

Aus der
Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Tübingen

**Zerebrales Autoregulationsmonitoring bei
Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenen
Herzfehlern unter differenten zerebralen
Perfusionszuständen**

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

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

**vorgelegt von
Ewert, Sebastian**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schlensak
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. M. Quante

Tag der Disputation: 04.11.2024

Meiner Familie gewidmet.

Vorwort

Zur besseren Lesbarkeit wird auf die Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten. Alle Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mitgemeint, soweit die Aussagen dies erfordern.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
1.1	Zerebrale Autoregulation.....	10
1.1.1	Anatomie der zerebralen Blutversorgung	11
1.1.2	Grundlagen der Strömungsmechanik.....	13
1.1.3	Physiologie der zerebralen Blutflussregulation.....	14
1.1.4	Pathophysiologie	17
1.2	Quantifizierung der Autoregulation.....	18
1.2.1	Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie.....	18
1.2.2	Grundlagen der Blutdruckbetrachtung.....	21
1.2.3	Kontinuierliches Autoregulationsmonitoring.....	22
1.2.4	Cerebral-Oximeter-Index (COx).....	25
1.3	Differente Perfusionszustände bei angeborenen Herzfehlern	25
1.3.1	Aortenisthmusstenose	26
1.3.2	Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt	29
1.4	Fragestellung	30
2	Material und Methoden	31
2.1	Studienpopulation	31
2.1.1	Patienteneinwilligung.....	32
2.2	Anästhesie	33
2.3	Operativer Ablauf.....	34
2.3.1	Resektion einer Aortenisthmusstenose und erweiterte End-zu-End-Anastomose	34
2.3.2	Modifizierter BT-Shunt.....	35
2.4	Monitoring zerebraler Autoregulation	36
2.4.1	Platzierung der Sensoren	37

2.4.2	Signalerfassung.....	37
2.4.3	Fehlerbereinigung.....	39
2.4.4	Kalkulation und Beurteilung des Cerebral-Oximetry-Index.....	39
2.4.5	Blutdruckanalyse	40
2.5	Datenerfassung.....	40
2.6	Statistische Analyse	41
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Studienpopulation	42
3.2	Ergebnisse der arteriellen Blutdruckmessung.....	44
3.3	Regionale Sauerstoffsättigung (rSO ₂)	45
3.4	Auswertung des Cerebral-Oximetry-Index (COx).....	46
4	Diskussion.....	51
4.1	Diskussion der Methodik.....	52
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	52
4.2.1	Diskussion des Patientenkollektivs.....	52
4.2.2	Ergebnisdiskussion der Blutdrucküberwachung.....	53
4.2.3	Ergebnisdiskussion der NIRS-Messung	53
4.2.4	Ergebnisdiskussion der COx-Messung.....	54
4.3	Limitationen.....	56
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	58
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis.....	62
7	Erklärung zum Eigenanteil	76
8	Danksagung.....	77

Abkürzungsverzeichnis

[X]	Konzentration des Chromophor X
μ	Absorptionskoeffizient
A.	Arteria
ABP	Arterieller Blutdruck
ARI	Autoregulationsindex
BT-Shunt	Blalock-Taussig-Shunt
CA	Zerebrale Autoregulation
CBF	Zerebraler Blutfluss
CBFV	Zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
COx	Cerebral-Oximetry-Index
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CVR	Zerebrovaskulärer Widerstand
Dx	Diastolischer Druckindex
HVx	Haemoglobin-Volume-Reactivity-Index
Hz	Hertz
ICP	Intrakranieller Druck
ISTA	Aortenisthmusstenose
KI	Konfidenzintervall
l	Gefäßlänge
L	Wegstrecke eines Photons
LDx	Laser-Doppler-Index
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mx	Mitteldruckindex
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
ORx	Oxygen-Reactivity-Index
PAx	Pressure-Amplitude-Index

P_{BTO_2}	Zerebraler Gewebssauerstoffpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PRx	Pressure-Reactivity-Index
PTFE	Polytetrafluorethylen
r	Radius
rSO_2	Regionale Sauerstoffsättigung
Sx	Systolischer Druckindex
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TOIHRx	Total-Oxygenation-Heart-Rate-Index
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ΔA	Abschwächung der Lichtintensität
ε	Extinktionskoeffizient
η	Viskosität

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Indizes zur Beurteilung der zerebralen Autoregulation (CA)
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien
Tabelle 3	Charakteristika der Studienpopulation
Abbildung 1	Mittlerer arterieller Blutdruck (ABP) vor, während und nach der Klemmung
Abbildung 2	Regionale Sauerstoffsättigung (rSO ₂) ipsi- und kontralateral vor, während und nach der Klemmung
Abbildung 3	Cerebral-Oximetry-Index (COx) ipsi- und kontralateral vor, während und nach der Klemmung
Abbildung 4	Pearson-Korrelation (r) zwischen ipsi- und kontralateralem Cerebral-Oximetry-Index (COx) und arteriellem Blutdruck (ABP)
Abbildung 5	Verteilung von ipsi- und kontralateralen COx-Werten über Bins des arteriellen Mitteldruck (ABP) während der Klemmung
Abbildung 6	Pearson-Korrelation (r) zwischen ipsi- und kontralateralem Cerebral-Oximetry-Index (COx) und arteriellem Blutdruck (ABP)

1 Einleitung

Kontinuierliche Verbesserungen und Fortschritte auf chirurgischer, anästhesiologischer und kardiotechnischer Ebene haben die operative Therapie komplexer angeborener Herzfehler bei Kindern ermöglicht. Obwohl die perioperative Mortalität erheblich verringert werden konnte, bleiben neurologische Komplikationen eines der Hauptrisiken kinderherzchirurgischer Eingriffe (Caldas et al. 2018). Die zu Grunde liegenden Mechanismen sind nur zu Teilen bekannt und verstanden. Bei einer Vielzahl an Eingriffen wird die zerebrale Perfusion durch intraoperative Klemmung einer der Karotisarterien phasenweise verändert. Physiologischerweise kompensiert die zerebrale Autoregulation solche Veränderungen (Aaslid et al. 1989). Eine Störung der Autoregulation steht in kausalem Zusammenhang zu neurologischen Komplikationen, sodass deren Aufrechterhaltung ein Schlüssel zur weiteren Risikominimierung ist (Caldas et al. 2018; McKenzie et al. 2005).

1.1 Zerebrale Autoregulation

Zerebrale Autoregulation ist die Aufrechterhaltung eines relativ konstanten Blutflusses im Gehirn bei wechselndem zerebralem Perfusionsdruck (Lassen 1964). Bei Gesunden sorgt die Nivellierung arterieller Blutdruckschwankungen für eine gleichbleibende zerebrale Perfusion und dient der Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen bedarfsdeckenden Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen (Aaslid et al. 1989). Gleichzeitig wird das Gehirn vor Hypo- und Hyperperfusionszuständen samt deren deletärer Auswirkungen wie zerebraler Ischämien, Hirnödemen und mikrovaskulärer Schäden geschützt (Caldas et al. 2018; Ono et al. 2012; Easley et al. 2013). Eine beeinträchtigte Autoregulation geht einher mit einer verminderten Spanne des arteriellen Blutdrucks, in welcher der zerebrale Blutfluss an die metabolischen Bedürfnisse angepasst ist (Brady et al. 2007). Somit wird der zerebralen Autoregulation eine entscheidende Rolle in Hinblick auf die Homöostase des zerebralen Blutflusses zugeschrieben.

Das klassische Verständnis einer statischen Autoregulation ging davon aus, dass der zerebrale Blutfluss innerhalb einer weiten Blutdruckspanne von etwa 60 bis 150 mmHg auf einem konstanten Niveau gehalten wird (Lassen 1959). Nachdem dieses Konzept mehrere Jahrzehnte prägte, wurden mit der Entwicklung bildgebender Verfahren, durch die eine detaillierte Messung der cerebralen Blutflussgeschwindigkeit möglich wurde, dessen Limitationen aufgedeckt (Bragin et al. 2014; Tzeng und Ainslie 2014). Mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie zeigte sich, dass die Blutflussgeschwindigkeit im Gehirn und damit vermutlich auch der zerebrale Blutfluss im Ruhezustand beim Menschen überraschend variabel ist und die Reaktion auf Blutdruckänderungen sehr unterschiedlich ausfallen können. Der statische Begriff wurde zu einer vage definierten, dynamischen Autoregulation weiterentwickelt, die eine Regulation des zerebrovaskulären Widerstands in Anbetracht stetiger Blutdruckveränderungen beschreibt (Aaslid et al. 1989; Tiecks et al. 1995). Trotz aller Fortschritte ist die zugrundeliegende Physiologie der Autoregulation und ihre Quantifizierung nicht vollumfassend verstanden (Tzeng und Ainslie 2014).

1.1.1 Anatomie der zerebralen Blutversorgung

Die arterielle Versorgung des Gehirns beruht auf zwei bilateral angelegten Säulen. Ventral verläuft die Arteria carotis interna und versorgt mit ihren Endästen die Gehirnareale der vorderen und mittleren Schädelgrube. Dorsal zieht die Arteria vertebralis zu den Hirnarealen der hinteren Schädelgrube. Beide Systeme speisen auf Höhe des Hypophysenstiels einen arteriellen Verbindungsring, den Circulus arteriosus Willisii. Unter physiologischen Bedingungen strömen etwa 70% des zerebralen Blutflusses durch die Arteriae carotides internae und ca. 30% über die Vertebralarterien.

Rechtsseitig entspringt die Arteria carotis communis dextra an der ersten Gabelung des Truncus brachiocephalicus, der wiederum den ersten supraaortalen Gefäßabgang bildet. Die Arteria carotis communis sinistra bildet im weiteren Verlauf den zweiten supraaortalen Abgang. Bis auf den Ursprung verlaufen beide Karotiden parallel, jeweils an der Rückseite des

Musculus sternocleidomastoideus in der Halsgefäßnervenscheide. An der Carotisbifurkation teilt sich die Halsschlagader in die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa auf. Zum Gehirn führt die Arteria carotis interna, die dieses primär mit arteriellem Blut versorgt. Auf dem Weg Richtung Cerebrum gibt sie u.a. Äste zur Versorgung von Auge, Stirn und Teilen der Nasenhöhle ab, bevor sie sich im Circulus arteriosus Willisii weiter in ihre Endäste verzweigt.

Die zweite Säule wird durch die ebenfalls paarige Arteria vertebralis gebildet. Sie entspringt meist als erste Abzweigung der dorsalen Wand der Arteria subclavia. Von dort aus verläuft sie ab dem 6. Halswirbel bilateral durch die Foramina transversaria entlang der zervikalen Wirbelsäule und tritt durch das Foramen magnum in den Schädel ein. Auf Höhe des Pons' konfluieren die beiden Vertebralarterien zur Arteria basilaris, deren Aufzweigung in die Arteria cerebri posterior dextra und sinistra den dorsalen Teil des Circulus arteriosus Willisii bildet.

Um der geringen Ischämietoleranz des Hirngewebe vorzubeugen, besteht mit dem Circulus arteriosus Willisii ein Ring von Kollateralen zur arteriellen Versorgung. Die dorsal gelegene Arteria cerebri posterior wird über die Arteria communicans posterior mit der ipsilateralen Arteria cerebri media verbunden. Letztgenannte stellt wie die Arteria cerebri anterior einen Ast der Arteria carotis interna dar, sodass auf diese Weise auch die anteriore und mediane Arteria cerebri anastomosiert sind. Über die Verbindung der Arteriae cerebri anteriores via Arteria communicans anterior wird der Ring vervollständigt. Der Ausprägungsgrad der Kollateralisation unterliegt interindividuell großen Unterschieden mit zahlreichen Normvarianten. Bei ca. 45% der Menschen ist der Ring komplett ausgebildet (Kapoor et al. 2008; Krabbe-Hartkamp et al. 1998). Die Hypoplasie einzelner Kollateralarterien ist in der Regel nicht pathologisch (Kapoor et al. 2008).

Vom Circulus arteriosus Willisii ausgehend versorgt die Arteria cerebri anterior als Endast der Arteria carotis interna den Frontalpol und die Großhirnrinde nahe der Mantelkante. In direkter Linie setzt die Arteria cerebri media den Verlauf der Arteria carotis interna fort und ergibt deren zweiten

Endast. Sie dient der Versorgung der lateralen Oberfläche des Frontal-, Parietal- und Temporallappens, der Basalganglien und Teilen des Thalamus. Zudem ist sie an der Durchblutung der Capsula interna beteiligt, die unter anderem von der Pyramidenbahn durchzogen wird. Aus der unpaaren Arteria basilaris gehen parallel die beiden Arteriae cerebri posteriores hervor. Sie versorgen den visuellen Kortex im Okzipitallappen, den basalen Temporallappen, sowie den Großteil des Thalamus und darüber hinaus Areale von Zwischen- und Mittelhirn.

Die neurovaskuläre Einheit beschreibt die funktionelle Einheit aus perivaskulärem Nervengeflecht mit sympathischen, parasympathischen und sensorischen Fasern und umgebender Neuroglia, welche die Hirngefäße innerviert und zur Regulation des Gefäßtonus beiträgt (Iadecola 2017). Dabei unterscheidet man zwischen der extrinsischen Innervation pialer Arterien durch periphere Nerven und der intrinsischen Innervation intrazerebraler Gefäße durch das zentrale Nervensystem (Hamel 2006).

Eine Besonderheit der zerebralen Blutversorgung stellt die Blut-Hirn-Schranke dar, die als hochselektive permeable Membran zum Schutz des Gehirns vor bestimmten potenziell schädlichen Stoffen dient. Sie besteht aus durch Tight-Junctions eng miteinander verknüpften Endothelzellen der Kapillaren, sowie einer Basalmembran und astrozytären Fortsätzen (Zlokovic 2008).

1.1.2 Grundlagen der Strömungsmechanik

Adaptiert an das Ohm'sche Gesetz lässt sich der zerebrale Blutfluss (CBF) hämodynamisch näherungsweise wie folgend vereinfacht darstellen:

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

Die Differenz aus arteriellem Mitteldruck (ABP) und intrazerebralem Druck (ICP) ergibt den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) (Donnelly et al. 2016). In der Regel ist der Einfluss des intrazerebralen Drucks, der beim Gesunden unter 10 mmHg liegt, gering und der arterielle Mitteldruck determinierend

(Payne 2016). Der zerebrovaskuläre Strömungswiderstand (CVR) wird hauptsächlich im Bereich der Arteriolen und Kapillaren generiert.

Für Newtonsche Flüssigkeiten in zylindrischen Gefäßen mit laminarer Strömung ist der Widerstand (CVR) gemäß dem Gesetz von Hagen-Poiseuille umgekehrt proportional zum Gefäßradius (r) in der vierten Potenz:

$$CVR = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{r^4 \cdot \pi}$$

Trotz vieler Abweichungen der physiologischen Umstände in vivo vom mechanischen Model ist eine quantitative Abschätzung der Hämodynamik mittels dieser Gleichung möglich. Dabei ist der Einfluss der Gefäßlänge (l), sowie der Viskosität (η) konstant und somit vernachlässigbar. Kleine Änderungen des Gefäßradius der Arteriolen durch Anpassung der Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen nehmen somit großen Einfluss auf den Widerstand. Bei steigendem zerebralem Perfusionsdruck infolge eines ansteigenden arteriellen Blutdrucks sorgt die zerebrale Autoregulation durch Erhöhung des zerebrovaskulären Widerstands in Form einer Verkleinerung des Gefäßradius für einen konstanten Blutfluss. Bei sinkendem Blutdruck wird der Radius vergrößert und der Widerstand vermindert.

1.1.3 Physiologie der zerebralen Blutflussregulation

Obwohl das menschliche Gehirn nur circa zwei Prozent des Körpergewichts eines Erwachsenen ausmacht, nimmt es zur Deckung seines Energie- und Sauerstoffbedarfs im Ruhezustand zwischen 15% und 20% des Herzzeitvolumens in Anspruch. Je nach Hirnaktivität treten regional starke Variationen der Durchblutung auf, wobei der Gesamtblutfluss ein einigermaßen konstantes Niveau von 50 bis 55 Milliliter Blut pro 100 Gramm Hirngewebe und Minute beibehält. Da es selbst keine Energiespeicher besitzt und als Metaboliten hauptsächlich Glukose im Rahmen der aeroben Glykolyse zur Energiebereitstellung verwerten kann, ist das Gehirn auf eine ununterbrochene Versorgung angewiesen (Brown und Ransom 2007). Lediglich in Phasen katabolen Stoffwechsels können bei hohen Spiegel im

Blut Ketonkörper metabolisiert werden. Den größten Energiebedarf in Form von Adenosintriphosphat benötigen die Repolarisation und die Aufrechterhaltung des Membranpotentials der Nervenzellen, also die neuronale Signalerzeugung, -weiterleitung und -verarbeitung.

Willie et al. identifizierten in ihrem Review aus dem Jahr 2007 drei wesentliche Säulen der zerebralen Blutflussregulation: cerebrale Autoregulation, neurovaskuläre Kopplung, sowie die Innervation durch die neurovaskuläre Einheit und das autonome Nervensystem (Willie et al. 2014). Die Systeme beeinflussen sich gegenseitig und garantieren beim Gesunden eine adäquate zerebrale Durchblutung (Newell und Aaslid 1992; Rosengarten et al. 2001; Spronck et al. 2012). Obwohl mittlerweile einzelne physiologische Faktoren gut bekannt sind, ist der Gesamtmechanismus bisher nicht vollumfänglich verstanden (Di Marco et al. 2015). Trotz vieler Besonderheiten und Alleinstellungsmerkmale der zerebralen Blutdruckregulation ist sie als Bestandteil des gesamten kardiovaskulären Systems des Menschen zu sehen und nicht als davon losgelöst zu betrachten (Willie et al. 2014).

