

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH

Sektion für Kinderherzchirurgie
des Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner

**Prognostischer Wert des perioperativen Monitorings mit Near – Infrared
Spectroscopy während der Herzchirurgie mit Herz – Lungen – Maschine bei
Neugeborenen und Säuglingen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jannika Dodge – Khatami
aus Göttingen

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 15. Januar 2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. med. H. Reichenspurner

Prüfungsausschuss: zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. J. Weil

Prüfungsausschuss: dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. D. Singer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
	1.1 Einführung in die Arbeit	8
	1.2 Studiendesign	10
	1.3 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	12
	1.4 Material und Einflussfaktoren	14
	1.4.1 Forschungsinstrument: NIRS Invos 5100	14
	1.4.2 Herz - Lungen - Maschine	17
	1.4.3 Temperatur	19
	1.4.4 Antegrade zerebrale Perfusion	20
	1.4.5 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	21
	1.4.6 Arterieller Laktatwert	21
	1.4.7 Modifizierte Ultrafiltration	22
	1.4.8 Extrakorporale Membranoxygenierung	23
	1.5 Pathophysiologie der Herzvitien	24
	1.5.1 Pathophysiologie biventrikulär azyanotischer Herzvitien	24
	1.5.2 Pathophysiologie biventrikulär zyanotischer Herzvitien	25
	1.5.3 Pathophysiologie univentrikulär zyanotischer Herzvitien	25
	1.6 Hypothesen	27
	1.6.1 Intraoperative Hypothesen	27
	1.6.1.1 Die intraoperativen rSO ₂ – Werte entsprechen	
	der Physiologie der Herzvitien (n = 41)	27
	1.6.1.2 Die rechten und linken zerebralen rSO ₂ – Werte	
	ergeben keinen signifikanten Unterschied, in Patienten	
	mit ACP (n = 10) und ohne ACP (n = 31)	27

1.6.1.3	Während der ACP sinkt rSO ₂ renal ab (n = 10)	27
1.6.1.4	MUF führt nicht zu einer rSO ₂ – Abnahme in Gehirn und Niere (n = 41)	28
1.6.2	Postoperative Hypothesen	28
1.6.2.1	Intraoperative NIRS – „Events“ (rSO ₂ < x%) korrelieren mit einem schlechteren postoperativen Outcome (n = 41)	28
1.6.2.2	Intraoperative NIRS – „Events“ (rSO ₂ < x%) korrelieren mit einem längeren ICU Aufenthalt, beziehungsweise mit einer längeren LOS	28
1.6.2.3	Laktatwerte korrelieren mit einem schlechteren postoperativen Outcome (n = 41)	29
1.6.2.4	Laktatwerte zeigen eine negative Korrelation mit rSO ₂ – Werten (n = 41)	29
1.6.2.5	SvO ₂ korreliert mit rSO ₂ – Werten (n = 36)	29
2	Methodik	30
2.1	Einschlusskriterien der Patienten	30
2.2	Einteilungen der Gruppen nach Pathophysiologie und Operationsprozedere	30
2.3	Patientenzahlen	31
2.4	Datenerhebung	32
2.4.1	Messzeitpunkte	32
2.4.2	Messparameter	33
2.5	Dokumentation	33
3	Durchführung	33
3.1	Präoperatives Management	33

3.2	Intraoperatives Management	34
3.3	Postoperatives Management	34
3.4	Untersuchungen der Hypothesen	35
3.5	Statistisches Auswertverfahren und Methoden	37
4	Ergebnisse	38
5	Diskussion	53
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	65
8	Danksagung	72
9	Lebenslauf	74

Anhang: Ein Teil der Ergebnisse dieser Studie wurden in einer anerkannten, fachspezifischen Zeitschrift publiziert:

Dodge – Khatami J, Gottschalk U, Eulenburg C, Wendt U, Schnegg C, Rebel M, Reichenspurner H, Dodge – Khatami A. Prognostic value of perioperative Near infrared Spectroscopy during neonatal and infant congenital heart surgery for adverse in-hospital clinical events. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. 2012;3(2):221-228

Abkürzungsverzeichnis

ACP = Antegrade zerebrale Perfusion

ACT = activated clotting time

ASD = Atriale Septum Defekt

ASO = Arterielle Switch Operation

AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt

BGA = Blutgasanalyse

BT = Blalock – Taussig

bzw. = beziehungsweise

C = zerebral

CPB = Cardio pulmonale Bypass

DORV = Double outlet right ventricle

d-TGA = dextro Transposition der großen Arterien

ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

desoxyHb = desoxygeniertes Hämoglobin

h = Stunde

Hb = Hämoglobin

HCA = hypotherme Kreislaufstillstand (hypothermic circulatory arrest)

HLHS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom

HLM = Herz – Lungen – Maschine

ICU = Intensivstation (intensive care unit)

LC = links zerebral

LOS = Krankenhausaufenthaltsdauer (hospital length of stay)

Min. = Minuten

MUF = Modifizierte Ultrafiltration

NIRS = Near – Infrared Spectroscopy

O₂Hb = oxygeniertes Hämoglobin

OP = Operation

PAB = Pulmonalarteriellles Banding

PAP = Pulmonalarterieller Druck

R = renal

RC = rechts zerebral

rSO₂= regionale Sauerstoffsättigung

SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome

SvO₂ = Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

TAPVR = Totale Lungenvenenfehlöffnung

TOF = Fallotsche Tetralogie

UKE = Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

VA – ECMO = Veno – arterielle extrakorporale Membranoxygenierung

VMI = Visual Motor Integration

VV – ECMO = Veno – venöse extrakorporale Membranoxygenierung

VSD = Ventrikel Septum Defekt

ZVD = Zentralvenöser Druck

ZVK = Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Arbeit

Angeborene Herzfehler sind eines der häufigsten angeborenen Missbildungen. In Deutschland beträgt die Inzidenz kongenitaler Vitien circa 0,8% der Geburten.

Ihre klinische Bedeutung liegt vor allem in ihrer hohen Letalität. Sie sind im Kindesalter, insbesondere aber im ersten Lebensjahr eine der häufigsten Todesursachen. Eine Einteilung der angeborenen Herzfehler kann nach Leitsymptomen erfolgen: zyanotische Herzfehler und azyanotische Herzfehler, sowie nach Morphologie: biventrikulär oder univentrikulär. Bei der Behandlung angeborener Herzfehler wird die frühzeitige Korrektur angestrebt. Durch permanente Weiterentwicklung der konservativen und operativen Maßnahmen konnte die Letalität stetig gesenkt werden. Die Operationen am offenen Herzen werden mit der Herz – Lungen – Maschine (HLM) durchgeführt.

In der intra – und postoperativen Phase nach herzchirurgischen Eingriffen mit der HLM besteht die Gefahr eines inadäquaten Herzzeitvolumens (Low – cardiac – output – Syndrom). Das Risiko wird durch Patienten bezogene Faktoren sowie Zeitpunkt, Art und Dauer der Operation bestimmt.

Die Near – Infrared Spectroscopy (NIRS) ermöglicht ein nicht invasives Monitoring der regionalen Sauerstoff – Gewebssättigung (rSO₂) und gibt einen Hinweis auf die Verteilung der zerebralen und renalen (somatischen) Durchblutung [1-3]. Dieses NIRS Monitoring und damit die aktuelle Beurteilung des kardialen Outputs in der perioperativen Phase, werden mehr und mehr in vielen Zentren zur Routine. Dennoch wird die objektive Relevanz weiter in Frage gestellt, da die Validierung der NIRS Werte beziehungsweise die Sättigungsschwankungen und deren

Auswirkungen auf die klinischen Ergebnisse und das Outcome bisher nur spärlich dokumentiert sind.

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern können prä-, intra- oder postoperativ Situationen mit unzureichender Sauerstoffzufuhr auftreten. Die Früherkennung dieser hämodynamischen Situation und eine erfolgreiche Intervention können eine Verbesserung der regionalen Sauerstoffsättigung ermöglichen [2], obwohl dies bisher noch nicht nachgewiesen worden ist. Wir stellen die Hypothese auf, dass perioperative NIRS Messungen prognostische Informationen liefern bezüglich eventueller unerwünschter Ereignisse (Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) / Tod), längeren intensivmedizinischen Betreuungen oder längeren Krankenhausaufenthalten. Darüber hinaus untersuchen wir den Einfluss, den die HLM und die modifizierte Ultrafiltration (MUF) auf die NIRS Werte haben. Als weitere etablierte Methoden, welche routinemäßig Anwendung im perioperativen Monitoring unserer Patienten mit angeborenen Herzfehlern finden, nutzen wir die arteriellen Laktatwertbestimmungen, sowie die zentralvenösen Sauerstoffsättigungsmessungen (SvO₂). Wir beabsichtigen Korrelationen zwischen diesen etablierten Methoden, den NIRS – Werten und deren eventuelle Signifikanz für das klinische Outcome darzustellen.

Mittels dieser Studie versuchen wir ein so genanntes NIRS „Event“ zu definieren, wie beispielsweise ein rSO₂ Wert < x%, der in Zukunft eine Aussage über das Outcome der Patienten liefern kann.

1.2 Studiendesign

Vor ca. 35 Jahren wurde die Near – Infrared Spectroscopy erstmals als ein nicht invasives, kontinuierliches Monitoring zur Messung der regionalen Sauerstoffsättigung genutzt und fand in den folgenden Jahren bis heute weiter Anwendung [4-7]. Es handelt sich um eine optische Technik, die auf der Transparenz von biologischem Gewebe für Licht im infraroten Bereich und resultierender Absorption von O₂Hb und desoxyHb in Blutgefäßen beruht. Inzwischen ist die kontinuierliche Messung der zerebralen und renalen regionalen Sauerstoffsättigung via NIRS in der akuten perioperativen Phase eine anerkannte Methode.

In dieser Studie werden alle Neugeborenen und Säuglinge bis zu ihrem ersten Lebensjahr aufgenommen, die sich aufgrund von biventrikulären zyanotischen, biventrikulären azyanotischen oder univentrikulären zyanotischen Vitien der rekonstruktiven Chirurgie mit der Herz – Lungen – Maschine unterziehen.

Für das NIRS Monitoring werden Sonden auf der Stirn der Patienten (rechts und links temporal) für die zerebralen und über der rechten Flanke für die renalen (somatischen) regionalen Sauerstoffsättigungsmessungen aufgetragen. Die Sonden wurden über ein zugelassenes Gerät (INVOS 5100 B, Pediatric Somasensors, Somanetics Covidien, Neustadt, Germany) an einen Monitor angeschlossen, welches die Messungen in 2 – Sekunden – Intervallen kalibrierte. Die NIRS Messungen wurden als Baseline einen Tag vor der Operation am wachen Patienten (n = 41) ohne zusätzlichen Sauerstoff und nach einer Ruhephase von 30 Minuten erhoben, sowie zu 19 definierten intra – und postoperativen Zeitpunkten beginnend beim Hautschnitt, gefolgt vom Start der HLM, den Beginn der Kühlung, der Aortenabklemmung, der antegraden zerebralen Perfusion ACP (n = 10) bis hin zum Ende der ACP (n = 10), Ende der Aortenabklemmung, Beginn der Erwärmung, Ende

der HLM und Start und Ende der MUF (für jeweils 10 min. bei jedem Patienten) und postoperativ zur Stunde 0 (Ankunft auf der Intensivstation), sowie 2 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 8 Stunden, 10 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden postoperativ. Parallel werden das Monitoring der Vitalzeichen, sowie die intermittierenden Bestimmungen der SvO₂ und der Organfunktionen durchgeführt. Auf der Intensivstation erhalten alle Patienten die standardisierte kardio – respiratorische Überwachung zur postoperativen Betreuung. Dazu zählen Elektrokardiogramm (EKG), die rektal gemessene Körperkerntemperatur, die Pulsoxymetrie in der unteren Extremität für die arterielle Sauerstoffsättigungsmessung, sowie Blutdruckmessungen und Messungen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung über einen femoralen Gefäßkatheter. Körperkerntemperatur, Blutdruckwerte, venöse und arterielle Blutgasanalysen (Radiometer ABL. Kopenhagen, Dänemark) inklusive der arteriellen Laktatwerte wurden zu den exakten Zeiten, entsprechend unseren definierten Zeitpunkten der NIRS Messungen, schriftlich aufgezeichnet. Zusätzlich zu diesem konventionellen Überwachungskonzept soll das NIRS Monitoring Aussagen über die aktuelle Stoffwechselsituation ermöglichen.

Für die Patienten wurde der postoperative Ablauf von dem routinemäßigen Vorgehen durch die Teilnahme an der Studie nicht verändert. Das nicht invasive Monitoring prä-, intra- und postoperativ gehört im UKE zum standardisierten Verfahren.

Die Operationstechniken und die extrakorporale Zirkulation waren bei allen Patienten standardisiert.

Zusammenfassend soll in dieser prospektiven, nicht randomisierten, monozentrischen Studie die regionale Sauerstoffsättigung zerebral und renal im Verlauf beobachtet werden. Darüber hinaus werden sämtlichen Daten in Relation

gesetzt, um zu prüfen, ob durch die Messung der rSO₂ – Werte invasive Analysen eingespart werden können.

Ziel der Studie ist es, Veränderungen der zerebralen und renalen Sauerstoffsättigung, die sich aufgrund der Kreislaufumstellung vor, während und nach der Operation ergeben zu quantifizieren und die erhobenen Daten auf Korrelationen zu untersuchen.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Durch große Fortschritte in den Operationsverfahren, dem Verständnis der Pathophysiologie, dem perioperativen Management, der intensivmedizinischen Therapie und dem HLM Prozedere und der Technologie, konnten große Fortschritte in der Kinderherzchirurgie und dem Outcome erreicht werden. Entsprechend steigen stetig die Erwartungen in Bezug auf die Ergebnisse nach kinderherzchirurgischen Eingriffen.

Für jedes angeborene Herzvitium und die entsprechenden palliativen beziehungsweise rekonstruktiven Operationen gibt es international beschriebene und erwartete Outcomes. Diese beinhalten die Beatmungszeit, die Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes und der Hospitalisation (LOS), die Katecholaminunterstützung und nicht zuletzt das Risiko der Letalität. International etablierte Datenregister sind dabei, Maßstäbe in diesen Outcomes zu beschreiben und festzulegen.

Mögliche „Events“ können schwere klinische Ereignisse sein, mit zum Beispiel Kreislaufversagen und resultierender ECMO – Notwendigkeit, Atemnot mit ungeplanter Intubation und mechanischer Beatmung, schwere Niereninsuffizienz mit

Dialysebedarf oder auch eine Sepsis, welche mit hohem Katecholaminbedarf einhergeht. In unserer Studie untersuchen wir die extremen Events wie ECMO und Tod.

Mit Hilfe von NIRS versuchen wir herauszufinden, ob dieses nicht invasive Monitoring solche klinischen Events vorhersagen kann bevor sie bereits eintreten. Bisher ist NIRS noch kein international etabliertes Monitoring.

Ist ein niedriges NIRS – „Event“, ein $rSO_2 < x\%$, ein Synonym eines klinischen Events? Dies ist eine der Fragen, die wir uns stellen und versuchen mit dieser Studie beantworten zu können.

Zur Überwachung und Beurteilung des kardio – respiratorischen Systems sind das arterielle Laktat und die SvO₂ anerkannte Monitoringverfahren. In unserer Studie untersuchen wir die Korrelation dieser etablierten Methoden und den rSO₂ – Werten, gemessen mittels NIRS. Lassen sich anhand dieser Korrelationen NIRS „Events“ formulieren, bei international bereits etablierten Laktat Events, in Bezug auf das Outcome der Patienten?

Die frühzeitige Identifikation von Zuständen der Sauerstoffmangelversorgung und damit die frühzeitige Detektion möglicher neurologischer Schäden, welche vor allem in der perioperativen Phase auftreten können, ermöglicht die rechtzeitige Intervention mit dem Ziel, neurologische Schäden zu reduzieren oder gar zu verhindern.

So wird es für eine geplante Follow – up Studie von Bedeutung sein, die rSO₂ – „Grenze“ zu identifizieren, welche mit neurokognitiven Entwicklungsverzögerungen korreliert und somit der prädiktive Wert des NIRS Monitorings bestätigt werden könnte.

