

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Intraoperative Bestimmung des zerebralen
Autoregulationsbereiches und Vergleich der beiden nicht-
invasiven Indices cerebral oximetry Index (COx) und
hemoglobin volume Index (HVx) bei Kindern**

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

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

vorgelegt von

Heimann, Lukas Leopold Moriz

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Rosenberger

Tag der Disputation: 12.12.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung.....	13
1.1 Operationen im Kindesalter.....	13
1.2 Der Mechanismus der zerebralen Autoregulation	13
1.2.1 Die myogene Komponente der zerebralen Autoregulation.....	15
1.2.2 Die neuronale Komponente der zerebralen Autoregulation	16
1.2.3 Die metabolische Komponente der zerebralen Autoregulation.....	17
1.3 Besonderheiten des kindlichen Cerebrums.....	18
1.4 Ziele der Arbeit und Fragestellung	20
2 Material und Methodik.....	22
2.1 Studiendesign.....	22
2.2 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	22
2.3 Ablauf der Studie	22
2.4 Anästhesie.....	24
2.5 NIRS.....	24
2.5.1 Physikalische Grundlagen	25
2.5.2 Die Chromophoren	25
2.5.3 Technische Realisierung	27
2.5.4 Das modifizierte Lambert-Beersche Gesetz	27
2.6 NIRS-Typen.....	30
2.6.1 „continuous wave“ Spektroskopie	31
2.6.2 „spatially resolved“ Spektroskopie.....	31

2.7	INVOS™ 5100 C.....	32
2.7.1	Regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO ₂).....	33
2.7.2	Relative total tissue Hemoglobin (rTHb)	34
2.8	Intensive Care Monitor + (ICM+)	34
2.9	Autoregulationsparameter	35
2.9.1	Cerebral oximetry Index (COx)	36
2.9.2	Hemoglobin volume Index (HVx).....	36
2.9.3	Bestimmung MAPopt, LLA, ULA, TICR	36
2.9.4	Artefakte.....	37
2.10	Vasoactive inotropic score.....	38
2.11	Statistische Auswertung	38
3	Ergebnisse	40
3.1	U-Kurven und Autoregulationsbereich.....	40
3.2	Lower Limit of Autoregulation.....	41
3.3	MAPopt.....	47
3.4	Upper Limit of Autoregulation.....	52
3.5	Time in critical region.....	57
3.6	Vergleich von COx und HVx	61
3.7	Vergleich der ermittelten MAPopt-Werte mit Literaturwerten.....	69
4	Diskussion.....	73
4.1	Machbarkeit intraoperative MAPopt Bestimmung	73
4.2	Alltagstauglichkeit: Vor und Nachteile beider Indices.....	73
4.3	Vergleich der intraoperativ ermittelten Werte für MAPopt und der Referenzwerte in der Literatur	74
4.4	Wo liegt das LLA? Welche intraoperativen Blutdruckwerte sind zu niedrig? .	75

4.5	Zerebrovaskuläre Druckreaktivität und zerebrale Autoregulation	77
4.6	NIRS als Frühwarnsystem oder Standardüberwachung?	78
4.7	Hauptaussagen der Arbeit	81
4.8	Limitationen der Studie und weitere Forschungsansätze	81
5	Zusammenfassung.....	86
6	Literaturverzeichnis.....	88
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	99
8	Veröffentlichungen	100
9	Danksagungen	101
10	Anhang.....	102
10.1	Information zur Studie	102
10.2	Einverständnis zur Studie.....	104

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 ZEREBROVASKULÄRE AUTOREGULATION UND DRUCKREAKTIVITÄT NACH RHEE ET AL. ^[104]	14
ABBILDUNG 2 ABSORPTIONSSPEKTREN DER CHROMOPHOREN ^[146]	26
ABBILDUNG 3 NIRS MESSANORDNUNGEN NACH WAHR ET AL. ^[144] TRANSMISSIONS-NIRS (LINKS), REFLEXIONS-NIRS (MITTE), MULTIDISTANZ-NIRS (RECHTS)	27
ABBILDUNG 4 NACH MCCORMICK ET AL. ^[87] : SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ZU DURCHDRINGENDEN GEWEBE. DAS SIGNAL VON HAUT UND KNOCHEN WIRD VON EMPFÄNGER 1 GEMESSEN UND WIRD BENUTZT, UM DAS SIGNAL VON EMPFÄNGER 2 ZU KORRIGIEREN. DAMIT KANN DIE ABSORBANZ DES GEHIRNS BERECHNET WERDEN.	32
ABBILDUNG 5 INTRAOPERATIVE AUTOREGULATIONSKURVEN ÜBER DIE GESAMTE OPERATIONSDAUER BEI PAT 17	41
ABBILDUNG 6 MITTELWERT ± STANDARTFEHLER VON COX VS. MAP- LLA, GRENZWERT VON 0,4 MIT ROTER LINIE GEKENNZEICHNET	43
ABBILDUNG 7 MITTELWERT ± STANDARTFEHLER VON HVX VS. MAP-LLA, GRENZWERT VON 0,3 MIT ROTER LINIE GEKENNZEICHNET	44
ABBILDUNG 8 BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM DER DURCH COX (METHODE 2) UND HVX (METHODE 1) BERECHNETEN LLA.	46
ABBILDUNG 9 BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM DER DURCH COX ERRECHNETEN MAPOPT (METHODE 2) UND DURCH HVX ERRECHNETEN MAPOPT (METHODE 1).....	49
ABBILDUNG 10 MITTELWERTE ± STANDARTFEHLER VON COX IM JEWEILIGEN 5 MMHG BLOCK VON MAP-MAPOPT, GRENZWERT VON 0,4 MIT ROTER LINIE GEKENNZEICHNET	50
ABBILDUNG 11 MITTELWERTE ± STANDARTFEHLER VON HVX IM JEWEILIGEN 5 MMHG BLOCK VON MAP-MAPOPT, GRENZWERT VON 0,3 MIT ROTER LINIE GEKENNZEICHNET	51

ABBILDUNG 12 BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM DER DURCH COX ERRECHNETEN ULA (METHODE 2) UND DURCH HVX ERRECHNETEN ULA (METHODE 1).....	54
ABBILDUNG 13 MITTELWERTE \pm STANDARTFEHLER VON COX IM JEWEILIGEN 5 MMHG BLOCK VON MAP-ULA, GRENZWERT VON 0,4 MIT ROTER LINIE GEKENNZEICHNET.....	55
ABBILDUNG 14 MITTELWERTE \pm STANDARTFEHLER VON HVX IM JEWEILIGEN 5 MMHG BLOCK VON MAP-ULA, GRENZWERT VON 0,3 MIT ROTER LINIE GEKENNZEICHNET.....	56
ABBILDUNG 15 BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM DER DURCH COX ERRECHNETEN TICR (METHODE 2) UND DURCH HVX ERRECHNETEN TICR (METHODE 1)	60
ABBILDUNG 16 MITTELWERTE ALLER INTRAOPERATIV AUFGEZEICHNETEN WERTEN FÜR COX IN IHREN JEWEILIGEN 5 MMHG BLÖCKEN MIT STANDARTFEHLERBALKEN. GRENZWERT FÜR INTAKTE AUTOREGULATION BEI 0,4 (ROTE LINIE)	62
ABBILDUNG 17 MITTELWERTE ALLER INTRAOPERATIV AUFGEZEICHNETEN WERTE FÜR HVX IN IHREN JEWEILIGEN 5 MMHG BLÖCKEN INKLUSIVE STANDARTFEHLERBALKEN. GRENZWERT FÜR INTAKTE AUTOREGULATION BEI 0,3 (ROTE LINIE)	63
ABBILDUNG 18 ABBILDUNG NACH BLAND ALTMAN; METHODE 2 = COX, METHODE 1 = HVX.....	64
ABBILDUNG 19 DARSTELLUNG DER MITTELWERTE VON COX MIT GRENZWERT (BLAU) UND HVX MIT GRENZWERT (ROT) PRO PATIENTEN.....	66
ABBILDUNG 20 BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM DER MITTELWERTE VON COX (METHODE 2) UND HVX (METHODE 1) PRO PATIENTEN	68
ABBILDUNG 21 MAPOPT WERTE IN ABHÄNGIGKEIT DES KÖRPERGEWICHTS NACH LITERATUR (LILA) UND MITHILFE DES COX BERECHNET (ROT). ZUDEM DAS MITHILFE DES COX BERECHNETE JEWEILIGE LLA (BLAU) UND ULA (GRÜN)	70

ABBILDUNG 22 MAPOPT-WERTE IN ABHÄNGIGKEIT DES KÖRPERGEWICHTS NACH LITERATUR (LILA) UND MITHILFE DES HVX BERECHNET (ROT). ZUDEM DAS MITHILFE DES HVX BERECHNETE JEWEILIGE LLA (BLAU) UND ULA (GRÜN)	71
ABBILDUNG 23 RSO2 UND MAP IM ZEITLICHEN VERLAUF BEI PATIENT 10	80

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 NACH KLEIN ET AL.[70] MAP, ICP, CBF UND O2-VERBRAUCH IN ABHÄNGIGKEIT VOM LEBENSALTER NACH [2, 142].....	19
TABELLE 2 PEARSON KORRELATIONSANALYSE DER BERECHNETEN LLA	42
TABELLE 3 PEARSON KORRELATIONSANALYSE DER BERECHNETEN MAPOPT WERTEN.....	47
TABELLE 4 PEARSON KORRELATIONSANALYSE DER BERECHNETEN ULA	53
TABELLE 5 PEARSON KORRELATIONSANALYSE DER VON COX BZW. HVX ERMITTELTEN WERTEN DER TICR.....	57
TABELLE 6 ÜBERSICHT DER BERECHNETEN WERTE UND ANALYSE DER TICR.....	59
TABELLE 7 PEARSON KORRELATIONSANALYSE ALLER INTRAOPERATIV AUFGEZEICHNETEN WERTE FÜR COX UND HVX	61
TABELLE 8 PEARSON KORRELATIONSANALYSE DER MITTELWERTE VON COX UND HVX	67
TABELLE 9 ÜBERSICHT DER ERHOBENEN WERTE	72

Abkürzungsverzeichnis

μM	micromolar
ABP	arterial blood pressure
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BE	Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
CAR	zerebrale Autoregulation
CBF	cerebral blood flow (zerebraler Blutfluss)
CBV	cerebral blood volume
CDH	congenital diaphragmatic hernia (angeborene Zwerchfellhernie)
CMRO ₂	cerebral metabolic rate of O ₂
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CO ₃	Karbonat
CO _x	cerebral oximetry Index
CPP	cranial perfusion pressure (kranialer Perfusionsdruck)
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CSF	cerebrospinal fluid
cSO ₂	cerebral saturation of oxygen
CtOx	Cytochrom-c-Oxidase
CVR	cerebrovascular resistance (zerebraler Gefäßwiderstand)
DP	differentielle Pfadlänge
DPF	differentieller Pfadlängenfaktor

EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	fresh frozen Plasma
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen (Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs)
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HbO ₂	oxygeniertes Hämoglobin
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
HV _x	hemoglobin volume Index
HZV	Herzzeitvolumen
I _B	Broca Index=Körpergewicht [kg]/Körpergröße[cm]-100
ICCA	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
ICM	Intensiv care monitor
ICP	intracranial pressure (intrakranialer Druck)
IS	inotropic score
Kg	Kilogramm
LED	light emitting diode
LLA	lower limit of autoregulation
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MAPmin	minimaler mittlerer arterieller Blutdruck
MAPopt	optimaler mittlere arterieller Blutdruck
Mb	Myoglobin
MbO ₂	oxygeniertes Myoglobin
min	Minute

ml	Milliliter
MLLB	modifiziertes Lambert Beersche Gesetz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
nm	Nanometer
OP	Operation
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positive EndExpiratory Pressure
P _{et} CO ₂	endtidale CO ₂ pressure
PRx	pressure reactivity index
rSO ₂	regional cerebral oxygen saturation
rTHb	relative total tissue hemoglobin
SD	Standard Deviation (Standartabweichung)
SSW	Schwangerschaftswoche
TICR	Time in critical Region
ULA	upper limit of autoregulation
VIS	vasoactive inotropic score
VISmax	maximaler vasoactive inotropic score

1 Einleitung

1.1 Operationen im Kindesalter

Alleine in den USA und Europa benötigen jedes Jahr 1,5 Millionen Kleinkinder chirurgische Maßnahmen, die eine anästhesiologische Versorgung notwendig machen.^[36] Leider sind perioperative Komplikationen während der Anästhesie von Kindern in den ersten Lebensjahren deutlich häufiger, was zu einer zehnmal höheren perioperativen Mortalität führt.^[35, 91] Bei großen pädiatrischen Operationen besteht zudem ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende respiratorische sowie kardiovaskuläre Komplikationen.^[54] Ferner besteht bei umfangreichen nicht kardiologischen pädiatrischen Operationen ein signifikant erhöhtes Risiko für kognitive und motorische Entwicklungsstörungen.^[129] Möglicherweise spielt hierfür die perioperative zerebrale Oxygenierung eine wichtige Rolle.^[116] Basierend auf der Messung der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS ist es zusätzlich möglich die zerebralen Autoregulation darzustellen.^[17]

Jedoch gehört die apparative Kontrolle der zerebralen Sauerstoffversorgung nicht bei allen Operationen zur standartmäßigen Überwachung.^[27]

1.2 Der Mechanismus der zerebralen Autoregulation

Die zerebrale Autoregulation schützt das Gehirn, indem es einen relativ konstanten zerebralen Blutfluss (CBF), bei schwankenden mittleren arteriellen Blutdrücken (MAP), durch Anpassung des zerebralen Gefäßwiderstandes (CVR) mittels Vasokonstriktion oder Vasodilatation, gewährleistet.^[99, 135] Der CBF ist das Ergebnis des Quotienten aus dem zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und dem CVR, wobei der CPP vom MAP und dem intrakraniellen Druck (ICP) bestimmt wird, wonach gilt:^[20, 39, 135]

$$CBF = \frac{CPP}{CVR} = \frac{MAP - ICP}{CVR}$$

Da der ICP unter physiologischen Umständen konstant bleibt, wird der CBF überwiegend durch den MAP bestimmt.^[121] Durch Änderungen des CVR in

Abhängigkeit von Änderungen des MAPs kann der CBF konstant gehalten werden.^[76]

Dieser Mechanismus wurde von Lassen 1959 erforscht, wobei er erstmals eine Autoregulationskurve, ähnlich wie in Abbildung 1, beschreiben konnte.^[75]

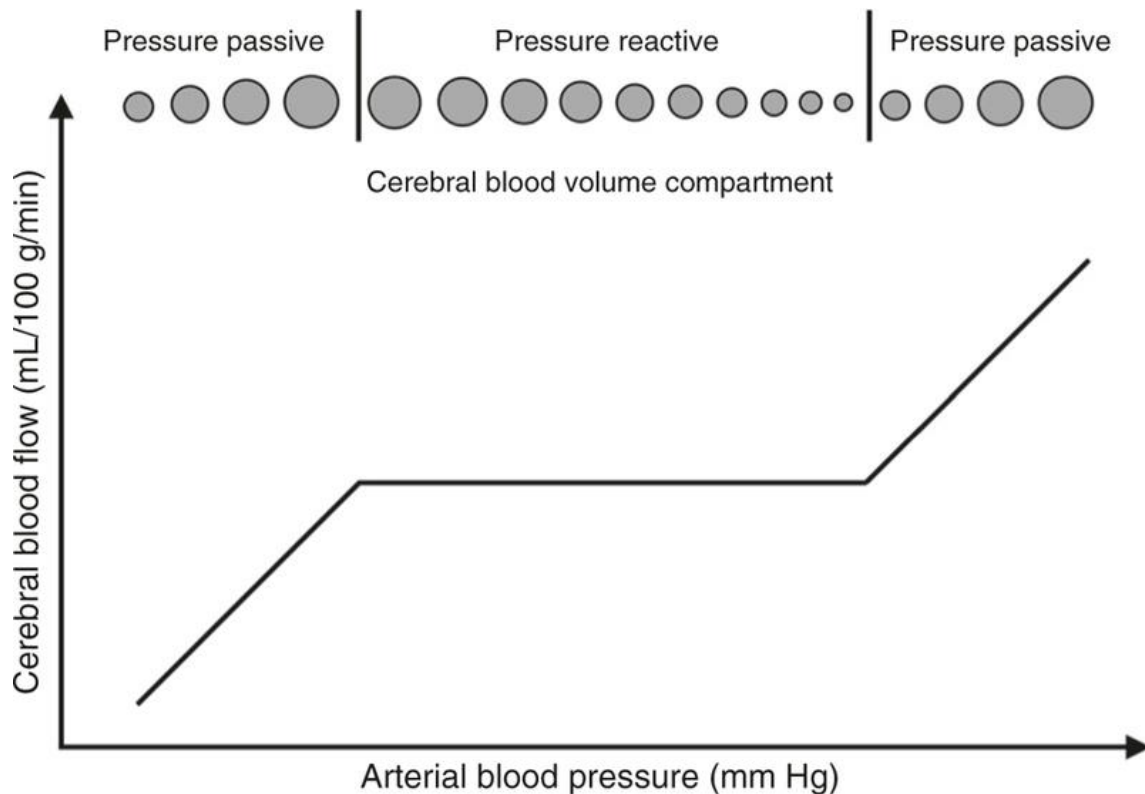


Abbildung 1 Zerebrovaskuläre Autoregulation und Druckreaktivität nach Rhee et al.^[104]

Ist die Autoregulation intakt, so führt ein Anstieg des MAP innerhalb von 5 bis 15 Sekunden zu einer reaktiven Vasokonstriktion um einen konstanten CPP zu gewährleisten.^[127] Fällt die Autoregulation aus welchen Gründen auch immer aus, wird eine Erhöhung des MAP passiv zu einem Anstieg des intrakraniellen Blutvolumens und somit auch eine Erhöhung des ICP führen.^[111] Umgekehrt würde ein Abfall des MAP bei geschädigter Autoregulation zu einer zerebralen Minderperfusion führen.^[111]

Der Autoregulationsbereich beschreibt also die Plateauphase, in welcher eine Änderung des MAP nur geringe Auswirkungen auf den CPP hat.^[5, 70, 125] Bei gesunden Erwachsenen liegt der Autoregulationsbereich zwischen 60 und 150-

160 mmHg.^[70, 110, 126] Bei Kleinkindern, welche physiologisch niedrigere Blutdruckwerte aufweisen, liegt der zerebrale Autoregulationsbereich mutmaßlich zwischen 20 und 100 mmHg.^[118] Demnach haben Kinder und Neugeborene aufgrund des deutlich schmaleren Autoregulationsbereiches, bereits ohne intraoperative Beeinflussung der Autoregulation (bspw. durch CO₂, volatile Anästhetika, Blutung), ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien und intraventrikuläre Hämorrhagien.^[102] Zudem ist das LLA, entgegen weitläufiger Meinung, bei jüngeren Kindern nicht niedriger als bei älteren Kindern.^[141]

Grundsätzlich muss zwischen zerebrovaskulärer Druckreaktivität und Autoregulation unterschieden werden.^[28] Die zerebrovaskuläre Druckreaktivität beschreibt die Fähigkeit der Gefäße, mithilfe von glatten Muskelzellen und des Bayliss Effektes, auf transmurale Druckveränderungen mit einer Vasokonstriktion oder Vasodilatation zu reagieren.^[99] Demnach basiert die Autoregulation auf der Druckreaktivität der zerebralen Gefäßen, kann aber mit dieser nicht gleichgesetzt werden, da das LLA bei einem höheren MAP liegt, als der MAP bei dem die Gefäße ihre maximale Dilatation erreicht haben.^[81]

Die zerebrale Autoregulation wird durch eine myogene, eine neuronale und eine metabolische Komponente gewährleistet.^[99, 153] Während in peripheren Gefäßen der Gefäßtonus hauptsächlich von neurogenen Prozessen moduliert wird, sind die Arteriolen und präkapillären Sphinkter im Hirn hauptsächlich myogen moduliert.^[126] Allerdings ist der genaue Mechanismus dieser Komponenten und deren Interaktion untereinander sehr komplex und bisher nicht vollständig verstanden.^[121]

1.2.1 Die myogene Komponente der zerebralen Autoregulation

Ein zugrundeliegender Mechanismus der zerebrovaskulären Autoregulation ist die Fähigkeit von glatten Muskelzellen und Perizyten in der Tunica muscularis sich an transmurale Druckveränderungen anzupassen.^[99]

Die Grundlage hierfür liegt im Bayliss Effekt: durch Steigerung des transmuralen Gefäßdruckes werden die glatten Gefäßmuskelzellen gedehnt, wodurch es zu

einer Depolarisation mit anschließender Öffnung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen kommt.^[10, 126] Durch den Kalzium-Einstrom wird die Myosin Light Chain Kinase aktiviert, welche die leichte Kette von Myosin phosphoryliert und die Interaktion mit Aktin katalysiert.^[121] Hierdurch kontrahiert die Muskelzelle wodurch der Gefäßradius sinkt und der Gefäßwiderstand nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz mit der 4. Potenz steigt.^[20, 121] Durch diesen Mechanismus wird erreicht, dass der Blutfluss konstant bleibt.^[10, 125]

1.2.2 Die neuronale Komponente der zerebralen Autoregulation

Die neuronale Komponente der zerebralen Autoregulation kann grundsätzlich in einen extrinsischen und einen intrinsischen Anteil eingeteilt werden.^[101]

Beim extrinsischen Anteil handelt es sich um die Innervation der Gefäße, die außerhalb des Hirnparenchyms liegen.^[101] Diese extrinsische Innervation wird von verschiedenen extrazerebralen sympathischen und parasympathischen Ganglien gewährleistet.^[85] Handa et al. fanden bereits 1990 heraus, dass die sympathischen Fasern überwiegend aus dem Ganglion cervicale superius entspringen und in den zerebralen Gefäßen eine Vasokonstriktion auslösen können.^[57] Suzuki et al. konnten zeigen, dass die parasympathische zerebrale Innervation aus dem Ganglion oticum, Ganglion sphenopalatinum sowie den Ganglien der Arteria carotis interna stammen, welche zu einer Vasodilatation führen.^[133] Die sympathische Innervation hat möglicherweise die Funktion, das ULA nach oben zu verschieben, um das Gehirn vor den erhöhten Blutdruckwerten in Stresssituationen zu schützen.^[50, 56] Der Einfluss der parasympathischen Innervation scheint jedoch unerheblich zu sein.^[101]

Beim intrinsischen Anteil der neuronalen Komponente der zerebralen Autoregulation handelt es sich um Nervengeflechte, welche die intraparenchymal gelegenen Hirngefäße versorgen.^[101] Es wird von lokalen Interneuronen^[140] oder anderen, im Hirnparenchym verteilten Neuronen, gebildet.^[55]

1.2.3 Die metabolische Komponente der zerebralen Autoregulation

Die metabolische Komponente der zerebralen Autoregulation findet überwiegend in den kleinen Gefäßen statt, was sich vor allem auf die regionale Durchblutungssituation auswirkt.^[121] Der wichtigsten Metaboliten hierfür sind Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff, aber auch andere Stoffwechselprodukte wie Kalium, Kalzium und Adenosin spielen bei der lokalen Durchblutungsregulation eine Rolle.^[73]

So wurde bereits 1949 erstmals beschrieben, dass eine durch Hyperventilation induzierte Hypokapnie, die Erniedrigung des CBF bei Erwachsenen zur Folge hat.^[66] Dass es bereits bei Säuglingen kurz nach ihrer Geburt einen Zusammenhang zwischen $p_a\text{CO}_2$ und dem CBF gibt, konnten Pryds et al. 1990 zeigen.^[103] Demnach hat ein Anstieg des $p\text{CO}_2$ von 1 mmHg bereits eine durch Vasodilatation hervorgerufene CBF Steigerung von 2-4% zur Folge.^[76, 155] Umgekehrt zeigt sich bei lokaler Abnahme der Stoffwechselprodukte und Senkung des $p_a\text{CO}_2$ eine durch die Vasokonstriktion bedingte Perfusionsabnahme.^[99] Diese sogenannte CO_2 Vasoreaktivität kommt durch die von CO_2 hervorgerufene pH Veränderung zustande, welche durch das $\text{CO}_3^-/\text{CO}_2$ Puffersystem in der zerebrospinalen Flüssigkeit entsteht.^[73] Zudem bewirkt eine Hyperkapnie durch die Verschiebung des LLA nach rechts und des ULA nach links, einen schmaleren und höheren Autoregulationsbereich.^[88] Bei sinkenden $p_a\text{CO}_2$ Werten jedoch scheint das LLA davon nicht signifikant beeinflusst zu sein.^[7, 88] Zudem ist der Einfluss einer Hypokapnie auf das ULA bisher nicht vollständig geklärt.^[88]

Die CO_2 Vasoreaktivität ist besonders bei minimalinvasiven Operationen von Belangen, da vor allem eine thorakoskopische Insufflation über 4 mmHg mit einer Verringerung der zerebralen Sauerstoffsättigung, assoziiert ist.^[93] Zudem kann schon eine mäßige Hypokapnie ($p_a\text{CO}_2 < 35\text{mmHg}$) durch die reaktive Vasokonstriktion eine Minderperfusion auslösen.^[157]

Ein Abfall des pO_2 unter 50 mmHg hat beim Erwachsenen wiederum eine Vasodilatation mit exponentieller CBF Steigerung zur Folge ^[76], wohingegen selbst eine ausgeprägte Hyperoxie (z.B. $FiO_2=1,0$) eine CBF Reduktion um nur 10-30% bewirkt.^[110] Eine milde Hyperoxie (z.B. $FiO_2=0,5$) hat demzufolge nur geringe Auswirkungen auf den CBF.^[70]

1.3 Besonderheiten des kindlichen Cerebrums

Grundsätzlich ergeben sich bei der Anästhesie von Kindern und Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen einige Besonderheiten:

Zum einen werden langsame ICP-Anstiege aufgrund des Schädelwachstums und der Dehnbarkeit der Fontanellen zunächst besser toleriert, jedoch ergibt sich bei weiterhin zunehmendem Druck ein exponentieller ICP Anstieg.^[70]

Zum anderen ist der CBF in den ersten Lebensmonaten sehr variabel: während ein Neugeborenes einen CBF von 30-40 ml/100 g Hirngewebe/min^[64, 104] aufweist, liegt der CBF eines Frühgeborenes lediglich bei 5-10 ml/100g/min.^[52, 69, 104] Mit zunehmendem Kindesalter steigt der CBF weiter bis er im Schulkindalter den Höchstwert von 85-100 ml/100g/min erreicht.^[65] Während der Pubertät sinkt der Wert bis er den adulten Normalwert von 50 ml/100 g/min im jungen Erwachsenenalter annimmt.^[67] Aus der Tabelle nach Klein et al. wird deutlich, dass es eine enge Kopplung zwischen CBF und dem zerebralen Sauerstoffmetabolismus ($CMRO_2$) gibt.^[112] Der Anstieg während der ersten Lebensstage und Lebenswochen ist durch das schnelle Hirnwachstum zu erklären. Folglich hat das kindliche Gehirn wenig Reserven und ist sehr vulnerabel für Änderungen des CBF, da der $CMRO_2$ schnell nicht mehr gedeckt werden kann.^[145]

Während das erwachsene Gehirn 25 % des HZV beansprucht, wird das kindliche Hirn mit nur 17% des HZV versorgt, was es für Blutdruckschwankungen (z.B. intraoperativ) besonders anfällig macht.^[104]

Tabelle 1: MAP, ICP, CBF und CMRO₂ nach Lebensalter

Alter	MAP [mmHg]	ICP [mmHg]	CBF [ml/100g/min]	CMRO₂ [ml/100g/min]
Frühgeborene <37.SSW	30-45	< 3	5-30	1-2
Neugeborene <28. Tag	45-55	2-5	30-40	2-3
Säugling 29.Tag- 1 Jahr	55-65	2-5	40-60	3-4
Kleinkind 2-3 Jahre	70-75	3-7	50-80	4-5
Schulkind 4-16 Jahre	70-80	5-12	50-100	3,5-5
Erwachsener	80-90	8-15	45-50	3,5

Tabelle 1 nach Klein et al.[70] MAP, ICP, CBF und O₂-Verbrauch in Abhängigkeit vom Lebensalter nach [2, 142]

Während die Autoregulation bei Frühgeborenen vor der abgeschlossenen 31. Schwangerschaftswoche praktisch nicht vorhanden ist, verfügen reife Neugeborene über eine intakte jedoch störungsanfällige zerebrale Autoregulation.^[104, 105] In Folge dessen werden Schwankungen des MAP bei sehr früh geborenen Säuglingen, ungebremst an die zerebralen Gefäße weitergegeben.^[104]

Es zeigt sich, wie wichtig es ist den MAP im entsprechenden Autoregulationsbereich zu halten, da das kindliche Gehirn eine Abweichung des CBF schlecht toleriert. Die Unterschreitung des LLA und der resultierenden Hypotension mit anschließender post-ischämischer Reperfusion tragen zur Pathogenese von Hirnverletzungen durch peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien bei Frühgeborenen bei.^[96, 104] Wird das LLA weiter unterschritten, besteht die Möglichkeit, dass der kritische Verschlussdruck der Gefäße erreicht wird: hierbei ist der Druck gemeint, der notwendig ist um die zerebralen Gefäße

offen zu halten. Wird der kritische Verschlussdruck unterschritten, kollabieren die Gefäße und der CBF kommt zum Erliegen.^[43]

Leider ist trotz dieser Gefahr die Datenlage für einen generellen Richtwert des MAP in der Kinderanästhesie dünn. Aus der Literatur ergibt sich lediglich die Vorgabe, bei Kindern unter 6 Monaten einen MAP von 33 mmHg nicht zu unterschreiten während es bei Kindern älter als 6 Monaten nicht weniger als 43 mmHg sein sollte.^[106] Erst 2016 veröffentlichte de Graaff et al. einige Blutdruckrichtwerte für Kinder während einer Anästhesie.^[34]

Da der MAP bei Frühgeburten mit dem Geburtsgewicht und somit mit jeder Gestationswoche ansteigt, gilt dort als intraoperativer Zielwert in den ersten 5 Lebenstagen folgende Faustregel: $MAP = SSW + \text{Lebenstage} - 1$ ^[142]

Zum anderen gibt es die Empfehlung, die postkonzeptionellen Gestationswochen als Untergrenze des MAP bei Frühgeborenen, anzusehen:

$$MAP_{min} = \text{postkonzeptionelles Gestationsalter in Wochen} \quad [1, 53]$$

1.4 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Diese Pilotstudie wurde mit der Fragestellung initiiert, ob es möglich ist, intraoperativ den zerebralen Autoregulationsbereich zu bestimmen und einen optimalen Blutdruckbereich (MAPopt) zu definieren. Zudem sollten LLA und ULA bestimmt werden, und die berechneten Werte mit den Referenzwerten aus der Literatur, verglichen werden. Wir untersuchten im Rahmen dieser Pilotstudie den Stellenwert eines intraoperativen zerebralen Autoregulations-Monitorings.

