

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

**Postoperatives zerebrales Autoregulationsmonitoring mittels
Cerebral Oximetry Index (COx) zur Definition individueller
Blutdruckgrenzen bei Säuglingen mit angeborenen
Fehlbildungen des Herzens**

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

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

vorgelegt von

Schwaneberg, Bernadett

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffler

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation: 30.08.2023

für Marcel Hausner

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
1. Einleitung	14
1.1 Neurologische Problematiken bei CHD-Kindern	14
1.1.1 Ätiologie neurologischer Komorbiditäten	15
1.2 Zerebrale Autoregulation	16
1.2.1 Mechanismus der zerebralen Autoregulation	16
1.2.2 Individualisierung des Monitorings der zerebralen Autoregulation.....	18
1.2.3 Zerebrale Autoregulation bei CHD-Patienten.....	19
1.3 Zerebrales Neuromonitoring mittels Nahinfrarotspektroskopie.....	20
1.3.1 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	20
1.3.1.1 Physikalischer Hintergrund der NIRS	20
1.3.1.2 Autoregulationsmonitoring mittels Cerebral Oximetry Index (COx)	24
1.3.2 Weitere Verfahren des zerebralen Monitorings	24
2. Fragestellungen und Zielsetzungen der Studie	26
2.1 Zielsetzungen der Studie	26
2.2 Fragestellungen der Studie	26

3. Material und Methoden	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.1.1 Einschlusskriterien.....	27
3.2 Studiendesign	27
3.3 Methoden	28
3.3.1 Methoden der Datenerhebung.....	28
3.3.2 Versuchsaufbau.....	28
3.4 Versuchsablauf	30
3.5 Auswertung	30
3.6 Berechnete Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus	32
3.6.1 Partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE).....	32
3.6.2 Arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO ₂).....	33
3.7 Scoring-Systeme	34
3.7.1 VIS (Vasoactive-Inotropic-Score).....	34
3.7.2 RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery)-1-Score.....	34
3.7.3 LCOS (Low Cardiac Output Syndrome)-Score.....	35
3.8 Statistische Analyse	38
3.8.1 Untersuchung zentraler Tendenzen.....	38
3.8.2 Untersuchung von Zusammenhängen.....	38

3.8.3 Diagramme.....	39
4. Ergebnisse	40
4.1 Patientenkollektiv.....	40
4.2 Scoring-Systeme	41
4.3 Erfasste klinische Parameter	41
4.4 Feasability der Autoregulationsmessung.....	42
4.5 Parameter der zerebralen Autoregulation	43
4.6 Autoregulationsparameter in Abhängigkeit von klinischen Parametern	45
4.6.1 Patientenalter, Körpergewicht und Körperoberfläche	45
4.6.2 LCOS (Low Cardiac Output Syndrome)-Score	50
4.6.3 Korrektur versus Palliation	61
4.6.4 Laktat	63
4.6.5 Körpertemperatur	67
4.6.6 VIS (Vasoactive-Inotropic-Score).....	70
4.6.7 RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery)-1-Score	72
4.7 Postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter.....	74
4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse	76
5. Diskussion.....	79
5.1 Feasability des Autoregulationsmonitorings mittels COx	79

5.1.1 Vergleich der NIRS mit weiteren Verfahren den zerebralen Monitorings....	81
5.2 Postoperative Parameter der zerebralen Autoregulation.....	83
5.3 Definition individueller postoperativer Autoregulationsgrenzen unter Berücksichtigung klinischer Parameter.....	87
5.3.1 Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche	87
5.3.2 Low Cardiac Output Syndrome (LCOS)	90
5.3.3 Korrektur vs. Palliation.....	92
5.3.4 Laktat	93
5.3.5 Körpertemperatur	95
5.3.6 Scoring-Systeme.....	98
5.4 Postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter.....	99
5.5 Limitationen und zukünftige Forschungsziele	100
5.6 Schlussfolgerung.....	102
6. Zusammenfassung.....	105
I Literaturverzeichnis	107
II Anhang	124
III Eidesstattliche Erklärung.....	147

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	RISK-LCOS und LCOS-Kriterien	S. 36
Tab. 2	Übersicht RISK-LCOS und LCOS-Gruppen	S. 37
Tab. 3	Charakteristika des Probandenkollektivs	S. 40
Tab. 4	Werte der Scoring-Systeme	S. 41
Tab. 5	Klinische Parameter des Probandenkollektivs	S. 41
Tab. 6	Weitere Autoregulationsparameter des Probandenkollektivs	S. 44
Tab. 7	Messdauer bei definierbaren und nicht definierbaren Autoregulationsparametern	S. 128
Tab. 8	Autoregulationsparameter nach Alter < und > 6 Monate	S. 128
Tab. 9	Korrelation von Autoregulationsparametern und Körpergewicht	S. 130
Tab. 10	Korrelation von Autoregulationsparametern und Körperoberfläche	S. 130
Tab. 11	Autoregulationsparameter nach LCOS-Gruppe	S. 131
Tab. 12	MAP nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test	S. 132
Tab. 13	MAPopt nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test	S. 132
Tab. 14	LLA nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test	S. 132
Tab. 15	cFTOE nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test	S. 133
Tab. 16	acDO ₂ nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test	S. 133
Tab. 17	cSO ₂ nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test	S. 133
Tab. 18	cSO ₂ der LCOS-Gruppe 2 nach Korrektur und Palliation	S. 134
Tab. 19	Körpergewicht und Lebensalter nach LCOS-Gruppe	S. 134
Tab. 20	Autoregulationsparameter nach Korrektur und Palliation	S. 135
Tab. 21	Körpergewicht bei definierbarer LLA nach Palliation und Korrektur	S.136
Tab. 22	Lebensalter bei definierbarer LLA nach Palliation und Korrektur	S.137
Tab. 23	Korrelation von Autoregulationsparametern und Laktat	S. 137

Tab. 24	Autoregulationsparameter bei erhöhtem und normwertigem Laktat	S. 138
Tab. 25	Autoregulationsparameter bei erhöhtem und normwertigem Laktat	S. 138
Tab. 26	Korrelation von Autoregulationsparametern und Körpertemperatur	S. 140
Tab. 27	Korrelation von Autoregulationsparametern und VIS-Score	S. 140
Tab. 28	Autoregulationsparameter nach RACHS-1-Score	S. 141
Tab. 29	Postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter	S. 142
Tab. 30	RACHS-1-Score nach Jenkins et al.	S. 143

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Berechnung des CBF	S. 16
Abb. 2	Schematische Darstellung der CA-Kurve	S. 17
Abb. 3	Funktionsprinzip des NIRS-Sensors	S. 22
Abb. 4	Versuchsaufbau	S. 29
Abb. 5	Beispiel Datenerfassung mittels ICM+-Programm: cSO ₂ und MAP	S. 30
Abb. 6	Beispiel Kalkulation der CA-Indices HV _x und CO _x mittels ICM+-Programm	S. 31
Abb. 7	Definition von LLA, ULA und MAPopt mittels U-Kurve	S. 31
Abb. 8	Messdauer bei definierbaren und nicht definierbaren Autoregulationsparametern	S. 42
Abb. 9	Parameter der zerebralen Autoregulation: LLA, MAP, MAPopt, ULA	S. 43
Abb. 10	Korrelation von Lebensalter und LLA	S. 45
Abb. 11	Korrelation von Lebensalter und MAPopt	S. 46
Abb. 12	Korrelation von Lebensalter und MAP	S. 46
Abb. 13	Autoregulationsparameter der Probanden im Alter von < 6 Monaten	S. 47
Abb. 14	Autoregulationsparameter der Probanden im Alter von > 6 Monaten	S. 48
Abb. 15	Übersicht der Autoregulationsparameter nach Alter > und < 6 Monate	S. 49
Abb. 16	LLA der LCOS-Gruppen 1-3	S. 51
Abb. 17	ULA der LCOS-Gruppen 1-3	S. 51
Abb. 18	MAP der LCOS-Gruppen 1-3	S. 52
Abb. 19	MAPopt [in mmHg] der LCOS-Gruppen 1-3	S. 53
Abb. 20	cFTOE der LCOS-Gruppen 1-3	S. 54
Abb. 21	acDO ₂ der LCOS-Gruppen 1-3	S. 55
Abb. 22	cSO ₂ der LCOS-Gruppen 1-3	S. 56
Abb. 23	Time MAPa der LCOS-Gruppen 1-3	S. 57

Abb. 24	COx der LCOS-Gruppen 1-3	S. 58
Abb. 25	Lebensalter nach LCOS-Gruppen 1-3	S. 59
Abb. 26	Körpergewicht nach LCOS-Gruppen 1-3	S. 60
Abb. 27	Übersicht der Autoregulationsparameter nach Korrektur und Palliation	S. 61
Abb. 28	cSO ₂ nach Korrektur und Palliation	S. 62
Abb. 29	Korrelation von cSO ₂ und aSO ₂	S. 63
Abb. 30	Korrelation von LLA und Laktat	S. 64
Abb. 31	Korrelation von LLA und MAP	S. 64
Abb. 32	Korrelation von LLA und MAPopt	S. 65
Abb. 33	LLA bei normwertigem und erhöhtem Laktat	S. 66
Abb. 34	Korrelation von LLA und Temperatur	S. 67
Abb. 35	Korrelation von ULA und Temperatur	S. 68
Abb. 36	Korrelation von MAP und Temperatur	S. 68
Abb. 37	Korrelation von MAPopt und Temperatur	S. 69
Abb. 38	Korrelation von MAP und VIS-Score	S. 70
Abb. 39	Korrelation von MAPopt und VIS-Score	S. 71
Abb. 40	MAPopt nach RACHS-1-Gruppen	S. 72
Abb. 41	MAP nach RACHS-1-Gruppen	S. 73
Abb. 42	Autoregulationsparameter zu den Messzeitpunkten t0 und t1	S. 74
Abb. 43	Informationsbogen für die Erziehungsberechtigten der Probanden	S. 124
Abb. 44	Einverständniserklärung zur Studie	S. 126

Abkürzungsverzeichnis

ABP	Arterieller Blutdruck
acDO ₂	Arteriozerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz
ARR	Autoregulatorische Reserve
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASD	Atriumseptumdefekt
aSO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
ASO	Arterielle Switch Operation
AVSD	Atrio-ventrikulärer Septumdefekt
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispektralindex
CA	Zerebrale Autoregulation
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
CBF	Zerebraler Blutfluss
CcO ₂	Zerebraler Sauerstoffgehalt
cMRT	Zerebrale Magnetresonanztomographie
cFTOE	Partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion
cSO ₂	Zerebrale Sauerstoffsättigung
cTOI	Cerebral Tissue Oxygenation Index
CHD	Congenital Heart Disease
CO _x	Cerebral Oximetry Index
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CVR	Zerebrovaskuläre Resistance
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
DPF	Differenzieller Pfadlängenfaktor
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EEG	Elektroenzephalographie
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobinwert
HHb	Desoxyhämoglobin
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom

HVx	Hemoglobin Volume Index
ICP	Intrakranieller Druck
ISTA	Aortenisthmusstenose
IAA	Interrupted Aortic Arch
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
KÖF	Körperoberfläche
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
LLA	Lower Limit of Autoregulation
LLR	Lower Limit Reserve
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MAP _{opt}	Optimaler mittlerer arterieller Blutdruck
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O ₂ Hb	Oxyhämoglobin
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PDI	Psychomotor Development Index
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPI	Pressure Passivity Index
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RACHS	Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery
SRR	Spatially Resolved Spectroscopy
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
TAC	Truncus arteriosus communis
TAPVC	Totale Lungenvenenfehlmündung
TCD	Transkranielle Doppler-Sonographie
TGA	Transposition der großen Arterien
Time MAP _a	Autoregulierte Zeit
TOF	Fallot-Tetralogie
ULA	Upper Limit of Autoregulation
VIS	Vasoactive-Inotropic-Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVK	Zentraler Venenkatheter
ZVS	Zentralvenöse Sättigung

1. Einleitung

Kongenitale Herzdefekte sind die häufigsten isolierten angeborenen Organfehlbildungen.^[150] 1,08% der Neugeborenen in Deutschland weisen einen Herzfehler auf.^[127] Unbehandelt versterben durchschnittlich ca. 60 % dieser Patienten bereits im ersten Lebensjahr. Am häufigsten todesursächlich ist dabei mit 76 % eine Herzinsuffizienz, oft assoziiert mit einer Pneumonie, gefolgt von einer Hypoxämie in 12 % der Fälle.^[9] Um diesen Problematiken vorzubeugen und weitere Komplikationen im Verlauf, wie Störungen des Herzrhythmus oder des Lungenkreislaufs zu vermeiden, müssen sich oft bereits Neugeborene schweren Operationen an der Herzlungenmaschine unterziehen.^[1] Diese gehen mit einem erheblichen Risiko einer perioperativen hämodynamischen Instabilität, hypoxischer bzw. ischämischer Zustände und damit zerebraler Schädigungen einher.^[3] Durch Fortschritte in der (Früh-) Diagnostik und operativen, pharmakologischen sowie intensivmedizinischen Therapie erreichen statt 15 % in den 1960er Jahren heute über 90 % der CHD-Kinder das Erwachsenenalter.^{[135] [35]}^[105] Mit steigender Lebenserwartung verschiebt sich in der Betreuung dieser Patienten zunehmend der Fokus von herzbezogener Mortalität und Morbidität u.a. hin zur Prävention neurologischer (Spät-) Komplikationen.^[66] Die angestrebte Etablierung eines perioperativen zerebralen Monitorings soll dazu beitragen, Kindern mit angeborenen Herzfehlern künftig ein besseres neurologisches Outcome zu ermöglichen.

1.1 Neurologische Problematiken bei CHD-Kindern

Neurologische Entwicklungsstörungen treten als Komorbidität bei 10 % aller CHD-Kinder und bei bis zu 50 % der Patienten mit schweren Herzfehlern auf.^{[106] [92]} Insbesondere Patienten mit komplexen Herzfehlern, die bereits im Neugeborenen- oder Kleinkindalter einer chirurgischen Intervention bedürfen, weisen signifikant häufiger als die Normalbevölkerung Lernschwierigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten, eine verzögerte Entwicklung der Fein- und Grobmotorik und Sprache sowie Schwierigkeiten mit visuell-motorischer Integration, exekutivem Planen, Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit auf. Frühe Anzeichen neurologischer Komorbiditäten können ein abnormer Muskeltonus, Fütterungsschwierigkeiten oder eine verzögerte motorische und sprachliche Entwicklung sein.^[222] In der Schule und im höheren Lebensalter wird

überdurchschnittlich häufig spezielle Unterstützung benötigt.^[34] Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für akademisches Scheitern, mangelnd ausgeprägte soziale Fähigkeiten und, damit assoziiert, ein reduziertes Selbstwertgefühl.^[225] Im Erwachsenenalter wurde ein erhöhtes Risiko für Arbeitslosigkeit beobachtet.^[232] Eine Demenz, insbesondere die early-onset Form,^[13] tritt bei diesen Patienten doppelt so häufig wie in der Normalbevölkerung auf.^[136] Erschwerend kommen neurologische Komplikationen wie Schlag- und Krampfanfälle hinzu.^{[99][116]}

1.1.1 Ätiologie neurologischer Komorbiditäten

Die Ätiologie dieser neurologischen Problematiken ist nicht vollständig geklärt.^[106] Klar ist, dass multiple in- und extrinsische prä-, intra- und postoperative, teils miteinander verknüpfte Risikofaktoren existieren, die, kumulativ und wahrscheinlich auch synergistisch wirkend, das neurologische Outcome negativ beeinflussen können.^[133] In einem Drittel der Fälle besteht eine Assoziation mit genetischen Störungen, chromosomalen Störungen (z.B. Trisomie 21), Mikrodeletionen (22q11) oder Mutationen (z.B. Noonan-Syndrom).^[133] Darüber hinaus wurden Proteinschädigende Mutationen, die mRNA-Splicing, Chromatin-Modifikation^[92] und Transkriptionsregulation betreffen und sowohl in der neurologischen, als auch in der Herzentwicklung relevant sind, identifiziert.^[145] Letzteres könnte eine Erklärung einer bereits intrauterin festgestellten gestörten Hirnentwicklung bei CHD-Patienten darstellen. In bildgebenden Studien konnten bereits präoperativ bei 19 bis 52 % der Probanden verschiedene Hirnläsionen, ähnlich denen Frühgeborener, nachgewiesen werden.^{[106] [138] [47]} Abweichungen des neurologischen Status wurden bereits in der Neugeborenenperiode beobachtet.^[129] Ein intraoperatives Risiko neurologischer Schäden besteht vor allem im Rahmen des CPB, u.a. durch Embolisation von Gas und Feststoffpartikeln,^[11] zerebrale Hypoperfusion oder Auslösung einer systemischen Inflammationsreaktion.^{[19] [83]} Die Hypothermie mit anschließender Wiedererwärmungsphase könnte ebenfalls eine mögliche Gefährdung des Gehirns darstellen.^{[144][11]}

Bisher lag der Fokus der Forschung vor allem auf intraoperativen Läsionen und nicht auf der möglicherweise ebenso relevanten nachfolgenden, postoperativen Phase auf Intensivstation.^[223] Postoperative zerebrale Ischämien könnten durch eine verminderte

Sauerstoffbereitstellung bei LCOS (Low Cardiac Output Syndrome),^[88] schwere Hypoxämien oder Anämien entstehen. Schmerzen, Agitiertheit und Hyperthermie^[189] ^[126] können den metabolischen Bedarf des Gehirns vergrößern und damit ggf. die Läsionen verschlimmern. Ein postoperativer Herzstillstand, der bei bis zu 20 % der schweren Vitien auftritt, kann ebenfalls zu signifikanten Verletzungen führen.^[158] ^[143] ^[162] ^[67] Ein LCOS tritt meist in der frühen Erholungsphase nach der Operation, typischerweise in den ersten 24 - 48 h mit einem Nadir in der ersten Nacht auf. Gezeigt werden konnte bereits, dass eine arterielle Hypotonie am ersten postoperativen Tag mit neuen Schäden der weißen Substanz assoziiert sein kann.^[70] Ein LCOS ist häufig assoziiert mit einer schwierigeren postoperativen Entwicklung, einem längerem Krankenhaus- bzw. Intensivaufenthalt^[153] ^[128] ^[154] und einer prolongierten Beatmungsdauer - Faktoren, die selbst auch als Risikofaktoren für ein schlechteres neurologisches Outcome gelten.^[145] Darüber hinaus als Risikofaktoren identifiziert wurden ein niedriger sozioökonomischer Status,^[20] Komplikationen wie Infektionen, epileptische Anfälle^[20] und Schlaganfälle durch zugrundeliegende strukturelle kardiale Probleme und assoziierte Dysrhythmien sowie Koagulationsstörungen.^[191]

1.2 Zerebrale Autoregulation

1.2.1 Mechanismus der zerebralen Autoregulation

Die zerebrale Sauerstoffversorgung ist bestimmt durch den zerebralen Blutfluss (CBF) und den Blut-Sauerstoffgehalt. Der CBF ist das Resultat des Gradienten zwischen zerebralem Perfusionsdruck (CPP) und zerebrovaskulärer Resistance (CVR). Der CPP ist bestimmt durch den arteriellen Blutdruck (ABP) und den intrakraniellen Druck (ICP).

$$\text{CBF} = \text{CPP} / \text{CVR} = (\text{ABP} - \text{ICP}) / \text{CVR}$$

Abb. 1 Berechnung des CBF^[235]

Die CVR reflektiert den variierenden Tonus der glatten Muskelzellen in der Wand der Arterien. Durch den myogenen Reflex konstringiert oder dilatiert das Gefäß, wenn der CPP zu- oder abnimmt. Ist der ICP stabil, kann der CPP durch den ABP ersetzt werden.

Durch Messung der CBF-Veränderungen in Abhängigkeit vom ABP kann dann die zerebrale Autoregulation (CA) dargestellt werden.^[216] Die zerebrale Autoregulation ist ein hämodynamischer Schutzmechanismus, der durch Konstriktion und Dilatation der zerebralen Widerstandsgefäße bei schwankendem arteriellem Blutdruck den zerebralen Blutfluss konstant hält.^[217] Der Zweck der CA ist, durch Nivellierung arterieller Blutdruckschwankungen die kontinuierliche Versorgung des Gehirns zu gewährleisten und drohende Hypo- oder Hyperperfusionszustände sowie deren deletäre Folgen zu vermeiden. Die CA ist einer von vielen zerebralen Servomechanismen, die den CBF regulieren. Andere Mechanismen schließen die neurovaskuläre Kopplung, die systemische vasokonstriktive Antwort auf Schock mit Aktivierung des Sympathikus, RAAS und Vasopressin-Freisetzung und die zerebrale Vasoreaktivität auf CO₂, O₂ und Glucose ein.^[173] Die von Lassen et al. bereits in den 1950er Jahren eingeführte CA-Kurve beschreibt die intakte CA als Plateau mit konstantem CBF zwischen einem Lower Limit of Autoregulation (LLA) und einem Upper Limit of Autoregulation (ULA).^{[10] [206]}

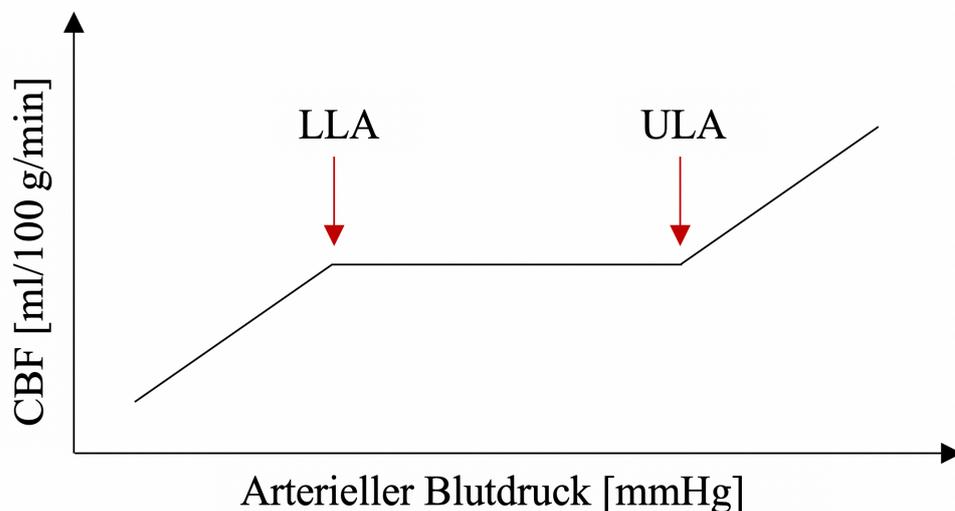


Abb. 2 Schematische Darstellung der CA-Kurve^[235]

Im Plateaubereich ist der CBF stabil, die CA intakt. Außerhalb des Plateaus, d.h., sobald der mittlere arterielle Blutdruck das LLA unter- oder das ULA überschreitet, ist die Reaktivität der Gefäße erschöpft, die Autoregulation kann damit nicht mehr erfolgen

und der CBP verändert sich druckpassiv mit dem MAP. Unterschreitet demzufolge der MAP das LLA, fällt der CBF fast linear mit dem MAP ab, was die Vulnerabilität gegenüber einer Hypoperfusion und damit ischämischen Läsionen erhöht. Überschreitet der MAP das ULA, kommt es zu einem linearen Anstieg des CBF und das Risiko einer Hyperperfusion und einer IVH in der Folge nimmt zu.^{[28] [234] [31]} Ein Verlust der zerebralen Autoregulation liegt folglich dann vor, wenn sich der Patient im betrachteten Moment außerhalb des für ihn beschriebenen Plateaus befindet und sich sein CBF blutdruckpassiv verändert.^[206] Gesunde, nicht-anästhesierte Personen können eine 35-40%ige Reduktion des CBF erleiden, bevor erste zerebrale Symptome auftreten.^[56] Ein Verlust der Autoregulation bedeutet demnach nicht, dass der betroffene Patient zwangsläufig perfusionsbedingte Hirnschäden erleiden muss, erhöht aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens derartiger Komplikationen, insbesondere bei sedierten, kritisch kranken oder pädiatrischen Patienten, die Symptome einer Hypo-/Hyperperfusion nicht artikulieren können.^{[206] [27]} So wurde bei Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterzogen, gezeigt, dass Blutdrücke außerhalb des autoregulierten Bereichs u.a. assoziiert sein können mit Organverletzungen, Störungen der Hirnfunktion und einem schlechteren Outcome.^{[160] [164] [141] [93] [94]} Alderliesten et al. konnten bei Frühgeborenen als Zeichen einer gestörten CA eine signifikante Korrelation zwischen cSO₂ und ABP kurz vor der Entwicklung einer milden bis moderaten IVH feststellen.^[2] Eine erhaltene CA könnte folglich im Rahmen eines neuroprotektiven Vorgehens ein sinnvolles Ziel sein.

1.2.2 Individualisierung des Monitorings der zerebralen Autoregulation

Blutdruckziele wurden bisher empirisch ermittelt und als starre Zielwerte festgelegt. Für erwachsene Patienten empfehlen die International Guidelines for Management of Sepsis beispielsweise einen MAP von mind. 65 mmHg,^[52] für Patienten nach akuter intrazerebraler Blutung sehen American Heart Association bzw. American Stroke Association einen systolischen Blutdruck von weniger als 140 mmHg vor.^[142] Das ist insofern problematisch, als dass zum einen die jeweiligen Grenzen der Autoregulation mit deutlicher interindividueller Variabilität patientenspezifisch sind^{[141] [29] [104]} und es zum anderen Hinweise darauf gibt, dass die Autoregulationsparameter eines Patienten nicht starr sind, sondern sich unter Umständen verschieben können.^{[206] [140]} Zudem

wurde gezeigt, dass die Autoregulationsfunktion bei bestimmten Erkrankungen bzw. Zuständen wie Frühgeburtlichkeit,^{[195] [228]} Anwendung eines CPB^{[28] [161]} oder Sepsis^[185] gestört sein kann. Ursache dieser Phänomene ist, dass die Funktion der CA verschiedenen Einflussfaktoren unterworfen ist. Myogene, neurogene, endotheliale und metabolische Prozesse schaffen eine vaskuläre Reaktivität, bei der die Rolle der einzelnen Komponenten weitgehend unklar ist.^{[216] [179]} Gezeigt wurde beispielsweise, dass bei Anstieg des paCO_2 um 1 mmHg^{[168] [163] [213]} der CBF um 4 % durch Vasodilatation zunimmt.^[230] Im Tiermodell konnte an Schweinen eine Verschiebung des LLA zu höheren Werten durch Hyperkapnie nachgewiesen werden.^[156] Ein weiterer untersuchter Einflussfaktor ist die Hypothermie. Hier wurde, ebenfalls an Schweinen, eine passagere Erniedrigung des LLA durch Hypothermie festgestellt.^[121] Votava-Smith et al. zeigten eine Assoziation einer gestörten CA mit erniedrigten Hämoglobinwerten bei präoperativen CHD-Neugeborenen.^[217] Nahe liegt in Zusammenschau dieser Erkenntnisse, dass die Identifikation der Autoregulationsgrenzen die Möglichkeit eröffnen könnte, die Blutdruckziele zu individualisieren und damit ein patientenspezifisches, Physiologie-basiertes Blutdruckmanagement mit neuroprotektiver Funktion zu erreichen.^{[140] [141]}

1.2.3 Zerebrale Autoregulation bei CHD-Patienten

Der optimale Blutdruck für Kinder und Jugendliche ist nach der S2k Leitlinie 'Arterielle Hypertonie' der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie "bisher nicht definiert".^[78] Anhand multipler Beobachtungsstudien wurde bisher versucht, normotensive Bereiche, basierend auf Gewicht, Gestationsalter und postnatalem Alter, zu definieren.^{[215] [197] [221] [54]} Es existiert aber nach wie vor kein Konsens über "sichere" Blutdruckbereiche für Säuglinge im Allgemeinen, dementsprechend auch nicht für CHD-Babys im postoperativen Zustand, und es ist unklar, wann und inwieweit der ABP therapeutisch beeinflusst werden sollte.^[174] Reife Neugeborene verfügen über eine intakte CA. Bei Lämmern wurde eine funktionsfähige CA ab der 19. Gestationswoche nachgewiesen, was in etwa der 36. Woche der menschlichen Gestation entspricht.^[81] In klinischen Studien wurde bei Frühgeborenen eine progressive Verbesserung der autoregulatorischen Funktion zwischen der 23. und 33. Gestationswoche gezeigt.^[174] Bei CHD-Säuglingen konnten Votava-Smith et al. bereits präoperativ bei allen

untersuchten Patienten Perioden gestörter CA, im Mittel während $15.3 \pm 12.8\%$ der untersuchten Zeit, nachweisen.^[217] Da insbesondere perioperativ der Funktionsmechanismus der Autoregulation durch Faktoren wie Hypothermie, Wiedererwärmung, Beatmung und CPB beeinflusst werden kann, könnten insbesondere Patienten in dieser Phase von individuell ermittelten Blutdruckgrenzen profitieren. Bassan et al. zeigten, dass die CA in CHD-Säuglingen im Lebensalter unter 7 Monaten nach kardialer Chirurgie bei 51 % der Patienten auf fluktuierender Basis gestört war mit Abnormalitäten während 15 % der untersuchten Zeit.^[17] Patienten, bei denen die chirurgische Ligation eines PDA erfolgte, zeigten als Anzeichen einer gestörten CA in den ersten 6 h postoperativ einen signifikant höheren Pressure Passivity Index (PPI) als die konservativ medikamentös therapierte Kontrollgruppe.^[43] In klinischen Studien zeichnet sich ab, dass das ursprünglich von Lassen et al. für junge Patienten mit wenig Komorbiditäten beschriebene autoregulatorische MAP-Plateau zwischen 50 und 150mmHg^[140] für pädiatrische Patienten, insbesondere schwer erkrankte, inadäquat sein könnte. Für Extremfrühchen wurde beispielsweise ein LLA von 29 mmHg ermittelt,^[147] für anästhesierte pädiatrische Patienten LLAs von 30 bis 55 mmHg.^[27] Brady et al. ermittelten ein LLA von 42 ± 7 mmHg bei Patienten im mittleren Alter von 56.7 ± 65 Monaten während einer CHD-Korrektur unter CPB.^[32] In der vorliegenden Studie wird versucht, für die untersuchten Säuglinge die individuellen Grenzen der Autoregulation in der frühen postoperativen Phase zu definieren.

1.3 Zerebrales Neuromonitoring mittels Nahinfrarotspektroskopie

Invasive und nichtinvasive Autoregulationsmessungen mit entsprechenden Systemen wie u.a. der intrakraniellen Druckmessung, der arteriellen Blutdruckmessung und der transkraniellen Sauerstoffmessung werden durch die Abteilung für Neurochirurgie in unserem Zentrum genutzt und im Rahmen klinischer Studien angewandt.

1.3.1 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

1.3.1.1 Physikalischer Hintergrund der NIRS

Die zerebrale Nahinfrarotspektroskopie wurde in den 1970er Jahren von Jöbsis et al. entwickelt und 1985 zur Untersuchung der zerebralen Oxygenation bei Frühgeborenen

eingeführt.^[25] Sie basiert auf der Transparenz biologischen Gewebes für Lichtstrahlen aus dem nahinfraroten Teil des Spektrums (700-1000 nm) und deren Absorption durch bestimmte biologische Moleküle, sogenannte Chromophoren (v.a. Oxy- und Desoxy-Hämoglobin),^{[79] [102]} in den zerebralen Blutgefäßen im Strahlengang. Gemessene Absorptionsänderungen können in Konzentrationsänderungen des zerebralen Oxy- und Desoxyhämoglobin konvertiert werden.^[212] Oxyhämoglobin (O₂Hb) absorbiert am meisten Licht bei einer Wellenlänge von ~ 930 nm, Desoxyhämoglobin (HHb) bei ~ 760 nm. Bei 798 nm, dem sogenannten isobestischen Punkt, ist die Absorption der beiden Chromophoren gleich hoch.^[229] In kommerziellen Geräten werden Wellenlängen im Bereich zwischen 700 und 850 nm verwendet, wo die Absorptionsspektren von O₂Hb und HHb maximal auseinanderliegen und die Überschneidung mit dem Spektrum von H₂O (900 nm) minimal ist.^[65]

Zur Durchführung einer NIRS werden Dioden, die Licht spezifischer Wellenlängen emittieren, und Photodioden, auch Optoden genannt, zur Detektion platziert.^[65] In der Regel erfolgt die frontale Applikation der Dioden rechts und/oder links der Mittellinie, damit sich Sinus frontalis und sagittalis nicht im Strahlengang befinden.^[25] Das vom Emitter generierte Licht spezifischer Wellenlänge passiert durch Streuung in einem bananenförmigen Verlauf die Kompartimente des Kopfes (Haut, Kalotte, Liquorspalt, Kortex). Die Abschwächung wird von den Optoden erfasst und via Computer-Algorithmus in Veränderungen der Chromophoren-Konzentration konvertiert.^[130] Die Eindringtiefe hängt vom Abstand zwischen Emitter und Optode ab, d.h. durch Einsatz zweier Optoden ist eine Flächenauflösung in Bezug auf die Eindringtiefe und damit die Differenzierung zwischen Hirngewebe und darüberliegendem Gewebe möglich.^[220]

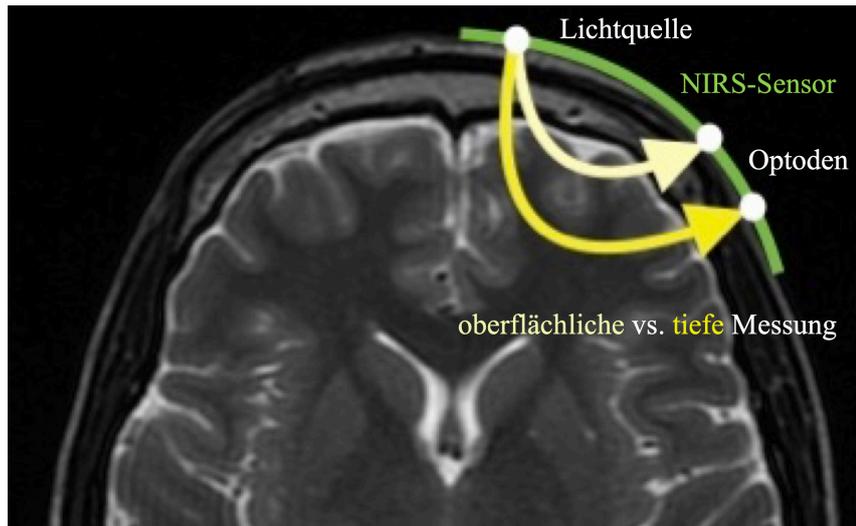


Abb. 3: Funktionsprinzip des NIRS-Sensors, Abbildung modifiziert^[236]

Mathematische bzw. physikalische Grundlage der NIRS stellt das Lambert-Beer-Gesetz in modifizierter Form dar. In der idealen Situation, in der die einzige Abschwächung des Lichts bestimmter Wellenlängen zwischen Quelle und Detektor die Absorption durch Chromophoren ist, ist die Abschwächung des Lichts bestimmter Wellenlängen definiert durch das Lambert-Beer-Gesetz. Damit ist die Konzentration des Chromophoren akkurat berechenbar:

$$A = \log_{10} [I_0/I] = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

Die Abschwächung A ist das logarithmische Verhältnis der Lichtintensitäten des einfallenden Lichts (I_0) und des transmittierten Lichts (I). Sie ist direkt proportional zu drei Variablen: dem molaren Extinktionskoeffizienten ε des Chromophoren, d.h., dessen Absorptionsverhalten bei einer bestimmten Wellenlänge, der Chromophorenkonzentration c und der direkten Wegstrecke d des Photons von der Quelle zum Detektor.^{[14] [72]} Bei der Applikation in vivo, einer deutlich komplexeren Situation, ist die Lichtstreuung die größte Ursache der Abschwächung.^[42] So erreicht zum einen nicht das komplette emittierte Licht den Detektor und zum anderen werden manche Photonen, die den Detektor erreichen, multipel gestreut und legen so eine bedeutend größere Strecke als die eigentliche Quellen-Detektor-Distanz zurück. Dementsprechend muss das Lambert-Beer-Gesetz zur Berücksichtigung des Photonverlustes um den Faktor G und zur Berücksichtigung der durch Streuung

verlängerten optischen Wegstrecke um den differentiellen Pfadlängenfaktor (DPF) ergänzt werden.^[14]

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d \cdot \text{DPF} + G$$

Da G nicht und DPF nur eingeschränkt quantifizierbar ist, kann unter der Annahme, dass diese Einflussgrößen während der Messung konstant bleiben, keine absolute Chromophorenkonzentration, sondern nur die Änderung von c ermittelt werden.^{[59], [53]} Heute existieren, basierend auf dem modifizierten Lambert-Beer-Gesetz, verschiedene NIRS-Methoden, die u.a. eine absolute Quantifizierung der Hämoglobinkonzentration erlauben. Bei der Multidistance oder Spatially Resolved Spectroscopy (SRS), die z.B. von INVOS angewandt wird, werden Detektoren in bestimmten Abständen angeordnet, die die Lichtabschwächung als Funktion des Quellen-Detektor-Abstands ermitteln. Durch Kombination dieser Messung mit einer Schätzung der Wellenlängenabhängigkeit der Streuung können über verschiedene Algorithmen eine skalierte absolute Hämoglobinkonzentration, d.h. die relativen Anteile des Oxy (O₂Hb)- und Desoxyhämoglobins (HHb) abgeleitet werden, aus denen die Gewebssauerstoffsättigung cSO₂ berechnet werden kann.^{[203] [61] [192]}

$$c\text{SO}_2 = \text{O}_2\text{Hb} / (\text{O}_2\text{Hb} + \text{HHb})$$

Da 70-80 % des erfassten Blutes venösen, 20-30 % arteriellen und 2-5 % kapillären Ursprungs sind, wird im Zuge der NIRS v.a. die venöse Sauerstoffsättigung abgebildet.^{[108] [182] [72]} Zerebrale Oximeter nehmen ein festes Verhältnis von venösem zu arteriellem Blut von 70 : 30 oder 75 : 25 an und ignorieren das kapilläre Volumen.^[72] Bei der Frequency-resolved (domain) Spectroscopy, z.B. vom OxiplexTS angewandt, wird die Lichtintensität bei bekannter Radio-Frequenz moduliert und es erfolgt eine direkte Messung der Phasenverschiebung und Lichtabschwächung. Mittels Lichttransport-Modellen wird eine absolute optische Absorption und Streuung kalkuliert. Die Output-Variable ist die absolute Chromophoren-Konzentration.^[63] Bei der Time-resolved spectroscopy, die beispielsweise vom TRS20 eingesetzt wird, wird ein Picosekunden-Puls Laser-Licht emittiert und die zeitliche Ausbreitungsfunktion von Zahl und Ankunftszeit von Photonen konstruiert. Dann werden die absolute optische Absorption und Streuung kalkuliert. Output-Variable ist auch hier die absolute

Chromophoren-Konzentration.^[218] Eine Problematik mancher Geräte ist die Anwendung von Algorithmen, die nicht überprüfbar sind, weil sie nicht offen publiziert werden, oder, wie bei INVOS z.B., proprietäre Algorithmen oder modifizierte Algorithmen mit nicht deklarierten Skalierungsfaktoren angewandt werden.^[227]

1.3.1.2 Autoregulationsmonitoring mittels Cerebral Oximetry Index (COx)

Die mittels SRS ermittelte cSO_2 reflektiert als primär venös-gewichtetes Signal den Hämoglobin-gebundenen Sauerstoff, der übrig bleibt, nachdem das Gewebe seinen Bedarf extrahiert hat und damit Veränderungen der Balance von Sauerstoff-Lieferung (zu der der CBF entscheidend beiträgt) und -Verbrauch (assoziiert mit der zerebralen Stoffwechselrate für O_2).^{[173] [198]} Die cSO_2 kann als Surrogat des CBF genutzt werden, um dann mittels dem von Brady et al. beschriebenen Cerebral Oximetry Index (COx) die CA zu erfassen.^{[178] [122]} Der COx ist eine zeitlich variierende Korrelation zwischen MAP und mittels NIRS ermittelter cSO_2 . Geht die CA durch Beeinträchtigung oder inadäquaten MAP außerhalb der Autoregulationsgrenzen verloren, ist die cSO_2 passiv gegenüber MAP-Veränderungen und COx nähert sich +1. Ist die CA intakt, ist cSO_2 nicht passiv gegenüber MAP und COx fluktuiert um 0.^{[28] [187] [26]} Die meisten Autoren definieren einen Verlust der CA bei einem $COx > 0,4$.^{[32] [62]} Der MAPopt wird definiert als der MAP mit dem niedrigsten COx.^[96] Der COx wurde validiert in hypotensiven Schweinen^{[28] [29]} und korreliert mit TCD-Messungen der CA in erwachsenen Patienten mit Sepsis und erwachsenen Patienten unter CPB.^{[198] [26]}

1.3.2 Weitere Verfahren des zerebralen Monitorings

Neuromonitoring ist dann zielführend, wenn adverse Ereignisse früh genug erkannt werden können, um Schädigungen durch Intervention zu verhindern. In Anbetracht der vielfältigen Ätiologie neurologischer Schäden, die bei CHD-Patienten insbesondere perioperativ auftreten können, ist eine Detektion durch nur eine Methode unwahrscheinlich.^[139] Als vielversprechendste Kombination verschiedener Methoden gilt derzeit der gleichzeitige Einsatz von zerebraler Oxymetrie, TCD und EEG.^[7] Bei der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) wird die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten in den großen zerebralen Arterien, i.d.R. der A. cerebri media, gemessen, um daraus Rückschlüsse auf den CBF zu schließen, der jedoch aufgrund mangels

genauer Messung des Gefäßquerschnitts nicht exakt quantifizierbar ist. Die TCD ermöglicht nichtinvasiv als einziges Verfahren die Detektion zerebraler Emboli der untersuchten Gefäße. Das Verfahren ist allerdings aufwändig, setzt ein Schallfenster und einen erfahrenen Untersucher voraus und ist anfällig für Sondendislokation.^{[193] [120]} Die Elektroenzephalographie (EEG) ermöglicht nichtinvasiv die Detektion epileptischer Anfälle, die unter Sedierung oder neuromuskulärer Blockade nicht sichtbar oder subklinisch sind.^[7] Nachteil dieses Verfahrens ist die schwierige, subjektive Interpretation und die hohe Anzahl der anzubringenden Elektroden, was insbesondere perioperativ schwer praktikabel ist.^[120] Ebenfalls zum Neuromonitoring eingesetzt werden die Pulsoxymetrie, somatosensibel evozierte Potentiale (SSEPs), das Oxygen to see (O2C)-Verfahren als Kombination von Weißlicht- und Laser-Doppler-Spektrometrie, Plasma-Biomarker und bildgebende Verfahren wie CT und MRT.^{[201] [151]}

2. Fragestellungen und Zielsetzungen der Studie

2.1 Zielsetzungen der Studie

Mittels konstanter Erfassung des arteriellen Blutdrucks (MAP) und der transkraniellen zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) durch Nahinfrarotspektroskopie und Berechnung des daraus resultierenden linearen Korrelationskoeffizienten als Cerebral Oximetry-Index (COx) wird eine sensitive Überwachung der zerebralen Autoregulation angestrebt. Das Primärziel der vorliegenden Studie ist es, für Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern für insbesondere die ersten 24 h nach erfolgter operativer Korrektur oder Palliation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine auf diese Weise die zerebrale Autoregulation darzustellen und individuelle Blutdruckbereiche zu definieren, in denen sie intakt und damit das Risiko einer Hypo- oder Hyperoxie am geringsten ist. Es soll in der Konsequenz eruiert werden, inwieweit diese ermittelten Werte mit bisherigen Empfehlungen des postoperativen Blutdruckmanagements übereinstimmen. Darüber hinaus sollen mögliche Einflussfaktoren der zerebralen Autoregulation identifiziert werden. Zuletzt soll geklärt werden, ob sich in dieser frühen postoperativen Phase nach kinderherzchirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine eine Kinetik der Autoregulationsparameter zeigt.

