

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

**Postoperativer Sauerstoffmetabolismus,  
Mikrozirkulation und Makrozirkulation im  
Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior  
bei Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern**

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

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

**vorgelegt von**

**Schöne, Mirjam Paula**

**Promotionsjahr 2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation: 07.08.2019

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Übersichtlichkeit wurde auf die Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Die verwendeten Formulierungen gelten in gleicher Weise für beide Geschlechter und für diejenigen, die sich keinem der beiden Geschlechter zuordnen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Angeborene Herzfehler und Notwendigkeit des Neuromonitorings.....	1
1.2	Pathophysiologie angeborener Herzfehler .....	2
1.3	Postoperative Hämodynamik angeborener Herzfehler.....	3
1.4	Neurologisches Outcome von Patienten mit angeborenen Herzfehlern	5
1.5	Methoden des Neuromonitoring .....	10
1.6	Cerebraler Blutfluss und Autoregulation.....	14
1.7	Fragestellungen und Zielsetzung der Studie .....	18
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>20</b>
2.1	Studiendesign .....	20
2.2	Studienablauf .....	20
2.3	Patientenkollektiv .....	22
2.4	Datenerhebung .....	24
2.5	Errechnete Parameter des cerebralen Sauerstoffmetabolismus .....	32
2.6	O2C-Messmethode .....	36
2.7	Die Methode der Dopplersonographie.....	43
2.8	Statistische Auswertung .....	50
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
3.1	Vergleich der O2C-Messungen an der rechten und linken Stirnseite ..	54
3.2	Patientenkollektiv der verschiedenen Gruppen .....	55
3.3	Vergleich von Parametern der Gesamtkörperhämodynamik, der cerebralen Makro- und Mikrozirkulation sowie des cerebralen Sauerstoffmetabolismus der verschiedenen Gruppen .....	57
3.4	Korrelationen zwischen Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation sowie cerebralem Sauerstoffmetabolismus.....	69

3.5	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	75
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>77</b>
4.1	Parameter der Gesamtkörperhämodynamik .....	78
4.2	Parameter der cerebralen Makrozirkulation – die Methode der Dopplersonographie.....	80
4.3	Parameter der cerebralen Mikrozirkulation und des cerebralen Sauerstoffmetabolismus – die O2C-Messmethode .....	83
4.4	Korrelationen zwischen Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation .....	88
4.5	Hauptaussagen der vorliegenden Arbeit .....	89
4.6	Limitationen und weiterführende Forschungsansätze .....	91
4.7	Schlussfolgerung.....	93
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>95</b>
<b>I</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>98</b>
<b>II</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>111</b>
<b>III</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift</b> .....	<b>123</b>
<b>IV</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>124</b>
<b>V</b>	<b>Lebenslauf</b> ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1	Faktoren zur Risikomodifikation neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern .....	8
Tab. 2	Erhobene Daten .....	22
Tab. 3	Gruppeneinteilung der Patienten.....	24
Tab. 4	Messparameter Mikrozirkulation und Sauerstoffmetabolismus Stirn rechts und links .....	54
Tab. 5	Patientendaten .....	55
Tab. 6	Messdaten.....	57
Tab. 7	RACHS-Score <sup>[74]</sup> .....	111

Tab. 8 Vergleich der Messwerte der Stirn rechts und Stirn links der verschiedenen Gruppen .....	115
---	-----

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Zusammenhang zwischen Schwere der angeborenen Herzfehler und neurologischen Beeinträchtigungen <sup>[166]</sup> .....	6
Abb. 2 Cerebrovaskuläre Autoregulation <sup>[82]</sup> .....	16
Abb. 3 Das O2C-Gerät während einer Messung .....	30
Abb. 4 Tiefe Messsonde .....	30
Abb. 5 Ultraschallgerät z.one pro .....	31
Abb. 6 Schallkopf C10-3 .....	31
Abb. 7 Schematische Darstellung der Dopplersonographie der A. cerebri anterior <sup>[66]</sup> .....	32
Abb. 8 Dopplersonographische Messung der A. cerebri anterior .....	33
Abb. 9 Einfluss der Separation auf die Eindringtiefe <sup>[87]</sup> .....	39
Abb. 10 Blutvolumen im mikrovaskulären Stromgebiet <sup>[87]</sup> .....	42
Abb. 11 Lichtausbreitung im Gewebe: Messparameter des O2C durch Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie <sup>[87]</sup> .....	43
Abb. 12 Physiologische cerebrale pulsatile Flusskurve .....	48
Abb. 13 Systemic Blood Pressure Index (SPI) .....	60
Abb. 14 Resistance Index (ACA RI) .....	62
Abb. 15 Pulsatility Index (ACA PI) .....	62
Abb. 16 Maximale systolische Flussgeschwindigkeit (ACA SS) .....	63
Abb. 17 Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (ACA ED) .....	64
Abb. 18 Time average maximum velocity (ACA TAmx) .....	64
Abb. 19 Time average minimum velocity (ACA TAmn) .....	65
Abb. 20 Cerebraler mikrovaskulärer Blutfluss (cFlow) .....	66
Abb. 21 Cerebrale Blutflussgeschwindigkeit (cVelocity) .....	66
Abb. 22 Cerebrale Sauerstoffsättigung (cSO <sub>2</sub> ) .....	67
Abb. 23 Cerebrale Hämoglobinmenge (cHb) .....	68
Abb. 24 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index	

und Resistance Index.....	69
Abb. 25 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index und Pulsatility Index .....	70
Abb. 26 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index und cerebralem mikrovaskulären Blutfluss.....	71
Abb. 27 Korrelation zwischen Resistance Index und cerebralem mikrovaskulärem Blutfluss.....	72
Abb. 28 Korrelation zwischen Pulsatility Index und cerebralem mikrovaskulärem Blutfluss.....	73
Abb. 29 Korrelation zwischen arterieller und cerebraler Hämoglobinmenge ....	74
Abb. 30 Korrelation zwischen arterieller und cerebraler Sauerstoffsättigung ...	74
Abb. 31 Mittlerer arterieller Druck (MAD) .....	116
Abb. 32 Arterielle Hämoglobinmenge (aHb).....	116
Abb. 33 Arterielle Laktatmenge (Laktat) .....	117
Abb. 34 Arterielle Sauerstoffsättigung (aSO <sub>2</sub> ) .....	117
Abb. 35 Zentral-venöse Sauerstoffsättigung (ZVS) .....	118
Abb. 36 Partielle cerebrale Sauerstoffgewebsextraktion (cFTOE) .....	118
Abb. 37 Arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz (acSO <sub>2</sub> ) .....	119
Abb. 38 Arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO <sub>2</sub> ) .....	119
Abb. 39 Annähernder cerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO <sub>2</sub> ).....	120
Abb. 40 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index und cerebraler mikrovaskulärer Blutflussgeschwindigkeit .....	120
Abb. 41 Korrelation zwischen Resistance Index und cerebraler mikrovaskulärer Blutflussgeschwindigkeit .....	121
Abb. 42 Korrelation zwischen Pulsatility Index und cerebraler mikrovaskulärer Blutflussgeschwindigkeit .....	121

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A. cerebri anterior	Arteria cerebri anterior
acDO <sub>2</sub>	arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz
acSO <sub>2</sub>	arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz
aCMRO <sub>2</sub>	cerebral metabolic rate of oxygen (englisch), annähernder cerebraler Sauerstoffumsatz
aHb	arterieller Hämoglobinwert
ASD	Vorhofseptumdefekt
aSO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
AU	arbitrary units
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
BIS	Bispektralindex
BT-Shunt	Blalock-Taussig-Shunt
cFlow	relativer cerebraler mikrovaskulärer Blutfluss
cFTOE	cerebral fractional tissue oxygen extraction (englisch), cerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion
CBP-Zeit	Cardiopulmonale Bypasszeit
cSO <sub>2</sub>	absolute cerebrale Sauerstoffsättigung
cVelocity	cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit
DHCA	deep hypothermic circulatory arrest
ED	enddiastolische Flussgeschwindigkeit
EEG	Elektroenzephalographie
HLHS	Hypoplastisches Links-Herz-Syndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IF	Interferon
IP-10	Interferon-gamma induced protein 10
ISTA	Aortenisthmusstenose
MAD	mittlerer arterieller Druck
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O2C	Oxygen to see



OP	Operation
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PDA	persistierender Duktus arteriosus Botalli
PFO	persistierendes Foramen Ovale
PI	Pulsatility Index (englisch), Pulsatilitätsindex
PS	Pulmonalstenose
RACHS	Risk Adjusted classification for Congenital Heart Surgery
rHb	relativer cerebraler Hämoglobingehalt
RI	Resistance Index (englisch), Widerstandsindex
RR	arterieller Blutdruck
SPI	Systemic Blood Pressure Index (englisch), systemischer Druckindex
SS	maximale Systolische Flussgeschwindigkeit
TAm <sub>ax</sub>	Time average maximum velocity (englisch), maximale Flussgeschwindigkeit
TAm <sub>in</sub>	time average minimum velocity (englisch), minimale Flussgeschwindigkeit
TGA	Transposition der großen Arterien
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TOF	Fallot-Tetralogie
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VIS	vasoactive inotropic score (englisch), Inotropiescore
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVS	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
%	Prozent

## Formelzeichenverzeichnis

lateinische und griechische Buchstaben

Formelzeichen	Einheit	Bedeutung
acDO <sub>2</sub>	ml/dl	arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz
acSO <sub>2</sub>	%	arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz
aCMRO <sub>2</sub>	AU	annähernder cerebraler Sauerstoffumsatz
aHb	g/dl	arterielle Hämoglobinmenge
aSO <sub>2</sub>	%	arterielle Sauerstoffsättigung
C	m/s	Schallgeschwindigkeit im Gewebe, 1560 m/s
CaO <sub>2</sub>	ml/dl	arterieller Sauerstoffgehalt
CcO <sub>2</sub>	ml/dl	cerebraler Sauerstoffgehalt
CBP-Zeit	min	cardiopulmonale Bypasszeit
cFlow	AU	relativer cerebraler mikrovaskulärer Blutfluss
cFTOE	-	cerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion
cHb	AU	relative cerebrale Hämoglobinmenge
cSO <sub>2</sub>	%	cerebrale Sauerstoffsättigung
cVelocity	AU	relative cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit
ED	cm/s	enddiastolische Flussgeschwindigkeit
fd	kHz	Dopplerverschiebung
f0	MHz	Sendefrequenz
Laktat	mmol/l	Laktat-Wert
MAD	mmHg	mittlerer arterieller Blutdruck
N	-	Anzahl der Erythrozyten
PaCO <sub>2</sub>	mmHg	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	mmHg	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PcO <sub>2</sub>	mmHg	cerebraler Sauerstoffpartialdruck
RR	mmHg	arterieller Blutdruck
SS	cm/s	maximale systolische Flussgeschwindigkeit
t	s	Zeit
TAMin	cm/s	Time average minimum velocity

TAm <sub>ax</sub>	cm/s	Time average maximum velocity
TAV	cm/s	Time average velocity
v	cm/s	Geschwindigkeit
V	m/s	Erythrozytengeschwindigkeit
ZVS	%	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
θ	° (Grad)	Winkel zwischen einfallendem Ultraschall und Blutströmungsrichtung

dimensionslose Kenngrößen

<b>Formelzeichen</b>	<b>Einheit</b>	<b>Bedeutung</b>
PI	-	Pulsatility Index
RI	-	Resistance Index
SPI	-	Systemic Blood Pressure Index
PH	-	PH-Wert, (potentia hydrojeni)
VIS	-	Vasoactive-inotropic Score

# **1 Einleitung**

## **1.1 Angeborene Herzfehler und Notwendigkeit des Neuromonitorings**

Weltweit wird etwa jedes hundertste Neugeborene mit einem angeborenen Herzfehler geboren<sup>[14, 65, 165]</sup>. Unter allen angeborenen Fehlbildungen stellen Herzfehler die führende Ursache für Mortalität dar<sup>[133]</sup>. Seit der ersten erfolgreichen operativen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers im Jahr 1953 hat sich die Lebenserwartung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern erheblich gesteigert<sup>[162]</sup>. Operative, kathetergestützte und medikamentöse Therapieformen gehören heute zum therapeutischen Standard<sup>[162]</sup>. Auch für die komplexen Herzfehler, wie zum Beispiel das Hypoplastische Links-Herz-Syndrom (HLHS), ist ein Überleben über das Kindesalter hinaus heute üblich<sup>[106, 144]</sup>. Die Reduktion der Mortalität und Morbidität beruht unter anderem auf Fortschritten in den Bereichen Operationstechnik, extrakorporaler Kreislaufunterstützung, Transplantationsmedizin, hochauflösender Bildgebung sowie verbesserter perioperativer Überwachung und Nachsorge<sup>[162]</sup>. Besondere Bedeutung wird dabei der Stabilisierung instabiler Neugeborener mittels Prostaglandin-Therapie oder Ballon-Septostomie und der frühzeitigen operativen Korrektur bzw. Palliation angeborener Herzfehler zugeschrieben<sup>[162]</sup>. Über 90 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern erreichen heute das Erwachsenenalter<sup>[67]</sup>. Bei Kindern mit HLHS, die nach heutigen Standards operiert werden, wird von einer 30-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 85 % ausgegangen<sup>[125]</sup>. Da die Zahl Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern stetig zunimmt, gewinnt die Frage nach dem Outcome der Patienten immer mehr an Bedeutung<sup>[104, 162]</sup>. Neben Herzinsuffizienz, reduzierter körperlicher Belastbarkeit, Arrhythmien, Bluthochdruck, Thrombembolien und Schlaganfällen zählen auch Leberfibrose, Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, Epilepsie, Angststörungen und Depressionen zu den häufigen Komorbiditäten<sup>[15, 16, 49, 81, 86, 102, 157, 162]</sup>. Besondere Bedeutung kommt auch dem neurologischen Outcome der Patienten zu, da bis zu 55 % der Kinder neurologische Auffälligkeiten zeigen<sup>[68, 96, 101]</sup>: Im Vergleich mit

gesunden Gleichaltrigen zeigen Kinder mit angeborenen Herzfehlern häufiger Entwicklungsverzögerungen, grobmotorische Anomalien, Lern-, Sprach-, und Verhaltensstörungen, impulsives Verhalten sowie soziale Defizite<sup>[104, 162]</sup>. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines Neuromonitorings präoperativ, intraoperativ und postoperativ auf der Intensivstation, um Schaden am Gehirn durch geeignete Therapiemaßnahmen zu vermeiden. Darüber hinaus könnte eine Risikostratifizierung der Patienten anhand genetischer Faktoren, Bildgebung, neurologischem Status und Komorbiditäten die Früherkennung, Überwachung und supportive Therapie neurologischer Entwicklungsstörungen erleichtern<sup>[104, 105]</sup>.

Bei einem Teil der Patienten mit korrigierten angeborenen Herzfehlern scheint sich der Gesundheitsstatus nicht von dem der Gesamtbevölkerung zu unterscheiden<sup>[34, 99]</sup>. Patienten mit zyanotischen Herzfehlern zeigen jedoch häufig eine begrenzte körperliche Leistungsfähigkeit<sup>[23, 79]</sup>. Moderate körperliche Aktivität wird jedoch auch von Patienten mit palliierten komplexen Herzfehlern toleriert, wodurch die Teilnahme an den meisten Aktivitäten des täglichen Lebens ermöglicht wird<sup>[23]</sup>.

## **1.2 Pathophysiologie angeborener Herzfehler**

Der folgende Abschnitt dient lediglich einem kurzen Überblick über die gängigen angeborenen Herzfehler und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Zur ausführlichen Lektüre verweise ich auf Bücher der Kinderkardiologie.

Angeborene Herzfehler werden in zyanotische und azyanotische Herzfehler eingeteilt. Eine Zyanose entsteht durch die Beimischung venösen Blutes in die arterielle Strombahn, sodass 100ml Blut mehr als 5g desoxygeniertes Hämoglobin enthalten<sup>[56]</sup>.

Zu den azyanotischen Herzfehlern zählen der Vorhofseptumdefekt (ASD), das persistierende Foramen ovale (PFO), der Ventrikelseptumdefekt (VSD), der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD), der persistierende Duktus arteriosus (PDA), die Aortenstenose und die postduktale Aortenisthmusstenose (ISTA)<sup>[56]</sup>. Zu den obstruktiven azyanotischen Herzfehlern zählen die

postduktale ISTA sowie die Aortenstenose<sup>[56]</sup>. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung können in der Regel alle azyanotischen Herzfehler operativ korrigiert werden<sup>[151]</sup>.

Zu den zyanotischen Herzfehlern werden unter anderem die Fallot-Tetralogie (TOF), die Transposition der großen Gefäße (TGA), die Pulmonalatresie (PA), die Trikuspidalatresie und das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) gezählt<sup>[4]</sup>. Ein Rechts-links-Shunt findet sich bei TOF, TGA, HLHS und Trikuspidalatresie<sup>[4]</sup>. Weiter unterteilt werden die zyanotischen Herzfehler in biventrikuläre und univentrikuläre Herzfehler. TOF und TGA zählen zu den biventrikulären Herzfehlern. Die univentrikulären Herzen stellen eine inhomogene Gruppe angeborener Herzfehler dar, wie zum Beispiel HLHS und Trikuspidalatresie, bei denen keine zwei Ventrikel mit Einfluss- und Ausflusstrakt vorhanden sind<sup>[4, 52, 90]</sup>. Als funktionell univentrikuläre Herzfehler werden Herzfehler bezeichnet, bei denen eine Zwei-Kammer-Korrektur nicht möglich erscheint<sup>[52]</sup>. Univentrikuläre Herzen resultieren in einer Mischung systemvenösen und pulmonalvenösen Blutes auf Vorhof- oder Kammerebene und der singuläre Ventrikel versorgt sowohl Körper- als auch Lungenkreislauf<sup>[52]</sup>. Univentrikuläre Herzfehler können in der Regel nur palliativ operiert werden. Eine Kreislauftrennung erfordert mehrere palliative Operationsschritte.

### **1.3 Postoperative Hämodynamik angeborener Herzfehler**

Die meisten angeborenen Herzfehler erfordern eine frühzeitige operative Korrektur um eine Fehlbelastung des Herzens, eine Schädigung der Lungenstrombahn oder andere konsekutiv auftretende Komplikationen zu vermeiden<sup>[127]</sup>. Kinder mit zyanotischen Herzfehlern zeigen auf Grund der niedrigen arteriellen Sauerstoffsättigung eine kompensatorische Erhöhung des Hämatokrits und Hämoglobinwertes<sup>[51]</sup>. Bei intakter Erythropoese besteht eine inverse Korrelation zwischen arterieller Sauerstoffsättigung und Hämoglobin beziehungsweise Hämatokrit<sup>[51]</sup>.

Grundsätzlich können korrigierbare und palliierbare Herzfehler unterschieden werden. Eine Korrekturoperation erfordert zwei funktionsfähige Herzkammern mit intakter Ein- und Ausstrombahn sowie ausreichend entwickelte

AV-Klappen<sup>[127]</sup>. Die Blutflüsse im Herzen und im kleinen und großen Kreislauf nach der Korrekturoperation gleichen denen gesunder Menschen<sup>[16]</sup>. Man spricht von einer biventrikulären Korrektur<sup>[16]</sup>.

Wenn keine anatomische Trennung der Kreisläufe möglich oder nur eine Herzkammer ausgebildet ist, können palliative Operationen zur Entlastung des Herzens und zur Beseitigung der Zyanose durchgeführt werden<sup>[16, 127]</sup>. Ziel der palliativen Operationen, meist bestehend aus zwei bis drei Teilschritten, ist die Trennung von Körper- und Lungenkreislauf<sup>[16, 90]</sup>. Dieses Ziel wird durch Herstellung der Fontan-Zirkulation erreicht, bei der das gesamte venöse Blut aus der oberen und unteren Hohlvene direkt in die rechte Lungenarterie geleitet wird<sup>[90, 127]</sup>. Die Lungendurchblutung erfolgt passiv und durch den Unterdruck bei der Inspiration<sup>[127]</sup>. Der singuläre Ventrikel pumpt das oxygenierte Blut in den Körperkreislauf<sup>[127]</sup>. Aus der physiologischen Parallelschaltung wird eine Reihenschaltung des Lungen- und Körperkreislaufs. Zur Stabilisierung des Kindes in der Neugeborenenperiode wird, insbesondere beim hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) im Rahmen der Norwood-Operation, die Anlage eines modifizierten Balock-Taussig-Shunts (BT-Shunt) erforderlich<sup>[127]</sup>. Der BT-Shunt besteht aus einem GoreTex-Röhrchen, das zwischen der A. subclavia oder dem Truncus brachiocephalicus und der rechten Pulmonalarterie eingesetzt wird und so die Lungendurchblutung gewährleistet<sup>[125, 127]</sup>. Alternativ kann auch ein Sano-Shunt zwischen rechtsventrikulärem Ausflusstrakt und Pulmonalarterie angelegt werden<sup>[127]</sup>. Der modifizierte BT-Shunt kommt auch bei anderen Herzfehlern mit verminderter Lungendurchblutung, wie zum Beispiel der Pulmonalatresie oder der Fallot-Tetralogie, zum Einsatz<sup>[16, 127]</sup>. Die Lungendurchblutung über den BT-Shunt erfolgt kontinuierlich während des gesamten Herzzykluses<sup>[35]</sup>. Nach Einsatz des BT-Shunts sinkt deshalb der diastolische Blutdruck<sup>[125]</sup>. Da die Durchblutung des Myokards über die Koronararterien hauptsächlich in der Diastole erfolgt, kann der niedrige diastolische Druck zu einer Minderversorgung des Myokards führen<sup>[35]</sup>.

Im Alter von 3-6 Monaten wird als zweiter Operationsschritt die bidirektionale Glenn-Operation durchgeführt, bei der die V. cava superior mit der

A. pulmonalis dextra anastomosiert wird<sup>[127]</sup>. Die vollständige Kreislaufftrennung mit Anlage der unteren cavopulmonalen Anastomose erfolgt erst im Alter von zwei bis vier Jahren (Fontan-OP)<sup>[127]</sup>.

## **1.4 Neurologisches Outcome von Patienten mit angeborenen Herzfehlern**

Patienten mit angeborenen Herzfehlern haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen<sup>[68, 105]</sup>. Die Mechanismen der Gehirnschädigung beinhalten angeborene Fehlbildungen, ischämische, embolische, inflammatorische, exzitotoxische und Reperfusionsschäden<sup>[62]</sup>. Histopathologisch können hypoxisch-ischämische Schäden zur Apoptose und Nekrose von Zellen führen<sup>[62]</sup>. Die multiplen Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung der Kinder lassen sich in angeborene und modifizierbare Faktoren unterteilen<sup>[67]</sup>.

### **Angeborene Risikofaktoren**

Es besteht eine Assoziation angeborener Herzfehler mit angeborenen Gehirnfehlbildungen wie Corpus callosum Agenesie, Holoprosenzephalie, Mikrozephalie und Lissenzephalie<sup>[46, 77, 128]</sup>. Auch die Assoziation angeborener Herzfehler mit genetischen Syndromen wie Down-Syndrom oder Monosomie 22q11.2 bildet die Grundlage für Entwicklungsverzögerungen<sup>[21, 105]</sup>. Wernovsky et al.<sup>[173]</sup> konnten eine positive Korrelation zwischen der Schwere der angeborenen Herzfehler und einer erhöhten Inzidenz neurologischer Beeinträchtigungen nachweisen. Diese ist in Abb. 1 veranschaulicht:



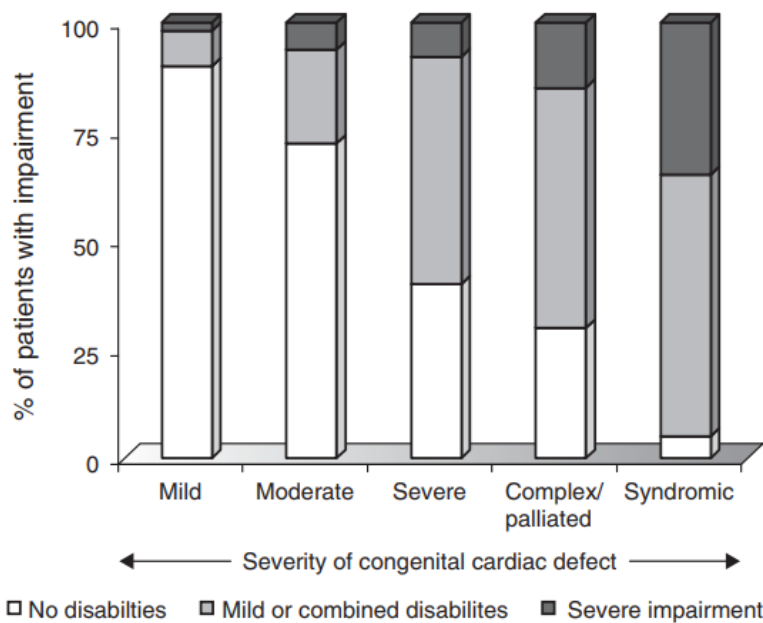


Abb. 1 Zusammenhang zwischen Schwere der angeborenen Herzfehler und neurologischen Beeinträchtigungen<sup>[173]</sup>

Univentrikuläre Herzfehler gehen mit dem höchsten Risiko für Entwicklungsstörungen einher<sup>[33]</sup>. Als Risikofaktoren für die Entwicklung akuter neurologischer Komplikationen wie Krampfanfälle, muskulärer Hyper- oder Hypotonie oder Choreoathetose gelten ein 5-min APGAR-Score <7, eine auffällige präoperative Gehirnbildgebung (unter anderem MRT, transkranieller Ultraschall) sowie erhöhte kernhaltige rote Blutkörperchen<sup>[24, 159, 166]</sup>. In mehreren Studien konnten Auffälligkeiten in der kranialen Bildgebung von bis zu 56 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern gezeigt werden<sup>[100, 107, 159]</sup>. Veränderte cerebrale Blutflüsse können zu verzögertem Gehirnwachstum und zu verzögerter Reifung der weißen Substanz führen<sup>[31, 67]</sup>. Hövels-Gürich<sup>[67]</sup> spricht von einer „Enzephalopathie der angeborenen Herzfehler“, die einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung prä-, peri- und postoperativer hypoxischer oder ischämischer Gehirnschädigungen darstellt<sup>[168]</sup>. Als weitere nicht modifizierbare Risikofaktoren sind Frühgeburtlichkeit, vermindertes Geburtsgewicht, männliches Geschlecht, niedriger sozioökonomischer Status und kaukasische Abstammung zu nennen<sup>[67]</sup>.

## **Modifizierbare Risikofaktoren**

Auch erworbene Gehirnschäden sind mit angeborenen Herzfehlern assoziiert: Neben intraventrikulären Blutungen, Hirnatrophie, Hydrozephalus und Basalganglienkalzifizierung besteht ein erhöhtes Risiko für ischämische Veränderungen wie die Periventrikuläre Leukomalazie oder Infarkte<sup>[24, 105, 159, 166]</sup>. Neurophysiologisch können verschiedene Chemokine (z.B. IL-8, IP-10) und Cytokine (TNF- $\alpha$ , IL-10) sowie eine erhöhte Kreatininkinase (Isoenzym BB) oder Laktat auf ein schlechtes neurologisches Outcome hinweisen<sup>[20, 76, 142, 167]</sup>. Das Protein S100B stellt einen spezifischen Marker für Gehirnschädigungen dar<sup>[76]</sup>.

Schwere präoperative Laktatazidose und Hypoxie beeinflussen das neurologische Outcome negativ<sup>[68]</sup>. Multiple Operationen, wie sie bei palliativer Herzchirurgie eingesetzt werden, machen das Auftreten neurologischer Komplikationen wahrscheinlicher<sup>[41]</sup>. Als intraoperative Risikofaktoren sind eine verlängerte Bypass-Zeit sowie eine tiefe Ganzkörperhypothermie mit komplettem Zirkulationsstillstand (DHCA) zu nennen<sup>[68, 106]</sup>.

Postoperative hämodynamische Instabilität, verminderte venöse Sauerstoffsättigung und Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxigenierung oder ventrikulärer Unterstützungssysteme stellen weitere Risikofaktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome dar<sup>[53, 64, 67, 68]</sup>. Die postoperative Vermeidung von Krampfanfällen, Hyperthermie und schwerer Hypoxie scheint neuroprotektiv zu wirken<sup>[105]</sup>.

Tab. 1 gibt einen Überblick über die Faktoren zur Risikomodifikation neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern:

Tab. 1 Faktoren zur Risikomodifikation neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Anmerkung: Die Tabelle ist angelehnt an die Tabelle „Factors mediating risk for neurodevelopmental impairment after infant cardiac surgery“ von Hövels-Gürich<sup>[67]</sup>

Faktoren zur Risikomodifikation neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern	
Patientenspezifische, angeborene Faktoren	Prozedurenspezifische, modifizierbare Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ und Schweregrad des angeborenen Herzfehlers</li> <li>• Genetische Syndrome und extrakardiale Fehlbildungen</li> <li>• Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht, niedriger APGAR</li> <li>• Auffällige kraniale Bildgebung</li> <li>• Intrauterine Gehirnentwicklung, Mikrozephalie</li> <li>• Männliches Geschlecht, Kaukasier</li> <li>• Familiäre und Umgebungsfaktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Präoperative Parameter</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Laktatazidose, Hypoxie</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Perioperative Parameter</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiple Operationen</li> <li>- CPB-Typ und Zeit</li> <li>- Embolisation</li> <li>- Tiefe Hypothermie</li> <li>- Blutflussrate, Hämodilution</li> <li>- Systemische inflammatorische Reaktion</li> <li>- Blutgas-Management</li> <li>- Kapillar-Leck-Syndrom</li> <li>- Erworbene Gehirnschäden</li> </ul> </li> <li>• <b><u>Postoperative Parameter</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperthermie, Hypoxie, hämodynamische Instabilität</li> <li>- Krampfanfälle</li> <li>- Extrakorporale Membranoxygenierung</li> <li>- Ventrikuläre Unterstützungssysteme</li> <li>- Aufenthaltsdauer</li> </ul> </li> </ul>

## Neurologische Auffälligkeiten

Über 50 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern zeigen prä- und postoperativ klinische Auffälligkeiten<sup>[95]</sup>. Neurologische Schädigungen äußern sich unter anderem durch asymmetrische Bewegungen, grob- und feinmotorische Auffälligkeiten, Krampfanfälle, Hypotonie, Lethargie, Schluckstörungen und fehlenden Saugreflex, wobei letztere als frühe Indikatoren für das spätere Outcome gelten<sup>[95, 112, 147]</sup>. In den meisten Fällen persistieren neurologische Auffälligkeiten oder verschlechtern sich postoperativ<sup>[95]</sup>. Mahle et al.<sup>[100]</sup> beobachteten postoperativ ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung präexistenter Läsionen bei 67 % der Patienten.

## Langzeitverlauf

62 % der Patienten mit palliierten komplexen Herzfehlern können die Schule in Vollzeit besuchen<sup>[23]</sup>. Dunbar-Masterson et al.<sup>[34]</sup> zeigten in ihrer Studie über die Lebensqualität von Kindern mit Transposition der großen Arterien (TGA), dass sich der physische und psychosoziale Gesundheitsstatus der Kinder nicht von dem der Kontrollgruppe unterschied. Allerdings zeigten sich vermehrt Aufmerksamkeits-, Sprach- und Entwicklungsverzögerungen sowie Lernschwächen<sup>[34]</sup>. In weiteren Studien zeigten Kinder mit angeborenen Herzfehlern im Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen häufiger fein- und grobmotorische Anomalien, Verhaltensstörungen, impulsives Verhalten sowie soziale Defizite<sup>[104, 162]</sup>. Der Intelligenzquotient scheint signifikant vermindert zu sein, liegt jedoch innerhalb des normalen Bereichs<sup>[38, 39, 68, 99, 105, 174]</sup>. Kinder mit univentrikulären Herzfehlern zeigen niedrigere Intelligenzquotienten als Kinder mit biventrikulären Herzfehlern<sup>[39]</sup>. Neurologische Beeinträchtigungen können negative Auswirkungen auf psychosoziale und akademische Leistungen, Lebensqualität und Selbstständigkeit im Erwachsenenalter haben<sup>[67, 103, 120, 121]</sup>.

Abgesehen von physischer Morbidität stellen neurologische Entwicklungsstörungen und psychosoziale Behinderungen die häufigsten Langzeitfolgen von angeborenen Herzfehlern dar<sup>[67]</sup>. Operative Faktoren scheinen einen geringeren Einfluss zu haben als angeborene und präoperative Faktoren sowie

postoperative Ereignisse<sup>[67]</sup>. Neben der Etablierung geeigneter perioperativer Neuromonitoringverfahren kommt der Weiterentwicklung intraoperativer Perfusionsstrategien im Sinne alternativer cardiopulmonaler Bypass-Verfahren besondere Bedeutung zur Verbesserung des neurologischen Outcomes zu<sup>[106]</sup>.

## **1.5 Methoden des Neuromonitoring**

Das unreife Gehirn von Neugeborenen und Säuglingen ist besonders anfällig für hypoxische und ischämische Schäden<sup>[9]</sup>. Zur Überwachung der globalen Sauerstoffversorgung des Körpers wird im klinischen Alltag die Pulsoxymetrie sowie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung herangezogen, die anhand einer zentralvenösen Blutgasanalyse bestimmt wird<sup>[94]</sup>. Bislang ist jedoch noch keine kontinuierliche Überwachung der cerebralen Perfusion von Kindern mit angeborenen Herzfehlern etabliert<sup>[106]</sup>. Die Weiterentwicklung von Neuromonitoringverfahren hat das Ziel cerebrale Ischämien zu erkennen und einen Schwellenwert festzulegen, ab dem die Patienten von einer Intervention profitieren<sup>[105]</sup>.

Neben leichten Hautirritationen durch die Sonden wurden keine nachteiligen Wirkungen von Neuromonitoringverfahren beschrieben<sup>[6]</sup>. Allerdings konnte gezeigt werden, dass es durch den Einsatz von Dopplersonographie in der Schwangerschaft zu einem signifikanten Anstieg der Temperatur im fetalen Gehirn kommt<sup>[10]</sup>. Hauptkritikpunkte sind die anfallenden Kosten und die unzureichende Evidenz für ein verbessertes Outcome<sup>[111]</sup>. Zu beachten ist dabei allerdings, dass das Monitoring per se das Outcome nicht verbessern kann<sup>[111]</sup>. Einzig eine Intervention, die auf Grund von Veränderungen der Monitoringparameter initiiert wird, kann mit Verbesserungen des Outcomes assoziiert sein<sup>[111]</sup>.

### **1.5.1 Elektroenzephalographie (EEG) und Bispektralindex (BIS)**

Mithilfe des EEG-Monitorings kann epileptische Aktivität frühzeitig erkannt und mit Antiepileptika therapiert werden<sup>[105]</sup>. Anfälle scheinen eine prognostische Relevanz für das spätere Outcome zu haben<sup>[129]</sup>. Die Elektroenzephalographie ist jedoch nicht benutzerfreundlich, verlangt klinische Expertise in der Interpretation und ist darüber hinaus störungsanfällig<sup>[176]</sup>. Unter anderem wird das EEG durch die Temperatur, Anästhetika und den cardiopulmonalen Bypass

beeinflusst<sup>[6]</sup>. Ein Zusammenhang zwischen intraoperativen EEG-Auffälligkeiten und dem späteren neurologischen Outcome ist umstritten<sup>[25, 110]</sup>. Isley et al.<sup>[71]</sup> postulieren in ihrer 2009 veröffentlichten Studie, dass der intraoperative EEG-Einsatz die Morbidität und Mortalität reduziere. 2015 kommen Mulkey et al.<sup>[115]</sup> zu dem Schluss, dass ein abnormes EEG Auffälligkeiten in der kranialen Bildgebung prognostiziert. Meyer et al.<sup>[109]</sup> raten 2017 von dem prä- und postoperativen Einsatz des EEGs ab, da pathologische EEG-Befunde nur in 8 von 313 Patienten aufgezeichnet wurden. 33 der 313 Patienten zeigten klinische Auffälligkeiten wie gesteigerten Muskeltonus oder motorische Asymmetrie<sup>[109]</sup>. Die klinischen Befunde standen in keinem Zusammenhang mit abnormen EEG-Befunden<sup>[109]</sup>. In der Studie von Latal et al.<sup>[93]</sup> korrelierten postoperativ erhobene abnormale Hintergrund-EEG-Muster und die fehlende Rückkehr zum normalen Schlaf-Wach-Rhythmus stark mit einem schlechteren neurologischen Outcome im Alter von 4 Jahren.

Der Bisppektralindex ist ein vereinfachter EEG-Algorithmus und wird zur Überwachung der Anästhesietiefe und Gehirnfunktion, sowie zur Detektion von cerebralen Ischämien eingesetzt<sup>[57, 170]</sup>. Der Algorithmus bestimmt aus den EEG-Mustern einen einzigen Index von 0 (Nulllinien-EEG) bis 100 (wacher Patient)<sup>[145, 156]</sup>.