An mechanischen Einflüssen ist ein Blutgefäß Scherkräften und dem transmuralen Druck ausgesetzt (Peterson et al. 2011). Einer der wichtigsten physiologischen Mechanismen zerebraler Autoregulation ist der, nach seinem Entdecker benannte, Bayliss-Effekt. Er beschreibt die dehnungsinduzierte Kontraktion glatter Muskelzellen in Gefäßen durch verstärkte Depolarisation sogenannter Schrittmacherzellen (Bayliss 1902). Unselektive mechanosensitive Kationenkanäle lösen durch Kationeneinstrom die Membrandepolarisation der glatten Muskelzellen aus (Davis et al. 1992). In Folge werden spannungsabhängige Calciumkanäle geöffnet, Calcium strömt ins Myoplasma ein, welches zusammen mit Calmodulin einen Komplex bildet, der die Myosin-Leichtkettenkinase aktiviert. Dadurch kann eine Quervernetzung von Aktin- und Myosinfilamenten stattfinden und die Muskelzelle kontrahiert. Auf diese Weise beruht die Vasokonstriktion auf der

Depolarisation und Kontraktion glatter Muskelzellen in der Gefäßwand (Harder 1987). Der Effekt wird durch Inhibitoren der spannungsabhängigen Calciumkanäle abgeschwächt (Davis und Hill 1999). Ein regredienter Dehnungsreiz führt hingegen zu einer Gefäßdilatation (Bayliss 1902).

Ein weiterer wichtiger Regulationsfaktor des intrazellulären Calciumspiegels ist der RhoA/Rho-Kinase, deren Aktivität durch Dehnungsreize gesteigert wird (Gokina et al. 2005). Zusätzlich kann die Kontraktilität durch Calciumsensitivierung gesteigert werden (Johnson et al. 2009).

Welche Gefäßabschnitte genau für die Autoregulation verantwortlich sind, bleibt unklar (Willie et al. 2014). Hierbei wird pialen Arteriolen in der Literatur ein großer Einfluss zugeschrieben (Fog 1938). Die Rolle der großen hirnversorgenden Gefäße scheint bedeutender zu sein als lange angenommen (Faraci und Heistad 1990; Mchedlishvili 1964; Mchedlishvili et al. 1973; Willie et al. 2014). In Tiermodellen wurde beobachtet, dass sich die Geometrie der hirnversorgenden Arterien im Karotissiphon bzw. im V3-Segment bei Durchtritt durch das Foramen magnum stark verändert (Mchedlishvili 1964). Durch den geknickten Verlauf entsteht eine turbulente Strömung im Gefäß, sodass kleinste Veränderungen des Radius den zerebrovaskulären Widerstand deutlich erhöhen (Willie et al. 2014). Die Autoregulation ist eng verknüpft mit weiteren Mechanismen der zerebralen Blutflussregulation (Willie et al. 2014).

Aufgrund der Vulnerabilität gegenüber einem Substratmangel unterliegt die regionale zerebrale Durchblutung vornehmlich metabolischen Einflüssen. Auf regionaler Ebene passt die sogenannte Neurovaskuläre Kopplung die regionale Mikrozirkulation an die Stoffwechselaktivität der dortigen Neuronen an (Rosengarten et al. 2001; Spronck et al. 2012). Steigt im Rahmen eines regen Stoffwechsels der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck, so werden durch Bikarbonatpufferung Wasserstoffionen frei, welche eine starke Vasodilatation der zuführenden Gefäße und somit eine verstärkte Perfusion bewirken. Umgekehrt verursacht eine Hypokapnie eine Vasokonstriktion, der

Blutfluss wird gedrosselt. Es besteht eine ausgeprägte Interferenz mit der cerebralen Autoregulation (Czosnyka et al. 2009).

Durch gesteigerte neuronale Aktivität fällt vermehrt interstitiell Kalium an und Nervenzellen setzen Adenosin, Stickstoffmonoxid (NO) und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) frei. Auch das zerebrovaskuläre Endothel produziert eine Vielzahl vasomodulatorischer Faktoren. Es resultiert eine Steigerung des Blutflusses. Zudem haben der intrakranielle Druck und die periodisch oszillierende Vasomotion eine modulatorische Rolle.

Welchen Einfluss die neurovaskuläre Einheit und das autonome Nervensystem auf die zerebrale Durchblutung haben ist unklar und Gegenstand kontroverser Diskussionen (Attwell et al. 2010; Strandgaard und Sigurdsson 2008; van Lieshout und Secher 2008).

1.1.4 Pathophysiologie

Wie eingangs erwähnt, unterliegt das menschliche Gehirn einer ausgeprägter Vulnerabilität gegenüber Hypo- als auch Hyperperfusion. Schon kurze Phasen defizitärer Perfusion können zerebrale Ischämien mit konsekutiver neuronaler Schädigung bewirken (Jaeger et al. 2006).

Dagegen droht bei einem inadäquat erhöhten zerebralen Blutfluss eine Dysfunktion der Blut-Hirn-Barriere. Eine Schrankenstörung wiederum erlaubt eine pathologische Flüssigkeitseinlagerung in das Interstitium und in perivaskuläre Astrozyten. Klinisch präsentieren sich neurologische Folgeerkrankungen wie Anfallsleiden, Cephalgien, Enzephalopathien und Schlaganfälle (van Mook et al. 2005).

Destabilisierenden Einfluss auf die Autoregulation haben unter anderem Hypothermie, Hyperthermie, etc. (Adatia et al. 2018; Smith et al. 2017). Auch intraoperative Dysregulationszustände wurden beschrieben, sodass z.B. in Phasen der Wiedererwärmung nach kardiopulmonalem Bypass die Autoregulationsmechanismen beeinträchtigt sind (Joshi et al. 2010; Ono et al. 2012).

1.2 Quantifizierung der Autoregulation

Die Methoden eines kontinuierlichen Autoregulationsmonitorings beruhen auf Korrelation, Phasenverschiebung bzw. zeit- oder frequenzbasierter Transmission (Czosnyka et al. 2009). Sie beschreiben den dynamischen Zusammenhang zwischen niederfrequenten Veränderungen der transkraniellen Dopplersonographie, Blutflussgeschwindigkeit oder regionalen Sauerstoffsättigung und dem zerebralen Perfusionsdruck bzw. Surrogatparametern, wie dem arteriellen Blutdruck (Czosnyka et al. 2009). Beobachtungsstudien lieferten überzeugende Hinweise auf den Benefit einer autoregulationsgesteuerten Therapie. Jedoch fehlen große randomisiert kontrollierte Studien, sodass die Brain-Trauma-Foundation ein Autoregulationsmonitoring mit einer Grad-III-Empfehlung versehen hat (Bratton et al. 2007). Czosnyka et al. stellten 2009 die Anforderung an eine gute klinische Autoregulationsüberwachung, dass sie den aktuellen Status in Bezug auf die individuellen Grenzen der Autoregulation anzeigt, ohne dabei den Patienten zur Bestimmung der Schwellen potentiell gefährlichen Perfusionsdrücken auszusetzen (Czosnyka et al. 2009).

Störgrößen bei der fortlaufenden Autoregulationsüberwachung sind beispielsweise Änderungen des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks, Medikamente, etc. (Cold et al. 1977; Strebel et al. 1995). Durch ständige Wiederholung der Messungen im Rahmen der klinischen Überwachung kann der Einfluss der Störgrößen auf die Ergebnisse reduziert werden. Zudem werden Interpretationsfehler durch zeitliche Mittelung der Messgrößen reduziert (Czosnyka et al. 2009).

1.2.1 Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie

Für die Messung der transkraniellen regionalen Sauerstoffsättigung (rSO₂) in Echtzeit mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) macht man sich einige biophysikalischen Eigenschaften zu Nutze. Biologische Gewebe, unter anderem das Myokard und das Gehirn, sind in hohem Maße durchlässig für Infrarotstrahlung. Auch der knöcherne Schädel ist für diesen Wellenlängenbereich transparent, weshalb es beim Durchtritt durch die

Knochendecke zu einer vernachlässigbaren Intensitätsabschwächung kommt (Jobsis 1977).

Die Gewebedurchlässigkeit für Strahlung einer bestimmten Wellenlänge bzw. deren Abschwächung ist abhängig von Streuung und Absorption. Reflektion spielt hier eine untergeordnete Rolle. Innerhalb des menschlichen Organismus sind es überwiegend Chromophore, wie Hämoglobin und Zytochrome, die Nahinfrarotstrahlung absorbieren. Die Absorptionsspektren von desoxygeniertem und oxygeniertem Hämoglobin unterscheiden sich und ermöglichen auf diese Weise deren Differenzierung. So absorbiert desoxygeniertes Hämoglobin Strahlung mit Wellenlängen von 650 bis 1000 Nanometer (nm). Oxygeniertes Hämoglobin dagegen zeichnet sich aus durch einen breiten Absorptionspeak in einem Wellenlängenspektrum von 700 bis 1150 nm (Jobsis 1977). Ab einer Wellenlänge von über 1300 nm absorbiert Wasser alle Photonen innerhalb einer Eindringtiefe von wenigen Millimetern. Dagegen dringt Nahinfrarotlicht mit Wellenlängen von 700 bis 1300 nm mehrere Zentimeter tief in biologische Gewebe ein (McCormick et al. 1991). Bei kürzeren Wellenlängen als 700 nm nimmt die Absorption durch Hämoglobin stark zu, sodass eine Messung in diesem Bereich nicht sinnvoll möglich ist (Jobsis 1977).

Die meisten im Handel erhältlichen NIRS-Messgeräte verwenden Wellenlängen zwischen 700 und 850 nm, um eine sensitive Bestimmung der relevanten Chromophore zu ermöglichen (Murkin und Arango 2009). In diesem Bereich sind die Absorptionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin gut differenzierbar, außer in der Nähe des Schnittpunkts beider Spektren bei ca. 810 nm. Darüber hinaus spielt hier die überlappende Absorption durch Wasser eine vernachlässigbar geringe Rolle (Murkin und Arango 2009).

Die Messung der Sauerstoffsättigung und des Hämoglobingehalts des Gewebes erfolgt anhand der Abschwächung der Intensität zwischen emittiertem und detektiertem Nahinfrarotlicht, wie durch das Lambert-Beer'sche Gesetz beschrieben (Murkin und Arango 2009):

$$\Delta A = L \cdot \mu$$

Dabei ergibt sich die Abschwächung der Strahlungsintensität (ΔA) aus dem Produkt der Wegstrecke eines Photons (L) und dem Absorptionskoeffizienten (μ) eines Chromophors X , welcher als Konzentration des Chromophors X ($[X]$) multipliziert mit dessen Extinktionskoeffizienten (ϵ) ausgedrückt werden kann (Murkin und Arango 2009). Daraus ergibt sich:

$$[X] = \frac{\Delta A}{L \cdot \epsilon}$$

Da die Wegstrecke der Photonen (L) und der Extinktionskoeffizient (ϵ) bekannt sind kann über die gemessene Abschwächung der Strahlungsintensität (ΔA) die Konzentration der Chromophore bestimmt und daraus die Sauerstoffsättigung berechnet werden (Murkin und Arango 2009). Verändert sich die Sauerstoffsättigung im Hirngewebe, so führt dies zu Veränderungen in der Spektroskopie.

Die Photonen beschreiben ellipsoide Bahnen mit dem Transmitter als Mittelpunkt durch das penetrierte Gewebe, dabei müssen sie verschiedene Schichten wie unter anderem den Schädelknochen durchdringen. Die Eindringtiefe ist proportional zum Abstand zwischen Detektor und Transmitter (Germon et al. 1999). Bei einem Abstand von fünf Zentimeter überwiegt in der Regel der zerebrale Anteil des Signals gegenüber dem extrazerebralen (Ohmae et al. 2006). Durch Nutzung verschiedener Detektorabstände und somit unterschiedlicher Eindringtiefen kann der Einfluss des extrazerebralen Gewebes rechnerisch eliminiert werden, sodass letztlich circa 85 Prozent der regionalen Sauerstoffsättigung auf Signalen aus dem Gehirn beruhen und 15 Prozent auf extrazerebralen Schichten (Murkin und Arango 2009).

Limitierend wirkt sich auf die Messung aus, dass ein festes Verhältnis von arteriellen zu venösem Blut von 30 zu 70 Prozent im untersuchten Gewebe angenommen wird (Ito et al. 2005). Schwankungen und interindividuelle Unterschiede auf dieser Ebene finden keine Beachtung (Watzman et al. 2000). Starke Veränderungen der Hämoglobinkonzentration im Blut können das Messergebnis ebenfalls verfälschen (Yoshitani et al. 2005). Darüber hinaus erfasst die Messung der regionalen Sauerstoffsättigung durch Nahinfrarotspektroskopie zumeist nur einen Teil des frontalen Cortex. Andere Areale werden dagegen nicht repräsentiert (Murkin und Arango 2009).

Unerwarteter Weise kann die gemessene regionale Sauerstoffsättigung in totem oder nicht metabolisierendem Gewebe durch verschiedene Faktoren normal bis hoch sein (Schwarz et al. 1996). Weitere Störgrößen sind der Einsatz von elektrischem Instrumentarium und eine übermäßige Lichtexposition der Elektroden (Murkin und Arango 2009).

Um oben genannten Limitationen gerecht zu werden, stehen in der klinischen Anwendung und Interpretation der regionalen Sauerstoffsättigung die Veränderungen im Vergleich zu den Basiswerten gegenüber den absoluten Werten im Vordergrund (Murkin et al. 2007). Grundlegend werden eine Reduktion ab 20 Prozent oder Werte unter 50 Prozent als kritisch eingestuft (Denault et al. 2007). Denault et al. haben 2007 hierauf basierend einen Diagnostik- und Therapiealgorithmus vorgestellt (Casati et al. 2005; Denault et al. 2007).

Klinische Anwendungsgebiete sind unter anderem Herz- und Gefäßoperationen, insbesondere auch bei pädiatrischen Patienten, sowie die neurologische Intensivüberwachung (Cardim und Griesdale 2018; Hayashida et al. 2004; Ono et al. 2014). Dabei liefert die Nahinfrarotspektroskopie valide Werte, auch wenn kein pulsatile Signal vorliegt, wie etwa unter Kardioplegie (Denault et al. 2007).

1.2.2 Grundlagen der Blutdruckbetrachtung

Abhängig von der betrachteten zeitlichen Dimension zeigt der arterielle Blutdruck unterschiedliche Verlaufskurven. In der zeitlichen Spanne von etwa einer Sekunde zeigt sich eine komplexe pulsatile Welle die durch verschiedene kardiovaskuläre Faktoren, wie den linksventrikulären Auswurf, eine eventuelle Windkesselfunktion, etc. geformt wird. Über längere Zeiträume wie Minuten, Stunden, Tage oder länger treten verschiedene natürliche Trends und Formen an Oszillationen auf. Rezidivierend werden diese von spontanen oder durch physische Aktivität ausgelöste Blutdruckspitzen bzw. -senken unterbrochen. Folglich lässt sich der Blutdruck eher als kombinierter Parameter und nur bedingt als einfacher numerischer Wert angeben (Tzeng und Ainslie 2014).

Neuere Forschungsergebnisse legen nahe, dass eine erhöhte Blutdruckvariabilität in einer kurz- bis langfristigen Zeitspanne von Minuten bzw. Stunden bis Tage mit einem schlechteren zerebrovaskulären Outcome einher geht (Dawson et al. 2000; Ko et al. 2010; Rothwell 2010; Tzeng und Ainslie 2014).

Für das kontinuierliche Autoregulationsmonitoring eignen sich als Inputsignal besonders langsame hämodynamische Oszillationen mit einer Periodendauer zwischen zwanzig Sekunden und drei Minuten (Czosnyka et al. 2009). Die Größenordnung der Schwankungen im Bereich dieser Frequenzen des zerebralen Perfusionsdrucks bzw. arteriellen Mitteldrucks können einerseits mit Werten unter fünf Millimeter Quecksilbersäule sehr niedrig ausfallen und somit keinen messbaren Unterschied des zerebralen Blutflusses generieren. Andererseits können große Änderungen über 20 Millimeter Quecksilbersäule die Grenzen der Autoregulation überwinden (Czosnyka et al. 2009). Dieser Vorteil geht zu Lasten des Signal-Rausch-Verhältnisses (Czosnyka et al. 2009).

1.2.3 Kontinuierliches Autoregulationsmonitoring

Für ein klinisches Autoregulationsmonitoring ist nach Donnelly et al. eine kontinuierliche Abschätzung des cerebralen Blutfluss, insbesondere per Nahinfrarotspektroskopie oder transkranielle Dopplersonographie und des arteriellen Blutdruck, sowie in besonderen Fällen des intrakraniellen Drucks gefragt (Donnelly et al. 2016). Infolge der Vielzahl an möglichen Surrogatparametern und deren Messung existieren verschiedene Modelle zur Autoregulationsüberwachung, basierend auf ihren eigenen Annahmen samt deren Vorteilen und Schwächen (Donnelly et al. 2016; Willie et al. 2014). Ein etablierter Goldstandard zur Autoregulationsmessung besteht nicht (Willie et al. 2014). In der nachfolgenden Tabelle sind einige Indizes mit deren Kalkulation und Interpretation zusammengefasst.