2.2 Fragestellungen der Studie

Können für Säuglinge mit angeborenen Vitien für die ersten 24 h nach erfolgter kardiochirurgischer Herzfehler-Korrektur oder -Palliation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mittels COx individuelle Blutdruckbereiche definiert werden, in denen die zerebrale Autoregulation intakt ist? Falls ja, inwieweit stimmen die ermittelten Grenzen der Autoregulation mit den Literaturwerten bzw. bisherigen Empfehlungen zum postoperativen Blutdruckmanagement überein?

Lassen sich Faktoren identifizieren, die die zerebrale Autoregulation beeinflussen?

Zeigt sich innerhalb dieser frühen postoperativen Phase eine Kinetik der Autoregulationsparameter?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Jeden Monat werden am Klinikum der Eberhard Karls Universität Tübingen ca. 8 Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert und anschließend zur postoperativen Betreuung auf die multidisziplinäre pädiatrische Intensivstation in domo übernommen.

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern, die sich am Universitätsklinikum Tübingen entweder einer korrigierenden oder pallierenden Operation des Vitiums unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen und zum Zeitpunkt des Eingriffs unter 12 Monate alt waren. Darüber hinaus waren eine invasive arterielle Blutdruckmessung, ein einliegender ZVK sowie das erklärte Einverständnis mindestens eines Erziehungsberechtigten erforderlich.

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Studie, die im Zeitraum von Januar 2019 bis Januar 2020 durchgeführt wurde. Insgesamt 36 Neugeborene und Säuglinge wurden in den ersten maximal 48 postoperativen Stunden ihrer erfolgten kardiochirurgischen Eingriffe untersucht. Das Ethikvotum lag unter der Nummer 763/2016BO1 vor. Im Vorfeld der Untersuchung wurden die Eltern ausführlich über Ziele, Dauer, Ablauf, Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt, erhielten dabei ein Informationsblatt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung (siehe Anhang, Abb. 43 u. 44, S. 124-127). Die Einverständnis zur Studienteilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

3.3 Methoden

3.3.1 Methoden der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte postoperativ mittels zweier klinischer Informationssysteme. Über das Programm i.s.h. med wurden Patientendaten, wie das Geschlecht, die kardiale Diagnose, die erfolgte Operation, das mögliche Vorhandensein eines Syndroms, die CPB- und die Aortenklemmzeit erfasst. Darüber hinaus wurden so das Alter (in Tagen), Gewicht (in kg) und die Körperoberfläche (in qm) zum Operationszeitpunkt recherchiert. Die auf der Intensivstation im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Nachsorge erhobenen Parameter wurden dem dort eingesetzten Informationssystem IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) entnommen. Erfasst wurden dabei die Temperatur (rektal gemessen), Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), der Bedarf an Arterenol, Suprarenin und Corotrop, Beatmung (ja/nein), Diurese und FiO₂. Darüber hinaus wurden, aus arteriellen BGAs erhoben, pH, BE, aSO₂, pO₂, pCO₂ und Laktat Spiegel erfasst. Die ZVS, venösen BGAs entnommen, wurde ebenfalls erfasst. Bei diesen Parametern wurde je ein Wert zum Beginn der NIRS-Messung und einer am Ende der Messung herangezogen und ein Mittelwert gebildet. Lagen diese Zeitpunkte zwischen 2 vorhandenen Messwerten, wurde auch hier ein Mittelwert gebildet. Die ermittelten Werte wurden anonymisiert in eine Excel-Tabelle eingepflegt.

3.3.2 Versuchsaufbau

Das zur Durchführung der NIRS verwendete INVOS™ 5100C Cerebral/Somatic Oximeter wurde mit den einmal verwendbaren INVOS™ Cerebral/Somatic Oximetry Infant-Neonatal Sensoren verwendet. Letzterer ermöglicht eine zerebrale Oxymetrie auch bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 5 kg und haftet mittels einer hypoallergenen hydrokolloiden Klebefläche.^[96] Das eingesetzte NIRS-Gerät gehört zu einer Generation, die von der US-Amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen ist, Absolutwerte der zerebralen Sättigung zu bestimmen, weil in klinischen Validierungsstudien eine ausreichende Präzision im Vergleich zu einem gewichteten Durchschnitt der arteriellen und Jugularvenenbulbus-Sättigung gezeigt wurde.^[131]

Dieses Oximeter verwendet 2 spezifische Wellenlängen nahinfraroten Lichts (730 und 810 nm) zur Bestimmung der cSO_2 , die mittels SRS-Methode erhoben und mittels proprietärem Algorithmus berechnet wird.^[76] Der Einsatz zweier, 2,4 cm voneinander entfernter Optoden ermöglicht eine getrennte Prozessierung oberflächlicher und tiefer optischer Signale und damit eine räumliche Auflösung.^[212] Es wird von einem festen Verhältnis des venösen zum arteriellen Blutanteil von 3 : 1 ausgegangen.^[97] Die Rohdaten wurden auf einen Laptop mit installierter ICM+-Software übertragen, die daraus Zeittrends der erfassten Parameter kalkulierte.^[190] Die Werte der invasiven arteriellen Blutdruckmessung wurden über einen RAUMEDIC MPR 1 DATALOGGER ebenfalls ins ICM+-Programm eingespeist.

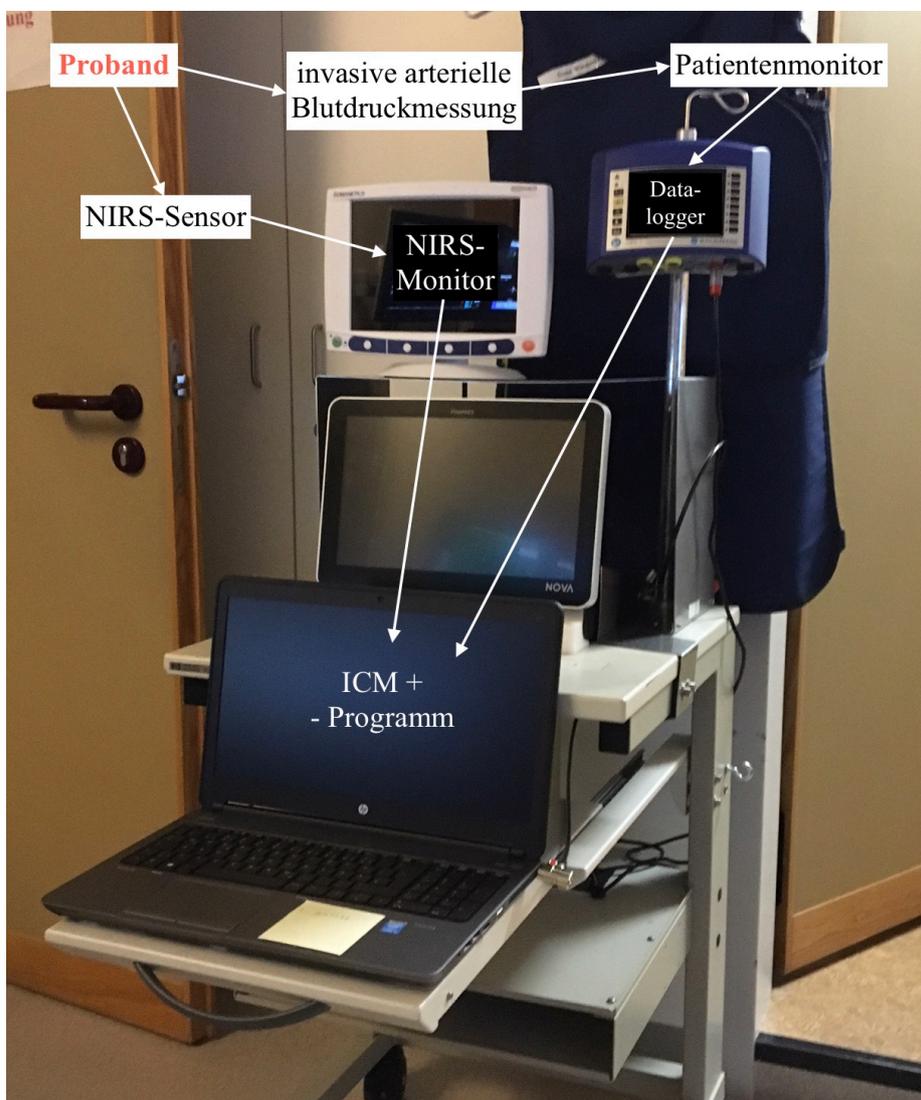


Abb. 4 Versuchsaufbau^[235]

3.4 Versuchsablauf

Die Messung wurde begonnen, sobald die Kinder postoperativ auf die Intensivstation verlegt waren und die Übergabe abgeschlossen war. Zu Beginn jeder Messung wurde zunächst die Arterie gegenüber der Raumluft und dem Datalogger genullt. Die Übertragung der Werte der invasiven Blutdruckmessung erfolgte über den Patientenmonitor auf den Datalogger und von dort an einen Laptop, auf dem das ICM+-Programm installiert war. Der NIRS-Sensor wurde rechts frontal angebracht und nach Möglichkeit für mindestens 24 Stunden dort belassen.

3.5 Auswertung

Die Auswertung erfolgte über das ICM+-Programm. Blutdruckspitzen, die u.a. im Rahmen der Abnahme arterieller BGAs entstanden, wurden manuell entfernt. Für den Messzeitraum wurde aus kontinuierlich gemessener cSO_2 und MAP der CO_x kalkuliert.

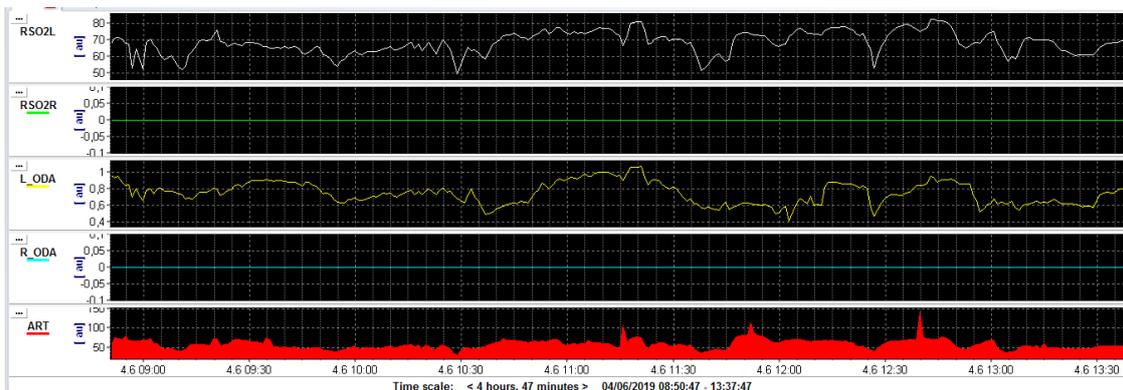


Abb. 5 Beispiel Datenerfassung mittels ICM+-Programm: cSO_2 und MAP^[235]

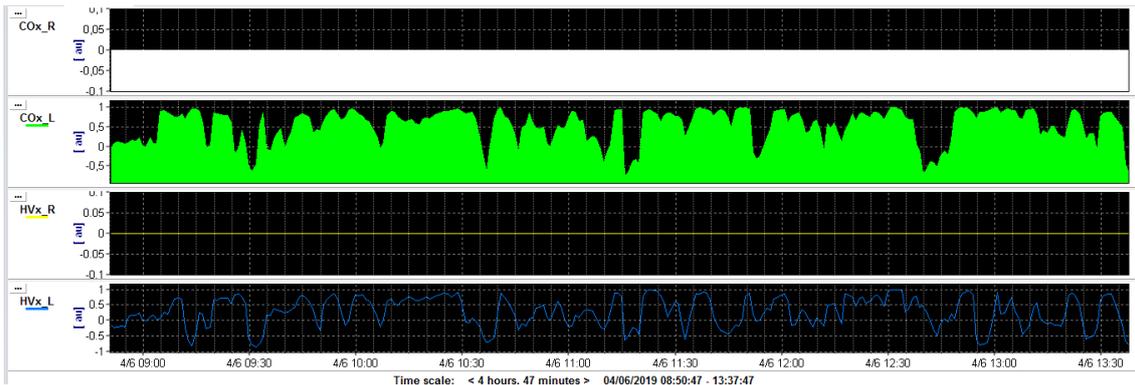


Abb. 6 Beispiel Kalkulation der CA-Indices HVx und COx mittels ICM+-Programm^[235]

Für Messintervalle von jeweils 8 h wurde der Cerebral Oximetry Index (COx) auf der y-Achse gegenüber dem MAP auf der x-Achse aufgetragen und dann mittels U-Kurve LLA, MAP und MAPopt visuell definiert. Bei einem Schwellenwert des COx von 0,35 beträgt die Sensitivität 92 %, die Spezifität aber nur 63 %. Bei einem Schwellenwert von 0,45 verbessert sich die Spezifität auf 75 %, aber die Sensitivität verringert sich auf 83 %.^[32] Von einem Verlust der Autoregulation wurde daher in dieser Studie bei einem COx von > 0,4 ausgegangen.

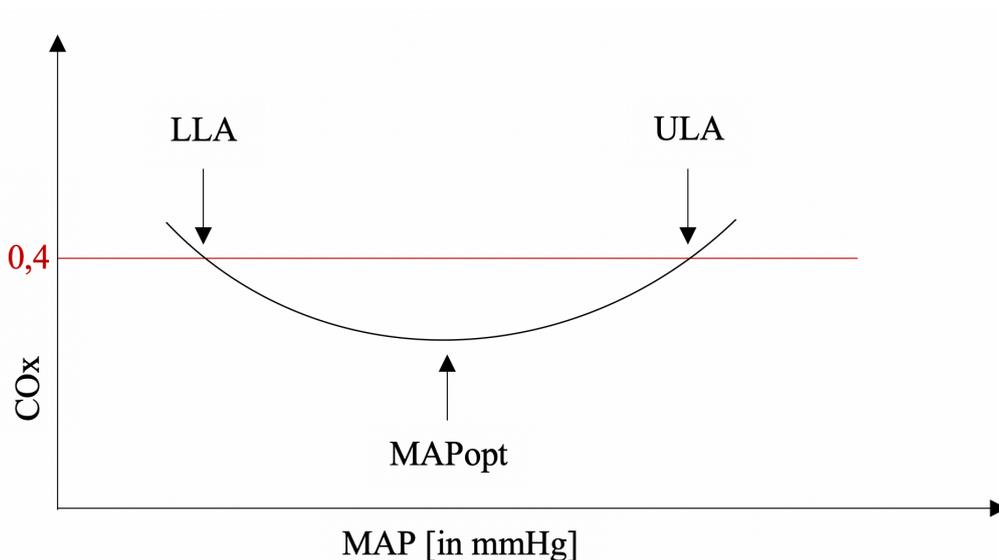


Abb. 7 Definition von LLA, ULA und MAPopt mittels U-Kurve^[235]

Es wurden für die Definition der Autoregulationsparameter die Messintervalle verwendet, die die deutlichste U-Kurve der CA aufwiesen. Bei Definierbarkeit der

Autoregulationskurve in verschiedenen Messintervallen ohne Zeitpunktüberschneidung konnten ein 2. und ggf. 3. Set Autoregulationsparameter für den Probanden definiert werden.

Die Lower Limit Reserve (LLR) wurde anhand der Formel $LLR = \text{BaselineMAP} - LLA$ berechnet. Die Autoregulatory Reserve (ARR) wurde anhand der Formel $ARR = (LLR / \text{BaselineMAP}) \times 100$ berechnet.

3.6 Berechnete Parameter des zerebralen Sauerstoffmetabolismus

3.6.1 Partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE)

Die cFTOE reflektiert die zerebrale Balance von Sauerstoffangebot und -verbrauch und kann aus der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO_2) und der zerebralen Sauerstoffsättigung (cSO_2) anhand folgender Formel berechnet werden:

$$cFTOE = (aSO_2 - cSO_2) / aSO_2 \text{ [149]}$$

Ein Anstieg der cFTOE reflektiert eine Zunahme der Sauerstoffextraktion durch das Hirngewebe, eine Abnahme eine geringere Sauerstoffausschöpfung, verglichen mit der Sauerstoffbereitstellung.^[124] Eine suboptimale Sauerstoffbereitstellung, die eine kompensatorische Steigerung der partiellen Gewebssauerstoffextraktion oder andere Prozesse wie eine Zunahme des Blutflusses oder Steigerung des Hämoglobin-Sauerstoff-Gehalts erfordert, kann entweder verursacht sein durch einen erniedrigten zerebralen Blutfluss, einen gesteigerten Sauerstoffbedarf oder eine Kombination dieser Faktoren.^[6]

Die cFTOE gilt damit als möglicher Indikator drohender Schädigungen der weißen Substanz durch regionale Hypoxie.^[233] Eine cFTOE von $\geq 0,4$ ist bei Frühgeborenen (≤ 30 Gestationswochen) assoziiert mit einem schlechten frühen Outcome, definiert als Tod oder sonografisch festgestellte Hirnschädigungen ($IVH \geq \text{Grad II}$) innerhalb der ersten Lebenswoche. Eine cFTOE von $0,4$ wies eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 75 % bezüglich des Risikos für ein frühes schlechtes Outcome auf.^[15] In der vorliegenden Studie wurde die cFTOE zu Beginn der NIRS-Messung und am Ende der Messung erhoben und daraus ein Mittelwert gebildet.

3.6.2 Arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz (acDO₂)

Der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO₂) kann aus dem Hämoglobin-Wert (Hb), der arteriellen Sauerstoffsättigung (aSO₂), der Hüfner-Zahl (1,36 [ml/gHb]) und dem Sauerstoffpartialdruck (paO₂) anhand folgender Formel berechnet werden:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times \text{aSO}_2 \times 1,36) + (\text{paO}_2 \times 0,0031)^{[77]}$$

Da der paO₂ den CaO₂ nur minimal verändert, wurde in dieser Studie auf dessen Einbeziehung verzichtet und der CaO₂ anhand folgender vereinfachter Formel bestimmt:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times \text{aSO}_2 \times 1,36)^{[109]}$$

Der zerebrale Sauerstoffgehalt (CcO₂) kann bei bekannter zerebraler Sauerstoffsättigung (cSO₂) anhand folgender Formel berechnet werden:

$$\text{CcO}_2 = (\text{Hb} \times \text{cSO}_2 \times 1,36) + (\text{paO}_2 \times 0,0031)$$

Auch hier wurde im Rahmen dieser Studie auf die Berücksichtigung des paO₂ verzichtet und die vereinfachte Formel angewandt:

$$\text{CcO}_2 = (\text{Hb} \times \text{cSO}_2 \times 1,36)$$

Die acDO₂ entspricht der Differenz aus arterieller und zerebraler Sättigung und kann dementsprechend wie folgt berechnet werden:

$$\text{acDO}_2 \text{ [ml/dl]} = \text{CaO}_2 \text{ [ml/dl]} - \text{CcO}_2 \text{ [ml/dl]} = (\text{aSO}_2 \text{ [\%]} / 100 \times \text{aHb} \text{ [g/dl]} \times 1,36 \text{ [ml/gHb]}) - (\text{cSO}_2 \text{ [\%]} / 100 \times \text{aHb} \text{ [g/dl]} \times 1,36 \text{ [ml/gHb]})$$

Eine Erhöhung der acDO₂ kann entweder bedingt sein durch einen vermehrten arteriellen und/ oder einen verminderten zerebralen Sauerstoffgehalt. Eine erniedrigte acDO₂ hingegen kann durch einen verminderten arteriellen und/oder vermehrten zerebralen Sauerstoffgehalt bedingt sein.

3.7 Scoring-Systeme

3.7.1 VIS (Vasoactive-Inotropic-Score)

Der von Gaies et al. beschriebene VIS fungiert als Prädiktor der Morbidität und Mortalität nach kinderherzchirurgischen Eingriffen.^[110] Es wurde eine Korrelation höherer VIS mit Merkmalen eines schlechteren kurzfristigen klinischen Outcomes, wie längerer Beatmungsdauer, prolongierter Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und im Krankenhaus gesamt, gezeigt.^{[50] [37] [69]}

Die Berechnung erfolgt anhand folgender Formel:

$$\begin{aligned} \text{Vasoactive-Inotropic Score (VIS)} = & \\ & \text{Dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\ & + \text{Dobutamine dose } (\mu\text{g /kg/min}) \\ & + 100 \times \text{Epinephrine dose } (\mu\text{g /kg/min}) \\ & + 10 \times \text{Milrinone dose } (\mu\text{g /kg/min}) \\ & + 10,000 \times \text{Vasopressin dose (units/kg/min)} \\ & + 100 \times \text{Norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})^{[68]} \end{aligned}$$

3.7.2 RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery)-1-Score

Der RACHS-1-Score ist ein von Jenkins et al. etablierter, Konsensus-basierter Score, der abhängig von der Komplexität der Operation CHD-Patienten unter 18 Jahren postoperativ in sechs Risikogruppen einteilt, um deren Mortalitätsrisiko einzuschätzen.^{[101] [71]} Die vollständige Auflistung der Kategorien befindet sich im Anhang (Tab. 30, S. 143). Je höher die RACHS-1-Kategorie, desto höher das postoperative Mortalitätsrisiko. Während die Mortalität in der RACHS-1 Kategorie 1 bei 0,4 % liegt, beträgt sie bei Kategorie-6-Eingriffen 47,7 %.^[101] Inzwischen wurde darüber hinaus gezeigt, dass der RACHS-1-Score auch als Prädiktor für die Länge des

postoperativen Krankenhausaufenthalts^[23] ^[118] und die Dauer der postoperativen mechanischen Beatmung^[71] verwendbar ist. In der vorliegenden Studie waren Säuglinge der RACHS-Kategorien 2 bis 6 vertreten. Es gab im Zeitraum der Datenerhebung keine Säuglinge mit Kategorie-1-Eingriffen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

3.7.3 LCOS (Low Cardiac Output Syndrome)-Score

Das Low cardiac output Syndrom (LCOS) ist eine vorübergehende Konstellation von Zeichen und Symptomen, die die Unfähigkeit des Herzens anzeigen, die suffiziente Sauerstoffversorgung der Gewebe und Endorgane zur Deckung des metabolischen Bedarfs zu gewährleisten.^[24] ^[84] Das LCOS ist die häufigste Komplikation nach kardialen Eingriffen mit einer Inzidenz bei CHD-Kindern von 25 - 60 %.^[231] Es ist assoziiert mit einer verminderten Ejektionsfraktion und Sauerstoffbereitstellung, was zu Hypoxien führen kann. Die Mortalität liegt bei diagnostiziertem LCOS mit 7,18 % signifikant über der von Patienten ohne LCOS mit nur 1,08 %.^[58] Ursächlich sind die gestörte myokardiale Kontraktilität, sowie die peripheren Effekte von Ischämie und Reperfusionsverletzungen auf das Endothel.^[89] Um ein postoperatives LCOS zu definieren, haben verschiedene Arbeitsgruppen ihre eigenen klinischen Definitionen abgeleitet, weil invasive Prozeduren und/ oder Echokardiographie, insbesondere bei kleinen Säuglingen und residuellen intrakardialen Shunts Limitationen haben.^[211] ^[89] ^[39] Der VIS wurde als Surrogat für ein mögliches LCOS genutzt.^[211] Shi et al. definierten ein postoperatives LCOS bei Vorliegen eines Bedarfs von $\geq 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ Epinephrin oder $\geq 5 \text{ ng/kg/h}$ Milrinon oder dem Bedarf von inotropisch wirkenden Medikamenten nach 72 h postoperativ.^[188] Marwali et al. definierten ein LCOS bei Vorliegen von Minimum zwei klinischen Befunden (Tachykardie, Oligurie, erniedrigte periphere Perfusion, kardialer Arrest) und/ oder einer zentralvenösen Sättigung unter 60 % (Sauerstoffextraktionsverhältnis höher als 40 %) mit oder ohne metabolischer Azidose und erhöhten Laktatspiegeln, resultierend in einer Therapieeskalation.^[134] Ulate et al. definierten einen LCOS-Score (LCOSS), der Herzfrequenz ($> 20\%$ über der HF nach der Induktion im OP), niedrige Urinausscheidung ($< 1 \text{ mL/kg/h}$), niedrige Temperatur ($< 30^\circ\text{C}$), gesteigerten Inotropika-Bedarf (über $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ Milrinon), vermehrten Volumenbedarf ($> 30 \text{ mL/kg/d}$), erniedrigte NIRS-Messwerte (zerebrale und renale

NIRS <50 % und 75 % der arteriellen Sättigung) und hohes Laktat (> 2 mmol/l) berücksichtigt.^{[211] [181]}

In Anlehnung an die bisher genannten LCOS-Definitionen wurden in der vorliegenden Studie folgende klinische Parameter erfasst, deren Abweichung von der Norm Ausdruck eines LCOS sein kann:

- Herzfrequenz [1/min]
- mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]
- Laktat [mmol/l]
- Diurese [ml/kgKG/h]
- Base Excess
- Körpertemperatur [°C]
- zentralvenöse Sättigung [%]
- VIS
- cFTOE

Für jedes Parameter wurden Grenzwerte definiert, die eine Einordnung der gemessenen Werte in RISK-LCOS- und LCOS-Kriterien erlaubten:

Tab. 1 RISK-LCOS und LCOS-Kriterien

	RISK-LCOS-Kriterien	LCOS - Kriterien
Herzfrequenz [in % der Norm]	> 115%	> 120%
MAP [in mmHg]	≤ 50	≤45
Laktat [in mmol/l]	≥ 1,5	≥ 2
Diurese [in ml/kgKG/h]	≤ 2	≤ 1
BE	≤ -4,5	≤ -6,5
Körpertemperatur [°C]	< 35	< 30
ZVS [in %]	≥ 35	≥ 40
VIS	≥ 10	≥ 15

cFTOE	$\geq 0,35$	$\geq 0,4$
-------	-------------	------------

Die Anzahl der vorliegenden RISK-LCOS- und LCOS-Kriterien wurde für jeden Probanden ermittelt.

Es wurden dann, abhängig von der Anzahl der vorliegenden Kriterien, 3 LCOS-Kategorien definiert. Kinder, die 0-1 RISK-LCOS oder LCOS-Kriterium aufwiesen, gehörten zu Kategorie 1 (kein LCOS, keine LCOS-Gefährdung). Kategorie 2 (LCOS-Gefährdung) bestand bei Vorliegen von

- 2 oder mehr RISK-LCOS-Kriterien oder
- 1 oder mehr RISK-LCOS-Kriterien plus 1-2 LCOS-Kriterien oder:
- 2 LCOS-Kriterien.

Kategorie 3 (manifestes LCOS) wurde bei Bestehen von 3 oder mehr LCOS-Kriterien erreicht.

Tab. 2 Übersicht RISK-LCOS und LCOS-Gruppen

Kategorie	Bedeutung	benötigte Kriterien
1	kein LCOS, keine LCOS-Gefährdung	0-1 RISK-LCOS oder LCOS-Kriterium
2	LCOS-Gefährdung	2 oder mehr RISK-LCOS-Kriterien <u>oder:</u> 1 oder mehr RISK-LCOS-Kriterien plus 1-2 LCOS-Kriterien <u>oder:</u> 2 LCOS-Kriterien
3	Manifestes LCOS	3 oder mehr LCOS-Kriterien

3.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 27 (27.06.20). Die ermittelten Ergebnisse werden, sofern nicht anders gekennzeichnet, als Median (Range) angegeben.

3.8.1 Untersuchung zentraler Tendenzen

Zur Untersuchung von Mittelwertunterschieden wurden Signifikanztests durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt, bei $p < 0,05$ wurde ein ermittelter Unterschied als statistisch signifikant gewertet. Es erfolgte zunächst die Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test und die Prüfung auf Varianzenhomogenität mittels Levene-Test. Bei vorliegender Normalverteilung und Varianzenhomogenität wurde bei zwei zu untersuchenden Variablen der t-Test für unabhängige oder verbundene Stichproben durchgeführt, abhängig davon, ob gepaarte oder ungepaarte Gruppen vorlagen. Bei mehr als 2 zu vergleichenden Variablen wurde eine Varianzanalyse mittels ANOVA durchgeführt, gefolgt von einem Tukey-Test als Post-hoc-Test. Der Post-hoc-Test gibt über paarweise Mittelwertvergleiche an, welche Mittelwerte sich signifikant unterscheiden und ist erforderlich, weil mit einer einfachen Varianzanalyse nur festgestellt werden kann, dass es in einer Gruppe von Mittelwerten signifikante Unterschiede gibt. Sofern bei gegebener Normalverteilung eine Varianzenheterogenität vorlag, wurde bei 2 zu vergleichenden Variablen der Welch-Test durchgeführt. Bei mehr als 2 Variablen wurde eine Welch-ANOVA, gefolgt von einem Tamhane-Test als Post-hoc-Test, durchgeführt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde bei 2 zu vergleichenden Variablen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Bei einer Stichprobengröße von >30 wurde die asymptotische Signifikanz berichtet, bei kleinerer Stichprobengröße die exakte Signifikanz. Bei mehr als 2 zu vergleichenden Variablen erfolgte in diesem Fall der Kruskal-Wallis-Test, bei verbundenen Stichproben der Wilcoxon-Test.^[98]

3.8.2 Untersuchung von Zusammenhängen

Der lineare Zusammenhang zweier intervallskalierter Variablen wurde mittels Pearson-Korrelationskoeffizient r berechnet. Letzterer kann Werte im Bereich von -1 bis +1

annehmen. Bei einem Wert kleiner Null ($r < 0$), besteht ein negativer linearer Zusammenhang. Ist der Wert größer Null ($r > 0$), liegt ein positiver linearer Zusammenhang vor. Bei einem Wert von Null ($r = 0$) besteht zwischen den Variablen kein Zusammenhang. Eine signifikante Korrelation wurde in der Studie angenommen, wenn der dafür ermittelte p-Wert $\leq 0,05$ betrug. Nach Cohen et al. stellt r selbst ein Maß für die Effektstärke dar. $r = \pm 0,1$ entspricht einem schwachen Effekt, $r = \pm 0,3$ einem mittleren und $r = \pm 0,5$ einem starken Effekt.^{[98][186]}

3.8.3 Diagramme

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Boxplots und Streudiagrammen. Mittels Streudiagrammen wird die Beziehung zweier kontinuierlicher Variablen visualisiert. Eine Ausgleichsgerade wurde eingezeichnet. Bei positiver Steigung dieser Ausgleichsgeraden liegt eine positive Korrelation vor, bei negativer Steigung eine negative Korrelation. Je näher die einzelnen Messpunkte an der Ausgleichsgeraden liegen, desto stärker der Zusammenhang.^[186] Boxplots wurden zur Darstellung der empirischen Verteilung mindestens ordinal skalierten stetiger Merkmale verwendet, insbesondere um Zusammenhänge zwischen einem qualitativ bzw. quantitativ diskreten Merkmal einerseits und einem stetigen Merkmal andererseits zu untersuchen. Die Boxen umfassen dabei den Bereich zwischen 1. und 3. Quartil, also der mittleren Hälfte der Messreihe. Dazwischen wird der Median eingezeichnet. Die Whisker reichen von dem kleinsten Wert bis zum größten Wert. Ausreißer werden als Punkte eingezeichnet. SPSS stuft Werte dann als Ausreißer ein, wenn der Abstand zur Box das 1,5-Fache der Boxlänge übersteigt.^[4]

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Folgenden sind die erfassten Charakteristika des Probandenkollektivs aufgeführt:

Tab. 3 Charakteristika des Probandenkollektivs

Probandenanzahl (n)	36
Lebensalter (d)	126 (5-305)
Körpergewicht (kg)	4,95 (2,10-9,60)
Geschlecht (m : w)	18 : 18
Diagnose	AVSD 7, VSD 6, TOF 7, TGA 3, HLHS 4, DORV 3, DILF 1, TAC 1, IAA 3, TAPVC 1
Korrektur vs. Palliation	29:7
KÖF (m ²)	0,27 (0,16-0,44)
Bypasszeit (min)	127,50 (17,00-279,00)
Aortenklemmzeit (min)	90,00 (0,00-234,00)

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range); AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, TOF: Fallot-Tetralogie, TGA: Transposition der großen Arterien, HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom, DORV: Double Outlet Right Ventricle, DILF: Double Inlet Left Ventricle, TAC: Truncus arteriosus communis, IAA: Unterbrochener Aortenbogen, TAPVC: totale Lungenvenenfehlmündung, KÖF: Körperoberfläche.

Es wurden 36 Patienten, davon 18 Jungen und 18 Mädchen, eingeschlossen. Männliche und weibliche Probanden zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gewicht, der Art des operativen Eingriffs, der OP-Zeit und der Autoregulationsparameter. Das Alter betrug 126 (5 - 305) Tage. Bei 7 der 36 Säuglinge wurde eine palliative Operation durchgeführt, 29 der Probanden erhielten eine Herzfehlerkorrektur. Das Körpergewicht lag bei 4,95 (2,10 - 9,60) kg, die Körperoberfläche bei 0,27 (0,16 - 0,44) m². Die Bypasszeit betrug 127,50 (17,00 - 279,00) min, die Aortenklemmzeit 90,00 (0,00 - 234,00) min. Ein genetisches Syndrom wiesen 8 der Probanden (22,2 %) auf. In 5 der Fälle lag Trisomie 21 (13,9 %) vor. In je einem Fall lag Trisomie 18 (2,8 %), CHARGE/VACTERL (2,8 %) oder ein Ivemark-Syndrom (2,8 %) vor.

4.2 Scoring-Systeme

Der RACHS-1-Score wurde postoperativ anhand des erfolgten Eingriffs erhoben (s. Anhang Tab. 30, S. 143). Der VIS wurde zu Beginn und Ende des Messzeitraums aus zu diesen Zeitpunkten verabreichten inotropisch und vasoaktiv wirksamen Medikamenten berechnet und das Ergebnis gemittelt (Formel: s. Kapitel 3.7.1, S. 34). Der LCOS-Score wurde einmalig aus zu Beginn und Ende des Messzeitraums erhobenen und gemittelten Werten ermittelt (LCOS-Score: s. Kapitel 3.7.3).

Tab. 4 Werte der Scoring-Systeme

RACHS-1-Score	2 (2-6)
VIS	8,86 (0,50-27,00)
LCOS-Score	2 (1-3)

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range); RACHS-1-Score: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1-Score, VIS: Vasoactive inotropic-Score, LCOS-Score: Low cardiac output Syndrom-Score.

4.3 Erfasste klinische Parameter

Die im Folgenden aufgeführten klinischen Parameter wurden zu Beginn und zum Ende der Messung erhoben und die Werte gemittelt.

Tab. 5 Klinische Parameter des Probandenkollektivs

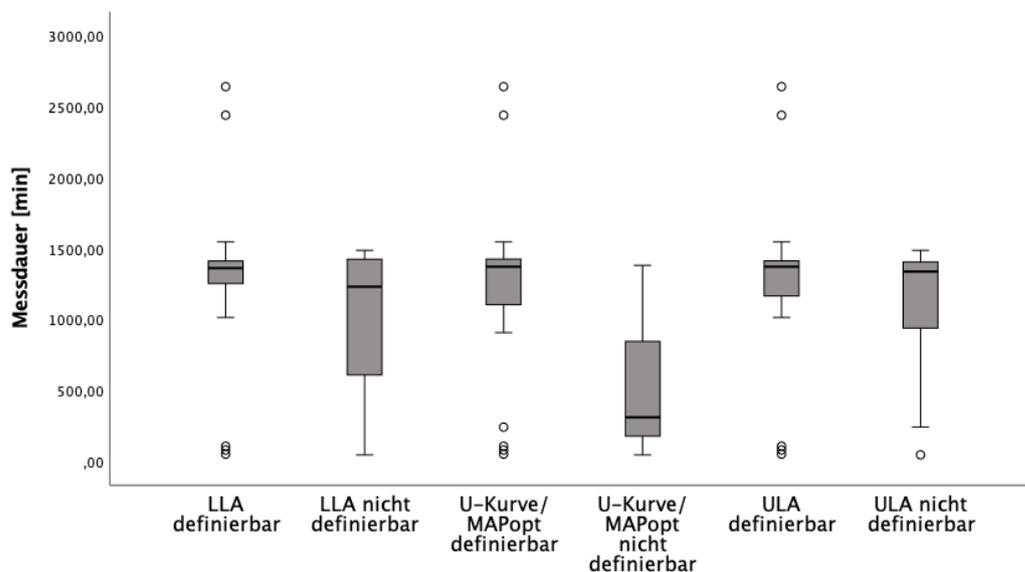
Temperatur (°C)	36,51 (35,00-38,00)
HF (1/min)	140,5 (96,0-162,5)
pH	7,38 (7,31-7,50)
BE (mmol/l)	0,45 (-3,75-7,95)
aSO ₂ (%)	97,20 (77,05-100,00)
ZVS (%)	61,70 (41,90-83,50)
Hb (g/dl)	12,50 (8,45-18,28)
pO ₂ (mmHg)	93,91 (42,68-142,70)
pCO ₂ (mmHg)	43,43 (30,50-51,00)
Laktat (mmol/l)	1,40 (0,65-3,60)

Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range); HF: Herzfrequenz, BE: Base Excess, aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, ZVS: zentralvenöse Sättigung, Hb: Hämoglobinwert, pO₂: Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck.

