliwatt
N	Anzahl
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
Nm	Nanometer
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
RepC	Reproduzierbarkeitskoeffizient
rcFlow	relativer zerebraler Blutfluss
rcHb	relative zerebrale Hämoglobinmenge
rcVelo	relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
rHb	lokale relative Hämoglobinmenge
rpFlow	relativer peripherer Blutfluss
rpHb	relative periphere Hämoglobinmenge
SD	Standardabweichung
SD _w	Within subject Standardabweichung
Sek	Sekunde

SO ₂	lokale kapillar-venöse Sauerstoffsättigung
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung der Pulsoxymetrie
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TGA	Transposition der großen Gefäße
TOF	Fallotsche Tetralogie
TPS	Tissue Photo Spectrometry (Gewebe-Photospektrometrie)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
U	Units
UL	Upper limit of agreement
VSD	Ventrikelseptumdefekt
W	Watt
ZVK	zentralvenöser Katheter
ZVS	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
WLS	Weißlichtspektrometrie
Mm	Mikrometer
%	Prozent
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

1.1 Der zerebrale Sauerstoffmetabolismus und die Mikrozirkulation

Der Stoffwechsel des Gehirns benötigt als fast ausschließlichen Energielieferanten Glukose und zu deren Metabolisierung Sauerstoff (1). Somit ist eine konstante Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff eine Grundvoraussetzung für den oxidativen Stoffwechsel (2). Das zerebrale Sauerstoffangebot (cOD) ist zum einen vom arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO₂) und zum anderen vom zerebralen Blutfluss (CBF) abhängig (3), der beim gesunden Erwachsenen 15-20% des Herzzeitvolumens ausmacht (4). Der arterielle Sauerstoffgehalt errechnet sich aus der Hämoglobinkonzentration, der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂) und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (aPO₂) (3). Der Sauerstoffverbrauch ist nach folgender Gleichung definiert (5):

$$O_2\text{-Metabolismus} = (SO_2\text{arteriell} - SO_2\text{venös}) \times \text{Blutfluss} \times \text{Hämoglobinmenge} \times \text{Hüfner Konstante}$$

Er ist damit bestimmt von der Sauerstoffausschöpfung in Form der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz, der Sauerstofftransportkapazität in Form der Hämoglobinmenge und der tatsächlich transportierten Menge in Form des Blutflusses (5).

Eine stabile Durchblutung und O₂-Versorgung wird durch die Autoregulation des CBF erreicht (s. Kap. 1.2) (1). Eine entscheidende Rolle beim Sicherstellen eines adäquaten Sauerstofftransports vom Blut zu den Neuronen spielt die zerebrale Mikrozirkulation (2).

Der Begriff Mikrozirkulation bezeichnet allgemein den Abschnitt des Blutkreislaufs, welcher von Gefäßen mit einem maximalen Durchmesser von 150 µm gebildet wird (6). Dort findet unter anderem der Gas- und Nährstoffaustausch des menschlichen Körpers statt.

Einleitung

Kommt es also zu einer Störung der zerebralen Mikrozirkulation, kommt es unweigerlich zu einer Störung des Sauerstofftransports zu den Zellen (6). Eine ausreichende Makrozirkulation ist dabei eine notwendige, aber nicht alleinige Grundvoraussetzung für die ausreichende Zufuhr von Sauerstoff in das Gewebe (7). Das bedeutet, dass die hämodynamische Situation der Mikrozirkulation nicht ausschließlich aus Parametern der Makrozirkulation abgeleitet werden kann. Um dem Bedarf des jeweiligen Gewebes gerecht zu werden, unterscheidet sich der strukturelle Aufbau der Gefäße in der Mikrozirkulation, insbesondere der Endothelaufbau der Kapillaren (1).

Die Perfusion wird hauptsächlich durch Kontraktionen der glatten Muskelzellen der Arteriolen bestimmt, die unter anderem durch ein komplexes Zusammenspiel aus metabolischen und hormonellen Mechanismen kontrolliert werden. Störungen im Bereich der Mikrozirkulation können durch ausgeprägte Hypotonie wie beispielsweise beim Schock entstehen (6). Auch Mikrothromben, Arteriosklerose oder eine erhöhte Blutviskosität können dazu führen (8). Dies führt dann zu einer Mangelversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen. Persistierende Störungen in der Mikrozirkulation sind mit einem vermehrten Auftreten von Organversagen und erhöhter Mortalität vergesellschaftet (6). Inzwischen hat man unter anderem bei Patienten mit akuter Pankreatitis, Diabetes mellitus, Sepsis oder entzündlichen Darmerkrankungen eine Mikrozirkulationsstörung festgestellt (9).

Da der Mikrozirkulation eine Schlüsselrolle bei der Entstehung vieler Schädigungen und Krankheiten zugeschrieben wird, hat die Entwicklung zuverlässiger, nichtinvasiver Messmethoden in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Sowohl mit dem INVOS 5100C mittels NIRS als auch mit dem O2C-Gerät mittels WLS, welche beide Gegenstand dieser Arbeit sind, kann die Sauerstoffsättigung im Kapillargebiet des jeweiligen Gewebes gemessen werden. Ein wichtiger Unterschied zwischen den Messmethoden ist, dass mit der O2C Methode zusätzlich mittels Laser-Doppler Flussmessung weitere Parameter der Mikrozirkulation erfasst werden. Mit dem Blutfluss und der Hämoglobinmenge im Kapillargebiet können erstmals zusätzliche Parameter der Mikrozirkulation bestimmt werden (5). Somit ist es mit der O2C-Messmethode und der

Einleitung

zusätzlichen Kenntnis der arteriellen Sauerstoffsättigung auch möglich, die oben genannten Parameter des O₂-Metabolismus lokal im Gewebe zu bestimmen und qualitativ zu beurteilen (10).

1.2 Autoregulation des zerebralen Blutflusses

Der zerebrale Blutfluss sorgt, wie in Kapitel 1.1 dargelegt, für eine konstante Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Da ein zu hoher zerebraler Blutfluss zu erhöhtem Hirndruck und ein zu niedriger Fluss zu unzureichender Gewebeversorgung mit konsekutiver zerebraler Ischämie führen würde, spielt die Autoregulation als Selbstschutzmechanismus eine große Rolle (11), (12). Bei gesunden Erwachsenen werden in der Regel CBF-Werte von 40-50 ml/100 g/min gemessen (10).

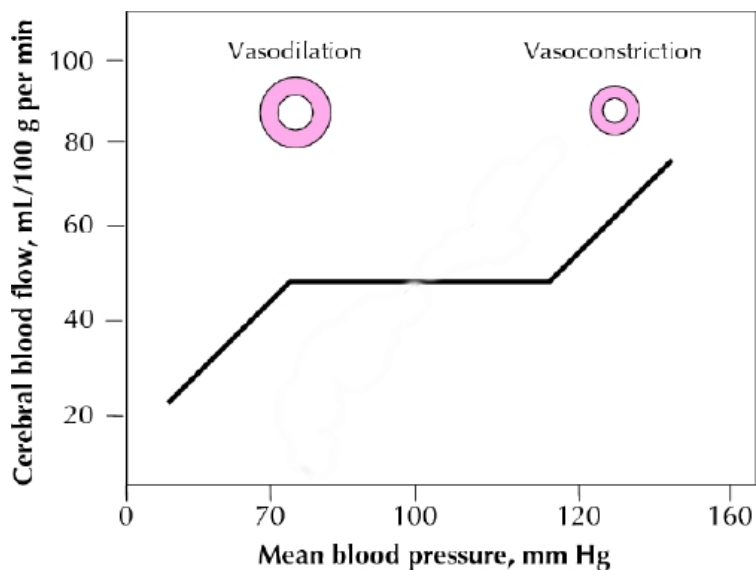


Abbildung 1: Autoregulation des zerebralen Blutflusses bei gesunden Erwachsenen (13)

Die zerebrale Autoregulation reguliert den CBF als homöostatischen Prozess und hält diesen innerhalb eines bestimmten Bereiches des mittleren arteriellen Drucks (MAD) konstant (14), sodass der CBF innerhalb dieses Bereiches unabhängig von Schwankungen des systemischen Blutdrucks bleibt.

Einleitung

Normalerweise kann der zerebrale Blutfluss bei gesunden Erwachsenen in einem Bereich des arteriellen Mitteldrucks zwischen 60 und 120 mmHg konstant gehalten werden (13), (15).

Dabei kann der Blutfluss aber bei einer erhöhten Hirnaktivität oder bei Hypoxie um bis zu 400% vom Ruhelevel gesteigert werden (11), um dem erhöhten Sauerstoffbedarf nachzukommen. Aufgrund des hohen O₂-Bedarfs, ist es für das zerebrale Gewebe besonders wichtig, dass auf eine Hypoxie mit einem erhöhten zerebralen Blutfluss reagiert werden kann (11).

Die zerebrovaskuläre Autoregulation besteht aus einem komplexen Zusammenspiel aus myogenen, metabolischen, neurogenen und endothelialen Mechanismen (14). Glatte Muskelzellen der Gefäße können als Antwort auf transmurale Druckrezeptoren kontrahieren oder dilatieren (14). Durch diesen sogenannten Bayliss-Effekt kann der CBF reguliert werden (1). Aber auch vasoaktive Substanzen wie H⁺, K⁺, O₂, Adenosin und NO spielen dabei eine wichtige Rolle (14), (16).

Aktuell werden vor allem die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und die transkranielle Dopplersonographie (TCD) im klinischen Alltag zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses verwendet (10), (12), wobei es nach wie vor kein Goldstandard-Messinstrument gibt (17).

Obwohl man bisher nur wenig über die Auswirkung verschiedener Medikamente und chirurgischer Eingriffe auf die zerebrovaskuläre Autoregulation weiß (18), konnte bei kardiochirurgischen Eingriffen eine Assoziation zwischen einer Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation und einer erhöhten Mortalität sowie einem schlechteren neurologischem Outcome festgestellt werden (19), (20), (21). Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern wird derzeit ein temporäres Versagen der Autoregulation des zerebralen Blutflusses im perioperativen Verlauf großer Herz-Operationen in der Neonatalperiode diskutiert (22), (23), wobei vermutlich vor allem Kinder mit einem univentrikulären Kreislauf betroffen sind (23).

1.3 Neuromonitoring in der Pädiatrie

Die zerebrale Sauerstoffgewebesättigung (cSO₂) spiegelt ein dynamisches Gleichgewicht von Sauerstoffangebot und Verbrauch im Bereich des Kapillargebiets wider (24). Gerade das Gehirn von Säuglingen ist sehr vulnerabel, da es sich noch in einer sensiblen Entwicklungsphase befindet.

Ein Anwendungsbeispiel für ein Neuromonitoring in der Pädiatrie besteht im frühzeitigen Erkennen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nach einer schweren perinatalen Asphyxie (25). Auch bei der Entstehung der, besonders in der Neonatologie gefürchteten, periventrikulären Leukomalazie (PVL) spielt eine schlechte Durchblutung der weißen Substanz eine große Rolle (26), weshalb auch hier ein Neuromonitoring wünschenswert ist (27).

Die Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung ist besonders auch in der Kardiochirurgie wichtig, da herzchirurgische Operationen mit einem deutlich höheren Risiko neurologischer Folgeschäden vergesellschaftet sind als nicht kardiochirurgische Eingriffe (28), (27).

Postoperative neurologische Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff bei Kindern treten je nach Studie bei 2-25% der Patienten auf (29), (30), (31). Grund dafür können Mikroembolien, Hypoxie, zerebrale Minderperfusion oder metabolische Störungen sein (31). Langfristige entwicklungsneurologische Defizite und deren sozioökonomische Auswirkungen sind dabei nur schwer abzuschätzen (32), (33). Besonders bei Säuglingen < 1 Jahr treten nach Operationen am Herzen vermehrt zerebrale cSO₂ Abfälle und hämodynamische Komplikationen wie beispielsweise das Low-Output-Syndrom auf (34). Inzwischen misst man Störungen in der Mikrozirkulation nach einem kardiochirurgischen Eingriff eine Hauptrolle für das Auftreten von Organdysfunktionen zu (34).

Ziel der intensivmedizinischen Bemühungen der letzten Jahre bei diesen Patienten war die Implementierung und Optimierung eines intraoperativen und perioperativen Neuromonitorings, um derartige Schäden zu vermeiden.

Den Nutzen eines geeigneten Neuromonitorings konnten mehrere Studien belegen (35), (36).

Einleitung

Schwerwiegende zerebrale Komplikationen, wie die periventrikuläre Leukomalazie, könnten aber durch eine optimierte Perfusionsstrategie, wozu ein Neuromonitoring beiträgt, minimiert werden (37).

Konventionelle Messmethoden des zerebralen Sauerstoffmetabolismus waren bisher für ein Bedside-Monitoring bei kritisch kranken Säuglingen nicht geeignet (38).

Einen möglichen Ansatz zu einer verbesserten Überwachung bietet ein multimodales Neuromonitoring (15), (39), (40).

1.3.1 Transkranielle Dopplersonographie

Die Transkranielle Dopplersonographie (TCD), welche seit 1982 im klinischen Alltag verwendet wird (18), ist ein nichtinvasives Neuromonitoring Verfahren, das in der Lage ist, Änderungen der Hirnperfusion anhand des zerebralen Blutflusses festzustellen (33). Bei der TCD werden mittels gepulster (pulsed-wave) Dopplersonographie die Gehirnarterien, meist die A. cerebri media untersucht (32). Diese kann durch die anteriore Fontanelle oder transtemporal gemessen werden. Die gepulsten Ultraschallwellen werden dabei an den sich bewegenden Blutzellen gestreut und die reflektierten Ultraschallwellen können anschließend wieder detektiert werden (Doppler-Prinzip) (32). Hieraus kann die Blutflussgeschwindigkeit bestimmt werden (32), die zur Detektion embolischer Ereignisse dienen kann (41).

Die TCD ist vor allem in Situationen angebracht, in denen eine adäquate Hirnperfusion nicht sicher gewährleistet werden kann, wie beispielsweise bei einer Typ-A-Dissektion der Aorta oder retrograden Hirnperfusionstechniken (33). Die Messungen können dabei allerdings nur als indirekter Hypoxieindikator dienen, da keine Aussage über die lokale Sauerstoffversorgung oder den Sauerstoffverbrauch möglich ist (5). Desweiteren wird die TCD durch die starke Untersucherabhängigkeit limitiert, da eine erfolgreiche Messung und sichere Beurteilung nur von sehr erfahrenen Untersuchern vorgenommen werden kann.

1.3.2 Die Elektroenzephalographie (EEG)

Auch das EEG ist ein nichtinvasives Verfahren, welches die elektrische Hirnaktivität zeigt und sich dadurch für ein kontinuierliches Neuromonitoring eignet. Ein Abfall des zerebralen Blutflusses auf 22 ml pro 100 g Hirngewebe pro min kann aufgrund der Änderung von Frequenz und Amplitude schnell erkannt werden (33). Phasen einer zerebralen Minderdurchblutung aufgrund von Perfusions- oder Klemmtechniken in der Aorten Chirurgie („low flow“) können dadurch schnell therapiert werden (33). Als nachteilig ist allerdings zu werten, dass die Datenanalyse komplex ist und erfahrenes Fachpersonal benötigt. Außerdem sind EEG-Veränderungen häufig unspezifisch, sodass zerebrovaskuläre Depression aufgrund einer Minderdurchblutung oder Sauerstoffimbalance nicht zwingend von Veränderungen durch verschiedene Anästhetika unterschieden werden kann (33). So bleibt ein Zusammenhang zwischen intraoperativen EEG-Auffälligkeiten und einem späteren schlechten neurologischen Outcome umstritten (41), (42).

1.3.3 Die Nahinfrarotspektroskopie

Vor allem die Nahinfrarotspektroskopie (im Nachfolgenden mit NIRS abgekürzt) wurde bereits in vielen klinischen Studien untersucht. Erstmals beschrieben wurde die NIRS 1977 von Jöbsis. Die NIRS stellt eine nichtinvasive optische Methode dar, mit der die Sauerstoffgewebesättigung mittels transkutaner Sonde gemessen werden kann (7). Das Prinzip der NIRS besteht zusammengefasst darin, dass biologisches Gewebe, abgesehen von Hämoglobin und Cytochromoxidasen, für nahinfrarotes Licht (700-1000 nm) transparent ist und dass das Absorptionsspektrum von Hämoglobin von seinem Oxygenierungsgrad abhängt (32). Die Sauerstoffgewebesättigung wird dann aus der Intensitätsänderung des reflektierten Lichts abgeleitet (32) (s. Kap.2.6).

Einleitung

Veränderungen können dabei verzögerungsfrei und pulssynchron detektiert werden.

Unter anderem konnte bei sedierten Schweinen gezeigt werden, dass die NIRS linear mit der zentralvenösen Sättigung in der Vena jugularis korreliert (43). Ebenso konnte bei sedierten Kindern eine Korrelation zur gemischtvenösen Sauerstoffsättigung nachgewiesen werden (44). Obwohl theoretisch jedes Organ mittels NIRS untersucht werden kann, liegt das Hauptanwendungsgebiet in der Messung zerebraler Sauerstoffgewebesättigungswerte mittels Sonden auf der Stirn (45), besonders im perioperativen Monitoring der Kardiochirurgie. Bei einer Platzierung der Sonden auf der Stirn kann die Mikrozirkulation im frontoparietalen Cortex zwischen dem Stromgebiet der A.cerebri anterior und der A.cerebri media beurteilt werden.

Abgesehen davon kann der Einsatz der NIRS auch in anderen klinischen Bereichen sinnvoll sein. So kann die Nahinfrarotspektroskopie zur Detektion eines Kompartmentsyndroms eingesetzt werden (46) oder zur Detektion einer zerebralen Ischämie aufgrund von Hypotension bei Schulteroperationen in aufrechter Position (47). Des Weiteren eignet sich die NIRS durch Überwachung des renalen rSO₂ in der Herzchirurgie zur Risikoeinschätzung eines postoperativen Akuten Nierenversagens (48).

Trotzdem wird die NIRS Methode in der Wissenschaft kontrovers betrachtet. Der Algorithmus des INVOS 5100C Gerätes zur Berechnung des intrakraniellen cSO₂ wurde bisher nicht publiziert, weshalb die Interpretation der Messungen erschwert ist. Zudem wird die Interpretation der Messwerte durch fehlende Normwerte sowie durch die diffizile Pathophysiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen erschwert. Außerdem gibt es in der zerebralen Mikrozirkulation eine große interindividuelle Variabilität hinsichtlich Anatomie und Blutvolumen (49), weshalb bisher keine kritischen Ischämie Schwellenwerte definiert werden konnten. Um diesen Sachverhalt zu berücksichtigen, schlägt Samra et al. vor, statt einheitlicher Normwerte nur den prozentualen cSO₂ Abfall vom Grundniveau zur Detektion einer zerebralen Ischämie zu berücksichtigen (50). Im Gegensatz zur O₂C-Methode liefert die NIRS außerdem keine Hinweise für die Ursache der Hypoxie.