Index	Kalkulation	Interpretation
Autoregulations-Index (ARI)	Vergleich von CBFV-Antwort auf ABP-Änderung mit der e. Models. Bewertung in 10 Stufen von 0 bis 9	ARI = 0 keine CA, ARI = 9 perfekte CA
Cerebral-Oximetry-Index (COx)	Korrelation nach Pearson zwischen gemittelten ABP- und rSO ₂ -Werten	Niedrige Werte (COx < 0,4) als Zeichen intakter CA
Fluss-Index (Mx, Sx, Dx)	Korrelation nach Pearson zwischen gemittelten Werten von mittlerem (Mx), systolischem (Sx) bzw. diastolischem (Dx) ABP und CBFV	Niedrige Werte als Zeichen intakter CA
Haemoglobin-Volume-Reactivity-Index (HVx)	Korrelation nach Pearson zwischen gemittelten Werten von ABP und intrazerebralem Hämoglobin	Niedrige Werte als Zeichen intakter CA
Laser-Doppler-index (LDx)	Korrelation nach Pearson zwischen gemittelten Werten von ABP und Laser-Doppler-Fluss	Niedrige Werte als Zeichen intakter CA
Oxygen-Reactivity-Index (ORx)	Korrelation zwischen gemittelten Werten von CPP (ABP) und P _B TO ₂	Niedrige Werte als Zeichen intakter CA
Pressure-Amplitude-Index (PAx)	Korrelation zwischen gemittelten Werten von ABP und ICP-Amplitude	Niedrige Werte als Zeichen intakter CA
Pressure-Reactivity-Index (PRx)	Korrelation zwischen gemittelten Werten von ABP und ICP	Niedrige Werte als Zeichen intakter CA

Index	Kalkulation	Interpretation
Total-Oxygenation-Heart-Rate-Index (TOIHRx)	Korrelation zwischen gemittelten Werten von HR und NIRS	Niedrige Werte als Zeichen intakter CA
Transferfunktion	Fourier-Transformation von ABP- und CBFV-/NIRS-Signal	
phase	Phasenverschiebung zwischen ABP- und CBFV-/NIRS-Signal	Beeinträchtigte CA bei geringer Phasenverschiebung
gain	Relative Amplitude zwischen ABP und CBFV/NIRS	Beeinträchtigte CA bei hohen Gain-Werten,
coherence	Statistischer Zusammenhang zwischen ABP und CBFV/NIRS	Beeinträchtigte CA bei hoher Kohärenz

Tabelle 1: Indizes zur Beurteilung der zerebralen Autoregulation (CA): Autoregulations- Index (ARI), Cerebral-Oximetry-Index (COx), Fluss-Index (Mx, Sx, Dx), Haemoglobin-Volume-Reactivity-Index (HVx), Laser-Doppler-index (LDx), Oxygen-Reactivity-Index (ORx), Pressure-Amplitude-Index (PAx), Pressure-Reactivity-Index (PRx), Total-Oxygenation-Heart-Rate-Index (TOIHRx), Transferfunktion kalkuliert aus zerebraler Blutflussgeschwindigkeit (CBFV), Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) bzw. regionaler Sauerstoffsättigung (rSO₂), arteriellem Blutdruck (ABP), intrakraniellm Druck (ICP), zerebralem Perfusionsdruck (CPP), zerebralem Gewebssauerstoffpartialdruck (P_BTO₂) (Donnelly et al. 2016; Kaloostian et al. 2012)

1.2.4 Cerebral-Oximeter-Index (COx)

Der Cerebral-Oximetry-Index (COx) als Instrument nicht-invasiver, kontinuierlicher Erfassung der Autoregulation wurde erstmalig im Jahr 2007 von Brady et al. vorgestellt. Beim COx handelt es sich um einen linearen Korrelationskoeffizient nach Pearson, der die Korrelation des invasiv gemessenen arteriellen Blutdrucks und der transkraniellen zerebralen Sauerstoffsättigung beschreibt (Brady et al. 2007). Validiert wurde dieser Index in einem Tiermodell an Ferkeln (Brady et al. 2007; Brady et al. 2010a; Brady et al. 2008). Später erfolgte die klinische Anwendung bei verschiedenen Patientengruppen (Brady et al. 2010c; Ono et al. 2013).

1.3 Differente Perfusionszustände bei angeborenen Herzfehlern

Im Rahmen kinderherzchirurgischer Eingriffe trifft man einerseits durch den zu behandelnden Herzfehler selbst, andererseits durch das Operationsverfahren auf unterschiedliche Zustände zerebraler Perfusion. Über 15 Prozent aller angeborenen Herzfehler erfordern im Rahmen der Therapie operative Schritte, die eine vorübergehende Veränderung der Hirndurchblutung zur Folge haben. Im folgenden Kapitel soll aufgrund der Relevanz für diese Arbeit der Fokus auf dem Krankheitsbild der Aortenisthmusstenose und der operativen Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig-Shunts (BT-Shunt) liegen.

Sowohl bei der Korrektur der Aortenisthmusstenose als auch bei der Anlage eines modifizierten BT-Shunts kommt es im Rahmen der Operation zur Veränderung der zerebralen Perfusion. Den Eingriffen ist gemeinsam, dass zwischenzeitlich durch Klemmung einer Halsschlagader die Hirnperfusion hauptsächlich über das kontralaterale Gefäß erfolgt, während der Blutfluss in der ipsilateralen Arterie unterbunden ist.

Im Falle der Behebung einer Aortenisthmusstenose wird für die erweiterte Anastomose unter anderem die Arteria carotis communis sinister vorübergehend geklemmt. In Folge wird das Gehirn in diesem Zeitraum vornehmlich über Äste der Arteria carotis communis dextra versorgt.

Umgekehrt wird für die Prozedur des modifizierten BT-Shunts temporär der Truncus brachiocephalicus mit einer Klemme verschlossen. Nachfolgende Äste wie die A. carotis communis dextra werden folglich ebenfalls nicht perfundiert. Die Durchblutung des Gehirns wird passager in erster Linie über die A. carotis communis sinistra sichergestellt.

Bei beiden Eingriffen liegt die im Vorfeld zu erwartende Dauer der Perfusionsänderung in etwa gleichlang bei ca. 15 bis 25 Minuten. Welchen Einfluss die dadurch hervorgerufenen hämodynamischen Veränderungen haben ist bisweilen unbekannt, aber von großer klinischer Bedeutung.

1.3.1 Aortenisthmusstenose

Die Aortenisthmusstenose (ISTA), auch Koarktation (CoA) genannt, ist definiert als Einengung der Aorta im Bereich des Aortenisthmus am Übergang des Arcus aortae in die Aorta descendens. Selten kommt es zu einer Einengung anderer Aortenabschnitte (Rumman et al. 2015). Es besteht eine anatomische Nähe zum Ductus arteriosus Botalli.

Mit etwa 3,9 Fällen pro 10000 lebendgeborener Kinder macht die Aortenisthmusstenose einen Anteil von ca. 3 – 5 Prozent aller angeborenen Herzfehler aus. Bei männlichen Kindern tritt der Herzfehler doppelt so häufig auf wie bei weiblichen (Lindinger et al. 2010; Sípek et al. 2010).

Die Erkrankung tritt gehäuft in Kombination mit anderen angeborenen Herzfehlern auf. Nicht selten ist die Assoziation zu folgenden weiteren Herzfehlern: persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), bikuspide Aortenklappe, Hypoplastischer Aortenbogen, Aortenklappenstenose, Ventrikelseptumdefekt (VSD) und Shone-Komplex (Vergales et al. 2013; Lindsay 1988; St Louis et al. 2007). Bei Mädchen tritt eine Aortenisthmusstenose gehäuft zusammen mit einem Turner-Syndrom auf (Eckhauser et al. 2015; Wong et al. 2014).

Kennzeichnendes Leitsymptom der Aortenisthmusstenose ist die meist brachiozephale, prästenotische Hypertonie mit gleichzeitiger poststenotischer Normo- bis Hypotonie. Anhand des klinischen Bildes wird zwischen kritischer

und nicht kritischer Koarktation der Aorta differenziert, wobei erstgenannte potenziell lebensbedrohlich ist und somit als Notfall behandelt werden muss. Ein offener Ductus arteriosus Botalli ist bei der kritischen Koarktation entscheidend für eine Perfusion der unteren Körperhälfte. Nur so kann sie durch den rechten Ventrikel mitversorgt werden. Da den poststenotischen Abschnitten auf diese Weise desoxygeniertes Blut zukommt, kann es zu ischämischen Symptomen kommen. Bei Verschluss des Ductus arteriosus Botalli kommt es zu einer plötzlich stark verminderten bis fehlenden Perfusion der Bauchorgane und der unteren Extremität. Sprunghaft steigt die linksventrikuläre Belastung, was eine schnell fortschreitende Herzinsuffizienz nach sich zieht. Durch die Minderperfusion kommt es zu schwachen bis fehlenden Femoralispulsen, Trinkschwäche, Tachypnoe, Luftnot, sowie Hepatomegalie und grauem Hautkolorit. Auch droht bei zunehmender Dekompensation der Herzinsuffizienz ein sekundäres Organversagen mit Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, nekrotisierender Enterokolitis, Azidose und Schock.

Weniger dramatisch verläuft die nichtkritische Aortenisthmusstenose. Mögliche Symptome sind zum einen Kopfschmerz, Nasenbluten, Tinnitus, andererseits kalte untere Extremitäten. Bei einer Stenose, welche die Arteria subclavia sinistra mitbetrifft, kann eine Blutdruckdifferenz beider Arme auftreten. Pathologische Folgen sind eine chronische Druckbelastung des linken Ventrikels, eine arteriosklerotische Gefäßschädigung und die Gefahr zerebraler Aneurysmen (Connolly et al. 2003).

Grundlage der Diagnostik bilden Anamnese und körperlicher Untersuchung mit Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten (Fesseha et al. 2005; Hager 2009; Pees et al. 1999). Zur Bestätigung des klinischen Verdachts kommt bei Neugeborenen und Säuglingen standardmäßig die transthorakale Echokardiographie zum Einsatz. Hierbei lassen sich Lokalisation und Schweregrad des Befundes, sowie die Herzfunktion objektivieren (Wisotzkey et al. 2015). Zudem können eventuelle zusätzliche Fehlbildungen dargestellt werden, sowie die supraaortalen Gefäße. Bei unzureichender Evaluation kann eine weitere Bildgebung durch eine Magnetresonanztomographie

(MRT) oder bei Kontraindikationen eines MRTs eine Computertomographie notwendig sein (Ralovich et al. 2015). Eine Herzkatheteruntersuchung ist zur Diagnosestellung nicht zwingend notwendig, kann aber gegebenenfalls vor Therapie erforderlich sein. Die Diagnosestellung durch fetale Echokardiographie stellt hohe Anforderungen an den Untersucher (Arya et al. 2016; Durand et al. 2015; Familiari et al. 2017).

Die Indikation zur therapeutischen Intervention besteht bei Neugeborenen, denen eine hämodynamische Dekompensation droht. Bei der kritischen Aortenisthmusstenose ist dies regelhaft der Fall. Auch eine nicht kritische Einengung sollte therapeutisch angegangen werden, wenn der Gradient über der Stenose 20 mmHg übersteigt oder bei geringerem Gradienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Einengung auf unter 80 Prozent des Aortendurchmessers (Hager 2009; Vriend et al. 2005).

Durch die Therapie sollen sowohl die Einengung als auch der Druckgradient in diesem Bereich eliminiert werden. Für diese Zielsetzung stehen verschiedene operative und Katheter gestützte Verfahren zur Verfügung, die je nach Befund und Alter des Patienten zur Anwendung kommen.

Wegen der Relevanz für diese Arbeit wird im Folgenden nur die Therapie bei Neonaten und Säuglingen dargestellt. Eine medikamentöse Prostaglandin-E1-Therapie erfolgt bei kritischer Aortenisthmusstenose im Neugeborenenalter zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli bis zur operativen Versorgung, um eine ausreichende poststenotische Perfusion aufrechtzuerhalten (Tálosi et al. 2004).

Eine Ballondilatation wird bei dieser Altersgruppe aufgrund hoher Raten an Re-Stenosierungen nur in begründeten Ausnahmefällen durchgeführt (Chiu et al. 2013). Therapie der Wahl ist die operative Resektion mit erweiterter End-zu-End-Anastomose über eine linksseitige posterolaterale Thorakotomie mit Ligatur des Ductus arteriosus Botalli ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Begleitende Fehlbildungen können im Rahmen eines angepassten Vorgehens und gegebenenfalls unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in derselben Operation behoben werden oder zu einem späteren

Zeitpunkt in einem mehrzeitigen Vorgehen. Die intraoperative Letalität liegt bei der isolierten Aortenisthmusstenose bei unter zwei Prozent, steigt jedoch bei kardialer Dekompensation oder zusätzlichen Fehlbildungen an (Jacobs et al. 2016; Dodge-Khatami et al. 2000; Kaushal et al. 2009). Nach erfolgreicher operativer Therapie werden regelmäßige (kinder-)kardiologische Kontrollen empfohlen.

1.3.2 Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt

Der modifizierte Blalock-Taussig-Shunt, kurz modifizierter BT-Shunt, ist eine Operationsmethode zur Therapie zyanotischer Herzfehler in palliativer Intension (McMullan et al. 2014). Benannt ist dieses Verfahren nach seinen Entwicklern, dem Herzchirurgen Alfred Blalock und der Kardiologin Helen Brooke Taussig.

Das ursprüngliche Verfahren besteht darin die Arteria subclavia oder Arteria carotis zu unterbinden, abzutrennen und auf die Arteria pulmonalis zu anastomosieren. Höhere Druckverhältnisse des Körperkreislaufs sorgen dafür, dass Blut von diesem in die Lungenarterie fließt. Es resultiert eine vermehrte Lungenperfusion, eine vermehrte Oxygenierung in der Lunge und somit eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Körpers (Blalock und Taussig 1945).

Beim modifizierten Blalock-Taussig-Shunt wird die Anastomose durch ein Interponat aus Polytetrafluorethylen (PTFE) zwischen Arteria subclavia bzw. Arteria carotis und Pulmonalarterie geschaffen (Karpawich et al. 1985). Die Operation dient als Zwischenlösung bis in nachfolgenden Operationen eine kurative Korrektur unternommen werden kann (Gladman et al. 1997).

1.4 Fragestellung

Das vorliegende Forschungsprojekt dient der Betrachtung und Analyse differenter Perfusionszustände des Gehirns durch Ausklemmung einer Karotisarterie während kinderherzchirurgischer Operationen, bei denen entweder die Resektion einer Aortenisthmusstenose mit erweiterter End-zu-End-Anastomose erfolgt oder ein modifizierter BT-Shunt angelegt wird. Ziel ist die konstante Erfassung des invasiv gemessenen arteriellen Blutdrucks, gemeinsam mit der transkraniellen zerebralen Sauerstoffsättigung, zur Berechnung des daraus resultierenden linearen Korrelationskoeffizienten des Cerebral-Oximetry-Index (COx) (Brady et al. 2007).

Der COx dient der Beschreibung, ob und inwiefern während derartiger Operationen die zerebrale Autoregulation suffizient funktioniert oder beeinträchtigt wird. Von besonderem Interesse ist die Frage welche Auswirkung die stattfindenden zerebralen Perfusionsänderungen auf die Autoregulation haben.

Zudem soll abgeleitet werden, ob die bisherige rein blutdruckorientierte Überwachung ausreichend ist, um eine adäquate zerebrale Perfusion sicherzustellen oder ob erweiterte Überwachungsmaßnahmen erforderlich sind (Moerman und Hert 2017).

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Alle in dieser Studie eingefassten Messungen wurden an pädiatrischen Patienten durchgeführt, die in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Tübingen wegen eines angeborenen Herzfehlers operiert worden sind. Der Zeitraum der Erfassung dauerte vom 19. Juni 2015 bis zum 31. Dezember 2017. Eingeschlossen in die prospektive Studie wurden Kinder im Neonatal- und Säuglingsalter, bei denen eine Resektion einer Aortenisthmusstenose mit erweiterter End-zu-End-Anastomose durchgeführt wurde und Patienten der gleichen Altersgruppe, bei denen ein modifizierter BT-Shunt angelegt wurde. Es handelte sich allesamt um Eingriffe mit einer intraoperativ zu erwartenden Veränderung der zerebralen Durchblutung.

Um mögliche Einflussfaktoren auf die Autoregulation so gering wie möglich zu halten, wurden Operationen, bei denen die Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kam, nicht in die Studie eingeschlossen, ebenso Revisionsoperationen, sowie Eingriffe bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Operation ein Alter von einem Jahr überschritten. Die folgende Tabelle 2 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenalter ≤ 1 Jahr	Patientenalter > 1 Jahr
Operation mit zu erwartender intraprozeduraler Änderung der zerebralen Perfusion durch Ausklemmung einer der Karotiden - Aortenisthmusstenosenresektion mit erweiterter End-zu-End-Anastomose - modifizierter BT-Shunt	Operation ohne zu erwartender intraprozeduraler Änderung der zerebralen Perfusion
Eingriffe ohne Herz-Lungen-Maschine	Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschine
	Revisionsoperationen
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	

2.1.1 Patienteneinwilligung

Zur Durchführung der Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen vor (Projekt-Nummer 294/2014BO1).

Da die Patienten aufgrund ihres Alters selbst nicht einwilligungsfähig waren, wurde die Einverständnis zur Studiendurchführung und Datenerfassung mit nachfolgender Datenübertragung und Datenarchivierung jeweils im Anschluss an das chirurgische Aufklärungsgespräch spätestens am Vortag der Operation durch den zuständigen Arzt von beiden Elternteilen bzw. den Erziehungsberechtigten eingeholt. Die Einwilligungen wurden schriftlich bestätigt und dokumentiert.

2.2 Anästhesie

Alle Operationen wurden unter Allgemeinanästhesie nach hausinternem Standard des Universitätsklinikums Tübingen bei kinderherzchirurgischen Eingriffen durchgeführt. Zum Basismonitoring zählten: Eine 5-Pol-EKG-Überwachung, die nichtinvasive Blutdruckmessung über eine Blutdruckmanschette, zwei periphere Venenverweilkanülen, die invasive arterielle Blutdruckmessung, ein zentralvenöser Venenkatheter, ein Blasendauerkatheter entweder mit Temperatursonde oder eine rektale Temperatursonde, sowie die bifrontale Nahinfrarotspektroskopie (wie in Kapitel 2.4 beschrieben). Zudem wurden bestrahlte Blutprodukte auf Abruf vorgehalten.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 0,3 mg/kgKG Midazolam, einem Opioid (5,0 µg/kgKG Fentanyl oder 0,5 µg/kgKG Sufentanil) und einem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans (0,5 - 1 mg/kgKG Rocuronium oder 0,1 mg/kgKG Vecuronim). Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte entweder als balancierte Anästhesie mit Sevofluran und Sufentanil oder als intravenöse Anästhesie mit einem Midazolam-Fentanyl-Mischperfusor. Zum Atemwegsmanagement wurden die Kinder, da jünger als zwei Jahre, standardmäßig nasal intubiert und anschließend maschinell beatmet mit einem Tidalvolumen von 6 – 8 ml/kgKG. Die inspiratorische Sauerstofffraktion wurde individuell auf möglichst niedrige Werte eingestellt. Während der Narkoseeinleitung wurde eine Antibiotikaprophylaxe mit 30 mg/kgKG Cefazolin intravenös appliziert. Als Basisinfusion wurden eine Elektrolytinfusionslösung (E 148 G1% PÄD) verabreicht. Bei Neonaten wurde die Glukosekonzentration der Infusion auf zwei Prozent (G2%) durch Zusatz von 40-prozentiger Glukoselösung erhöht.

Zur medikamentösen Kreislaufunterstützung wurden für Kinder unter einem Körpergewicht von 10 Kilogramm Katecholaminperfusoren mit Noradrenalin (1mg/50ml), Adrenalin (1mg/50ml) und Milrinon (10mg/50ml) vorbereitet und bedarfsorientiert eingesetzt.

Zum Wärmemanagement wurden die Kinder auf einer Wärmematte (ASTOPAD®, Firma Gentherm GmbH, Odelzhausen, Deutschland) gelagert.

Bei Säuglingen wurde zusätzlich eine 3M™ Bair Hugger™ Wärmedecke (Firma 3M, St. Paul/Minnesota, USA) verwendet.