Die Probanden zeigten postoperativ eine Körpertemperatur von 36,51 (35,00 - 38,00) °C. Die Herzfrequenz lag bei 140,5 (96,0 - 162,5) /min. Die folgenden Werte wurden anhand arterieller Blutgasanalysen erhoben. Der pH-Wert betrug 7,38 (7,31 - 7,5), der Base Excess 0,45 (-3,75 - 7,95) mmol/l, der Hämoglobinwert 12,5 (8,45 - 18,28) g/dl und der Laktatspiegel 1,4 (0,65 - 3,6) mmol/l. Der pO₂ lag bei 93,91 (42,68 - 142,70) mmHg, der pCO₂ bei 43,425 (30,5 - 51) mmHg und die aSO₂ bei 97,20 (77,05 - 100,00) %. Die ZVS, aus venösen Blutgasanalysen erhoben, betrug 61,7 (41,90 - 83,50) %.

4.4 Feasibility der Autoregulationsmessung

Stabile NIRS-Werte wurden in allen Probanden generiert, im Durchschnitt 48 ± 11 Sekunden (34 - 69) nach Start der Messung. Das NIRS-Signal ging temporär verloren bei 3 Patienten für 188 ± 121 Sekunden (54-289). Eine U-Kurve konnte bei 33 von n = 36 Probanden und damit in 91,67 % der Fälle definiert werden. Ein LLA wurde bei 24 der Probanden und damit in 66,67 % der Fälle festgestellt. Ein ULA konnte bei 19 Probanden und damit in 52,78 % der Fälle definiert werden. Ein MAPopt war bei 33 Probanden und damit in 91,67 % der Fälle definierbar.



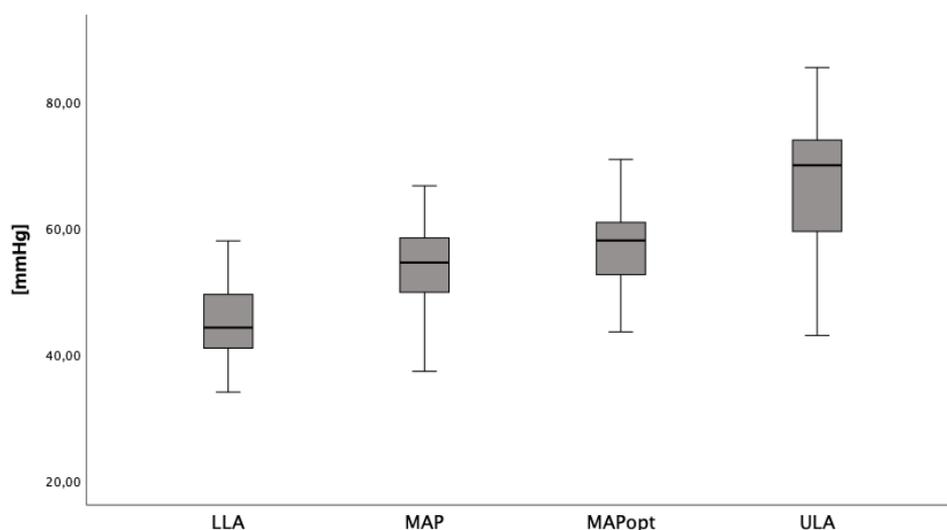
Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, ULA: Upper Limit of Autoregulation

Abb. 8 Messdauer bei definierbaren und nicht definierbaren Autoregulationsparametern^[235]

Die Messdauer betrug im Median 1192,78 (47,00 - 2639,00) min. Bei Probanden, bei denen eine U-Kurve und damit ein MAPopt definierbar waren (n = 33), lag die Messdauer bei 1371,00 (52,00 - 2639,00) min. Probanden ohne definierbare U-Kurve bzw. MAPopt (n = 3) wiesen eine Messdauer von 311,00 (47,00 - 1381,00) min auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,128). Bei Probanden mit definierbarem LLA (n = 24) lag die Messdauer bei 1361,00 (52,00 - 2639,00) min, bei Probanden ohne definierbarem LLA (n = 12) bei 1230,50 (47,00 - 1486,00) min. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,540). Bei Probanden mit definierbarem ULA (n = 19) lag die Messdauer bei 1371,00 (52,00 - 2639,00) min, bei Probanden ohne definierbarem ULA (n = 17) bei 1337,00 (47,00 - 1486,00) min. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,616). Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 7, S. 128.

4.5 Parameter der zerebralen Autoregulation

Der COx wurde in einem Koordinatensystem auf der y-Achse gegen den MAP auf der x-Achse aufgetragen und damit dann für Messintervalle von 8 Stunden mittels U-Kurve LLA, MAPopt und ULA visuell definiert. Ein Verlust der CA wurde hier bei einem COx > 0,4 angenommen.



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, ULA: Upper Limit of Autoregulation

Abb. 9 Parameter der zerebralen Autoregulation: LLA, MAP, MAPopt, ULA^[235]

Das LLA (n = 24) lag bei 44,25 (26,50 - 58,00) mmHg. Der MAP (n = 36) betrug 54,65 (37,30 - 66,73) mmHg. Der MAPopt (n = 33) lag bei 58,06 (34,77 - 73,41) mmHg. Das ULA (n = 19) betrug 70,00 (43,00 - 85,50) mmHg.

Die Werte der weiteren erhobenen Autoregulationsparameter:

Tab. 6 Weitere Autoregulationsparameter des Probandenkollektivs

cSO ₂ (n = 36)	63,62 (38,00 - 87,13) %
cFTOE (n = 36)	0,30 (0,06 - 0,49)
acDO ₂ (n = 36)	4,89 (0,96 - 8,83) ml/dl
meanCOx (n = 36)	-0,0006 (-0,2200 - 0,4000)
Time MAPa (n = 36)	85,95 (43,36 - 100,00) %

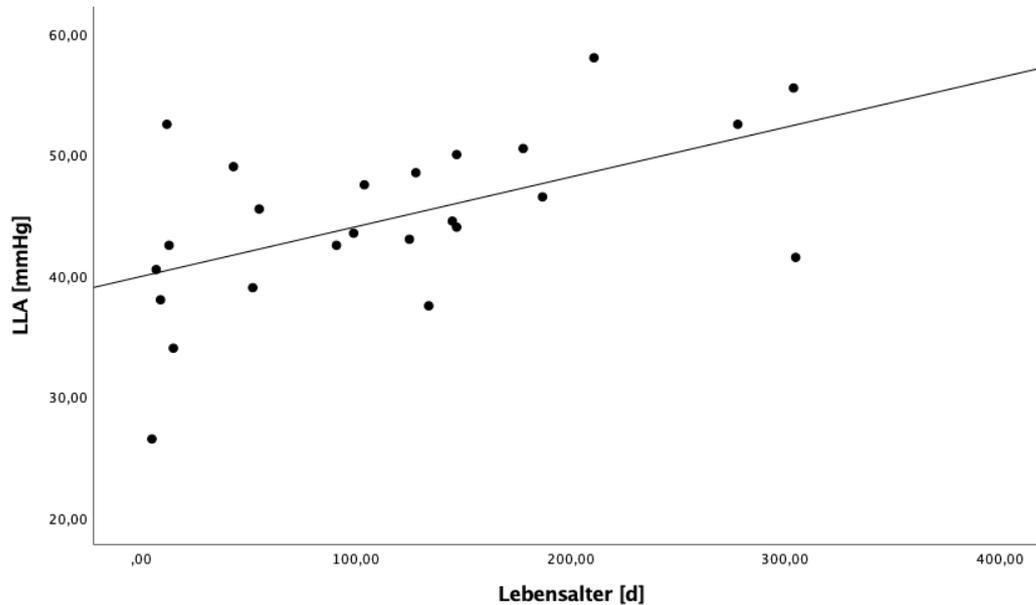
Anmerkung: Ergebnisse werden präsentiert als Median (Range); cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung, cFTOE: partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion, acDO₂: arteriozerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz, meanCOx: mittlerer Cerebral Oximetry Index, Time MAPa: autoregulierte Zeit.

Zerebrale Sauerstoffsättigung und Cerebral Oximetry Index wurden via Nahinfrarotspektroskopie und ICM+-Programm minütlich erhoben. Aus diesen Werten wurde je ein Mittelwert gebildet. cFTOE und acDO₂ wurden aus Werten zu Beginn und Ende der Messung berechnet (Formeln: s. Kapitel 3.6.1 u. 3.6.2, S. 32-34).

Die Time MAPa wurde berechnet als Anteil der COx-Werte $\leq 0,4$ an allen je Proband erhobenen COx-Werten. Die Time MAPa lag im Mittel bei $83,82 \pm 9,79$ (43,36-100,0) %. In $12,64 \pm 17,39$ (0,07-57,67) % der Messintervalle lag der MAP unterhalb des Bereichs der intakten Autoregulation, in $8,19 \pm 14,31$ (0,00-47,49) % oberhalb des autoregulierten Bereichs.

4.6 Autoregulationsparameter in Abhängigkeit von klinischen Parametern

4.6.1 Patientenalter, Körpergewicht und Körperoberfläche



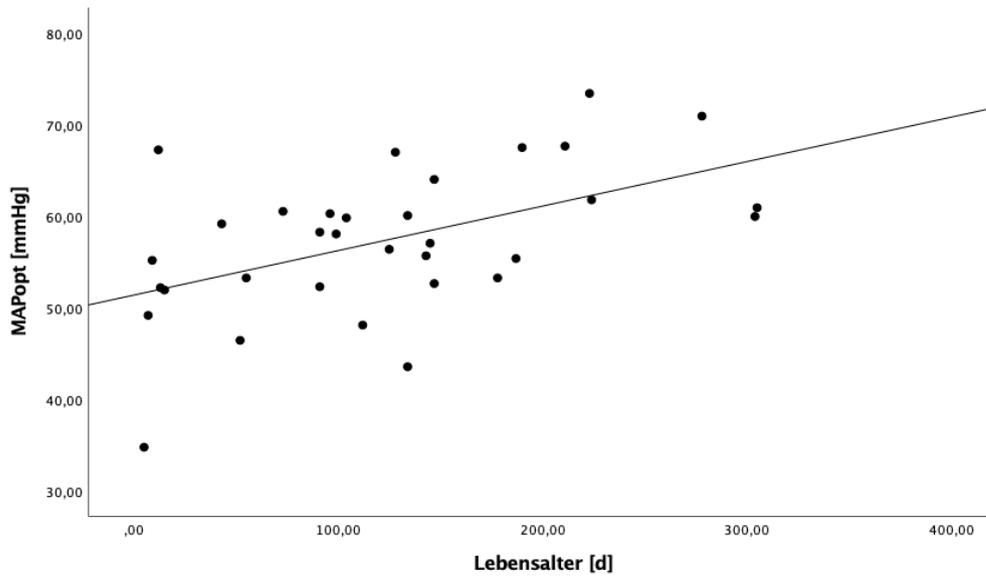
Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation.

Abb. 10 Korrelation von Lebensalter und LLA ($p = 0,006$, $r = 0,544$) [235]

Das LLA ($n = 25$) korrelierte signifikant positiv mit dem Lebensalter in Tagen ($p = 0,006$, $r = 0,544$).

Das ULA ($n = 19$) zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Lebensalter ($p = 0,571$, $r = 0,139$).

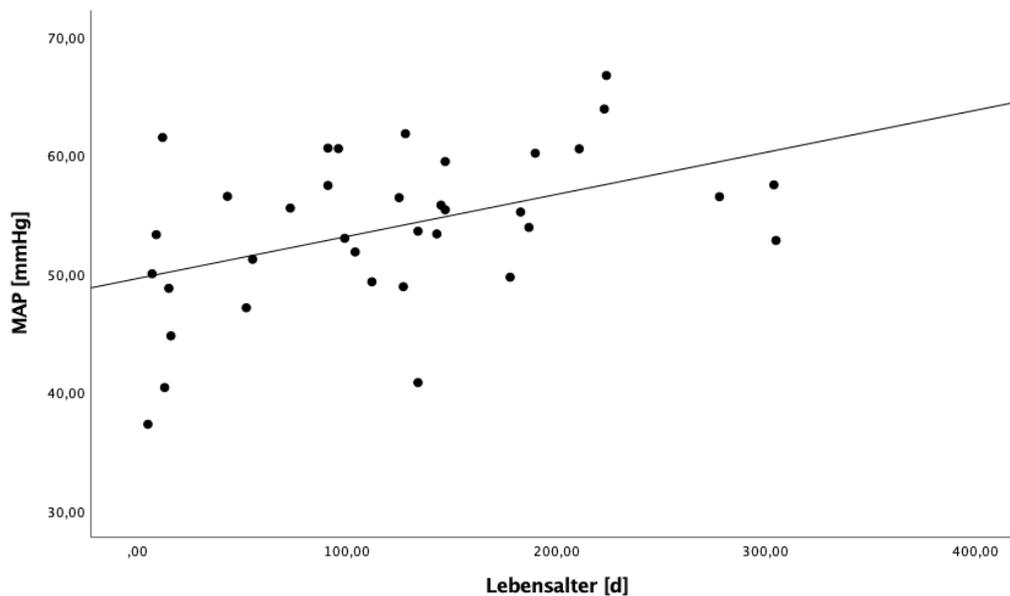
Der meanCOx ($n = 36$) korrelierte ebenfalls nicht signifikant mit dem Lebensalter ($p = 0,983$, $r = 0,004$).



Anmerkung: MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Abb. 11 Korrelation von Lebensalter und MAPopt ($p = 0,002$, $r = 0,511$) [235]

Der MAPopt ($n = 33$) korrelierte signifikant positiv mit dem Lebensalter in Tagen ($p = 0,002$, $r = 0,511$).

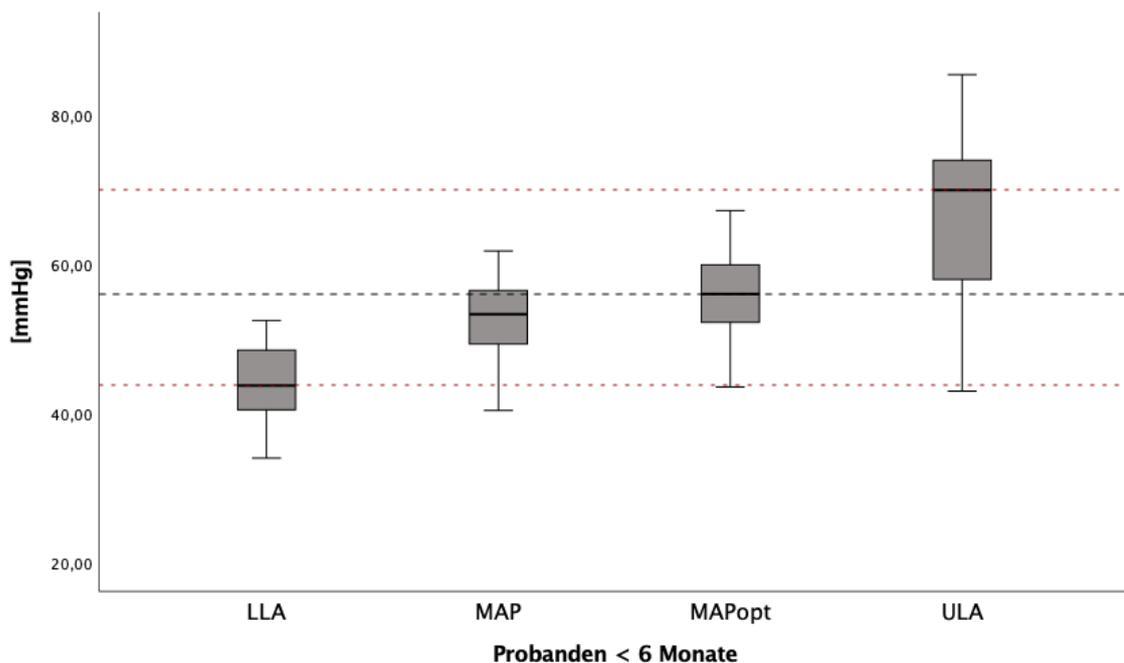


Anmerkung: MAP: mittlerer arterieller Blutdruck.

Abb. 12 Korrelation von Lebensalter und MAP ($p = 0,006$, $r = 0,450$) [235]

Der MAP (n = 36) korrelierte ebenfalls signifikant positiv mit dem Lebensalter (p = 0,006, r = 0,450).

Die Probanden wurden in 2 Gruppen eingeteilt, in Säuglinge jünger (n = 27) und älter (n = 9) als 6 Monate:

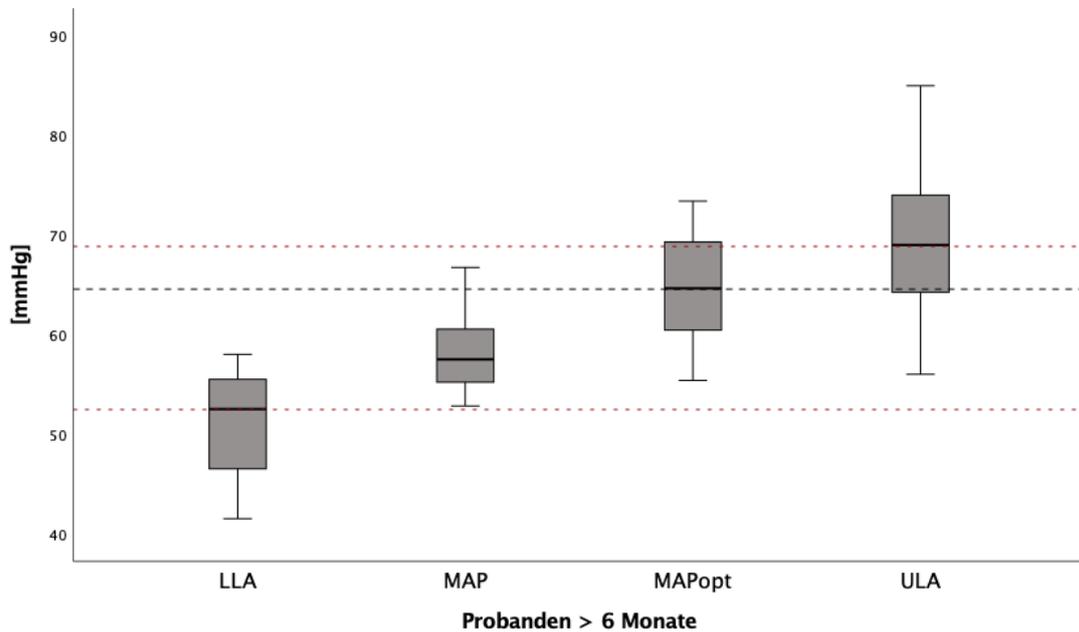


Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, ULA: Upper Limit of Autoregulation.

Abb. 13 Autoregulationsparameter der Probanden im Alter von < 6 Monaten^[235]

Es wurden die Autoregulationsparameter LLA, MAP, MAPopt und ULA für Probanden im Alter < 6 Monate erhoben. Die Daten sind präsentiert als Median (Range).

Bei den Säuglingen im Alter unter 6 Monate betrug das LLA 43,50 (26,50 - 52,50) mmHg (n = 19). Der MAP lag bei 53,30 (37,30 - 61,82) mmHg (n = 27), der MAPopt bei 55,68 (34,77 - 67,25) mmHg (n = 25). Das ULA betrug 70,00 (43,00 - 85,50) mmHg (n = 14). Das Plateau der zerebralen Autoregulation (ULA - LLA) war damit im Median 26,50 mmHg breit. Die berechnete Lower Limit Reserve (LLR) lag bei 9,80 mmHg, die berechnete Autoregulatory Reserve (ARR) bei 18,39 % (n = 19) (Formeln: s. Kapitel 3.5, S. 32)

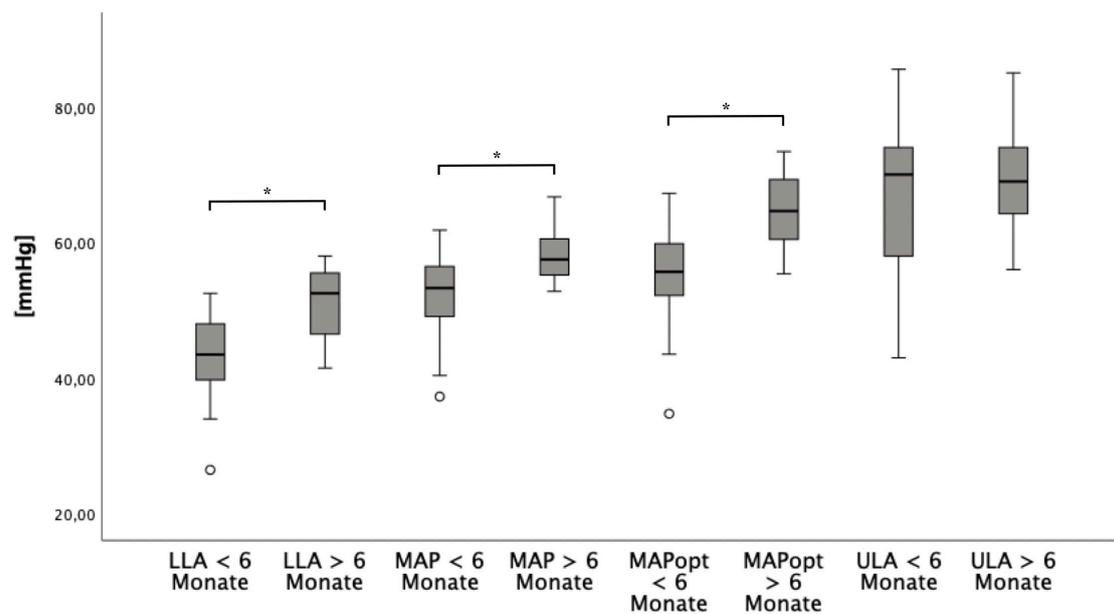


Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, ULA: Upper Limit of Autoregulation.

Abb. 14 Autoregulationsparameter der Probanden im Alter von > 6 Monaten^[235]

Es wurden die Autoregulationsparameter LLA, MAP, MAPopt und ULA für Probanden im Alter > 6 Monate erhoben. Die Daten sind präsentiert als Median (Range).

Bei den Säuglingen im Alter über 6 Monaten betrug das LLA 52,50 (42,00 - 58,00) mmHg (n = 5). Der MAP lag bei 57,50 (52,81 - 66,73) mmHg (n = 9), der MAPopt bei 64,65 (55-73) (n = 8). Das ULA betrug 69,00 (56,00 - 85,00) mmHg (n = 5). Das Plateau der zerebralen Autoregulation (ULA - LLA) war damit im Median 16,50 mmHg breit. Die berechnete Lower Limit Reserve (LLR) lag bei 5,00 mmHg, die berechnete Autoregulatory Reserve (ARR) bei 8,70 % (n = 5) (Formeln: s. Kapitel 3.5, S. 32).



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, ULA: Upper Limit of Autoregulation.

Abb. 15 Übersicht der Autoregulationsparameter nach Alter > und < 6 Monate^[235]

LLA ($p = 0,026$), MAP ($p = 0,012$) und MAPopt ($p = 0,002$) zeigten sich bei den Probanden älter als 6 Monate signifikant höher als bei den jüngeren Probanden. Beim ULA konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,737$) festgestellt werden. Ebenfalls kein signifikanter Unterschied zeigte sich in Bezug auf Time MAPa ($p = 0,841$), cFTOE ($p = 0,497$), cSO₂ ($p = 0,764$), acDO₂ ($p = 0,133$), meanCOx ($p = 0,815$), ARR ($p = 0,160$) und LLR ($p = 0,169$). Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 8, S. 128.

Das LLA lag in 22 der Fälle (91,67 %) über den von Rhondali et al. empfohlenen unteren Blutdruckgrenzen ($> 33 \text{ mmHg} \leq 6 \text{ Monate}$ und $> 43 \text{ mmHg} > 6 \text{ Monate}$).^[176]

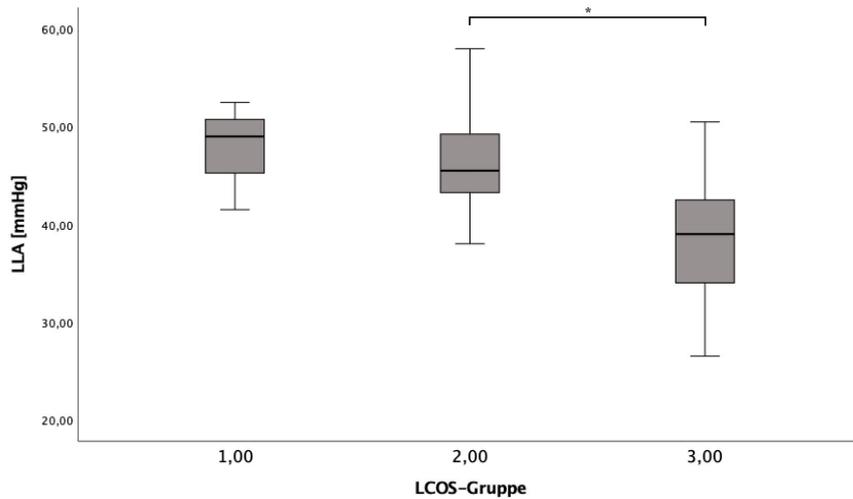
Eine positive Korrelation mit dem Körpergewicht zeigten LLA ($n = 24$, $p = 0,011$, $r = 0,511$), MAP ($n = 36$, $p = 0,005$, $r = 0,462$) und MAPopt ($n = 33$, $p = 0,000$, $r = 0,660$). ULA ($n = 19$, $p = 0,309$, $r = 0,247$), acDO₂ ($n = 36$, $p = 0,869$, $r = -0,028$), cSO₂ ($n = 36$, $p = 0,676$, $r = 0,072$), Time MAPa ($n = 36$, $p = 0,701$, $r = 0,066$), cFTOE ($n = 36$, $p = 0,782$, $r = 0,048$) und meanCOx ($n = 36$, $p = 0,880$, $r = -0,026$) korrelierten nicht

signifikant mit dem Körpergewicht. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 9, S. 130.

Eine positive Korrelation mit der Körperoberfläche zeigten LLA ($n = 24$, $p = 0,008$, $r = 0,526$), MAP ($n = 36$, $p = 0,003$, $r = 0,467$) und MAPopt ($n = 33$, $p = 0,000$, $r = 0,678$). ULA ($n = 19$, $p = 0,328$, $r = 0,237$), acDO₂ ($n = 36$, $p = 0,663$, $r = -0,075$), cSO₂ ($n = 36$, $p = 0,581$, $r = 0,095$), Time MAPa ($n = 36$, $p = 0,923$, $r = 0,017$), cFTOE ($n = 36$, $p = 0,900$, $r = 0,022$) und meanCOx ($n = 36$, $p = 0,785$, $r = 0,047$) korrelierten nicht signifikant mit der Körperoberfläche. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 10, S. 130.

4.6.2 LCOS (Low Cardiac Output Syndrome)-Score

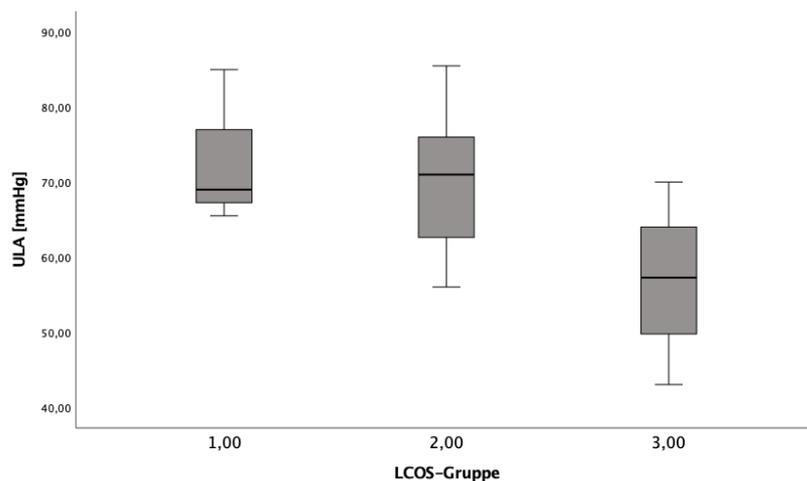
Nach dem modifizierten LCOS-Score nach Ulate et al. (s. Kapitel 3.7.3) zeigten 8 Probanden kein LCOS (Gruppe 1, 22,2%), 20 Probanden erfüllten die Kriterien einer LCOS-Gefährdung (Gruppe 2, 55,6%) und 8 Probanden wiesen ein LCOS auf (Gruppe 3, 22,2%). Die Patienten wurden gemäß LCOS-Score (s. Kapitel 3.7.3) in 3 Gruppen untergliedert. Als Gruppe 1 ($n = 3$) wurden Probanden klassifiziert, die kein Merkmal für ein LCOS aufwiesen. Gruppe 2 ($n = 15$) wurden Säuglinge mit einer LCOS-Gefährdung zugeordnet. Zu Gruppe 3 ($n = 6$) gehörten die Probanden, die ein manifestes LCOS aufwiesen. Es wurden die Autoregulationsparameter LLA, ULA, MAP, MAPopt, cFTOE, acDO₂, cSO₂ und Time MAPa getrennt nach LCOS-Gruppe untersucht. Da nicht für alle $n = 36$ Probanden Autoregulationsgrenzen (LLA, ULA, MAPopt) definierbar waren, konnte in der Konsequenz nicht für alle Säuglinge eine derartige Auswertung erfolgen. Die Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 11-17, S. 131-133.



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, LCOS: Low Cardiac Output Syndrom.

Abb. 16 LLA der LCOS-Gruppen 1-3 [235]

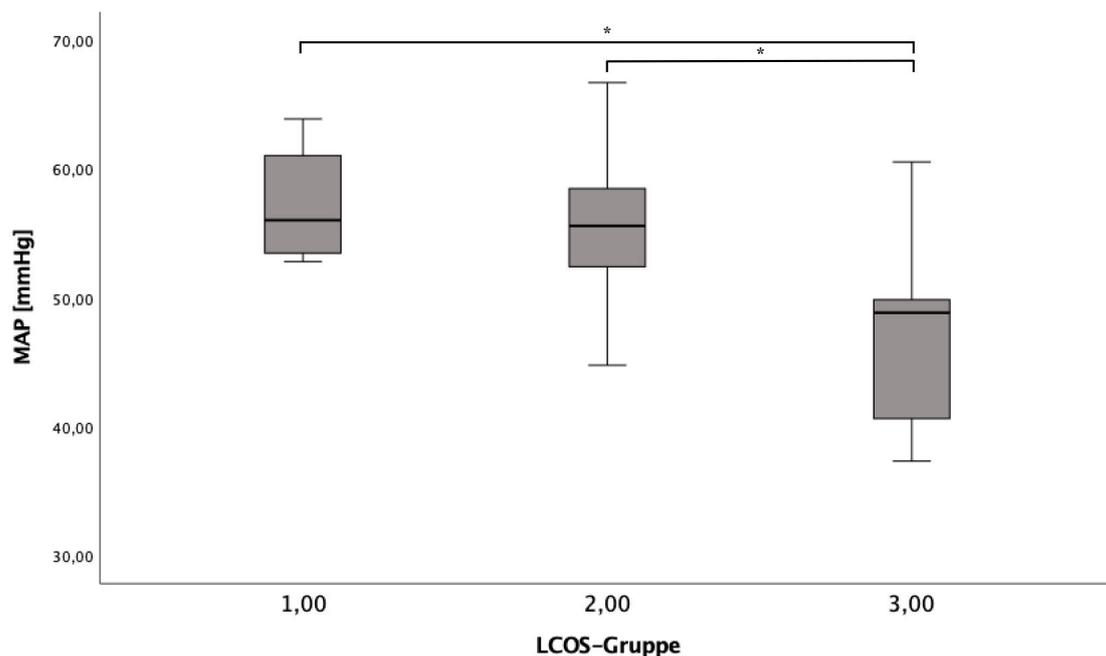
Das LLA lag bei Gruppe 1 (n = 3) bei $47,67 \pm 5,62$ mmHg, bei Gruppe 2 (n = 15) bei $46,57 \pm 5,63$ mmHg und bei Gruppe 3 (n = 6) bei $38,58 \pm 8,11$ mmHg. Gruppe 3 zeigte damit ein signifikant niedrigeres LLA als Gruppe 2 (p = 0,041). Zwischen dem LLA der Gruppen 1 und 3 (p = 0,128), sowie 1 und 2 (p = 0,959) konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.



Anmerkung: ULA: Upper Limit of Autoregulation, LCOS: Low Cardiac Output Syndrom.

Abb. 17 ULA der LCOS-Gruppen 1-3[235]

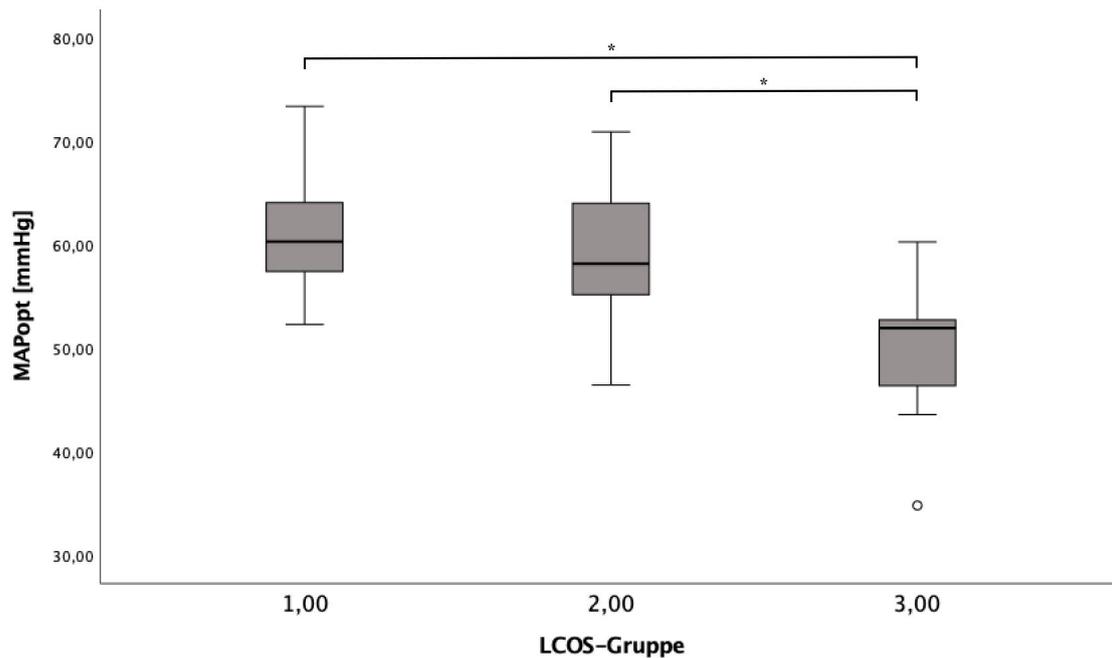
Das ULA lag bei Gruppe 1 (n = 3) bei $73,17 \pm 10,40$ mmHg, bei Gruppe 2 (n = 12) bei $70,65 \pm 9,60$ mmHg und bei Gruppe 3 (n = 4) bei $56,88 \pm 11,05$ mmHg. Das ULA der Gruppe 3 zeigte sich damit tendentiell, allerdings nicht signifikant niedriger als das ULA der Gruppe 2 (p = 0,072). Zwischen dem ULA der Gruppen 1 und 3 (p = 0,114), sowie 1 und 2 (p = 0,920) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.



Anmerkung: MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, LCOS: Low Cardiac Output Syndrom.

Abb. 18 MAP der LCOS-Gruppen 1-3^[235]

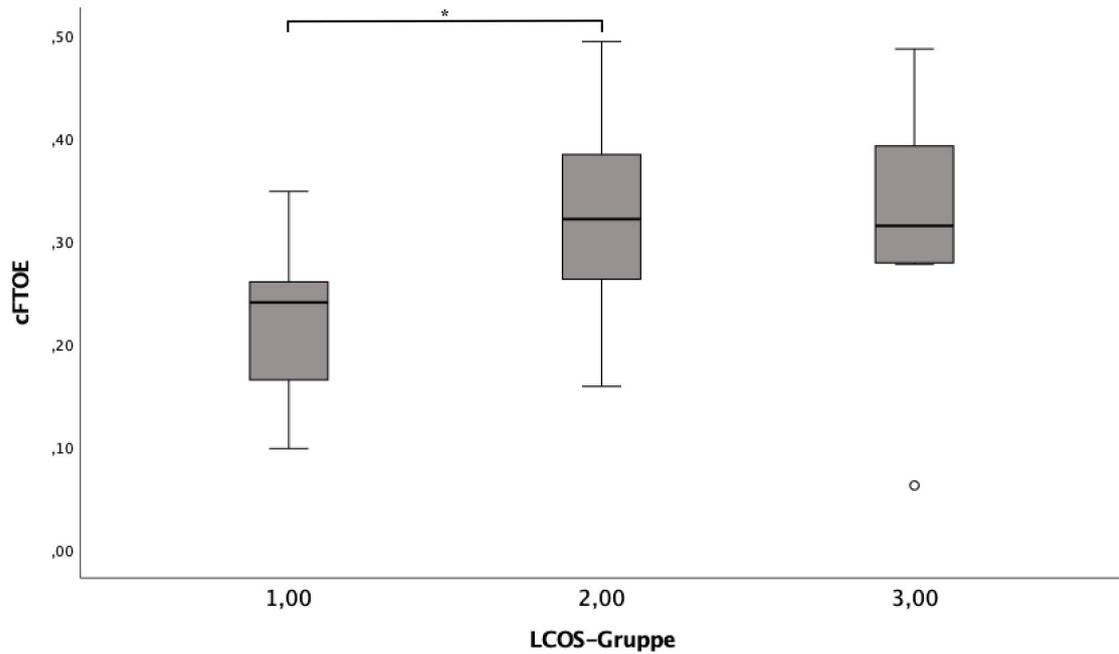
Der MAP der Gruppe 1 (n = 8) lag bei $57,23 \pm 4,23$ mmHg, der der Gruppe 2 (n = 20) bei $55,37 \pm 5,17$ mmHg und der der Gruppe 3 (n = 8) bei $47,06 \pm 7,40$ mmHg. Der MAP der Gruppe 3 war damit signifikant niedriger als der der Gruppe 2 (p = 0,003) und der der Gruppe 1 (p = 0,002). Der MAP der Gruppen 1 und 2 unterschied sich nicht signifikant (p = 0,706).



Anmerkung: MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, LCOS: Low Cardiac Output Syndrom.

Abb. 19 MAPopt der LCOS-Gruppen 1-3^[235]

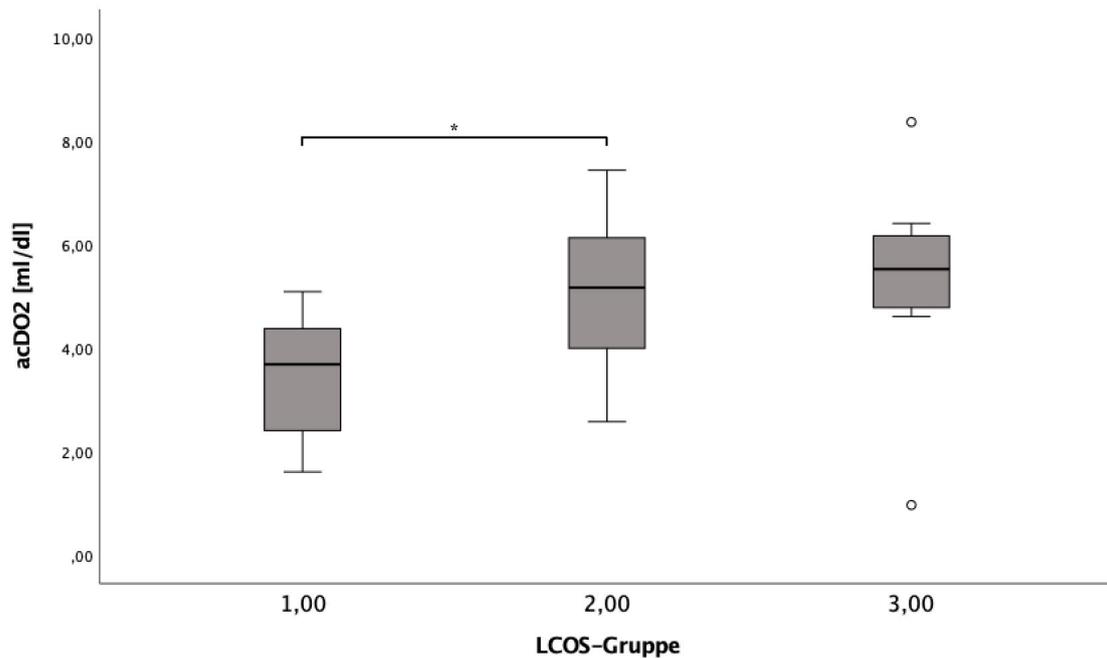
Der MAPopt der Gruppe 1 (n = 8) lag bei $61,17 \pm 6,56$ mmHg, der der Gruppe 2 (n = 16) bei $58,86 \pm 6,76$ mmHg und der der Gruppe 3 (n = 7) bei $49,31 \pm 8,12$ mmHg. Der MAPopt der Gruppe 3 war damit signifikant niedriger als der der Gruppen 1 ($p = 0,007$) und 2 ($p = 0,013$). Der MAPopt der Gruppen 1 und 2 unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,721$).