1.3.4 Die O2C-Methode

Alle bisher beschriebenen Methoden erlauben generell nur die Darstellung einer Messgröße, während das O2C eine simultane Messung mehrerer Parameter ermöglicht (26). Wie die NIRS stellt die O2C-Methode eine nichtinvasive Messmethode dar, die aber auf der Kombination aus Weißlichtspektrometrie (WLS) und Laser-Doppler-Spektroskopie beruht (s. Kap. 2.5). Diese neue Untersuchungsmethode erlaubt eine nichtinvasive Messung der regionalen Sauerstoffgewebesättigung, der relativen Hämoglobinmenge, des relativen Blutflusses sowie der Blutflussgeschwindigkeit in der Mikrozirkulation (5), (15), (10), (40).

Im Gegensatz zu der NIRS ermöglicht die, bei der O2C-Methode verwendete, Weisslichtspektrometrie die Ermittlung absoluter Sauerstoffsättigungswerte basierend auf der Analyse aller Wellenlängen des sichtbaren Lichts (5), (15), (40).

Die venöse Sauerstoffsättigung im Gewebe ist dabei ein guter Parameter für die Erfassung der Hypoxie, da dieser Sättigungswert das Restsauerstoffniveau zeigt, nachdem der Sauerstoff an die umliegenden Zellen abgegeben wurde (5).

Der Einsatz des O2C-Gerätes wurde bereits in vielen klinischen Bereichen getestet. In der Angiologie kann das O2C-Gerät beispielsweise zur Diagnostik eines peripher arteriellen Verschlusses oder zur Vorhersage einer Wundheilungsstörung herangezogen werden (51), (52). Ein anderes Beispiel ist die plastische Chirurgie, die die O2C-Methode verwendet, um mikrovaskuläre Transplantate intra- und postoperativ zu überwachen und Durchblutungsprobleme rechtzeitig zu erkennen (53).

Verglichen mit den NIRS-Geräten hat die O2C-Messmethode allerdings momentan noch eine limitierte Studienlage. Die exakte Messtiefe kann bisher, wie bei dem INVOS 5100 Cerebral Oximeter, ebenfalls nur durch mathematische Abschätzungen und Modellmessungen angegeben werden.

1.4 Einsatz bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

Komplexe angeborene Herzfehler und deren Therapie durch komplexe Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine können die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns stark beeinträchtigen, weshalb diese Patientengruppe einem hohen Risiko für zerebrale Schädigungen und neuropsychologische Entwicklungsdefizite unterliegt (54), (55). Angeborene Herzfehler treten bei etwa 9 von 1000 geborenen Kindern auf (54) und aufgrund früherer Diagnostik und verbesserter Behandlungsregimes erreichen über 85 % dieser Kinder heutzutage das Erwachsenenalter (54). Da die Letalität bei Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern ohne Therapie bei bis zu 95% liegt (56), ist eine frühzeitige Operation in dieser Patientengruppe meist unumgänglich. Nachdem sich die Sterblichkeit signifikant verbessert hat, rückt aktuell die Morbidität und insbesondere die Vermeidung neurologischer Schäden in den Vordergrund (15), (57), (56), (58). Mehrere Studien zeigten bei Kindern nach Operation komplexer Herzfehler verminderte Intelligenzquotienten, das vermehrte Auftreten von Lernschwierigkeiten, Störungen der Grob- und Feinmotorik sowie Verzögerungen der Sprachentwicklung (40), (59), (60), (61), (62), (63), (64).

Die zugrundeliegende Ursache dieser neurologischen Beeinträchtigungen ist zum Großteil noch unklar (64), da es sich um eine komplexe Interaktion zwischen pränatalen und perioperativen Faktoren handelt (37).

Die perioperativen cSO₂-Werte konnten dabei aber als Einflussfaktor des entwicklungsneurologischen Outcomes dieser Patientengruppe identifiziert werden (65), (66). So zeigte sich beispielsweise eine temporäre cSO₂-Depression bei Kindern mit HLHS nach der Norwood Operation (55).

Ebenso zeigten Austin et al. 1997 die Bedeutung eines perioperativen Neuromonitorings bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (67). Hierbei traten bei auffälligem Neuromonitoring bei 26% der Patienten anschließend neurologische Komplikationen auf (15), (40), (67).

Interventionen, die aufgrund von Auffälligkeiten im Neuromonitoring durchgeführt werden, scheinen das Auftreten von neurologischen Langzeitkomplikationen und Krankenhausaufenthalte zu verringern (67).

Dies erklärt, weshalb Neugeborene und Säuglinge mit komplexen angeborenen Herzfehlern eine wichtige Patientengruppe für ein perioperatives Neuromonitoring mit der NIRS-Technologie und mittels O2C-Messmethode darstellen.

Gerade bei dieser sensiblen Patientengruppe stellt die Auswahl einer geeigneten Messmethode aber eine besondere Herausforderung dar, da das Neuromonitoring, neben zuverlässigen Messwerten, auch schnell und einfach am Patientenbett sowie im operativen Setting durchführbar sein muss.

1.4.1 Postoperative Hämodynamik bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

Grundsätzlich kann man kardiochirurgische Eingriffe bei Kindern mit angeborenem Herzfehler in korrektive und palliative Operationen unterteilen. Entscheidende Voraussetzungen für eine Korrektur sind zwei vollständig entwickelte Hauptkammern und adäquat ausgeformte Ein- und Ausstrombahnen (15), (40), (68). Postoperativ entsprechen die Blutflüsse im Körper- und Lungenkreislauf annähernd normalen Verhältnissen (69).

Palliativeingriffe erfolgen zum einen bei komplexen angeborenen Herzfehlern, um die hämodynamische Situation temporär zu stabilisieren und eine Korrekturoperation auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Zum anderen erfolgen Palliativeingriffe bei Patienten mit univentrikulärem Herz mit dem Ziel eine sogenannte Fontan Zirkulation herzustellen (68).

Beim hypoplastischen Linksherzsyndrom wird schon in der Neugeborenenperiode die sogenannte Norwood-Operation erforderlich (69).

Hier erfolgt die Rekonstruktion des hypoplastischen Aortenbogens, die Anastomose von Aorta und Pulmonalarterienstamm sowie die Interposition eines Goretexshunts zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie (sogenannter Blalock-Taussig-Shunt) (15), (40), (68).

Einleitung

Im Alter von etwa 4 bis 9 Monaten folgt dann üblicherweise die sogenannte bidirektionale Glenn-Operation (15), (68). Dabei wird durch eine obere cavopulmonale Anastomose das venöse Blut der oberen Körperhälfte direkt auf die Pulmonalarterien geleitet (68).

1.5 Zielsetzung

Das übergeordnete Ziel unserer Studie ist es, durch Evaluierung der O2C-Messmethode und Vergleich mit dem INVOS 5100 Cerebral Oximeter, welcher die NIRS-Technologie nutzt, die zerebrale Sauerstoffgewebesättigung sowie den zusätzlichen Nutzen der Laser-Doppler-Spektroskopie zu untersuchen.

Zur Evaluierung der O2C-Messmethode sollen zum einen unterschiedliche Messstellen am Kopf von Säuglingen verglichen werden, um herauszufinden, ob es dabei relevante Unterschiede gibt.

Zum anderen sollen durch die vorliegende Arbeit die O2C-Messwerte einer oberflächlichen Sonde mit den Werten einer tiefen Sonde verglichen und dadurch der erfasste Tiefenbereich am Kopf von Säuglingen und Neonaten beurteilt werden.

In einem dritten Teil der Studie soll die O2C-Messmethode mit dem INVOS 5100 Cerebral Oximeter hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Messung zerebraler Sauerstoffgewebesättigungen untersucht werden.

1.6 Fragestellungen

1. Gibt es bei der O2C-Messmethode relevante Unterschiede zwischen den Messstellen an Stirn und Schläfe sowie im Seitenvergleich?
2. Messen wir mit der O2C-Messmethode, nach sonographisch bestimmter Vorlauftiefe bis zum Hirngewebe, oberflächlich andere Werte als tief; speziell in 4 mm versus 15 mm Tiefe?
3. Wie unterscheiden sich die cSO₂-Werte der O2C-Messmethode verglichen mit den mittels INVOS 5100C gemessenen cSO₂-Werten?
4. Wie sieht die Reproduzierbarkeit der jeweiligen Messmethoden aus?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive, nicht randomisierte, klinische Studie. Im ersten Teil der Studie soll die O2C-Messmethode hinsichtlich unterschiedlicher zerebraler Messstellen evaluiert werden.

Im zweiten Teil sollen die tiefen mit den oberflächlichen Messungen, nach zuvor sonographisch bestimmter Tiefe zwischen Haut und Hirngewebe, verglichen werden.

Im dritten Teil der Studie wird die Messung der Sauerstoffgewebesättigung mittels O2C versus NIRS (INVOS 5100 C) untersucht.

Von Juli 2015 bis März 2017 wurden für Teil 1 und Teil 2 der Studie am gleichen Patientenkollektiv Messungen mittels O2C durchgeführt. Hierbei wurden 48 Säuglinge, die postoperativ auf der interdisziplinären Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen betreut wurden, in die Studie eingeschlossen.

Im Teil 3 unserer Studie untersuchten wir im gleichen Zeitraum 42 Säuglinge vergleichend mittels O2C und NIRS.

Die Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen lag vor Studienbeginn vor (574/2012BO1). Voraussetzung für die Studienteilnahme war das schriftliche Einverständnis der Eltern nach ausführlicher Beratung. Die Eltern wurden darauf hingewiesen, dass dies jederzeit, ohne Angabe von Gründen, widerrufen werden kann.

Die für die Datenerhebung dieser Studie genutzten Ergebnisse von Blutentnahmen wurden ausschließlich im Rahmen routinemäßiger postoperativer Laborkontrollen durchgeführt.

2.2 Studiendurchführung

Für Teil 1 und Teil 2 der Studie wurden an denselben 48 Kindern Messungen zur Evaluierung der O2C-Messmethode durchgeführt. Mit Hilfe des O2C-Gerätes erfolgten zunächst Messungen mit einer Sonde mit 15 mm Eindringtiefe beidseits an Stirn und Schläfe.

Für den Teil 2 unserer Studie wurde zudem an der Stirn an gleicher Stelle auch mit der oberflächlichen Sonde des O2C-Gerätes in 4 mm Tiefe gemessen.

Nach Kalibrierung und Weißabgleich des O2C Gerätes erfolgte die Erhebung der Messparameter über einen Zeitraum von 30 Sekunden. Für die weitere Auswertung wurde anschließend der Mittelwert der einzelnen Parameter gebildet.

Für eine bestmögliche Standardisierung der Umgebungsbedingungen wurde auf immer gleiche Lichtverhältnisse geachtet. Für den zweiten Teil der Studie wurde zudem mittels Ultraschall die Vorlaufstrecke von der Haut bis zum Hirngewebe an der Schläfe der Kinder jeweils rechts und links gemessen. Hierfür wurde ein z.one Gerät der Firma ZONARE[®] Medical Systems verwendet. Zusätzlich wurden dabei Blutungen und zerebrale Anomalien ausgeschlossen, die eine Messung hätten beeinflussen können.

In Teil 3 unserer Studie wurden bei 42 Kindern die cSO₂-Werte zusätzlich mit dem INVOS 5100 Cerebral Oximeter mittels NIRS gemessen. Dabei wurden für die Vergleichsmessung die Sonden von dem O2C und dem INVOS 5100C hintereinander jeweils auf die gleiche Stirnseite der Kinder aufgelegt, um die Reproduzierbarkeit der cSO₂-Werte beider Geräte zu überprüfen. Dieser Vorgang wurde bei erneuter Sondenapplikation insgesamt 5 Mal wiederholt, um Messungenauigkeiten einer einzelnen Messung auszugleichen (70).

2.3 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden im Zeitraum von Juli 2015 bis März 2017 48 Säuglinge sowohl für Teil 1 als auch für Teil 2 unserer Studie zur Evaluierung der O2C-

Material und Methoden

Messmethode untersucht. Die Messungen erfolgten postoperativ bei Kindern mit kongenitalem Vitium cordis.

Für den dritten Teil unserer Studie wurden im Zeitraum von Juli 2015 bis März 2017 42 Säuglinge sowohl nach kardio- als auch nach allgemein chirurgischen Eingriffen gemessen.

Alle Kinder waren unter 1 Jahr alt, sowie intubiert und beatmet, wodurch Messungenauigkeiten durch Bewegungen minimiert wurden. Es wurde zudem darauf geachtet, dass zum Messzeitpunkt hämodynamisch stabile Bedingungen vorlagen.

Dazu zählten ein MAD >35 mmHg bei Neonaten beziehungsweise ein MAD >45 mmHg bei Säuglingen sowie eine Herzfrequenz von 100-160 Schläge/Minute (71). Des Weiteren wurde während der Erhebung der Messparameter auf gleichbleibende SpO₂-Werte geachtet. Die paCO₂-Werte lagen während den Messungen im Normbereich von 35-45 mmHg.

Alle Patienten hatten außerdem eine weiße Hautfarbe, sodass die Messungen durch eine dunkle Hautpigmentierung nicht verfälscht werden konnten.

2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte basierend auf den Patientenakten und den Daten des ICCA[®]-Produktivsystems (Version 0, 2013), welches die ärztliche und pflegerische Dokumentation der intensivmedizinischen Betreuung des Patienten beinhaltet. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in eine Excel-Tabelle eingetragen. Die Messergebnisse wurden auf einem Datenerhebungsbogen notiert (s.Anhang). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SigmaPlot[®] (Systat Software GmbH, Erkrath, Version 13).

Tabelle 1: erhobene Daten

Demographische Patientendaten	Labor- und Kreislaufparameter	O2C-Messparameter	NIRS-Messparameter
Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Diagnose	aSO ₂ , ZVS, RR, MAD, paCO ₂ ; pH-Wert, Laktat	cSO ₂ , rHb, Flow, Velocity	cSO ₂

2.4.1 Demographische Patientendaten

Die demographischen Patientendaten beinhalteten das Geschlecht der Patienten, das Alter, die Größe sowie das Gewicht.

2.4.2 Kreislaufparameter

Die Kreislaufparameter zum jeweiligen Messzeitpunkt konnte ich aus den Patientenkurven im ICCA[®]-Produkktivsystem entnehmen. Hierzu gehörten die periphere Sauerstoffsättigung (SO₂), der systolische und diastolische Blutdruck sowie der mittlere arterielle Blutdruck (MAD).

2.4.3 Parameter der Blutgasanalyse

Die Parameter der Blutgasanalysen wurden im Rahmen routinemäßiger Kontrollen gemessen und konnten den bereits aufgeführten Dokumentationsprogrammen (s.Kap. 2.4.1) entnommen werden.

2.4.4 Vasoactive-inotropic Score

Zur Beschreibung der pharmakologischen Kreislaufunterstützung wurde der Vasoactive-inotropic Score (VIS) nach Gaies ermittelt (72), der die Summe der inotropisch und vasoaktiv wirkender Pharmaka in $[\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}]$ abbildet.

Der maximale VIS innerhalb von 24h zeigt dabei eine starke Assoziation zu Morbidität und Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen (73). Die hierfür benötigten Daten wurden dem bereits genannten ICCA-Programm entnommen.

Inotropiescore (IS)= Dopamin-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]

+ Dobutamin-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]

+ 100x Adrenalin-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]

Vasoactive-inotropic Score (VIS)= IS

+ 10x Milrinon-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]

+ 100x Noradrenalin-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]

+ 10000x Vasopressin-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]

2.5 Die O2C-Methode

Das „Oxygen to see“ Gerät (O2C, LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) ist eine neue Messmethode, die zwei optische Techniken einsetzt. Die Methodik ist durch frühere Arbeiten unserer Studiengruppe bereits ausführlich beschrieben (15), (27), (40), (55).

Der Flow sowie die lokale Hämoglobinmenge werden in sogenannten arbitrary units (AU) angezeigt (74), (75), (76). Die Sauerstoffgewebesättigung hingegen wird in Prozent (%) angegeben (74) und entspricht der Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff (5), (74), (77).

Die von dem Gerät verwendeten Sonden ermöglichen eine Detektionstiefe von 100 μm bis 20 mm (15) (78), (79). In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir das O2C Gerät Typ LW3333, Version 2 und die Glasfasersonden LF-3-023 und LX-15-01 (Eindringtiefe von 4 mm und 15 mm) (80) (s. Abb 2, 3, 4).

Bei der O2C-Methode wird Weißlicht mit einer Wellenlänge von 500-800 nm (<30 mW) und nahinfrarotes Laserlicht mit einer Wellenlänge von 830 nm (<30 mW) verwendet.

Material und Methoden

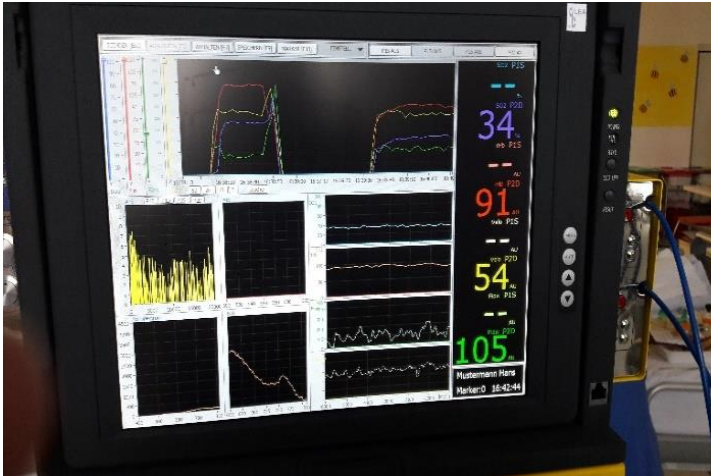


Abbildung 2: Die O2C-Messmethode (Oxygen to see) in Anwendung

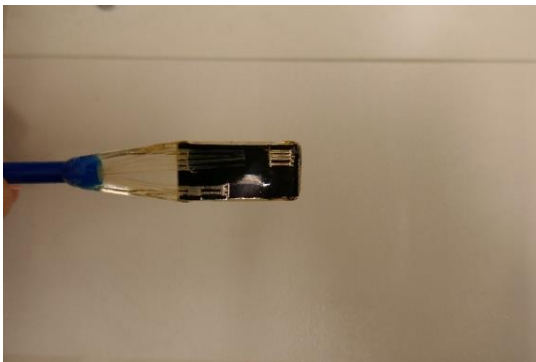


Abbildung 3: Die O2C-Sonde LF-3-023

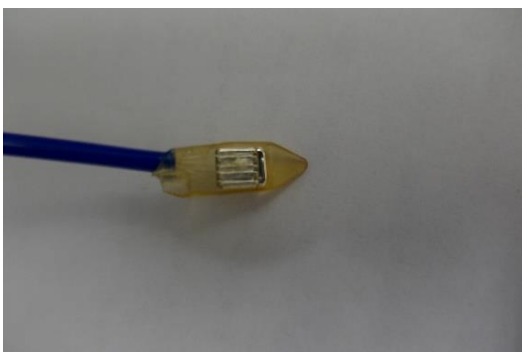


Abbildung 4: Die O2C-Sonde LX-15-01

2.5.1 Physikalische Prinzipien

Die O2C-Messmethode verwendet zwei optische Techniken, bei denen zum einen Licht eines kontinuierlichen Spektrums (Weißlichtspektrometrie) und zum anderen Licht einer spezifischen Wellenlänge (Laser-Doppler-Spektroskopie) in das Gewebe eingestrahlt wird (5). Bei beiden Techniken wird das eingestrahlte Licht durch die Eigenschaften des untersuchten Gewebes spezifisch verändert. Das eingestrahlte Licht kann farbverändert sowie in abgeschwächter Form wieder detektiert werden (5). Abgeschwächt wird das Licht vor allem durch eine Streuung an den Mitochondrien (81). Eine Veränderung der Farbe wird hauptsächlich durch wellenlängenabhängige Absorption des Lichts durch oxygeniertes bzw. desoxygeniertes Hämoglobin verursacht. Die Messungen mit dem O2C-Gerät erfassen dabei hauptsächlich die kapillar-venöse Mikrozirkulation, da sich etwa 80 Prozent des Blutvolumens im venösen Stromgebiet befinden und das Licht davon am stärksten beeinflusst wird (76).