### **1.5.2 Transkranielle Dopplersonographie**

Die transkranielle Dopplersonographie basiert auf gepulster (pulsed-wave) Doppersonographie der Gehirnarterien, meist der A. cerebri media, die in der Regel transtemporal untersucht wird<sup>[111]</sup>. Sie wird zur Überwachung der adäquaten Gehirnperfusion während der kardiopulmonalen Bypasszeit verwendet<sup>[123]</sup>. Intraoperativ werden kontinuierlich Signale der A. cerebri media bestimmt<sup>[25]</sup>.

Die sich bewegenden Blutzellen verursachen eine Verschiebung der reflektierten Ultraschallfrequenz, anhand derer die Blutflussgeschwindigkeit bestimmt werden kann (siehe 2.7 Die Methode der Dopplersonographie, S.43)<sup>[111]</sup>. Die pulsed-wave Sonographie stellt ein sensitives Verfahren zur Bestimmung der

cerebralen Blutflussgeschwindigkeit dar und kann zur Diagnose embolischer Komplikationen beitragen<sup>[25, 106]</sup>.

Mithilfe der Dopplersonographie kann der cerebrale Blutfluss eingestellt und so eine Hyper- oder Hypoperfusion vermieden werden<sup>[179]</sup>. Allerdings wird die Blutflussgeschwindigkeit und nicht der Blutfluss bestimmt<sup>[6]</sup>. Die Blutflussgeschwindigkeit ist vom Gefäßquerschnitt abhängig, während der Blutfluss vom cerebralen vaskulären Widerstand abhängt, der wiederum auf Veränderungen der CO<sub>2</sub>-Konzentration, Temperatur, des cerebralen Perfusionsdrucks und Bypassflusses reagiert<sup>[6]</sup>. Trotzdem korrelieren Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit häufig mit Veränderungen des cerebralen Blutflusses, insbesondere während tiefer Hypothermie, wenn die Autoregulation verloren geht und der Gefäßquerschnitt gleich bleibt<sup>[6]</sup>. Die frühzeitige Detektion von Embolien mithilfe der transkraniellen Dopplersonographie scheint potentiell nützlich zu sein. Trotzdem konnte in der Studie von O'Brien et al.<sup>[122]</sup> keine Korrelation zwischen Anzahl der detektierten Emboli in der A. carotis und postoperativer neurologischer Defizite gezeigt werden.

Der Einsatz der Dopplersonographie ist auf Grund praktischer Limitationen eingeschränkt<sup>[111]</sup>: Erfahrung des Untersuchers ist für eine erfolgreiche Messung unabdingbar<sup>[106]</sup>. Weitere Probleme stellen inkonsistente Doppler-Signale oder ein inadäquates anatomisches Fenster dar<sup>[111]</sup>.

### **1.5.3 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)**

NIRS ist eine weit verbreitete, nichtinvasive und kontinuierlich Methode zur Bestimmung der cerebralen Sauerstoffsättigung in Echtzeit<sup>[105]</sup>. Technisch basiert NIRS auf Absorption und Reflektion von eingestrahltm Infrarot-Licht, in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins<sup>[62]</sup>. Die klinische Evidenz von NIRS ist umstritten: Laut Hoffman<sup>[62]</sup> sollte NIRS auf Grund von verbessertem Outcome, standardmäßig während Operationen mit cardiopulmonalem Bypass eingesetzt werden. Fenton et al.<sup>[36]</sup> bestimmten die perioperative cerebrale Sauerstoffsättigung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern und fanden heraus, dass eine basale cerebrale Sauerstoffsättigung von unter 50 % mit einer erhöhten perioperativen Mortalität assoziiert ist. Phelps et al.<sup>[126]</sup>

kamen zu dem Schluss, dass eine niedrige cerebrale Sauerstoffsättigung innerhalb 48 h nach einer Norwood-OP mit einem schlechten Outcome assoziiert ist. Ein systematischer Review von Hirsch et al.<sup>[59]</sup> konnte kein verbessertes Outcome durch den alleinigen Einsatz von NIRS nachweisen. Des Weiteren wird die Verzerrung des Nahinfrarot-Lichtes durch die Passage des extrakraniellen Gewebes diskutiert<sup>[177]</sup>. Der Review von Van Bel et al.<sup>[164]</sup> kritisiert die intra- und interpersonelle Variabilität, sowie die mangelnde Präzision, die für die Verwendung als quantitatives Verfahren zur Bestimmung der cerebralen Sättigung nötig ist. Abgesehen von einem kleinen Anteil arteriellen Blutes (16 %) findet sich im untersuchten Gewebe hauptsächlich venöses Blut<sup>[171]</sup>. Durch die Untersuchung von Mischblut ergibt sich bei der NIRS-Messung im Vergleich zur invasiv bestimmten venösen Sättigung tendenziell eine zu hohe Sättigung, sodass ein konstanter Bias in Richtung höherer Werte vorliegt<sup>[111]</sup>.

Als langfristiges Ziel soll durch den Einsatz von NIRS die präoperative basale cerebrale Sauerstoffsättigung optimiert und dadurch das postoperative Outcome der Patienten verbessert werden<sup>[36]</sup>. NIRS könnte in Zukunft nicht nur als ein Indikator für die cerebrale Perfusion fungieren, sondern auch einen Schwellenwert für Interventionen bereitstellen<sup>[105]</sup>.

#### **1.5.4 Oxygen to see (O2C)**

Das in dieser Studie verwendete O2C (LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) beruht auf einer Kombination von Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie und ermöglicht die kontinuierliche Bestimmung der postkapillären Sauerstoffsättigung, der Blutflussgeschwindigkeit, des Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge im Gewebe<sup>[88]</sup>. Das Verfahren erfolgt nichtinvasiv und in Echtzeit und ermöglicht Rückschlüsse auf den Gewebemetabolismus, insbesondere den Sauerstoffverbrauch und die cerebrale Mikrozirkulation (siehe 2.6 O2C-Messmethode, S. 36)<sup>[88]</sup>. Somit kann das O2C zur Bestimmung der möglichen Ursache einer Hypoxie eingesetzt werden<sup>[94]</sup>.

#### **1.5.5 Somatosensibel evozierte Potentiale**

Somatosensibel evozierte Potentiale erlauben durch die Stimulation peripherer Nerven Rückschlüsse auf die Funktion des Rückenmarks sowie tieferer



Gehirnfunktionen<sup>[25]</sup>. Wegen der inkompletten Myelinisierung von Nerven hat dieses Verfahren bei Patienten unter zwei Jahren jedoch nur eine limitierte Aussagekraft<sup>[25]</sup>.

### **1.5.6 Kombinierte Verfahren**

Die multifaktorielle Genese der Gehirnschädigung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern macht es unwahrscheinlich, dass ein einziges Monitoring-Verfahren ausreicht, um allen möglichen Bedrohungen gerecht zu werden<sup>[111]</sup>. Die Kombination der verschiedenen Verfahren macht eine frühe Entdeckung und mögliche Interventionen wahrscheinlicher, da sich die Sensitivität und Spezifität erhöht<sup>[111]</sup>. In der Studie von Austin et al.<sup>[8]</sup> zeigten 70 % der 250 Patienten mit angeborenen Herzfehlern Veränderungen der Gehirnperfusion, die mit Hilfe einer Kombination aus EEG, transkranieller Dopplersonographie und NIRS detektiert wurden. Während mithilfe von NIRS die meisten Abnormalitäten erfasst wurden (58 %), deckte die transkranielle Dopplersonographie 38 % und das EEG nur 5 % der Auffälligkeiten auf<sup>[8]</sup>. Interventionen, die auf Basis der gemessenen Veränderungen durchgeführt wurden, scheinen die Inzidenz von postoperativen neurologischen Komplikationen zu vermindern und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zu verkürzen<sup>[8]</sup>: 7 % der Kinder mit unauffälligem und 26 % der Kinder mit auffälligem Neuromonitoring zeigten neurologische Komplikationen<sup>[8]</sup>. Kinder mit auffälligem Neuromonitoring und nachfolgender Intervention zeigten nur in 6 % neurologische Komplikationen<sup>[8]</sup>.

Am vielversprechendsten zur Detektion und Korrektur neurologischer Auffälligkeiten scheint die Kombination aus NIRS, transkranieller Dopplersonographie und EEG zu sein<sup>[6]</sup>.

## **1.6 cerebraler Blutfluss und Autoregulation**

Das Gehirn ist von einer konstanten Sauerstoff- und Substratversorgung abhängig, da es über keine eigenen Energiereserven verfügt<sup>[83]</sup>. Wird die Sauerstoffzufuhr unterbrochen, kommt es innerhalb weniger Minuten zum Verbrauch der energiereichen Substrate Adenosintriphosphat und Phosphokreatin, zur Ausbildung einer Laktatazidose über anaerobe Glykolyse und zu hypoxisch-ischämischen Hirnschäden<sup>[83]</sup>. Durch multiple pathophysiologische

Mechanismen wie zum Beispiel Exzitotoxizität, Ödembildung und Inflammation kommt es schließlich zur Apoptose und Nekrose von Gehirnzellen<sup>[83]</sup>.

Der cerebrale Blutfluss unterliegt einer strengen Autoregulation, da zu hohe Flüsse zu erhöhtem Hirndruck und zu niedrige Flüsse zu unzureichender Gehirnversorgung mit konsekutiver cerebraler Ischämie führen<sup>[83, 134]</sup>. Die cerebrale Autoregulation erlaubt dem Gehirn, trotz Änderungen des arteriellen Blutdrucks, einen konstanten cerebralen Blutfluss aufrecht zu erhalten<sup>[78, 83]</sup>. Der Begriff „zerebrovaskuläre Autoregulation“ beschreibt dabei die Änderung des Gefäßquerschnitts der Widerstandsgefäße in Abhängigkeit vom cerebralen Perfusionsdruck<sup>[83]</sup>. Bei gesunden Erwachsenen liegt die Schwankungsbreite des arteriellen Mitteldrucks, innerhalb derer der cerebrale Blutfluss konstant gehalten werden kann, zwischen 60 und 160 mmHg<sup>[7, 83]</sup>. Abb. 2 zeigt den Zusammenhang zwischen mittlerem arteriellen Blutdruck und cerebralem Blutfluss:

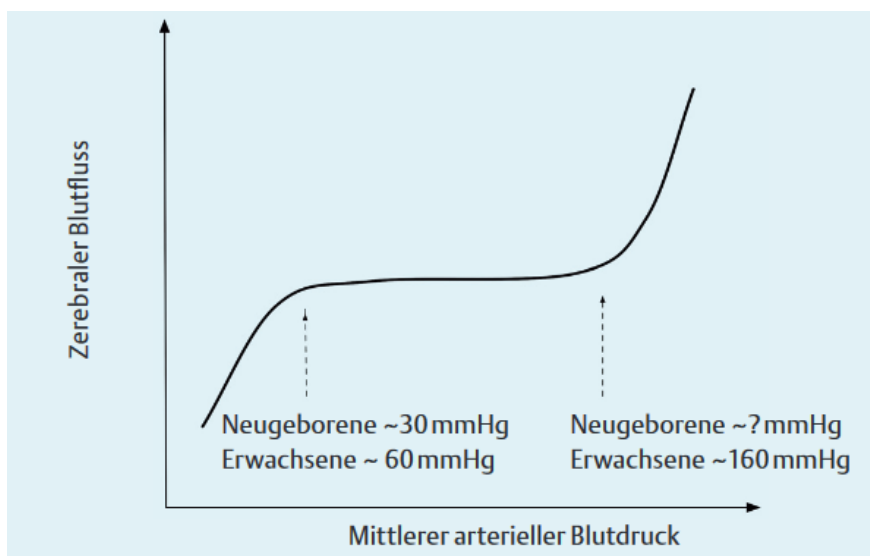


Abb. 2 Cerebrovaskuläre Autoregulation<sup>[83]</sup>

Der cerebrale Blutfluss wird vor allem über den Gefäßradius der als Widerstandsgefäße fungierenden Arteriolen reguliert<sup>[58, 83]</sup>. Geht man von einer ausgebildeten, stationären und laminären Strömung aus, ist nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz der Widerstand eines Gefäßes proportional zur 4. Potenz des Gefäßradius<sup>[58]</sup>. Relativ kleine Veränderungen des Gefäßradius durch

Vasodilatation oder Vasokonstriktion gehen demnach mit starken Änderungen des cerebralen Blutflusses einher<sup>[58]</sup>.

Ein Abfall des cerebralen Perfusionsdruckes führt zu cerebraler Vasodilatation und erhöhtem cerebralen Blutvolumen<sup>[7]</sup>. Wenn die Autoregulation versagt, schwankt der cerebrale Blutfluss passiv mit dem arteriellen Blutdruck, beziehungsweise genauer mit dem cerebralen Perfusionsdruck, der vom arteriellen Mitteldruck, dem intrakraniellen Druck und dem venösen Gefäßwiderstand abhängig ist<sup>[83, 178]</sup>. Der Abfall des cerebralen Blutflusses wird zunächst durch eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut kompensiert, bevor es zur Hypoxie kommt<sup>[18, 92]</sup>. Beeinträchtigungen der cerebralen Autoregulation sind mit erhöhter Mortalität und einem schlechteren neurologischen Outcome bei herzchirurgischen Eingriffen mit CPB, Schädelhirntrauma oder Lebertransplantation assoziiert<sup>[26, 40, 60, 178]</sup>. Intracerebrale Blutungen führen sekundär zu einer Beeinträchtigung der cerebralen Autoregulation und sind mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert<sup>[130]</sup>. Anästhetika, Alter, Gewicht und Geschlecht scheinen Einfluss auf den cerebralen Blutfluss und die Autoregulationsmechanismen zu nehmen<sup>[3, 40, 153, 154]</sup>.

In den Kontrollmechanismus der cerebralen Autoregulation sind mehrere physiologische Vorgänge involviert<sup>[5]</sup>: Muskuläre Druckreaktivität (vaskuläre Sensitivität auf transmurale Druckunterschiede), metabolische Reaktion (vasoaktive Substanzen), endotheliale Faktoren und sympathische und parasympathische Innervation<sup>[5, 7, 83]</sup>. Vasoaktive Substanzen wie Protonen ( $H^+$ ), Kaliumionen ( $K^+$ ), Sauerstoff ( $O_2$ ), Adenosin und Stickstoffmonoxid (NO) spielen eine wichtige Rolle<sup>[83, 113, 139, 158]</sup>. Hyperkapnie führt über eine Vasodilatation cerebraler Arterien zu einem erhöhten Blutfluss<sup>[82, 83, 108]</sup>. Eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks führt zu einer vermehrten Dehnung der Arteriolen-Wand<sup>[58]</sup>. Dadurch erhöht sich der transmurale Druck und es kommt über den sogenannten Bayliss-Effekt zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur, sodass der cerebrale Blutfluss konstant gehalten wird<sup>[139]</sup>.

Der cerebrale Blutfluss wird in der Regel nichtinvasiv mithilfe transkranieller Dopplersonographie bestimmt<sup>[7]</sup>. Nachteilig ist dabei, dass nur in großen

Gefäßen gemessen und die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit und nicht der Volumenstrom bestimmt werden kann<sup>[7]</sup>. NIRS ermöglicht hingegen die Messung des cerebralen Blutflusses in kleinen Arteriolen<sup>[78]</sup>. Es existiert nach wie vor kein Goldstandard-Messinstrument für die cerebrale Autoregulation<sup>[17]</sup>.

Laut Donofrio et al.<sup>[31]</sup> zeigen Kinder mit angeborenen Herzfehlern hämodynamische Auffälligkeiten, die die Sauerstoffversorgung des Gehirns beeinträchtigen. Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, vor allem bei denen mit univentrikulärer Pathophysiologie, kann daher der sogenannte „Brain sparing effect“ beobachtet werden<sup>[31]</sup>: Durch eine Erniedrigung des cerebralen Gefäßwiderstandes kommt es zu einer Umverteilung des Blutvolumens zugunsten einer erhöhten cerebralen Perfusion<sup>[31]</sup>. Berg et al.<sup>[13]</sup> konnten den Brain sparing effect in ihrer Studie in utero nur bei Kindern mit HLHS nachweisen, welche dopplersonographisch reduzierte Pulsatility- und Resistance Indices zeigten.

Derzeit wird eine Beeinträchtigung der cerebralen Autoregulationsmechanismen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern diskutiert<sup>[169]</sup>. Votava et al.<sup>[169]</sup> detektierten bei reifgeborenen Kindern mit angeborenen Herzfehlern Auffälligkeiten in der cerebralen Autoregulation. Abnormale Autoregulation war assoziiert mit einer erhöhten partiellen Gewebssauerstoffextraktion (FTOE), Mangel an Siedierung und niedrigeren Hämoglobinwerten<sup>[169]</sup>. Daraus folgerten sie, dass die Autoregulationskapazität der Kinder durch das schlechte Sauerstoffangebot und den erhöhten metabolischen Bedarf überschritten wird<sup>[169]</sup>. Smith et al.<sup>[148]</sup> fanden in ihrer Studie eine Assoziation von Hypothermie, die während des cardiopulmonalen Bypasses auftritt, mit Hypotension, Dysautoregulation und erniedrigten cerebralen Sauerstoffsättigungen. Der Ende 2017 veröffentlichte Review von Caldas et al.<sup>[22]</sup> fasst 20 Studien über den Einfluss der kardialen Chirurgie unter Einsatz des cardiopulmonalen Bypasses auf die cerebrale Autoregulation zusammen. 17 dieser 20 Studien beschrieben Verschlechterungen der cerebralen Autoregulation durch die Herzchirurgie<sup>[22]</sup>. 9 von 11 Outcome-Studien fanden einen Zusammenhang zwischen schlechter Autoregulation und schlechtem klinischen Outcome<sup>[22]</sup>.

## 1.7 Fragestellungen und Zielsetzung der Studie

### 1.7.1 Zielsetzung der Studie

Kongenitale Herzvitien beeinflussen nicht nur die Pumpfunktion des Herzens, sondern die gesamte Sauerstoffversorgung des Körpers. Das menschliche Gehirn reagiert besonders vulnerabel auf verminderte Sauerstoffzufuhr, da es keine eigenen Energiereserven besitzt<sup>[83]</sup>. Postoperative Hypoxie führt zum Untergang von Hirngewebe und verschlechtert so das neurologische Outcome der Patienten. In den letzten Jahren konnte die Mortalität und Morbidität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern durch Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, des operativen Vorgehens und der postoperativen Versorgung deutlich gesenkt werden<sup>[32, 97, 101, 117]</sup>. Da heute über 90 % der Kinder das Erwachsenenalter erreichen, gewinnt das neurologische Outcome der Patienten immer mehr an Bedeutung<sup>[67]</sup>. Neuromonitoring ist in der Routineversorgung bisher nicht etabliert<sup>[106]</sup>. Ziel der Verfahren des Neuromonitoring ist es, die cerebrale Blut- und Sauerstoffversorgung zu überwachen um potentiell schädigende Situationen schnell und sicher diagnostizieren und behandeln zu können<sup>[105]</sup>. Auch für die Weiterentwicklung von Operations-, Narkose- und intensivmedizinischen Behandlungsverfahren sind Verfahren zur Überwachung der Hirnfunktion von erheblicher Bedeutung.

Mit Hilfe des „Oxygen to See“ und der Duplexsonographie kann nichtinvasiv die Mikro- und Makrozirkulation des Gehirns bestimmt werden. Das O2C gibt durch die Kombination zweier optischer Techniken außerdem Aufschluss über die cerebrale Gewebeoxygenierung und den cerebralen Sauerstoffmetabolismus. Im Gegensatz dazu ermöglicht die Duplexsonographie eine Beurteilung der Durchblutung der großen Hirngefäße.

Ziel dieser Arbeit ist es, Erkenntnisse zum Einfluss kongenitaler Herzvitien und ihrer herzchirurgischen Operationsverfahren auf die cerebrale Blut- und Sauerstoffversorgung zu erlangen. Untersucht wurde die Fragestellung, ob der Vergleich von Gesamtkörperhämodynamik, cerebraler Mikro- und Makrozirkulation und cerebralem Sauerstoffmetabolismus Aufschluss geben kann, wie viel des Blutes, das im Körperkreislauf und in den großen cerebralen Arterien fließt

letztendlich das Gewebe erreicht und so eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns gewährleistet. Neben dem Vergleich der Kinder mit und ohne Herzvitium, war es auch Ziel der Arbeit verschiedene Herzfehlergruppen hinsichtlich ihrer Hämodynamik zu untersuchen. Durch einen Vergleich mit klinisch etablierten Parametern zur postoperativen Versorgung wie der Blutgasanalyse, der Pulsoxymetrie oder der Blutdruckmessung, war es auch das Ziel die Bedeutung der O2C-Messung und der Duplexsonographie zu untersuchen.

### **1.7.2 Fragestellungen**

- Besteht ein Zusammenhang zwischen Gesamtkörperhämodynamik, Makrozirkulation der Arteria cerebri anterior und Mikrozirkulation?
- Wie unterscheiden sich hämodynamisch unterschiedliche Gruppen angeborener Herzfehler hinsichtlich der Parameter der Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation von Patienten, die nicht am Herzen operiert wurden?
- Welche Unterschiede ergeben sich bezüglich des Sauerstoffmetabolismus zwischen den Gruppen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Dieser Dissertation liegt eine prospektive, nicht randomisierte, klinische Studie zugrunde. Sie wurde monozentrisch auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikum Tübingen (UKT) durchgeführt. Die Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum Juli 2015 bis Juni 2017. In diesem Zeitraum wurden 91 Kinder vermessen, von denen 2 ausgeschlossen werden mussten. Somit ergab sich eine Fallzahl von 89 Kindern. Darunter wurden 68 Messungen an Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt. Die Kinder wurden am Universitätsklinikum Tübingen herzchirurgisch versorgt. 21 Vergleichs-Messungen wurden an kinderchirurgisch versorgten Kindern ohne Herzfehler durchgeführt. Die Berechtigung zur Studie liegt durch den Ethikantrag mit der Nummer 574/2012BO1 vor. Die Datenerhebung erfolgte postoperativ, nachdem die Kinder herzchirurgisch mit Hilfe der HLM oder kinderchirurgisch versorgt wurden.

Die Sorgeberechtigten der Kinder wurden ausreichend über die Studie aufgeklärt, konnten Rückfragen stellen und bestätigten erst dann schriftlich die freiwillige Teilnahme an der Studie. Anhand von schriftlich ausgearbeitetem Informationsmaterial konnten die Eltern im Sinne des „informed consent“ eine informierte Entscheidung treffen. Sie wurden darauf hingewiesen, dass ein Widerruf der Entscheidung jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich ist. Die für die Studie verwendeten Laborparameter wurden ausschließlich im Rahmen von Routineuntersuchungen nach operativen Eingriffen erhoben.

### **2.2 Studienablauf**

Während des Erhebungszeitraumes von Juli 2015 bis Juni 2017 wurden auf der Kinderintensivstation des UKT 68 Kindern mit angeborenen Herzfehlern, und 21 Kinder der Vergleichsgruppe vermessen. Die Messungen erfolgten ausschließlich postoperativ, durchschnittlich am 4. Tag postoperativ (Mittelwert: 4,3; Median: 1; Range: 0-60).

Dopplersonographisch wurde der Pulsatilitätsindex (PI), der Resistance Index (RI), die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (ED), die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (SS) sowie die minimale und maximale Flussgeschwindigkeit (TAm<sub>ax</sub> und TAm<sub>in</sub>: time-averaged maximum/minimum velocity) ermittelt. Mithilfe des O<sub>2</sub>C konnten Daten zum relativen, cerebralen, mikrovaskulären Blutfluss (cFlow), zur cerebralen, mikrovaskulären Flussgeschwindigkeit (cVelocity), zum relativen Hämoglobingehalt (cHb) und zur absoluten cerebralen Sauerstoffsättigung (cSO<sub>2</sub>) gewonnen werden. Anhand einer arteriellen Blutgasanalyse wurde der arterielle PH-Wert, die arterielle Sauerstoffsättigung (aSO<sub>2</sub>), der arterielle Hämoglobinwert (aHb), der arterielle Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub>) sowie der arterielle Laktatwert erfasst. Zur Bestimmung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ZVS) wurde eine zentralvenöse Blutgasanalyse durchgeführt. Als Vitalparameter wurden der systolische und diastolische Blutdruck (RR), sowie der mittlere arterielle Druck (MAD) erfasst und daraus der Systemic Blood Pressure Index (SPI) berechnet. Darüber hinaus wurden demographische Daten (Alter, Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht, Größe) aufgenommen. Als klinische Parameter wurden die Diagnose, das operative Vorgehen, der RACHS-1-Score (Risk adjusted classification for Congenital Heart Surgery), der Inotropie-Score sowie die Cardiopulmonale Bypasszeit (CPB-Zeit) registriert. Der annähernde cerebrale Sauerstoffumsatz (cerebral metabolic rate of oxygen, aCMRO<sub>2</sub>), die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO<sub>2</sub>) und die cerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE, cerebral fractional tissue oxygen extraction) wurden errechnet. Die erhobenen Daten lassen sich in sechs Kategorien unterteilen und sind in Tab. 2 aufgeführt:



Tab. 2 erhobene Daten

Demographische Daten	Klinische Daten	Labor- und Vitalparameter	O2C-Messmethode	Doppler-Sonographie	errechnete Parameter
Alter, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht	Diagnose, operatives Vorgehen, OP-Datum, CPB-Zeit, RACHS-1-Score, Inotropiescore	PH, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , aHb, Laktat, aSO <sub>2</sub> , ZVS, RR, MAD	cFlow, cVelo, cHb, cSO <sub>2</sub> <i>(jeweils Stirn rechts und Stirn links)</i>	RI, PI, ED, SS, TAmin, TAmax,	aCMRO <sub>2</sub> , acDO <sub>2</sub> , cFTOE

## 2.3 Patientenkollektiv

Das UKT ist als deutsches Herzkompetenzzentrum auf die Versorgung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern spezialisiert. Darüber hinaus werden am UKT auch Säuglinge mit komplexen Organfehlbildungen kinderchirurgisch versorgt. Für die Studie wurde ein Patientenkollektiv im Säuglingsalter gewählt, da die transkranielle Duplex-Sonographie der A. cerebri anterior bei geöffneter Fontanelle präziser und einfacher durchführbar ist. Die kardio- und kinderchirurgischen Säuglinge werden postoperativ auf der Kinderintensivstation (Station 34) des UKT stationär versorgt. Zur regelhaften postoperativen Versorgung gehört die regelmäßige Durchführung von arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalysen über einen arteriellen und zentralvenösen Zugang.

### 2.3.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden 89 Säuglinge unter einem Jahr eingeschlossen, die am UKT operiert und postoperativ auf der Kinderintensivstation überwacht wurden. Die operative Versorgung umfasste entweder einen Eingriff am Herzen (68 Kinder) unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) oder einen kinderchirurgischen Eingriff (21 Kinder) ohne Zuhilfenahme der HLM. Die herzchirurgischen Eingriffe lassen sich weiter in Korrekturingriffe oder Eingriffe mit Shunt-Anlage (inkl. Norwood-Operation) und Glenn-Operationen unterscheiden (siehe 2.3.2 Gruppeneinteilung der Patienten, S. 23). Bewegungen der Säuglinge und

Lichteinfall von außen können die Messungen des O<sub>2</sub>C beeinflussen. Um Störeinflüsse zu minimieren, wurden die Säuglinge nur in ruhigem Allgemeinzustand vermessen. Des Weiteren wurde auf passende Lichtverhältnisse geachtet, um standardisierte Testbedingungen zu schaffen. Von den Sorgeberechtigten musste eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Studie vorliegen, die nach ausführlicher Aufklärung erfolgte.

Vor dem Abschluss der Auswertung mussten zwei Kinder ausgeschlossen werden: Bei einem Kind wurde die Messung des O<sub>2</sub>C durch seine dunkle Hautfarbe gestört, was die Datenerhebung unmöglich machte. Bei dem anderen Kind, bei dem eine Korrekturoperation geplant war, konnte der Herzfehler nicht vollständig korrigiert werden. Postoperativ lag eine Teilkorrektur mit weiterhin bestehender Lungenvenenfehlmündung vor, sodass das Kind aus der Studie ausgeschlossen werden musste. Ein einzelner cerebraler Sauerstoffsättigungswert wurde wegen Unplausibilität aus der Auswertung gestrichen, da die gemessene cerebrale Sättigung in diesem Fall die arterielle Sauerstoffsättigung überstieg. Für die Auswertung dieses Kindes wurde statt der cerebralen Sauerstoffsättigung der rechten, die der linken Seite verwendet.

### **2.3.2 Gruppeneinteilung der Patienten**

Das Patientenkollektiv wurde grundsätzlich in die Gruppe der Kinder mit angeborenen Herzfehlern und die Gruppe der Kinder ohne angeborene Herzfehler unterteilt. Kinder der Gruppe ohne Herzvitien wurden ohne HLM operiert. Sie unterzogen sich einem kinderchirurgischen Eingriff und dienten als Vergleichsgruppe. Die Operationen kongenitaler Herzvitien lassen sich weiter in Korrekturoperationen, Eingriffe mit Shuntanlage und bidirektionale Glenn-Operationen unterteilen. Bei den Korrekturingriffen wird die physiologische Hämodynamik des Kreislaufes wiederhergestellt. Bei den palliativen Operationen, wie der Norwood-Operation, die hier zu den Operationen mit Shuntanlage gezählt wird, und der Glenn-Operation, kann die physiologische Hämodynamik nicht wiederhergestellt werden. Es handelt sich um komplexe Herzfehler mit Hypoplasie eines Ventrikels und funktionell univentrikulärem Herz.

Für die Auswertung der vorliegenden Studie ergeben sich folglich vier Gruppen, die in Tab. 3 dargestellt sind:

Tab. 3 Gruppeneinteilung der Patienten

Gruppe 1	Patienten mit biventrikulärem Herzvitium, Korrekturoperation mit HLM
Gruppe 2	Patienten mit uni- oder biventrikulärem Herzvitium, OP mit Shuntanlage unter Einsatz der HLM (inkl. Norwood-OP)
Gruppe 3	Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzvitium, palliative bidirektionale Glenn-Operation mit HLM
Gruppe 4	Vergleichsgruppe, Patienten mit kinderchirurgischer Grunderkrankung ohne Herzfehler, OP ohne HLM

## 2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum Juli 2015 bis Juni 2017. Sie erfolgte unter Zuhilfenahme des Operationsberichtes der Herz-Thorax-Chirurgie, der Patientenakte, des Arztbriefes und der routinemäßig erhobenen Laborparameter. Die Untersuchung erfolgte im Mittel am vierten postoperativen Tag (Mittelwert: 4,3; Median: 1; Range: 0-60). Dokumentiert wurden die erhobenen Daten auf einem Datenerhebungsbogen (siehe S.111). Anschließend wurden die gemessenen Daten pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle digitalisiert.

### 2.4.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten Geschlecht, Geburtsdatum, Alter (in Tagen), Gewicht (in kg) und Größe (in cm) wurden der digitalen Patientenakte und dem Arztbrief der interdisziplinären, pädiatrischen Intensivstation entnommen. Auf der Kinderintensivstation des UKT wird die digitale Patientenakte unter Zuhilfenahme der Programme ICCA<sup>®</sup>- Produktivsystem (Version 0, 2013) und Carevue<sup>®</sup> (ICA, Version 1, 2010) erstellt.

## 2.4.2 Klinische Daten

Zur Erhebung der Diagnosen der Patienten und des operativen Vorgehens wurde der Operationsbericht der Herz-Thorax-Chirurgie herangezogen. Gleiches gilt für die Ermittlung des OP-Datums und der Dauer des cardiopulmonalen Bypasses (CBP-Zeit). Unter der CBP-Zeit versteht man den Zeitraum, in dem der Patient an die extrakorporale Zirkulation (HLM) angeschlossen ist. Als klinische Parameter wurden außerdem Scoring-Systeme für inotrope Substanzen und zur Risikoabschätzung der durchgeführten Herzoperation (RACHS-1-Score) verwendet.

### 2.4.2.1 Vasoactive-inotropic Score (VIS)

Der 1995 von Wernovsky et al.<sup>[175]</sup> beschriebene Inotropiescore, wurde von Gaies et al.<sup>[42, 43]</sup> zum Vasoactive-Inotropic Score erweitert. Der VIS dient der Erfassung der inotropischen und vasoaktiven Medikation nach herzchirurgischen Eingriffen mit CPB und stellt einen Prädiktor für die postoperative Morbidität und Mortalität der Säuglinge dar<sup>[42]</sup>. Der innerhalb von 24 bzw. 48 h gemessene, maximale VIS zeigt eine Assoziation mit dem klinischen Outcome<sup>[42, 43]</sup>. Maximale VIS-Werte über 20 korrelierten stark mit erhöhter Mortalität und Morbidität, wie z.B. Herzstillstand, neurologischer Schädigung, Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens oder extrapulmonaler Membranoxigenierung, längerer Intubation und Liegedauer<sup>[43]</sup>. Ein hoher VIS kann als Surrogatmarker für die Krankheitsschwere nach pädiatrischen herzchirurgischen Eingriffen gewertet werden<sup>[42]</sup>. Der VIS setzt sich aus der Summe der Dosis inotropisch und vasoaktiv wirksamer Medikamente in  $[\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}]$  zusammen, wobei die einzelnen Medikamente mit den folgenden Gewichtungsfaktoren multipliziert werden<sup>[42]</sup>. Die Berechnung ist in Formel 1 dargestellt:

Formel 1 Berechnung des Vasoactive-Inotropic Score<sup>[42]</sup>

$$\begin{aligned} \text{VIS} = & \text{Dopamin-Dosis} \\ & + \text{Dobutamin-Dosis} \\ & + \text{Milrinon-Dosis} && \times 10 \\ & + \text{Adrenalindosis} && \times 100 \\ & + \text{Noradrenalin-Dosis} && \times 100 \\ & + \text{Vasopressin-Dosis} && \times 10.000 \end{aligned}$$

In der vorliegenden Arbeit wurde der VIS zum Messzeitpunkt unter Zuhilfenahme der Dokumentationsprogramme Carevue<sup>®</sup> und ICCA-Produktivsystem<sup>®</sup> bestimmt.

#### **2.4.2.2 RACHS-1-Score**

Der RACHS-1-Score (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery) wurde 2002 von Jenkins et al.<sup>[74]</sup> etabliert. Er stellt eine Methode zur Risikoabschätzung der Mortalität von Kindern unter 18 Jahren mit angeborenen Herzfehlern nach chirurgischer Intervention dar<sup>[74]</sup>. Die chirurgischen Verfahren zur Korrektur bzw. Palliation von angeborenen Herzfehlern werden einer von sechs Risikokategorien zugeordnet<sup>[74]</sup>. Die im Anhang auf S. 111 verzeichnete Tab. 7 zeigt die Kriterien für die Einteilung in die sechs verschiedenen Risikokategorien. In der 2002 von Jenkins et al.<sup>[74]</sup> publizierten Studie ließen sich von Kategorie eins bis sechs steigende Mortalitätsraten verzeichnen. Während die Mortalität in Kategorie eins 0,4 % betrug, zeigte sich in Kategorie sechs eine Mortalität von 47,7 %<sup>[74]</sup>. Die Einteilung in die sechs Kategorien erfolgte anhand des angewandten chirurgischen Operationsverfahrens, da sich dieses als wichtigster Risikofaktor für die postoperative Mortalität herausstellte<sup>[74]</sup>. Als weitere wichtige Risikofaktoren wurden das Alter bei der Operation, das Vorhandensein von anderen, nichtkardialen Strukturanomalien, sowie Frühgeburtlichkeit ermittelt<sup>[74]</sup>. Die Studie ergab signifikante Unterschiede der Mortalitätsraten zwischen den sechs verschiedenen Kategorien, wohingegen sich die Mortalitätsraten innerhalb der einzelnen Kategorien nicht unterschieden<sup>[74]</sup>.

Der RACHS-1-Score dient nicht der Vorhersage des Mortalitätsrisikos einzelner Patienten sondern ist ein Hilfsmittel, das den Vergleich von bestimmten Patientengruppen ermöglicht<sup>[74]</sup>. Darüber hinaus kann der RACHS-1-Score auch zur Qualitätssicherung beitragen, da er zum Vergleich des Outcomes der Patienten an unterschiedlichen Zentren herangezogen werden kann<sup>[73, 74]</sup>. Das 2016 von Jenkins et al. publizierte „harmonized RACHS-1 Risk Adjustment Model for In-Hospital Mortality“ ergänzt den 2002 etablierten RACHS-1-Score um das Alter, Geburtsgewicht, zusätzliche nicht-kardiale Fehlbildungen, wiederholte kongenitale Herzoperationen sowie Kinder nach Transfer von anderen

Krankenhäusern<sup>[75]</sup>. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten entsprechend des RACHS-1-Scores von Jenkins et al.<sup>[74]</sup> den sechs Kategorien zugeteilt, um das Mortalitätsrisiko der verschiedenen Gruppen vergleichen zu können.

