Universitätsklinikum Tübingen – Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. J. Nordmeyer

Auswirkungen von postoperativem atrialen Pacing auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gerbig, Nils Florin

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffer

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Drexler

Tag der Disputation: 07.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 2

Abbildungsverzeichnis 2

Abkürzungsverzeichnis *5*

1 Einleitung 6

1.1 Operative Behandlung angeborener Herzfehler im Säuglingsalter 6

1.2 Zerebrale Entwicklung bei Kindern mit kongenitalem Herzfehler 7

1.3 Nicht invasives Neuromonitoring 8

1.4 Strategien der operativen Behandlung angeborener Herzfehler im Säuglingsalter 10

1.5 Herz-Lungen-Maschine 12

1.6 Low Cardiac Output Syndrom 13

1.7 Postoperatives intensivmedizinisches Behandlungskonzept 15

1.8 Epimyokardiale Schrittmacher / Pacing 16

1.9 Ziel der Arbeit und Fragestellung 17

2 Material und Methoden 19

2.1 Studiendesign 19

2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien 19

2.3 Untersuchungsablauf 20

2.4 O2C Messmethode 21

2.4.1 Physikalische Hintergründe 22

2.4.2 Wahl der Messstelle 25

2.5 Berechnete Parameter 25

2.5.1 Zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion 26

2.5.2 Arterio- zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz 26

2.5.3 Zerebraler Sauerstoffumsatz 28

2.6 Schrittmacher 28

2.7 Definition LCOS 29

2.8 RACHS-1 Risikoscore 31

2.9 Datenerhebung 31

2.10 Statistische Auswertung 32

2.11 Verwendete Technik und Software 32
3 Ergebnisse 33
3.1 Patientenkollektiv 33
3.2 Gruppenzuteilung und Patientenmerkmale 34
3.3 Baselineparameter 34
3.4 Vergleich der Baselineparameter nach Gruppen 36
3.4.1 LCOS definierende Parameter 36
3.5 Gemessene Parameter während des Pacings 37
3.5.1 Zerebrale O2C Parameter in Ruhe 43
3.5.2 Vergleich der basierend auf den O2C Messungen berechneten Parametern in Ruhe 48
3.6 Vergleich der gemessenen Parameter in Ruhe und unter externem atrialen Pacing 51
3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse 62
4 Diskussion 64
4.1 LCOS Risikozuteilung und Gruppenunterschiede der zerebralen und systemischen Ausgangsparameter 64
4.2 Auswirkungen des Pacings auf die systemischen Parameter (HF, MAD, ZVD) 68
4.3 Auswirkungen des Pacings auf die zerebrale Perfusion und den zerebralen Sauerstoffmetabolismus 70
4.4 Limitationen und zukünftige Forschungsinhalte 72
4.5 Schlussfolgerung 75
5 Zusammenfassung 78
6 Literaturverzeichnis: 80
7 Erklärung zum Eigenanteil 86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Parameter zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten _____ *21*

Tabelle 2: Pacing Tabelle der Heart Rhythm Society (Bernstein et al., 2002) _____ *29*

*Tabelle 3: Einschlusskriterien LCOS und Risiko LCOS*_____ *30*

Tabelle 4: Anzahl der vorkommenden kongenitalen Herzfehler _____ *33*

Tabelle 5: Patientendaten aufgeteilt nach Gruppenzuteilung, Daten präsentiert als Median (Range) _____ *34*

Tabelle 6: Baselineparameter nach Gruppenzuteilung, Daten präsentiert als Median (Range), KI95% entspricht dem 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz _____ *35*

Tabelle 7: gemessene Parameter in Ruhe (Baseline) und während des Pacings der ***Risiko-Gruppe****. Angegeben ist der Median (Range). KI 95% entspricht dem 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz* _____ *51*

Tabelle 8: gemessene Parameter in Ruhe und während des Pacings der ***Gruppe ohne LCOS****. Angegeben ist der Median (Range). KI 95% entspricht dem 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz* _____ *52*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemata bezüglich des Vorteils der O2C Messmethode gegenüber der alleinigen Nahinfrarotspektroskopie _____ *22*

*Abbildung 2: Messmethode des O2C, (A. Krug, 2006) a) Laser-Doppler Verfahren zur Messung des Bluflusses und Weißlichtspektrometrie zur Bestimmung der Oxygenierung b)Darstellung der Zunahme der Detektionstiefe in Abhängigkeit von der Separation der Emissions- und Detektionsstelle der verwendeten Sonde*_____ *24*

Abbildung 3: Blutvolumen, Gesamtquerschnitt und Farbe des Blutes abhängig vom Gefäßtyp(A.Krug,2006) 25

Abbildung 4: Unterschied der Herzfrequenz in 1/min in Ruhe zwischen den beidenGruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37. _____ *36*

Abbildung 5: Unterschied der Laktatwerte in mmol/l zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37. Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt. _____***Fehler! Textmarke nicht definiert.***

Abbildung 6: Unterschied der Bikarbonatwerte in mmol/l zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37. Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt. _____ *38*

Abbildung 7: Unterschied der VIS-Werte zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37. _____ *39*

Abbildung 8: Unterschied der Diurese in ml/kg/h zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt. _____ *40*

*Abbildung 9: Unterschied des Mittleren arteriellen Blutdrucks in mmHg in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37*_____ *41*

Abbildung 10: Unterschied des Zentralvenösen Drucks in mmHg in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 32 42

Abbildung 11: Unterschied der peripheren Sauerstoffsättigung in Prozent in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37 43

Abbildung 12: Unterschied des cSO2 in % in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt. 44

Abbildung 13: Unterschied des cHb in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37 45

Abbildung 14: Unterschied der cVelocity in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37 46

Abbildung 15: Unterschied des cFlows in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt. 47

Abbildung 16: Unterschied der cFTOE in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt. 48

Abbildung 17: Unterschied der avDO$_2$ in ml/dl in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt. 49

Abbildung 18: Unterschied der aCMRO$_2$ in ml/dl in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt. 50

Abbildung 19: Herzfrequenz in 1/min der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings. Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt. 53

Abbildung 20: MAD in mmHg der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37 54

Abbildung 21: ZVD in mmHg der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des atrialen Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=32 55

Abbildung 22: cSO$_2$ in % der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des atrialen Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=32 56

*Abbildung 23: cHb angegeben in AU der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des atrialen Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante Änderungen werden mit * markiert (P < 0,05)* 57

Abbildung 24: cVelocity in AU der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37 58

Abbildung 25: cFlow in AU der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37 59

Abbildung 26: cFTOE der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt. 60

Abbildung 27: $acDO_2$ in ml/dl der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt. 61

Abbildung 28: $aCMRO_2$ (angegeben in AU) der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37 62

Abkürzungsverzeichnis

acDO2	zerebrale partielle Sauerstoffgewebsextraktion
acMRO2	arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz
AHF	Angeborener Herzfehler
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
cFlow	zerebraler Blutfluss
cHb	zerebraler Hämoglobingehalt
cFTOE	fraktionierte Sauerstoffextraktion
cSO2	zerebrale Sauerstoffsättigung
cVelocity	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
ECLS	Extrakorporales Life Support System
HF	Herzfrequenz
HLM	Herzlungenmaschine
HZV	Herzzeitvolumen
ISTA	Aortenisthmusstenose
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
M	Mittelwert
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O2C	Oxygen to See
RACHS	Risk Adjustment For Congenital Heart Surgery
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VIS	Vasoinotropic Score
ZVD	Zentralvenöser Druck

Gebräuchliche Abkürzungen und SI- Einheiten werden nicht gesondert aufgeführt.

1 Einleitung

In Deutschland werden von 1000 Lebendgeburten ca. 11 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler (AHF) geboren (Lindinger et al., 2010). Insbesondere die Behandlung der komplexen Herzfehler ist sehr anspruchsvoll. Durch immer weiter entwickelte Operationstechniken, Verbesserungen der perioperativen intensivmedizinischen Betreuung und interdisziplinäre Kooperationen gelang es in den letzten Jahrzehnten die Mortalität in der Behandlung komplexer Herzfehler immer weiter zu senken (Jortveit et al., 2016). Gleichzeitig rückten die Prävention und Behandlung der Langzeitmorbidität immer mehr in den Vordergrund.

Insbesondere die neurologische Entwicklung von Neugeborenen und Säuglingen nach großen herzchirurgischen Eingriffen kann signifikant verzögert ablaufen (Gaynor et al., 2015). Eine der Hauptursachen hierfür stellt die geringe zerebrale Hypoxietoleranz dieser Kinder bei gleichzeitig unzureichender perioperativer zerebraler Sauerstoffversorgung dar (Andropoulos et al., 2014).

Dieser Sachverhalt zeigt auf, welche Bedeutung das postoperative Management und Monitoring der zerebralen Perfusion hat und wie wichtig die Suche nach Präventionsmöglichkeiten von kognitiven Langzeitschäden ist.

1.1 Operative Behandlung angeborener Herzfehler im Säuglingsalter

Mit einer Prävalenz von 1,1 % gehören angeborene Herzfehler zu den häufigsten Organfehlbildungen (Lindinger et al., 2010). Ätiologisch sind fast 90% der Fälle auf eine multifaktorielle Genese zurückzuführen (Munoz, 2010). Angeborene Herzfehler können ganz unterschiedliche Strukturen des Herzens und der großen Gefäße betreffen und dadurch zu verschiedenen Veränderungen der Hämodynamik führen. Neben Stenosen und Atresien der Herzklappen, die häufig auch mit Hypoplasien der dazugehörigen Ventrikel einhergehen, gibt es Störungen der Septierung des Herzens und der großen Arterien, Fehlkonnektionen der Venen und Arterien oder der atrioventrikulären Junktion sowie eine Kombination von mehreren Malformationen. Herzfehlern mit komplexen Malformationen führen oft bereits pränatal zu signifikanten Änderungen der Hämodynamik. Diese Herzfehler müssen bereits in der

Neugeborenenperiode oder im frühen Säuglingsalter behandelt werden. Ein Teil dieser Herzfehler wie z.B. isolierte valvuläre Pulmonalstenosen oder Aortenstenosen können inzwischen auch relativ schonend und wenig belastend für die Patienten interventionell (z.B. durch Ballondilatation der stenosierten Klappe) therapiert werden. Die Mehrzahl der komplexen Herzfehler bedarf aber auch heute noch einer operativen Therapie. Operationen, die nur unter temporärem Stillstand des Herzens möglich sind, erfordern die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Man unterscheidet korrigierende von palliativen Eingriffen. Während korrigierende Eingriffe eine biventrikuläre Situation mit Trennung des Systemkreislaufs vom Pulmonalkreislauf herstellen, dienen palliative Eingriffe einer temporären Etablierung stabiler Kreislaufverhältnisse mit dem Ziel diese Situation durch spätere Eingriffe weiter zu verbessern. Die Technik des temporären Kreislaufersatzes durch Herz-Lungen-Maschine konnte in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich verbessert werden. Dennoch stellen Korrekturoperationen oder palliative Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschine im Säuglingsalter immer noch eine nicht unerhebliche Belastung des kindlichen Organismus dar.

1.2 Zerebrale Entwicklung bei Kindern mit kongenitalem Herzfehler

Nach der Geburt nimmt das kindliche Gehirnvolumen um 100% innerhalb des ersten Jahres zu, was die zerebrale Vulnerabilität dieser Lebensphase erklärt (Morton et al., 2017). Bei 30 bis 50 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern lassen sich im Laufe ihrer Kindheit Defizite in der kognitiven Entwicklung nachweisen. Dazu gehören neben einer Minderung der allgemeinen Intelligenz und der sprachlichen Entwicklung auch eine verzögerte Grob- und Feinmotorik (Andropoulos et al., 2014).

Viele Kinder weisen bereits präoperativ zerebrale Läsionen, insbesondere der weißen Substanz, auf (Kelly et al., 2019). Dabei ist vorallem die pränatale neuronale Entwicklung der Feten mit angeborenem Herzfehler häufig beeinträchtigt (Hansen et al., 2017). Je nach Pathophysiologie des Herzfehlers kann die Genese der intrauterinen zerebralen Wachstumsretardierung variieren.

Zum einen ist der Fetus durch die Störung des fetalen Kreislaufs einer zerebralen Hypoxämie sowie Minderdurchblutung ausgesetzt (Rosenthal, 1996); (Hangge et al., 2013). Zum anderen könnten genetische Anomalien sowohl die kardiale als auch die zerebrale Entwicklung beeinträchtigen und damit einen Zusammenhang zwischen beiden Ätiologien herstellen (Homsy et al., 2015).

Ein Großteil der Patienten entwickelt jedoch erst in der perioperativen Phase ein neurologisches Defizit. Dabei spielen vor allem intra- und postoperative hypoxische Phasen bei gleichzeitiger geringer zerebraler Hypoxietoleranz eine entscheidende Rolle. In vielen Fällen lässt sich die zerebrale Hypoxie auf ein nicht ausreichendes HZV des frisch operierten Herzens zurückführen (Neunhoeffer et al., 2018b, Kissack et al., 2004) . Eine weitere Ursache hierfür stellt eine noch nicht ausgereifte oder beeinträchtigte zerebrale Autoregulation dar, die es nicht erlaubt, dass der Organismus adäquat auf Blutdruckschwankungen reagiert und eine gleichbleibende Perfusion des frühkindlichen Gehirns ermöglicht (Mitra et al., 2020).

Die daraus möglicherweise resultierenden zerebralen Sauerstoffmangelzustände sind je nach Komplexität des Eingriffs, Zustand des Patienten und postoperativer kardialer Leistungsfähigkeit variabel und in vielen Fällen vermeidbar. Häufig werden Phasen der zerebralen Minderperfusion und Hypoxie nicht diagnostiziert, da ein voll umfassend geeignetes Neuromonitoring bisher nicht zur Verfügung steht (Morton et al., 2017), (Lin et al., 2018).

1.3 Nicht invasives Neuromonitoring

Zur nicht-invasiven postoperativen Beurteilung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus sowie der zerebralen Mikrozirkulation bei Säuglingen existieren unterschiedliche Methoden. Das ideale Neuromonitoring wäre nicht-invasiv, kostengünstig, benutzerunabhängig, würde kontinuierlich messen und könnte problemlos am Patientenbett angewendet werden (Weigl et al., 2016). In der Literatur werden unterschiedliche Techniken diskutiert, die jedoch alle auch ihre Nachteile mit sich bringen. Im Folgenden werden die Wichtigsten vorgestellt und begründet, weshalb in dieser Studie das O2C Verfahren gewählt wurde.

Die Nahinfrarot- Spektrometrie (NIRS) wird bereits regelmäßig in der peri- und postoperativen intensivmedizinischen Betreuung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern oder neurologischem Risikoprofil angewandt (Hofer et al., 2005, Morton et al., 2017). Eine auf die Stirn platzierte Sonde misst kontinuierlich und nicht-invasiv die lokale, kortikale Sauerstoffsättigung im endkapillärem Stromgebiet (Munoz, 2010). Studien legen jedoch nahe, dass das bei dieser Technik verwendete nahinfrarote Lichtspektrum sich zu stark beim Passieren von extrakraniellem Gewebe ändert und dadurch Messungenauigkeiten resultieren (van Bel et al., 2008). Zusätzlich gibt das Verfahren lediglich Auskunft über die Sauerstoffsättigung, nicht jedoch über die lokale Mikrozirkulation.

Untersuchungstechniken, die eher auf die Perfusion und Gesamthirndurchblutung eingehen sind der transkranielle Doppler (TCD) und die transkranielle Duplexsonographie (TCCD). Hierbei wird entweder mit einer Dopplersonde oder mit einem Duplexschallkopf versucht Blutflüsse im Bereich der Zerebralgefäße und des Circulus arteriosus Willisii aufzuzeichnen. Man erhält so hauptsächlich Aussagen über die Makrozirkulation (Bathala et al., 2013). Auch wenn diese Methoden im klinischen Alltag schon häufig angewendet werden (D'Andrea et al., 2016), sind sie ungeeignet für diese Studie. Zum einen liefern die Dopplermessungen keine Informationen über die Mikrozirkulation und den Sauerstoffmetabolismus. Zum anderen ist diese Technik ungeeignet für ein kontinuierliches Neuromonitoring.

Die wohl aussagekräftigste Untersuchungsmethode des ZNS stellt die Magnetresonanztomografie dar. Mit ihrer Hilfe können Aussagen über strukturelle Gegebenheiten des gesamten Cerebrums getroffen werden. Zusätzlich kann mittels moderner MRT-Techniken der Sauerstoffmetabolismus jeglicher Gehirnregion bestimmt werden. Dabei eignet sich die MRT Untersuchung vor allem zur Bestimmung des status quo und zu Verlaufskontrollen. Die Untersuchungen sind mit einem erheblichen zeitlichen, logistischen und finanziellen Aufwand verbunden. Untersuchungen kritischer kranker Kinder sind nur schwer durchführbar und für eine kontinuierliche Überwachung und das postoperative „Bedsidemonitoring“ ist die Magnetresonanztomografie ungeeignet (Morton et al., 2017), (Lin et al., 2018).

Im Vergleich zur Nahinfrarot Spektrometrie (NIRS) kombiniert das O2C zwei optische Verfahren, die neben Informationen zum zerebralen Sauerstoffmetabolismus auch Auskunft über die zerebrale Mikrozirkulation geben. Es verbindet die Vorteile einer nicht-invasiven, kontinuierlichen, benutzerunabhängigen und am Patientenbett durchzuführbaren Technik. Auf die physikalischen Hintergründe wird an anderer Stelle (s. Kapitel: 2.4.1) näher eingegangen.

Mit Hilfe des Verfahrens O2C lassen sich bezüglich der zerebralen Hypoxiediagnostik aussagekräftige Parameter berechnen. Zu diesen gehört die partielle zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE), welche das Verhältnis von Sauerstoffversorgung und Verbrauch am besten wiederspiegelt. Bei niedrigem zerebralem Blutfluss und gleichbleibendem hohem Sauerstoffverbrauch steigt die cFTOE. Bei Werten über 0,4 muss ein erhöhtes Risiko für eine akute Hypoxie angenommen werden, welches mit einem erhöhten Risiko für eine langfristige zerebrale Schädigung assoziiert ist (Balegar et al., 2014, Neunhoeffer et al., 2018b, Whitehead et al., 2019). Neben der cFTOE lässt sich mittels O2C noch die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) und der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) berechnen. Besonders der $aCMRO_2$ ermöglicht Aussagen über den tatsächlichen Sauerstoffmetabolismus anhand des Blutflusses zu treffen (Vestergaard et al., 2016), (Neunhoeffer et al., 2018a).

1.4 Strategien der operativen Behandlung angeborener Herzfehler im Säuglingsalter

Je nach Art und Ausprägung eines angeborenen Herzfehlers wird eine operative Versorgung erforderlich. Die richtige Wahl der Operationstechnik und der richtige Zeitpunkt sind entscheidend für die spätere Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten. Hierzu ist ein hochspezialisiertes interdisziplinäres Team aus Herzchirurgen, Anästhesisten, Kardiotechnikern und Pflegepersonal notwendig. Eine kardiochirurgische spezialisierte Intensivstation ist für die postoperative Behandlung ebenfalls unabdingbar (Asfour et al., 2008). Zeitpunkt und Ausmaß

des chirurgischen Eingriffs müssen speziell auf den Defekt und die Kreislaufsituation des Patienten abgestimmt werden.

Zu unterscheiden sind palliative von korrigierenden Operationen. Voraussetzung für korrigierende Operationen sind anatomische Bedingungen, die es erlauben weitgehend physiologische Kreislaufverhältnisse mit zwei getrennten Kreisläufen herzustellen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer biventrikulären Korrektur. Nicht möglich ist eine biventrikuläre Korrektur, wenn Strukturen wie AV-Klappen oder signifikante Anteile der Ventrikel entweder atretisch oder signifikant hypoplastisch sind. In diesem Fall ist es nicht möglich eine operative Kreislauftrennung durchzuführen, bei der postoperativ beide Ventrikel getrennt den Pulmonal- und den Systemkreislauf betreiben. Derartige komplexe Herzfehler werden unter dem Begriff „funktionell univentrikuläre Herzen“ zusammengefasst. Für diese Patienten kommt nur eine palliative Kreislauftrennung nach dem Fontan’schen Prinzip in Frage. Das Prinzip dieser Kreislauf Trennung beruht darauf, dass die singuläre Pumpkammer des Herzens als System Ventrikel herangezogen wird. Das sauerstoffarme systemvenöse Blut wird in Ermangelung eines zweiten Ventrikels ohne Pumpkammer passiv direkt auf die Pulmonalarterien umgeleitet. Die Praktikabilität eines derartigen Systems ohne pulmonalen Ventrikel wurde von Francois Fontan zunächst im Tierversuch belegt. Allerdings ist eine derartige Kreislaufumstellung auf eine passive Lungenperfusion nicht in der Neonatalperiode möglich, da der zu diesem Zeitpunkt noch relativ hohe Lungengefäßwiderstand ein derartiges Kreislaufsystem nicht zulassen würde. Deshalb erfolgen bei Patienten mit funktionell univentrikulären Herzen in der Neonatalperiode zunächst Palliativeingriffe, die stabile Kreislaufverhältnisse herstellen und ein Überleben des Kindes ermöglichen. Die Fontan'sche Kreislauftrennung wird dann in 2 operativen Schritten durchgeführt. Zunächst erfolgte im Alter von 3-6 Monaten eine Anastomose der oberen Hohlvene mit der rechten Pulmonalarterie, die zu einer Umleitung des systemvenösen Blutes der oberen Körperhälfte auf die Pulmonalarterien führt. Dieser Eingriff wird als bidirektionale kardiopulmonale Anastomose oder auch als bidirektionale Glenn Operation bezeichnet. Im Alter von 2-4 Jahren erfolgte dann die Komplettierung der Fontan-Zirkulation durch

Umleitung der unteren Hohlvene mittels extrakardialen Konduit auf die rechte Pulmonalarterie (Photiadis et al., 2011). Da nun sowohl die obere als auch die untere Hohlvene das systemvenöse Blut in die Arteria pulmonalis drainieren bezeichnet man diese Operation auch als totale kardiopulmonale Anastomose.

Der Zeitpunkt für palliative oder korrigierende Eingriffe ergibt sich je nach akuter Kreislaufsituation und Risiko einer sekundären Schädigung. Herzfehler wie ein ASD, den die Kinder gut kompensieren und bei denen das Risiko einer sekundären Schädigung gering ist, werden deshalb erst im Kleinkindesalter einem korrigierenden Eingriff mit Verschluss des Defektes zugeführt. Akut lebensbedrohliche angeborene Herzfehler wie eine Transposition der großen Arterien (TGA) hingegen müssen innerhalb der ersten Lebenstage operativ korrigiert werden, um eine überlebensfähige Kreislaufsituation herzustellen (Asfour et al., 2008).

Grundlage für Operationen am offenen Herzen ist der Einsatz einer Herzlungenmaschine (HLM).

1.5 Herz-Lungen-Maschine

Die HLM entnimmt während der Operation sauerstoffarmes venöses Blut aus den Hohlvenen oder aus dem rechten Vorhof, reichert dieses mit Sauerstoff an, kühlt es bei Bedarf ab und gibt dann das sauerstoffreiche Blut wieder in die aszendierende Aorta ab. Der kardiopulmonale Kreislauf wird ersetzt und der Chirurg kann nach Durchführung einer Kardioplegie, am stehenden Herzen operieren (Henne-Bruns, 2008).

Auch wenn der Einsatz der HLM erst die chirurgische Therapie von Kindern mit komplexen angeborenem Herzfehler möglich machte, ist gerade dieses Patientenklientel auch besonders dadurch gefährdet (Munoz, 2010). Durch den extrakorporalen Kreislauf ausgelöste peri- und postoperative inflammatorische Prozesse können zu Organversagen und neurologischen Ausfällen führen. Im Gegensatz zu Erwachsenen sind beim Säugling die Kompensationsmechanismen von Herzkreislaufsystem, Entzündungs- und

Gerinnungskaskade noch nicht ausgereift, was diesen Mechanismus verstärkt (Munoz, 2010).

Die neurologischen Defizite gehören zu den bedeutendsten und am schwersten kontrollierbaren Komplikationen nach HLM Einsatz. Pathophysiologisch stehen Embolien, inflammatorische Vaskulopathien und Minderperfusionen im Vordergrund (Munoz, 2010). Gerade Neugeborene mit angeborenem Herzfehler und geringer zerebraler Hypoxietoleranz reagieren empfindlich auf Störungen der zerebralen Perfusion.

Mit Hilfe der intraoperativen Hypothermie (je nach Eingriff zwischen 18° und 34°) soll sowohl die neurologische als auch die kardiale Ischämietoleranz verlängert werden (Henne-Bruns, 2008).

Gleichzeitig führen die Kardioplegie und die Hypothermie zu einer kardialen Funktionsbeeinträchtigung. Dabei kommt es je nach Dauer des HLM-Einsatzes und anderen Faktoren in vielen Fällen zu einem signifikanten Abfall der kardialen Pumpleistung bis hin zum sogenannten low Cardiac Output Syndrom (LCOS) (Hoffman et al., 2002).

1.6 Low Cardiac Output Syndrom

Das LCOS beschreibt ein Syndrom, das in bis zu 25% der Fälle bei Kindern nach palliativer oder korrigierender Herzoperation unter HLM-Einsatz auftritt (Rogers et al., 2019). Es wurde erstmals 1975 von Parr et al beschrieben (Parr et al., 1975). Eine insuffiziente Pumpfunktion des Herzens führt dabei zu einem erniedrigten Herz-Zeit-Volumen, das mit einer unzureichenden Sauerstoffversorgung der Peripherie und der Organe einhergeht. Niere und Gehirn spielen dabei mit ihrer geringen Hypoxietoleranz eine entscheidende, prognosebestimmende Rolle (Schneider and Weitz, 2008).

Die Genese ist multifaktoriell und häufig nicht eindeutig zuzuordnen. Die Korrektur oder Palliation des AHF führt zu einer plötzlichen Veränderung der Hämodynamik. Zusätzlich kommt es wie bereits beschrieben im Rahmen der Operation und des HLM-Einsatzes zu längeren Ischämiephasen des Myokards.

Der kardiopulmonale Bypass führt bei den Kindern zudem zu einer systemischen Immunantwort, welche das kardiale Output weiter verschlechtern kann (s. Kapitel: 1.5). Außerdem können trotz erfolgreicher Operation Defektresiduen bestehen bleiben, die die Pumpaktion weiterhin beeinträchtigen (Hoffman et al., 2002).