Folgende Zielsetzungen wurden in der Arbeit nachgegangen:

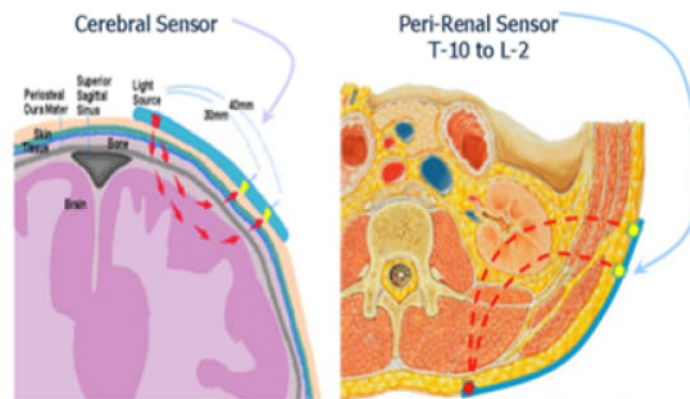
- Analyse des NIRS Monitoring in Bezug auf die Pathophysiologie der Gruppenpopulationen
- Analyse von NIRS „Events“ in Korrelation mit dem Outcome
- Analyse von NIRS Monitoring in Korrelation mit Laktat, SvO₂, LOS und intensivmedizinischer Versorgung
- Analyse von NIRS Monitoring während MUF und ACP. Ist das bizerebrale Monitoring notwendig?

1.4 Material und Einflussfaktoren

1.4.1 Forschungsinstrument: Near – Infrared Spectroscopy (Invos 5100)

Die Near – infrared spectroscopy (Invos 5100) ermöglicht eine nicht invasive Darstellung der Sauerstoffsättigungen und – änderungen, sowohl zerebral als auch somatisch. Es soll mit der regionalen Sauerstoffsättigung einen einfachen und sehr effizienten Indikator für ischämische Komplikationen zur Verfügung stellen und dadurch bei Sättigungsabfall die Möglichkeit der rechtzeitigen Intervention bieten.

Alle Atome und Moleküle reflektieren beziehungsweise absorbieren spezifische Wellenlängen des Lichtes. So auch das oxygenierte (O₂Hb) und das desoxygenierte (desoxyHb) Hämoglobin. Der zerebrale und somatische Oxymeter nutzen die Wellenlängen von 730 nm für die Absorption von desoxyHb und 810 nm für die Absorption von O₂Hb, um die regionale Sauerstoffsättigung zu messen.



Das Infrarotsignal wird zur Darstellung der zerebralen und renalen Mikrozirkulation genutzt. Hierfür werden die Sensoren epikutan über der rechten und linken fronto – temporalen Hemisphäre und eine über der Niere aufgeklebt. Ein so genannter Somasensor besteht aus einer Lichtquelle, sowie aus zwei Detektoren, die sich in unterschiedlichen Abständen von der Lichtquelle befinden, in 3 cm und 4 cm Abständen. Dadurch wird das Messen in zwei unterschiedlichen Tiefen ermöglicht. Von der Lichtquelle ausgehend durchdringen die Photonen die Haut, die Schädelkalotte, die Dura mata und das Gehirn beziehungsweise die Haut und das Körpergewebe, wobei einige von diesen Photonen zerstreut werden, andere werden reflektiert und treffen wieder auf die Detektoren. Die oberflächlich reflektierten Photonen, die auf den näheren (3cm entfernten) Detektor treffen werden von den Photonen, die auf den weiter entfernten Detektor mit 4 cm Abstand zur Lichtquelle auftreffen, subtrahiert, so dass nur die Absorption der Photonen im Hirngewebe bzw. in den tieferen Strukturen angegeben wird, der rSO_2 .



INVOS 5100 B, Pediatric Somasensors, Somanetics Covidien, Neustadt, Germany,
Das 4 Kanal Überwachungssystem der zerebralen und somatischen
Sauerstoffättigungsmessungen.



Die epikutanen Sensoren werden bilateral temporal für die zerebralen Messungen
und über der Flanke für die renalen, somatischen Messungen aufgebracht.

1.4.2 Herz – Lungen – Maschine

Die HLM übernimmt während einer Operation am offenen Herzen die extrakorporale Zirkulation und damit die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lunge.

Nach der Sternotomie wird die Aorta (seltener die Arteria femoralis) und anschließend die Vena cava inferior und superior bzw. rechtsatrial kanüliert. Das venöse Blut wird über ein Schlauchsystem in das Kardiotomiereservoir der HLM geleitet. Das Patientenblut gelangt in den Oxygenator, welcher die Gasaustauschfunktion der Lunge übernimmt. Das oxygenierte Blut, welches auch von Kohlendioxid eliminiert wurde, wird einer Rollerpumpe / Zentrifugalpumpe zugeführt, welche die Funktion des Herzens übernimmt. Dieses Blut gelangt über einen Wärmeaustauscher, der die Bluttemperatur absenken bzw. erwärmen kann, in die Aorta ascendens in den Patientenkreislauf zurück.

Da die Koronararterien während der Herzoperation nicht durchblutet sein dürfen, wird die Aortenwurzel mit der so genannten Aortenklemme abgeklemmt (Clamping). Um eine ischämische Schädigung des Herzmuskels zu verhindern, erfolgt die Kardioprotektion mittels einer eiskalten (4°C), kaliumreichen, kardioplegischen Lösung, welche über die Aortenwurzel in die Koronararterien infundiert wird.

Aufgrund der erheblichen Thrombogenität der Kunststoffleitungen der HLM muss die Gerinnungsfähigkeit des Patientenblutes abgesenkt werden. Dazu erhalten die Kinder ca. 300 IE. / kg Körpergewicht Heparin. Die Heparinwirkung wird über ACT, welche über 400 Sekunden liegen muss, kontrolliert.

Vor der Beendigung, dem so genannten „Off gehen“, der HLM wird die Körpertemperatur wieder auf physiologisches Niveau angehoben. Mit Erreichen einer Körpertemperatur von 36° C wird die Herz – Lungen – Maschine reduziert bis Herz

und Lunge die körpereigenen Funktionen ausreichend übernehmen. Anschließend wird die Heparinwirkung antagonisiert. Dies erfolgt über Protamin 400 IE. / kg Körpergewicht. Es ist eine ACT von 100 – 115 Sekunden anzustreben.

1.4.3 Temperatur

Während der Extrakorporalen Zirkulation kann die Patiententemperatur über den Wärmeaustauscher beeinflusst werden. Wird die Körperkerntemperatur des Patienten gesenkt, welche über eine rektale Temperatursonde überwacht wird, so wird auch der Metabolismus gesenkt und dadurch die Ischämietolaranz der Organe erhöht. Durch eine Erniedrigung der Körperkerntemperatur um 1°C kann den Sauerstoffverbrauch des Körpers um je 7 % vermindert werden [8]. Der zerebrale Sauerstoffbedarf wird durch das Absenken der Körpertemperatur auf 28°C um 50% reduziert [9]. Auch die Bluttemperatur wird über die HLM kontrolliert.

Grob werden verschiedene Hypothermiegrade unterschieden:

Leichte Hypothermie:	32°C – 37°C
Moderate Hypothermie:	26°C – 32°C
Tiefe Hypothermie:	18°C – 26°C
Profunde Hypothermie:	< 18°C

Neben der Protektion der Organe und der Reduzierung des Metabolismus wird durch die Hypothermie auch die Narkose verstärkt.

Vor der Beendigung der Extrakorporalen Zirkulation wird die Körperkerntemperatur wieder auf den Normalwert angehoben. Diese sollte > 36 °C betragen.

Während der Erwärmung der Körperkerntemperatur steigt der Metabolismus der Organe an. Demnach besteht ein höherer Sauerstoffbedarf, verglichen mit dem während der hypothermen Stoffwechsellage, mit der Folge einer Erhöhung der Sauerstoffextraktion aus dem Gewebe. Die regionalen Sauerstoffsättigungen sinken.

Mit Erreichen einer Körpertemperatur von 36° C wird die HLM reduziert bis Herz und Lunge die körpereigenen Funktionen ausreichend übernehmen.

1.4.4 Antegrade zerebrale Perfusion

Die bei sinkender Körperkerntemperatur geringere Ischämieempfindlichkeit macht man sich mit dem hypothermen Kreislaufstillstand (HCA) zunutze. Operationen, die am Aortenbogen durchgeführt werden, sind nur im Kreislaufstillstand oder mit ACP möglich. Bei Kreislaufstillstand sind die Organsysteme einer verminderten Sauerstoffversorgung ausgesetzt. Unter normothermen Bedingungen treten hypoxisch bedingte, meist irreversible Hirnschädigungen schon nach fünf Minuten zerebraler Minderperfusion auf [10]. Ende der 90er Jahre wurde der hypotherme Kreislaufstillstand um die Kombination der antegraden selektiven Hirnperfusion, unter andauerndem Zirkulationsstillstand der unteren Körperhälfte, erstmals erweitert. Schon 1991 zeigten Crittenden et al. experimentell die Möglichkeit der antegraden Hirnperfusion zur Neuroprotektion [11]. Die antegrade selektive Hirnperfusion erfolgt über die Kanülierung der Arteria subclavia oder des Truncus brachiocephalicus bei gleichzeitiger tiefer Hypothermie (18°C – 26°C) und Kühlung des Kopfes mit Eis, um die Neuroprotektion und den Sauerstoffbedarf des Gehirns weiter zu optimieren. Mit dieser Kanülierungs- und Perfusionstechnik wird die Hirnperfusion bei gleichzeitigem Kreislaufstillstand in der unteren Körperhälfte, den Extremitäten und den abdominalen Organen aufrechterhalten.

Der Operateur kanüliert den Truncus brachiocephalicus unilateral rechts. Von der HLM fließt das Blut antegrad direkt zu der rechten Gehirnhemisphäre. Wenn der

Circulus Willisi offen ist, geht man davon aus, dass über diesen die Sauerstoffversorgung und Perfusion von der rechten über die linke Hirnhälfte erfolgt.

1.4.5 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung gibt an, wie viel Prozent des gesamten Hämoglobins im Blut mit Sauerstoff beladen sind.

In unserer Studie wurde postoperativ die SvO₂ über den liegenden Zentralvenösen Katheter (ZVK) diskontinuierlich zu unseren definierten Zeitpunkten mittels Blutgasanalyse (BGA) bestimmt. Die SvO₂ dient der Beurteilung der Adäquatheit des kardiorespiratorischen Systems und der Therapiekontrolle, mit dem Ziel suffiziente Kreislaufverhältnisse zur ausreichenden Gewebsoxygenierung aufrechtzuerhalten.

1.4.6 Arterieller Laktatwert

Die Messung des arteriellen Laktatwertes ist eine etablierte Methode zur Beurteilung des kardiorespiratorischen Systems. Erhöhte Laktatwerte zeigen eine anaerobe Stoffwechsellage bzw. eine Gewebischämie an.

1.4.7 Modifizierte Ultrafiltration

Die Modifizierte Ultrafiltration wurde erstmals 1993 von M. Elliot aus dem Kinderkrankenhaus Great Ormond Street, London beschrieben [12]. Seit dieser Zeit hat die MUF aufgrund ihrer positiven Effekte, wie die Elimination vom überschüssigen Gewebewasser, breite Anwendung in der Kinderherzchirurgie gefunden [13].

Während der Extrakorporalen Zirkulation führt der Fremdkörperkontakt des Blutes zu pathophysiologischen Reaktionen des Organismus. Die akute unspezifische Entzündungsreaktion und damit die Ausschüttung von Interleukinen, Zytokinen, Komplementfaktoren etc. können Schädigungen an Organsystemen bis hin zum Systemic – Inflammatory – Response – Syndrome (SIRS) verursachen. Es ist bekannt, dass mit Hilfe der Modifizierten Ultrafiltration (MUF) einige dieser Substanzen aus dem Blut entfernt werden können. Neben der Elimination der oben genannten „toxischen“ Substanzen werden mit diesem Verfahren auch überschüssiges Gewebewasser und harnpflichtige Substanzen aus dem Blut entfernt [13].

Bei diesem Verfahren wird das arterielle Blut aus der Aortenkanüle retrograd entnommen, durchläuft die Passage des Hämofilters und gelangt zurück in den rechten Vorhof. Das sauerstoffreiche Blut bewirkt in den Pulmonalarterien eine Senkung des Pulmonalarteriellen Druckes (PAP). Der gefäßerweiternde Effekt des Sauerstoffes ist nur in der Lungenstrombahn vorhanden. Neben der Senkung des PAP und der Erhöhung des onkotischen Druckes und damit der Ödemrückbildung, kommt es zu einer Nachlastsenkung des rechten Ventrikels und zu einer Vorlastserhöhung des linken Ventrikels, was wiederum einen positiven Effekt auf das Schlagvolumen und des Herzzeitvolumen hat.

1.4.8 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die extrakorporale Membranoxygenierung stellt im vereinfachten Sinne eine spezielle Form der HLM da, welche in einem geschlossenen System eine Pumpe und einen Oxygenator beinhaltet und ein extrakorporales Organersatzverfahren darstellt. Die ECMO Therapie wird vor allem zur Behandlung schwerer respiratorischer und / oder kardialer Erkrankungen eingesetzt. Es ermöglicht die gleichzeitige Übernahme der respiratorischen und hämodynamischen Funktion.

1976 berichteten Bartlett et al. von dem Erfolg der extrakorporalen Membranoxygenierung bei einem Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz [14]. Seither wird ECMO bei einer Reihe verschiedener Indikationen eingesetzt, wie zum Beispiel zum präoperativen hämodynamischen Support, bei Low – cardiac – output – Syndrom nach kardiopulmonalem Bypass, nach plötzlicher Herzstillstand und zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation [15].

Es existieren verschiedene Formen der ECMO, wie zum Beispiel die Venö – Venöse ECMO (VV – ECMO) und die Venö – Arterielle ECMO (VA – ECMO). Das Blut wird hier aus großen Venen entnommen und das oxygenierte Blut wieder dem Körper zugeführt. Bei der VV – ECMO wird das oxygenierte Blut in die Vene geleitet und ist bei schwerstem Lungenversagen mit noch ausreichender Funktion des Herzens indiziert. Bei der VA – ECMO wird das oxygenierte Blut am Herzen vorbei in eine Arterie geleitet, so dass das Herz entlastet wird und dem Patienten, trotz schlechter Pumpfunktion des Herzens, eine ausreichende Perfusion des Körpers sichergestellt wird.

Das ECMO – System zeigt im Vergleich zur HLM weniger allgemeinsystemischen Entzündungsreaktionen und Hämolyse. Es kann zur Unterstützung des Herz – und Lungenkreislaufes für die Dauer von Tagen bis Wochen eingesetzt werden,

wohingegen die HLM nur für die Dauer von Stunden zum Einsatz kommen kann. Dennoch ist auch hier die Therapiedauer begrenzt. Zu den möglichen Komplikationen nach einer ECMO – Therapie gehören Blutungen, Infektionen, thrombembolische Komplikationen, Hämolyse, renale und neurologische Schäden und Luftembolien [16,17]. ECMO wird aufgrund der hohen technischen Anforderungen, Kosten und Komplikationsrisiken als Ultima Ratio gesehen.

1.5 Pathophysiologie der Herzvitien

1.5.1 Pathophysiologie biventrikulär azyanotischer Herzvitien

In unserer Studie werden die primär azyanotischen Herzfehler in Gruppe 1a zusammengefasst. Darunter sind kongenitale Vitien wie der Ventrikelseptum Defekt (VSD), Atriale Septum Defekt (ASD), Artrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) und Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVR) zu finden.

Azyanotische Herzfehler können durch einen Links – Rechts – Shunt auftreten. Diese Shunts, die oxygeniertes Blut dem desoxygenierten Blut beimengen gehen primär nicht mit einer Zyanose einher. Beim Links – Rechts – Shunt erfolgt eine vermehrte Lungendurchblutung auf Kosten des großen Kreislaufes. Daraus folgt eine Volumenbelastung des rechten Vorhofs, des rechten Ventrikels, des Lungenkreislaufes, sowie Widerstandserhöhungen und Gefäßveränderungen. Patienten präsentieren sich in milden Formen der Links – Rechts – Shunts mit Tachydyspnoe, Trinkschwäche und Gedeihstörungen. In extremen Ausprägungen mit großen Shuntvolumina von links nach rechts kann es zu einer Minderperfusion

von Organen, mit resultierender Anurie, Azidose und möglicher Ischämie der gastrointestinalen Organe kommen.

1.5.2 Pathophysiologie biventrikulär zyanotischer Herzvitien

In unserer Studie werden die biventrikulären zyanotischen Herzfehler in Gruppe 1b zusammengefasst. Darunter sind kongenitale Vitien wie Fallotsche Tetralogie (TOF), dextro – Transposition der großen Arterien (d-TGA) und Double outlet right ventricle (DORV) zu finden.

Herzfehler mit Rechts – Links – Shunts zeichnen sich durch eine Zyanose aus, die durch die (partielle) Umgehung des Lungenkreislaufes zustande kommt.