Anmerkung: LCOS: Low Cardiac Output Syndrom, cFTOE: partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion.

Abb. 20 cFTOE der LCOS-Gruppen 1-3^[235]

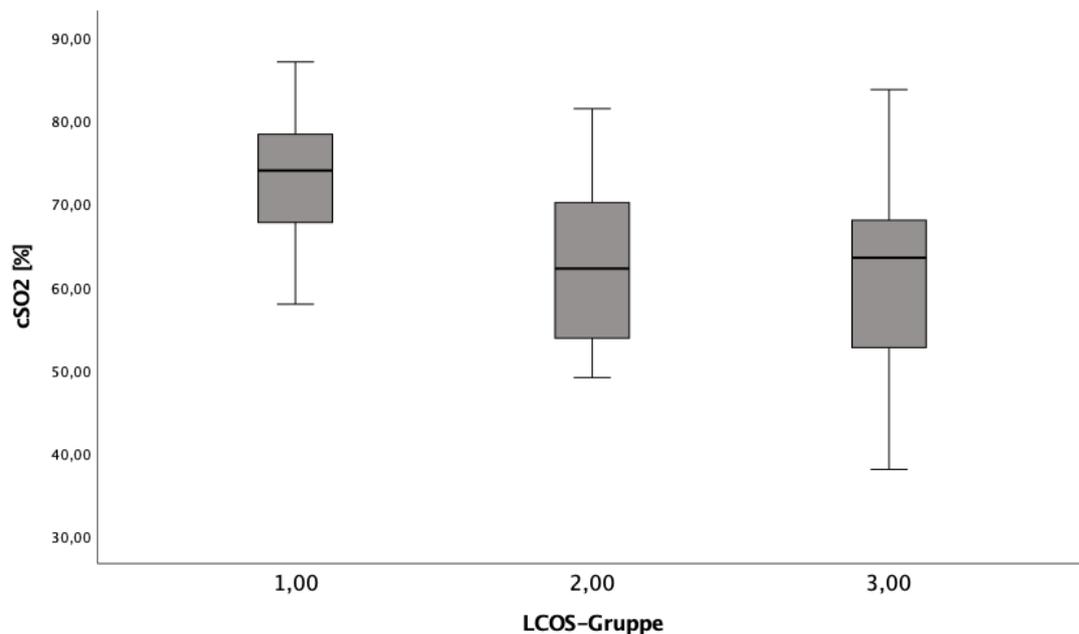
Die cFTOE der Gruppe 1 (n = 8) lag bei $0,22 \pm 0,08$, die der Gruppe 2 (n = 20) bei $0,32 \pm 0,08$ und die der Gruppe 3 (n = 8) bei $0,32 \pm 0,13$. Die cFTOE der Gruppe 1 war damit signifikant niedriger als die der Gruppe 2 (p = 0,040). Zwischen den Gruppen 1 und 3 (p = 0,134), sowie 2 und 3 (p = 0,979) konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.



Anmerkung: LCOS: Low Cardiac Output Syndrom, acDO₂: arteriozerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz.

Abb. 21 acDO₂ der LCOS-Gruppen 1-3^[235]

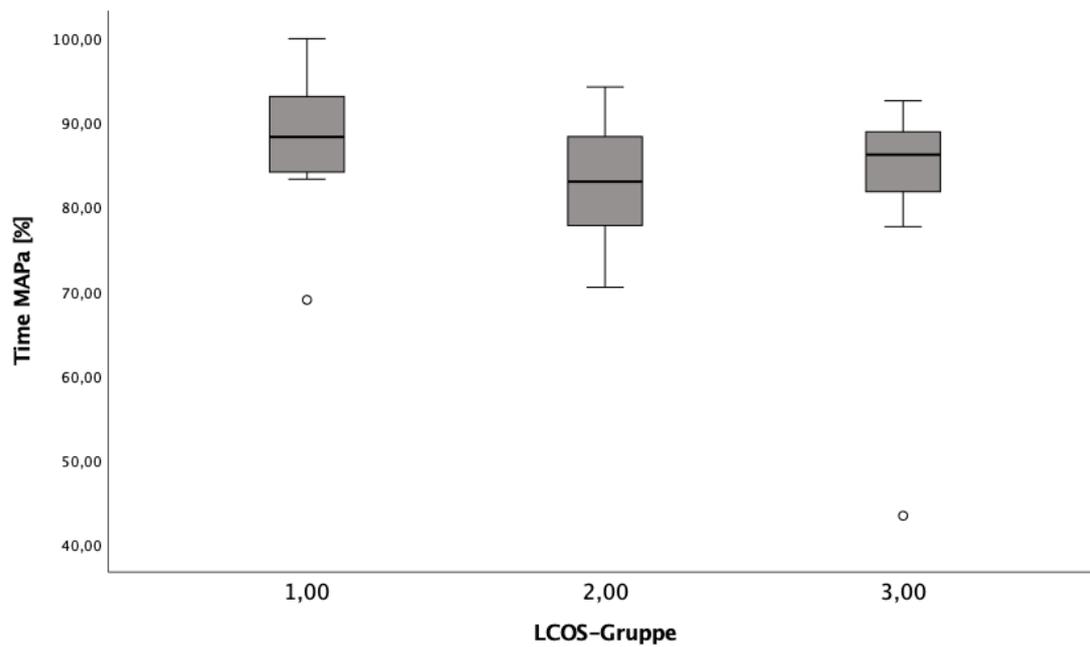
Die acDO₂ der Gruppe 1 (n = 8) lag bei $3,45 \pm 1,25$ ml/dl, die der Gruppe 2 (n = 20) bei $5,06 \pm 1,40$ ml/dl und die der Gruppe 3 (n = 8) bei $5,29 \pm 2,09$ ml/dl. Die acDO₂ der Gruppe 1 war damit signifikant niedriger als die der Gruppe 2 (p = 0,047). Zwischen den Gruppen 1 und 3 (p = 0,059), sowie 2 und 3 (p = 0,931) konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.



Anmerkung: LCOS: Low Cardiac Output Syndrom, cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung.

Abb. 22 cSO₂ der LCOS-Gruppen 1-3^[235]

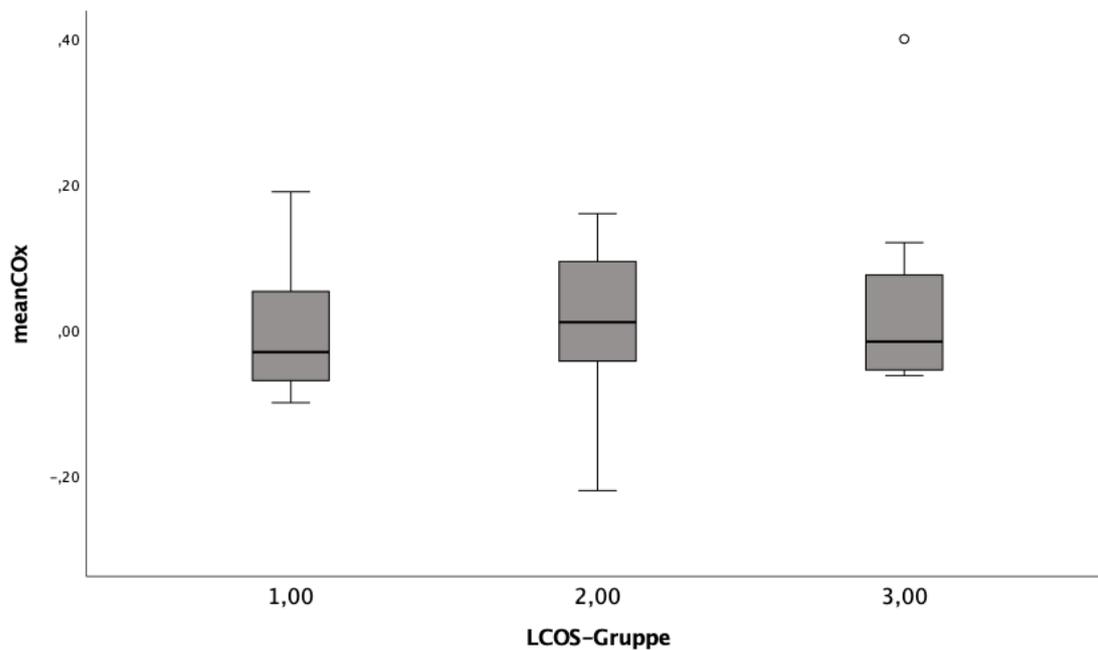
Die cSO₂ der Gruppe 1 (n = 8) lag im Mittelwert bei $73,19 \pm 9,36$ %, die der Gruppe 2 (n = 20) bei $62,30 \pm 10,16$ % und die der Gruppe 3 (n = 8) bei $61,29 \pm 13,85$ %. Die cSO₂ der Gruppe 1 war damit tendentiell, aber nicht signifikant höher als die der Gruppe 2 (p = 0,058). Zwischen den Gruppen 1 und 3 (p = 0,089), sowie 2 und 3 (p = 0,973) konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. 5 der 7 palliierten Probanden ließen sich der LCOS-Gruppe 2 zuordnen und zeigten mit $52,53 \pm 5,32$ % eine signifikant niedrigere (p = 0,009) cSO₂ als korrigierte Probanden der LCOS-Gruppe 2 (n = 15) mit $65,56 \pm 9,30$ %. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 18, S. 134.



Anmerkung: LCOS: Low Cardiac Output Syndrom, Time MAPa: autoregulierte Zeit.

Abb. 23 Time MAPa der LCOS-Gruppen 1-3^[235]

Die Time MAPa der Gruppe 1 (n = 8) lag bei $87,53 \pm 9,17$ %, die der Gruppe 2 (n = 20) bei $83,38 \pm 6,63$ % und die der Gruppe 3 (n = 8) bei $81,25 \pm 15,89$ %. Die Time MAPa der LCOS-Gruppen wies keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,343$).

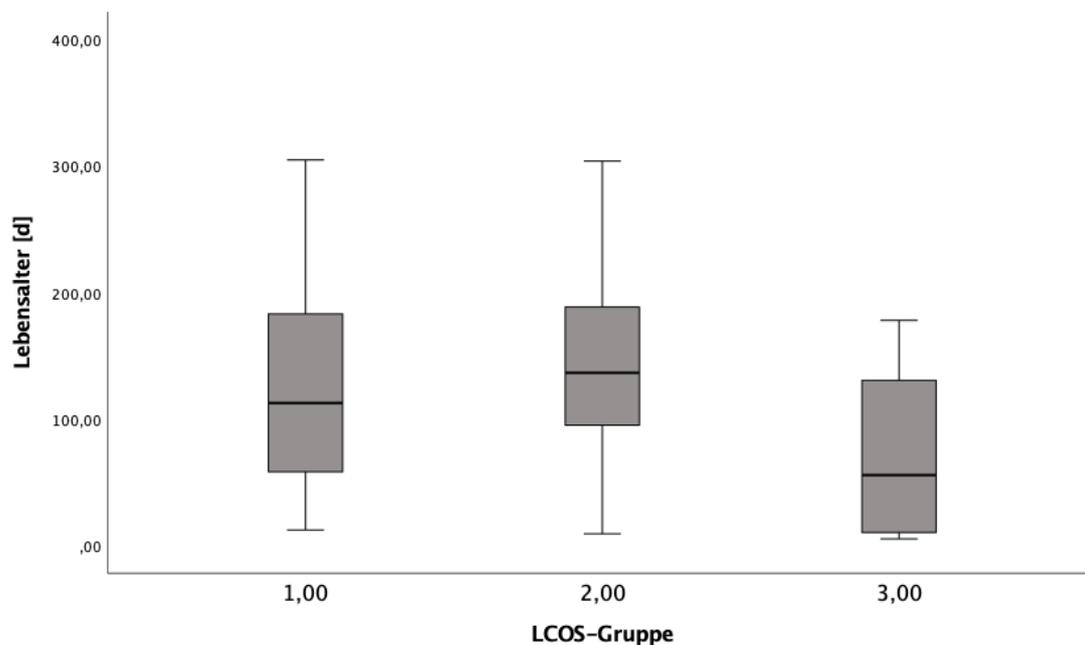


Anmerkung: LCOS: Low Cardiac Output Syndrom, meanCOx: mittlerer Cerebral Oximetry Index.

Abb. 24 MeanCOx der LCOS-Gruppen 1-3^[235]

Der meanCOx der Gruppe 1 (n = 8) lag bei $0,00 \pm 0,10$, der der Gruppe 2 (n = 20) bei $0,01 \pm 0,10$ und der der Gruppe 3 (n = 8) bei $0,04 \pm 0,16$. Der meanCOx unterschied sich zwischen den LCOS-Gruppen nicht signifikant ($p = 0,748$).

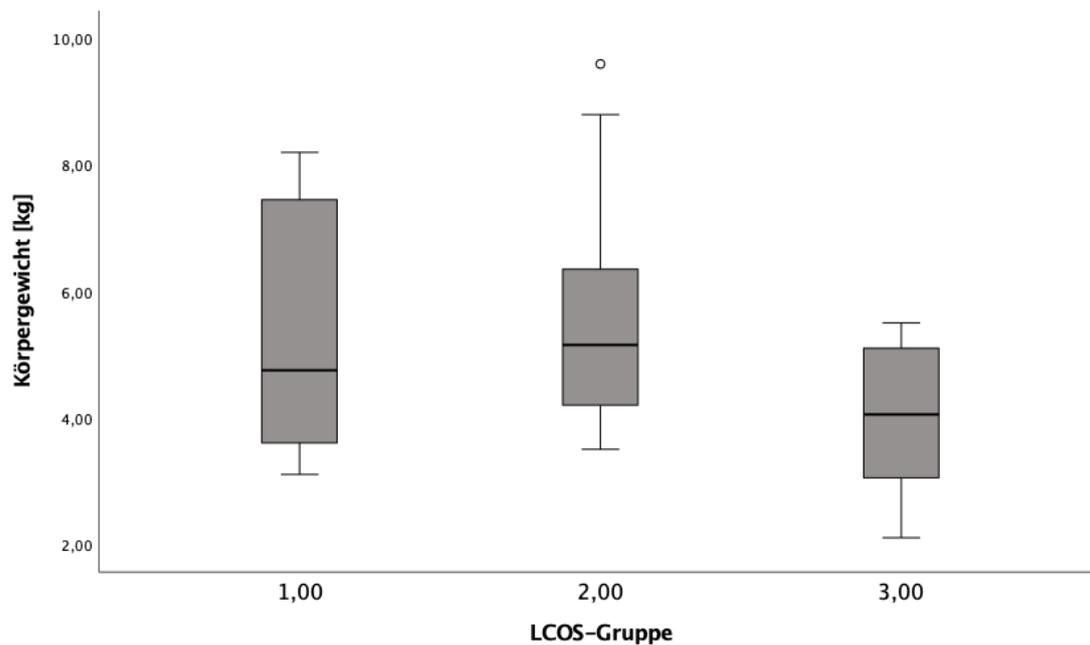
Um zu klären, ob eine Ungleichverteilung der Probanden nach Lebensalter und/ oder Körpergewicht innerhalb der LCOS-Gruppen als Ursache möglicher Unterschiede der Autoregulationsparameter zwischen den LCOS-Gruppen in Frage kommt, wurden diese beiden Faktoren getrennt nach LCOS-Gruppe untersucht. Die Daten sind präsentiert als Median (Range).



Anmerkung: LCOS: Low Cardiac Output Syndrom.

Abb. 25 Lebensalter nach LCOS-Gruppen 1-3^[235]

Das Lebensalter der LCOS-Gruppe-3-Säuglinge lag mit 55,5 (5 - 178) Tagen tendentiell, aber nicht signifikant ($p = 0,145$) unter dem der Gruppe 2 mit 136,5 (9 - 304) Tagen und Gruppe 1 mit 112,5 (12 - 305) Tagen. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 19, S. 134.

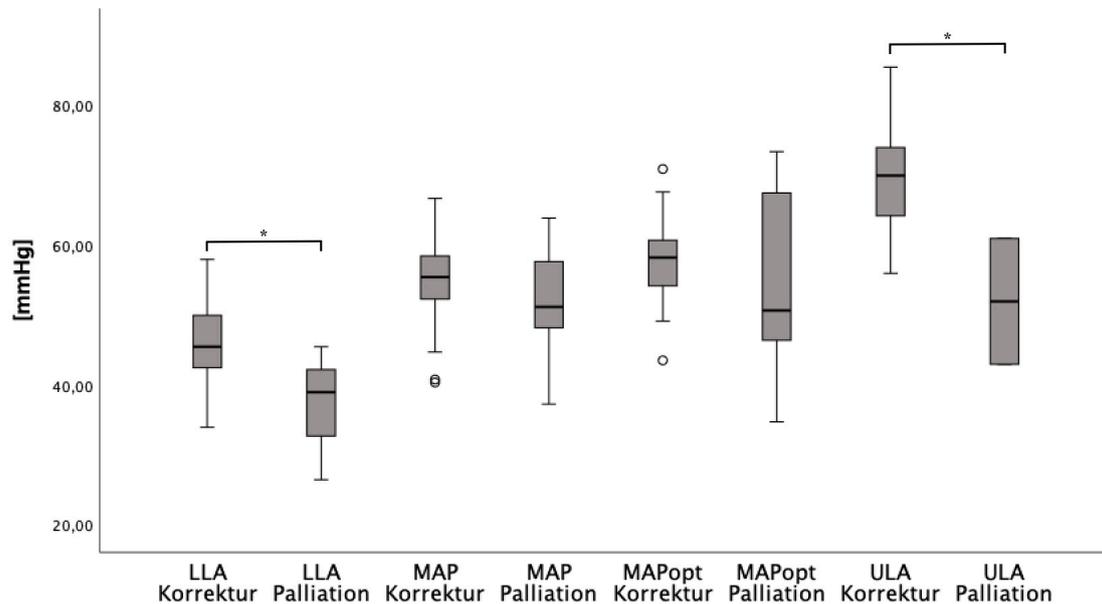


Anmerkung: LCOS: Low Cardiac Output Syndrom.

Abb. 26 Körpergewicht nach LCOS-Gruppen 1-3^[235]

Das Gewicht der LCOS-Gruppe-3-Säuglinge lag mit 4,05 (2,10 - 5,5) kg tendentiell, aber nicht signifikant ($p = 0,116$) unter dem der Gruppe 2 mit 5,15 (3,50 - 9,60) kg und Gruppe 1 mit 4,75 (3,10 - 8,2) kg. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 19, S. 134.

4.6.3 Korrektur versus Palliation



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, ULA: Upper Limit of Autoregulation.

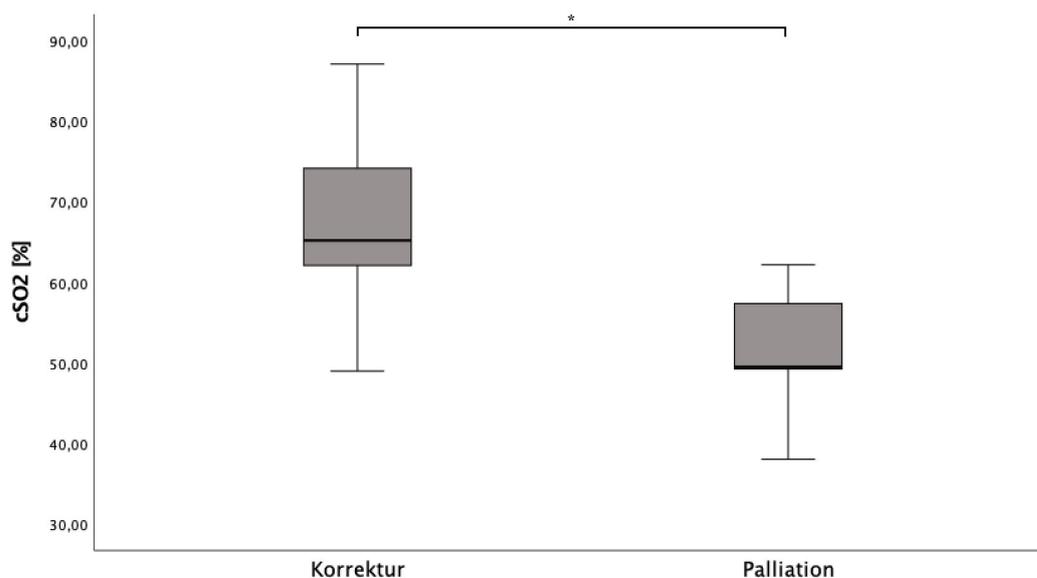
Abb. 27 Übersicht der Autoregulationsparameter nach Korrektur und Palliation^[235]

Die Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 20, S. 135.

Probanden, die sich einer kardialen Palliation unterzogen ($n = 3$) wiesen mit $37,00 \pm 9,66$ mmHg ein signifikant ($p = 0,039$) niedrigeres LLA auf als Probanden, die eine Korrektur erhielten ($n = 21$) mit $45,81 \pm 6,12$ mmHg. Bei der Beurteilung dieser Beobachtung muss einschränkend die geringe Fallzahl palliativer Patienten berücksichtigt werden. Die palliierten Patienten mit bestimmbarem LLA wiesen zudem ein tendentiell, statistisch aber nicht signifikant niedrigeres Alter ($p = 0,118$) und Körpergewicht ($p = 0,099$) auf (Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 21-22, S. 136-137).

Der MAP der korrigierten Säuglinge ($n = 29$) lag bei $54,40 \pm 6,05$ mmHg, der der palliierten Säuglinge ($n = 7$) bei $52,04 \pm 8,82$ mmHg. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,522$). Der MAPopt der korrigierten Säuglinge ($n = 27$) lag bei

58,17 ± 6,12 mmHg, der der palliierten Säuglinge (n = 6) bei 53,92 ± 14,29 mmHg. Der Unterschied war statistisch ebenfalls nicht signifikant (p = 0,505). Probanden, die sich einer kardialen Palliation unterzogen (n = 2) wiesen mit 52,00 ± 12,73 mmHg ein signifikant (p = 0,026) niedrigeres ULA auf als Probanden, die eine Korrektur erhielten (n = 17) mit 70,04 ± 9,72 mmHg. Auch hier ist die geringe Fallzahl der palliierten Patienten zu berücksichtigen.



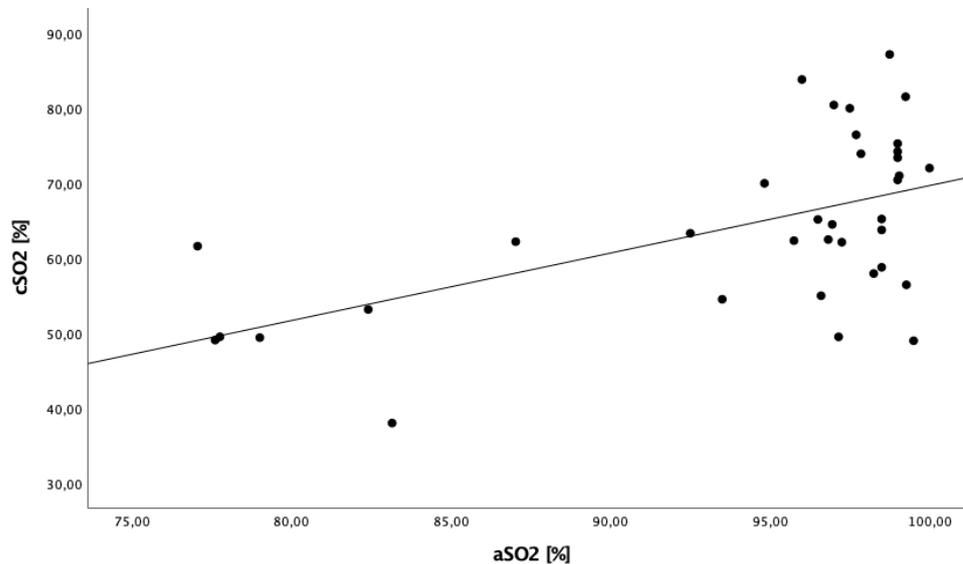
Anmerkung: cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung.

Abb. 28 cSO₂ nach Korrektur und Palliation^[235]

Probanden, die sich einer Palliation unterzogen (n = 7), zeigten mit 51,84 ± 8,31 % eine statistisch signifikant (p = 0,001) niedrigere cSO₂ als Probanden, die eine Korrektur erhielten (n = 29) mit 67,55 ± 10,16 %.

Die cFTOE unterschied sich nicht signifikant (p = 0,333) zwischen den Gruppen. Korrigierte Probanden (n = 29) lagen im Mittel bei 0,29 ± 0,11, palliierte Probanden (n = 7) bei 0,33 ± 0,08. Die acDO₂ wies ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (p = 0,247) zwischen den Gruppen auf. Der Mittelwert der korrigierten Probanden (n = 29) betrug 4,59 ± 1,65 ml/dl, der der palliierten (n = 7) 5,41 ± 1,63 ml/dl. Der meanCOx unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (p = 0,436) zwischen den Gruppen. Der Mittelwert der korrigierten Probanden (n = 29) lag bei 0,02 ± 0,11, der der palliierten (n

= 7) bei $-0,02 \pm 0,11$. Die Time MAPa zeigte ebenfalls keinen signifikanten ($p = 0,969$) Unterschied zwischen den Gruppen. Korrigierte Probanden ($n = 29$) lagen bei $83,80 \pm 10,28 \%$, palliierte ($n = 7$) bei $83,89 \pm 8,17 \%$.



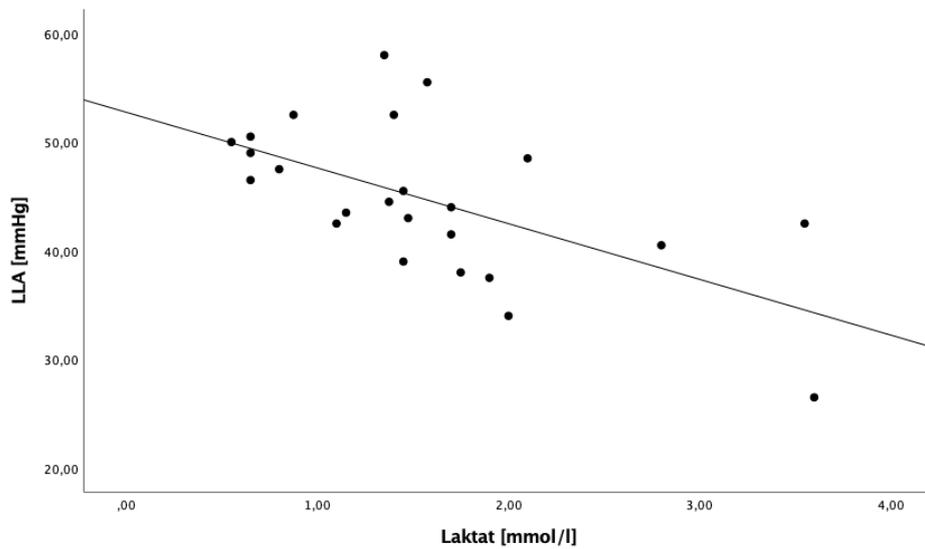
Anmerkung: cSO₂: zerebrale Sauerstoffsättigung, aSO₂: arterielle Sauerstoffsättigung.

Abb. 29 Korrelation von cSO₂ und aSO₂ ($p = 0,000$, $r = 0,557$)^[235]

Die aSO₂ ($n = 36$) korrelierte signifikant positiv ($p = 0,000$, $r = 0,557$) mit der cSO₂ ($n = 36$). acDO₂ ($n = 36$, $p = 0,344$, $r = -0,162$), LLA ($n = 24$, $p = 0,089$, $r = 0,355$), ULA ($n = 19$, $p = 0,051$, $r = 0,453$), MAPopt ($n = 33$, $p = 0,107$, $r = 0,286$), Time MAPa ($n = 36$, $p = 0,820$, $r = 0,039$), MAP ($n = 36$, $p = 0,174$, $r = 0,232$), cFTOE ($n = 36$, $p = 0,360$, $r = -0,157$) und meanCOx ($n = 36$, $p = 0,447$, $r = 0,131$) wiesen keine signifikante Korrelation mit der aSO₂ auf.

4.6.4 Laktat

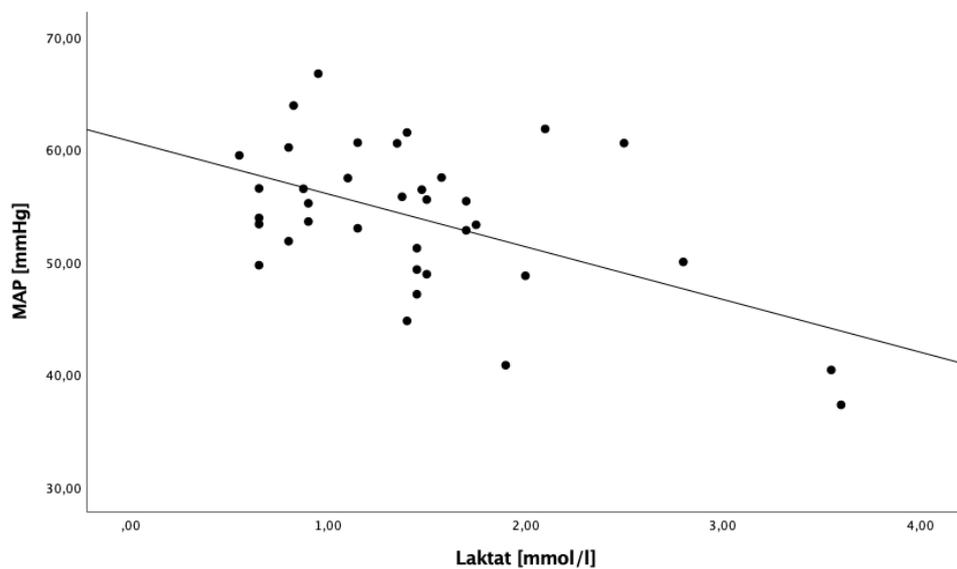
Der Laktatspiegel wurde aus einer arteriellen Blutgasanalyse zu Beginn und Ende der Messung erhoben und ein Mittelwert gebildet. Als Referenzbereich wurde ein Bereich von 0,5–1,4 mmol/l für Neugeborene ab dem 7. Lebenstag und von 0,9–1,8 mmol/l für Säuglinge im Alter von über einem Monat angenommen.^[226] Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 23-25, S. 137-138.



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation.

Abb. 30 Korrelation von LLA und Laktat ($p = 0,003$, $r = -0,590$)^[235]

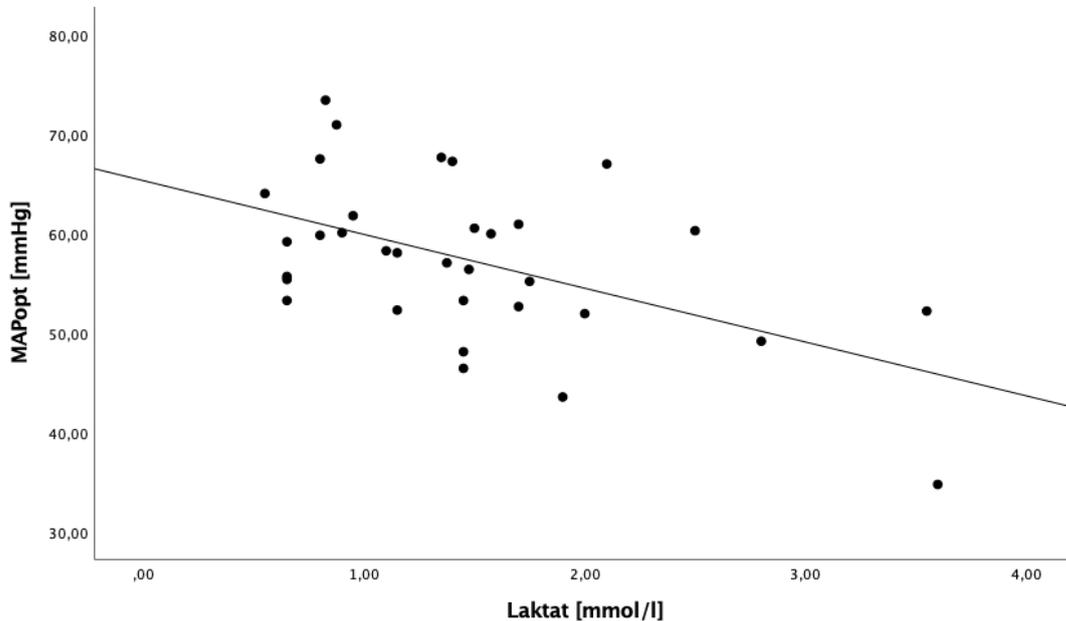
LLA ($n = 24$) und Laktatspiegel ($n = 36$) korrelieren signifikant negativ ($p = 0,003$, $r = -0,590$). ULA ($n = 19$) und Laktatspiegel ($n = 36$) korrelieren nicht signifikant ($p = 0,180$, $r = -0,324$).



Anmerkung: MAP: mittlerer arterieller Blutdruck.

Abb. 31 Korrelation von LLA [in mmHg] und MAP [in mmHg] ($p = 0,001$, $r = -0,520$)^[235]

MAP (n = 36) und Laktatspiegel (n = 36) korrelieren signifikant negativ ($p = 0,001$, $r = -0,520$).



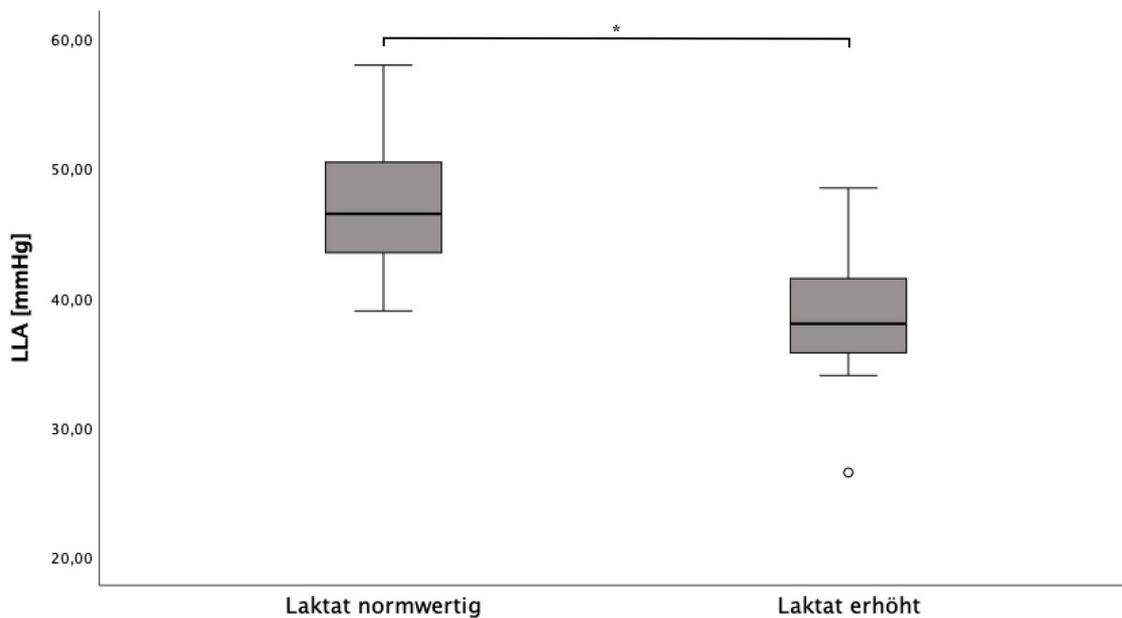
Anmerkung: MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Abb. 32 Korrelation von Laktat und MAPopt ($p = 0,002$, $r = -0,510$)^[235]

MAPopt (n = 33) und Laktat (n = 36) korrelieren signifikant negativ ($p = 0,002$, $r = -0,510$).

Time MAPa (n = 36, $p = 0,130$, $r = 0,260$), cSO₂ (n = 36, $p = 0,817$, $r = 0,040$), cFTOE (n = 36, $p = 0,284$, $r = -0,184$), acDO₂ (n = 36, $p = 0,417$, $r = 0,139$) und meanCOx (n = 36, $p = 0,153$, $r = -0,243$) korrelierten nicht signifikant mit dem Laktatspiegel.

Ein Überschreiten des altersabhängigen Referenzbereichs trat bei 8 der 36 Probanden (22,22 %) auf.



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation.

Abb. 33 LLA bei normwertigem und erhöhtem Laktat^[235]

Säuglinge, die den für sie geltenden Referenzbereich des Laktatwertes überschritten (n = 7), wiesen mit $38,21 \pm 6,89$ mmHg ein signifikant niedrigeres LLA ($p = 0,002$) auf als Probanden mit normwertigem Laktatspiegel (n = 17) mit $47,38 \pm 5,22$ mmHg.

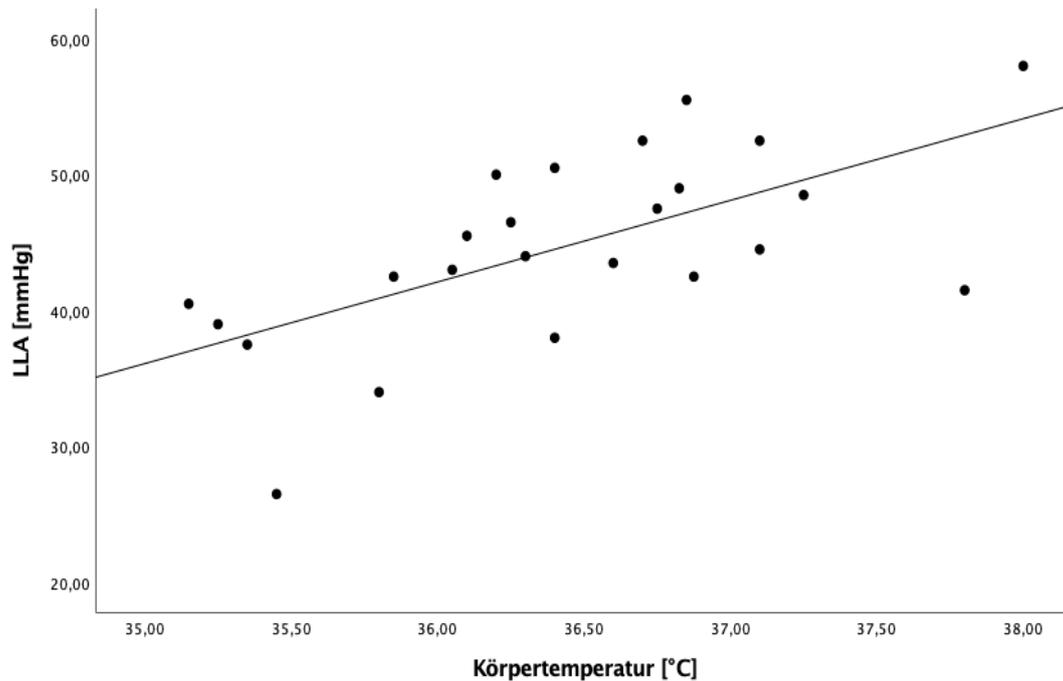
Probanden mit erhöhten Laktatwerten (n = 8) zeigten zudem mit $49,84 \pm 7,10$ mmHg einen signifikant ($p = 0,014$) niedrigeren MAP als Probanden mit normwertigem Laktatspiegel (n = 17) mit $56,48 \pm 6,17$ mmHg.

Der MAPopt war bei Probanden (n = 8) mit erhöhtem Laktatspiegel mit $51,76 \pm 9,85$ mmHg ebenfalls signifikant niedriger ($p = 0,021$) als bei Probanden mit normwertigem Laktatspiegel (n = 17), die bei $59,20 \pm 6,68$ mmHg lagen.