Für die Patienten unter einem Jahr wurden zwei bestrahlte leukozytenarme Erythrozytenkonzentrate, eine CMV-negative Fresh-Frozen-Plasma-Konserve und ein bestrahltes Thrombozytenkonzentrat in der Blutbank vorgehalten.

2.3 Operativer Ablauf

2.3.1 Resektion einer Aortenisthmusstenose und erweiterte End-zu-End-Anastomose

Die Resektion der Aortenisthmusstenose und anschließende End-zu-End-Anastomose wurde in Rechtsseitenlage durchgeführt. Nach Desinfektion und sterilem Abdecken erfolgte eine posterolaterale Thorakotomie links auf Höhe des 3. oder 4. Interkostalraum. Unter Ventralhalten der linken Lunge wurde die parietale Pleura über der Aorta descendens eröffnet und anschließend wurden schrittweise die thorakale Aorta und die supraaortalen Abgänge der Arteria subclavia links und Arteria carotis communis links freipräpariert, dargestellt, mobilisiert und inspiziert. Daraufhin wurde jeweils ein Bolus Heparin (100 IE/kgKG) zur systemischen Heparinisierung appliziert, bevor der Aortenbogen, die Arteria carotis communis sinistra und Arteria subclavia sinistra, sowie die Aorta descendens ausgeklemmt wurden. Danach wurde zunächst der Ductus arteriosus Botalli ligiert und in Folge der Aortenisthmus reseziert. Im Anschluss wurde die erweiterte End-zu-End-Anastomose der Aorta mit einer fortlaufenden Prolenenaht angelegt. Vor dem Knüpfen der Naht wurde das Lumen entlüftet. Im nächsten Schritt wurden die Klemmen gelöst und der komplette Blutstrom wieder frei gegeben. Nach ggf. Blutstillung wurde die Pleura parietalis mit einer fortlaufenden resorbierbaren Naht verschlossen und eine Thoraxdrainage eingebracht. Der Verschluss der Thorakotomie erfolgte mit Perikostalnähten. Die darüberliegende Muskulatur, das Subkutangewebe und zuletzt die Haut wurden routinemäßig mit einem mehrschichtigen Wundverschluss genäht. Nach Abschluss der Hautnaht

wurde ein steriler Wundverband angelegt. Im Anschluss an die Operation wurden die Kinder intubiert und beatmet auf die Kinderintensivstation verlegt und dort weiter versorgt.

Der Verlauf einer jeden Operation wurde für diese Arbeit in drei Phasen unterteilt: Vor, während und nach Änderung der Hirnperfusion durch Klemmung einer Karotisarterie.

2.3.2 Modifizierter BT-Shunt

Für die Anlage eines BT-Shunts wurden die Patienten in Rückenlage positioniert, sodass das Sternum waagrecht exponiert war. Der Kopf wurde leicht rekliniert und die Arme nach oben gelagert. Nach der Hautdesinfektion von Thorax und Abdomen, sowie sterilem Abdecken erfolgte eine mediane Sternotomie. Im ersten Schritt wurde der Thymus vollständig reseziert, bevor das Perikard partiell unter Schonung des N. phrenicus auf beiden Seiten eröffnet wurde, sodass die großen Arterien eingesehen werden konnten. Der Truncus brachiocephalicus und die Pulmonalarterien wurden im nächsten Schritt aufgesucht, freipräpariert und mobilisiert. Nach intravenöser Heparininjektion (100 IE kgKG) wird der Truncus brachiocephalicus tangential ausgeklemmt, längs inzidiert und ein PTFE-Shunt mit einem Durchmesser von 3,5 mm mittels fortlaufender Prolenenaht mit diesem anastomosiert. Im Weiteren wurde die Anastomose mit Fibrinkleber versiegelt, bevor die Länge des Shunts angepasst wurde. Anschließend wurde der Truncus brachiocephalicus wieder frei gegeben und der Einstrom in den Shunt getestet. Im nächsten Schritt wurde die rechte Pulmonalarterie geklemmt, sowie längs inzidiert und es erfolgte eine End-zu-Seit-Anastomisierung mit dem PTFE-Shunt ebenfalls durch eine fortlaufende Prolenenaht. Vor dem Knüpfen der Naht wurde der Shunt entlüftet. Darauffolgend wurde der Blutfluss über den Shunt freigegeben. Als nächstes wurde der medikamentös offen gehaltene Ductus arteriosus Botalli mit einer Seidenligatur verschlossen. Durch eine transösophageale Echokardiographie, von einem Facharzt für Kinderkardiologie durchgeführt, wurde das operative Ergebnis kontrolliert, ehe das Perikard verschlossen

und eine mediastinale Drainage eingelegt wurde. Das Sternum wurde mit Drahtcerclagen verschlossen. Zuletzt erfolgten der routinemäßige mehrschichtige Wundverschluss und die Anlage eines sterilen Wundverbands. Im Anschluss an die Operation wurden die Kinder intubiert und beatmet zur Weiterbehandlung auf die Kinderintensivstation verlegt.

Der Verlauf einer jeden Operation wurde für diese Arbeit in drei Phasen unterteilt: Vor, während und nach Änderung der Hirnperfusion durch Klemmung einer Karotisarterie.

2.4 Monitoring zerebraler Autoregulation

Als Instrument kontinuierlicher, nicht-invasiver Erfassung der Autoregulation diente der Cerebral-Oximetry-Index (COx). Er berechnet sich als linearer Korrelationskoeffizient nach Pearson, der die Korrelation des invasiv gemessenen arteriellen Blutdrucks und der transkraniellen zerebralen Sauerstoffsättigung, die mittels Somanetics® INVOS™ Cerebral Oximeter (Firma Medtronic, Minneapolis, MN, USA) bestimmt wurde, anzeigt (Brady et al. 2007).

Die Messungen an den Patienten wurden während der Lagerung unmittelbar vor Beginn der jeweiligen Operation begonnen. Abgeschlossen wurden die Messungen nach Ende der Hautnaht, kurz bevor die Patienten auf die Kinderintensivstation verlegt wurden, sodass im weiteren stationären Verlauf nicht mit messungsbedingten Einschränkungen für den Patienten zu rechnen war. Alle Messungen wurden unter Aufsicht eines zuständigen Arztes von geschultem Personal mit dafür erforderlicher Kenntnis und Erfahrung begleitet.

Angesichts der Patientennähe kamen für die Aufzeichnung nur CE-Zertifizierte Medizinprodukte, die zur Patientenanwendung zugelassen sind, zum Einsatz. Alle Produkte wurden medizintechnisch überprüft und nur zum zugelassenen Zweck eingesetzt.

Die studienbedingten Untersuchungen beschränkten sich auf eine computergestützte Analyse im Rahmen der Therapie erhobener Messwerte. Daher entstanden für die Patienten keine zusätzlichen Risiken oder

Nebenwirkungen durch die Messungen. Weder der operative Eingriff noch die weitere Behandlung wurden durch die Messungen verlängert oder verändert.

2.4.1 Platzierung der Sensoren

Um eine suffiziente kontinuierliche Messung des arteriellen Blutdrucks über die gesamte Operationsdauer sicherzustellen, wurde dieser invasiv gemessen. Der Punktionsort für die arterielle Kanüle richtete sich nach dem Eingriff. Da bei der Versorgung einer Aortenisthmusstenose für die Anlage der Anastomose der Aortenbogen proximal des Abgangs der Arteria carotis communis sinistra geklemmt wurde und distale Gefäße für diese Zeit nicht perfundiert wurden, wurde die arterielle Kanüle im Stromgebiet des Truncus brachiocephalicus platziert. Dazu boten sich die großen Arterien des rechten Armes an, welcher auch während der Klemmung uneingeschränkt perfundiert wurde.

Am linken Arm wurde die invasive Blutdruckmessung bei der Anlage eines modifizierten BT-Shunts installiert. Der Blutfluss der dort verlaufenden Arterien wurde nicht durch die Gefäßklemmung des Truncus brachiocephalicus beeinträchtigt. Alternativ war bei dieser Operation auch eine Messung an den Arterien der unteren Extremitäten möglich.

Für die seitengetrennte Nahinfrarotmessung der zerebralen Sauerstoffsättigung wurden die INVOS™ OxyAlert™ NIR Sensors (Firma Medtronic, Minneapolis, MN, USA) für Neugeborene und Kinder durch den Anästhesisten nach Entfettung der Haut bifrontal oberhalb der Orbita aufgeklebt.

2.4.2 Signalerfassung

Die invasive arterielle Blutdruckmessung stellte bei den für die Studie verwerteten Operationen eine standartmäßige anästhesiologische Überwachungsmaßnahme der Patienten dar. Für die Signalanalyse wurde die Kurve des mittleren arteriellen Blutdrucks über den MPR1 Datalogger

(Firma RAUMEDIC AG, Münchberg, Deutschland) erfasst und von analog zu digital umgewandelt, um eine weitere Datenspeicherung und -analyse zu ermöglichen. Das ursprüngliche Signal wurde ebenfalls zum Anästhesiemonitor weitergeleitet.

Mit Hilfe des Somanetics INVOS™ Cerebral Oximeter 5100C (Firma Medtronic, Minneapolis, MN, USA) wurde die transkraniale Sauerstoffsättigung bifrontal mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessen. Auch dieses Verfahren zählte zum Standard der anästhesiologischen Überwachungsmaßnahmen bei diesen Eingriffen.

Beide Überwachungsmodalitäten kamen unabhängig von der Studie routinemäßig zum Einsatz. Durch die Messungen resultierten also weder eine Abweichung vom Standardprozedere des operativen Eingriffs, noch kam es zu einer Verzögerung des Ablaufs für den Patienten.

In Echtzeit wurden das digitale Signal der Blutdruckmessung und die transkraniale Sauerstoffsättigung durch die ICM+™-Software (Klinik für Neurochirurgie an der Universität Cambridge, Cambridge, Großbritannien) aufgezeichnet (Smielewski et al. 2005). Zur Elimination von Störsignalen durch die Atembewegungen und Herzaktionen der Patienten wurden die Signale mit 0,1 Hertz (Hz) gefiltert, um langsame Schwankungen im Frequenzbereich von 0,05 - 0,003 Hertz analysieren zu können. Diese Frequenzen sind relevant für das Autoregulationsmonitoring. Ein fortschreitendes 300 Sekunden langes Analysefenster, das alle 10 Sekunden aktualisiert wird, lief über die Signale. Es wurden somit alle 10 Sekunden zeitintegrierte Durchschnittswerte beider Messgrößen aufgezeichnet (Brady et al. 2007).

Für die Messung relevante intraoperative Ereignisse, insbesondere die Veränderung der Hirnperfusion durch Ausklemmen supraaortaler Gefäße, wurden manuell als Notiz mit der ICM+-Software dokumentiert.

2.4.3 Fehlerbereinigung

Nach abgeschlossener Messung wurden die aufgezeichneten Kurven für die anschließende Analyse manuell von Artefakten bereinigt (Brady et al. 2010b). Hierfür wurde in Hinblick auf die anschließende Berechnung des COx jede abgeschlossene Messung mit einem speziell dafür konfigurierten Analyseprofil des ICM+™-Programms (Klinik für Neurochirurgie an der Universität Cambridge, Cambridge, Großbritannien) bearbeitet (Smielewski et al. 2012).

Typischerweise entstanden Artefakte bei der Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks durch kurzzeitiges Abknicken der Leitungen, sowie bei der arteriellen Blutentnahme und dem anschließenden Spülen der Leitung. Zumeist kam es in diesem Kontext zu falsch hohen Messwerten.

Fehlerquelle bei der zerebralen Oxymetrie war der kurzfristige Kontaktverlust des Sensors, z.B. bei Umlagerungsmanövern der Patienten vor oder während der Operation. Dabei traten in der Tendenz falsch niedrige Sättigungswerte auf.

Zeiträume in denen Artefakte auftraten wurden bei der Nachbearbeitung manuell markiert und anschließend ausgeschlossen, so dass die betreffenden Messwerte nicht in die Berechnung des COx einfließen (Jaeger et al. 2012).

2.4.4 Kalkulation und Beurteilung des Cerebral-Oximetry-Index

Das Programm ICM+™ (Klinik für Neurochirurgie an der Universität Cambridge, Cambridge, Großbritannien) errechnete im Rahmen der Analyse durch ein spezielles Profil fortlaufend einen linearen Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und der Oxymetrie, um den Cerebral-Oximetry-Index (COx) zu bestimmen. Für jedes aufgezeichnete Paar an arteriellem Blutdruck und Sauerstoffsättigung wurde ein COx-Wert ermittelt (Brady et al 2007).

Lag der mittlere arterielle Blutdruck im Bereich der Autoregulationsgrenzen, so bestand keine Korrelation zwischen diesem und der zerebralen Sauerstoffsättigung. Folglich bewegte sich der COx als

Korrelationskoeffizient um null. Dagegen bedeutet ein COx, der Richtung eins tendierte, eine starke Korrelation zwischen den beiden Messgrößen. Entweder war die Autoregulation in diesem Fall gestört oder der Blutdruck lag außerhalb des Autoregulationsbereiches (Brady et al. 2007).

Ein COx, der Werte kleiner als 0,4 annimmt, wurde als Zeichen der intakten, aktiven Autoregulation gewertet. Überstieg der COx den Grenzwert von 0,4 so bewegte sich der Blutdruck nicht im Bereich der autoregulatorischen Spannweite (Brady et al. 2010b).

2.4.5 Blutdruckanalyse

Für die gesamte Kohorte wurde eine Blutdruck-Autoregulations-Kurve erstellt, in die ipsi- und kontralateralen COx-Werte in Bezug auf die geklemmte Karotisarterie über arteriellen Mitteldruck-Bins aufgetragen wurden. Auf diese Weise wurde analysiert in welcher Blutdruckrange eine suffiziente Autoregulation ($COx < 0,4$) zu beobachten war, bzw. bei welchem arteriellen Mitteldruck keine Autoregulation ($COx > 0,4$) greift.

2.5 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgt zum einen über die Patientensysteme des Universitätsklinikums, zum anderen über die Software ICM+ (Klinik für Neurochirurgie an der Universität Cambridge, Cambridge, Großbritannien). Letztere Daten wurden lokal auf den Analysecomputern erfasst und gespeichert. Der abschließenden Auswertung unterlagen grundsätzlich alle patientenbezogenen Daten, die im Rahmen des Aufenthaltes erfasst wurden. Dies beinhaltete die biometrischen Daten, Diagnosen und Behandlung des Patienten, die Erfassung der Kreislaufparameter (invasiver arterieller Blutdruck, NIRS-Werte), Operationsdauer, Klemmzeit. Betont wird, dass alle erfassten Parameter obligat für die Behandlung des Patienten unabhängig von Studieninteressen erhoben wurden. Die Datenspeicherung erfolgte grundsätzlich nur auf klinikumseigenen, studienspezifischen Rechnern und

unterliegen in Speicherung, Verschlüsselung und Vernichtung der IT-Abteilung des Universitätsklinikums.

2.6 Statistische Analyse

Zur Analyse der Daten wurde die Statistik-Software SPSS Statistics 26 (Firma IBM Corporation in Armonk, NY, USA) herangezogen. Die statistische Auswertung erfolgte durch die Berechnung der Mittelwerte (MW) und der jeweiligen Standardabweichung (SD). Kategoriale Variablen sind als absolute Zahlen und als Prozentzahlen angegeben und wurden dem Levene-Test unterzogen. Normalverteilte Variablen wurde mit dem gepaarten bzw. ungepaarten T-Test verglichen. Waren diese nicht anwendbar, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Nominale Variablen wurden mit dem Exakten Fischer- Test überprüft. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf P-Werte kleiner 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 19. Juni 2015 bis 31. Dezember 2017 siebenundzwanzig Patienten für die intraoperative Messung rekrutiert. Bei sieben Patienten musste wegen widererwartend schlechter hämodynamischer Verhältnisse während der Operation die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt werden, sodass die Messungen gemäß des Studiendesigns nicht in die Auswertung miteinfließen konnten. Alle sieben Eingriffe waren Anlagen eines modifizierten BT-Shunts. Weitere zwei Messungen mussten ausgeschlossen werden, da die invasive arterielle Blutdruckmessung nicht über den gesamten Zeitraum zur Verfügung stand und somit für diesen Zeitraum keine COx-Werte generiert werden konnten. Bei weiteren vier Messungen kam es zu Fehlern bei der Datenspeicherung, sodass deren Ergebnisse nicht analysiert werden konnten.

Letztendlich konnten die Ergebnisse von vierzehn Messungen in die Auswertung einfließen. Darin inbegriffen waren elf Messungen während einer Aortenisthmusstenosenresektion mit erweiterter End-zu-End-Anastomisierung und drei Messungen bei der Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig-Shunts. Eine Aortenisthmusstenosenresektion wurde als elektiver Folgeeingriff nach erfolgreicher Arterieller Switch Operation (ASO) bei Transposition der großen Gefäße vorgenommen. Die detaillierten Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 2 aufgelistet.