### **2.4.3 Labor- und Vitalparameter**

Regelmäßige Blutgasanalysen und die Überwachung der Vitalparameter stellen zwei wichtige Pfeiler der postoperativen Nachsorge dar. Die in der Studie verwendeten Laborparameter wurden bei routinemäßigen arteriellen und zentralvenösen Blutentnahmen bestimmt. In der Regel verfügen die Säuglinge nach Abschluss der Operation über einen arteriellen und einen zentralvenösen Zugang. Der arterielle Zugang liegt meist in der A. radialis, der zentralvenöse in der V. cava superior oder im rechten Vorhof. Bei einigen Kindern erfolgte keine routinemäßige arterielle oder zentralvenöse Blutentnahme, sodass in diesen Fällen entsprechende Laborparameter fehlen. Aus der arteriellen Blutgasanalyse wurde die arterielle Sauerstoffsättigung, der arterielle Hämoglobingehalt, der arterielle Laktatwert, der arterielle PH-Wert, sowie der arterielle Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffpartialdruck abgelesen. Die zentralvenöse Blutgasanalyse diente der Erfassung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation des UKT wird zur Dokumentation der Laborparameter das Programm Lauris<sup>®</sup> (Laborsystem SWISLAB, Version 10, 2012) verwendet. Als Vitalparameter wurden der systolische und diastolische Blutdruck, sowie der arterielle Mitteldruck erfasst. Die Blutdruckmessung erfolgte in der Regel invasiv über einen arteriellen Zugang. Der Systemic Blood Pressure Index (SPI) wurde als Quotient aus systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet und ist in Formel 2 dargestellt:

Formel 2 Berechnung des SPI

$$SPI = \frac{\text{systolischer Blutdruck}}{\text{diastolischer Blutdruck}}$$

#### **2.4.4 Definition Makro- und Mikrozirkulation**

In der Literatur existiert keine einheitliche Verwendung und Definition der Begriffe Makro- und Mikrozirkulation sowie Makro- und Mikroperfusion. Laut Kubik et al.<sup>[89]</sup> umfasst die Makrozirkulation alle Gefäße mit einem Durchmesser  $d > 100 \mu\text{m}$ . Sie beginnt mit der Aorta und endet mit der Vena cava inferior und superior<sup>[89]</sup>. Zwischen das arterielle und venöse System der Makrozirkulation ist die Mikrozirkulation zwischengeschaltet<sup>[89]</sup>. Sie umfasst alle Gefäße mit dem Durchmesser  $d < 100 \mu\text{m}$ <sup>[89]</sup>. Als Mikrozirkulation wird der Bereich des Blutkreislaufes bezeichnet, der die Arteriolen, Kapillaren und Venolen umfasst und so die terminale Strombahn bildet, in der der Stoffaustausch zwischen Blut und Interstitium stattfindet<sup>[2]</sup>. Die Arteriolen werden auch als Widerstandsgefäße bezeichnet, da sie durch Änderungen des Gefäßquerschnitts den Strömungsreibungswiderstand und damit den Blutdruck und die Durchblutung des Kapillarbettes regulieren<sup>[89]</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Gesamtkörperhämodynamik mit der cerebralen Makro- und Mikrozirkulation verglichen. Mit cerebraler Makrozirkulation ist in unserer Studie die Durchblutung der großen cerebralen Arterien und mit cerebraler Mikrozirkulation die Durchblutung im Bereich der Endstrombahn gemeint. Konkret wurde die cerebrale Makrozirkulation durch Messung im Bereich der A. cerebri anterior und die Mikrozirkulation im Bereich des Frontallappens bestimmt.

#### **2.4.5 Bestimmung der cerebralen Mikrozirkulation und des cerebralen Sauerstoffmetabolismus – O2C-Messung**

Zur Beurteilung der cerebralen Mikrozirkulation und Sauerstoffmetabolismus wurden Messungen mit dem Gerät „Oxygen to See“ (O2C, LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) durchgeführt. Es wurde eine Sonde mit einer Eindringtiefe von ca. 15 mm verwendet. Die Vorlauftiefe, das heißt die Strecke zwischen Kopfhaut und Hirngewebe, wurde in einer weiteren, noch nicht veröffentlichten Studie unserer Arbeitsgruppe ermittelt. Sie betrug zwischen 5-9 mm, sodass in der Tiefe von 15 mm von einer Messung der cerebralen Perfusion auszugehen ist. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen das O2C-Gerät und die verwendete Sonde.

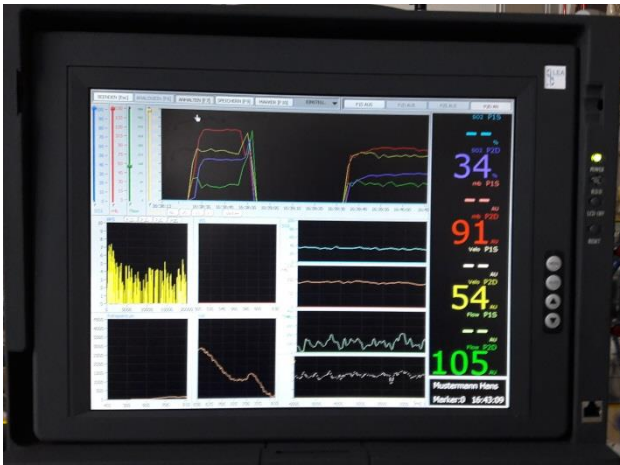


Abb. 3 Das O2C-Gerät während der Messung    Abb. 4 verwendete Messsonde

Mit dem O2C wurden die cerebrale Hämoglobinmenge, die cerebrale Sauerstoffsättigung, der cerebrale mikrovaskuläre Blutfluss und die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit ermittelt. Die Messungen wurden jeweils an der rechten und linken Stirnseite durchgeführt. Unregelmäßige Lichtverhältnisse oder Bewegungen können die Messergebnisse verfälschen. Um diesen Einfluss zu minimieren wurden möglichst konstante Ausgangsbedingungen geschaffen. Dazu zählt die Durchführung einer Kalibrierung, eines Weißabgleichs und einer Umgebungslichtkorrektur vor jeder Messung. Um Bewegungs- und Druckartefakte zu vermeiden, wurden ausschließlich Kinder in ruhigem Allgemeinzustand vermessen und die Sonden möglichst bewegungsarm und ohne Druck manuell am Kopf fixiert. Die Untersuchungsparameter wurden über einen Zeitraum von 30 Sekunden pro Messstelle aufgezeichnet. Nach Erhebung einer zeitstabilen Messung, wurden die erhobenen Daten anonymisiert in die Excel-Tabelle übernommen. Neben hohem Anpressdruck, Bewegungen und starkem Lichteinfall können auch farbige Desinfektionsmittel, dunkle Hautfarbe und behaarte Haut die Messungen stören. Daher wurden die Messungen auf unbehaarter Haut an der Stirn und auf ggf. von farbigen Desinfektionsmitteln gereinigter Haut durchgeführt. Ein Kind musste wegen für die korrekte Messung zu dunkler Hautfarbe aus der Studie ausgeschlossen werden, da keine stabile O2C-Messung möglich



war. Der Hersteller LEA Medizintechnik GmbH Giessen gibt als optimale Betriebstemperatur 15-30 °C an. Diese wurde bei allen Messungen eingehalten.

#### 2.4.6 Bestimmung der Makrozirkulation – Dopplersonographie

Die Makrozirkulation wurde anhand einer duplex-sonographischen Messung im Stromgebiet der A. cerebri anterior ermittelt. Es wurde das Gerät z.one pro Ultrasound System (ZONARE<sup>®</sup> Medical Systems Inc., 2014, Mountain View, USA) mit dem Mikrokonvexschallkopf C10-3 (Mindray<sup>®</sup>) verwendet. Dieses ist in den Abbildungen 5 und 6 abgebildet.

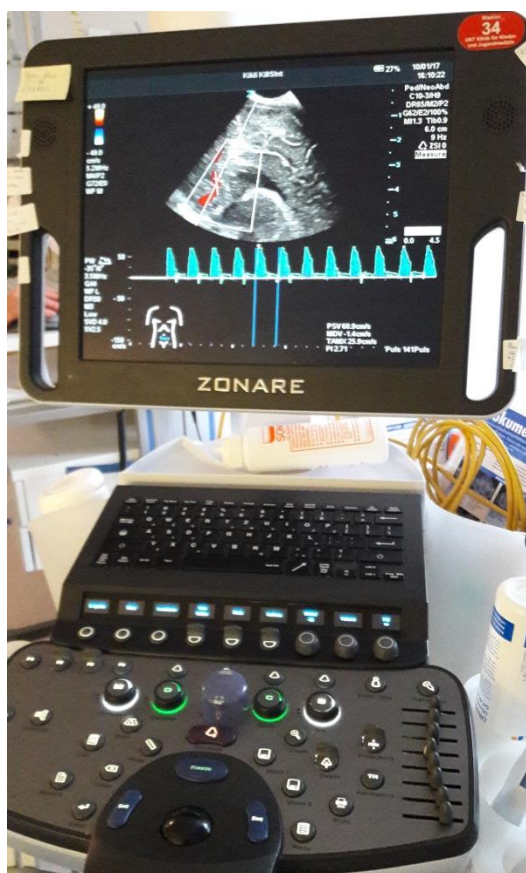


Abb. 5 Ultraschallgerät z.one pro



Abb. 6 Schallkopf C10-3

Die vordere Fontanelle diente als Schallfenster zur Darstellung der A. cerebri anterior im medianen Sagittalschnitt. Mithilfe der farbkodierten Duplexsonographie wurde die A. cerebri anterior aufgesucht und ihre Blutströmung mit der gepulsten Dopplersonographie quantifiziert (siehe 2.7.2 physikalische Grundlagen der Dopplersonographie, S. 45). Beide Aa. cerebri anteriores verlaufen vor dem

dritten Ventrikel und winden sich dann um das Genu des Corpus Callosum<sup>[27]</sup>. Da die beiden Aa. cerebri anteriores sehr dicht beieinander verlaufen, können sie in der Regel nicht differenziert werden und werden im Folgenden daher nur in der Einzahl genannt<sup>[27]</sup>. Im Bereich vor dem dritten Ventrikel läuft die A. cerebri anterior direkt auf den Schallkopf zu, sodass der Einfallswinkel an dieser Stelle minimal ist und eine zuverlässige Flussmessung erfolgen kann<sup>[27, 66]</sup>. Bei den Messungen wurden der Einstrahlwinkel und der Durchmesser an den Gefäßverlauf angepasst. Die Abb. 7<sup>[66]</sup> zeigt schematisch die dopplersonographische Flussmessung der A. cerebri anterior, während Abb. 8 eine dopplersonographische Aufnahme unserer Studie zeigt.

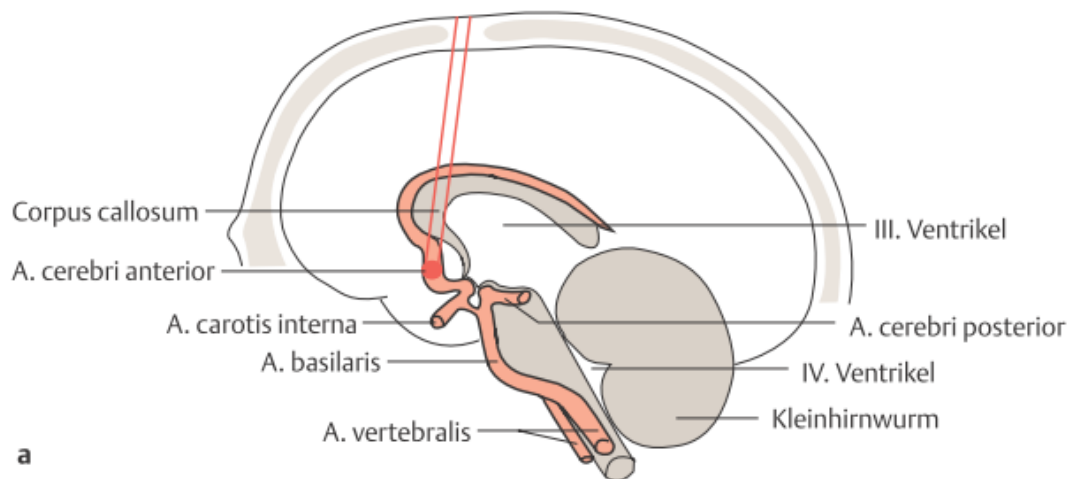


Abb. 7 Schematische Darstellung der Dopplersonographie der A. cerebri anterior<sup>[66]</sup>

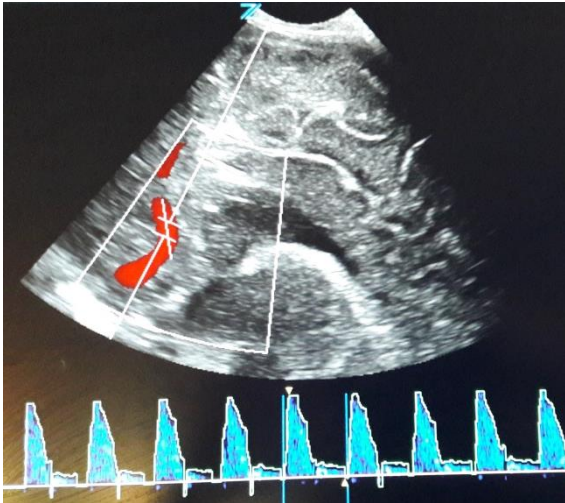


Abb. 8 dopplersonographische Messung der A. cerebri anterior

Mithilfe der Dopplersonographie wurden sechs Parameter erhoben, welche in Kapitel 2.7.3 (S.46) näher erläutert werden: Der systolische Spitzenfluss (SS), die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (ED), die minimale und maximale time average velocity (TAm<sub>ax</sub> und TAm<sub>in</sub>), sowie der Resistance Index (RI) und der Pulsatility Index (PI). Um Messfehler zu minimieren, wurden die Messungen wiederholt und unter standardisierten Bedingungen durchgeführt: Es wurden nur Kinder mit geöffneter vorderer Fontanelle vermessen, die sich im ruhigen Allgemeinzustand befanden. Dadurch konnten Bewegungsartefakte minimiert werden.

## 2.5 Errechnete Parameter des cerebralen Sauerstoffmetabolismus

Anhand der erhobenen Werte konnten die cerebrale partielle Gewebssauerstoffausschöpfung, die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz und der cerebrale Sauerstoffumsatz zur Beurteilung des cerebralen Sauerstoffmetabolismus errechnet werden.

### Cerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)

Die cerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion ist ein Parameter für die Beurteilung des Gleichgewichtes von arteriellem Sauerstoffangebot und cerebralem Sauerstoffverbrauch<sup>[116]</sup>. Nach Naulaers et al.<sup>[116]</sup> kann sie aus der

arteriellen Sauerstoffsättigung ( $aSO_2$ ) und der cerebralen Sauerstoffsättigung ( $cSO_2$ ) errechnet werden. Zunächst wird die arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz gebildet und diese dann durch die arterielle Sauerstoffsättigung geteilt, um die Werte in Relation zur arteriellen Sauerstoffsättigung zu setzen<sup>[116]</sup>. Die Berechnung erfolgt nach Formel 3:

Formel 3 Berechnung der cFTOE nach Naulaers et al.<sup>[116]</sup>

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

Steigt die cFTOE an, spricht dies für eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung durch das Hirngewebe<sup>[160]</sup>. Das Gleichgewicht zwischen cerebraler Sauerstoffzufuhr und cerebralem Sauerstoffverbrauch ist also zugunsten des Sauerstoffverbrauchs verschoben<sup>[160]</sup>. So kann ein Anstieg der cFTOE Anzeichen einer cerebralen Hypoxie sein<sup>[116]</sup>. Fällt die cFTOE ab, spricht dies für einen verminderten Sauerstoffverbrauch des Gehirns im Vergleich zur Sauerstoffzufuhr, wie zum Beispiel bei Unterkühlung<sup>[160]</sup>. Die cerebrale partielle Sauerstoffextraktion erlaubt keine Aussage über die an das Hämoglobin absolut gebundene Sauerstoffmenge. Um dem Sauerstoffverbrauch besser darstellen zu können, wird die Hämoglobinmenge in die Berechnung miteinbezogen:

### **Arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ( $acDO_2$ )**

Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist abhängig von der an Hämoglobin chemisch gebundenen und der physikalisch gelösten Sauerstoffmenge<sup>[1]</sup>. Sauerstoff liegt im Blut zu etwa 99 % chemisch gebunden vor<sup>[1]</sup>. Zur Berechnung der physikalisch gelösten Sauerstoffmenge müsste korrekterweise das Henry-Dalton-Gesetz herangezogen werden<sup>[1]</sup>. Es besagt, dass der Anteil der physikalisch im Blut gelösten Sauerstoffmenge proportional zum Sauerstoffpartialdruck ist. Der Bunsenlöslichkeitskoeffizient  $\alpha$  geht als Konstante in die Berechnung ein und beträgt für die Löslichkeit von Sauerstoff im menschlichen Blut  $\alpha = 0,003$ <sup>[1, 155]</sup>. Da der Anteil des im Blut physikalisch gelösten Sauerstoffs sehr gering ist, wurde dieser nicht in die Berechnung des Gesamtsauerstoffgehalts einbezogen.

Die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz errechnet sich aus der Differenz des arteriellen und cerebralen Sauerstoffgehaltes. Um das Sauerstoffvolumen zu ermitteln, das von einem Gramm Hämoglobin maximal gebunden werden kann, multipliziert man die Hämoglobinmenge mit der Hüfnerzahl, die auf 1,34 festgelegt wurde<sup>[1]</sup>. Neben dem pro Gramm gebundenen Sauerstoffvolumen muss außerdem die Sauerstoffsättigung berücksichtigt werden<sup>[155]</sup>. Aus dem Produkt der arteriellen bzw. cerebralen Sauerstoffsättigung mit der Hüfnerzahl, sowie dem arteriellen Hämoglobinwert, kann der arterielle (CaO<sub>2</sub>) bzw. cerebrale (CcO<sub>2</sub>) Sauerstoffgehalt nach Formel 4 bestimmt werden<sup>[155]</sup>:

Formel 4 Berechnung des arteriellen und cerebralen Sauerstoffgehaltes<sup>[155]</sup>

$$\mathbf{CaO_2 [ml/dl]} = (aSO_2 [\%] / 100 \times aHb [g/dl] \times 1,34 [ml/gHb]) + (PaO_2 [mmHg] \times 0.003)$$

$$\mathbf{CcO_2 [ml/dl]} = (cSO_2 [\%] / 100 \times aHb [g/dl] \times 1,34 [ml/gHb]) + (PcO_2 [mmHg] \times 0.003)$$

Der arterielle bzw. cerebrale Sauerstoffgehalt gibt an, welchen volumetrischen Anteil der Sauerstoff im Blut einnimmt, also wie viel ml Sauerstoff in 100 ml Blut enthalten sind<sup>[155]</sup>. Im arteriellen Blut beträgt der Sauerstoffgehalt physiologisch ca. 20 %<sup>[155]</sup>. Folglich ergibt sich die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz aus der Differenz dieser beiden Werte:

Formel 5 Berechnung der arterio-cerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz

$$\begin{aligned} \mathbf{acDO_2 [ml/dl]} &= \mathbf{CaO_2 [ml/dl]} - \mathbf{CcO_2 [ml/dl]} \\ &= (aSO_2 [\%] / 100 \times aHb [g/dl] \times 1,34 [ml/gHb]) - \\ &\quad (cSO_2 [\%] / 100 \times aHb [g/dl] \times 1,34 [ml/gHb]) \end{aligned}$$

Anhand der arterio-cerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz kann das Gleichgewicht zwischen arteriellem Sauerstoffangebot und cerebralem Sauerstoffverbrauch überwacht werden. Die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz des Gehirns beträgt physiologisch 6,5 %<sup>[124]</sup>. Ein erhöhter Wert spricht für ein erhöhtes arterielles Sauerstoffangebot oder einen verminderten cerebralen Sauerstoffverbrauch. Im Umkehrschluss führen ein niedriges arterielles Sauerstoffangebot und ein erhöhter cerebraler Sauerstoffverbrauch zu einer

erniedrigten Sauerstoffgehaltsdifferenz. Verschieden stark durchblutete Gewebe können trotz der unterschiedlichen Perfusion dieselbe arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz aufweisen. Um sich dem tatsächlichen Sauerstoffverbrauch noch mehr zu nähern, muss die Perfusion in die Bestimmung mit einbezogen werden:

### **Annähernder cerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO<sub>2</sub>)**

Die Hauptaufgabe des kardiorespiratorischen Systems ist die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff<sup>[140]</sup>. Diese ist vom arteriellen Sauerstoffgehalt und von der Perfusion abhängig<sup>[98]</sup>. Das Sauerstoffangebot eines Gewebes berechnet sich aus dem Produkt der Sauerstoffgehaltsdifferenz mit der Perfusion<sup>[98]</sup>.

Der annähernde cerebrale Sauerstoffumsatz (aCMRO<sub>2</sub>) entspricht der vom Gehirn pro Minute aufgenommenen Sauerstoffmenge (Sauerstoffverbrauch, VO<sub>2</sub>)<sup>[124]</sup>. Um dem Sauerstoffumsatz des Gehirns zu errechnen, kann das Produkt aus der arterio-cerebralen Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO<sub>2</sub>) und der relativen Gehirnperfusion (cFlow) nach Formel 6 ermittelt werden<sup>[84]</sup>:

Formel 6 Berechnung des annähernden cerebralen Sauerstoffumsatzes<sup>[84]</sup>

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

Um die gemessenen relativen Flow-Werte in eine Größenordnung zu bringen, die den absoluten Blutflusswerten in der Literatur entsprechen, müssen sie durch den empirischen Faktor fünf geteilt werden<sup>[84]</sup>. Der cerebrale Blutfluss des Neugeborenen beträgt zwischen 30 und 40 ml/100g Hirngewebe/min, während der des Säuglings 40-60 ml/100g Hirngewebe/min beträgt<sup>[83]</sup>. Um auch den annähernden cerebralen Sauerstoffumsatz (aCMRO<sub>2</sub>) in eine Größenordnung zu bringen, die den direkt gemessenen Werten (CMRO<sub>2</sub>) entspricht, wurde der Faktor 100 angewendet. Trotz dieses Faktors handelt es sich bei dem errechneten Wert in arbitrary units lediglich um eine Annäherung an die direkt gemessenen Werten in mg/dl<sup>[84]</sup>. Neunhoeffer et al.<sup>[118]</sup> konnten aber eine positive Korrelation zwischen annäherndem cerebralem Sauerstoffumsatz und absolutem cerebralem Sauerstoffumsatz nachweisen. Die aCMRO<sub>2</sub> des

Neugeborenen beträgt physiologisch 2-3 ml/100g Hirngewebe/min, die von Säuglingen 3-4 ml/100g Hirngewebe/min<sup>[83]</sup>.

Der errechnete cerebrale Sauerstoffumsatz entspricht dem globalen Sauerstoffverbrauch des Hirngewebes. Dieser Parameter kann Hinweise auf den Funktionszustand des Hirngewebes geben. In der Neugeborenen- und Säuglingsperiode ist der aerobe cerebrale Metabolismus und der cerebrale Blutfluss im Vergleich zum erwachsenen Gehirn reduziert<sup>[83]</sup>. Physiologisch liegt eine Kopplung zwischen aerobem cerebralem Metabolismus und der Gehirnperfusion in Form einer positiven Korrelation vor<sup>[83]</sup>.

## **2.6 O2C-Messmethode**

Für die Vitalität jeden Gewebes ist eine ausreichende Perfusion unabdingbar<sup>[87]</sup>. Durch die lokale Messung des mikrovaskulären Blutflusses und der Sauerstoffsättigung kann das lokale Sauerstoffangebot beurteilt und die Mikrozirkulation eingeschätzt werden<sup>[87]</sup>. Im Gegensatz zum Monitoring der Makrozirkulation über Dopplersonographie oder Angiographie, konnte die Mikrozirkulation bisher nur indirekt über die Analyse metabolischer Stoffwechselprodukte wie PaO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub> oder die Pulsoxymetrie überwacht werden<sup>[87]</sup>. Das „Oxygen to see“ (O2C, LEA Medizintechnik GmbH, Giessen) ist ein innovatives Verfahren, das die kontinuierliche Bestimmung der Mikrozirkulation ermöglicht<sup>[87]</sup>.

Für den folgenden Abschnitt wurde die 2006 von Alfons Krug<sup>[88]</sup> veröffentlichte Arbeit „Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O2C (oxygen to see)“ herangezogen.

Das O2C ist eine optische, nichtinvasive Methode zur Bestimmung der postkapillären Sauerstoffsättigung, der Blutmenge sowie des Blutflusses im Gewebe<sup>[88]</sup>. Es ermöglicht die Beurteilung des Sauerstoffumsatzes im Gewebe, welcher als funktioneller Parameter Rückschlüsse auf den Gewebemetabolismus erlaubt<sup>[88]</sup>. Das 2002 erstmals vorgestellte physikalisch-optische Messprinzip mit dem Namen Gewebe-Photospektrometrie (Tissue Photo Spectrometry) basiert auf einer Kombination aus Weißlichtspektrometrie und

Laser-Doppler-Spektroskopie<sup>[88]</sup>. Diese Kombination ermöglicht die orts- und zeitgleiche Bestimmung der lokalen Blutmenge und Sauerstoffsättigung mit Hilfe der Weißlichtspektrometrie, sowie des Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit mit Hilfe der Laser-Doppler-Spektroskopie<sup>[88]</sup>. Die lokale Hämoglobinmenge wird als Messparameter des mikrovaskulären Füllungszustandes der Gefäße und der Gefäßdichte erhoben<sup>[88]</sup>. Neben der intensivmedizinischen Überwachung kann das O2C in vielen verschiedenen Bereichen, wie der Diagnose von Wundheilungsstörungen, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, Hypoxie, venöser Stauung oder Störungen des Sauerstoffmetabolismus sowie Bestimmung der Amputationshöhe und der Durchblutung einer Lappenplastik eingesetzt werden<sup>[88]</sup>. Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern kann mittels O2C neben der Mikrozirkulation des Gehirns auch die Mikrozirkulation der Nieren überwacht werden<sup>[119]</sup>. Dies ermöglicht die postoperative Früherkennung von akutem Nierenversagen<sup>[119]</sup>.

In der vorliegenden Studie wurde das Gerät O2C Typ LW333, Version 2, mit der zugehörigen Sonde LF-3-023 mit einer Eindringtiefe A-Kategorie von 15 mm verwendet.

Die Eindringtiefe des Lichtes wird von der Separation, dem Abstand zwischen Sender und Detektor, sowie der eingestrahnten Wellenlänge beeinflusst<sup>[88]</sup>. Je größer der Abstand zwischen Sender und Detektor ist (große Separation), umso tiefer dringt das Licht ins Gewebe ein. In Abb. 9 ist der Einfluss der Separation auf die Eindringtiefe verbildlicht:



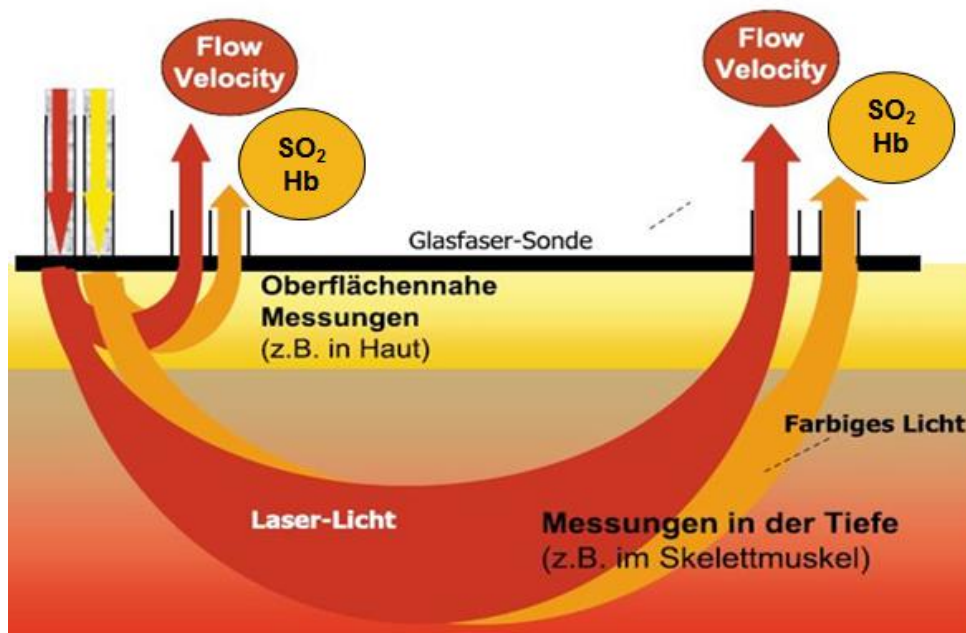


Abb. 9 Einfluss der Separation auf die Eindringtiefe<sup>[88]</sup>

<i>Flow</i>	<i>mikrovaskulärer Blutfluss</i>
<i>Velocity</i>	<i>mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit</i>
<i>SO<sub>2</sub></i>	<i>Sauerstoffsättigung</i>
<i>Hb</i>	<i>relative Hämoglobinmenge</i>

### 2.6.1 Physikalische Hintergründe

Das O2C kombiniert zwei optische Verfahren, bei denen sowohl Licht eines kontinuierlichen Spektrums (Weißlichtspektrometrie) als auch Licht einer definierten Wellenlänge (Laser-Doppler) verwendet wird<sup>[88]</sup>. Das ins Gewebe eingestrahelte Licht wird durch die Gesetze der Streuung und Absorption, sowie durch den sogenannten Doppler-Shift, in seinen Eigenschaften verändert<sup>[88]</sup>. Das veränderte, zurückgeworfene Licht wird durch einen Detektor am O2C-Gerät erfasst und ausgewertet. Die spezifischen Veränderungen des Lichtes in seiner Intensität, Farbe und Frequenz lassen Rückschlüsse auf die Eigenschaften des durchleuchteten Gewebes zu.

#### Prinzip der Weißlichtspektrometrie

Das Weißlicht im Bereich von 450 bis 1000 nm wird im O2C von einer 20-W-Xenon-Glühbirne erzeugt<sup>[88]</sup>. Ideales Weißlicht enthält alle Wellenlängen

mit gleicher Intensität<sup>[88]</sup>. Um dieses ideale Weißlicht zu erhalten führt das O2C einen Weißabgleich durch<sup>[88]</sup>. Das von Glasfasersonden detektierte, rückgestreute Licht wird im Gerät mit einem Miniaturspektrometer spektral ausgewertet<sup>[88]</sup>.

Vom O2C eingestrahlt Licht wird an den Mitochondrien gestreut<sup>[12]</sup>. Dadurch ändert sich die Intensität des Lichtes<sup>[88]</sup>. Darüber hinaus wird die Farbe des Lichtes durch Absorption durch Blutfarbstoffe wie Hämoglobin verändert<sup>[88]</sup>. Da nicht alle Wellenlängen gleichermaßen absorbiert werden, resultiert eine Farbveränderung des reflektierten Lichtes. Diese Farbveränderung ist abhängig von der Wellenlänge des eingestrahlt Lichtes und der Sauerstoffsättigung der Blutfarbstoffe<sup>[88]</sup>. Je nach Sauerstoffsättigung des Hämoglobins werden bestimmte Wellenlängen des Lichtes absorbiert. Sauerstoffreiches Blut hat eine hellrote Farbe, wo hingegen sauerstoffarmes Blut eine dunkelrote Farbe aufweist<sup>[88]</sup>. Dementsprechend verändert sich je nach Sauerstoffsättigung auch die Farbe des reflektierten Lichtes<sup>[88]</sup>. Das eingestrahlt Licht kann also intensitäts- und farbverändert wieder detektiert werden. Das O2C weist jeder Farbveränderung des detektierten Lichtes durch Abgleich mit Literaturwerten die zugehörige absolute Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent zu<sup>[88]</sup>.

Neben der Sauerstoffsättigung ermöglicht die Weißlichtspektrometrie auch die Bestimmung der relativen Hämoglobinmenge und somit der lokalen Blutmenge in den mikrovaskulären Gefäßen<sup>[88]</sup>. Die durch das Hämoglobin verursachte Lichtabschwächung (Absorption) wird erfasst und daraus die Hämoglobinmenge in arbitrary units (AU) ermittelt<sup>[88]</sup>. AU ist eine neu gewählte Einheit, da hierfür keine SI-Einheiten existieren<sup>[88]</sup>. Je mehr Licht absorbiert wird, umso höher ist der relative Hämoglobingehalt des durchleuchteten Gewebes.

### **Prinzip der Laser-Doppler-Spektroskopie**

Das Verhalten des Laserlichtes im Gewebe ist vergleichbar mit Weißlicht derselben spezifischen Wellenlänge<sup>[88]</sup>. Laserlicht zeichnet sich durch eine einzige Frequenz und Wellenlänge aus<sup>[88]</sup>. Das im O2C verwendete Laserlicht der Wellenlänge 820 nm und der Leistung von 30 mW wird von einem Diodenlaser im

CW-Modus ausgesandt<sup>[88]</sup>. Trifft das Laserlicht im Gewebe auf bewegte Erythrozyten, wird es in seiner Frequenz verschoben<sup>[88]</sup>. Dieses Phänomen wird bei Ultraschallwellen auch als Doppler-Shift bezeichnet und ist abhängig von der Geschwindigkeit der Erythrozyten<sup>[88]</sup>. Frequenzverschiebung und Geschwindigkeit der Erythrozyten sind zueinander proportional, sodass die Geschwindigkeit der Erythrozyten berechnet werden kann<sup>[88]</sup>. Je nachdem auf wie viele bewegte Teilchen das Laserlicht fällt, wird es in unterschiedlichem Maße reflektiert. Aus dieser Veränderung der Lichtintensität kann die Anzahl der bewegten Erythrozyten berechnet werden<sup>[88]</sup>. Zuvor muss aber eine Normierung mit dem nicht frequenzverschobenen Anteil des Laserlichtes erfolgen, also dem Anteil, der nicht auf bewegte Erythrozyten gestoßen ist und daher nur durch unbewegte, gewebespezifische Faktoren in seiner Intensität verändert wurde<sup>[88]</sup>.

Aus den Parametern Erythrozytengeschwindigkeit und Anzahl der Erythrozyten lässt sich der Blutfluss berechnen<sup>[88]</sup>: Die Summe ( $\Sigma$ ) aller Erythrozytengeschwindigkeiten ( $v$ ) multipliziert mit der Anzahl der Erythrozyten ( $N$ ) dieser spezifischen Geschwindigkeit ergibt nach Formel 7 den Blutfluss.<sup>[88]</sup>

Formel 7 Berechnung des mikrovaskulären Blutflusses (Flow)<sup>[88]</sup>

$$\text{Blutfluss (Flow)} = \Sigma v \cdot N = v_1 \cdot N_1 + v_2 \cdot N_2 + \dots + v_x \cdot N_x$$

Der Blutfluss, der in AU angegeben wird, stellt ein Maß für die Anzahl der Erythrozyten dar, die sich im Messvolumen der Sonde bewegen<sup>[88]</sup>.

## 2.6.2 Messparameter des O2C

Mithilfe der Weißlichtspektrometrie bestimmt das O2C durch Veränderung der Lichtintensität- und Farbe im Gewebe die postkapilläre Sauerstoffsättigung als Absolutwert in Prozent und die lokale Hämoglobinmenge in AU<sup>[88]</sup>.

### Lokale postkapilläre Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>)

Die gemessene Sauerstoffsättigung erfasst die Sauerstoffsättigung im postkapillären, venulären Stromgebiet. Gefäße mit einem Durchmesser  $d > 100 \mu\text{m}$  werden nicht erfasst, da sichtbares Licht in diesen Gefäßen vollständig absorbiert wird<sup>[44]</sup>. Aus diesem Grund erfasst das O2C nur Parameter des

mikrovaskulären Stromgebietes<sup>[88]</sup>. Aus Abb. 10 ist ersichtlich, dass 75 % des mikrovaskulären Blutvolumens venös ist<sup>[88]</sup>. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der ermittelte Sättigungswert vor allem die venoläre Sauerstoffsättigung repräsentiert und somit auch Rückschlüsse auf die Sauerstoffausschöpfung durch das Gewebe erlaubt<sup>[88]</sup>. Fällt die venöse Sauerstoffsättigung unter 10 %, stellt sich eine kritische Hypoxie ein, die zu Gewebnekrosen führt<sup>[88]</sup>.