Ein weiterer Aspekt der Arbeit war der Vergleich zwischen den beiden nicht-invasiven Autoregulationsindices COx und HVx, die für die Berechnung der MAPopt Werte benötigt wurden. Hierfür wurde die Korrelation der Autoregulationsindices berechnet. Zudem wurde die Alltagstauglichkeit beider Werte miteinander verglichen sowie Situationen untersucht, welche sich unterschiedlich stark auf die Indices auswirken (bspw. bei einer Blutung, bei zerebraler Hypoxie oder einer kardiopulmonalen Reanimation).

Ferner wurde geschaut, ob es andere Faktoren gibt, die den COx oder den HVx beeinflussen und für das Anzeigen einer gestörten Autoregulation verantwortlich gemacht werden könnten. Zu diesen Faktoren zählen die Blutdruckamplitude, eine Hyper- oder Hypokapnie, sowie die eingesetzten volatilen (Sevofluran) oder intravenös verabreichten Anästhetika (Sufentanil und Propofol).

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit war, ob eine standartmäßige Überwachung mit NIRS bei pädiatrischen Operationen sinnvoll sein kann.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Die Dissertation bezieht sich auf eine nicht randomisierte prospektive klinische Studie, welche im Zeitraum von Januar 2019 bis März 2020 durchgeführt wurde. Sie fand monozentrisch an der kinderchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen, statt. Die Datenerhebung fand intraoperativ, in freundlicher Zusammenarbeit mit den geschätzten Kollegen der Anästhesie, statt.

Es ergab sich eine Fallzahl von 20 Kindern, welche dem Studiendesign entsprachen. Die Berechtigung dieser Studie ergibt sich aus dem Ethikantrag mit der Bearbeitungsnummer 763/2016B01.

2.2 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

In die Studie wurden Kinder in einem Alter unter 36 Monaten ausgewählt, welche aufgrund von angeborenen thorakalen oder abdominellen Fehlbildungen am Universitätsklinikum Tübingen im Zeitraum von Januar 2019 bis März 2020, operiert wurden. Hierbei wurden die angeborenen Herzfehler nicht berücksichtigt. Ferner wurden nur jene Patienten ausgewählt, welche aufgrund der Operationsdauer und/oder Komplikationsgefahr eine invasive arterielle Blutdruckmessung erhalten würden und über diese vollständig aufgeklärt waren.

2.3 Ablauf der Studie

Die Auswahl möglicher Patienten fand üblicherweise in der Woche vor den Operationen, durch Einsicht in den Operationsplan der Kinderchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen, statt.

Die Aufklärung der Eltern oder der Bevollmächtigten über eine mögliche Teilnahme an der Studie, erfolgte am Tag vor der geplanten Operation. Es wurde deutlich gemacht, dass durch die Teilnahme oder Ablehnung der Studie, keinerlei Vor- oder Nachteile für ihr Kind entstehen und keine zusätzliche invasive

Diagnostik notwendig ist. Auch auf die Möglichkeit, die Zustimmung für die Studie jederzeit zu widerrufen wurde hingewiesen. Zusätzlich zur mündlichen Aufklärung wurde den Eltern ein Handout: Informationen zur Studie (siehe Anhang), ausgehändigt. Nach der schriftlichen Zustimmung durch mindestens einen Elternteil oder Bevollmächtigten wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.

Am Tag der geplanten Operation wurde der Gerätewagen etwa eine halbe Stunde vor Operationsbeginn in den Operationsaal gebracht. Nach erfolgter Narkoseeinleitung des Kindes wurde der Druckabnehmer der arteriellen Blutdruckmessung an das Gerät RAUMEDIC MPR 1 Datalogger (RAUMEDIC AG, Helmbrechts, Germany) angeschlossen. Zusätzlich wurde das Signal an den Monitor der Anästhesie weitergeleitet, damit sie die Parameter wie gewohnt überwachen konnten. Nun erfolgte die Kalibrierung der beiden Geräte durch einen hydrostatischen Nullabgleich auf Herzvorhofhöhe. Hierfür muss der Druckaufnehmer zur Arterie geschlossen werden und gleichzeitig zur Atmosphäre hin geöffnet werden.^[109]

Der Patient wurde mittels selbstklebender Sensoren an einer Seite der Stirn (INVOS™ Cerebral Oximetry Infant-Neonatal Sensors) an den NIRS-Monitor (Nah Infrarot Spektroskopie, RS INVOS™ 5100C, Medtronic, MN, USA) angeschlossen.

Die Berechnung und Speicherung der gesammelten Daten erfolgte mittels eines Computers durch die ICM+ Software (Intensiv care monitor, Cambridge Enterprises, Cambridge, UK).

Die Datenaufzeichnung wurde etwa eine halbe Stunde vor OP-Beginn gestartet und postoperativ eine halbe Stunde fortgesetzt und es wurden Schnitt, Hautnaht, arterielle Blutgasanalysen und Komplikationen mit Zeitstempel in die Aufzeichnung mit aufgenommen. Zudem wurde bei thorakoskopischen und laparoskopische Operationen der CO₂ Insufflationsdruck dokumentiert.

2.4 Anästhesie

Alle Patienten wurden während der Operation von den Kollegen der Anästhesie betreut. Nach der Präoxygenierung erfolgte die Narkoseeinleitung mithilfe von Sevofluran und Propofol. Anschließend an die Analgesie mit Sufentanil und der Relaxation mit Rocuronium, erfolgte die endotracheale Intubation sowie die druckkontrollierte Beatmung mithilfe von Zeus Infinity Empowered (Drägerwerk AG & Co., KGaA, Lübeck, DE). Außer bei den thorakoskopischen Korrektur einer angeborenen pulmonalen Atemwegsmalformation (CPAM), handelte es sich um eine Zweilungenventilation.

Zu der Überwachung der Anästhesie gehörte das Elektrokardiogramm, die pulsoxymetrische gemessene periphere Sauerstoffsättigung, die invasive Blutdruckmessung, die mittels eines Blasenkatheters bestimmter Körpertemperatur und das $p_{et}CO_2$. Alle Parameter wurden kontinuierlich aufgezeichnet und mithilfe von ICCA (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Koninklijke Philips N.V, Amsterdam, NL), gespeichert. In regelmäßigen Abständen sowie bei Komplikationen wurde eine arterielle Blutentnahme vorgenommen, welche mit Hilfe des Blutgasanalysators ABL 800 Flex (Radiometer, Kopenhagen, DK) nach Astrup ausgewertet wurden.

Aus der digitalen Krankenakte wurden die demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Vorerkrankungen) erfasst. Aus ICCA wurden folgende Daten übernommen: Operationsstart, -stopp, Operationsdauer, Operationsart sowie die intraoperativen Beatmungsparameter (PEEP, peak inspiratory pressure, $EtCO_2$, FiO_2), der intraoperative Katecholaminbedarf (VIS), intraoperative Transfusionen (EK, FFP) sowie die Ergebnisse der BGA (pH, pCO_2 , pO_2 , Hämoglobingehalt und Basenüberschuss). Zudem wurden postoperativ die Anzahl der Tage, welche auf der Intensivstation verbracht wurden, sowie die Beatmungsdauer, übertragen.

2.5 NIRS

Die Patienten wurden an einen NIRS-Monitor (Nah Infrarot Spektroskopie, RS INVOS™5100C, Medtronic, MN, USA) mittels selbstklebender Sensoren

(INVOS™ Cerebral Oximetry Infant-Neonatal Sensors), welche an der Stirn angebracht wurden, angeschlossen. Hierdurch erfolgte die Bestimmung des rSO₂ (regional cerebral oxyhemoglobin Saturation) sowie des rTHb (relative total tissue hemoglobin).

2.5.1 Physikalische Grundlagen

Die Möglichkeit der Nahinfrarotspektroskopie zur nichtinvasiven Sauerstoffbestimmung in verschiedenen Geweben, wurde erstmals von Jobsis im Jahr 1977 beschrieben.^[61]

Während sichtbares Licht für biologisches Gewebe kaum zu durchdringen ist, hat Infrarotlicht die Eigenschaft im Wellenlängenbereich von 650 – 900 nm, biologische Gewebe wie Knochen, Haut oder Muskeln über mehrere Zentimeter relativ gut durchdringen zu können.^[23, 38, 97, 131] Dieser Wellenlängenbereich wird deshalb auch als optisches Fenster zum biologischem Gewebe beschrieben.^[97, 131] Das Licht kann zum Gehirn vordringen und dort von den darunter liegenden, lichtabsorbierenden Molekülen (Chromophoren) absorbiert werden.^[61]

Die Nahinfrarotspektroskopie beruht auf dem Prinzip, dass ein Infrarotlichtstrahl in den Schädel eintritt, von den darunter liegenden Strukturen absorbiert und beim Austritt aus dem Schädel detektiert wird.^[131] Die Amplitude des aufgezeichneten Signals hängt demnach maßgeblich von zwei Faktoren ab: die Lichtabsorption des zu durchdringenden Gewebes sowie der Lichtstreuung im Gewebe.^[131] Ein Teil des emittierten Lichtes wird sofort gestreut und kann demnach nicht detektiert werden.^[97] Da die Streuung von der Gewebeart abhängig ist und sich diese während einer Messung nicht ändert wird angenommen, dass die Streuung konstant bleibt und alle Veränderung der Amplitude einer Absorptionsänderung durch die Chromophoren zu Grunde liegen.^[97, 131]

2.5.2 Die Chromophoren

Die Chromophoren welche die Absorptionsveränderung verursachen sind bei einer zerebralen Messung überwiegend Oxy- und Desoxyhämoglobin, Myoglobin, sowie die Cytochrom-c-oxidase..^[58, 131]

Das Myoglobin im Muskelgewebe ist jedoch eine Fehlerquelle, da sich die Absorptionsspektren von Hämoglobin und Myoglobin nicht unterscheiden.^[15] Die Fehlerquelle ist jedoch überschaubar, da Myoglobin schätzungsweise nur 10 % des von NIRS emittierten Lichtes absorbiert.^[22, 83, 119] Auch die intrazelluläre Cytochrom-c-oxidase (auch Cytochrom aa₃) hat sein Absorptionsmaximum in diesem Wellenlängenbereich.^[151] Es handelt sich dabei um das terminale Enzym der mitochondrialen Elektronentransportkette und der letzte Elektronendonator für molekularen Sauerstoff.^[150] Das macht es zu einem Marker für die intrazelluläre Oxygenierung und somit zu einem sensiblen Parameter für die neuronale Aktivität.^[58, 131, 150] Allerdings wird nur ein sehr kleiner Teil (2-5%) der Absorption von Cytochrom aa₃ hervorgerufen, weswegen es sehr umstritten ist, ob dies überhaupt aussagekräftig ist.^[15]

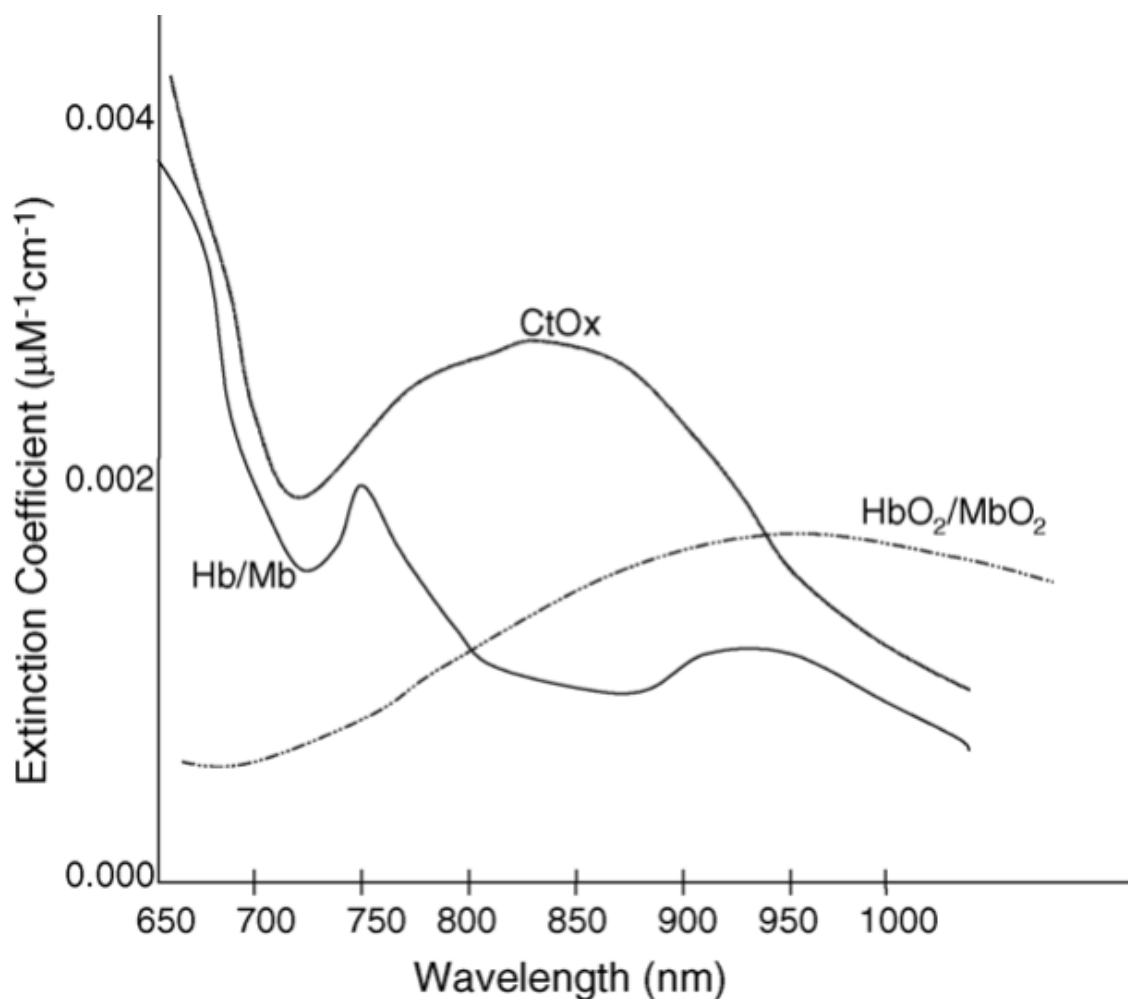


Abbildung 2 Absorptionsspektren der Chromophoren^[146]

Über die Absorbanz von Desoxyhämoglobin (bei 760 nm), dem isosbestischem Punkt von Oxy- und Desoxyhämoglobin (bei 800 nm) und der Cytochromoxidase, kann auf die relative Konzentration von Desoxyhämoglobin (760 nm) und der totalen Hämoglobinkonzentration (800 nm), geschlossen werden.^[23, 143]

2.5.3 Technische Realisierung

Grundsätzlich gibt es bei NIRS zwei verschiedene Messanordnungen: die Transmissionsmethode und die Reflexionsmethode.^[97] Bei der Transmissionsmethode wird die Signalquelle und der Detektor an gegenüberliegenden Seiten des Schädels angebracht, was aufgrund der höheren Durchlässigkeit des kindlichen Schädels bei Kindern häufig verwendet wird.^[97] Bei Erwachsenen ist die Anwendung schwierig, da die detektierbare Intensität sehr gering ist.^[61] Mit der Reflexionsmethode konnte dieses Problem überwunden werden, indem die Photonen eine elliptische (bananenförmige) Flugbahn nehmen, deren Eindringtiefe proportional zum Abstand der Detektoren (dem Interoptodenabstand) ist.^[9, 48, 97, 131] Die Nahinfrarotspektroskopie bei Neugeborenen und Säuglingen hat zudem den Vorteil, dass die Schädeldecke nicht verknöchert sowie dünn und für Licht durchlässiger ist. Dies ermöglicht dem NIRS bei Säuglingen eine Sonderstellung.^[150]

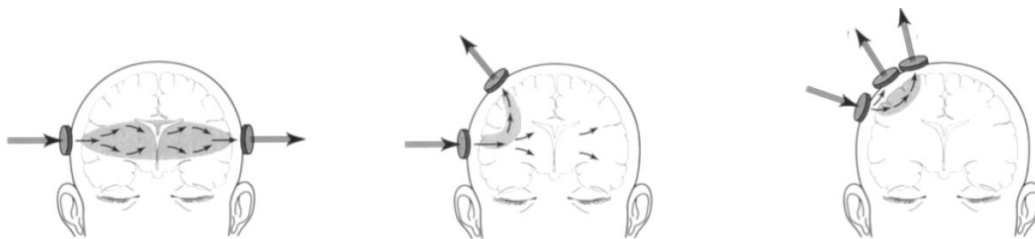


Abbildung 3 NIRS Messanordnungen nach Wahr et al.^[144] Transmissions-NIRS (links), Reflexions-NIRS (Mitte), Multidistanz-NIRS (rechts)

2.5.4 Das modifizierte Lambert-Beersche Gesetz

Das Lambert-Beersche Gesetz bildet die physikalische und mathematische Grundlage der Nahinfrarotspektroskopie, da es die Abschwächung der Intensität eines emittierten Lichtstrahls bei der Transmission durch eine Lösung mit Chromophoren beschreibt.^[100] Somit gibt es die Beziehung zwischen der Absorption und der Chromophoren Konzentration in einer Lösung wieder.^[100, 131]

Das Lambert-Beersche Gesetz^[97]

$$A = \Delta OD = \log_{10} \left[\frac{I_0}{I} \right] \approx \varepsilon * c * d$$

Formel 1 Das Lambert Beersche Gesetz

A = Absorbanz des Lichts I_0 = Intensität des eingestrahnten Lichts

I = Intensität des transmittierten (detektierten) Lichts d = Abstand zwischen Signal und Detektor

ε = spezifischer Extinktionskoeffizient des absorbierenden Moleküls bei einer gegebenen Wellenlänge

c = Konzentration des Moleküls ΔOD = Änderung der optischen Dichte

Allerdings gilt das Lambert-Beersche Gesetz nur im idealisiertem Küvettenmodell für monochromatische Strahlung sowie unter der Voraussetzung, dass das zu durchdringende Material den Lichtstrahl gleichmäßig absorbiert.^[25] Da diese Voraussetzungen in biologischen Geweben nicht gegeben sind, kann das Lambert-Beersche Gesetz nicht ohne weiteres in vivo angewandt werden.^[100]

Das größte Problem in einem stark streuenden Medium ist jedoch, dass die Moleküle ihren linearen Strahlengang verlassen und somit eine präzise Bestimmung der zurückgelegten Strecke nicht mehr ohne weiteres möglich ist.^[25, 100] Aus diesem Grund wurde das modifizierte Lambert-Beersche Gesetz (MLLB) entwickelt, welches diese Fehler näherungsweise korrigiert.^[8]

Dafür wird der physikalische Abstand zwischen Signalquelle und Detektor (d) mithilfe des DPF korrigiert, da der tatsächlich zurückgelegte Weg aufgrund der Streuung im Gewebe größer ist.^[8, 95] Der DPF kann mithilfe der mittleren Flugzeit ($\langle t \rangle$) berechnet werden.^[94]

$$DPF = \frac{DP}{d} ; \text{es gilt: } DP = \frac{c * \langle t \rangle}{n}$$

Formel 2 Berechnung und Definition DPF

Dabei ist DP die differentielle Pfadlänge (also der tatsächlich zurückgelegte Weg im Medium) und $\langle t \rangle$ die mittlere Flugzeit eines Photons, n der Brechungsindex des Gewebes und c die Lichtgeschwindigkeit.^[95]

Die Flugzeit kann mithilfe einer Schmierbild Kamera und eines Lasers gemessen werden und so die mittlere Flugzeit $\langle t \rangle$ und der mittlere Strahlengang berechnet werden.^[95] Somit konnte in zahlreichen Versuchen der DPF in Rattenschädeln (DPF=5,3)^[38], erwachsenen menschlichen Schädeln (DPF=5,93)^[139] und in neugeborenen Kindern (DPF=4,39)^[152], bestimmt werden. Das Verhältnis zwischen dem mittleren Strahlengang und dem physikalischen Abstand zwischen Sender und Empfänger (Interoptodenabstand) ist als differentieller Pfadlängenfaktor (DPF), definiert.^[38] Typische Werte für den DPF in biologischen Geweben liegen zwischen 3 – 6.^[23, 41, 120] Allerdings ist der DPF von einigen Faktoren wie der Wellenlänge, Geschlecht und Körperregion des Patienten abhängig.^[41, 139] Die Bestimmung des DPF ist demnach eine der größten Fehlerquellen der Nahinfrarotspektroskopie.^[51, 150]

Das modifizierte Lambert-Beersche Gesetz^[8]

$$A = \log_{10} \left[\frac{I_0}{I} \right] \approx \varepsilon * c * d \quad \text{Lambert Beer Gesetz}$$

$$A \approx \varepsilon * c * DPF * d + G \quad \text{mit DPF und Streuung (G)}$$

Formel 3 Das modifizierte Lambert-Beersche Gesetz (MLLB)

$$\Delta A(t) \approx \varepsilon * \Delta c * DPF * d \quad \text{G fällt aufgrund der Differenzbildung über die Zeit}$$

$$A_1 \approx \varepsilon * c_1 * DPF * d + G \quad \text{zum Zeitpunkt 1}$$

$$A_2 \approx \varepsilon * c_2 * DPF * d + G \quad \text{zum Zeitpunkt 2}$$

$$\Delta A = A_2 - A_1 = c_2 - c_1 \quad \text{da G, } \varepsilon, d \text{ und DPF als konstant angenommen werden.}$$

Eine weitere Fehlerquelle ist die Streuung (G): Da man jedoch annehmen kann, dass sich die Gewebearchitektur während der Messung nicht verändert und die

Streuung somit konstant ist, kann diese Variable mit der Differenzierung über die Zeit eliminiert werden.^[97, 138]

Die Konsequenz daraus ist jedoch, dass nur **Veränderungen** der Chromophorenkonzentration ermittelt werden können.^[86] Wenn angenommen wird, dass der DPF während einer Messung konstant bleibt und bestimmt werden kann, können diese Konzentrationsänderungen auch quantifiziert werden.^[9, 41] Wyatt et al. stellten fest, dass der DPF mit steigendem Abstand zwischen den Optoden fällt und ab 2,5 cm nahezu konstant bei 4,29 ist, nachdem sie bei Kindern postmortal die mittlere Flugzeit ermittelt hatten.^[139, 152]

So kann die Konzentrationsänderung von Oxyhämoglobin (mit ϵ_{HbO_2}) und Desoxyhämoglobin (mit ϵ_{Hb}) und der Absorbanz bei den entsprechenden Wellenlängen gemessen werden, indem die Werte ins MLLB eingesetzt werden.^[9, 26, 131]

2.6 NIRS-Typen

Aufgrund dessen ergeben sich grundsätzlich vier Möglichkeiten die Messung vorzunehmen:

1. „time resolved“ Spektroskopie
2. „phase resolved“ Spektroskopie
3. „continuous wave“ Spektroskopie
4. „spatially resolved“ Methode

Um die absolute Konzentration der Chromophoren mithilfe des MLLB bestimmen zu können, muss der DPF bekannt sein.^[95]

Mit zeitaufgelösten Ansätzen ist es grundsätzlich möglich, die mittlere Flugzeit ($\langle t \rangle$) zu messen und auf den DPF zu schließen („time-resolved“ Spektroskopie).^[38, 150] Auch durch Bestimmung der Phasenverschiebung bei der intensitätsmodulierten Spektroskopie konnte eine Bestimmung der mittleren Wegstrecke (L) experimentell nachgewiesen werden („phase resolved“ Spektroskopie).^[24] Beide Ansätze basieren auf den theoretischen Grundlagen von Arridge et al.^[6] Wenn der DPF nicht gemessen werden kann ist es möglich, ihn mit entsprechenden Tabellen näherungsweise abzuschätzen.^[156]

2.6.1 „continuous wave“ Spektroskopie

Bei der „continuous wave“ Spektroskopie wird kontinuierlich Licht emittiert, wobei die emittierte Lichtintensität konstant ist.^[37] Mithilfe der gemessenen Absorbanz bei bestimmten Wellenlängen und dem MLLB mit der Annahme dass sich DPF und G nicht ändern, kann auf die Konzentrationsänderungen der verschiedenen Chromophoren geschlossen, diese jedoch nicht quantifiziert, werden.^[9, 131, 149, 150] Der Vorteil dieser Messmethode ist, dass diese Geräte sehr einfach gebaut sind und hierdurch kostengünstig herzustellen sind. Sie sind ideal für das „bedside monitoring“ und für den klinischen Alltag verfügbar.^[9]

2.6.2 „spatially resolved“ Spektroskopie

Die „spatially resolved“ Spektroskopie macht sich mehrere Eigenschaften zu Nutze, indem sie mindestens 2 Detektoren in unterschiedlichem Abstand zur Signalquelle angebracht hat, was die Berechnung der relativen Konzentrationen von HbO₂ und Hb ermöglicht.^[100] Das Verhältnis dieser beiden Parameter (HbO₂/Hb) ergibt dann die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO₂).^[40, 149] Aus dem unterschiedlichen Abstand der Detektoren zur Signalquelle resultiert eine unterschiedliche Eindringtiefe was mithilfe eines Subtraktionsalgorithmus dazu genutzt werden kann, störende Einflüsse (beispielsweise aus den umgebenden Geweben wie Schädelknochen, Muskeln usw.) zu korrigieren.^[115] Während der proximale Detektor das Signal der peripheren Gewebe erhält, verarbeitet der distale Detektor die Signale von intra- und extrakranialem Gewebe. Subtrahiert man nun das proximale vom distalen Signal, erhält man rSO₂ (siehe Abbildung 4).^[40] Ein weiterer Vorteil ist, dass dabei nur die billige und leichte „continuous wave“ Methode benötigt wird.^[9]

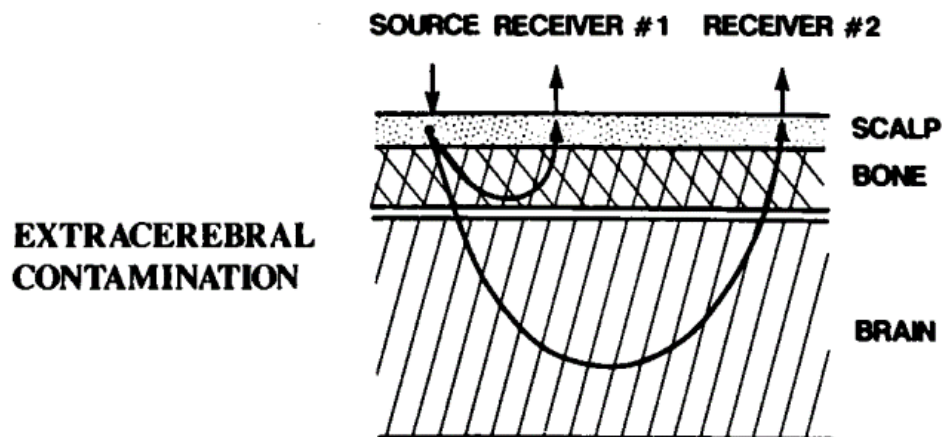


Abbildung 4 nach McCormick et al.^[87]: Schematische Darstellung der zu durchdringenden Gewebe. Das Signal von Haut und Knochen wird von Empfänger 1 gemessen und wird benutzt, um das Signal von Empfänger 2 zu korrigieren. Damit kann die Absorbanz des Gehirns berechnet werden.