Die Zeit in der postoperativ am häufigsten ein LCOS auftritt variiert in der Literatur zwischen 6 und 18 Stunden (Chandler and Kirsch, 2016), (Wernovsky et al., 1995). Der wichtigste Schritt, um Nebenwirkungen und Komplikationen des LCOS zu minimieren, ist die schnellstmögliche Diagnose. Leider existiert bisher keine universell anwendbare, nichtinvasive und objektivierbare Möglichkeit das LCOS bei Kindern zuverlässig zu quantifizieren (Rogers et al., 2019). Eine zuverlässige Messung des HZV ist im Vergleich zum erwachsenen Patientenklientel nicht mittels Thermodilutionsmethode möglich (Grindheim et al., 2016). Die echokardiographische Bestimmung des HZV ist zwar nicht-invasiv möglich, die Methodik ist jedoch aufwendig und unmittelbar postoperativ bei eingeschränktem Schallfenster der Patienten nicht praktikabel. Zusätzlich potenzieren sich Messungenauigkeiten insbesondere des Aortendurchmessers und machen diese Messung für die genaue Quantifizierung des postoperativen HZV bei Kindern ungeeignet (Rogers et al., 2019).

Im klinischen Alltag helfen gängige LCOS Scores, um Patienten mit einem LCOS oder einem erhöhten Risiko dafür frühzeitig zu erkennen. Dabei werden hämodynamische, serologische und klinische Parameter zu einem Diagnosetool zusammengefasst (Ulate et al., 2017). Die Hoffnung dahinter ist, antizipierend und minimal invasiv Risikopatienten für ein LCOS herauszufiltern. Auf die gängigen Diagnosetools wird im Kapitel „2.7 Definition LCOS“ genauer eingegangen.

Eine wichtige Rolle in der Vermeidung eines LCOS spielt ein stabiler Herzrhythmus mit Vorhandensein einer atrioventrikulären Synchronität. Fleck (2010) zeigte den Zusammenhang zwischen einem künstlich reduzierten HZV und dem daraus resultierenden beeinträchtigten zerebralem Sauerstoffmetabolismus. Er untersuchte 11 Kinder mit kongenitalem Herzfehler,

welche unter Einsatz der HLM operiert wurden. Die kardiale Vorhof-Kammer Synchronisation wurde durch VVI Pacing asynchronisiert, was zu einer Abnahme des HZV führte. Die zerebralen Auswirkungen wurden durch Nah Infrarotspektrometrie (NIRS) detektiert. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des zerebralen Tissue Oxygenation Index (TOI) und der Hämoglobinsättigungsdifferenz, was auf einen verringerten zerebralen Blutfluss mit erhöhtem Hypoxierisiko schließen ließ (Fleck et al., 2010).

Dieser Zusammenhang zeigt auf, welche Relevanz ein reduziertes perioperatives HZV auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus und damit möglicherweise einhergehend auf die neurologische Entwicklung der Kinder haben kann.

1.7 Postoperatives intensivmedizinisches Behandlungskonzept

Voraussetzung für die sinkende Mortalität und Morbidität von Kindern mit angeborenem Herzfehler ist neben dem chirurgischen Eingriff die prä - und postoperative intensivmedizinische Überwachung und Behandlung der Kinder.

Neben der Kreislaufstabilisierungs, der Sicherstellung einer suffizienten Beatmung, einer ausgewogenen Sedierung und dem frühzeitigen Erkennen und Behandeln von Infektkonstellationen, stellt vor allem das LCOS die Intensivmediziner vor Herausforderungen (Munoz, 2010).

Therapeutische Optionen reichen von ausreichender Volumentherapie, über die Gabe von vasoaktiven und inotropen Medikamenten bis hin zum extrakorporalen Life Support (ECLS) (Chandler and Kirsch, 2016).

Neugeborene und Säuglinge haben einen noch nicht ausgereiften Frank-Starling-Mechanismus und weniger positiv inotrope Anpassungsmechanismen als Erwachsene. Sie sind dadurch vermehrt auf eine Steigerung der Herzfrequenz (HF) angewiesen, um ihr Herz-Zeit-Volumen (HZV) aufrechtzuerhalten (Klopfenstein and Rudolph, 1978).

Vor diesem Hintergrund wurde postuliert, dass eine künstliche Frequenzsteigerung bei Kindern mit LCOS per atrialem Pacing, das HZV

erhöhen, die Hämodynamik verbessern und somit die Gewebeoxygenierung der vulnerablen Organe, insbesondere des Gehirns, sichern könnte.

1.8 Epimyokardiale Schrittmacher / Pacing

Der Einsatz von epimyokardialen Schrittmacherkabeln mit externem Schrittmacher nach Operationen von kongenitalen Herzfehlern unter HLM-Einsatz ist an fast allen Herzzentren Standard. Mit ihrer Hilfe können postoperative Herzrhythmusstörungen sowohl diagnostiziert als auch behandelt werden (Moltedo et al., 2007). Neben der Behandlung von Arrhythmien wird der Schrittmacher auch bei Kindern, mit eingeschränkter Kreislaufsituation eingesetzt. Patienten, die eine hohe inotrope Unterstützung benötigen, wie es beim LCOS der Fall ist, können dabei vom Pacing profitieren (Batra Anjan, 2008).

Barber et al (2005) pacten 21 Kinder im postoperativen Verlauf nach Fontan Operation. Dabei wurde sowohl atriales als auch ventrikuläres Pacing durchgeführt. Es zeigte sich, dass atriales Pacing die Hämodynamik und das Kardiale Output der Kinder signifikant steigerte (Barber et al., 2005).

Auch Ceresnak (2011) untersuchte die Auswirkungen von postoperativem atrialen Pacing auf Kinder nach kongenitaler Herzoperation mit HLM-Einsatz, welche zusätzlich Herzrhythmusstörungen aufwiesen. Hier profitierten 66% (23/35) der gepaceten Patienten mit einem Anstieg des Blutdrucks oder Verbesserung der metabolischen Parameter, die für eine verbesserte Hämodynamik sprechen. In beiden Studien wurde jedoch nicht auf die prognosebestimmende zerebrale Gewebeoxygenierung - und Perfusion eingegangen.

Im Gegensatz dazu ging Barker (2013) weiter und untersuchte zusätzlich zu den hämodynamischen Parametern den Sauerstoffmetabolismus in den autoregulierten Organen (Niere, Gehirn). Auch er stimulierte 30 Kinder unmittelbar nach einer kongenitalen Herzoperation mit einem atrialen Schrittmacher 15% oberhalb der Eigenfrequenz der Kinder. Seine Ergebnisse unterschieden sich deutlich von denen von Ceresnak und Barber. Zum einen

konnte er keinen Anstieg der hämodynamisch relevanten Parameter verzeichnen. Zum anderen zeigte sich durch NIRS Messungen am Kopf ein signifikanter, wenn auch nur geringer Abfall der zerebralen Oxygenierung (Barker et al., 2013).

Auch Fleck (2010) führte in seiner Studie, auf die bereits eingegangen wurde, nach dem zunächst durchgeführten ventrikulären Pacing noch ein atriales Pacing durch, bei dem ebenfalls der zerebrale Sauerstoffmetabolismus und die systemischen Kreislaufparameter gemessen wurden. Hier zeigte sich, ähnlich wie bei Barker, keine Verbesserung der hämodynamischen Parameter (MAD, ZVD) gegenüber dem Ruhezustand im Eigenrhythmus. Der zerebrale Sauerstoffmetabolismus wurde mittels NIRS über den TOI (Tissue Oxygenation Index) und der zerebralen Hämoglobinsättigungsdifferenz bestimmt. Auch hier kam es zu keinen signifikanten Änderungen durch das atriale Pacing (Fleck et al., 2010).

Es zeigt sich eine deutliche Diskrepanz in den genannten Studien. Diese kann zum einen auf den unterschiedlichen Versuchsaufbau, zum anderen auf das heterogene Patientengut zurückgeführt werden. Es scheint, als würden manche Patienten von atrialem Pacing bezüglich ihres kardialen Outputs und des damit einhergehenden zerebralen Sauerstoffmetabolismus profitieren, während man anderen Kindern damit eher schadet. Barker et al sprechen diese Problematik in ihrer Zusammenfassung an und rufen dazu auf mögliche Indikatoren für ein positives Ansprechen weiter zu verfolgen. Hierfür ist ein geeignetes Neuormonitoring unabdingbar.

1.9 Ziel der Arbeit und Fragestellung

Mehrere Studien zeigten, dass atriales Pacing bei Erwachsenen ausschließlich in kritischen kardialen Zuständen ein Benefit für die Patienten birgt (Benchimol and Liggett, 1966), während gesunde Erwachsene mit regelrechter Herzfunktion nicht profitierten (Ross et al., 1965). Auch wenn die Pathophysiologie von Erwachsenen und Kindern voneinander abweicht, können hier Parallelen zu der von Barker (2013) genannten Problematik gezogen werden. So stellt sich die

Frage, ob Kinder, die ein LCOS oder zumindest ein erhöhtes Risiko hierfür haben vom atrialen Pacing bezüglich Hämodynamik und des zerebralen Sauerstoffmetabolismus profitieren. Kinder mit ausreichender kardialer Pumpfunktion würden nach dieser Hypothese keinen Vorteil aus dem Pacing ziehen. Entscheidend hierbei ist, wie sich der Sauerstoffmetabolismus und die Mikrozirkulation in den vulnerablen Organen, allem voran dem Gehirn, verhält.

Ziel unserer prospektiven Studie war es, das Ansprechen von hämodynamischen Parametern und zerebralem Sauerstoffmetabolismus auf atriales Pacing zu untersuchen. Dabei sollte anhand von hämodynamischen und serologischen Parametern die Patienten in drei Gruppen eingeteilt werden: Kinder ohne LCOS, Kinder mit erhöhtem Risiko für ein LCOS und Kinder mit einem manifesten LCOS. Der zerebrale Sauerstoffmetabolismus und die Mikrozirkulation wurde mit Hilfe des Oxygen To See (O2C) in Ruhe und im Schrittmacher stimuliertem Zustand erfasst.

Es wurden folgende Arbeitshypothesen vor Studienbeginn aufgestellt:

- Kinder mit einem LCOS oder Risiko dafür haben möglicherweise Auffälligkeiten des zerebrale Sauerstoffmetabolismus im Sinne einer erhöhten cFTOE und einer erhöhten aCMRO2.

- Kinder mit einem LCOS oder Risiko dafür profitieren möglicherweise bezüglich ihres zerebralen Sauerstoffmetabolismus von atrialem Pacing.

- Kinder ohne Hinweis für ein LCOS haben möglicherweise kein Benefit von einem atrialen Pacing.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische prospektive, nicht randomisierte klinische Studie im Zeitraum von April 2017 bis Januar 2019.

2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Im genannten Zeitraum wurden insgesamt 49 Neugeborene und Säuglinge mit angeborenem Herzfehler, bei denen eine palliative oder korrigierende Herzoperation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wurde, in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien waren die Durchführung einer korrigierenden oder palliativen Herz-Operation im ersten Lebensjahr unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Weitere Voraussetzung war ein routinemäßig intraoperativ eingesetzter temporärer Schrittmacher mit funktionierenden atrialen und ventrikulären Elektroden sowie ein Sinusrhythmus mit vorhandener atrioventrikulärer Überleitung. Die Kinder mussten postoperativ hämodynamisch stabil sein. Die Untersuchungen erfolgten auf der Intensivstation innerhalb der ersten 24 Stunden nach OP zu einem Zeitpunkt, an dem die Kinder noch intubiert, kontrolliert beatmet und sediert waren. Alle Patienten waren im Rahmen der postoperativen Routine versorgt mit zentralen Venenkathetern und arteriellen Kanülen zur kontinuierlichen Ableitung von ZVD, Monitoring des arteriellen Blutdruck und Entnahmemöglichkeit von Blutgasanalysen.

Ausschlusskriterium waren eine Ruheherzfrequenz von > 148/min um während der externen Stimulation im Rahmen der Studie nicht unphysiologisch hohe Herzfrequenzen von > 170/min zu erreichen und damit die Patienten zusätzlich zu gefährden. Bei diesem Grenzwert wurde die Studie von (Barker et al., 2013) als Referenz genommen. Weitere Ausschlusskriterien waren Herzrhythmusstörungen und eine fehlende atrioventrikuläre Überleitung.

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war das schriftliche Einverständnis der Eltern. Zuvor erhielten die Eltern ein Informationsblatt über die Studie, das in einem anschließenden Gespräch nochmals ausführlich erläutert wurde. Mögliche Unklarheiten oder Nachfragen konnten im Rahmen dieses Gesprächs geklärt werden.

Den Eltern wurde erläutert, dass sie zu jedem Zeitpunkt und ohne Nennung von Gründen von der Studie zurücktreten konnten.

Ein entsprechender Ethikantrag wurde durch die Ethikkomission Tübingen (Antragnummer: 575/2017 BO1) angenommen.

2.3 Untersuchungsablauf

Die Messungen erfolgten innerhalb von 24 Stunden postoperativ auf der Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Tübingen. Entsprechend der vorangegangenen Herz-Lungen-Maschinen-Operationen waren alle Patienten mit epikardialen externen Schrittmachedrähten versorgt, welche an ein externes Schrittmacheraggregat angeschlossen waren. Die Untersuchungen der Studie waren eingebettet in die regulären täglich durchgeführten Routine-Kontrollen der externen Herzschrittmacher. Bei diesen Kontrollen werden sowohl die Sensing- als auch die Stimulations-Eigenschaften der Schrittmacherkabel überprüft, um die sogenannten Sensing- und Pacing-Schwellen zu ermitteln und die Einstellung der externen Schrittmachen an die aktuelle Situation anzupassen. Nach Durchführung dieser Routineschrittmacherkontrollen erfolgte die externe Schrittmacherstimulation im Rahmen dieser Studie.

Um realistische Ruhewerte zu dokumentieren wurde darauf geachtet, dass innerhalb der letzten 30 Minuten vor der Untersuchung keine Eingriffe oder Manipulationen am Patienten stattgefunden hatten. Die Untersuchung erfolgte im ruhigen und abgedunkelten Raum. Vor Beginn der Messungen wurde eine Ausgangs-BGA abgenommen.

Nach abgeschlossener Vorbereitung wurde die O2C- Sonde (LF-3-023) temporal, anterior des M. temporalis mit Hilfe eines Klebestreifens fixiert und anschließend erfolgten zunächst die ersten Messungen unter Ruhebedingungen.

Im folgenden Schritt erfolgte die Schrittmacherstimulation im Rahmen der Studie durch eine anwesende Oberärztin oder einen Oberarzt der Intensivstation. Die Stimulation wurde durchgeführt über die atrialen Elektroden im Sinne eines AAI Pacings. Nachdem ein stabiler Frequenzanstieg von 15% über der Ruhefrequenz erreicht worden war, erfolgte nach 10-minütigem Intervall die zweite Messung im steady state unter externer Stimulation.

Der Schrittmacher wurde anschließend auf die Ausgangseinstellung zurückgestellt. Die erhobenen Daten wurden abschließend in einer Exceltabelle dokumentiert.

Tabelle 1: Erhobene Parameter zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten

Messzeitpunkt	**Erhobene Daten**
Vor dem Pacing	Alter, Gewicht, Diagnose, VIS, RACHS aBGA: Hb, Laktat, HCO_3, aSO_2, Diurese (ml/kg/h), HF, MAD, ZVD, SpO_2 cSO_2, cHb, cFlow, cVelocity cFTOE, $acDO_2$, $acMRO_2$
Während des Pacings	HF, MAD, ZVD, SpO_2 cSO_2, cHb, cFlow, cVelocity cFTOE, $acDO_2$, $acMRO_2$

2.4 O2C Messmethode

Beim Oxygen to See (O2C) handelt es sich um ein im Jahr 2002 (LEA Medizintechnik Gießen) erstmals vorgestelltes nichtinvasives Messprinzip. Bestimmt werden kann die Mikrozirkulation sowie die Oxygenierung in unterschiedlichen Geweben. Grundlage hierfür ist die Kombination aus zwei

optischen Techniken: die Laser-Doppler Spektroskopie sowie die Weißlichtspektroskopie (LEA-Gießen, 2002). Diese Kombination aus zwei Techniken birgt gegenüber der sonst gängigen Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) den Vorteil der Sichtbarmachung einer weiteren Dimension (siehe Abbildung 1). Neben der Sauerstoffsättigung in einem Gewebe liefert O2C zusätzliche Informationen über den aktuellen und lokalen Blutfluss.

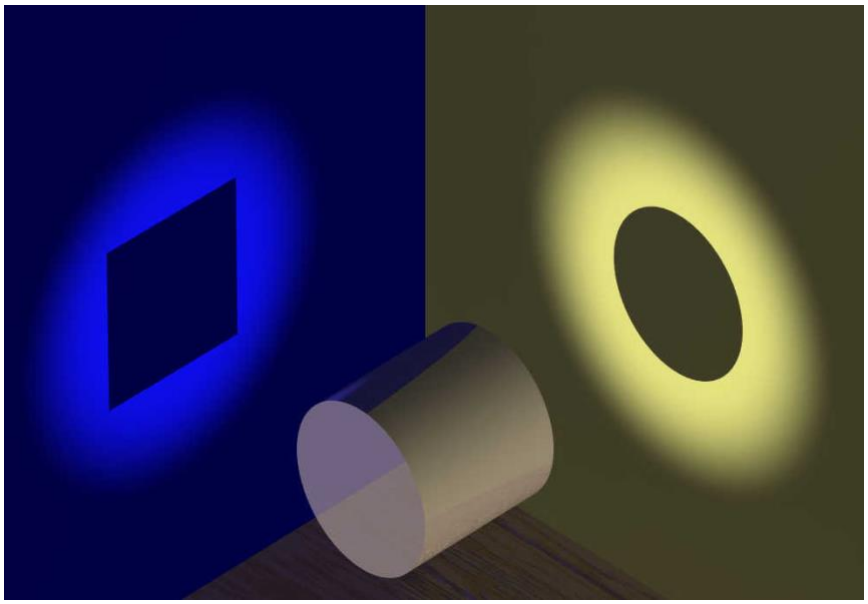

Abbildung 1: Schemata bezüglich des Vorteils der O2C Messmethode gegenüber der alleinigen Nahinfrarotspektroskopie

Die physikalischen Hintergründe und die Validierung der Messmethode wurden bereits ausgiebig in mehreren Publikationen beschrieben (Krug, 2007, Neunhoeffer et al., 2018b, Naulaers et al., 2007). Im Folgenden soll daher nur eine grobe Übersicht über die physikalischen Hintergründe und die durch diese Untersuchungsmethode ermittelbaren Parameter gegeben werden.

2.4.1 Physikalische Hintergründe

Grundlage für die Messmethode stellen Emission und Resorption von Laser und Weißlicht mittels einer auf die Haut platzierten Sonde dar. Hierbei wird je nach Gewebedurchblutung und Blutflussgeschwindigkeit das emittierte Licht im Gewebe gestreut, in seiner Frequenz verändert und reflektiert. Anhand der Frequenzänderung des rückresorbierten Lichts können Rückschlüsse auf den

mikrovaskulären Blutfluss (Flow), die lokale Hämoglobinmenge (rHb) sowie die postkapilläre Sauerstoffsättigung in % (SO_2) gezogen werden (Krug, 2007).

Mit Hilfe des im Gewebe reflektierten Laserdopplersignals können Aussagen über die im Gewebe transportierte Anzahl und Geschwindigkeit von Erythrozyten getroffen werden. Dabei entspricht das Produkt aus beiden Parametern dem Blutfluss (Flow) im entsprechenden Gewebe (Krug, 2007).

Beim Weißlicht wird sich ähnlich wie bei der NIRS Methode zu Nutze gemacht, dass Licht, welches in Gewebe ausgesandt wird, je nach Beschaffenheit des Gewebes seine Farbe ändert. In Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ändern sich spezielle Wellenlängen, die im reflektierten Licht erfasst werden können. Dadurch können zuverlässige Aussagen über die lokale Sauerstoffsättigung (SO_2) sowie die lokale Hämoglobinmenge (rHb) getroffen werden (Krug, 2007).

Die Detektionstiefe hängt maßgeblich von der Separation ab, also dem Abstand von Emissions-und Detektionsstelle der verwendeten Sonde (siehe: Abbildung 2b). Je nach Sonde können dadurch Detektionstiefen zwischen 1-20 mm erreicht werden. In dieser Studie wurde die Sonde LF-3-023 mit einer Eindringtiefe von 15 mm verwendet.

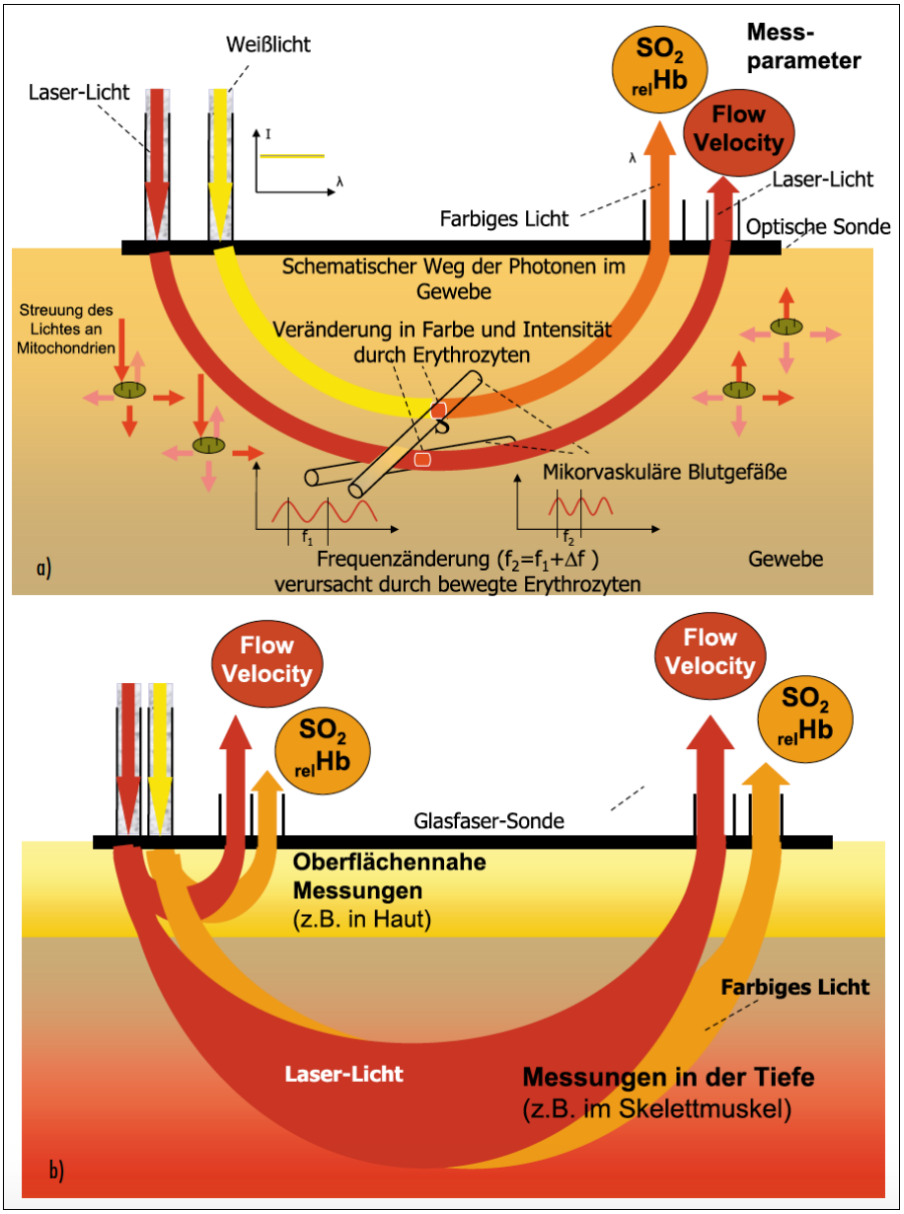

Abbildung 2: Messmethode des O2C, (A. Krug, 2006)
a) Laser-Doppler Verfahren zur Messung des Bluflusses und Weißlichtspektrometrie zur Bestimmung der Oxygenierung
b)Darstellung der Zunahme der Detektionstiefe in Abhängigkeit von der Separation der Emissions- und Detektionsstelle der verwendeten Sonde

Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, befinden sich knapp ¾ des gesamten Blutvolumens im Endstromgebiet in den Venolen. Da das Messverfahren O2C in unserer Studie vor allem die Durchblutung im Endstromgebiet erfasst, werden bei einer Messung also hauptsächlich venoläre Sauerstoffsättigungswerte bestimmt, was in der späteren Interpretation der Messergebnisse beachtet werden muss (A. Krug, 2006).

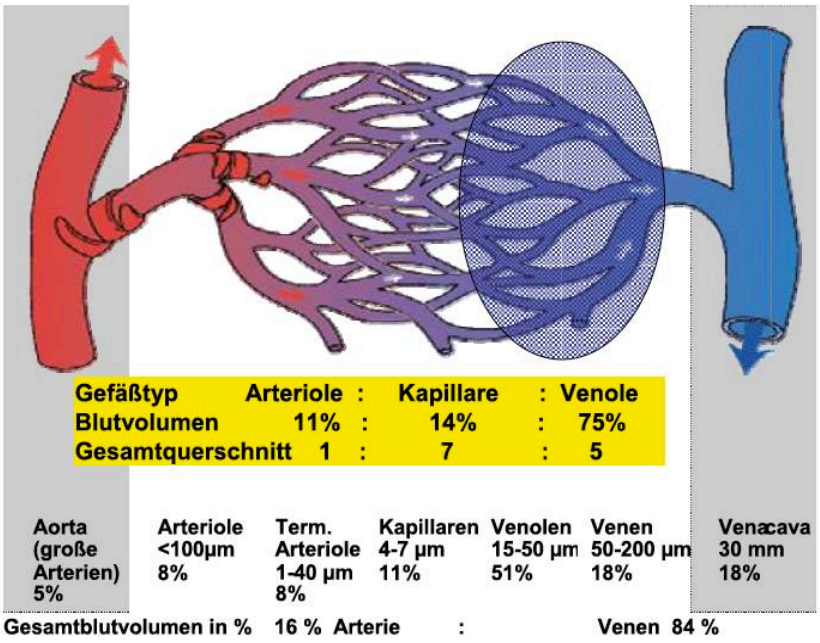

Abbildung 3: Blutvolumen, Gesamtquerschnitt und Farbe des Blutes abhängig vom Gefäßtyp (A. Krug, 2006)

2.4.2 Wahl der Messstelle

Aufgrund der dünnen und noch nicht vollständig ossifizierten Schädelkalotte sowie der dünnen Haut, bieten Neugeborene und Säuglinge gute Voraussetzung für die Anwendung optischer Untersuchungsverfahren wie NIRS oder O2C (Mitra et al., 2020). Erfahrungen aus früheren Arbeitsgruppen ergaben als präferierte Messstelle die frontotemporale Region (Neunhoeffer et al., 2017). Hierbei wurde darauf geachtet die Sonde medial des M. temporalis zu platzieren, um keine Messabweichungen durch Muskelgewebe zu erzeugen.