Time MAPa ($p = 0,341$), cSO₂ ($p = 0,445$), ULA ($p = 0,584$), meanCOx ($p = 0,210$), cFTOE ($p = 0,390$) und acDO₂ ($p = 0,366$) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (s. Anhang Tab. 24, 138).

4.6.5 Körpertemperatur

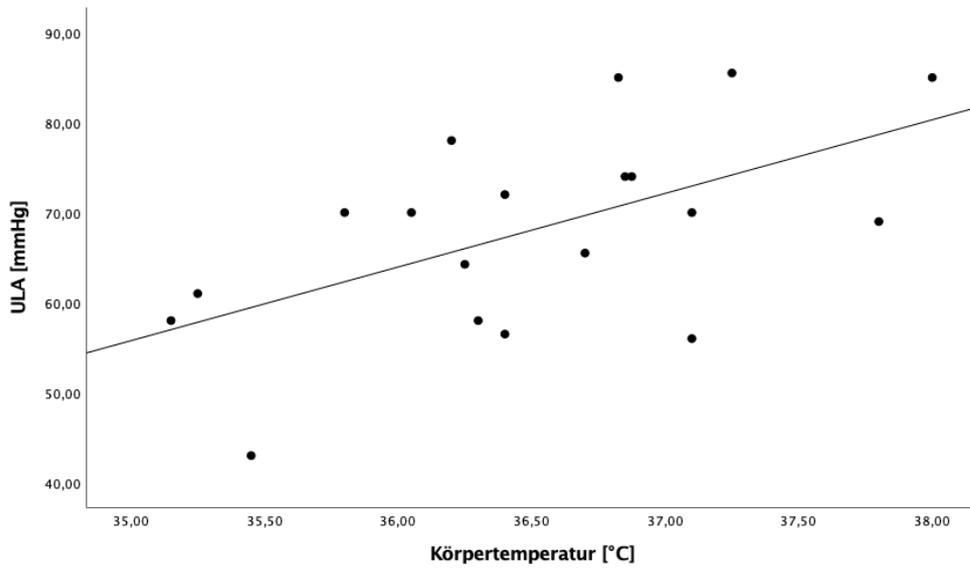
Die Körpertemperatur wurde zu Beginn und Ende der Messung rektal gemessen und ein Mittelwert gebildet. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 26, S. 140.



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation.

Abb. 34 Korrelation von LLA und Temperatur ($p = 0,001$, $r = 0,639$)^[235]

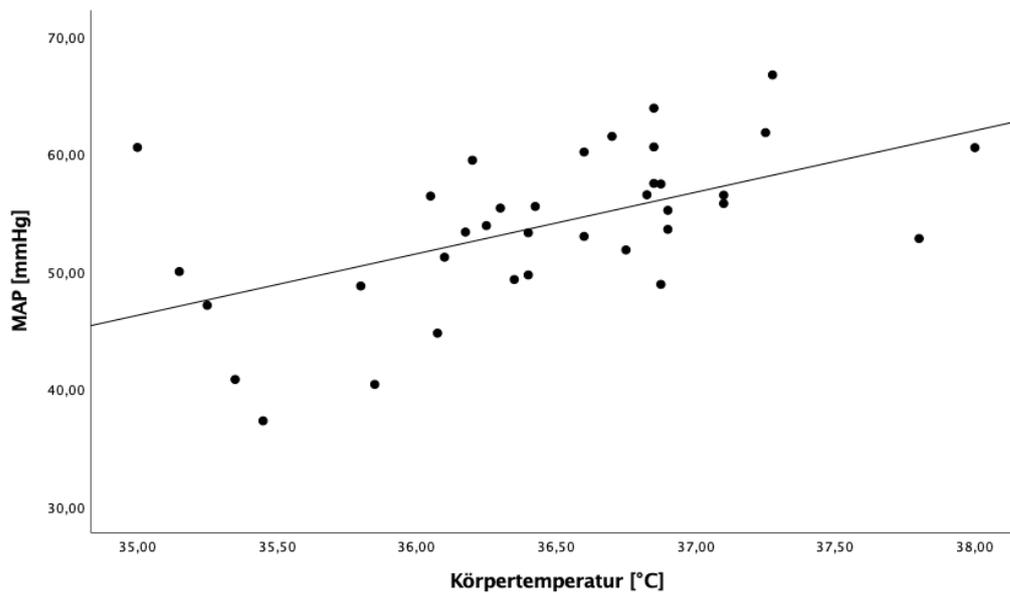
LLA ($n = 24$) und Temperatur ($n = 36$) korrelierten signifikant positiv ($p = 0,001$, $r = 0,639$).



Anmerkung: ULA: Upper Limit of Autoregulation.

Abb. 35 Korrelation von ULA und Temperatur ($p = 0,011$, $r = 0,572$)^[235]

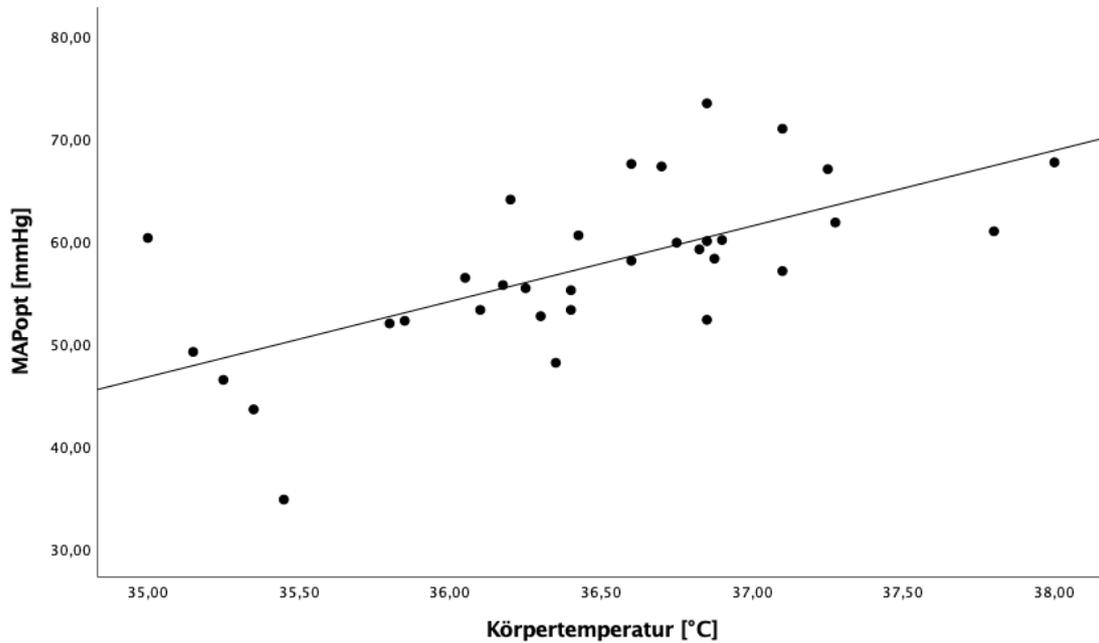
ULA ($n = 19$) und Temperatur ($n = 36$) korrelierten signifikant positiv ($p = 0,011$, $r = 0,572$).



Anmerkung: MAP: mittlerer arterieller Blutdruck.

Abb. 36 Korrelation von MAP und Temperatur ($p = 0,000$, $r = 0,551$)^[235]

MAP (n = 36) und Temperatur (n = 36) korrelierten signifikant positiv (p = 0,000, r = 0,551).



Anmerkung: MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck.

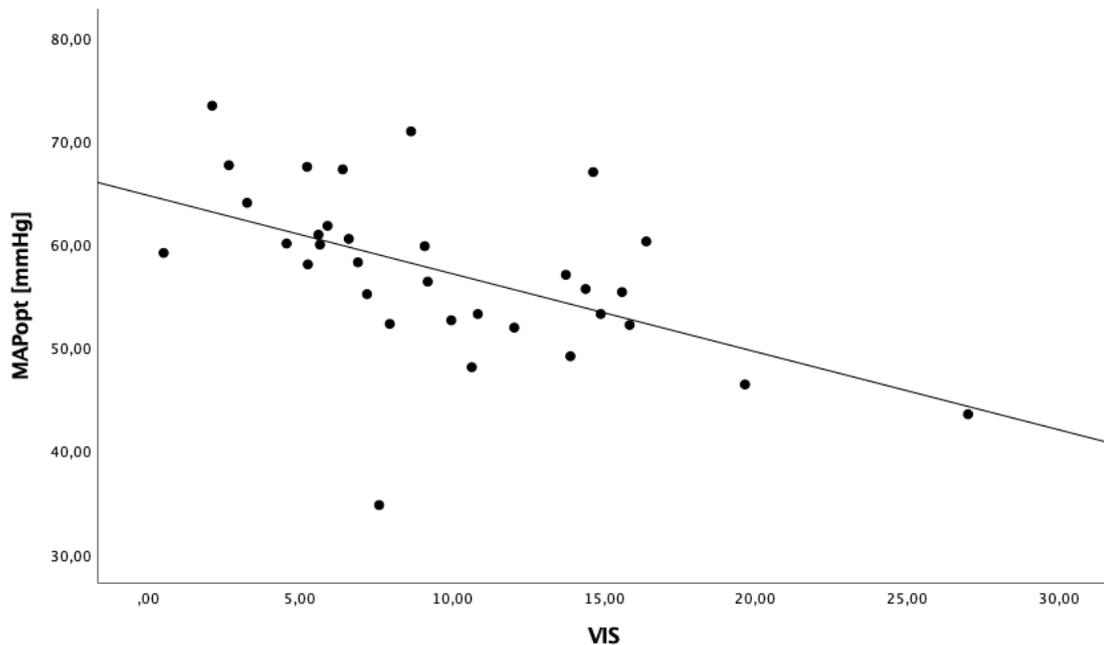
Abb. 37 Korrelation von MAPopt und Temperatur (p = 0,000, r = 0,651)^[235]

MAPopt (n = 33) und Temperatur (n = 36) korrelierten signifikant positiv (p = 0,000, r = 0,651).

Time MAPa (n = 36, p = 0,671, r = 0,073), cSO₂ (n = 36, p = 0,143, r = 0,249), cFTOE (n = 36, p = 0,618, r = -0,086), acDO₂ (n = 36, p = 0,390, r = -0,148) und meanCOx (n = 36, p = 0,745, r = -0,056) korrelierten nicht signifikant mit der Körpertemperatur.

4.6.6 VIS (Vasoactive-Inotropic-Score)

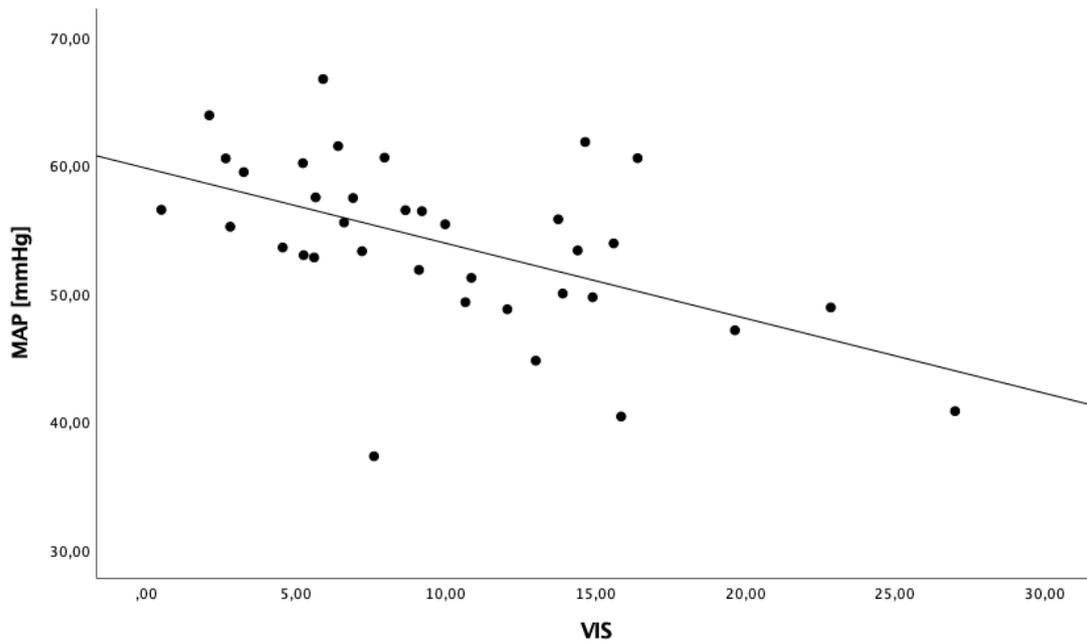
Der VIS wurde aus den verabreichten Dosen inotropischer und vasoaktiver Medikamente zu Beginn und Ende der Messung berechnet und ein Mittelwert gebildet. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 27, S. 140.



Anmerkung: VIS: Vasoactive Inotropic Score.

Abb. 38 Korrelation von MAPopt und VIS ($p = 0,002$, $r = -0,530$)^[235]

MAPopt ($n = 33$) und VIS zeigten eine signifikant negative Korrelation ($p = 0,002$, $r = -0,530$).



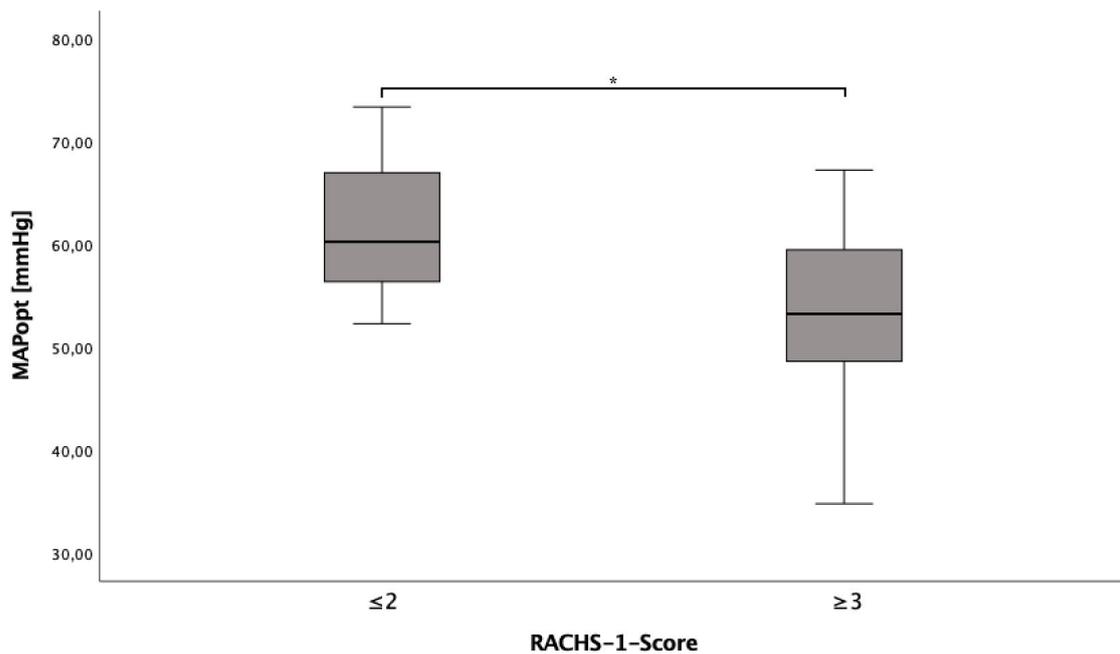
Anmerkung: VIS: Vasoactive Inotropic Score, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck.

Abb. 39 Korrelation von MAP und VIS ($p = 0,001$, $r = -0,531$)^[235]

MAP ($n = 36$) und VIS zeigten ebenfalls eine signifikant negative Korrelation ($p = 0,001$, $r = -0,531$). $acDO_2$, cSO_2 , LLA, ULA, Time MAPa, cFTOE und meanCOx korrelierten nicht signifikant mit der Höhe des VIS (s. Anhang: Tab 27, S.140).

4.6.7 RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery)-1-Score

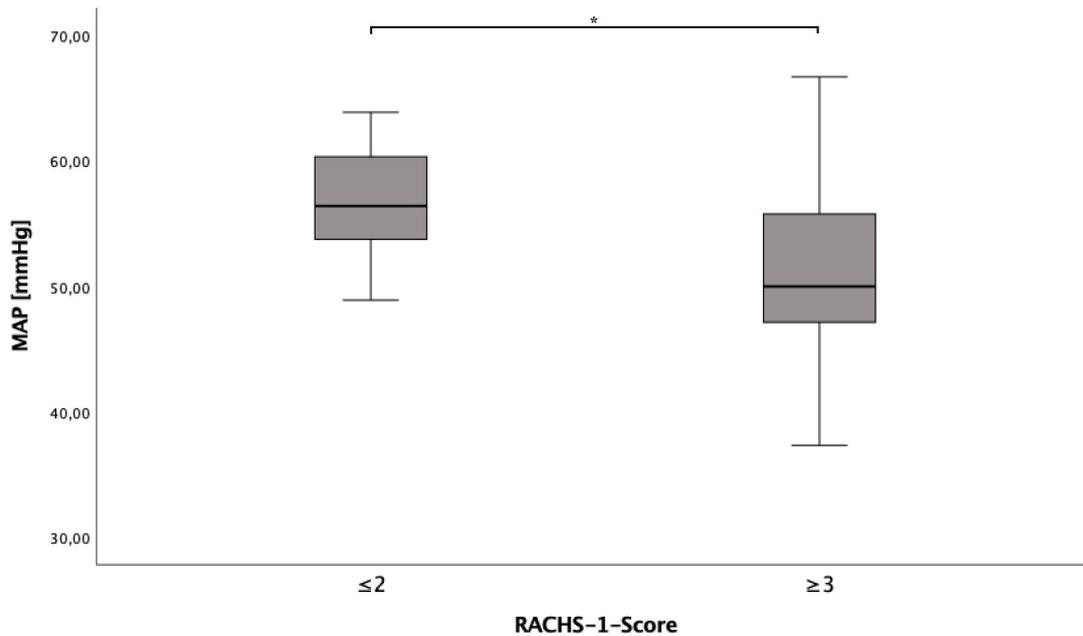
Aufgrund geringer Fallzahlen einzelner RACHS-1-Score Werte wurden 2 Gruppen gebildet und so Säuglinge mit RACHS-1-Score von ≤ 2 mit Säuglingen mit RACHS-1-Score von ≥ 3 verglichen. Keiner der eingeschlossenen Probanden wies einen RACHS-1-Score von 1 auf. Die Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung. Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 28, S. 141.



Anmerkung: RACHS-1-Score: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1-Score, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Abb. 40 MAPopt nach RACHS-1-Gruppen^[235]

Der MAPopt der Probanden mit RACHS-1-Score ≤ 2 ($n = 17$) lag mit $61,24 \pm 6,26$ mmHg statistisch signifikant ($p = 0,007$) über dem der Probanden mit RACHS-1-Score ≥ 3 ($n = 16$) mit $53,31 \pm 7,91$ mmHg.



Anmerkung: RACHS-1-Score: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1-Score, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck.

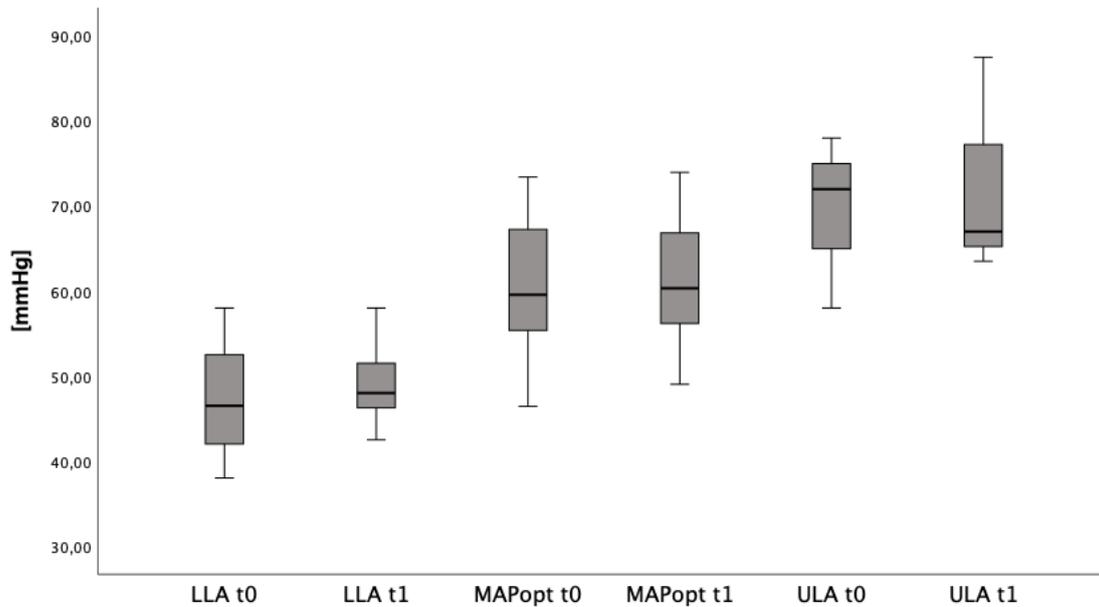
Abb. 41 MAP nach RACHS-1-Gruppen^[235]

Der MAP der Probanden mit RACHS-1-Score ≤ 2 ($n = 19$) lag mit $56,80 \pm 3,85$ mmHg statistisch signifikant ($p = 0,003$) über dem der Probanden mit RACHS-1-Score ≥ 3 ($n = 17$) mit $50,74 \pm 1,85$ mmHg.

LLA, ULA, TimeMAPa, cSO₂, cFTOE, acDO₂ und meanCOx unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (s. Anhang: Tab. 28, S. 141).

4.7 Postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter

Sofern im postoperativen Verlauf für einen Probanden zwei Messwerte der Autoregulationsparameter erhoben werden konnten, wurden diese im Folgenden miteinander verglichen. Die Daten sind präsentiert als Median (Range). Vollständige statistische Auswertung: vgl. Anhang Tab. 29, S. 142.



Anmerkung: LLA: Lower Limit of Autoregulation, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, ULA: Upper Limit of Autoregulation, t0: Messzeitpunkt 1, t1: Messzeitpunkt 2.

Abb. 42 Autoregulationsparameter zu den Messzeitpunkten t0 und t1 [235]

Das LLA (n = 7) lag zum ersten Messzeitpunkt (t0) bei 46,50 (38,00 - 58,00) mmHg, zum zweiten Messzeitpunkt (t1) bei 48,00 (43,00 - 58,00) mmHg. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,661). Das ULA (n = 3) betrug bei t0 72,00 (58,00 - 78,00) mmHg, bei t1 67,00 (63,50 - 87,50) mmHg. Der Unterschied war bei geringer Fallzahl statistisch nicht signifikant (p = 0,285). Der MAPopt (n = 18) lag bei t0 bei 59,57 (46,00 - 73,00) mmHg (Median), bei t1 bei 60,33 (49,00 - 74,00) mmHg. Auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,616).

Die cFTOE (n = 36) lag zum Zeitpunkt t0 bei 0,32 (0,04 - 0,58), zum Zeitpunkt t1 bei 0,32 (0,04 - 0,49). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,718). Die

acDO₂ (n = 36) lag zum Zeitpunkt t₀ bei 5,01 (0,86 - 10,09) ml/dl, zum Zeitpunkt t₁ bei 4,64 (0,69 - 8,08) ml/dl. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,120). Die cSO₂ (n = 36) lag zum Zeitpunkt t₀ bei 65,00 (41,00 - 94,00) %, zum Zeitpunkt t₁ bei 65,50 (47,00 - 91,00) %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,959).

4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden 36 Patienten im Alter von 126 (5 - 305) Tagen, 18 davon Jungen und 18 Mädchen, eingeschlossen. 7 der 36 Säuglinge wurden palliiert, 29 korrigiert. 22,2 % der Probanden wiesen ein genetisches Syndrom auf. Der RACHS-1-Score betrug im Median 2 (2 - 6), der VIS-Score 8,86 (0,50 - 27,00) und der LCOS-Score 2 (1 - 3).

Die Feasability der Autoregulationsmessung wurde untersucht. Stabile NIRS-Werte konnten bei allen Probanden generiert werden. Eine U-Kurve konnte in 91,67 %, ein LLA in 69,44 %, ein ULA in 52,78 % und ein MAPopt in 91,67 % der Fälle definiert werden. Probanden, bei denen U-Kurve/ MAPopt, LLA oder ULA definierbar waren, wiesen tendentiell, statistisch aber nicht signifikant längere Messdauern auf als Probanden, bei denen der entsprechende Parameter nicht erhoben werden konnte.

Die postoperativen mittels NIRS und invasiver arterieller Blutdruckmessung bestimmbaren Autoregulationsparameter wurden erhoben. Das LLA lag im Median bei 44,25 mmHg, der MAP bei 54,65 mmHg, der MAPopt bei 58,06 mmHg und das ULA bei 70,00 mmHg. Die Time MAPa lag im Mittel bei $83,82 \pm 9,79\%$. Im Mittel unterschritt der MAP das LLA in $12,64 \pm 17,39\%$ der Zeit und überschritt das ULA in $8,19 \pm 14,31\%$ der Zeit. Die cSO_2 betrug im Median 63,62 %, die $cFTOE$ 0,30, die $acDO_2$ 4,89 ml/dl und der $meanCOx$ -0,0006.

Die Zusammenhänge der Autoregulationsparameter mit den erfassten klinischen Parametern wurden untersucht. LLA, MAPopt und MAP korrelierten signifikant positiv mit dem Lebensalter in Tagen, dem Körpergewicht und der Körperoberfläche. Bei den Probanden unter 6 Monaten betrug der Median des LLA 43,50 mmHg, des MAP 53,30 mmHg, des MAPopt 55,68 mmHg und des ULA 70,00 mmHg. Bei den Probanden im Alter über 6 Monate betrug der Median des LLA 52,50 mmHg, des MAP 57,50 mmHg, des MAPopt 64,65 mmHg und des ULA 69,00 mmHg. LLA, MAP und MAPopt waren bei den Säuglingen über 6 Monaten damit signifikant höher als bei den Säuglingen jünger als 6 Monaten. Das LLA lag in 91,67 % der Fälle über den von Rhondali et al empfohlenen unteren Blutdruckgrenzen ($> 33 \text{ mmHg} \leq 6 \text{ Monate}$ und $> 43 \text{ mmHg} > 6 \text{ Monate}$).^[176]

Dem modifizierten LCOS-Score nach Ulate et al. (s. Kapitel 3.7.3) zufolge wiesen 22,2 % der Probanden kein LCOS auf, 55,6 % zeigten eine LCOS-Gefährdung und 22,2 % ein manifestes LCOS. Die nach unserer LCOS-Definition LCOS-Gruppe 3 (manifestes LCOS) zugeteilten Säuglinge wiesen ein signifikant niedrigeres LLA auf als Säuglinge mit LCOS-Gefährdung (Gruppe 2). Gruppe 3 wies zudem einen signifikant niedrigeren MAP und MAPopt als Gruppe 1 (kein LCOS, keine LCOS-Gefährdung) und Gruppe 2 auf. Die LCOS-Gruppe-3-Säuglinge waren tendentiell, statistisch aber nicht signifikant jünger und leichter als Probanden der Gruppen 1 und 2. Die cFTOE und die acDO₂ der Gruppe 1 waren signifikant niedriger als die der Gruppe 2. Time MAPa, meanCOx und cSO₂ der LCOS-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. 5 der 7 palliierten Probanden ließen sich der LCOS-Gruppe 2 zuordnen und zeigten eine signifikant niedrigere cSO₂ als korrigierte Probanden der LCOS-Gruppe 2.

Probanden, die eine Palliation erhielten, zeigten bei geringer Fallzahl ein signifikant niedrigeres LLA und ULA und eine signifikant niedrigere cSO₂ als korrigierte Patienten. MeanCOx, Time MAPa, acDO₂ und cFTOE unterschieden sich nicht signifikant zwischen korrigierten und palliierten Probanden.

Der Laktat-Spiegel korrelierte signifikant negativ mit dem LLA, MAP und MAPopt. Ein Überschreiten des altersabhängigen Referenzbereichs trat bei 22,2 % der Probanden auf. Säuglinge, die den Referenzbereich überschritten, wiesen ein signifikant niedrigeres LLA, MAP, und MAPopt auf. Time MAPa, cSO₂, ULA, meanCOx, cFTOE und acDO₂ unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Die Körpertemperatur korrelierte signifikant positiv mit LLA, ULA, MAP und MAPopt. Eine Korrelation mit Time MAPa, meanCOx, cFTOE und acDO₂ konnte nicht gezeigt werden.

MAPopt und MAP zeigten eine signifikant negative Korrelation mit dem VIS-Score. Eine Korrelation mit LLA, ULA, cSO₂, Time MAPa, meanCOx, cFTOE und acDO₂ konnte nicht gezeigt werden.

Der MAP und MAPopt der Säuglinge mit geringerem RACHS-1-Score (≤ 2) lag statistisch signifikant über dem der Säuglinge mit höherem RACHS-1-Score (≥ 3). Ein

signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte für LLA, ULA, cSO_2 , Time MAPa, meanCOx, cFTOE und $acDO_2$ nicht gezeigt werden.

Eine Kinetik des LLA, ULA, MAPopt, der cFTOE, $acDO_2$ und cSO_2 zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt konnte ebenfalls nicht gezeigt werden.

5. Diskussion

1,08 % der Neugeborenen in Deutschland kommen mit einem Herzfehler zur Welt.^[127] Dank einer verbesserten Diagnostik und Therapie hat sich in den letzten Jahrzehnten die Lebenserwartung dieser Patienten erheblich verbessert.^[105] Umso wichtiger wird in diesem Zusammenhang die Prävention möglicher Langzeitfolgen der kardiologischen Grunderkrankung, wie beispielsweise neurologischen Schädigungen. In der vorliegenden Studie wurde versucht, für die untersuchten Säuglinge im Alter bis 12 Monate mittels nahinfrarotspektroskopisch ermitteltem COx in der frühen postoperativen Phase nach Eingriffen unter Anwendung eines CPB Blutdruckbereiche zu definieren, in denen die CA intakt und damit das Risiko zerebraler Hypo- und Hyperoxien am geringsten ist. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang verschiedener klinischer Parameter, wie dem Patientenalter, dem Körpergewicht, der Körperoberfläche, einem möglichen LCOS, dem Laktatspiegel, der Körpertemperatur und der Art des Eingriffs mit den Parametern der CA untersucht, um mögliche Einflussfaktoren auf die CA zu identifizieren. Zudem wurde evaluiert, ob sich in dieser frühen postoperativen Phase eine Kinetik der Autoregulationsparameter zeigt. Die zentrale Beobachtung dieser Studie ist eine signifikante, positive Korrelation des LLA mit dem Lebensalter und damit eine Altersabhängigkeit des LLA. Eine postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter konnte nicht gezeigt werden.

5.1 Feasability des Autoregulationsmonitorings mittels COx

In der vorliegenden Studie konnten stabile NIRS-Werte bei allen Säuglingen generiert werden. Eine U-Kurve der zerebralen Autoregulation und damit ein MAPopt konnte bei 91,67 % (33 von 36) der Probanden definiert werden. Ein LLA konnte in 66,67 % (24 von 36), ein ULA in 52,78 % (19 von 36) der Fälle ermittelt werden. Grundvoraussetzung der Identifikation der individuellen Autoregulationsgrenzen sind Blutdruckschwankungen über eine suffiziente Zeitdauer, die, angezeigt durch einen positiver werdenden COx, in einer gestörten Autoregulation resultieren.

Dass in der vorliegenden Studie ein LLA nur in rund zwei Drittel und ein ULA nur in ca. der Hälfte der Fälle definiert werden konnte, könnte demzufolge daran liegen, dass die Säuglinge unter engmaschiger intensivmedizinischer Überwachung und Therapie postoperativ einen so stabilen Blutdruck aufwiesen, dass die zur Definition des autoregulierten Bereichs nötigen Blutdruckschwankungen in dieser Phase ausblieben. Die Definierbarkeit dieser Autoregulationsparameter variiert in anderen Studien, mutmaßlich beeinflusst von multiplen Faktoren, wie der vorliegenden Grunderkrankung, der klinischen Situation, dem Patientenalter etc. teils erheblich. Brady et al. konnten beispielsweise bei CHD-Kindern im Alter von 56.7 ± 65 Monaten, während diese sich unter Anwendung eines CPB einer Herzfehlerkorrektur unterzogen, mittels COx in 77 % (42 von 54) der Fälle ein LLA definieren.^[32] Ein möglicher Grund dafür, dass in der vorliegenden Studie das LLA etwas seltener definiert werden konnte, könnten die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume sein. Während Brady et al. die durch den CPB geprägte Phase mit extremer kardiovaskulärer Instabilität und dem perioperativ höchsten Risiko einer kritischen Hypotension^[117] erfasste, wurde in der vorliegenden Studie die postoperative Situation der Patienten nach Verlegung auf Intensivstation bei möglicherweise bereits stabilerer Kreislaufsituation untersucht. Blutdruckschwankungen, die eine Identifikation von Autoregulationsgrenzen erlauben, könnten dadurch seltener aufgetreten sein. Die in dieser Studie ermittelten Autoregulationsgrenzen beruhten auf spontanen Blutdruckschwankungen, eine gezielte Blutdruckmanipulation zur Ermittlung der Autoregulationsparameter erfolgte aus ethischen Gründen nicht. Letztere konnten hier deutlich seltener definiert werden als in Studien, denen eine aktive Steuerung des MAP zugrunde liegt. Lee et al. konnten beispielsweise durch gezielte Blutdrucksenkung mittels Ballonkatheter-Inflation in die Vena cava inferior im Tierversuch bei neugeborenen Ferkeln ($n = 24$), die entweder einen hypoxisch-asphyktischen Herzstillstand ($n = 16$) oder Scheinchirurgie ($n = 8$) erlitten hatten, in allen Fällen ein LLA definieren.^[123]

Die Raten der identifizierbaren Autoregulationsgrenzen anderer Indices der zerebralen Autoregulation und der TCD bewegen sich im Großteil der Studien in ähnlichen Bereichen. Chavez-Valdez et. al konnten beispielsweise mittels Hemoglobin Volume Index (HVx) bei Neugeborenen ($n = 63$), die wegen Enzephalopathie eine therapeutische Hypothermie-Behandlung erhielten, MAPopt in therapeutischer

Hypothermie in 87 %, während des Aufwärmes in 89 % und in Normothermie bei 95 % der Probanden definieren.^[40] Easley et al. konnten bei CHD-Patienten (n = 57) im Alter von 0 - 17,2 Jahren (Median: 7 Monate), während diese sich einer Operation unter CBP unterzogen, mittels HVx in 82 % der Fälle ein LLA definieren und in 100 % einen MAPopt.^[60] Hori et al. ermittelten bei erwachsenen Patienten, während diese sich herzchirurgischen Eingriffen unter CPB unterzogen, durch TCD bei 71 % (434 von 614) der Patienten ein LLA, ein ULA bei 53 % (323 von 614) der Patienten und einen MAPopt bei allen Patienten.^[94]

In einer Studie von Rivera-Lara et al. konnte bei erwachsenen Probanden mit akuten neurologischen Verletzungen und einem GCS \leq 8 mittels COx in lediglich 23,22 % (7 von 30) der Patienten ein LLA ermittelt werden. Als ursächliche Gründe dafür führten die Autoren neben einer möglichen Beeinträchtigung der cSO₂-Messung durch frontale intrazerebrale Läsionen und dem Verzicht auf MAP-Manipulationen eine kürzere Messdauer (< 24 h) bei diesen Patienten an.^[180] Auch in der vorliegenden Studie wiesen Probanden ohne definierbare U-Kurve, LLA und ULA verglichen mit Probanden mit definierbaren Autoregulationsgrenzen tendentiell, statistisch aber nicht signifikant, kürzere NIRS-Messdauern auf. Eine seltenere Definierbarkeit des ULA im Vergleich zum LLA lässt sich am ehesten durch die postoperative Tendenz der Probanden zu niedrigeren Blutdrücken erklären. Der durchschnittliche MAP lag 10,4 mmHg vom LLA entfernt, vom ULA allerdings 15,35 mmHg.

5.1.1 Vergleich der NIRS mit weiteren Verfahren den zerebralen Monitorings

Vorteil der NIRS ist, dass sie als günstiges, benutzerfreundliches Verfahren über die Erfassung der zerebralen Sauerstoffausschöpfung als einem der zuverlässigsten Messwerte der metabolischen Hirnaktivität^[200] drohende oder stattfindende Ischämien indiziert und eine kontinuierliche Erfassung der zerebralen Autoregulation, z.B. über den COx, ermöglicht.^{[121][111]}

Nachteilig ist, dass die Oxygenierung nur regional im frontalen Kortex erfasst wird und dabei andere Hirnregionen oder tiefere Hirnstrukturen nicht überwacht werden. Von Nachteil ist auch die große interpersonelle Variabilität und die Tatsache, dass das der gemessene Wert ein Mischwert mit arteriellen und venösen Werten ist, was die

Interpretation erschwert.^[120] Eine Verfälschung der Werte ist u.a. durch eine Veränderung der Hämoglobinverteilung (z.B. durch Formation eines Hämatoms) oder der Strecke zwischen Lichtquelle und Sensor (z.B. bei Gewebsödem), Bewegungsartefakte oder nicht-Hämoglobin-Chromophoren (z.B. Melaninpigmente im Haar)^[199] ^[41], ausgeprägtes Fettgewebe, Hautläsionen, Knochenvorsprünge oder Druck auf den Sensor möglich.^[25] Die einzige beobachtete Nebenwirkung der NIRS sind milde, selbstlimitierende Hautirritationen durch den aufgebracht Sensor.^[7]

Mittels Pulsoxymetrie kann kontinuierlich, transkutan und nichtinvasiv die arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt werden. Das Verfahren beruht, dem Prinzip der NIRS ähnlich, auf der Messung der pulsabhängigen Extinktionsveränderung des arteriellen Blutes unter Verwendung von rotem und infrarotem Licht der Wellenlängen 660 und 940 nm. Problematisch ist die Fehleranfälligkeit. So muss u.a. eine ausreichende Pulswelle und damit Perfusion gegeben sein, weil mit Abnahme der Pulswelle, z.B. bei Hypotonie oder Hypothermie, die Differenzierung zu venösen Anteilen erschwert wird.^[108] Bei CHD-Säuglingen mit Sättigungen oft zwischen 70 und 88% ist zudem v.a. relevant, dass bei Sättigungen unter 80% ein hohes Fehlerpotential besteht. Die Pulsoxymetrie ist daher eher zum Trendmonitoring geeignet und sollte mittels arterieller BGA kontrolliert werden.^[146]

Mittels Elektroenzephalographie (EEG) können nichtinvasiv auch bei sedierten Patienten epileptische Anfälle identifiziert werden.^[7] Problematisch ist hier v.a. die untersucherabhängige Befundinterpretation.^[120] Der davon abgeleitete Bispektralindex (BIS) ist ein dimensionsloser Wert zwischen 0 (Nulllinie) und 100 (Wachzustand), der als vereinfachte, benutzerfreundliche Variante durch Trends auf der numerischen Skale zerebrale Ischämien und Awareness unter Anästhesie anzeigt.^[80] Der BIS ist allerdings nicht validiert für Kinder unter 2 Jahren.^[7] Rückschlüsse auf Ischämien können nur bei gleichbleibender Narkosetiefe gezogen werden, weil eine zunehmende Narkosetiefe ähnliche EEG-Veränderungen verursacht wie ein fallender CBF.^[193] Bei Patienten mit D-TGA, die sich der arteriellen Switch-Operation unterzogen, zeigten Rappaport et al., dass transiente postoperative klinische und mittels EEG diagnostizierte Krampfanfälle mit einer schlechteren neurologischen Entwicklung im Alter von 1 und 2,5 Jahren sowie neurologischen und MRT-Abnormalitäten im Alter von 1 Jahr assoziiert waren.^[171] Meyer et al. hingegen zeigten bei CHD-Säuglingen und -Kindern, die sich unter CPB

einer kardialen Operation unterzogen, nur in 2,5 % der Fälle prä- und postoperativ EEG-Auffälligkeiten. Keiner dieser Patienten zeigte perioperativ neue fokalneurologische Defizite, dafür aber 9,7 % der Patienten, deren EEG als unauffällig gewertet wurde.^[137]

Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) erlauben durch Stimulation peripherer Nerven Rückschlüsse auf die Funktion tieferer Hirnstrukturen und des Rückenmarks. Diese Methode wird allerdings erst bei Patienten im Alter von über 24 Monaten angewandt, weil die Aussagekraft der Messung durch die zuvor unvollständige Myelinisierung der Nerven limitiert ist.^[46]

Das Oxygen to see (O2C)-Verfahren kombiniert Weißlicht- und Laser-Doppler-Spektrometrie und ermöglicht nichtinvasiv die Messung des mikrovaskulären Blutflusses, der absoluten postkapillären Sauerstoffsättigung und der lokalen Hämoglobinmenge. Darüber lassen sich u.a. Aussagen über das Auftreten zerebraler Hypoxien, venöser Stauungen oder arterieller Stenosen treffen.^[112] Sommer et al. konnten damit beispielsweise bei erwachsenen Patienten Veränderungen der lokalen zerebralen Mikrozirkulation während zerebraler Aneurysma-Chirurgie darstellen.^[194]

5.2 Postoperative Parameter der zerebralen Autoregulation

In der frühen postoperativen bzw. post-CPB Phase reduzieren ein erhöhter zerebrovaskulärer Widerstand und eine veränderte Gewebe-Mikozirkulation die Sauerstoffversorgung des Gehirns. Gleichzeitig setzen sich in der Wiedererwärmungs- und Reperfusionphase zerebraler Metabolismus und Sauerstoffverbrauch fort. Diese Faktoren können insbesondere in Kombination mit einer gestörten CA und Hypotension das Risiko zerebraler Ischämien erhöhen.^[120]

Kritische Hypotension trat nach Brady et al. bei Kindern, die sich unter CPB herzchirurgischen Eingriffen unterzogen, prä CPB in $13 \pm 23\%$, während CPB in $26 \pm 26\%$ und post CPB während $18 \pm 26\%$ der untersuchten Zeit auf.^[117] Laut S2k-Leitlinie "Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie" ist der optimale Blutdruck für Kinder "bisher nicht definiert". Bestehende Blutdruck-Referenzwerte werden von bevölkerungs-basierten Studien an gesunden, nicht-anästhesierten Kindern abgeleitet.^{[22] [100] [125]} Es ist naheliegend, dass es

diesbezüglich für herzkrankte pädiatrische Patienten in der untersuchten speziellen postoperativen Situation, auch in Bezug auf andere Parameter der CA, bisher ebenfalls wenig Daten gibt. Dies erschwert die Einordnung der in dieser Studie ermittelten CA-Parameter.