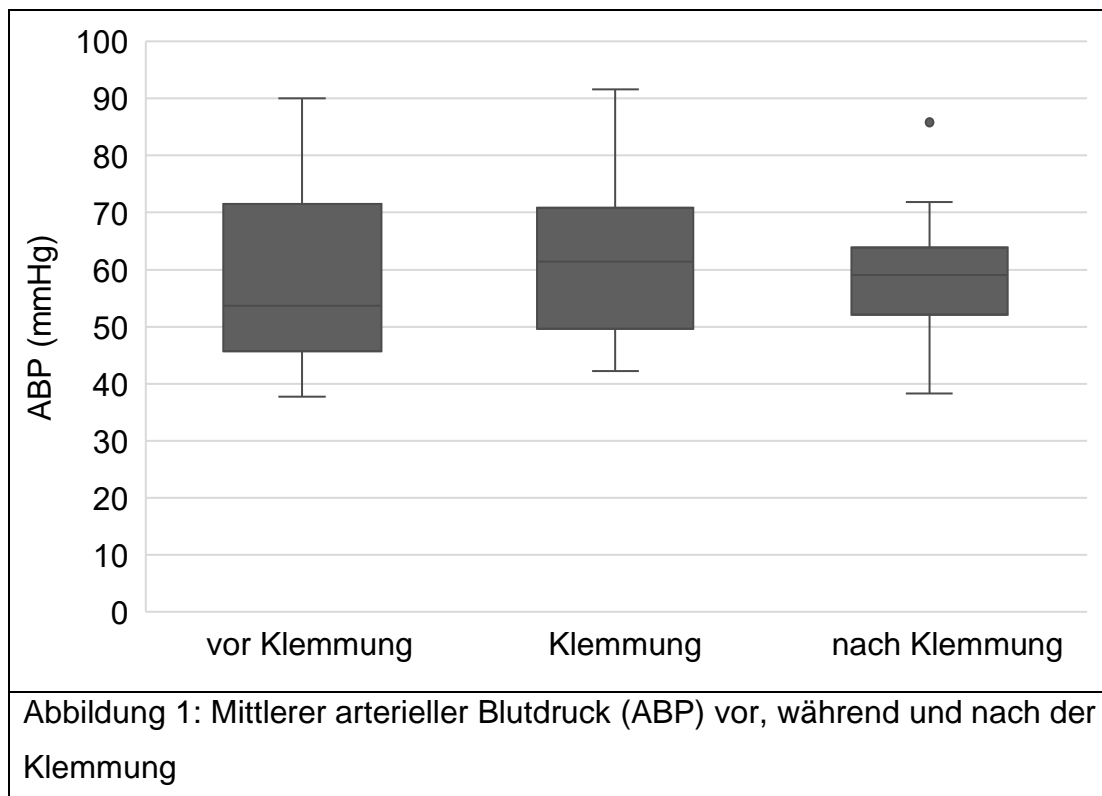
Jede Operation, die in die Auswertung eingeflossen ist, wurde am schlagenden Herzen durchgeführt, ohne dass eine intraoperative Konversion zu einem Eingriff mit Herz-Lungen-Maschine notwendig war. Bei keinem Kind musste eine dringliche Reoperation oder Katheterintervention infolge des Eingriffs vorgenommen werden. Darüber hinaus verzeichneten wir erfreulicherweise keine schweren Blutungskomplikationen oder intrahospitale Mortalität.

Parameter	Patienten (n = 14)
Alter (Tage)	93 (Median 41, Range: 5 – 343)
weiblich/männlich	6/8
Körpergewicht (kg)	4,39 (\pm 1,59)
Diagnosen:	
Aortenisthmusstenose	11 (79%)
Aortenklappenstenose	2 (14%)
Hypoplastischer Aortenbogen	2 (14%)
Pulmonalklappenstenose/-atresie	2 (14%)
Ventrikelseptumdefekt	2 (14%)
Ebstein-Anomalie	1 (7%)
Atrioventrikulärer Septumdefekt	1 (7%)
Transposition der großen Gefäße	1 (7%)
Lungenvenen-Anomalie	1 (7%)
Operationsverfahren:	
ISTA-Resektion mit erweiterter End-zu-End-Anastomisierung	11 (79%)
Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt	3 (21%)
Kardiale Voroperation	1 (7%)
OP-Dauer (min.)	121,21 (\pm 30,55)
Klemmzeit (min.)	19,64 (\pm 3,44)
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation	

3.2 Ergebnisse der arteriellen Blutdruckmessung

Zur peri- und postoperativen hämodynamischen Überwachung wurde im Zuge der anästhesiologischen Vorbereitung eine invasive arterielle Blutdruckmessung etabliert. Die Signalerfassung und -aufzeichnung der Messparameter durch die ICM+™-Software (Klinik für Neurochirurgie an der Universität Cambridge, Cambridge, Großbritannien) wurde jeweils zu Beginn der Operation, kurz vor oder nach dem Hautschnitt gestartet.

Abbildung 1 veranschaulicht den invasiv gemessenen, mittleren arteriellen Blutdruck (ABP) der gesamten Kohorte in den verschiedenen Phasen der perioperativen Messung. Dieser lag jeweils bei 58 ± 4 mmHg vor, 62 ± 4 mmHg während der Klemmung einer Karotisarterie und 59 ± 3 mmHg nach Reperfusion.



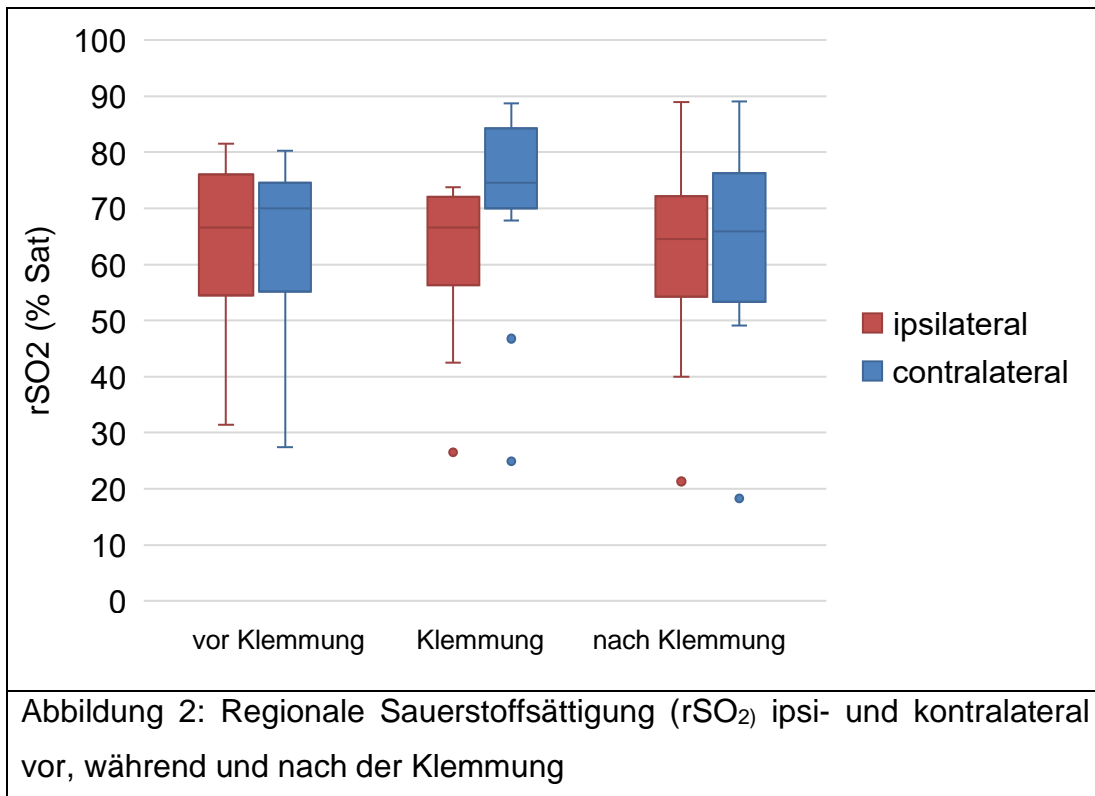
3.3 Regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Im Rahmen des anästhesiologischen Standardmonitorings bei kinderherzchirurgischen Operationen wird die transkranielle regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂) mit Hilfe des Somanetics INVOS™ Cerebral Oximeter 5100C (Firma Medtronic, Minneapolis, MN, USA) gemessen. Die Signalerfassung und -aufzeichnung durch die ICM+™-Software (Klinik für Neurochirurgie an der Universität Cambridge, Cambridge, Großbritannien) wurde jeweils zu Beginn der Operation, kurz vor oder nach dem Hautschnitt, gemeinsam mit der Blutdruckaufzeichnung gestartet.

Bezüglich der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO₂) wurde sowohl ipsilateral als auch kontralateral keine statistisch signifikante Veränderung nach Klemmung der Arteria carotis communis festgestellt. Das gleiche galt für die Werte nach Wiedereröffnung des Gefäßes. Ipsilateral trat eine minimale Dynamik von 64,3% (95% KI 56,5 – 72,2) vor der Klemmung zu 62,4% (95% KI 54,2 – 70,5; $p = 0,8$) während der Klemmung auf. Nach Reperfusion änderte sich die ipsilaterale rSO₂ zu 62,3% (95% KI 52,4 – 72,2; $p = 0,7$). Auf der Gegenseite stieg diese zunächst von 64,9% (95% KI 56,9 – 72,9) auf 72% (95% KI 62,1 – 81,9; $p = 0,06$), bevor sie auf 63,7% (95% KI 53,5 – 73,9; $p = 0,09$) fiel, wie in Abbildung 2 zu sehen ist.

Verglichen zu den Ausgangswerten kam es zu einer geringfügigen, statistisch nicht signifikanten Abweichung der Werte am Ende der Messungen mit einer Reduktion um 2% ($p = 0,71$) auf Seiten der Klemmung und 1,17% ($p = 0,55$) auf der Gegenseite.

Im Seitenvergleich fielen zwischen den Hemisphären Unterschiede in der regionalen Sauerstoffsättigung auf. Weder vor ($p = 0,78$) noch nach der Klemmung ($p = 0,93$) waren die Unterschiede signifikant. In der Phase der Klemmung jedoch war die Sättigung ipsilateral um 13,3% geringer als kontralateral. Dies entspricht einem signifikanten Unterschied ($p = 0,008$).

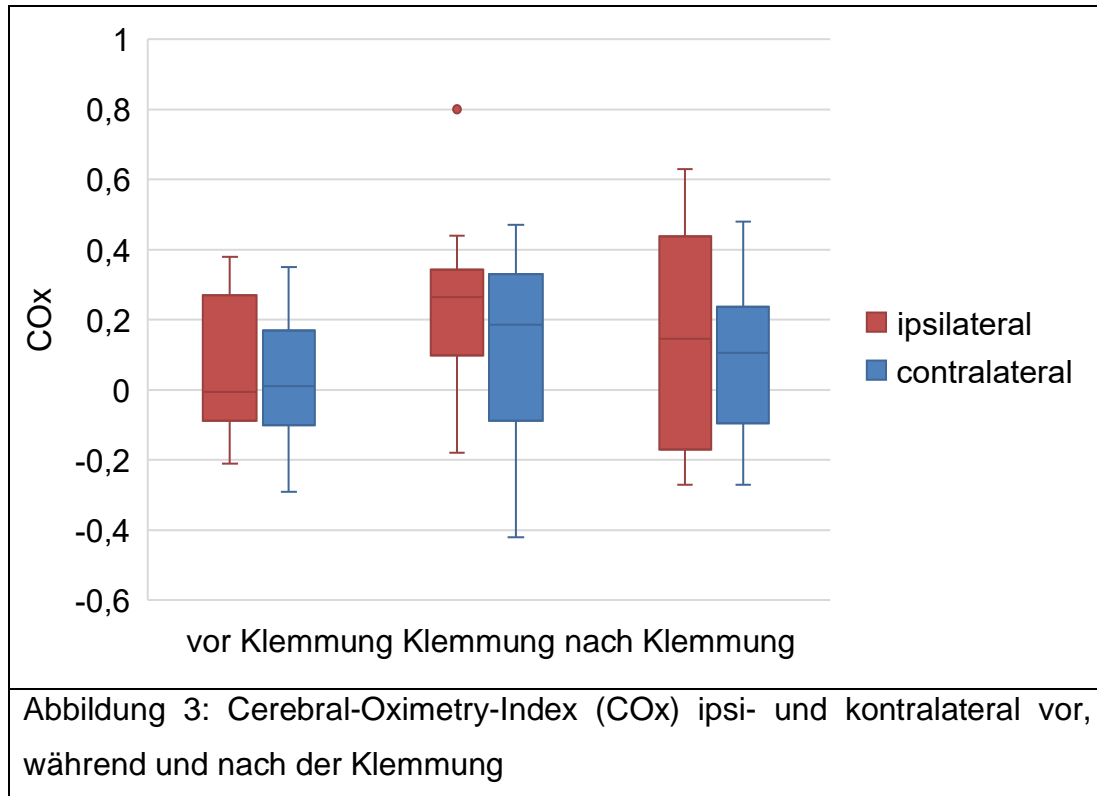


3.4 Auswertung des Cerebral-Oximetry-Index (COx)

Mit der ICM+™-Software (Klinik für Neurochirurgie an der Universität Cambridge, Cambridge, Großbritannien) wurde über eine spezielle Anwendungsmaske im Zuge der Datenanalyse der Cerebral-Oximetry-Index (COx) als Pearson-Korrelationskoeffizient aus dem arteriellen Mitteldruck und der regionalen Sauerstoffsättigung kalkuliert.

Die errechneten Werte des COx waren vor der Klemmung auf Seiten der späteren Klemmung bei 0,07 (95% KI -0,05 – 0,18) und auf der Gegenseite 0,03 (95% KI -0,08- 0,14). Während der Klemmung kam es zu einem Anstieg der COx-Level ipsilateral auf 0,24 (95% KI 0,11 – 0,37; p = 0,06) und kontralateral 0,11 (95% KI -0,05 – 0,26, p = 0,32). Nach Wiedereröffnung sanken die Werte auf 0,14 (95% KI -0,02 – 0,31, p = 0,37) bzw. 0,10 (95% KI -0,04 – 0,24, p = 0,68). Im Vergleich zwischen den Basiswerten und den Werten am Ende der Messung wurde auf beiden Seiten ein geringer, statistisch nicht signifikanter Anstieg um jeweils 0,07 (p = 0,40) beobachtet.

Im Seitenvergleich traten weder vor ($p = 0,7$), noch während ($p = 0,29$), noch nach der Klemmung ($p = 0,63$) signifikante Differenzen auf. Die über die Kohorte gemittelten COx-Werte vor, während und nach der Klemmung sind in Abbildung 3 für die jeweils ipsi- und kontralaterale Seite dargestellt.



In einem zweiten Schritt wurden die individuellen, gemittelten COx-Werte in der Ausklemmungsphase einer der Karotiden analysiert, siehe Abbildung 4. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede über die gesamte Studienkohorte. Unter Betrachtung aller Patienten wurde während der Klemmung einer der Karotisarterie auf der geklemmten Seite in 33,8% der Zeit ein COx größer 0,4 gemessen und somit eine gestörte Autoregulation festgestellt. Bei vier Patienten (28%) war die Autoregulation in weniger als einem Viertel der Klemmzeit ipsilateral gestört, bei drei Patienten war sie in über der Hälfte der Zeit gestört.

Auf der Gegenseite verzeichneten wir eine beeinträchtigte Autoregulation in 30,1% der Gesamtmessdauer aller Patienten. Ebenfalls bei drei Patienten

war die Autoregulation für über 50% der Zeit außer Kraft gesetzt und bei fünf (36%) Probanden in weniger als 25% der Zeit.