2.5 Berechnete Parameter

Mit Hilfe der mittels O2C erhobenen Parameter und unter Verwendung von vorliegenden Laborwerten konnten zusätzliche Messgrößen zur lokalen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation berechnet werden:

2.5.1 Zerebrale partielle Gewebssauerstoffextraktion

Die zerebrale Sauerstoffextraktion gibt Auskunft über das Verhältnis von zerebraler Sauerstoffversorgung und Sauerstoffverbrauch. Dabei wird die mittels O2C gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO2), mit der mittels aBGA gemessenen arteriellen Sauerstoffsättigung ins Verhältnis gesetzt (Naulaers et al., 2002).

Man erhält folgende Formel:

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

Die cFTOE bietet einen wichtigen Parameter in der lokalen Hypoxiediagnostik. Die Extraktion steigt an, wenn der Sauerstoffverbrauch, im Vergleich zur Sauerstoffversorgung, zunimmt. Ein Anstieg der Werte kann somit für einen relativen zerebralen Sauerstoffmangel sprechen.

2.5.2 Arterio- zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz

Die $acDO_2$ gibt, anders als die zerebrale Sauerstoffextraktion cFTOE, Auskunft über die quantitativ gemessene Sauerstoffgehaltsdifferenz im zerebralen Gewebe. Hierbei wird neben der arteriellen und zerebralen Sauerstoffsättigung, zusätzlich die per O2C gemessene Hämoglobinmenge ausgewertet (Klein et al., 2011).

Mit Hilfe der Hüfnerzahl (1,36) errechnet sich basierend auf den oben genannten Werten der arterielle ($C_{arteriell}\ O_2$) und der zerebrale ($C_{zerebral}\ O_2$) Sauerstoffgehalt mit folgender Formel:

$$C_{arteriell}O2\left[\frac{ml}{dl}\right] = \left(aSO2\frac{[\%]}{100} \times aHb\left[\frac{g}{dl}\right] \times 1{,}36\left[\frac{ml}{gHb}\right]\right) + (paO2\,[mmHg] \times 0.0034)$$

$$C_{cerebral}\,O2\left[\frac{ml}{dl}\right] = \left(cSO2\frac{[\%]}{100} \times aHb\left[\frac{g}{dl}\right] \times 1{,}36\left[\frac{ml}{gHb}\right]\right) + (pcO2\,[mmHg] \times 0.0034)$$

Zur Vereinfachung der Formel kann auf die Addition des physikalisch gelösten Sauerstoffs verzichtet werden, da dieser bei den vorliegenden Sauerstoffpartialdrucken sowohl im arteriellen als auch im kapillären Bereich für die Errechnung des jeweiligen Sauerstoffgehalts keine relevante Bedeutung besitzt.

Die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ergibt sich dann durch die Differenz aus C_aO_2 und C_cO_2:

$$acDO_2\left[\frac{ml}{dl}\right] = CaO2\left[\frac{ml}{dl}\right] - CcO2\left[\frac{ml}{dl}\right] = \left(aSO2\frac{[\%]}{100} \times aHb\left[\frac{g}{dl}\right] \times 1{,}36\left[\frac{ml}{gHb}\right]\right) - \left(cSO2\frac{[\%]}{100} \times aHb\left[\frac{g}{dl}\right] \times 1{,}36\left[\frac{ml}{gHb}\right]\right)$$

(Klein et al., 2011)

Ähnlich wie bei der cFTOE reflektieren Änderungen des $acDO_2$ Änderungen im Verhältnis von Sauerstoffversorgung zu Sauerstoffverbrauch.

2.5.3 Zerebraler Sauerstoffumsatz

Der annähernde zerebrale Sauerstoffumsatz errechnet sich aus der arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz $acDO_2$ und dem mittels O2C bestimmbaren zerebralen Blutfluss (cFlow) entsprechend der folgenden Formel:

$$aCMRO2\ [AU] = \left(rcFlow\frac{[AU]}{5}\right) \times acDO2\frac{\left[\frac{ml}{dl}\right]}{\square}100$$

Dieser Parameter gibt Auskunft über den Sauerstoffumsatz im Gewebe und lässt Rückschlüsse auf den zellulären Sauerstoffmetabolismus zu (Vestergaard et al., 2016). Dabei kann ein erhöhter Sauerstoffmetabolismus auf einen subletalen Zellschaden durch andauernde hypoxische Phasen hindeuten (Smith et al., 2013). Es handelt sich hierbei um einen errechneten Parameter ohne physikalische Benennung, der in arbitrary units (AU) angegeben wird. Im Gegensatz zu mittels MRT durchgeführten Messungen des $CMRO_2$ handelt es sich dabei nur um relative arbitary units (AU). Ein direkter Vergleich der durch diese unterschiedlichen Messmethoden ermittelten Werte ist somit nicht möglich (Klein et al., 2011). Um die Dimension der Ergebnisse beider Methoden anzugleichen wurde wie in früheren Studien dem Vorschlag von Klein et al gefolgt den rcFlow durch 5 zu dividieren, um die Größenordnung der AU denen in der Literatur absoluten Werten anzugleichen (Klein et al., 2011).

2.6 Schrittmacher

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurde am Ende des herzchirurgischen Eingriffs externe Schrittmacherdrähte epikardial auf rechten Vorhof und rechten Ventrikel aufgenäht.

Für das im Rahmen der Schrittmachertestung durchgeführte atriale Pacing wurde die AAI – Einstellung gemäß der Pacing Tabelle der Heart Rhythm Society gewählt (Siehe Tabelle 2). Bei diesem Stimulationsmodus wird das Herz lediglich atrial stimuliert, während die Stimulation der Ventrikel konsekutiv über die

Weiterleitung des Impulses über den AV-Knoten erfolgt. Voraussetzung hierfür ist eine intakte Reizleitung vom Vorhof in die Kammer.

Tabelle 2: Pacing Tabelle der Heart Rhythm Society (Bernstein et al., 2002)

The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia Pacing

Position:	I	II	III	IV	V
Category:	**Chamber(s) Paced**	**Chamber(s) Sensed**	**Response to Sensing**	**Rate Modulation**	**Multisite Pacing**
	O = None **A** = Atrium **V** = Ventricle **D** = Dual (A + V)	**O** = None **A** = Atrium **V** = Ventricle **D** = Dual (A + V)	**O** = None **T** = Triggered **I** = Inhibited **D** = Dual (T + I)	**O** = None **R** = Rate modulation	**O** = None **A** = Atrium **V** = Ventricle **D** = Dual (A + V)
Manufacturers' designation only:	**S** = Single (A or V)	**S** = Single (A or V)			

2.7 Definition LCOS

Für die Risikostratefizierung zur Erkennung eines drohenden oder manifesten LCOS verwendeten wir einen modifizierten Risikoscore auf der Grundlage des von Ulate et al 2017 vorgestellten LCOS Score, der hämodynamische, serologische und klinische Parameter als Prädiktoren für das Outcome (kardial bedingte Mortalität und Morbidität) heranzieht. Der Score umfasst unter anderem Tachykardie, Oligurie, erniedrigte periphere Sauerstoffsättigung sowie erhöhte Laktatwerte (Ulate et al., 2017).

Wir haben diesen Score um mehrere Parameter erweitert und den im klinischen Alltag bewährten Vasoinotropic Score (VIS) hinzugefügt. Der VIS summiert den Bedarf an vasoinotropen Substanzen und korreliert mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität im stationären Verlauf (Koponen et al., 2019) (Gaies et al., 2010). Ein steigender VIS korreliert ebenfalls mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein LCOS (Perez-Navero et al., 2019). Der in den ersten 24 postoperativen Stunden maximale Bedarf an vasoaktiven und inotropen Medikamenten wird dabei mittels Formel in eine dimensionslose Größe umgewandelt.

Ergänzt wurde der in dieser Studie verwendete Score durch zwei weitere leicht zu erfassende hämodynamische Parameter, einen erniedrigten mittleren

arteriellen Druck (MAD) und einen erhöhten zentralvenösen Druck (ZVD) die ebenfalls auf ein LCOS hindeuten können (Sunny et al., 2016).

Eine erhöhte Herzfrequenz ist ebenfalls ein relevanter Parameter bei der Diagnose eines Low Cardiac Output Syndroms (LCOS). In der vorliegenden Arbeit wurde zum Schutz der Patienten jedoch eine Herzfrequenz von über 148 Schlägen pro Minute als Ausschlusskriterium festgelegt. Aus diesem Grund konnte die Herzfrequenz in dieser Studie keinen relevanten Diagnoseparameter darstellen. Zur Vollständigkeit wird sie jedoch in den nächsten Kapiteln trotzdem berücksichtigt.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Grenzwerte des von uns verwendeten Scores orientieren sich an den bisher in der Literatur publizierten Daten.

Anhand dieses Scores erfolgte in dieser Studie eine Einteilung in 3 Gruppen: Kinder ohne LCOS, Kinder mit einem Risiko für ein LCOS und Kinder mit einem manifestem LCOS.

Ein Patient wurde der Gruppe LCOS oder Risiko LCOS zugeteilt, sobald er 2 oder mehr der jeweiligen Kriterien erfüllte (vgl. Tabelle 3: Einschlusskriterien LCOS und Risiko LCOS). War dies nicht der Fall so wurde er der Gruppe „Kein LCOS“ zugeteilt.

Tabelle 3: Einschlusskriterien LCOS und Risiko LCOS

	LCOS ≥ 2	**Risiko LCOS ≥ 2**
MAD	<45 mmHg	<50 mmHg
Diurese	<1 ml/kgK/h	<2 ml/kgK/h
Laktat	>2 mmol/l	>1,5 mmol/l
Bikarbonat	<20 mmol/l	<20 mmol/l
VIS	>15	>10
ZVD	>15	>10
HF	>15 % der Norm	> 10% der Norm

2.8 RACHS-1 Risikoscore

Eine Einteilung und ein Vergleich der Patienten unserer Studie hinsichtlich der Schwere des durchgeführten Eingriffes und des Operationsrisikos erfolgte basierend auf dem RACHS-1 Score. Dieser im Jahr 2002 veröffentlichte Score unterteilt Operationen angeborener Herzfehler basierend auf dem Operationsrisiko und der Mortalität des Eingriffs in 6 verschiedene Kategorien. Je höher der Score (1-6) desto höher ist die Mortalität im Krankenhaus (Jenkins et al., 2002).

2.9 Datenerhebung

Die demographischen Daten, die Diagnosen, die durchgeführte Operation sowie die dokumentierten Überwachungsparameter wurden der elektronischen Patientenakte (Carevue© und ICCA©-Produktivsystem) entnommen und verschlüsselt in einer Excel Tabelle dokumentiert.

Zu den erhobenen Daten gehörten neben der verschlüsselten Patienten ID, das Messdatum, das Alter zum Zeitpunkt der Messung, das Gewicht, die Diagnose, und die Operation mit dazugehörigem RACHS-Score.

Zu den Überwachungsparametern gehörten die aktuellen Werte der letzten arteriellen BGA vor der Schrittmachertestung (Hämoglobin, Laktat, Bikarbonat, Sauerstoffsättigung). Zusätzlich wurden Informationen über die durchschnittliche Urinausscheidung (ml/kg/h über die letzten 3 h gemittelt) erhoben. Auf Grundlage des aktuellen Bedarfs an kreislaufstabilisierenden Medikamenten konnte der VIS errechnet werden.

Kreislaufrelevante Parameter und die O2C Werte wurden sowohl vor dem atrialen Pacing als auch während des Pacings dokumentiert. Zu den registrierten Vitalparametern gehörten der arterielle Blutdruck, der zentrale Venendruck, die periphere Sättigung und die Herzfrequenz.

Der O2C lieferte die bereits beschriebenen lokalen zerebralen Werte: cSO2, cFlow, cHb und cVelocity in Ruhe als auch während des Pacings. Die Parameter

cFTOE, $acDO_2$ und $acMRO_2$ wurden basierend auf den erhobenen Messwerten berechnet.

2.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach Gruppeneinteilung mittels Sigma Plot 13. Hierbei wurde eine deskriptive Statistik sowie Box Plots der unterschiedlichen Parameter erstellt. Wenn nicht anders angegeben, wurde bei der deskriptiven Statistik der Median (Range) angegeben.

Anschließend wurden Hypothesentests der Mittelwerte durchgeführt. Dabei wurde bei vorliegender Normalverteilung ein t-Test angewandt und bei fehlender Normalverteilung ein Mann Whitney U Test. Für alle Hypothesentests wurde ein Signifikanzniveau von alpha = .05 verwendet.

Bei gegebener Normalverteilung konnte zusätzlich das 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz berechnet werde.

2.11 Verwendete Technik und Software

- O2C (Oxygen to See); LEA Gießen, Germany
- Dokumentationssysteme: Carevue© und ICCA©-Produktivsystem
- Microsoft Office 2019 Home & Student (Word, Excel)
- Sigma Plot Version 13

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 49 Patienten an der prospektiven klinischen Studie teil. Davon erhielten 37 Kinder korrigierende und 12 Kinder palliative Herzoperationen bei unterschiedlichen zu Grunde liegenden angeborenen Herzfehlern (siehe Tabelle 4). Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug zwischen 2 Tagen und 275 Tagen (Median: 113 Tage). Der Median des Gewichts lag bei 4,3 kg.

Tabelle 4: Herzfehler und durchgeführte Eingriffe in unserer Studie

Herzfehler mit korrigierenden Operationen:	**Patienten**
Ventrikelseptumsdefekt	8
VSD + ASD	3
AVSD	4
Fallot'sche Tetralogie	7
Transposition der großen Arterien	8
Double Outlet Right Ventricle	2
Aortopulmonales Fenster	1
ASD	1
Aortenbogenrekonstruktion	1
Truncus arteriosus communis	1
Aortenstenose	1
Herzfehler mit palliativen Operationen:	
Trikuspidalklappenatresie	2
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	4
Pulmonalklappenatresie	4
Funktionell univentrikuläre Herzen	2

3.2 Gruppenzuteilung und Patientenmerkmale

Basierend auf dem von uns gewähltem Risikoscore für ein LCOS bestand bei keinem der Patienten ein manifestes LCOS. 12 Kinder erfüllten die Kriterien eines Risikos für ein LCOS während 37 Kinder keine Kriterien für ein drohendes oder manifestes LCOS aufwiesen. Aus diesem Grund wurde eine Aufteilung in zwei Gruppen zwischen „Risiko LCOS“ und „Kein LCOS“ vorgenommen.

In der Risiko LCOS-Gruppe betrug der Median des Alters 140 Tage (1-243). Die Gruppe ohne LCOS wies einen Altersmedian von 82 Tagen (Range 8-307) auf. Das Gewicht lag bei der Risikogruppe im Median bei 4,63 kg und bei der Gruppe ohne LCOS bei 3,90 kg. Das Geschlechterverhältnis in der Risikogruppe betrug 7 männlich zu 5 weiblich und in der Gruppe ohne LCOS 18:19 (m:w). Das Verhältnis von palliativen zu korrigierenden Operationen war in beiden Gruppen fast identisch (3:9 und 9:28). Des Weiteren fand sich in beiden Gruppen hinsichtlich des RACHS-Scores ein identischer Median von 3.

Tabelle 5: Patientendaten aufgeteilt nach Gruppenzuteilung, Daten präsentiert als Median (Range)

Gruppe	**Risiko LCOS**	**Kein LCOS**
n=	12	37
Alter [Tagen]	140 (1-243)	82 (8-307)
Gewicht [kg]	4,63	3,90
Geschlecht [m:w]	7:5	18:19
Palliation : Korrektur	3:9	9:28
RACHS Score	3 (2-6)	3 (2-6)

3.3 Baselineparameter

Die Baselineparameter geben die Werte an, die bei den Patienten in Ruhe, also vor dem Pacing dokumentiert wurden. In Tabelle 6 werden die Ruheparameter nach Gruppenzuteilung dargestellt. Zusätzlich werden die Gruppendifferenzen mittels 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz (KI 95%) und p-Wert präsentiert.

Tabelle 6: Baselineparameter nach Gruppenzuteilung, Daten präsentiert als Median (Range), KI95% entspricht dem 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz

Gruppe	Risiko LCOS	Kein LCOS	KI 95%, p
VIS [AU]	8,45 (0,7-13,7)	6,8 (0,0-13,6)	-1,682 bis 3,341 P = 0,508
Diurese [ml/kg/KG]	1,63 (0,0-6,7)	4,62 (0,9-12,3)	-3,870 bis -0,204 **P = 0,0303**
Hb [g/dl]	12,0 (9,2-15,8)	11,9 (8,9-16.9)	
Laktat [mg/dl]	1,25 (0,8-2,3)	1,0 (0,4-1,8)	0,0681 bis 0,586 **P = 0,00953**
HCO_3 [mmol/l]	24,95 (18,7-28,1)	28,75 (21,600-32,800)	-5,800 bis -1,852 **P < 0,001**
MAD Ruhe [mmHg]	53,5 (48,0-72,0)	54,0 (36,0-89,0)	P = 0,718
ZVD Ruhe [mmHg]	9,0 (4,0-15,0)	8,5 (2,0-16,0)	P = 0,668
SpO2 [%]	97,0 (73,0 – 100,0)	98,0 (77,0 – 100,0)	P = 0,340
Herzfrequenz [1/min]	125,5 (105,0-138,0)	123,0 (80,0-143,0)	P = 0,880
cSO_2 [%]	57,5 (52,0-74,0)	69,0 (41,0-85,0)	-15,724 bis -3,037 **P = 0,00462**
cHb [AU]	72,0 (40,0-98,0)	74,0 (43,0-126,0)	-19,990 bis 6,264 P = 0,298
cVelocity [AU]	69,0 (57,0-98,0)	67,0 (53,0-81,0)	P = 0,395
cFlow [AU]	245,0 (187,0-410,0)	240,0 (156,0-299,0)	-1,994 bis 53,174 **P = 0,0341**
cFTOE [AU]	0,41 (0,38-0,58)	0,24 (0,07-0,36)	**P < 0,001**
$acDO_2$ [ml/dl]	5,82 (4,50-8,60)	3,73 (1,20-6,82)	1,611 bis 3,434 **P < 0,001**
$aCMRO_2$ [AU]	2,87 (2,30-5,27)	1,68 (0,62-3,26)	0,994 bis 2,073 **P < 0,001**

3.4 Vergleich der Baselineparameter nach Gruppen

3.4.1 LCOS definierende Parameter

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Unterschiede beider Gruppen abgebildet hinsichtlich der Parameter, die für den Risikoscore zur Gruppeneinteilung in „Risiko LCOS“ (Gruppe 1) und „Kein LCOS“ (Gruppe 2) herangezogen wurden. Die Darstellung der Daten erfolgt in Form von Boxplots.

Herzfrequenz

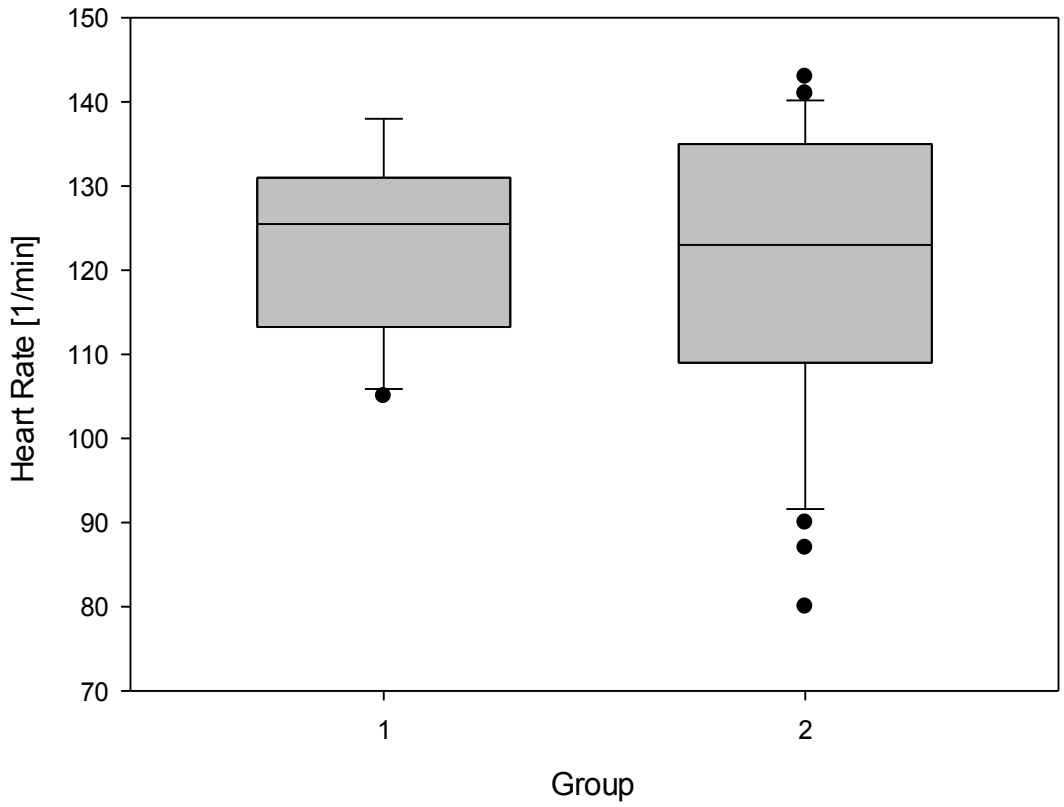

Abbildung 4: Unterschied der Herzfrequenz in 1/min in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37.

Die Ruheherzfrequenzen der beiden Gruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Der Median von Gruppe 1 lag bei 125,5 (Range: 105-138) Schlägen/min. Bei Gruppe 2 lag der Median mit 123 Schlägen/min leicht

unterhalb von Gruppe 2, jedoch war hier die Streuung deutlich größer (Range: 80-143 Schläge/min).

Parameter Laktat:

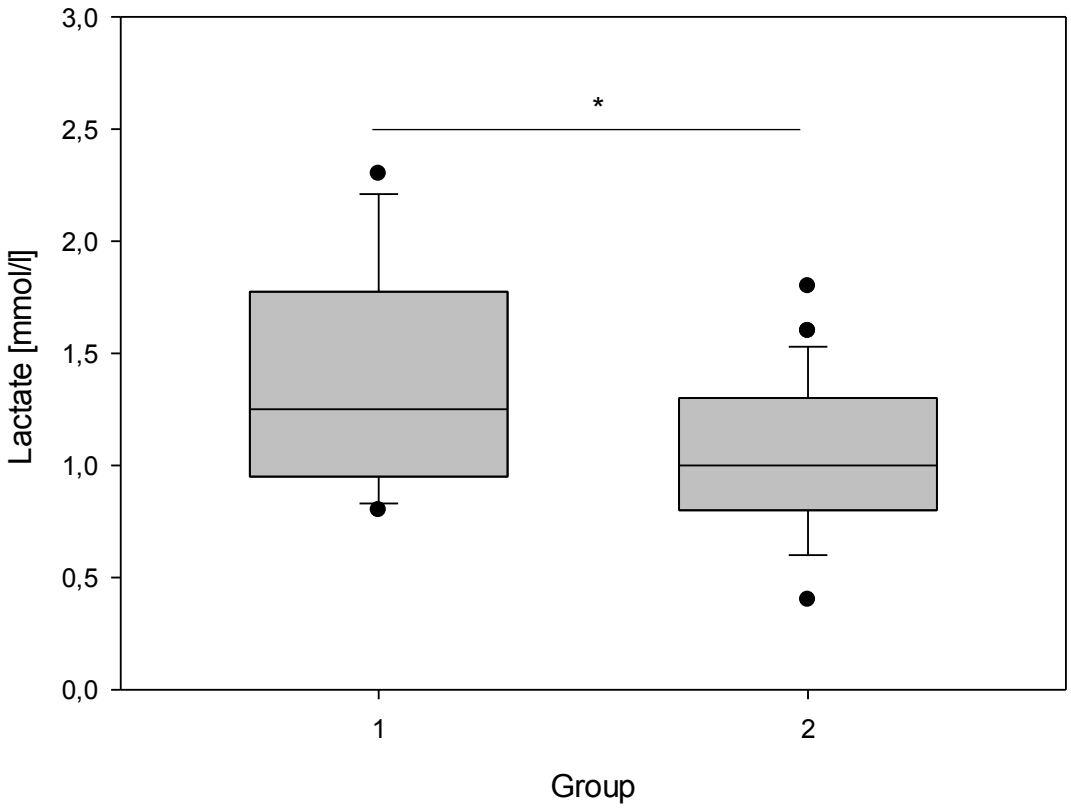

Abbildung 5: Unterschied der Laktatwerte in mmol/l zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37. Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt.

Die Risiko-Gruppe zeigte signifikant höhere Ausgangslaktatwerte als die Gruppe ohne LCOS (95%-CI [0,0681;0,586]), t(46) = 2,706, p = .00953. Dabei lag der Median bei Gruppe 1 bei 1,25 mmol/l um 0,25 mmol/l höher als bei Gruppe 2.