Studien an erwachsenen Patienten legen eine veränderte Funktionalität der CA post CPB nahe.^{[184] [169]} Sundgreen et al. untersuchten Patienten (n = 18) in den ersten 24 h nach Herzstillstand und erfolgter Reanimation mittels TCD und Blutdruckmanipulation durch Noradrenalin und verglichen das ermittelte LLA mit dem gesunder Probanden (n = 6). Letztere wiesen ein LLA von 76 mmHg (41 bis 105 mmHg) auf, die reanimierten Patienten lagen bei 114 mmHg (80 bis 120 mmHg). Dies spricht für eine Rechtsverschiebung der U-Kurve der CA in der akuten Phase nach einem Herzstillstand.^[202]

Für pädiatrische CHD-Patienten, die sich unter CPB einer Herzoperation unterzogen, wurde durch verschiedene Gruppen (Easley et. al, Brady et al.) ein LLA von 41 - 42 mmHg gezeigt.^{[60] [32]} Die in der vorliegenden Studie untersuchten Säuglinge zeigten mit 44,25 mmHg einen davon wenig abweichenden Wert.

Die cSO₂ lag bei den von uns untersuchten Probanden bei 63,62 (38 - 87,13)%. Andere, ebenfalls NIRS-basierte Studien zeigten für pädiatrische CHD-Patienten grundsätzlich ähnliche Werte. Die normale Baseline-cSO₂ erwachsener Patienten liegt bei ca. 70 %, ein Sättigungsabfall von 20 % oder unter einen absoluten Wert von 50 % wird dabei als signifikant gewertet.^[7] Baseline-Werte in pädiatrischen CHD-Patienten sind nicht etabliert und die cSO₂ wird momentan eher zum Trend-Monitoring herangezogen. Die vorliegende Studie zeigt eine statistisch niedrigere cSO₂ bei zyanotischen Patienten. Die cSO₂ von gesunden Säuglingen als Kontroll-Probanden liegt in den meisten Studien bei 70-80 %. Tran et al. untersuchten beispielsweise präoperativ Säuglinge mit CHD bis zum Alter von 12 Tagen (n = 28) mittels NIRS und verglichen die cSO₂-Werte mit denen gesunder Neugeborener (n = 15). Während bei CHD-Patienten die cSO₂ bei 68,7 ± 10% lag, wiesen die Kontroll-Probanden eine cSO₂ von 79,6 ± 6,3% auf.^[208] Bailey et al. untersuchten gesunde Neugeborene mittels NIRS am ersten und zweiten Lebenstag und ermittelten eine cSO₂ von 78.2 ± 7.9%.^{[208] [21]} Angesichts der o.g. Studienlage ist zu vermuten, dass eine erniedrigte cSO₂ bei CHD-Patienten bereits präoperativ bestehen kann und nicht unbedingt erst perioperativ auftritt. Ob sich im Rahmen des Eingriffs

unter CPB eine Veränderung der cSO_2 gegenüber prä- und intraoperativen Werten ergibt, lässt sich in dieser Studie mangels prä- und intraoperativ erhobener Werte nicht beurteilen. Phelps et al. untersuchten mittels NIRS Kinder mit HLHS, die sich der Norwood-Prozedur unterzogen in den ersten 48h post OP. Der mittlere cSO_2 nach 1 h war $51 \pm 7.5\%$, nach 4 h $50 \pm 9.4\%$, und stieg nach 48 h auf $59 \pm 8.1\%$ an. Ein mittlerer cSO_2 von unter 56% über die ersten 48 h post Operation sagte mit einer Sensitivität von 75,0 % und einer Spezifität von 79,4 % ein ungünstiges Outcome voraus, das als Krankenhausaufenthaltsdauer von über 30 Tagen, ECMO-Bedarf oder Tod definiert wurde.^[166] Aly et al. untersuchten mittels NIRS die cTOI (Cerebral Tissue Oxygenation Index) prä-, intra- und postoperativ in Patienten (n = 75) mit komplexen angeborenen Herzfehlern, die sich innerhalb des ersten Lebensmonats einer chirurgischen Korrektur unterzogen. Patienten, die überlebten, hatten 60 min post CPB ($55 \pm 10\%$ vs. $43 \pm 19\%$) und nach 24h post CPB ($57 \pm 11\%$ vs. $42 \pm 12\%$) einen höheren TOI.^[5] Kussman et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang von niedriger cSO_2 60 Minuten post CPB und einem niedrigen PDI (Psychomotor Development Index) ein Jahr nach erfolgreicher biventrikulärer Korrektur.^[115]

Die Probanden der vorliegenden Studie befanden sich zu $83,82 \pm 9,79\%$ der Messzeitpunkte mit einem $COx \leq 0,4$ im autoregulierten Bereich und damit zu im Mittel zu $16,18\%$ der Zeit im dysautoregulierten Bereich. In $12,64 \pm 17,39\%$ der Messintervalle lag der MAP unterhalb des definierten LLA, in $8,19 \pm 14,31\%$ oberhalb des ULA. Votava-Smith et al. wiesen in einer Studie an 24 Neugeborenen mit CHD in der präoperativen Phase bei allen Patienten Perioden gestörter CA nach, im Mittel während $15.3 \pm 12.8\%$ der untersuchten Zeit.^[217] Episoden gestörter CA könnten bei CHD-Patienten demzufolge auch außerhalb der perioperativen Phase auftreten. Auch bei anderen Erkrankungen wurden dysautoregulierte Phasen nachgewiesen. Soul et al. untersuchten beispielsweise Frühgeborene mit niedrigem Gewicht, die zu 97% Perioden mit gestörter Autoregulation mit Abnormalitäten während $20 \pm 10\%$ der untersuchten Zeit aufwiesen.^[195]

Der meanCOx der von uns untersuchten Säuglinge lag bei $-0,0006$ ($-0,2200$ - $0,4000$) bzw. $0,016 \pm 0,11$. Die von Brady et al. untersuchten Patienten im Alter von 56.7 ± 65 Monaten, die sich unter Anwendung eines CPB einer Herzfehlerkorrektur unterzogen, wiesen prä CPB einen COx von 0.17 ± 0.22 , während CPB von 0.31 ± 0.18 und post

CPB von 0.29 ± 0.20 auf.^[32] Die Ergebnisse von Brady legen eine Tendenz zu einer gestörten zerebralen Autoregulation während CPB nahe, die auch nach dessen Beendigung präsent ist. Die Patienten der vorliegenden Studie zeigten einen deutlich geringeren COx. Eine mögliche Erklärung dafür könnten erneut die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume sein. Die Messungen von Brady et al. beschränkten sich auf die hämodynamisch kritischste Phase prä-/ intra- und postoperativ unmittelbar im OP-Saal, die vorliegende Studie untersucht die Patienten in den ersten postoperativen Stunden auf Intensivstation. Eine Störung der CA und damit ein COx-Anstieg könnte bei den von uns untersuchten Patienten bereits rückläufig gewesen sein.

Die in der vorliegenden Studie ermittelte cFTOE als Indikator drohender Schädigung der weißen Substanz durch regionale Hypoxien lag bei 0,30 (0,06 - 0,49). Eine Überschreitung des als kritisch bewerteten Schwellenwertes von ≥ 0.4 ^[15] zeigten die Probanden damit im Median nicht. Tran et al. untersuchten gesunde Neugeborene und CHD-Patienten präoperativ im Alter bis 12 Tage mittels NIRS und ermittelten eine cFTOE von $0,19 \pm 0,06$ für die gesunden Neugeborenen und von $0,26 \pm 0,08$ für neugeborene CHD-Patienten.^[208] Pädiatrische Patienten mit angeborenen Herzfehlern könnten demzufolge, verglichen mit gesunden Säuglingen, bereits präoperativ eher zu einem Ungleichgewicht zwischen intrazerebralem Sauerstoffverbrauch und -versorgung tendieren. Neunhoeffter et al. untersuchten Kinder mit HLHS, die sich der Norwood-Prozedur unterzogen und Kinder mit TGA, die sich der ASO unterzogen, perioperativ mittels Laser-Doppler-Flussmessung und Gewebs-Spektrometrie und zeigten für beide Gruppen prä- und postoperativ erhöhte cFTOE-Werte mit einsetzender Normalisierung nach 36-48 h post OP.^[152] Dies könnte ein erhöhtes Risiko perioperativer Gewebshypoxien mit hämodynamischer Stabilisierung der HLHS- und TGA-Patienten im frühen postoperativen Verlauf bedeuten. Der in der vorliegenden Studie ermittelte cFTOE-Wert liegt unterhalb der von Neunhoeffter et al. ermittelten postoperativen Werte. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass in der vorliegenden Studie keine differenzierte Auswertung nach Herzfehler erfolgte und auch andere Herzfehler als HLHS und TGA in der Auswertung präsent waren. Von den von uns untersuchten 36 Probanden wiesen 4 ein HLHS auf und 3 eine TGA. Korrigierte Probanden zeigten mit $0,29 \pm 0,11$ eine tendenziell, aber nicht signifikant niedrigere cFTOE als palliierte Probanden mit $0,33 \pm 0,08$. Limitierend ist in der vorliegenden Studie zudem, dass

keine intra- und präoperativ gemessenen Werte zum Vergleich vorliegen. Wie das zerebrale Verhältnis von Sauerstoffbedarf und -versorgung präoperativ war und ob perioperativ ein deutlicher cFTOE-Anstieg stattgefunden hat, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht bewerten.

Die postoperative arteriozerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz $acDO_2$ lag in der vorliegenden Studie bei 4,89 (0,96-8,83) ml/dl. Der physiologische Wert des Gehirns liegt beträgt 6,5 ml/dl,^[157] die Probanden wiesen also einen erniedrigten Wert auf. Ursächlich könnte ein vermehrter zerebraler Sauerstoffverbrauch postoperativ bzw. post CPB sein.

5.3 Definition individueller postoperativer Autoregulationsgrenzen unter Berücksichtigung klinischer Parameter

5.3.1 Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang der Autoregulationsparameter LLA, MAP und MAPopt mit dem Lebensalter gezeigt werden, das ULA unterschied sich hingegen nicht signifikant.

Probanden älter als 6 Monate zeigten verglichen mit Probanden jünger als 6 Monate signifikant höhere LLAs (52,5 mmHg vs. 43,5 mmHg), MAPs (57,5 mmHg vs. 53,3 mmHg) und MAPopts (64,65 mmHg vs. 55,68 mmHg). Die jüngeren Kinder wiesen mit 26,5 mmHg ein deutlich breiteres Plateau des autoregulierten Bereichs auf als die älteren Kinder mit 16,5 mmHg. Eine Altersabhängigkeit der Autoregulationsgrenzen wurde bereits in anderen Studien gezeigt. Dass der MAP altersabhängig zunimmt, ist bekannt. De Graaf et al. zeigten beispielsweise bei Jungen ohne oder mit milden Komorbiditäten einen nichtinvasiv gemessenen intraoperativen mittleren Blutdruck von 37 mmHg bei Geburt, von 45 mmHg im Alter von 6 Monaten und von 48 mmHg im Alter von einem Jahr. Bei Mädchen lag der MAP initial bei 34 mmHg, nach 6 Monaten bei 47 mmHg und nach einem Jahr bei 50 mmHg.^[51]

In der vorliegenden Studie wurde nun auch eine Verschiebung des MAPopt zu höheren Werten mit zunehmendem Alter gezeigt. Bei erwachsenen Patienten im Alter von $67,2 \pm 10,5$ Jahren, die sich unter CPB einer Herzoperation unterzogen, lag der von Hori et

al. per TCD ermittelte MAPopt intraoperativ bei 78 ± 11 mmHg.^[94] Die von uns untersuchten Säuglinge lagen mit $58,06$ ($34,77 - 73,41$) mmHg deutlich unter dem Wert erwachsener Patienten.

Easley et al. zeigten bei Kindern im mittleren Alter von 2,8 Jahren, während diese sich unter CPB einer Herzoperation unterzogen, ein LLA von 41 ± 9 mmHg.^[60] Brady et al. zeigten mittels COx bei Kindern im Alter von $56,7 \pm 65$ Monaten, die sich einer CHD-Korrektur unter CPB unterzogen, ein intraoperatives LLA von 42 ± 7 ($20 - 55$) mmHg, bei Erwachsenen in dieser Situation lag das LLA bei 55 mmHg.^[32] Die Patienten der vorliegenden Studie waren mit einem Alter von $4,08 \pm 2,79$ Monaten deutlich jünger, hatten mit einem mittleren LLA von $44,25$ mmHg aber ähnliche untere Schwellenwerte der Autoregulation. Dies könnte dafür sprechen, dass sich die Grenzen der Autoregulation bei CHD-Patienten erst in einem späteren Alter verschieben, könnte aber auch an den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen (intra- vs. postoperativ) und der dadurch möglicherweise beeinflussten Funktionalität der zerebralen Autoregulation liegen. Taylor et al. zeigten mittels TCD und Fontonometrie bei Säuglingen im Alter von $2,17 \pm 2,07$ Monaten, während diese sich unter CPB einer Herzfehlerkorrektur unterzogen, einen Übergang von gestörter zu aktiver Autoregulation bei einem MAP von 20 bis 40 mmHg.^[205] Rhondali et al. ermittelten bei Probanden, die sich unter Sevofluran-Anästhesie abdominalen oder orthopädischen Eingriffen unterzogen, mittels NIRS als unteren intraoperativen MAP-Schwellenwert 33 mmHg bei Säuglingen ≤ 6 Monaten, bei Patienten von 6 Monaten bis 2 Jahren einen Wert von 43 mmHg. Die Cut-off-Werte bestimmten Rhondali et al. anhand einer ROC-Kurve (receiver operating characteristic curve), basierend auf der cSO₂-Abweichung von der am wachen Probanden ermittelten Baseline.^[176] Bei Säuglingen im Alter von ≤ 6 Monaten blieb nach Narkoseeinleitung demzufolge die cSO₂ bis zur Schwelle von 33 mmHg konstant, bei den Probanden im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren bis zur Grenze von 43 mmHg. Das LLA der Probanden der vorliegenden Studie lag bei 91,6 % der Säuglinge oberhalb dieser altersspezifischen Grenzwerte. Die von Rhondali et al. definierten Grenzwerte sind kritisch zu sehen, weil die reine Bestimmung der cSO₂ wenig Rückschluss zulässt über den Zustand der zerebralen Autoregulation und den realen Sauerstoffbedarf des Gehirns. Zudem wurden in dieser Studie die MAP-Werte nichtinvasiv gemessen. Bur et al. zeigten an 38 Patienten, dass oszillometrisch

nichtinvasiv gemessene Blutdruckwerte und parallele invasive Messungen eine mittlere Differenz von $6,7 \pm 9,7$ mmHg aufwiesen.^[36] Die nichtinvasive Blutdruckmessung kann den arteriellen Blutdruck demnach unterschätzen und ist insbesondere zur Überwachung kritisch kranker Patienten mutmaßlich nicht präzise genug. Die von uns ermittelten MAP-Werte liegen für die jüngeren Probanden 11,5 mmHg, für die älteren Probanden 9,5 mmHg über diesen Werten. Wäre bei Rhondali et al. ebenfalls eine invasive Blutdruckerfassung erfolgt, lägen deren erhobenen Grenzwerte eventuell ebenfalls höher. Naheliegend ist auch, dass die in dieser Studie ermittelten Grenzwerte höher liegen, weil die Bestimmung über die Definition des autoregulierten Bereichs erfolgte und nicht wie bei Rhondali et al. abhängig von einem beobachteten cSO_2 -Abfall. Eine andere bzw. ergänzende Erklärung wäre, dass Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern im postoperativen Zustand nach Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine einen höheren Mindestblutdruck als Patienten nach abdominellen oder orthopädischen Eingriffen benötigen, um im autoregulierten Bereich zu sein. In einer anderen Studie zeigten Rhondali et al. zum einen für Säuglinge unter 6 Monaten mit ASA I or II, die sich abdominellen oder orthopädischen Eingriffen unterzogen, mittels TCD unter Sevofluran-Anästhesie ein LLA von 38 ± 9 mmHg. Der LLA-Mittelwert unserer Patienten im Alter von unter 6 Monaten lag mit $43,11 \pm 6,34$ mmHg auch hier höher. Zum anderen wurde bei Säuglingen unter 6 Monaten eine MAP-Abnahme von der Baseline von bis zu 20% toleriert, d.h., der CBF blieb bei intakter Autoregulation bis dahin konstant. Bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren blieb bis zu einer Abnahme der MAP um 40% der CBF intakt.^[177] Dies impliziert eine größere Vulnerabilität jüngerer Kinder gegenüber Blutdruckschwankungen und dem damit verbundenen Risiko von Hypo- bzw. Hyperoxien. In der vorliegenden Studie wiesen die Probanden unter 6 Monaten mit 9,8 mmHg verglichen mit den Probanden über 6 Monaten mit 5,0 mmHg dagegen tendentiell, statistisch aber nicht signifikant eine größere LLR (Lower Limit Reserve = $\text{BaselineMAP} - \text{LLA}$) auf. In einer weiteren Studie zeigten Rhondali et al. bei Kindern, die sich elektiven orthopädischen, urologischen oder abdominellen Eingriffen unterzogen, mit TCD und NIRS einen unteren MAP-Schwellenwert von 35 mmHg.^[175] Munro et al. zeigten bei Extrem-Frühgeborenen mit einem mittleren Gestationsalter von $26 \pm 0,4$ Wochen mittels NIRS in den ersten 48 Lebensstunden ein LLA von 30 mmHg.^[147] Auch hier liegt das LLA

der von uns untersuchten Kinder deutlich höher. Vavilala et al. fanden bei Testung der statischen Autoregulation mittels TCD bei ASA I Probanden im Alter von 6 Monaten bis 14 Jahren unter Sevofluran-Anästhesie keine altersabhängigen Unterschiede des LLA. Kinder unter 2 Jahren wiesen dabei ein LLA von 60 ± 9 mmHg auf, Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren ein LLA von 58 ± 8 mmHg, Kinder im Alter 6 bis 9 Jahren ein LLA von 51 ± 18 mmHg und Kinder im Alter von 10 bis 14 Jahren ein LLA von 66 ± 14 mmHg. In der Konsequenz hatten ältere Kinder (6-14 Jahre) mit 25 ± 12 mmHg eine größere LLR als jüngere Probanden (6 Monate - 5 Jahre) mit 12 ± 10 mmHg. Die ARR (Autoregulatory Reserve = $(LLR/\text{BaselineMAP}) \times 100$) war mit $30 \pm 16\%$ damit bei den älteren Kindern ebenfalls höher als bei den jüngeren Kindern mit $16 \pm 12\%$.^[214] In der vorliegenden Studie war bei gezeigter Altersabhängigkeit des LLA sowohl die LLR bei Patienten unter 6 Monaten größer als bei Patienten über 6 Monaten, als auch die ARR bei den jüngeren Patienten mit 18,39 % tendentiell, statistisch aber nicht signifikant, größer als die der älteren Patienten mit 8,70 %.

Im Falle des ULA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren Probanden gezeigt werden. Eine mögliche Ursache könnte die geringe Anzahl der definierbaren ULAs gewesen sein, bei den Probanden im Alter von unter 6 Monaten gelang dies in 14 Fällen, bei den Probanden über 6 Monaten nur in 5 Fällen. LLA, MAP und MAPopt korrelierten als mit zunehmendem Alter ebenfalls zunehmende Variablen in der vorliegenden Studie ebenfalls positiv mit dem Körpergewicht und der Körperoberfläche.

5.3.2 Low Cardiac Output Syndrome (LCOS)

Die Inzidenz eines LCOS bei erwachsenen Patienten nach kardialer Operation beträgt 9 %.^[170] bei CHD-Kindern als häufigste postoperative Komplikation sogar 25-60 %.^[231] ^[32] Dem modifizierten LCOS-Score nach Ulate et al. zufolge (vgl. Kapitel 3.7.3) wiesen 22,2 % der Probanden kein LCOS auf, 55,6 % zeigten eine LCOS-Gefährdung und 22,2 % ein manifestes LCOS. Nach unserer LCOS-Definition zeigten ebenfalls 22,2 % kein LCOS/ keine LCOS-Gefährdung (Gruppe 1), 55,6 % waren LCOS-gefährdet (Gruppe 2) und 22,22 % zeigten ein manifestes LCOS (Gruppe 3).

Der MAP wurde als LCOS-Kriterium verwendet, war deshalb, wie auch in der Folge der MAPopt, erwartbar bei Gruppe 3 signifikant niedriger als bei Gruppe 2. Gleiches gilt für die cFTOE, die bei Gruppe 1 signifikant niedriger war als bei Gruppe 2.

Säuglinge mit manifestem LCOS wiesen mit 38,58 mmHg ein signifikant niedrigeres LLA auf als Kinder mit LCOS-Gefährdung mit 46,57 mmHg. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei gezeigter Altersabhängigkeit des LLA die LCOS-Gruppe-3-Säuglinge tendentiell, statistisch aber nicht signifikant jünger als die Säuglinge der Gruppen 1 und 2 waren. Das ULA unterschied sich erwartungsgemäß nicht zwischen den Gruppen.

Die acDO₂ der Gruppe 1 war signifikant niedriger als die der Gruppe 2. Gruppe 3 unterschied sich diesbezüglich nicht signifikant von den anderen Gruppen. Gemein ist allen 3 Gruppen, dass der Wert unterhalb des Normwertes von 6,5 mg/dl liegt und damit bei möglicherweise postoperativ erhöhtem Bedarf ein gesteigerter zerebraler Sauerstoffgehalt vorliegt. Dass Säuglinge ohne LCOS-Gefährdung eine niedrigere acDO₂ aufwiesen als Säuglinge mit LCOS-Gefährdung, könnte am ehesten durch eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu höheren arteriellen Sättigungswerten erklärt werden (96,82 ± 4,02 % vs. 92,72 ± 8,46 %).

Die Time MAPa, sowie COx und die cSO₂ unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Eine Störung der Funktionalität der CA und eine Abweichung der zerebralen Sauerstoffsättigung durch ein LCOS konnte in der vorliegenden Studie damit nicht gezeigt werden. Die Mehrzahl der untersuchten palliierten Probanden (5 von 7) konnte der LCOS-Gruppe 2 zugeordnet werden. Verglichen mit korrigierten Probanden der LCOS-Gruppe 2 wiesen sie als mögliches Zeichen einer grenzwertigen zerebralen Sauerstoffversorgung eine signifikant niedrigere cSO₂ auf. Claessens et al. definierten ein LCOS bei vorliegendem Serumlaktat >4 bei pH <7,30 und untersuchten Säuglinge mit CHD im Alter bis 60 Tage prä- und postoperativ mittels cMRT. Ein postoperatives LCOS trat bei 33,87 % der Probanden auf und wurde als Hauptrisikofaktor neuer multifokaler Läsionen identifiziert.^[44] Unklar ist hier, inwieweit bei diesen Säuglingen die CA intakt war.

5.3.3 Korrektur vs. Palliation

Bei durchgeführter Palliation war in der vorliegenden Studie die cSO_2 mit 51,84 % signifikant niedriger als bei Herzfehlerkorrekturen mit 67,55 %.

Die cSO_2 reflektiert den Gewebssauerstoffgehalt des Gehirns, der beeinflusst wird durch die zerebrale Sauerstoffversorgung, den zerebralen Sauerstoffverbrauch und das Verhältnis von arteriellem zu venösem Blut. Das Verhältnis von arteriellem zu venösem Blut unterscheidet sich nicht zwischen den Herzfehlern.^[222] Eine erniedrigte cSO_2 ist daher auf eine verminderte Sauerstoffversorgung und/ oder vermehrten Verbrauch zurückzuführen. Die Sauerstoffversorgung ist definiert durch die aSO_2 , den CBF, der wesentlich durch die CA beeinflusst wird, und die arterielle Hämoglobin-Konzentration. Die bisher gezeigte Korrelation zwischen cSO_2 und aSO_2 ist überwiegend schwach.^[114] Palliierte Patienten bleiben bis zum Erreichen der Fontan-Zirkulation postoperativ zyanotisch und zeigen arterielle Sättigungswerte von 75-85 %.^[18]

Säuglinge, die eine Palliation erhielten, wiesen in der vorliegenden Studie eine signifikant niedrigere aSO_2 ($80,57 \pm 3,73\%$ vs. $97,57 \pm 1,79\%$) auf, die auch durch einen signifikant erhöhten Hämoglobinwert ($14,77 \pm 1,75$ mg/dl vs. $12,07 \pm 1,97$ mg/dl) offensichtlich nicht vollständig kompensiert werden konnte. Kurth et al. untersuchten Säuglinge mit CHD mittels Pulsoximetrie und nahinfraroter zerebraler Oxymetrie präoperativ sowie gesunde Säuglinge. Die gesunden Probanden wiesen eine cSO_2 von $68 \pm 10\%$ auf. Probanden mit VSD lagen bei $66 \pm 6\%$, Probanden mit TOF bei $57 \pm 12\%$, Probanden mit TGA bei $47 \pm 11\%$ und Probanden mit HLHS bei $46 \pm 8\%$.^[114] Die Probanden mit diesen zyanotischen Herzfehlern wiesen präoperativ damit eine signifikant erniedrigte cSO_2 auf. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Säuglinge mit korrigiertem Vitium lagen postoperativ mit einer cSO_2 von rund 68 % im Bereich der von Kurth et al. untersuchten gesunden Säuglinge. Die palliierten Säuglinge, darunter die Mehrzahl mit HLHS, lagen mit 51,84 % über dem von Kurth et al. ermittelten präoperativen Wert für HLHS-Kinder. Dies könnte eine Zunahme der cSO_2 im Verlauf nach palliativen Stufe 1- und 2-Eingriffen nahelegen. Phelps et al. untersuchten beispielsweise HLHS-Säuglinge postoperativ nach Norwood-Prozedur und zeigten einen Anstieg der cSO_2 von $51 \pm 7.5\%$ nach 1 h post OP auf $59 \pm 8.1\%$ nach 48 h.^[166] Ob bei den von uns untersuchten palliierten Säuglingen postoperativ eine

Abweichung von prä- und intraoperativen cSO_2 -Werten erfolgte, lässt sich mangels prä- und intraoperativ ermittelter Werte letztendlich nicht beurteilen.

MAP, MAPopt, COx, $acDO_2$, Time MAPa und cFTOE unterschieden sich nicht zwischen korrigierten und palliierten Patienten. Es ergab sich damit kein Hinweis darauf, dass palliierte Probanden postoperativ häufiger dysautoreguliert gewesen sein könnten. Säuglinge, die eine Palliation erhielten, zeigten ein signifikant niedrigeres LLA und ULA. Die Probandenzahl der palliierten Patienten lag hier allerdings im Falle des LLA nur bei $n = 3$ und im Falle des ULA bei $n = 2$, eine Klärung dieser Tendenz erfordert weitere Studien mit größerer Probandenzahl. Mangels präoperativ erhobener Werte lässt sich nicht beurteilen, ob perioperativ eine Verschiebung der Autoregulationsgrenzen erfolgt, oder ob sich die Autoregulationsgrenzen bei korrigierten und palliierten Patienten möglicherweise grundsätzlich unterscheiden.

Darüber hinaus sind LLA und ULA durch zahlreiche Faktoren beeinflussbar. In einem Schweinemodell wurde beispielsweise bei progressiver intrazerebraler Hypertension eine Rechtsverschiebung der LLA gezeigt.^[30] Pesek et al. zeigten, ebenfalls an Schweinen, eine Rechtsverschiebung der ULA durch intrakranielle Hypertension.^[165] Unter Ganzkörperhypothermie im Schweinemodell neonataler zerebraler Hypoxie konnte eine vorübergehende Linksverschiebung des LLA gezeigt werden.^{[121] [104]} Studien an erwachsenen Patienten und Ratten zeigten eine Rechtsverschiebung des LLA nach kardialem Arrest.^{[155] [202] [132]}

5.3.4 Laktat

Zur Akkumulation von Laktat als Endprodukt des anaeroben Glucose-Metabolismus im Blut kommt es entweder bei gesteigerter Produktion, reduziertem Abbau oder einer Kombination dieser Problematiken. Die häufigste Ursache einer Laktatazidose ist eine Hypoperfusion, die ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -bereitstellung widerspiegelt und in einer Gewebshypoxie resultiert.^[113] Laktat kann in begrenztem Umfang über einen carrier-vermittelten Transport die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Die Laktatwerte von Liquor und Hirngewebe korrelieren gut, unterscheiden sich aber deutlich von denen des extrakraniellen venösen und arteriellen Blutes.^{[159] [172] [167] [214]}

Als Referenzbereich für Vollblut wird ein Wert von 0,5–1,4 mmol/l für Neugeborene am 7. Lebenstag und von 0,9–1,8 mmol/l für Säuglinge im Alter von über einem Monat angegeben.^[226]

Die Probanden der vorliegenden Studie lagen mit ihrem, aus arteriellem Vollblut bestimmten Laktatspiegel im Median bei 1,4 (0,65-3,6) mmol/l, 8 der 36 Säuglinge (22,22 %) lagen damit oberhalb des für sie geltenden Referenzbereichs. Barasan et al. erhoben bei Kleinkindern, die sich unter CPB einer Herzfehlerkorrektur unterzogen, nach 3, 6 und 12 h post Operation in arteriellem Blutserum die Laktatspiegel und konnten bei Patienten mit einem Spiegel von über 4,8 mmol/l, d.h., mehr als das Dreifache des maximalen angenommenen Normwertes (0.8 - 1.6 mmol/l), in dieser frühen postoperativen Phase ein signifikant erhöhtes Risiko postoperativer Morbiditäten, wie Störungen der Hämodynamik oder verlängertem Aufenthalt auf Intensivstation und Mortalität feststellen.^[16] Eine Verdreifachung des maximalen Normwertes wies keiner der Säuglinge der vorliegenden Studie auf. Aly et al. untersuchten 57 Säuglinge, die sich im ersten Lebensmonat einer Herzfehlerkorrektur unterzogen perioperativ und maßen einen Laktat-Spiegel (arteriell, Vollblut) von $5,3 \pm 1,8$ mmol/l während CPB, $6,0 \pm 2,2$ mmol/l eine Stunde nach CPB und $6,6 \pm 4,7$ mmol/l nach 24 h post OP. Der postoperative Laktatspiegel korrelierte auch hier mit dem Outcome, hohe Werte waren assoziiert mit erhöhter Mortalität und schlechterer neurologischer Entwicklung.^[5]

Der Laktat-Spiegel korrelierte in der vorliegenden Studie signifikant negativ mit dem MAP und MAPopt. Probanden, die den für sie geltenden Referenzbereich überschritten, zeigten verglichen mit Probanden mit normwertigem Laktatspiegel signifikant niedrigere MAPs und MAPopts. Dies wäre plausibel dadurch zu erklären, dass Säuglinge, die niedrigere Blutdrücke aufwiesen, einem höheren Risiko einer Organhypoperfusion ausgesetzt waren und infolge einer vermehrten anaeroben Glucose-Verwertung eher zu höheren Laktatwerten tendierten.

Eine ebenfalls signifikant negative Korrelation zeigte der Laktatspiegel mit dem LLA, Säuglinge mit erhöhten Laktatwerten zeigten ein signifikant niedrigeres LLA. Säuglinge, die die CA auch bei niedrigem Blutdruck aufrecht erhalten konnten, wiesen demnach die höchsten Laktatwerte auf. In der vorliegenden Studie wurde bereits eine Altersabhängigkeit des MAP und LLA gezeigt, jüngere Säuglinge tendierten zu

niedrigeren Werten. Dies wiederum könnte eine größere Gefährdung der Perfusion anderer Organe bzw. Gewebe als dem Gehirn und damit die höheren Laktatspiegel erklären.

Eine Korrelation des Laktatspiegels mit der Time MAPa und dem meanCOx konnte nicht gezeigt werden. Eine Tendenz zur zerebralen Dysautoregulation war demzufolge nicht mit höheren Laktatwerte assoziiert. Einen Hinweis auf eine Beeinflussung der Funktionalität der CA durch hohe Laktatspiegel ergab sich in der vorliegenden Studie demnach nicht. Ebenfalls keine Korrelation zeigte der Laktatspiegel mit den Indices regionaler zerebraler Hypoxien (cFTOE und acDO₂).

Bei anaerober Stoffwechsellage und demzufolge erhöhten Laktatwerten wären erniedrigte cSO₂-Werte zu erwarten. Eine signifikante Korrelation zwischen Laktatspiegel und der cSO₂ konnte in der vorliegenden Studie allerdings nicht gezeigt werden. Chakravarti et al. untersuchten Probanden, die sich im Alter von 0,5 (1-12) Jahren einer biventrikulären Korrektur unterzogen mittels NIRS in den ersten 24 h post OP und zeigten dem entgegen eine signifikante negative Korrelation von peripherem arteriellen Laktatlevel und cSO₂.^[38] Tume et al. untersuchten 10 CHD-Säuglinge mittels NIRS, die sich entweder einer Korrektur (n = 5) oder einer Palliation (n = 5) unterzogen in den ersten 24 h post OP und konnten ebenfalls eine signifikant negative Korrelation von cSO₂ und peripherem Laktat zeigen.^[209]

5.3.5 Körpertemperatur

Die mittels Rektalsonde zu Beginn und bei Beendigung der NIRS-Messung erhobene und gemittelte Körpertemperatur der Säuglinge betrug 36,51 (35,00-38,00) °C. Unter den bekannten Temperatur-Messverfahren kommt die rektale Messung der Körperkerntemperatur am nächsten. Normothermie liegt bei Werten von 36,5 bis 37,5 °C vor.^[12]

Die untersuchten Probanden hatten zu Beginn der NIRS-Messung nach abgeschlossener Operation in milder Hypothermie (28-32 °C) im Median auf Intensivstation bereits wieder die Grenze zur Normothermie überschritten. Eine signifikante postoperative Veränderung der Temperatur im Verlauf konnte nicht festgestellt werden.

In der vorliegenden Studie wurde eine signifikant positive Korrelation der Körpertemperatur mit MAP und MAPopt festgestellt. Ein höherer arterieller Blutdruck wäre grundsätzlich eher bei sinkender Körpertemperatur zu erwarten gewesen. Bei sinkender Körpertemperatur erfolgt durch periphere Vasokonstriktion zunächst eine Zunahme des arteriellen Blutdrucks, eine Hypotonie ist erst bei schwerer Hypothermie infolge einer Bradykardie und Verminderung des Herzminutenvolumens zu erwarten.^[117] Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnten eine als Nachwirkung des CPB postoperativ noch gestörte periphere Vasoreaktivität, eine zu geringe Fallzahl oder die zu geringe Streubreite der erfassten Temperaturwerte sein.

Die Körpertemperatur korrelierte signifikant positiv mit dem LLA. Lee et al. untersuchten Schweine, die einen hypoxisch-asphyktischem Herzstillstand erlitten hatten, mittels Laser-Doppler und NIRS. Bei Schweinen, die mit einer Latenz von 2 h post OP für 4 Stunden einer moderaten Hypothermie unterzogen wurden, lag, verglichen mit einer Gruppe stets normothermer Versuchstiere, ein signifikant niedrigeres LLA vor. Das LLA der hypothermen Schweine lag bei 31 ± 6 mmHg, das der normothermen Gruppe bei 41 ± 6 mmHg.^[123] Diese Beobachtung deckt sich mit der in dieser Studie beobachteten Korrelation von LLA und Temperatur. Es lässt sich mutmaßen, dass Hypothermie einen druckreaktiven CBF bei Perfusionsdrücken ermöglichen kann, die normalerweise zu einer Druckpassivität des CBF führen würden.

Goswami et al. untersuchten mittels Laser-Doppler Schweine in entweder tiefer Hypo- oder Normothermie und ermittelten für die normothermen Tiere ein LLA von 39 (38 - 51) mmHg und für die hypotherme Gruppe ein LLA von 35 (31 - 50) mmHg. Die LLA der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant, es wurde daher von einer erhaltenen LLA unter tiefer Hypothermie ausgegangen.^[73] Dem entgegen wurde in Studien ein Verlust der CA mit zunehmender Hypothermie gezeigt. Taylor et al. untersuchten den CBF von Säuglingen unter CPB mittels transkraniellem Doppler während Normothermie, moderater und tiefer Hypothermie und beurteilten die statische Autoregulation mittels linearer Regression. Mit zunehmender Hypothermie nahm die Druckreaktivität ab und der CBF verhielt sich druckpassiv.^[205] Greeley et al. untersuchten den CBF bei Säuglingen und Kleinkindern unter CPB in tiefer Hypothermie mittels Xenon-Clearance-Verfahren und fanden eine signifikante Korrelation zwischen CBF und MAP.^[75] Dass ein hypothermer CPB eine Störung der

vasomotorischen Funktion und damit der CA verursachen kann, wurde bereits gezeigt.^{[184] [169]} Problematisch ist, dass die meisten erhobenen CA-Daten, wie die von Taylor et al., in Hypothermie bei MAPs von <40 mmHg erhoben wurden und damit das Risiko einer zerebralen Dysautoregulation durch Unterschreiten der LLA erheblich ist.^[73] Anhand der vorliegenden Daten lässt sich damit nicht abschließend beantworten, ob der Bypass selbst, die Hypothermie, die Kombination aus Bypass und Hypothermie oder arterielle Hypotension oder andere Faktoren, wie inflammatorische Reaktionen^[219], die Funktionalität der CA entscheidend beeinflussen. Die Untersuchungen von Lee et al. und Goswami et al., die den Hypothermie-Einfluss ohne CPB-Einfluss evaluieren, legen zumindest nahe, dass die Hypothermie nicht der entscheidende negative Einflussfaktor sein könnte.

Die Funktionalität der CA in der Aufwärmphase ist ebenfalls umstritten. Die Phase des Wiederaufwärmens gilt insbesondere aufgrund möglicher Komplikationen, wie akzidenteller zerebraler Hyperthermie, als kritische Phase bezüglich der Neuroprotektion.^[90] Die überwiegende Mehrheit der Studien geht heute davon aus, dass in der Wiedererwärmungsphase die CA erhalten bleibt.^{[103] [147] [48] [49]} Joshi et al. allerdings untersuchten mittels TCD erwachsene Patienten, die sich unter CPB kardialen Operationen unterzogen und stellten bei hypothermen Patienten während CPB eine Störung der CA fest, die sich in der Phase des Aufwärmens noch weiter verschlechterte.^[103] Henriksen et al. untersuchten erwachsene Patienten, die sich einer kardialen Bypass-Operation unterzogen und stellten ebenfalls eine Störung der CA während der Wiedererwärmung nach hypothermer CPB fest.^[82]

In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante positive Korrelation von Körpertemperatur und ULA gezeigt. Bezüglich einer möglichen Linksverschiebung des ULA bei niedrigerer Körpertemperatur sind bei dünner Studienlage weitere Untersuchungen nötig. Klinische Relevanz hat postoperativ nach CHD-Operationen und der Tendenz zur Hypotonie tendentiell vermutlich eher die Definition des LLA zur Vermeidung von zerebralen Hypoxien.