2.7 INVOS™ 5100 C

Der verwendete NIRS Monitor (INVOS™5100C) basiert auf einer vereinfachten „spatially resolved“ Spektroskopie.^[45, 59, 82, 149]

Das Gerät verfügt über eine LED, welche Infrarotlicht mit 730 nm und 810 nm, emittiert, sowie zwei Detektoren in einem Abstand von 3 bzw. 4 cm.^[40, 59, 117] Mithilfe dieser Technik („spatial resolution“) gelingt eine hohe Auflösung in 1-2 cm Tiefe.^[92, 100]

Die Daten über die Absorption werden kontinuierlich 15 mal pro Sekunde gesammelt. Wenn 50 Werte aufgezeichnet wurden (nach 3,3s) werden die Daten gemittelt und der Durchschnittswert als rSO₂ auf dem Display angezeigt.^[134] Leider wurden die Primärdaten von Somanetics bisher nicht veröffentlicht, wegs wegen eine genaue Beschreibung des Alogarithmus der zur Berechnung des rSO₂ führt, nicht möglich ist.^[134]

Es gibt für Erwachsene und Kinder (<40 kg) unterschiedliche Sensoren die sich durch ihre Größe, nicht aber durch den Interoptodenabstand unterscheiden.^[40] Allerdings unterscheidet sich der Alogarithmus zur Berechnung des rSO₂, da der

dünnere, kindliche Schädel mehr Licht eindringen lässt als der Erwachsenen Schädel.^[40]

2.7.1 Regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Die Berechnung des rSO₂ erfolgt über das prozentuale Verhältnis von Oxyhämoglobin zum Gesamthämoglobin.^[40] Durch die Messung von Desoxyhämoglobin bei 720 nm und des Gesamthämoglobin durch Messung des isosbestischen Punktes kann die relative Konzentration von Oxyhämoglobin errechnet werden (da gesamt Hb = Oxygeniertes Hb + Desoxygeniertes Hb).^[92]

Daraus resultiert bei einer Messung am Schädel eine Mischung aus venösem (70-80%), kapillärem (5%) und arteriellen (20-25%) Blut, die von NIRS erfasst werden.^[137, 138, 143] Diese Auswahl ermöglicht eine gute Einschätzung der zerebralen Sauerstoffversorgung. Demnach kann der rSO₂ als Surrogatparameter für den zerebralen Blutfluss (CBF) und zur Bestimmung der druckabhängigen zerebralen Autoregulation dienen.^[17, 79]

Jedoch kann der rSO₂ durch verschiedene Parametern wie MAP, HZV und der arteriellen Sauerstoffsättigung aber auch durch andere Faktoren wie pH, Körpertemperatur und die Sauerstoffausschöpfung (CMRO₂), intraoperativ beeinflusst werden.^[49, 114] Dies führt dazu, dass bei einem wachen und gesunden Patienten Werte von 65 – 75% als normal anzusehen sind, während unter Anästhesiebedingungen Werte von 80 – 90% aufgrund der geringeren zerebralen Stoffwechselaktivität und einer geringeren Sauerstoffausschöpfung, die Regel sind.^[147] Langjährige klinische Erfahrungen mit NIRS haben gezeigt, dass ein typischer Wert von rSO₂ bei Säuglingen in der ersten Lebenswoche 65% ist.^[3] Bei Patienten mit adäquat kompensierter chronischer Hypoxie hatten einen normwertigen rSO₂, da durch den kompensatorisch erhöhten Hb Gehalt die Sauerstoffausschöpfung normwertig ist.^[74] Umgekehrt zeigt sich, dass rSO₂ bei erniedrigtem Hb relativ mehr Sauerstoff extrahiert wird, sodass in gewissen Situationen NIRS als Transfusionsparameter dienen kann.^[136, 147] Auf der anderen Seite kann nach kardiopulmonaler Reanimation ein hoher rSO₂ prognostisch ungünstig sein, da er auf irreversible Hirnschäden hinweist, welche sich in einer geringer zerebralen Sauerstoffausschöpfung, zeigen.^[42]

rSO₂ kann auch als hämodynamischer Parameter fungieren: bei akuten Komplikationen mit plötzlichem Blutdruckabfall kann rSO₂ als Frühwarnsystem dienen. Während intraoperativ Werte von 80% gemessen werden können kann es bei hämodynamischen Instabilitäten innerhalb einer Minute zu einem Abfall auf 20% kommen.^[122] Zusätzlich kann dieser Parameter dann auch als Maß für die Effektivität der kardiopulmonalen Reanimation genutzt werden.^[147]

Yao et al. konnten zeigen, dass eine intraoperative zerebrale Entsättigung (Werte < 50% oder 20% unter der Baseline) postoperativ mit frühen neuropsychologischen Fehlfunktionen bei kardiochirurgischen Patienten, assoziiert ist.^[154] Zudem konnten Slater et al. einen Zusammenhang zwischen einer intraoperativen Entsättigung und der kognitiven Abnahme sowie einem verlängertem postoperativen Krankenhausaufenthalt, herstellen.^[123]

2.7.2 Relative total tissue Hemoglobin (rTHb)

Durch die Messung der Absorbanz des gesamten Hämoglobins (HbO₂+ HHb) bei 805 nm, also nahe dem isosbestischen Punktes von Oxy- und Desoxyhämoglobin, kann auf die Änderung des Gesamthämoglobins, geschlossen werden.^[14] Der rTHb spiegelt somit die Veränderung der Gefäßweite wieder und dient somit als Surrogatparameter für das CBV.^[14, 78] Zudem ist er natürlich stark vom gesamten Hämoglobingehalt im Körper bzw. dem Hämatokrit, abhängig.^[14]

Der rTHb kann jedoch auch durch eine Erhöhung des CBF steigen, sowie bei einer allgemein erhöhten Hb Konzentration und bei einer Obstruktion des venösen Rückflusses.^[19]

2.8 Intensive Care Monitor + (ICM+)

Die Berechnung und Speicherung der gesammelten Daten erfolgte mittels eines Computers durch die ICM+ Software (Intensiv care monitor, Cambridge Enterprises, Cambridge, UK).

Das Programm basiert auf einer Software, welche erstmals 1986 in Warschau entwickelt, und von der neurochirurgischen Abteilung in Cambridge übernommen und modifiziert wurde.^[124] Ursprünglich wurde es entwickelt, um den ICP und den

MAP kontinuierlich zu überwachen, womit es möglich war zum Beispiel den CBF ($CBF=MAP-ICP$) zu bestimmen.^[31] Bisher wurden die meisten Daten zur Bestimmung der Dynamik des ICP bei Patienten mit Hydrocephalus^[77], sowie bei Patienten mit Kopfverletzungen^[30, 127, 128], gesammelt.

2.9 Autoregulationsparameter

Lassen konnte 1959 erstmals feststellen, dass es sich bei dem Zusammenhang zwischen MAP und ICP nicht um eine lineare Korrelation handelt sondern es einen Blutdruckbereich gibt, in welchem sich der ICP unabhängig vom MAP verhält.^[75] Czosnyka et al. errechneten daraufhin 1997 zum ersten Mal den Pressure-reactivity index (PRx), einen Korrelationskoeffizienten zwischen MAP und dem invasiv gemessenem ICP, wobei eine gute vasoreaktive Reserve mit einem besseren Outcome bei Patienten mit Kopfverletzungen vergesellschaftet war.^[29]

Problematisch war allerdings, dass für die Berechnung des PRx eine invasive Druckmessung des ICP erfolgen musste.^[29] Es dauerte bis ins Jahr 2007 als es Brady et al. mithilfe der Nahinfrarotspektroskopie gelang, eine nicht invasive sowie untersucherunabhängige Bestimmung der zerebralen Autoregulation mithilfe des COx, zu ermöglichen.^[17] 2 Jahre später gelang es Lee et al. mit der Entwicklung des HVx eine nichtinvasive Bestimmung der zerebrovaskulären Reaktivität.^[78]

Die Berechnung beider Indices erfolgt über die kontinuierliche fortlaufende Messung der Parameter und Berechnung eines Durchschnittwertes über 10 Sekunden (um geringe Manipulationen durch die Atmung oder Temperaturschwankungen zu korrigieren), woraufhin der Korrelationskoeffizient von diesen Blöcken über 300 Sekunden errechnet wurde.^[16] Die Beseitigung von Messartefakten wurde dann manuell vorgenommen.

Falls die Autoregulation intakt ist, gibt es keine Korrelation zwischen rSO_2 und MAP. Folglich streben COx und HVx gegen 0. Fällt die Autoregulation jedoch aus, gibt es eine direkte Korrelation zwischen den gemessenen Parametern, weshalb die Werte der Indices gegen 1 streben.^[18]

2.9.1 Cerebral oximetry Index (COx)

Der COx (cerebral oximetry Index) wird durch die Pearson Korrelation zwischen rSO₂ und dem MAP berechnet.^[17] Dafür wird der Korrelationskoeffizient der gemittelten 10 Sekunden Intervalle über jeweils 300 Sekunden fortlaufend berechnet, woraus sich ein Abgleich mit 30 Datenpunkten pro Wert ergibt.^[17, 21] Er wurde erstmals von Brady et al. im Jahre 2007 beschrieben.^[17] In einer späteren Studie konnten Brady et al. bei Kindern während kardiopulmonalen Bypassoperationen einen Wert von $\geq 0,4$ als Indikator für eine geschädigte Autoregulation ermitteln.^[18]

Auch Da Costa et al. konnten zeigen, dass eine mit COx detektierte Schädigung der zerebralen Autoregulation bei Neugeborenen, mit einem ungünstigen Outcome vergesellschaftet ist.^[32] Zudem konnten Kirschen et al. zeigen, dass eine Abweichung des MAP von über 5 mmHg unter dem berechneten MAP_{opt}, bei Kindern nach Herzstillstand mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist.^[68]

2.9.2 Hemoglobin volume Index (HVx)

Der HVx (hemoglobin volume Index) ist als Pearson Korrelationskoeffizient zwischen dem rTHb (relative total tissue hemoglobin) und dem MAP definiert.^[78]

Lee et al. stellten 2009 fest, dass man den PRx auch nicht invasiv, mithilfe von NIRS vorhersagen kann, da sie annahmen, dass die mittels NIRS gemessene relativen totalen Hämoglobinkonzentration (rTHb) eine ähnliche Aussagekraft wie die Messung des ICP hat.^[78] Im Schweinmodell untersuchten sie diesen Zusammenhang. Es ergab sich eine starke Kohärenz zwischen rTHb und ICP und sie konnten zudem einen Grenzwert für eine intakte Vasoreaktivität bei einem Wert $>0,3$ festlegen.^[78]

2.9.3 Bestimmung MAP_{opt}, LLA, ULA, TICR

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedenen Methoden den MAP_{opt} zu bestimmen: Zum einen über den niedrigsten Wert der Autoregulationsindices und zum anderen über die Berechnung einer parabelförmigen Kurve. ^[4, 108]

Bei der Berechnung des geringsten Autoregulationsindex, wird der Mittelwert der Autoregulationsindices in ihren jeweiligen 5 mmHg Blöcken berechnet, wobei der Block mit dem geringsten Mittelwert, dem MAPopt entspricht.^[78] Mit dieser Methode kann bei den meisten Patienten bereits nach kurzer Zeit ein MAPopt bestimmt werden, wobei niedrige Werte das Ergebnis sehr schnell verfälschen.^[108]

Die andere Methode ist die Berechnung einer U-Kurve durch eine polynomiale Formel 2. Ordnung, wodurch sich genauere Ergebnisse erzielen lassen.^[108] Hierbei stellt der Tiefpunkt der Kurve den MAPopt dar. Bei den Blutdruckwerten, bei denen die Kurve die Grenzwerte von 0,4 (COx) bzw. 0,3 (HVx) überschreitet, werden als die untere Grenze des Autoregulationsbereiches (LLA) bzw. als die obere Grenze des Autoregulationsbereiches (ULA), bezeichnet.

Die Zeit im kritischen Bereich (TICR) beschreibt den prozentualen Zeitanteil, in welchem die Autoregulation (COx) oder die zerebrale Druckreaktivität (HVx), geschädigt ist. Hierfür wurden der Zeitanteil berechnet, in welchem COx oder HVx einen Wert unter 0,4 bzw. 0,3 aufweisen.

2.9.4 Artefakte

Für die Entfernung der Artefakte wurden intraoperativ die Zeitpunkte der BGAs manuell festgehalten und später mit ICCA abgeglichen. Da in regelmäßigen Abständen arterielles Blut und der arterielle Katheter anschließend gespült wurde, verfälschte jede Manipulation die Messwerte der aufgezeichneten MAP-Kurve. Weil sich die Berechnung der Autoregulationsindices auf 300 Sekunden bezieht, mussten nach Abschluss der BGA, alle folgenden Werte der nächsten 300 Sekunden als Artefakte angesehen werden. Zudem kam es bei einigen Operationen zu intraoperativen Umlagerungen, sowie zeitweise zu Flüssigkeitssubstitution durch die arterielle Kanüle, was seinerseits zu Artefakten führte die manuell beseitigt wurden. Zudem wurden nur die Daten verwertet, die ab dem Hautschnitt aufgezeichnet wurden. Die zuvor aufgezeichneten Werte waren häufig aufgrund von Umlagerung oder Manipulation an den Schläuchen und Kabeln nicht zu verwenden.

Artefakte wurden sowohl in ICM+ als auch in den entsprechenden Excel Tabellen markiert und entfernt. Somit konnten sie in keine der folgenden Berechnungen miteinfließen.

2.10 Vasoactive inotropic score

Ein Inotropie Score wurde erstmals von Wernovsky et al. beschrieben, um die postoperativ verabreichten vasoaktiven und inotrop wirkenden Substanzen zu quantifizieren. [148] Gaies et al. entwickelten diesen weiter und konnten ein Zusammenhang zwischen einem hohen VIS in den ersten postoperativen 48 h und einer erhöhten Morbidität und Mortalität von Neugeborenen und Säuglingen, nach kardiopulmonaler Bypassoperation nachweisen.[46] Ferner konnte in weiteren Studien belegt werden, dass ein hoher VIS auch mit einem verlängerten Intensivstationsaufenthalt sowie mit einer längeren Beatmungsdauer assoziiert ist.[46, 47] Der VIS setzt sich aus unten aufgeführten inotropischen und vasoaktiven Substanzen zusammen, welche dem ICCA® postoperative entnommen wurden. Für die Zwecke dieser Studie wurde der intraoperative Höchstwert (VISmax) des VIS bestimmt.

Der Wernovsky IS und der VIS berechnen sich wie folgt:[46]

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

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

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

VIS = IS + Milrinone-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] x 10

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

+ Vasopressin-Dosis [$\text{U}/\text{kg}/\text{min}$] x 10.000

2.11 Statistische Auswertung

Die Übereinstimmung bzw. Abweichungen der beiden Messmethoden wurden mithilfe eines Bland-Altman-Diagramms systematisch dargestellt. Hierbei werden die Differenzen der beiden Messwerte auf der Y-Achse gegen den Durchschnitt der Messwerte auf der X-Achse, gegeneinander dargestellt.[84] So lässt sich eine

systematische Abweichung (Mittelwerte der Differenz, Bias) und eine obere und untere Grenze der Übereinstimmung (Limit of Agreement, berechnet aus Mittelwert der Differenzen $\pm 1.96 \cdot SD$ der Messwerte) darstellen, und somit auch Ausreißer identifizieren.^[84]

Zudem wurden diverse Korrelationsanalysen mit dem Pearson Korrelationskoeffizienten durchgeführt, welcher Werte zwischen -1 und + 1 annehmen kann. Ein Korrelationskoeffizient von + 1 beschreibt eine positive lineare Korrelation, -1 beschreibt eine negative lineare Korrelation und bei einem Korrelationskoeffizienten von 0 besteht kein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen.^[44]

Die statistische Auswertung wurde mit Excel (Microsoft, Version 2008), SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.), JMP[®] (Version 14.3.0, SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2019) und Sigmaplot (SigmaPlot Version 13.0, Systat Software, Inc., San Jose California USA) angefertigt.

3 Ergebnisse

Es konnten 20 Patienten (11 weiblich (55 %) und 9 männlich (45 %)) in die Studie miteingeschlossen werden. Keiner der Patienten oder deren Bevollmächtigten hat die Teilnahme an der Studie widerrufen. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs lag bei 1,15 Jahren (0 bis 3,2 Jahre). Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 8,3 kg (3,3 bis 15 kg) bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 72,9 cm (50 cm bis 99,5 cm). Zudem wurden auch drei Frühgeburten in die Studie miteingeschlossen.

Bei der Auswahl der Patienten ergaben sich folgende Operationsindikationen: Neuroblastom (n=6; 30 %) CPAM-Resektionen (congenital pulmonary airway malformation, n=4; 20 %), nekrotisierende Enterocolitis (n=2; 10 %), sowie jeweils ein Wilmstumor, ein Hepatoblastom, ein Rhabdomyosarkom, eine kongenitale Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia (CDH)), ein Morbus Hirschsprung sowie eine Omphalocele, eine Analtresie und eine Pfortaderthrombose (je 5%). Operationstechnisch ergaben sich drei verschiedenen Operationsarten: thorakoskopisch (n=4), laparoskopisch (n=1), Laparotomie (n=14) und Thorakotomie (n=1). Die mittlere Operationszeit lag bei 185 ± 74 Minuten (52 bis 294 Minuten). Bei zwei Patienten musste intraoperativ kurzzeitig eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) durchgeführt werden.

3.1 U-Kurven und Autoregulationsbereich

Eine U-Kurve konnte intraoperativ bei 19 von 20 (95 %) Patienten mit einem der beiden Indices, wie in Abbildung 5 dargestellt, erstellt werden. Allerdings konnte bei nur 16 von 20 Kindern (80 %) die U-Kurve über die gesamte Operationsdauer berechnet werden. Bei 3 Patienten konnte keine U-Kurve über den gesamten Zeitraum der Operation dargestellt werden. Hier konnte nur über einen vergleichsweise kleinen intraoperativen Zeitraum von einer Stunde eine U-Kurve erstellt werden, da Artefakte, eine kurze Operationszeit oder Blutdruckwerte außerhalb des autoregulierten Bereiches eine Bestimmung

erschwert. Eine Übersicht über die berechneten Werte ist in Tabelle 9 dargestellt.

Bei den Patienten bei welchen sowohl ein LLA und ein ULA bestimmt werden konnte, wurde hierdurch die Spannweite des Autoregulationsbereiches ermittelt. Nach den Berechnungen mithilfe des COx lag die Breite bei 12 mmHg (von 5 mmHg bis 20 mmHg). Der HVx berechnete einen Autoregulationsbereich von durchschnittlich 19 mmHg (von 10 mmHg bis 30 mmHg).

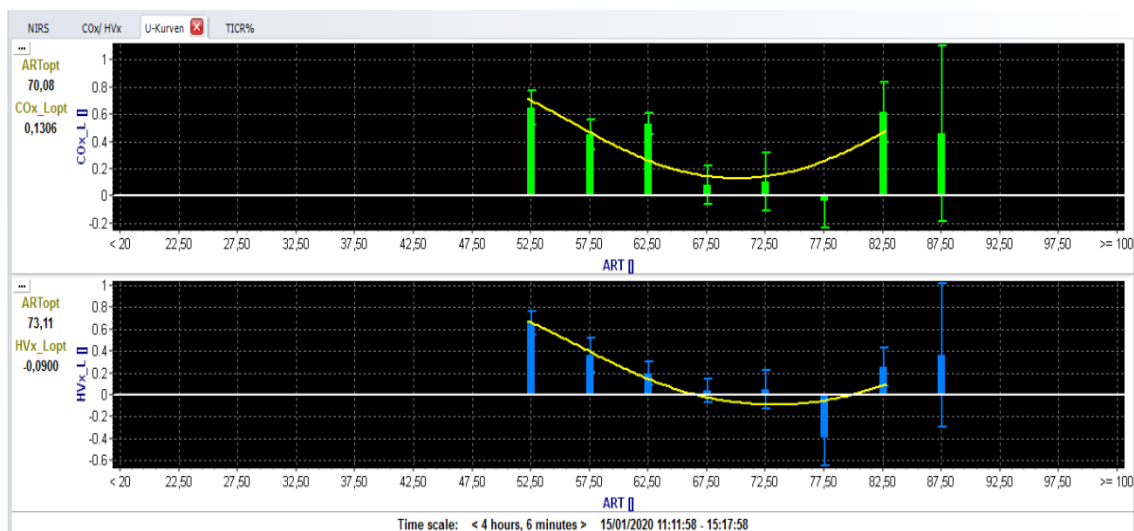


Abbildung 5 intraoperative Autoregulationskurven über die gesamte Operationsdauer bei Pat 17

3.2 Lower Limit of Autoregulation

Bei 16 der 20 (80 %) Patienten konnte mithilfe von mindestens einem Index ein LLA bestimmt werden, dessen Wert durchschnittlich bei $56,9 \pm 9,2$ mmHg (Mittelwert \pm SD) lag.

Durch den COx konnte bei 12 von 20 Patienten (60 %) ein LLA ermittelt werden. Der mittlere Wert lag bei $59,58 \pm 9,64$ mmHg. Nach durchschnittlich 58,18 Minuten konnte ein erstes LLA durch den COx ermittelt werden. Es lag bei $56,82 \pm 7,8$ mmHg und damit rund 4,6 % unter dem, über die gesamte Operationsdauer bestimmten LLA.

Durch den HVx konnte bei insgesamt 14 von 20 Patienten (70 %) ein LLA ermittelt werden. Der mittlere Wert lag bei $54,64 \pm 8,4$ mmHg. Nach durchschnittlich 52,5 Minuten konnte ein erstes LLA mithilfe des HVx bestimmt

werden. Es lag bei $54 \pm 9,4$ mmHg und damit 1,2 % unter dem, über die gesamte Operationsdauer bestimmten LLA.

Das durch den COx ermittelte LLA lag demnach um durchschnittlich 8,3 % über dem LLA welches mit dem HVx errechnet wurde.

Tabelle 2: Korrelationsanalyse der berechneten LLA

		LLA COx	LLA HVx
LLA COx	Korrelation nach Pearson	1	,071
	Signifikanz (2-seitig)		,846
	N	10	10
LLA HVx	Korrelation nach Pearson	,071	1
	Signifikanz (2-seitig)	,846	
	N	10	10

Tabelle 2 Pearson Korrelationsanalyse der berechneten LLA

Bei der Pearson Korrelationsanalyse (Tabelle 2) zwischen den jeweiligen LLA ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,071 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,846$. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Demnach zeigt sich keine Korrelation zwischen den durch die unterschiedlichen Indices berechneten LLA. Allerdings konnten nur 10 Wertepaare miteinander verglichen werden.