Parameter Bikarbonat:

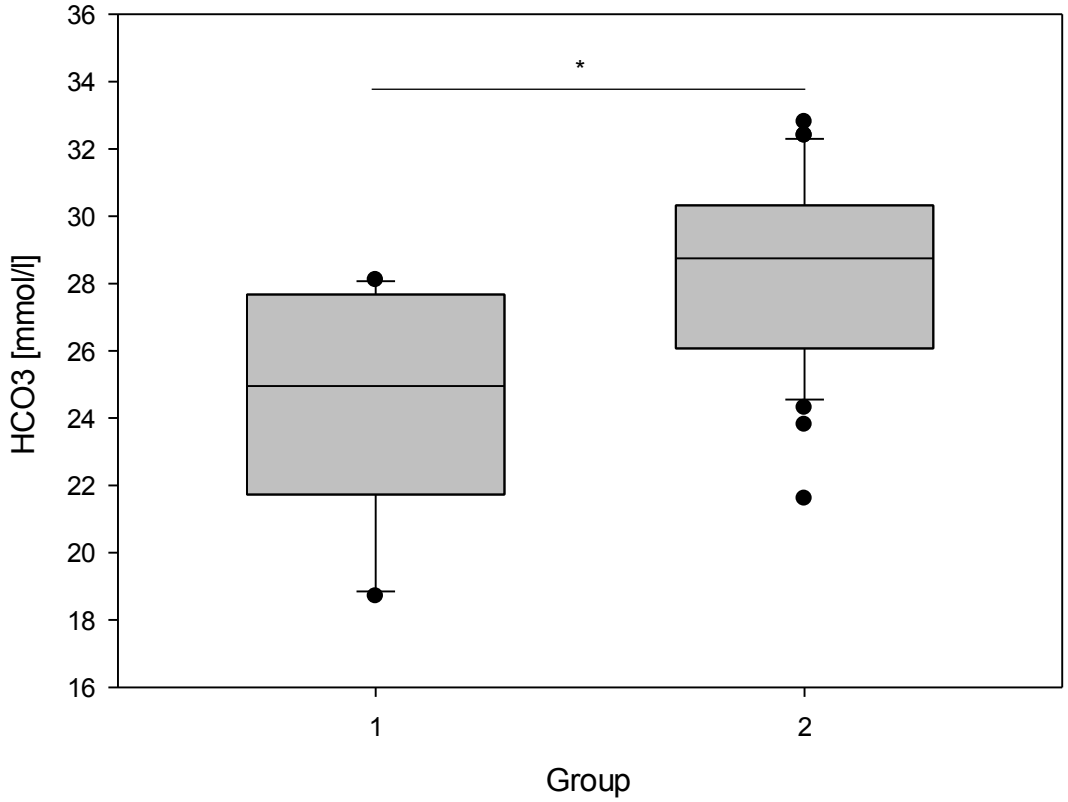

Abbildung 6: Unterschied der Bikarbonatwerte in mmol/l zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37. Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt.

Die Bikarbonatwerte lagen vor dem Pacing in Gruppe 1 signifikant niedriger als in Gruppe 2 (95%-CI [-5,800; 1,852]), t(44) = -3,906, p < .001. Der Median der Bikarbonatwerte lag in Gruppe 1 bei 24,95 mmol/l (Range: 18,70-28,10). In Gruppe 2 lag der Median bei 28,75 mmol/l (Range: 21,60-32,80).

Vasoinotroper Score VIS:

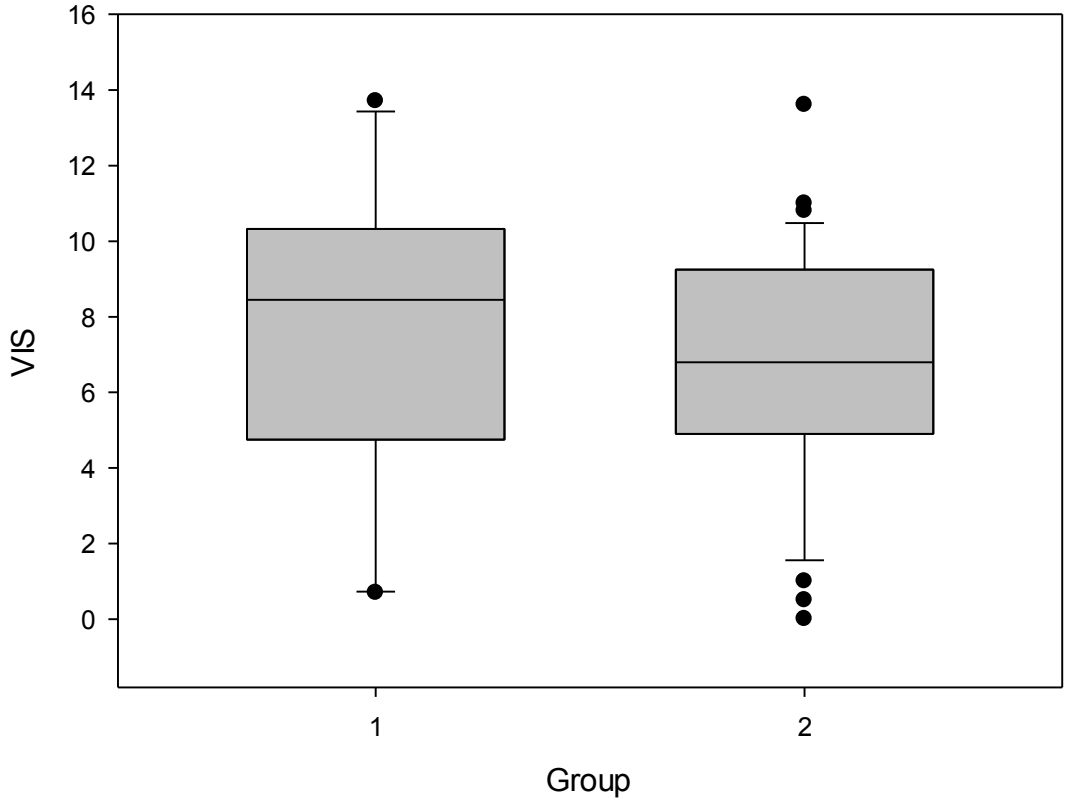

Abbildung 7: Unterschied der VIS-Werte zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37.

Hinsichtlich des Vasoinotropen Scores (VIS) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden. Der Median in Gruppe 1 lag bei 8,450 (Range:0,70–13,70). in Gruppe 2 lag er bei 6,80 (Range: 0,00-13,60).

Diurese:

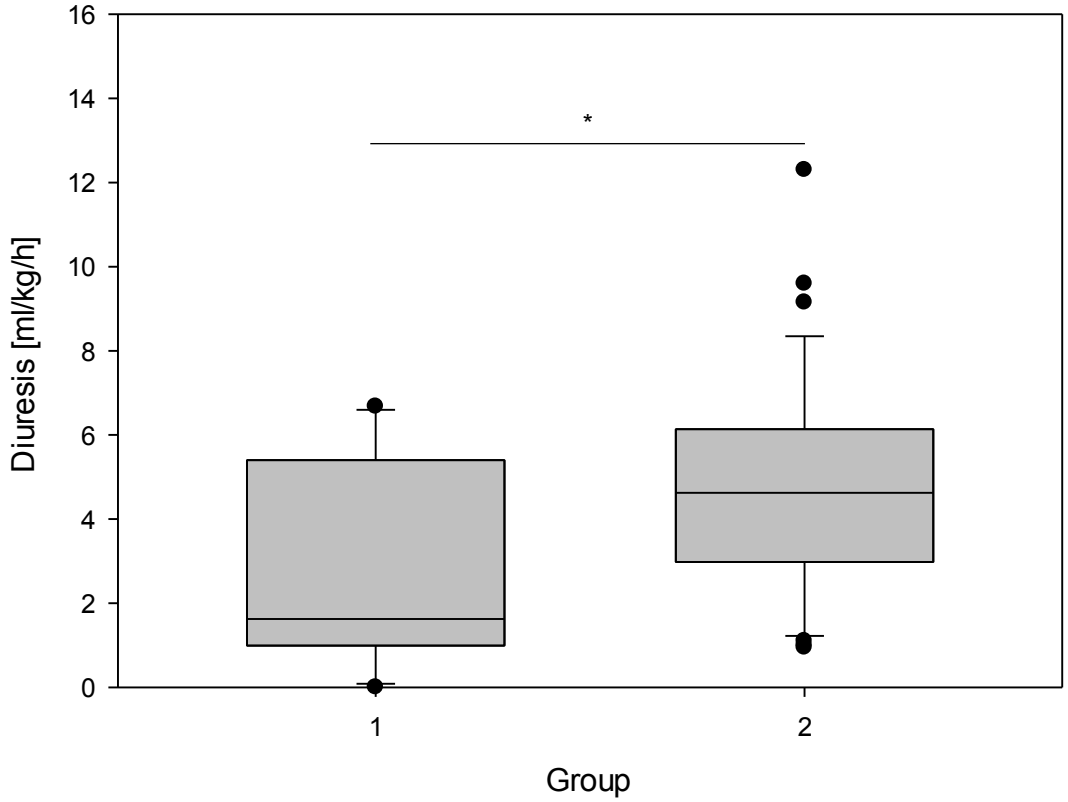

Abbildung 8: Unterschied der Diurese in ml/kg/h zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt.

Die Diurese, angegeben in ml/kg/h, war in Gruppe 1 signifikant geringer als in Gruppe 2 (95%-CI [-3,870; -0,204]), t(41) = -2,245, p = 0,0303). Der Median in Gruppe 1 lag um 2,995 ml/kg/h unter dem aus Gruppe 2. Die Range in Gruppe 2 lag zwischen 0,94 ml/kg/h und 12,30 ml/kg/h.

Mittlerer Arterieller Blutdruck

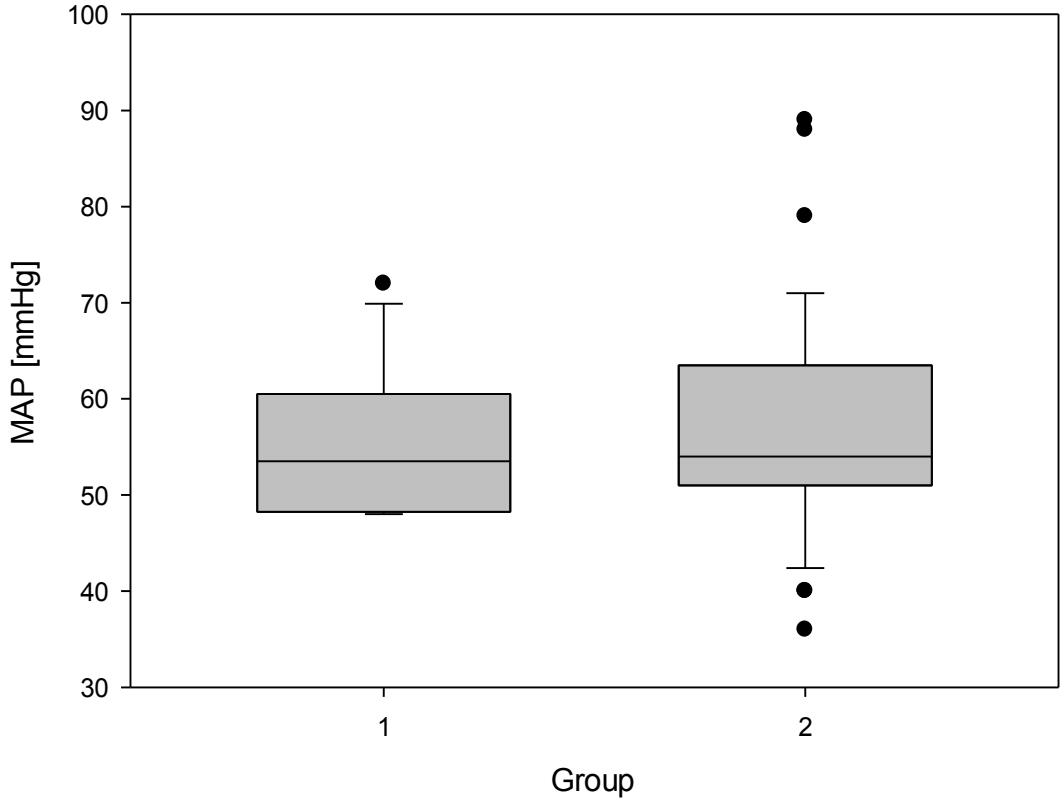

Abbildung 9: Unterschied des Mittleren arteriellen Blutdrucks in mmHg in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37

Hinsichtlich des MAD fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Gruppe 1 wies einen Median von 53,5 mmHg mit einer Range von 48 bis 72 mmHg auf. Gruppe 2 hatte einen leicht höheren Median (54 mmHg) mit einer deutlich größeren Range (36-89 mmHg).

Zentralvenöser Druck

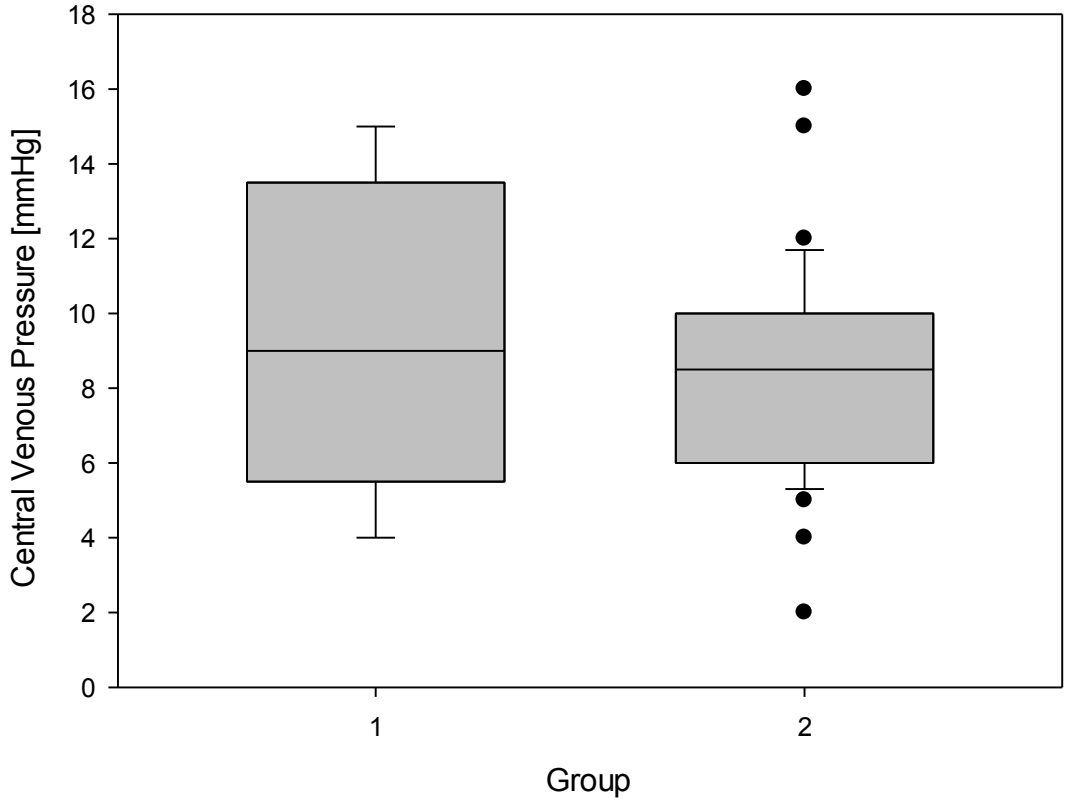

Abbildung 10: Unterschied des Zentralvenösen Drucks in mmHg in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 32

Der ZVD zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der Median in Gruppe 1 lag bei 9 mmHg mit einer Range von 4 bis 15 mmHg. Gruppe 2 hatte einen dezent niedrigeren ZVD mit einem Median von 8,5 mmHg (Range: 2-15 mmHg).

Periphere Sauerstoffsättigung

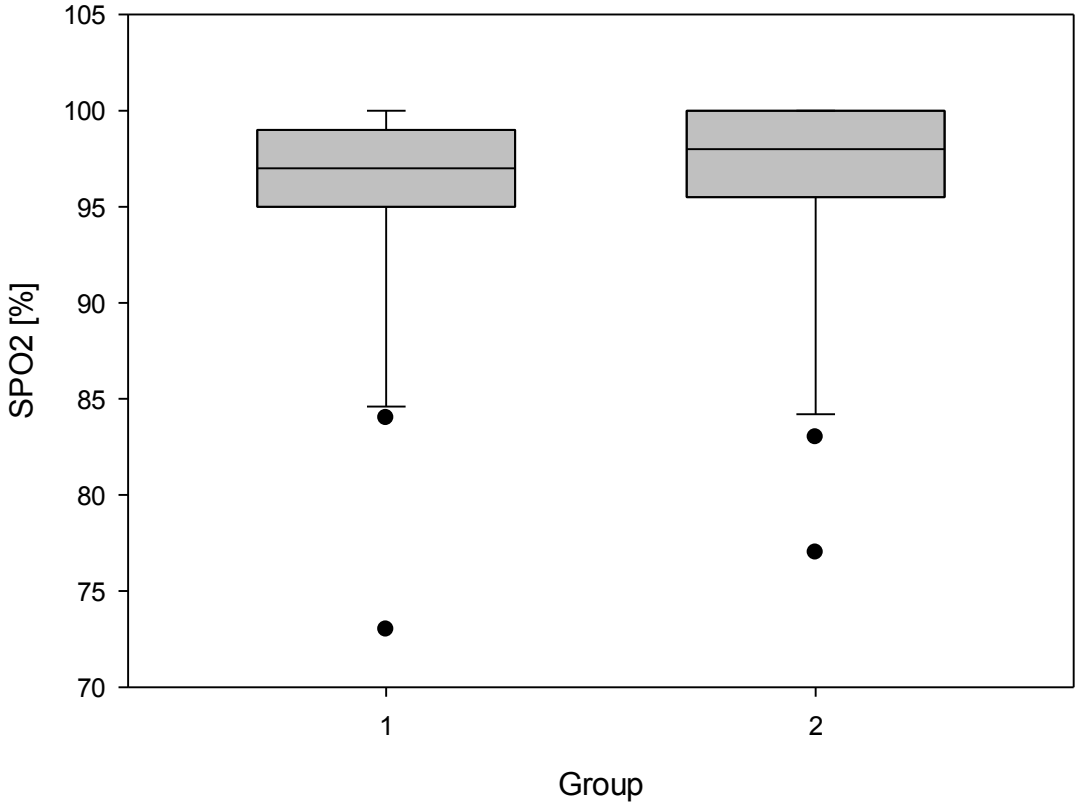

Abbildung 11: Unterschied der peripheren Sauerstoffsättigung in Prozent in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37

Die Arterielle Sauerstoffsättigung zeigt in Ruhe keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Median liegt in Gruppe 1 bei 97,0 und in Gruppe 2 bei 98,0. Dabei weisen beide Gruppen eine große Range auf (Gruppe 1: 73,0 – 100,0; Gruppe 2: 77,0 – 100,0)

3.5.1 Zerebrale O2C Parameter in Ruhe

Im folgenden Abschnitt werden die per O2C in Ruhe erfassten Parameter der zerebralen Perfusion (cSO_2, cHb, cVelocity und cFlow) beider Gruppen miteinander verglichen.

cSO_2

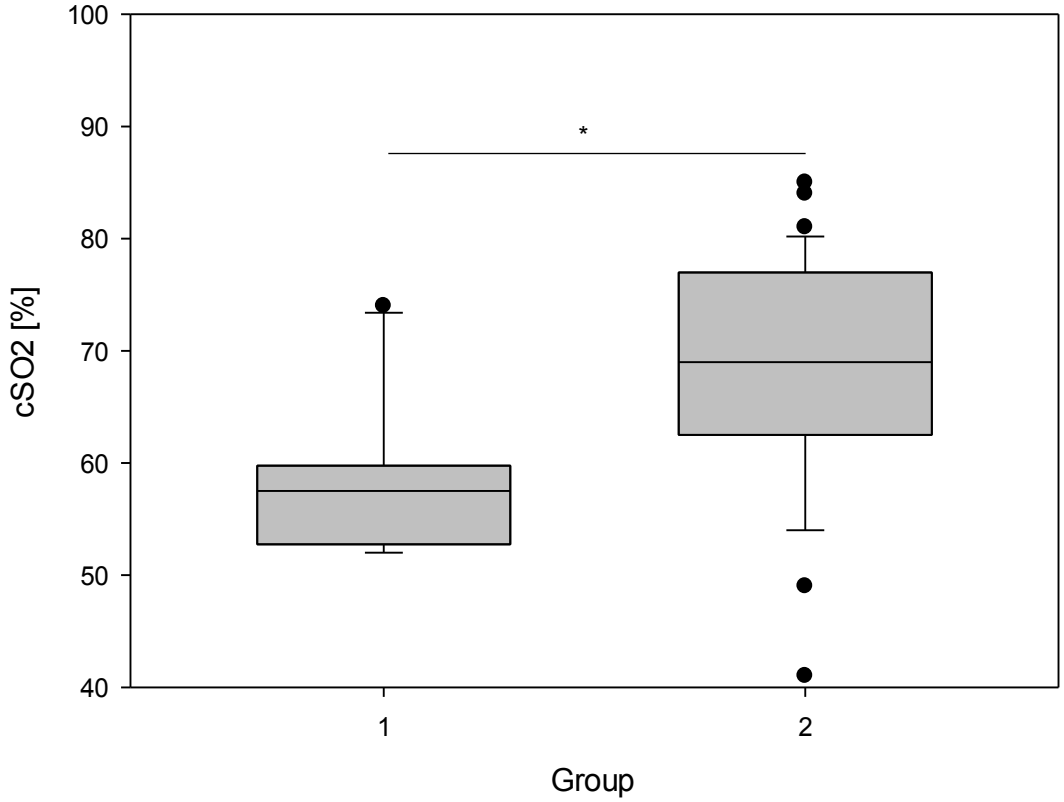

Abbildung 12: Unterschied des cSO2 in % in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt.

Die cSO2 war in der Gruppe ohne LCOS signifikant höher als in der Risikogruppe (95%-CI [-15,724; -3,037]), t(47) = -2,975, p = 0,00462). Gruppe 1 zeigte einen Median von 57,5 % auf mit einer Range von 52 bis 74 %. Der Median in Gruppe 2 lag deutlich höher bei 69 %, jedoch fand sich in dieser Gruppe eine größere Streuung der Messwerte (Range: 41-85%).

cHb

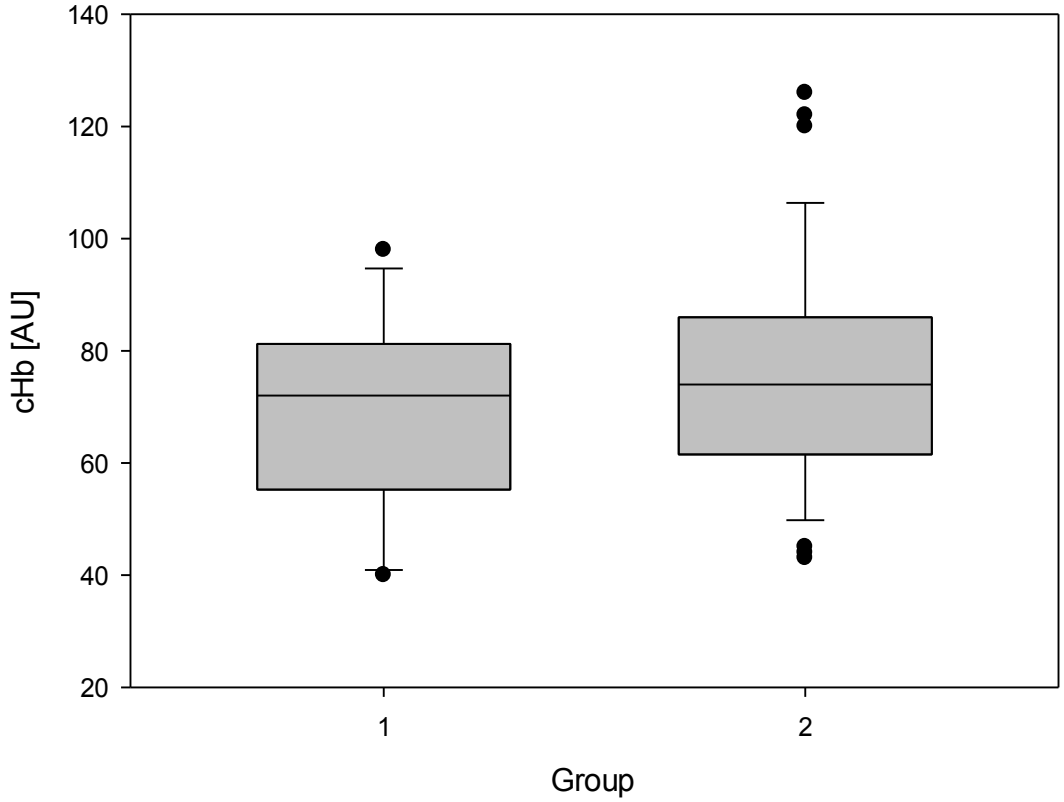

Abbildung 13: Unterschied des cHb in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37

Es konnte kein signifikanter Unterschied des zerebralen Hb Werts zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der Median lag bei Gruppe 1 bei 72 AU (Range: 40-98 AU) und in Gruppe 2 bei 74 AU (Range: 43-126 AU).

cVelocity

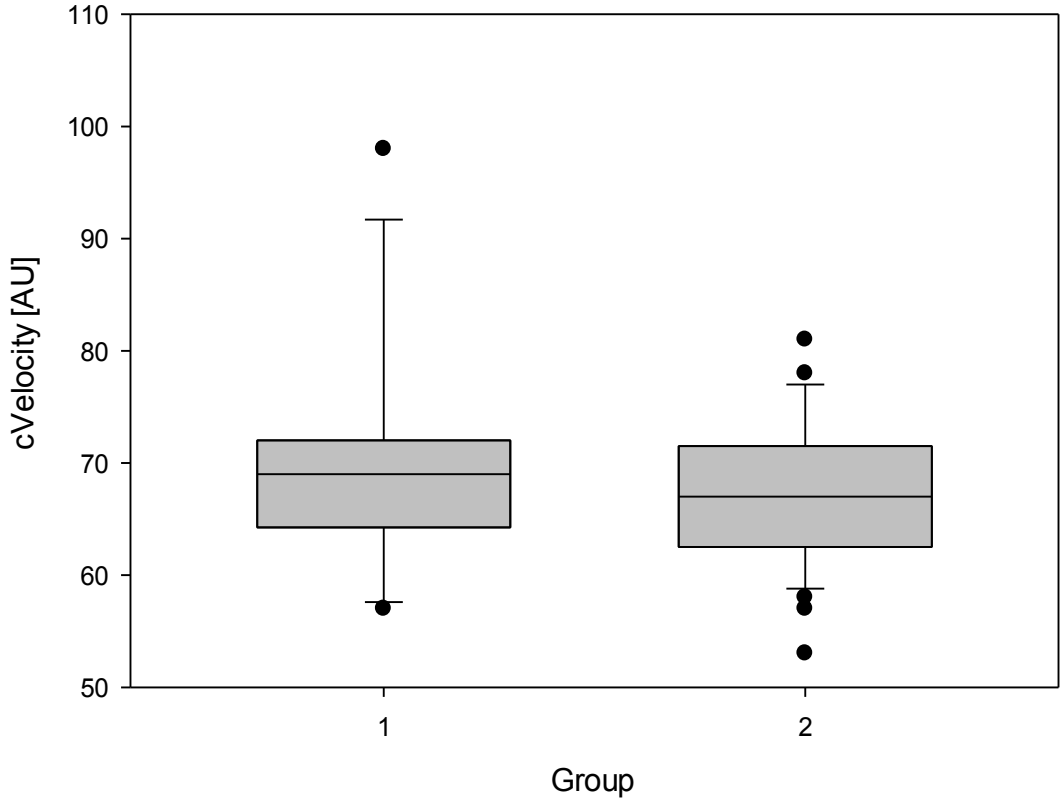

Abbildung 14: Unterschied der cVelocity in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37