Die funktionell relevante pathologische Shuntverbindung zwischen dem rechten und dem linken Herzen und die Druckverhältnisse führen dazu, dass ungesättigtes Blut aus dem Pulmonalkreislauf in den Systemkreislauf gelangt. Diese Patienten können sich mit Zyanose bis hin zu der Entwicklung von Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel, sowie mit einer Polyglobulie bis hin zu der Entwicklung von thrombembolischen Ereignissen präsentieren. Ausmaß der Zyanose und der Hämodynamik variieren je nach Ausprägungsgrad des Vitiums.

1.5.3 Pathophysiologie univentrikulär zyanotischer Herzvitien

In unserer Studie werden die univentrikulären, zyanotischen Herzfehler in Gruppe 1c zusammengefasst. Darunter sind kongenitale Vitien wie Hypoplastisches

Linksherzsyndrom (HLHS), Pulmonalatresie mit einem kleinen rechten Ventrikel und unbalancierte AVSD zu finden.

Pulmonal – und Systemkreislauf werden bei den univentrikulären Herzvitien von nur einer funktionellen Herzkammer versorgt. Die Kammerscheidewand und / oder die Vorhofscheidewand ist entweder vollständig oder nur rudimentär angelegt. Beide Atrioventrikularklappen drainieren in die gemeinsame Kammer. Es kommt zu einer Durchmischung von sauerstoffreichem Blut und sauerstoffarmen Blut.

Diese univentrikulären Herzvitien werden zunächst palliativ behandelt. Langfristig sollen System – und Pulmonalkreislauf getrennt werden. Das univentrikuläre Herz soll das oxygenierte Blut pumpen, während die Lungendurchblutung passiv erfolgt, nur durch das Druckgefälle von Zentralvenösem Druck (ZVD) zu PAP. Voraussetzung dafür ist ein hoher Druck vor der Lunge und ein niedriger Druck dahinter, sowie ein möglichst niedriger pulmonalarterieller Widerstand.

Diese Herzvitien erfordern meist mehrere Operationen, um das System bestmöglich auf die geplante rekonstruktive Chirurgie vorzubereiten. Erst mit der letzten Operation, die ca. ab dem 18. – 24. Lebensmonat erfolgt, sind diese Patienten nicht mehr zyanotisch.

1.6 Hypothesen

1.6.1 Intraoperative Hypothesen

1.6.1.1 Die intraoperativen rSO₂ – Werte entsprechen der Physiologie der Herzvitien (n = 41)

1.6.1.2 Die rechten und linken zerebralen rSO₂ – Werte ergeben keinen signifikanten Unterschied, sowohl in Patienten mit ACP (n = 10), als auch in Patienten ohne ACP (n = 31)

Die ACP erfolgt über die Kanülierung der Arteria subclavia rechts oder des Truncus brachiocephalicus bei gleichzeitiger moderater bis tiefer Hypothermie. Der Abgang der linken Arteria Carotis muss aufgrund der Gefahr von Luftembolien während der Aortenbogenrekonstruktion abgeklemmt werden. Dadurch gibt es keinen antegraden Fluss zu der linken Gehirnhälfte. Man geht davon aus, dass die Perfusion der linken Hirnhälfte retrograd über den Cirkulus Wilisi erfolgt, so dass kein signifikanter Unterschied zwischen den rechten und linken zerebralen rSO₂ – Werten zu erwarten ist.

1.6.1.3 Während der ACP sinkt rSO₂ renal ab (n = 10)

Der Operateur klemmt intraoperativ die Aorta descendens während der ACP und der Aortenbogenrekonstruktion ab, um ein blutfreies Operationsfeld zu haben. Demzufolge sistiert der Blutfluss über die Aorta in die untere Körperhälfte, so dass mit einer Abnahme der renalen rSO₂ – Werte zu rechnen ist.

1.6.1.4 MUF führt nicht zu einer rSO₂ – Abnahme in Gehirn und Niere (n = 41)

Während MUF wird das arterielle Blut aus der Aortenkanüle retrograd entnommen, durchläuft die Passage des Hämofilters und gelangt zurück in den rechten Vorhof. Trotz diesen retrograden Flusses gehen wir nicht von einer Abnahme der rSO₂ – Werte aus, da durch dieses Verfahren überschüssiges Gewebwasser entfernt wird und das sauerstoffangereicherte Blut dem Körper wieder zugeführt wird.

1.6.2 Postoperative Hypothesen:

1.6.2.1 Intraoperative NIRS – „Events“ (rSO₂ < x%) korrelieren mit einem schlechteren postoperativen Outcome (n = 41)

Ein schlechteres Outcome ist in dieser Studie definiert als:

ECMO und / oder Tod

Wir möchten in dieser Studie versuchen NIRS „Events“ zu formulieren, welche das Risiko für ein schlechtes Outcome (verlängerte LOS, ICU Dauer, ECMO, Tod) erhöhen könnten. ECMO wird als ein sehr suboptimales Outcome gesehen. ECMO ist ein Therapieverfahren welches als Ultima Ratio angesehen wird, wenn die eigene kardio – und/oder respiratorische Funktion der Patienten nicht mehr aufrechterhalten werden kann und ein Organersatzverfahren notwendig wird.

1.6.2.2 Intraoperative NIRS – „Events“ (rSO₂ < x%) korrelieren mit einem längeren ICU Aufenthalt, beziehungsweise mit einer längeren LOS

1.6.2.3 Laktatwerte korrelieren mit einem schlechteren postoperativen Outcome (n = 41)

Arterielle Laktatwerte gelten bereits als anerkannte Parameter zur Risikostratifizierung des klinischen Outcomes der Patienten, welche in unserer Studie ECMO und / oder Tod sind.

1.6.2.4 Laktatwerte zeigen eine negative Korrelation mit rSO₂ – Werten (n = 41)

Um NIRS – „Events“ formulieren zu können, untersuchen wir die Korrelation der arteriellen Laktatwerte mit den rSO₂ – Werten. Wir gehen davon aus, dass niedrige rSO₂ – Werten mit hohen Laktatwerten einhergehen, welche eine anaerobe Stoffwechsellage anzeigen.

1.6.2.5 SvO₂ korreliert mit rSO₂ – Werten (n = 36)

SvO₂ – Werte gelten als eine anerkannte Methode zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Funktion. Wir gehen davon aus, dass die rSO₂ – Werte, gemessen mittels NIRS, mit den gemessenen SvO₂ – Werten korrelieren.

2 Methodik

2.1 Einschlusskriterien der Patienten

Zwischen August 2009 und Juli 2010 wurden 41 konsekutive Neugeborene und Säuglinge (Körpergewicht < 10kg, Alter < 1 Jahr) mit angeborenen Herzfehlern in die prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Studie mit eingeschlossen und unterzogen sich korrigierender oder palliativer Chirurgie mit der HLM.

Da das NIRS Monitoring, ein international anerkanntes Monitoring, in unserem Zentrum ein Routinemonitoring ist, wurde eine Genehmigung durch die Ethikkommission nicht notwendig. Allerdings wurde von allen Eltern die Zustimmung zur Teilnahme nach Information und Aufklärung über die Studie eingeholt.

2.2 Einteilungen der Gruppen nach Pathophysiologie und Operations – prozedere

Entsprechend dem Studiendesign und den aufgestellten Hypothesen ergeben sich unterschiedliche Gruppen innerhalb des Patientenkollektivs nach deren Pathophysiologie und dem Operations – Prozedere, wie die ACP. 19 Patienten hatten eine biventrikuläre Pathophysiologie ohne Zyanose, 13 hatten eine zyanotische, biventrikuläre Pathophysiologie mit Rechts – Links – Shunt und 9 Patienten hatten eine Single – Ventrikel Pathophysiologie. Zu dieser Gruppe zählten wir Neugeborene mit Ductus Botalli abhängigem systemischen Kreislauf, sowie Patienten mit Single Ventrikel und einem früheren systemisch – zu – Pulmonalarterien – Shunt oder einem pulmonalarteriellen Banding. 10 Patienten

erhielten intraoperativ selektive ACP während der chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion und bildeten eine weitere Gruppe unabhängig von der Physiologie.

2.3 Patientenzahlen

Gruppe 1a: biventrikulär azyanotisch	n = 19
Gruppe 1b: biventrikulär zyanotisch	n = 13
Gruppe 1c: univentrikulär zyanotisch	n = 9
Gruppe 2: Patienten aus Gruppen 1a-c, die intraoperativ ACP erhalten	n = 10
Gesamte Population	n = 41

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Messzeitpunkte

0	Baseline
1	Hautschnitt
2	Cardio-pulmonale Bypass on
3	Kühlung
4	ACP on (betrifft nur Gruppe 2)
5	ACP off (betrifft nur Gruppe 2)
6	Aortenklemme on
7	Aortenklemme off
8	Erwärmung
9	Cardio-pulmonale Bypass off
10	MUF on
11	MUF off
12	postoperativ 0 h
13	postoperativ 2 h
14	postoperativ 4 h
15	postoperativ 6 h
16	postoperativ 8 h
17	postoperativ 10 h
18	postoperativ 12 h
19	postoperativ 24 h/endpoint

2.4.2 Messparameter

Kontinuierlich werden rSO₂-Werte zerebral und renal gemessen. Zu den definierten Messzeitpunkten werden intermittierend die Körperkerntemperatur und die arteriellen Laktatwerte bestimmt. Zusätzlich zum postoperativen Monitoring wird die zentralvenöse Sättigung bestimmt.

2.5 Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte via Excel Tabelle. Jeder Patient erhielt eine Zeile mit den prä-, intra- und postoperativ gemessenen Parametern zu den 20 definierten Zeitpunkten.

3 Durchführung

3.1 Präoperatives Management

Ein Tag präoperativ wurden die rSO₂ – Werte zerebral und renal bestimmt, um jeweils die individuelle Baseline für jeden Patienten zu erhalten. Nach einer Ruhephase von ca. 30 Minuten wurden die regionalen Sauerstoffsättigungswerte kontinuierlich mittels NIRS für ca. 10 Minuten unter Raumluft aufgezeichnet und anschließend der Mittelwert dieser Sättigungen als Baseline bestimmt und festgelegt.

3.2 Intraoperatives Management

Am Tag der OP wurden die NIRS – Elektroden ebenfalls rechts und links zerebral, sowie rechts renal aufgeklebt und mit dem Gerät verbunden. Mit Beginn der OP und der am Tag zuvor definierten Baseline wurden von jedem Patienten kontinuierlich die rSO₂ – Werte aufgezeichnet. Die im Studienprotokoll definierten Messzeitpunkte wurden jeweils im Gerät als entsprechendes Ereignis markiert, so dass die rSO₂ – Werte zu den jeweiligen Ereignissen für die Auswertung zur Verfügung standen. Die Laktatwerte und die Temperaturen wurden zu diesen Messzeitpunkten bestimmt.

3.3 Postoperatives Management

Nach der OP kamen die Kinder auf die Kinderherzintensivstation. Dort wurden die kontinuierlichen NIRS – Messungen rechts zerebral und rechts renal fortgesetzt. Neben den Laktatwerten wurde nun noch die zentralvenöse Sättigung zu den definierten Messzeitpunkten bestimmt (zu den postoperativen Stunden 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24).

Anschließend wurden alle Parameter gemeinsam mit den rSO₂ – Werten für jeden Patienten in einer Excel – Tabelle dokumentiert.

3.4 Untersuchungen der Hypothesen:

Um die zuvor aufgestellten Hypothesen untersuchen und auswerten zu können wurden die rSO₂ – Werte der jeweiligen Gruppenpopulationen zu den definierten Zeitpunkten beschrieben.

Hypothese 1: Die intraoperativen rSO₂ – Werte entsprechen der Physiologie der Herzvitien:

rSO₂ zu den Zeitpunkten 1 – 11 für alle Gruppen 1a, 1b, 1c (n = 41)

Hypothese 2: Die rechten und linken zerebralen rSO₂ – Werte ergeben keinen signifikanten Unterschied, sowohl in Patienten mit ACP (n = 10), als auch in Patienten ohne ACP (n = 31)

rSO₂ zu den Zeitpunkten 1 – 11 für jeweils Gruppe 1 und 2 (n = 41)

Hypothese 3: Während ACP sinkt rSO₂ renal ab

rSO₂ während den Zeitpunkten 4 und 5 für Gruppe 2 (n = 10)

Hypothese 4: Die MUF führt nicht zu einer rSO₂ Abnahme in Gehirn und Niere:

rSO₂ während den Zeitpunkten 10 – 11 für die gesamte Population (n = 41)

Hypothese 5: Intraoperative NIRS – Events (rSO₂ < x%) korrelieren mit einem schlechteren postoperativen Outcome:

Ein schlechteres Outcome ist in dieser Studie definiert als:

ECMO und / oder Tod:

rSO₂ während den Zeitpunkten 0 – 19 für die gesamte Population in Korrelation zum Event (1 = Event vs. 0 = kein Event) (n = 41)

- Hypothese 6:** Intraoperative NIRS – Events ($rSO_2 < x\%$) korrelieren mit einem längeren ICU Aufenthalt, beziehungsweise mit einer längeren LOS rSO_2 während den Zeitpunkten 0 – 19 für die gesamte Population in Korrelation zur LOS / ICU – Aufenthalt) (n = 41)
- Hypothese 7:** Postoperative Laktatwerte korrelieren mit einem schlechteren postoperativen Outcome:
Laktatwerte während den Zeitpunkten 12 – 19 für die gesamte Population in Korrelation zum Event (1 = Event vs. 0 = kein Event) (n = 41)
- Hypothese 8:** Postoperative Laktatwerte zeigen eine negative Korrelation mit rSO_2 – Werten:
 rSO_2 und Laktat zu den Zeitpunkten 12 – 19 für die gesamte Population (n = 41)
- Hypothese 9:** Die postoperative SvO_2 korreliert mit rSO_2 :
 rSO_2 und SvO_2 zu den Zeitpunkten 12 – 19 für die gesamte Population (n = 36)

3.5 Statistisches Auswertverfahren und – methoden

Die elektronisch erfassten NIRS – Werte und die manuell erfassten Daten wurden für jeden Patienten und zu den 20 definierten Zeitpunkten in einer statistischen Datenbank registriert und analysiert. Student's – t – test, Pearson's Partial Correlations, ANCOVA (analysis of covariance) und Fisher's exact tests dienten den verschiedenen statistischen Analysen. Die Analysen und Grafiken wurden mittels SPSS 19,0 durchgeführt. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

Der Student's – t – Test diente der statistischen Analyse zur Korrelation von NIRS – Werten und Laktatwerten, sowie dem Vergleich zwischen Überlebenden und Nicht – Überlebenden gegenüber dem Outcome. Mittels Pearson's Partial Correlations untersuchten wir die Beziehungen zwischen NIRS – Werten, Laktatwerten oder der zentralvenösen Sauerstoffsättigung für jeden Patienten zu den definierten Zeitpunkten. Mithilfe des Pearson – Korrelationskoeffizienten (r) lässt sich dieser Zusammenhang beziffern: dieser Wert reicht von -1 bis 1, wobei $r = 0$ keinen Zusammenhang bedeutet, $r = -1$ eine negative Korrelation bedeutet und $r = 1$ eine positive Korrelation zeigt, welche umso stärker ist, je näher der Wert an 1 heranreicht. ANCOVA (analysis of covariance) diente der Untersuchung des Zusammenhanges von postoperativen Laktatwerten und „Event“ bzw. kein „Event“. Zur Analyse von „NIRS – cut – off – Werten“ und deren Beziehung zu unerwünschten Ereignissen in den Subgruppen wurde der Fisher's exact test verwendet.

4 Ergebnisse

Im Durchschnitt lag das Alter der Patienten zwischen 106 +/- 83 Tagen (5-360 Tage), das durchschnittliche Gewicht betrug 4,8 +/- 1,6 kg (2-8,3 kg). NIRS – Messungen, Körperkerntemperatur, arterielle und zentralvenöse Sauerstoffsättigung, sowie arterieller Laktatspiegel wurden erfolgreich bei allen Patienten zu den 20 definierten Zeitpunkten bis zu 24 Stunden postoperativ gemessen und dokumentiert.

Bei 33 Patienten wurde eine herzchirurgische biventrikuläre Korrektur erreicht, ohne verbleibende intrakardiale Shunts. Palliative Chirurgie, mit weiter bestehendem Rechts – Links – Shunt oder Mischblutzyklulation, erfolgte in 8 Single – Ventrikel Patienten. Die mittlere Dauer der ACP, welche 10 Patienten erhielten, betrug 48,9 +/- 27,3 Minuten.