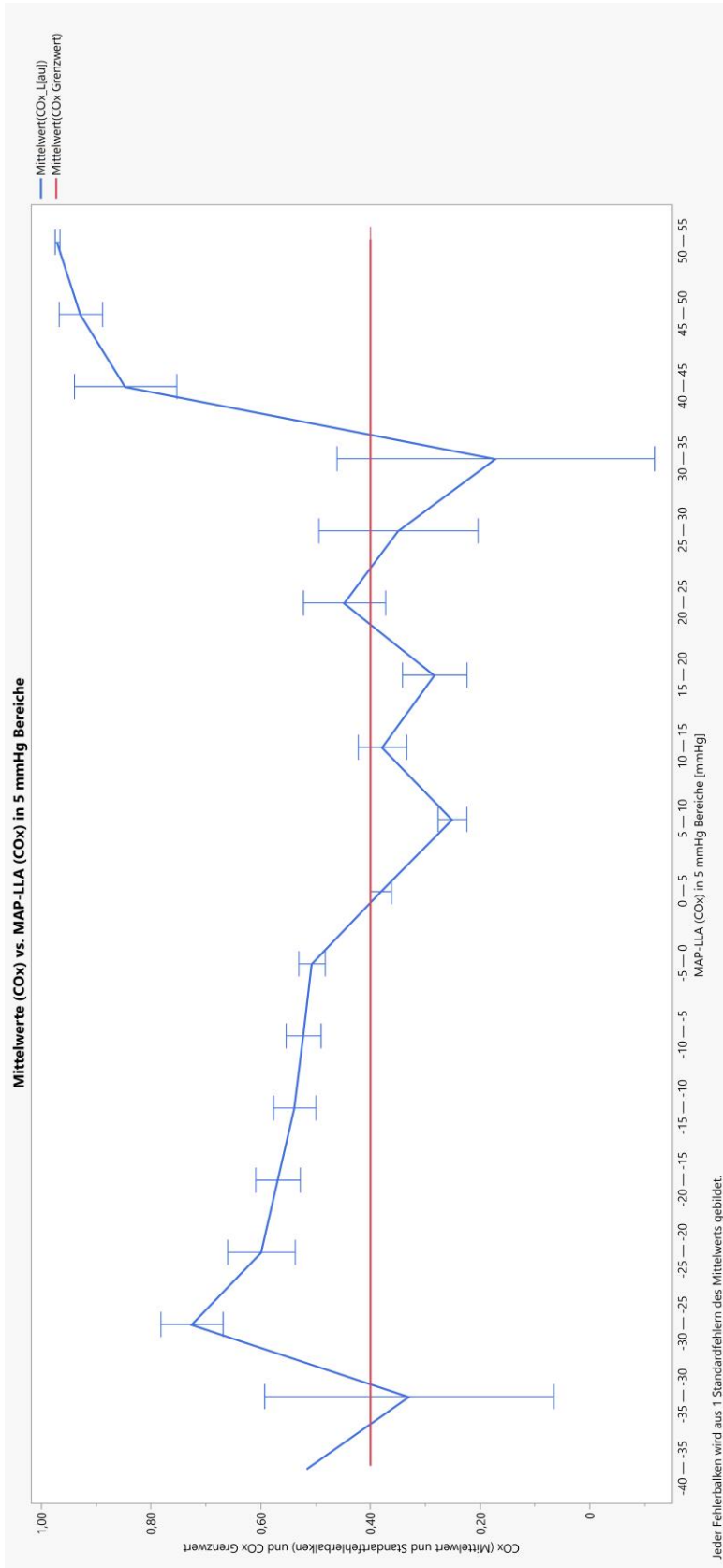


Abbildung 6 Mittelwert \pm Standardfehler von COx vs. MAP-LLA, Grenzwert von 0,4 mit roter Linie gekennzeichnet

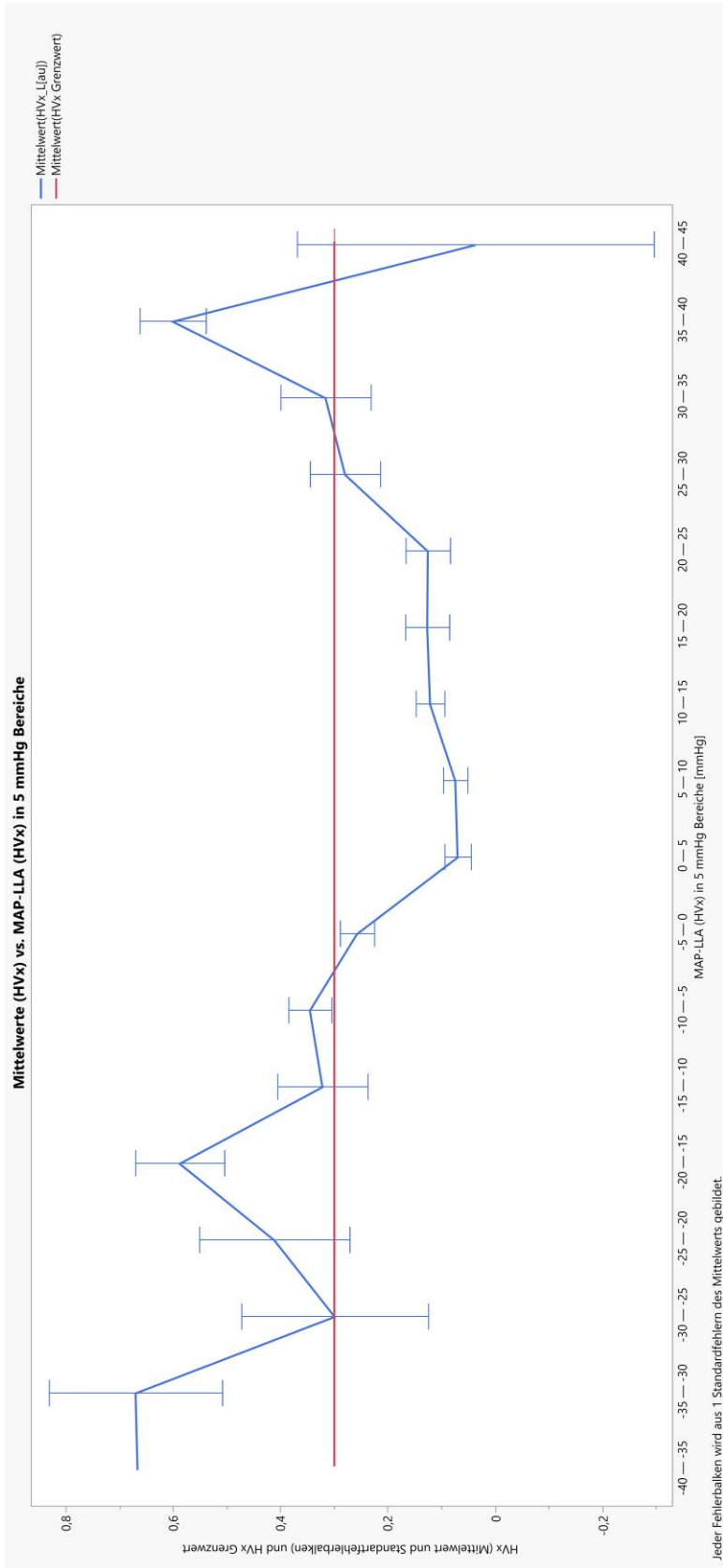
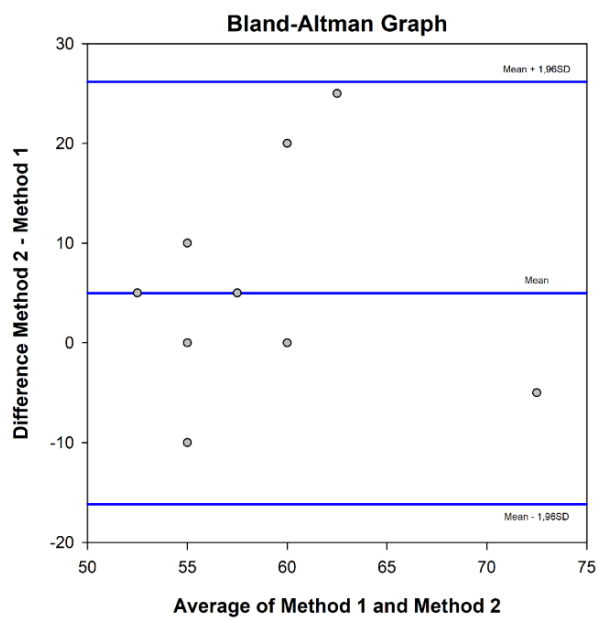
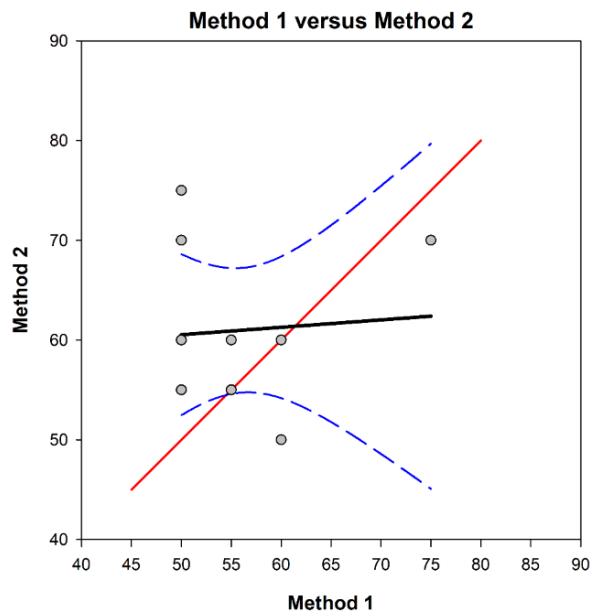


Abbildung 7 Mittelwert \pm Standardfehler von HVx vs. MAP-LLA, Grenzwert von 0,3 mit roter Linie gekennzeichnet

Bei der Darstellung der Mittelwerte von COx bzw. HVx gegen die Differenz aus MAP und LLA (Abbildung 6, Abbildung 7) zeigt sich ein steiler Anstieg beider Mittelwerte, sobald der MAP unter das zuvor bestimmte LLA fällt. Je weiter der MAP unter das LLA fällt, also in Phasen zunehmender Hypotension, desto mehr streben beide Indices gegen 1. Zudem steigen beide Werte ebenfalls, wenn der MAP mehr als 30 mmHg über das LLA steigt. Beim Betrachten der beiden Kurven zeigt sich besonders in Bereichen mit niedrigem Standardfehler große Ähnlichkeiten der Werte. Der Nullpunkt der X-Achse beschreibt das mit dem jeweiligen Index berechnete LLA.

Zudem zeigte sich im Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 8) eine systematische Abweichung von 5 mmHg bei einem Limit of Agreement von -16,2 bis 26,2 mmHg (SD=10,8) und ein 95% Konfidenzintervall von -2,8 bis 12,8. Demnach liegt das durch den COx errechnete LLA im Mittel um 5 mmHg höheres als das durch den HVx errechnete LLA.



Bias = 5,0000
 Std Dev = 10,8012
 Limits of Agreement = -16,1704, 26,1704
 Bias CI
 95% CI = -2,8765 To 12,8765
 Lower Limit of Agreement CI
 95% CI = -29,8129 to -2,5279
 Upper Limit of Agreement CI
 95% CI = 12,5279 to 39,8129

Abbildung 8 Bland-Altman-Diagramm der durch COx (Methode 2) und HVx (Methode 1) berechneten LLA.

3.3 MAPopt

Mithilfe der beiden Indices konnte bei 19 von 20 Patienten (95 %) intraoperativ ein optimaler Blutdruckwert (MAPopt) ermittelt werden. Dieser lag im Mittel bei $63,2 \pm 11,58$ mmHg.

Bei 17 von 20 Patienten (85 %) konnte ein MAPopt allein mithilfe des COx berechnet werden. Dessen Mittelwert lag bei $65,17 \pm 11,4$ mmHg. Es dauerte durchschnittlich 43 Minuten, bis intraoperativ (ab Schnitt) ein erster MAPopt durch den COx berechnet werden konnte. Dieser lag mit durchschnittlich $63,92 \pm 8,4$ mmHg etwa 1,9 % unter dem definitiven, über die gesamte Operationsdauer ermitteltem Wert.

Der HVx konnte bei 19 der 20 Kindern (95 %) einen MAPopt berechnen. Dieser hatte einen Mittelwert von $61,47 \pm 11,7$ mmHg. Es dauerte im Mittel 32,8 Minuten, bis ein erster MAPopt durch den HVx berechnet werden konnte. Der nach dieser Zeit ermittelte Wert lag bei durchschnittlich $59,29 \pm 10,8$ mmHg und damit etwa 3,6 % unter dem über die gesamte Operation berechnetem optimalem Blutdruck.

Folglich ergaben die Berechnungen des MAPopt mithilfe des COx einen im Durchschnitt 4,36 % höheren Wert als der durch den HVx ermittelten MAPopt.

Tabelle 3: Korrelationsanalyse der berechneten MAPopt Werten

		MAPopt COx	MAPopt HVx
MAPopt COx	Korrelation nach Pearson	1	,513*
	Signifikanz (2-seitig)		,035
	N	17	17
MAPopt HVx	Korrelation nach Pearson	,513*	1
	Signifikanz (2-seitig)	,035	
	N	17	17

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 3 Pearson Korrelationsanalyse der berechneten MAPopt Werten

Bei der Pearson Korrelationsanalyse (Tabelle 3) konnten 17 MAPopt Werte direkt miteinander verglichen werden. Die Analyse ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,513 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,035$. Demnach zeigt sich eine statistisch signifikante, moderate positive Korrelation zwischen den von COx und HVx berechneten MAPopt Werten.

Im Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 9) zeigt sich eine systemische Abweichung von 2,1 mmHg (Limit of Agreement = -19,6 bis 23,7, SD 11,03) wonach der durch den COx errechnete MAPopt 2,1 mmHg über dem durch den HVx errechneten MAPopt liegt. Das 95% Konfidenzintervall des Bias lag zwischen -3,64 bis 7,76 mmHg.

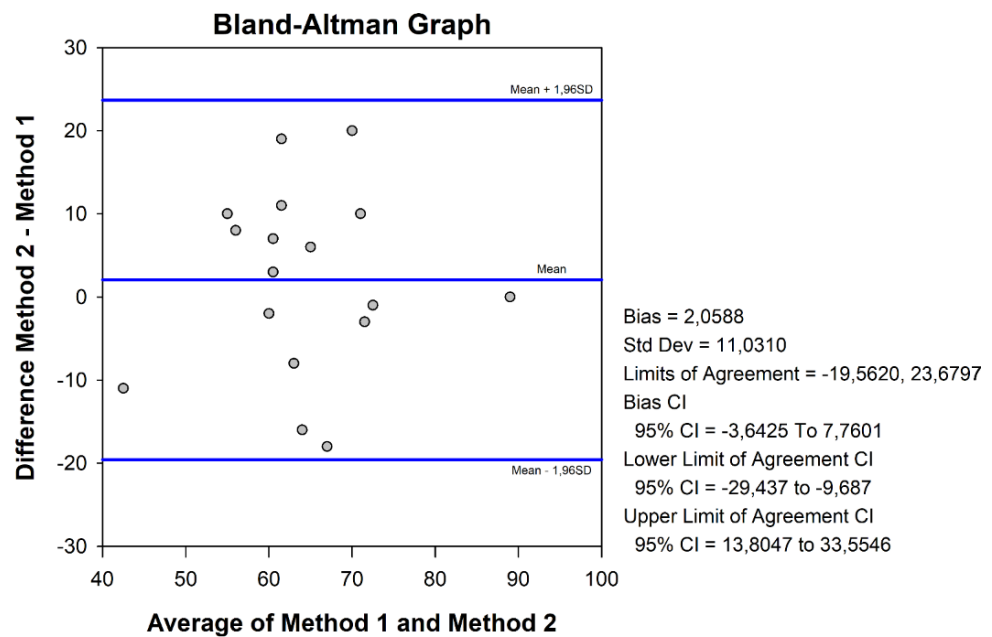
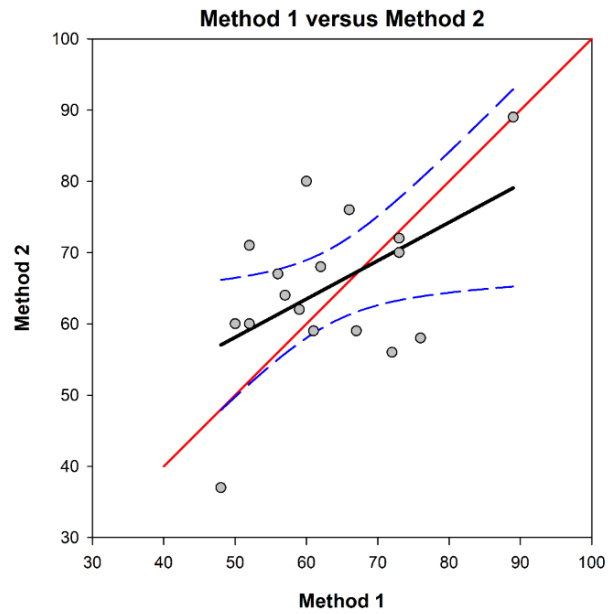


Abbildung 9 Bland-Altman-Diagramm der durch COx errechneten MAPopt (Methode 2) und durch HVx errechneten MAPopt (Methode 1)

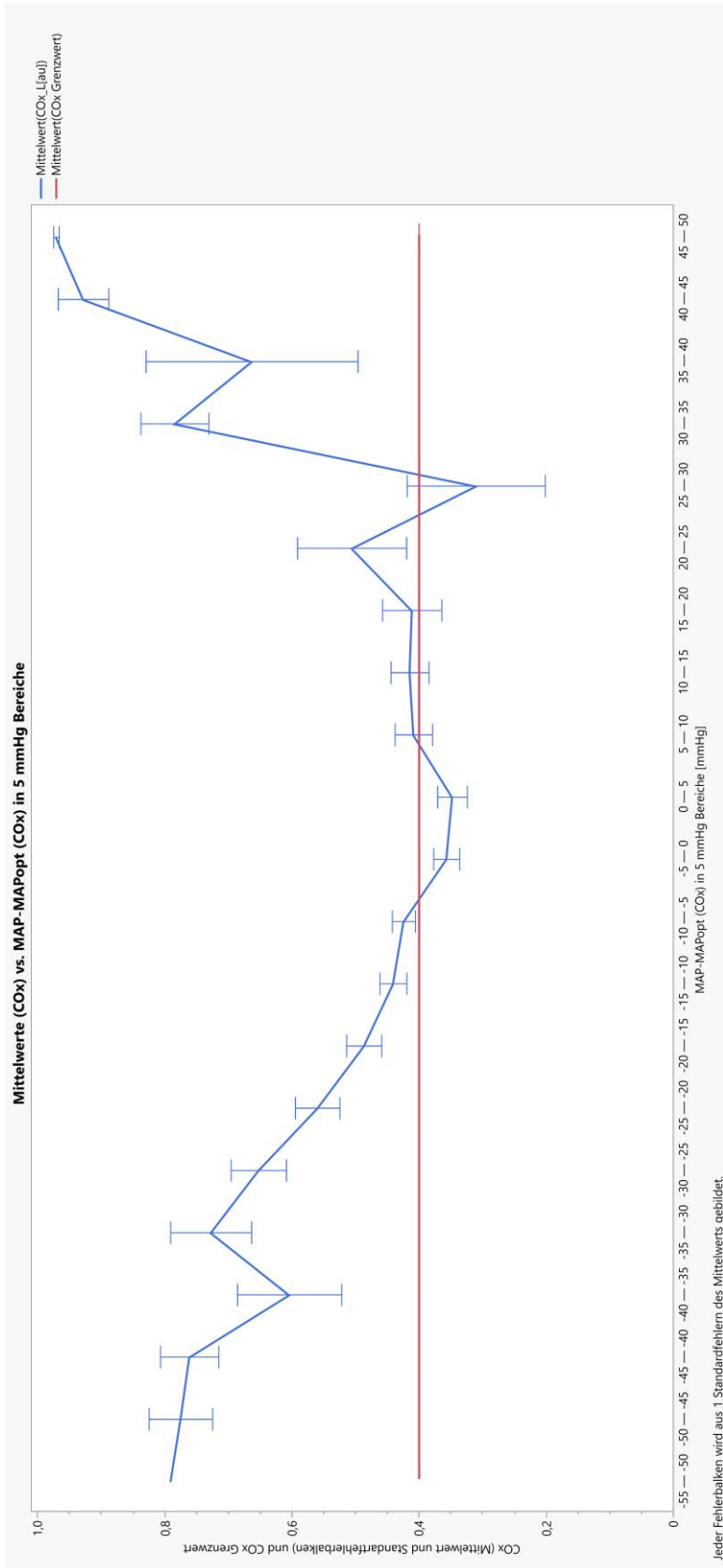


Abbildung 10 Mittelwerte \pm Standardfehler von COx im jeweiligen 5 mmHg Block von MAP-MAPOpt, Grenzwert von 0,4 mit roter Linie gekennzeichnet

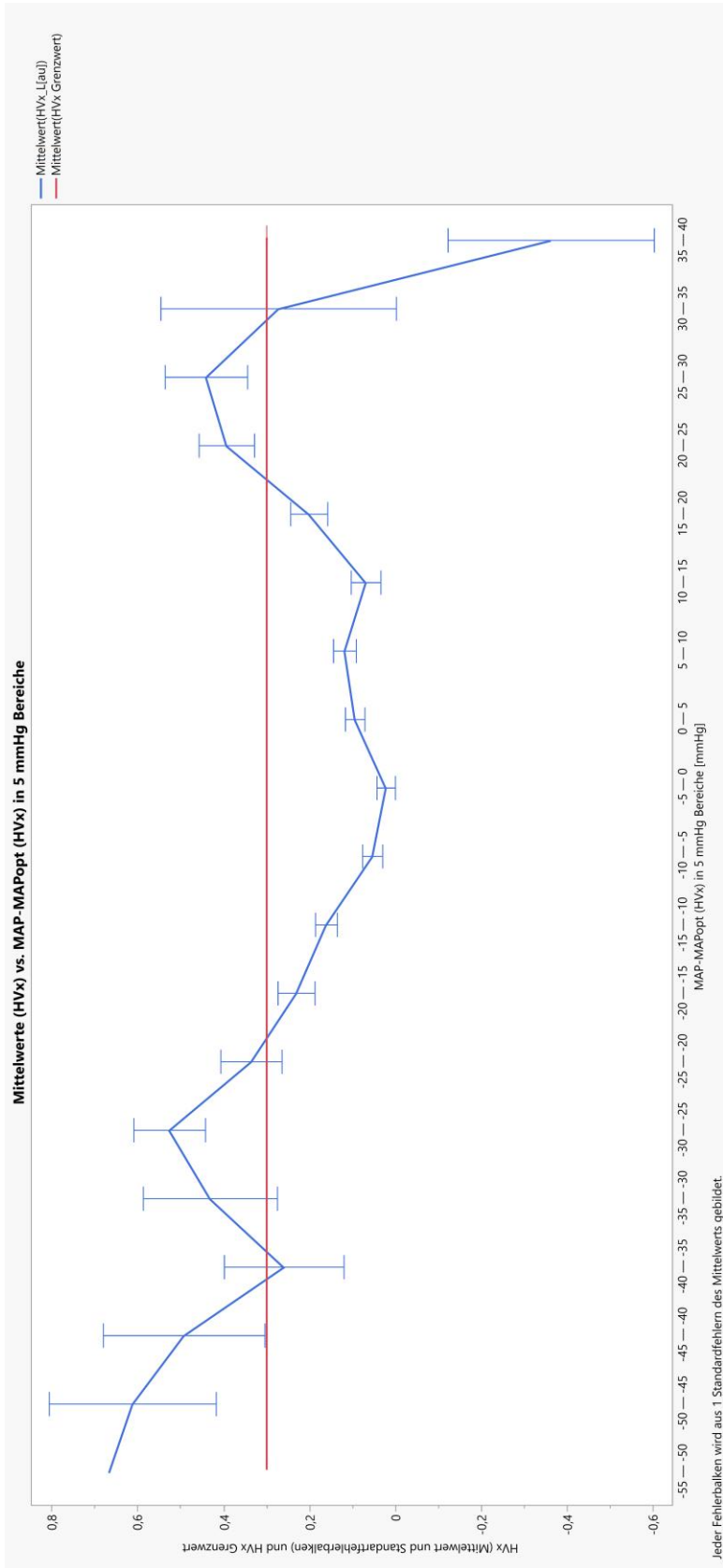


Abbildung 11 Mittelwerte \pm Standardfehler von HVx im jeweiligen 5 mmHg Block von MAP-MAPopt, Grenzwert von 0,3 mit roter Linie gekennzeichnet

Bei der Darstellung des COx und HVx gegen die Abweichung des MAP vom zuvor errechneten MAPopt (Abbildung 10, Abbildung 11), zeigen beide Indices einen Tiefpunkt, wenn der MAP dem berechnetem MAPopt entspricht. Zudem zeigt sich ein Anstieg, wenn der MAP unter den zuvor berechneten MAPopt fällt. Der Anstieg fiel etwas geringer aus, als wenn der MAP unter das LLA fällt (siehe oben). Wenn sich der MAP im Bereich von ± 25 mmHg des MAPopt befindet, bleiben beide Indices im Bereich unter 0,4 (COx) bzw. 0,3 (HVx) und bilden eine Art Plateau, in welchem die Autoregulation als intakt angesehen werden kann. Mit zunehmender Abweichung des MAP vom MAPopt streben die Mittelwerte von COx und HVx gegen 1.

Zudem zeigt der COx auch dann einen Anstieg, wenn der MAP mehr als 30 mmHg über den MAPopt steigt. Beim Betrachten der Kurven fällt auf, dass die Werte des COx durch den starken Anstieg über und unter dem MAPopt, eine klarere U-Kurve mit einem definierbaren Scheitelpunkt bilden als die Werte des HVx. Der Nullpunkt der X- Achse zeigt an, wenn der MAP dem durch den jeweiligen Index berechnetem MAPopt entspricht. Hier zeigen beide Kurven einen Tiefpunkt. Allerdings gibt es einen weiteren Tiefpunkt bei den Werten des HVx, wenn der MAP 35-40 mmHg, also weit außerhalb des autoregulierten Bereiches, liegt. Jedoch ist der Standardfehler bei diesem Wert aufgrund nur weniger Messwerte stark erhöht und demnach nicht ohne weiteres auszuwerten.

3.4 Upper Limit of Autoregulation

Ein ULA konnte mithilfe der Indices bei 15 der 20 Patienten (75 %) bestimmt werden. Das ULA lag durchschnittlich bei $71,6 \pm 12,2$ mmHg.

Bei 11 von 20 Patienten (55 %) konnte mithilfe des COx ein ULA mit einem Mittelwert von $71,36 \pm 12,6$ mmHg bestimmt werden. Nach durchschnittlich 58,75 Minuten konnte intraoperativ ein erstes ULA in Höhe von $72,5 \pm 11,3$ mmHg bestimmt werden. Es lag somit 1,5 % über dem endgültigem ULA.

Die Berechnung des ULA durch den HVx gelang bei 14 von 20 Patienten (70 %). Der Durchschnittswert lag bei $71,79 \pm 12,3$ mmHg. Nach 35,5 Minuten konnte

intraoperativ erstmals ein ULA in Höhe von $71,5 \pm 11,6$ mmHg bestimmt werden. Es lag 0,4 % unter dem endgültigem ULA.

Demnach berechnet der COx ein um 0,6 % niedrigeres ULA als der HVx.

Tabelle 4: Korrelationsanalyse der berechneten ULA

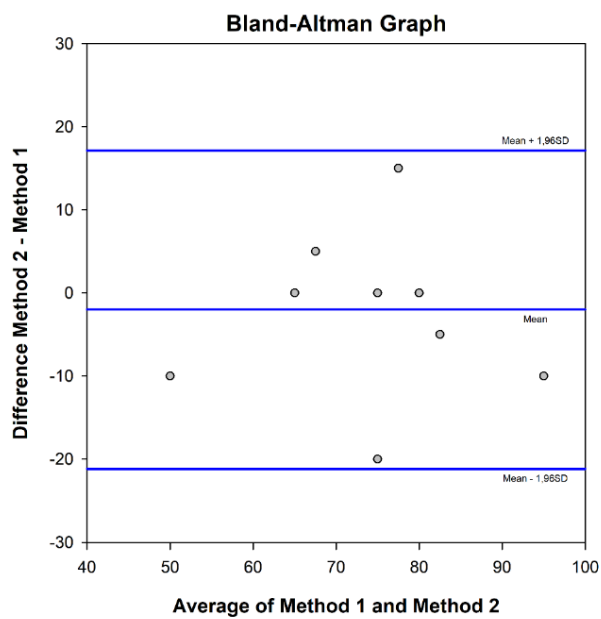
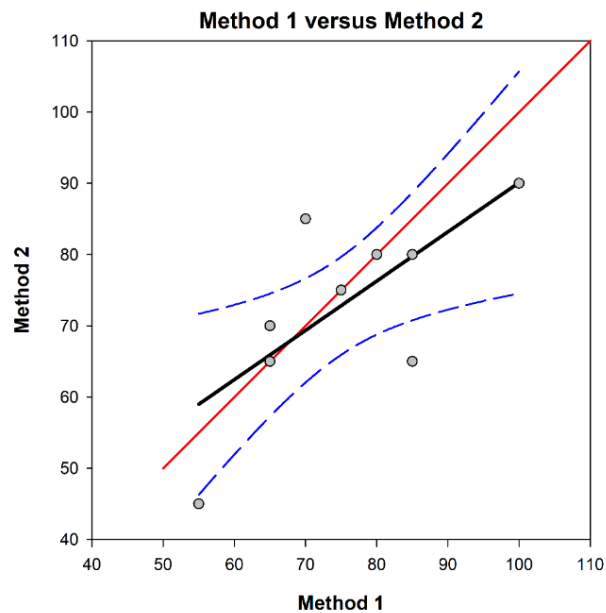
		ULA COx	ULA HVx
ULA COx	Korrelation nach Pearson	1	,727*
	Signifikanz (2-seitig)		,041
	N	8	8
ULA HVx	Korrelation nach Pearson	,727*	1
	Signifikanz (2-seitig)	,041	
	N	8	12

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 4 Pearson Korrelationsanalyse der berechneten ULA

In der Pearson Korrelationsanalyse (Tabelle 4) konnten 8 Werte direkt miteinander verglichen werden. Die Berechnungen ergaben einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,727$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,041$. Demnach ist das Ergebnis statistisch signifikant. Es zeigt sich eine starke positive Korrelation zwischen den berechneten ULA.