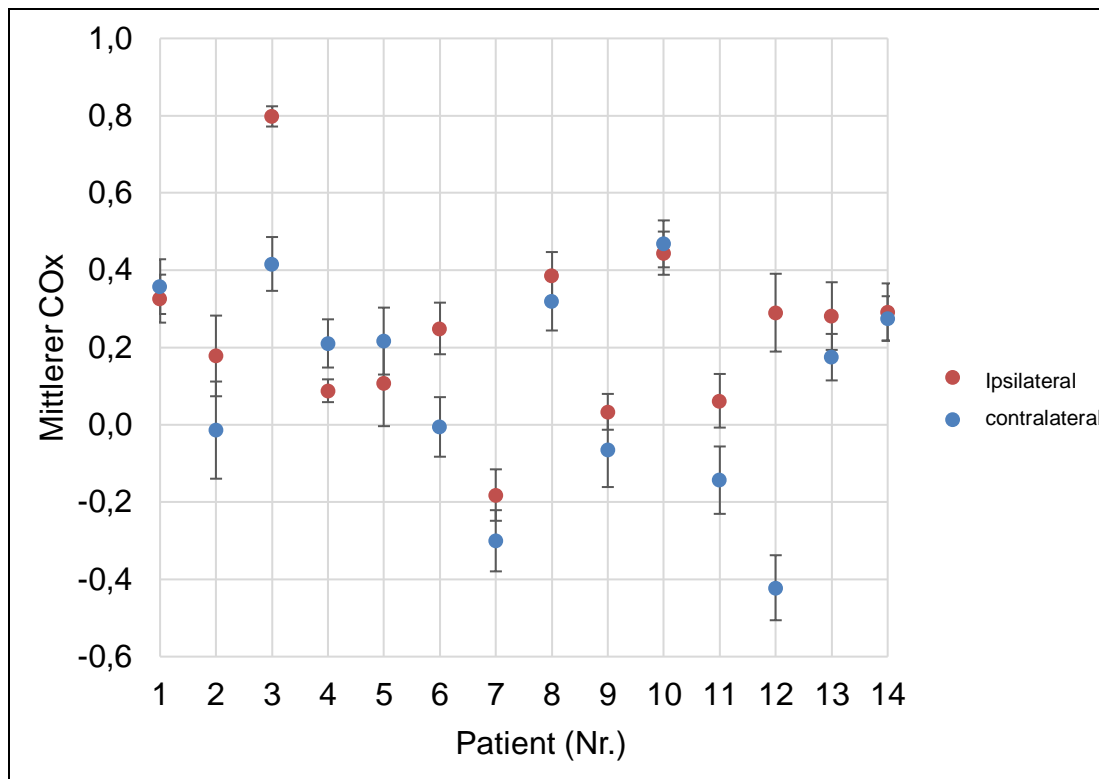
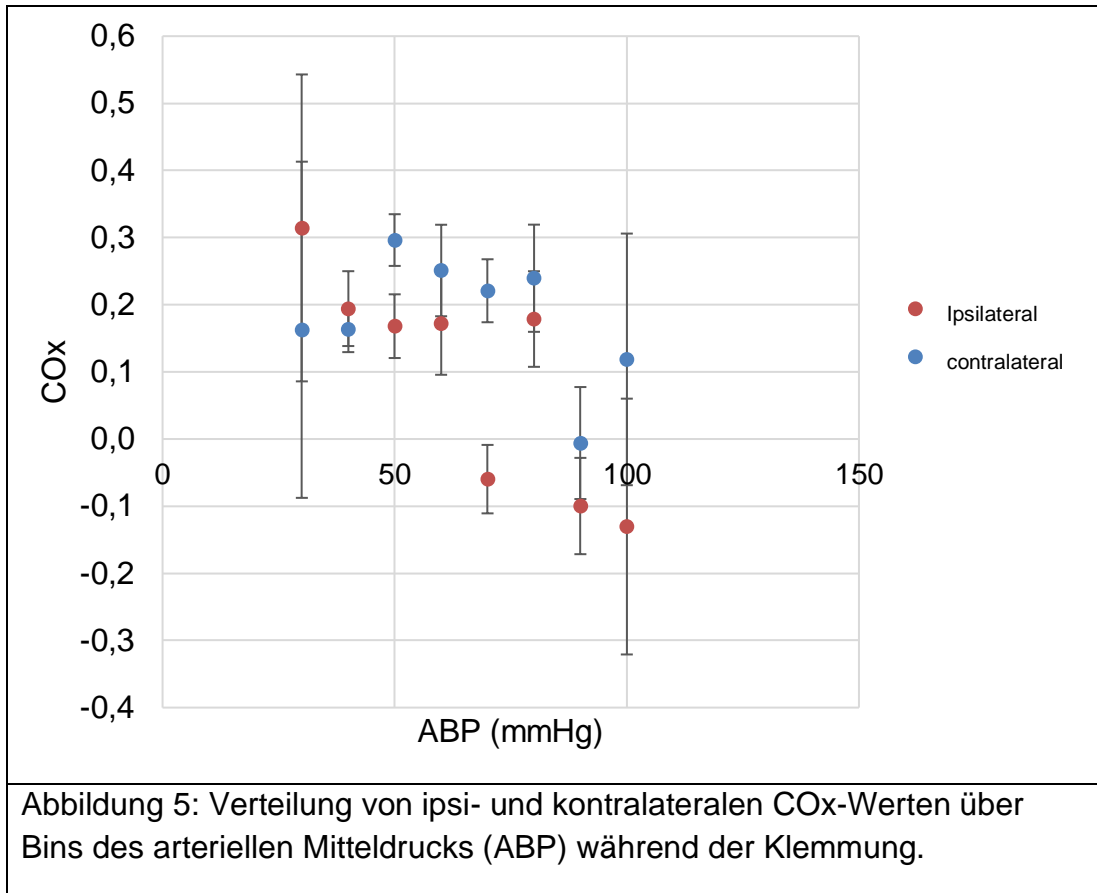
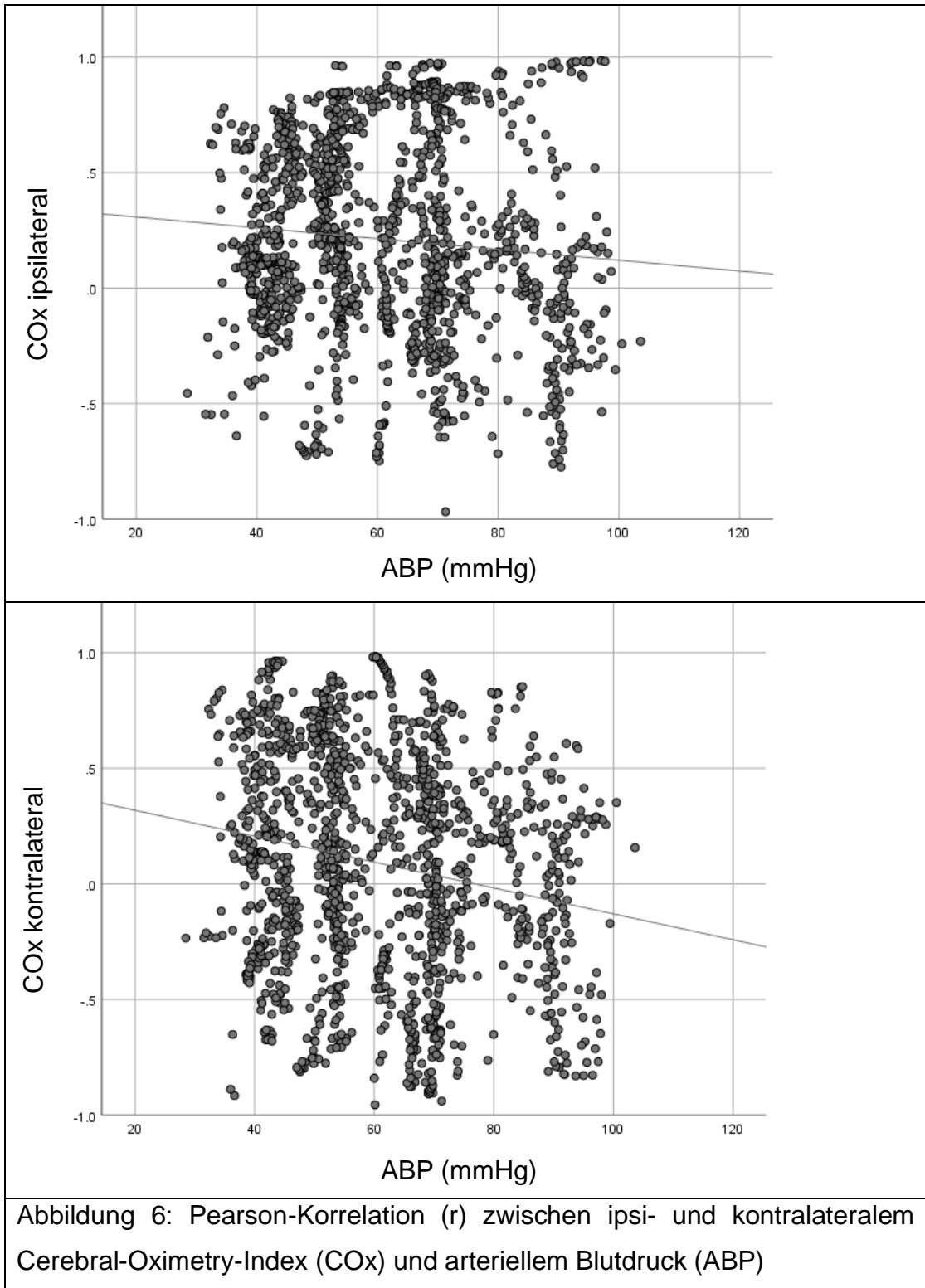


Abbildung 4: Mittlerer COx je Patient während der Klemmphase

In Abbildung 5 ist der COx über Blutdruck-Bins als Blutdruck-Autoregulations-Kurve für die Gesamtkohorte aufgetragen. Hierfür wurde der mittlere arterielle Blutdruck verwendet. Es wurde eine Beeinträchtigung der Autoregulation bei Hypotension aufgezeigt. In Phasen erhaltener Autoregulation ($COx < 0,4$) lag der arterielle Mitteldruck sowohl auf Seiten der Klemmung als auch auf der Gegenseite im Mittel bei 61,8 mmHg (95% KI 60,7 – 62,9). Dagegen wurde während beeinträchtigter Autoregulation ($COx > 0,4$) signifikant niedrigere Mittelwerte für den mittleren arteriellen Blutdruck errechnet: ipsilateral 58,9 mmHg (57,7 – 60,1; $p < 0,05$) und kontralateral 56 mmHg (95% KI 54,8 – 57,3; $p < 0,05$).



Während der Klemmung beobachteten wir eine signifikante negative Korrelation (r) zwischen arteriellem Mitteldruck und COx für beide Seiten, siehe Abbildung 6. Die Pearson-Korrelationskoeffizient beträgt $r = -0,085$ ($p < 0,05$) für die ipsilaterale und $r = -0,2$ ($p < 0,05$) für die kontralaterale Seite.



4 Diskussion

Mit dieser Arbeit wurde eine Methode zum Monitoring der zerebralen Autoregulation während herzchirurgischer Operationen an Neugeborenen und Säuglingen unter einem Jahr vorgestellt, bei denen die zerebrale Perfusion durch passagere Klemmung einer der beiden Karotisarterien geändert wurde. Als zentraler Autoregulationsindex diente für diese Arbeit der Cerebral-Oximetry-Index (COx), der als Korrelationskoeffizient aus den kontinuierlich erfassten Werten des invasiven arteriellen Blutdrucks und der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung per Nahinfrarotspektroskopie errechnet wird (Brady et al. 2007).

Bei kinderherzchirurgischen Eingriffen stellen neurologische Komplikationen nach wie vor eine der Hauptrisiken dar, da das Gehirn aufgrund seiner hohen Stoffwechselaktivität einer geringen Ischämietoleranz unterliegt (Caldas et al. 2018). Dennoch sind die intraoperativen Überwachungsmöglichkeiten für dieses vulnerable Organ beschränkt, unter anderem, weil elementare physiologische Vorgänge weiterhin nicht vollständig verstanden sind (Tzeng und Ainslie 2014).

Die zentrale Motivation dieser Arbeit bestand darin, die Sicherheit pädiatrischer Herzoperationen in Hinblick auf neurologische Komplikationen zu verbessern. Das Ziel der Studie bestand in der Klärung des Umstands, wie sich die zerebrale Autoregulation unter Änderung der zerebralen Perfusion bei dieser Patientengruppe verhält. Durch die Studie sollten Rückschlüsse über die zerebrale Perfusion während der Klemmung der supraaortalen Gefäße gewonnen werden. Es sollte überprüft werden, ob das bisher blutdruckorientierte Management eine ausreichende zerebrale Perfusion sicherstellen kann, oder ob Schritte zur Verbesserung der zerebralen Perfusion und deren Überwachung während solcher Operationen notwendig sind (Moerman und Hert 2017).

4.1 Diskussion der Methodik

Sowohl die invasive arterielle Blutdruckmessung als auch die Nahinfrarotspektroskopie zur Ermittlung der regionalen transkraniellen Sauerstoffsättigung sind etablierte Verfahren des anästhesiologischen Monitorings bei kinderherzchirurgischen Eingriffen. Sie werden routinemäßig, unabhängig der hier vorliegenden Arbeit, eingesetzt. Da die Autoregulationsmessung auf diesen beiden Verfahren beruht, entsteht keine Abweichung vom Behandlungsprozedere. Es bedarf keiner Verlängerung des Eingriffs für die Probanden, sodass diese nicht über das vorbestehende operative und anästhesiologische Risiko hinaus gefährdet werden.

Der Cerebral-Oximetry-Index wurde von Brady et al. als Autoregulationsindex vorbeschrieben und validiert (Brady et al. 2007; Brady et al. 2008; Brady et al. 2010a). Eine Anwendung wie im Setting dieser Arbeit bei Neugeborenen und Säuglingen im Rahmen kinderherzchirurgischer Eingriffe mit passagerer Änderung der zerebralen Perfusion ist bisher in der Literatur spärlich zu finden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion des Patientenkollektivs

Als Patientenkollektiv für die Arbeit dienten pädiatrische Patienten unter einem Jahr, bei denen im Rahmen einer elektiven herzchirurgischen Operation zeitweise eine der beiden Karotiden geklemmt wurde. Mit insgesamt 14 Probanden handelte es sich um ein kleines Patientenkollektiv, bei denen der Anteil von elf Aortenisthmusstenosenkorrekturen gegenüber den drei Anlagen eines modifizierten BT-Shunts überwog. Jedoch waren alle sechs Messungen, bei denen die Herz-Lungen-Maschine wegen widererwartend schlechter hämodynamischer Verhältnisse zum Einsatz kam, Anlagen eines modifizierten BT-Shunts. Insgesamt könnte diese Beobachtung darauf hindeuten, dass die hämodynamischen Verhältnisse bei diesen Eingriffen kritischer waren.

Alle für die Auswertung herangezogenen Operationen wurden nach Studienprotokoll ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Eingriffe, die notfallmäßig durchgeführt wurden, sowie Reoperationen wurden nicht berücksichtigt. Schwere Komplikationen oder intrahospitale Mortalität traten bei keinem der analysierten Probanden auf.

4.2.2 Ergebnisdiskussion der Blutdrucküberwachung

Die erhobenen Daten weisen darauf hin, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der zerebralen Autoregulation und dem arteriellen Blutdruck besteht. Eine intraoperative Hypotension schwächt den Autoregulationsmechanismus ab. Diese Befunde haben Implikationen für die intraoperative Überwachung, mit dem Ziel einer individualisierten Blutdruckeinstellung unter Berücksichtigen der NIRS-Werte. Allerdings muss die kinderspezifische Hämodynamik betrachtet werden. Das Management des pädiatrischen Patienten, der sich einer Herzoperation unterzieht, wird durch konkurrierende hämodynamische Ziele für das Gehirn, das Herz und die Eingeweide erschwert. Das Gehirn wird durch systemische Vasokonstriktion und Autoregulation vor Hypoperfusion geschützt. Bei Kindern mit Herzerkrankungen verbessert die Nachlastmanipulation die Herzfunktion und die viszerale Perfusion, behindert jedoch den vasokonstriktiven Mechanismus, der normalerweise den zerebralen Perfusionsdruck während eines Abfalles des Herzzeitvolumens aufrechterhält. Die Verringerung des zerebralen Perfusionsdrucks wird dann durch Druckautoregulation kompensiert.

4.2.3 Ergebnisdiskussion der NIRS-Messung

Für die seitengetrennte Betrachtung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung fielen keine statistisch signifikanten Veränderungen im Vergleich der Werte zu Beginn der Operation, während der Klemmphase und nach Freigabe des Blutstroms auf. Auch im Vergleich der Werte vor

Klemmung mit denen nach Reperfusion gab es nur geringe, statistisch nicht signifikante Unterschiede.

Im Vergleich der Hemisphären ipsilateral der Klemmung zu kontralateral traten ebenfalls weder vor noch nach der Klemmung signifikante Differenzen auf. Einzig während der Klemmung einer der Karotisarterien konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,008$) mit einer 13,3% höheren regionalen Sättigung der nicht geklemmten Seite beobachtet werden. Die absoluten Werte von 62,4% ipsilateral und 72% kontralateral der Klemmung lagen in einem guten Bereich.

Zwar konnte in Vorarbeiten der Nutzen einer Blutdruck- und NIRS-basierten Überwachung gezeigt werden, doch weder die absoluten Werte, noch die Veränderungen im Vergleich zu den Werten vor der Klemmung hätten nach aktuellen Therapiealgorithmen Anlass zur Optimierung der zerebralen Perfusion gegeben (Denault et al. 2007).

4.2.4 Ergebnisdiskussion der COx-Messung

Der Cerebral-Oximetry-Index (COx) beschreibt den Zusammenhang zwischen der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO_2) des Gehirns und dem arteriellen Mitteldruck (ABP) (Brady et al. 2007). Eine gestörte Autoregulation bedeutet, dass die zerebrale Durchblutung und mit ihr die Sauerstoffsättigung im Hirngewebe passiv vom arteriellen Blutdruck abhängt (Lassen 1964). Der COx nimmt in solchen Fällen Werte größer 0,4 an und tendiert Richtung +1. In Vorarbeiten wurde nachgewiesen, dass ein COx kleiner 0,4 auf eine suffiziente Autoregulation hindeutet (Brady et al. 2010b).

Bei der Analyse der Daten bestand keine signifikante Seitendifferenz zwischen dem linken und rechten COx. Auch im Vergleich der COx-Level vor Klemmung und nach Reperfusion fand sich keine signifikante Abweichung. In der Zeit der intraoperativen Klemmung einer der Karotiden ließ sich kein signifikanter Unterschied des COx zwischen ipsilateraler und kontralateraler Hemisphäre nachweisen.

Brady et al. haben in Vorarbeiten den Zusammenhang zwischen zerebraler Autoregulation und arteriellem Blutdruck an Kindern während herzchirurgischer Operationen mit Herz-Lungen-Maschine untersucht. Dabei wurde bei 77% der Patienten eine Untergrenze für eine intakte Autoregulation bei einem arteriellen Mitteldruck von 42 ± 7 mmHg festgestellt (Brady et al. 2010b). Bei den in dieser Arbeit dargestellten Daten wurde gezeigt, dass ein signifikanter Blutdruckabfall mit einem Verlust der zerebralen Autoregulation auf bilateraler Ebene ($CO_x > 0,4$) einhergeht ($p < 0,05$) und zwar auf ipsilateraler und kontralateraler Seite. In Abbildung 6 wurde eine relevante Abhängigkeit der Autoregulation vom arteriellen Blutdruck für beide Seiten aufgezeigt.

Die Durchführbarkeit eines Autoregulationsmonitoring wurde an Patienten auf einer neurochirurgischen Intensivstation aufgezeigt (Czosnyka et al. 1996). In weiterführenden Arbeiten konnte das Outcome der Patienten durch die Optimierung des Blutdruckmanagement mit Zielwerten innerhalb des Autoregulationsbereich verbessert werden (Consonni et al. 2009). Die Arbeitsgruppe um Caldas et al. berichtete über intraoperative Veränderungen der Autoregulation bei kardialen Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in 17 von 20 Studien an erwachsenen Probanden (Caldas et al. 2018). Eine zerebrale Unterversorgung infolge einer fehlenden Autoregulation wird in Verbindung gebracht mit einer höheren Inzidenz von postoperativem Delir, kognitiver Beeinträchtigung und ischämischen Schlaganfällen (Ono et al. 2012; Caldas et al. 2018; Easley et al. 2013).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch eine fortlaufende Echtzeit-Kalkulation des CO_x auf Grundlage des arteriellen Blutdrucks und der regionalen Sauerstoffsättigung effektives Autoregulationsmonitoring während kinderherzchirurgischer Operationen möglich ist.

Autoren vorheriger Studien befassten sich damit, Blutdruckgrenzen für eine suffiziente Autoregulation zu ermitteln (Brady et al. 2010b; Taylor et al. 1992). Leider konnte nicht für jeden Probanden dieser Arbeit ein individueller Schwellenwert berechnet werden. Folglich stand in kritischen Phasen der Operation ein solcher nicht zur Verfügung. Im Jahr 2004 publizierten Hayashida et al., dass die Autoregulationsmechanismen bei Kindern unter vier Jahren noch nicht vollständig ausgereift sein können. Bei arterieller Hypotonie während herzchirurgischer Eingriffe sind sie anfälliger für transiente zerebrale Ischämien (Hayashida et al. 2004).

Es konnte aufgezeigt werden, dass die zerebrale Autoregulation fortlaufend überwacht und deren Beeinträchtigung sicher detektiert werden kann. Daraus entsteht die Möglichkeit während einer kurzen, aber für eine Malperfusion hoch anfälligen Phase während Klemmung einer Karotisarterie auf kurzfristige Änderungen des COx zu reagieren, obwohl die COx-Level vor der Klemmung und nach Reperfusion nicht signifikant voneinander abweichen ($p = 0,55$ und $p = 0,4$). Ein autoregulationsgesteuertes Blutdruckmanagement könnte ein Weg sein, die Risiken neurologischer Komplikationen kinderherzchirurgischer Interventionen zu vermindern.