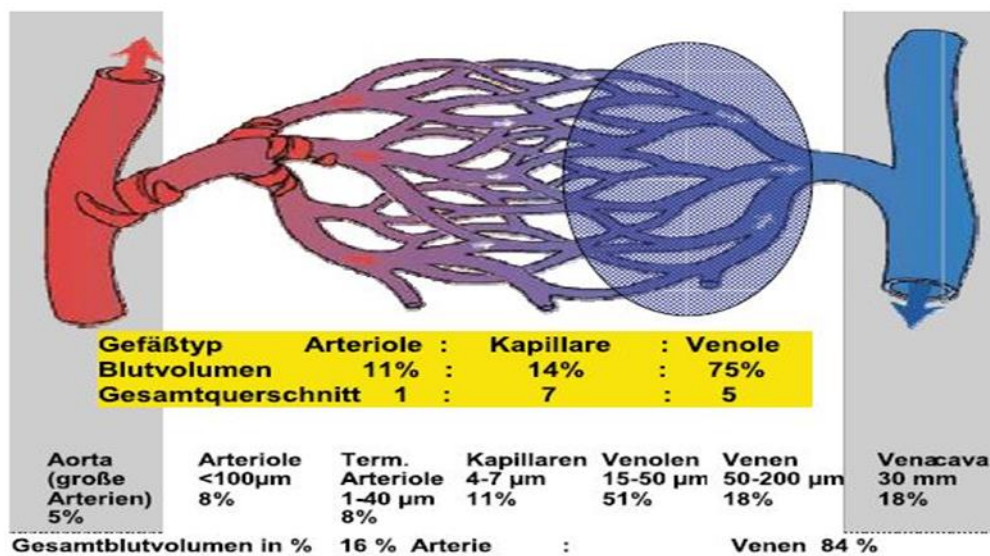


Abb. 10 Blutvolumen im mikrovaskulären Stromgebiet<sup>[88]</sup>

### Lokale Hämoglobinmenge (cHb)

Die relative cerebrale Hämoglobinmenge entspricht dem Füllungszustand der Gefäße<sup>[88]</sup>. Der cHb-Wert kann zur Diagnose einer venösen Blutstauung (erhöhter cHb) oder einer arteriellen Stenose (verminderter cHb) herangezogen werden<sup>[88]</sup>. Steigt der cHb-Wert über 90 AU, so liegt eine kritische venöse Stase vor, die zu Ödembildung führt<sup>[88]</sup>.

### Mikrovaskulärer Blutfluss (Flow) und Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Das O2C ermöglicht darüber hinaus die orts- und zeitgleiche Erfassung der Blutflussgeschwindigkeit und des mikrovaskulären Blutflusses in AU durch die

Laser-Doppler-Spektroskopie (Dopplershift)<sup>[88]</sup>. Die vom O2C ermittelten Blutflusswerte entsprechen der Mikrozirkulation im Gewebe<sup>[88]</sup>. Informationen über die Mikrozirkulation sind von großer Bedeutung, da sie Aussagen über die Versorgung kritischer Regionen erlauben<sup>[88]</sup>. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit Shunt-Phänomene als Ursache für eine Minderversorgung zu erkennen<sup>[88]</sup>.

Abb. 11 visualisiert die Messparameter des O2C:

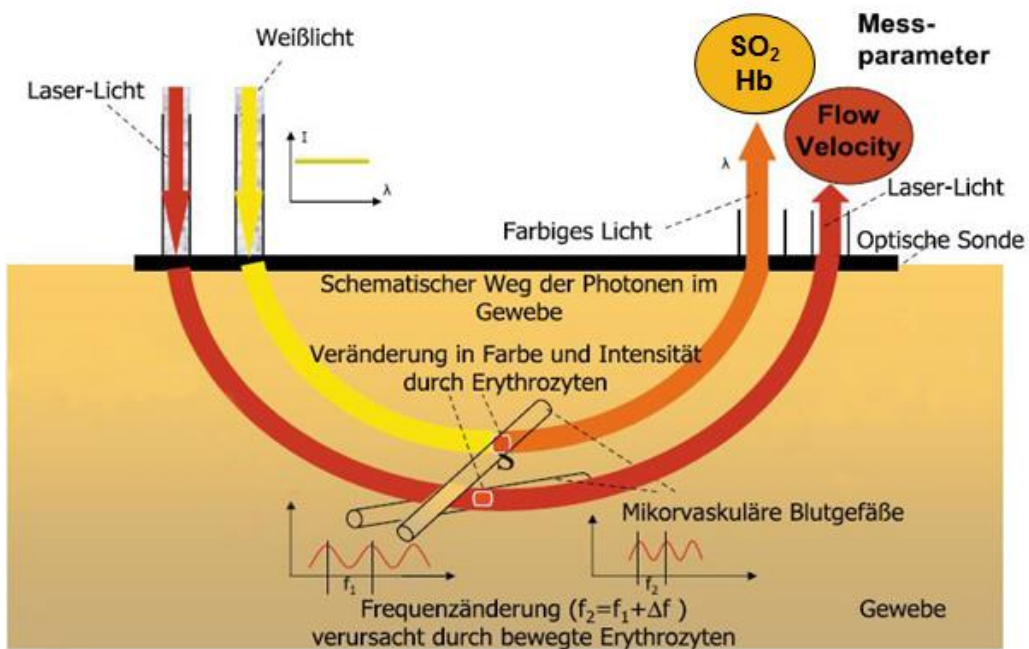


Abb. 11 Lichtausbreitung im Gewebe: Messparameter des O2C durch Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie<sup>[88]</sup>

<i>Flow</i>	<i>mikrovaskulärer Blutfluss</i>
<i>Velocity</i>	<i>mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit</i>
<i>SO<sub>2</sub></i>	<i>Sauerstoffsättigung</i>
<i>Hb</i>	<i>relative Hämoglobinmenge</i>

## 2.7 Die Methode der Dopplersonographie

Die Dopplersonographie wurde in der vorliegenden Studie zur Bestimmung der Makrozirkulation im Strömungsgebiet der Arteria cerebri anterior (A. cerebri anterior) verwendet. Die Sonographie der Arteria cerebri anterior ist bei Säuglingen mit geöffneter vorderer Fontanelle leichter und präziser. Aus diesem Grund umfasst die Studie nur Säuglinge unter einem Jahr, da sich die vordere Fontanelle im Alter von 10-16 Monaten verschließt<sup>[83]</sup>. Es wurde das Gerät z.one pro Ultrasound System (ZONARE<sup>©</sup> Medical Systems Inc., 2014, Mountain View, USA) mit dem Mikrokonvexschallkopf C10-3 (Mindray<sup>©</sup>) verwendet.

Die Dopplersonographie wird in vielen verschiedenen Bereichen eingesetzt. Neben der Intensivmedizin findet sie unter anderem Anwendung in der Kardiologie, Angiologie, Hepatologie, Urologie und Gynäkologie<sup>[72, 80, 131, 132, 143]</sup>. Sie ist ein nichtinvasives, kostengünstiges, ubiquitär verfügbares und nebenwirkungsarmes Instrument zur Erfassung der Makrozirkulation. Als Nachteil der Sonographie ist die Abhängigkeit vom Untersucher zu nennen, welche jedoch durch eine gute Ausbildung und ausreichend Erfahrung des Untersuchers vermindert werden kann<sup>[106]</sup>.

### 2.7.1 Physikalische Grundlagen der Sonographie

Sonographische Bilder entstehen durch vom Schallkopf ausgesandte Ultraschallwellen, die im Gewebe reflektiert und vom Schallkopf wieder detektiert werden (Puls-Echo-Prinzip)<sup>[30, 61]</sup>. In der Regel werden Frequenzen von 2,5-5 MHz verwendet<sup>[61]</sup>. Als Ultraschallwellen werden alle Schallwellen bezeichnet, deren Frequenz über der menschlichen Hörschwelle liegt<sup>[30]</sup>. Physikalisch betrachtet sind Ultraschallwellen Longitudinalwellen und werden über den sogenannten piezoelektrischen Effekt generiert<sup>[30, 61]</sup>. Durch das Anlegen einer Wechselspannung verformen sich piezoelektrische Kristalle bzw. Keramiken im Schallkopf<sup>[30, 61]</sup>. Bei der Verformung senden diese Kristalle Schalldruckwellen aus<sup>[30, 61]</sup>. Bei der Detektion läuft der Prozess umgekehrt ab: Die reflektierten Schallwellen verformen die Kristalle, wodurch sie einen elektrischen Impuls abgeben<sup>[61]</sup>. Je nach Größe des elektrischen Impulses, mit dem die Kristalle

angeregt werden, senden die Kristalle Schalldruckwellen mit verschiedenen Frequenzen aus<sup>[61]</sup>. Hohe Frequenzen ermöglichen eine bessere Ortsauflösung (Resolution), vermindern jedoch die Eindringtiefe<sup>[61]</sup>. Umgekehrt dringen tiefe Frequenzen bei geringerer Auflösung tiefer ins Gewebe ein<sup>[61]</sup>.

Um zwischen verschiedenen Geweben zu unterscheiden, macht man sich zunutze, dass sich Schallwellen in verschiedenen Geweben unterschiedlich schnell ausbreiten<sup>[61]</sup>. An Grenzflächen zeigen sich daher Schalleitungsdifferenzen, die sogenannten Impedanzsprünge<sup>[61]</sup>. Die Impedanzsprünge führen zur partiellen Reflexion der Schallwellen<sup>[61]</sup>. Je größer die Schalleitungsdifferenz zwischen zwei aufeinandertreffenden Geweben ist, umso größer ist der Anteil der reflektierten Schallwellen<sup>[61]</sup>. Trifft der Ultraschall auf Luft, erfolgt eine Totalreflexion, welche auf dem Bild einen Schallschatten zur Folge hat<sup>[61]</sup>. Die Anzahl der Impedanzsprünge ist unabhängig von der physikalischen Dichte des Gewebes (Dichte=Masse/Volumen)<sup>[61]</sup>. Im Gegensatz zu Röntgen- oder CT-Bildern werden Ultraschallbilder daher nicht anhand von Dichte- sondern von Schalleitungsunterschieden generiert<sup>[61]</sup>. Das Sonographie-Gerät weist den detektierten Amplitudenwerten entsprechende Helligkeitswerte (Grauwerte) zu<sup>[30]</sup>. Gewebe mit gleicher Schalleitungsgeschwindigkeit werden so in gleichen Grautönen abgebildet.

Da sich die Schalleitungsgeschwindigkeiten im menschlichen Gewebe mit Ausnahme von Knochen und Luft nur geringfügig unterscheiden, kann das Ultraschallgerät mit der theoretischen mittleren Ausbreitungsgeschwindigkeit von 1540 m/s arbeiten, um die Herkunft („Tiefe“) des reflektierten Schalls zu bestimmen<sup>[61]</sup>. Anhand der zeitlichen Latenz vom Aussenden des Schallimpulses bis zum Eintreffen des Echos, kann die Tiefe nach Formel 8 berechnet werden<sup>[61]</sup>:

Formel 8: Berechnung der Tiefe des reflektierten Schalls

$$\text{Strecke bzw. Tiefe [m]} = \text{Geschwindigkeit [m/s]} \times \text{Zeitdifferenz [s]} = v \times t$$

Das sogenannte B-Bild (engl. B-Mode) ist eine zweidimensionale Darstellung des abgetasteten Bereiches in Echtzeit<sup>[30]</sup>. Die Intensität der reflektierten Echos

wird dabei in Grauwerte umgewandelt und entsprechend seiner Ursprungstiefe auf einen bestimmten Bildpunkt abgebildet<sup>[30]</sup>.

## 2.7.2 physikalische Grundlagen der Dopplersonographie

Grundlage der Dopplersonographie ist der sogenannte Dopplereffekt, welcher Eintritt, wenn vom Sonographie-Gerät ausgestrahlte Schallwellen auf sich bewegende Blutkörperchen treffen<sup>[30]</sup>. Treffen Schallwellen auf Erythrozyten, die sich auf den Sender zu oder vom Sender wegbewegen, werden sie in veränderter Frequenz reflektiert<sup>[30]</sup>. Diese Frequenzänderung wird als Doppler-Shift bezeichnet und ist zur Geschwindigkeit der Erythrozyten proportional. Bewegen sich die Erythrozyten auf den Sender zu, kann eine höhere Frequenz detektiert werden, bewegen sie sich vom Sender weg, resultiert eine verminderte Frequenz<sup>[27]</sup>. Die Geschwindigkeit der Erythrozyten kann mithilfe der Dopplergleichung nach Formel 9 bestimmt werden:<sup>[66]</sup>

Formel 9 Berechnung der Erythrozytengeschwindigkeit mithilfe der Dopplergleichung

$$V = \frac{fd \times C}{2 \times f_0 \times \cos \theta}$$

*fd* = Dopplerverschiebung in kHz (gemessen)

*f<sub>0</sub>* = Sendefrequenz in MHz (konstant)

*V* = Erythrozytengeschwindigkeit in m/s

*θ* = Winkel zwischen einfallendem Ultraschall und Blutströmungsrichtung (gemessen)

*C* = Schallgeschwindigkeit im Gewebe (konstant, ca. 1560 m/s)

Da der Winkel *θ* als Cosinus in die Gleichung eingeht, sollte der Winkel zwischen einfallendem Ultraschall und Blutströmungsrichtung möglichst klein gehalten werden (unter 45°)<sup>[66]</sup>. Bei einem Winkel von 0° beträgt der Cosinus 1, bei einem Winkel von 45° nur 0,71, woraus sich ein Fehler von 29 % ergibt<sup>[27]</sup>. Durch die Winkelkorrektur, kann das Ultraschallgerät den Fehler jedoch minimieren<sup>[27]</sup>.



Für die vorliegende Studie wurde ein Ultraschallgerät im sogenannten Triplex Mode eingesetzt. Der Triplex Mode stellt eine Kombination aus B-Mode, farbkodierter Dopplersonographie und gepulster Dopplersonographie dar<sup>[27]</sup>. Die farbkodierte Dopplersonographie stellt Blutströmungen in blauen und roten Farben dar, je nachdem ob sie sich auf den Schallkopf zu- oder vom Schallkopf wegbewegen<sup>[66]</sup>. Die Geschwindigkeit der Blutströmung wird durch verschiedene Helligkeiten visualisiert<sup>[27]</sup>. Mithilfe dieses semiquantitativen Verfahrens lassen sich Gefäßverläufe sehr zuverlässig darstellen, sodass eine exakte Winkel- und Durchmesserkorrektur erfolgen kann<sup>[66]</sup>. Zur Quantifizierung der Blutströmung wird anschließend die gepulste Dopplersonographie angewandt, bei der vom Schallkopf intermittierend Ultraschallimpulse abgegeben werden<sup>[66]</sup>.

### **2.7.3 Dopplersonographisch erhobene Messparameter**

Die dopplersonographisch erhobenen Parameter dienen zur Beurteilung der Makrozirkulation im Stromgebiet der A. cerebri anterior. Bei gesunden Kindern lassen sich in den Hirnarterien sowohl in der Systole als auch in der Diastole Vorwärtsflüsse nachweisen<sup>[27, 66]</sup>. Während der systolische Fluss Ausdruck der Kontraktionskraft des Myokards ist, stellt der diastolische Fluss die Windkesselfunktion der Aorta und den niedrigen peripheren Gefäßwiderstand der cerebralen Gefäße dar<sup>[27, 66]</sup>. Durch die Elastizität der Aorta wird in der Systole ein Teil des Schlagvolumens in die Aorta aufgenommen und in der Diastole passiv abgegeben<sup>[70]</sup>. Dies ermöglicht die Umwandlung einer pulsatilen in eine kontinuierliche Flusskurve und stellt die Versorgung der Organe sicher<sup>[70]</sup>. Die Flusskurve ist charakterisiert durch einen steilen systolischen Anstieg mit einem schmalen systolischen Peak auf den ein steiler systolischer Abfall folgt<sup>[27]</sup>. Der kurze end-systolische Rückstrom in der Aorta, der durch den Schluss der Aortenklappe verursacht wird, führt zu einem Knick („Schulter“) in der fallenden Flusskurve<sup>[27]</sup>. In der Diastole fällt die Flusskurve langsam weiter ab<sup>[27]</sup>. Die nachfolgend genannten Flussgeschwindigkeiten sind vom Einstrahlwinkel abhängig<sup>[27]</sup>. Die **maximale systolische Flussgeschwindigkeit (SS)** entspricht dem Gipfel der Flusskurve, während sich die **Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (ED)** am Ende des Pulszyklus ermitteln lässt<sup>[66]</sup>.

Aus dem Integral über der Kurve kann die **time average maximum and minimum velocity (TAmax und Tamin)** bestimmt werden<sup>[66]</sup>. Die time average velocity (TAV) bezeichnet die über alle Messzeitpunkte gemittelte Flussgeschwindigkeit<sup>[27]</sup>. Sie ist wichtig für die Berechnung des Volumenstroms und für die Abschätzung der cerebralen Perfusion<sup>[27]</sup>.

Abb. 12 verdeutlicht die gemessenen Werte anhand der pulsatilen Flusskurve:

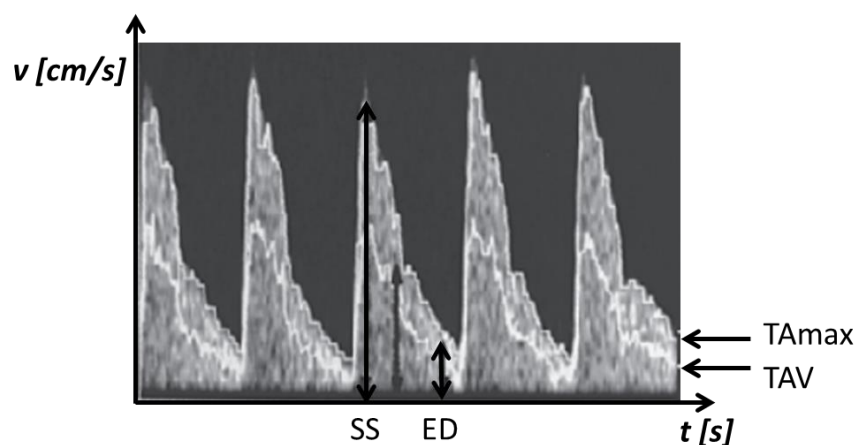


Abb. 12 physiologische cerebrale pulsatile Flusskurve

*SS maximale systolische Flussgeschwindigkeit*

*ED enddiastolische Flussgeschwindigkeit*

*TAmax Time average maximum velocity*

*TAV Time average velocity*

*Hinweis: Die Abbildung ist an die Abbildung von Hofmann et al.<sup>[66]</sup> angelehnt*

Der **Resistance Index (RI)** nach Pourcelot erlaubt Rückschlüsse auf den Gefäßwiderstand und berechnet sich nach Formel 10<sup>[27, 66]</sup>:

Formel 10 Berechnung des RI

$$RI = \frac{SS - ED}{SS}$$

Ein hoher peripherer Gefäßwiderstand sorgt für eine niedrige enddiastolische Flussgeschwindigkeit und führt somit zu einem hohen RI<sup>[27]</sup>. Umgekehrt führt ein geringer Perfwiderstand zu hohen enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten und einem niedrigen RI<sup>[27]</sup>.

Der **Pulsatilitätsindex (PI)** nach Gosling kann nach Formel 11 berechnet werden. Dabei repräsentiert TAV die mittlere Flussgeschwindigkeit, die über das Integral der Flusskurve (area under the curve) gebildet werden kann<sup>[27, 66]</sup>:

Formel 11 Berechnung des PI

$$PI = \frac{SS - ED}{TAV}$$

Die beiden Indices RI und PI sind dimensionslose Verhältniszahlen, die unabhängig vom Einfallswinkel, Alter und Gewicht sind<sup>[27]</sup>. Jedoch sind sie nach Hofmann et al.<sup>[66]</sup> und Deeg et al.<sup>[27]</sup> nur bedingt zur Beschreibung der Durchblutungsverhältnisse des Gehirns geeignet, da verschiedene Veränderungen am Zähler und Nenner zu denselben Veränderungen des Index führen können. Die beiden Autoren bevorzugen daher absolute Flussgeschwindigkeiten.

Die Flussgeschwindigkeiten der Gehirnarterien werden von verschiedenen physiologischen und pathologischen Faktoren beeinflusst<sup>[66]</sup>. Bei der Beurteilung der Flussgeschwindigkeiten müssen daher folgende Faktoren einbezogen werden<sup>[66]</sup>: Die Messungen sind abhängig vom Vigilanzzustand der Patienten, daher sollten bevorzugt schlafende Kinder untersucht werden<sup>[27, 66]</sup>. Außerdem besteht ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Gehirndurchblutung und dem Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $PaCO_2$ )<sup>[27]</sup>. Da der Gefäßquerschnitt der cerebralen Arterien nahezu konstant bleibt, verändern sich auch die Flussgeschwindigkeiten<sup>[27]</sup>. Sinkt der  $PaCO_2$ , sinken die cerebrale Flussgeschwindigkeiten<sup>[66]</sup>. Weitere Einflussfaktoren auf die Flussgeschwindigkeiten sind das Gestationsalter und das aktuelle Patientenalter<sup>[27, 66]</sup>. Hofmann et al.<sup>[66]</sup> gibt in den ersten Lebensmonaten folgende Normwerte für die A. cerebri anterior an:

$$RI = 0,73 \mp 0,08$$

$$PI = 2,7 \mp 0,9$$

Als weitere Einflussgrößen nennt Deeg et al.<sup>[27]</sup> das Gewicht des Patienten sowie therapeutische Interventionen und verabreichte Medikamente.

Pathologische Einflussgrößen auf die cerebralen Flussgeschwindigkeiten stellen cerebrale und kardiovaskuläre Erkrankungen dar<sup>[66]</sup>. Cerebrale Erkrankungen, die den Schädelinnendruck (Hirndruck) erhöhen, führen (bei gleich bleibenden Blutdruck) zu einem Abfall des Perfusionsdruckes und folglich vor allem zu einem Abfall der diastolischen Flussgeschwindigkeiten<sup>[66]</sup>. Bei einem Schock sorgt der verminderte Blutdruck für einen Abfall der Flussgeschwindigkeiten<sup>[66]</sup>. Zwei Gruppen kardiovaskulärer Erkrankungen beeinflussen den Blutfluss<sup>[27, 66]</sup>: Herzfehler mit einem Windkesselleck der Aorta führen zu einem Abfall der diastolischen Flussgeschwindigkeiten bis hin zu retrograden Blutströmungen<sup>[66]</sup>. Zu den Herzfehlern mit Windkesselleck zählen unter anderem ein PDA, Truncus arteriosus communis, schwere Aorteninsuffizienz und iatrogen angelegte aorto-pulmonale Shuntverbindungen<sup>[27]</sup>. Herzfehler mit einer Obstruktion im Bereich des linken Herzens oder der Aorta (z.B. ISTA, schwere Aortenstenose, HLHS) führen entweder zu einem Abfall (mit abgeflachtem Flussprofil) oder einem Anstieg der Flussgeschwindigkeiten, je nachdem ob die Obstruktion vor oder nach dem Abgang der Arteria carotis communis liegt<sup>[66]</sup>. Alle Krankheiten, die die Kontraktilität des linken Ventrikels, den aortalen Ausfluss und den Fluss im Aortenbogen beeinflussen, können Veränderungen des Blutflusses in den peripheren Arterien verursachen<sup>[27]</sup>.

**Klinische Relevanz der erhobenen Parameter:** Die Gehirnperfusion kann weder über die Flussgeschwindigkeiten, noch über die beiden Indices ermittelt werden<sup>[27]</sup>. Jedoch haben die Untersuchungen von Greisen et al. 1984<sup>[50]</sup> und Hansen et al. 1984<sup>[55]</sup> gezeigt, dass ein Anstieg oder Abfall der Flussgeschwindigkeiten mit einem Anstieg bzw. Abfall der Gehirnperfusion im Bereich der gemessenen Arterie korreliert. Bei Patienten mit normalem Hirndruck, kann ein Anstieg der Flussgeschwindigkeiten als ein Anstieg des Volumenstroms und der Perfusion interpretiert werden<sup>[27]</sup>. Zur Beurteilung pathologischer Flussgeschwindigkeiten müssen Alter und Gewicht miteinbezogen werden<sup>[27]</sup>. Die beiden Indices RI und PI sind unabhängig von Einstrahlwinkel, Alter und Gewicht, jedoch können verschiedene Veränderungen im Zähler und Nenner zum selben Indexwert führen<sup>[27]</sup>. Nach Deeg et al. 2015<sup>[27]</sup> können Fragen nach einer

Hirndruckerhöhung oder der hämodynamischen Relevanz eines persistierenden Ductus arteriosus anhand der Indices beurteilt werden<sup>[27]</sup>.

## 2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SigmaPlot<sup>®</sup> (Systat Software GmbH, Erkrath, Version 13). Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichung und als Median mit Range angegeben. Als Median wird der Wert bezeichnet, bei dem jeweils 50 % der gemessenen Werte über und unter dem Wert liegen<sup>[141]</sup>.

### Diagramme

Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Box-Plots und Streudiagrammen. Box-Plots stellen eine verbreitete Methode dar, um Lage- und Streuungsmaße gleichzeitig abzubilden<sup>[141]</sup>. Die Box wird durch drei Lagemaße bestimmt<sup>[141]</sup>: Sie besteht aus dem Median und dem oberem ( $Q_{75}$ ) und unterem Quartil ( $Q_{25}$ )<sup>[141]</sup>. Außerhalb der Box liegen jeweils die oberen und unteren 25 % der Daten<sup>[141]</sup>. Der Interquartilsabstand zwischen oberem und unterem Quartil dient als Streuungsmaß ( $QA = Q_{75} - Q_{25}$ )<sup>[141]</sup>. Die kleinen Querstriche, die sogenannten Whiskers, bilden Werte ab, die bis zu 1,5 Interquartilsabstände von den Außenrändern der Box entfernt liegen<sup>[141]</sup>. Werte außerhalb dieses Bereichs werden als Ausreißer mit einem Punkt gekennzeichnet<sup>[141]</sup>.

Streudiagramme dienen der Visualisierung des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen<sup>[141]</sup>. Die verursachende oder vorhersagende Variable wird auf die X-Achse und die abhängige Variable auf die Y-Achse aufgetragen<sup>[141]</sup>. Je nachdem, ob die Steigung der Ausgleichsgeraden positiv oder negativ ist, wird von einer positiven oder negativen Korrelation gesprochen<sup>[141]</sup>. Je näher die Messwerte an der Ausgleichsgeraden liegen, umso stärker, je weiter entfernt umso schwächer ist der Zusammenhang<sup>[141]</sup>.

## **Signifikanztest**

Signifikanztests dienen der Überprüfung von Hypothesen<sup>[141]</sup>. Das Signifikanzniveau wurde in der vorliegenden Studie auf 5 % festgesetzt. Tests mit  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

### **unabhängiger T-Test und Mann-Whitney-U-Test**

Der unabhängige T-Test wurde zum Vergleich zweier Mittelwerte der Patienten- und Messdaten verwendet. Er kann nur bei normalverteilten Daten eingesetzt werden. Bei nicht-normalverteilten Daten zweier unabhängiger Gruppen wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt, der die Rangplatzunterschiede überprüft.

### **Einfaktorielle Varianzanalyse (One-way ANOVA) und Kruskal-Wallis-Test (One-way ANOVA on Ranks, Rangvarianzanalyse)**

Die Varianzanalyse (ANOVA) dient dazu, Unterschiede zwischen Mittelwerten auf Signifikanz zu testen<sup>[141]</sup>. Anders als der T-Test, wird sie eingesetzt um Mittelwerte aus mehr als zwei Stichproben zu vergleichen<sup>[141]</sup>. Innerhalb der Varianzanalyse kommt der F-Test zum Einsatz<sup>[141]</sup>. Voraussetzungen für die einfaktorielle Varianzanalyse sind die Unabhängigkeit der Daten in den verschiedenen Gruppen, eine Normalverteilung der abhängigen Variablen und gleiche Populationsvarianzen<sup>[141]</sup>. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, der ähnlich wie der Mann-Whitney-U-Test die Rangplätze analysiert. Er ist ein nicht-parametrisches Verfahren zum Vergleich mehrerer unabhängiger Variablen.

Ergibt sich ein signifikantes Ergebnis, kann mithilfe Post-hoc-Tests bestimmt werden zwischen welchen Stufen der unabhängigen Variablen signifikante Unterschiede bestehen<sup>[141]</sup>.

## Post-hoc-Analyse

In der Post-hoc-Analyse wurden bei signifikanter einfaktorieller Varianzanalyse oder Rangvarianzanalyse die paarweisen Unterschiede zwischen den Gruppen bestimmt. Bei normalverteilten Parametern kam die Holm-Sidak-Methode zum Einsatz, während bei nicht-normalverteilten Parametern der Dunn's Test verwendet wurde.

## Korrelation

Als Maß für die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhangs wird der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) oder auch Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet<sup>[141]</sup>. Er nimmt Werte zwischen -1 und +1 an, wobei 0 keine Korrelation und -1 und +1 die stärksten negativen und positiven Korrelationen darstellen<sup>[141]</sup>. Größe und Beschaffenheit der Stichprobe sowie Ausreißer und eingeschränkte Variabilität einer Variable können den Pearson-Korrelationskoeffizienten beeinflussen und müssen daher bei der statistischen Auswertung beachtet werden<sup>[141]</sup>. Stammen die Daten aus heterogenen Untergruppen, zwischen denen Niveauunterschiede bestehen, sollten diese nicht zusammengefasst, sondern getrennt betrachtet werden<sup>[141]</sup>. Beachtet werden muss außerdem, dass die reine Korrelation keine Aussage über die Kausalität einer Beziehung zulässt<sup>[141]</sup>.

## Lineare Regression

Mithilfe der einfachen linearen Regressionsrechnung kann bei Kenntnis einer Variable eine mögliche Vorhersage für die andere Variable getroffen werden<sup>[141]</sup>. Diese Rechnung erfolgt auf der Grundlage von linearen Korrelationen, denn je stärker der lineare Zusammenhang zwischen zwei Variablen ist, umso eher lassen sich präzise Vorhersagen treffen<sup>[141]</sup>. Es wird die sogenannte Regressionsgerade konstruiert, die in die Streudiagramme eingezeichnet wird und jedem X-Wert (Prädiktor) einen Y-Wert (Kriterium) zuordnet<sup>[141]</sup>. Ihre allgemeine Form lautet  $y = bx + a$ , wobei die Geradensteigung  $b$  und der Achsenabschnitt  $a$  auch als Regressionskoeffizienten bezeichnet werden<sup>[141]</sup>. Ziel der Regressionsrechnung ist es eine Regressionsgerade zu konstruieren, die die Punktwolke

am besten repräsentiert und die den Vorhersagefehler möglichst gering hält<sup>[141]</sup>. In der Regressionsrechnung stellt  $R$  den Pearson-Korrelationskoeffizienten,  $R^2$  den Determinationskoeffizienten oder auch Bestimmtheitsmaß und adjusted  $R^2$  das korrigierte Bestimmtheitsmaß dar<sup>[141]</sup>. Der Determinationskoeffizient ist ein Maß für die Güte der Vorhersage und entspricht dem Anteil der Regressionsvarianz an der Gesamtvarianz<sup>[141]</sup>. Die Varianz ist allgemein ein Maß für die Unterschiedlichkeit der Werte einer Variablen<sup>[141]</sup>. Der Determinationskoeffizient entspricht dem quadrierten Pearson-Korrelationskoeffizient und gibt an, welchen Anteil der Gesamtvarianz die Regression aufklären kann<sup>[141]</sup>.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der O2C-Messungen an der rechten und linken Stirnseite

Mithilfe des O2C wurden die cerebrale Sauerstoffsättigung (cSO<sub>2</sub>), die cerebrale relative Hämoglobinmenge (cHb), die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit (cVelocity) und der cerebrale mikrovaskuläre Blutfluss (cFlow) bestimmt. Tab. 4 zeigt die erhobenen Messparameter:

Tab. 4 Messparameter Mikrozirkulation und Sauerstoffmetabolismus Stirn rechts und links

	Stirn rechts	Stirn links	p
<b>cFlow [AU]</b>	253,5 (SD: 88,6) 243 (96-624)	254,1 (SD: 69,4) 247 (105-489)	0,422
<b>cVelocity [AU]</b>	68,1 (SD: 10) 68 (20-90)	67,8 (SD: 9,2) 68 (19-87)	0,841
<b>cSO<sub>2</sub> [%]</b>	60,1 (SD: 11,1) 60 (22-85)	60,1 (SD: 11,2) 61 (18-82)	0,676
<b>cHb [AU]</b>	76,1 (SD: 20,3) 72 (33-140)	75,2 (SD: 18,2) 72 (50-124)	0,594

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

Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergab keinen Unterschied zwischen der rechten und linken Stirnseite. Aufgrund der heterogenen Untergruppen wurde der Vergleich der rechten und linken Stirnseite auch in den vier Subgruppen ausgewertet. Alle t-Tests und Mann-Whitney-U-Tests ergaben keinen signifikanten Unterschied (vollständige Auswertung siehe Tab. 8, S.115). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich die Messungen an der rechten und linken Stirn nicht unterscheiden. In der statistischen Auswertung (siehe Tab. 6, S. 57) wurden folglich nur die Messwerte der rechten Stirnseite berücksichtigt.

### 3.2 Patientenkollektiv der verschiedenen Gruppen

Tab. 5 zeigt die Einteilung der insgesamt 89 Patienten in vier Gruppen:

Tab. 5 Patientendaten

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p
<b>Patientenanzahl (n)</b>	35	22	11	21	
<b>Geschlecht (m:w)</b>	19:16	13:9	7:4	11:10	0,92
<b>Gewicht [kg]</b>	5,3 (SD: 1,2) 5,1 (3,5-8,5)	3,5 (SD: 0,5) 3,5 (2,8-4,3)	6,8 (SD: 1,1) 6,8 (5,2-8,5)	5,4 (SD: 2,7) 5,1 (2-9,9)	<0,001
<b>Größe [cm]</b>	59,2 (SD: 5,6) 59 (49-73,5)	50,3 (SD: 1,2) 50 (48-53)	67 (SD: 5,3) 66 (60-76)	59 (SD: 12,9) 53 (45-78)	<0,001
<b>Alter [Tage]</b>	133 (SD: 62,4) 128 (9-318)	20 (SD: 15) 13 (6-51)	238 (SD: 88,9) 246 (118-355)	123 (SD:125,9) 103 (1-316)	<0,001
<b>Inotropiescore</b>	8,1 (SD: 5,7) 7,4 (0-23,8)	7,7 (SD: 4,8) 8,8 (0-15,4)	4,6 (SD: 3,3) 4,7 (0-10,2)	1,1 (SD: 2,3) 0 (0-8,3)	<0,001
<b>RACHS-1-Score</b>	2,4 (SD: 0,7) 2 (1-4)	4,1 (SD: 1,5) 3 (3-6)	2 (SD: 0) 2	-	<0,001
<b>CPB-Zeit [min]</b>	97,5 (SD: 53,5) 104 (0-229)	143,6 (SD: 72,7) 180 (43-242)	56,9 (SD: 22,9) 45 (35-83)	-	<0,001

Anmerkung: Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung (1. Zeile) und Median mit Range (2. Zeile) angegeben. CPB-Zeit = Cardiopulmonale Bypasszeit

**Gruppe 1** umfasste 35 Kinder mit korrigierten Herzfehlern. 19 der 35 Patienten waren männlich. Im Schnitt waren die Patienten 128 Tage alt (9-318 d), 59 cm (49-73,5 cm) groß und 5,1 kg (3,5-8,5 kg) schwer. Der Inotropiescore lag durchschnittlich bei 7,4 (0-23,8), der RACHS-1-Score bei 2 (1-4) und die CPB-Zeit bei 104 min (0-229 min).

**Gruppe 2** enthielt 22 Kinder mit bi- oder univentrikulären Herzfehlern nach Shunt-Anlage. Von den 22 Kindern waren 13 männlich. Die Patienten waren durchschnittlich 13 Tage alt (6-51 d), 50 cm groß (48-53 cm) und 3,5 kg schwer (2,8-4,3 kg). Sie zeigten einen durchschnittlichen Inotropiescore von 8,8 (0-15,4), einen RACHS-1-Score von 3 (3-6) und eine CBP-Zeit von 180 (43-242).

Die 11 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern nach bidirektionaler Glenn-Operation wurden in **Gruppe 3** eingeteilt. Gruppe 3 enthielt 7 männliche und 4 weibliche Patienten. Die Kinder zeigten ein durchschnittliches Alter von 246 Tagen (118-355 d), eine Größe von 66 cm (60-76 cm) und ein Gewicht von

6,8 kg (5,2-8,5 kg). Der Inotropiescore betrug 4,7 (0-10,2), der RACHS-1-Score 2 und die cardiopulmonale Bypasszeit zwischen 35 und 83 Minuten (Median 45 min).

Bei den 21 Patienten der **Gruppe 4** handelte es sich um Kontrollpatienten nach kinderchirurgischen Operationen. Von den 21 Patienten der Kontrollgruppe waren 11 männlich. Sie waren durchschnittlich 103 Tage alt (1-316 d), 53 cm groß (45-78 cm) und 5,1 kg schwer (2-9,9 kg). Der Inotropiescore lag im Median bei 0 (0-8,3).

Bei der ANOVA on Ranks ergaben sich für alle erhobenen Parameter, mit Ausnahme des Geschlechtes, signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen ( $p < 0,05$ ). Die Patienten mit korrigierten Herzfehlern (Gruppe 1), bidirektionaler Glenn-Operation (Gruppe 3) und kinderchirurgischer Operation (Gruppe 4) waren signifikant älter, schwerer und größer als Patienten mit Shunt-Anlage (Gruppe 2). Die Patienten der Gruppe 3 (Glenn-OP) erwiesen sich als signifikant älter, schwerer und größer als Patienten der Gruppe 4 (Kontrolle). Kinder mit Korrektur-OP oder Shunt-Anlage hatten signifikant höhere Inotropiescores als die herzgesunden Kinder der Kontrollgruppe. Gruppe 2 (Shunt) hatte signifikant höhere RACHS-Scores als die Gruppen 1 (Korrektur) und 3 (Glenn). Die Glenn-Operationen verzeichneten mit durchschnittlich 45 Minuten eine kürzere CBP-Zeit als die Korrektur- oder Shunt-Operationen (104 bzw. 180 min). Daher ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen.