Im Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 12) zeigte sich eine systematische Abweichung von 2 mmHg (SD = 9,7 mmHg), bei einem Limit of Agreement von -21,16 bis 17,16 mmHg und einem 95 % Konfidenzintervall von -9,1 bis 5,1. Das ULA des HVx ist demnach um 2 mmHg höher als die Berechnung des ULA mithilfe des COx.



Bias = -2,0000
 Std Dev = 9,7753
 Limits of Agreement = -21,1595, 17,1595
 Bias CI
 95% CI = -9,1283 To 5,1283
 Lower Limit of Agreement CI
 95% CI = -33,5061 to -8,8129
 Upper Limit of Agreement CI
 95% CI = 4,8129 to 29,5061

Abbildung 12 Bland-Altman-Diagramm der durch COx errechneten ULA (Methode 2) und durch HVx errechneten ULA (Methode 1)

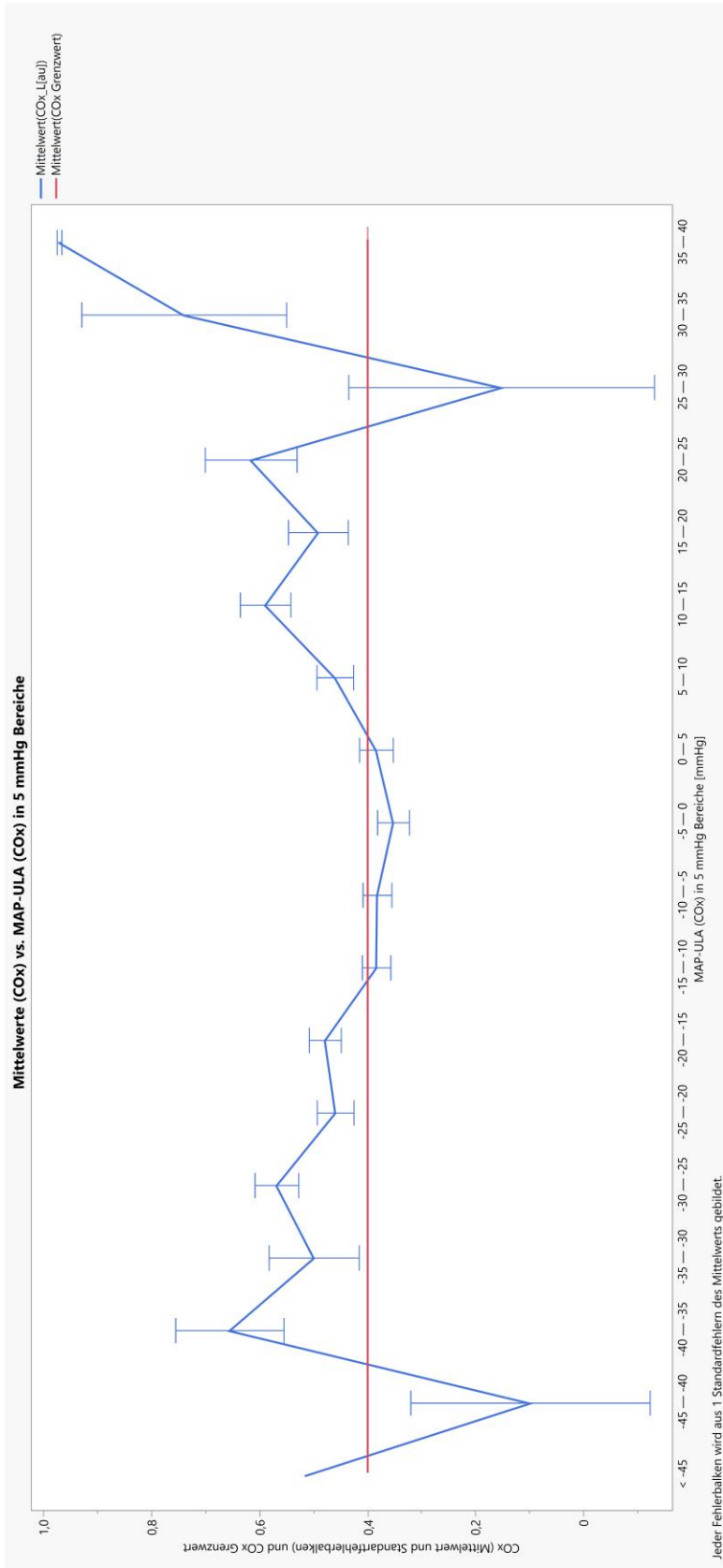


Abbildung 13 Mittelwerte \pm Standardfehler von COx im jeweiligen 5 mmHg Block von MAP-ULA, Grenzwert von 0,4 mit roter Linie gekennzeichnet

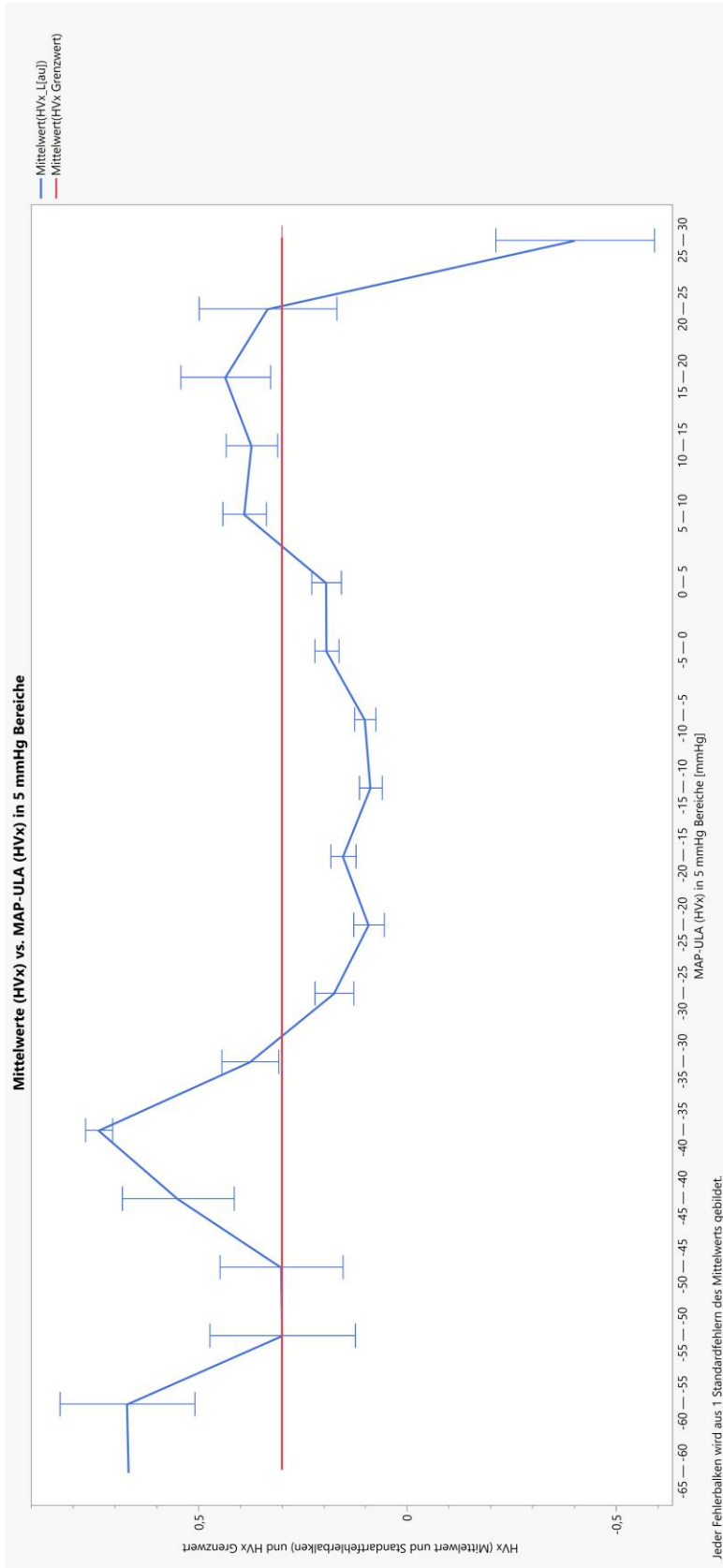


Abbildung 14 Mittelwerte \pm Standardfehler von HVx im jeweiligen 5 mmHg Block von MAP-ULA, Grenzwert von 0,3 mit roter Linie gekennzeichnet

Bei der Darstellung der Mittelwerte von COx (Abbildung 13) bzw. HVx (Abbildung 14) gegen die Abweichung des MAP vom ULA zeigte sich, dass beide Werte gegen 1 streben, sobald der MAP über das ULA steigt. Unterhalb des ULA sind beide Werte stabil niedrig und steigen erst an, wenn der MAP mehr als 25 mmHg unter das ULA sinkt. Allerdings zeigt die Kurve des HVx auch bei einem MAP von 25-30 mmHg über dem ULA einen Tiefpunkt bei einem großen Standardfehler an.

3.5 Time in critical region

Die TICR beschreibt den prozentualen Zeitanteil, in welchem der COx bzw. der HVx, intraoperativ eine beeinträchtigte zerebrale Autoregulation anzeigte. Für jeden Patienten wurde der Anteil der Zeit berechnet, bei dem der COx bzw. der HVx intraoperativ kleiner als 0,4 (COx) bzw. 0,3 (HVx) war.

Der COx zeigte an, dass die Autoregulation intraoperativ in 51,57 % der gesamten Zeit beeinträchtigt ist. Der minimale Anteil lag bei 3,8 % der maximale Anteil bei 78,3 %. Der HVx zeigte eine Beeinträchtigung der vaskulären Reaktivität in 38 % der gesamten intraoperativen Zeit. Der minimale Wert lag bei 10,2 %, der maximale Wert lag bei 63,3 %.

Tabelle 5: Korrelationsanalyse der von COx bzw. HVx ermittelten Werten der TICR

		TICR COx	TICR HVx
TICR COx	Korrelation nach Pearson	1	,680**
	Signifikanz (2-seitig)		,001
	N	20	20
TICR HVx	Korrelation nach Pearson	,680**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,001	
	N	20	20

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 5 Pearson Korrelationsanalyse der von COx bzw. HVx ermittelten Werten der TICR

In der Pearson Korrelationsanalyse der durch COx bzw. HVx errechneten Werte für die TICR (Tabelle 5) wurden die 20 Wertepaare miteinander verglichen. Es ergab sich einen Korrelationskoeffizienten von 0,680 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,001$. Demnach zeigte sich eine statistisch signifikante, starke positive Korrelation zwischen den Werten.

Bei der Darstellung im Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 15) zeigte sich eine systematische Abweichung von 13,5 % bei einem Limit of Agreement von -7,49 % bis 44,5 % und einem 95 % Konfidenzintervall von 6,1 bis 20,9. Demnach zeigt der mit dem COx errechnete TICR eine um 13,5 % längere TICR an als der HVx.

Weiterhin wurde untersucht, bei welchem prozentualen Zeitanteil der TICR sich der Blutdruck außerhalb des zuvor berechneten zerebralen Autoregulationsbereiches befand. Die Analyse des COx ergab, dass während die Autoregulation ausgefallen war, sich der Blutdruck in 62,5 % (29,5 % bis 95,7 %; Mittelwert der 10 Operationen in welchen der COx sowohl LLA als auch ULA berechnen konnte) der Fälle außerhalb des zerebralen Autoregulationsbereiches befand. Beim HVx lag der Wert mit 49,2 % (29,5 % bis 76,3 %) deutlich niedriger. (siehe Tabelle 6)

Weitere Berechnungen mit der TICR ergaben, dass nur in 42,6 % (COx), bzw. 44,8 % (HVx) der Fälle, in welchen der COx oder HVx eine geschädigte Autoregulation anzeigte, der Blutdruck mehr als ± 10 mmHg vom jeweiligen, zuvor berechneten MAPopt gelegen hat. In mehr als der Hälfte der Zeit waren Blutdruckschwankungen nicht für die Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation verantwortlich.

Tabelle 6: Übersicht der berechneten Werte und Analyse der TICR

#	TICR COx [%]	TICR HVx [%]	% TICR wenn RR nicht in CAR COx	% TICR wenn RR nicht in CAR HVx	% von TICR RR +/-10 MAPopt COx	% von TICR RR +/-10 MAPopt HVx
1	67,7570093	15,8878505	59,31034483	kein ULA	11,03448276	11,76470588
2	65,9574468	32,9787234	58,87096774	kein LLA	26,61290323	80,64516129
3	76,984127	55,5555556	74,22680412	63,57142857	41,2371134	43,57142857
4	36,6666667	21,6666667	kein ULA	kein LLA	100	30,76923077
5	78,3333333	63,3333333	95,74468085	76,31578947	82,9787234	81,57894737
6	3,84615385	14,1025641	kein LLA/ULA	kein LLA/ULA	kein MAPopt	9,090909091
7	71,3235294	43,3823529	kein LLA/ULA	69,49152542	43,29896907	22,03389831
8	52,9126214	53,3980583	kein LLA	40,90909091	75,2293578	21,81818182
9	9,85915493	22,5352113	kein LLA/ULA	kein LLA	kein MAPopt	75
10	58,3850932	39,7515528	90,42553191	57,8125	65,95744681	57,8125
11	42,6470588	28,6764706	kein ULA	kein ULA	84,48275862	89,74358974
12	16,8674699	10,2409639	kein LLA/ULA	kein LLA/ULA	17,85714286	0
13	65,7303371	48,8764045	77,7777778	35,63218391	27,35042735	27,5862069
14	50	50,5747126	31,03448276	29,5454545	17,24137931	12,5
15	35,5555556	37,7777778	kein LLA/ULA	kein LLA/ULA	kein MAPopt	kein MAPopt
16	55,7894737	52,6315789	35,8490566	72	26,41509434	74
17	48,2233503	45,177665	29,47368421	30,33707865	29,47368421	51,68539326
18	61,0169492	41,5254237	kein LLA/ULA	kein ULA	18,05555556	65,30612245
19	66,2100457	48,8584475	kein LLA/ULA	42,05607477	60	48,59813084
20	67,4208145	34,3891403	71,81208054	23,68421053	51,67785235	52,63157895
MW	51,5743095	38,0660227	62,45254113	49,21412153	42,62195122	44,7826087
SD	21,5653791	15,1364796				

Tabelle 6 Übersicht der berechneten Werte und Analyse der TICR

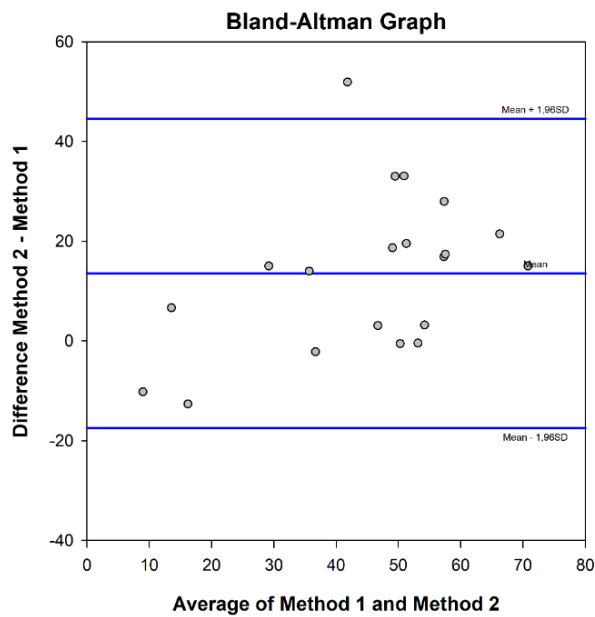
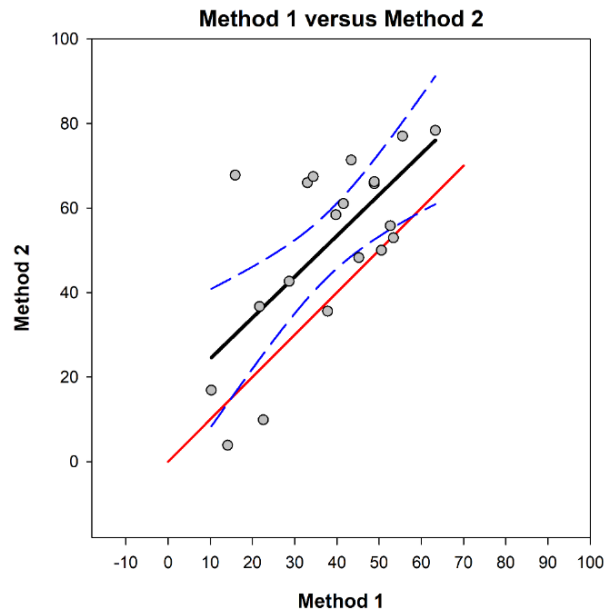


Abbildung 15 Bland-Altman-Diagramm der durch COx errechneten TICR (Methode 2) und durch HVx errechneten TICR (Methode 1)

3.6 Vergleich von COx und HVx

Tabelle 7: Korrelationsanalyse aller intraoperativ aufgezeichneten Werte für COx und HVx

		COx	HVx
COx	Korrelation nach Pearson	1	,348**
	Signifikanz (2-seitig)		,000
	N	2975	2975
HVx	Korrelation nach Pearson	,348**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	
	N	2975	2975

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 7 Pearson Korrelationsanalyse aller intraoperativ aufgezeichneten Werte für COx und HVx

Es konnten insgesamt jeweils 2975 Werte für COx und HVx intraoperativ verwertet werden. Zwischen allen intraoperativ aufgezeichneten Werten von COx und HVx wurde eine Pearson Korrelationsanalyse durchgeführt (Tabelle 7). Der Korrelationskoeffizient wurde mit 0,348 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$ berechnet. Demnach ist das Ergebnis statistisch signifikant. Es handelt sich um eine moderate positive Korrelation zwischen den beiden Indices.

Der Mittelwert der intraoperativen MAP-Werten lag bei $59,59 \pm 10,3$ mmHg. Der durchschnittliche Wert für rSO_2 lag bei $72,52 \pm 10,8$ % und der Mittelwert des rTHb bei $1,0 \pm 3,7$.

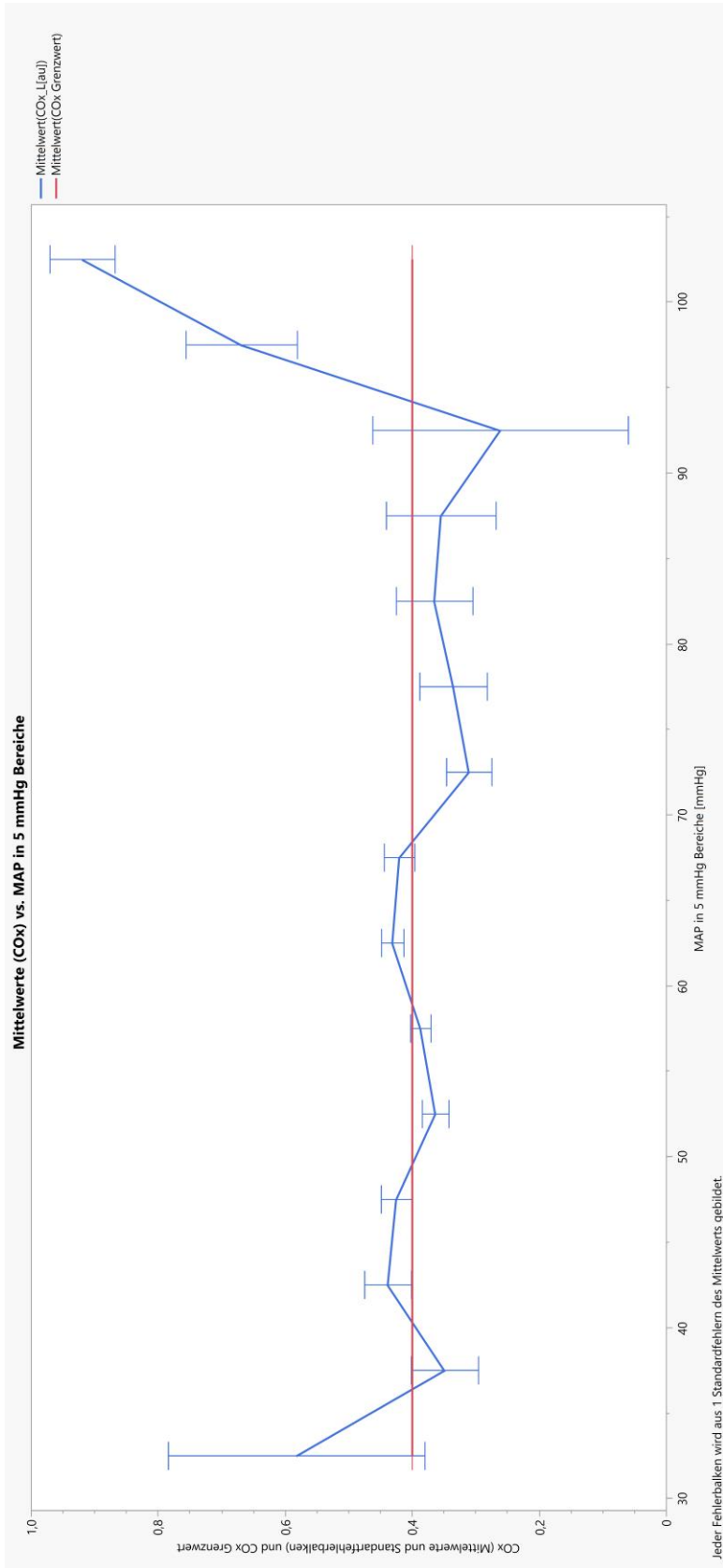


Abbildung 16 Mittelwerte aller intraoperativ aufgezeichneten Werten für COx in ihren jeweiligen 5 mmHg Blöcken mit Standardfehlerbalken. Grenzwert für intakte Autoregulation bei 0,4 (rote Linie)

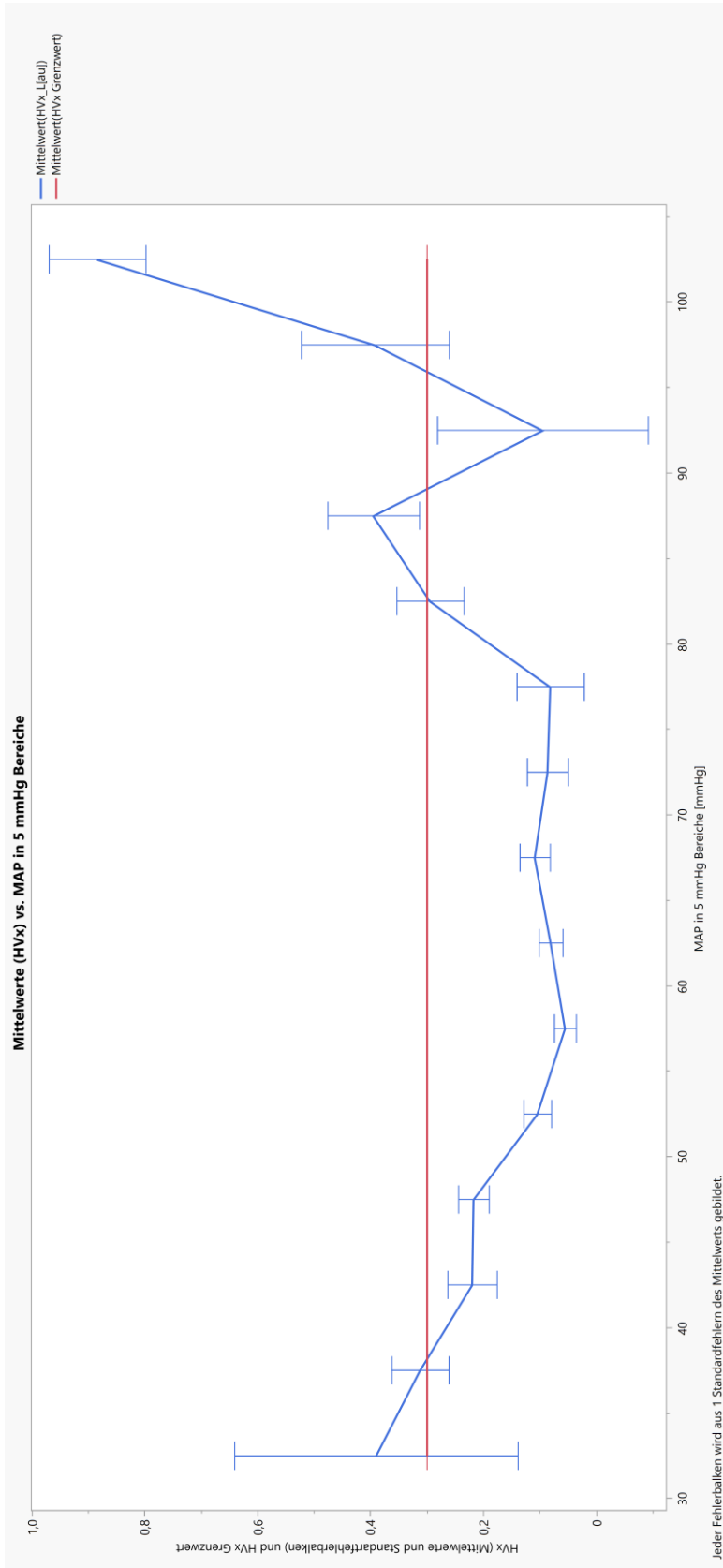


Abbildung 17 Mittelwerte aller intraoperativ aufgezeichneten Werte für HVx in ihren jeweiligen 5 mmHg Blöcken inklusive Standardfehlerbalken. Grenzwert für intakte Autoregulation bei 0,3 (rote Linie)

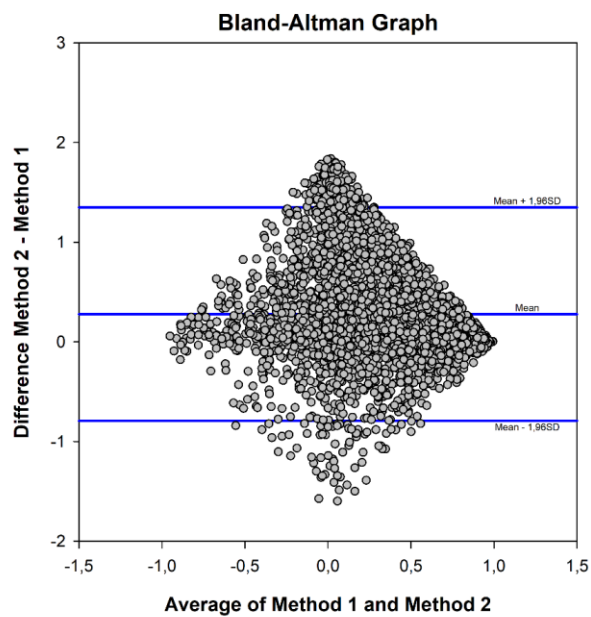
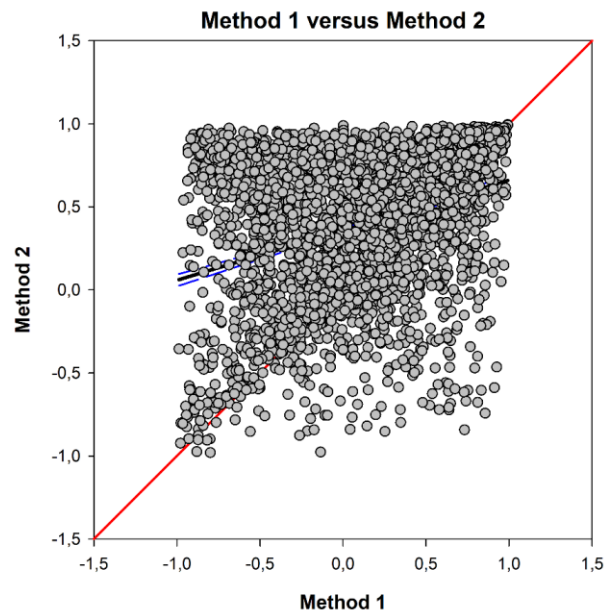


Abbildung 18 Abbildung nach Bland Altman; Methode 2 = COx, Methode 1 = HVx

Beim Betrachten der Mittelwerte aller intraoperativ aufgezeichneten Werte von CO_x (Abbildung 16) fällt auf, dass der Mittelwert des CO_x ab einem MAP von >90 mmHg sehr stark ansteigt. Zudem streben die Werte gegen 1, wenn der MAP unter 35 mmHg fällt. Zwischen diesen Grenzen schwankt der Wert zwischen 0,3 und 0,4, zeigt demnach also eine Phase intakter Autoregulation an.