Postoperativ erhielten 3 Patienten (7,3%) ECMO mit 0 Überlebenden. Weiter gab es 4 chirurgische Letalitäten (9,7%) an den postoperativen Tagen 2, 5, 6 und 13.

Zu den unerwünschten Ereignissen, wie ECMO und / oder Tod, kam es bei 4 Patienten.

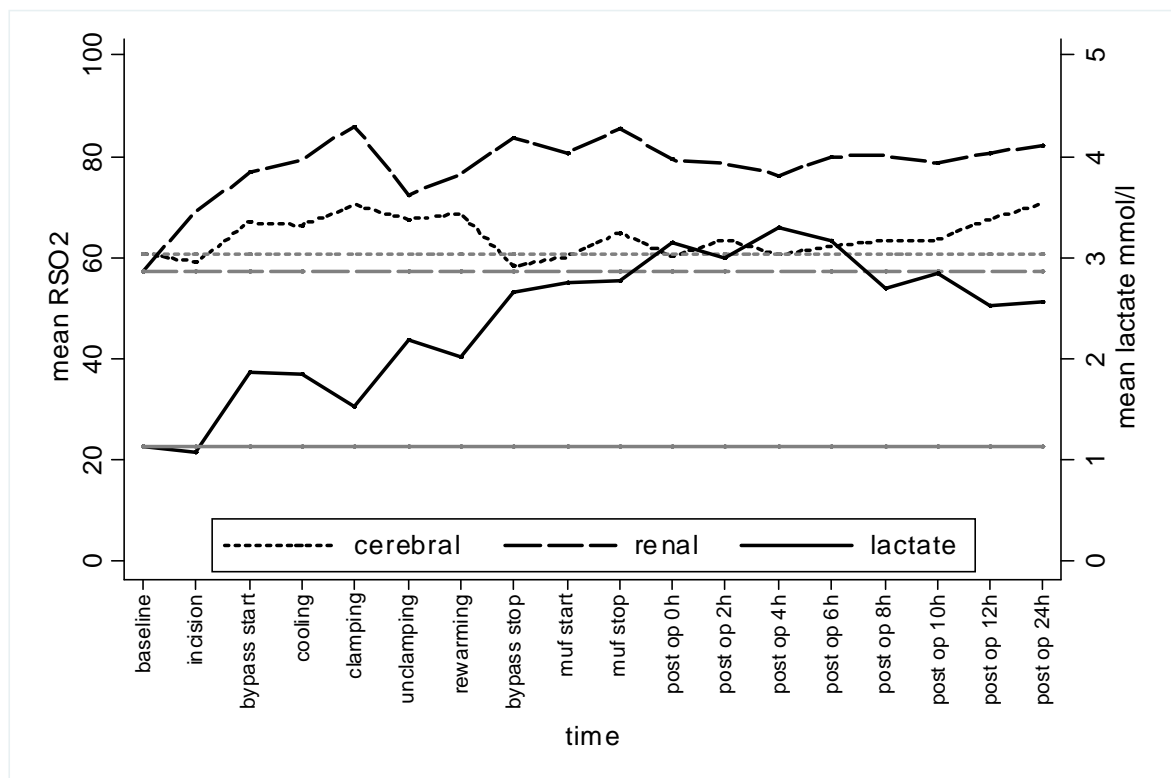
Tabelle 1: Die unterschiedlichen Herzfehler mit der durchgeführten Chirurgie und deren durchschnittliche NIRS – Baseline.

Diagnose	Prozedere	n	RC	LC	R
Gruppe 1a Azyanotisch biventrikulär		19	61% +/- 9%	60% +/- 9%	57% +/- 11%
ASD	Patch closure	2			
AVSD	2 Patch closure	2			
VSD	Patch closure	10			
Hypoplastic arch	Arch repair	1			
Hypoplastic arch/VSD	Arch repair/PAB	2			
Hypoplastic arch/AVSD	Arch repair/PAB	1			
TAPVR	Repair	1			
Gruppe 1b Zyanotisch biventrikulär		13	56% +/- 9%	57% +/- 8%	56% +/- 14%
Tetralogy of Fallot	Complete repair	8			
d-Transposition of great arteries	ASO	4			
DORV, d-TGA, hypoplastic arch	ASO/Arch repair/VSD closure	1			
Gruppe 1c Single Ventrikel		9	56% +/- 14%	58% +/- 15%	52% +/- 9%
Hypoplastic left heart complex	Norwood 1 Procedure	2			
Single ventricle	Comprehensive stage I+II	2			
Single ventricle Stage 1	Bidirectional Glenn	3			
Unbalanced AVSD/hypoplastic arch	Arch repair/PAB	1			
Pulmonary atresia/intact septum	BT shunt/atrial septectomy	1			

RC: rechts zerebral, LC: links zerebral, R: renal, ASD: Artriale Septumdefekt, AVSD: Atrioventrikuläre Septumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, PAB: Pulmonalarteriellles Banding, TAPVR: Totale Lungenvenenfehlöffnung, ASO: Arterielle Switch Operation, DORV: Double outlet right ventricle, TGA: Transposition der großen Arterien, BT: Blalock-Taussig.

Die Analyse der NIRS – Werte in Bezug auf die Pathophysiologie der Vitien zeigte in unserer Studie in der Gruppe 1a (biventrikulär azyanotisch) mittlere zerebrale rSO₂ – Werte von 60% +/- 9% (RC) und 61% +/- 9% (LC) und mittlere renale rSO₂ – Werte von 57% +/- 11%.

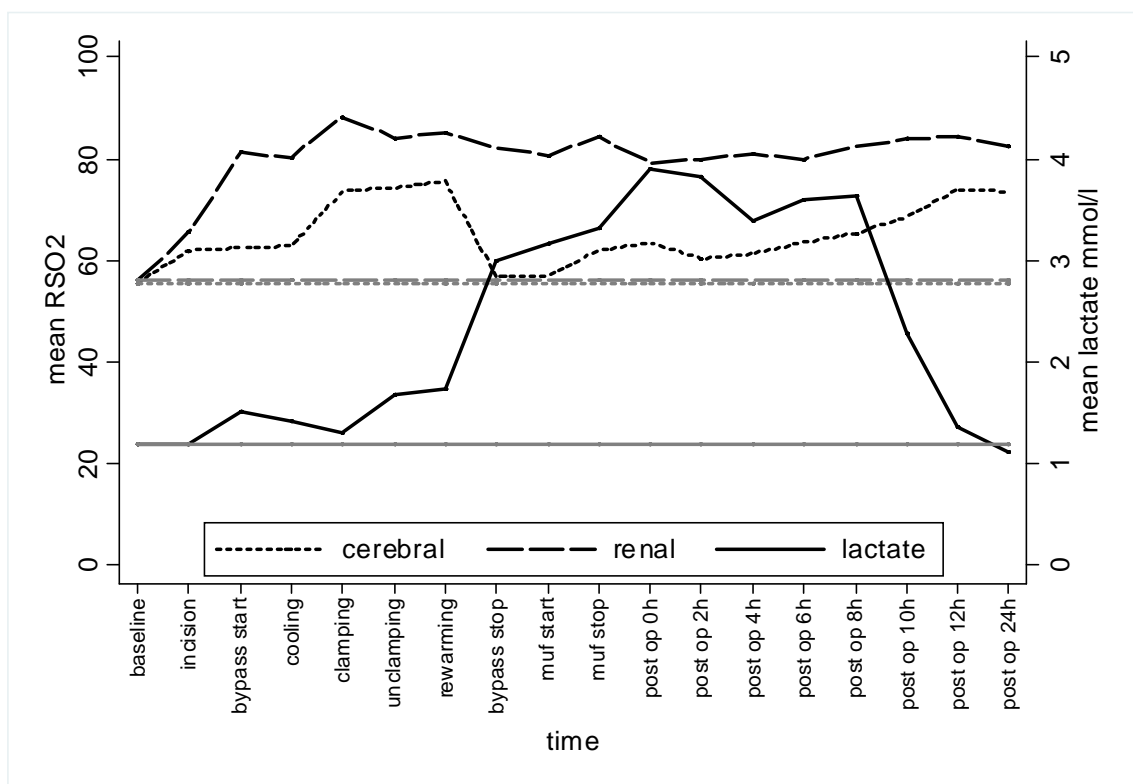
Abbildung 1: Perioperative mittlere renale und rechts zerebrale NIRS Messungen von der Baseline bis zu 24 Stunden postoperativ in der Gruppe 1a.



rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung; muf = modifizierte Ultrafiltration; post op = post-operativ; h = Stunden. Schwarze Kurven zeigen die aktuell gemessene NIRS Werte, graue Linien zeigen Mittelwerte.

Die Gruppe 1b (biventrikulär zyanotisch) kam im Mittel auf zerebrale rSO₂ – Werte von 56% +/- 9% (RC) und 57% +/- 8% (LC) und renale rSO₂ – Werte von 56% +/- 14%.

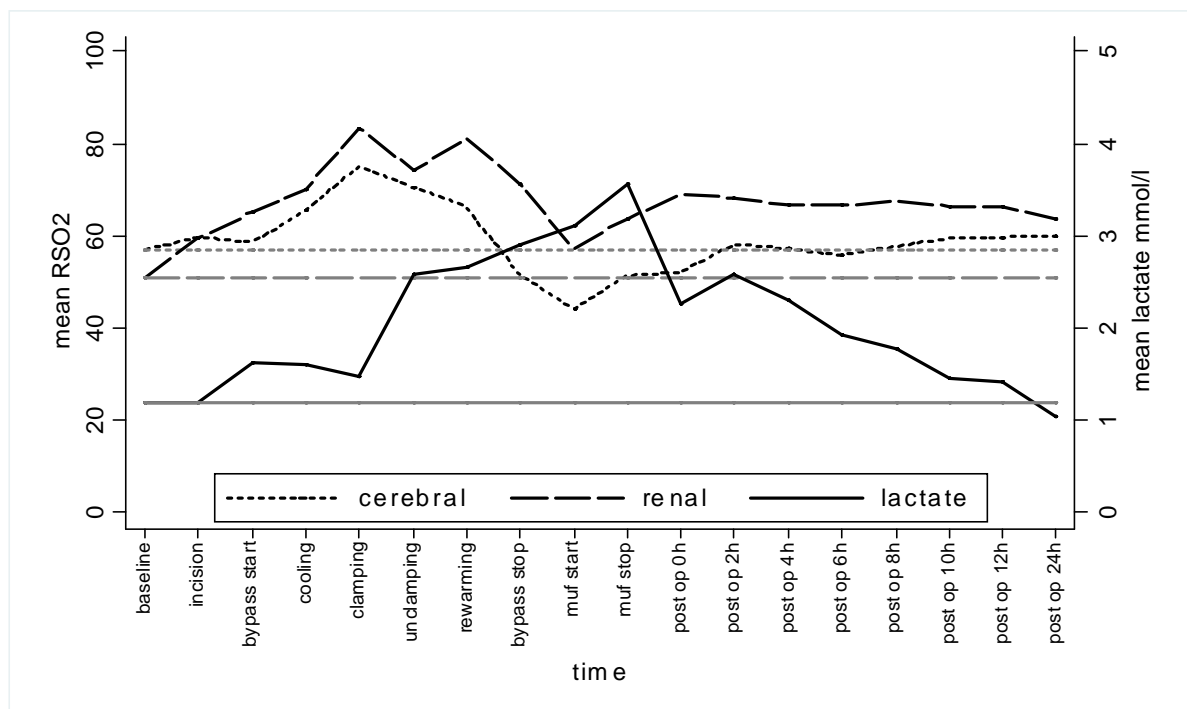
Abbildung 2: Perioperative mittlere renale und rechts zerebrale NIRS Messungen von der Baseline bis zu 24 Stunden postoperativ in der Gruppe 1b.



rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung; muf = modifizierte Ultrafiltration; post op = post-operativ; h = Stunden. Schwarze Kurven zeigen die aktuell gemessene NIRS Werte, graue Linien zeigen Mittelwerte.

In der Gruppe 1c (Single Ventrikel) ergaben die mittleren zerebralen rSO₂ – Werte 56% +/- 14% (RC) und 58% +/- 15% (LC) und mittlere renale rSO₂ – Werte von 52% +/- 9%.

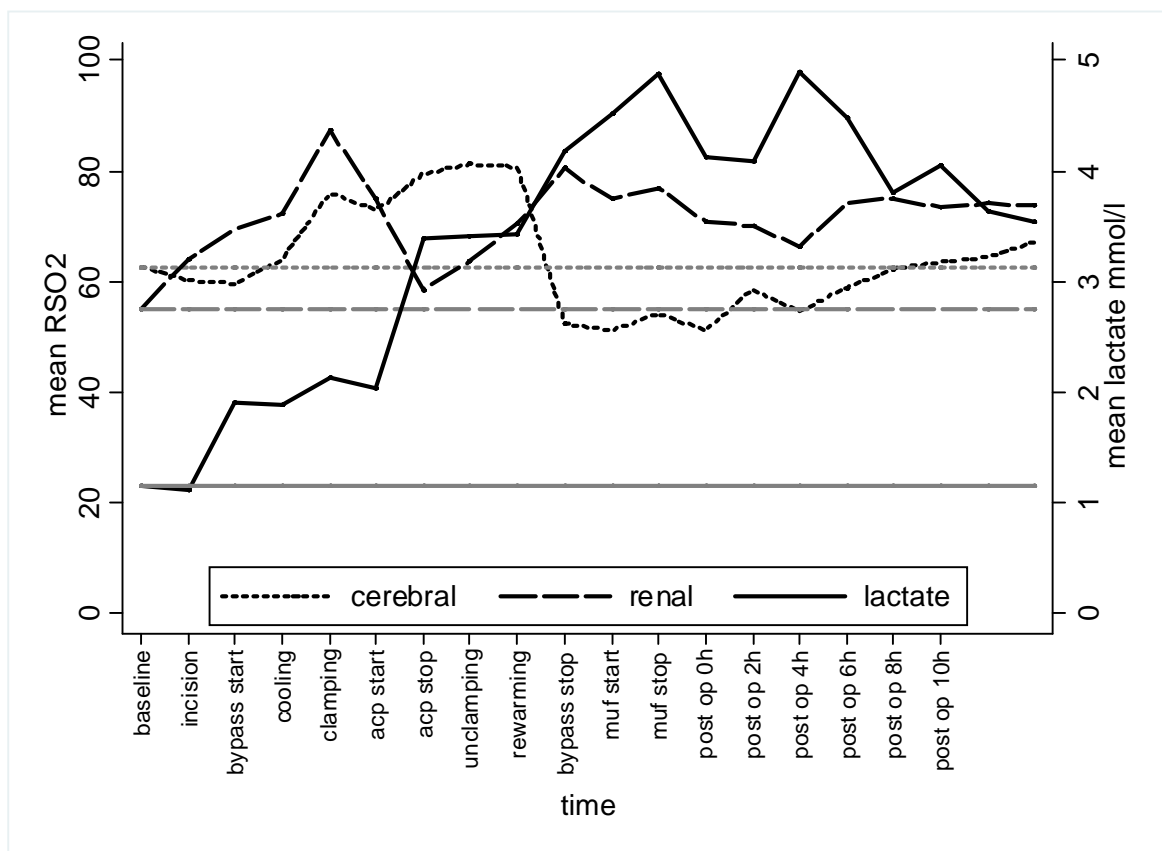
Abbildung 3: Perioperative mittlere renale und rechts zerebrale NIRS Messungen von der Baseline bis zu 24 Stunden postoperativ in der Gruppe 1c.



rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung; muf = modifizierte Ultrafiltration; post op = post-operativ; h = Stunden. Schwarze Kurven zeigen die aktuell gemessene NIRS Werte, graue Linien zeigen Mittelwerte.

In der Gruppe 2 (ACP) ergaben die mittleren zerebralen rSO₂ – Werte 64% +/- 13% (RC) und 63% +/- 113% (LC) und mittlere renale rSO₂ – Werte von 60% +/- 11%.

Abbildung 4: Perioperative mittlere renale und rechts zerebrale NIRS Messungen von der Baseline bis zu 24 Stunden postoperativ in der Gruppe 2.