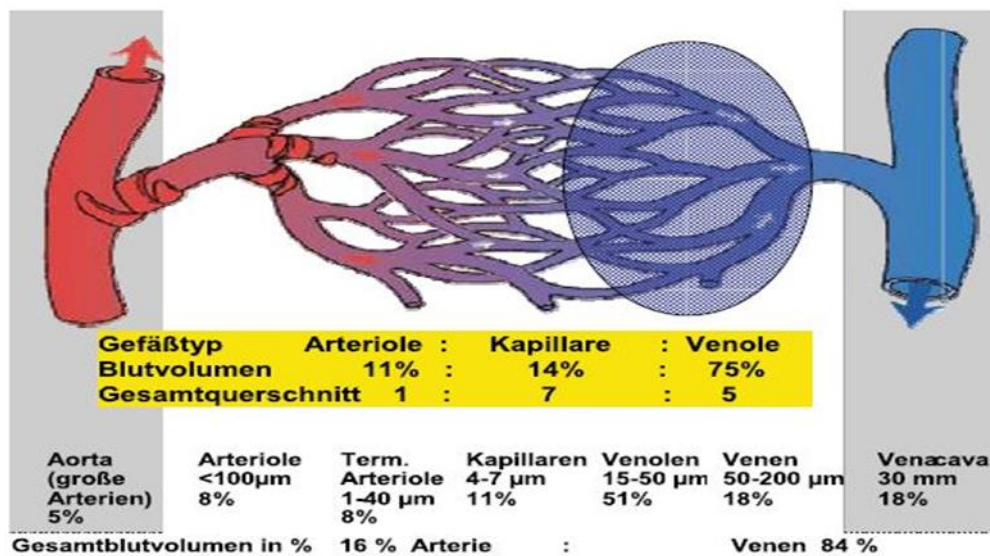


Abbildung 5: Blutgefäße und Verteilung des Blutvolumens in der Mikrozirkulation (5)

Die Messtiefe wird hauptsächlich durch die sogenannte Separation bestimmt. (5), (82). Dies bezeichnet den Abstand zwischen der Stelle, an der das Licht in das Gewebe emittiert und der Stelle, an der es wieder detektiert wird (5). Die Separation variiert nach der Bauart verschiedener Sonden, sodass man mit der einen Sonde beispielsweise oberflächlich gelegenes Haut- oder Mukosagewebe und mit der anderen Sonde tiefer gelegenes Gewebe wie Muskel oder Knochen messen kann (5). Bei unseren Messungen wird eine Separation von 15 mm für die Messungen in etwa 15 mm Tiefe und eine Separation von 3 mm für die oberflächennahen Messungen in etwa 4 mm Tiefe verwendet. Eine exakte Messtiefe wird vom Hersteller nicht angegeben, da sie lediglich mathematisch abgeschätzt werden kann. An einem zerebralen Modell konnten Nioka et al. eine Messtiefe von 2 cm bei einer Separation von 2,5 cm zeigen (79).

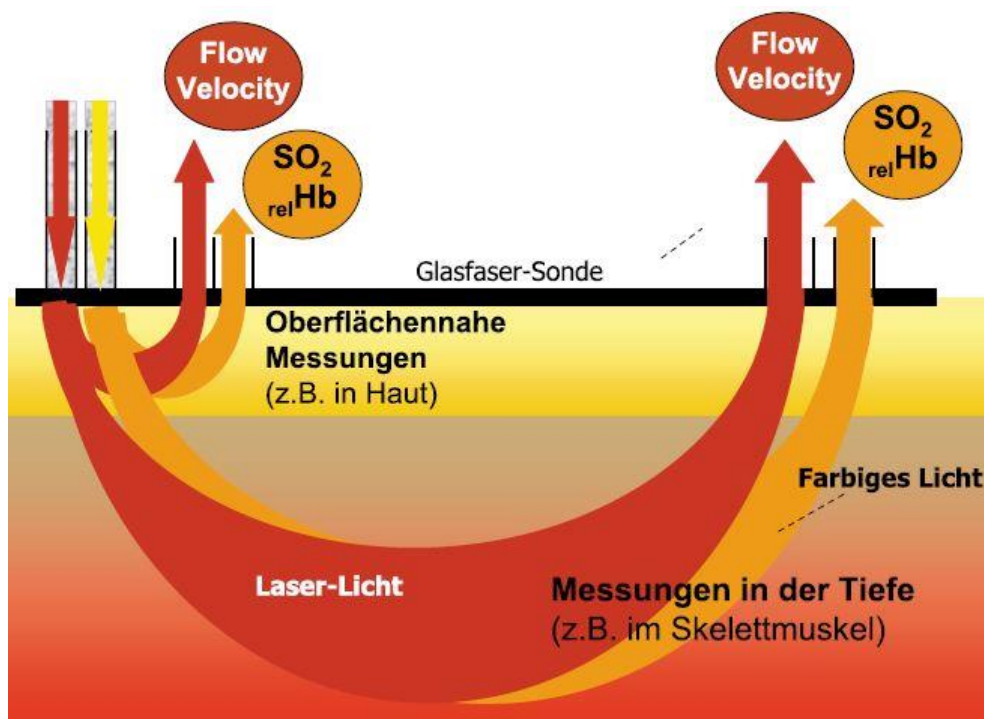


Abbildung 6: Einfluss der Separation auf die Messtiefe modifiziert nach A. Krug (5)

2.5.1.1 Laser-Doppler-Spektroskopie

Das eingesetzte Laserlicht ist unter anderem dadurch gekennzeichnet, dass es aus einer einzigen Wellenlänge besteht. Ein Auftreffen des Laserlichts auf ein Gefäß mit bewegten Erythrozyten bewirkt eine Frequenzverschiebung im Sinne des Doppler-Effekts (5), (15). Diese Frequenzverschiebung korreliert mit Zahl und Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten in der untersuchten Region (83). Aus der Höhe der detektierten Laserlichtintensität kann die Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) und der relative Blutfluss (Flow) berechnet werden.

2.5.1.2 Weißlichtspektrometrie

Das durch ein Glasfaserkabel ausgesandte Weißlicht wird im Gewebe gestreut und in Farbe und Intensität verändert durch einen Detektor wieder eingefangen (5). Ein in das O2C-Gerät integriertes Spektrometer kann das rückgesandte Licht dann auswerten. Da das oxygenierte Hämoglobin ein anderes Absorptionsspektrum aufweist als desoxygeniertes Hämoglobin und somit jeder Farbe des Hämoglobins eine bestimmte Sauerstoffsättigung zugeordnet ist, kann die regionale Sauerstoffgewebesättigung absolut (in Prozent) ermittelt werden (5). Da das Weißlicht je nach vorhandener Hämoglobinmenge unterschiedlich stark absorbiert wird, kann zudem anhand der gemessenen Lichtabschwächung auf die relative Hämoglobinmenge im Gewebe geschlossen werden (5). Dabei wird auch der Oxygenierungsgrad berücksichtigt, da voll oxygeniertes Hämoglobin ungefähr 15% mehr absorbiert als desoxygeniertes Hämoglobin (53).

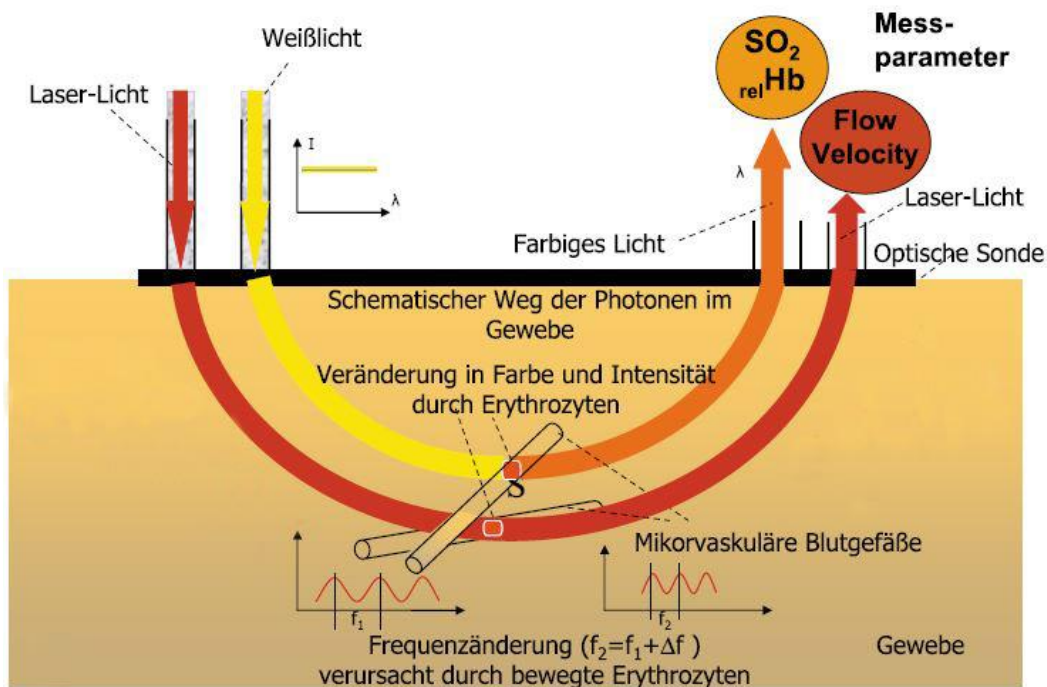


Abbildung 7: Lichtausbreitung im Gewebe und resultierende Messparameter des O2C modifiziert nach A. Krug (5)

2.5.2 Messparameter des O2C

2.5.2.1 Die regionale Sauerstoffgewebesättigung (cSO_2)

Da sichtbares Licht in Gefäßen, die einen größeren Durchmesser als $100 \mu m$ aufweisen, vollständig absorbiert wird (84), erfasst das O2C die Sauerstoffgewebesättigung ausschließlich im postkapillären venulären Stromgebiet (5). Wie oben beschrieben handelt es sich im mikrovaskulären Stromgebiet zu 75% um venöses Blut, sodass also davon ausgegangen werden kann, dass man den Sauerstoffgewebesättigungswert am venulären Ende der Kapillaren misst. Eine Änderung des cSO_2 -Wertes spiegelt eine Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und Nachfrage wider (85).

2.5.2.2 Lokale Hämoglobinmenge (rHb)

Anders als die systemische Hämoglobinmenge, ist die Hämoglobinmenge im Gewebe ein Maß für die Menge an Blut im Mikrogefäßsystem und die dortige Gefäßdichte (5). Sie ist ein entscheidender Indikator für die Feststellung eines venösen Staus im Gewebe (53). Steigt nämlich der rHb-Wert an, so zeigt das einen erhöhten venulären Füllungsstatus, der zu einer Ödembildung führen kann (84).

2.5.2.3 Mikrovaskulärer Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Der Flow ermittelt sich aus dem Produkt von Geschwindigkeit (Velocity, v_i) und Anzahl der Erythrozyten dieser Geschwindigkeit (N_i) summiert über alle Erythrozytengeschwindigkeiten (\sum_i) (5), (15), (40):

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

Der Flow wird in arbitrary units [AU] angezeigt und ist in diesem Fall dem gemessenen Partikelvolumenstrom gleichzusetzen (5). Der Blutfluss gibt Auskunft über das Vorliegen einer Ischämie oder einer Hyperämie. Außerdem kann die Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten einen Hinweis auf ein Shunt-Phänomen als mögliche Ursache einer Minderversorgung der Mikrozirkulation geben (5).

2.6 Die NIRS-Methode

Wie bereits beschrieben, stellt die NIRS eine nichtinvasive Methode zur kontinuierlichen Überwachung der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung dar. Wie bei dem O2C-Gerät stammen die cSO₂ Werte aus den Kapillaren, Arteriolen und Venulen, da nahinfrarotes Licht in größeren Blutgefäßen vollständig absorbiert wird (24). Da ungefähr 75% des Blutvolumens in der Mikrozirkulation venös sind, misst die NIRS hauptsächlich die venöse

Material und Methoden

Sauerstoffgewebesättigung. Bei der NIRS wird nahinfrarotes Licht mit einer Wellenlänge im Bereich von 700 bis 1000 nm verwendet und in das Gewebe mittels einer transkutanen Sonde emittiert (86). Auch bei länger andauernder Sondenapplikation wird das bestrahlte Gewebe nicht geschädigt (86). Nahinfrarotes Licht kann Knochengewebe durchdringen, sodass man transkranial die zerebrale Sauerstoffgewebesättigung im frontalen Cortex messen kann (7).

In unserer Studie wurde das INVOS 5100 Cerebral Oximeter (Somanetics, Mansfield, MA, USA) mit den dazugehörigen pädiatrischen Messsonden für Patienten < 5 kg Körpergewicht (OxyAlert NIRS Cerebral neonatal regional oxygen saturation sensor; Covidien) verwendet. Die selbsthaftenden Sonden werden auf der Stirn der Kinder aufgeklebt, sodass ein gleichmäßiger Druck während den Messungen gewährleistet ist. Vor Beginn einer Messung kalibriert sich das Gerät selbst und zeigt bei schlechten Lichtverhältnissen eine Warnung an, wodurch technisch unzureichende Messbedingungen vermieden werden sollen.

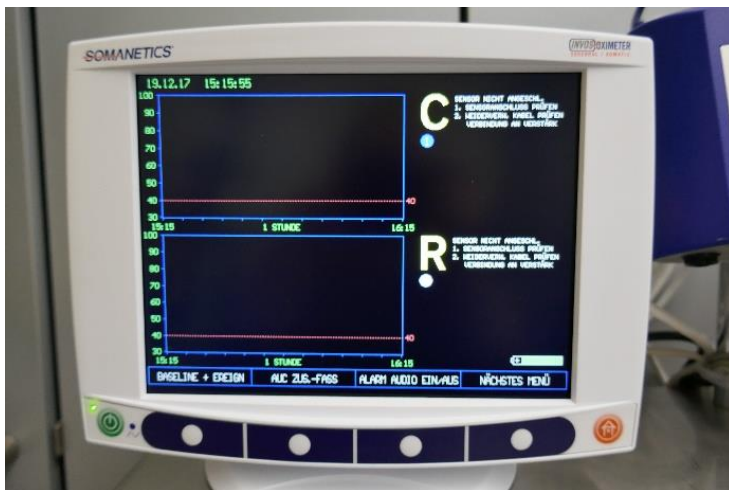


Abbildung 8: Das INVOS 5100 Cerebral Oximeter

2.6.1 Physikalische Prinzipien

Das INVOS 5100 Cerebral Oximeter emittiert durch eine LED-Diode nahinfrarotes Licht mit zwei verschiedenen Wellenlängen (730 und 810nm). Im Gewebe erfährt es zum einen durch Streuung und zum anderen durch Absorption an den Chromophoren einen Intensitätsverlust (30). In derselben Sonde wird es anschließend deutlich schwächer wieder detektiert. Zu den relevanten Chromophoren, welche infrarotes Licht absorbieren, zählen oxygeniertes Hämoglobin, desoxygeniertes Hämoglobin, Wasser und Melanin. Die Chromophoren besitzen spezifische Extinktionskoeffizienten. Dies erlaubt die Berechnung von Konzentrationsänderungen mittels des gemessenen Absorptionsspektrums basierend auf dem modifizierten Lambert-Beer-Gesetz (87).

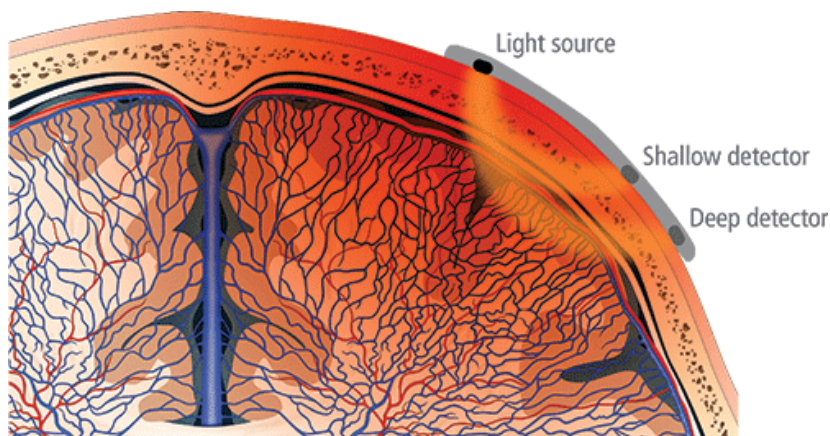
$$A = \varepsilon \times c \times d$$

[A: Absorption; ε : Extinktionskoeffizient; c: Konzentration, d: optische Weglänge]

Die Weglänge der Photonen ist somit zur Angabe der absoluten Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin notwendig. Da aber der Laufweg der Photonen aufgrund der sehr unterschiedlichen Streuung nicht genau angegeben werden kann, wird er in den meisten kommerziellen NIRS Geräten mittels der Time of flight (TOF) abgeschätzt und das Lambert-Beer-Gesetz damit modifiziert (30).

Die Messsonde des INVOS 5100 Cerebral Oximeters enthält zwei Photodioden, die im Abstand von 3 und 4 cm von der Lichtquelle als Detektoren dienen. Die Eindringtiefe eines durchschnittlichen Lichtstrahls in das Gewebe nimmt mit dem Abstand zur Lichtquelle zu, wodurch die Tiefeneinstellung erzielt wird (88). Der proximale Detektor liefert somit vorwiegend Werte des oberflächlichen Gewebes, während der distale Detektor Messwerte hauptsächlich aus tiefer liegenden Gewebeschichten des frontoparietalen Cortex liefert (9). Mit einem an die pädiatrische Anatomie angepassten, nicht publizierten, Algorithmus werden die beiden Werte im INVOS 5100C Gerät voneinander subtrahiert, um Absorptionen im Haut- und Schädelgewebe heraus zu rechnen (89).