Bezüglich der cVelocity fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der Median war bei beiden Gruppen fast identisch (Gruppe 1: 69 AU, Gruppe 2 67 AU). In Gruppe 1 war die Streubreite (Range: 57-98 AU) deutlich weiter als in Gruppe 2.

cFlow

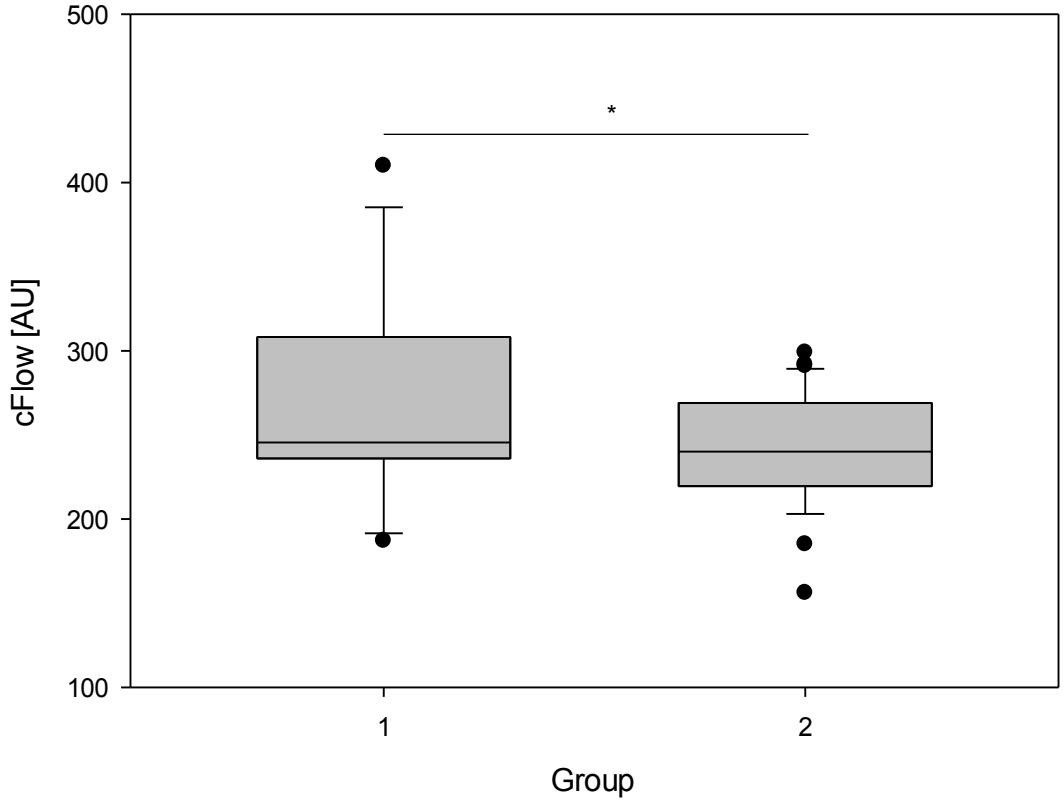

Abbildung 15: Unterschied des cFlows in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt.

Der cFlow war in Gruppe 1 laut einseitigem t-Test signifikant größer als in Gruppe 2 (95%-CI [-1,994; 53,174]), t(47) = 1,866, p = 0,0341. Das 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz lag jedoch zwischen -1,994 bis 53,174 AU und beinhaltete damit die Null, was bei der weiteren Interpretation berücksichtigt werden muss. Vor allem in Gruppe 1 war die Streubreite um den Median von 245 AU extrem breit (Range: 187-410). Gruppe 2 wies einen gering niedrigeren cFlow Median auf (240 AU).

3.5.2 Vergleich der basierend auf den O2C Messungen berechneten Parametern in Ruhe

Im Folgenden werden die basierend auf den erhobenen O2C-Werten berechneten Ruheparameter der beiden Gruppen miteinander verglichen. Zu diesen Parametern gehören die cFTOE, die $acDO_2$ und die $aCMRO_2$.

cFTOE

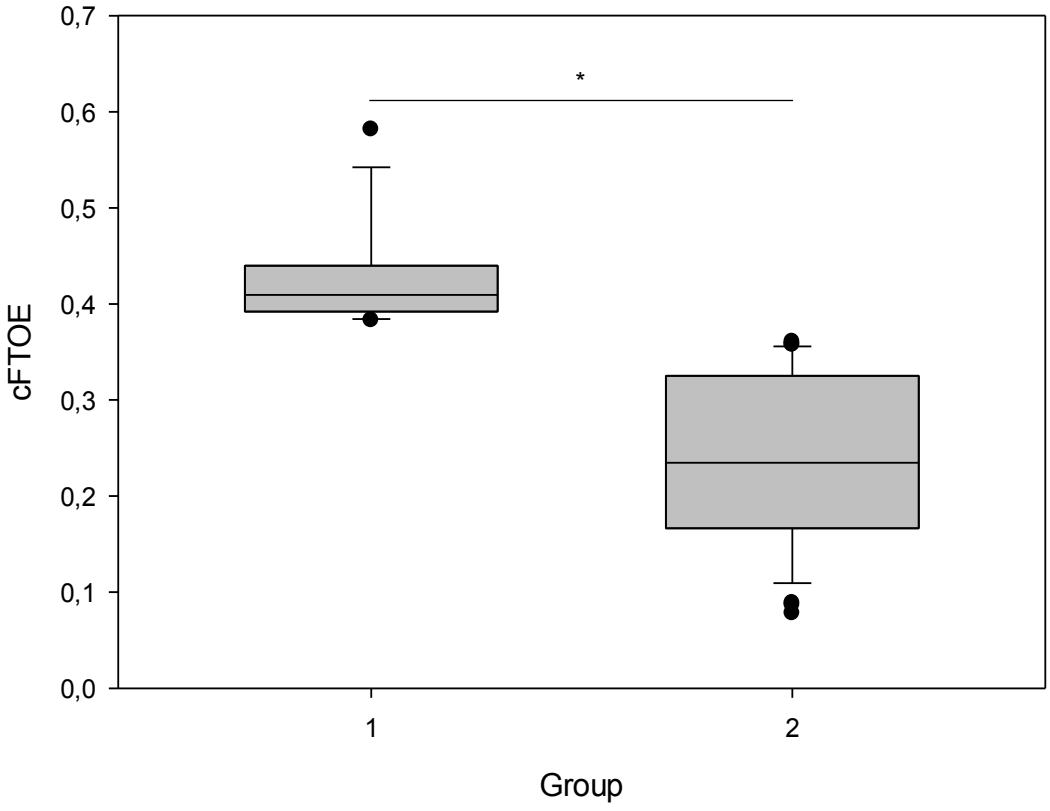

Abbildung 16: Unterschied der cFTOE in AU in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante ($p<0,05$) Unterschiede werden mit (*) angezeigt.

Aufgrund der Tatsache, dass die parametrischen Voraussetzungen für einen t-Test nicht erfüllt waren, wurde hier ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser zeigte einen signifikanten Unterschied beider Gruppen ($p < 0,001$) bei

deutlich höheren Werten in Gruppe 1. Der Median in Gruppe 1 lag bei 0,41 mit einer Range von 0,232 bis 0,444. In Gruppe 2 lag der Median deutlich niedriger bei 0,25.

$acDO_2$

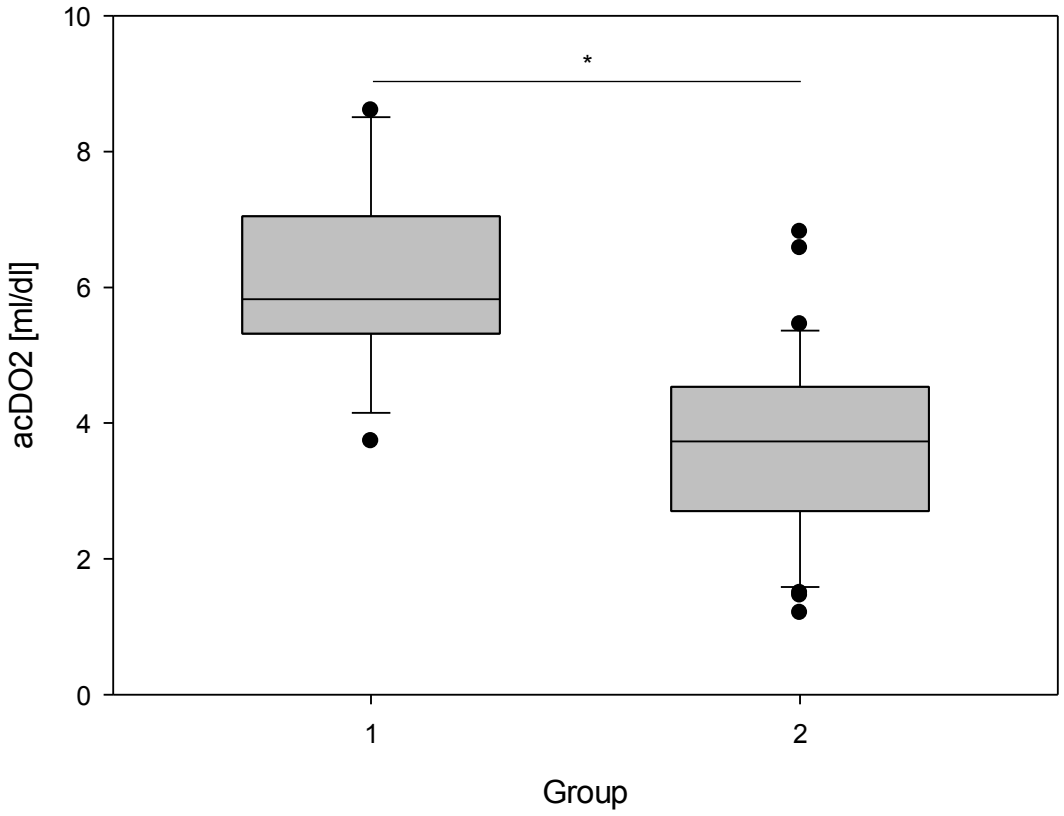

Abbildung 17: Unterschied der $avDO_2$ in ml/dl in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Unterschiede werden mit (*) angezeigt.

Die $acDO_2$ war in Gruppe 1 signifikant größer als in Gruppe 2 (95%-CI [0,754; 2,849]), t(47) = 3,459, p = 0,00116). Der Median von Gruppe 1 lag um fast 1,8 ml/dl höher als bei Gruppe 2. In Gruppe 2 fand sich eine breite Streuung der Werte (1.204 – 8,605).

aCMRO$_2$

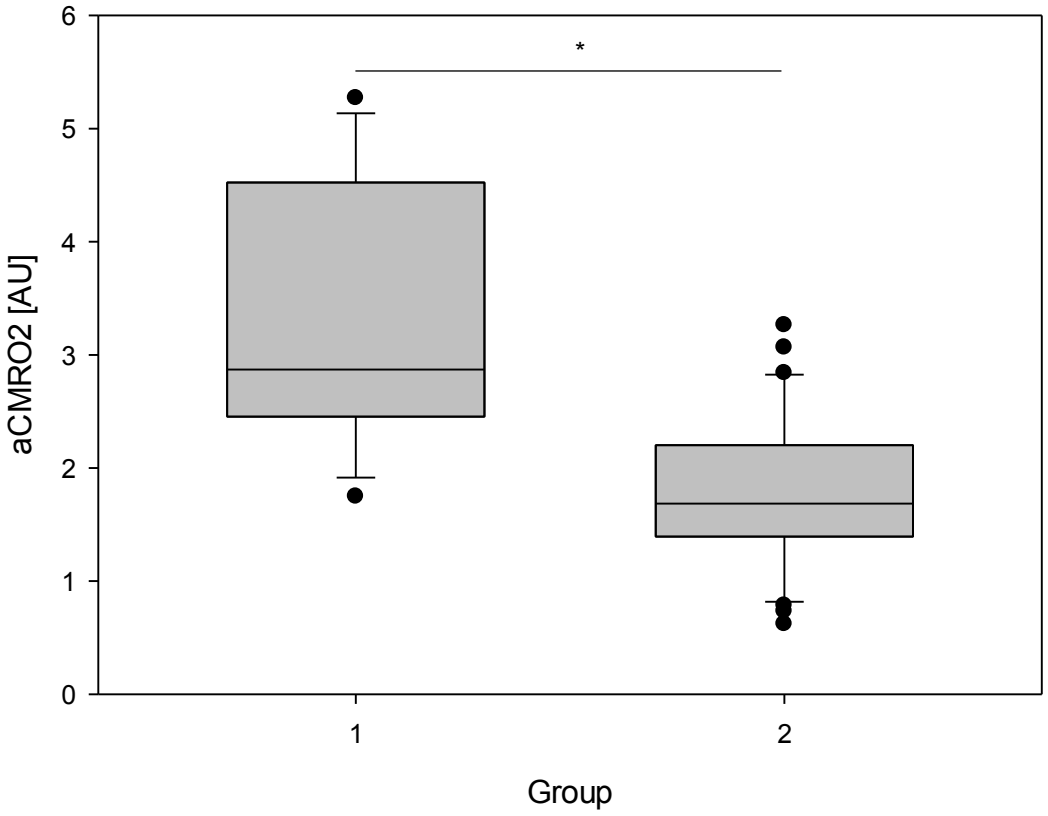

Abbildung 18: Unterschied der aCMRO$_2$ in ml/dl in Ruhe zwischen den beiden Gruppen, Gruppe 1 (Risiko LCOS) n = 12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n = 37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt.

Bei fehlenden parametrischen Voraussetzungen für einen t-Test wurde hier ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser zeigte mit einer Signifikanz von p < 0,001 eine höhere aCMRO$_2$ in Gruppe 1 als in Gruppe 2. Der Median lag in Gruppe 1 bei 2,651 AU (Range: 1,746-5,269 AU). In der Gruppe 2 lag er deutlich niedriger bei 1,683.

3.6 Vergleich der gemessenen Parameter in Ruhe und unter externem atrialen Pacing

Im folgenden Abschnitt werden die Parameter, die sowohl in Ruhe (Baseline) als auch unter externem Pacing erfasst wurden, miteinander verglichen. Dabei bleibt die Gruppenzuteilung in „Risiko für LCOS“ (Gruppe 1) und „Kein LCOS“ (Gruppe 2) bestehen. Die Daten für die Risikogruppe können

Tabelle 7 entnommen werden. In

Tabelle 8 sind die Daten für die Gruppe 2 zusammengefasst.

*Tabelle 7: Gemessene Parameter in Ruhe (Baseline) und während des atrialen Pacings **in Gruppe 1**. Angegeben ist der Median (Range). KI 95% entspricht dem 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz*

	Baseline	**Pacing**	**KI 95%, p**
Herzfrequenz [1/min]	125,5 (105,0-138,0)	149,0 (120,0-160,0)	-29,861 bis -10,139, P < 0,001
MAD [mmHg]	53,5 (48,0-72,0)	57,0 (51,0-78,0)	P = 0,132
ZVD [mmHg]	9,0 (4,0-15,0)	9,0 (6,0-15,0)	-4,352 bis 3,241, P = 0,760
cSO_2 [%]	57,5 (52,0-74,0)	62,0 (46,0-77,0)	P = 0,088
cHb [AU]	72,0 (40,0-98,0)	54,0 (44,0-82,0)	-2,430 bis 23,930, P = 0,105
cVelocity [AU]	69,0 (57,0-98,0)	68,0 (57,0-74,0)	P = 0,885
cFlow [AU]	245,0 (187,0-410,0)	251,0 (185,0-370,0)	-38,180 bis 61,180, P = 0,636
cFTOE [AU]	0,41 (0,38-0,58)	0,37 (0,22-0,48)	0,0141 bis 0,136, **P = 0,0182**
$acDO_2$ [ml/dl]	5,83 (4,50-8,60)	5,24 (3,44-7,86)	0,0322 bis 2,265, **P = 0,0443**
$aCMRO_2$ [AU]	2,87 (2,31-5,27)	2,45 (1,32-4,78)	P = 0,141

*Tabelle 8: Gemessene Parameter in Ruhe und während des atrialen Pacings in **Gruppe 2**. Angegeben ist der Median (Range). KI 95% entspricht dem 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz*

Gruppe	Ruhe	Pacing	KI 95%, p
Herzfrequenz [1/min]	123,0 (80,0-143,0)	140,0 (100,0-167,0)	P < 0,001
MAD [mmHg]	54,0 (36,0-89,0)	58,0 (42,0-94,0)	P = 0,088
ZVD [mmHg]	8,5 (2,0-16,0)	9,0 (2,0-17,0)	-2,054 bis 0,867, P = 0,420
cSO_2 [%]	69,0 (41,0-85,0)	67,0 (46,0-90,0)	-2,346 bis 6,995, P = 0,324
cHb [AU]	74,0 (43,0-126,0)	63,0 (41,0-93,0)	5,549 bis 22,018, P = 0,00134
cVelocity [AU]	67,0 (53,0-81,0)	65,0 (54,0-88,0)	-2,890 bis 3,971, P = 0,754
cFlow [AU]	240,0 (156,0-299,0)	231,0 (158,0-315,0)	P = 0,646
cFTOE [AU]	0,24 (0,078-0,36)	0,27 (0,02-0,50)	P = 0,165
$acDO_2$ [ml/dl]	3,73 (1,20-6,82)	3,91 (0,33-7,59)	-1,257 bis 0,214, P = 0,162
$aCMRO_2$ [AU]	1,68 (0,62-3,26)	1,71 (0,17-3,81)	-0,551 bis 0,176, P = 0,306

Herzfrequenz

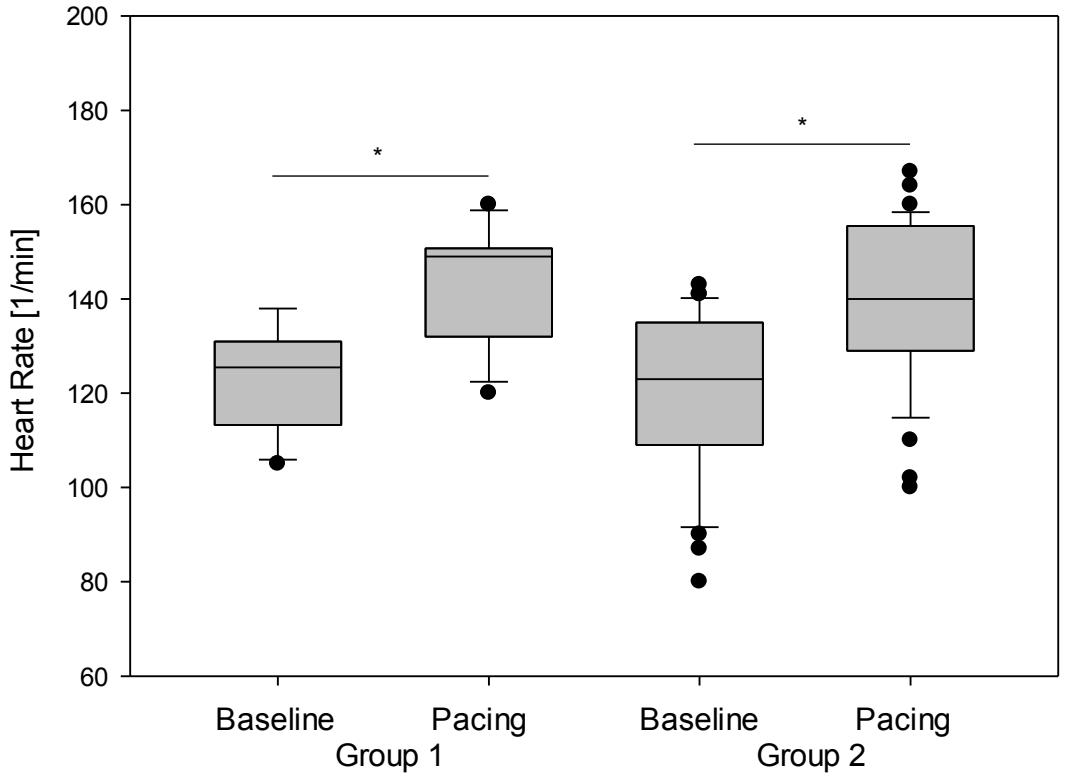

Abbildung 19: Herzfrequenz in 1/min der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings. Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt.

Entsprechend dem durchgeführten atrialen Pacing fand sich ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz in beiden Gruppen. In Gruppe 1 stieg der Median von 125,5 1/min um 18% auf 149/min an. In Gruppe 2 stieg der Median von 123/min um knapp 14% auf 140/min an.

Mittlerer Arterieller Druck

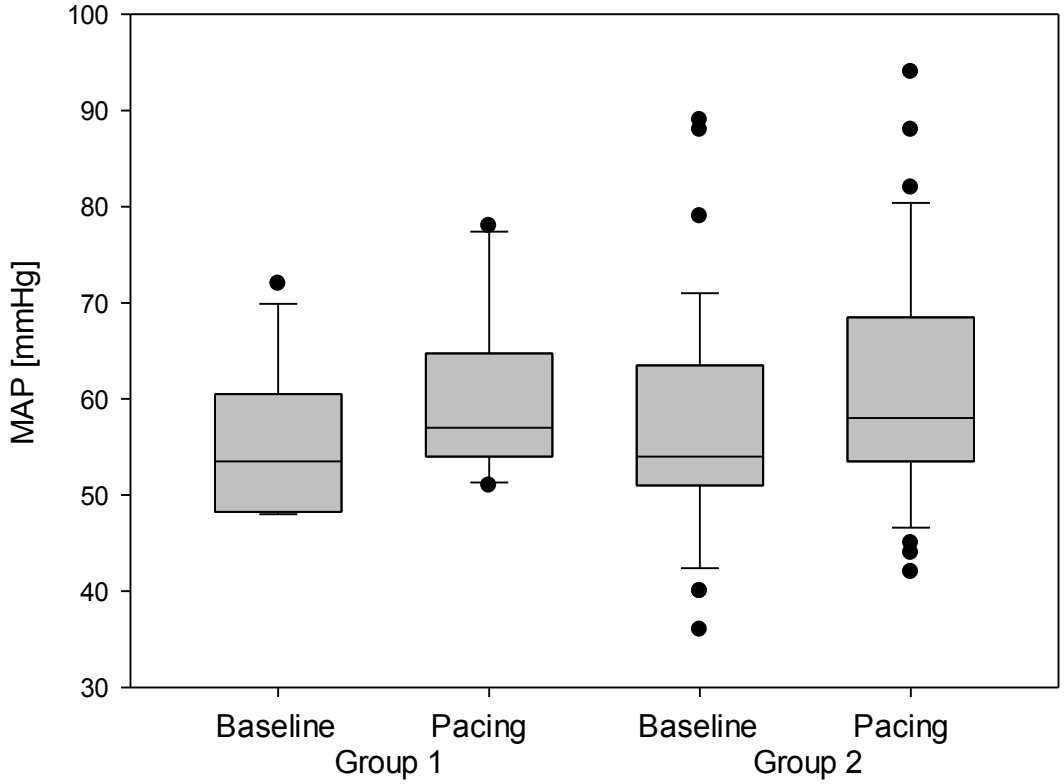

Abbildung 20: MAD in mmHg der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37

In keiner der beiden Gruppen fand sich eine signifikante Änderung des MAD unter atrialem Pacing. In beiden Gruppen ließ sich jedoch eine steigende Tendenz des MAD erkennen, da sich beide Mediane (Gruppe 1: 53,5 mmHg, Gruppe 2: 54 mmHg) um jeweils 4 mmHg nach oben verschoben. Vor allem in Gruppe 2 zeigte sich eine hohe Streubreite der Werte mit einer Range von 36 bis 89 mmHg (Baseline) und von 42 bis 94 mmHg unter atrialem Pacing.