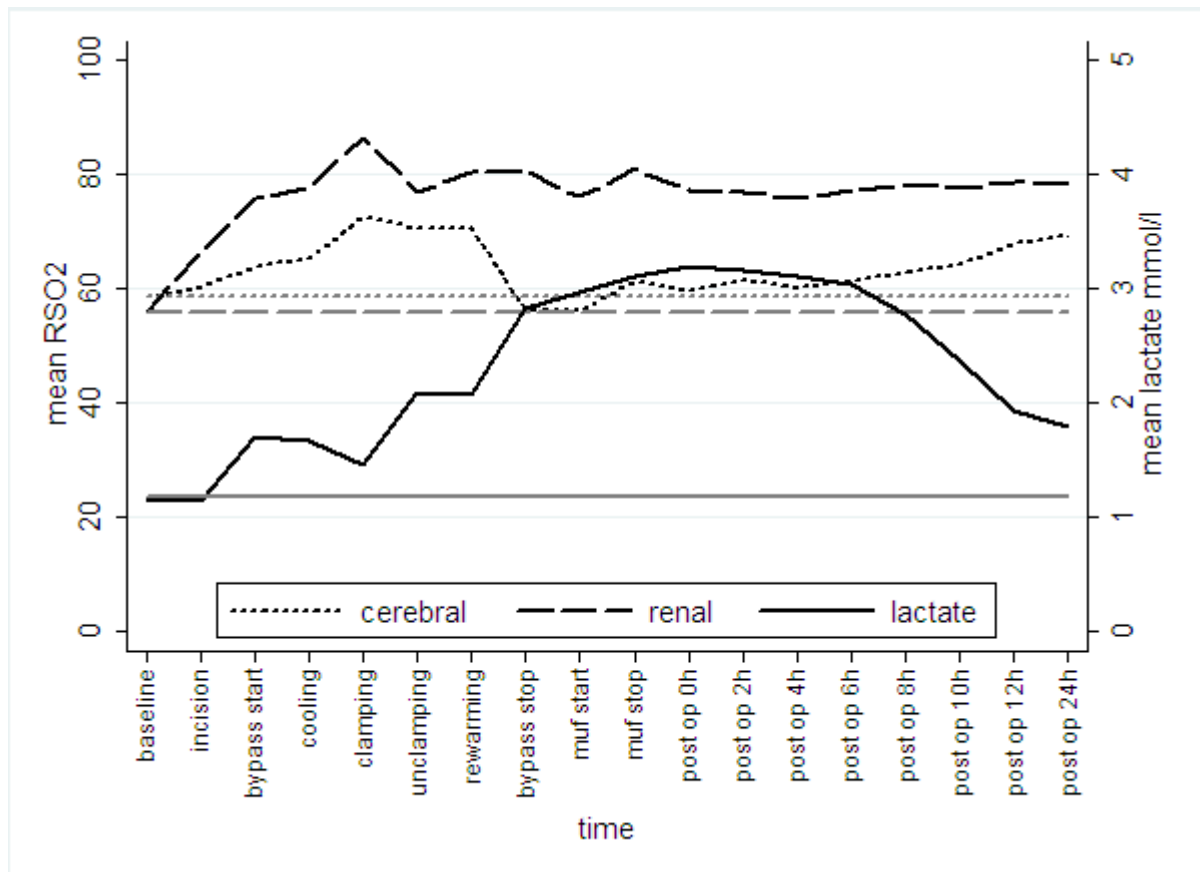


rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung; muf = modifizierte Ultrafiltration; post op = post-operativ; h = Stunden. Schwarze Kurven zeigen die aktuell gemessene NIRS Werte, graue Linien zeigen Mittelwerte.

Die Auswertungen zeigten, dass die durchschnittlichen renalen rSO₂ – Werte bei allen Patienten, während der HLM, durchweg höher waren als die präoperative Baseline. Dies zeigt, dass eine adäquate Perfusion der unteren Körperhälfte mit der HLM erreicht werden konnte, unabhängig von der Physiologie der Herzvitien. Nach herzchirurgischer, biventrikulärer Korrektur wurden höhere mittlere zerebrale rSO₂ – Werte, im Vergleich zur Baseline, gemessen. Es gab intraoperativ keinen Unterschied zwischen den gemessenen rechten und linken zerebralen rSO₂ – Werten. Dies konnten wir auch während der ACP (n = 10) feststellen, was vermutlich auf einen intakten Circulus Willisi zurückzuführen ist.

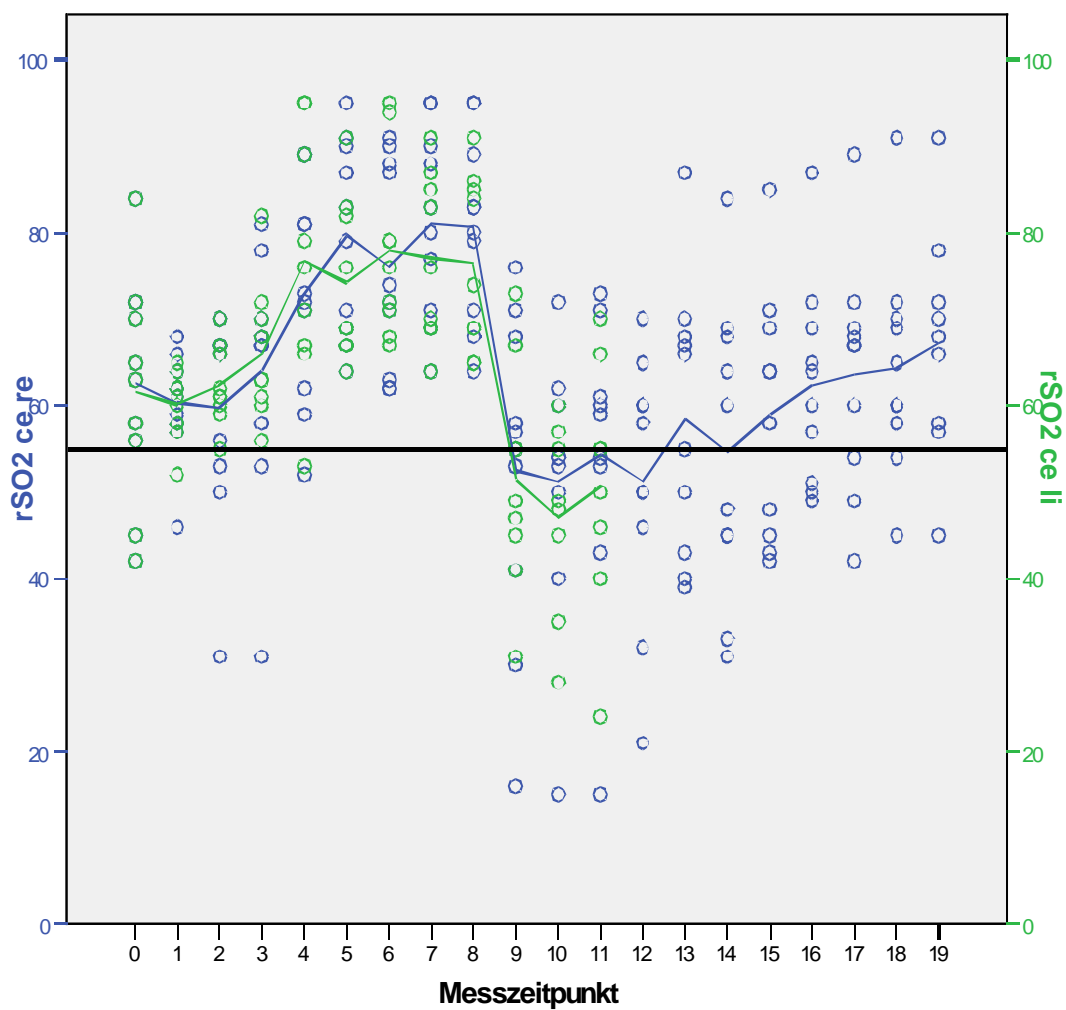
In der Subgruppenanalyse der Patienten, die ACP erhielten (n = 10) fielen die zerebralen NIRS – Werte während der Erwärmung unter die präoperative Baseline ab, mit ihrem Tiefpunkt am Ende der Bypasszeit. Es dauerte bis zu 8 h postoperativ bis die Werte wieder die Baseline erreichten. Während der Aortenbogenrekonstruktion und der ACP, wurde die Aorta descendens abgeklemmt und damit sistierte die Durchblutung der unteren Körperhälfte. In dieser Phase fielen die renalen NIRS – Werte von 75% +/- 18% im Mittel auf 59% +/- 29% (p = 0.159) ab, blieben aber stets oberhalb der Baseline, dank der moderaten bis tiefen Hypothermie der Körperkerntemperatur.

Abbildung 5: Perioperative mittlere renale und rechts zerebrale NIRS Messungen von der Baseline bis zu 24 h postoperativ in Gruppe 1 und 2.



rSO₂ = regionale Sauerstoffsättigung; muf = modifizierte Ultrafiltration; post op = post-operativ; h = Stunden. Schwarze Kurven zeigen die aktuell gemessene NIRS Werte, graue Linien zeigen Mittelwerte.

Abbildung 6: Perioperative rechts und links zerebrale rSO₂ – Werte in der Gruppe der Patienten, die ACP erhielten (Gruppe 2). Die rechts und links zerebralen NIRS – Messungen für die intraoperativen Zeitpunkte T0 bis T11 ergeben keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.933$).



rSO₂ ce re: regionale Sauerstoffsättigung zerebral rechts; rSO₂ ce li: regionale Sauerstoffsättigung zerebral links

Während MUF wird das sauerstoffreiche Blut retrograd aus der Aortenkanüle zur HLM geleitet und anschließend über die rechte Vorhofkanüle dem Körper wieder venös zugeführt. Nach Auswertung aller Patienten konnten wir zeigen, dass die renalen und zerebralen NIRS – Werte, trotz des retrograden Flusses, nicht sanken, sondern anstiegen von mittleren zerebralen rSO₂ – Werte von 56% +/- 14% auf 61% +/- 16% und mittleren renalen rSO₂ – Werte von 76% +/- 16% auf 81% +/- 14% (n = 41; p <0.001).

Tabelle 2: Mittlere zerebrale NIRS Werte während MUF:

	Mittelwert	N	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
T10 rSO ₂ ce re	55.95	40	14.164	2.239
T11 rSO ₂ ce re	61.28	40	16.383	2.590

p < 0.001

MUF = Modifizierte Ultrafiltration, T 10 = Beginn MUF; T 11 = Ende MUF; rSO₂ ce re = regionale Sauerstoffsättigung zerebral rechts; rSO₂ ce li = regionale Sauerstoffsättigung zerebral links

Tabelle 3: Mittlere renale NIRS Werte während MUF:

	Mittelwert	N	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
T10 rSO ₂ renal	75.93	40	15.618	2.469
T11 rSO ₂ renal	80.83	40	13.756	2.175

p < 0.001

MUF = Modifizierte Ultrafiltration, T 10 = Beginn MUF; T 11 = Ende MUF; rSO₂ renal = regionale Sauerstoffsättigung renal

In der Subgruppenanalyse der Gruppe 1b (zyanotische Patienten, die sich der biventrikulären Korrektur unterzogen, $n = 13$), änderte sich intraoperativ die Physiologie von zyanotisch zu azyanotisch nach Eröffnung der Aortenklemme. Dies zeigte sich in dem sofortigen Anstieg der renalen rSO_2 – Werte von im Mittel $73\% \pm 10\%$ auf $81\% \pm 11\%$ ($p=0.021$). Die mittleren rechten und linken zerebralen rSO_2 – Werte waren stets höher als die präoperative Baseline, stiegen nach der Eröffnung der Aortenklemme jedoch nicht signifikant an, von $65\% \pm 8\%$ auf $65\% \pm 10\%$; $p>0.7$), bis zu einigen Stunden postoperativ.

Der Fisher's exact test diente der Analyse des Risikos eines unerwünschten Ereignisses (Tod / ECMO) ($n = 4$), indem wir uns schrittweise so genannten "cutt-off-Punkten" der abnehmenden renalen und zerebralen NIRS – Werte näherten ($<50\%$, $<45\%$, $<40\%$, $<35\%$ $<30\%$). Dabei zeigte sich, dass zerebrale NIRS – Werte $<45\%$ signifikant mit dem Ereignis der Letalität korrelierten ($<45\%$, $p = 0,03$; $<40\%$, $p = 0,003$; $<35\%$, $p < 0,001$; $<30\%$, $p = 0,007$). Renale NIRS – Werte zeigten eine signifikante Korrelation bei Werten $< 40\%$ ($p = 0,019$).

Tabelle 4: Zerebrale rSO₂ – Werte <45% in Überlebenden und Nicht-Überlebenden

Zerebrale rSO₂ Werte < 45%

		tod		Gesamt
		,00	1,00	
zerebral45	,00	32	1	33
	1,00	5	3	8
Gesamt		37	4	41

p < 0,03

,00 = kein Event; 1,00 = Event

Tabelle 5: Renale rSO₂ – Werte <40% in Überlebenden und Nicht-Überlebenden

Renale rSO₂ Werte < 40%

		tod		Gesamt
		,00	1,00	
renal40	,00	32	1	33
	1,00	5	3	8
Gesamt		37	4	41

p < 0,019

,00 = kein Event; 1,00 = Event

Mittels Pearson's Partial Korrelationen wurde jeder einzelne Patient zu bestimmten Zeitpunkten analysiert, indem wir postoperative, arterielle Laktatwerte (mmol/l) und SvO₂ (%) mit den NIRS – Werten verglichen.

Postoperative zerebrale und renale NIRS – Werte zeigten mittlere bis starke Korrelationen mit der zentralvenösen Sättigung (r = 0,463, p < 0,001 und r = 0,643, p < 0,001).

Die kontinuierliche Auswertung der zerebralen und renalen NIRS – Werte von 0 – 24 Stunden postoperativ ergab nur eine schwach negative bis gar keine Korrelation mit

den gemessenen arteriellen Laktatwerten ($r = -0,277$, $p < 0,001$ und $r = 0,021$, $p = 0,719$). Betrachteten wir allerdings die NIRS – Werte und die Laktatwerte nicht im Kontinuum, so zeigte sich eine stark negative Korrelation zwischen zerebralen NIRS – Werten und Laktatwerten während der ersten 6 postoperativen Stunden und abnehmender negativer Korrelation zu den späteren Zeitpunkten (0h (= Ankunft auf ICU): $r = -0,493$, $p = 0,002$; 2h: $r = -0,337$, $p = 0,044$; 4h: $r = -0,631$, $p < 0,001$; 6h: $r = -0,419$, $p = 0,011$).

Bei 4 Patienten kam es zu den unerwünschten Outcome wie ECMO und / oder Tod. Um Aussagen über den prädiktiven Wert der niedrigeren NIRS – Level oder höhere Laktatwerte, bezogen auf das Outcome, tätigen zu können, verglichen wir die Ergebnisse zwischen Überlebenden ($n = 37$) und Nicht – Überlebenden ($n = 4$).

Wie auch in Tabelle 6 dargestellt ist, zeigten sich die mittleren zerebralen NIRS Werte in der Gruppe der Überlebenden signifikant höher als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ($65\% \pm 7\%$ versus $54\% \pm 7\%$; $p = 0,005$). Auch die mittleren renalen NIRS Werte zeigten diesen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenden und Nicht – Überlebenden ($77\% \pm 9\%$ versus $65\% \pm 15\%$; $p = 0,022$).

Tabelle 6: Vergleich zwischen den Überlebenden und den Nicht – Überlebenden.

Variable	Überlebende (n=37)		Nicht-Überlebende (n=4)		P (student's t-test)
	Mean	sd	Mean	sd	
Mean cerebral NIRS (%)	64.71	7.16	53.51	6.87	0.005
Mean renal NIRS (%)	77.27	9.49	64.66	15.01	0.022
Mean lactate (mmol/l)	2.01	0.82	4.77	3.57	<0.001
Peak lactate (mmol/l)	4.03	2.43	10.48	9.74	0.001
Mean SvO ₂ (%)	68.66	13.50	60.45	5.02	0.403
ICU (Tage)	6.43	5.34	5.75	3.30	0.805
LOS (Tage)	23.22	32.29	10.50	3.41	0.441

NIRS: Near – Infrared Spectroscopy, SvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung, ICU: Intensivstation, LOS: hospital length of stay/Krankenhausaufenthalt, sd: Standardabweichung.