Die Mittelwerte des HV_x (Abbildung 17) zeigen ebenfalls einen sehr steilen Anstieg bei MAP-Werten von über 75 mmHg. Fällt der MAP unter 40 mmHg so steigt der HV_x auf 0,4. Zwischen diesen Werten zeigt sich der HV_x sehr stabil bei Werten von 0,05 – 0,25, was eine intakte vaskuläre Reaktivität suggeriert. Beim Betrachten der beiden Abbildung (16 und 17) im Vergleich fallen große Ähnlichkeiten im Kurvenverlauf auf. Beide zeigen einen parabelförmigen Kurvenverlauf.

Die Darstellung aller verwertbaren Messwerte von CO_x (Methode 2) und HV_x (Methode 1) bzw. deren Differenzen zu den Mittelwerten innerhalb eines Bland-Altman-Diagramms (Abbildung 18) ergab eine systematische Abweichung von 0,2770 (Bias; bei einem Limit of Agreement von -0,79 bis 1,35) und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,257 bis 0,296. Demnach liegt der CO_x durchschnittlich um 0,27 Einheiten höher als der HV_x.

Der Mittelwert aller intraoperativ aufgezeichneten verwertbaren Werte für den CO_x, lag mit 0,39 um 0,28 Einheiten höher als der Mittelwert des HV_x (0,117). Die SD des CO_x lag mit 0,442 um etwa 0,06 Einheiten niedriger als die SD des HV_x (0,509)

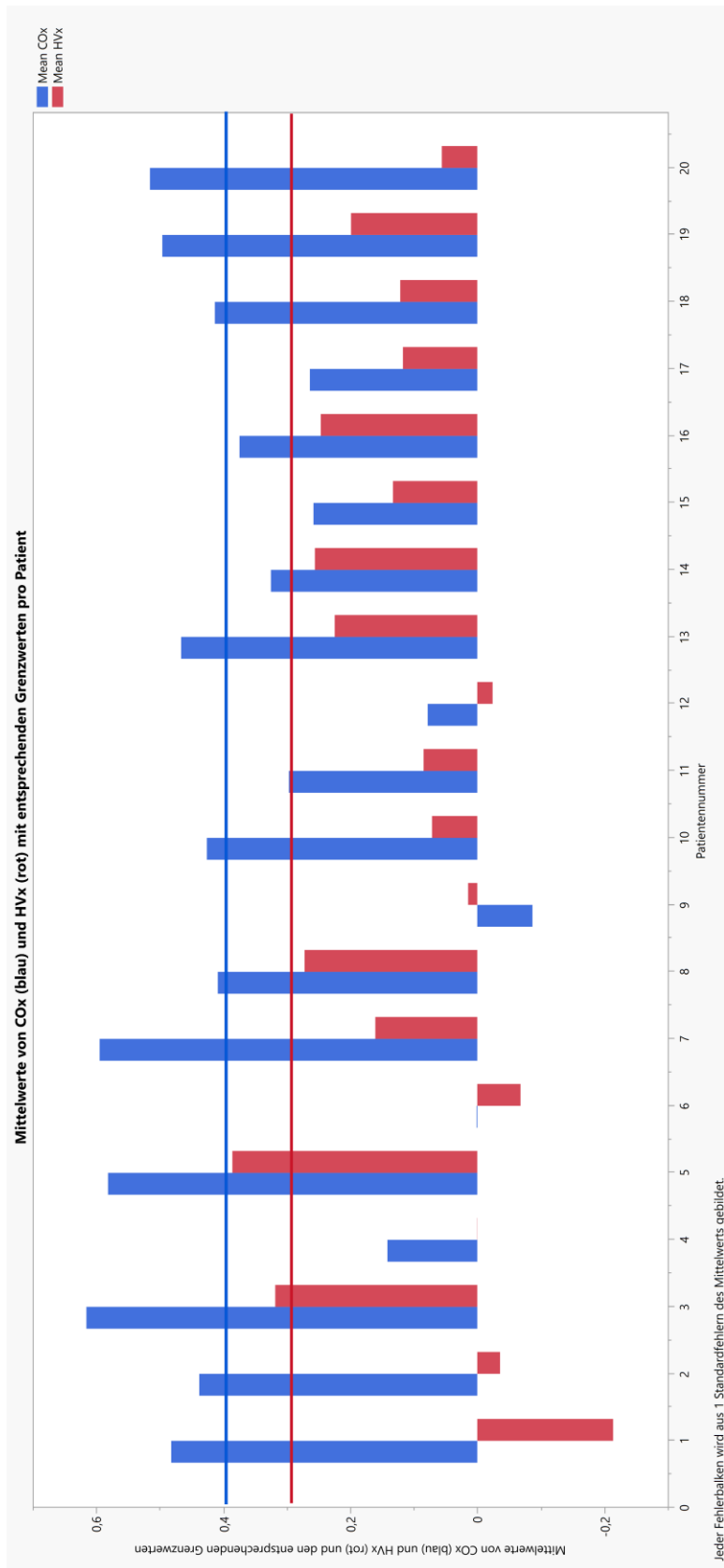


Abbildung 19 Darstellung der Mittelwerte von COx mit Grenzwert (blau) und HVx mit Grenzwert (rot) pro Patienten

Bei der Betrachtung der Mittelwerte von COx und HVx während der einzelnen Operationen (Abbildung 19) fällt auf, dass bei 19 von 20 (95 %) Patienten der COx intraoperativ höher lag als der HVx. Die einzige Ausnahme bildet der Patient 9, bei welchem der Mittelwert des HVx etwas höher liegt als der COx.

Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Mittelwerte von COx und HVx

	Mittelwerte COx	Mittelwerte HVx
Mittelwerte COx Korrelation nach Pearson	1	,476*
Signifikanz (2-seitig)		,034
N	20	20
Mittelwerte HVx Korrelation nach Pearson	,476*	1
Signifikanz (2-seitig)	,034	
N	20	20

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 8 Pearson Korrelationsanalyse der Mittelwerte von COx und HVx

Bei der Pearson Korrelationsanalyse der Mittelwerte von COx und HVx (Tabelle 8) wurden die 20 Wertepaare miteinander verglichen. Die Berechnung ergab einen Korrelationskoeffizient von 0,476 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,034$. Es zeigt sich demnach eine statistisch signifikante moderate positive Korrelation zwischen den Mittelwerten.

Bei der Bland-Altman Korrelationsanalyse (Abbildung 20) zeigte sich eine systematische Abweichung von $0,2385 \pm 0,18$ Einheiten. Demnach lag der Mittelwert des COx einen um 0,2385 Einheiten höheren Wert an als der HVx. Das Limit of Agreement erstreckte sich von -0,1162 bis 0,5931 Einheiten bei einem 95 % Konfidenzintervall von 0,154 bis 0,324.

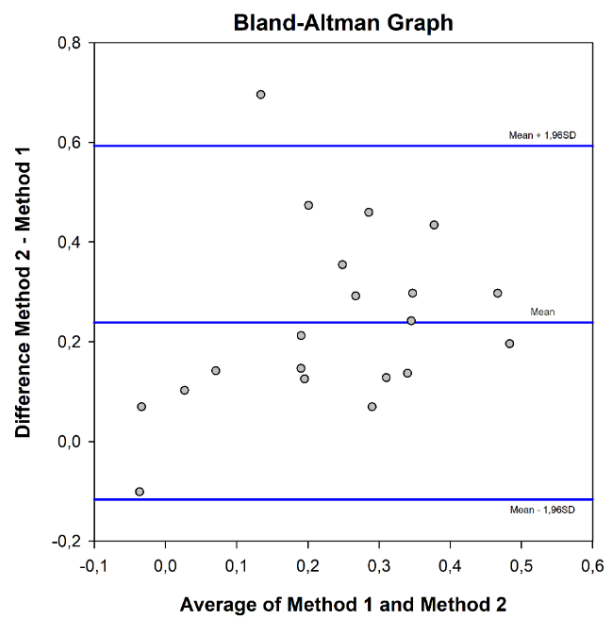
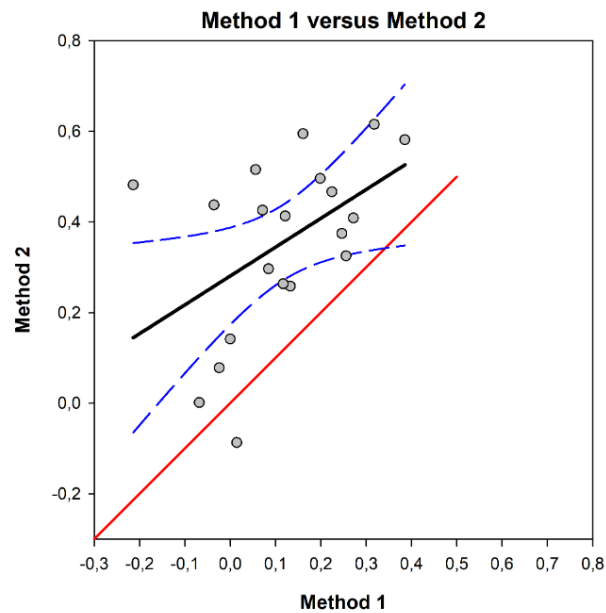


Abbildung 20 Bland-Altman-Diagramm der Mittelwerte von COx (Methode 2) und HVx (Methode 1) pro Patienten

3.7 Vergleich der ermittelten MAPopt-Werte mit Literaturwerten

Bei unserer Studie berechnete der COx einen MAPopt von durchschnittlich $65,17 \pm 11,4$ mmHg. Dieser ist im Mittel um $17,24 \pm 12$ mmHg höher als der von de Graaf et al. nach Alter bestimmten Referenzwertes. Somit war der mithilfe von NIRS bestimmte MAPopt-Wert durchschnittlich 36,94 % größer als der Referenzwert. Auch der mithilfe des Körpergewichts ermittelte Referenzwert lag im Mittel um $18,29 \pm 8,5$ mmHg und somit 34,8 % unter dem mithilfe von COx berechnetem MAPopt.

Der HVx berechnete im Durchschnitt einen MAPopt von $61,4 \pm 11,74$ mmHg. Dieser Wert ist im Mittel um $14,16 \pm 9,6$ mmHg höher als der mithilfe des Alters bestimmten Referenzwertes. Somit war der berechnete MAPopt durchschnittlich etwa 29,75 % höher als der Referenzwert. Der mithilfe des Körpergewichts ermittelte Referenzwert lag im Mittel um $13,63 \pm 9,9$ mmHg und somit 28,2 % unter dem mithilfe von HVx berechneten MAPopt.

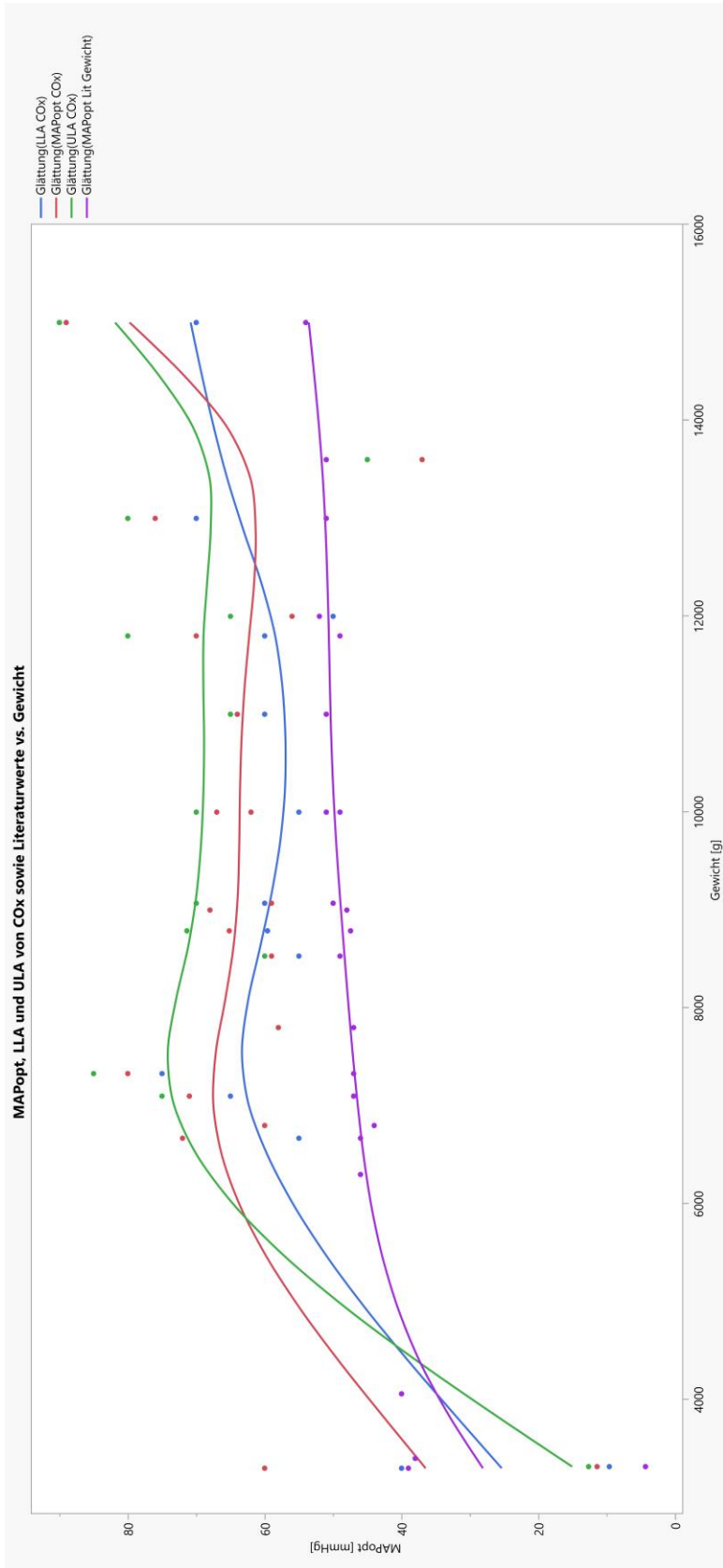


Abbildung 21 MAPopt Werte in Abhängigkeit des Körpergewichts nach Literatur (lila) und mithilfe des COx berechnet (rot). Zudem das mithilfe des COx berechnete jeweilige LLA (blau) und ULA (grün)

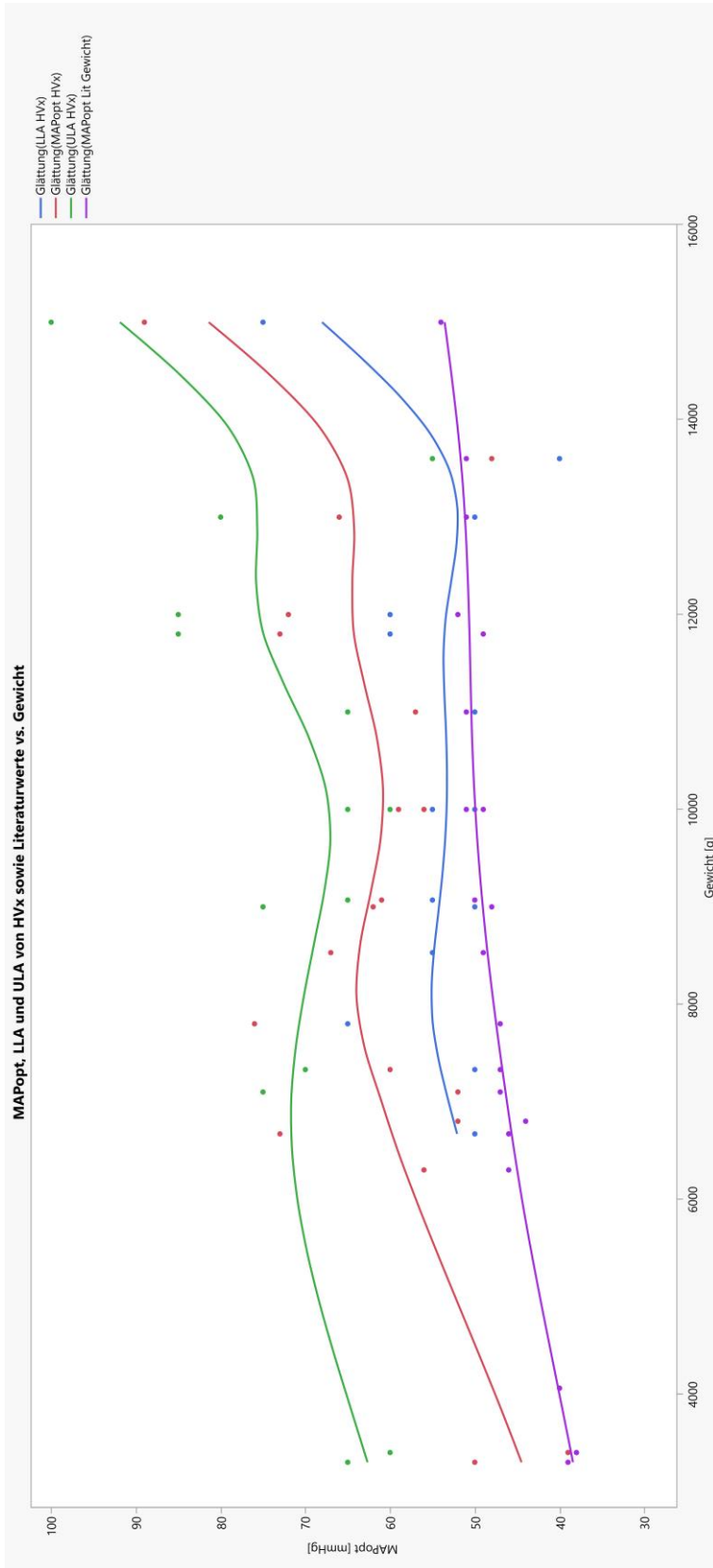


Abbildung 22 MAPopt-Werte in Abhängigkeit des Körpergewichts nach Literatur (lila) und mithilfe des HVx berechnet (rot). Zudem das mithilfe des HVx berechnete jeweilige LLA (blau) und ULA (grün)

Tabelle 9: Übersicht der erhobenen Messwerte

#	U Kurve COx	MAPopt COx	LLA COx	ULA COx	U Kurve HVx	MAPopt HVx	LLA HVx	ULA HVx	TICr COx [%]	TICr HVx [%]	OP Dauer	MAPopt Literatur
1	Nein 120'	59	55	60	Nein 60'	67	55	55	67,7272727	15,9090909	04:22:00	50,00
2	Ja	71	65	75	Ja	52	75	75	65,9574468	32,9787234	03:56:00	49,00
3	Ja	59	60	70	Ja	61	55	65	76,984127	55,5555556	04:54:00	51,00
4	Ja	60	40		Ja	50		65	36,6666667	21,6666667	01:57:00	38,00
5	Ja	89	70	90	Ja	89	75	100	78,3333333	63,3333333	01:25:00	56,00
6	Nein				Ja	56			3,84615385	14,1025641	01:33:00	47,00
7	Ja	67			Ja	56	50	60	71,3235294	43,3823529	02:54:00	52,00
8	Ja	37		45	Ja	48	40	55	52,9126214	53,3980583	03:53:00	54,00
9	Nein				Ja	39		60	9,85915493	22,5352113	01:05:00	37,00
10	Nein 90'	80	75	85	Ja	60	50	70	58,3850932	39,7515528	03:49:00	49,00
11	Ja	72	55		Ja	73	50		42,6470588	28,6764706	03:12:00	49,00
12	Nein 120'	60			Ja	52			16,8674699	10,2409639	03:12:00	49,00
13	Nein 60'	64	60	65	Nein 180'	57	50	65	65,7303371	48,8764045	03:20:00	53,00
14	Ja	62	55	70	Nein 120'	59	55	65	48,3333333	48,8888889	02:57:00	52,00
15	Nein				Nein				35,5555556	37,7777778	00:52:00	40,00
16	Ja	56	50	65	Ja	72	60	85	55,7894737	52,6315789	02:11:00	54,00
17	Ja	70	60	80	Ja	73	60	85	48,2233503	45,177665	03:56:00	53,00
18	Nein 120'	58			Nein 60'	76	65		61,0169492	41,5254237	03:00:00	50,00
19	Ja	68			Ja	62	50	75	66,2100457	48,8584475	04:31:00	50,00
20	Nein 60'	76	70	80	Ja	66	50	80	67,4208145	34,3891403	04:28:00	54,00

Tabelle 9 Übersicht der erhobenen Werte

4 Diskussion

4.1 Machbarkeit intraoperative MAPopt Bestimmung

Diese Pilotstudie hatte das Ziel herauszufinden, ob eine MAPopt Bestimmung mittels COx oder HVx bei Kindern intraoperativ möglich ist. Unsere Daten zeigen, dass es möglich ist intraoperativ den zerebralen Autoregulationsbereich mithilfe von NIRS abzuschätzen, da in 95% der Fälle eine U-Kurve dargestellt werden konnte.

Mithilfe des COx konnte bei 17 von 20 Patienten (85 %) eine U-Kurve und ein MAPopt generiert werden, mithilfe des HVx gelang dies sogar bei 19 von 20 Patienten (95 %). Nur bei einer Operation (Patient 15) konnten weder COx noch HVx einen MAPopt oder eine U-Kurve berechnen. Dies hängt vermutlich mit der sehr kurzen Operationszeit von nur 52 Minuten zusammen. Zudem waren die Kinder, bei denen kein MAPopt berechnet werden konnte, hämodynamisch und respiratorisch so stabil, dass die Grenzen des Autoregulationsbereiches nicht erreicht und somit nicht definiert werden konnten.

4.2 Alltagstauglichkeit: Vor und Nachteile beider Indices

Beide Indices brauchen lange, um erstmals einen MAPopt zu berechnen. Der COx kann erst nach durchschnittlich 43 Minuten einen MAPopt berechnen, der HVx ist etwas schneller, benötigt jedoch durchschnittlich immer noch 32,8 Minuten. Demnach ist die intraoperative Autoregulationsbestimmung mithilfe von NIRS bei kleinen Operationen nicht von entscheidendem Vorteil. Bei aufwändigeren Operationen allerdings könnte hierdurch ein entscheidender Anteil der Anästhesiezeit autoregulationsadaptiert gesteuert werden. Zudem zeigen die Messwerte von COx und HVx von Beginn an eine intakte oder gestörte Autoregulation an, sodass zumindest eine Orientierungshilfe geboten werden kann. Montgomery et al. konnten bereits die Machbarkeit einer intraoperativen LLA-Bestimmung in Echtzeit bei Erwachsenen während kardialen Bypassoperationen, mithilfe von NIRS und des COx, nachweisen.^[90] Sie konnten zudem zeigen, dass die CBF Werte welche mithilfe von NIRS erhoben wurden,

sich von den CBF Werten die mithilfe einer transkraniellen Dopplersonographie erhoben wurden, nicht wesentlich unterscheiden.^[90] Die LLA Bestimmung in Echtzeit bei pädiatrischen Operationen sollte dagegen Gegenstand weitere Forschungen sein.

4.3 Vergleich der intraoperativ ermittelten Werte für MAPopt und der Referenzwerte in der Literatur

Es gibt nur sehr wenige Daten und Literatur zu Blutdruckrichtwerten bei pädiatrischen Operationen. De Graaff et al. konnten erst 2016 eine einheitliche Referenztabelle für intraoperativen Blutdruckwerte in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Gewicht und Operationsphase entwickeln.^[34] Allerdings beziehen sich die Referenzwerte nur auf nicht invasiv gemessene Blutdruckwerte. In unserer Studie wurden die intraoperativ gemessenen Blutdruckwerte jedoch invasiv bestimmt.

Wie den Abbildungen 21 und 22 zu entnehmen ist, liegt der mithilfe von COx und HVx berechnete MAPopt durchweg höher als der in der Literatur empfohlene Referenzwert. Der in Abhängigkeit des Körpergewichtes ermittelte Referenzwert lag im Mittel um $18,29 \pm 8,5$ mmHg und somit 34,8 % unter dem mithilfe von COx berechnetem MAPopt. Auch der mithilfe des HVx berechneten MAPopt lag im Mittel um $13,63 \pm 9,9$ mmHg und somit 28,2 % unter dem Referenzwert

Bis auf wenige Ausnahmen liegt der von De Graaf et al. bestimmte Referenzwert sogar unter dem von COx und HVx berechneten LLA.

Demnach wären die Referenzwerte des MAPs für pädiatrische Operationen zu niedrig angesetzt, da die mithilfe von NIRS bestimmten autoregulationsadaptierten MAPopt Werten in unserer Studie unabhängig von Alter, Gewicht oder Geschlechter der Patienten, durchweg deutlich höher lagen.