Von den erhaltenen Sauerstoffgewebesättigungswerten sollen, laut Herstellerangaben, annähernd 85% aus dem intrakraniellen Gewebe unterhalb der Sonde stammen (28), (9), (85). Dadurch sollen extrakranielle Einflüsse auf die Messung der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung reduziert werden (89). Wie präzise die oberflächliche Absorption aber tatsächlich herausgerechnet wird, bleibt aufgrund des nicht veröffentlichten Algorithmus offen.



The INVOS™ system uses two depths of light penetration to subtract out surface data, resulting in a regional oxygenation value for deeper tissues.

Abbildung 9: Sondenapplikation und Lichtausbreitung des INVOS 5100 Cerebral Oximeters (90)

2.6.2 Messparameter

Die genauen theoretischen Zusammenhänge und Hintergründe der INVOS Gerätetechnik sind nicht publiziert, wodurch eine exakte Interpretation der Messparameter erschwert wird. Wie das O2C-Gerät misst auch das INVOS 5100 Cerebral Oximeter die regionale zerebrale Sauerstoffgewebesättigung (cSO₂). Der Sauerstoffgewebesättigungswert entspricht dabei dem Verhältnis von oxygeniertem Hämoglobin (HbO₂) zum totalen Hämoglobin (HbT) im Bereich unter der Messsonde (91), (89). Die Messtiefe unterhalb der Sonde wird mit 2 cm von der Hautoberfläche angegeben. Bisher gibt es noch keine einheitlich festgesetzten cSO₂ Normwerte für die Messung der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung bei Kindern.

2.7 Statistische Auswertung

Wir werteten die Ergebnisse mithilfe der Programme SigmaPlot® (Systat Software GmbH, Erkrath, Version 13) und SPSS (Version 24.0.0. IBM-Statistics) aus. Alle genannten Ergebnisse werden, wie jeweils anwendbar, als Median (Range), Mittelwert (\pm SD), n (%) oder 95%CI (lower limit, higher limit) angegeben. Wir bewerteten einen Wert als statistisch signifikant bei einem p-Wert $< 0,05$. Unsere Messungen zur Evaluierung der O2C-Messmethode wurden mittels Shapiro-Wilk-Test zunächst auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Daten wurden mittels t-Test, nicht normalverteilte Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert.

2.7.1 Pearson-Korrelation

Mithilfe der Pearson-Korrelation wurde der Zusammenhang der oberflächlichen mit den tiefen Messparametern des O2C untersucht. Auch beim Methodenvergleich wurden die Messwerte des O2C und des INVOS 5100C auf eine mögliche Korrelation untersucht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) beschreibt einen linearen Zusammenhang zwischen 2 Werten. Der Pearson Korrelationskoeffizient reicht von -1 bis 1. Ein Wert von 1 signalisiert dabei eine vollständige positive Korrelation, -1 steht für eine vollständig negative Korrelation und ein Wert von 0 spricht für eine fehlende Korrelation (15). Bewertet wurde der Korrelationskoeffizient r nach Evans (1996) mit $r < 0,2$ als schwache und bei $r = 0,6-0,8$ als starke Korrelation.

2.7.2 unabhängiger T-Test und Mann-Whitney-U-Test

Der Vergleich von Mittelwerten normalverteilter Daten erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben. Zur Testung nicht normalverteilter Daten zweier unabhängiger Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

2.7.3 Chi-Quadrat-Test

Bei einem nominalen Skalenniveau wurde der Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen angewandt.

2.7.4 Bland-Altman-Plot

Zum Vergleich der beiden Messmethoden des INVOS 5100C und des O2C-Gerätes wurde die Bland-Altman Analyse angewandt. Der Bland-Altman-Plot, bei dem der Mittelwert beider Messwerte gegen die Differenz zwischen den Messmethoden aufgetragen wird, überprüft die Übereinstimmung zweier Messmethoden (92), (93). Wenn die Mittelwert-Differenz 0 beträgt, besteht keine Bias zwischen den beiden Messmethoden. Eine signifikante Differenz der beiden Mittelwert-Differenzen korrespondiert dagegen mit einem signifikanten Bias. Die Übereinstimmung zwischen den Messmethoden wird weiter über die „limits of agreement“ (LoA) Methode quantifiziert. Die Ermittlung dieser statistischen Grenzen erfolgt basierend auf dem Mittelwert und der Standardabweichung der Differenzen bei den Untersuchungsmethoden (93). Dabei wird das lower limit (LL) und das upper limit (UL) sowie das exakte korrespondierende 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Dadurch wird dann ein Intervall gekennzeichnet, in welchem voraussichtlich 95% der Messwert-Differenzen zwischen beiden Messmethoden liegen (92). Aufgrund der Streubreite der Messwerte (biologische Diversität) wurden unsere Messwerte vor der Analyse logarithmisch transformiert.

2.7.5 Varianzanalyse (ANOVA)

Eine ANOVA wurde zum Mittelwertvergleich der O2C-Parameter der unterschiedlichen zerebralen Messtellen verwendet und bei einem p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Auch die Reproduzierbarkeit beider Messgeräte wurde mit einer one-way ANOVA ermittelt (94).

Durch den Vergleich der „within subject“ Standardabweichung der beiden Messmethoden kann nach Arri et al. die Präzision der Geräte abgeschätzt

werden (95). Dabei sprechen höhere Werte für eine schlechtere Reproduzierbarkeit. Das korrespondierende 95% Konfidenzintervall wurde mit $\pm 1.96 \times SD_w / \sqrt{(2n(m - 1))}$ ermittelt, wobei n die Anzahl an Patienten und m die Anzahl an Messungen angibt. Der geschätzte Reproduzierbarkeitskoeffizient (RepC) ist definiert als $1.96 \times \sqrt{2} \times SD_w$.

2.7.6 Diagramme

Die Auswertungen der vorliegenden Arbeit wurden in Form von Korrelations- und Boxplot-Diagramme dargestellt. Korrelationsdiagramme wurden verwendet, um den Zusammenhang der einzelnen Messwerte zwischen der oberflächlichen und der tiefen O2C-Messung aufzuzeigen. Anhand der Boxplot-Diagramme wurden die einzelnen Messparameter des O2C an den verschiedenen zerebralen Messstellen sowie die, an rechter und linker Schläfe gemessene, Vorlaufstrecke verglichen. Das obere und das untere Quartil (75. und 25. Perzentile) bildet die Grenzen einer Box. Der Median wird hierbei durch die Linie innerhalb der Box gekennzeichnet. Die Gesamtlänge der Box entspricht wiederum dem Interquartilsabstand und stellt ein Maß für die Streuung der Daten dar. Die sogenannten Whisker zeigen die Werte bis zur 90. bzw. 10. Perzentile an.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv Teil 1 und Teil 2

Für Teil 1 und Teil 2 unserer Studie zur Evaluierung der O2C-Messmethode hinsichtlich unterschiedlicher Messstellen und erfassten Tiefenbereichs wurde dasselbe Patientenkollektiv verwendet.

Dazu wurden 48 Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern und einem durchschnittlichen Alter von 102,1 Tagen ($\pm 75,3$) in unsere Studie eingeschlossen. Davon waren 22 Säuglinge weiblich und 26 Säuglinge männlich. Ihr Durchschnittsgewicht beträgt 4,9 kg ($\pm 1,4$) und die Durchschnittsgröße beträgt 57,1 cm ($\pm 6,8$).

In unsere Messungen wurden sowohl palliative als auch korrigierbare Herzfehler eingeschlossen. 3 der Kinder wiesen eine Pulmonalstenose, 10 einen AVSD, 9 einen VSD sowie 4 eine ISTA auf. Weiter zeigten 5 der Kinder die Diagnose einer Fallot-Tetralogie, 6 einer D-TGA sowie 7 eines HLHS. 1 Kind wies ein Bland-White-Garland-Syndrom, 2 Kinder eine Trikuspidalklappenatresie und 1 Kind eine totale Lungenfehlmündung auf.

Ergebnisse

Tabelle 2: Patientenkollektiv der Messungen zur Evaluierung der O2C-Methode

Patientenzahl	48
Geschlecht (w:m)	22:26
Alter [d]	102,1 (\pm 75,3) 108,5 (6,0-318,0)
Gewicht [kg]	4,9 (\pm 1,4) 4,5 (2,9-8,5)
Größe [cm]	57,1 (\pm 6,8) 57,0 (48,0-73,5)
VIS	7,9 (\pm 5,6) 7,1 (0-23,8)
MAD [mmHg]	55,6 (\pm 8,3) 55,0 (40,0-80,0)
pH-Wert	7,4 (\pm 0,05) 7,4 (7,3-7,5)
paCO2 [mmHg]	42,3 (\pm 5,6) 41,9 (30,9-55,7)
Hb [g/dl]	12,8 (\pm 2,5) 12,8 (7,1-12,8)
Laktat [U/l]	1,3 (\pm 0,8) 1,0 (0,4-4,1)

Anmerkung: Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung (1. Zeile) und Median mit Range (2. Zeile) angegeben.

3.2 Ergebnisteil 1

3.2.1 Vergleich der verschiedenen zerebralen Messstellen der O2C-Messmethode

Die Erhebung der cSO₂-, rHb- sowie cFlow- und cVelocity-Werte mittels O2C erfolgte, wie oben beschrieben, jeweils rechts und links an der Stirn und an der Schläfe der Patienten. Hierfür wurden 48 Messungen durchgeführt (s.Tab. 4). Da die Kriterien für eine Normalverteilung nicht erfüllt waren, wurde zur Auswertung der folgenden Ergebnisse der Krustal-Wallis-Test verwendet.

Ergebnisse

Tabelle 3: O2C-Messparameter an unterschiedlichen zerebralen Messstellen

	Stirn rechts	Stirn links	Schläfe rechts	Schläfe links
cSO2 [%]	58,0 (39,0-84,0)	60,0 (31,0-80,0)	58,5 (36,0-84,0)	60,0 (13,0-79,0)
rcHb [AU]	72,0 (36,0-130,0)	67,0 (52,0-124,0)	73,5 (45,0-124,0)	75,0 (40,0-113,0)
cFlow [AU]	244,0 (96,0-642,0)	255,5 (109,0-489,0)	250,5 (143,0-651,0)	241,0 (156,0-642,0)
cVelocity [AU]	67,0 (50,0-88,0)	68,0 (53,0-83,0)	70,0 (58,0-94,0)	68,0 (50,0-93,0)

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

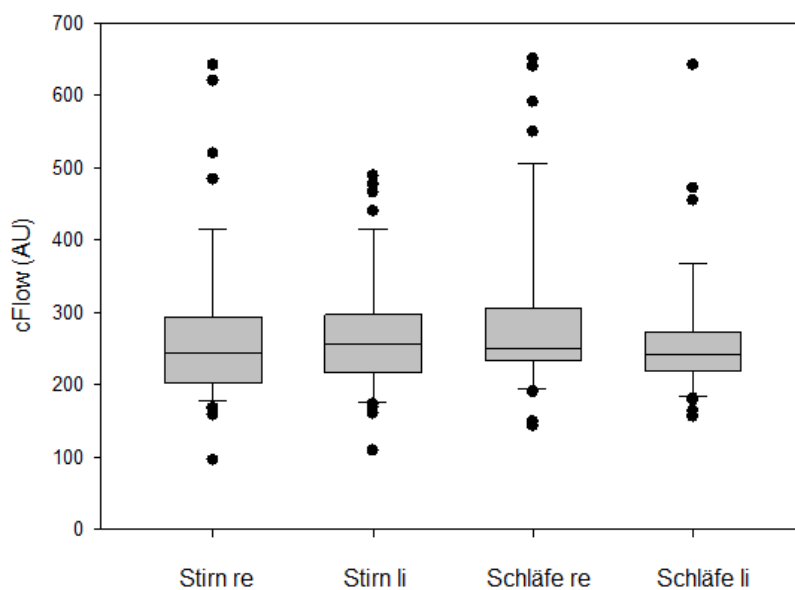


Abbildung 10: Relativer zerebraler Blutfluss (cFlow) gemessen jeweils rechts und links an Stirn und Schläfe

Der relative zerebrale Blutfluss (cFlow) zeigte zwischen den unterschiedlichen Messstellen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,302$).

Ergebnisse

Der Median (Range) betrug an der Stirn rechts 244,0 (96,0-642,0) und links 255,5 (109,0-489,0) beziehungsweise an der Schläfe rechts 250,5 (143,0-651,0) und links 241,0 (156,0-642,0). Die cFlow-Messungen unterschieden sich folglich nicht zwischen den vier genannten Messstellen am Kopf von Säuglingen.

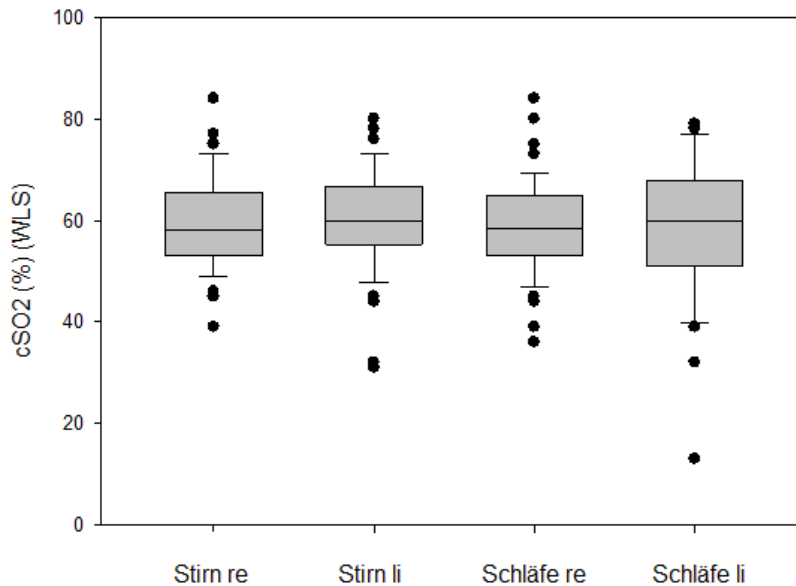


Abbildung 11: Zerebrale Sauerstoffgewebesättigung (cSO₂) gemessen jeweils an Stirn und Schläfe

Auch die Messwerte der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung (cSO₂) unterschieden sich zwischen den Messstellen nicht signifikant ($p=0,82$). Die Mediane (Range) betragen an der Stirn rechts 58,0 (39,0-84,0) und links 60,0 (31,0-80,0) sowie an der Schläfe rechts 58,5 (36,0-84,0) und links 60,0 (13,0-79,0).

Ergebnisse

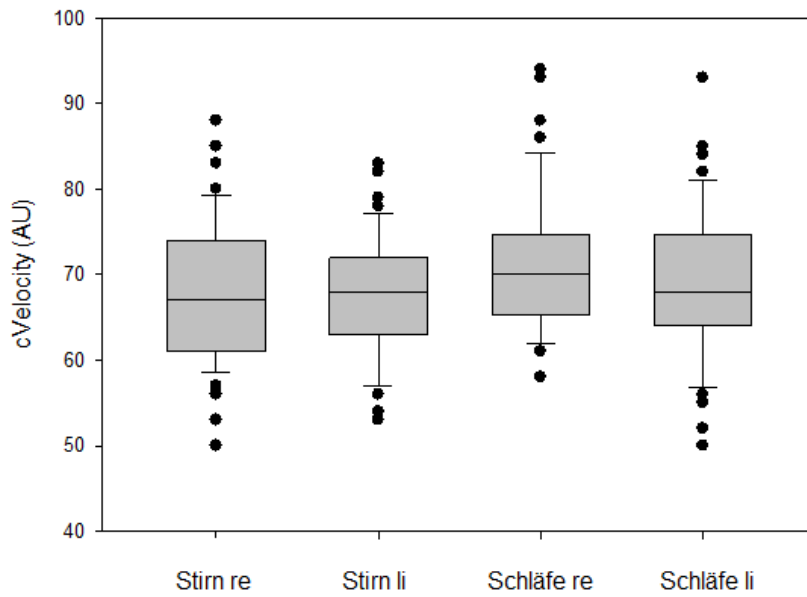


Abbildung 12: Zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (cVelocity) gemessen jeweils an Stirn und Schläfe

Die gemessenen cVelocity-Werte zeigten zwischen den Messstellen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,64$). Die Mediane (Range) betragen hier 67,0 (50,0-88,0) beziehungsweise 68,0 (53,0-83,0) an der Stirn rechts und links und 70,0 (58,0-94,0) beziehungsweise 68,0 (50,0-93,0) an der Schläfe rechts und links.

Ergebnisse

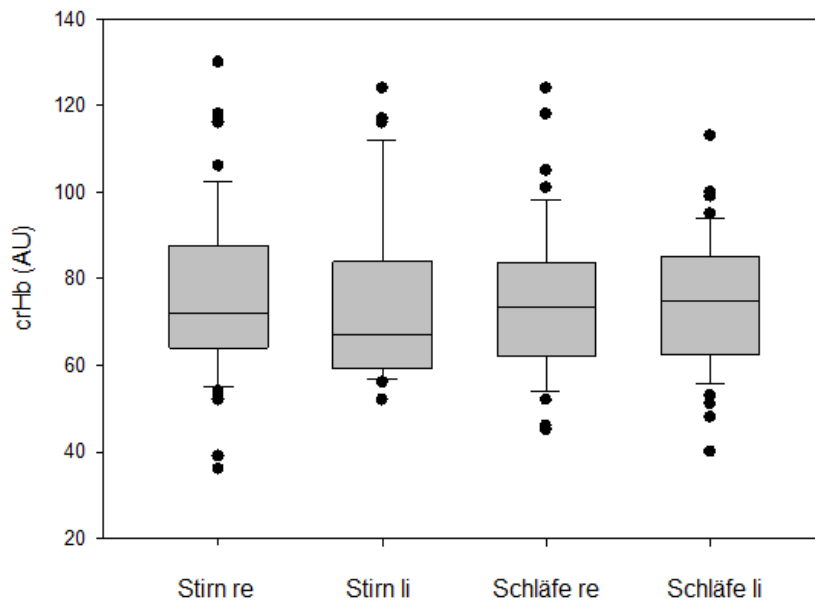


Abbildung 13: Relative zerebrale Hämoglobinmenge (crHb) gemessen jeweils an Stirn und Schläfe

Die Mediane (Range) an Stirn rechts 72,0 (36,0-130,0) und links 67,0 (52,0-124,0) sowie an Schläfe rechts 73,5 (45,0-124,0) und links 75,0 (40,0-113,0) unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,74$). Es gab also auch zwischen den an Stirn und Schläfe gemessenen crHb-Werten keinen signifikanten Unterschied.

3.3 Ergebnisteil 2

3.3.1 Vergleich der Vorlaufstrecke

Vor den Messungen zum erfassten Tiefenbereich der O2C-Methode wurde die Vorlaufstrecke von der Hautoberfläche bis zum Hirngewebe mittels Ultraschall ermittelt. Der Seitenvergleich von rechter und linker Schläfe sollte zeigen, ob es anatomische Unterschiede in der Vorlaufstrecke gibt, welche die O2C-Messungen beeinflussen könnten.