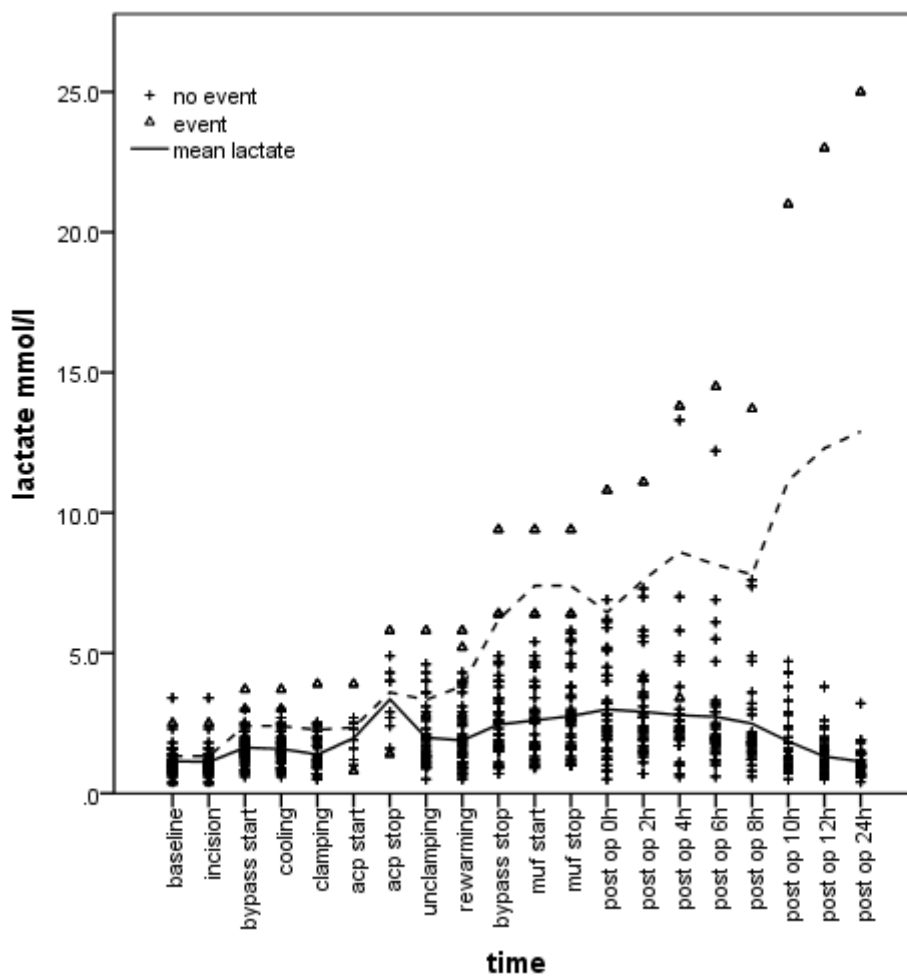
Die mittleren Laktatwerte lagen bei den Überlebenden mit 2.01mmol/l +/- 0.82mmol/l signifikant unter den Werten der Nicht – Überlebenden mit 4.77mmol/l +/- 3.57mmol/l (p < 0,001).

Diese Diskrepanz zwischen beiden Gruppen haben wir in der Abbildung 7 dargestellt, indem wir die postoperativen mittleren Laktatwerte (0 – 24 h) der Überlebenden 9.37mmol/l +/- 10.24mmol/l im Vergleich zu den Nicht – Überlebenden 2.27mmol/l +/- 1.21mmol/l (p <0,001) graphisch darstellten.

Während die Laktatwerte bei den Überlebenden postoperativ sanken, stiegen die Werte in der Gruppe der Nicht – Überlebenden um 0.9mmol/l (95%

Konfidenzintervall 0,375 – 1.433 mmol/l) zu jedem Messpunkt (0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 24 h post-operativ) kontinuierlich an.

Abbildung 7: Darstellung der mittleren arteriellen Laktatwerte bei Patienten mit (n = 4) und ohne (n = 37) ungewünschtem Outcome.



ACP = antegrade zerebrale Perfusion; muf = modifizierte Ultrafiltration; post op = post-operativ; h = Stunden.

Die LOS und die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung ergaben statistisch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenden und Nicht – Überlebenden. Aufgrund der Ereignisse wie ECMO und anschließendem Tod waren die Zeiten auf der ICU sogar kürzer.

Wohingegen die renalen NIRS – Werte unter den Überlebenden, die unter die 30% Schwelle sanken, einen längeren intensivmedizinischen Aufenthalt (12,3 Tage +/- 3 versus 5,9 Tage +/- 5,2, $p = 0,044$) prognostizierten. Diese niedrigen renalen NIRS – Werte korrelierten allerdings statisch nicht signifikant mit einem längeren Krankenhausaufenthalt.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass niedrigere zerebrale NIRS – Messungen unter 45% weder mit einer längeren LOS, noch mit einem längeren intensivmedizinischen Aufenthalt korrelieren.

5 Diskussion

Die Near – Infrared Spectroscopy ist ein zunehmend anerkanntes und hilfreiches nicht – invasives Monitoring in Ergänzung zur perioperativen Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Dennoch bleiben die Zuverlässigkeit, die Validität und die Reproduzierbarkeit in Bezug auf Ergebnisse und deren prognostischen Wert umstritten [1].

Von 41 Neugeborenen und Säuglingen, die sich einer Operation mit der HLM unterzogen, maßen wir die zerebralen und renalen NIRS – Werte, von der präoperativen Baseline, über intraoperatives kontinuierliches Monitoring, bis hin zu 24 Stunden postoperativ auf der Intensivstation. Zwischen den rechten und linken regionalen, zerebralen NIRS Messungen gab es pro Patient keinen Unterschied, was bei einer Standard – Aorta – ascendens – Kanülierung mit jeweils gleichem antegraden arteriellen Blutfluss über die Arteria carotis interna (n = 31) nicht überraschend scheint.

10 Patienten erhielten allerdings während der Aortenbogenrekonstruktion die selektive antegrade zerebrale Perfusion. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass der selektive Fluss über die rechte Arteria carotis interna auch eine ausreichende Perfusion der linken Gehirnhälfte sicherstellte. Während der 23 – 114 Minuten ACP maßen wir identische NIRS Werte für die zerebrale Perfusion der rechten und linken Gehirnhälften, was sowohl für einen intakten Circulus Willisii spricht, als auch für ausreichende Gefäßkollateralisierungen. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Andropoulos et al, die in einer Studie mit 20 Neugeborenen etwas niedrigere zerebrale, linksseitige Werte während der Aortenbogenrekonstruktion fanden (95% rechtsseitige NIRS – Werte versus 87% linksseitige, $p = 0,054$) [18]. Obwohl sie feststellten, dass die NIRS Messungen zwischen der linken und rechten Gehirnhälfte

vergleichbar sind, empfehlen sie dennoch weiterhin ein bifrontales Monitoring während der ACP [19]. Auf der Basis unserer Ergebnisse kommen wir zu der These, dass ein unilaterales zerebrales Monitoring ausreichend Informationen über die regionale zerebrale Perfusion liefert.

Patienten mit Single – Ventrikel – Physiologie und Patienten, die während der HLM ACP erhielten, zeigten Unterschiede in der regionalen, zerebralen und renalen Sauerstoffversorgung während und nach der Bypasszirkulation. Zu Beginn der HLM und mit der Abkühlung der Körperkerntemperatur kam es zur sofortigen renalen Vasodilatation mit resultierenden höheren regionalen, renalen Sauerstoffsättigungen. Wohingegen die regionalen, zerebralen Sauerstoffsättigungen diese NIRS Level erst mit einer zeitlichen Verzögerung erreichten. Am ehesten lassen sich diese Reaktionen, in Patienten mit chronischer Hypoxie, mit den inhärenten Unterschieden der regionalen, vaskulären Autoregulation erklären. Dennoch ist die Abnahme der zerebralen NIRS – Werte am Ende der ACP und während der Phase der Erwärmung überraschend, bei doch vermeintlich ausreichendem Fluss während der ACP [19]. Es dauerte bis zu 8 Stunden postoperativ, bis die zerebralen, regionalen Ausgangswerte wieder erreicht wurden. Eine Abnahme der zerebralen NIRS – Werte unmittelbar nach der HLM wurde bisher überwiegend in Patienten mit HLHS nach Norwood – Operation beschrieben [20,21]. Hoffman et al. interpretierten diese Abnahme der zerebralen rSO₂ – Werte als einen vorübergehenden Anstieg des zerebrovaskulären Widerstandes. Doch Phleps et al. beobachtete eine weniger stark ausgeprägte Abnahme der zerebralen NIRS Messungen bei Patienten mit HLHS nach einem Shunt vom rechten Ventrikel zur Arteria Pulmonalis, einem so genannten Sano – Shunt, im Vergleich zu denen mit einem Shunt von der Arteria subclavia zur Arteria pulmonalis, einem so genannten modifizierten Blalock – Taussing – Shunt. Sie

spekulierten, dass ein Steal – Effekt über den modifizierten Blalock – Taussing – Shunt mehr zu diesem abnormen zerebralen Blutfluss beitragen würde.

Die postoperative Abnahme der zerebralen Sauerstoffsättigungen wurde in unserer Studie in einer heterogenen Gruppe von Patienten beobachtet und kann nicht einzig und allein mit einem Shunt bezogenen Steal – Effekt korreliert werden. Mögliche Mechanismen, die diesen Effekt erklären könnten, wären der regionale Vasospasmus als eine direkte Wirkung der HLM, der Verlust der Autoregulation während der ACP mit der pH – stat – Methode, welche den zerebralen Fluss zur druckabhängiger Perfusion macht [22], das alpha – stat – Management vor und nach der ACP oder unzureichende und ungleichmäßige Hypothermie des Gehirns [23]. Khan et al empfehlen ein bilaterales, zerebrales Monitoring mittels NIRS als Leitfaden während der ACP und dem tiefen hypothermen Kreislaufstillstand, sowie zur Überwachung einer adäquaten Perfusion und der korrekten Platzierung der Kanülen [24].

Aus unserer Studie geht nicht hervor und es geht über den Rahmen unserer Untersuchungen hinaus, ob die zeitliche Verzögerung der zerebralen vaskulären Autoregulation, für eine relative kurze Zeit (Stunden) ein anatomisches Korrelat aufweisen kann oder etwaige klinische Konsequenzen haben wird. Dent et al zeigten neu aufgetretene zerebrale MRT Veränderungen in Patienten (n = 20) mit rSO₂ – Werten von <45% über eine Dauer von über 180 Minuten während der perioperativen Phase nach palliativer Norwood – OP (p = 0.029) [25].

Eine weitere Studie korrelierte die intraoperativ aufgezeichneten NIRS – Messungen mit postoperativen zerebralen MRT Befunden. Eine Abnahme der rSO₂ – Werte bei Patienten (n = 16) während der Aortenabklemmung korrelierte mit abnormalen zerebralen MRT Befunden (p = 0.008) [26]. Schwere Sauerstoffsättigungsabfälle während der HLM, detektiert von NIRS, korrelierten mit längeren

Krankenhausaufenthalten [27], sowie mit früher postoperativen neuropsychologischer Dysfunktion [28], selbst wenn die Sättigungsabfälle eine Dauer von 10 Minuten nicht überschritten. Um diese Erkenntnisse zu bestätigen oder zu widerlegen ist es notwendig neurokognitive Tests als Mitte – und Langzeit – Follow – up mit unseren Patienten durchzuführen.

Neurologische Dysfunktionen und Verhaltensauffälligkeiten sind ein Problem bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Creighton et al zeigten, dass 26% der Kinder, die im Neugeborenenalter eine kinderherzchirurgische OP erhielten, mit 5 Jahren einen IQ <85% hatten [29]. Grobmotorische Defizite beobachteten Majnemer et al in 49% der Kinder im Alter von 5 Jahren und feinmotorische Defizite in 39% [30]. In einer Studie von Toet et al gingen präoperative mediane rSO₂ – Werte <35% eines homogenen Patientenkollektivs mit niedrigeren rSO₂ – Werten bis zu 26 h postoperativ nach Arterieller Switch – OP einher [31]. Die anschließende Follow – up Studie mit den 30 – 36 Monate alten Patienten zeigte einen niedrigeren Entwicklungs – Scale im Bayley's – Test unter Patienten mit einer präoperativen zerebralen Baseline <35% gegenüber Patienten mit einer präoperativen zerebralen Baseline >35%. Simons et al untersuchten den prädiktiven Wert des NIRS Monitorings, indem sie in einer Follow – up Studie die neurokognitive Entwicklung von 26 Patienten zwei Jahre nach kinderherzchirurgischem Eingriff, mittels Bayley – III – Test, analysierten [32]. Lediglich Standardabweichungen in der rezeptiven Kommunikationsform der Patienten korrelierten signifikant mit intraoperativ gemessenem rSO₂ – Werten, wenn diese ein Tiefstpunkt von 40,2% erreichten. Weitere Assoziationen zwischen NIRS – Werten und der grob – und feinmotorischen Entwicklung, der expressiven Kommunikationsform und der kognitiven Entwicklung konnten nicht aufgezeigt werden. Mögliche Einflussfaktoren der neurokognitiven Entwicklung, wie die Dauer der Hospitalisation, die Dauer der intensivmedizinischen Versorgung,

Frühgeburtlichkeit und das Geburtsgewicht wurden ebenfalls untersucht und korrelierten in unterschiedlichem Maße mit dem Entwicklungsstand der Patienten. In einer Follow – up Studie beschrieb Hoffman et al. die neurologische Entwicklung von Patienten mit HLHS im Alter von 4 – 5 Jahren mittels dem Visual Motor Integration – Test (VMI). Verminderte Werte im VMI waren mit durchschnittlichen zerebralen rSO₂ – Werte < 55% in den 48 h postoperativ assoziiert ($p = 0.05$) [33].

Den Vorteil eines neurophysiologischen Monitorings in der Kinderherzchirurgie wurde in einer Studie mit 250 Patienten von Austin et al beschrieben. Zu dem neurophysiologischen Monitoring gehörten NIRS, die Elektroenzephalographie und der transkraniale Doppler – Ultraschall. Bei 7% der Patienten traten neurologische Spät komplikationen auf, bei denen zerebrale Perfusionsänderungen oder metabolische Änderungen nicht detektiert wurden. Bei 6% der Patienten kam es aufgrund der Detektion von zerebralen Perfusionsänderungen zu rechtzeitigen Interventionen. Dem gegenüber stehen 26% der Patienten mit neurologischen Spät komplikationen, bei denen Änderungen der zerebralen Perfusion durch das Monitoring detektiert wurden, diese aber keine Intervention erhielten [34].

Modifizierte Ultrafiltration wird zunehmend am Ende der HLM mit konventioneller Ultrafiltration eingesetzt und hat unter anderem eine Reduktion der Hämodilution, eine Verringerung von Gewebsödemen, von postoperativen Blutungen, von dem postoperativen Gebrauch von Blutprodukten, sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion, der Lungenfunktion und dadurch eine Reduktion der postoperativen Intubationszeiten zeigen können [35]. Bei diesem Verfahren wird oxygeniertes, arterielles Blut aus der arteriellen Kanüle retrograd entzogen und das Ultrafiltrat anschließend über die venöse Kanüle in den rechten Vorhof reperfundiert. Mögliche Mechanismen, welche für die positiven Effekte von MUF verantwortlich sein

können, beinhalten die Abnahme des Körperwassers und die Entfernung der Entzündungsmediatoren. Dennoch findet MUF nicht universell Verwendung und ist zum Teil sogar umstritten [36], aufgrund der Bedenken der längeren Exposition gegenüber der HLM, aufgrund des erhöhten Risikos von Lufteinschlüssen über die Aortenkanüle, der potenziell induzierten hämodynamischen Instabilität durch die Entfernung von Blut aus dem systemischen Kreislauf und aufgrund der Abnahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit, sowie der Abnahme der zerebralen gemischt – venösen Sauerstoffsättigung [37].

Zehnminütige MUF wurde bei allen unseren Patienten (n = 41) durchgeführt, ohne jegliche Anzeichen einer hämodynamischen Instabilität oder technischer Probleme mit der Aortenkanüle, welche einen Abbruch erfordert hätten. Während der MUF verminderten sich die zerebralen NIRS – Werte nicht. Ganz im Gegenteil konnten wir einen signifikanten Anstieg der zerebralen NIRS – Werte von 56 erhöht +/- 14% auf 61 +/- 16% ($p < 0,001$), so auch für die renalen NIRS – Werte, zeigen. Eine weitere Pilotstudie beschrieb die Änderungen der zerebralen NIRS – Werte, während der modifizierten Ultrafiltration, bei 5 Patienten im Alter von 1,1 – 6 Jahren mit azyanotischen, angeborenen Herzfehlern [38]. Während 10 – 19 Minuten MUF stiegen die zerebralen, regionalen Sauerstoffsättigungen mit Zunahme des pCO_2 an, der mittlere arterielle Blutdruck und der Hämatokrit stiegen ebenfalls an, wohingegen die zerebralen NIRS – Werte mit zunehmenden Flussraten der Ultrafiltration sanken.

Niedrigere zerebrale NIRS – Werte unter 45% und renale NIRS – Werte unter 40%, unabhängig vom Zeitpunkt, korrelieren in unserer Studie mit postoperativer Letalität. Nach unserem Kenntnisstand beschreibt nur eine weitere Studie die Korrelation zwischen niedrigen zerebralen NIRS – Werten und Letalität, nach palliativer Chirurgie von Single – Ventrikel ($p = 0,01$) [39]. Niedrigere renale NIRS – Werte unter

30% korrelierten mit einem längeren Intensivmedizinischen Aufenthalt. Hierzu fanden wir keine anderen Studien, welche mit unseren Ergebnissen übereinstimmen bzw. welche diese widerlegen könnten.