4.4 Wo liegt das LLA? Welche intraoperativen Blutdruckwerte sind zu niedrig?

Trotz der großen Bedeutung von intraoperativen Hypotensionen, gibt es weder bei Kindern noch bei Erwachsenen einen Konsens darüber, welche Blutdruckwerte als zu niedrig anzusehen sind.^[13] Ein Grund dafür liegt darin, dass es große Unterschiede zwischen den individuellen LLA bei Patienten beispielsweise während kardialen Bypass Operationen gibt, was es schwierig macht einen generell gültigen Wert abzuschätzen wie Joshi et al. feststellen konnten.^[62] Die Bedeutung von intraoperativen Hypotensionen konnten Bijker et al. 2012 abschätzen. Sie konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie einen Zusammenhang zwischen postoperativen Schlaganfällen und einem intraoperativen Blutdruckabfall von über 30 % beobachten.^[12] Leider ist über den Einfluss von intraoperativen Hypotensionen auf das postoperative Outcome bei Kindern noch nicht viel bekannt.^[33] Jedoch vermuteten Liu et al., dass bei Erwachsenen nach Herzoperationen ein intraoperatives Unterschreiten des LLA ein Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen sein kann.^[80]

Lange gab es keine einheitlichen Referenzwerte bzw. einen MAP, welcher intraoperativ nicht unterschritten werden durfte. Erst umfangreiche Nachforschungen von Rhondali et al. haben ergeben, dass bei Kindern unter 2 Jahren, Blutdruckwerte von weniger als 43 mmHg (Kinder älter als 6 Monate) bzw. 33 mmHg (Kindern jünger als 6 Monate), während einer Anästhesie mit Sevofluran nicht unterschritten werden sollten.^[106] Im Vergleich dazu zeigte unsere Studie deutlich höhere Werte für das LLA: der COx berechnete für Kinder unter 6 Monate ein durchschnittliches LLA von 40 mmHg (n=3); für Kinder über 6 Monate lag das LLA bei 61,43 mmHg (n=7). Die Berechnungen des HVx ergaben bei Kindern unter 6 Monaten ein LLA von 55 mmHg (n=1) und für Kinder über 6 Monate ein Wert von 54 mmHg (n=7). Auch hier zeigte sich, dass die autoregulationsadaptierten MAP-Werte und somit auch das LLA, deutlich höher liegen als die in der Literatur festgelegten Referenzwerte.

Ähnliche Werte berechneten 2003 Vavilada et al. in ihren Studie an Kindern im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren während einer Anästhesie mit Sevofluran.^[141]

Das Ergebnis ihrer Studie war, dass die Spannweite in der sich das LLA bei Kindern unter 2 Jahren bewegt, dem von Erwachsenen sehr ähnlich ist (46 - 70 mmHg). Zudem war das LLA nicht abhängig vom Alter der Kinder. Allerdings hatten ältere Kinder eine größere Autoregulationsreserve, wonach diese Kinder Hypotensionen besser vertragen als jüngere Kinder. Somit wäre das Vermeiden von Hypotensionen vor allem bei jüngeren Kindern von größter Wichtigkeit. Auch Lee et al. konnten in ihrer Studie an Kindern mit der Moyamoya Krankheit ein intraoperatives LLA von 55 bis 65 mmHg mithilfe des HVx bestimmen.^[79] Demnach unterstreichen unsere Messungen die Ergebnisse von Lee et al. und Vavilada et al., dass das LLA bei Kindern intraoperativ in einem Bereich von 55 bis 65 mmHg liegt.

Etwas niedrigere Werte für das LLA ergaben die Berechnungen von Brady et al., als sie 2010 mithilfe des COx das LLA bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern während Kardiopulmonalen Bypassoperationen untersuchten.^[18] Sie kamen bei einer Stichprobengröße von 54 Kindern auf einen durchschnittliches LLA von 42 ± 7 mmHg. In unsere Studie lag das durch den COx berechnete LLA mit $59,58 \pm 9,64$ mmHg höher.

Auch die Ergebnisse von Jildenstal et al. liegen in diesem Bereich. Sie konnten feststellen, dass bei einem intraoperativen Abfall des MAPs unter 50 mmHg, sich die zerebrale Perfusion zunehmend druckabhängig verhält, was auf eine geschädigte zerebrale Autoregulation hindeutet und mit einem erhöhtem Risiko für zerebrale Hypoxien einhergeht.^[60]

In unserer Pilotstudie konnten allerdings bei nur 12 Patienten mithilfe des COx ein LLA bestimmt werden. In der Regel sind die intraoperativen Blutdruckwerte stabil und größere Schwankungen sind selten, was es schwierig macht, ein LLA zu bestimmen. Auch Vavilala et al. berichteten von dem Problem, in vielen Fällen kein LLA bestimmen zu können und werteten dies als wesentliche Einschränkung ihrer Studie.^[141] Auch in unserer Studie konnte mithilfe des COx in nur 60 % der Fälle ein LLA bestimmt werden, durch den HVx in 70 % der Fälle. Der Grund dafür war, dass deren Werte nur selten unter das Limit von 0,4 bzw. 0,3 gefallen waren. Um derart niedrige Werte zu erreichen, müssten Hypotensionen toleriert

werden. Möglicherweise ist es demnach sinnvoller einen MAPopt zu bestimmen und diesen als Richtwert verwenden, um diese intraoperativen Hypotensionen zu vermeiden.

4.5 Zerebrovaskuläre Druckreaktivität und zerebrale Autoregulation

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen COx und HVx ergaben eine moderat starke positive Korrelation. Die Auswertung des Bland-Altman-Diagramms zeigt zudem eine systematische Abweichung von 0,28 Einheiten, wonach der COx durchschnittlich einen höheren Wert anzeigt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss darauf geachtet werden, dass COx und HVx unterschiedliche Ansätze zur Bestimmung der zerebralen Autoregulation verfolgen. Der COx wird durch die zerebrale Oxygenierung berechnet. Demnach erfolgt eine Bestimmung des Bereiches, in welchem die zerebrale Oxygenierung, also der CBF, konstant gehalten werden kann. Das entspricht dem funktionellen Autoregulationsbereich, da es die konstante Versorgung des Zerebrums mit Sauerstoff anzeigt.

Der HVx wird jedoch durch den zerebralen Hämoglobingehalt berechnet. Dieser wird maßgeblich dadurch bestimmt, welchen Durchmesser die zerebralen Gefäße haben, was wiederum das CBV definiert. Demnach ist der Wert klein, wenn es noch eine Änderung des CVR entgegen des MAPs, also eine intakte zerebrale Gefäßreaktivität gibt. In der Theorie müsste der Bereich einer intakten CVR-Änderung größer sein als der Bereich einer intakten zerebralen Sauerstoffversorgung da es noch zu einer CVR-Änderung kommen kann, welche aber nicht mehr suffizient genug ist, um einen konstanten CBF zu gewährleisten. Unsere Ergebnisse kann diese Theorie in Teilen bestätigen.

Das LLA welches mithilfe des COx berechnet wurde liegt 5 mmHg (8,3 %) über dem LLA welches der HVx berechnete. Die Interpretation dieser Ergebnisse legt nahe, dass es bei sinkenden Blutdruckwerten zwar noch zu einer weiteren Vasodilatation kommt, welche allerdings nicht mehr suffizient genug ist, um einen konstanten CBF zu gewährleisten.

Das ULA welches durch den COx berechnet wurde, liegt nach unseren Aufzeichnungen etwa 2 mmHg (0,6 %) unter dem durch den HVx berechneten ULA. Demnach gibt es bei steigenden Blutdruckwerten noch eine CVR-Änderung entgegen dem Druckgradienten, während der CBF schon fast linear mit dem MAP ansteigt (also der Korrelationskoeffizient gegen 1 strebt).

Bei unseren Berechnungen ist die Breite des Bereiches mit einer intakten zerebralen Gefäßreaktivität etwa 7 mmHg größer, als der Bereich in welchem der CBF konstant gehalten werden kann. Dies sollte bei der autoregulationsadaptierten Anästhesie beachtet werden. Allerdings konnten bei nur wenigen Patienten sowohl ein LLA als auch ein ULA bestimmt werden. Weitere Studien könnten hier Klarheit bringen.

4.6 NIRS als Frühwarnsystem oder Standartüberwachung?

Der perioperative Stellenwert des NIRS ist bisher nicht abschließend geklärt, da es zu einigen Messdifferenzen aufgrund des Probetyps, NIRS Typs, Messzeitpunkt sowie der Hirnaktivität kommt.^[71, 138] Costerus et al. konnten in einem Review diese Ungenauigkeiten analysieren und kamen zu dem Schluss, dass NIRS perioperativ in Kombination mit anderen Standartüberwachungsparametern als Warnsystem genutzt werden kann, um gegebenenfalls weitere Diagnostik (bspw. EEG) zu veranlassen.^[27, 138] Auch Beck et al. kamen zu der Schlussfolgerung, dass bei pädiatrischen Operationen NIRS als ein Frühwarnsystem dafür verwendet werden kann um die Patienten zu identifizieren, welche intraoperativ reanimationspflichtig werden könnten.^[11]

In unserer Studie kam es zu einem Fall, der diesbezüglich Aufschluss geben kann: wir berichten über einen Säugling (8 Monate/7,3 kg), der sich aufgrund eines fetalen Hepatoblastoms einer rechtsseitigen Hemihepatektomie unterziehen musste. Intraoperativ kam es während der Luxation der Leber zu einer Kompression der Vena cava inferior, woraufhin der Patient kurz reanimationspflichtig wurde. Im Rahmen der Luxation der Leber kam es zu einem leichten Anstieg des pCO₂, sowie zu einer Verkleinerung der Blutdruckamplitude mit steigendem arteriellen Mitteldruck und folgendem Verlust der zerebralen Autoregulation. Zirka zwei Minuten vor Auffälligkeiten im Routine-Monitoring

(Abfall des Blutdrucks und des SpO₂) fiel die (regionale) zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO₂) innerhalb kürzester Zeit von 80 % auf 40 %. Wie der Abbildung 23 zu entnehmen ist, fiel im weiteren Verlauf die rSO₂ auf <20 % und der MAP auf <40 mmHg woraufhin eine kurze kardiopulmonale Reanimation eingeleitet werden musste. Etwa eine halbe Stunde später folgte eine erneute Episode. Auch hier zeigte sich der rSO₂ sensitiver auf Hypoxien als die Standardüberwachung.

Unser Fall zeigt, dass NIRS-Monitoring und die Messung der zerebralen Autoregulation dem Standardmonitoring überlegen sein könnten. Folglich stellt sich die Frage, ob gerade bei komplizierten und umfangreichen oder risikoreicheren pädiatrischen Operationen, ein zerebrales Autoregulationsmonitoring standartmäßig erfolgen sollte. Zudem kann die zusätzliche Überwachung mit NIRS, wie in unserem Fall gezeigt, ein Frühwarnsystem vor zerebralen Ischämien darstellen.

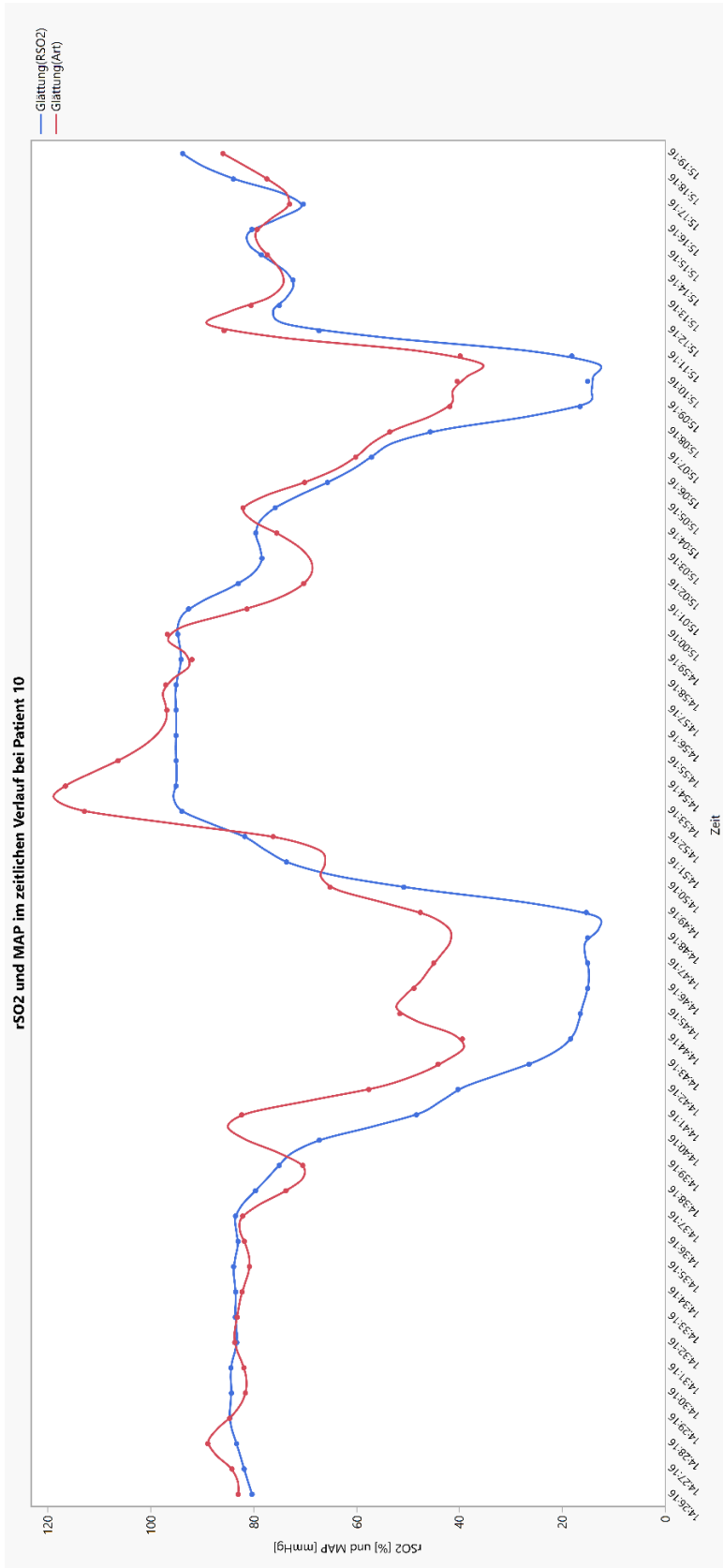


Abbildung 23 RSO2 und MAP im zeitlichen Verlauf bei Patient 10

4.7 Hauptaussagen der Arbeit

Mit dieser Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass eine intraoperative zerebrale Autoregulationsbestimmung bei Kindern unter als 4 Jahre, mithilfe von NIRS und beiden Autoregulationsindices, möglich ist. Hier zeigte sich, dass mithilfe des HVx in 95 % der Fälle eine MAPopt Bestimmung möglich ist.

Eine weitere Erkenntnis war, dass der berechnete MAPopt und auch das LLA deutlich über den Werten lag, die in der Literatur bisher bekannt waren. Allerdings dauert es lange bis ein MAPopt oder ein LLA bestimmt werden kann, was die Alltagstauglichkeit der Indices einschränkt. Hier konnte gezeigt werden, dass der HVx eine schnellere, aber trotzdem präzise intraoperative MAPopt Bestimmung ermöglicht.

Eine weitere Hauptaussage dieser Studie ist, dass nur in der Hälfte der Fälle eine Blutdruckabweichung außerhalb des Autoregulationsbereiches, den Verlust der zerebralen Autoregulation erklären kann. Unsere Studie kann die Ursache hierfür nicht definieren. Hier sollten weitere Nachforschungen den Einfluss von einer schwankenden Blutdruckamplitude, dem CO₂ Partialdruck oder den verschiedenen volatilen oder intravenösen Anästhetika, auf die zerebrale Autoregulation abklären.

Eine eher zufällige Entdeckung dieser Studie war, dass NIRS ein wertvolles Frühwarnsystem für Hypotensionen und zerebralen Entsättigungen darstellt und somit dem Standardmonitoring überlegen sein kann. Ein standartmäßiger Einsatz, speziell bei umfangreichen pädiatrischen Operationen, sollte erwogen werden.

4.8 Limitationen der Studie und weitere Forschungsansätze

Diese Studie wurde als Pilotprojekt angelegt mit dem Sinn, die theoretische Machbarkeit einer intraoperativen zerebralen Autoregulationsbestimmung zu untersuchen. Es zeigte sich, dass weitere Studien mit deutlich größeren Fallzahlen und langer Nachbeobachtungszeit zu dieser Thematik notwendig sind, um die Einflussfaktoren und das (Langzeit-) Outcome der Patienten weitergehend zu untersuchen. Gerade eine lange Nachbeobachtungszeit wäre

interessant, um den Stellenwert des intraoperativen Autoregulationsmonitorings für das langfristige neurologische Outcome sowie die Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten besser beurteilen zu können.

Zudem wurde in dieser Studie die Vorerkrankungen der Patienten und deren möglichen Einfluss auf die zerebrale Autoregulation nicht berücksichtigt. Ein weiteres Problem war die große Anzahl an Artefakten aufgrund der regelmäßig durchgeführten intraoperativen Blutgasanalysen, welche die intraarteriell gemessenen Blutdruckwerte stark verfälschten.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die mit 20 Patienten doch sehr kleine Stichprobe. Um weitere Einflussfaktoren und patientenspezifische Unterschiede herauszuarbeiten wird eine deutlich größere Stichprobe benötigt.

Nach den Berechnungen durch den COx, war die zerebrale Autoregulation während 51,6 % der intraoperativen aufgezeichneten Zeit nicht intakt (TICR). Die Berechnungen mithilfe des HVx ergaben einen etwas niedrigeren Wert von 38,0 %. Demnach war die zerebrale Autoregulation intraoperativ zu einem erheblichen Teil eingeschränkt. Die Gründe dafür sind bislang nicht vollständig geklärt: Bei den Berechnungen mithilfe des COx war während des Zeitraums einer beeinträchtigten Autoregulation, der Blutdruck in 62,5 % der Zeit außerhalb des zuvor definierten Autoregulationsbereiches, also niedriger als das LLA oder höher als das ULA. Beim HVx lag dieser Wert bei 49,2 %. Weitere Nachforschungen haben ergeben, dass nur in etwa 40 % der Fälle eine Blutdruckabweichung von mehr als ± 10 mmHg vom zuvor berechneten MAPopt, während der TICR vorgelegen hat. Demnach könnten auch andere Gründe für den Ausfall der zerebralen Autoregulation verantwortlich sein.

Hierüber kann im folgendem aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nur spekuliert werden.

Eine Reihe von Faktoren kommen hierfür in Frage. Beispielsweise berichteten Kuik et al. in ihrer Studie davon, dass ein zu niedriger MAP nur in einem kleinen Teil erklären konnte, dass die Kinder intraoperativ eine beeinträchtigte Autoregulation gehabt haben.^[72] Sie spekulierten ob ein erhöhter CO₂

Partialdruck oder die volatilen Anästhetika dafür verantwortlich waren. Auch bei unserer Studie spielen möglicherweise eine erniedrigte Blutdruckamplitude, die eingesetzten (volatilen) Anästhetika, sowie ein erhöhter oder erniedrigter CO₂ Partialdruck eine Rolle.

Kahl et al. untersuchten die Auswirkungen von Hyper- oder Hypokapnien auf die zerebrale Autoregulation während eines ARDS. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine moderate permissive Hyperkapnie keinen ungünstigen Effekt auf die zerebrale Autoregulation hat.^[63] Hingegen können Episoden einer Hypokapnie zu einer Beeinträchtigung der CBF Regulation, führen. Auch Ringer et al. konnten im Tierversuch erforschen, dass eine Hypokapnie mit oder ohne Hypotension, einen erniedrigten CBF zur Folge hat, wobei diese mithilfe von NIRS nicht detektiert werden konnten.^[107]

Diesbezüglich zeigte sich bei unser zweiten Operation (CPAM-Korrektur) zeitweise eine respiratorische Azidose (EtCO₂: 89 mmHg; pH 7,09). Ein Auffälligkeit bei diesem Patienten war, dass sich die berechnete T_{ICR} von CO_x und HV_x stärker unterschieden als bei vergleichbaren Operationen. Während der CO_x eine T_{ICR} von 66 % errechnete, ergab der HV_x eine T_{ICR} von nur 33 %. Zudem war bei der vom CO_x berechneten T_{ICR} nur bei 26,6 % der Blutdruck mehr als ±10 mmHg vom berechneten MAP_{opt} entfernt. Bei der vom HV_x berechneten T_{ICR} war der Blutdruck jedoch in 80,6 % der Zeit mehr als ±10 mmHg vom MAP_{opt} entfernt.

Möglicherweise ist die respiratorische Problematik für diese Diskrepanz verantwortlich. Wenn der CO_x für respiratorische Entgleisungen anfälliger ist, kann erklärt werden, dass der CO_x in diesen Situationen eher eine geschädigte Autoregulation anzeigt, obwohl der MAP noch im theoretisch autoregulierten Bereich liegt. Der HV_x zeigt sich von dieser Problematik in dieser Situation weniger anfällig, da in 80 % der T_{ICR} die Abweichung des MAP vom MAP_{opt} für den Verlust der Autoregulation verantwortlich gemacht werden kann.

Besondere Bedeutung haben hierbei die Operationen welche laparoskopisch bzw. thorakoskopisch durchgeführt wurden. Pacilli et al. untersuchten mithilfe von Kohlenstoffisotopen, ob und in welchem Zeitrahmen es bei laparoskopischen

Operationen im Kindesalter zu einer Resorption des insufflierten CO₂ in die Blutbahn und somit in die Atemluft, kommen kann. Sie stellten fest, dass bereits nach 10 Minuten etwa 10 – 20 % des ausgeatmeten CO₂ aus dem exogen zugeführtem CO₂, stammten.^[98] Demnach wäre es durchaus möglich, dass es durch die Anlage eines Pneumoperitoneums mit CO₂, zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation sowie einer konsekutiven Erniedrigung des CBF kommen kann.

In unsere Studie wurden fünf endoskopische Operationen (vier thorakoskopisch und eine laparoskopisch) mit einbezogen. Hier zeigte sich, dass sich die Breite des Autoregulationsbereiches zwischen den verschiedenen Operationsarten deutlich voneinander unterschieden. Die mittlere Breite des Autoregulationsbereiches (COx) lag bei offenen Operationen bei 12,8 mmHg während er bei endoskopischen Operationen bei nur 7,5 mmHg lag. Die mittlere Breite der zerebrovaskulären Druckreaktivität (HVx) lag bei den offenen Operationen bei 18,5 mmHg. Im Gegensatz dazu zeigte sich auch hier, dass bei den endoskopischen Operationen die Spannweite mit 12,5 mmHg deutlich schmaler war. Diese Ergebnisse stützen die Annahme von Meng et al., die ebenfalls eine Verkleinerung des Autoregulationsbereiches bei Hyperkapnie beobachten konnten.^[88] Demnach sind die Vorteile einer endoskopischen Operationstechnik individuell gegen das Risiko einer CO₂ induzierten Verringerung der Breite des zerebralen Autoregulationsbereiches und des damit erhöhten Risikos für zerebrale Minderperfusionen, abzuwägen.

Ein andere Einflussfaktor könnten auch volatile Anästhetika sein, welche zu einem Verlust der Autoregulationsfähigkeit führen. Bei allen durchgeführten Operationen unserer Studie wurde eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran, Propofol und Fentanyl durchgeführt. Bereits seit 1995 ist durch Strebel et al. bekannt, dass volatile Anästhetika die zerebrale Autoregulation beeinflussen können, Propofol jedoch selbst in hohen Dosen die Autoregulation nicht beeinflusst.^[132] Jildenstal et al. konnten vor kurzem feststellen, dass bei Operationen im Kraniofazium bei Kindern unter einem Jahr mithilfe von einer hohen Dosis Sevofluran die Hirndurchblutung zunehmend druckabhängig ist, was auf eine geschädigte zerebrale Autoregulation hindeutet.^[60] Im Tierversuch

konnte von Ruesch et al. ebenfalls eine Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation bei einer Anästhesie mit Isofluran gezeigt werden.^[113]

Eine Beeinflussung des Autoregulationsmechanismus und deren Beeinträchtigung durch volatile Anästhetika ist demnach möglich. Je nach Möglichkeit und Operationsart könnte es von Vorteil sein, bei umfangreichen pädiatrischen Narkosen eine total intravenöse Anästhesie gegenüber einer balancierten Narkose mit volatilen Anästhetika in Betracht zu ziehen.

Des Weiteren konnten Michelet et al. aufzeigen, dass bei nicht-kardialen Operationen von Neugeborenen unter 3 Monaten, ein systolischer Blutdruckabfall von unter 20 % bereits ein erhebliches Risiko für eine zerebrale Entsättigung, bzw. eine Beeinträchtigung der Autoregulation zur Folge haben kann.^[89] Der Stellenwert hiervon konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden, da intraoperativ nur der MAP gemessen werden konnte.

Allerdings sind weitere Studien notwendig, um weitere Einflussfaktoren auf die zerebrale Autoregulation zu finden bzw. die schon bekannten voneinander abgrenzen zu können.

5 Zusammenfassung

Hintergrund

Bei der Anästhesie von Kindern besteht ein erhöhtes perioperatives Risiko für respiratorisch bedingte Komplikationen,^[35] und somit ein signifikant erhöhtes Risiko für kognitive und körperliche Entwicklungsstörungen.^[130] Allerdings gehört eine standartmäßige Überwachung der zerebralen Durchblutung nicht zum Standardmonitoring.^[27] Die zerebrale Durchblutung wird maßgeblich durch die zerebrale Autoregulation sichergestellt.^[76] Wir untersuchten in dieser Studie den Stellenwert und verglichen die Methoden eines intraoperativen Autoregulationsmonitorings. Zudem untersuchten wir den Stellenwert der Nahinfrarotspektroskopie als Frühwarnsystem vor intraoperativen Hypotensionen.

Methode

Es wurden 20 Kinder eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als vier Jahre alt waren. Mithilfe der Software IntensiveCareMonitor+ (Cambridge Enterprises, Cambridge, UK) wurde der cerebral oximetry Index (COx) und der hemoglobin volume Index (HVx) basierend auf NIRS INVOS™5100C (Medtronic, MN, USA) und dem arteriellen Blutdruck, der optimale Mitteldruck (MAPopt) und der Blutdruckbereiche mit intakter Autoregulation berechnet. Als intakte Autoregulation wurde der Bereich mit COx $\leq 0,4$ oder HVx $\leq 0,3$ definiert. Zudem wurde die mithilfe von NIRS gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung kontinuierlich überwacht.

Ergebnisse

Eine MAPopt konnte bei 95 % der Patienten intraoperativ mithilfe von einem der beiden Indices berechnet werden. Der COx berechnete einen MAPopt von durchschnittlich $65,17 \pm 11,4$ mmHg, welcher um 17 mmHg (37 %) höher war als der in der Literatur^[33] angegebene Wert. Der HVx berechnete im Durchschnitt einen MAPopt von $61,4 \pm 11,7$ mmHg, welcher 14 mmHg (30 %) über dem Literaturwert lag.

Schlussfolgerung

Die intraoperative Bestimmung eines MAPopt ist in den meisten Fällen mit einem der beiden Indices möglich, wobei sich der HVx als der zuverlässigere Parameter darstellte. Beide Indices berechnen deutlich höhere Blutdruckwerte im Vergleich zu den Werten, welche in der Literatur vorgegeben sind.

Zudem konnte gezeigt werden, dass NIRS ein Frühwarnsystem für Hypotensionen und zerebralen Enttächtigungen darstellt und somit dem Standardmonitoring überlegen sein kann.