5.3.6 Scoring-Systeme

VIS und RACHS-Score sind bewährte Prädiktoren der Mortalität und Morbidität nach kardialen Operationen.^{[110][101]}

In der vorliegenden Studie zeigten der VIS und der RACHS-1-Score keine signifikante Korrelation mit den Grenzen der Autoregulation (LLA und ULA), dem meanCOx und der Time MAPa als Parameter der CA-Funktionalität und den Indikatoren zerebraler Ischämien (acDO₂ und cFTOE). Probanden, die postoperativ einen höheren Bedarf an vasoaktiver, inotroper Medikation hatten oder sich einer Operation mit höherem Risiko unterzogen, waren demzufolge weder häufiger dysautoreguliert, noch unterschieden sie sich in Bezug auf die Autoregulationsgrenzen oder die Indikatoren des zerebralen Sauerstoffmetabolismus.

Der VIS korrelierte signifikant negativ mit dem MAP und MAPopt, Säuglinge mit einem höheren Bedarf an vasoaktiver inotroper Medikation wiesen also einen niedrigeren arteriellen Blutdruck auf, der mutmaßlich auch durch die Medikamentengabe nicht vollständig angeglichen war. Dennoch unterschieden sich diese Probanden in Bezug auf die autoregulierte Zeit und die Indikatoren des zerebralen Sauerstoffmetabolismus nicht von Probanden mit niedrigerem Bedarf an Inotropika. Inwieweit durch medikamentöse Stabilisierung des Blutdrucks neuroprotektive Effekte erreichbar sind, ist umstritten.^[32]

Der MAP und der MAPopt der Probanden mit niedrigerem RACHS-1-Score (≤ 2) lag signifikant über dem der Kinder mit höherem RACHS-1-Score (≥ 3). Probanden, die sich Eingriffen mit höherem Risiko unterzogen, zeigten niedrigere postoperative Blutdruckwerte. Ein Unterschreiten des LLA wäre damit bei diesen Patienten statistisch betrachtet wahrscheinlicher und diese Patienten damit möglicherweise vulnerabler gegenüber zerebraler Hypoxien. In der vorliegenden Studie waren diese Patienten allerdings nicht häufiger dysautoreguliert als Probanden mit RACHS-1-Score ≤ 2 . Möglicherweise war die Fallzahl zur Beobachtung eines Unterschieds zu gering.

5.4 Postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter

Eine Kinetik der Autoregulationsparameter LLA, ULA, MAP und des MAPopt konnte zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt nicht gezeigt werden. Ebenso wenig signifikant veränderten sich COx, cFTOE, acDO₂ und cSO₂ im beobachteten Zeitraum.

Die Studienlage in Bezug auf die Funktion der zerebralen Autoregulation postoperativ nach pädiatrischen kardiochirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine ist eher dünn, der Großteil der Studien fokussiert sich auf die intraoperative Phase.^[223] Aber auch postoperativ wäre, vermittelt durch multiple Einflüsse wie Nachwirkungen des CPB, LCOS, Schmerzen, kardialen Arrest, Anämie oder Hyperthermie ein vermehrtes Über- oder Unterschreiten der Autoregulationsgrenzen oder eine Beeinträchtigung der Funktionalität der CA im Verlauf denkbar.^{[89][189][126]}

Dass prinzipiell eine Verschiebung der Autoregulationsgrenzen durch verschiedene Einflussfaktoren möglich ist, wurde in Tiermodellen gezeigt.^{[156][122]} In der vorliegenden Studie ergab sich kein Hinweis auf eine postoperative Veränderung der Autoregulationsgrenzen.

Ein Nadir der kardialen Auswurfleistung tritt typischerweise nach 9-12 h post CPB auf.^[224] MAP und MAPopt zeigten sich in der vorliegenden Studie im Verlauf unter intensivmedizinischer Therapie konstant.

Die acDO₂ zeigte postoperativ ebenfalls keine Dynamik, lag zu beiden Messzeiten im Median unter dem Normwert, was auf einen vermehrten postoperativen zerebralen Sauerstoffbedarf hindeuten kann. Dieser war demnach im beobachteten Zeitraum unverändert präsent.

Die cFTOE zeigte sich ebenfalls ohne Dynamik. Neunhoeffler et al. zeigten bei Säuglingen mit TGA und HLHS sowohl prä- als auch postoperativ erhöhte cFTOE-Werte, eine Normalisierung setzte nach 36 - 48 h ein.^[152] Der in der vorliegenden Studie Beobachtungsdauer könnte demnach zu knapp gewesen sein, um einen postoperativen Abfall der cFTOE-Werte beobachten zu können. Die in der vorliegenden Studie ermittelten cFTOE-Werte lagen zudem nur leicht über den in Studien gezeigten Werten neugeborener CHD-Kinder, inwieweit sich die cFTOE nach kardialer Operation an die Werte gesunder Probanden anpasst, ist unbekannt und bedarf weiterer Klärung.^[208]

Phelps et al. zeigten bei HLHS-Säuglingen nach Norwood-Prozedur eine Veränderung der cSO₂ von 51 ± 7.5 % nach 1 h, auf 50 ± 9.4 % nach 4 h und auf 59 ± 8.1 % nach 48

h.^[166] Ein Abfall der cSO₂ unmittelbar nach CPB wurde sowohl bei Patienten nach Norwood-Operation^[87], als auch bei TGA-Patienten^{[210] [57]} beschrieben. Claessens et al. untersuchten u.a. Säuglinge mit TGA und univentrikulären Herzfehlern, die sich unter CPB einer kardialen Operation unterzogen, und beobachteten postoperativ vitienunabhängig eine erniedrigte cSO₂ mit einem deutlichen Anstieg 6-12 h post Operation im Mittel um den Faktor 1,4 (1,1 - 2,4).^[45] Dies unterstützt die Hypothese, dass ein früher postoperativer Sättigungsabfall eher das Ergebnis eines höheren Sauerstoffbedarfs und niedrigeren kardialen Outputs nach CPB ist als die Konsequenz CHD-spezifischer kardialer Prozedur oder anatomischer Veränderungen.^{[207] [64]} Ein cSO₂-Anstieg war in der vorliegenden Studie weder bei der Gesamtheit der Probanden, noch bei getrennt betrachteten palliierten und korrigierten Patienten zu beobachten. Ob verglichen mit intraoperativen Sättigungswerten ein postoperativ initial erniedrigter cSO₂-Wert vorlag, lässt sich mangels intra- und präoperativ erhobener Werte nicht beurteilen. Möglicherweise war der gewählte Beobachtungszeitraum zu kurz, um einen Anstieg der cSO₂ zu beobachten, der von Phelps et al. beobachtete deutliche Anstieg der cSO₂ auf 59 ± 8.1% erfolgte erst nach 48 h.

5.5 Limitationen und zukünftige Forschungsziele

Eine Limitation des Neuromonitorings mittels NIRS ist die regionale Beschränkung auf den frontalen Kortex, sodass mögliche Schädigungen in anderen und tieferen Hirnbereichen nicht erfasst werden können.^[120] Eine Messwertverfälschung kann u.a. durch Bewegungsartefakte, Hämatome, Ödeme, Knochenvorsprünge oder Druck auf den Sensor erfolgen.^{[41] [199] [25]} Eine schwere Polyzythämie kann ebenfalls die Anwendbarkeit der NIRS limitieren, insbesondere relevant bei Patienten mit zyanotischen Vitien.^[74] Eine Problematik des verwendeten INVOS-Gerätes ist der proprietäre Algorithmus, der keine transparente Beurteilung zulässt.^[227]

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass die Autoregulationsgrenzen mittels U-Kurve visuell ermittelt wurden und damit einer gewissen subjektiven Bewertung unterlagen.

Die Anzahl der Patienten mit assoziiertem genetischem Syndrom, überwiegend Trisomie 21, lag bei 22,2 % (8 von 36 Probanden). Patienten mit Down-Syndrom

entwickeln in der Regel eine milde bis moderate intellektuelle Beeinträchtigung. Die Ätiologie der gestörten neurologischen Entwicklung ist angesichts der über 200 Proteincodierenden Gene auf Chromosom 21, die direkte und indirekte Effekte auf die Homöostase der Zellen, Gewebe und Organe haben können, bisher nicht vollständig geklärt.^[8] Inwieweit sich die vorliegenden genetischen Syndrome auf die Funktionalität der CA auswirken, ist ebenfalls nicht bekannt. Eine Vergleich der Grenzen und Funktionalität der CA zwischen Kindern mit und ohne genetischem Syndrom erfolgte in der vorliegenden Studie nicht und könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Säuglinge, die im Rahmen ihrer genetischen Grunderkrankung bereits ein erhöhtes Risiko einer gestörten neurologischen Entwicklung haben, könnten von perioperativen neuroprotektiven Strategien besonders profitieren.

Ebenfalls limitierend war die geringe Fallzahl, insbesondere der palliierten Patienten. In Anbetracht der hohen interindividuellen Variabilität der Autoregulationsparameter wäre eine größere Anzahl Probanden in weiteren Studien anzustreben. Ebenfalls gab es keine Kontrollgruppe gesunder Probanden.

Insgesamt gibt es für die frühe postoperative Phase nach pädiatrischen kardiochirurgischen Eingriffen unter CPB bisher eher wenig Studien. Die meisten Studien beschränken sich auf eine Phase - entweder die prä-, intra- oder postoperative. Zur Beurteilung der Entwicklung der Autoregulationsparameter, ebenfalls unter dem Aspekt der hohen Inter- und Intraindividualität der Autoregulationsgrenzen, wäre ein Monitoring von Probanden über alle Phasen sinnvoll.

Die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die CA gestaltete sich in Anbetracht der komplexen klinischen postoperativen Situation, die geprägt ist durch multiple einwirkende Faktoren und damit Störfaktoren, die eine Identifizierung kausaler Zusammenhänge erschweren, kompliziert. Hier wären weitere Studien unter Ausschaltung einzelner Confounder zielführend.

Das Ziel des Neuromonitorings ist die Prävention perioperativer zerebraler Schädigungen bzw. die Optimierung des neurologischen Outcomes. Einige Studien haben die Assoziation niedriger intra- und postoperativer cSO_2 -Werte mit einem schlechten neurologischen Outcome gezeigt.^{[85] [86] [115]} Wie zuverlässig adverse Ereignisse identifiziert und wie effektiv postoperative zerebrale Schäden beispielsweise mittels NIRS-Monitoring tatsächlich verhindert werden können, ist umstritten.^[55]

Claessens et al. untersuchten beispielsweise CHD-Säuglinge postoperativ mittels NIRS und cMRT und kamen zu dem Ergebnis, dass Indices zerebraler Oxygenation und Autoregulation keine unabhängigen Prädiktoren neuer postoperativer Hirnischämien darstellen.^[45] Bis heute konnte durch keine Intervention die Häufigkeit MR-tomographisch beobachteter WMI bei CHD-Kindern postoperativ gezeigt werden.^[196] Bei erwachsenen Patienten nach kardialer Chirurgie, die auf Grundlage eines Neuromonitorings ein personalisiertes Blutdruckmanagement erhielten, konnte eine 45%ige Reduktion des Auftretens eines postoperativen Delirs festgestellt werden.^{[33] [91]} Das Outcome erwachsener Patienten kann allerdings nicht ohne Weiteres auf pädiatrische CHD-Patienten übertragen werden. MRT-Befunde erwachsener Patienten zeigen als Komplikation häufig embolische Ereignisse, während Säuglinge nach kardialer Operation häufig WMI erleiden.^[70] Die neurologische Evaluation eines Säuglings gestaltet sich zudem ungleich schwerer als die eines Erwachsenen. Ein postoperatives Delir bei einem Säugling kann nicht so zuverlässig erkannt werden wie bei einem Erwachsenen. Eine künstliche Erhöhung des Blutdrucks kann wahrscheinlich die kardiale Funktion und die viszerale Perfusion von Patienten mit kardialer Erkrankung kompromittieren.^[32] Das zentrale Ziel zukünftiger Forschung könnte demnach sein, über die beobachtende Rolle hinaus zu evaluieren, ob ein NIRS-gesteuertes sicheres Blutdruckmanagement möglich ist, das das neurologische Outcome relevant verbessert.

5.6 Schlussfolgerung

Patienten mit angeborenen Vitien, die bereits im Säuglingsalter schwere kardiochirurgische Eingriffe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erfahren, sind einem hohen perioperativen Risiko zerebraler Schädigungen ausgesetzt. Die Etablierung eines Neuromonitorings soll künftig die Prävention insbesondere neurologischer Langzeitfolgen ermöglichen. In der vorliegenden Studie wurde die Autoregulationsfähigkeit mittels NIRS-basierter Definition des Cerebral Oximetry Index (COx) speziell im postoperativen Setting untersucht.

Es wurde gezeigt, dass mittels COx eine Definition individueller Autoregulationsgrenzen im postoperativen Setting möglich ist, ein MAPopt konnte bei

fast allen Probanden, ein LLA und ULA in den meisten Fällen bestimmt werden. Die Probanden zeigten mit einem Anteil der zerebral dysautoregulierten Zeit von rund 16 % an der untersuchten Gesamtzeit einen deutlichen Hinweis auf eine postoperative Tendenz zu einer Beeinträchtigung der CA.

Ein Vergleich der ermittelten Autoregulationsgrenzen mit bisher veröffentlichten Blutdruckempfehlungen zeigte als zentrale Beobachtung dieser Arbeit, dass das LLA über den bisher publizierten Werten lag. Es besteht damit ein Hinweis darauf, dass derartige Patienten zur Aufrechterhaltung der zerebralen Autoregulation postoperativ einen höheren Blutdruck benötigen könnten, als bisher angenommen und dass die Einhaltung geltender Blutdruckempfehlungen damit ein erhöhtes Risiko zerebraler Hypoxien bzw. Ischämien bedeuten könnte. Die cFTOE als Index des zerebralen Sauerstoffmetabolismus überschritt im Median den kritischen Schwellenwert von 0,4 nicht, die acDO₂ hingegen lag unterhalb des Normwertes und könnte damit einen vermehrten postoperativen zerebralen Sauerstoffverbrauch anzeigen.

Es wurden potentielle Einflussfaktoren auf die zerebralen Autoregulationsparameter untersucht. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation des Lebensalters mit dem LLA, die bei postoperativer Neigung zu niedrigen Blutdrücken mutmaßlich eine hohe klinische Relevanz besitzt. Probanden nach palliativer Operation wiesen verglichen mit korrigierten Probanden eine signifikant niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) auf, zeigten sich aber nicht häufiger zerebral dysautoreguliert. Eine Tendenz pallierter Patienten zu niedrigeren Autoregulationsgrenzen könnte Gegenstand weiterer Studien sein. Laktatspiegel, LCOS-Gruppe, Körpertemperatur, Höhe des VIS und RACHS-1-Score korrelierten nicht signifikant mit dem Anteil der dysautoregulierten Zeit an der Gesamtmessdauer bzw. unterschieden sich in Bezug darauf nicht signifikant zwischen den Gruppen/ Kategorien.

Eine Kinetik der Grenzen der zerebralen Autoregulation, der Indices des zerebralen Sauerstoffmetabolismus und der cSO₂ im Messzeitraum konnte nicht gezeigt werden.

Limitationen der vorliegenden Studie sind v.a. die eingeschränkte Anzahl der untersuchten Probanden bei monozentrischem Studiendesign und das Fehlen prä- und intraoperativer Werte sowie einer Kontrollgruppe gesunder Probanden zum Vergleich. Der Fokus künftiger Studien könnte sein, zu evaluieren, inwieweit sich mittels

Monitoring der zerebralen Autoregulation und ggf. Interventionen in der Konsequenz neue zerebralen Schädigungen tatsächlich verhindern lassen.

6. Zusammenfassung

Durch Fortschritte in der medizinischen Diagnostik und Therapie erreichen über 90 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlbildungen heute das Erwachsenenalter. Dennoch muss sich ein Teil dieser Patienten bereits im Neugeborenenalter schweren Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine unterziehen. Mit steigender Lebenserwartung dieser Patienten rücken nun insbesondere die neurologischen Langzeitfolgen perioperativer Dysregulationszustände und damit die Entwicklung neuroprotektiver Strategien in den Fokus der Forschung.

Im Zentrum der vorliegenden Dissertation stand das postoperative, NIRS-vermittelte zerebrale Autoregulationsmonitoring mittels Cerebral Oxymetry Index (COx) zur Definition individueller Blutdruckgrenzen bei Säuglingen mit angeborenen Fehlbildungen des Herzens. Zu klären war, ob für diese Probanden in den ersten 24 Stunden nach erfolgter Palliation oder Korrektur ihres Vitiums unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine individuelle Blutdruckbereiche definierbar sind, in denen die Funktion der zerebralen Autoregulation (CA) intakt und damit das Risiko zerebraler Hypo- oder Hypoeroxien reduziert ist. Geklärt werden sollte dann, ob die ggf. ermittelten Grenzen der zerebralen Autoregulation mit den Literaturwerten bzw. bisherigen Empfehlungen zum postoperativen Blutdruckmanagement übereinstimmen. Darüber hinaus wurde der Versuch unternommen, Faktoren zu identifizieren, die die zerebrale Autoregulation beeinflussen. Zuletzt wurde untersucht, ob sich in dieser frühen postoperativen Phase eine Kinetik der Autoregulationsparameter zeigt.

In der vorliegenden, prospektiven, monozentrischen Studie wurden 36 Säuglinge bis zu einem Alter von 12 Monaten postoperativ nach Aufnahme auf die Intensivstation und erklärtem Einverständnis der Erziehungsberechtigten mittels INVOS™ 5100C Cerebral/Somatic Oximeter untersucht. Der NIRS-Sensor wurde rechts frontal angebracht und nach Möglichkeit 24 h dort belassen. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde invasiv, die Autoregulationsfähigkeit als Cerebral Oxymetry Index (COx) nahinfrarotspektroskopisch ermittelt. Der optimale Blutdruck (MAPopt), die obere und untere Blutdruckgrenze (ULA, LLA) mit noch erhaltener zerebraler Autoregulation wurden mittels ICM+-Programm anhand einer U-Kurve visuell bestimmt.

Es wurde zunächst die Feasability des Autoregulationsmonitorings mittels COx im postoperativen Setting untersucht. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass mittels COx postoperativ eine Definition individueller Autoregulationsgrenzen möglich ist, ein MAPopt konnte bei fast allen Probanden, ein LLA und ein ULA in den meisten Fällen ermittelt werden. Es erfolgte dann ein Vergleich der ermittelten Autoregulationsgrenzen mit bisher veröffentlichten Blutdruckempfehlungen. Die zentrale Beobachtung der vorliegenden Studie ist, dass das LLA über den bisher publizierten Werten lag. Damit besteht der Hinweis darauf, dass diese Patienten bei Einhaltung geltender Blutdruckempfehlungen einem erhöhten Risiko zerebraler Hypoxien bzw. Ischämien ausgesetzt sein könnten. Mit einem Anteil der dysautoregulierten Zeit von 16 % an der Gesamtmessdauer zeigten die Probanden deutliche Hinweise auf eine postoperative Tendenz zu einer beeinträchtigten CA. Im nächsten Schritt wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Parameter der zerebralen Autoregulation untersucht. Gezeigt wurde eine Altersabhängigkeit des LLA, die bei postoperativer Tendenz zur Hypotonie mutmaßlich eine hohe klinische Relevanz besitzt. Palliierte Patienten wiesen eine niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO₂) auf, zeigten sich aber nicht häufiger dysautoreguliert. Eine Tendenz pallierter Patienten zu niedrigeren Autoregulationsgrenzen könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

Zuletzt wurde untersucht, ob eine Kinetik der Autoregulationsparameter im Messzeitraum auftritt, dies war nicht der Fall.

Einschränkend ist bei der Beurteilung festzuhalten, dass die Probandenzahl relativ klein war, keine prä- und intraoperativen Werte zum Vergleich erhoben wurden, keine Kontrollgruppe gesunder Probanden bestand und mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere wesentliche Einflüsse bestehen, die unabhängig vom Mechanismus der CA postoperativ Hirnschädigungen verursachen können. Das Ziel zukünftiger Studien könnte neben der Erforschung dieser Einflussfaktoren sein, zu evaluieren, inwieweit sich mittels CA-Monitoring und ggf. Interventionen tatsächlich neue zerebrale Läsionen verhindern lassen.

I Literaturverzeichnis

1. Agarwal A, Thombley R, Broberg CS, et al. Age- and Lesion-Related Comorbidity Burden Among US Adults With Congenital Heart Disease: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e013450. doi:10.1161/JAHA.119.013450
2. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2013;162(4):698-704.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2012.09.038
3. Algra SO, Jansen NJ, van der Tweel I, et al. Neurological injury after neonatal cardiac surgery: a randomized, controlled trial of 2 perfusion techniques. *Circulation.* 2014;129(2):224-233. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003312
4. AllEx - Alles fürs Examen. Ackermann H, Aden K, Aurich M et al., Hrsg. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme und doi:10.1055/b-003-125878, 2012.
5. Aly SA, Zurakowski D, Glass P, Skurow-Todd K, Jonas RA, Donofrio MT. Cerebral tissue oxygenation index and lactate at 24 hours postoperative predict survival and neurodevelopmental outcome after neonatal cardiac surgery. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(2):188-195. doi:10.1111/chd.12426
6. Andersen CC, Karayil SM, Hodyl NA, Stark MJ. Early red cell transfusion favourably alters cerebral oxygen extraction in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(5):F433-F435. doi:10.1136/archdischild-2014-307565
7. Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK, Ramamoorthy C. Neurological monitoring for congenital heart surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(5):1365-1375. doi:10.1213/01.ANE.0000134808.52676.4D
8. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):9. Published 2020 Feb 6. doi:10.1038/s41572-019-0143-7
9. Apitz J. Pädiatrische Kardiologie Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. Darmstadt, Deutschland: Steinkopff Verlag; 2002.
10. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):465-477. doi:10.1016/j.anclin.2016.04.002
11. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2000;84(3):378-393. doi:10.1093/oxfordjournals.bja.a013444
12. Avenarius S. Wärmepflege bei Frühgeborenen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
13. Bagge CN, Henderson VW, Laursen HB, Adelborg K, Olsen M, Madsen NL. Risk of Dementia in Adults With Congenital Heart Disease: Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2018;137(18):1912-1920.
14. Bakker A et al. Near-Infrared Spectroscopy. doi: 10.5772/32493.
15. Balegar KK, Stark MJ, Briggs N, Andersen CC. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(3):475-80.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.041

16. Basaran M, Sever K, Kafali E, et al. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(1):43-47. doi:10.1053/j.jvca.2004.10.010
17. Bassan H, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Identification of pressure passive cerebral perfusion and its mediators after infant cardiac surgery. *Pediatr Res.* 2005;57(1):35-41. doi:10.1203/01.PDR.0000147576.84092.F9
18. Beghetti M., Ghisla R. Kongenitale Hypoplasie des linken Herzens (HLH): Diagnostik, Therapie und Prognose. *Paediatrica* 2005;16:30-3.
19. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(5):1385-1396. doi:10.1016/s0022-5223(03)00711-6
20. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, et al. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation.* 2011;124(12):1361-1369. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026963
21. Bernal NP, Hoffman GM, Ghanayem NS, Arca MJ. Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1306-1310. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.110
22. Blake KV, Gurrin LC, Evans SF, et al. Reference ranges for blood pressure in preschool Australians, obtained by oscillometry. *J Paediatr Child Health.* 2000;36(1):41-46. doi:10.1046/j.1440-1754.2000.00445.x
23. Boethig D, Jenkins KJ, Hecker H, Thies WR, Breymann T. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of hospital stay in a large German pediatric cardiac surgery population. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(1):12-17. doi:10.1016/j.ejcts.2004.03.039
24. Bohn D. Objective assessment of cardiac output in infants after cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2011;14(1):19-23. doi:10.1053/j.pcsu.2011.01.002
25. Bolkenius, D et al. Nahinfrarotspektroskopie. *Anaesthesist* 70, 190–203 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00837-z>
26. Brady K, Joshi B, Zweifel C, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke.* 2010;41(9):1951-1956. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575159
27. Brady KM, Hudson A, Hood R, DeCaria B, Lewis C, Hogue CW. Personalizing the Definition of Hypotension to Protect the Brain [published correction appears in *Anesthesiology.* 2020 Jul;133(1):250]. *Anesthesiology.* 2020;132(1):170-179. doi:10.1097/ALN.0000000000003005
28. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Easley RB, Koehler RC, Shaffner DH. Continuous measurement of autoregulation by spontaneous fluctuations in cerebral perfusion pressure: comparison of 3 methods. *Stroke.* 2008;39(9):2531-2537. doi:10.1161/STROKEAHA.108.514877
29. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke.* 2007;38(10):2818-2825. doi:10.1161/STROKEAHA.107.485706

30. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al. The lower limit of cerebral blood flow autoregulation is increased with elevated intracranial pressure. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1278-1283. doi:10.1213/ane.0b013e3181964848
31. Brady KM, Mery CM. Cerebral autoregulation: Making sense of the nonsensical. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(3):1045-1046. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.05.074
32. Brady KM, Mytar JO, Lee JK, et al. Monitoring cerebral blood flow pressure autoregulation in pediatric patients during cardiac surgery. *Stroke.* 2010;41(9):1957-1962. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575167
33. Brown CH 4th, Neufeld KJ, Tian J, et al. Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2019;154(9):819-826. doi:10.1001/jamasurg.2019.1163
34. Brown MD, Wernovsky G, Mussatto KA, Berger S. Long-term and developmental outcomes of children with complex congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):1043-xi. doi:10.1016/j.clp.2005.09.008
35. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1419-1427. doi:10.1093/eurheartj/ehv741
36. Bur A, Hirschl MM, Herkner H, et al. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000;28(2):371-376. doi:10.1097/00003246-200002000-00014
37. Butts RJ, Scheurer MA, Atz AM, et al. Comparison of maximum vasoactive inotropic score and low cardiac output syndrome as markers of early postoperative outcomes after neonatal cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(4):633-638. doi:10.1007/s00246-012-0193-z
38. Chakravarti SB, Mittnacht AJ, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):663-667. doi:10.1053/j.jvca.2009.03.014
39. Chandler HK, Kirsch R. Management of the Low Cardiac Output Syndrome Following Surgery for Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):107-111. doi:10.2174/1573403x12666151119164647
40. Chavez-Valdez R, O'Connor M, Perin J, et al. Sex-specific associations between cerebrovascular blood pressure autoregulation and cardiopulmonary injury in neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Pediatr Res.* 2017;81(5):759-766. doi:10.1038/pr.2017.23
41. Chen WL, Wagner J, Heugel N, et al. Functional Near-Infrared Spectroscopy and Its Clinical Application in the Field of Neuroscience: Advances and Future Directions. *Front Neurosci.* 2020;14:724. Published 2020 Jul 9. doi:10.3389/fnins.2020.00724
42. Cheong WF, Prahl SA, Welch AJ. A review of the optical properties of biological tissues *IEEE J. Quantum Electron.* 1990 und 26:2166–85.

43. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral autoregulation in neonates with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;160(6):936-942. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.054
44. Claessens NHP, Chau V, de Vries LS, et al. Brain Injury in Infants with Critical Congenital Heart Disease: Insights from Two Clinical Cohorts with Different Practice Approaches. *J Pediatr.* 2019;215:75-82.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2019.07.017
45. Claessens NHP, Jansen NJG, Breur JMPJ, et al. Postoperative cerebral oxygenation was not associated with new brain injury in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(3):867-877.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.02.106
46. Clark JB, Barnes ML, Undar A, Myers JL. Multimodality neuromonitoring for pediatric cardiac surgery: our approach and a critical appraisal of the available evidence. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2012;3(1):87-95. doi:10.1177/2150135111418257
47. Counsell SJ, Boardman JP. Differential brain growth in the infant born preterm: current knowledge and future developments from brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(5):403-410. doi:10.1016/j.siny.2005.05.003
48. Croughwell N, Lyth M, Quill TJ, et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1990;82(5 Suppl):IV407-IV412.
49. Croughwell ND, Frasco P, Blumenthal JA, Leone BJ, White WD, Reves JG. Warming during cardiopulmonary bypass is associated with jugular bulb desaturation. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(5):827-832. doi:10.1016/0003-4975(92)91445-f
50. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med.* 2012;38(7):1184-1190. doi:10.1007/s00134-012-2544-x
51. de Graaff JC, Pasma W, van Buuren S, et al. Reference Values for Noninvasive Blood Pressure in Children during Anesthesia: A Multicentered Retrospective Observational Cohort Study. *Anesthesiology.* 2016;125(5):904-913. doi:10.1097/ALN.0000000000001310
52. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8
53. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol.* 1988;33(12):1433-1442. doi:10.1088/0031-9155/33/12/008
54. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child.* 1992;67(10 Spec No):1221-1227. doi:10.1136/adc.67.10_spec_no.1221
55. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care.* 2016;20(1):129. Published 2016 May 5. doi:10.1186/s13054-016-1293-6

56. Drummond JC. Blood Pressure and the Brain: How Low Can You Go?. *Anesth Analg.* 2019;128(4):759-771. doi:10.1213/ANE.0000000000004034
57. Drury PP, Gunn AJ, Bennet L, et al. Deep hypothermic circulatory arrest during the arterial switch operation is associated with reduction in cerebral oxygen extraction but no increase in white matter injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(6):1327-1333. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.02.011
58. Du X, Chen H, Song X, et al. Risk factors for low cardiac output syndrome in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):87. Published 2020 Feb 24. doi:10.1186/s12887-020-1972-y
59. Duncan A, Meek JH, Clemence M, et al. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol.* 1995;40(2):295-304. doi:10.1088/0031-9155/40/2/007
60. Easley RB, Marino BS, Jennings J, et al. Impaired cerebral autoregulation and elevation in plasma glial fibrillary acidic protein level during cardiopulmonary bypass surgery for CHD. *Cardiol Young.* 2018;28(1):55-65. doi:10.1017/S1047951117001573
61. Edmonds HL Jr. Advances in neuromonitoring for cardiothoracic and vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15(2):241-250. doi:10.1053/jcan.2001.21992
62. Eriksen VR, Hahn GH, Greisen G. Cerebral autoregulation in the preterm newborn using near-infrared spectroscopy: a comparison of time-domain and frequency-domain analyses. *J Biomed Opt.* 2015;20(3):037009. doi:10.1117/1.JBO.20.3.037009
63. Fantini S et al. Frequency-domain techniques for tissue spectroscopy and imaging. In: *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics.* 2002 Bellingham, WA SPIE:405–43.
64. Fenton KN, Freeman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF. The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *Am J Surg.* 2005;190(2):260-263. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.05.023
65. Ferrari M, Quaresima V. Near Infrared Brain and Muscle Oximetry: From the Discovery to Current Applications. *Journal of Near Infrared Spectroscopy.* 2012;20(1):1-14. doi:10.1255/jnirs.973
66. Ferry PC. Neurologic sequelae of cardiac surgery in children. *Am J Dis Child.* 1987;141(3):309-312. doi:10.1001/archpedi.1987.04460030087032
67. Gaies MG, Clarke NS, Donohue JE, Gurney JG, Charpie JR, Hirsch JC. Personnel and unit factors impacting outcome after cardiac arrest in a dedicated pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):583-588. doi:10.1097/PCC.0b013e318238b272
68. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(2):234-238. doi:10.1097/PCC.0b013e3181b806fc
69. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, 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):529-537. doi:10.1097/PCC.000000000000153

70. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery [published correction appears in *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Sep;128(3):498. Galli, Kristen K [corrected to Galli, Kristin K]]. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):692-704. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.09.053
71. Geier L, Menzel C, Germund I, Trieschmann U. RACHS-1 score as predictive factor for postoperative ventilation time in children with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2020;30(2):213-218. doi:10.1017/S1047951120000025
72. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg.* 2012;115(6):1373-1383. doi:10.1213/ANE.0b013e31826dd6a6
73. Goswami, D, McLeod, K, Leonard, S, et al. Static cerebrovascular pressure autoregulation remains intact during deep hypothermia. *Pediatr Anesth.* 2017; 27: 911– 917. <https://doi.org/10.1111/pan.13205>
74. Gottlieb EA, Mossad EB. Limitations of cerebral oxygenation monitoring by near-infrared spectroscopy in children with cyanotic congenital heart disease and profound polycythemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):347-349. doi:10.1053/j.jvca.2012.08.016
75. Greeley WJ, Ungerleider RM, Smith LR, Reves JG. The effects of deep hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral blood flow in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(5):737-745.
76. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises?. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):498-502. doi:10.1016/j.siny.2006.07.010
77. Habler O. Intraoperativer Volumenersatz, Transfusion und Behandlung von Gerinnungsstörungen. *Die Anästhesiologie.* 2018;1009-1045. Published 2018 Oct 16. doi:10.1007/978-3-662-54507-2_67
78. Hager A. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie. Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie; 2012.
79. Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt.* 2007;12(6):062105. doi:10.1117/1.2805437
80. Hayashida M, Kin N, Tomioka T, 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):662-669. doi:10.1093/bja/aeh120
81. Helou S, Koehler RC, Gleason CA, Jones MD Jr, Traystman RJ. Cerebrovascular autoregulation during fetal development in sheep. *Am J Physiol.* 1994;266(3 Pt 2):H1069-H1074. doi:10.1152/ajpheart.1994.266.3.H1069
82. Henriksen L, Hjelms E, Lindeburgh T. Brain hyperperfusion during cardiac operations. Cerebral blood flow measured in man by intra-arterial injection of xenon 133: evidence suggestive of intraoperative microembolism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(2):202-208.
83. Hill, GE et al. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *The Journal of Thoracic and*

- Cardiovascular Surgery, 110(6), 1658-1662. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70027-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70027-7)
84. Hoffman GM et al. Noninvasive assessment of cardiac output, *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, Volume 8, Issue 1, 2005.
 85. Hoffman GM, Brosig CL, Mussatto KA, Tweddell JS, Ghanayem NS. Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(5):1153-1164. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.060
 86. Hoffman GM, Ghanayem NS, Scott JP, Tweddell JS, Mitchell ME, Mussatto KA. Postoperative Cerebral and Somatic Near-Infrared Spectroscopy Saturations and Outcome in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(5):1527-1535. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.09.100
 87. Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, et al. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):223-233. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.08.021
 88. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003;107(7):996-1002. doi:10.1161/01.cir.0000051365.81920.28
 89. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics. *Am Heart J.* 2002;143(1):15-21. doi:10.1067/mhj.2002.120305
 90. Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg.* 2006;103(1):21-37. doi:10.1213/01.ANE.0000220035.82989.79
 91. Hogue CW, Brown CH 4th, Hori D, et al. Personalized Blood Pressure Management During Cardiac Surgery With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Randomized Trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;33(2):429-438. doi:10.1053/j.semtevs.2020.09.032
 92. Homsy J, Zaidi S, Shen Y, et al. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science.* 2015;350(6265):1262-1266. doi:10.1126/science.aac9396
 93. Hori D, Max L, Laflam A, et al. Blood Pressure Deviations From Optimal Mean Arterial Pressure During Cardiac Surgery Measured With a Novel Monitor of Cerebral Blood Flow and Risk for Perioperative Delirium: A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(3):606-612. doi:10.1053/j.jvca.2016.01.012
 94. Hori D, Nomura Y, Ono M, et al. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(5):1590-1598.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.04.091
 95. Hori D, Ono M, Rappold TE, et al. Hypotension After Cardiac Operations Based on Autoregulation Monitoring Leads to Brain Cellular Injury. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):487-493. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.03.036
 96. <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/cerebral-somatic-oximetry/invos-cerebral-somatic-oximetry-infant-neonatal-sensors.html>

97. <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/oem-monitoring-solutions/invos-cerebral-somatic-oximetry/technology.html>
98. <https://www.uni-kiel.de/medinfo/lehre/seminare/methodik/Dtsch%20Arztebl%2012%20Auswahl%20statistischer%20Testverfahren.pdf>
99. Ilardi D, Ono KE, McCartney R, Book W, Stringer AY. Neurocognitive functioning in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(2):166-173. doi:10.1111/chd.12434
100. Ingelfinger JR. Clinical practice. The child or adolescent with elevated blood pressure [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1267. Dosage error in article text]. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2316-2325. doi:10.1056/NEJMcp1001120
101. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(1):110-118. doi:10.1067/mtc.2002.119064
102. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;198(4323):1264-1267. doi:10.1126/science.929199
103. Joshi B, Brady K, Lee J, et al. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesth Analg.* 2010;110(2):321-328. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c6fd12
104. Joshi B, Ono M, Brown C, et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2012;114(3):503-510. doi:10.1213/ANE.0b013e31823d292a
105. Kaemmerer H, Meisner H, Hess J, Perloff JK. Surgical treatment of patent ductus arteriosus: a new historical perspective. *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1153-1154. doi:10.1016/j.amjcard.2004.07.082
106. Kelly CJ, Arulkumaran S, Tristão Pereira C, et al. Neuroimaging findings in newborns with congenital heart disease prior to surgery: an observational study. *Arch Dis Child.* 2019;104(11):1042-1048. doi:10.1136/archdischild-2018-314822
107. Kenosi M, Naulaers G, Ryan CA, Dempsey EM. Current research suggests that the future looks brighter for cerebral oxygenation monitoring in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015;104(3):225-231. doi:10.1111/apa.12906
108. Kochs E, Zacharowski K. *Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring.* Auflage. Stuttgart: Thieme und doi:10.1055/b-002-101342, 2014.
109. Köhler D. CaO₂-Wert zur Beurteilung der Sauerstoff-Organversorgung: Klinische Bedeutung des Sauerstoffgehaltes. *Dtsch Arztebl* 2005; 102(28-29): A-2026 / B-1711 / C-1615.
110. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(4):428-436. doi:10.1016/j.bja.2018.12.019
111. Korček P, Straňák Z, Širc J, Naulaers G. The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants. *J Perinatol.* 2017;37(10):1070-1077. doi:10.1038/jp.2017.60