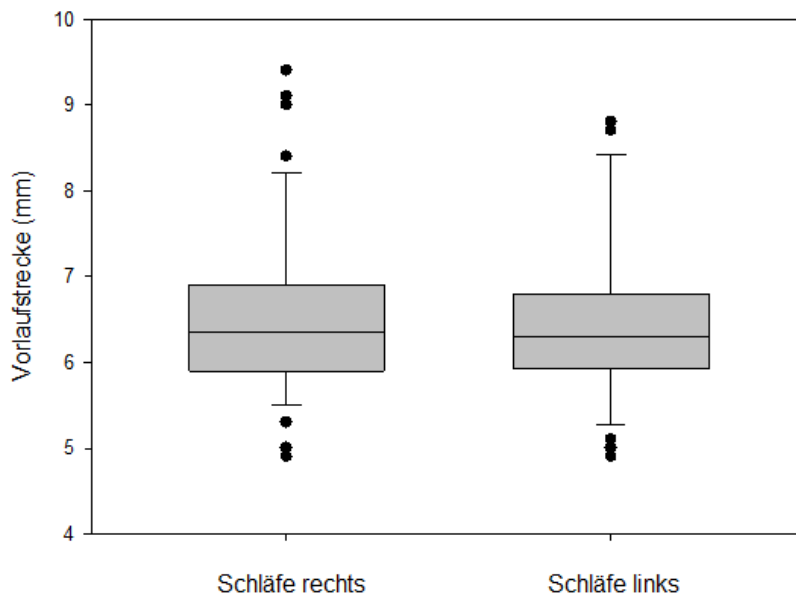


Abbildung 14: Mittels Ultraschall gemessene zerebrale Vorlaufstrecke in mm

Die zerebrale Vorlaufstrecke unterschied sich nicht signifikant ($p=0,997$) zwischen rechter und linker Schläfe. Der Median (Range), der an der rechten Schläfe gemessenen Strecke, betrug 6,35 mm (4,9 - 9,4) und an der linken 6,3 mm (4,9 - 8,8).

3.3.2 Vergleich der Messergebnisse mit der oberflächlichen und der tiefen Sonde des O2C-Gerätes

An der Schläfe der Patienten wurden die Messungen, wie oben beschrieben, sowohl mit der tiefen (15 mm) als auch mit der oberflächlichen Sonde (4 mm) durchgeführt, um Aussagen über den erfassten Tiefenbereich des O2C treffen zu können.

Durch die zuvor sonographisch bestimmte Vorlauftiefe konnten wir zeigen, dass sich im Median nach 6,35 mm rechts und nach 6,3 mm links Hirngewebe befindet. Die oberflächliche Sonde kann somit kein Hirngewebe messen, wohingegen mit der tiefen Sonde Hirngewebe sicher erfasst wird.

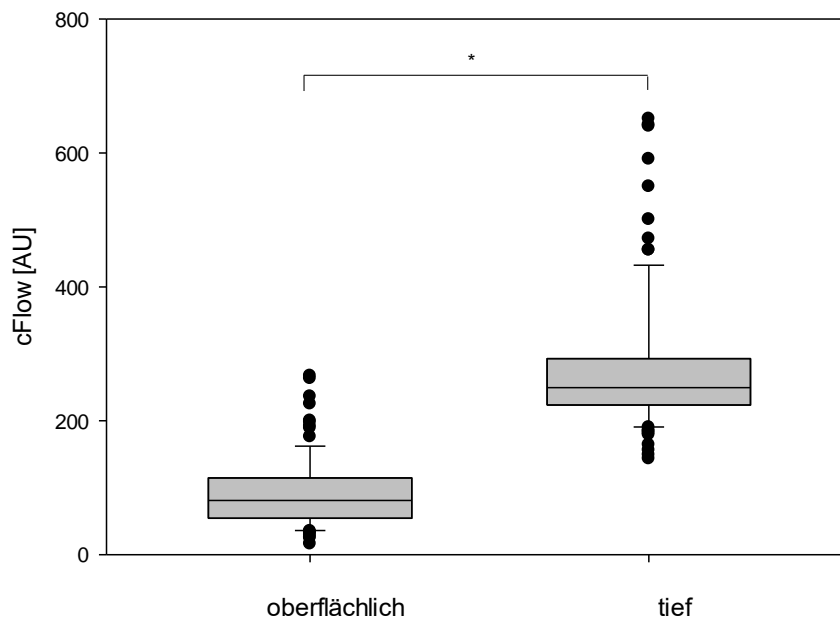


Abbildung 15: Vergleich des oberflächlich gemessenen zerebralen Blutflusses (cFlow) mit dem tief gemessenen cFlow

Anmerkung: * statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die cFlow-Werte unterschieden sich zwischen tief und oberflächlich signifikant ($p \leq 0,001$). Mit der tiefen Sonde wurde ein Mittelwert (\pm SD) von 277,0 (\pm 103,9) gemessen. Der Mittelwert (\pm SD) des oberflächlich gemessenen cFlow betrug 91,5 (\pm 53,1). Es zeigte sich zudem keine signifikante Korrelation zwischen den Werten des mit der oberflächlich und mit der tiefen Sonde gemessenen zerebralen Blutflusses (cFlow) ($p=0,199$; $r=0,132$).

Ergebnisse

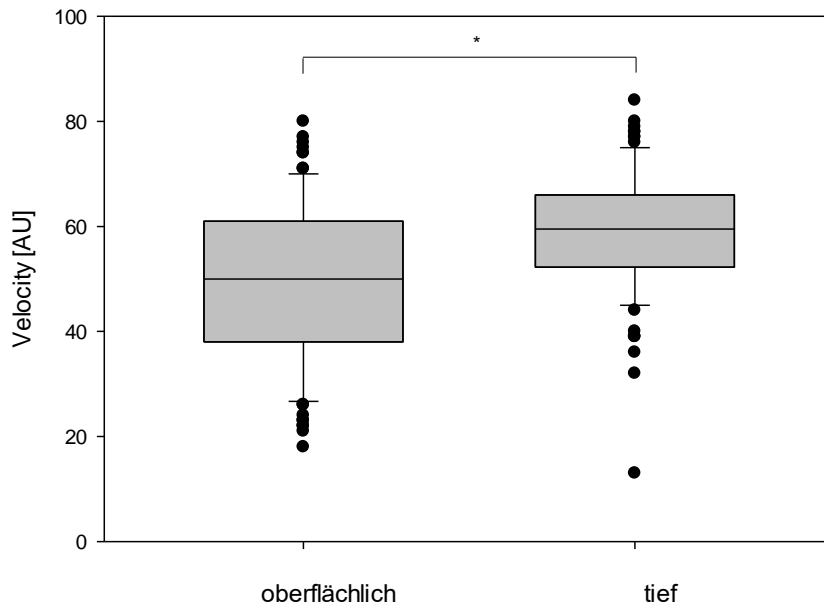


Abbildung 16: Vergleich der oberflächlich gemessenen Velocity mit der tief gemessenen Velocity
Anmerkung: * statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die mit der oberflächlichen und mit der tiefen Sonde gemessene Velocity unterschied sich signifikant ($p \leq 0,001$). Bei der tiefen Messung ergaben sich Velocity-Werte mit einem Mittelwert (\pm SD) von $58,9 (\pm 11,6)$. Die oberflächlich gemessenen Velocity-Werte ergaben einen Mittelwert (\pm SD) von $49,9 (\pm 15,2)$. Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Werten der mit der oberflächlichen und mit der tiefen Sonde gemessenen Velocity ($p=0,283$; $r=0,111$).

Ergebnisse

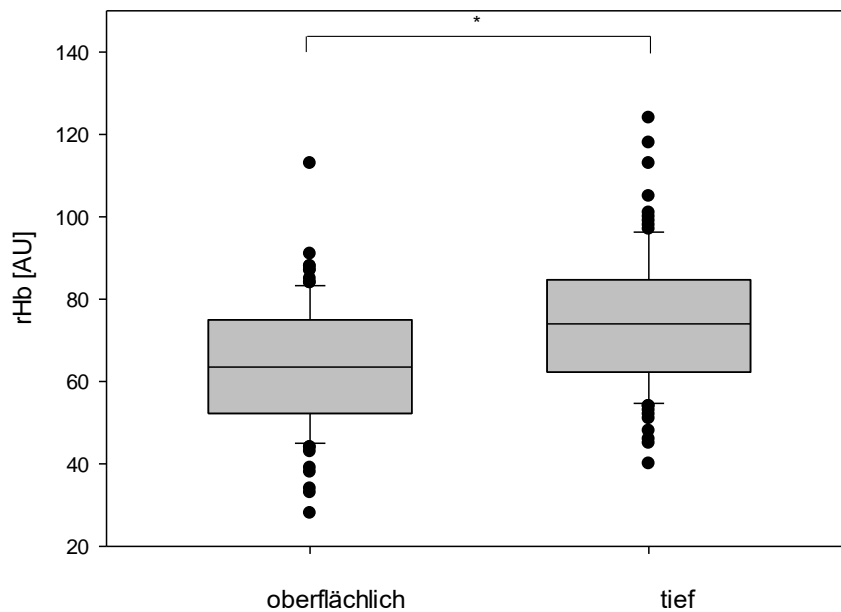


Abbildung 17: Vergleich der oberflächlich gemessenen relativen Hämoglobinmenge (rHb) mit dem tief gemessenen rHb
Anmerkung: * statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Zwischen den tief und den oberflächlich gemessenen rHb-Werten ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$). Der Mittelwert (\pm SD) des tief gemessenen rHb betrug 74,6 (\pm 16,2). Oberflächlich ergab sich ein Mittelwert (\pm SD) von 63,4 (\pm 14,8). Die relative Hämoglobinmenge der tiefen Messung korrelierte signifikant positiv mit der oberflächlichen Messung ($p < 0,001$; $r = 0,371$).

Ergebnisse

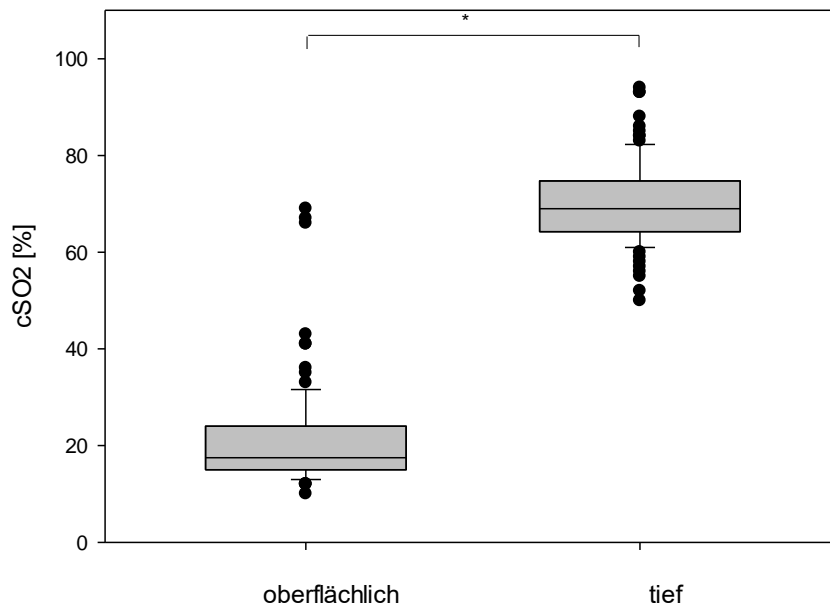


Abbildung 18: Vergleich der oberflächlich gemessenen zerebralen Sauerstoffgewebesättigung (cSO2) mit der tief gemessenen cSO2

Anmerkung: * statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Die oberflächlich und die tief gemessene cSO2 unterschied sich signifikant ($p \leq 0,001$). Mit der tiefen Sonde ermittelten wir cSO2-Werte mit einem Mittelwert (\pm SD) von 70,2 (\pm 8,6). Oberflächlich ergaben sich cSO2-Werte mit einem Mittelwert (\pm SD) von 21,2 (\pm 10,7). Die cSO2-Werte aus der tiefen Messung korrelierten signifikant positiv mit den cSO2-Werten aus der oberflächlichen Messung ($p > 0,001$; $r = 0,391$).

3.4 Ergebnisteil 3

3.4.1 Patientenkollektiv des Methodenvergleichs O2C versus INVOS 5100 C

Für die Vergleichsmessungen zwischen dem INVOS 5100C und dem O2C wurden 42 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 91 Tagen ($\pm 106,9$) gemessen. 19 der Säuglinge waren weiblich und 23 männlich, das durchschnittliche Gewicht lag bei 4,4 kg ($\pm 1,8$). In diese Patientengruppe wurden sowohl Kinder mit einem univentrikulären als auch Kinder mit einem biventrikulären Kreislauf aufgenommen. Unter den Kindern mit extrakardialen Malformationen hatte jeweils ein Kind ein Steißbeinteratom, eine Gallengangatresie, ein Hepatoblastom, eine Analatresie, ein Bauchwanddefekt, eine Zwerchfellhernie, eine Omphalocele sowie eine Hiatushernie. Zudem wurden 2 der Kinder aufgrund eines Lobäremphysems behandelt. Unter den Kindern mit Herzfehlern wiesen 5 der Kinder einen VSD, 2 eine ISTA, 5 ein AVSD, 7 ein HLHS, 2 eine D-TGA sowie 8 eine Fallot-Tetralogie auf. Als weitere kardiologische Diagnosen wiesen 1 Kind ein Bland-White-Garland-Syndrom, 1 Kind eine Pulmonalatresie und 1 Kind eine Totale Lungenfehlmündung auf.

Ergebnisse

Tabelle 4: Patientenkollektiv der Vergleichsmessungen O2C vs INVOS 5100C

Patientenzahl	42
Geschlecht (w:m)	19:23
Alter [d]	91 ($\pm 106,9$) 30 (1-350)
Gewicht [kg]	4,4 ($\pm 1,8$) 4,0 (2,0-9,0)

Anmerkung: Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung (1. Zeile) und Median mit Range (2. Zeile) angegeben.

3.4.2 Vergleich der Reproduzierbarkeit O2C versus INVOS 5100 C

Zur Evaluierung der Reproduzierbarkeit der gemessenen cSO₂-Werte beider Geräte, wurden die Messungen jeweils 5 Mal mit jeder Messmethode an derselben Stelle an der Stirn der Patienten wiederholt.

Die Reproduzierbarkeit der jeweiligen Messmethode wurde dabei durch die mittlere „within subject“ Standardabweichung (SD_w) innerhalb der 5 Messungen abgeschätzt.

Dabei ermittelten wir bei den Messungen mittels INVOS 5100C eine mittlere „within subject“ Standardabweichung (SD_w) von 3,0% (95%CI 2,7; 3,3) und bei den Messungen mittels O2C eine mittlere SD_w von 3,3% (95%CI 3,0; 3,7). Der korrespondierende Reproduzierbarkeitskoeffizient (RepC) betrug beim INVOS 5100C 8,4 versus 9,2 beim O2C.

Ergebnisse

Tabelle 5: Reproduzierbarkeit und mittlere cSO₂-Werte je Messgerät

Messgerät	cSO ₂ ±SD (%)	SD _w (%)	95%CI (%)	RepC
INVOS 5100C	68±11	3,0	2,7 - 3,3	8,4
O2C	62±10	3,3	3,0 – 3,7	9,2

Anmerkung: n=42; cSO₂= zerebrale Sauerstoffgewebesättigung als Mittelwert über 5 Messungen; SD= Standardabweichung; SD_w= „within subject“ Standardabweichung; 95% CI= 95% Konfidenzintervall; RepC= Reproduzierbarkeitskoeffizient;

3.4.3 Vergleich der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung O2C versus INVOS 5100 C

Zur Evaluierung der Unterschiede zwischen den mittels O2C und mittels INVOS 5100C erhobenen Messwerten, wurde bei 42 Kindern die zerebrale Sauerstoffgewebesättigung in 5 Messungen nacheinander mit beiden Geräten erhoben. Zwischen beiden Messmethoden ergab sich eine signifikante positive Korrelation ($r= 0,78$; $p<0,001$). Die mittlere Differenz der cSO₂-Werte (INVOS-O2C) der 5 gepaarten Messungen pro Kind ist im Folgenden aufgrund der biologischen Diversität der Messungen mit logarithmierten Werten als Bland-Altman-Plots visualisiert.