### 3.3 Vergleich von Parametern der Gesamtkörperhämodynamik, der cerebralen Makro- und Mikrozirkulation sowie des cerebralen Sauerstoffmetabolismus der verschiedenen Gruppen

Tab. 6 zeigt die erhobenen und errechneten Parameter:

Tab. 6 Messdaten

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	P
Gesamtkörperhämodynamik	MAD [mmHg]	57,3 (SD: 8,5) 56 (45-80)	52 (SD: 8,1) 51 (40-78)	67,1 (SD: 18,2) 62 (49-110)	55,4 (SD: 12,7) 52 (40-80)	0,02
	SPI	1,8 (SD: 0,2) 1,8 (1,4-2,4)	2,1 (SD: 0,4) 2 (1,4-2,9)	1,9 (SD: 0,2) 1,9 (1,7-2,4)	1,8 (SD: 0,3) 1,8 (1,3-2,5)	0,013
	aHb [g/dl]	11,7 (SD: 2) 12,1 (7,1-15,3)	15,5 (SD: 1,5) 15,4 (12,5-19,1)	14,3 (SD: 2) 15,1 (10,4-16,5)	10,5 (SD: 2,1) 10 (7,7-14,6)	<0,001
	Laktat [mmol/l]	1,1 (SD: 0,4) 0,9 (0,5-2,3)	1,8 (SD: 1,1) 1,3 (0,7-4,3)	0,7 (SD: 0,3) 0,7 (0,4-1,3)	1,1 (SD: 0,5) 1 (0,4-2,7)	<0,001
	pH	7,4 (SD: 0,1) 7,4 (7,3-7,5)	7,4 (SD: 0) 7,4 (7,3-7,5)	7,4 (SD: 0) 7,4 (7,4-7,5)	7,4 (SD: 0,1) 7,4 (7,3-7,5)	0,427
	PaO <sub>2</sub> [mmHg]	94,7 (SD: 24,3) 89,2 (63-157)	42,9 (SD: 6,5) 43,6 (27,7-54)	45,8 (SD: 6,4) 44,8 (37,2-59,4)	75,5 (SD: 37,5) 68 (34-176)	<0,001
	PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	42,1 (SD: 5,8) 42,1 (26,9-55,7)	44,2 (SD: 7,3) 44,4 (30,9-57,7)	38,8 (SD: 4,1) 38,8 (32,6-44,8)	41,8 (SD: 6,9) 42,7 (31,3-55,2)	0,148
	aSO <sub>2</sub> [%]	97,4 (SD: 1,5) 97,9 (93-99,7)	81,2 (SD: 4,5) 81,9 (72,8-87,7)	82 (SD: 6,7) 83,5 (67,7-91,6)	97,7 (SD: 2,2) 98,3 (91,2-100)	<0,001
	ZVS [%]	67,5 (SD: 9,7) 67,3 (41,7-83,9)	56,9 (SD: 11,1) 55,7 (40,4-85,1)	58,8 (SD: 16,8) 59,9 (36,1-80,8)	78 (SD: 9,2) 76,9 (62,6-89,1)	<0,001
cerebrale Makrozirkulation	RI	0,7 (SD: 0,1) 0,7 (0,6-1)	0,9 (SD: 0,1) 1 (0,6-1,1)	0,7 (SD: 0,1) 0,7 (0,6-0,9)	0,7 (SD: 0,1) 0,8 (0,5-0,9)	<0,001
	PI	1,4 (SD: 0,5) 1,3 (1-4)	2,5 (SD: 0,8) 2,5 (1-4,6)	1,4 (SD: 0,4) 1,4 (0,9-2)	1,4 (SD: 0,4) 1,5 (0,8-2,1)	<0,001
	SS [cm/s]	61,1 (SD: 16,3) 59,6 (31,4-111)	49,2 (SD: 14,2) 52,3 (20,9-74,8)	53,7 (SD: 18,4) 56,7 (23,9-78,9)	70,6 (SD: 24,3) 68,8 (37,9-124)	0,01
	ED [cm/s]	18,2 (SD: 7,6) 17,4 (0-39)	3,7 (SD: 5,9) 2,4 (-6,2-20,1)	14,7 (SD: 5,6) 12,9 (8,3-23,2)	19,9 (SD: 12,4) 17,7 (7,1-47,8)	<0,001
	TAm <sub>ax</sub> [cm/s]	32,1 (SD: 11,4) 29,5 (12,4-64,3)	19,4 (SD: 7) 18,2 (8,3-41,3)	28 (SD: 9,7) 24,8 (15,6-43,4)	38,9 (SD: 18) 37,7 (16,9-78)	<0,001
	TAm <sub>in</sub> [cm/s]	15,5 (SD: 6) 13,5 (5,3-32,7)	8,7 (SD: 3,9) 8,2 (4-20,6)	12,2 (SD: 3,8) 12 (5,7-18)	17 (SD: 7,5) 15 (8-35,1)	<0,001

cerebrale Mikro-zirkulation	cFlow [AU]	271,6 (SD: 100) 250 (96-520)	231 (SD: 55,3) 236 (126-360)	210,4 (SD: 45,6) 203 (141-318)	255 (SD: 43) 262 (179-322)	0,045
	cVelocity [AU]	67,9 (SD: 12,4) 69 (20-88)	65 (SD: 7,4) 65 (50-83)	64 (SD: 7,6) 63 (53-80)	74 (SD: 6,1) 74 (65-90)	0,001
cerebraler Sauerstoff-metabolismus	cSO <sub>2</sub> [%]	61,4 (SD: 9,1) 60 (45-84)	54,6 (SD: 7,4) 65 (50-83)	57,5 (SD: 16,7) 63 (22-78)	65,2 (SD: 12,3) 66 (40-85)	0,003
	cHb [AU]	68 (SD: 15,7) 68 (33-106)	90 (SD: 18,9) 89,5 (57-130)	66,2 (SD: 14,6) 61 (48-94)	80,2 (SD: 22,7) 79 (42-140)	<0,001
	cFTOE	0,36 (SD: 0,1) 0,38 (0,2-0,6)	0,34 (SD:0,1) 0,35 (0,16-0,54)	0,31 (SD: 0,2) 0,24 (0,2-0,7)	0,34 (SD: 0,1) 0,34 (0,2-0,6)	0,054
	acSO <sub>2</sub> [%]	35,4 (SD: 8,3) 36,7 (17,3-55,9)	26,7 (SD: 8,6) 27 (11,7-41,3)	24,6 (SD: 11) 19,3 (15,7-45,7)	32,4 (SD: 10,6) 32,5 (17-57,9)	<0,001
	acDO <sub>2</sub> [ml/dl]	5,8 (SD: 2,2) 5,7 (3-9,4)	5,6 (SD: 2,1) 5,7 (2-8,3)	4,9 (SD: 2,7) 3,9 (2,9-10,6)	4,4 (SD: 1,7) 4 (2,3-7,9)	0,024
	aCMRO <sub>2</sub> [AU]	3 (SD: 1,1) 2,7 (1,5-6,8)	2,7 (SD: 0,8) 2,7 (1,2-3,9)	1,9 (SD: 0,5) 1,6 (1,3-3)	2,4 (SD: 1) 2,1 (1,2-4,8)	0,004

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

### 3.3.1 Gesamtkörperhämodynamik

Als Parameter der Gesamtkörperhämodynamik wurden der Systemic Blood Pressure Index (SPI), der mittlere arterielle Blutdruck, der PH, der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck, die arterielle Sauerstoffsättigung, die arterielle Hämoglobin- und Laktatmenge und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ermittelt und innerhalb der vier Gruppen verglichen.

Der **mittlere arterielle Blutdruck** unterschied sich signifikant zwischen den vier Gruppen. Dabei zeigten die Kinder nach Shunt-Anlage einen signifikant niedrigeren arteriellen Mitteldruck als Kinder nach bidirektionaler Glenn-Operation (siehe Abb. 31, S. 116).

Abb. 13 zeigt den Systemischen Blutdruckindex im Gruppenvergleich:

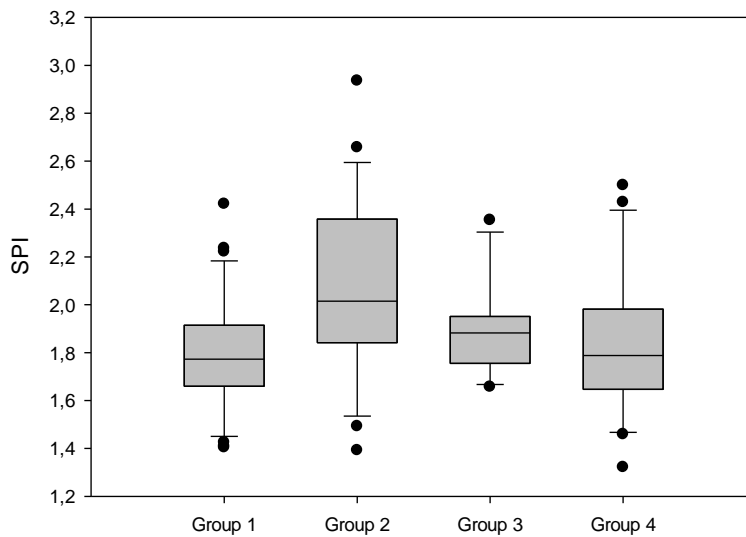


Abb. 13 Systemic Blood Pressure Index (SPI)

Für den **Systemic Blood Pressure Index** konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen gezeigt werden. Gruppe 1 (Korrektur-OP) zeichnete sich im Vergleich mit Gruppe 2 (Shunt-OP) durch signifikant niedrigere SPI-Werte aus.

Auch bei der **arteriellen Hämoglobinmenge** konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Patienten nach Shunt-Anlage (Gruppe 2) oder Glenn-OP (Gruppe 3) zeigten signifikant höhere Hämoglobinwerte als Patienten der Korrektur- und Kontrollgruppe (Gruppen 1 und 4; siehe Abb. 32, S. 116).

Die **arterielle Laktatmenge** unterschied sich signifikant zwischen den vier Gruppen. Nach einer Shunt-OP konnten signifikant höhere Laktatwerte als nach einer Korrektur- oder Glenn-OP nachgewiesen werden (siehe Abb. 33, S. 117).

In Bezug auf den **pH-Wert** ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen.

Der **Sauerstoffpartialdruck** der vier Gruppen unterschied sich signifikant. Gruppe 1 (Korrektur) zeigte signifikant höhere Sauerstoffpartialdrücke als

Gruppe 2 und 3 (Shunt- und Glenn-OP). Auch für Patienten der Gruppe 4 (Kontrolle) ergaben sich signifikant höhere Werte als für Patienten der Gruppe 2 (Shunt-OP).

Für den **Kohlenstoffdioxidpartialdruck** traten keine Unterschiede zwischen den vier Gruppen auf.

Bei der **arteriellen Sauerstoffsättigung** ließen sich Unterschiede zwischen den vier Gruppen nachweisen. Im Vergleich zur Korrektur- und Kontrollgruppe gingen Shunt- oder Glenn-Operationen mit signifikant niedrigeren Sauerstoffsättigungen einher (siehe Abb. 34, S. 117).

Auch für die **zentralvenöse Sauerstoffsättigung** ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen die höchsten zentralvenösen Sauerstoffsättigungen auf und unterschieden sich signifikant von den anderen drei Gruppen. Kinder mit Shuntanlage zeigten signifikant niedrigere zentralvenöse Sauerstoffsättigungen als Kinder nach Korrekturoperation (siehe Abb. 35, S.118).

### **3.3.2 cerebrale Makrozirkulation**

Zur Untersuchung der Makrozirkulation der A. cerebri anterior wurden der Resistance Index, der Pulsatility Index, die maximale systolische Flussgeschwindigkeit, die enddiastolische Flussgeschwindigkeit, sowie die Time average maximum and minimum velocity gemessen und die vier Gruppen verglichen.

Abb. 14 zeigt den Resistance Index im Gruppenvergleich:

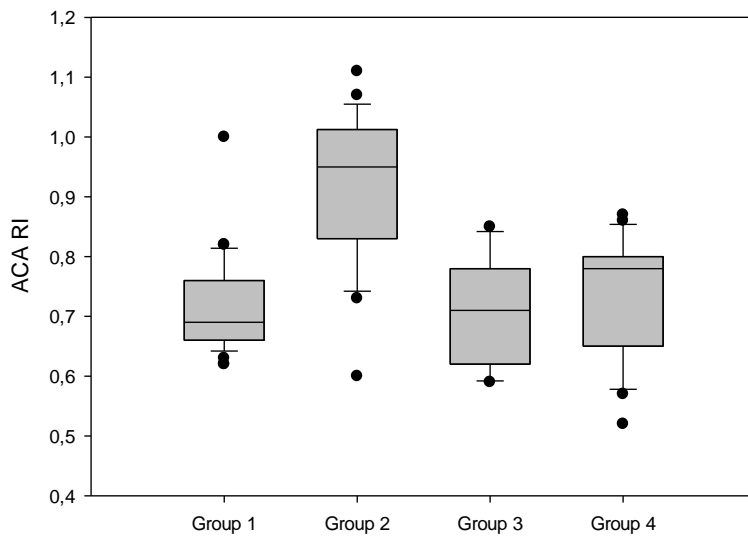


Abb. 14 Resistance Index der A. cerebri anterior (ACA RI)

Für den **Resistance Index** ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen. Dabei wies Gruppe 2 signifikant höhere Resistance Indices als die anderen Gruppen auf. In Abb. 15 ist der Pulsatilitätsindex der vier Gruppen verdeutlicht:

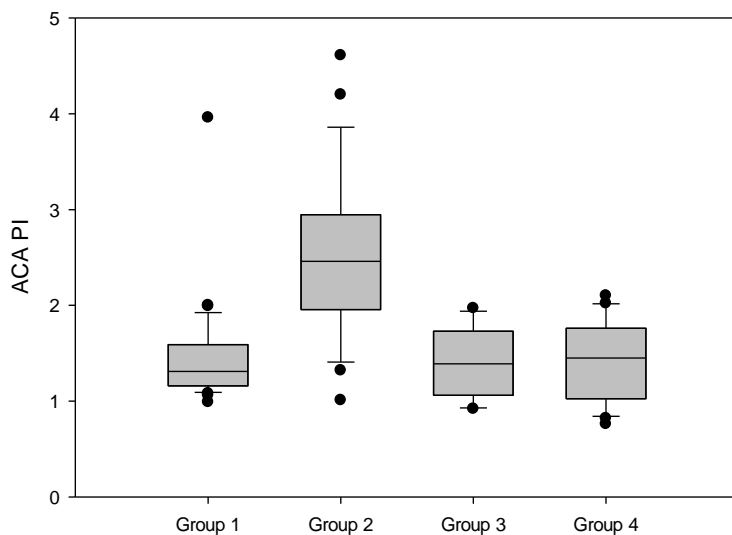


Abb. 15 Pulsatility Index der A. cerebri anterior (ACA PI)



Auch für den **Pulsatility Index** konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen nachgewiesen werden. Ähnlich wie beim Resistance Index zeigten Patienten nach Shunt-Anlage signifikant höhere Pulsatility Indices als Patienten der übrigen Gruppen. In Abb. 16 sind die maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten der vier Gruppen abgebildet:

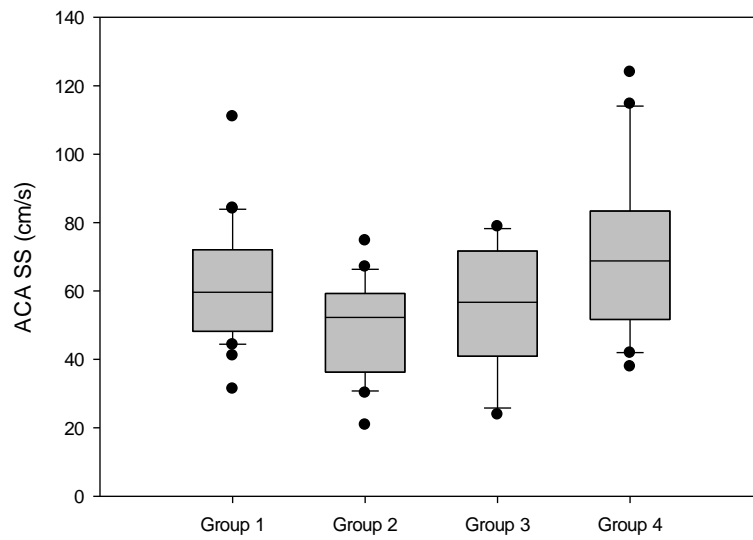


Abb. 16 maximale systolische Flussgeschwindigkeit der A. cerebri anterior (ACA SS)

Die **maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten** der vier Gruppen haben sich signifikant voneinander ab. Für den Vergleich der Gruppen 2 (Shunt) und 4 (Kontrolle) ergab sich ein signifikanter Unterschied.

In Abb. 17 sind die enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten verdeutlicht:

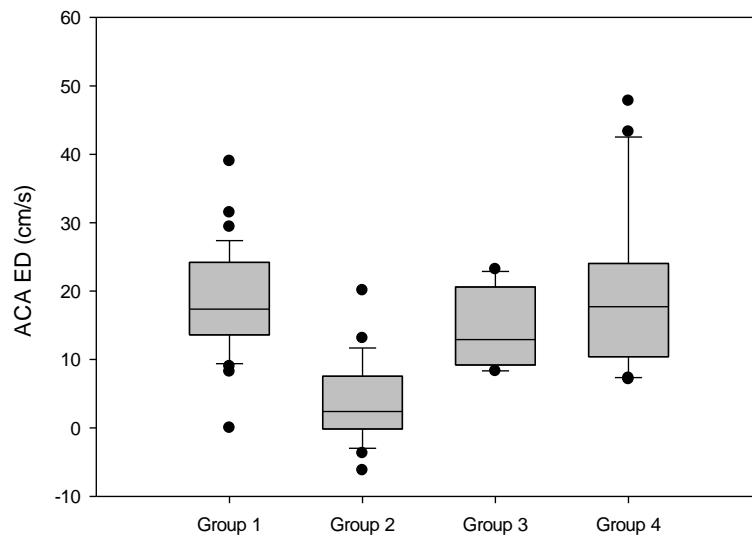


Abb. 17 Enddiastolische Flussgeschwindigkeit der A. cerebri anterior (ACA ED)

Auch für die **enddiastolische Flussgeschwindigkeit** der vier Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Säuglinge und Neugeborene nach Shuntanlage zeigten signifikant niedrigere enddiastolische Flussgeschwindigkeiten als Kinder der anderen Gruppen.

Abb. 18 visualisiert die Time average maximum velocity der vier Gruppen:

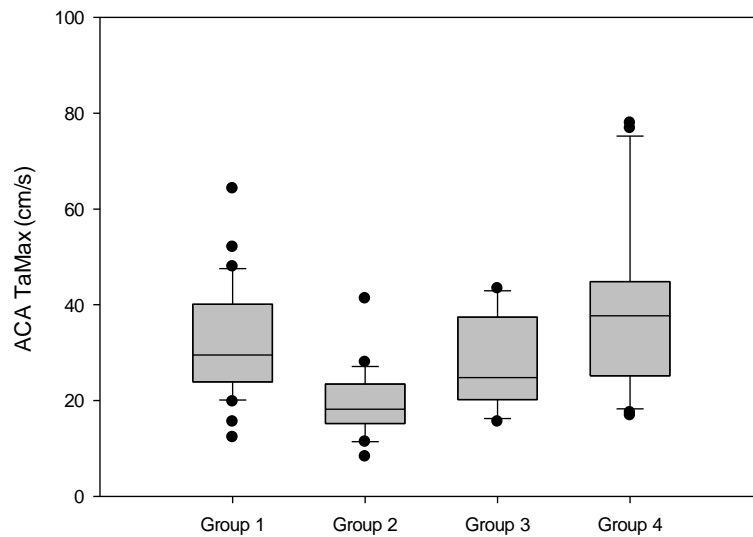


Abb. 18 Time average maximum velocity der A. cerebri anterior (ACA TMax)

Es bestand ein signifikanter Unterschied der **Time average maximum velocity** zwischen den vier Gruppen. Gruppe 2 (Shunt) zeichnete sich im Vergleich mit den Gruppen 1 und 4 (Korrektur und Kontrolle) durch einen signifikant niedrigeren Fluss aus.

Abb. 19 zeigt die Time average minimum velocity der vier Gruppen:

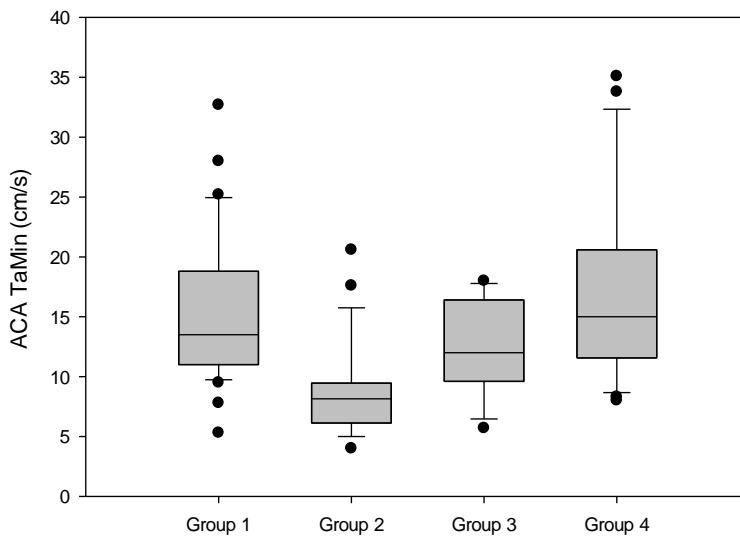


Abb. 19 Time average minimum velocity der A. cerebri anterior (ACA TAmin)

Ähnlich wie die Time average maximum velocity verhielt sich auch die **Time average minimum velocity**. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen. Gruppe 2 zeigte signifikant niedrigere Werte als die Gruppen 1 und 4.

### 3.3.3 cerebrale Mikrozirkulation

Zur Beurteilung der cerebralen Mikrozirkulation wurden der mikrovaskuläre Blutfluss und die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit bestimmt.

Abb. 20 veranschaulicht den cerebralen mikrovaskulären Blutfluss im Gruppenvergleich:

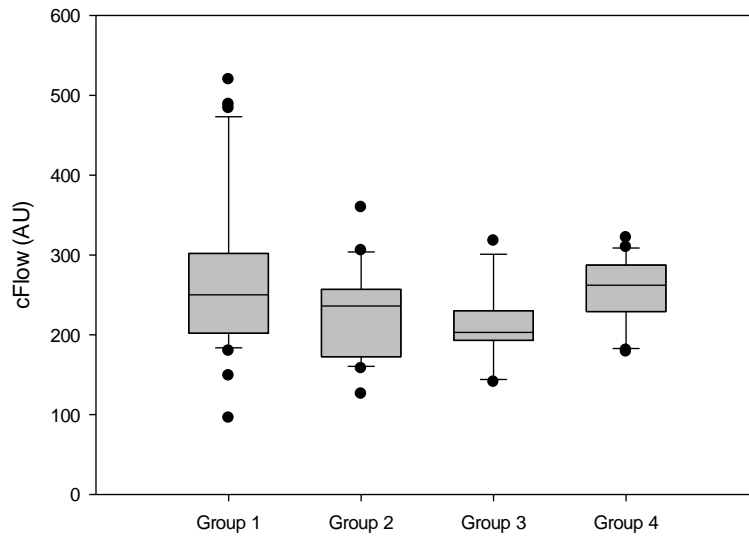


Abb. 20 cerebraler mikrovaskulärer Blutfluss (cFlow)

Der **cerebrale mikrovaskuläre Blutfluss** unterschied sich signifikant zwischen den vier Gruppen. Abb. 21 macht die Unterschiede der cerebralen mikrovaskulären Blutflussgeschwindigkeit zwischen den vier Gruppen deutlich:

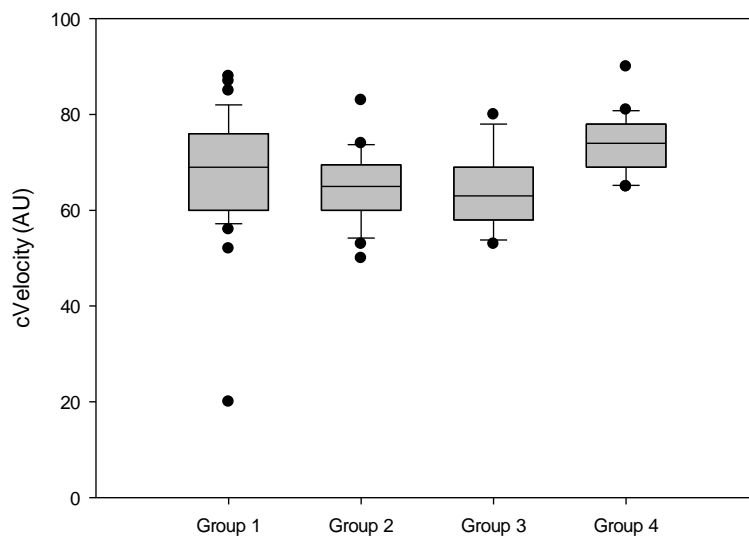


Abb. 21 cerebrale Blutflussgeschwindigkeit (cVelocity)

Es fand sich ein signifikanter Unterschied der **cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten** zwischen Kindern mit Shunt- oder Glenn-Operation, die niedrigere Werte als herzgesunde Kinder nach kinderchirurgischer Operation zeigten.

### 3.3.4 cerebraler Sauerstoffmetabolismus

Zur Beurteilung des cerebralen Sauerstoffmetabolismus wurden die cerebrale Sauerstoffsättigung und der cerebrale relative Hämoglobinwert bestimmt sowie die partielle Gewebssauerstoffextraktion, die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz und der annähernde cerebrale Sauerstoffumsatz errechnet.

Abb. 22 vergleicht die cerebrale Sauerstoffsättigung der vier Gruppen:

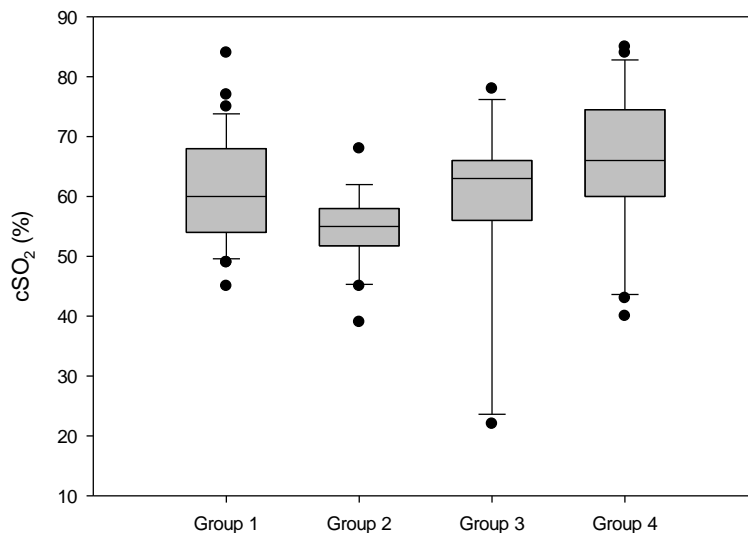


Abb. 22 cerebrale Sauerstoffsättigung (cSO<sub>2</sub>)

Für die **cerebrale Sauerstoffsättigung** ergab sich ein signifikanter Unterschied: Patienten nach Shunt-Anlage zeigten signifikant niedrigere Sättigungswerte als Patienten der Kontrollgruppe. Für Patienten nach Glenn-Operation ergab sich eine große Streubreite.

Abb. 23 vergleicht die cerebrale relative Hämoglobinmenge der vier Gruppen:

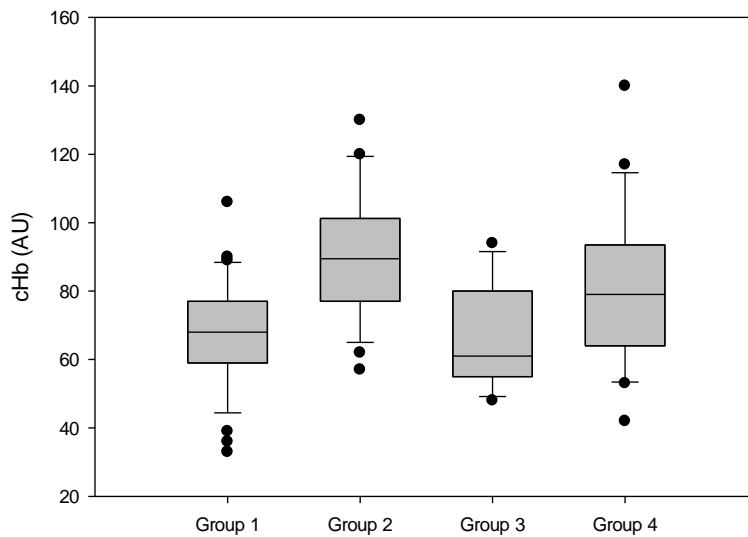


Abb. 23 cerebrale Hämoglobinmenge (cHb)

Auch für die **cerebrale Hämoglobinmenge** ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Nach einer Shunt-Operation zeigten Kinder signifikant höhere cerebrale Hämoglobinwerte als nach Korrektur- oder Glenn-Operationen.

In Bezug auf die **partielle Gewebssauerstoffextraktion** konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen nachgewiesen werden (siehe Abb. 36, S. 118). Betrachtete man allerdings die **arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz** ohne diese in Relation zur arteriellen Sauerstoffsättigung zu setzen, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen (siehe Abb. 37, S. 119). Die Kinder der Korrekturgruppe zeigten eine signifikant höhere arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz als die Kinder nach Shunt- oder Glenn-Operation.

Für die **arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz** konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen nachgewiesen werden (siehe Abb. 38, S. 119).

Der Unterschied des **annähernden cerebralen Sauerstoffumsatzes** zwischen den vier Gruppen erwies sich als statistisch signifikant. Nach einer

Korrektur-Operation zeigten sich signifikant höhere Sauerstoffumsätze als nach einer Glenn-Operation (siehe Abb. 39, S. 120).

### 3.4 Korrelationen zwischen Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation sowie cerebralem Sauerstoffmetabolismus

Die Parameter der Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation wurden hinsichtlich vorliegender Korrelationen untersucht: Der Systemic Blood Pressure Index wurde als Parameter der Gesamtkörperhämodynamik mit dem Resistance Index und Pulsatility Index der A. cerebri anterior verglichen. RI und PI stellen dabei Parameter der cerebralen Makrozirkulation dar. Der cerebrale mikrovaskuläre Blutfluss und die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit wurden als Parameter der cerebralen Mikrozirkulation sowohl mit dem SPI als auch dem RI und PI verglichen. Mithilfe linearer Regression konnten, auf Grundlage von Korrelationen, Regressionsgeraden zwischen Gesamtkörperhämodynamik, Makrozirkulation und Mikrozirkulation aufgestellt werden. Darüber hinaus wurden Korrelationen zwischen aHb und cHb, sowie aSO<sub>2</sub> und cSO<sub>2</sub> errechnet. Abb. 24 zeigt die Korrelation zwischen RI und SPI:

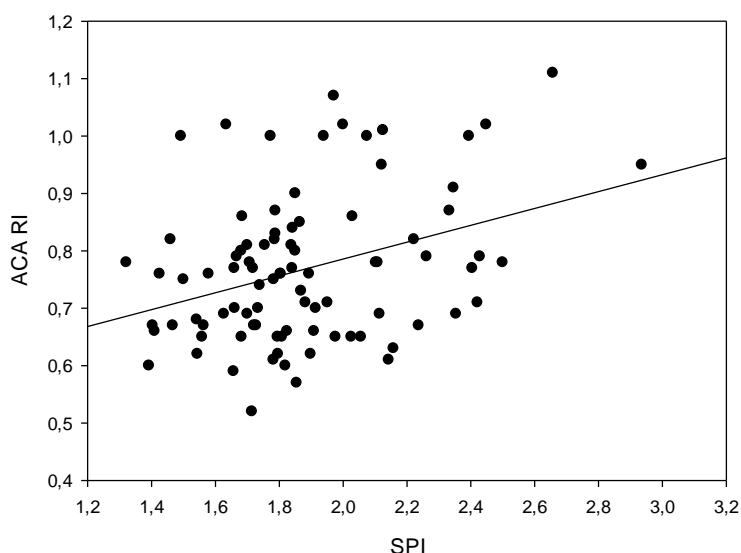


Abb. 24 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index und Resistance Index der A. cerebri anterior ( $p < 0,001$ ;  $R = 0,349$ ;  $R^2 = 0,122$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,112$ )



Zwischen dem Systemic Blood Pressure Index und dem Resistance Index der A. cerebri anterior bestand eine signifikante linear positive Korrelation. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug 0,349 ( $p < 0,001$ ). Hohe SPI-Werte resultierten in hohen RI-Werten. Abb. 25 zeigt den Zusammenhang zwischen SPI und PI:

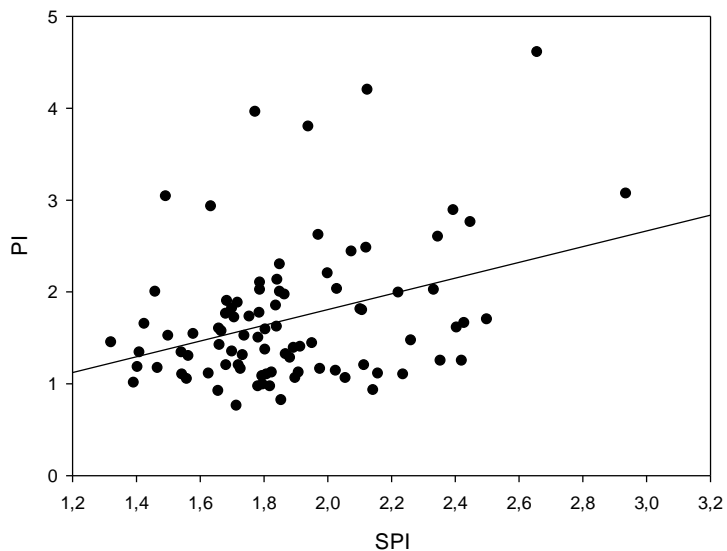


Abb. 25 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index und Pulsatility Index der A. cerebri anterior ( $p < 0,001$ ;  $R = 0,350$ ;  $R^2 = 0,123$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,113$ )

SPI und PI der A. cerebri anterior korrelierten signifikant linear positiv. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug 0,350 ( $p < 0,001$ ). Hohe SPI-Werte traten daher zusammen mit hohen PI-Werten auf.

Abb. 26 zeigt den Zusammenhang zwischen SPI und cFlow:

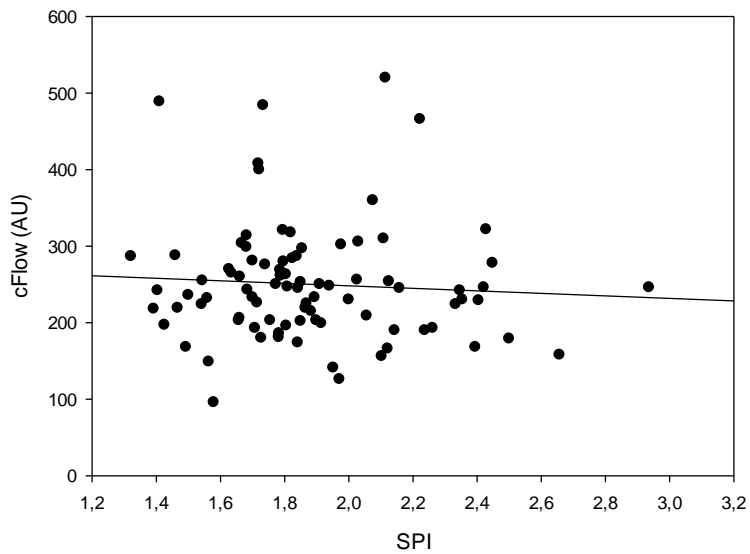


Abb. 26 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index und cerebralem mikrovaskulären Blutfluss ( $p = 0,533$ ;  $R = 0,067$ ;  $R^2 = 0,00449$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,000$ )

Zwischen dem Systemic Blood Pressure Index und dem cerebralen mikrovaskulären Blutfluss konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug  $-0,067$  ( $p = 0,533$ ). Der SPI korrelierte auch nicht mit der cerebralen mikrovaskulären Blutflussgeschwindigkeit, wobei der Pearson-Korrelationskoeffizient  $0,103$  ( $p = 0,337$ ) betrug (siehe Anhang S. 120, Abb. 40).