ZVD

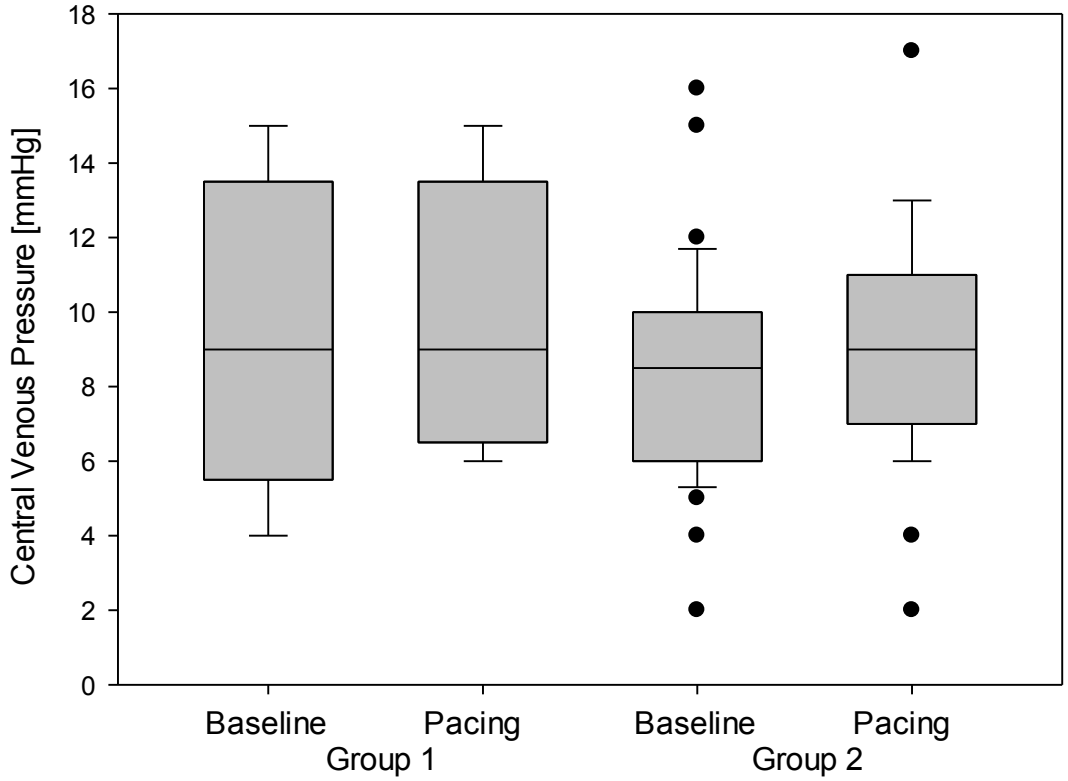

Abbildung 21: ZVD in mmHg der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des atrialen Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=32

Es zeigte sich in beiden Gruppen keine signifikante Änderung des ZVD unter atrialem Pacing. Der Median des ZVD von Gruppe 1 blieb bei 9,0 mmHg konstant. In Gruppe 2 stieg er von 8,5 auf 9,0 mmHg an. Die Werte zeigten vor allem in Gruppe 2 eine weite Streuung (Range: 2-17mmHg).

cSO2

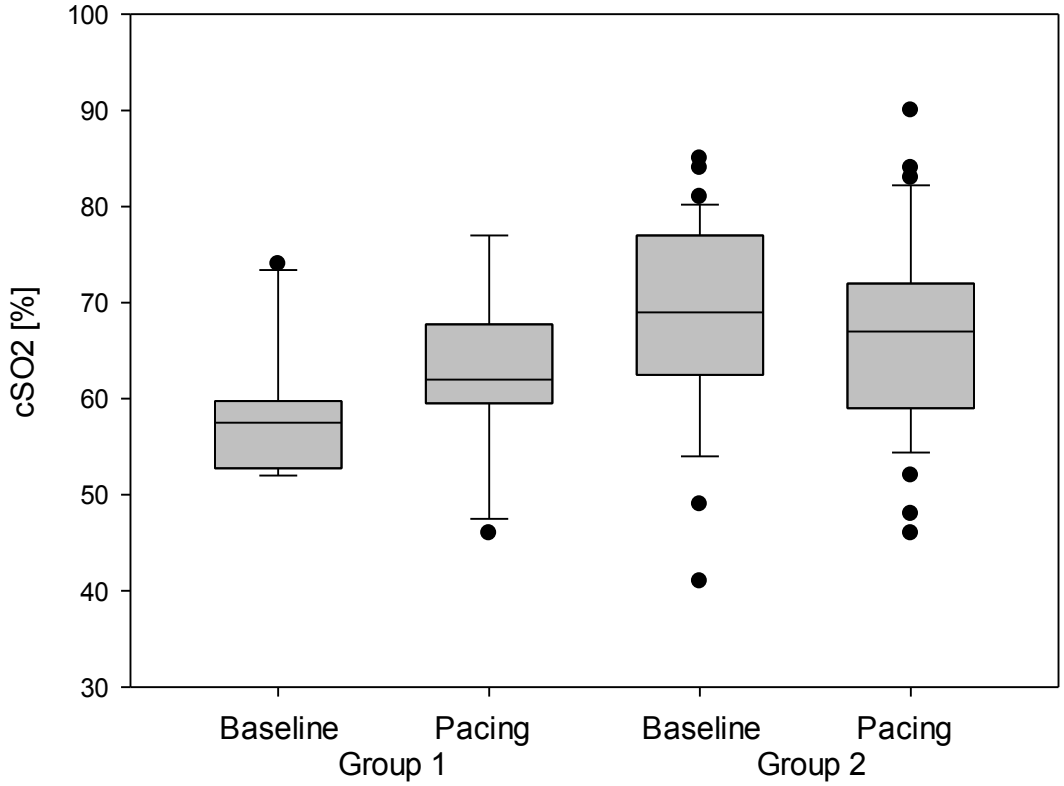

Abbildung 22: cSO_2 in % der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des atrialen Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=9, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=32

In keiner der beiden Gruppen ließ sich eine signifikante Änderung der cSO_2 unter atrialem Pacing erkennen. Gruppe 1 zeigte jedoch eine ansteigende Tendenz der cSO_2-Werte unter Pacing mit einem Anstieg des Medians von 57,5 % auf 62 %.

cHb

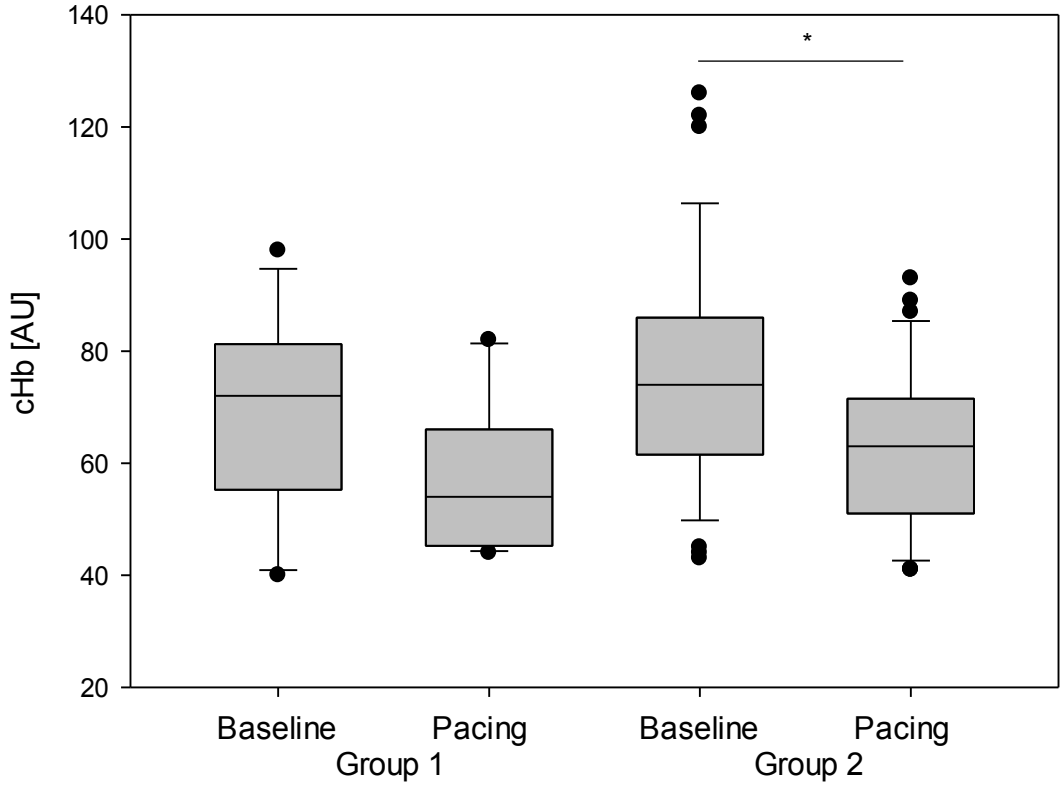

*Abbildung 23: cHb angegeben in AU der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des atrialen Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante Änderungen werden mit * markiert (P < 0,05)*

Gruppe 1 fand sich unter atrialem Pacing keine signifikante Änderung des cHb. Es war lediglich eine abnehmende Tendenz zu erkennen mit einem sinkenden Median von 72 AU auf 54 AU, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (p = 0,105). In Gruppe 2 hingegen konnte ein signifikanter (p=0,00134) Abfall des cHb während des Pacings nachgewiesen werden. Das 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz lag von 5,549 bis 22,018.

cVelocity

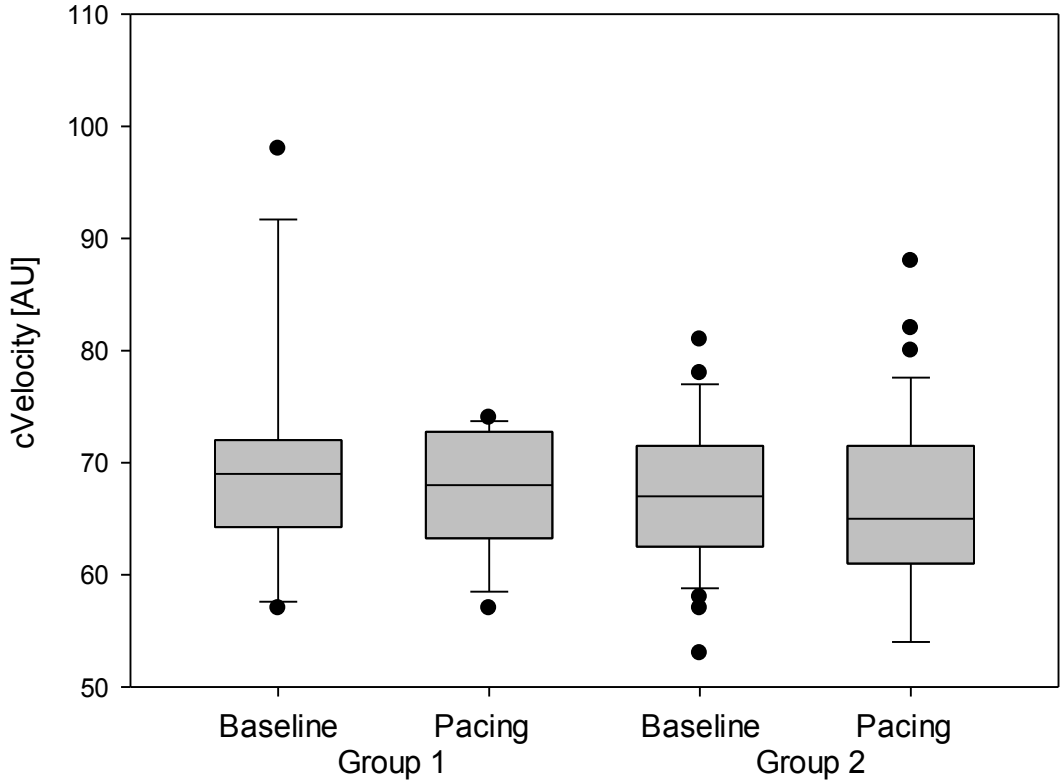

Abbildung 24: cVelocity in AU der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37

In keiner der beiden Gruppen konnte während des Pacings eine signifikante Änderung der cVelocity beobachtet werden. Der Median lag in beiden Gruppen sowohl bei der Basisuntersuchung als auch unter atrialem Pacing in ähnlichen Bereichen.

cFlow

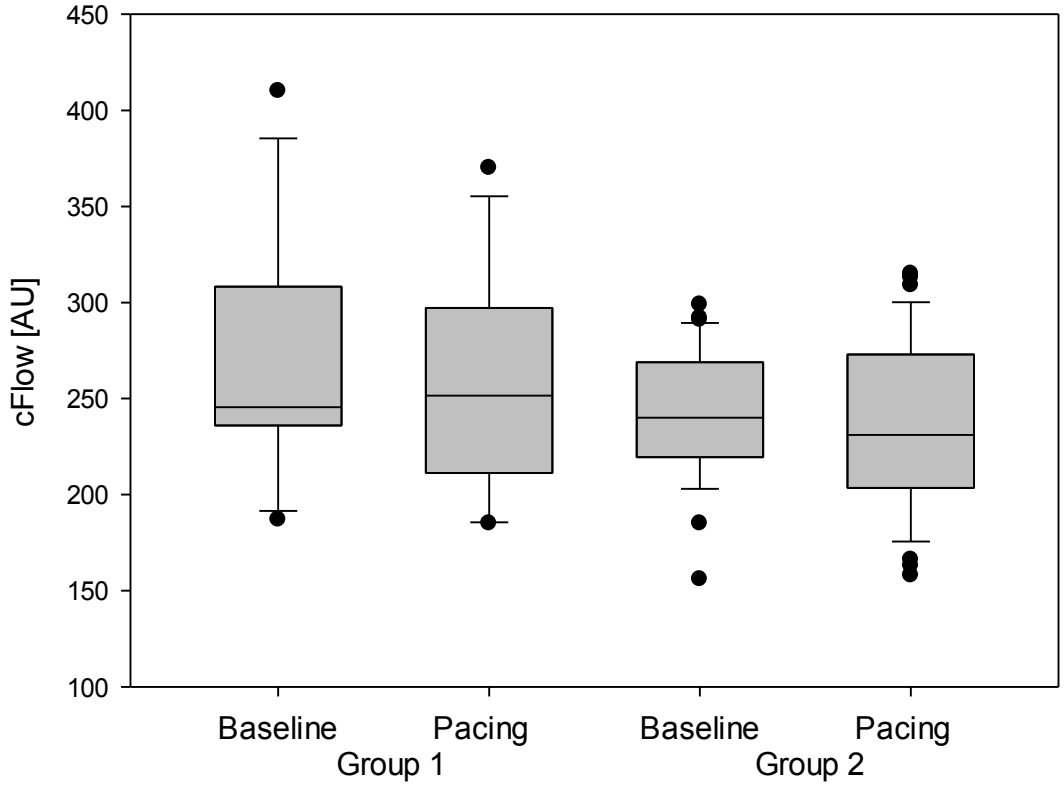

Abbildung 25: cFlow in AU der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37

Es ließ sich in beiden Gruppen keine signifikante Änderung der cFlow Werte unter atrialem Pacing beobachten. In Gruppe 1 stieg der Median des cFlow minimal von 245 AU auf 251 AU an. In Gruppe 2 fiel er gering von 240 AU auf 231 AU ab.

cFTOE

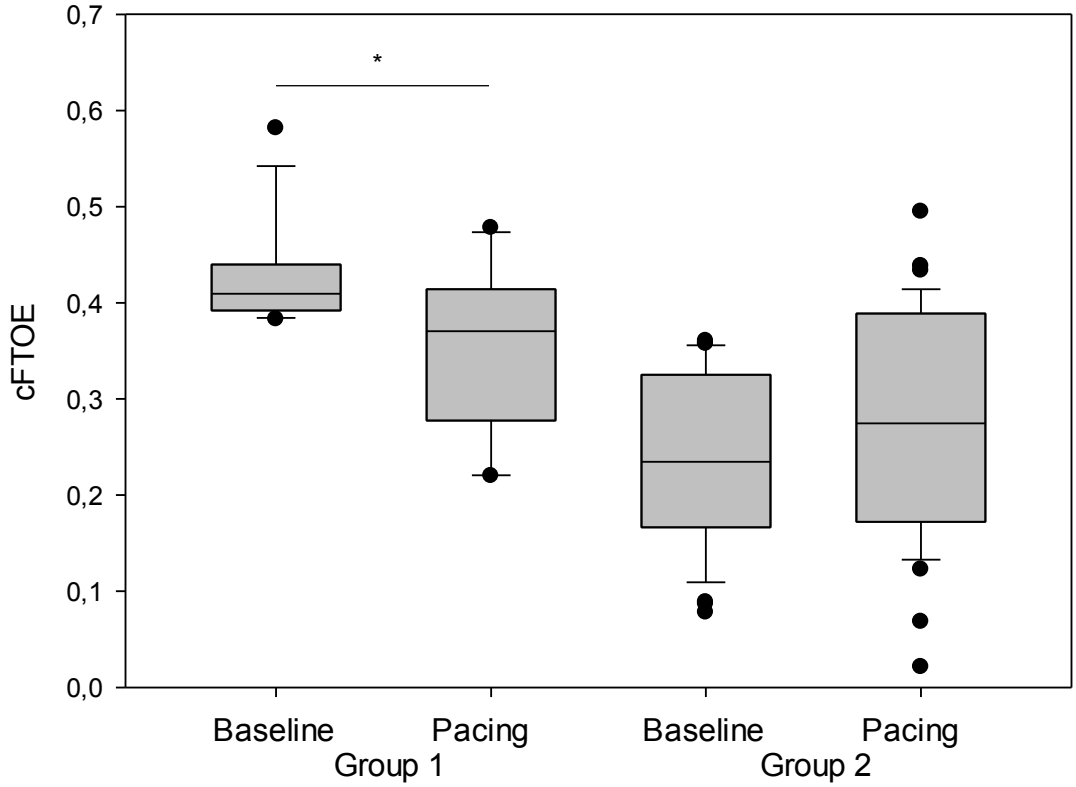

Abbildung 26: cFTOE der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt.

In der Gruppe 1 sank der Median der cFTOE unter atrialem Pacing von 0,409 auf 0,371. Ein t-Test zeigte einen signifikanten Abfall der cFTOE Werte mit p=0,0182. Das 95% Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz lag dabei von 0,0141 bis 0,136. In der Gruppe 2 hingegen kam es durch das Pacing zu keinen signifikanten Änderungen der cFTOE. Hier stieg der Median leicht von 0,234 auf 0,274 an.

acDO₂

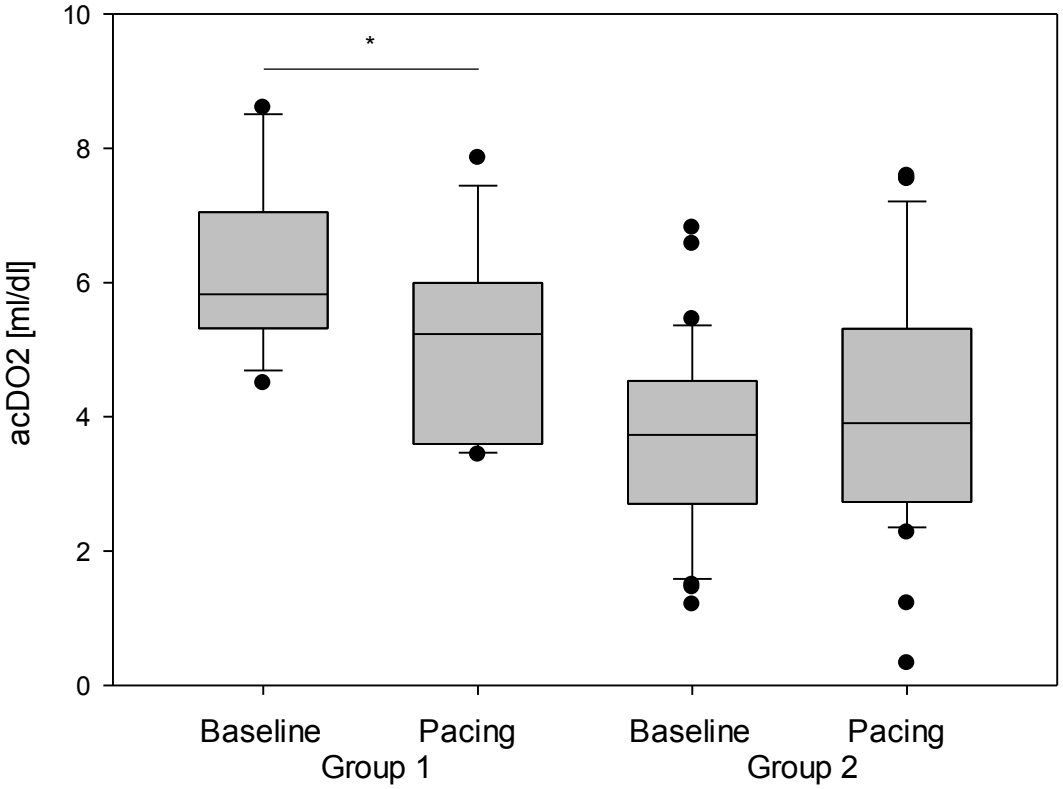

Abbildung 27: acDO₂ in ml/dl der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37, Signifikante (p<0,05) Änderungen werden mit (*) angezeigt.

Die acDO₂ in der Risikogruppe fiel unter dem externen Pacing signifikant ab (95%-CI [0,0322,2,265]), t(22) = 2,134, p = .0443. Der Median sank von 5,827 auf 5,235. In Gruppe 2 kam es zu keinen signifikanten Änderungen

aCMRO2

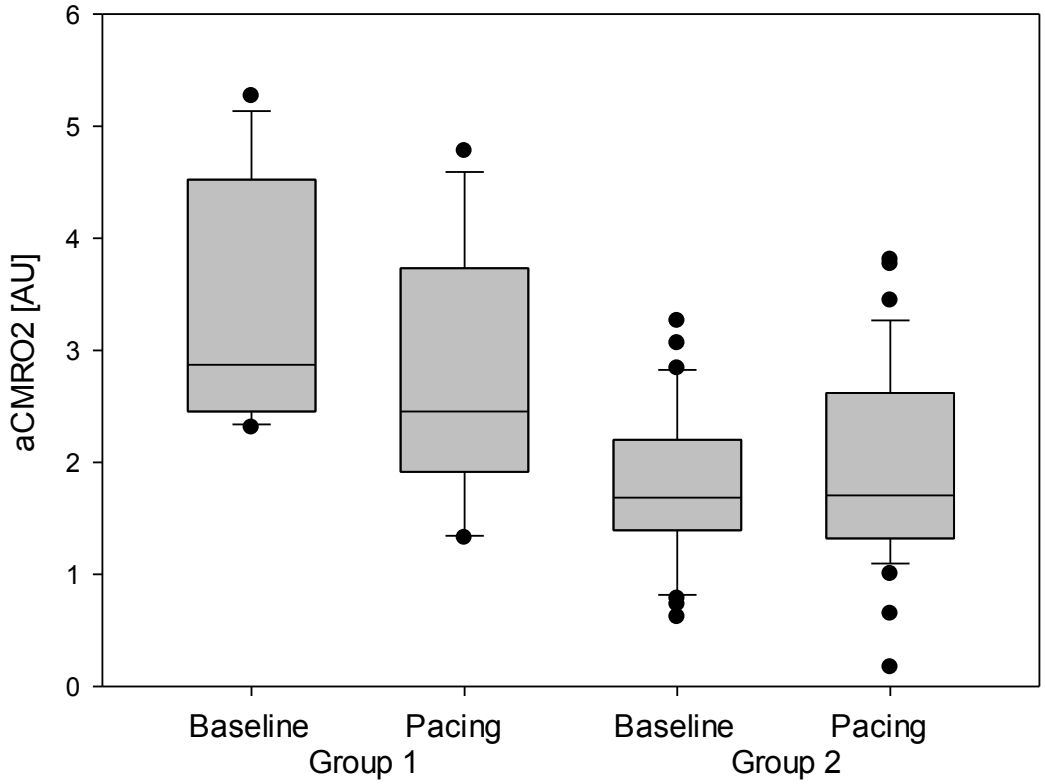

Abbildung 28: aCMRO$_2$ (angegeben in AU) der beiden Gruppen in Ruhe (Baseline) und während des Pacings, Gruppe 1(Risiko LCOS) n=12, Gruppe 2 (Kein LCOS) n=37

Das Pacing führte weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 2 zu signifikanten Änderungen des zerebralen Sauerstoffumsatzes. In Gruppe 1 ließ sich lediglich eine sinkende Tendenz erkennen. Hier sank der Median von 2,872 auf 2,454 AU. In Gruppe 2 blieb der Median der aCMRO$_2$ trotz Pacings annähernd gleich.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Patienten dieser Studie wurden basierend eines Risiko-Scores zur Detektion eines drohenden oder manifesten LCOS aufgeteilt: Eine Risikogruppe für ein LCOS umfasste 12 Patienten (Gruppe1) während 37 Kinder keine Kriterien für ein LCOS aufwiesen (Gruppe 2). Die Kriterien für ein manifestes LCOS erfüllte keines der Kinder in dieser Studie.

Beim Vergleich der LCOS definierenden Parametern bestand bei Laktat, Diurese und Bikarbonat ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dabei hatte Gruppe 1 signifikant höhere Laktatwerte, eine signifikant niedrigere Diurese und niedrigere Bikarbonatwerte.

Es gab in beiden Gruppen keine signifikanten Differenzen bezüglich der systemischen Kreislaufparameter (MAD, HF, ZVD).

Bei den zerebral gemessenen O2C Parametern in Ruhe lag die zerebrale Sauerstoffsättigung (cSO_2) in Gruppe 1 niedriger als die der Gruppe 2. Bei den berechneten Parametern waren die cFTOE, die $acDO_2$ und die $aCMRO_2$ in Gruppe 1 signifikant größer als in Gruppe 2. Der Median der cFTOE von Gruppe 1 betrug über 0,4 während er in Gruppe 2 bei 0,25 lag.

Im Anschluss wurden die unter Ruhe beobachteten Parameter während der atrialen Schrittmacherstimulation erneut bestimmt und zwischen beiden Gruppen verglichen. Entsprechend der externen atrialen Stimulation zeigte sich ein Anstieg der mittleren Herzfrequenz um 14 – 18 %. Die Kreislauf-Parameter ZVD und MAD änderten sich nicht signifikant. Lediglich beim MAD konnte in beiden Gruppen eine steigende Tendenz beobachtet werden, die aber das Signifikanzniveau verfehlten. Bei den mittels O2C erhobenen Parametern kam es lediglich beim cHb der Kinder in Gruppe 2 zu einem signifikanten Abfall. Die übrigen mittels O2C direkt erhobenen Parameter änderten sich in keiner der beiden Gruppen durch das Pacing signifikant.

Die berechneten Parameter cFTOE und $acDO_2$ zeigten einen statistisch signifikanten Abfall in Gruppe 1. In Gruppe 2 fanden sich diesbezüglich keine signifikanten Änderungen. Die Gruppe ohne LCOS hingegen erfuhr keine signifikanten Änderungen in Bezug auf diese Parameter. Hinsichtlich $cCMRO_2$ fand sich ein tendenzieller Anstieg in Gruppe 1 und ein tendenzieller Abfall in Gruppe 2. Beide Veränderungen erreichten keine statistische Signifikanz.

4 Diskussion

Das LCOS ist eine schwerwiegende Komplikation nach kongenitalen Herzoperationen unter HLM-Einsatz (Rogers et al., 2019). Durch die unzureichende Pumpleistung des Herzens sinkt das HZV und die Peripherie wird nicht mehr ausreichend perfundiert. Besonders anfällig für diese Zustände sind vulnerablen Organe wie die Niere und das Gehirn (Ulate et al., 2017).