Ergebnisse

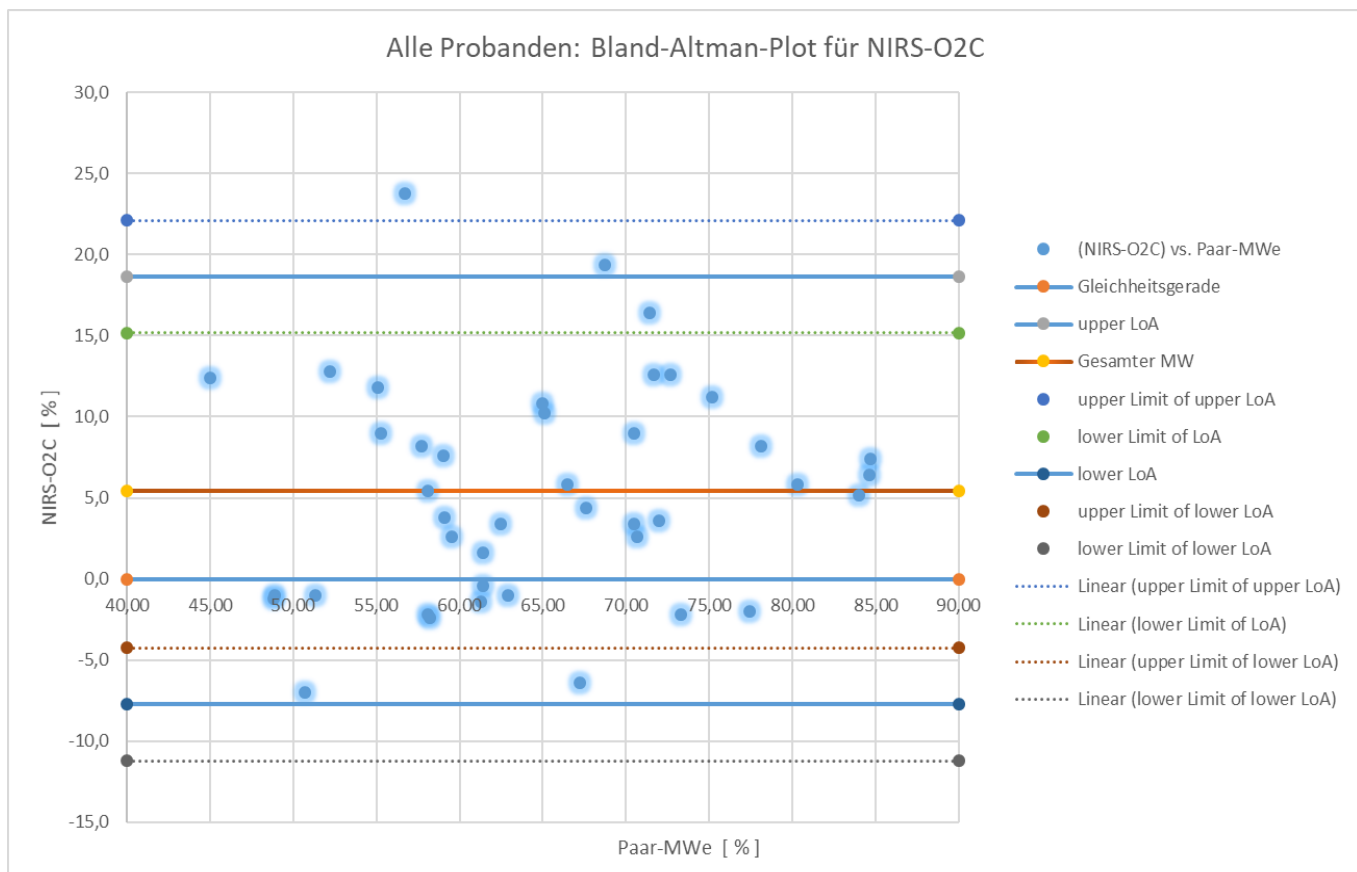


Abbildung 19: $n=42$. Bland-Altman Plot zum Vergleich O2C vs. INVOS 5100C (Abszisse= cSO_2 -Durchschnitte beider Messmethoden; Ordinate= Differenz der cSO_2 -Werte)

Die Mittelwerte der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung über 5 Messungen betragen pro Kind $68 \pm 11\%$ (95%CI 64%; 71%) mit dem INVOS 5100 C gemessen und $62 \pm 10\%$ (95%CI 59%; 65%) mit der O2C-Messmethode. Die Limits of Agreement (LoAs) aus den Mittelwerten der 5 replizierten Messungen ergaben ein UL von 7,7 (95%CI 5,5; 11,5) und ein LL von -18,3 (95%CI -16,1; -22,1). Insgesamt zeigte sich bei den gemittelten cSO_2 -Werten eine systematische Abweichung zwischen den beiden Messmethoden, wobei die O2C-Messmethode systematisch niedrigere cSO_2 -Werte maß. Es ergab sich ein signifikantes Bias mit einem Median (Range) von 5,2% (4,8 - 5,7). Dabei gab es cSO_2 -Differenzen mit einem Maximum von mehr als 20% zwischen beiden Messmethoden.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Vergleich der unterschiedlichen zerebralen Messstellen ergab für die O2C-Messparameter cSO₂, rcHb, rcFlow und rcVelocity bei Säuglingen keinen signifikanten Unterschied.

Die mittels Ultraschall ermittelte Vorlaufstrecke von der Hautoberfläche bis zum Hirngewebe ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen rechter und linker Schläfe der Patienten. Dabei wurde 4,9 mm als Minimalwert und 9,4 mm als Maximalwert der Vorlaufstrecke von Säuglingen <1 Jahr gemessen.

Bei dem Vergleich der oberflächlich (4 mm) mit den tief gemessenen (15 mm) Messparametern des O2C zeigten sich sowohl für den cFlow, die cVelocity als auch für die cSO₂ und den cHb signifikant unterschiedliche Werte.

Beim Vergleich der Reproduzierbarkeit der mittels O2C und INVOS 5100C gemessenen cSO₂-Werte wurde eine minimal niedrigere „within subject“ Standardabweichung des INVOS 5100C festgestellt (3,0% versus 3,3%).

Der Vergleich der cSO₂-Werte ergab ein signifikantes Bias mit einem Median von 5,2% zwischen den Messmethoden. Mittels INVOS 5100C ermittelten wir mittlere cSO₂-Werte von 68±11% und mittels O2C 62±10%. Dabei verzeichneten wir einzelne cSO₂-Abweichungen mit einer Differenz von über 20%.

4 Diskussion

Aufgrund verbesserter Therapiekonzepte erreichen mittlerweile über 85% der Kinder mit angeborenem Herzfehler das Erwachsenenalter (54). Langzeitstudien weisen dabei häufig entwicklungsneurologische Auffälligkeiten im Vergleich zur gesunden Altersgruppe nach (63), (62). Daher rückt die Verbesserung des neurologischen Outcomes dieser Patientengruppe in den Fokus der klinischen Forschung. Man geht davon aus, dass unter anderem Störungen der zerebralen Perfusion für einen schlechteren neurologischen Outcome bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern verantwortlich sind (58). Mehrere Studien zeigen eine Assoziation von perioperativen Abfällen der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung (cSO₂) mit einem schlechteren neurologischen Outcome der Patienten (65), (66), (59). Aus diesem Grund gewinnt die Etablierung einer validen und einfach durchführbaren Messmethode der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung mehr und mehr an Bedeutung. Momentan befindet sich die Nahinfrarotspektroskopie in vielfacher klinischer Erprobung als Neuromonitoring bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (96). Eine neuere und ebenfalls vielversprechende Messmethode des lokalen zerebralen Sauerstoffmetabolismus stellt das „Oxygen to see“ (O₂C) dar. Wir analysierten in unserer Studie die Methode O₂C hinsichtlich unterschiedlicher Messorte am Kopf von Säuglingen und Neonaten mit angeborenem Herzfehler. Darüber hinaus evaluierten wir die Methode hinsichtlich ihres erfassten Tiefenbereichs. In einem dritten Teil der Studie wurde das O₂C außerdem mit der bereits etablierten kommerziell erhältlichen Nahinfrarotspektroskopie (INVOS 5100 Cerebral Oximeter) auf Reproduzierbarkeit und Übereinstimmung der cSO₂-Werte verglichen.

4.1 Evaluierung der O2C-Messmethode

Das „Oxygen to see“ (O2C), stellt eine nichtinvasive Messmethode dar, die auf der Kombination aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie beruht. Im Vergleich zu der Methode der Nahinfrarotspektroskopie gibt es bislang deutlich weniger Studien zur Messung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus mit der O2C-Messmethode.

Schon 2002 zeigten aber Walter et al. bei Messungen an narkotisierten Schweine, dass die O2C-Messmethode ein kontinuierliches und nicht-invasives Monitoring der Parameter der zerebralen Mikrozirkulation erlaubt (97). Als Neuromonitoring geeignet sahen auch Sommer et al. die O2C-Messmethode nach ihren Messungen der kortikalen Mikrozirkulation während neurochirurgischen Aneurysma-Operationen (98). Klein et al. evaluierten die O2C-Messmethode, indem sie bei Kraniotomien die CO₂-Vasoreaktivität der zerebralen Autoregulation durch einen signifikanten Anstieg des rcFlow bei erhöhtem paCO₂ zeigen konnten (99).

Bisher wurden nur wenige Studien zur Anwendung des O2C bei Neugeborenen und Säuglingen durchgeführt, insbesondere nicht bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Schindler et al. stellten zum Beispiel bei Messungen an 48 Kindern unter 14 Jahre während einer Herzoperation fest, dass die O2C-Messmethode geeignet ist, bereits kleinste Veränderungen des relativen Blutflusses und der Sauerstoffgewebesättigung in Haut-, Muskel- und Darmgewebe zu detektieren (100). Des Weiteren wendeten Martini et al. in ihrer Studie die O2C-Methode bei 22 Kindern unter 14 Monaten während einer kranioplastischen Operation an und befanden die O2C-Messmethode als nützlich zur Überwachung der zerebralen Hämodynamik (101). Auch frühere Studien unserer Arbeitsgruppe bewerteten das O2C als vielversprechendes nichtinvasives Neuromonitoring zur Überwachung der perioperativen zerebralen Oxygenierung und Perfusion bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (10), (55).

4.2 Messstellen am Kopf von Säuglingen

Zur Evaluierung des O2C als Neuromonitoring bei Säuglingen wurden die cSO₂-, die rHb-, die Velocity- sowie die rcFlow-Werte jeweils rechts und links an Stirn und Schläfe der Patienten erhoben.

Unsere Messungen des relativen zerebralen Blutflusses zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den cFlow-Werten an den vier unterschiedlichen Lokalisationen. Genauso zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die an Stirn und Schläfe erhobenen cSO₂-, die rHb- und die Velocity-Werte. Bei einem Neuromonitoring mittels O2C würde es für alle vier Messparameter keinen signifikanten Unterschied machen, an welcher der genannten Stellen gemessen wird. Man kann davon ausgehen, dass bei Säuglingen sowohl die Sondenplatzierung an der Stirn als auch an der Schläfe geeignet für die Messungen des zerebralen Sauerstoffmetabolismus mittels O2C ist. Somit befinden wir die Etablierung einer einheitlichen Messstelle zur Erhebung der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung als nicht zwingend notwendig. Dieser Sachverhalt unterstreicht die leichte Durchführbarkeit der O2C-Messmethode im klinischen Alltag, da für eine valide Messung keine spezielle Sondenplatzierung am Kopf von Säuglingen nötig ist.

Bisher wurde noch keine Studie publiziert, die sich mit möglichen Unterschieden zerebraler Messstellen bei Säuglingen für die O2C-Messmethode beschäftigt. Studien von Phelps et al. und von Dodge-Khatami et al. fanden basierend auf Messungen mit NIRS ebenfalls keine Differenzen rechts und links frontal gemessener cSO₂-Werte (102), (103).

4.3 Tiefenbereich der O2C-Messmethode

Bevor wir die O2C-Messungen zum erfassten Tiefenbereich am Kopf von Säuglingen und Neonaten durchführten, ermittelten wir mittels Ultraschall bei allen Patienten die Vorlaufstrecke von der Hautoberfläche bis zum Hirngewebe. Dabei konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen der rechten und der linken Vorlaufstrecke finden. Daher sind wir bei den folgenden Messungen

Diskussion

davon ausgegangen, dass die Erhebung der Messparameter sowohl an der rechten als auch an der linken Schläfe der Säuglinge ohne signifikanten Unterschied durchführbar ist.

Durch das Ausmessen der zerebralen Vorlaufstrecke mittels Ultraschall konnten wir zudem anatomische Anomalitäten als Störfaktor der anschließenden Messungen ausschließen.

Als Minimalwert konnten wir 4,9 mm und als Maximalwert konnten wir rechts 9,4 mm (Median= 6,3 mm) und links 8,8 mm (Median= 6,35 mm) als Vorlaufstrecke bei Säuglingen < 1 Jahr ermitteln. So konnten wir bestätigen, dass die tiefe Sonde des O2C, mit einer angegebenen Detektionstiefe von 15 mm (82), zerebrales Gewebe misst. Dagegen misst die oberflächliche Sonde mit einer Detektionstiefe von 4 mm kein zerebrales, sondern oberflächlicher gelegene Gewebeschichten wie Haut und Knochen.

Die geringe interindividuelle Streubreite der erhobenen Vorlaufstrecke lässt zudem vermuten, dass die Durchlaufstrecke durch das Gewebe den erfassten Tiefenbereich bei den Patienten auf ähnliche Weise beeinflusst. Wir schließen daraus, dass die Vorlaufstrecke bei Kindern < 1 Jahr als Störfaktor der O2C-Messungen eine eher geringe Bedeutung besitzt. Um die Messungen des O2C in unterschiedlicher Gewebetiefe zu evaluieren, wurden an der gleichen Stelle, an der die Vorlauftiefe gemessen wurde, die O2C-Messparameter hintereinander mit der oberflächlichen und der tiefen Sonde erhoben.

Dabei ergaben sich für rcFlow, rcVelocity, rcHb und cSO₂ signifikant unterschiedliche Werte in unterschiedlicher Tiefe. Laut Herstellerangaben beträgt die Detektionstiefe der oberflächlichen Sonde 4 mm und der tiefen Sonde 15 mm. Unsere signifikant unterschiedlichen Messwerte der beiden Sonden bestätigen, dass die oberflächliche und die tiefe Sonde des O2C vollkommen unterschiedliche Gewebeareale messen. Mit der vorausgehenden Bestimmung der zerebralen Vorlaufstrecke konnten wir bereits zeigen, dass sich in 15 mm Gewebetiefe bei unseren Patienten zerebrales Gewebe befand.

Somit bestätigen unsere Ergebnisse, dass die Messsonde mit einer Eindringtiefe von 15 mm Gehirngewebe sicher erreicht, während die oberflächliche Sonde für zerebrale Messungen nicht geeignet ist.

Diskussion

Die zerebrale Autoregulation stellt sicherlich eine wichtige Variable der zerebralen Gewebeoxygenierung dar und sollte bei der Evaluierung des erfassten Tiefenbereichs mit bedacht werden. So dürften die Messparameter der tiefen Sonde den zerebralen Autoregulationsmechanismen unterliegen, wohingegen die Mikrozirkulation der Haut unter anderem Schwankungen des Blutdrucks wiedergibt. Wie in Kap.1.2. bereits dargelegt, sind die Mechanismen der zerebralen Autoregulation allerdings sehr komplex und noch nicht vollständig verstanden. Um mögliche Störgrößen zu minimieren, achteten wir auf das Vorliegen hämodynamisch stabiler Verhältnisse zum Messzeitpunkt (s. Tab. 2). So lag bspw. der paCO_2 als wichtiger Einflussparameter der zerebralen Gewebeoxygenierung bei unseren Patienten im Normbereich.

Bisher gibt es, nach unserem Kenntnisstand, keine weiteren Studien zum erfassten Tiefenbereich des O₂C, die einen Vergleich mit unseren Messergebnissen erlauben.

Wesentliche theoretische Erkenntnisse beruhen auf einer Arbeit von McCormick aus dem Jahr 1992 (104). Die Autoren konnten belegen, dass Licht im Wellenlängenbereich von 650-1000 nm Knochen des menschlichen Körpers durchdringen, zerebrales Gewebe erreichen und nach Reflektion an die Oberfläche analysiert werden kann (104). 1997 zeigten Nioka et al., dass mit einer Separation von 2,5 cm eine Messtiefe von 2 cm im Gehirn erreicht werden kann (79). Auch Rajan et al. weisen darauf hin, dass eine große Separation zu einer tiefen Messung führt, wohingegen eine kleine Separation oberflächliches Gewebe misst (80). Zusätzlich zur Separation wird die Detektionsstiefe auch von der Art des Gewebes und dem spezifischen Wellenlängenbereich beeinflusst, wodurch das O₂C unterschiedliche Messtiefen von ungefähr 100 μm bis 15 mm erreichen kann (5).

4.4 Vergleich der O2C-Messmethode mit der Nahinfrarotspektroskopie

Eine zum O2C vergleichbare Messmethode ist die Nahinfrarotspektroskopie. In den letzten Jahren ist diese Technik insbesondere in der Anästhesie und Intensivmedizin immer beliebter geworden (89). Zahlreiche Studien haben bereits eine gute Korrelation der mittels NIRS gemessenen zerebralen Sauerstoffgewebesättigung und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung gezeigt (44), (105), (106). Das in unserer Studie verwendete INVOS 5100C ist durch verschiedene Sonden sowohl am Kopf von Erwachsenen als auch bei Kindern anwendbar. Der Sensor generiert dabei durch eine LED-Diode zwei Wellenlängen an nahinfrarotem Licht (730 nm und 810 nm), die im Abstand von 3 bzw. 4 cm abgeschwächt wieder detektiert werden (89). Aus dem Verhältnis von OxyHämoglobin (HbO₂) zu totalem Hämoglobin (HbT) wird die zerebrale Sauerstoffgewebesättigung in Prozent ermittelt (89).

Ein großer Nachteil der Nahinfrarotspektroskopie ist allerdings das Fehlen von zusätzlichen Informationen über den Sauerstoffmetabolismus im Gewebe, die das O2C mit den rcFlow-, rcVelocity- und rcHb-Werten liefert.

4.4.1 Reproduzierbarkeit der cSO₂-Werte

Für den Vergleich der beiden Messmethoden ist auch ein Vergleich der jeweiligen Reproduzierbarkeit der cSO₂-Werte wichtig, da diese die Höhe der überhaupt möglichen Übereinstimmung begrenzt (107). Eine schlechte Reproduzierbarkeit einer der beiden Messmethoden würde dabei deren Vergleichsanalyse negativ beeinträchtigen (107). Daher muss vor einer solchen festgestellt werden, inwiefern sich beide Methoden replizieren lassen. Durch vergleichende Messungen an identischen Messorten konnten wir zeigen, dass sowohl das O2C-Gerät als auch das INVOS 5100 Cerebral Oximeter eine vergleichbar gute Reproduzierbarkeit der cSO₂-Werte aufwiesen.

Diskussion

Die „within subject“ Standardabweichung der Messungen mittels INVOS lag dabei minimal niedriger als die der O2C-Messmethode 3,0 (INVOS) (95%CI 2.7, 3.3) versus 3,3 (O2C) (95%CI 3.0, 3.7). Auch der abgeschätzte Reproduzierbarkeitskoeffizient wurde mit 8,4 (INVOS) versus 9,2 (O2C) nur etwas niedriger ermittelt. Die minimalen Unterschiede in der Reproduzierbarkeit könnten durch die hohe individuelle Variabilität der zerebralen Mikrozirkulation erklärt werden. Insgesamt fanden wir für beide Messmethoden eine ähnlich gute Reproduzierbarkeit und Präzision der cSO₂-Werte. Mehrere Studien belegen bereits für die cSO₂-Messungen des INVOS 5100 Cerebral Oximeter eine gute Reproduzierbarkeit. Pocivalnik et al. schätzten beispielsweise in ihrer Studie die Reproduzierbarkeit der cSO₂-Werte bei Neonaten durch Vergleich der mittleren Standardabweichung ein und zeigten dabei eine gute Reproduzierbarkeit für das INVOS 5100 (108). Hyttel-Sorensen et al. verglichen das INVOS 5100 C mit verschiedenen anderen kommerziell erhältlichen NIRS-Geräten und stellten dabei, trotz signifikanter Unterschiede bei den cSO₂-Werten, insgesamt eine gute Reproduzierbarkeit fest (109). Allgemein gelten dabei Absolutwerte mit einer dynamischen Spannbreite von 5% sowie einer Reproduzierbarkeit von 6% als akzeptabel und wurden beispielsweise auch von Hyttel-Sorensen et al. als Einschlusskriterien für die Vergleichbarkeit zweier NIRS-Geräte in dem multinationalen randomisierten klinischen „SafeBoosC“ Trial verwendet (110). Bisher gibt es, nach unserem Kenntnisstand, noch keine Studie zur Reproduzierbarkeit der mittels O2C gemessenen zerebralen Sauerstoffgewebesättigung. In einer Pilotstudie von Ladurner et al. konnte aber bei Lebertransplantationen intraoperativ eine gute Reproduzierbarkeit der O2C-Messparameter nachgewiesen werden (111). Auch Rothenberger et al. zeigten in ihrer Studie zur Anwendung der O2C-Messmethode bei freien Lappenplastiken eine gute Reproduzierbarkeit hinsichtlich aller 4 Messparameter (112).