6 Literaturverzeichnis

1. *Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians.* Archives of disease in childhood, 1992. **67**(10 Spec No): p. 1221-1227.
2. Adams, F.H. and E.M. Landaw, *What Are Healthy Blood Pressures for Children?* Pediatrics, 1981. **68**(2): p. 268-270.
3. Alderliesten, T., et al., *Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates.* Pediatr Res, 2016. **79**(1-1): p. 55-64.
4. Aries, M.J.H., et al., *Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury**. Critical Care Medicine, 2012. **40**(8): p. 2456-2463.
5. Arnold, M., et al., *Vaskuläre Neurologie, in Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz.* 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 3-7.
6. Arridge, S.R., M. Cope, and D.T. Delpy, *The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis.* Physics in Medicine and Biology, 1992. **37**(7): p. 1531-1560.
7. Artru, Alan A., Ross A. Katz, and Peter S. Colley, *Autoregulation of Cerebral Blood Flow during Normocapnia and Hypocapnia in Dogs.* Anesthesiology, 1989. **70**(2): p. 288-292.
8. Baker, W.B., et al., *Modified Beer-Lambert law for blood flow.* Biomed Opt Express, 2014. **5**(11): p. 4053-75.
9. Bakker, A., et al., *Near-Infrared Spectroscopy.* 2012.
10. Bayliss, W.M., *On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure.* The Journal of Physiology, 1902. **28**(3): p. 220-231.
11. Beck, J., et al., *Monitoring Cerebral and Renal Oxygenation Status during Neonatal Digestive Surgeries Using Near Infrared Spectroscopy.* Frontiers in pediatrics, 2017. **5**: p. 140-140.
12. Bijker, Jilles B., et al., *Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surgery: A Nested Case-control Study.* Anesthesiology, 2012. **116**(3): p. 658-664.
13. Bijker, Jilles B., et al., *Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition: Literature Definitions Applied to a Retrospective Cohort Using Automated Data Collection.* Anesthesiology, 2007. **107**(2): p. 213-220.
14. Blaine Easley, R., et al., *Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* Neurological research, 2013. **35**(4): p. 344-354.
15. Boushel, R., et al., *Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease.* Scand J Med Sci Sports, 2001. **11**(4): p. 213-22.

16. Brady, K.M., et al., *Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. Stroke, 2010. **41**(9): p. 1951-6.
17. Brady, K.M., MD, Jennifer K. Lee, MD, Kathleen K. Kibler, BS, Piotr Smielewski, PhD, Marek Czosnyka, PhD, R. Blaine Easley, MD, Raymond C. Koehler, PhD, and Donald H. Shaffner, MD, *Continuous Time-Domain Analysis of Cerebrovascular Autoregulation Using Near-Infrared Spectroscopy*. Anesth Analg, 2007: p. 2818–2825.
18. Brady, K.M., et al., *Monitoring cerebral blood flow pressure autoregulation in pediatric patients during cardiac surgery*. Stroke, 2010. **41**(9): p. 1957-1962.
19. Brazy, J.E., *Near-Infrared Spectroscopy*. Clinics in Perinatology, 1991. **18**(3): p. 519-534.
20. Budohoski, K.P., et al., *Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage*. Nature Reviews Neurology, 2013. **9**(3): p. 152-163.
21. Burton, V.J., et al., *A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia*. BMC neurology, 2015. **15**: p. 209-209.
22. Chance, B., et al., *Recovery from exercise-induced desaturation in the quadriceps muscles of elite competitive rowers*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1992. **262**(3): p. C766-C775.
23. Chance, B., et al., *Comparison of time-resolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(14): p. 4971-5.
24. Chance, B., et al., *Phase modulation system for dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin deoxygenation in tissues*. OE/LASE '90. Vol. 1204. 1990: SPIE.
25. Cope, M. and D.T. Delpy, *System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination*. Medical and Biological Engineering and Computing, 1988. **26**(3): p. 289-294.
26. Cope, M., et al., *Data analysis methods for near-infrared spectroscopy of tissue: problems in determining the relative cytochrome aa3 concentration*. Optics, Electro-Optics, and Laser Applications in Science and Engineering, 1991. **1431**: p. 251-262.
27. Costerus, S.A., et al., *Towards integrative neuromonitoring of the surgical newborn: A systematic review*. Eur J Anaesthesiol, 2020. **37**(8): p. 701-712.
28. Czosnyka, M., et al., *Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links*. Neurocrit Care, 2009. **10**(3): p. 373-86.
29. Czosnyka, M., et al., *Continuous Assessment of the Cerebral Vasomotor Reactivity in Head Injury*. Neurosurgery, 1997. **41**(1): p. 11-19.
30. Czosnyka, M., et al., *Cerebral autoregulation following head injury*. Journal of Neurosurgery, 2001. **95**(5): p. 756.

31. Czosnyka, M., et al., *Computer supported multimodal bed-side monitoring for neuro intensive care*. International journal of clinical monitoring and computing, 1994. **11**(4): p. 223.
32. da Costa, C.S., et al., *Monitoring of Cerebrovascular Reactivity for Determination of Optimal Blood Pressure in Preterm Infants*. The Journal of Pediatrics, 2015. **167**(1): p. 86-91.
33. de Graaff, J.C., *Intraoperative blood pressure levels in young and anaesthetised children: are we getting any closer to the truth?* Curr Opin Anaesthesiol, 2018. **31**(3): p. 313-319.
34. de Graaff, J.C., et al., *Reference Values for Noninvasive Blood Pressure in Children during Anesthesia: A Multicentered Retrospective Observational Cohort Study*. Anesthesiology, 2016. **125**(5): p. 904-913.
35. de Graaff, J.C., et al., *Anesthesia-related critical incidents in the perioperative period in children; a proposal for an anesthesia-related reporting system for critical incidents in children*. Paediatr Anaesth, 2015. **25**(6): p. 621-9.
36. DeFrances, C.J., K.A. Cullen, and L.J. Kozak, *National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data*. Vital Health Stat 13, 2007(165): p. 1-209.
37. Delpy, D.T. and M. Cope, *Quantification in tissue near-infrared spectroscopy*. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 1997. **352**(1354): p. 649-659.
38. Delpy, D.T., et al., *Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement*. Phys Med Biol, 1988. **33**(12): p. 1433-42.
39. Donnelly, J., et al., *Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications*. Critical care (London, England), 2016. **20**(1): p. 129-129.
40. Dullenkopf, A., et al., *Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter*. Pediatric Anesthesia, 2003. **13**(5): p. 384-391.
41. Duncan, A., 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): p. 295-304.
42. Ehara, N., et al., *The relationship between cerebral regional oxygen saturation during extracorporeal cardiopulmonary resuscitation and the neurological outcome in a retrospective analysis of 16 cases*. Journal of Intensive Care, 2017. **5**.
43. Elizondo, L.I., et al., *Observed and calculated cerebral critical closing pressure are highly correlated in preterm infants*. Pediatric research, 2019. **86**(2): p. 242-246.
44. Fahrmeir, L., et al., *Statistik: Der Weg zur Datenanalyse*. 2016, Springer Berlin Heidelberg. p. 326.
45. Gagnon, R.E., et al., *Comparison of two spatially resolved NIRS oxygenation indices*. J Clin Monit Comput, 2002. **17**(7-8): p. 385-91.

46. Gaies, M.G., et al., *Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. *Pediatr Crit Care Med*, 2010. **11**(2): p. 234-8.
47. Gaies, M.G., 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 | Society of Critical Care Medicine*, 2014. **15**(6): p. 529-537.
48. Germon, T.J., et al., *Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased*. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 1999. **82**(6): p. 831-837.
49. Gilmore, M.M., et al., *Relationship between cerebrovascular dysautoregulation and arterial blood pressure in the premature infant*. *Journal of Perinatology*, 2011. **31**(11): p. 722-729.
50. Goadsby, P.J., *36 - Cerebral Circulation: Autonomic Influences*, in *Primer on the Autonomic Nervous System (Second Edition)*, D. Robertson, et al., Editors. 2004, Academic Press: San Diego. p. 144-146.
51. Greisen, G., *Is near-infrared spectroscopy living up to its promises?* *Semin Fetal Neonatal Med*, 2006. **11**(6): p. 498-502.
52. Greisen, G. and O. Pryds, *Low CBF, discontinuous EEG activity, and periventricular brain injury in ill, preterm neonates*. *Brain and Development*, 1989. **11**(3): p. 164-168.
53. Grundmann, U., et al., *Monitoring in der Kinderanästhesie*, in *Anästhesie bei Kindern*, F.-J. Kretz and C. Eberius, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag. p. 95-115.
54. Habre, W., et al., *Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. **5**(5): p. 412-425.
55. Hamel, E., *Cholinergic modulation of the cortical microvascular bed*, in *Progress in Brain Research*. 2004, Elsevier. p. 171-178.
56. Hamel, E., *Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone*. *Journal of Applied Physiology*, 2006. **100**(3): p. 1059-1064.
57. Handa, Y., et al., *The distribution pattern of the sympathetic nerve fibers to the cerebral arterial system in rat as revealed by anterograde labeling with WGA-HRP*. *Experimental brain research*, 1990. **82**(3): p. 493-498.
58. Heekeren, H.R., et al., *Noninvasive Assessment of Changes in Cytochrome-c Oxidase Oxidation in Human Subjects during Visual Stimulation*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1999. **19**(6): p. 592-603.
59. Hessel, T.W., S. Hyttel-Sorensen, and G. Greisen, *Cerebral oxygenation after birth - a comparison of INVOS((R)) and FORE-SIGHT near-infrared spectroscopy oximeters*. *Acta Paediatr*, 2014. **103**(5): p. 488-93.
60. Jildenstal, P., et al., *Cerebral autoregulation in infants during sevoflurane anesthesia for craniofacial surgery*. *Paediatr Anaesth*, 2021.
61. Jobsis, F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*. *Science*, 1977. **198**(4323): p. 1264-1267.

62. Joshi, B., et al., *Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass*. *Anesth Analg*, 2012. **114**(3): p. 503-10.
63. Kahl, U., et al., *Cerebrovascular autoregulation and arterial carbon dioxide in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational cohort study*. *Ann Intensive Care*, 2021. **11**(1): p. 47.
64. Kehrer, M., et al., *Development of Cerebral Blood Flow Volume in Preterm Neonates during the First Two Weeks of Life*. *Pediatric Research*, 2005. **58**(5): p. 927-930.
65. Kennedy, C. and L. Sokoloff, *An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children; normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in childhood*. *J Clin Invest*, 1957. **36**(7): p. 1130-7.
66. Kety, S.S. and C.F. Schmidt, *THE EFFECTS OF ACTIVE AND PASSIVE HYPERVENTILATION ON CEREBRAL BLOOD FLOW, CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION, CARDIAC OUTPUT, AND BLOOD PRESSURE OF NORMAL YOUNG MEN*. *The Journal of clinical investigation*, 1946. **25**(1): p. 107-119.
67. Kety, S.S. and C.F. Schmidt, *THE NITROUS OXIDE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN: THEORY, PROCEDURE AND NORMAL VALUES*. *The Journal of Clinical Investigation*, 1948. **27**(4): p. 476-483.
68. Kirschen, M.P., et al., *Deviations from NIRS-derived optimal blood pressure are associated with worse outcomes after pediatric cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2021. **168**: p. 110-118.
69. Kissack, C., et al., *Cerebral fractional oxygen extraction is inversely correlated with oxygen delivery in the sick, newborn, preterm infant*. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:545-553. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2005. **25**: p. 545-53.
70. Klein, K.U., K. Engelhard, and C. Werner, *Pädiatrische Neuroanästhesie - Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums*. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2007. **42**(06): p. 432-438.
71. Kleiser, S., et al., *Comparison of tissue oximeters on a liquid phantom with adjustable optical properties*. *Biomed Opt Express*, 2016. **7**(8): p. 2973-92.
72. Kuik, S.J., et al., *Preterm infants undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation display evidence of impaired cerebrovascular autoregulation*. *Early Hum Dev*, 2018. **118**: p. 25-31.
73. Kuschinsky, W. and M. Wahl, *Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance*. *Physiological Reviews*, 1978. **58**(3): p. 656-689.
74. Kussman, B.D., et al., *Cerebral Oxygen Saturation in Children With Congenital Heart Disease and Chronic Hypoxemia*. *Anesthesia and analgesia*, 2017. **125**(1): p. 234-240.

75. Lassen, N.A., *Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man*. Physiological Reviews, 1959. **39**(2): p. 183-238.
76. Lassen, N.A. and M.S. Christensen, *PHYSIOLOGY OF CEREBRAL BLOOD FLOW*. British Journal of Anaesthesia, 1976. **48**(8): p. 719-734.
77. Lavinio, A., Z. Czosnyka, and M. Czosnyka, *Cerebrospinal fluid dynamics: disturbances and diagnostics*. European Journal of Anaesthesiology (EJA), 2008. **25**: p. 137-141.
78. Lee, J.K., et al., *Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy*. Stroke, 2009. **40**(5): p. 1820-6.
79. Lee, J.K., et al., *Cerebrovascular autoregulation in pediatric moyamoya disease*. Paediatr Anaesth, 2013. **23**(6): p. 547-56.
80. Liu, X., et al., *Determining Thresholds for Three Indices of Autoregulation to Identify the Lower Limit of Autoregulation During Cardiac Surgery*. Crit Care Med, 2020: p. 650-660.
81. MacKenzie, E., et al., *Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. Cerebral blood flow and pial arteriolar caliber*. Stroke, 1979. **10**(6): p. 711-718.
82. Macnab, A. and R. Gagnon, *Phantom testing of two clinical spatially-resolved NIRS instruments*. Journal of Spectroscopy, 2005. **19**: p. 165-169.
83. Mancini, D.M., et al., *Validation of near-infrared spectroscopy in humans*. J Appl Physiol (1985), 1994. **77**(6): p. 2740-7.
84. Martin Bland, J. and D. Altman, *STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT*. The Lancet, 1986. **327**(8476): p. 307-310.
85. Martin, F., M. Baeres, and M. Møller, *Origin of PACAP-immunoreactive Nerve Fibers Innervating the Subarachnoidal Blood Vessels of the Rat Brain*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2004. **24**(6): p. 628-635.
86. Matcher, S.J. and C.E. Cooper, *Absolute quantification of deoxyhaemoglobin concentration in tissue near infrared spectroscopy*. Physics in Medicine and Biology, 1994. **39**(8): p. 1295-1312.
87. MCCORMICK, P.W., et al., *Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics*. Critical Care Medicine, 1991. **19**(1): p. 89-97.
88. Meng, L. and A.W. Gelb, *Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide*. Anesthesiology, 2015. **122**(1): p. 196-205.
89. Michelet, D., et al., *Intraoperative changes in blood pressure associated with cerebral desaturation in infants*. Paediatr Anaesth, 2015. **25**(7): p. 681-8.
90. Montgomery, D., et al., *Real-Time Intraoperative Determination and Reporting of Cerebral Autoregulation State Using Near-Infrared Spectroscopy*. Anesth Analg, 2019.
91. Morray, J.P., *Cardiac arrest in anesthetized children: recent advances and challenges for the future*. Pediatric Anesthesia, 2011. **21**(7): p. 722-729.

92. Murkin, J.M. and M. Arango, *Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation*. British Journal of Anaesthesia, 2009. **103**: p. i3-i13.
93. Neunhoeffler, F., 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): p. 752-759.
94. Obrig, H., *Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns*. 2002, Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité.
95. Okada, E., et al., *Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head*. Applied Optics, 1997. **36**(1): p. 21-31.
96. Osborn, D.A., N. Evans, and M. Kluckow, *Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference*. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2004. **89**(2): p. F168-F173.
97. Owen-Reece, H., et al., *Near infrared spectroscopy*. Br J Anaesth, 1999. **82**(3): p. 418-26.
98. Pacilli, M., et al., *Absorption of carbon dioxide during laparoscopy in children measured using a novel mass spectrometric technique*. British Journal of Anaesthesia, 2006. **97**(2): p. 215-219.
99. Paulson, O.B., S. Strandgaard, and L. Edvinsson, *Cerebral autoregulation*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1990. **2**(2): p. 161-92.
100. Perrey, S., *Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise*. Methods, 2008. **45**(4): p. 289-99.
101. Peterson, E.C., Z. Wang, and G. Britz, *Regulation of cerebral blood flow*. International journal of vascular medicine, 2011. **2011**: p. 8.
102. Pryds, A., et al., *Cerebral Pressure Autoregulation and Vasoreactivity in the Newborn Rat*. Pediatric Research, 2005. **57**(2): p. 294-298.
103. Pryds, O., G. Andersen, and B. Friis-Hansen, *Cerebral blood flow reactivity in spontaneously breathing, preterm infants shortly after birth*. Acta Paediatrica, 1990. **79**(4): p. 391-396.
104. Rhee, C.J., et al., *Neonatal cerebrovascular autoregulation*. Pediatr Res, 2018. **84**(5): p. 602-610.
105. Rhee, C.J., et al., *The Ontogeny of Cerebrovascular Pressure Autoregulation in Premature Infants*. Acta Neurochir Suppl, 2016. **122**: p. 151-5.
106. Rhondali, O., et al., *Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years*. Paediatr Anaesth, 2014. **24**(7): p. 734-40.
107. Ringer, S.K., et al., *Effects of moderate and severe hypocapnia on intracerebral perfusion and brain tissue oxygenation in piglets*. Pediatric Anesthesia, 2019. **29**(11): p. 1114-1121.
108. Rivera-Lara, L., et al., *Cerebral Autoregulation-oriented Therapy at the Bedside: A Comprehensive Review*. Anesthesiology, 2017. **126**(6): p. 1187-1199.

109. Roewer, N. and H. Thiel, *Invasive Blutdruckmessung*, in *Taschenatlas Anästhesie*, N. Roewer and H. Thiel, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag. p. 168-200.
110. Rogers, M.C., S.K. Nugent, and R.J. Traystman, *Control of cerebral circulation in the neonate and infant*. Crit Care Med, 1980. **8**(10): p. 570-4.
111. Rosner, M.J. and D.P. Becker, *Origin and evolution of plateau waves*. 1984. **60**(2): p. 312.
112. Rostami, E., P. Nilsson, and P. Enblad, *Cerebral Blood Flow Measurement in Healthy Children and Children Suffering Severe Traumatic Brain Injury-What Do We Know?* Frontiers in neurology, 2020. **11**: p. 274-274.
113. Ruesch, A., et al., *Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation under anesthesia influence in a controlled animal model*. PLoS One, 2021. **16**(1): p. e0245291.
114. Sakurai, A., et al., *Parameters Influencing Brain Oxygen Measurement by Regional Oxygen Saturation in Postcardiac Arrest Patients with Targeted Temperature Management*. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management, 2020. **10**(1): p. 71-75.
115. Samra, S.K., et al., *An Assessment of Contributions Made by Extracranial Tissues During Cerebral Oximetry*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 1999. **11**(1): p. 1-5.
116. Schiller, R.M., et al., *Neonatal critical illness and development: white matter and hippocampus alterations in school-age neonatal extracorporeal membrane oxygenation survivors*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2017. **59**(3): p. 304-310.
117. Schön, J., H. Paarmann, and M. Heringlake, *Zerebrale Oxymetrie*. Der Anaesthetist, 2012. **61**(11): p. 934-940.
118. Segerer, H., *Hirndurchblutung*, in *Anästhesie bei Kindern*, F.-J. Kretz and C. Eberius, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag. p. 26-27.
119. Seiyama, A., O. Hazeki, and M. Tamura, *Noninvasive quantitative analysis of blood oxygenation in rat skeletal muscle*. J Biochem, 1988. **103**(3): p. 419-24.
120. Shaw, R.A., et al., *In vivo optical/near-infrared spectroscopy and imaging of metalloproteins*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2000. **79**(1): p. 285-293.
121. Silverman, A. and N.H. Petersen, *Physiology, Cerebral Autoregulation*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL). p. 1-8.
122. Skowno, J., et al., *Staying away from the edge - Cerebral oximetry guiding blood pressure management*. Pediatric Anesthesia, 2015. **25**: p. 654-655.
123. Slater, J.P., et al., *Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 36-44; discussion 44-5.
124. Smielewski, P., et al., *ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma*. Acta Neurochir, 2005: p. 43-49.

125. Sperandio, M. and R. Brandes, *Mikrozirkulation*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 241-256.
126. Sperandio, M., R. Schubert, and R. Brandes, *Spezielle Kreislaufabschnitte*, in *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, R. Brandes, F. Lang, and R.F. Schmidt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 273-281.
127. Steiner, L.A., et al., *Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury*. Crit Care Med, 2002. **30**(4): p. 733-8.
128. Steiner, L.A., et al., *Near-Infrared Spectroscopy can Monitor Dynamic Cerebral Autoregulation in Adults*. Neurocritical Care, 2008. **10**(1): p. 122.
129. Stolwijk, L.J., et al., *Neurodevelopmental Outcomes After Neonatal Surgery for Major Noncardiac Anomalies*. Pediatrics, 2016: p. 137(2): e20151728.
130. Stolwijk, L.J., et al., *Brain Oxygenation During Thoracoscopic Repair of Long Gap Esophageal Atresia*. World J Surg, 2017. **41**(5): p. 1384-1392.
131. Strangman, G., D.A. Boas, and J.P. Sutton, *Non-invasive neuroimaging using near-infrared light*. Biological Psychiatry, 2002. **52**(7): p. 679-693.
132. Strebel, S., et al., *Dynamic and Static Cerebral Autoregulation during Isoflurane, Desflurane, and Propofol Anesthesia*. Anesthesiology, 1995. **83**(1): p. 66-76.
133. Suzuki, N., J.E. Hardebo, and C. Owman, *Origins and Pathways of Choline Acetyltransferase—Positive Parasympathetic Nerve Fibers to Cerebral Vessels in Rat*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1990. **10**(3): p. 399-408.
134. Thavasothy, M., et al., *A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers*. Anaesthesia, 2002. **57**(10): p. 999-1006.
135. Thewissen, L., et al., *Measuring Near-Infrared Spectroscopy Derived Cerebral Autoregulation in Neonates: From Research Tool Toward Bedside Multimodal Monitoring*. Frontiers in pediatrics, 2018. **6**: p. 117-117.
136. Torella, F., S.L. Haynes, and C.N. McCollum, *Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: an alternative transfusion trigger? Vox Sanguinis*, 2002. **83**(3): p. 254-257.
137. Tytgat, S.H., et al., *Neonatal brain oxygenation during thoracoscopic correction of esophageal atresia*. Surg Endosc, 2016. **30**(7): p. 2811-7.
138. van Bel, F., P. Lemmers, and G. Naulaers, *Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls*. Neonatology, 2008. **94**(4): p. 237-44.
139. van der Zee, P., et al., *Experimentally Measured Optical Pathlengths for the Adult Head, Calf and Forearm and the Head of the Newborn Infant as a Function of Inter Optode Spacing*, in *Oxygen Transport to Tissue XIII*, T.K. Goldstick, M. McCabe, and D.J. Maguire, Editors. 1992, Springer US: Boston, MA. p. 143-153.

140. Vaucher, E., et al., *GABA neurons provide a rich input to microvessels but not nitric oxide neurons in the rat cerebral cortex: A means for direct regulation of local cerebral blood flow*. Journal of Comparative Neurology, 2000. **421**(2): p. 161-171.
141. Vavilala, M.S., L.A. Lee, and A.M. Lam, *The Lower Limit of Cerebral Autoregulation in Children During Sevoflurane Anesthesia*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2003. **15**(4): p. 307-312.
142. Versmold, H.T., et al., *Aortic Blood Pressure During the First 12 Hours of Life in Infants with Birth Weight 610 to 4,220 Grams*. Pediatrics, 1981. **67**(5): p. 607-613.
143. Vesoulis, Z.A. and A.M. Mathur, *Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant*. Front Pediatr, 2017. **5**: p. 64.
144. Wahr, J.A., et al., *Near-Infrared spectroscopy: Theory and applications*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 1996. **10**(3): p. 406-418.
145. Walter, B., et al., *Coupling of Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism in Infant Pigs during Selective Brain Hypothermia*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2000. **20**(8): p. 1215-1224.
146. Ward, K.R., et al., *Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review*. Resuscitation, 2006. **68**(1): p. 27-44.
147. Weber, F., *Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS), in Anästhesie bei Kindern*, F.-J. Kretz and C. Eberius, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag. p. 110-114.
148. Wernovsky, G., et al., *Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants*. Circulation, 1995. **92**(8): p. 2226-2235.
149. Wolf, M., M. Ferrari, and V. Quaresima, *Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications*. J Biomed Opt, 2007. **12**(6): p. 062104.
150. Wolfberg, A.J. and A.J. du Plessis, *Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate*. Clin Perinatol, 2006. **33**(3): p. 707-28, viii.
151. Wray, S., et al., *Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, 1988. **933**(1): p. 184-192.
152. Wyatt, J.S., et al., *Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants*. Dev Neurosci, 1990. **12**(2): p. 140-4.
153. Xiong, L., et al., *Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2017. **88**(6): p. 520-531.
154. Yao, F.S., et al., *Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(5): p. 552-8.
155. Yoshihara, M., K. Bandoh, and A. Marmarou, *Cerebrovascular carbon dioxide reactivity assessed by intracranial pressure dynamics in severely head injured patients*. Journal of Neurosurgery, 1995. **82**(3): p. 386.

156. Zhao, H., et al., *Maps of optical differential pathlength factor of human adult forehead, somatosensory motor and occipital regions at multi-wavelengths in NIR*. *Physics in Medicine and Biology*, 2002. **47**(12): p. 2075-2093.
157. Zhou, W. and W. Liu, *Hypercapnia and hypocapnia in neonates*. *World Journal of Pediatrics*, 2008. **4**(3): p. 192.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Prof. M. Schumacher durchgeführt.

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

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

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

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

Das Manuskript wurde von Dr. F. Neunhoeffer korrigiert.

Tübingen, 19.05.2023

Lukas Heimann

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Iller M, Neunhoeffler F, Heimann L, Zipfel J, Schuhmann MU, Scherer S, Dietzel M, Fuchs J, Hofbeck M, Hieber S and Fideler F

Intraoperative monitoring of cerebrovascular autoregulation in infants and toddlers receiving major elective surgery to determine the individually optimal blood pressure – a pilot study.

Front. Pediatr. 11:1110453. (2023)

doi: 10.3389/fped.2023.1110453

9 Danksagungen

Ich danke Prof. Dr. med. M. Schuhmann für die Überlassung des Themas und Dr. Felix Neunhoeffler für die Betreuung während der Erstellung der Dissertation, sowie allen Eltern und Kindern, die sich zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt haben.

Ich möchte meinen Eltern und Großeltern für die Finanzierung des Studiums danken. Besondere Dank geht an Caro, die mich während des Studiums und der Erstellung der Dissertation immer unterstützt hat.

10 Anhang

10.1 Information zur Studie

Version 1.2
04.03.2019

Zerebrale Autoregulation Kinderkardiologie/Kinderchirurgie



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

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

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

Patientendaten

Abteilung II

**Abteilung für Kardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin**

Prof. Dr. med. M. Hofbeck
Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation
Dr. med. M. Kumpf
Leitender Oberarzt

Information zur Studie

mit dem Titel

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

Für Eltern der Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen

Sehr geehrte Eltern,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kontaktadressen:

Leiter der klinischen Prüfung:

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

10.2 Einverständnis zur Studie

Version 1.2
04.03.2019

Zerebrale Autoregulation Kinderkardiologie/Kinderchirurgie



Patientendaten

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

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

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

Abteilung II

**Abteilung für Kardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin**

Prof. Dr. med. M. Hofbeck

Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation

Dr. med. M. Kumpf

Leitender Oberarzt

Einverständnis zur Studie (Eltern)

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

Für Eltern der Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen

Name des Kindes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kontaktadressen:

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

..... Ort, Datum Unterschrift der / des aufklärenden Arztes
..... Ort, Datum Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten
..... <i>Ort, Datum</i> <i>Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten</i>