Ziel dieser Arbeit war es Kinder mit einem Risiko für ein LCOS zu identifizieren und deren zerebrale Perfusion und Sauerstoffmetabolismus mittels O2C zu untersuchen. Ein anschließend durchgeführtes atriales Pacing sollte die möglichen Auswirkungen einer Herzfrequenzerhöhung auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus aufzeigen.

4.1 LCOS Risikozuteilung und Gruppenunterschiede der zerebralen und systemischen Ausgangsparameter

Nachdem keiner der Patienten die Kriterien für ein LCOS erfüllte, kam es zu einer Einteilung der Gruppen in „Risiko für ein LCOS“ und „Kein LCOS“. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede der Gruppen bezüglich Operationsrisiko (RACHS-Score) und Operationsart (Palliativ vs. Korrektur). Das Operationsrisiko schien in dieser kleinen Kohorte kein Prädiktor für das Auftreten von postoperativen Risikofaktoren für ein LCOS zu sein. Auffällig war, dass Kinder mit einem Risiko für ein LCOS trotz des höheren Alters (Median: 140 Tage und 4,6kg) kaum über dem Gewicht der Gruppe ohne LCOS (Median: 82 Tage und 3,9 kg) lagen. In beiden Gruppen lag das Gewicht der Kinder deutlich unterhalb der 3. Perzentile der Gewichtsentwicklung. Kinder der LCOS Risikogruppe wichen jedoch mit 1,6 kg unterhalb der 3. Perzentile deutlich stärker von der Normalentwicklung ab als Kinder ohne LCOS (W.H.O., 2006). Diese Begebenheit kann auf eine verzögerte Entwicklung der Risikogruppe mit möglicherweise bereits schwerwiegenderen präoperativen Ausgangsbedingungen schließen lassen (Poryo et al., 2018).

Betrachtet man die LCOS definierenden Parameter unterscheiden sich die systemischen Kreislaufparameter wie die Herzfrequenz, der MAD und der ZVD

nicht signifikant zwischen den Gruppen. Gleiches galt für den VIS. Im Rahmen eines LCOS würde man eine erhöhte Herzfrequenz, einen niedrigeren MAD und einen erhöhten ZVD erwarten (Sunny et al., 2016). Ebenfalls würde man annehmen, dass die Kinder mehr Kreislaufunterstützung benötigen und somit der VIS im Mittel erhöht wäre (Perez-Navero et al., 2019). Betrachtet man die durchschnittlichen Herzfrequenzen und den MAD, so liegen beide Gruppen bei beiden Parametern im Bereich der 50. Perzentile für Kinder zwischen 0 und 6 Monaten (Daymont et al., 2015, Dionne et al., 2012). Im Rahmen des Studiendesigns wurden tachykarde Patienten mit einer Frequenz über 148/min aus der Studie ausgeschlossen. Dieses Vorgehen war der Patientensicherheit geschuldet, da man die Patienten nicht über eine Frequenz 170 1/min pacen wollte. Dies führte möglicherweise dazu, dass Patienten mit einem manifesten LCOS aufgrund der Einschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Weitere Ursachen für die unauffälligen kreislaufbestimmenden Parameter in der Risikogruppe sind vielfältig. Zum einen wird im Rahmen des postoperativen Managements bei Auffälligkeiten dieser Parameter eine schnellstmögliche Therapie zum Ausgleich eingeleitet. Zum anderen fallen die Kinder häufig erst im fortgeschrittenen LCOS Stadium mit pathologischen Kreislaufparametern auf (Chandler and Kirsch, 2016). Zudem erfüllte keines der Kinder vollständig die vor Studienbeginn festgelegte LCOS Definition.

Antizipierende Parameter eines drohenden LCOS stellten die Diurese, das Laktat und das Bikarbonat dar. Diese unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen und führten überwiegend zu der Zuteilung in die Risikogruppe. Patienten, die der Risikogruppe zugeteilt wurden, hatten also deutliche Anzeichen für u.a. einen anaeroben Stoffwechsel. Diese Konstellation ist häufig bei Kindern nach kardiopulmonalem Bypass anzutreffen (Sunny et al., 2016). Grundsätzlich kann dieser Zustand auf ein kardiales Pumpdefizit im Rahmen eines LCOS hinweisen, welches mit einer eingeschränkten peripheren Perfusion und beginnendem Organversagen einhergeht (Chandler and Kirsch, 2016). Neben der Niere ist vor allem das kindliche Gehirn gegenüber ischämischen Phasen vulnerabel (Limperopoulos et al., 2000).

Im Rahmen der O2C Messungen konnte eine signifikant niedrigere cSO_2 in der Risikogruppe festgestellt werden. Eine erniedrigte cSO_2 kann darauf hinweisen, dass im zerebralen venösen Kapillargebiet eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung vorliegt, die für eine Hypoxie sprechen kann. Der Grund für eine Hypoxie ist vielfältig. Dabei ist die hypoxische Hypoxie von der ischämischen Hypoxie und der anämischen Hypoxie abzugrenzen (Naulaers et al., 2007). Im Rahmen eines LCOS würde man am ehesten eine ischämische Hypoxie aufgrund der reduzierten Perfusion erwarten.

Dabei ist zu beachten, dass Kinder mit einem zyanotischen Herzfehler von vornerein eine erniedrigte aSO_2 haben. Ob diese erniedrigte aSO_2 auch mit einer erniedrigten cSO_2 einhergeht ist in der Literatur umstritten.

Kurth et al (2001) und Kussmann et al (2017) zeigten in ihren Studien, dass erniedrigter aSO2-Werte bei zyanotischen Kindern, nicht mit erniedrigten per NIRS gemessenen cSO2 Werten einhergeht. Sie postulierten, dass kompensierte zyanotische Kinder durch hypoxieinduzierte Anpassungsmechanismen, wie beispielsweise einen hochregulierten Hb -Wert, normwertige cSO2 Werte, trotz erniedrigter aSO2- Werte erreichen können (Kurth et al., 2001, Kussman et al., 2017).

Die Studie von Ersoy et al (2016) widerspricht dieser Hypothese. Sie zeigten mittels prä, intra, - und postoperativ gemessenen cSO_2 Werten eine signifikant niedrigere cSO_2 Sättigung bei zyanotischen Kindern im Vergleich zu azyanotischen Kindern (Ersoy et al., 2016)

Aufgrund dieser Ambivalenz in der Literatur können anhand der absoluten cSO_2-Werte bei diesem heterogenen Patientenklientel keine endgültigen Aussagen zur Hypoxieursache oder Hypoxieschwere getroffen werden.

Die zerebrale Gewebssauerstoffextraktion (cFTOE) hingegen ist unabhängig von variierenden arteriellen Sauerstoffsättigungen (Kussman et al., 2017). Sie gibt Auskunft über das Verhältnis von Sauerstoffversorgung-und Verbrauch im Gehirn. Die cFTOE lag in der Risikogruppe mit einem Median von 0,41 signifikant über Gruppe 2. Erhöhte cFTOE-Werte über 0,4 sind im Rahmen des

Neuromonitorings mit einem erhöhten Risiko für eine zerebrale Schädigung assoziiert (Balegar et al., 2014, Neunhoeffer et al., 2018b, Whitehead et al., 2019). Dieser Zusammenhang wird auf einen zusätzlich erhöhten Sauerstoffmetabolismus des bereits kritisch perfundierten und hypoxischen Gehirns zurückgeführt (Xu et al., 2012).

Dieser erhöhte Sauerstoffmetabolismus zeigte sich auch in der erhöhten aCMRO2 der Risikogruppe, welcher ein Maß für den zerebralen Sauerstoffumsatz ist. Dabei stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen von Vestergaard et al (2016) überein. In ihrer Studie bekamen junge und gesunde Erwachsene hypoxischen Sauerstoff zu atmen, während mit Hilfe eines MRT der Sauerstoffumsatz gemessen wurde. Auch sie stellten einen erhöhten Sauerstoffumsatz während der hypoxischen Phasen fest. Ähnliche Beobachtungen lassen sich auch in der Höhenmedizin bei längerem Aufenthalt in großer Höhe mit niedrigem Sauerstoffpartialdruck erfassen. Auch hier ist der Sauerstoffumsatz trotz anhaltender Hypoxie erhöht (Smith et al., 2013).

Passend zur erhöhten Sauerstoffextraktion und dem erhöhten Sauerstoffumsatz war ebenfalls die $acDO_2$ in der Risikogruppe signifikant erhöht.

Kinder mit einem Risiko für ein LCOS zeigten also einen signifikant erhöhten zerebralen Sauerstoffmetabolismus bei gleichzeitig kritischer zerebraler Sauerstoffextraktion von über 0,4 (Neunhoeffer et al., 2018b, Neunhoeffer et al., 2017). Hierbei ist zu beachten, dass im Falle einer weiteren Verschlechterung der zerebralen Perfusion, dieses Patientenkollektiv keine Reserven aufweist. Ein akutes Problem der Hämodynamik oder der Beatmung könnte dadurch unmittelbar zu langfristigen zerebralen Schäden führen.

Ursächlich für eine kritische zerebrale Sauerstoffextraktion, sowie einen erhöhten Sauerstoffmetabolismus kann ein beginnendes LCOS der Risikogruppe mit peripherer Minderperfusion sein (Kissack et al., 2004). Kissack zeigte bei kritischen Neonaten mit sinkendem linksventrikulärem Auswurf, der mittels Echokardiographie bestimmt wurde, eine steigende zerebrale Sauerstoffextraktion.

In der Risikokohorte dieser Studie, mit einem Risiko für ein drohendes LCOS, zeigte insbesondere erhöhte cFTOE-Werte Hinweise für eine kritische zerebrale Perfusion. In wie fern hier jedoch eine Korrelation zu einem eingeschränkten kardialen Auswurf besteht lässt sich anhand des vorliegenden Studiendesign nicht abschließend klären.

Auffallend ist jedoch, dass das klassische Standard Monitoring mit HF, MAD und ZVD im Fall der Risikogruppe keinen Anhalt für eine zerebrale Hypoxie gab. Trotz normwertiger HF, MAD und ZVD konnte bei der Risikogruppe mittels O2C und cFTOE und aCMRO2 Berechnung ein potentiell erhöhtes Hypoxierisiko nachgewiesen werden. Diese Erkenntnis stimmt bezüglich des MAD mit den Ergebnissen von Kissack überein. So konnte Kissack bei den kritischen Neonaten ebenfalls keine Korrelation zwischen sinkendem Blutdruck und steigender Sauerstoffextraktion feststellen (Kissack et al., 2004).

4.2 Auswirkungen des Pacings auf die systemischen Parameter (HF, MAD, ZVD)

Das atriale Pacing erhöhte die Herzfrequenz im Median um 18% (Risikogruppe) und 14% (Gruppe ohne LCOS). Dies zeigt, dass das atriale Pacing mit einer geringen Abweichung von den angestrebten 15 %, präzise umgesetzt wurde.

Das Pacing hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die systemischen Kreislaufparameter MAD und ZVD. Man erkannte lediglich eine Tendenz, dass der MAD sowohl in der Risikogruppe als auch in der Gruppe ohne LCOS durch das Pacing anstieg. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen von Barker (Barker et al., 2013) und Fleck (Fleck et al., 2010) überein. In beiden Studien wurden Kinder mit angeborenem Herzfehler nach der kardiochirurgischen Operation extern atrial stimuliert. Auch sie beobachteten keinen signifikanten Anstieg oder Abfall des MAD durch atriales Pacing. Sowohl die Risikogruppe als auch die Gruppe ohne LCOS hatten in Ruhe eine im Mittel und für ihr Alter normwertigen MAD und HF (Dionne et al., 2012). Bei normotonen und normofrequenten Ausgangswerten würde man durch die

Steigerung der Herzfrequenz und einer physiologischen Wechselwirkung von MAD und HF in diesem Fall keinen Anstieg des MAD erwarten (Munoz, 2010).

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Ceresnak et al eine signifikante Erhöhung des MAD durch atriales Pacing. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studie nur Kinder mit Sinusknotenersatzrhytmen (junktionale Bradykardie, junktionale ektope Tachykardie) eingeschlossen wurden. In diesem Fall ist also der Anstieg des MAD eher mit einer Synchronisation der Herzaktion durch das atriale Pacing und Erhöhung des Schlagvolumens zu erklären als mit einer Steigerung der HF (Ceresnak et al., 2011).

Die systemischen Kreislaufparameter sind nicht zwangsläufig mit dem HZV assoziiert. Das HZV entsteht aus dem Produkt von Herzfrequenz und Schlagvolumen. Auf Grund des nicht ausgereiften Frank-Sterling Mechanismus passen Säuglinge ihr HZV überwiegend durch eine gesteigerte Herzfrequenz an (Munoz, 2010). Diese wurde zwar künstlich erhöht, was wiederum nicht bedeuten muss, dass das Schlagvolumen gleichgeblieben ist oder die Kinder von dieser Frequenzerhöhung bezüglich der Perfusion in der Peripherie profitierten.

Aus bereits genannten Gründen wurde das HZV in diesem Studiendesign nicht direkt gemessen (s. Kapitel 2.7). Die Risikoeinteilung erfolgte anhand von kreislaufrelevanten und metabolischen Parametern. Die kreislaufrelevanten Parameter änderten sich nicht signifikant. Aufgrund der kurzen Pacingdauer wurde nur eine einmalige aBGA in Ruhe entnommen sodass die metabolischen Parameter im Verlauf des Pacings nicht erneut evaluiert werden konnten.

Aus diesen Gründen lässt sich keine endgültige Aussage über die Anpassung des LCOS durch das Pacing treffen. Es kann vermutet werden, dass durch die erhöhte Herzfrequenz auch das HZV leicht anstieg. Für diese Studie ist aber vor allem relevant, wie sich die Perfusion und der Sauerstoffmetabolismus auf zerebraler Ebene durch das Pacing entwickelte.

4.3 Auswirkungen des Pacings auf die zerebrale Perfusion und den zerebralen Sauerstoffmetabolismus

Gruppe ohne LCOS

Die Gruppe ohne LCOS zeigte vor dem Pacing keinen Anhalt für eine zerebrale Minderperfusion oder Hypoxie. Während des Pacings kam es zu einer signifikanten Abnahme des zerebralen Hämoglobingehalts. Dieser kann ein Maß für den regionalen Blutgehalt im Mikrogefäßsystem wiederspiegeln (A. Krug, 2006). Dabei ist der sinkende Hämoglobingehalt kein zwingender Hinweis für eine durch das Pacing ausgelöste Perfusionsstörung. Am ehesten wurde der venöse Abfluss durch ein möglicherweise erhöhtes HZV verbessert, woraus der sinkende Hämoglobingehalt resultierten könnte.

Bezüglich der übrigen relevanten O2C Parameter (cSO_2, cFlow, cFTOE, $acDO_2$) ergab das Pacing bei den Patienten ohne LCOS keine signifikanten Änderungen. Eine tendenziell abnehmende cSO_2 und tendenziell steigende cFTOE waren jedoch Hinweis dafür, dass einige Kinder durch das Pacing mit einer verminderten zerebralen Perfusion reagierten. Dabei ist jedoch die klinische Relevanz der geringgradigen Veränderungen fragwürdig, zumal die cFTOE im Mittel mit (M=0,272) nach wie vor deutlich unter der kritischen Schwelle von 0,4 lag (Neunhoeffer et al., 2018b, Balegar et al., 2014).

Barker et al (2013) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie führten ein atriales Pacing bei stabilen Kindern nach vorangegangener kongenitaler Herzoperation durch und maßen zerebrale Hypoxieparameter mittels Nahinfrarotspektroskopie. Sie stellten einen geringen, aber signifikanten Abfall der mittels NIRS detektierten zerebralen Parameter durch atriales Pacing fest (Barker et al., 2013).

Auch Fleck et al (2010) führten ein atriales Pacing bei stabilen Kindern nach kongenitaler Herzoperation durch. Das Pacing führte zu keinen signifikanten Änderungen der mittels NIRS und aBGA gemessenen Parameter. Mittels Tissue Oxygenation Index (TOI) sowie zerebraler und zentraler Hämoglobindifferenz kamen Fleck et al (2010) zu dem Schluss, dass der zerebrale Blutfluss und der

Sauerstoffmetabolismus durch das atriale Pacing nicht wesentlich beeinflusst wurde, was möglicherweise auf eine intakte zerebrale Autoregulation zurückzuführen ist.

Weder Fleck noch Barker bestimmten in ihren Studien die cFTOE, was bei der Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Studie beachtet werden muss.

Die Studien von Fleck und Barker als auch die Kinder ohne LCOS dieser Studie geben Anlass zur Vermutung, dass atriales Pacing keine Verbesserung oder sogar eine leichte Verschlechterung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus bewirken kann. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei dem diskutierten Patientenkollektiv um stabile postoperative Kinder handelte, bei denen, ähnlich wie in der Gruppe ohne LCOS dieser Studie, ein ausreichender zerebraler Blutfluss vor dem Pacing angenommen werden kann. Die klinische Relevanz der minimalen Blutflussänderungen bei diesem Patientenkollektiv durch das Pacing ist also fraglich.

Möglicherweise kam es durch eine intakte zerebrale Autoregulation zu einer Vasokonstriktion im endkapillären Stromgebiet um den zerebralen Blutfluss, trotz erhöhtem HZV, konstant zu halten (Mitra et al., 2014). Physiologischerweise hält die zerebrale Autoregulation den zerebralen Blutfluss unveränderlich, unabhängig von variablen zerebralen Perfusionsdrücken (Rhee et al., 2018).

Zusammenfassend änderte sich der zerebrale Sauerstoffmetabolismus und die Perfusion der Gruppe ohne LCOS durch das Pacing nur marginal. Die cFTOE blieb im Mittel weiterhin auf einem physiologischen Niveau, ohne Hinweis für eine zerebrale Hypoxämie. Das atriale Pacing führte weder zu einem Anstieg noch zu einer signifikanten Verschlechterung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus bei den Kindern ohne LCOS.

Jedoch gab es auch Einzelfälle, bei denen das atriale Pacing zu einer Verschlechterung des Sauerstoffmetabolismus führte, im Sinne eines Anstiegs der cFTOE über 0,4.

Risikogruppe LCOS

Die Sauerstoffextraktion (cFTOE) der Risikogruppe lag in Ruhe im Mittel über 0,4 (Whitehead et al., 2019, Balegar et al., 2014), was für eine erhöhte zerebrale Sauerstoffextraktion aufgrund einer zerebralen Hypoxie sprechen kann (Neunhoeffer et al., 2018b). Gleichzeitig konnte anhand der $aCMRO_2$ ein erhöhter Sauerstoffumsatz beobachtet werden. Dieser könnte am ehesten durch anhaltende Reparaturprozesse der subletalen, hypoxisch geschädigten Zellen zustande gekommen sein. Im Rahmen des Pacings zeigte sich eine signifikante Abnahme der cFTOE auf unter 0,4. Passend zur reduzierten cFTOE sank die arterio zerebrale Sauerstoffgehaltdifferenz ebenfalls signifikant. Kinder mit einem Risiko für ein LCOS profitierten also vom atrialen Pacing. Dabei sorgte am ehesten eine verbesserte zerebrale Perfusion für eine optimierte Mikrozirkulation und zerebralen Sauerstoffmetabolismus (Naulaers et al., 2007).

Die $acMRO_2$ sank nicht signifikant, zeigte jedoch eine abnehmende Tendenz. Auch diese Beobachtung ließ sich mit anhaltenden Reparaturprozessen der subletal geschädigten Zellen erklären. Es ist anzunehmen, dass die 10-minütige Pacingdauer nicht ausreichend lang war, um eine metabolische Anpassung der bereits geschädigten Zellen zu bewirken.

Die beiden Gruppen unterschieden sich deutlich bezüglich ihrer zerebralen Anpassungen durch das Pacing. Inwiefern die optimierte zerebrale Perfusion der Risikogruppe durch das Pacing auf einer Verbesserung Hämodynamik beruht oder eher autoregulatorische Prozesse im Vordergrund stehen lässt sich nicht abschließend beantworten.

Vor allem Kinder mit bereits eingeschränkter peripherer Perfusion sowie auffälligen zerebralen Sauerstoffmetabolismus schienen jedoch vom atrialen Pacing zu profitieren.

4.4 Limitationen und zukünftige Forschungsinhalte

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitationen, welche bei der Einordnung der Arbeit berücksichtigt werden müssen. Das Patientengut stellte eine heterogene

Gruppe dar. Hierbei wurden Kinder mit unterschiedlichen Herzfehlern (VSD bis Univentrikulär), unterschiedlichen Operationen (Palliativ vs. Korrektur) und abweichendem Alter und Gewicht gleichen Gruppen zugeordnet. Dabei unterschieden sich die Kinder bereits vor den Messungen bezüglich ihrer Ausgangsbedingungen.

Es gibt nach wie vor keine universell anwendbare Definition des LCOS, sodass in dieser Studie mehrere gängige LCOS- Scores kombiniert wurden und ein eigener Score entwickelt wurde. Dieser wurde bisher nicht validiert und eine endgültige Aussage ob ein erhöhter Score tatsächlich mit einem LCOS assoziiert ist, ist nicht möglich. Die Bestimmung des HZV war aus bereits beschriebenen Gründen nicht möglich, sodass ein wichtiger Parameter zur Diagnose eines LCOS fehlte.

Durch die festgelegte Obergrenze der HF wurden tachykarde Kinder mit einer HF von über 148 1/min nicht in das Patientenkollektiv aufgenommen. Gleichzeitig kompensieren Kinder ein etwaiges LCOS in vielen Fällen mit einer erhöhten HF. Das festgelegte Einschlusskriterium sorgte dadurch vermutlich zum Ausschluss einiger Kinder im LCOS und war mitunter der Grund, warum kein Patient die Kriterien für ein LCOS erfüllte.

Lediglich 12 Patienten wurden der Risikogruppe für ein LCOS zugeordnet während 37 Kinder kein LCOS hatten. Es gab deutliche Unterschiede in der Gruppengröße und die Risikogruppe wies mit 12 Patienten eine kleine, statistisch weniger aussagekräftige Gruppe auf.

Die Parameter, die zur Einteilung in die Risikogruppe führten, waren vor allem die Nierenfunktion und der Säure-Basen Haushalt (Bikarbonat und Laktat). Im Rahmen eines Kardiopulmonalen Bypasses sind diese Parameter häufig unabhängig vom Kardialen Output erhöht (Sunny et al., 2016). Inwiefern die Kinder der Risikogruppe also tatsächlich ein Risiko für ein LCOS hatten bleibt fragwürdig.

Mit Hilfe der O2C Sonde konnten zuverlässige Werte im Bereich des Frontallappens ermittelt werden. Das Ausmaß der Messung beschränkte sich

jedoch auf ein kleines Areal und es konnte keine Aussage über andere Gehirnareale getroffen werden. Auch wenn bei der Wahl der Messstelle darauf geachtet wurde, dass die Sonde medial des M. temporalis platziert wurde, kann eine Messabweichung durch Muskelgewebe nicht ausgeschlossen werden.

Nach bestem Wissen des Autors ist diese Arbeit die erste Studie, die die cFTOE, die $acMRO_2$ und die $acDO_2$ während atrialen Pacings untersuchte. Aus diesem Grund konnten die hier präsentierten Ergebnisse nur bedingt mit anderen Studien verglichen werden.

Eine weitere Einschränkung des Studiendesigns lag im Messzeitpunkt. So wurden die Patienten nicht nach einer fixen postoperativen Zeit gepaced sondern lediglich in den ersten 24 h. Der postoperative Messzeitpunkt variierte dadurch zwischen 1 h und 24 h.

Zusätzlich wurden die Kinder nur 10 min gepaced und es bleibt unklar, ob sich in dieser kurzen Zeit die systemischen Kreislaufparameter und vorallem die mittels O2C detektierten Parameter an die erhöhte Herzfrequenz endgültig anpassen konnten.

Aufgrund dieser kurzen Pacingphase war eine aBGA-Abnahme während des Pacings nicht sinnvoll, da man in dieser kurzen Zeit keine Anpassung des Säure-Basen-Haushalts erwarten kann. Außerdem wurde der cFTOE Wert während der atrialen Stimulation auf Grundlage der aBGA in Ruhe berechnet. Eine mögliche Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung wurde also nicht bei der Berechnung der zerebralen Sauerstoffextraktion berücksichtigt.

Ebenfalls konnte kein Rückschluss auf die Anpassung der Nierenfunktion anhand der Urinausscheidung gezogen werden.

Zukünftige Studien sollten weiter an einer klinisch anwendbaren und universell geltenden LCOS Definition nach kongenitalen Herzoperationen arbeiten. Dabei kann das O2C ein geeigneter Bestandteil dieses Diagnosetools sein. Es ist nicht invasiv und auf seiner Grundlage kann eine tatsächliche Aussage über die Perfusion und den Sauerstoffmetabolismus in der Peripherie getroffen werden.

Ist ein geeignetes und validiertes Diagnosetool für ein LCOS vorhanden, so können erneut die Auswirkungen von atrialem Pacing auf den zerebralen Sauerstoffmetabolismus und dessen Perfusion untersucht werden. Hierfür sollte ein homogeneres Patientenkollektiv mit vergleichbareren Ausgangsbedingungen erstellt werden. Zusätzlich sollte der postoperative Zeitpunkt der Messung zwischen 6 und 18 h festgelegt werden, da in diesem Zeitraum die meisten LCOS auftreten (Hoffman et al., 2003). Außerdem könnte die Zeit, in der gepaced wird, deutlich verlängert werden. Eine endgültige Anpassung an die erhöhte Herzfrequenz wäre somit wahrscheinlicher und man könnte zusätzlich Aussagen über die metabolischen Anpassungsmechanismen treffen.

Spannend wäre auch eine prospektive Studie, bei der nach gleichem Versuchsaufbau die kognitive Entwicklung der Kinder über mehrere Jahre verfolgt werden würde.

4.5 Schlussfolgerung

Trotz der Limitationen zeigt diese Studie einige interessante Zusammenhänge. Bezüglich der systemischen Kreislaufparameter (MAD, ZVD, HF) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Risikogruppe für ein LCOS und der Gruppe ohne LCOS. Gleichzeitig hatte die Risikogruppe signifikant höhere cFTOE-Werte, mit einem kritischen Median von über 0,4, als die Patienten ohne LCOS und war somit deutlich durch eine zerebrale Hypoxie gefährdet. Zusätzlich konnte ein signifikant erhöhter zerebraler Sauerstoffumsatz beobachtet werden, welcher ebenfalls für eine bereits länger andauernde zerebrale Hypoxämie sprechen kann.