4.4.2 Vergleich der mittels INVOS 5100C und mittels O2C gemessenen cSO₂-Werte

Sowohl das O2C als auch das INVOS 5100 Cerebral Oximeter geben die zerebrale Sauerstoffgewebesättigung als Absolutwert an (5), (113). Damit gehen beide Messmethoden auf das Bedürfnis nach Benutzerfreundlichkeit ein, in der Hoffnung, dass die absolute Sauerstoffgewebesättigung Interpretationen im klinischen Alltag erleichtert (113). Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass beide Messmethoden eine signifikant positive Korrelation aufweisen ($r=0,78$; $p>0,001$), mit einer linearen Beziehung zwischen beiden Messmethoden. Die reine Korrelation lässt allerdings keine Aussage über die Übereinstimmung der beiden Methoden zu (93).

Unsere Messungen ergaben insgesamt signifikant niedrigere cSO₂-Mittelwerte (-5,2%) mit der O2C-Messmethode verglichen mit dem INVOS 5100 Cerebral Oximeter. Neben der systematischen Mittelwert-Differenz über die gesamte Kohorte ergaben sich zudem hohe individuelle cSO₂-Abweichungen von mehr als 20%. Ein breites 95% Konfidenzintervall limit of agreement ist das Resultat dieser vereinzelt hohen cSO₂-Differenzen. Da wir für beide Messmethoden eine ähnlich gute Reproduzierbarkeit nachweisen konnten, ist die systematische Bias zwischen beiden Messmethoden nicht mit einer mangelhaften Reproduzierbarkeit erklärbar. Es muss andere Faktoren geben, welche die Übereinstimmung zwischen dem O2C und dem INVOS 5100C beeinträchtigen. Das systematische Bias von 5,2% der cSO₂-Werte zwischen beiden Messmethoden könnte zum einen durch den unterschiedlichen Abstand zwischen Illuminations- und Detektionsstelle zustande kommen. Das INVOS 5100 Cerebral Oximeter emittiert zwei unterschiedliche Wellenlängen (730 und 810 nm) Nahinfrarotlicht, die im Abstand von 3 und 4 cm abgeschwächt wieder detektiert werden. Durch diesen unterschiedlichen Separationsabstand wird sowohl oberflächliches als auch tiefes Gewebe gemessen. Anschließend wird dies durch einen Subtraktionsalgorithmus so verrechnet, dass laut Herstellerangaben mindestens 85% der detektierten Signale aus intrakraniellm Gewebe stammen (85). Obwohl das Basisprinzip dieses Subtraktionsalgorithmus gut verstanden ist, sind die genauen Details zur Ermittlung des cSO₂ nicht

veröffentlicht (113). Dadurch wird eine Interpretation der gelieferten cSO₂-Werte natürlich erschwert. Aufgrund dieser nicht veröffentlichten Formel kann man beispielsweise nicht genau definieren, inwiefern der extrakranielle Blutfluss den cSO₂-Wert des INVOS 5100 Cerebral Oximeter beeinflusst. Es wird außerdem diskutiert, ob ein Interoptodenabstand von 4 cm überhaupt adäquat ist, um eine extrakranielle Absorption komplett ausschließen zu können (113), (114), (115). Die Diskrepanz der cSO₂-Werte könnte sich durch den unterschiedlichen methodischen Ansatz erklären, da der Algorithmus des INVOS 5100C zur Elimination extrakranieller Signale sehr wahrscheinlich einen signifikanten Effekt auf die gemessenen Werte hat. So könnten optische Gewebeeigenschaften, wie der Wassergehalt, von den Messgeräten durch unterschiedliche Algorithmen unterschiedlich verarbeitet werden. Zu diskutieren ist auch die Frage, ob der nicht publizierte Subtraktionsalgorithmus des INVOS 5100 C möglicherweise zu stark simplifiziert ist (116). Ebenso könnte die cSO₂-Abweichung schlicht durch unterschiedliche Kalibrierungseffekte der beiden Messmethoden zustande kommen. Möglicherweise unterscheiden sich auch die Gewebsvolumina der beiden Messmethoden, was die systematische Messwert-Abweichung erklären könnte. Bisher gibt es noch keine Studie, welche mittels O₂C gemessene cSO₂-Werte mit denen des INVOS 5100 Cerebral Oximeter vergleicht, besonders nicht bei Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern. Abel et al. verglichen in einer Pilotstudie an den Fingern von 20 gesunden Probanden die mittels O₂C gemessene Sauerstoffgewebesättigung mit einem neu entwickelten Spektrophotometer („the Harrison device“) (117). Dabei stellten sie für die O₂C-Messmethode eine bessere Reproduzierbarkeit fest (117). Dagegen gibt es bereits zahlreiche in-vivo und in-vitro Studien, die sich mit dem Vergleich zwischen dem INVOS 5100C und anderer kommerziell erhältlicher NIRS-Geräte beschäftigen. Ein großer Vorteil von in-vitro Studien ist die bessere Vergleichbarkeit der Messgeräte, da ein simultanes Messen möglich ist. Allerdings ist es schwierig die durch Haare, Hautpigmentierung und Blutgefäße verursachte, optische Heterogenität des Gewebes wiederzugeben. Daher bleibt es fraglich, inwiefern in-vitro Ergebnisse mit reellen Werten der zerebralen Gewebeoxygenierung übereinstimmen. Klinische Studien ergeben im Vergleich

verschiedener cSO₂-Messmethoden häufig schlechtere Ergebnisse. Gerade für die Etablierung einer Messmethode als Goldstandard sind klinische Studien somit unbedingt nötig. So zeigte sich beispielsweise sowohl bei Schneider et al. als auch bei Gagnon et al. bei in-vivo Studien eine Messwert-Korrelation unter den verschiedenen NIRS-Geräten, sodass eine Trendbeurteilung grundsätzlich möglich war (118), (119). Schneider et al. zeigte aber mit einem Unterschied von 12,6 % zwischen vier getesteten NIRS-Geräten statistisch signifikante Unterschiede bei den Absolutwerten (118). Auch Gagnon et al. wiesen in ihrer Studie signifikant unterschiedliche Absolutwerte der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung zwischen dem INVOS 5100C und einem anderen kommerziell erhältlichen NIRS-Gerät nach (119). Auch Hyttel-Sorensen et al. zeigen signifikant unterschiedliche cSO₂-Werte zwischen dem INVOS 5100C und 3 anderen NIRS-Geräten, aber bei einer insgesamt ähnlich guten Reproduzierbarkeit (109). Damit sind unsere Ergebnisse mit aktuellen Studien zur Evaluierung von Messmethoden der zerebralen Sauerstoffsättigung vergleichbar.

4.5 Limitationen unserer Studie

Die untersuchte Patientenpopulation umfasste bei den Messungen zu Teil 1 und 2 unserer Studie 48 Säuglinge und bei dem Vergleich der beiden Messmethoden 42 Säuglinge. Unsere Messungen mittels O₂C und INVOS 5100C stellen dabei lediglich Momentaufnahmen dar. Messwert-Unterschiede könnten daher durch die hohe physiologische Variabilität der cSO₂-Werte verursacht sein und müssten durch einen längeren Erhebungszeitraum sowie größere Fallzahlen ausgeglichen werden. Dies konnte unsere Studie allerdings personell und logistisch nicht leisten und sollte daher in zukünftige Forschungsansätze miteinbezogen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden zudem keine Komorbiditäten oder genetische Syndrome der Patienten berücksichtigt. Möglicherweise beeinflussen diese aber den zerebralen Sauerstoffmetabolismus.

5 Schlussfolgerung und weitere Forschungsansätze

Um unser langfristiges Ziel, eine Verbesserung des neurologischen Outcomes bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zu erreichen, müssen weitere Evaluierungsstudien der Messgeräte des zerebralen Sauerstoffmetabolismus erfolgen.

Durch unsere Messungen zur Evaluierung des O2C konnten wir zeigen, dass sich sowohl die Schläfe als auch die Stirn bei Säuglingen <1Jahr als Messstelle zur Erhebung des lokalen zerebralen Sauerstoffmetabolismus eignen. Dies zeigt die einfache Handhabbarkeit des O2C und stellt einen klaren Vorteil in der klinischen Praxis dar. Unsere Ergebnisse zum erfassten Tiefenbereich des O2C zeigen signifikant unterschiedliche Messwerte in unterschiedlicher Tiefe. Dies bestätigen die in dieser Studie erhobenen Messungen zum Abstand zwischen Haut- und Hirngewebe. Messungen mit einer Sonde, deren Eindringtiefe bei 4 mm liegt, können die Perfusion des Hirngewebes nicht abbilden und sind für das Neuromonitoring nicht geeignet.

Die in der Einleitung gestellte Frage, ob das INVOS 5100 Cerebral Oximeter oder die O2C-Messmethode die validere Methode zur Messung der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung darstellt, kann durch unsere Studie nicht abschließend geklärt werden. Insgesamt erwies sich eine Validierung dieser Messmethoden als schwierig, da es bisher weder einen anerkannten Goldstandard noch definierte Normwerte der cSO₂ gibt.

Die Korrelation zwischen beiden Messverfahren impliziert, dass sich grundsätzlich beide Messmethoden dafür eignen, in der klinischen Praxis den Trend des zerebralen Sauerstoffmetabolismus aufzuzeigen. Außerdem haben sich beide Messmethoden im klinischen Alltag als leicht durchführbar und für die Patienten als wenig belastend erwiesen, sodass beide Methoden für den sensiblen Einsatz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern geeignet sind. Für beide Messmethoden konnten wir eine ähnlich gute Reproduzierbarkeit ihrer Messwerte zeigen. Die systematische Abweichung der cSO₂-Werte von -5,2%

Schlussfolgerung und weitere Forschungsansätze

mittels O2C im Vergleich zu dem INVOS 5100C gemessen, sollte in weiterführenden Arbeiten bestätigt werden. Größere Fallzahlen und die Erhebung weiterer Parameter zur Gesamtkörperhämodynamik der Patienten sollten dabei berücksichtigt werden, um die festgestellte Bias bewerten zu können.

Ein großer Vorteil der O2C-Messmethode ist unserer Ansicht nach, die zusätzliche Erhebung der zerebralen Blutfluss-Parameter rcHb, rcVelocity sowie rcFlow, da diese wichtige Zusatzinformationen zu den cSO₂-Werten liefern. Dies erleichtert die Interpretation der erhaltenen Messwerte.

Die Festlegung eines Goldstandards zur Erhebung der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung sollte durch zukünftige Arbeiten weiter vorangetrieben werden, da die verschiedenen Messmethoden nur eingeschränkt vergleichbar sind. Insgesamt konnten wir zeigen, dass die cSO₂-Werte basierend auf der NIRS-Methode aufgrund unterschiedlicher Algorithmen, nicht exakt bestimmbarer Eindringtiefe und möglicher unterschiedlicher Kalibrierungseffekte nur schwer vergleichbar sind.

Wir schließen daraus, dass zukünftige Studien spezifisch für jede Messmethode, jeden Sensor und für jede Patientengruppe durchgeführt werden sollten. Basierend darauf könnten dann in Zukunft Normwerte der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung für verschiedene Patientengruppen und verschiedene Messgeräte spezifisch definiert werden. Erst dann können auch kritische Schwellenwerte definiert werden, bei welchen Interventionen zum Aufrechterhalten einer adäquaten zerebralen Perfusion durchgeführt werden müssen.

6 Zusammenfassung

Nichtinvasive Messmethoden der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung (cSO₂), wie die Nahinfrarotspektroskopie oder die „Oxygen to see“-Methode (O₂C) finden in der Behandlung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern immer mehr Beachtung. Durch ein deutlich verbessertes Therapieregime erreichen über 85% der Kinder mit angeborenem Herzfehler inzwischen das Erwachsenenalter (54).

Die vorliegende Arbeit diene dazu, die O₂C-Messmethode zum einen hinsichtlich unterschiedlicher zerebraler Messstellen und zum anderen hinsichtlich ihres erfassten Tiefenbereichs bei 48 Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern <1 Jahr genauer zu evaluieren. In einem dritten Teil der Studie sollte bei 42 Säuglingen <1 Jahr das O₂C mit der kommerziell erhältlichen NIRS-Technologie, in Form des häufig verwendeten INVOS 5100 Cerebral Oximeter, auf Reproduzierbarkeit und Übereinstimmung überprüft werden.

In unserer Arbeit konnten wir belegen, dass unterschiedliche Messstellen auf der Schädelkalotte keinen signifikanten Einfluss auf die O₂C Messungen für cSO₂-, rcHb-, rcFlow- und rcVelocity-Werte aufweisen. Somit schlussfolgern wir, dass sich sowohl Schläfe als auch Stirn bei Säuglingen mit angeborenem Herzfehler beidseits als Messstelle für die Erhebung der zerebralen Gewebeoxygenierung eignet.

Die mittels Ultraschall gemessene Vorlaufstrecke von Hautoberfläche bis Hirngewebe ergab keinen signifikanten Seitenunterschied. Mit einer maximalen Vorlaufstrecke von 9,4 mm konnten wir zudem zeigen, dass die tiefe Sonde des O₂C mit einer angegebenen Eindringtiefe von 15 mm Hirngewebe sicher erfasst. Beim Vergleich der tiefen (15 mm) mit den oberflächlichen (4 mm) Messparametern des O₂C zeigten sich signifikant unterschiedliche Messwerte. In Zusammenschau mit der vorausgehenden Messung der zerebralen Vorlaufstrecke bestätigte sich, dass die tiefe Sonde mit einer Detektionstiefe von 15 mm bei Säuglingen Jahr zerebrales Gewebe misst und die oberflächliche Sonde mit einer Detektionstiefe von 4 mm Haut- und Knochengewebe.

Zusammenfassung

Im dritten Teil unserer Studie führten wir an 42 Säuglingen vergleichende Messungen der zerebralen Sauerstoffgewebesättigung durch. Dabei konnten wir anhand von 5 konsekutiven Messungen bei beiden Messgeräten eine ähnlich gute Reproduzierbarkeit zeigen. Des Weiteren konnten wir eine signifikant positive Korrelation zwischen dem INVOS 5100C und der O2C-Messmethode nachweisen.

Insgesamt stellten wir aber systematisch unterschiedliche cSO₂-Absolutwerte mit einem Bias von 5,2% fest. Das O2C ermittelte im Vergleich zum INVOS 5100C über die gesamte Kohorte systematisch niedrigere cSO₂-Werte. Dabei wurde eine teils immense Streuung mit cSO₂-Abweichungen von über 20% zwischen den Messmethoden festgestellt. Die systematische Abweichung von 5,2% könnte durch unterschiedliche Algorithmen der Messgeräte verursacht sein. Da allerdings der Algorithmus des INVOS 5100C bisher nicht publiziert wurde, kann diese Vermutung nicht abschließend geklärt werden. Auch können unterschiedliche Kalibrierungseffekte sowie die nicht exakt definierbare Eindringtiefe zu der fehlenden Übereinstimmung geführt haben.

Wir schließen daraus, dass sowohl für jedes Messgerät als auch für jede Patientengruppe zukünftig spezifische Evaluierungsstudien durchgeführt werden sollten. Idealerweise sollten dann für das O2C und das INVOS 5100C spezifische Normwerte und Schwellenwerte definiert werden, bei welchen Interventionen zur Aufrechterhaltung einer adäquaten zerebralen Perfusion erforderlich sind.

7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig 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 erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

8 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Hofbeck, für die Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken. Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Neunhoeffler, der mich bei meinen klinischen Messungen betreute und mir bei der Ausarbeitung meiner Dissertation stets zur Seite stand. Mein allergrößter Dank gilt allerdings meiner Familie für die große Unterstützung.

9 Anhang

Datum, Uhrzeit _____

Datenerhebungsbogen zur Evaluation der O2C-Messmethode

Name _____ Geburtsdatum _____

RR _____

O2C – tiefe Sonde:

Stirn rechts		Stirn links	
cSO ₂		cSO ₂	
rHb		rHb	
Velo		Velo	
Flow		Flow	

Schläfe rechts		Schläfe links	
cSO ₂		cSO ₂	
rHb		rHb	
Velo		Velo	
Flow		Flow	

O2C – oberflächliche Sonde:

Schläfe rechts		Schläfe links	
cSO ₂		cSO ₂	
rHb		rHb	
Velo		Velo	
Flow		Flow	

Sono:

Vorlauftiefe rechts	Vorlauftiefe links

Datum, Uhrzeit _____

Datenerhebungsbogen: O2C-NIRS Vergleichsmessungen

Name _____ Geburtsdatum _____

RR _____

O2C- cSO2:

1.Messung:	
2.Messung:	
3.Messung:	
4.Messung:	
5.Messung:	

NIRS- cSO2:

1.Messung:	
2.Messung:	
3.Messung:	
4.Messung:	
5.Messung:	

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: erhobene Daten	17
Tabelle 2: Patientenkollektiv der Messungen zur Evaluierung der O2C-Methode	32
Tabelle 3: O2C-Messparameter an unterschiedlichen zerebralen Messstellen	33
Tabelle 4: Patientenkollektiv der Vergleichsmessungen O2C vs INVOS 5100C	43
Tabelle 5: Reproduzierbarkeit und mittlere cSO ₂ -Werte je Messgerät.....	44

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Autoregulation des zerebralen Blutflusses bei gesunden Erwachsenen (13)	3
Abbildung 2: Die O2C-Messmethode (Oxygen to see) in Anwendung	19
Abbildung 3: Die O2C-Sonde LF-3-023.....	19
Abbildung 4: Die O2C-Sonde LX-15-01.....	19
Abbildung 5: Blutgefäße und Verteilung des Blutvolumens in der Mikrozirkulation (5)	20
Abbildung 6: Einfluss der Separation auf die Messtiefe modifiziert nach A. Krug (5).....	21
Abbildung 7: Lichtausbreitung im Gewebe und resultierende Messparameter des O2C modifiziert nach A. Krug (5).....	23
Abbildung 8: Das INVOS 5100 Cerebral Oximeter	25
Abbildung 9: Sondenapplikation und Lichtausbreitung des INVOS 5100 Cerebral Oximeters (90).....	27
Abbildung 10: Relativer zerebraler Blutfluss (cFlow) gemessen jeweils rechts und links an Stirn und Schläfe	33
Abbildung 11: Zerebrale Sauerstoffgewebesättigung (cSO ₂) gemessen jeweils an Stirn und Schläfe	34
Abbildung 12: Zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (cVelocity) gemessen jeweils an Stirn und Schläfe	35

Abbildung 13: Relative zerebrale Hämoglobinmenge (crHb) gemessen jeweils an Stirn und Schläfe	36
Abbildung 14: Mittels Ultraschall gemessene zerebrale Vorlaufstrecke in mm ³ 7	
Abbildung 15: Vergleich des oberflächlich gemessenen zerebralen Blutflusses (cFlow) mit dem tief gemessenen cFlow	38
Abbildung 16: Vergleich der oberflächlich gemessenen Velocity mit der tief gemessenen Velocity Anmerkung: * statistisch signifikant ($p < 0,05$)	39
Abbildung 17: Vergleich der oberflächlich gemessenen relativen Hämoglobinmenge (rHb) mit dem tief gemessenen rHb	40
Abbildung 18: Vergleich der oberflächlich gemessenen zerebralen Sauerstoffgewebesättigung (cSO ₂) mit der tief gemessenen cSO ₂	41
Abbildung 19: n=42. Bland-Altman Plot zum Vergleich O ₂ C vs. INVOS 5100C (Abszisse= cSO ₂ -Durchschnitte beider Messmethoden; Ordinate= Differenz der cSO ₂ -Werte)	45

12 Literaturverzeichnis

1. Rügheimer E, Dinkel M, editors. Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin 1994.
2. Linninger AA, Gould IG, Marinnan T, Hsu CY, Chojecki M, Alaraj A. Cerebral microcirculation and oxygen tension in the human secondary cortex. *Annals of biomedical engineering*. 2013;41(11):2264-84.
3. Reinhart K. [Monitoring of oxygen transport systems]. *Der Anaesthesist*. 1988;37(1):1-9.
4. Hirsch S, Reichold J, Schneider M, Szekely G, Weber B. Topology and hemodynamics of the cortical cerebrovascular system. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(6):952-67.
5. Krug A. CME: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O₂C (oxygen to see). *Phlebologie*. 2006;35(6):300-12.
6. Knotzer H, Hasibeder W. [Microcirculation of intensive care patients. From the physiology to the bedside]. *Der Anaesthesist*. 2008;57(2):151-64.
7. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):98-104.
8. Fung YC, Zweifach BW. Microcirculation: Mechanics of Blood Flow in Capillaries. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1971;3(1):189-210.
9. Duchs R, Foitzik T. Possible pitfalls in the interpretation of microcirculatory measurements. A comparative study using intravital microscopy, spectroscopy and polarographic pO₂ measurements. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2008;40(1):47-54.
10. Neunhoffer F, Sandner K, Wiest M, Haller C, Renk H, Kumpf M, et al. Non-invasive assessment of cerebral oxygen metabolism following surgery of congenital heart disease. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2017;25(1):96-102.
11. Cipolla MJ. *Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. The Cerebral Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences
Copyright (c) 2010 by Morgan & Claypool Life Sciences.; 2009.
12. Reinhard M, Neunhoffer F, Gerds TA, Niesen WD, Buttler KJ, Timmer J, et al. Secondary decline of cerebral autoregulation is associated with worse outcome after intracerebral hemorrhage. *Intensive care medicine*. 2010;36(2):264-71.
13. Semplicini A, Calò L. Administering antihypertensive drugs after acute ischemic stroke: timing is everything. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*. 2005;172(5):625-6.
14. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiology clinics*. 2016;34(3):465-77.
15. Sandner K. 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 2016.