Postoperative zerebrale und renale NIRS – Werte korrelierten zwischenzeitlich stark mit der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Dies steht im Widerspruch zu zwei weiteren Studien, welche zeigten, dass Laktatwerte, nicht jedoch die zentral venöse Sättigung, als zuverlässige Prädiktoren für unerwünschte Ereignisse wie Krampfanfälle, Bewegungs – und Entwicklungsverzögerungen, Hirnatrophie, Herzstillstand, notfallmäßige Wiedereröffnung des Thorax und Tod, gelten [40,41]. Beide Studien kamen zu dem Schluss, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung keine valide Aussage über die Sauerstoffsättigung im Gewebe liefert, während Laktatwerte als Prädiktoren für das Outcome der zentralvenösen Sauerstoffsättigung überlegen waren [40,41].

Oliveira et al hingegen verglichen in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie das Outcome von Patienten im septischen Schock mit und ohne Monitoring der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Es zeigte sich eine höhere Überlebensrate in der Patientengruppe mit zielgerichteter Therapie nach dem gemessenen SvO₂ Wert, insbesondere unter den Patienten mit initialer SvO₂ <70%. Das Monitoring von SvO₂ kann besonders auch in Patienten mit HLHS die hohe Inzidenz von niedrigen SvO₂ – Werten aufdecken, bei gleichzeitig akzeptablen arteriellen und atrialen Druckwerten [42,43]. Invasive SvO₂ – Messungen bergen jedoch das Risiko von Infektionen, Blutung und thrombembolischen Ereignissen.

Korrelationen zwischen zerebralen rSO₂ – Werten und SvO₂, gemessen in der Vena cava superior, konnten bereits in früheren Studien gezeigt werden [44-49]. Kaufman et al. zeigte ebenfalls eine signifikante Korrelation von renalen oder abdominellen rSO₂ – Werte mit SvO₂ – Werten [50]. Stärkere Korrelationen zwischen SvO₂ –

Werten und multisite NIRS Monitoring, gegenüber dem alleinigen zerebralem oder somatischem NIRS Monitoring wurden von Hoffman et al. beschrieben. [51].

Das Monitoring des Laktatspiegels, gemessen im arteriellen Blut, wird häufig in der perioperativen Versorgung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt und dient als Surrogat für die globale Gewebsdurchblutung. Erhöhte Laktatspiegel, aufgrund einer anaeroben Stoffwechsellage, korrelierten mit einer erhöhten Morbidität und Letalität nach kongenitaler Herzchirurgie [52]. Nachteile, die dieses Monitoring der Laktatspiegel mit sich bringen, sind die invasive Art der Überwachung, die Blutproben, welche in unregelmäßigen Zeitabständen entnommen werden, der resultierende Blutverlust und das Infektionsrisiko [53]. Die Intervalle zwischen den Stichproben können zu einem Verlust von Informationen führen und akute Schübe einer noch subklinischen low – cardiac – output – Situation könnte verpasst oder zu spät erkannt werden [53].

In Betrachtung der zerebralen und renalen NIRS – Werte während der gesamten 24 postoperativen Stunden fanden wir nur eine schwache, negative Korrelation mit den Laktatwerten. Betrachteten wir allerdings jeden Zeitpunkt separat, so stellten wir fest, dass zerebrale rSO₂ – Werte eine starke negative Korrelation mit den arteriell gemessenen Laktatkonzentrationen zeigten. Die negative Korrelation zeigte sich bis zu 6 Stunden postoperativ und nahm in den darauf folgenden Stunden ab.

Bei einer heterogenen Patientenpopulation haben hingegen Kussman et al keinerlei Assoziationen zwischen rSO₂ – Werten <45% (totale Dauer bis maximal 72 Minuten) und Laktat, Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes, Dauer der Hospitalisation, Dauer der Intubation, sowie dem Cardiac Index und dem Pediatric Risk of Mortality III (PRSIM III) – Score feststellen können [54].

Chakravarti et al. bestimmten in einer prospektiven Studie mit 23 Kinder, die sich der korrigierenden Kinderherzchirurgie unterzogen, ausgeschlossen Patienten mit Single – Ventrikel – Physiologie und intrakardialen Shunts, neben den Laktatwerten auch die regionalen zerebralen, renalen, viszeralen und muskulären NIRS – Werte bis zu 24 h postoperativ [53].

Sie fanden in ihrer Studie heraus, dass die stärksten negativen Korrelationen zwischen Laktatwerten und zerebralen NIRS – Werten bestanden. Renale und zerebrale NIRS – Werte, die im Mittel $<65\%$ lagen, prognostizierten einen Laktatspiegel von $>3\text{mmol/l}$. Allerdings wurden zu diesen Ergebnissen keine klinischen Outcomes beschrieben und somit auch keine Interpretationen über höhere oder niedrigere Laktatspiegel in Bezug auf die NIRS – Werte beschrieben. In unserer Studie kam es bei 4 Patienten zu den unerwünschten Ereignissen (ECMO / Tod). Vergleicht man die Laktatwerte der Nicht – Überlebenden mit denen der Überlebenden, so zeigten sich signifikante Unterschiede ($9,37$ versus $2,27\text{mmol}$, $p < 0,001$). In der Gruppe der Nicht – Überlebenden stiegen die Laktatwerte um $0,9\text{mmol/l}$ zu jeder gemessenen Stunde (0, 2, 4, 6, 8,10,12 und 24 Stunden). Dem gegenüber steht, in der Gruppe der Überlebenden, die stetige Abnahme der Laktatwerte bis hin zu deren Normalisierung. Aus diesem Grund ist weder die initiale Laktatkonzentration, noch ein Peakwert der Laktatkonzentration ein zuverlässiger Indikator für das Nichtüberleben. Vielmehr ist der Trend der Laktatkonzentrationen zu beobachten und zu bewerten. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam es in einer Studie von Kalyanaraman et al. mit 129 Patienten, welche von der sog. „Lactime“ sprachen, das heißt, die Zeitdauer, in der der Laktatspiegel $>2\text{mmol/l}$. Kalyanaraman et al. beschrieben diese „Lactime“ als den stärksten Prädiktor für die Letalität [55].

Studienlimitationen zeigen sich in der gleichen Art des Monitorings bei allen Patienten, ohne Randomisierung und das Gegenüberstellen von zwei Gruppen mit und ohne NIRS Monitoring. Unsere Studie war nicht darauf ausgelegt die Effizienz oder Zuverlässigkeit des NIRS Monitorings mit einem anderen Monitoring zu vergleichen. Wir stellten keine Management Strategien oder Interventionsalgorithmen für das NIRS – Monitoring auf. Aus diesem Grund können wir auch keine Aussagen darüber tätigen, ob das NIRS – Monitoring und eine entsprechende Interventionsstrategie Einfluss auf das Outcome der Patienten liefern könnte. Die geringe Anzahl der Patienten kann dazu beigetragen haben, dass Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Ereignis von uns nicht erkannt wurden. Zudem wurden nur intra – und postoperative klinische Events wie ECMO und Tod mit so genannten NIRS „Events“ korreliert.

Die Patientenpopulation, die mit ihren regionalen, zerebralen NIRS – Werten unterhalb ihrer Baseline fiel und postoperativ mehrere Stunden brauchte bis sie diese wieder erreichten, unterzog sich in unserer Studie keiner neurokognitiven oder neuropsychologischen Untersuchung, auch wenn wir diese in einer Follow – up Studie planen.

Um die klinische Relevanz der intra – und / oder perioperativen NIRS – Messungen zu etablieren oder zu widerlegen ist es notwendig die Patienten mit höheren NIRS – Werten mit denen, die niedrigere NIRS – Werte hatten, zu vergleichen. So wird es für die zukünftige Follow – up Studie von Bedeutung sein, die rSO₂ – „Grenze“ zu identifizieren, welche mit neurokognitiven und Entwicklungsverzögerungen korreliert. Sind die perioperativ gemessenen NIRS – Werte unter Berücksichtigung der neuropsychologischen und sozialen Entwicklung zu korrelieren? Oder stehen sie sogar in Diskrepanz zu der Entwicklung dieser Patienten, so wären die Aussage und die Validität von NIRS doch sehr fragwürdig.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir keinen Unterschied zwischen den linken und rechten regionalen, zerebralen NIRS – Werten, sogar während ACP, feststellten, so dass ein bifrontales NIRS – Monitoring scheinbar überflüssig ist. Bei den Patienten, die eine ACP erhielten, fielen, während der Wiedererwärmung der Körpertemperatur, die zerebralen NIRS – Werte unterhalb der präoperativen Baseline ab und benötigte bis zu 8 Stunden postoperativ dieses Ausgangsniveau wieder zu erlangen. Die klinische Relevanz in Bezug auf die neurokognitive und neuropsychologische Entwicklung unserer Studienpopulation ist noch nicht bekannt. Am Ende der HLM kam es nach zehnminütiger MUF weder zu einer hämodynamischen Instabilität noch zu einem niedrigeren regionalen, zerebralen Blutfluss, gemessen mittels NIRS. Zerebrale NIRS – Werte unter 45% und renale NIRS – Werte unter 40%, zu einem beliebigen intra- oder postoperativen Zeitpunkt, korrelierten mit Letalität. Niedrigere renale NIRS – Werte unter 30% korrelierten mit einem längeren intensivmedizinischen Aufenthalt. Während der ersten 6 postoperativen Stunden zeigten die Laktatspiegel und die zerebralen NIRS – Werte eine negative Korrelation.

Die unerwünschten Ereignisse wie ECMO und Tod korrelierten mit einem Laktatspiegel von 9,3 mmol/l in den ersten 24 postoperativen Stunden. Zur perioperativen Beurteilung des kardialen Outputs wird NIRS in unserem Zentrum als ein ergänzendes Monitoring, neben den arteriellen Laktatwerten und SvO₂ Messungen, eingesetzt.

Werden geringe zerebrale und renale NIRS – Werte gemessen und eine unzureichende regionale Sauerstoffversorgung angezeigt, sollten therapeutische Maßnahmen zur Korrektur der ungünstigen hämodynamischen Situation eingeleitet

werden. Ob die therapeutischen Interventionen, basierend auf NIRS – Werten, tatsächlich zu einer Verbesserung des Outcomes der Patienten beitragen, bleibt abzuwarten.

7 Literaturverzeichnis

1. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG (2009) Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know — a systematic review of congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 137(1):154-159
2. Tweddell JS, Ghanayem NS, Hoffman GM (2010) Pro: NIRS is “standard of care” for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 13(1):44-50
3. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG (2010) Near Infrared Spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 13(1):51-54
4. Jobsis FF (1977) Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 198:1264-7
5. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT (1986) Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet.* 2: 1063-1066
6. Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC et al. (1992) Kinetics of cerebral deoxygenation during deep hypothermic circulatory arrest in neonates. *Anesthesiology.* 77: 656-661
7. Daubeney PEF, Smith DC, Pilkington SN, Janke E, Gareth AC, Smith DC et al (1998) Cerebral oxygenation during paediatric cardiac surgery: identification of vulnerable periods using near infrared spectroscopy. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 13: 370-377
8. Striebel HW (2009) Anästhesie in der Herzchirurgie. In: Striebel HW, Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. Schattauer, Stuttgart (7. Auflage, S 296-316)
9. Ehrlich MP, Fang WC (2002) Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg.* 73:191-197

10. Murdoch J, R Hall (1990) Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part I: the physiology of brain injury. *J Anesth.* 37(6): 663-671
11. Crittenden MD (1991) Brain protection during circulatory arrest. *Ann thorac surg.* 51(6):1348-1354
12. Elliot MJ (1993) Ultrafiltration and Modified Ultrafiltration in Paediatric open heart Operation. *Ann Thorac Surg.* 56:1518-1522
13. Gaynor JW (2003) Use of ultrafiltration during and after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 125:98-100
14. Bartlett RH, Gazzangia AB, Jefferies MR, et al (1976) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 22: 80-93
15. Booth KL, Roth SJ, Laussen PC et al (2004) Extracorporeal membrane oxygenation support of Fontan and bidirectional Glenn circulations. *Ann Thorac Surg.* 77:1341-1348
16. Chaturvedi RR, Macrae D, Brown KL, Schindler M, Smith EC, Davis KB, Cohen G, Tsang V, Elliot M, de Leval M, Gallivan S, Goldman AP (2004) Cardiac ECMO for biventricular hearts after paediatric open heart surgery. *Heart.* 90:545-551
17. Kumar STK, Zurakowski D, Dalton H, Talwar S, Allard-Picou A, Duebener LF, Sinha P, Moulick A (2010) Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: Factors influencing outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 140:330-336
18. Andropoulos DB, Stayer SA, McKenzie ED, Fraser CD Jr (2003) Regional low – flow perfusion provides comparable blood flow and oxygenation to both cerebral hemispheres during neonatal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 125(6):1712-1717

19. Fraser CD Jr, Andropoulos DB (2008) Principles of antegrade cerebral perfusion during arch reconstruction in newborn/infants. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 11:61-68
20. Phelps HM, Mahle WT, Kim D, Simsic JM, Kirshbom PM, Kanter KR, Maher KO (2009) Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg.* 87(5):1490-1494
21. Hoffmann GM, Stuth EA, Jaquiss RD, et al (2004) Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left syndrome using continuous cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 127(1):223-333
22. Henriksen L (1986) Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans: a study of cerebral flow response to changes in CO₂, O₂ and blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 6(3):366-378
23. Kern FH, Ungerleider RM, Schulmann SR, et al (1995) Comparing two strategies of cardiopulmonary bypass cooling on jugular venous oxygen saturation in neonates and infants. *Ann Thorac Surg.* 60(5):1198-1202
24. Khan MS, Fraser CD (2012) Neonatal brain protection in cardiac surgery and the role of intraoperative neuromonitoring. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* 3:114-119
25. Dent CL, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM, Glauser TA, Hallinan B, Pearl JM, Khoury PR, Kurth CD (2006) Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 131(1):190-197
26. McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, Perez M, Ward P, Glidden DV, Azakie A, Karl T, Miller SP (2007) Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke.* 38(Part 2):736-741

27. Slater JP, Guarino T, Stack J, et al (2009) Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 87(1):36-45
28. Yao FF, Tseng CA, Ho CA, Levin SK, Illner P (2004) Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 18(1): 552-558
29. Creighton DE, Robertson CM, Sauve RS, et al (2007) Neurocognitive functional, and health outcomes at 5 years of age for children after complex cardiac surgery at 6 weeks of age or younger. *Pediatrics.* 120 (3): e478-e486
30. Majenemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C (2006) Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open heart surgery. *J Pediatr.* 148 (1): 72-77
31. Toet MC, Flinterman A, van de Laar I, Vries JW, Bennink GBWE, Uiterwaal CSPM, van Bel F (2005) Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Exp Brain Res.* 165:343-350
32. Simons J, Sood ED, Derby CD, Pizarro C (2012) Predictive value of near – infrared spectroscopy on neurodevelopmental outcome after surgery for congenital heart disease in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 143:118-125
33. Hoffman GM, Mussatto KM, Brosing CL, Tweddell JS, Ghanayem NS (2008) Cerebral oxygenation and neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome. *Anesthesiology*
34. Austin EH, Edmonds HL, Auden AM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, Sowell MK, Cheppo CD, Corlett KM (1997) Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 114:707-717

35. Gaynor JW (2003) The effect of modified ultrafiltration on the post – operative course in patients with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 6:128-139
36. Williams GD, Ramamoorthy C, Chu L, et al (2006) Modified and conventional ultrafiltration during pediatric cardiac surgery: clinical outcomes compared. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 132(6): 1291-1298
37. Rodriguez RA, Ruel M, Broecker L, Cornel G (2005) High flow rates during modified ultrafiltration decrease cerebral blood flow velocity and venous oxygen saturation in infants. *Ann Thorac Surg.* 80(1):22-28
38. Medlin WM, Sistino JJ (2006) Cerebral oxygen saturation changes during modified ultrafiltration. *Perfusion.* 21(6):325-328
39. Fenton KN, Lessman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF (2007) Cerebral oxygen saturation does not normalize until after stage 2 single ventricle palliation. *Ann Thorac Surg.* 83(4): 1431- 1436
40. Duke T, Butt W, Soth M, et al (1997) Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 114(6):1042-1052
41. Trittenwein G, Nardi A, Pansi H, et al (2003) Verein zur Durchführung wissenschaftlicher Forschung auf dem Gebiet der Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin. Early postoperative prediction of cerebral damage after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 76(2):576-580
42. de Oliveira CF, de Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, Vaz FAC, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ (2008) ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 34:1065-1075