Abb. 27 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen RI und cFlow:

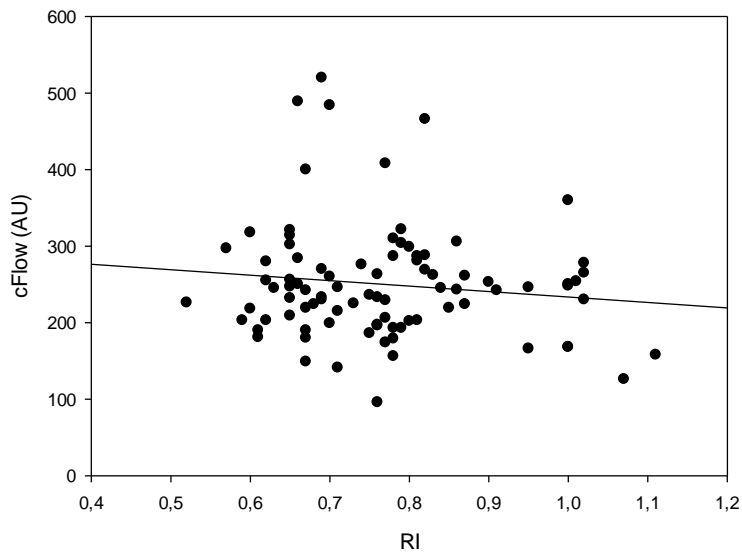


Abb. 27 Korrelation zwischen Resistance Index der A. cerebri anterior und cerebralem mikrovaskulärem Blutfluss ( $p = 0,253$ ;  $R = 0,122$ ;  $R^2 = 0,0150$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,00365$ )

Zwischen dem Resistance Index und dem cerebralen mikrovaskulären Blutfluss konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug  $-0,122$  ( $p = 0,253$ ). Gleiches ergab sich auch für den Zusammenhang zwischen RI und cVelocity, wobei der Pearson-Korrelationskoeffizient  $-0,197$  ( $p = 0,065$ ) betrug (siehe Anhang S. 121, Abb. 41).

In Abb. 28 ist der Zusammenhang zwischen PI und cFlow dargestellt:

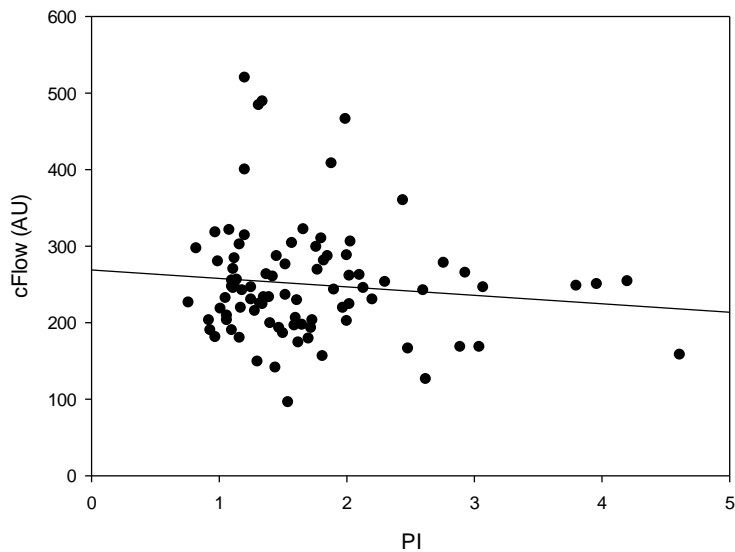


Abb. 28 Korrelation zwischen Pulsatility Index der A. cerebri anterior und cerebralem mikrovaskulärem Blutfluss ( $p = 0,304$ ;  $R = 0,110$ ;  $R^2 = 0,0121$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,0008$ )

Es bestand keine Korrelation zwischen dem Pulsatility Index und dem cerebralen mikrovaskulären Blutfluss. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug  $-0,110$  ( $p = 0,304$ ). Der PI korrelierte auch nicht mit der cerebralen mikrovaskulären Blutflussgeschwindigkeit ( $R = -0,171$ ;  $p = 0,109$ ; siehe Anhang S. 122, Abb. 42)

Abb. 29 visualisiert die Korrelation zwischen aHb und cHb:

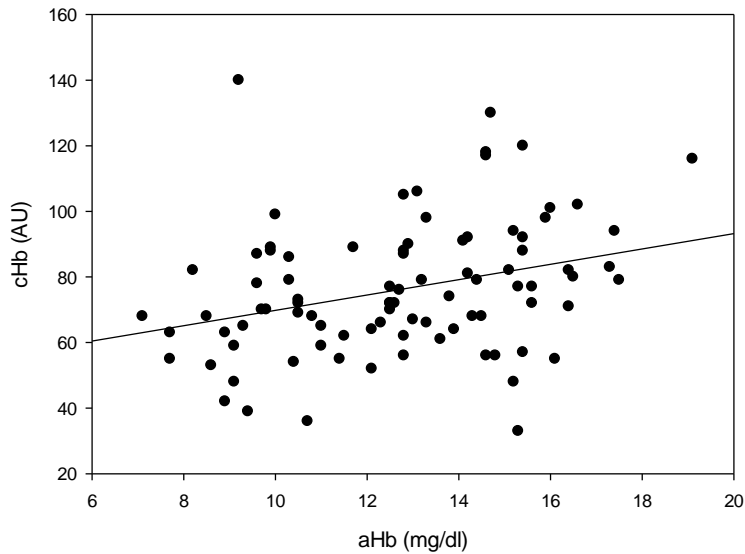


Abb. 29: Korrelation zwischen arterieller und cerebraler Hämoglobinmenge ( $p = 0,003$ ;  $R = 0,313$ ;  $R^2 = 0,0977$ ;  $\text{Adj. } R^2 = 0,0874$ )

Es bestand eine signifikante lineare positive Korrelation zwischen arterieller und cerebraler Hämoglobinmenge. Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug 0,313 ( $p = 0,003$ ). Abb. 30 zeigt die Korrelation zwischen aSO<sub>2</sub> und cSO<sub>2</sub>:

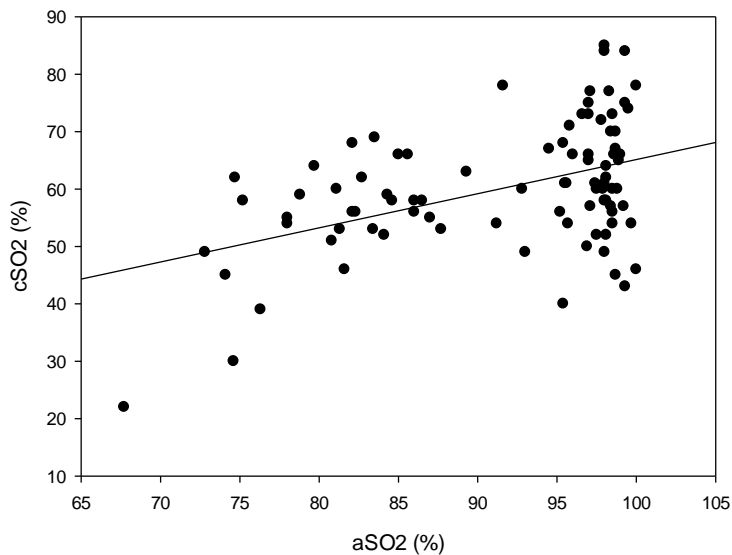


Abb. 30: Korrelation zwischen arterieller und cerebraler Sauerstoffsättigung ( $p < 0,001$ ;  $R = 0,457$ ;  $R^2 = 0,209$ ;  $\text{Adj. } R^2 = 0,2$ )

Zwischen arterieller und cerebraler Sauerstoffsättigung bestand eine positive lineare Korrelation mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,457 ( $p < 0,001$ ).

### **3.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse**

Der **Vergleich der Messwerte** des O<sub>2</sub>C der rechten und linken Stirn ergab keinen signifikanten Unterschied.

**Vergleich der Patientendaten:** Die Patienten mit Shunt-Anlage waren signifikant jünger, leichter und kleiner als die Patienten der anderen Gruppen. Die Kinder nach Glenn-Operation waren älter, schwerer und größer als die Kinder der Kontrollgruppe. Kinder mit Korrektur-OP oder Shunt-Anlage zeigten signifikant höhere Inotropiescores als die Kinder der Kontrollgruppe. Im Vergleich mit den Korrektur- und Shunt-Operationen verzeichneten die Glenn-Operationen die kürzesten CBP-Zeiten, während die Kinder der Kontrollgruppe ohne Einsatz der HLM operiert wurden.

**Vergleich der Gesamtkörperhämodynamik:** Nach einer Korrektur-Operation ergaben sich signifikant niedrigere SPI-Werte als nach einer Shunt-Operation. Die Hämoglobinwerte nach Shunt-Anlage oder Glenn-OP waren höher als die der anderen Gruppen. Im Vergleich zur Korrektur- und Kontrollgruppe gingen Shunt- oder Glenn-Operationen mit signifikant niedrigeren arteriellen Sauerstoffsättigungen einher. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten signifikant höhere zentralvenöse Sauerstoffsättigungen als die anderen Gruppen, während Kinder mit Shuntanlage niedrigere zentralvenöse Sauerstoffsättigungen als die Kinder nach Korrekturoperation aufwiesen.

**Vergleich der cerebralen Makrozirkulation:** Patienten mit Shunt-Anlage wiesen signifikant höhere Resistance Indices und Pulsatility Indices als die Patienten der anderen Gruppen auf. Die maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten der Gruppe 2 waren signifikant niedriger als die der Gruppe 4. Patienten der Gruppe 2 zeigten auch die niedrigsten enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten.

**Vergleich der cerebralen Mikrozirkulation:** Im Vergleich mit der Kontrollgruppe erwies sich die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit von Kindern nach Shunt- oder Glenn-Operation als niedriger.

**Vergleich des cerebralen Sauerstoffmetabolismus:** Die cerebrale Sauerstoffsättigung nach Shunt-Anlage war niedriger als nach kinderchirurgischer Operation. Nach einer Shunt-Operation zeigten Kinder signifikant höhere cerebrale Hämoglobinwerte als nach Korrektur- oder Glenn-Operationen. Die partielle Gewebssauerstoffextraktion der vier Gruppen unterschied sich nicht. Die Kinder der Korrekturgruppe zeigten eine höhere arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz als die Kinder nach Shunt- oder Glenn-Operation. Die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltssdifferenz der vier Gruppen war signifikant unterschiedlich. Der annähernde cerebrale Sauerstoffumsatz war nach Korrektur-Operationen höher als nach Glenn-Operationen.

**Korrelationen zwischen Gesamtkörperhämodynamik, Makrozirkulation, Mikrozirkulation und Sauerstoffmetabolismus:** Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der Gesamtkörperhämodynamik mit der Makrozirkulation ergab sich eine positive lineare Korrelation zwischen SPI und RI, sowie SPI und PI. Der Vergleich des SPI mit der Mikrozirkulation (Flow und Velocity) ergab keine Korrelation. Auch zwischen Makro- und Mikrozirkulation (RI und PI versus Flow und Velocity) konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Die arterielle und cerebrale Hämoglobinmenge korrelierten linear positiv. Auch zwischen arterieller und cerebraler Sauerstoffsättigung zeigte sich eine positive lineare Korrelation.

## 4 Diskussion

Durch das verbesserte Langzeitüberleben der Patienten mit angeborenen Herzfehlern kommt dem neurologischen Outcome eine immer größere Bedeutung zu<sup>[67, 106, 144, 162]</sup>. Aufgrund der sinkenden Mortalitätsraten haben sich die aktuellen Forschungsbemühungen vom Kurzzeitüberleben hin zur Verbesserung des funktionalen Outcomes und der Lebensqualität verschoben<sup>[114]</sup>. Kinder mit angeborenen Herzfehlern zeigen in bis zu 55 % neurologische Auffälligkeiten<sup>[68, 96, 101]</sup>. Darunter fallen Entwicklungsverzögerungen, grobmotorische Anomalien, Lern-, Sprach-, und Verhaltensstörungen, impulsives Verhalten, sowie soziale Defizite<sup>[104, 162]</sup>. Dies rückt die Suche nach einer geeigneten Methode des Neuromonitorings ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Eine kontinuierliche Überwachung der cerebralen Perfusion ist derzeit noch nicht etabliert<sup>[106]</sup>. Die Etablierung einer validen Messmethode zur Überwachung der Gehirnperfusion und zur Detektion cerebraler Ischämien, sowie die Festlegung eines Schwellenwertes für Interventionen sind als langfristige Ziele des Neuromonitorings zu nennen<sup>[105]</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe der Dopplersonographie und des Oxygen to see (O2C) Parameter der cerebralen Makro- und Mikrozirkulation, sowie des cerebralen Sauerstoffmetabolismus postoperativ ermittelt und mit klinisch etablierten Parametern der Gesamtkörperhämodynamik verglichen. Beide Methoden waren organisatorisch und praktisch leicht durchführbar und wurden von den Patienten gut toleriert. Sie scheinen daher geeignete Messmethoden für die Routine-Überwachung von Säuglingen auf der Intensivstation darzustellen. Neben der Untersuchung des Zusammenhangs von Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation, sowie Sauerstoffmetabolismus wurden in der vorliegenden Arbeit vier verschiedene Patientengruppen verglichen. Es wurden Vergleiche angestellt zwischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern nach Korrektur-Operation (Gruppe 1), Shunt-Anlage (Gruppe 2) oder bidirektionaler Glenn-Operation (Gruppe 3) und Kindern nach kinderchirurgischer Operation (Gruppe 4 bzw. Kontrollgruppe).



#### 4.1 Parameter der Gesamtkörperhämodynamik

Der MAD der Patienten nach einer Shunt-Anlage war signifikant niedriger als nach einer Glenn-Operation. Allerdings muss dabei die Altersabhängigkeit des Blutdrucks beachtet werden, denn die Patienten nach einer Glenn-Operation waren im Mittel 7 Monate älter als die Patienten nach einer Shunt-Anlage. Die Patienten mit Shunt-Anlage zeigten einen durchschnittlichen MAD von 51 mmHg, welcher innerhalb des Normbereichs für Neugeborene (45-55 mmHg) lag<sup>[83]</sup>. Nach einer Glenn-Operation betrug der MAD durchschnittlich 62 mmHg. Auch dieser Wert liegt innerhalb des Normbereichs für Säuglinge (55-65 mmHg)<sup>[83]</sup>. Der Unterschied des mittleren arteriellen Blutdrucks der Gruppen 2 und 3 beruht folglich auf dem Altersunterschied von 7 Monaten.

Der SPI der Gruppe 2 war am höchsten. Der Systemic Blood Pressure Index stellt als Quotient aus systolischem und diastolischem Blutdruck eine Möglichkeit dar, um den Einfluss der Breite der Blutdruckamplitude, sowie eines diastolischen Run-Offs auf die cerebrale Perfusion abzuschätzen<sup>[118]</sup>. Die Anlage eines Blalock-Taussig-Shunts, einer Shunt-Verbindung zwischen Aorta und Pulmonalarterie, führt zu einem diastolischen Abfluss (Run-Off) von der Systemperfusion in die Lungenarterie<sup>[118]</sup>. Die dadurch erhöhte Blutdruckamplitude resultiert in einem hohen SPI-Wert. In einer früheren Arbeit unserer Arbeitsgruppe konnten bei Kindern nach palliativer Shunt-Anlage ebenfalls höhere SPI-Werte nachgewiesen werden, als nach Korrektur-OP<sup>[118]</sup>. Der diastolische Abfluss wird von der Größe und Länge der Shunt-Verbindung, sowie vom systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstand beeinflusst<sup>[118]</sup>. Zu hohe Shuntflüsse können zu einer Lungenüberflutung mit Störung des Gasaustausches, sowie einer kritischen Minderversorgung des Systemkreislaufes führen<sup>[118]</sup>. Als besonders kritisch ist die mögliche Minderung der cerebralen Perfusion zu werten<sup>[118]</sup>. Neunhoeffter et al.<sup>[118]</sup> konnten allerdings keine Korrelation zwischen SPI und cerebralem Blutfluss nachweisen.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung und die arterielle Laktatkonzentration sind die derzeit meistgenutzten Parameter zur Überwachung des

Sauerstoffangebots und -verbrauchs<sup>[11]</sup>. Beide Parameter können nur nicht-kontinuierlich erhoben werden, sodass mit ihnen keine engmaschige Überwachung möglich ist<sup>[161]</sup>.

In der vorliegenden Studie zeigten Kinder nach Shunt-Anlage höhere Laktatwerte als die Kinder der anderen Gruppen. Laktat ist ein Produkt des anaeroben Metabolismus bei Gewebeminderdurchblutung<sup>[11]</sup>. Es kann zur Detektion eines Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch genutzt werden<sup>[11]</sup>. Die Kinder nach einer Shunt-Anlage zeigten in unserer Studie mit 81,9 % die geringste arterielle Sauerstoffsättigung. Diese zieht eine anaerobe Stoffwechsellage und somit erhöhte Laktatwerte nach sich. Basaran et al.<sup>[11]</sup> konnten Korrelationen zwischen Laktat und Inotropie-Score, Intubationszeit und Liegedauer auf der Intensivstation nachweisen. Sie kamen zu dem Schluss, dass postoperative Laktatkonzentrationen über 4,8 mmol/L bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind<sup>[11]</sup>. In der vorliegenden Studie erreichte allerdings kein Kind zum Zeitpunkt der Messung Laktatkonzentrationen über 4,8 mmol/L.

Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten die höchsten ZVS-Werte, während die Patienten nach Shunt-Anlage oder Glenn-Operation mit durchschnittlich 55,7 % bzw. 59,9 % niedrige ZVS-Werte aufwiesen. Bei eingeschränktem Herzminutenvolumen und folglich verminderter Gewebedurchblutung steigt die Sauerstoffausschöpfung durch das Gewebe<sup>[161]</sup>. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS) fällt bei gesteigerter Sauerstoffausschöpfung unter die physiologischen 65-70 %<sup>[161]</sup>. Daher stellt die ZVS einen Indikator für den kardialen Output dar<sup>[161]</sup>. In der vorliegenden Studie ist bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 folglich von einem verminderten Herzminutenvolumen auszugehen. Die Patienten nach Korrektur-Operation lagen mit durchschnittlich 67,3 % noch innerhalb des physiologischen Rahmens, was auf die postoperativ wiederhergestellte physiologische Hämodynamik zurückzuführen ist.

Hoffman et al.<sup>[64]</sup> konnten nachweisen, dass niedrige zentralvenöse Sauerstoffsättigungen mit hypoxisch-ischämischen Hirnschäden und neurologischen Entwicklungsstörungen assoziiert sind. Tweddell et al.<sup>[163]</sup> gelang der Nachweis

einer Assoziation niedriger ZVS-Werte mit den klinischen Endpunkten Organversagen, notwendigem Einsatz einer ECMO und Tod.

Die Ergebnisse für die arterielle Sauerstoffsättigung und Hämoglobinmenge werden im Zusammenhang mit der cerebralen Sauerstoffsättigung und cerebralen Hämoglobinmenge diskutiert (siehe 4.3 Parameter der cerebralen Mikrozirkulation und des cerebralen Sauerstoffmetabolismus – die O2C-Messmethode, S. 83).

## **4.2 Parameter der cerebralen Makrozirkulation – die Methode der Dopplersonographie**

Die Dopplersonographie wurde in der vorliegenden Studie zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeiten SS, ED, TAm<sub>ax</sub> und TAm<sub>in</sub>, sowie der Indices RI und PI eingesetzt. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss die Altersabhängigkeit der Flussgeschwindigkeiten beachtet werden, wohingegen die Resistance- und Pulsatility-Indices altersunabhängig sind<sup>[135]</sup>. Pathologische Einflussgrößen auf die cerebralen Flussgeschwindigkeiten stellen cerebrale und kardiovaskuläre Erkrankungen dar<sup>[66]</sup>.

Bei Betrachtung der cerebralen Makrozirkulation fielen besonders die Werte der Kinder nach Shunt-Anlage auf. Sie zeigten signifikant höhere Resistance und Pulsatility Indices, niedrigere maximale systolische und enddiastolische Flussgeschwindigkeiten, sowie niedrigere Time average maximum and minimum velocity.

Auch Deeg et al.<sup>[27, 29]</sup> konnten, bei vorliegendem Windkesselleck, einen Abfall der cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten und einen Anstieg des PI und RI nachweisen. RI und PI stiegen dadurch an, dass die enddiastolische Flussgeschwindigkeit stärker abnahm als die maximale systolische Flussgeschwindigkeit<sup>[29]</sup>. Allerdings konnten Donofrio et al.<sup>[31]</sup> bei Feten mit angeborenen Herzfehlern pränatal verminderte Resistance Indices in cerebralen Arterien nachweisen, was sie als Ausdruck des sogenannten „Brain sparing effects“ werten, der sich vor allem bei Kindern mit univentrikulären Herzfehlern zeigte (siehe 1.6 cerebraler Blutfluss und Autoregulation, S. 14). In der Literatur

konnte für Neugeborene mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie mehrfach ein Zusammenhang zwischen abnormen Resistance Indices ( $<0.56$  oder  $>0.80$  bzw.  $<0,6$ ) und Tod, beziehungsweise neurologischen Entwicklungsstörungen nachgewiesen werden<sup>[45, 91]</sup>.

Patienten nach Shunt-OP zeigten die niedrigsten, nach kinderchirurgischer OP die höchsten maximalen systolischen Flussgeschwindigkeiten. Der systolische Vorwärtsfluss stellt ein Maß für die Kontraktionskraft und die Auswurfleistung des linken Ventrikels dar<sup>[66]</sup>. Verminderte maximale systolische Flussgeschwindigkeiten nach einer Shunt-Operation weisen folglich auf eine verminderte Kontraktionskraft des linken Ventrikels und ein erniedrigtes kardiales Output hin. Auch die Patienten nach Glenn-Operation zeigten tendenziell niedrigere systolische Vorwärtsflüsse als die Patienten der Korrektur- und Kontrollgruppe. Sowohl bei den Kindern nach Shunt-Anlage als auch nach Glenn-Operation lag eine Herzinsuffizienz mit vermindertem kardialen Output vor. Die Herzinsuffizienz bei Kindern nach Shunt-Anlage ist jedoch ausgeprägter. Deeg et al.<sup>[27]</sup> weisen in ihrem Buch „Doppler Sonography in Infancy and Childhood“ darauf hin, dass bei der Interpretation von cerebralen Blutflussgeschwindigkeiten immer auch die Hämoglobinkonzentrationen betrachtet werden müssen. Weissman et al.<sup>[172]</sup> wiesen eine signifikante Korrelation zwischen arterieller Hämoglobinemenge und der systolischen Spitzenflussgeschwindigkeit der A. cerebri media nach. Dabei zeigten anämische Kinder erhöhte und polyzythämische Kinder verringerte Flussgeschwindigkeiten<sup>[172]</sup>. Die geringeren Flussgeschwindigkeiten nach Shunt- und Glenn-Operation könnten folglich auf dem kompensatorisch erhöhten arteriellen Hämoglobingehalt beruhen.

Die enddiastolische Flussgeschwindigkeit der Kinder nach Shunt-Anlage war signifikant niedriger als die der anderen Gruppen. Bei gesunden Kindern lassen sich stets positive Flüsse nachweisen<sup>[27, 66]</sup>. Positive enddiastolische Flussgeschwindigkeiten sind Ausdruck der Windkesselfunktion der Aorta und des niedrigen peripheren cerebralen Gefäßwiderstandes<sup>[27, 66]</sup>. Negative enddiastolische Flüsse, wie sie bei sieben Kindern nach Shunt-Anlage beobachtet wurden, sind somit als Zeichen eines gravierenden Windkessellecks der Aorta zu werten<sup>[66]</sup>.

Ein Windkesselleck führt konsekutiv zu einer Minderperfusion der Organsysteme und langfristig zu ischämischen Parenchymläsionen<sup>[66]</sup>. Hämodynamisch relevant ist das Windkesselleck, sobald der enddiastolische Fluss auf Null abgefallen ist oder eine retrograde Blutströmung vorliegt<sup>[66]</sup>. In unserer Studie zeigten 3 von 89 Kindern keine und 7 eine negative enddiastolische Blutströmung. Ein gut dimensionierter chirurgischer Shunt resultiert in einem Abfall der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit durch das entstehende Windkesselleck<sup>[27, 28]</sup>. Allerdings bleibt der diastolische Vorwärtsfluss erhalten<sup>[27, 28]</sup>. Ein zu großer Shunt reduziert zwar die Zyanose, führt aber zu einem negativen enddiastolischen Fluss und einer Herzinsuffizienz<sup>[27, 28]</sup>.

Als Ursache für das Windkesselleck bei den Patienten der Gruppe 2 ist zunächst der diastolische Abfluss (diastolic run-off) über die Shunt-Verbindung von der Aorta in die Pulmonalarterie zu nennen<sup>[27]</sup>. Des Weiteren führt die Bildung einer Neo-Aorta bei der Norwood-Operation zu einer Einschränkung der Elastizität der aortalen Gefäßwand mit konsekutiv verminderter Speicherkapazität. Weiter verstärkt wird das Windkesselleck durch das verminderte Herzminutenvolumen. Die Herzinsuffizienz ist dadurch bedingt, dass der singuläre Ventrikel nach der Norwood-Operation weiterhin zwei Kreisläufe versorgen muss<sup>[16]</sup>. Herzinsuffizienz, eingeschränkte aortale Elastizität und diastolic Run-Off resultierten in unserer Studie nach Shunt-Anlage (Gruppe 2) in einer durchschnittlichen enddiastolischen Flussgeschwindigkeit von ED = 2,4 cm/s. Im Gegensatz dazu verzeichneten Patienten der Korrektur- und Vergleichsgruppe mit ED = 17,4 cm/s und 17,7 cm/s wesentlich höhere Flussgeschwindigkeiten. Nach bidirektionaler Glenn-Operation wurde eine durchschnittliche ED von 12,9 cm/s ermittelt. Die deutlich verbesserten enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten nach der Glenn-Operation basieren unter anderem auf einer Verbesserung von Herzminutenvolumen und Herzinsuffizienz, sowie dem fehlenden diastolischen Run-Off. Der singuläre Ventrikel muss jetzt nur noch den Körperkreislauf versorgen<sup>[127]</sup>. Da zwischen Aorta und Pulmonalarterie keine Shunt-Verbindung mehr besteht, kommt es nicht mehr zu einem diastolischen Abfluss. Trotzdem besteht weiterhin eine leicht reduzierte Windkesselfunktion, da die Elastizität der Neo-Aorta eingeschränkt bleibt. Auf eine Verbesserung der Herzinsuffizienz

durch die bidirektionale Glenn-Operation weist auch die verbesserte maximale systolische Flussgeschwindigkeit hin, da sie ein Maß für die Kontraktionskraft des linken Ventrikels darstellt<sup>[66]</sup>. Auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung, die als Indikator für die kardiale Auswurfleistung gilt, war nach einer Glenn-Operation tendenziell höher als nach einer Shunt-Operation<sup>[161]</sup>.

### **4.3 Parameter der cerebralen Mikrozirkulation und des cerebralen Sauerstoffmetabolismus – die O2C-Messmethode**

Mithilfe des O2C wurden der cerebrale mikrovaskuläre Blutfluss, die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit, die cerebrale Sauerstoffsättigung, sowie die relative cerebrale Hämoglobinmenge gemessen. Weiter wurden die cerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion, die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz, sowie der cerebrale Sauerstoffumsatz berechnet. Zwischen den Messungen der rechten und linken Stirnseite ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dies bestätigt die Ergebnisse einer früheren Arbeit derselben Arbeitsgruppe, die ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Messungen der rechten und linken Stirn feststellen konnte<sup>[137]</sup>. Phelps et al.<sup>[126]</sup> veröffentlichten eine Studie, in der kein Unterschied zwischen den NIRS-Messungen der rechten und linken Stirn festgestellt werden konnte.

Es existieren nur wenige klinische Studien zum Einsatz des O2C. Schindler et al.<sup>[138]</sup> zeigten allerdings, dass das O2C geeignet ist um bei Kindern mit angeborenen Herzfehlen intraoperativ kleinste Schwankungen des relativen Blutflusses und der Sauerstoffsättigung von Haut, Muskulatur und Darmschleimhaut zu detektieren. Sommer et al.<sup>[150]</sup> kamen zu dem Schluss, dass mittels O2C eine kontinuierliche intraoperative Überwachung der cerebralen Mikrozirkulation in Echtzeit möglich ist. Sommer et al.<sup>[149]</sup> diskutierten darüber hinaus den möglichen Einsatz des O2C zur frühzeitigen Entdeckung cerebraler Mikrozirkulationsstörungen. Klein et al.<sup>[85]</sup> nutzten das O2C um die CO<sub>2</sub>-Reagibilität der cerebralen Gefäße darzustellen und verzeichneten bei steigendem Kohlenstoffdioxidpartialdruck einen konsekutiven Anstieg des cerebralen mikrovaskulären Blutflusses und der cerebralen Sauerstoffsättigung.

### 4.3.1 cerebrale Mikrozirkulation - cFlow und cVelocity

Der cerebrale mikrovaskuläre Blutfluss war bei Patienten mit Shunt-Anlage und Glenn-Operation tendenziell niedriger als bei Patienten der Korrektur- oder Kontrollgruppe. Als Ursache ist eine eingeschränkte cerebrale Autoregulation durch die komplexen angeborenen Herzfehler per se und den Einfluss des cardiopulmonalen Bypasses denkbar. Physiologisch wird der cerebrale Blutfluss auf Grund von Autoregulationsmechanismen konstant gehalten<sup>[5, 78]</sup>. Kinder mit angeborenen Herzfehlern zeigen vermehrt Auffälligkeiten der cerebralen Autoregulation<sup>[169]</sup>. Auch der Einsatz kardiopulmonaler Bypass-Chirurgie beeinflusst die cerebrale Autoregulation negativ und eine schlechte Autoregulation scheint mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert zu sein<sup>[22, 148]</sup>. Versagt die cerebrale Autoregulation, schwankt der cerebrale Blutfluss passiv mit dem arteriellen Blutdruck<sup>[178]</sup>.

Als alternativer Erklärungsansatz kann der insgesamt verminderte diastolische Fluss herangezogen werden, der bei intakter Autoregulation konsekutiv zu einer Verminderung des cerebralen Blutflusses führen könnte. Weiterführende Studien mit Messungen der cerebralen Autoregulation bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern würden zum Verständnis der reduzierten cerebralen mikrovaskulären Blutflüsse nach palliativer Herzchirurgie beitragen.

Kinder der Gruppen 2 und 3 zeigten neben dem niedrigeren cerebralen mikrovaskulären Blutfluss auch geringere cerebrale Blutflussgeschwindigkeiten. Mögliche Ursachen sind mit denen für den geringeren cerebralen Blutfluss vergleichbar.

### 4.3.2 cerebraler Sauerstoffmetabolismus

#### cSO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub> - Korrelation von aSO<sub>2</sub> und cSO<sub>2</sub>

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten postoperativen **cerebralen Sauerstoffsättigungen** lagen im Mittel bei 60 %. Im Gruppenvergleich ergab sich für die Patienten nach Shunt-Anlage die niedrigste cerebrale Sauerstoffsättigung, während die Patienten der Kontrollgruppe die höchsten Werte aufwiesen. Nach einer Korrekturoperation zeigten sich ähnliche cSO<sub>2</sub>-Werte, wie nach

kinderchirurgischer Operation, da die Patienten postoperativ eine weitgehend physiologische Hämodynamik aufwiesen<sup>[37]</sup>. Patienten nach einer Glenn-Operation zeigten tendenziell niedrigere cerebrale Sättigungen, der Unterschied erreichte aber wegen einer großen Streubreite keine Signifikanz.

Durch die Anlage eines BT-Shuntes, zum Beispiel im Rahmen einer Norwood-Operation, wird der pulmonale Blutfluss begrenzt, aber die zugrundeliegende Pathophysiologie bleibt unbeeinflusst<sup>[37]</sup>. Die Zyanose durch Blutmischung und der links-rechts-Shunt bestehen weiterhin, sodass es eher zu einer Stabilisierung als zu einer Verbesserung der systemischen Perfusion kommt<sup>[37]</sup>. Zusätzliche Belastung erfährt das Herz durch die Operation und den kardiopulmonalen Bypass<sup>[37]</sup>. Ziel der Glenn- bzw. Stadium-2-Palliation ist es, die pulmonale Überzirkulation zu durchbrechen<sup>[37]</sup>. Die Mischzyanose bleibt unbeeinflusst aber der singuläre Ventrikel wird volumenentlastet<sup>[37, 146]</sup>.

In der Literatur wird zur Bestimmung der cerebralen Sauerstoffsättigung meist die Methode der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) genutzt<sup>[36, 37, 59, 62, 105, 126]</sup>. Fenton et al.<sup>[36]</sup> ermittelten mithilfe von NIRS einen präoperativen Basiswert von 64 %. Phelps et al.<sup>[126]</sup> erhoben bei 50 Patienten nach Norwood-Operation die cerebrale Sauerstoffsättigung und kamen 48 h postoperativ im Mittel auf 59 %. Fenton et al.<sup>[37]</sup> wiesen erniedrigte cSO<sub>2</sub>-Werte bei Kindern nach palliativer Stadium-1- und -2-Operation nach, wohingegen Kinder nach Korrektur-Operation normale cerebrale Sättigungen aufwiesen. In zahlreichen NIRS-Studien konnte eine Assoziation von verminderten cerebralen Sauerstoffsättigungen mit einem negativen neurologischen Outcome, wie zum Beispiel grobmotorischen Defiziten oder kognitiven Entwicklungsverzögerungen, gezeigt werden<sup>[37, 54, 63, 126, 136, 152]</sup>. Postoperative cerebrale Sauerstoffsättigungen von unter 56 % wurden durch Phelps et al.<sup>[126]</sup> als Risikofaktoren für ein negatives Outcome identifiziert. Laut Hoffman et al.<sup>[63]</sup> kann das Monitoring der cerebralen Sauerstoffsättigung zur Identifizierung von hypoxisch-ischämischen Bedingungen und damit assoziierten Schädigungen und reduzierter neurologischer Leistungsfähigkeit beitragen. Die Daten ihrer Studie wiesen darauf hin, dass eine Vermeidung cerebraler Ischämien das Outcome von Patienten mit angeborenen Herzfehlern



verbessern könnte<sup>[63]</sup>. Niedrige postoperative cSO<sub>2</sub>-Werte scheinen mit einer erhöhten perioperativen Mortalität zusammenzuhängen<sup>[37]</sup>

In Bezug auf die **arterielle Sauerstoffsättigung** zeigten Kinder nach Shunt- oder Glenn-Operation signifikant niedrigere Werte als die Kinder der Korrektur- und Kontrollgruppe. Die Kinder der Korrekturgruppe erreichten durch die Korrekturoperation eine physiologische, azyanotische Hämodynamik ohne Shunt-Flüsse, womit die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung von 97,9 % erklärbar ist. Die arterielle Sauerstoffversorgung von 81,9 % bzw. 83,5 % von Kindern nach Shunt-Anlage oder bidirektionaler Glenn-OP lässt sich durch die auch postoperativ vorhandene univentrikuläre Physiologie erklären, durch die weiterhin Mischblut im Systemkreislauf vorliegt.

Zwischen arterieller und cerebraler Sauerstoffsättigung konnte im hier untersuchten Patientenkollektiv eine positive lineare Korrelation nachgewiesen werden. Gleiches wiesen auch Hansen et al.<sup>[54]</sup> nach.

### **cHb und aHb - Korrelation zwischen aHb und cHb**

Nach einer Shunt-Operation zeigten Kinder signifikant höhere cerebrale Hämoglobinwerte als nach Korrektur- oder Glenn-Operation. Auch die Kinder nach kinderchirurgischer Operation zeigten tendenziell höhere Hämoglobinwerte.

Die relative cerebrale Hämoglobinmenge entspricht dem Füllzustand der Gefäße<sup>[88]</sup>. Ein erhöhter cHb-Wert ist bei einer venösen Blutstauung zu finden, während eine arterielle Stenose zu einem verminderten cHb führt<sup>[88]</sup>. Da es nach Shunt-Anlage nicht zu einer venösen Blutstauung kommt, ist diese Erklärung als unzureichend einzustufen. Nach kinderchirurgischen Operationen, insbesondere bei Raumforderungen, ist die Entwicklung einer venösen Stase denkbar, sodass dies eine mögliche Erklärung für die erhöhten cHb-Werte der Kontrollgruppe darstellt. Zwischen arterieller und cerebraler Hämoglobinmenge bestand in der vorliegenden Studie eine signifikante positive lineare Korrelation. Kinder der Gruppen 2 und 3 zeigten signifikant höhere arterielle Hämoglobinwerte als Kinder der Kontroll- und Korrekturgruppe. Kinder mit Mischzyanose zeigen auf Grund der niedrigen arteriellen Sauerstoffsättigung eine

kompensatorische Erhöhung des Hämatokrits und Hämoglobinwertes, um das Sauerstoffangebot zu erhöhen<sup>[51]</sup>. In der Literatur ist bei intakter Erythropoese eine inverse Korrelation zwischen arterieller Sauerstoffsättigung und arterieller Hämoglobinmenge bzw. Hämatokrit beschrieben<sup>[51]</sup>. Da hohe arterielle Hämoglobinwerte mit hohen cerebralen Hämoglobinwerten einhergehen, kann dies als Erklärung für die erhöhten cHb-Werte der Gruppe 2 herangezogen werden. Auch für die Patienten nach Glenn-Operation wären erhöhte cHb-Werte zu erwarten gewesen, diese konnten aber im untersuchten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Als mögliche Erklärung kommt die kleine Gruppengröße von 11 Patienten in Frage.