4.3 Limitationen

Als Limitationen dieser Arbeit ist zunächst das kleine Patientenkollektiv von vierzehn Patienten zu nennen, das in die Analyse einbezogen werden konnte. Es musste festgestellt werden, dass die Anzahl der die Einschlusskriterien erfüllenden Patienten deutlich hinter den Erwartungen zurückbleibt. Die ursprünglich im Studiendesign geplante Patientenzahl von dreißig Probanden, die innerhalb eines Jahres erreicht werden sollte, konnte nicht erzielt werden. Dies ließ sich unter anderem durch einzelne Fälle der Ablehnung der Studienteilnahme durch die Erziehungsberechtigten der Kinder begründen und der gemäß Ausschlusskriterien Nichtberücksichtigung von Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine.

Der Erhebungszeitraum wurde von ursprünglich geplant einem auf knapp zweieinhalb Jahre erweitert, um das Studienkollektiv zu erweitern. In diesem Zeitraum wurden siebenundzwanzig Messungen erhoben, es konnten jedoch lediglich 52% derer in die Analyse einfließen. Hauptursachen für nichtverwertbare Messungen waren, wie in Kapitel 3.1 beschrieben, vor allem die intraoperative Strategieänderung mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wegen widererwartend schlechter Hämodynamik der Patienten, was in sieben Fällen auftrat. Zudem kam es in vier Fällen zu fehlerhafter Datenspeicherung.

Wenngleich eine größere Stichprobe wünschenswert gewesen wäre, zeigte sich nach Analyse der vierzehn Messungen, dass die erreichte Patientenzahl für die wissenschaftlichen Auswertung ausreichte, um die Durchführbarkeit einer kontinuierlichen intraoperativen Autoregulationsüberwachung aufzuzeigen und eine passagere Beeinträchtigung der Autoregulation während Klemmzeit nachzuweisen. Daher wurde entschieden den Studienzeitraum nicht erneut zu verlängern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein sehr spezifisches Kollektiv untersucht, nämlich Neugeborenen und Säuglinge unter einem Jahr, sodass eine Übertragbarkeit auf ältere Patientengruppen nur eingeschränkt möglich ist. Diese Arbeit beinhaltet die intraoperative Überwachung ab Beginn der Operation bis Ende der Hautnaht mit Fokus auf die Phase der passageren Änderung der zerebralen Perfusion durch Klemmung einer Karotisarterie. Die Funktion der zerebralen Autoregulation im präoperativen Verlauf, während der Narkoseeinleitung, sowie in der postoperativen, intensivmedizinischen Überwachung wurde nicht untersucht und bleibt unbekannt, wenngleich diese Phasen ebenfalls Einfluss auf das postoperative neurologische Outcome haben können.

Auch die Bedeutung der zu Grunde liegenden Erkrankung und Komorbiditäten auf die zerebrale Perfusion wurde nicht berücksichtigt oder untersucht. Durch Ausschluss von Eingriffen mit Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine

wurden die hämodynamisch instabileren Patienten nicht eingeschlossen, bei denen eine höhere Gefahr einer beeinträchtigten Autoregulation zu vermuten war. Ebenso wenig wurde der Faktor Anästhesie samt verabreichter Medikamente betrachtet, der eine erhebliche Änderung der Hämodynamik und somit auch der zerebralen Perfusion bewirken kann.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ein kontinuierliches intraoperatives Echtzeitmonitoring zerebraler Autoregulation bei Neugeborenen und Säuglingen kann erfolgreich durchgeführt werden und erlaubt die Detektion einer beeinträchtigten Autoregulation während der einseitigen Klemmung einer Karotisarterie im Rahmen des Eingriffs. Es bedarf weiterer Forschung, um den Einfluss des Verlusts der Autoregulation auf das neurologische Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen an diesen Patientengruppen zu untersuchen. Eine Anwendung bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sollte erprobt werden. Ebenfalls sind konsekutive Studien zur autoregulationsgesteuerten Hirnperfusionseinstellung gefragt.

Anhand der Studienergebnisse kann festgehalten werden, dass nicht nur das invasive Blutdruckmonitoring und die NIRS-Messung, sondern auch das dynamische Autoregulationsmonitoring das intraoperative Management der zerebralen Perfusion verbessern kann. Die bisherige Blutdruck- und NIRS-basierte Überwachung soll in Zukunft um eine autoregulationsorientierte, dynamische Blutdruckeinstellung ergänzt werden und somit die Sicherheit der Patienten verbessern. Ein für die Anwendung am Patienten zugelassenes Gerät zum zerebralen Autoregulationsmonitoring durch fortlaufende Kalkulation des CO_x existiert bisher nicht auf dem Markt.

Zukünftig lassen sich durch genauere Erkenntnisse zur zerebralen Autoregulation weitreichende Informationen zur Verbesserung der intraoperativen zerebralen Durchblutung gewinnen. Auf dem Gebiet des hypothermen Kreislaufstillstandes und der selektiven Hirnperfusion ist bisher

wenig zur zerebralen Perfusion bekannt, insbesondere hinsichtlich einer objektiven Steuerung derselben.

5 Zusammenfassung

Neurologische Komplikationen stellen nach wie vor eine der Hauptrisiken bei kinderherzchirurgischen Operationen dar. Zerebrale Autoregulation dient der Nivellierung arterieller Blutdruckschwankungen und Aufrechterhaltung einer gleichbleibenden Durchblutung des Gehirns. Dadurch wird eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sichergestellt und es werden gefährliche Zustände von Hyp- und Hyperperfusion vermieden.

Operationen am Aortenbogen mit Veränderungen der zerebralen Perfusion sind bei vielen verschiedenen angeborenen Herzfehlern notwendig. Über 15% aller angeborenen Herzfehler erfordern im Rahmen der Therapie operative Schritte, die zumindest eine vorübergehende Beeinträchtigung der zerebralen Durchblutung zur Folge haben. Bei Korrektur einer Aortenisthmusstenose wird regelhaft unter anderem die linksseitige Arteria carotis communis abgeklemmt, um eine erweiterte Anastomose anlegen zu können. Ähnliche Verhältnisse ergeben sich bei der Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig-Shunts. Zur Anlage einer Anastomose wird der Truncus brachiocephalicus geklemmt. Für die Dauer der Klemmung erfolgt die zerebrale Perfusion in beiden Fällen hauptsächlich über die kontralaterale Seite.

Die konstante Erfassung des arteriellen Blutdrucks, sowie der transkraniellen zerebralen Sauerstoffsättigung und Berechnung des daraus resultierenden linearen Korrelationskoeffizienten des Cerebral-Oximetry-Index (COx) dient der sensitiven Überwachung der zerebralen Autoregulation. Ein kontinuierliches intraoperatives Monitoring könnte eine Beeinträchtigung der Autoregulation während des Eingriffs aufzeigen. Ziel dieser Arbeit war es mit Hilfe des Cerebral-Oximetry-Index zu untersuchen, welchen Einfluss die intraoperative Klemmung einer der beiden Karotisarterien bei kinderherzchirurgischen Operationen auf die Autoregulation nimmt.

In einer prospektiven Studie wurde bei 14 Kindern im Neonatal- und Säuglingsalter während solcher Eingriffe ein Autoregulationsmonitoring durchgeführt. Ausgeschlossen wurden Operationen, bei denen eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kam, sowie Reoperationen.

Während der Klemmung einer Karotisarterie konnte eine Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation in 33,8% der Klemmzeit der ipsilateralen und in 30,1% der Klemmzeit der kontralateralen Hirnhemisphäre nachgewiesen werden. Es wurde kein signifikanter Unterschied des COx vor, während und nach der Klemmung festgestellt. Jedoch wurden interindividuell signifikant variierende COx-Level innerhalb der gesamten Kohorte festgestellt. Der arterielle Mitteldruck bei erhaltener zerebraler Autoregulation (COx < 0,4) war 61,8 mmHg (95% CI 60,7 – 62,9) auf der Seite der Klemmung und 62,9 mmHg (95% CI 61,9 – 63,9) auf der kontralateralen Seite. Unterdessen zeigte sich bei beeinträchtigter Autoregulation (COx > 0,4) ein mittlerer arterieller Blutdruck von 58,9 mmHg (95% CI 57,7 – 60,1, p <0,05) auf der geklemmten Seite und 56,0 mmHg (95% CI 54,8 – 57,3, p <0,05) auf der anderen.

Eine fortlaufende intraoperative Überwachung der zerebralen Autoregulation bei herzchirurgischen Eingriffen an Neugeborenen und Säuglingen ist durchführbar und ermöglicht eine Störung derselben durch Abklemmung einer der Karotisarterien zu detektieren.

6 Literaturverzeichnis

- Aaslid, R.; Lindegaard, K. F.; Sorteberg, W.; Nornes, H. (1989): Cerebral autoregulation dynamics in humans. In: *Stroke* 20 (1), S. 45–52. DOI: 10.1161/01.str.20.1.45.
- Adatia, Krishma; Geocadin, Romergryko G.; Healy, Ryan; Ziai, Wendy; Ponce-Mejia, Luciano; Anderson-White, Mirinda et al. (2018): Effect of Body Temperature on Cerebral Autoregulation in Acutely Comatose Neurocritically Ill Patients. In: *Critical care medicine* 46 (8), e733-e741. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003181.
- Arya, Bhawna; Bhat, Aarti; Vernon, Margaret; Conwell, Jeffrey; Lewin, Mark (2016): Utility of novel fetal echocardiographic morphometric measures of the aortic arch in the diagnosis of neonatal coarctation of the aorta. In: *Prenatal diagnosis* 36 (2), S. 127–134. DOI: 10.1002/pd.4753.
- Attwell, David; Buchan, Alastair M.; Charpak, Serge; Lauritzen, Martin; Macvicar, Brian A.; Newman, Eric A. (2010): Glial and neuronal control of brain blood flow. In: *Nature* 468 (7321), S. 232–243. DOI: 10.1038/nature09613.
- Bayliss, W. M. (1902): On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. In: *The Journal of physiology* 28 (3), S. 220–231. DOI: 10.1113/jphysiol.1902.sp000911.
- Blalock, Alfred; Taussig, Helen (1945): The Surgical Treatment Of Malformations Of The Heart. In: *JAMA* 128 (3), S. 189. DOI: 10.1001/jama.1945.02860200029009.
- Brady, Ken M.; Lee, Jennifer K.; Kibler, Kathleen K.; Easley, R. Blaine; Koehler, Raymond C.; Shaffner, Donald H. (2008): Continuous measurement of autoregulation by spontaneous fluctuations in cerebral perfusion pressure: comparison of 3 methods. In: *Stroke* 39 (9), S. 2531–2537. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.514877.
- Brady, Ken M.; Lee, Jennifer K.; Kibler, Kathleen K.; Smielewski, Piotr; Czosnyka, Marek; Easley, R. Blaine et al. (2007): Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared

- spectroscopy. In: *Stroke* 38 (10), S. 2818–2825. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485706.
- Brady, Ken M.; Mytar, Jennifer O.; Kibler, Kathleen K.; Hogue, Charles W.; Lee, Jennifer K.; Czosnyka, Marek et al. (2010a): Noninvasive autoregulation monitoring with and without intracranial pressure in the naive piglet brain. In: *Anesthesia and analgesia* 111 (1), S. 191–195. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181e054ba.
- Brady, Ken M.; Mytar, Jennifer O.; Lee, Jennifer K.; Cameron, Duke E.; Vricella, Luca A.; Thompson, W. Reid et al. (2010b): Monitoring cerebral blood flow pressure autoregulation in pediatric patients during cardiac surgery. In: *Stroke* 41 (9), S. 1957–1962. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.575167.
- Brady, Kenneth; Joshi, Brijen; Zweifel, Christian; Smielewski, Peter; Czosnyka, Marek; Easley, R. Blaine; Hogue, Charles W. (2010c): Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. In: *Stroke* 41 (9), S. 1951–1956. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.575159.
- Bragin, Denis E.; Statom, Gloria L.; Yonas, Howard; Dai, Xingping; Nemoto, Edwin M. (2014): Critical cerebral perfusion pressure at high intracranial pressure measured by induced cerebrovascular and intracranial pressure reactivity. In: *Critical care medicine* 42 (12), S. 2582–2590. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000655.
- Bratton, Susan L.; Chestnut, Randall M.; Ghajar, Jamshid; McConnell Hammond, Flora F.; Harris, Odette A.; Hartl, Roger et al. (2007): Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. In: *Journal of neurotrauma* 24 Suppl 1, S59-64. DOI: 10.1089/neu.2007.9987.
- Brown, Angus M.; Ransom, Bruce R. (2007): Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. In: *Glia* 55 (12), S. 1263–1271. DOI: 10.1002/glia.20557.

- Caldas, Juliana R.; Haunton, Victoria J.; Panerai, Ronney B.; Hajjar, Ludhmila A.; Robinson, Thompson G. (2018): Cerebral autoregulation in cardiopulmonary bypass surgery: a systematic review. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 26 (3), S. 494–503. DOI: 10.1093/icvts/ivx357.
- Cardim, D.; Griesdale, D. E. (2018): Near-infrared spectroscopy: unfulfilled promises. In: *British journal of anaesthesia* 121 (3), S. 523–526. DOI: 10.1016/j.bja.2018.05.058.
- Casati, Andrea; Fanelli, Guido; Pietropaoli, Paolo; Proietti, Rodolfo; Tufano, Rosalba; Danelli, Giorgio et al. (2005): Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. In: *Anesthesia & Analgesia* 101 (3), S. 740–747. DOI: 10.1213/01.ane.0000166974.96219.cd.
- Chiu, Hsin-Hui; Wang, Jou-Kou; Chen, Yih-Shang; Chiu, Ing-Sh; Chang, Chung-I; Lin, Ming-Tai et al. (2013): Long-Term Outcomes of Native Coarctation of the Aorta after Balloon Angioplasty or Surgical Aortoplasty in Newborns and Young Infants Less Than 3 Months of Age. In: *Acta Cardiologica Sinica* 29 (2), S. 168–174.
- Cold, G. E.; Jensen, F. T.; Malmros, R. (1977): The cerebrovascular CO₂ reactivity during the acute phase of brain injury. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 21 (3), S. 222–231. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1977.tb01213.x.
- Connolly, Heidi M.; Huston, John; Brown, Robert D.; Warnes, Carole A.; Ammash, Naser M.; Tajik, A. Jamil (2003): Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. In: *Mayo Clinic proceedings* 78 (12), S. 1491–1499. DOI: 10.4065/78.12.1491.
- Consonni, F.; Abate, M. G.; Galli, D.; Citerio, G. (2009): Feasibility of a continuous computerized monitoring of cerebral autoregulation in neurointensive care. In: *Neurocritical care* 10 (2), S. 232–240. DOI: 10.1007/s12028-008-9151-2.

- Czosnyka, M.; Smielewski, P.; Kirkpatrick, P.; Menon, D. K.; Pickard, J. D. (1996): Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. In: *Stroke* 27 (10), S. 1829–1834. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1829.
- Czosnyka, Marek; Brady, Ken; Reinhard, Matthias; Smielewski, Piotr; Steiner, Luzius A. (2009): Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. In: *Neurocritical care* 10 (3), S. 373–386. DOI: 10.1007/s12028-008-9175-7.
- Davis, M. J.; Donovitz, J. A.; Hood, J. D. (1992): Stretch-activated single-channel and whole cell currents in vascular smooth muscle cells. In: *The American journal of physiology* 262 (4 Pt 1), C1083-8. DOI: 10.1152/ajpcell.1992.262.4.C1083.
- Davis, M. J.; Hill, M. A. (1999): Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. In: *Physiological reviews* 79 (2), S. 387–423. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.2.387.
- Dawson, S. L.; Blake, M. J.; Panerai, R. B.; Potter, J. F. (2000): Dynamic but not static cerebral autoregulation is impaired in acute ischaemic stroke. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 10 (2), S. 126–132. DOI: 10.1159/000016041.
- Denault, André; Deschamps, Alain; Murkin, John M. (2007): A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. In: *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11 (4), S. 274–281. DOI: 10.1177/1089253207311685.
- Di Marco, Luigi Yuri; Farkas, Eszter; Martin, Chris; Venneri, Annalena; Frangi, Alejandro F. (2015): Is Vasomotion in Cerebral Arteries Impaired in Alzheimer's Disease? In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 46 (1), S. 35–53. DOI: 10.3233/JAD-142976.
- Dodge-Khatami, A.; Backer, C. L.; Mavroudis, C. (2000): Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year review. In: *Journal of cardiac surgery* 15 (6), S. 369–377. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2000.tb01295.x.
- Donnelly, Joseph; Budohoski, Karol P.; Smielewski, Peter; Czosnyka, Marek (2016): Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and

- clinical implications. In: *Critical care (London, England)* 20 (1), S. 129. DOI: 10.1186/s13054-016-1293-6.
- Durand, I.; Deverriere, G.; Thill, C.; Lety, A. S.; Parrod, C.; David, N. et al. (2015): Prenatal Detection of Coarctation of the Aorta in a Non-selected Population: A Prospective Analysis of 10 Years of Experience. In: *Pediatric cardiology* 36 (6), S. 1248–1254. DOI: 10.1007/s00246-015-1153-1.
- Easley, R. Blaine; Kibler, Kathleen K.; Brady, Kenneth M.; Joshi, Brijen; Ono, Masahiro; Brown, Charles; Hogue, Charles W. (2013): Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. In: *Neurological research* 35 (4), S. 344–354. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000145.
- Eckhauser, Aaron; South, Sarah T.; Meyers, Lindsay; Bleyl, Steven B.; Botto, Lorenzo D. (2015): Turner Syndrome in Girls Presenting with Coarctation of the Aorta. In: *The Journal of pediatrics* 167 (5), S. 1062–1066. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.002.
- Familiari, Alessandra; Morlando, Maddalena; Khalil, Asma; Sonesson, Sven-Erik; Scala, Carolina; Rizzo, Giuseppe et al. (2017): Risk Factors for Coarctation of the Aorta on Prenatal Ultrasound: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Circulation* 135 (8), S. 772–785. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024068.
- Faraci, F. M.; Heistad, D. D. (1990): Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. In: *Circulation research* 66 (1), S. 8–17. DOI: 10.1161/01.res.66.1.8.
- Fesseha, Assaf K.; Eidem, Benjamin W.; Dibardino, Daniel J.; Cron, Stanley G.; McKenzie, E. Dean; Fraser, Charles D. et al. (2005): Neonates with aortic coarctation and cardiogenic shock: presentation and outcomes. In: *The Annals of thoracic surgery* 79 (5), S. 1650–1655. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.11.023.