16. Talman WT, Nitschke Dragon D. Neuronal nitric oxide mediates cerebral vasodilatation during acute hypertension. *Brain research*. 2007;1139:126-32.
17. Brady K, Andropoulos DB, Kibler K, Easley RB. A New Monitor of Pressure Autoregulation: What Does It Add? *Anesth Analg*. 2015;121(5):1121-3.
18. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(1):22-9.
19. Czosnyka M, Miller C. Monitoring of cerebral autoregulation. *Neurocritical care*. 2014;21 Suppl 2:S95-102.
20. Cheng HH, Wypij D, Laussen PC, Bellinger DC, Stopp CD, Soul JS, et al. Cerebral blood flow velocity and neurodevelopmental outcome in infants undergoing surgery for congenital heart disease. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(1):125-32.
21. Efimova N, Chernov V, Efimova I, Akhmedov S, Lishmanov Y. [Changes in Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass]. *Kardiologija*. 2015;55(6):40-6.
22. Votava-Smith JK, Statile CJ, Taylor MD, King EC, Pratt JM, Nelson DP, et al. Impaired cerebral autoregulation in preoperative newborn infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):1038-44.
23. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatric cardiology*. 2003;24(5):436-43.
24. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*. 2004;29(4):463-87.
25. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006;117(2):333-9.
26. Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Frontiers in physiology*. 2012;3:424.
27. Neunhoffer F, Warmann SW, Hofbeck M, Muller A, Fideler F, Seitz G, et al. Elevated intrathoracic CO₂ pressure during thoracoscopic surgery decreases regional cerebral oxygen saturation in neonates and infants-A pilot study. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(7):752-9.
28. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva anesthesiologica*. 2009;75(5):329-32.
29. Menache CC, du Plessis AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(6):1752-8.
30. Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Archives of disease in childhood*. 1995;72(5):418-22.
31. Ferry PC. Neurologic sequelae of cardiac surgery in children. *American journal of diseases of children (1960)*. 1987;141(3):309-12.
32. Mitnacht AJ, Rodriguez-Diaz C. Multimodal neuromonitoring in pediatric cardiac anesthesia. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2014;17(1):25-32.

33. Erdös G, Tzanova I, Schirmer U, Ender J. [Neuromonitoring and neuroprotection in cardiac anaesthesia. Nationwide survey conducted by the Cardiac Anaesthesia Working Group of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine]. *Der Anaesthesist*. 2009;58(3):247-58.
34. Vida VL, Tessari C, Cristante A, Nori R, Pittarello D, Ori C, et al. The Role of Regional Oxygen Saturation Using Near-Infrared Spectroscopy and Blood Lactate Levels as Early Predictors of Outcome After Pediatric Cardiac Surgery. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(8):970-7.
35. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(1):36-44; discussion -5.
36. Murkin JM, Adams SJ, Pardy E, Quantz M, McKenzie FN, Guo L. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery improves outcomes in diabetic patients: a post hoc analysis. *The heart surgery forum*. 2011;14(1):E1-6.
37. Nelson DP, Andropoulos DB, Fraser CD, Jr. Perioperative neuroprotective strategies. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual*. 2008:49-56.
38. du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Current opinion in neurology*. 2002;15(2):151-7.
39. Williams GD, Ramamoorthy C. Brain monitoring and protection during pediatric cardiac surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2007;11(1):23-33.
40. Schöne MP. Postoperativer Sauerstoffmetabolismus, Mikrozirkulation und Makrozirkulation im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior bei Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern: Eberhard Karls Universität Tübingen; 2019.
41. Clark JB, Barnes ML, Undar A, Myers JL. Multimodality neuromonitoring for pediatric cardiac surgery: our approach and a critical appraisal of the available evidence. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2012;3(1):87-95.
42. Miller G, Rodichok LD, Baylen BG, Myers JL. EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 months or less: relationship to early neurologic morbidity. *Pediatric neurology*. 1994;10(2):124-30.
43. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Schubert S, Wehsack A, Bottcher W, Gutsch E, et al. Cerebral oxygen monitoring during neonatal cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;50(2):77-81.
44. Tortoriello TA, Stayer SA, Mott AR, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB, et al. A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(6):495-503.
45. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996;10(3):406-18.

46. Tobias JD, Hoernschemeyer DG. Near-infrared spectroscopy identifies compartment syndrome in an infant. *Journal of pediatric orthopedics*. 2007;27(3):311-3.
47. Pohl A, Cullen DJ. Cerebral ischemia during shoulder surgery in the upright position: a case series. *Journal of clinical anesthesia*. 2005;17(6):463-9.
48. Choi DK, Kim WJ, Chin JH, Lee EH, Don Hahm K, Yeon Sim J, et al. Intraoperative renal regional oxygen desaturation can be a predictor for acute kidney injury after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(3):564-71.
49. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. 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*. 2007;107(4):563-9.
50. Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology*. 2000;93(4):964-70.
51. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med*. 2005;10(3):207-13.
52. Hanna GB, Newton DJ, Harrison DK, McCollum PT. Use of lightguide spectrophotometry to investigate the effect of postural changes on skin oxygenation in deep venous insufficiency. *Br J Surg*. 1997;84(4):520-3.
53. Hölzle F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006;34(1):25-33.
54. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(9):1143-72.
55. Neunhoeffler F, Hofbeck M, Schlensak C, Schuhmann MU, Michel J. Perioperative Cerebral Oxygenation Metabolism in Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome or Transposition of the Great Arteries. *Pediatric cardiology*. 2018.
56. Sitzmann F. *Duale Reihe Pädiatrie: Angeborene Herzfehler*. 2007:337-65.
57. Hraska V, Mattes A, Haun C, Blaschczok HC, Photiadis J, Murin P, et al. Functional outcome of anatomic correction of corrected transposition of the great arteries. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;40(5):1227-34.
58. Sood ED, Benzaquen JS, Davies RR, Woodford E, Pizarro C. Predictive value of perioperative near-infrared spectroscopy for neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(2):438-45.e1; discussion 44-5.
59. Donofrio MT, Massaro AN. Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *International journal of pediatrics*. 2010;2010.

60. Forbess JM, Visconti KJ, Hancock-Friesen C, Howe RC, Bellinger DC, Jonas RA. Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation*. 2002;106(12 Suppl 1):I95-102.
61. Donofrio MT, Duplessis AJ, Limperopoulos C. Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(5):502-11.
62. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr*. 2006;148(1):72-7.
63. Mulkey SB, Swearingen CJ, Melguizo MS, Reeves RN, Rowell JA, Gibson N, et al. Academic proficiency in children after early congenital heart disease surgery. *Pediatric cardiology*. 2014;35(2):344-52.
64. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1928-38.
65. Daubeney PE, Smith DC, Pilkington SN, Lamb RK, Monro JL, Tsang VT, et al. Cerebral oxygenation during paediatric cardiac surgery: identification of vulnerable periods using near infrared spectroscopy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1998;13(4):370-7.
66. BhaskerRao B, VanHimbergen D, Edmonds HL, Jr., Jaber S, Ali AT, Pagni S, et al. Evidence for improved cerebral function after minimally invasive bypass surgery. *J Card Surg*. 1998;13(1):27-31.
67. Austin EH, 3rd, Edmonds HL, Jr., Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, et al. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114(5):707-15, 17; discussion 15-6.
68. Photiadis J, Asfour B, Scheld HH. Palliation oder Korrektur seltener komplexer Herzfehler? *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2011;25(1):22-9.
69. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. *Kompodium angeborene Herzfehler bei Kindern*. Heidelberg: Springer Verlag; 2016.
70. Kleiser S, Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Wolf M. Comparison of Near-Infrared Oximeters in a Liquid Optical Phantom with Varying Intralipid and Blood Content. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016;876:413-8.
71. Rhondali O, Juhel S, Mathews S, Cellier Q, Desgranges FP, Mahr A, et al. Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(7):734-40.
72. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010;11(2):234-8.
73. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, et al. 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. *Pediatric critical care medicine : a journal of the*

- Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2014;15(6):529-37.
74. Frank KH, Kessler M, Appelbaum K, Dummler W. The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I. *Phys Med Biol.* 1989;34(12):1883-900.
75. Ghazanfari M, Vogt L, Banzer W, Rhodius U. Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung mit der Laser-Doppler-Spektroskopie. *Phys Med Rehab Kuror.* 2002;12(06):330-6.
76. Sommer B, Berschin G, Sommer HM. Microcirculation Under an Elastic Bandage During Rest and Exercise - Preliminary Experience With the Laser-Doppler Spectrophotometry System O2C. *J Sports Sci Med.* 2013;12(3):414-21.
77. Rother U, Lang W. Nicht invasive Messungen der Gewebedurchblutung bei kritischer Extremitätenischämie. *Gefässchirurgie.* 2017;22.
78. Blumberg H, Frisch S, Husmann J. A new approach to simultaneously monitor (sympathetic) vasomotor reactions of skin and underlying deep tissues in man. *International Association for the Study of Pain.* 2005;Program No. 1221-P91.
79. Nioka S, Luo Q, Chance B. Human brain functional imaging with reflectance CWS. *Advances in experimental medicine and biology.* 1997;428:237-42.
80. Rajan V, Varghese B, van Leeuwen TG, Steenbergen W. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers in medical science.* 2009;24(2):269-83.
81. Beauvoit B, Evans SM, Jenkins TW, Miller EE, Chance B. Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors. *Anal Biochem.* 1995;226(1):167-74.
82. Jakobsson A, Nilsson GE. Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser Doppler flowmetry. *Medical & biological engineering & computing.* 1993;31(3):301-7.
83. Emmanuel AV, Kamm MA. Laser Doppler measurement of rectal mucosal blood flow. *Gut.* 1999;45(1):64-9.
84. Gandjbakhche AH, Bonner RF, Arai AE, Balaban RS. Visible-light photon migration through myocardium in vivo. *Am J Physiol.* 1999;277(2 Pt 2):H698-704.
85. Edmonds HL, Jr. Detection and treatment of cerebral hypoxia key to avoiding intraoperative brain injuries. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(1):69-74.
86. Scheeren TW, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(4):279-87.
87. Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W. Neurophysiologische Diagnostik. In: Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W, editors. *NeuroIntensiv.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 45-87.
88. Bonner RF, Nossal R, Havlin S, Weiss GH. Model for photon migration in turbid biological media. *Journal of the Optical Society of America A, Optics and image science.* 1987;4(3):423-32.
89. Dullenkopf A, Frey B, Baenziger O, Gerber A, Weiss M. Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(5):384-91.

90. Covidien. INVOS™ Cerebral/Somatic Oximetry: medtronic.org; 2013
[Available from:
<http://www.medtronic.com/content/dam/covidien/library/us/en/product/oem-monitoring-solutions/invos-cerebral-somatic-oximetry-oem-solutions-technology-tab-image.gif>.
91. Davies LK, Janelle GM. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2006;20(3):450-5.
92. Koch R, Spoerl E. Statistische Verfahren zum Vergleich zweier Messmethoden und zur Kalibrierung: Konkordanz-, Korrelations- und Regressionsanalyse am Beispiel der Augeninnendruckmessung 2007. 52-7 p.
93. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica*. 2015;25(2):141-51.
94. Hyttel-Sørensen S, Hessel TW, Greisen G. 975 Peripheral Tissue Nirs Oximetry: Reproducibility and Dynamic Range of Invos 5100C, Nonin Equanox, and Fore-Sight. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(Suppl 2):A279-A.
95. Arri SJ, Muehlemann T, Biallas M, Bucher HU, Wolf M. Precision of cerebral oxygenation and hemoglobin concentration measurements in neonates measured by near-infrared spectroscopy. *Journal of biomedical optics*. 2011;16(4):047005.
96. Kirshbom PM, Forbess JM, Kogon BE, Simsic JM, Kim DW, Raviele AA, et al. Cerebral near infrared spectroscopy is a reliable marker of systemic perfusion in awake single ventricle children. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(1):42-5.
97. Walter B, Bauer R, Krug A, Derfuss T, Traichel F, Sommer N. Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by Near infra-red Laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;81:197-9.
98. Sommer B, Kreuzer M, Bischoff B, Wolf D, Schmitt H, Eyupoglu IY, et al. Combined Laser-Doppler Flowmetry and Spectrophotometry: Feasibility Study of a Novel Device for Monitoring Local Cortical Microcirculation during Aneurysm Surgery. *Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery*. 2017;78(1):1-11.
99. Klein KU, Schramm P, Glaser M, Reisch R, Tresch A, Werner C, et al. Intraoperative monitoring of cerebral microcirculation and oxygenation--a feasibility study using a novel photo-spectrometric laser-Doppler flowmetry. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(1):38-45.
100. Schindler E, Photiadis J, Lagudka S, Fink C, Hraska V, Asfour B. Influence of two perfusion strategies on oxygen metabolism in paediatric cardiac surgery. Evaluation of the high-flow, low-resistance technique. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(3):651-7.
101. Martini M, Rohrig A, Wenghoefer M, Schindler E, Messing-Junger AM. Cerebral oxygenation and hemodynamic measurements during craniosynostosis surgery with near-infrared spectroscopy. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2014;30(8):1367-74.

102. Phelps HM, Mahle WT, Kim D, Simsic JM, Kirshbom PM, Kanter KR, et al. Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(5):1490-4.
103. Dodge-Khatami J, Gottschalk U, Eulenburg C, Wendt U, Schnegg C, Rebel M, et al. Prognostic value of perioperative near-infrared spectroscopy during neonatal and infant congenital heart surgery for adverse in-hospital clinical events. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2012;3(2):221-8.
104. McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Ausman JI. Intracerebral penetration of infrared light. Technical note. *J Neurosurg*. 1992;76(2):315-8.
105. Ricci Z, Garisto C, Favia I, Schloderer U, Giorni C, Fragasso T, et al. Cerebral NIRS as a marker of superior vena cava oxygen saturation in neonates with congenital heart disease. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(11):1040-5.
106. Moreno GE, Pilan ML, Manara C, Magliola R, Vassallo JC, Balestrini M, et al. Regional venous oxygen saturation versus mixed venous saturation after paediatric cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(3):373-9.
107. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical methods in medical research*. 1999;8(2):135-60.
108. Pocivalnik M, Pichler G, Zotter H, Tax N, Muller W, Urlesberger B. Regional tissue oxygen saturation: comparability and reproducibility of different devices. *Journal of biomedical optics*. 2011;16(5):057004.
109. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, Greisen G. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomed Opt Express*. 2011;2(11):3047-57.
110. Hyttel-Sorensen S, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E, et al. A phase II randomized clinical trial on cerebral near-infrared spectroscopy plus a treatment guideline versus treatment as usual for extremely preterm infants during the first three days of life (SafeBoosC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:120.
111. Ladurner R, Feilitzsch M, Steurer W, Coerper S, Konigsrainer A, Beckert S. The impact of a micro-lightguide spectrophotometer on the intraoperative assessment of hepatic microcirculation: a pilot study. *Microvascular research*. 2009;77(3):387-8.
112. Rothenberger J, Amr A, Schaller HE, Rahmanian-Schwarz A. Evaluation of a non-invasive monitoring method for free flap breast reconstruction using laser doppler flowmetrie and tissue spectrophotometry. *Microsurgery*. 2013;33(5):350-7.
113. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia*. 2002;57(10):999-1006.
114. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczuk L, Cope M, et al. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Physics in medicine and biology*. 1995;40(2):295-304.

115. Firbank M, Okada E, Delpy DT. A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses. *NeuroImage*. 1998;8(1):69-78.
116. Harris DN, Bailey SM. Near infrared spectroscopy in adults. Does the Invos 3100 really measure intracerebral oxygenation? *Anaesthesia*. 1993;48(8):694-6.
117. Abel G, Allen J, Drinnan M. A pilot study of a new spectrophotometry device to measure tissue oxygen saturation. *Physiol Meas*. 2014;35(9):1769-80.
118. Schneider A, Minnich B, Hofstatter E, Weisser C, Hattinger-Jurgenssen E, Wald M. Comparison of four near-infrared spectroscopy devices shows that they are only suitable for monitoring cerebral oxygenation trends in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2014;103(9):934-8.
119. Gagnon RE, Macnab AJ, Gagnon FA, Blackstock D, LeBlanc JG. Comparison of two spatially resolved NIRS oxygenation indices. *J Clin Monit Comput*. 2002;17(7-8):385-91.