#### **cFTOE, acSO<sub>2</sub>, acDO<sub>2</sub> und aCMRO<sub>2</sub>**

In Bezug auf die partielle Gewebssauerstoffextraktion konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Bei isolierter Betrachtung der arterio-cerebralen Sauerstoffsättigungsdifferenz fällt allerdings auf, dass die Kinder nach Shunt-Anlage oder Glenn-Operation eine geringere Sauerstoffsättigungsdifferenz aufweisen, als die Kinder der Gruppen 1 und 4. Als Ursache dafür kommt entweder ein erhöhter arterieller Hämoglobingehalt oder eine verminderte cerebrale Sauerstoffausschöpfung der palliativ versorgten Kinder infrage. Zur Klärung der Ursache wurde die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltssdifferenz berechnet, da diese den arteriellen Hämoglobingehalt berücksichtigt. Es bestand ein signifikanter Unterschied der acDO<sub>2</sub> zwischen den vier Gruppen, welcher aber tendenziell geringer ausfiel, als zwischen der acSO<sub>2</sub>. Zwischen den Kindern der Korrekturgruppe und den Kindern nach Shunt-Anlage bestand kein Unterschied. Dies weist darauf hin, dass die Unterschiede der arterio-cerebralen Sauerstoffsättigungsdifferenzen auf dem kompensatorisch erhöhten Hämatokrit- und Hämoglobingehalt der Kinder nach Shunt- oder Glenn-Operation beruhen. Die absolut an das Hämoglobin gebundene Sauerstoffmenge scheint tendenziell bei allen vier Gruppen ähnlich zu sein. Die arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltssdifferenz des Gehirns beträgt physiologisch 6,5 %<sup>[124]</sup>. Die acDO<sub>2</sub> aller vier Gruppen lag durchschnittlich unter dem physiologischen Wert (Gruppe 1: 5,7; Gruppe 2: 5,7; Gruppe 3: 3,9;

Gruppe 4: 4). Ein postoperativ erhöhter cerebraler Sauerstoffverbrauch stellt einen Erklärungsansatz für die verringerte  $acDO_2$  dar.

Der unter Miteinbezug von aHb und cFlow errechnete annähernde cerebrale Sauerstoffumsatz wies nach Glenn-Operation einen signifikant niedrigeren Wert als nach Korrektur-Operation auf. Auch Patienten der Gruppen 2 und 4 zeigten tendenziell niedrige cerebrale Sauerstoffumsätze. In einer Studie von Neunhoffer et al.<sup>[118]</sup> konnte ein verminderter  $aCMRO_2$  nach palliativer Herzoperation nachgewiesen werden. Außerdem fanden sie eine positive Korrelation zwischen dem mit dem O2C ermittelten und berechneten annähernden cerebralen Sauerstoffumsatz und dem absoluten cerebralen Sauerstoffumsatz<sup>[118]</sup>. Letzterer wurde mithilfe quantitativer dopplersonographischer Messung des cerebralen Blutflusses ermittelt<sup>[118]</sup>. Buckley et al.<sup>[19]</sup> untersuchten den Einfluss der Norwood-OP und der TGA-Korrektur-OP auf die  $aCMRO_2$ . Sie kamen zu dem Schluss, dass Patienten nach palliativer Norwood-OP einen erniedrigten cerebralen Sauerstoffumsatz zeigten, wohingegen Kinder nach TGA-Korrektur-Operation unveränderte Sauerstoffumsätze verzeichneten. Greeley et al.<sup>[47, 48]</sup> untersuchten die Einflüsse von CBP und tiefer Ganzkörperhypothermie (DHCA) auf den cerebralen Sauerstoffumsatz. Bei moderater Hypothermie blieb der cerebrale Sauerstoffumsatz unbeeinflusst, während er bei DHCA signifikant sank<sup>[47, 48]</sup>.

#### **4.4 Korrelationen zwischen Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation**

Zwischen SPI und RI, sowie SPI und PI ergaben sich signifikante positive Korrelationen. Es bestand also ein Zusammenhang zwischen Gesamtkörperhämodynamik und Makrozirkulation. So setzte sich im betrachteten Patientenkollektiv eine schlechte Gesamtkörperhämodynamik in die großen cerebralen Arterien fort. Interessanterweise konnte keine Korrelation zwischen SPI und cFlow bzw. zwischen SPI und cVelocity nachgewiesen werden. Die cerebrale Mikrozirkulation scheint folglich unabhängig von der Gesamtkörperhämodynamik zu sein. Gleiches wiesen auch Neunhoffer et al.<sup>[118]</sup> nach. Sie schlussfolgerten, dass ein diastolischer Run-Off, unter stabilen hämodynamischen

Bedingungen, die cerebrale Perfusion nicht behindert<sup>[118]</sup>. Auch zwischen den Parametern der Makro- und Mikrozirkulation konnte in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Es stellte sich heraus, dass die cerebrale Mikrozirkulation in unserem Patientenkollektiv nicht von der Gesamtkörperhämodynamik und Makrozirkulation abhängig ist. Als Grundlage dafür sind die verschiedenen Mechanismen der cerebralen Autoregulation zu nennen, die den cerebralen Blutfluss innerhalb bestimmter Blutdruckgrenzen konstant halten<sup>[5, 78, 83]</sup>.

Die Gehirnperfusion wird reguliert durch Änderungen des Gefäßquerschnitts der Widerstandsgefäße<sup>[27]</sup>. Die größeren Hirnarterien zeigen dagegen relativ konstante Gefäßquerschnitte<sup>[69]</sup>. Daher sind erhöhte Blutflussgeschwindigkeiten der großen cerebralen Arterien (Makrozirkulation) mit einem erhöhten Volumenstrom und einer erhöhten Gehirnperfusion assoziiert<sup>[27]</sup>.

In der Literatur wird derzeit die Beeinträchtigung der cerebralen Autoregulationsmechanismen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern kontrovers diskutiert<sup>[22, 148, 169]</sup>. In einer Studie von Votava et al.<sup>[169]</sup> zeigten reifgeborene Kindern mit angeborenen Herzfehlern Auffälligkeiten in der cerebralen Autoregulation. Smith et al.<sup>[148]</sup> fanden in ihrer Studie eine Assoziation von Hypothermie während des cardiopulmonalen Bypasses mit Hypotension, Dysautoregulation und erniedrigten cerebralen Sauerstoffsättigungen. In einem Review von Caldas et al.<sup>[22]</sup> ließen sich in 17 von 20 Studien Verschlechterungen der cerebralen Autoregulation durch die Herzchirurgie verzeichnen. 9 von 11 Outcome-Studien konnten einen Zusammenhang zwischen schlechter Autoregulation und schlechtem klinischen Outcome nachweisen<sup>[22]</sup>. Bei gestörter Autoregulation schwankt der cerebrale Blutfluss passiv mit dem arteriellen Blutdruck<sup>[178]</sup>.

#### **4.5 Hauptaussagen der vorliegenden Arbeit**

Die Kinder mit angeborenen Herzfehlern nach Korrekturoperation, Shunt-Anlage und Glenn-Operation, sowie die Kinder der Vergleichsgruppe unterschieden sich hinsichtlich ihrer Hämodynamik. Von besonderer Bedeutung sind die Unterschiede des SPI, der durch den diastolischen Run-Off bei den Kindern nach Shunt-Anlage erhöht war. Nach Shunt-Anlage und

Glenn-Operation zeigten die Kinder verringerte arterielle Sauerstoffsättigungen und konsekutiv erhöhte arterielle Hämoglobinwerte. Diese Veränderungen sind durch die univentrikuläre Physiologie bedingt, die die Mischung von arteriellem und venösem Blut zur Folge hat.

Bei Patienten nach Shunt-Anlage zeigten sich niedrigere enddiastolische Flüsse, die u.a. auf Grund des Windkessellecks entstehen. Die Elastizität der Aorta sinkt durch die Konstruktion einer Neo-Aorta bei der Norwood-Operation. Der diastolische Run-Off über den Shunt, von der Systemperfusion in die Pulmonalarterie, sorgt für ein weiteres Absinken der enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten. Nach der Norwood-Operation versorgt ein Ventrikel zwei Kreisläufe, sodass das systemische Herzminutenvolumen bei diesen Patienten stark eingeschränkt ist. Die vorliegende Herzinsuffizienz verstärkt den Effekt des Windkessellecks und des diastolischen Run-Offs über den Shunt zusätzlich. Nach der Glenn-Operation bessern sich Herzminutenvolumen und Herzinsuffizienz, da der singuläre Ventrikel jetzt nur noch den Körperkreislauf versorgen muss. Da zwischen Aorta und Pulmonalarterie keine Shunt-Verbindung mehr besteht, kommt es nicht mehr zu einem diastolischen Abfluss. Trotzdem besteht weiterhin ein schwach ausgeprägtes Windkesselleck, da die Elastizität der Neo-Aorta eingeschränkt ist. Diese hämodynamischen Veränderungen nach der bidirektionalen Glenn-Operation erklären die verbesserten diastolischen Flussgeschwindigkeiten.

Nach Shunt-Anlage und Glenn-Operation zeigten sich niedrigere cerebrale mikrovaskuläre Flüsse (cFlow) als bei Patienten der Korrektur- und Vergleichsgruppe. Verschiedene Quellen belegen, dass die cerebrale Autoregulation bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zum Teil gestört ist<sup>[22, 148, 169]</sup>. Dies könnte als Erklärung für den erniedrigten Flow dienen. Alternativ könnten die niedrigen mikrovaskulären Flüsse durch die geringeren diastolischen Flüsse entstehen, wobei die cerebrale Autoregulation intakt bleibt.

Die Gesamtkörperhämodynamik bildete sich im untersuchten Patientenkollektiv auch in der Makrozirkulation ab. Es bestanden positive lineare Korrelationen zwischen SPI und PI, sowie SPI und RI. Die Mechanismen der cerebralen

Autoregulation sorgen dafür, dass sich Veränderungen von SPI, RI und PI nicht auf die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit und den cerebralen mikrovaskulären Blutfluss auswirken. Allerdings korrelierten arterielle und cerebrale Sauerstoffsättigung, sowie arterielle und cerebrale Hämoglobinmenge miteinander.

#### **4.6 Limitationen und weiterführende Forschungsansätze**

Die untersuchte Patientenpopulation umfasste 89 Patienten mit und ohne angeborenen Herzfehler, die in 4 Gruppen eingeteilt wurden. Es ergaben sich ungleiche Gruppengrößen mit begrenzten Fallzahlen. Unterschiede in Alter, Größe und Gewicht zwischen den einzelnen Gruppen, machen den Vergleich der Gruppen schwierig. Insbesondere für die Shunt- und Glenn-Operationen (Gruppe 2 und 3) fehlen geeignete Kontrollgruppen mit ähnlicher Altersstruktur.

In der vorliegenden Studie wurden keine Komorbiditäten berücksichtigt. Frühere Operationen, angeborene Fehlbildungen oder genetische Syndrome können zu Veränderungen der cerebralen Perfusion führen. Auch die Operationen der Kontrollgruppe haben einen unklaren Einfluss auf die Hirnperfusion. Eine Vergleichsgruppe mit gesunden Säuglingen ohne Operation könnte die Einflüsse der Operation auf die Gehirnperfusion möglicherweise besser differenzieren helfen.

Bei der dopplersonographischen Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten, stellt der Winkel zwischen der Gefäßachse und dem Geschwindigkeitsvektor im Gefäßsystem eine mögliche Fehlerquelle dar<sup>[135]</sup>. Durch Einsatz einer Winkelkorrektur konnte dieser Fehler in der vorliegenden Studie minimiert werden. In einer 1988 von Rupprecht et al.<sup>[135]</sup> publizierten Studie stellte sich heraus, dass ein linearer Anstieg der Flussgeschwindigkeiten der A. cerebri anterior mit dem Lebensalter besteht. Dies sei Ausdruck der durch Reifungsprozesse steigenden Hirnperfusion<sup>[135]</sup>. Die errechneten Indices (Resistance- und Pulsatility Index) erwiesen sich allerdings als altersunabhängig, sodass diesen besondere Bedeutung zukommt<sup>[27, 135]</sup>. Hofmann et al.<sup>[66]</sup> kritisieren allerdings, dass unterschiedliche Änderungen im Zähler und Nenner gleichsinnige Index-Veränderungen hervorrufen können. Sie empfehlen die Bestimmung absoluter

Blutflussgeschwindigkeiten unter Berücksichtigung der altersabhängigen Normwerte<sup>[66]</sup>. Die Hirnperfusion wird darüber hinaus durch das Gestationsalter, den Schlaf-Wach-Rhythmus, das Körpergewicht, die Vigilanz und die arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke beeinflusst<sup>[66, 135]</sup>. In der vorliegenden Studie wurden daher alle Untersuchungen unter stabilen Ruhebedingungen durchgeführt. Wache Kinder zeigen höhere Blutflussgeschwindigkeiten als schlafende<sup>[27]</sup>. Dies stellt einen weiteren Störfaktor für die Messungen dar, da sowohl wache als auch schlafende Kinder untersucht wurden. Die Schwankungen der arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke konnten nicht ausgeglichen werden, da einige Kinder spontan atmeten und andere beatmet wurden. Da eine annähernd lineare Beziehung zwischen PaCO<sub>2</sub> und den cerebralen Flussgeschwindigkeiten besteht, stellte dies eine erhebliche Fehlerquelle dar<sup>[66, 135]</sup>. Allerdings lagen in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede des PaCO<sub>2</sub> zwischen den vier Gruppen vor.

Die Messgenauigkeit des O2C wird durch schlechte Lichtverhältnisse oder Bewegungen beeinflusst. Daher wurden vor jeder Messung eine Kalibrierung des Geräts, ein Weißbleich und eine Umgebungslichtkorrektur durchgeführt. Um Bewegungs- und Druckartefakte zu minimieren, wurden die Kinder ausschließlich im ruhigen Allgemeinzustand vermessen und die Sonden ohne Druck manuell am Kopf fixiert.

Sowohl die mit dem O2C bestimmten, als auch die dopplersonographisch ermittelten Messwerte wurden über einen kurzen Zeitraum von 30 Sekunden aufgezeichnet und stellen daher Momentaufnahmen dar. Der zeitliche Abstand zur erfolgten Operation variierte um mehrere Tage, sodass sich daraus eine mögliche Fehlerquelle ergibt.

Weitere Studien mit größerer Fallzahl und gleichen Gruppengrößen, würden die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Von besonderem Interesse wäre eine prospektive Langzeitstudie zum Einfluss der postoperativ ermittelten Werte der Makro- und Mikrozirkulation, sowie des cerebralen Sauerstoffmetabolismus auf das neurologische Outcome und neurologische Ereignisse (adverse neurologic Events). Auch die Erfassung perioperativer Veränderungen der cerebralen

Makro- und Mikrozirkulation und des cerebralen Sauerstoffmetabolismus stellt einen interessanten Ansatz für zukünftige Studien dar. Studien zur Messung der Autoregulation würden einen wichtigen Beitrag zur Diskussion der Einschränkung der Autoregulation bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern leisten.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Durch die multifaktorielle Genese neurologischer Beeinträchtigungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern gestaltet sich die Prävention, Überwachung und Therapie neurologischer Entwicklungsstörungen schwierig. Die Etablierung geeigneter Neuromonitoringverfahren, wie zum Beispiel O2C oder Dopplersonographie, trägt entscheidend zum besseren Verständnis neurologischer Schädigungsmuster bei. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten nach Shunt-Anlage eine auffällige Gesamtkörperhämodynamik, cerebrale Makrozirkulation und Mikrozirkulation aufweisen. Insbesondere die enddiastolische Flussgeschwindigkeit war deutlich niedriger, als die in den anderen Gruppen. Nach der Stadium-2-Palliation (Glenn-Operation) fielen die Unterschiede zu den Kindern der Korrektur- oder Kontrollgruppe wesentlich geringer aus. Mit der vorliegenden Untersuchung ist ein wichtiger Schritt gelungen, um die Hintergründe der hohen perioperative Mortalität und Morbidität von Shunt-Operationen, insbesondere der Norwood-Operation, zu verstehen. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen Gesamtkörperhämodynamik und Makrozirkulation gezeigt werden, wohingegen sich die Mikrozirkulation als unabhängig von Gesamtkörperhämodynamik und Makrozirkulation erwies. Grundlage dafür stellen die Mechanismen der cerebralen Autoregulation dar, die den cerebralen Blutfluss innerhalb eines bestimmten arteriellen Blutdruckbereichs konstant halten. Die cerebrale Hämoglobinmenge und Sauerstoffsättigung unterliegen nicht der cerebralen Autoregulation, sodass Korrelationen mit der arteriellen Hämoglobinmenge bzw. Sauerstoffsättigung nachgewiesen werden konnten. Auffällig waren auch die verminderten cerebralen mikrovaskulären Blutflüsse und Blutflussgeschwindigkeiten bei den Patienten nach Shunt-Anlage oder Glenn-Operation.



Zukünftig kommt daher der Erforschung einer möglichen Einschränkung der cerebralen Autoregulationsmechanismen bei Kindern nach palliativer Herzchirurgie eine besondere Bedeutung zu. Die Einflüsse der gefunden Auffälligkeiten der Gesamtkörperhämodynamik, der Makro- und Mikrozirkulation und des Sauerstoffmetabolismus auf die neurokognitive Prognose sollten untersucht werden. Langfristig wäre anzustreben mithilfe der Neuromonitoringverfahren Schwellenwerte festzulegen, ab denen die Patienten von einer Intervention profitieren. Die Neuromonitoringverfahren könnten so zu einer Verbesserung des neurologischen Outcomes beitragen. Auf Grund der Komplexität und Vielschichtigkeit neurologischer Schädigungsmuster, ist ein multidisziplinärer Ansatz unerlässlich, um das neurologische Outcome der Patienten nach kongenitaler Herzchirurgie zu verbessern<sup>[14]</sup>.

## **5 Zusammenfassung**

Aufgrund der verbesserten chirurgischen und perioperativen Versorgung erreichen heute über 90 % der Patienten mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter. Deshalb kommt der neurologischen Entwicklung und Lebensqualität der Patienten eine immer größere Bedeutung zu. Zahlreiche Studien belegen die hohe Prävalenz neurologischer Entwicklungsstörungen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Die Suche nach geeigneten Neuromonitoringverfahren zur Verbesserung der cerebralen Überwachung stellt daher eine große Herausforderung in der Therapie angeborener Herzfehler dar. Mithilfe des Oxygen to see (O2C) und der cerebralen Doppersonographie können nichtinvasiv wichtige Informationen über die cerebrale Mikro- und Makrozirkulation, sowie den cerebralen Sauerstoffmetabolismus gewonnen werden. Sie können als Ergänzung zu den Parametern der Gesamtkörperhämodynamik eingesetzt werden, um die cerebrale Perfusion zu überwachen.

Die Parameter der Gesamtkörperhämodynamik, Makro- und Mikrozirkulation und Sauerstoffmetabolismus wurden postoperativ an 89 Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern nach einer Korrektur-Operation (Gruppe 1), Shunt-Operation (Gruppe 2) oder bidirektionaler Glenn-Operation (Gruppe 3), sowie herzgesunden Kindern nach kinderchirurgischer Operation (Gruppe 4, Kontrollgruppe) im Stromgebiet der Arteria cerebri anterior erhoben. Der systemische Druckindex (SPI) stellt einen Parameter der Gesamtkörperhämodynamik dar. Dopplersonographisch wurden als Parameter der Makrozirkulation der Pulsatility- und Resistance Index (PI, RI), die systolische maximale Flussgeschwindigkeit (SS) und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (ED) bestimmt. Mithilfe des O2C konnte der relative cerebrale mikrovaskuläre Blutfluss (cFlow) und die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit (cVelocity) als Parameter der Mikrozirkulation ermittelt werden. Weiterhin wurde die cerebrale Sauerstoffsättigung (cSO<sub>2</sub>) und die cerebrale Hämoglobinmenge (cHb) bestimmt. Aus den erhobenen Parametern wurden die partielle cerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE), die arterio-cerebrale

Sauerstoffgehaltsdifferenz ( $a\text{cDO}_2$ ) und der annähernde cerebrale Sauerstoffumsatz ( $a\text{CMRO}_2$ ) errechnet.

Nach Shunt-Anlage (Gruppe 2) zeigten sich niedrige und zum Teil negative enddiastolische Flussgeschwindigkeiten, wobei die ED nach Glenn-Operation (Gruppe 3) wesentlich höher ausfiel. Weiterhin konnten bei den Gruppen 2 und 3 erniedrigte cerebrale mikrovaskuläre Blutflüsse nachgewiesen werden. Es bestanden lineare positive Korrelationen zwischen Gesamtkörperhämodynamik (SPI) und Makrozirkulation (PI, RI), jedoch konnten zwischen SPI und Mikrozirkulation (cFlow, cVelocity) und Makro- und Mikrozirkulation keine Korrelationen nachgewiesen werden. Zwischen arterieller und cerebraler Hämoglobinmenge, sowie arterieller und cerebraler Sauerstoffsättigung bestanden positive lineare Zusammenhänge.

Die niedrige ED der Gruppe 2 beruht auf einem Windkesselleck durch den diastolischen Abfluss über den Shunt, der verminderten Elastizität der Neo-Aorta und einer Einschränkung des Herzminutenvolumens. Der diastolische Run-Off führt zu einer Erhöhung des SPI. Da der singuläre Ventrikel auch nach der Norwood-Operation beide Kreisläufe versorgen muss, besteht eine Herzinsuffizienz. Nach der Glenn-Operation bessern sich Herzinsuffizienz und enddiastolische Flussgeschwindigkeiten, da der singuläre Ventrikel jetzt nur noch den Körperkreislauf versorgen muss. Postoperativ besteht keine Shunt-Verbindung mit diastolischem Abfluss mehr, jedoch bleibt die Elastizität der Neo-Aorta eingeschränkt. Die niedrigeren cerebralen mikrovaskulären Blutflüsse (cFlow) der Gruppen 2 und 3 könnten auf eine mögliche Einschränkung der cerebralen Autoregulation bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern hinweisen. Alternativ könnten die niedrigen mikrovaskulären Flüsse auch durch die geringeren diastolischen Flüsse verursacht sein, ohne dass eine Alteration der cerebralen Autoregulation vorliegt. Die Gesamtkörperhämodynamik setzte sich im untersuchten Patientenkollektiv in die Makrozirkulation fort. Die Mechanismen der cerebralen Autoregulation sorgen dafür, dass sich Veränderungen von SPI, RI und PI nicht auf die cerebrale mikrovaskuläre Blutflussgeschwindigkeit und den cerebralen mikrovaskulären Blutfluss auswirken. Allerdings korrelierten

arterielle und cerebrale Sauerstoffsättigung sowie arterielle und cerebrale Hämoglobinmenge miteinander.

Ziel zukünftiger Arbeiten könnte die Untersuchung der cerebralen Autoregulation und der Einflüsse der Veränderungen der Makro- und Mikrozirkulation auf das neurologische Outcome von Kindern mit angeborenen Herzfehlern sein.

## I Literaturverzeichnis

1. 5.3 *Der Atemgastransport im Blut*, in *Kurzlehrbuch Physiologie*, J. Huppelsberg and K. Walter, Editors. 2009, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
2. 5.5 *Mikrozirkulation*, in *Physiologie*. 2012, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
3. Abdul-Khaliq, H., et al., *Factors influencing the change in cerebral hemodynamics in pediatric patients during and after corrective cardiac surgery of congenital heart diseases by means of full-flow cardiopulmonary bypass*. *Perfusion*, 2002. **17**(3): p. 179-85.
4. Ackermann, H., K. Aden, and M. Aurich, *ALLEX Alles fürs Examen*. 2014, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
5. Acosta, S., et al., *An effective model of cerebrovascular pressure reactivity and blood flow autoregulation*. *Microvascular Research*, 2018. **115**(Supplement C): p. 34-43.
6. Andropoulos, D.B., et al., *Neurological monitoring for congenital heart surgery*. *Anesth Analg*, 2004. **99**(5): p. 1365-75; table of contents.
7. Armstead, W.M., *Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation*. *Anesthesiol Clin*, 2016. **34**(3): p. 465-77.
8. Austin, E.H., 3rd, et al., *Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **114**(5): p. 707-15, 717; discussion 715-6.
9. Baburamani, A.A., et al., *Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair?* *Front Physiol*, 2012. **3**: p. 424.
10. Barnett, S.B. and D. Maulik, *Guidelines and recommendations for safe use of Doppler ultrasound in perinatal applications*. *J Matern Fetal Med*, 2001. **10**(2): p. 75-84.
11. Basaran, M., et al., *Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006. **20**(1): p. 43-7.
12. Beauvoit, B., et al., *Correlation between the light scattering and the mitochondrial content of normal tissues and transplantable rodent tumors*. *Anal Biochem*, 1995. **226**(1): p. 167-74.
13. Berg, C., et al., *Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect?* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **34**(6): p. 666-72.

14. Bernier, P.L., et al., *The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts*. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2010. **13**(1): p. 26-34.
15. Billett, J., et al., *Comorbidity, healthcare utilisation and process of care measures in patients with congenital heart disease in the UK: cross-sectional, population-based study with case-control analysis*. Heart, 2008. **94**(9): p. 1194-9.
16. Blum, U., H. Meyer, and P. Beerbaum, *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern*. 2016: Springer, Berlin, Heidelberg.
17. Brady, K., et al., *A New Monitor of Pressure Autoregulation: What Does It Add?* Anesth Analg, 2015. **121**(5): p. 1121-3.
18. Brown, D.W., J. Hadway, and T.Y. Lee, *Near-infrared spectroscopy measurement of oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen in newborn piglets*. Pediatr Res, 2003. **54**(6): p. 861-7.
19. Buckley, E.M., et al., *Early postoperative changes in cerebral oxygen metabolism following neonatal cardiac surgery: effects of surgical duration*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(1): p. 196-203, 205.e1; discussion 203-5.
20. Buziashvili, Y.I., et al., *Influence of cardiopulmonary bypass on the state of cognitive functions in patients with ischemic heart disease*. Neurosci Behav Physiol, 2006. **36**(2): p. 107-13.
21. Calcagni, G., et al., *Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms*. Expert Rev Mol Diagn, 2017. **17**(9): p. 861-870.
22. Caldas, J.R., et al., *Cerebral autoregulation in cardiopulmonary bypass surgery: a systematic review*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017.
23. Casey, F.A., B.G. Craig, and H.C. Mulholland, *Quality of life in surgically palliated complex congenital heart disease*. Arch Dis Child, 1994. **70**(5): p. 382-6.
24. Chock, V.Y., et al., *Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease*. J Perinatol, 2006. **26**(4): p. 237-42.
25. Clark, J.B., et al., *Multimodality neuromonitoring for pediatric cardiac surgery: our approach and a critical appraisal of the available evidence*. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2012. **3**(1): p. 87-95.
26. Czosnyka, M. and C. Miller, *Monitoring of cerebral autoregulation*. Neurocrit Care, 2014. **21 Suppl 2**: p. S95-102.
27. Deeg, K.-H., T. Rupprecht, and M. Hofbeck, *Doppler Sonography in infancy and childhood* Online-Ausg. ed. 2015, Cham Heidelberg [u.a.]: Springer.
28. Deeg, K.H., H. Dudwiesus, and T. Rupprecht, *Zerebrale Dopplersonographie im Kindesalter*. 1989: Springer Berlin Heidelberg.

29. Deeg, K.H., et al., [*Doppler sonographic flow parameter of the anterior cerebral artery in patent ductus arteriosus of the newborn infant compared to a healthy control sample*]. *Klin Padiatr*, 1986. **198**(6): p. 463-70.
30. Delorme, S., J. Debus, and K.-V. Jenderka, *Sonographie*. 3 ed. 2012, Stuttgart: Thieme.
31. Donofrio, M.T., et al., *Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect*. *Pediatr Cardiol*, 2003. **24**(5): p. 436-43.
32. Donofrio, M.T., A.J. Duplessis, and C. Limperopoulos, *Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury*. *Curr Opin Pediatr*, 2011. **23**(5): p. 502-11.
33. Donofrio, M.T. and A.N. Massaro, *Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome*. *Int J Pediatr*, 2010. **2010**.
34. Dunbar-Masterson, C., et al., *General health status of children with D-transposition of the great arteries after the arterial switch operation*. *Circulation*, 2001. **104**(12 Suppl 1): p. I138-42.
35. Edwards, L., et al., *Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: BT shunt or RV-PA conduit?* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007. **92**(3): p. F210-4.
36. Fenton, K.N., et al., *The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery*. *Am J Surg*, 2005. **190**(2): p. 260-3.
37. Fenton, K.N., et al., *Cerebral oxygen saturation does not normalize until after stage 2 single ventricle palliation*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **83**(4): p. 1431-6.
38. Forbess, J.M., et al., *Neurodevelopmental outcomes after biventricular repair of congenital heart defects*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002. **123**(4): p. 631-9.
39. Forbess, J.M., et al., *Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry*. *Circulation*, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I95-102.
40. Freeman, S.S., et al., *Young age as a risk factor for impaired cerebral autoregulation after moderate to severe pediatric traumatic brain injury*. *Anesthesiology*, 2008. **108**(4): p. 588-95.
41. Fuller, S., et al., *Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. **36**(1): p. 40-7.
42. Gaies, M.G., et al., *Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. *Pediatr Crit Care Med*, 2010. **11**(2): p. 234-8.

43. Gaies, M.G., et al., *Vasoactive-Inotropic Score Is Associated With Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis From the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries\**. *Pediatr Crit Care Med*, 2014. **15**(6): p. 529-37.
44. Gandjbakhche, A.H., et al., *Visible-light photon migration through myocardium in vivo*. *Am J Physiol*, 1999. **277**(2 Pt 2): p. H698-704.
45. Gerner, G.J., et al., *Transfontanellar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia*. *J Perinatol*, 2016. **36**(3): p. 202-6.
46. Glauser, T.A., et al., *Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome*. *Pediatrics*, 1990. **85**(6): p. 984-90.
47. Greeley, W.J., et al., *The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. **101**(5): p. 783-94.
48. Greeley, W.J., et al., *Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants, and children*. *Circulation*, 1989. **80**(3 Pt 1): p. 1209-15.
49. Green, A., *Outcomes of congenital heart disease: a review*. *Pediatr Nurs*, 2004. **30**(4): p. 280-4.
50. Greisen, G., et al., *Cerebral blood flow in the newborn infant: comparison of Doppler ultrasound and 133xenon clearance*. *J Pediatr*, 1984. **104**(3): p. 411-8.
51. Haga, P., *[Normal hemoglobin levels in children with cyanotic heart disease. Is it iron deficiency anemia?]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1993. **113**(14): p. 1710-1.
52. Hager, A., S. Ovroutski, and R. Cesnjevar. *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz 2011* 10.12.17, 16:48].
53. Hamrick, S.E., et al., *Neurodevelopmental outcome of infants supported with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery*. *Pediatrics*, 2003. **111**(6 Pt 1): p. e671-5.
54. Hansen, J.H., et al., *Monitoring of regional tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy during the early postoperative course after superior cavopulmonary anastomosis*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013. **43**(2): p. e37-43.
55. Hansen, N.B., et al., *The effects of variations in PaCO<sub>2</sub> on brain blood flow and cardiac output in the newborn piglet*. *Pediatr Res*, 1984. **18**(11): p. 1132-6.
56. Hasselblatt, T., et al., *BASICS Pädiatrie*. 2015: Urban & Fischer/Elsevier.
57. Hayashida, M., et al., *Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy*. *Br J Anaesth*, 2004. **92**(5): p. 662-9.



58. Hermann, D.M., et al., *Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*. 2010, Thieme Verlagsgruppe: Stuttgart, New York, Delhi, Rio. p. 6-7.
59. Hirsch, J.C., et al., *Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know--a systematic review of the congenital heart disease literature*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(1): p. 154-9, 159e1-12.
60. Hockel, K., et al., *Time spent with impaired autoregulation is linked with outcome in severe infant/paediatric traumatic brain injury*. Acta Neurochir (Wien), 2017. **159**(11): p. 2053-2061.
61. Hofer, M., *Sono Grundkurs: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg*. 8 ed. 2015, Stuttgart: Thieme Verlag.
62. Hoffman, G.M., *Pro: near-infrared spectroscopy should be used for all cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006. **20**(4): p. 606-12.
63. Hoffman, G.M., et al., *Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **146**(5): p. 1153-64.
64. Hoffman, G.M., et al., *Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(4): p. 1094-100.
65. Hoffman, J.I. and S. Kaplan, *The incidence of congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(12): p. 1890-900.
66. Hofmann, V., K.-H. Deeg, and P.F. Hoyer, *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie 3.*, völlig überarb. und erw. Aufl. ed. Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis. 2005, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
67. Hovels-Gurich, H.H., *Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy*. Front Pediatr, 2016. **4**: p. 137.
68. Hovels-Gurich, H.H., et al., *Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **124**(3): p. 448-58.
69. Huber, P. and J. Handa, *Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man*. Invest Radiol, 1967. **2**(1): p. 17-32.
70. Hutchison, S.J., *Aortic Diseases: Clinical Diagnostic Imaging Atlas*. 2009: Saunders/Elsevier.
71. Isley, M.R., H.L. Edmonds, Jr., and M. Stecker, *Guidelines for intraoperative neuromonitoring using raw (analog or digital waveforms) and quantitative electroencephalography: a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring*. J Clin Monit Comput, 2009. **23**(6): p. 369-90.

72. Ismail, A., et al., *Dynamic and morphologic evaluation of erectile dysfunction on penile doppler sonography and contrast cavernosography*. Niger J Clin Pract, 2017. **20**(6): p. 729-733.
73. Jenkins, K.J. and K. Gauvreau, *Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **124**(1): p. 97-104.
74. Jenkins, K.J., et al., *Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(1): p. 110-8.
75. Jenkins, K.J., et al., *Development and Validation of an Agency for Healthcare Research and Quality Indicator for Mortality After Congenital Heart Surgery Harmonized With Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) Methodology*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(5).
76. Johnsson, P., *Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996. **10**(1): p. 120-6.
77. Jones, M., *Anomalies of the brain and congenital heart disease: a study of 52 necropsy cases*. Pediatr Pathol, 1991. **11**(5): p. 721-36.
78. Kainerstorfer, J.M., et al., *Cerebral autoregulation in the microvasculature measured with near-infrared spectroscopy*. J Cereb Blood Flow Metab, 2015. **35**(6): p. 959-66.
79. Kamphuis, M., et al., *Health related quality of life and health status in adult survivors with previously operated complex congenital heart disease*. Heart, 2002. **87**(4): p. 356-62.
80. Kara Bozkurt, D., et al., *Concomitant use of transvaginal sonography and Doppler indices improve diagnosis of adenomyosis*. J Obstet Gynaecol, 2017. **37**(7): p. 888-895.
81. Kaulitz, R., et al., *Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation*. Herz, 2014. **39**(1): p. 98-104.
82. Kety, S.S. and C.F. Schmidt, *The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men*. J Clin Invest, 1948. **27**(4): p. 484-92.
83. Klein, K.U., K. Engelhard, and C. Werner, *Pädiatrische Neuroanästhesie - Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums*. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2007. **42**(06): p. 432-438.
84. Klein, K.U., et al., *Human cerebral microcirculation and oxygen saturation during propofol-induced reduction of bispectral index*. Br J Anaesth, 2011. **107**(5): p. 735-41.
85. Klein, K.U., et al., *Intraoperative monitoring of cerebral microcirculation and oxygenation--a feasibility study using a novel photo-spectrometric laser-Doppler flowmetry*. J Neurosurg Anesthesiol, 2010. **22**(1): p. 38-45.

86. Kovacs, A.H., et al., *Depression and anxiety in adult congenital heart disease: predictors and prevalence*. Int J Cardiol, 2009. **137**(2): p. 158-64.
87. Kröger, K., *Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder*. 2007: ABW, Wiss.-Verlag.
88. Krug, A., *CME: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O2C (oxygen to see)*. Phlebologie Schattauer GmbH, 2006. **36**: p. 300-312.
89. Kubik, S., E. Földi, and M. Földi, *Lehrbuch Lymphologie: für Ärzte, Physiotherapeuten und Masseur/med. Bademeister*. 2011: Elsevier Health Sciences Germany.
90. Kuhn, M., et al., *Comparative Noninvasive Measurement of Cardiac Output Based on the Inert Gas Rebreathing Method (Innocor(R)) and MRI in Patients with Univentricular Hearts*. Pediatr Cardiol, 2018. **39**(4): p. 810-817.
91. Kumar, A.S., et al., *Prognostic Value of Resistive Index in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy*. Indian Pediatr, 2016. **53**(12): p. 1079-1082.
92. Kunz, A. and C. Iadecola, *Cerebral vascular dysregulation in the ischemic brain*. Handb Clin Neurol, 2009. **92**: p. 283-305.
93. Latal, B., et al., *Postoperative Amplitude-Integrated Electroencephalography Predicts Four-Year Neurodevelopmental Outcome in Children with Complex Congenital Heart Disease*. J Pediatr, 2016. **178**: p. 55-60.e1.
94. LEA Medizintechnik GmbH. 13.03.2014 22:50 Uhr; Available from: <http://www.lea.de/deu/indexd.html>.
95. Limperopoulos, C., et al., *Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery*. J Pediatr, 2000. **137**(5): p. 638-45.
96. Limperopoulos, C., et al., *Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery*. Pediatrics, 2001. **108**(6): p. 1325-31.
97. Limperopoulos, C., et al., *Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy*. Circulation, 2010. **121**(1): p. 26-33.
98. Lübbers, D.W., *Oxygen Delivery and Microcirculation in the Brain*, in *Microcirculation in Circulatory Disorders*, H. Manabe, B.W. Zweifach, and K. Messmer, Editors. 1988, Springer Japan: Tokyo. p. 33-50.
99. Mahle, W.T., et al., *Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome*. Pediatrics, 2000. **105**(5): p. 1082-9.
100. Mahle, W.T., et al., *An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery*. Circulation, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I109-14.