- Fog, M. (1938): THE RELATIONSHIP BETWEEN THE BLOOD PRESSURE AND THE TONIC REGULATION OF THE PIAL ARTERIES. In: *Journal of neurology and psychiatry* 1 (3), S. 187–197. DOI: 10.1136/jnnp.1.3.187.
- Germon, T. J.; Evans, P. D.; Barnett, N. J.; Wall, P.; Manara, A. R.; Nelson, R. J. (1999): Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. In: *British journal of anaesthesia* 82 (6), S. 831–837. DOI: 10.1093/bja/82.6.831.
- Gladman, Gordon; McCrindle, Brian W.; Williams, William G.; Freedom, Robert M.; Benson, Lee N. (1997): The modified blalock-taussig shunt: Clinical impact and morbidity in fallot's tetralogy in the current era. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 114 (1), S. 25–30. DOI: 10.1016/S0022-5223(97)70113-2.
- Gokina, Natalia I.; Park, Kristen M.; McElroy-Yaggy, Keara; Osol, George (2005): Effects of Rho kinase inhibition on cerebral artery myogenic tone and reactivity. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 98 (5), S. 1940–1948. DOI: 10.1152/jappphysiol.01104.2004.
- Hager, A. (2009): Hypertension in aortic coarctation. In: *Minerva cardioangiologica* 57 (6), S. 733–742.
- Hamel, Edith (2006): Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 100 (3), S. 1059–1064. DOI: 10.1152/jappphysiol.00954.2005.
- Harder, D. R. (1987): Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium. In: *Circulation research* 60 (1), S. 102–107. DOI: 10.1161/01.res.60.1.102.
- Hayashida, M.; Kin, N.; Tomioka, T.; Orii, R.; Sekiyama, H.; Usui, H. et al. (2004): Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. In: *British journal of anaesthesia* 92 (5), S. 662–669. DOI: 10.1093/bja/ae120.
- Iadecola, Costantino (2017): The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. In: *Neuron* 96 (1), S. 17–42. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.

- Ito, Hiroshi; Kanno, Iwao; Fukuda, Hiroshi (2005): Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. In: *Ann Nucl Med* 19 (2), S. 65–74. DOI: 10.1007/BF03027383.
- Jacobs, Jeffrey P.; Mayer, John E.; Mavroudis, Constantine; O'Brien, Sean M.; Austin, Erle H.; Pasquali, Sara K. et al. (2016): The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. In: *The Annals of thoracic surgery* 101 (3), S. 850–862. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.057.
- Jaeger, Matthias; Schuhmann, Martin U.; Soehle, Martin; Meixensberger, Jürgen (2006): Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity. In: *Critical care medicine* 34 (6), S. 1783–1788. DOI: 10.1097/01.CCM.0000218413.51546.9E.
- Jaeger, Matthias; Soehle, Martin; Schuhmann, Martin U.; Meixensberger, Jürgen (2012): Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 43 (8), S. 2097–2101. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659888.
- Jobsis, F. (1977): Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. In: *Science* 198 (4323), S. 1264–1267. DOI: 10.1126/science.929199.
- Johnson, Rosalyn P.; El-Yazbi, Ahmed F.; Takeya, Kosuke; Walsh, Emma J.; Walsh, Michael P.; Cole, William C. (2009): Ca²⁺ sensitization via phosphorylation of myosin phosphatase targeting subunit at threonine-855 by Rho kinase contributes to the arterial myogenic response. In: *The Journal of physiology* 587 (Pt 11), S. 2537–2553. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.168252.
- Joshi, Brijen; Brady, Kenneth; Lee, Jennifer; Easley, Blaine; Panigrahi, Rabi; Smielewski, Peter et al. (2010): Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. In: *Anesthesia and analgesia* 110 (2), S. 321–328. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c6fd12.

- Kaloostian, Paul; Robertson, Claudia; Gopinath, Shankar P.; Stippler, Martina; King, C. Christopher; Qualls, Clifford et al. (2012): Outcome prediction within twelve hours after severe traumatic brain injury by quantitative cerebral blood flow. In: *Journal of neurotrauma* 29 (5), S. 727–734. DOI: 10.1089/neu.2011.2147.
- Kapoor, Kanchan; Singh, Balbir; Dewan, Late Inder Jit (2008): Variations in the configuration of the circle of Willis. In: *Anatomical science international* 83 (2), S. 96–106. DOI: 10.1111/j.1447-073X.2007.00216.x.
- Karpawich, P. P.; Bush, C. P.; Antillon, J. R.; Amato, J. J.; Marbey, M. L.; Agarwal, K. C. (1985): Modified Blalock-Taussig shunt in infants and young children. Clinical and catheterization assessment. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 89 (2), S. 275–279.
- Kaushal, Sunjay; Backer, Carl L.; Patel, Jay N.; Patel, Shivani K.; Walker, Brandon L.; Weigel, Thomas J. et al. (2009): Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis. In: *The Annals of thoracic surgery* 88 (6), S. 1932–1938. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.035.
- Ko, Youngchai; Park, Jung Hyun; Yang, Mi Hwa; Ko, Sang-Bae; Han, Moon-Ku; Oh, Chang Wan et al. (2010): The significance of blood pressure variability for the development of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. In: *Stroke* 41 (11), S. 2512–2518. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595561.
- Krabbe-Hartkamp, M. J.; van der Grond, J.; Leeuw, F. E. de; Groot, J. C. de; Algra, A.; Hillen, B. et al. (1998): Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. In: *Radiology* 207 (1), S. 103–111. DOI: 10.1148/radiology.207.1.9530305.
- Lassen, N. A. (1959): Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. In: *Physiological reviews* 39 (2), S. 183–238. DOI: 10.1152/physrev.1959.39.2.183.
- Lassen, N. A. (1964): Autoregulation of Cerebral Blood Flow. In: *Circulation research* 15, SUPPL:201-4.

- Lindinger, A.; Schwedler, G.; Hense, H-W (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). In: *Klinische Padiatrie* 222 (5), S. 321–326. DOI: 10.1055/s-0030-1254155.
- Lindsay, Joseph (1988): Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall. In: *The American Journal of Cardiology* 61 (1), S. 182–184. DOI: 10.1016/0002-9149(88)91327-6.
- McCormick, P. W.; Stewart, M.; Goetting, M. G.; Dujovny, M.; Lewis, G.; Ausman, J. I. (1991): Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. In: *Critical care medicine* 19 (1), S. 89–97.
- Mchedlishvili, G. I. (1964): VASCULAR MECHANISMS PERTAINING TO THE INTRINSIC REGULATION OF THE CEREBRAL CIRCULATION. In: *Circulation* 30, S. 597–610. DOI: 10.1161/01.cir.30.4.597.
- Mchedlishvili, G. I.; Mitagvaria, N. P.; Ormotsadze, L. G. (1973): Vascular mechanisms controlling a constant blood supply to the brain ("autoregulation"). In: *Stroke* 4 (5), S. 742–750. DOI: 10.1161/01.str.4.5.742.
- McKenzie, E. Dean; Andropoulos, Dean B.; DiBardino, Dan; Fraser, Charles D. (2005): Congenital heart surgery 2005: the brain: it's the heart of the matter. In: *American journal of surgery* 190 (2), S. 289–294. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.05.029.
- McMullan, David Michael; Permut, Lester Cal; Jones, Thomas Kenny; Johnston, Troy Alan; Rubio, Agustin Eduardo (2014): Modified Blalock-Taussig shunt versus ductal stenting for palliation of cardiac lesions with inadequate pulmonary blood flow. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 147 (1), S. 397–401. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.052.
- Moerman, Anneliese; Hert, Stefan de (2017): Recent advances in cerebral oximetry. Assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy: myth or reality? In: *F1000Research* 6, S. 1615. DOI: 10.12688/f1000research.11351.1.

- Murkin, J. M.; Arango, M. (2009): Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. In: *British journal of anaesthesia* 103 Suppl 1, i3-13. DOI: 10.1093/bja/aep299.
- Murkin, John M.; Adams, Sandra J.; Novick, Richard J.; Quantz, Mackenzie; Bainbridge, Daniel; Iglesias, Ivan et al. (2007): Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. In: *Anesthesia and analgesia* 104 (1), S. 51–58. DOI: 10.1213/01.ane.0000246814.29362.f4.
- Newell, D. W.; Aaslid, R. (1992): Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. In: *Cerebrovascular and brain metabolism reviews* 4 (2), S. 122–143.
- Ohmae, Etsuko; Ouchi, Yasuomi; Oda, Motoki; Suzuki, Toshihiko; Nobesawa, Shuji; Kanno, Toshihiko et al. (2006): Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. In: *NeuroImage* 29 (3), S. 697–705. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.008.
- Ono, M.; Joshi, B.; Brady, K.; Easley, R. B.; Zheng, Y.; Brown, C. et al. (2012): Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. In: *British journal of anaesthesia* 109 (3), S. 391–398. DOI: 10.1093/bja/aes148.
- Ono, Masahiro; Brady, Kenneth; Easley, R. Blaine; Brown, Charles; Kraut, Michael; Gottesman, Rebecca F.; Hogue, Charles W. (2014): Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 147 (1), S. 483–489. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.069.
- Ono, Masahiro; Zheng, Yueying; Joshi, Brijen; Sigl, Jeffrey C.; Hogue, Charles W. (2013): Validation of a stand-alone near-infrared spectroscopy system for monitoring cerebral autoregulation during cardiac surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 116 (1), S. 198–204. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318271fb10.

- Payne, Stephen (2016): Cerebral autoregulation. Control of blood flow in the brain. Switzerland: Springer (SpringerBriefs in bioengineering). Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=4570792>.
- Pees, C.; Haas, N. A.; Lange, P. E. (1999): Klinische Diagnostik der Aortenisthmusstenose. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 124 (45), S. 1329–1334. DOI: 10.1055/s-2007-1024538.
- Peterson, Eric C.; Wang, Zhengfeng; Britz, Gavin (2011): Regulation of cerebral blood flow. In: *International Journal of Vascular Medicine* 2011, S. 823525. DOI: 10.1155/2011/823525.
- Ralovich, Kristóf; Itu, Lucian; Vitanovski, Dime; Sharma, Puneet; Ionasec, Razvan; Mihalef, Viorel et al. (2015): Noninvasive hemodynamic assessment, treatment outcome prediction and follow-up of aortic coarctation from MR imaging. In: *Medical physics* 42 (5), S. 2143–2156. DOI: 10.1118/1.4914856.
- Rosengarten, B.; Huwendiek, O.; Kaps, M. (2001): Neurovascular coupling and cerebral autoregulation can be described in terms of a control system. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 27 (2), S. 189–193. DOI: 10.1016/S0301-5629(00)00332-X.
- Rothwell, Peter M. (2010): Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. In: *The Lancet* 375 (9718), S. 938–948. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60309-1.
- Rumman, Rawan K.; Nickel, Cheri; Matsuda-Abedini, Mina; Lorenzo, Armando J.; Langlois, Valerie; Radhakrishnan, Seetha et al. (2015): Disease Beyond the Arch: A Systematic Review of Middle Aortic Syndrome in Childhood. In: *American journal of hypertension* 28 (7), S. 833–846. DOI: 10.1093/ajh/hpu296.
- Schwarz, G.; Litscher, G.; Kleinert, R.; Jobstmann, R. (1996): Cerebral oximetry in dead subjects. In: *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 8 (3), S. 189–193. DOI: 10.1097/00008506-199607000-00001.

- Sípek, A.; Gregor, V.; Hudáková, J.; Horáček, J.; Klaschka, J.; Skibová, J. et al. (2010): Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic--current data. In: *Ceska gynekologie* 75 (3), S. 221–242.
- Smielewski, P.; Czosnyka, M.; Steiner, L.; Belestri, M.; Piechnik, S.; Pickard, J. D. (2005): ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma. In: *Acta neurochirurgica. Supplement* 95, S. 43–49.
- Smielewski, Peter; Czosnyka, Zofia; Kasprowicz, Magdalena; Pickard, John D.; Czosnyka, Marek (2012): ICM+: a versatile software for assessment of CSF dynamics. In: *Acta neurochirurgica. Supplement* 114, S. 75–79. DOI: 10.1007/978-3-7091-0956-4_13.
- Smith, Brendan; Vu, Eric; Kibler, Kathleen; Rusin, Craig; Easley, Ronald B.; Andropoulos, Dean et al. (2017): Does hypothermia impair cerebrovascular autoregulation in neonates during cardiopulmonary bypass? In: *Paediatric anaesthesia* 27 (9), S. 905–910. DOI: 10.1111/pan.13194.
- Spronck, Bart; Martens, Esther G. H. J.; Gommer, Erik D.; van de Vosse, Frans N. (2012): A lumped parameter model of cerebral blood flow control combining cerebral autoregulation and neurovascular coupling. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 303 (9), H1143-53. DOI: 10.1152/ajpheart.00303.2012.
- St Louis, James D.; Bannan, Mary M.; Lutin, William A.; Wiles, Henry B. (2007): Surgical strategies and outcomes in patients with Shone complex: a retrospective review. In: *The Annals of thoracic surgery* 84 (4), 1357-62; discussion 1362-3. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.05.003.
- Strandgaard, Svend; Sigurdsson, Sigurdur T. (2008): Point:Counterpoint: Sympathetic activity does/does not influence cerebral blood flow. Counterpoint: Sympathetic nerve activity does not influence cerebral blood flow. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 105 (4), 1366-7; discussion 1367-8. DOI: 10.1152/jappphysiol.90597.2008a.
- Strebel, S.; Lam, A. M.; Matta, B.; Mayberg, T. S.; Aaslid, R.; Newell, D. W. (1995): Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane,

- desflurane, and propofol anesthesia. In: *Anesthesiology* 83 (1), S. 66–76. DOI: 10.1097/00000542-199507000-00008.
- Tálosi, Gyula; Katona, Márta; Rácz, Katalin; Kertész, Erzsébet; Onozó, Beáta; Túri, Sándor (2004): Prostaglandin E1 treatment in patent ductus arteriosus dependent congenital heart defects. In: *Journal of perinatal medicine* 32 (4), S. 368–374. DOI: 10.1515/JPM.2004.069.
- Taylor, R. H.; Burrows, F. A.; Bissonnette, B. (1992): Cerebral pressure-flow velocity relationship during hypothermic cardiopulmonary bypass in neonates and infants. In: *Anesthesia and analgesia* 74 (5), S. 636–642. DOI: 10.1213/00000539-199205000-00003.
- Tiecks, F. P.; Lam, A. M.; Aaslid, R.; Newell, D. W. (1995): Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. In: *Stroke* 26 (6), S. 1014–1019. DOI: 10.1161/01.str.26.6.1014.
- Tzeng, Yu-Chieh; Ainslie, Philip N. (2014): Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. In: *European journal of applied physiology* 114 (3), S. 545–559. DOI: 10.1007/s00421-013-2667-y.
- van Lieshout, Johannes J.; Secher, Niels H. (2008): Point:Counterpoint: Sympathetic activity does/does not influence cerebral blood flow. Point: Sympathetic activity does influence cerebral blood flow. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 105 (4), S. 1364–1366. DOI: 10.1152/jappphysiol.90597.2008.
- van Mook, Walther NKA; Rennenberg, Roger JMW; Schurink, Geert Willem; van Oostenbrugge, Robert Jan; Mess, Werner H.; Hofman, Paul am; Leeuw, Peter W. de (2005): Cerebral hyperperfusion syndrome. In: *The Lancet Neurology* 4 (12), S. 877–888. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70251-9.
- Vergales, Jeffrey; Gangemi, James; Rhueban, Karen; Lim, D. (2013): Coarctation of the Aorta - The Current State of Surgical and Transcatheter Therapies. In: *CCR* 9 (3), S. 211–219. DOI: 10.2174/1573403X113099990032.

- Vriend, Joris W. J.; Zwinderman, Aeiko H.; Groot, Eric de; Kastelein, John J. P.; Bouma, Berto J.; Mulder, Barbara J. M. (2005): Predictive value of mild, residual descending aortic narrowing for blood pressure and vascular damage in patients after repair of aortic coarctation. In: *European heart journal* 26 (1), S. 84–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi004.
- Watzman, H. M.; Kurth, C. D.; Montenegro, L. M.; Rome, J.; Steven, J. M.; Nicolson, S. C. (2000): Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. In: *Anesthesiology* 93 (4), S. 947–953. DOI: 10.1097/00000542-200010000-00012.
- Willie, Christopher K.; Tzeng, Yu-Chieh; Fisher, Joseph A.; Ainslie, Philip N. (2014): Integrative regulation of human brain blood flow. In: *The Journal of physiology* 592 (5), S. 841–859. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.268953.
- Wisotzkey, Bethany L.; Hornik, Christoph P.; Green, Amanda S.; Barker, Piers C. A. (2015): Comparison of invasive and non-invasive pressure gradients in aortic arch obstruction. In: *Cardiology in the young* 25 (7), S. 1348–1357. DOI: 10.1017/S1047951114002522.
- Wong, Sze Choong; Burgess, Trent; Cheung, Michael; Zacharin, Margaret (2014): The prevalence of turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta. In: *The Journal of pediatrics* 164 (2), S. 259–263. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.09.031.
- Yoshitani, K.; Kawaguchi, M.; Iwata, M.; Sasaoka, N.; Inoue, S.; Kurumatani, N.; Furuya, H. (2005): Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. In: *British journal of anaesthesia* 94 (3), S. 341–346. DOI: 10.1093/bja/aei046.
- Zlokovic, Berislav V. (2008): The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. In: *Neuron* 57 (2), S. 178–201. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Sektion Chirurgie angeborener Herzfehler - Kinderherzchirurgie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Ch. Schlensak durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Ch. Haller in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Ch. Schlensak. Die konkrete Planung des Ablaufs und die Umsetzung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dr. R. Berger, hierbei entfallen relevante Anteile der konkreten Planung des Studienablaufs auf mich.

Die Messungen und deren Nachbearbeitung wurden von mir in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Berger durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte zusammen mit Herrn Dr. Berger.

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

Tübingen, den 12.01.2024

Sebastian Ewert

8 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Schlensak, Ärztlicher Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und Ordinarius für Herzchirurgie an der Universitätsklinik Tübingen, bedanken, der mir diese Arbeit anvertraut hat.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Berger für die hervorragende Betreuung der Arbeit, sowie seine ständige Hilfsbereitschaft. Die freundschaftliche Zusammenarbeit während der Planung und Auswertung der Messungen war ausgesprochen lehrreich und fruchtbar.

Zu guter Letzt möchte ich ein herzliches Dankeschön an meine Familie richten, der diese Doktorarbeit gewidmet ist. Sie hat mich fortlaufend motiviert und unterstützt, meine Dissertation zu vollenden.