112. Krug A. Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O₂C (oxygen to see). *Phlebologie Schattauer GmbH* 36: 300-312.; 2006.
113. Kruse JA, Carlson RW. Lactate metabolism [published correction appears in *Crit Care Clin* 1988 Apr;4(2):following x]. *Crit Care Clin*. 1987;3(4):725-746.
114. Kurth CD, Steven JL, Montenegro LM, et al. Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(1):187-192. doi:10.1016/s0003-4975(01)02632-7
115. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, et al. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation*. 2010;122(3):245-254. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902338
116. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in Adults With Congenital Heart Disease: Incidence, Cumulative Risk, and Predictors. *Circulation*. 2015;132(25):2385-2394. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011241
117. Larsen R. Herzchirurgie. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 2016;351-370. Published 2016 Jun 14. doi:10.1007/978-3-662-50444-4_21
118. Larsen SH, Pedersen J, Jacobsen J, Johnsen SP, Hansen OK, Hjortdal V. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of stay in a Danish population of children operated for congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(6):877-881. doi:10.1016/j.ejcts.2005.09.008
119. Larson AC, Jamrogowicz JL, Kulikowicz E, et al. Cerebrovascular autoregulation after rewarming from hypothermia in a neonatal swine model of asphyxic brain injury. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(10):1433-1442. doi:10.1152/jappphysiol.00238.2013
120. Lee JK, Blaine Easley R, Brady KM. Neurocognitive monitoring and care during pediatric cardiopulmonary bypass-current and future directions. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4(2):123-139. doi:10.2174/157340308784245766
121. Lee JK, Brady KM, Mytar JO, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in a swine model of pediatric cardiac arrest and hypothermia. *Crit Care Med*. 2011;39(10):2337-2345. doi:10.1097/CCM.0b013e318223b910
122. Lee JK, Williams M, Jennings JM, et al. Cerebrovascular autoregulation in pediatric moyamoya disease. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(6):547-556. doi:10.1111/pan.12140
123. Lee JK, Yang ZJ, Wang B, et al. Noninvasive autoregulation monitoring in a swine model of pediatric cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2012;114(4):825-836. doi:10.1213/ANE.0b013e31824762d5
124. Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value?. *Pediatr Res*. 2013;74(2):180-185. doi:10.1038/pr.2013.84
125. Lerman J, Davis PJ, Welborn LG, et al. Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery. A comparison with halothane. *Anesthesiology*. 1996;84(6):1332-1340. doi:10.1097/00000542-199606000-00009
126. Li J, Schulze-Neick I, Lincoln C, et al. Oxygen consumption after cardiopulmonary bypass surgery in children: determinants and implications. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119(3):525-533. doi:10.1016/s0022-5223(00)70132-2
127. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222(5):321-326. doi:10.1055/s-0030-1254155
 128. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr.* 2002;141(1):51-58. doi:10.1067/mpd.2002.125227
 129. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics.* 1999;103(2):402-408. doi:10.1542/peds.103.2.402
 130. Maas, AIR et al. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in traumatic brain injury: a mix of doubts and hope. *Intensive Care Med* 36, 1283–1285 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1921-6>
 131. Macleod D et al. Validation of the CAS adult cerebral oximeter during hypoxia in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 102. S162.; 2006
 132. Manole MD, Foley LM, Hitchens TK, et al. Magnetic resonance imaging assessment of regional cerebral blood flow after asphyxial cardiac arrest in immature rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(1):197-205. doi:10.1038/jcbfm.2008.112
 133. Marelli A, Miller SP, Marino BS, Jefferson AL, Newburger JW. Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury. *Circulation.* 2016;133(20):1951-1962. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019881
 134. Marwali EM, Caesa P, Darmaputri S, et al. Oral Triiodothyronine Supplementation Decreases Low Cardiac Output Syndrome After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(6):1238-1246. doi:10.1007/s00246-019-02143-x 256
 135. Meinertz T et al. Deutscher Herzbericht 2017: 29. Bericht / Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. : Frankfurt am Main, Deutschland: Deutsche Herzstiftung; 2018.
 136. Melazzini L, Codari M, Vitali P, Sardanelli F. Brain vascular changes in adults with congenital heart disease: A systematic review. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101873. doi:10.1016/j.nicl.2019.101873
 137. Meyer S, Poryo M, Shatat M, Gortner L, Abdul-Khaliq H. The role of EEG recordings in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. Die Rolle von EEG-Aufzeichnungen in der Herzchirurgie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(11-12):251-255. doi:10.1007/s10354-017-0576-0
 138. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1928-1938. doi:10.1056/NEJMoa067393
 139. Mitnacht AJ, Rodriguez-Diaz C. Multimodal neuromonitoring in pediatric cardiac anesthesia. *Ann Card Anaesth.* 2014;17(1):25-32. doi:10.4103/0971-9784.124130

140. Moerman A, De Hert S. Recent advances in cerebral oximetry. Assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy: myth or reality?. *F1000Res*. 2017;6:1615. Published 2017 Aug 31. doi:10.12688/f1000research.11351.1
141. Montgomery D, Brown C, Hogue CW, et al. Real-Time Intraoperative Determination and Reporting of Cerebral Autoregulation State Using Near-Infrared Spectroscopy. *Anesth Analg*. 2020;131(5):1520-1528. doi:10.1213/ANE.0000000000004614
142. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41(9):2108-2129. doi:10.1161/STR.0b013e3181ec611b
143. Morris MC, Ittenbach RF, Godinez RI, et al. Risk factors for mortality in 137 pediatric cardiac intensive care unit patients managed with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2004;32(4):1061-1069. doi:10.1097/01.ccm.0000119425.04364.cf
144. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA, Gallo V. Congenital cardiac anomalies and white matter injury. *Trends Neurosci*. 2015;38(6):353-363. doi:10.1016/j.tins.2015.04.001
145. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA. Neurodevelopmental Abnormalities and Congenital Heart Disease: Insights Into Altered Brain Maturation. *Circ Res*. 2017;120(6):960-977. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309048
146. Munoz R, Lechner E, et al. *Critical Care of Children With Heart Disease: Basic Medical and Surgical Concepts; Monitoring of the Cardiac Patient*. Springer-Verlag London; 2010; 97-101.
147. Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow [published correction appears in *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1794-5]. *Pediatrics*. 2004;114(6):1591-1596. doi:10.1542/peds.2004-1073
148. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth Analg*. 1987;66(9):825-832.
149. Naulaers G, Meyns B, Miserez M, 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):120-126. doi:10.1159/000101063
150. Neidenbach R, Niwa K, Oto O, et al. Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease-reflections on a global problem-part I: development of congenital cardiology, epidemiology, clinical aspects, heart failure, cardiac arrhythmia. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(6):705-715. doi:10.21037/cdt.2018.10.15
151. Nelson DP, Andropoulos DB, Fraser CD Jr. Perioperative neuroprotective strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2008;49-56. doi:10.1053/j.pcsu.2008.01.003
152. Neunhoefffer F, Hofbeck M, Schlensak C, Schuhmann MU, Michel J. Perioperative Cerebral Oxygenation Metabolism in Neonates with Hypoplastic

- Left Heart Syndrome or Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(8):1681-1687. doi:10.1007/s00246-018-1952-2
153. Newburger JW, Sleeper LA, Bellinger DC, et al. Early developmental outcome in children with hypoplastic left heart syndrome and related anomalies: the single ventricle reconstruction trial. *Circulation.* 2012;125(17):2081-2091. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064113
 154. Newburger JW, Wypij D, Bellinger DC, et al. Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *J Pediatr.* 2003;143(1):67-73. doi:10.1016/S0022-3476(03)00183-5
 155. Nishizawa H, Kudoh I. Cerebral autoregulation is impaired in patients resuscitated after cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(9):1149-1153. doi:10.1111/j.1399-6576.1996.tb05579.x
 156. Nusbaum DM, Brady KM, Kibler KK, Blaine Easley R. Acute hypercarbia increases the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in a porcine model. *Neurol Res.* 2016;38(3):196-204. doi:10.1179/1743132815Y.0000000094
 157. Oczenski, W. and H. Andel, *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik.* 9., überarb. und erw. Aufl. ed. 2012, Stuttgart: Thieme.
 158. Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, et al. Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1980-1992. doi:10.1056/NEJMoa0912461
 159. Oldendorf WH. Blood brain barrier permeability to lactate. *Eur Neurol.* 1971;6(1):49-55. doi:10.1159/000114465
 160. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2013;41(2):464-471. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab3a1
 161. Ono M, Joshi B, Brady K, et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *Br J Anaesth.* 2012;109(3):391-398. doi:10.1093/bja/aes148
 162. Ortmann L, Prodhan P, Gossett J, et al. Outcomes after in-hospital cardiac arrest in children with cardiac disease: a report from Get With the Guidelines--Resuscitation. *Circulation.* 2011;124(21):2329-2337. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.013466
 163. Panerai RB et al. Spontaneous fluctuations in cerebral blood flow regulation: contribution of PaCO₂. *Journal of Applied Physiology* 2010 109:6, 1860-1868
 164. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161-192.
 165. Pesek M, Kibler K, Easley RB, et al. The upper limit of cerebral blood flow autoregulation is decreased with elevations in intracranial pressure. *Neurosurgery.* 2014;75(2):163-170. doi:10.1227/NEU.0000000000000367
 166. Phelps HM, Mahle WT, Kim D, et al. Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1490-1494. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.01.071
 167. Posner JB, Plum F. Independence of blood and cerebrospinal fluid lactate. *Arch Neurol.* 1967;16(5):492-496. doi:10.1001/archneur.1967.00470230044005
 168. Pryds O, Greisen G, Skov LL, Friis-Hansen B. Carbon dioxide-related changes in cerebral blood volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated

- preterm neonates: comparison of near infrared spectrophotometry and ¹³³Xenon clearance. *Pediatr Res.* 1990;27(5):445-449. doi:10.1203/00006450-199005000-00006
169. Pua HL, Bissonnette B. Cerebral physiology in paediatric cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth.* 1998;45(10):960-978. doi:10.1007/BF03012304
 170. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(1):38-51. doi:10.1016/s0022-5223(96)70176-9
 171. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, et al. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation.* 1998;97(8):773-779. doi:10.1161/01.cir.97.8.773
 172. Reiber H. Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schranke. In: Wildemann B, Oschmann P and Reiber H (Hrsg) *Neurologische Labordiagnostik*, Thieme, Stuttgart, S. 5-9 (2006).
 173. Rhee CJ, da Costa CS, Austin T, Brady KM, Czosnyka M, Lee JK. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res.* 2018;84(5):602-610. doi:10.1038/s41390-018-0141-6
 174. Rhee CJ, Fraser CD 3rd, Kibler K, et al. The ontogeny of cerebrovascular pressure autoregulation in premature infants. *J Perinatol.* 2014;34(12):926-931. doi:10.1038/jp.2014.122
 175. Rhondali O, André C, Pouyau A, et al. Sevoflurane anesthesia and brain perfusion [published correction appears in *Paediatr Anaesth.* 2015 Oct;25(10):1070. André, Caroline [added]]. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(2):180-185. doi:10.1111/pan.12512
 176. Rhondali O, Juhel S, Mathews S, Cellier Q, Desgranges FP, Mahr A, De Queiroz M, Pouyau A, Rhzioual-Berrada K, Chassard D. Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years. *Paediatr Anaesth.* 2014 Jul und doi:, 24(7):734-40.
 177. Rhondali O, Mahr A, Simonin-Lansiaux S, et al. Impact of sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in children younger than 2 years. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(10):946-951. doi:10.1111/pan.12166
 178. Rivera-Lara L, Geocadin R, Zorrilla-Vaca A, et al. Validation of Near-Infrared Spectroscopy for Monitoring Cerebral Autoregulation in Comatose Patients. *Neurocrit Care.* 2017;27(3):362-369. doi:10.1007/s12028-017-0421-8 179
 179. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Geocadin RG, Healy RJ, Ziai W, Mirski MA. Cerebral Autoregulation-oriented Therapy at the Bedside: A Comprehensive Review. *Anesthesiology.* 2017;126(6):1187-1199. doi:10.1097/ALN.0000000000001625
 180. Rivera-Lara L, Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, et al. Determining the Upper and Lower Limits of Cerebral Autoregulation With Cerebral Oximetry Autoregulation Curves: A Case Series. *Crit Care Med.* 2018;46(5):e473-e477. doi:10.1097/CCM.0000000000003012
 181. Rogers L, Ray S, Johnson M, et al. The Inadequate Oxygen Delivery Index and Low Cardiac Output Syndrome Score As Predictors of Adverse Events Associated With Low Cardiac Output Syndrome Early After Cardiac Bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(8):737-743. doi:10.1097/PCC.0000000000001960

182. Rolfe P. In vivo near-infrared spectroscopy. *Annu Rev Biomed Eng.* 2000;2:715-754. doi:10.1146/annurev.bioeng.2.1.715
183. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2017;61(9):760-767. doi:10.4103/ija.IJA_379_17
184. Schmoker JD, Terrien C 3rd, McPartland KJ, et al. Cerebrovascular response to continuous cold perfusion and hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):459-464. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.022
185. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care.* 2012;16(5):R181. Published 2012 Oct 4. doi:10.1186/cc11665
186. Sedlmeier, P. and F. Renkewitz, *Forschungsmethoden und Statistik in der Psychologie.* 2008: Pearson Studium.
187. Sekhon MS, Smielewski P, Bhate TD, et al. Using the relationship between brain tissue regional saturation of oxygen and mean arterial pressure to determine the optimal mean arterial pressure in patients following cardiac arrest: A pilot proof-of-concept study. *Resuscitation.* 2016;106:120-125. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.05.019
188. Shi S, Zhao Z, Liu X, et al. Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. *Chest.* 2008;134(4):768-774. doi:10.1378/chest.07-2573
189. Shum-Tim D, Nagashima M, Shinoka T, et al. Postischemic hyperthermia exacerbates neurologic injury after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(5):780-792. doi:10.1016/s0022-5223(98)00449-8
190. Smielewski P, Czosnyka M, Steiner L, Belestri M, Piechnik S, Pickard JD. ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:43-49. doi:10.1007/3-211-32318-x_10
191. Smith JMC, Andrade JG, Human D, Field TS. Adults With Complex Congenital Heart Disease: Cerebrovascular Considerations for the Neurologist. *Front Neurol.* 2019;10:329. Published 2019 Apr 4. doi:10.3389/fneur.2019.00329
192. Smythe P et al. Monitors of cerebral oxygenation. *Anesthesiology clinics of North America.* 20. 293-313. 10.1016/S0889-8537(01)00003-7.
193. Söhle M et al. Neuromonitoring in der Kardioanästhesie. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) und Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2014 · 28:430–447 DOI 10.1007/s00398-014-1125-4
194. Sommer B, Kreuzer M, Bischoff 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):1-11. doi:10.1055/s-0036-1584510
195. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61(4):467-473. doi:10.1203/pdr.0b013e31803237f6
196. Spilka JM, O'Halloran CP, Marino BS, Brady KM. Perspective on Cerebral Autoregulation Monitoring in Neonatal Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass. *Front Neurol.* 2021;12:740185. Published 2021 Oct 5. doi:10.3389/fneur.2021.740185

197. Spinazzola RM, Harper RG, de Soler M, Lesser M. Blood pressure values in 500- to 750-gram birthweight infants in the first week of life. *J Perinatol.* 1991;11(2):147-151.
198. Steiner LA, Pfister D, Strebel SP, Radolovich D, Smielewski P, Czosnyka M. Near-infrared spectroscopy can monitor dynamic cerebral autoregulation in adults. *Neurocrit Care.* 2009;10(1):122-128. doi:10.1007/s12028-008-9140-5
199. Steppan J, Hogue CW Jr. Cerebral and tissue oximetry. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(4):429-439. doi:10.1016/j.bpa.2014.09.002
200. Strauch JT, Spielvogel D, Haldenwang PL, et al. Impact of hypothermic selective cerebral perfusion compared with hypothermic cardiopulmonary bypass on cerebral hemodynamics and metabolism. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(5):807-816. doi:10.1016/s1010-7940(03)00517-7
201. Su XW, Undar A. Brain protection during pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 2010;34(4):E91-E102. doi:10.1111/j.1525-1594.2009.00963.x
202. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke.* 2001;32(1):128-132. doi:10.1161/01.str.32.1.128
203. Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y. A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy *Proc SPIE.* 1999 und 3597:592.
204. Swain JA. Cardiac surgery and the brain. *N Engl J Med* (1993) 329:1119–20.
205. Taylor RH, Burrows FA, Bissonnette B. Cerebral pressure-flow velocity relationship during hypothermic cardiopulmonary bypass in neonates and infants. *Anesth Analg.* 1992;74(5):636-642. doi:10.1213/00000539-199205000-00003
206. Thewissen L, Caicedo A, Lemmers P, Van Bel F, Van Huffel S, Naulaers G. Measuring Near-Infrared Spectroscopy Derived Cerebral Autoregulation in Neonates: From Research Tool Toward Bedside Multimodal Monitoring. *Front Pediatr.* 2018;6:117. Published 2018 May 14. doi:10.3389/fped.2018.00117
207. Toet MC, Flinterman A, Laar Iv, et al. Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Exp Brain Res.* 2005;165(3):343-350. doi:10.1007/s00221-005-2300-3
208. Tran NN, Votava-Smith JK, Wood JC, et al. Cerebral oxygen saturation and cerebrovascular instability in newborn infants with congenital heart disease compared to healthy controls. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251255. Published 2021 May 10. doi:10.1371/journal.pone.0251255
209. Tume LN, Arnold P. Near-infrared spectroscopy after high-risk congenital heart surgery in the paediatric intensive care unit. *Cardiol Young.* 2015;25(3):459-467. doi:10.1017/S1047951114000055
210. Uebing A, Furck AK, Hansen JH, et al. Perioperative cerebral and somatic oxygenation in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):523-530. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.01.036
211. Ulate KP, Yanay O, Jeffries H, Baden H, Di Gennaro JL, Zimmerman J. An Elevated Low Cardiac Output Syndrome Score Is Associated With Morbidity in Infants After Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(1):26-33. doi:10.1097/PCC.0000000000000979

212. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*. 2008;94(4):237-244. doi:10.1159/000151642
213. Vavilala MS, Lam AM. CBF reactivity to changes in MAP (cerebral autoregulation) or CO₂ (CO₂ reactivity) is lost in hypotensive, ventilated, preterm infants. *Pediatr Res*. 2004;55(5):898-899. doi:10.1203/01.PDR.0000126410.22777.B2
214. Vavilala MS, Lee LA, Lam AM. The lower limit of cerebral autoregulation in children during sevoflurane anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15(4):307-312. doi:10.1097/00008506-200310000-00003
215. Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH, Gregory GA, Tooley WH. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics*. 1981;67(5):607-613.
216. Vesoulis ZA, Mathur AM. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr*. 2017;5:64. Published 2017 Apr 3. doi:10.3389/fped.2017.00064
217. Votava-Smith JK, Statile CJ, Taylor MD, et al. Impaired cerebral autoregulation in preoperative newborn infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):1038-1044. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.05.045
218. Wabnitz H, Moeller M, Liebert A, Obrig H, Steinbrink J, Macdonald R. Time-resolved near-infrared spectroscopy and imaging of the adult human brain. *Adv Exp Med Biol*. 2010;662:143-148. doi:10.1007/978-1-4419-1241-1_20
219. Wagerle LC, Russo P, Dahdah NS, Kapadia N, Davis DA. Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(5):1047-1054. doi:10.1016/S0022-5223(98)70404-0
220. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10(3):406-418. doi:10.1016/s1053-0770(96)80107-8
221. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev*. 1989;19(2):103-110. doi:10.1016/0378-3782(89)90120-5
222. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology*. 2000;93(4):947-953. doi:10.1097/00000542-200010000-00012
223. Wernovsky G, Licht DJ. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease-What Can We Impact?. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8 Suppl 1):S232-S242. doi:10.1097/PCC.0000000000000800
224. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, 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):2226-2235. doi:10.1161/01.cir.92.8.2226
225. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16 Suppl 1:92-104. doi:10.1017/S1047951105002398
226. Witt H. Normwerte. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. 2013 und doi:10.1007/978-3-642-24710-1_54, 827-850.

227. Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt.* 2007;12(6):062104. doi:10.1117/1.2804899
228. Wong FY, Leung TS, Austin T, et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics.* 2008;121(3):e604-e611. doi:10.1542/peds.2007-1487
229. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta.* 1988;933(1):184-192. doi:10.1016/0005-2728(88)90069-2
230. Yoshihara M, Bandoh K, Marmarou A. Cerebrovascular carbon dioxide reactivity assessed by intracranial pressure dynamics in severely head injured patients. *J Neurosurg.* 1995;82(3):386-393. doi:10.3171/jns.1995.82.3.0386
231. Yuerek M, Rossano JW, Mascio CE, Shaddy RE. Postoperative management of heart failure in pediatric patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(2):201-215. doi:10.1586/14779072.2016.1117388
232. Zomer AC. Social burden and lifestyle in adults with congenital heart disease. In: *The American journal of cardiology*, Volume 109, Issue 11, 23 4 2012, Pages 1657-1663
233. Zonnenberg IA, Dijk Jv, Dungen FAMvd, Vermeulen RJ, Weissenbruch MMv (2019) The prognostic value of NIRS in preterm infants with (suspected) late-onset sepsis in relation to long term outcome: A pilot study. *PLoS ONE* 14(7): e0220044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220044>
234. Zweifel C et al. Continuous time-domain monitoring of cerebral autoregulation in neurocritical care. In: *Medical Engineering & Physics*, Volume 36, Issue 5, 2014, Pages 638-645, ISSN 1350-4533, <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2014.03.002>.

Abbildungen:

235. Eigene Darstellung
236. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b7/Normal_axial_T2-weighted_MR_image_of_the_brain.jpg
237. Dr. med Felix Neunhoeffler, UKT, Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin

II Anhang

Version 1.2
04.03.2019

Zerebrale Autoregulation Kinderkardiologie/Kinderchirurgie



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

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

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



Abteilung II

Abteilung für Kardiologie,

Pulmologie und Intensivmedizin

Prof. Dr. med. M. Hofbeck

Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation

Dr. med. M. Kumpf

Leitender Oberarzt

Information zur Studie

mit dem Titel

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

Für Eltern der Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen

Sehr geehrte Eltern,

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

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

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

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

© Neunhoffer - confidential

Seite 1 von 4

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

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

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

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

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

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

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

Kontaktadressen:

Leiter der klinischen Prüfung:

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



Patientendaten

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

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

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

Abteilung II

**Abteilung für Kardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin**

Prof. Dr. med. M. Hofbeck

Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation

Dr. med. M. Kumpf

Leitender Oberarzt

Einverständnis zur Studie (Eltern)

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

Für Eltern der Patienten der Universitätskinderklinik Tübingen

Name des Kindes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kontaktadressen:

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

..... Ort, Datum Unterschrift der / des aufklärenden Arztes
..... Ort, Datum Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten
..... Ort, Datum Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

Messdauer bei definierbaren und nicht definierbaren Autoregulationsparametern

Tab. 7 Messdauer bei definierbaren und nicht definierbaren Autoregulationsparametern

		P	P	P
		Shapiro- Wilk- Test	Levene- Test	Mann- Whitney-U- Test
LLA	definierbar (n = 24)	0,000*	0,545	0,540 (asymptotische Signifikanz)
	nicht definierbar (n = 12)	0,016*		
ULA	definierbar (n = 19)	0,004*	0,694	0,616 (asymptotische Signifikanz)
	nicht definierbar (n = 17)	0,000*		
MAPopt/ U-Kurve	definierbar (n = 33)	0,000*	0,445	0,128 (asymptotische Signifikanz)
	nicht definierbar (n = 3)	0,359		

Autoregulationsparameter nach Lebensalter < und > 6 Monate

Tab. 8 Autoregulationsparameter nach Alter < und > 6 Monate

		P	P	P	P
		Shapiro- Wilk- Test	Levene- Test	t-Test für unabhängige Stichproben	Mann- Whitney-U- Test
acDO₂	Alter < 6 Monate (n = 27)	0,841	0,339	0,133	
	Alter > 6 Monate (n = 9)	0,940			
cSO₂	Alter < 6 Monate (n = 27)	0,750	0,672	0,764	

	Alter > 6 Monate (n = 9)	0,612			
LLA	Alter < 6 Monate (n = 19)	0,369	0,704	0,026*	
	Alter > 6 Monate (n = 5)	0,734			
ULA	Alter < 6 Monate (n = 14)	0,761	0,734	0,737	
	Alter > 6 Monate (n = 5)	0,992			
MAPopt	Alter < 6 Monate (n = 25)	0,361	0,882	0,002*	
	Alter > 6 Monate (n = 8)	0,789			
Time MAPa	Alter < 6 Monate (n = 27)	0,001*	0,297		0,858 (exakte Signifikanz)
	Alter > 6 Monate (n = 9)	0,376			
MAP	Alter < 6 Monate (n = 27)	0,258	0,356	0,012*	
	Alter > 6 Monate (n = 9)	0,719			
cFTOE	Alter < 6 Monate (n = 27)	0,731	0,861	0,497	
	Alter > 6 Monate (n = 9)	0,425			
meanCOx	Alter < 6 Monate (n = 27)	0,142	0,252	0,815	
	Alter > 6 Monate (n = 9)	0,055			
LLR	Alter < 6 Monate (n = 19)	0,165	0,651	0,169	
	Alter > 6 Monate (n = 5)	0,377			
ARR	Alter < 6 Monate (n = 19)	0,328	0,666	0,160	
	Alter > 6 Monate (n = 5)	0,325			

Korrelation von Autoregulationsparametern und Körpergewicht

Tab. 9 Korrelation von Autoregulationsparametern und Körpergewicht

	p	r
acDO₂ (n = 36)	0,869	-0,028
cSO₂ (n = 36)	0,676	0,072
LLA (n = 24)	0,011*	0,511
ULA (n = 19)	0,309	0,247
MAPopt (n = 33)	0,000*	0,660
Time MAPa (n = 36)	0,701	0,066
MAP (n = 36)	0,005*	0,462
cFTOE (n = 36)	0,782	0,048
meanCOx (n = 36)	0,880	-0,026

Korrelation von Autoregulationsparametern und Körperoberfläche

Tab. 10 Korrelation von Autoregulationsparametern und Körperoberfläche

	p	r
acDO₂ (n = 36)	0,663	-0,075
cSO₂ (n = 36)	0,581	0,095
LLA (n = 24)	0,008*	0,526
ULA (n = 19)	0,328	0,237
MAPopt (n = 33)	0,000*	0,678
Time MAPa (n = 36)	0,923	0,017
MAP (n = 36)	0,003*	0,476
cFTOE (n = 36)	0,900	0,022
meanCOx (n = 36)	0,785	0,047

Autoregulationsparameter nach LCOS-Gruppe

Tab. 11 Autoregulationsparameter nach LCOS-Gruppe

		p	p	p	p
		Shapiro- Wilk-Test	Levene- Test	ANOVA	Kruskal- Wallis- Test
acDO₂	LCOS 1 (n = 8)	0,622	0,806	0,035*	
	LCOS 2 (n = 20)	0,898			
	LCOS 3 (n = 8)	0,253			
cSO₂	LCOS 1 (n = 8)	0,603	0,565	0,049*	
	LCOS 2 (n = 20)	0,235			
	LCOS 3 (n = 8)	0,945			
LLA	LCOS 1 (n = 3)	0,605	0,660	0,039*	
	LCOS 2 (n = 15)	0,700			
	LCOS 3 (n = 6)	0,995			
ULA	LCOS 1 (n = 3)	0,323	0,985	0,063	
	LCOS 2 (n = 12)	0,685			
	LCOS 3 (n = 4)	0,815			
MAPopt	LCOS 1 (n = 8)	0,545	0,850	0,006*	
	LCOS 2 (n = 16)	0,866			
	LCOS 3 (n = 7)	0,618			
Time MAPa	LCOS 1 (n = 8)	0,525			0,343
	LCOS 2 (n = 20)	0,879			
	LCOS 3 (n = 8)	0,001*			
MAP	LCOS 1 (n = 8)	0,245	0,366	0,001*	
	LCOS 2 (n = 20)	0,998			
	LCOS 3 (n = 8)	0,361			
cFTOE	LCOS 1 (n = 8)	0,359	0,603	0,045*	
	LCOS 2 (n = 20)	0,932			
	LCOS 3 (n = 8)	0,410			
meanCOx	LCOS 1 (n = 8)	0,280	0,347		0,748
	LCOS 2 (n = 20)	0,110			
	LCOS 3 (n = 8)	0,004*			

Tab. 12 MAP nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test

		p
LCOS 1	LCOS 2	0,706
	LCOS 3	0,002*
LCOS 2	LCOS 1	0,706
	LCOS 3	0,003*
LCOS 3	LCOS 1	0,002*
	LCOS 2	0,003*

Tab. 13 MAPopt nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test

		p
LCOS 1	LCOS 2	0,721
	LCOS 3	0,007*
LCOS 2	LCOS 1	0,721
	LCOS 3	0,013*
LCOS 3	LCOS 1	0,007*
	LCOS 2	0,013*

Tab. 14 LLA nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test

		p
LCOS 1	LCOS 2	0,959
	LCOS 3	0,128
LCOS 2	LCOS 1	0,959
	LCOS 3	0,041*
LCOS 3	LCOS 1	0,128
	LCOS 2	0,041*

Tab. 15 cFTOE nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test

		p
LCOS 1	LCOS 2	0,040*
	LCOS 3	0,134
LCOS 2	LCOS 1	0,040*
	LCOS 3	0,979
LCOS 3	LCOS 1	0,134
	LCOS 2	0,979

Tab. 16 acDO₂ nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test

		p
LCOS 1	LCOS 2	0,047*
	LCOS 3	0,059
LCOS 2	LCOS 1	0,047*
	LCOS 3	0,931
LCOS 3	LCOS 1	0,059
	LCOS 2	0,931

Tab. 17 cSO₂ nach LCOS-Gruppe: Posthoc-Test: Tukey-Test

		p
LCOS 1	LCOS 2	0,058
	LCOS 3	0,089
LCOS 2	LCOS 1	0,058
	LCOS 3	0,973
LCOS 3	LCOS 1	0,089
	LCOS 2	0,973

cSO₂ der LCOS-Gruppe 2 nach Korrektur und Palliation

Tab. 18 cSO₂ der LCOS-Gruppe 2 nach Korrektur und Palliation

p Shapiro-Wilk-Test	Korrektur (n = 15): 0,916 Palliation (n = 5): 0,030*
p Levene-Test	0,171
p Mann-Whitney-U-Test	0,004* (asymptotische Signifikanz)

Körpergewicht und Lebensalter nach LCOS-Gruppe

Tab. 19 Körpergewicht und Lebensalter nach LCOS-Gruppe

		p Shapiro- Wilk- Test	p Levene- Test	p ANOVA
Gewicht	LCOS 1 (n = 8)	0,189	0,356	0,116
	LCOS 2 (n = 20)	0,054		
	LCOS 3 (n = 8)	0,284		
Alter	LCOS 1 (n = 8)	0,642	0,825	0,145
	LCOS 2 (n = 20)	0,882		
	LCOS 3 (n = 8)	0,077		

Autoregulationsparameter nach Korrektur und Palliation

Tab. 20 Autoregulationsparameter nach Korrektur und Palliation

		p	p	p	p	p
		Shapiro- Wilk-Test	Levene- Test	t-Test für unabhängige Stichproben	Mann- Whitney-U- Test	Welch- Test
acDO₂	Korrektur (n = 29)	0,863	0,601	0,247		
	Palliation (n = 7)	0,636				
cSO₂	Korrektur (n = 29)	0,807	0,285	0,001*		
	Palliation (n = 7)	0,380				
LLA	Korrektur (n = 21)	0,992	0,359	0,039*		
	Palliation (n = 3)	0,656				
ULA	Korrektur (n = 17)	0,207	0,722	0,026*		
	Palliation (n = 2)	-				
MAPopt	Korrektur (n = 27)	0,872	0,005*			0,505
	Palliation (n = 6)	0,772				
Time MAPa	Korrektur (n = 29)	0,000*	0,924		0,969 (exakte Signifikanz)	
	Palliation (n = 7)	0,182				
MAP	Korrektur (n = 29)	0,371	0,247	0,522		
	Palliation (n = 7)	0,951				
cFTOE	Korrektur (n = 29)	0,776	0,461	0,333		
	Palliation (n = 7)	0,147				
meanCOx	Korrektur (n = 29)	0,037*	0,739		0,436 (asymptotische Signifikanz)	
	Palliation (n = 7)	0,415				

Körpergewicht bei definierbarer LLA nach Palliation und Korrektur

Tab. 21 Körpergewicht bei definierbarer LLA nach Palliation und Korrektur

p Shapiro-Wilk-Test	Korrektur (n = 21): 0,260 Palliation (n = 3): 0,463
p Levene-Test	0,320
p t-Test bei unverbundenen Stichproben	0,099

Körpergewicht korrigierter Probanden:

3,27 (1,04) kg [Mittelwert (Standardabweichung)]

Körpergewicht pallierter Probanden:

5,20 (1,88) kg [Mittelwert (Standardabweichung)]

Lebensalter bei definierbarer LLA nach Palliation und Korrektur

Tab. 22 Lebensalter bei definierbarer LLA nach Palliation und Korrektur

p Shapiro-Wilk-Test	Korrektur (n = 21): 0,090 Palliation (n = 3): 0,102
p Levene-Test	0,152
p t-Test bei unverbundenen Stichproben	0,118

Lebensalter korrigierter Probanden:

127,71 (94,07) Tage [Mittelwert (Standardabweichung)]

Lebensalter palliiertes Probanden:

37,33 (28,04) Tage [Mittelwert (Standardabweichung)]

Korrelation von Autoregulationsparametern und Laktat

Tab. 23 Korrelation von Autoregulationsparametern und Laktat

	p	r
acDO₂ (n = 36)	0,360	0,160
cSO₂ (n = 36)	0,820	0,040
LLA (n = 24)	0,003*	-0,590
ULA (n = 19)	0,180	-0,324
MAPopt (n = 33)	0,002*	-0,510
Time MAPa (n = 36)	0,130	0,260
MAP (n = 36)	0,001*	-0,520
cFTOE (n = 36)	0,330	-0,120
meanCOx (n = 36)	0,156	-0,241

Autoregulationsparameter bei erhöhtem und normwertigem Laktat

Tab. 24 Autoregulationsparameter bei erhöhtem und normwertigem Laktat, [Mittelwert (Standardabweichung)]

	Laktat erhöht	Laktat normwertig
LLA (n = 7 vs. 17)	38,21 (6,89) mmHg	47,38 (5,22) mmHg
MAP (n = 8 vs. 28)	49,84 (7,10) mmHg	56,48 (6,17) mmHg
MAPopt (n = 8 vs. 25)	51,76 (9,85) mmHg	59,20 (6,68) mmHg
ULA (n = 5 vs. 14)	65,70 (16,01) mmHg	69,02 (9,57) mmHg
Time MAPa (n = 8 vs. 28)	86,65 (5,51) %	83,01 (10,65) %
cSO₂ (n = 8 vs. 28)	67,31 (14,15) %	63,70 (10,92) %
cFTOE (n = 8 vs. 28)	0,27 (0,10)	0,31 (0,10)
acDO₂ (n = 8 vs. 28)	5,23 (2,12) ml/dl	4,62 (1,52) ml/dl
meanCOx (n = 8 vs. 28)	-0,30 (0,10)	0,03 (0,12)

Tab. 25 Autoregulationsparameter bei erhöhtem und normwertigem Laktat

		p	p	p	p
		Shapiro- Wilk- Test	Levene- Test	t-Test für unabhängige Stichproben	Mann- Whitney-U- Test
acDO₂	Laktat normwertig (n = 28)	0,940	0,730	0,366	
	Laktat erhöht (n = 8)	0,398			
cSO₂	Laktat normwertig (n = 28)	0,164	0,789	0,445	
	Laktat erhöht (n = 8)	0,217			
LLA	Laktat normwertig (n = 17)	0,794	0,729	0,002*	
	Laktat erhöht (n = 8)	0,958			

	7)				
ULA	Laktat normwertig (n = 14)	0,463	0,179	0,584	
	Laktat erhöht (n = 5)	0,912			
MAPopt	Laktat normwertig (n = 25)	0,826	0,348	0,021*	
	Laktat erhöht (n = 8)	0,980			
Time MAPa	Laktat normwertig (n = 28)	0,001*	0,244		0,341 (asymptotische Signifikanz)
	Laktat erhöht (n = 8)	0,783			
MAP	Laktat normwertig (n = 28)	0,999	0,770	0,014*	
	Laktat erhöht (n = 8)	0,475			
cFTOE	Laktat normwertig (n = 28)	0,755	0,414	0,390	
	Laktat erhöht (n = 8)	0,160			
meanCOx	Laktat normwertig (n = 28)	0,061	0,423	0,210	
	Laktat erhöht (n = 8)	0,416			

Korrelation von Autoregulationsparametern und Körpertemperatur

Tab. 26 Korrelation von Autoregulationsparametern und Körpertemperatur

	r	p
acDO₂ (n = 36)	0,150	0,390
cSO₂ (n = 36)	0,250	0,140
LLA (n = 24)	0,640	0,001*
ULA (n = 19)	0,570	0,010*
MAPopt (n = 33)	0,570	0,000*
Time MAPa (n = 36)	0,070	0,670
MAP (n = 36)	0,000	0,550
cFTOE (n = 36)	-0,090	0,620
meanCOx (n = 36)	-0,056	0,745

Korrelation von Autoregulationsparametern und VIS-Score

Tab. 27 Korrelation von Autoregulationsparametern und VIS-Score

	r	p
acDO₂ (n = 36)	0,115	0,505
cSO₂ (n = 36)	-0,130	0,448
LLA (n = 24)	-0,357	0,086
ULA (n = 19)	-0,411	0,081
MAPopt (n = 33)	-0,530	0,002*
Time MAPa (n = 36)	-0,141	0,412
MAP (n = 36)	-0,531	0,001*
cFTOE (n = 36)	0,079	0,648
meanCOx (n = 36)	0,038	0,825

Autoregulationsparameter nach RACHS-1 Score ≤ 2 vs. ≥ 3

Tab. 28 Autoregulationsparameter nach RACHS-1-Score

		p	p	p	p
		Shapiro- Wilk- Test	Levene- Test	t-Test für unabhängige Stichproben	Mann- Whitney-U- Test
acDO₂	RACHS 1-2 (n = 19)	0,605	0,403	0,740	
	RACHS 3-6 (n = 17)	0,646			
cSO₂	RACHS 1-2 (n = 19)	0,810	0,672	0,395	
	RACHS 3-6 (n = 17)	0,750			
LLA	RACHS 1-2 (n = 10)	0,191	0,224	0,183	
	RACHS 3-6 (n = 14)	0,988			
ULA	RACHS 1-2 (n = 9)	0,647	0,942	0,290	
	RACHS 3-6 (n = 10)	0,909			
MAPopt	RACHS 1-2 (n = 17)	0,468	0,590	0,003*	
	RACHS 3-6 (n = 16)	0,909			
Time MAPa	RACHS 1-2 (n = 19)	0,807	0,189		0,149 (asymptotische Signifikanz)
	RACHS 3-6 (n = 17)	0,002*			
MAP	RACHS 1-2 (n = 19)	0,672	0,045*	0,007*	
	RACHS 3-6 (n = 17)	0,972			
cFTOE	RACHS 1-2	0,713	0,833	0,688	

	(n = 19)				
	RACHS 3-6 (n = 17)	0,885			
meanCOx	RACHS 1-2 (n = 19)	0,482	0,467	0,302	
	RACHS 3-6 (n = 17)	0,087			

Postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter

Tab. 29 Postoperative Kinetik der Autoregulationsparameter

	p Shapiro-Wilk- Test der Differenzen der gepaarten Messwerte	p t-Test für verbundene Stichproben	p Wilcoxon- Test
LLA (n = 7)	0,961	0,661	
ULA (n = 3)	0,047*		0,285
MAPopt (n = 18)	0,388	0,616	
cFTOE (n = 36)	0,034*		0,718
acDO₂ (n = 36)	0,005*		0,120
cSO₂ (n = 36)	0,008*		0,959

RACHS-1-Score nach Jenkins et al.

Tab. 30 RACHS-1-Score nach Jenkins et al. ^[101]

Risk Category	Individual Procedures
1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure) ▪ Aortopexy ▪ Patent ductus arteriosus surgery at age >30 days ▪ Coarctation repair at age >30 days ▪ Partially anomalous pulmonary venous connection surgery
2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 days ▪ Subaortic stenosis resection ▪ Pulmonary valvotomy or valvuloplasty ▪ Pulmonary valve replacement ▪ Right ventricular infundibulectomy ▪ Pulmonary outflow tract augmentation ▪ Repair of coronary artery fistula ▪ Atrial septal defect and ventricular septal repair ▪ Atrial septal defect primum repair ▪ Ventricular septal defect repair ▪ Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection ▪ Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal ▪ Repair of unspecified septal defect ▪ Total repair of tetralogy of Fallot ▪ Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 days ▪ Glenn shunt ▪ Vascular ring surgery

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Repair of aorto-pulmonary window ▪ Coarctation repair at age \leq 30 days ▪ Repair of pulmonary artery stenosis ▪ Transection of pulmonary artery ▪ Common atrium closure ▪ Left ventricular to right atrial shunt repair
3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aortic valve replacement ▪ Ross procedure ▪ Left ventricular outflow tract patch ▪ Ventriculomyotomy ▪ Aortoplasty ▪ Mitral valvotomy or valvuloplasty ▪ Mitral valve replacement ▪ Valvectomy of tricuspid valve ▪ Tricuspid valvotomy or valvuloplasty ▪ Tricuspid valve replacement ▪ Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age $>$30 days ▪ 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 band

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia ▪ Repair of cor triatriatum ▪ Systemic to pulmonary artery shunt ▪ Atrial switch operation ▪ Arterial switch operation ▪ Reimplantation of anomalous pulmonary artery ▪ Annuloplasty ▪ Repair of coarctation and ventricular septal defect closure ▪ Excision of intracardiac tumor
4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤ 30 days ▪ Konno procedure ▪ Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement ▪ Repair of total anomalous pulmonary veins at age ≤ 30 days ▪ 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

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Double switch
5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age \leq 30 days ▪ Repair of truncus arteriosus and interrupted arch
6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation) ▪ Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions ▪ Damus-Kaye-Stansel procedure

III Eidesstattliche Erklärung

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin unter Betreuung von Herrn PD Dr. med. Felix Neunhoeffler (Oberarzt) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Felix Neunhoeffler.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Herrn PD Dr. med. Felix Neunhoeffler von mir in Zusammenarbeit mit Frau Berit Wikidal durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

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

Tübingen, den 01.12.2022

Bernadett Schwaneberg