101. Majnemer, A., et al., *Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery*. J Pediatr, 2006. **148**(1): p. 72-7.
102. Marelli, A., et al., *Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury*. Circulation, 2016. **133**(20): p. 1951-62.
103. Marino, B.S., *New concepts in predicting, evaluating, and managing neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease*. Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(5): p. 574-84.
104. Marino, B.S., et al., *Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2012. **126**(9): p. 1143-72.
105. Massaro, A.N., et al., *Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease*. Brain Dev, 2008. **30**(7): p. 437-46.
106. McKenzie, E.D., et al., *Congenital heart surgery 2005: the brain: it's the heart of the matter*. Am J Surg, 2005. **190**(2): p. 289-94.
107. McQuillen, P.S., et al., *Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects*. Stroke, 2007. **38**(2 Suppl): p. 736-41.
108. Meng, L. and A.W. Gelb, *Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide*. Anesthesiology, 2015. **122**(1): p. 196-205.
109. Meyer, S., et al., *The role of EEG recordings in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease*. Wien Med Wochenschr, 2017.
110. Miller, G., et al., *EEG changes during open heart surgery on infants aged 6 months or less: relationship to early neurologic morbidity*. Pediatr Neurol, 1994. **10**(2): p. 124-30.
111. Mitnacht, A.J. and C. Rodriguez-Diaz, *Multimodal neuromonitoring in pediatric cardiac anesthesia*. Ann Card Anaesth, 2014. **17**(1): p. 25-32.
112. Mizuno, K. and A. Ueda, *Neonatal feeding performance as a predictor of neurodevelopmental outcome at 18 months*. Dev Med Child Neurol, 2005. **47**(5): p. 299-304.
113. MJ., C., *The Cerebral Circulation, Chapter 5: Control of Cerebral Blood Flow*. 2009, Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael (CA).
114. Morton, P.D., N. Ishibashi, and R.A. Jonas, *Neurodevelopmental Abnormalities and Congenital Heart Disease: Insights Into Altered Brain Maturation*. Circ Res, 2017. **120**(6): p. 960-977.
115. Mulkey, S.B., et al., *Amplitude-integrated EEG in newborns with critical congenital heart disease predicts preoperative brain magnetic resonance imaging findings*. Pediatr Neurol, 2015. **52**(6): p. 599-605.

116. Naulaers, G., et al., *Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets.* Neonatology, 2007. **92**(2): p. 120-6.
117. Nelson, D.P., D.B. Andropoulos, and C.D. Fraser, Jr., *Perioperative neuroprotective strategies.* Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2008: p. 49-56.
118. Neunhoeffer, F., et al., *Non-invasive assessment of cerebral oxygen metabolism following surgery of congenital heart disease.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(1): p. 96-102.
119. Neunhoeffer, F., et al., *Non-invasive measurement of renal perfusion and oxygen metabolism to predict postoperative acute kidney injury in neonates and infants after cardiopulmonary bypass surgery.* Br J Anaesth, 2016. **117**(5): p. 623-634.
120. Niemitz, M., et al., *Predictors of health-related quality of life in children with chronic heart disease.* Cardiol Young, 2017. **27**(8): p. 1455-1464.
121. Niemitz, M., et al., *The development and validation of a health-related quality of life questionnaire for pre-school children with a chronic heart disease.* Qual Life Res, 2013. **22**(10): p. 2877-88.
122. O'Brien, J.J., et al., *Cerebral emboli during cardiac surgery in children.* Anesthesiology, 1997. **87**(5): p. 1063-9.
123. O'Hare, B., et al., *Persistent low cerebral blood flow velocity following profound hypothermic circulatory arrest in infants.* Can J Anaesth, 1995. **42**(11): p. 964-71.
124. Oczenski, W. and H. Andel, *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik.* 9., überarb. und erw. Aufl. ed. 2012, Stuttgart: Thieme.
125. Ohye, R.G., D. Schranz, and Y. D'Udekem, *Current Therapy for Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Single Ventricle Lesions.* Circulation, 2016. **134**(17): p. 1265-1279.
126. Phelps, H.M., et al., *Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure.* Ann Thorac Surg, 2009. **87**(5): p. 1490-4.
127. Photiadis, J., B. Asfour, and H.H. Scheld, *Palliation oder Korrektur seltener komplexer Herzfehler?* Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2011. **25**(1): p. 22-29.
128. Poryo, M., et al., *Somatic Development in Children with Congenital Heart Defects.* J Pediatr, 2018. **192**: p. 136-143.e4.
129. Rappaport, L.A., et al., *Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group.* Circulation, 1998. **97**(8): p. 773-9.

130. Reinhard, M., et al., *Secondary decline of cerebral autoregulation is associated with worse outcome after intracerebral hemorrhage*. Intensive Care Med, 2010. **36**(2): p. 264-71.
131. Reutern, G.M., et al., *[The diagnosis of stenoses and occlusions of the carotid arteries by means of directional Dopplersonography (author's transl)]*. Arch Psychiatr Nervenkr (1970), 1976. **222**(2-3): p. 191-207.
132. Ritter, S., H. Jorn, and W. Rath, *[Dopplersonography of the ductus venosus: assessment, evaluation and actual clinical importance]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2002. **206**(1): p. 1-8.
133. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008. **117**(4): p. e25-146.
134. Roth, E.J., *Cerebral Blood Flow*, in *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, J.S. Kreutzer, J. DeLuca, and B. Caplan, Editors. 2011, Springer New York: New York, NY. p. 526-527.
135. Rupperecht, T., K.H. Deeg, and G. Zeilinger, *Altersabhängigkeit dopplersonographisch ermittelter Flußgeschwindigkeiten in den Hirnarterien von Neugeborenen und Säuglingen*. Ultraschall in Med, 1988. **9**(02): p. 76-83.
136. Sanchez-de-Toledo, J., et al., *Cerebral regional oxygen saturation and serum neuromarkers for the prediction of adverse neurologic outcome in pediatric cardiac surgery*. Neurocrit Care, 2014. **21**(1): p. 133-9.
137. Sandner, K., *Zerebrale Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie zur prä- und postoperativen Bestimmung der lokalen Sauerstoffsättigung, des relativen Blutflusses und der relativen Hämoglobinmenge im Gehirn von Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern* U. Tübingen, Editor. 2016.
138. Schindler, E., et al., *Influence of two perfusion strategies on oxygen metabolism in paediatric cardiac surgery. Evaluation of the high-flow, low-resistance technique*. Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **37**(3): p. 651-7.
139. Schmidt, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen*. 2010, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
140. Schumacher, G., J. Hess, and K. Bühlmeier, *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
141. Sedlmeier, P. and F. Renkewitz, *Forschungsmethoden und Statistik in der Psychologie*. 2008: Pearson Studium.
142. Seghaye, M., et al., *Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **111**(3): p. 545-53.

143. Shebel, H.M., et al., *Power doppler sonography in early renal transplantation: does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis?* Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014. **25**(4): p. 733-40.
144. Siffel, C., et al., *Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome.* Pediatrics, 2015. **136**(4): p. e864-70.
145. Sigl, J.C. and N.G. Chamoun, *An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram.* J Clin Monit, 1994. **10**(6): p. 392-404.
146. Silvilairat, S., et al., *Factors influencing survival in patients after bidirectional Glenn shunt.* Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2008. **16**(5): p. 381-6.
147. Skinner, M.L., et al., *Laryngopharyngeal dysfunction after the Norwood procedure.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(5): p. 1293-301.
148. Smith, B., et al., *Does hypothermia impair cerebrovascular autoregulation in neonates during cardiopulmonary bypass?* Paediatr Anaesth, 2017. **27**(9): p. 905-910.
149. Sommer, B., et al., *Combined Laser-Doppler Flowmetry and Spectrophotometry: Feasibility Study of a Novel Device for Monitoring Local Cortical Microcirculation during Aneurysm Surgery.* J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2017. **78**(1): p. 1-11.
150. Sommer, B., et al., *Intraoperative continuous cerebral microcirculation measurement in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary data on the early administration of magnesium sulfate.* BMC Anesthesiol, 2017. **17**(1): p. 143.
151. Sommer, R.J., Z.M. Hijazi, and J.F. Rhodes, Jr., *Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions.* Circulation, 2008. **117**(8): p. 1090-9.
152. Sood, E.D., et al., *Predictive value of perioperative near-infrared spectroscopy for neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(2): p. 438-445.e1; discussion 444-5.
153. Sorrentino, E., et al., *Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury.* Neurocrit Care, 2012. **16**(2): p. 258-66.
154. Strebel, S., et al., *Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia.* Anesthesiology, 1995. **83**(1): p. 66-76.
155. Striebel, H.W., *Operative Intensivmedizin, Sicherheit in der klinischen Praxis.* 2008, Stuttgart: Schattauer GmbH.
156. Su, X.W. and A. Undar, *Brain protection during pediatric cardiopulmonary bypass.* Artif Organs, 2010. **34**(4): p. E91-102.
157. Sugimoto, M., et al., *Non-invasive assessment of liver fibrosis by magnetic resonance elastography in patients with congenital heart disease undergoing the Fontan procedure and intracardiac repair.* J Cardiol, 2016. **68**(3): p. 202-8.

158. Talman, W.T. and D. Nitschke Dragon, *Neuronal nitric oxide mediates cerebral vasodilatation during acute hypertension*. Brain Res, 2007. **1139**: p. 126-32.
159. Te Pas, A.B., et al., *Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease*. Acta Paediatr, 2005. **94**(11): p. 1597-603.
160. Toet, M.C., et al., *Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome*. Pediatrics, 2006. **117**(2): p. 333-9.
161. Tortoriello, T.A., et al., *A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients*. Paediatr Anaesth, 2005. **15**(6): p. 495-503.
162. Triedman, J.K. and J.W. Newburger, *Trends in Congenital Heart Disease: The Next Decade*. Circulation, 2016. **133**(25): p. 2716-33.
163. Tweddell, J.S., et al., *Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(4): p. 1301-10; discussion 1310-1.
164. van Bel, F., P. Lemmers, and G. Naulaers, *Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls*. Neonatology, 2008. **94**(4): p. 237-44.
165. van der Linde, D., et al., *Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2241-7.
166. van Houten, J.P., A. Rothman, and R. Bejar, *High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease*. Am J Perinatol, 1996. **13**(1): p. 47-53.
167. Verheijen, P.M., et al., *Lactacidosis in the neonate is minimized by prenatal detection of congenital heart disease*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **19**(6): p. 552-5.
168. Volpe, J.J., *Encephalopathy of congenital heart disease- destructive and developmental effects intertwined*. J Pediatr, 2014. **164**(5): p. 962-5.
169. Votava-Smith, J.K., et al., *Impaired cerebral autoregulation in preoperative newborn infants with congenital heart disease*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **154**(3): p. 1038-1044.
170. Vretzakis, G., et al., *Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia*. J Clin Anesth, 2005. **17**(7): p. 509-16.
171. Watzman, H.M., et al., *Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry*. Anesthesiology, 2000. **93**(4): p. 947-53.
172. Weissman, A., et al., *Doppler middle cerebral artery peak systolic velocity for diagnosis of neonatal anemia*. J Ultrasound Med, 2012. **31**(9): p. 1381-5.



173. Wernovsky, G., *Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease*. *Cardiol Young*, 2006. **16 Suppl 1**: p. 92-104.
174. Wernovsky, G., et al., *Cognitive development after the Fontan operation*. *Circulation*, 2000. **102**(8): p. 883-9.
175. Wernovsky, G., et al., *Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest*. *Circulation*, 1995. **92**(8): p. 2226-35.
176. Williams, G.D. and C. Ramamoorthy, *Brain monitoring and protection during pediatric cardiac surgery*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007. **11**(1): p. 23-33.
177. Young, A.E., et al., *Behaviour of near-infrared light in the adult human head: implications for clinical near-infrared spectroscopy*. *Br J Anaesth*, 2000. **84**(1): p. 38-42.
178. Zheng, Y.Y., C.F. Pan, and S.M. Zhu, *[Progress on perioperative monitoring of cerebral blood flow autoregulation]*. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015. **44**(4): p. 451-7.
179. Zimmerman, A.A., et al., *The limits of detectable cerebral perfusion by transcranial Doppler sonography in neonates undergoing deep hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **114**(4): p. 594-600.

## II Anhang

Tab. 7 RACHS-Score<sup>[74]</sup>

Individual procedures by risk category
<p><b>Risk category 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure)</li><li>• Aortopexy</li><li>• Patent ductus arteriosus surgery at age &gt;30 d</li><li>• Coarctation repair at age &gt;30 d</li><li>• Partially anomalous pulmonary venous connection surgery</li></ul>
<p><b>Risk category 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aortic valvotomy or valvuloplasty at age &gt;30 d</li><li>• Subaortic stenosis resection</li><li>• Pulmonary valvotomy or valvuloplasty</li><li>• Pulmonary valve replacement</li><li>• Right ventricular infundibulectomy</li><li>• Pulmonary outflow tract augmentation</li><li>• Repair of coronary artery fistula</li><li>• Atrial septal defect and ventricular septal defect repair</li><li>• Atrial septal defect primum repair</li><li>• Ventricular septal defect repair</li><li>• Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection</li><li>• Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal</li><li>• Repair of unspecified septal defect</li><li>• Total repair of tetralogy of Fallot</li><li>• Repair of total anomalous pulmonary veins at age &gt;30 d</li><li>• Glenn shunt</li><li>• Vascular ring surgery</li><li>• Repair of aorta-pulmonary window</li><li>• Coarctation repair at age ≤30 d</li><li>• Repair of pulmonary artery stenosis</li><li>• Transection of pulmonary artery</li><li>• Common atrium closure</li><li>• Left ventricular to right atrial shunt repair</li></ul>

## Individual procedures by risk category

### Risk category 3

- Aortic valve replacement
- Ross procedure
- Left ventricular outflow tract patch
- Ventriculomyotomy
- Aortoplasty
- Mitral valvotomy or valvuloplasty
- Mitral valve replacement
- Valvectomy of tricuspid valve
- Tricuspid valvotomy or valvuloplasty
- Tricuspid valve replacement
- Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d
- Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel
- Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)
- Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary
- Right ventricular to pulmonary artery conduit
- Left ventricular to pulmonary artery conduit
- Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction
- Fontan procedure
- Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement
- Pulmonary artery banding
- Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia
- Repair of cor triatriatum
- Systemic to pulmonary artery shunt
- Atrial switch operation
- Arterial switch operation
- Reimplantation of anomalous pulmonary artery
- Annuloplasty
- Repair of coarctation and ventricular septal defect closure
- Excision of intracardiac tumor

## Individual procedures by risk category

### Risk category 4

- Aortic valvotomy or valvuloplasty at age  $\leq 30$  d
- Konno procedure
- Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement
- Repair of total anomalous pulmonary veins at age  $\leq 30$  d
- Atrial septectomy
- Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli)
- Atrial switch operation with ventricular septal defect closure
- Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis
- Arterial switch operation with pulmonary artery band removal
- Arterial switch operation with ventricular septal defect closure
- Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis
- Repair of truncus arteriosus
- Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure
- Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure
- Transverse arch graft
- Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia
- Double switch

### Risk category 5

- Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age  $\leq 30$  d
- Repair of truncus arteriosus and interrupted arch

### Risk category 6

- Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)
- Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions
- Damus-Kaye-Stansel procedure

Datum, Uhrzeit \_\_\_\_\_

**Doktorarbeit Mirjam Schöne Datenerhebungsbogen**

Name \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

RR \_\_\_\_\_

**O2C – tiefe Sonde**

<b>Stirn rechts</b>		<b>Stirn links</b>	
SO <sub>2</sub>		SO <sub>2</sub>	
rHb		rHb	
Velo		Velo	
Flow		Flow	

<b>Fontanelle</b>	
SO <sub>2</sub>	
rHb	
Velo	
Flow	

<b>Schläfe rechts</b>		<b>Schläfe links</b>	
SO <sub>2</sub>		SO <sub>2</sub>	
rHb		rHb	
Velo		Velo	
Flow		Flow	

**O2C – oberflächliche Sonde**

<b>Schläfe rechts</b>		<b>Schläfe links</b>	
SO <sub>2</sub>		SO <sub>2</sub>	
rHb		rHb	
Velo		Velo	
Flow		Flow	

**Sono**

<b>ACA</b>	<b>1. Messung</b>	<b>2. Messung</b>
SS		
ED		
TaMn		
TaMx		
PI		
RI		

<b>Vorlauftiefe rechts</b>	<b>Vorlauftiefe links</b>

Tab. 8 Vergleich der Messwerte der Stirn rechts und Stirn links der verschiedenen Gruppen

		<b>p (Vergleich Stirn rechts Stirn links)</b>
<b>cFlow [AU]</b>	<b>Gruppe 1</b>	p = 0,366
	<b>Gruppe 2</b>	p = 0,76
	<b>Gruppe 3</b>	p = 0,813
	<b>Gruppe 4</b>	p = 0,893
<b>cSO<sub>2</sub> [%]</b>	<b>Gruppe 1</b>	p = 0,568
	<b>Gruppe 2</b>	p = 0,715
	<b>Gruppe 3</b>	p = 0,948
	<b>Gruppe 4</b>	p = 0,266
<b>cVelocity [AU]</b>	<b>Gruppe 1</b>	p = 0,837
	<b>Gruppe 2</b>	p = 0,688
	<b>Gruppe 3</b>	p = 0,607
	<b>Gruppe 4</b>	p = 0,341
<b>cHb [AU]</b>	<b>Gruppe 1</b>	p = 0,926
	<b>Gruppe 2</b>	p = 0,95
	<b>Gruppe 3</b>	p = 0,645
	<b>Gruppe 4</b>	p = 0,333

Bei der Analyse der gemessenen Werte der rechten und linken Stirn innerhalb der verschiedenen Gruppen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

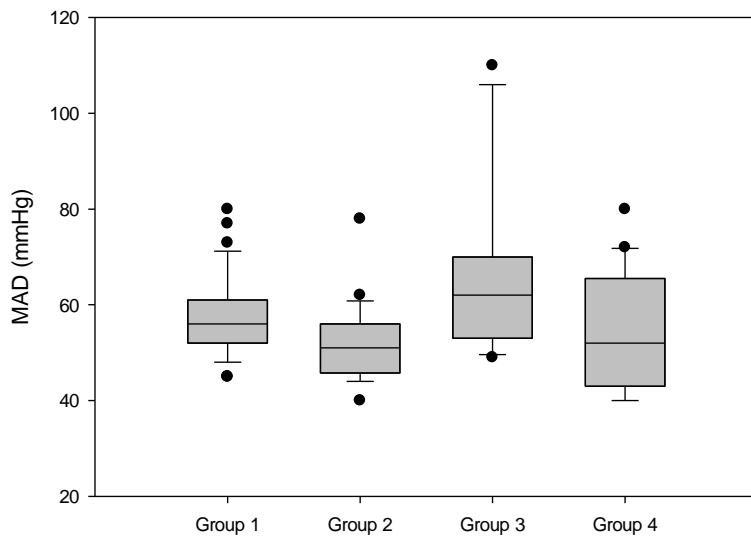


Abb. 31 Mittlerer arterieller Druck (MAD)

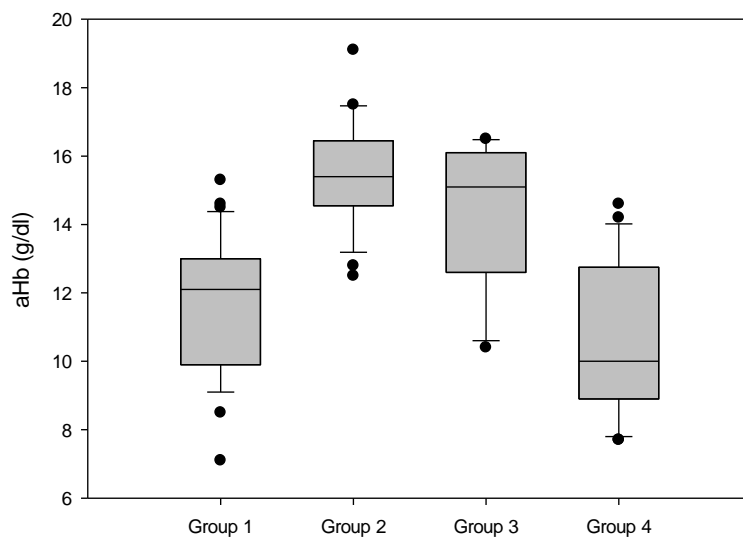


Abb. 32 arterielle Hämoglobinmenge (aHb)

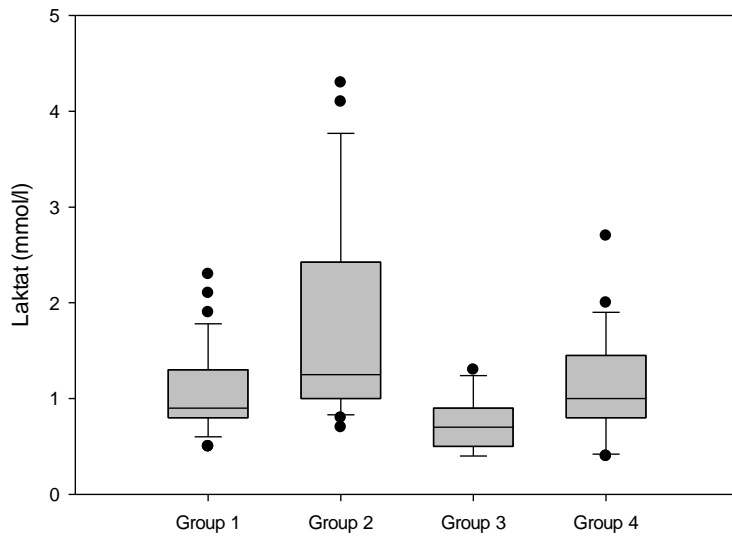


Abb. 33 arterielle Laktatmenge (Laktat)

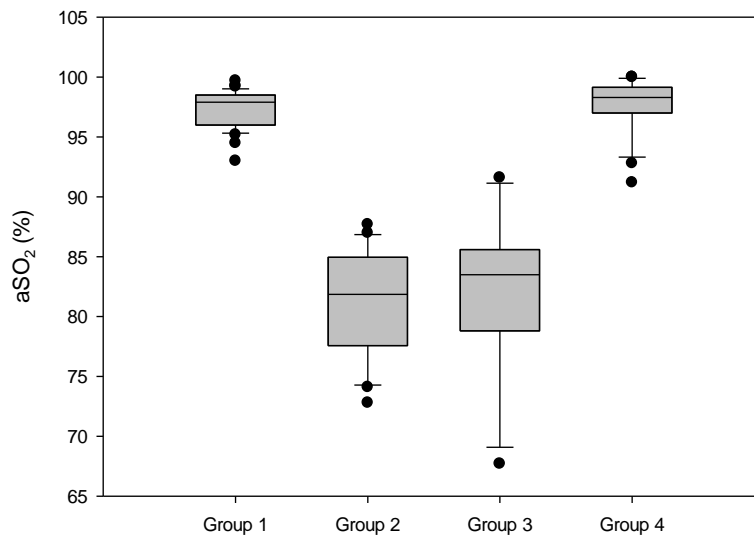


Abb. 34 arterielle Sauerstoffsättigung (aSO<sub>2</sub>)



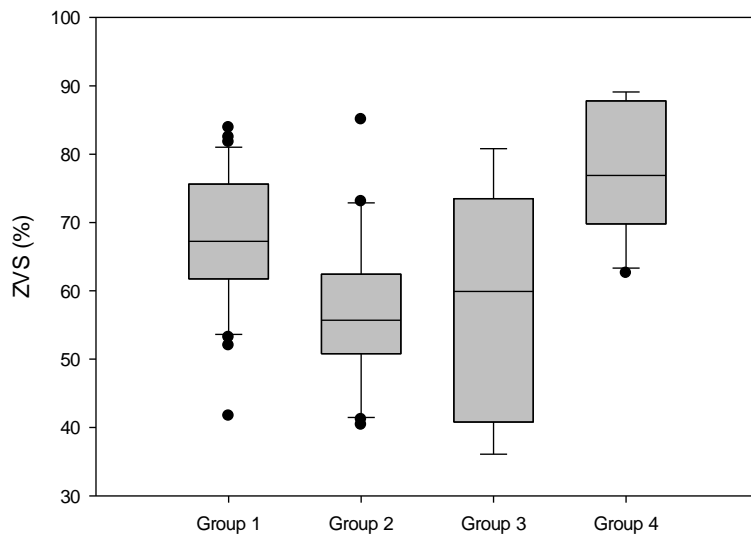


Abb. 35 Zentral-venöse Sauerstoffsättigung (ZVS)

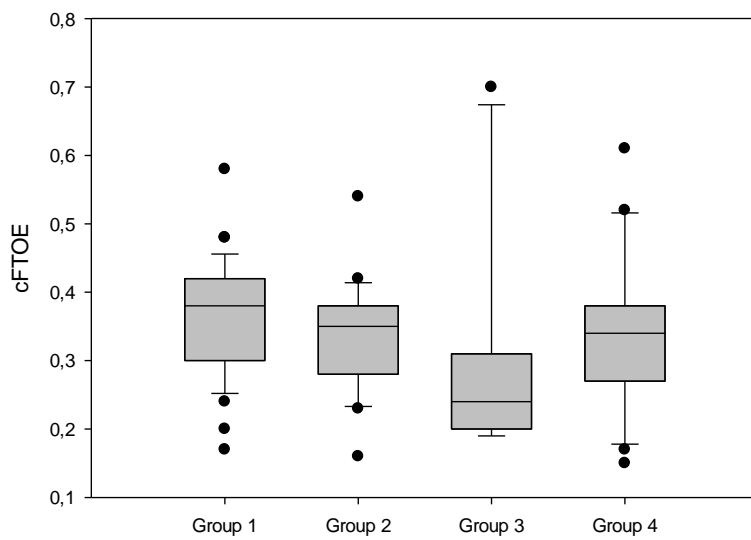


Abb. 36 partielle cerebrale Sauerstoffgewebsextraktion (cFTOE)

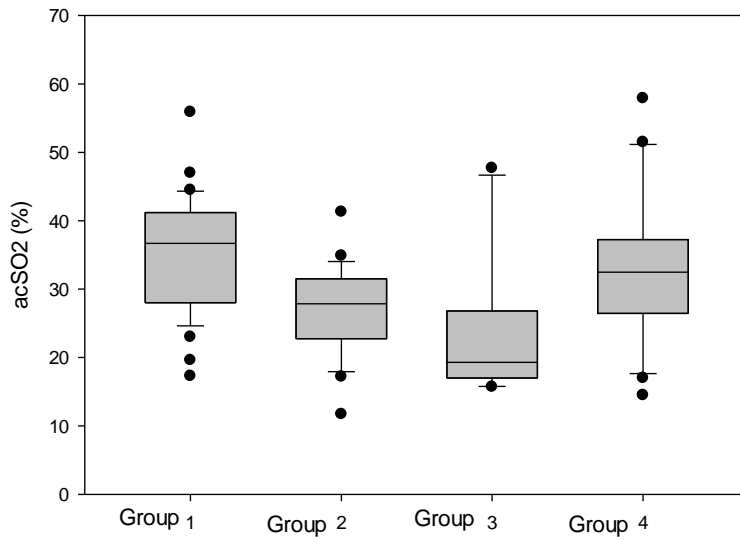


Abb. 37 arterio-cerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz (acSO<sub>2</sub>)

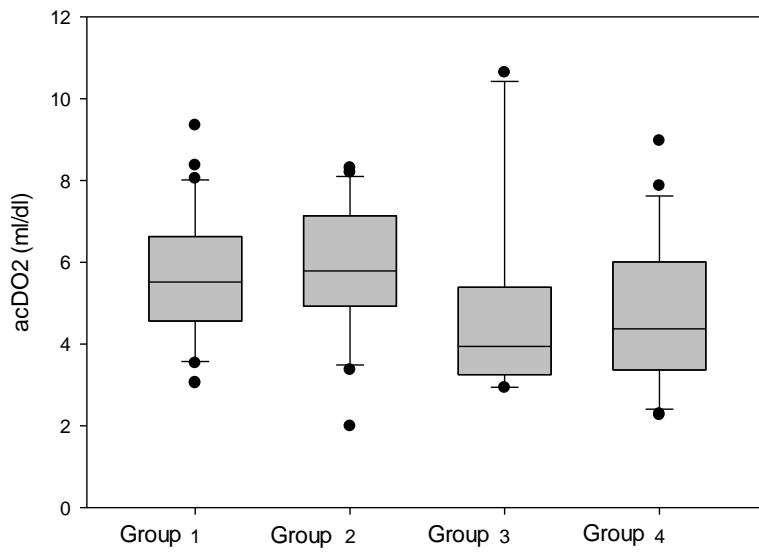


Abb. 38 arterio-cerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO<sub>2</sub>)

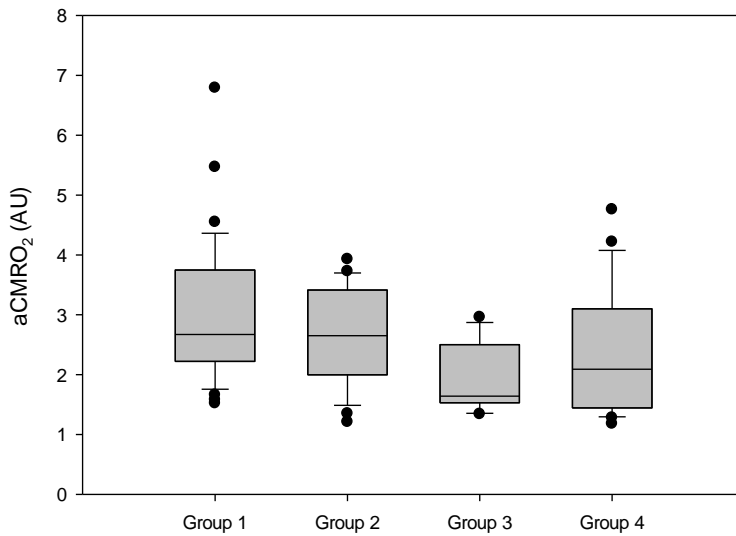


Abb. 39 annähernder cerebraler Sauerstoffumsatz (aCMRO<sub>2</sub>)

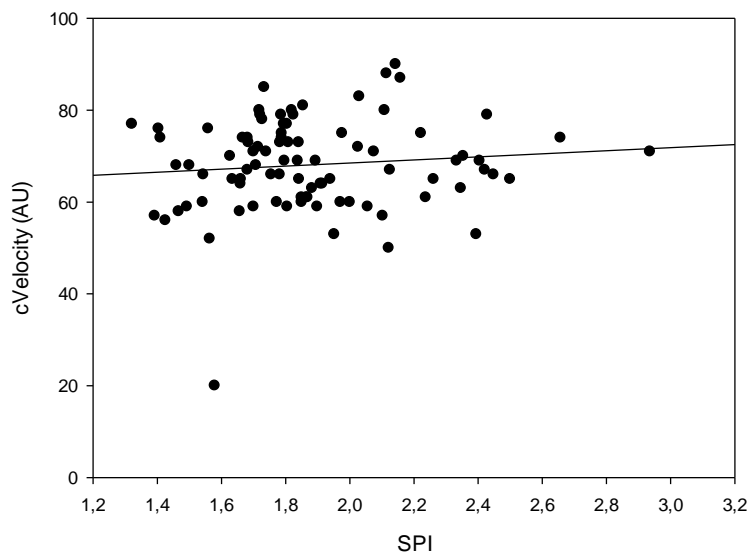


Abb. 40 Korrelation zwischen Systemic Blood Pressure Index und cerebraler mikrovaskulärer Blutflussgeschwindigkeit ( $p = 0,337$ ;  $R = 0,103$ ;  $R^2 = 0,0106$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,000$ )

Zwischen dem Systemic Blood Pressure Index und der cerebralen mikrovaskulären Blutflussgeschwindigkeit konnte, wie in Abb. 40 ersichtlich, keine Korrelation nachgewiesen werden.

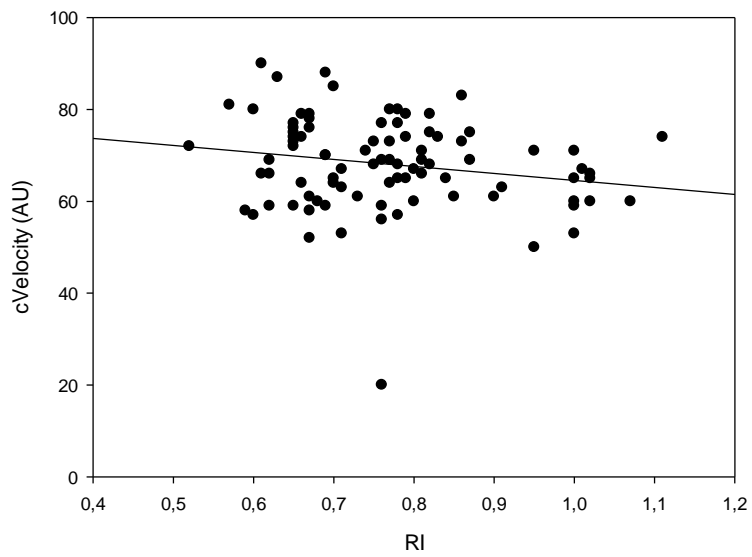


Abb. 41 Korrelation zwischen Resistance Index der A. cerebri anterior und cerebraler mikrovaskulärer Blutflussgeschwindigkeit ( $p = 0,065$ ;  $R = 0,197$ ;  $R^2 = 0,0387$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,0277$ )

Der Resistance Index korrelierte nicht mit der cerebralen mikrovaskulären Blutflussgeschwindigkeit.

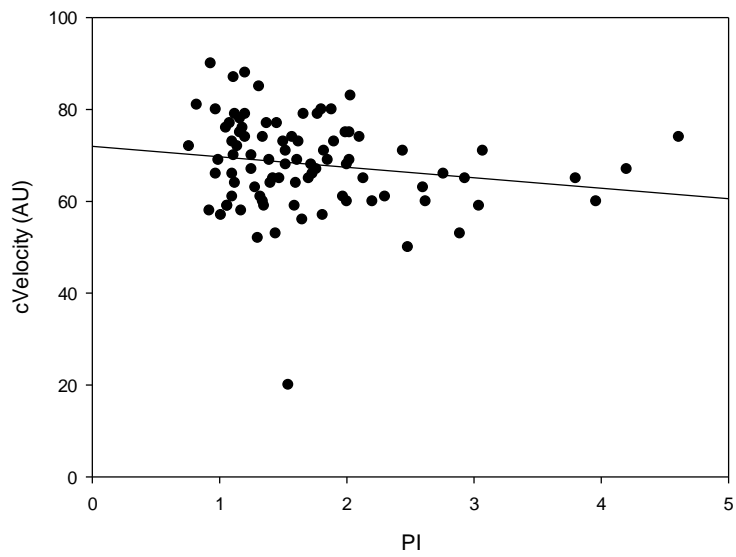


Abb. 42 Korrelation zwischen Pulsatility Index der A. cerebri anterior und cerebraler mikrovaskulärer Blutflussgeschwindigkeit ( $p = 0,109$ ;  $R = 0,171$ ;  $R^2 = 0,0293$ ;  $\text{Adj } R^2 = 0,0182$ )

Abb. 42 zeigt den Zusammenhang zwischen PI und cVelocity: Der Pulsatility Index korrelierte nicht mit der cerebralen mikrovaskulären Blutflussgeschwindigkeit.

### III Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde in der pädiatrischen Intensivstation des Kinderuniversitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Michael Hofbeck und Dr. Felix Neunhoeffer durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Felix Neunhoeffer. Sämtliche Versuche wurden von mir selbst beziehungsweise mit Unterstützung von Jana Plutowski durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anleitung von Dr. Felix Neunhoeffer. Ich versichere, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt und verfasst habe, dass alle Hilfsmittel und sonstigen Hilfen angegeben und dass alle Stellen, die ich wörtlich oder dem Sinne nach aus anderen Veröffentlichungen entnommen habe, kenntlich gemacht worden sind.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

#### IV Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hofbeck für die Überlassung des spannenden Themas und die Betreuung meiner Doktorarbeit. Besonderer Dank gilt meinem direkten Betreuer Herrn Dr. med. Neunhoeffer, der mir mit sehr viel Engagement zur Seite stand. Jana Plutowski und allen Angestellten der Station 34 und danke ich für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima. Klinische Forschung ist von der Bereitschaft der Patienten, an einer solchen Studie teilzunehmen, abhängig. Daher möchte ich allen Familien danken, die sich zur Teilnahme an meiner Studie bereit erklärt haben.