Diese ist am ehesten durch ein vermindertes kardiales Output mit beeinträchtigter zerebraler Perfusion zu erklären. Es zeigt sich, wie wichtig das zerebrale Monitoring nach kongenitalen Herzoperationen ist und dass mit dem aktuellen Standard Monitoring Phasen der zerebralen Hypoxie leicht unentdeckt bleiben können. Insbesondere die Risikogruppe zeigte eindrücklich, dass normotone MAD-Werte nicht zwangsläufig mit einer intakten zerebralen Autoregulation und ausreichendem Sauerstoffmetabolismus einhergehen.

In dieser Studie waren Hinweise für einen beeinträchtigten zerebralen Sauerstoffmetabolismus vor allem ein erhöhtes Laktat, ein erniedrigtes Bikarbonat und eine verminderte Urinausscheidung. In diesen Phasen der beginnenden metabolischen Azidose mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte ebenfalls an ein regelmäßiges Neuromonitoring gedacht werden. Inwiefern die zerebrale und renale Minderperfusion und das Ungleichgewicht im Säuren-Basen Haushalt tatsächlich von einem LCOS ausgelöst wurde, ließ sich durch dieses Studiendesign nicht abschließend beweisen.

Während des Pacings zeigten sich ebenfalls keine abweichenden Anpassungen der systemischen Kreislaufparameter zwischen den beiden Gruppen. Ähnlich wie Fleck (2010) und Barker (2013) bereits beschrieben führte atriales Pacing nicht zu einem Anstieg des MAD, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Auffällig war jedoch der Abfall der cFTOE und der $acDO_2$ in der Risikogruppe durch das atriale Pacing. Diese profitierte signifikant von der Herzfrequenzerhöhung mit einem Abfall der Sauerstoffextraktion unter die kritische Schwelle von 0,4. Kinder mit einer kritischen zerebralen Perfusion und erhöhtem zerebralen Sauerstoffmetabolismus schienen also von einem atrialen Pacing zu profitieren.

Inwiefern hierbei ein optimiertes kardiales Output oder autoregulatorische Prozesse ursächlich sind kann Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Kinder ohne ein LCOS und primär stabilem zerebralen Sauerstoffmetabolismus profitierten hingegen nicht vom atrialen Pacing. In Einzelfällen kam es hier sogar zu einer deutlichen Verschlechterung der zerebralen Sauerstoffextraktion, was gegen ein atriales Pacing ohne geeignetes Neuromonitoring spricht.

Die Studie belegt wie essentiell das zerebrale Neuromonitoring bei diesem vulnerablen Patientenklientel in der postoperativen Phase ist. Unabhängig von stabilen hämodynamischen Parametern kann bereits in der Frühphase eines LCOS ein kritischer zerebraler Sauerstoffmetabolismus vorliegen. Dabei scheint atriales Pacing vor allem bei Kindern mit erhöhten cFTOE-Werten von über 0,4 und einem Risikoprofil für ein LCOS einen Benefit hinsichtlich des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zu bewirken.

Gleichzeitig zeigen aber auch Einzelfälle der Kinder ohne LCOS, dass atriales Pacing nur unter entsprechendem Neuromonitoring stattfinden sollte, um iatrogen herbeigeführte hypoxische Phasen zu vermeiden.

5 Zusammenfassung

Die Behandlung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist in den letzten Jahren immer komplexer geworden. Insbesondere die neurologische Entwicklung rückt bei der perioperativen Behandlung immer weiter in den Mittelpunkt. Die zerebrale Hypoxietoleranz der kleinen Patienten ist gering und bereits kurze Phasen der zerebralen Minderperfusion können zu kognitiven Langzeitschäden führen. Dabei ist eine verminderte kardiale Pumpleistung im Rahmen eines „Low Cardiac Output Syndroms“ (LCOS) eine häufige postoperative Komplikation, die zu einer zerebralen Hypoxämie führen kann.

Eine im klinischen Alltag angewandte und in Studien postulierte Behandlung des LCOS stellt das atriale Pacing mittels temporären Schrittmachers dar, bei dem die Herzfrequenz der jungen Patienten künstlich erhöht wird. Hierbei stellt sich die Frage inwiefern Kinder mit unterschiedlichen Risikoprofilen für ein LCOS bezüglich der zerebralen Perfusion und des Sauerstoffmetabolismus auf ein atriales Pacing 15% oberhalb der Ruhefrequenz reagieren.

In der vorliegenden Studie wurden 49 Kinder mit unterschiedlichen Herzfehlern eingeschlossen, die innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ gemessen wurden. Dabei wurden hämodynamische, metabolische und zerebrale Parameter in Ruhe und während eines atrialen Pacings gemessen.

Das O2C (Oxygen to See) stellte dabei ein nichtinvasives, kontinuierliches und präzises Neuromonitoring. Mit Hilfe dessen konnten sowohl Aussagen über den zerebralen Sauerstoffmetabolismus als auch über die zerebrale Perfusion getroffen werden.

Zusätzlich wurde ein objektivierbarer LCOS-Score entwickelt anhand dessen die Patienten in LCOS Risikogruppen eingeteilt werden konnten. Dabei erfüllte keiner der Patienten die Kriterien für ein manifestes LCOS. 12 Kinder hatten ein Risiko für ein LCOS, während die restlichen 37 Kinder kein LCOS hatten.

Dabei führten vor allem erhöhte Laktatwerte, eine geringe Diurese und ein erniedrigtes Bikarbonat zu einer Einteilung in die Risikogruppe für ein LCOS. Es zeigte sich weiter, dass die systemischen Ruheparameter (HF, MAD, ZVD) sich

innerhalb der Gruppen nicht signifikant unterschieden, sowie in der Altersnorm lagen.

Die Risikogruppe wies jedoch signifikant erhöhte cFTOE-Werte von über 0,4 auf, was auf eine zerebrale Hypoxie hinweisen kann. Passend dazu zeigte sich auch die arterio-zerebrale Sauerstoffgehaltsdifferenz ($acDO_2$) und der annähernd zerebrale Sauerstoffumsatz ($aCMRO_2$) in der Risikogruppe erhöht. Bei der Gruppe ohne LCOS gab es hingegen keinen Anhalt für einen kritischen zerebralen Sauerstoffmetabolismus.

Im Rahmen des Pacings stieg die HF in beiden Gruppen wie erwartet um ca. 15 % der Ausgangsfrequenz an. Der MAD oder der ZVD änderte sich in keiner der Gruppen relevant.

Die O2C Parameter der Gruppe ohne LCOS blieben auch während des Pacings in einem physiologischen Bereich. Die partielle Sauerstoffextraktion stieg jedoch tendenziell auf 0,274 an, wobei es in Einzelfällen auch zu einem kritischen Anstieg auf über 0,4 kam.

Die cFTOE der Risikogruppe sank dafür signifikant unter die hypoxische Risikoschwelle von 0,4 ab. Die Risikogruppe profitierte also bezüglich der zerebralen Sauerstoffextraktion vom atrialen Pacing. Ob diese Anpassungen durch einen verbesserten zerebralen Blutfluss bei erhöhtem HZV oder einer Optimierung der zerebralen Autoregulation zu Stande kamen, kann Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Die Ergebnisse zeigen wie wichtig das zerebrale Neuromonitoring bei diesem vulnerablen Patientenklientel in der postoperativen Phase ist. Unabhängig von stabilen hämodynamischen Parametern kann bereits in der Frühphase eines LCOS eine kritische zerebrale Perfusion vorliegen, wie die Risikogruppe eindrücklich demonstrierte. Dabei scheint atriales Pacing vorallem bei Kindern mit erhöhten cFTOE-Werten von über 0,4 und einem Risikoprofil für ein LCOS ein Benefit hinsichtlich des zerebralen Sauerstoffmetabolismus zu bewirken.

6 Literaturverzeichnis:

A. KRUG, L. M., GIESSE 2006. Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes, Methode des so genannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie 6/2006, Schattauer GmbH*.

ANDROPOULOS, D. B., AHMAD, H. B., HAQ, T., BRADY, K., STAYER, S. A., MEADOR, M. R., HUNTER, J. V., RIVERA, C., VOIGT, R. G., TURCICH, M., HE, C. Q., SHEKERDEMIAN, L. S., DICKERSON, H. A., FRASER, C. D., DEAN MCKENZIE, E., HEINLE, J. S. & BLAINE EASLEY, R. 2014. The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Paediatr Anaesth,* 24**,** 266-74.

ASFOUR, B., SCHEEWE, J. & SCHREIBER, C. 2008. Korrektur einfacher angeborener Herzfehler. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie,* 22**,** 204-211.

BALEGAR, K. K., STARK, M. J., BRIGGS, N. & ANDERSEN, C. C. 2014. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *J Pediatr,* 164**,** 475-80 e1.

BARBER, B. J., BATRA, A. S., BURCH, G. H., SHEN, I., UNGERLEIDER, R. M., BROWN, J. W., TURRENTINE, M. W., MORI, M., HSIEH, Y. C. & BALAJI, S. 2005. Acute hemodynamic effects of pacing in patients with Fontan physiology: a prospective study. *J Am Coll Cardiol,* 46**,** 1937-42.

BARKER, G. M., AFFOLTER, J., SAENZ, J., COX, C. S., FORBESS, J. M., SCOTT, W. A. & ZELTSER, I. 2013. Temporary atrial pacing for cardiac output after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol,* 34**,** 1605-11.

BATHALA, L., MEHNDIRATTA, M. M. & SHARMA, V. K. 2013. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Ann Indian Acad Neurol,* 16**,** 174-9.

BATRA ANJAN, B. S. 2008. *Post operative temporary epicardial pacing: When, how and why?*

BENCHIMOL, A. & LIGGETT, M. S. 1966. Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right ventricle, and left ventricle in normal and abnormal hearts. *Circulation,* 33**,** 933-44.

CERESNAK, S. R., PASS, R. H., STARC, T. J., HORDOF, A. J., BONNEY, W. J., MOSCA, R. S. & LIBERMAN, L. 2011. Predictors for hemodynamic improvement with temporary pacing after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 141**,** 183-7.

CHANDLER, H. K. & KIRSCH, R. 2016. Management of the Low Cardiac Output Syndrome Following Surgery for Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rev,* 12**,** 107-11.

D'ANDREA, A., CONTE, M., CAVALLARO, M., SCARAFILE, R., RIEGLER, L., COCCHIA, R., PEZZULLO, E., CARBONE, A., NATALE, F., SANTORO, G., CASO, P., RUSSO, M. G., BOSSONE, E. & CALABRO, R. 2016. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World J Cardiol,* 8**,** 383-400.

DAYMONT, C., BONAFIDE, C. P. & BRADY, P. W. 2015. Heart rates in hospitalized children by age and body temperature. *Pediatrics,* 135**,** e1173-81.

DIONNE, J. M., ABITBOL, C. L. & FLYNN, J. T. 2012. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol,* 27**,** 17-32.

ERSOY, C., OZYUKSEL, A., ALKAN BOZKAYA, T., KARAASLAN, P., ORMECI, T., UNDAR, A., AKCEVIN, A. & TURKOGLU, H. 2016. Are perioperative near-infrared spectroscopy values correlated with clinical and biochemical parameters in cyanotic and acyanotic infants following corrective cardiac surgery? *Perfusion,* 31**,** 125-30.

FLECK, T., SCHUBERT, S., REDLIN, M., STILLER, B., EWERT, P., BERGER, F. & NAGDYMAN, N. 2010. Influence of external cardiac pacing on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy in children after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth,* 20**,** 553-8.

GAIES, M. G., GURNEY, J. G., YEN, A. H., NAPOLI, M. L., GAJARSKI, R. J., OHYE, R. G., CHARPIE, J. R. & HIRSCH, J. C. 2010. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med,* 11**,** 234-8.

GAYNOR, J. W., STOPP, C., WYPIJ, D., ANDROPOULOS, D. B., ATALLAH, J., ATZ, A. M., BECA, J., DONOFRIO, M. T., DUNCAN, K., GHANAYEM, N. S., GOLDBERG, C. S., HOVELS-GURICH, H., ICHIDA, F., JACOBS, J. P., JUSTO, R., LATAL, B., LI, J. S., MAHLE, W. T., MCQUILLEN, P. S., MENON, S. C., PEMBERTON, V. L., PIKE, N. A., PIZARRO, C., SHEKERDEMIAN, L. S., SYNNES, A., WILLIAMS, I., BELLINGER, D. C., NEWBURGER, J. W. & INTERNATIONAL CARDIAC COLLABORATIVE ON NEURODEVELOPMENT, I. 2015. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics,* 135**,** 816-25.

GRINDHEIM, G., EIDET, J. & BENTSEN, G. 2016. Transpulmonary thermodilution (PiCCO) measurements in children without cardiopulmonary dysfunction: large interindividual variation and conflicting reference values. *Paediatr Anaesth,* 26**,** 418-24.

HANGGE, P. T., CNOTA, J. F., WOO, J. G., HINTON, A. C., DIVANOVIC, A. A., MANNING, P. B., ITTENBACH, R. F. & HINTON, R. B. 2013. Microcephaly is associated with early adverse neurologic outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Res,* 74**,** 61-7.

HANSEN, T., HENRIKSEN, T. B., BACH, C. C. & MATTHIESEN, N. B. 2017. Congenital Heart Defects and Measures of Prenatal Brain Growth: A Systematic Review. *Pediatr Neurol,* 72**,** 7-18 e1.

HENNE-BRUNS 2008. Duale Reihe - Chirurgie. *Georg Thieme Verlag,* 3. Auflage**,** 994-1000.

HOFER, A., HAIZINGER, B., GEISELSEDER, G., MAIR, R., REHAK, P. & GOMBOTZ, H. 2005. Monitoring of selective antegrade cerebral perfusion using near infrared spectroscopy in neonatal aortic arch surgery. *Eur J Anaesthesiol,* 22**,** 293-8.

HOFFMAN, T. M., WERNOVSKY, G., ATZ, A. M., BAILEY, J. M., AKBARY, A., KOCSIS, J. F., NELSON, D. P., CHANG, A. C., KULIK, T. J., SPRAY, T. L. & WESSEL, D. L. 2002. 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,* 143**,** 15-21.

HOFFMAN, T. M., WERNOVSKY, G., ATZ, A. M., KULIK, T. J., NELSON, D. P., CHANG, A. C., BAILEY, J. M., AKBARY, A., KOCSIS, J. F., KACZMAREK, R., SPRAY, T. L. & WESSEL, D. L. 2003. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation,* 107**,** 996-1002.

HOMSY, J., ZAIDI, S., SHEN, Y., WARE, J. S., SAMOCHA, K. E., KARCZEWSKI, K. J., DEPALMA, S. R., MCKEAN, D., WAKIMOTO, H., GORHAM, J., JIN, S. C., DEANFIELD, J., GIARDINI, A., PORTER, G. A., JR., KIM, R., BILGUVAR, K., LOPEZ-GIRALDEZ, F., TIKHONOVA, I., MANE, S., ROMANO-ADESMAN, A., QI, H., VARDARAJAN, B., MA, L., DALY, M., ROBERTS, A. E., RUSSELL, M. W., MITAL, S., NEWBURGER, J. W., GAYNOR, J. W., BREITBART, R. E., IOSSIFOV, I., RONEMUS, M., SANDERS, S. J., KALTMAN, J. R., SEIDMAN, J. G., BRUECKNER, M., GELB, B. D., GOLDMUNTZ, E., LIFTON, R. P., SEIDMAN, C. E. & CHUNG, W. K. 2015. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science,* 350**,** 1262-6.

JENKINS, K. J., GAUVREAU, K., NEWBURGER, J. W., SPRAY, T. L., MOLLER, J. H. & IEZZONI, L. I. 2002. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 123**,** 110-8.

JORTVEIT, J., OYEN, N., LEIRGUL, E., FOMINA, T., TELL, G. S., VOLLSET, S. E., ESKEDAL, L., DOHLEN, G., BIRKELAND, S. & HOLMSTROM, H. 2016. Trends in Mortality of Congenital Heart Defects. *Congenit Heart Dis,* 11**,** 160-8.

KELLY, C. J., ARULKUMARAN, S., TRISTAO PEREIRA, C., CORDERO-GRANDE, L., HUGHES, E. J., TEIXEIRA, R., STEINWEG, J. K., VICTOR, S., PUSHPARAJAH, K., HAJNAL, J. V., SIMPSON, J., EDWARDS, A. D., RUTHERFORD, M. A. & COUNSELL, S. J. 2019. Neuroimaging findings in newborns with congenital heart disease prior to surgery: an observational study. *Arch Dis Child,* 104**,** 1042-1048.

KISSACK, C. M., GARR, R., WARDLE, S. P. & WEINDLING, A. M. 2004. Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension. *Pediatr Res,* 55**,** 400-5.

KLEIN, K. U., FUKUI, K., SCHRAMM, P., STADIE, A., FISCHER, G., WERNER, C., OERTEL, J. & ENGELHARD, K. 2011. Human cerebral microcirculation and oxygen saturation during propofol-induced reduction of bispectral index. *Br J Anaesth,* 107**,** 735-41.

KLOPFENSTEIN, H. S. & RUDOLPH, A. M. 1978. Postnatal changes in the circulation and responses to volume loading in sheep. *Circ Res,* 42**,** 839-45.

KOPONEN, T., KARTTUNEN, J., MUSIALOWICZ, T., PIETILAINEN, L., UUSARO, A. & LAHTINEN, P. 2019. Vasoactive-inotropic score and the

prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth,* 122**,** 428-436.
KRUG, A. 2007. Mikrozirkulation und Sauerstoff-versorgung des Gewebes, Methode des so genannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie 6/2006, Schattauer GmbH,* 36.
KURTH, C. D., STEVEN, J. L., MONTENEGRO, L. M., WATZMAN, H. M., GAYNOR, J. W., SPRAY, T. L. & NICOLSON, S. C. 2001. Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg,* 72**,** 187-92.
KUSSMAN, B. D., LAUSSEN, P. C., BENNI, P. B., MCGOWAN, F. X., JR. & MCELHINNEY, D. B. 2017. Cerebral Oxygen Saturation in Children With Congenital Heart Disease and Chronic Hypoxemia. *Anesth Analg,* 125**,** 234-240.
LEA-GIESSE 2002. Messprinzip LEA, http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm.
LIMPEROPOULOS, C., MAJNEMER, A., SHEVELL, M. I., ROSENBLATT, B., ROHLICEK, C. & TCHERVENKOV, C. 2000. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr,* 137**,** 638-45.
LIN, N., FLIBOTTE, J. & LICHT, D. J. 2018. Neuromonitoring in the neonatal ECMO patient. *Semin Perinatol,* 42**,** 111-121.
LINDINGER, A., SCHWEDLER, G. & HENSE, H. W. 2010. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr,* 222**,** 321-6.
MITRA, S., BALE, G., MEEK, J., TACHTSIDIS, I. & ROBERTSON, N. J. 2020. Cerebral Near Infrared Spectroscopy Monitoring in Term Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy-A Systematic Review. *Front Neurol,* 11**,** 393.
MITRA, S., CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P., O'REILLY, H., BRADY, K. & AUSTIN, T. 2014. Heart rate passivity of cerebral tissue oxygenation is associated with predictors of poor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr,* 103**,** e374-82.
MOLTEDO, J. M., ROSENTHAL, G. L., DELANEY, J., MELLO, D. & SNYDER, C. S. 2007. The utility and safety of temporary pacing wires in postoperative patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 134**,** 515-6.
MORTON, P. D., ISHIBASHI, N. & JONAS, R. A. 2017. Neurodevelopmental Abnormalities and Congenital Heart Disease: Insights Into Altered Brain Maturation. *Circ Res,* 120**,** 960-977.
MUNOZ, V. O. M., EDUARDO M. DA CRUZ, CAROL G. VETTERLY 2010. *Critical Care of Children with Heart Disease, The Effects of Cardiopulmonary Bypass Following Pediatric Cardiac Surgery. ,* London, Springer Verlag.
NAULAERS, G., MEYNS, B., MISEREZ, M., LEUNENS, V., VAN HUFFEL, S., CASAER, P., WEINDLING, M. & DEVLIEGER, H. 2007. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology,* 92**,** 120-6.

NAULAERS, G., MORREN, G., VAN HUFFEL, S., CASAER, P. & DEVLIEGER, H. 2002. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,* 87**,** F189-92.

NEUNHOEFFER, F., HOFBECK, M., SCHLENSAK, C., SCHUHMANN, M. U. & MICHEL, J. 2018a. Perioperative Cerebral Oxygenation Metabolism in Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome or Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol,* 39**,** 1681-1687.

NEUNHOEFFER, F., HOFBECK, M., SCHUHMANN, M. U., FUCHS, J., SCHLENSAK, C., ESSLINGER, M., GERBIG, I., ICHEVA, V., HEIMBERG, E., KUMPF, M. & MICHEL, J. 2018b. Cerebral Oxygen Metabolism Before and After RBC Transfusion in Infants Following Major Surgical Procedures. *Pediatr Crit Care Med,* 19**,** 318-327.

NEUNHOEFFER, F., SANDNER, K., WIEST, M., HALLER, C., RENK, H., KUMPF, M., SCHLENSAK, C. & HOFBECK, M. 2017. Non-invasive assessment of cerebral oxygen metabolism following surgery of congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* 25**,** 96-102.

PARR, G. V., BLACKSTONE, E. H. & KIRKLIN, J. W. 1975. Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and young children. *Circulation,* 51**,** 867-74.

PEREZ-NAVERO, J. L., MERINO-CEJAS, C., IBARRA DE LA ROSA, I., JARABA-CABALLERO, S., FRIAS-PEREZ, M., GOMEZ-GUZMAN, E., GIL-CAMPOS, M. & DE LA TORRE-AGUILAR, M. J. 2019. Evaluation of the vasoactive-inotropic score, mid-regional pro-adrenomedullin and cardiac troponin I as predictors of low cardiac output syndrome in children after congenital heart disease surgery. *Med Intensiva,* 43**,** 329-336.

PHOTIADIS, J., ASFOUR, B. & SCHELD, H. H. 2011. Palliation oder Korrektur seltener komplexer Herzfehler? *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie,* 25**,** 22-29.

PORYO, M., PAES, L. A., PICKARDT, T., BAUER, U. M. M., MEYER, S., WAGENPFEIL, S., ABDUL-KHALIQ, H. & GERMAN COMPETENCE NETWORK FOR CONGENITAL HEART DEFECTS, I. 2018. Somatic Development in Children with Congenital Heart Defects. *J Pediatr,* 192**,** 136-143 e4.

RHEE, C. J., DA COSTA, C. S., AUSTIN, T., BRADY, K. M., CZOSNYKA, M. & LEE, J. K. 2018. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res,* 84**,** 602-610.

ROGERS, L., RAY, S., JOHNSON, M., FEINSTEIN, Y., DOMINGUEZ, T. E., PETERS, M. J., HOSKOTE, A. & BROWN, K. L. 2019. 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,* 20**,** 737-743.

ROSENTHAL, G. L. 1996. Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol,* 143**,** 505-13.

ROSS, J., JR., LINHART, J. W. & BRAUWALD, E. 1965. Effects of changing heart rate in man by electrical stimulation of the right atrium. studies at rest, during exercise, and with isoproterenol. *Circulation,* 32**,** 549-58.

SCHNEIDER, M. & WEITZ, J. 2008. [Acute oxygen deprivation and hypoxia tolerance]. *Dtsch Med Wochenschr,* 133**,** 2168-72.

SMITH, Z. M., KRIZAY, E., GUO, J., SHIN, D. D., SCADENG, M. & DUBOWITZ, D. J. 2013. Sustained high-altitude hypoxia increases cerebral oxygen metabolism. *J Appl Physiol (1985),* 114**,** 11-8.

SUNNY, YUNUS, M., KARIM, H. M., SAIKIA, M. K., BHATTACHARYYA, P. & DEY, S. 2016. Comparison of Levosimendan, Milrinone and Dobutamine in treating Low Cardiac Output Syndrome Following Valve Replacement Surgeries with Cardiopulmonary Bypass. *J Clin Diagn Res,* 10**,** UC05-UC08.

ULATE, K. P., YANAY, O., JEFFRIES, H., BADEN, H., DI GENNARO, J. L. & ZIMMERMAN, J. 2017. An Elevated Low Cardiac Output Syndrome Score Is Associated With Morbidity in Infants After Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med,* 18**,** 26-33.

VAN BEL, F., LEMMERS, P. & NAULAERS, G. 2008. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology,* 94**,** 237-44.

VESTERGAARD, M. B., LINDBERG, U., AACHMANN-ANDERSEN, N. J., LISBJERG, K., CHRISTENSEN, S. J., LAW, I., RASMUSSEN, P., OLSEN, N. V. & LARSSON, H. B. W. 2016. Acute hypoxia increases the cerebral metabolic rate - a magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab,* 36**,** 1046-58.

W.H.O., M. G. R. S. G. 2006. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl,* 450**,** 76-85.

WEIGL, W., MILEJ, D., JANUSEK, D., WOJTKIEWICZ, S., SAWOSZ, P., KACPRZAK, M., GEREGA, A., MANIEWSKI, R. & LIEBERT, A. 2016. Application of optical methods in the monitoring of traumatic brain injury: A review. *J Cereb Blood Flow Metab,* 36**,** 1825-1843.

WERNOVSKY, G., WYPIJ, D., JONAS, R. A., MAYER, J. E., JR., HANLEY, F. L., HICKEY, P. R., WALSH, A. Z., CHANG, A. C., CASTANEDA, A. R., NEWBURGER, J. W. & WESSEL, D. L. 1995. 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,* 92**,** 2226-35.

WHITEHEAD, H. V., VESOULIS, Z. A., MAHESHWARI, A., RAMBHIA, A. & MATHUR, A. M. 2019. Progressive anemia of prematurity is associated with a critical increase in cerebral oxygen extraction. *Early Hum Dev,* 140**,** 104891.

XU, F., LIU, P., PASCUAL, J. M., XIAO, G. & LU, H. 2012. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab,* 32**,** 1909-18.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Pädiatrie II der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof Dr. Felix Neunhoeffer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Oberarzt PD Dr. Felix Neunhoeffer.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch PD Dr. Neunhoeffer von mir in Zusammenarbeit mit dem Pflege -und Oberarztpersonal der Kinderintensivstation durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich unter Supervision von Prof Dr. Neunhoeffer.

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

Tübingen, den 07.02.2025