43. Hoffman GM, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, Mussatto KA, Litwin SB, Tweddell JS (2000) Venous saturation and the anaerobic threshold in neonates after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 70:1515-1521
44. Ranucci M, Isgrò G, de la Torre T, Romitti F, Conti D, Carlucci C (2008) Near – infrared spectroscopy correlates with continuous superior vena cava oxygen saturation in pediatric cardiac surgery patients. *Paediatr Anesth.* 18:1163-1169
45. Kirshbom PM, Forbess JM, Kogon BE et al (2007) Cerebral near infrared spectroscopy is a reliable marker of systemic perfusion in awake single ventricle children. *Pediatr Cardiol* 28:42-45
46. Nagdyman N, Fleck T, Barth S et al (2004) Relation of cerebral tissue oxygenation index to central venous oxygen saturation in children. *Intensive Care Med.* 30:468-471
47. McQuillen PS, Nishimoto MS, Bottrell CL et al (2007) Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: concordance and association with clinical variables. *Pediatr Crit Care Med.* 8:145-160
48. Weiss M, Dullenkopf A, Kolarova A et al (2005) Near – infrared spectroscopy cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation. *Paediatr Anaesth.* 15:102-109
49. Tortoriello TA, Stayer SA, Mott RA et al (2005) A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near – infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 15:459-503
50. Kaufman J et al (2008) Correlation of abdominal site near infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med.* 9(1):62-68

51. Hoffmann et al (2005) Perioperative perfusion assessed by somatic NIRS predicts postoperative renal dysfunction. *Anaesthesiology* 103:A1327
52. Basaran M, Sever K, Kafali E, et al (2006) Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 20(1):43-47
53. Chakravarti SB, Mittnacht AJC, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S (2009) Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 23(5):663-667
54. Kussman BD, Wypij D, DiNardo JA, Newburger JW, Mayer JE, del Nido PJ, Bacha EA, Pigula F, McGrath E, Laussen PC (2009) Cerebral oximetry during infant cardiac surgery: evaluation and relationship to early postoperative outcome. *Anesth Analg* 108:1122-1131
55. Kalyanaraman M, DeCampi WM, Campbell AI, et al (2008) Serial blood lactate levels as a predictor of mortality in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 8:285-288

8 Danksagung

Mein Dank gilt

An erster Stelle meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Ali Dodge – Khatami, für die anregenden Diskussionen und die ausgiebige und kompetente Betreuung meiner Studie.

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner, ärztlicher Leiter des Universitären Herzzentrums Hamburg und Doktorvater dieser Dissertation.

Frau Dr. Urda Gottschalk für die Betreuung und kompetente Unterstützung und den ärztlichen und pflegerischen Kollegen der Kinderherzintensivstation.

Frau Dr. rer. pol. Christine Gräfin zu Eulenburg für die Hilfe bei der Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse, sowie die freundliche Unterstützung bei allen Fragen zur Statistik.

Frau Dr. Ulrike Wendt für die Betreuung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Datenerhebung und den ärztlichen und pflegerischen Kollegen der Kinderkardiologie.

Herrn Dr. Matthias Göpfert und seinen ärztlichen und pflegerischen Kollegen von der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin für die reibungslose Durchführung der intraoperativen Datenerhebung und die freundliche Unterstützung.

Herrn Gerhard Stockinger und Herrn Robert Bergler, den Kardiotechnikern, für die freundliche Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft.

Allen Eltern der kleinen Patienten, die sich bereiterklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und sie so realisierbar gemacht haben.

Meinem Ehemann Ali Dodge – Khatami, meiner Familie und meinen Freunden für die richtige Mischung aus Ansporn und Kritik.

Insbesondere danke ich meinem liebevollen Ehemann für seinen fortwährenden und uneingeschränkten Beistand, seine geduldige Hilfe und Ermutigung bei dieser Arbeit, wie auch bei allem anderen, der mich stets sowohl menschlich als auch sachverständig unterstützt hat.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Jannika Dodge – Khatami, geb. Osse
geboren: 03.06.1985 in Göttingen
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet mit Prof. Dr. med. Ali Dodge – Khatami,
Kinderherzchirurg
Eltern: Dr. med Günter Osse, Pädiater und Neuropädiater
Birgit Ehling-Osse, Motopädin
Geschwister: Franziska Osse, geb. 01.08.1983, Betriebswirtin
Johannes Osse, geb. 24.06.1987, Studium
Maschinenbau

Schulbildung:

1991-1994: Albani – Grundschule, Göttingen
1995-1996: Luther – Orientierungsstufe, Göttingen
1997-2004: Theodor – Heuss – Gymnasium, Göttingen
06/2001 – 12/2001: Lycée Internationale de Valbonne,
Sophia Antipolis, Nizza
Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife, Abitur von 1,9

Ausbildung:

10/2006 Studium der Humanmedizin
Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
09/2008 1. Staatsexamen
08/2011 – 07/2012 Praktisches Jahr
voraussichtlich 10/2012: 2. Staatsexamen

03/2006 – 03/2007

Institut für berufliche Weiterbildung (IBW)
Fernstudium zur Ernährungsberaterin

Famulaturen:

05/2011 – 06/2011

Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
Zentrale Notaufnahme, Innere Medizin

04/2011 – 05/2011

Sick Children's Hospital, Toronto
Kardiologie

08/2010 – 09/2010

Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg
Pädiatrie

08/2009 – 09/2009

Praxis für Pädiatrie und Neuropädiatrie, Göttingen

Praktisches Jahr:

08/2011 – 12/2011

1. Terial: Universitätsklinikum Eppendorf,
Hamburg, Innere Medizin
Gastroenterologie, Kardiologie

12/2011 – 03/2012

2. Terial: Universitätsklinikum Eppendorf,
Hamburg, Chirurgie
Herzchirurgie, Unfallchirurgie, Allgemein –,
Viszeral – und Thoraxchirurgie

03/2012 – 07/2012

3. Terial: Universitätsklinikum Eppendorf,
Hamburg, Pädiatrie

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Jannika Dodge Khatami, versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Prognostic Value of Perioperative Near-Infrared Spectroscopy During Neonatal and Infant Congenital Heart Surgery for Adverse In-Hospital Clinical Events

World Journal for Pediatric and
Congenital Heart Surgery
3(2) 221-228
© The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2150135111426298
http://pch.sagepub.com



Jannika Dodge-Khatami, MS¹, Urda Gottschalk, MD²,
Christine Eulenburg, PhD³, Ulrike Wendt, MD²,
Clivia Schnegg, MD², Marcus Rebel, MD¹,
Hermann Reichensperner, MD, PhD¹, and
Ali Dodge-Khatami, MD, PhD¹

Abstract

Background: Perioperative monitoring with multisite near-infrared spectroscopy (NIRS) for congenital cardiac surgery with cardiopulmonary bypass may aid in predicting adverse clinical outcomes. **Methods:** Forty-one consecutive neonates and infants undergoing bypass were monitored with right + left cerebral and renal NIRS. Near-infrared spectroscopy and lactate were measured at 20 time points, from baseline 1 day preoperatively, during bypass and modified ultrafiltration (MUF; 10 minutes), until 24 hours postoperatively. Adverse events were extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)/death, prolonged intensive care unit (ICU) or length of hospital stay. **Results:** Perioperative mean renal NIRS remained higher than baseline ($n = 41$) as did cerebral NIRS in all undergoing biventricular repair. During bypass ($n = 41$), mean right and left cerebral NIRS were equal. During MUF, cerebral and renal NIRS values increased ($P < .001$). Cerebral NIRS and lactate inversely correlated during the first six postoperative hours. Extracorporeal membrane oxygenation /death occurred in four patients, correlating with cerebral and renal NIRS below 45% ($P = .030$) and 40% ($P = .019$) at anytime, respectively, and with mean lactate levels >9.3 mmol/L in the first postoperative 24 hours ($P < .001$). Among survivors, renal NIRS below 30% at any time predicted a longer ICU stay. **Conclusions:** At bypass conclusion, 10 minutes of MUF does not adversely affect cerebral or renal NIRS. Left and right cerebral NIRS are equal, so that biparietal cerebral NIRS monitoring is probably not warranted. Perioperative cerebral and renal NIRS readings, respectively, below 45% and 40% correlate with ECMO/death and renal NIRS below 30% with prolonged ICU stay. Cerebral NIRS and lactate levels showed a strong inverse correlation during the first six postoperative hours.

Keywords

congenital heart surgery, cardiopulmonary bypass, outcomes, pathophysiology

Submitted June 27, 2011; Accepted September 20, 2011.

Presented at the Third Scientific Meeting of the World Society for Pediatric and Congenital Heart Surgery, Istanbul, Turkey; June 23, 2011.

Introduction

Near-infrared spectroscopy (NIRS) allows noninvasive monitoring of regional oxygen tissue saturation (rSO₂) and gives an indication of perfusion distribution between the cerebral and renal (somatic) beds.¹⁻³ In situations with inadequate oxygen delivery, such as may be encountered pre-, intra- or postoperatively for the treatment of patients with congenital heart disease, early detection may allow for successful intervention to correct the hemodynamic situation and hopefully improve

¹ Division of Congenital Cardiovascular Surgery, University Heart Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

² Division of Pediatric Cardiology, University Heart Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³ Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Corresponding Author:

Ali Dodge-Khatami, Division of Congenital Cardiovascular Surgery, University Heart Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany
Email: a.dodge-khatami@uke.de

Abbreviations and Acronyms

ACP	antegrade cerebral perfusion
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
HLHS	hypoplastic left heart syndrome
ICU	intensive care unit
MUF	modified ultrafiltration
NIRS	near-infrared spectroscopy

regional and global oxygen delivery,² although this has not been proven to date. While NIRS technology is becoming more routine in the noninvasive and real-time assessment of cardiac output in perioperative congenital cardiac surgery in many centers, its objective relevance is still being challenged, since validation of the normal NIRS values or fluctuations thereunto pertaining, and their corresponding impact on clinical outcomes is sparsely documented.

We hypothesized that perioperative NIRS readings could provide prognostic information with regard to eventual adverse clinical events (extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]/death) or predict prolonged intensive care unit (ICU) or hospital length of stay in survivors. Furthermore, we sought to study the variation in NIRS readings through the influence of cardiopulmonary bypass and modified ultrafiltration (MUF). Finally, more established perioperative monitoring methods including arterial blood lactate levels and deep venous oxygen saturations (SvO₂) are routinely used in the care for our patients with congenital heart disease. We aimed at studying correlations between these methods and multisite NIRS readings and their eventual significance on clinical outcome.

Materials and Methods

Since NIRS monitoring is a routine care at our institution, local ethics committee approval was unnecessary. However, the Institutional Review Board approved the study and informed consent to participate was obtained from all parents. Between August 2009 and July 2010, 41 consecutive neonates and small infants (body weight <10 kg, age < 1 year) with congenital cardiac defects underwent protocol corrective or palliative surgery with cardiopulmonary bypass and were prospectively enrolled in the study without randomization. Nineteen patients had biventricular physiology without cyanosis, 13 had cyanotic biventricular physiology and right-to-left shunting, and 9 had single-ventricle physiology. This group included neonates with ductal-dependent systemic circulation and other single-ventricle patients with prior systemic-to-pulmonary artery shunt or pulmonary artery banding. Independently of defect physiology, 10 patients underwent bypass surgery using protocol antegrade cerebral perfusion (ACP) during the phase of aortic arch reconstruction.

Near-infrared spectroscopy monitoring was performed using probes applied on the patients' forehead for cerebral (left and right) and over the right flank for renal (somatic) regional oxygen saturation measurements. The probes were

monitored by an approved device (INVOS 5100 B, Pediatric Somasensors; Somanetics Covidien, Neustadt, Germany) and calibrated at 2-second intervals. Measurements were performed at baseline one day preoperatively in alert patients without supplementary oxygen and after a calm period of 30 minutes, and at 19 intra- and postoperative time points, ranging from skin incision, start of cardiopulmonary bypass, start of cooling, aortic cross-clamping, start of ACP (n = 10), end of ACP (n = 10), aortic unclamping, start of rewarming, end of bypass, start of MUF, end of MUF, postoperative hour zero (arrival on the ICU), and postoperative times 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours.

Corrective or palliative surgery was performed using cardiopulmonary bypass protocol (n = 41), using full-flow and moderate hypothermia (30°C-32°C). Alpha-stat strategy was used in all cases during cooling and rewarming when running above 28°C. In cases using ACP (n = 10), arterial cannulation was performed to a previously sutured Goretex (Gore, Flagstaff, Arizona) graft to the innominate artery, with cooling to 26°C, ice packs on the head, and ACP flows of 50 mL/kg per min and a minimum right radial pressure reading of 50 mm Hg. The ACP phase was performed using pH-stat perfusion strategy. At completion of bypass, MUF was performed in all patients for 10 minutes, using the right atrial venous cannula as the inflow for oxygenated blood and the aortic cannula as the outflow draining oxygenated blood from the patient's head and neck vessels.

On the ICU, all patients received standardized cardiorespiratory monitoring for perioperative care. Noninvasive monitoring included continuous electrocardiogram, temperature, and pulse oximetry in the lower extremity for arterial oxygen saturation. Blood pressure and deep venous saturations were monitored via femoral vessel catheters which were placed during induction of anesthesia. Core temperature using a rectal probe and blood pressures were recorded at the time points corresponding to the NIRS readings, as were venous and arterial blood gases (Radiometer ABL, Copenhagen, Denmark) including arterial lactate levels.

Statistical Analysis

Electronically captured NIRS values and manually recorded data were registered in a local statistical database. Continuous data are reported as mean ± standard deviation. Each patient's data were analyzed at the previously defined 20 time points. Detailed statistical analysis consisted of Student *t* test for paired data to compare NIRS or lactate levels within individual patients at different time points. Associations between NIRS values and lactate levels or deep venous saturations over time were tested using Pearson partial correlations, adjusted for individuals and time points. An analysis of covariance was used to detect differences between survivors and nonsurvivors with regard to postoperative lactate levels. With Fisher exact tests, associations between subgroups of NIRS values according to different cutoff values and unfavorable events were tested. The two-sample Student *t* test was used to compare

Table 1. Cardiac Defects, Operations Performed, and Mean Baseline rSO₂ Values

Diagnosis	Procedure	n	RC	LC	R
Acyanotic biventricular		19	61% ± 9%	60% ± 9%	57% ± 11%
ASD	Patch closure	2			
AVSD	2-Patch closure	2			
VSD	Patch closure	10			
Hypoplastic arch	Arch repair	1			
Hypoplastic arch/VSD	Arch repair/PAB	2			
Hypoplastic arch/AVSD	Arch repair/PAB	1			
TAPVR	Repair	1			
Cyanotic biventricular		13	56% ± 9%	57% ± 8%	56% ± 14%
Tetralogy of Fallot	Complete repair	8			
D-Transposition of great arteries	ASO	4			
DORV, D-TGA, hypoplastic arch	ASO/arch repair/VSD closure	1			
Single ventricle		9	56% ± 14%	58% ± 15%	52% ± 9%
Hypoplastic left heart complex	Norwood I procedure	2			
Single ventricle	Comprehensive stages I + II	2			
Single ventricle Stage I	Bidirectional Glenn	3			
Unbalanced AVSD/hypoplastic arch	Arch repair/PAB	1			
Pulmonary atresia/intact septum	BT shunt/atrial septectomy	1			

Abbreviations: RC, right cerebral; LC, left cerebral; R, renal; ASD, atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; VSD, ventricular septal defect; PAB, pulmonary artery banding; TAPVR, total anomalous pulmonary venous return; ASO, arterial switch operation; DORV, double outlet right ventricle; TGA, transposition of the great arteries, BT, Blalock–Taussig.

survivors and nonsurvivors with respect to continuous outcomes. Statistical analysis and graphics were performed using SPSS 19.0. *P* values <.05 were considered statistically significant.

Results

The mean age at operation was 106 ± 83 days (range 5–360 days), and the mean weight at operation was 4.8 ± 1.6 kg (range 2–8.3 kg). Near-infrared spectroscopy recordings, core temperature, arterial and deep venous oxygen saturations, and arterial lactate levels were successfully measured in all patients at the 20 time frames up to 24 hours postoperatively. Biventricular repair without intracardiac shunting was achieved in 33 procedures, and 8 single-ventricle patients underwent palliation resulting in ongoing mixing or right-to-left shunting. The mean duration of ACP in 10 patients was 48.9 ± 27.3 minutes.

Postoperative ECMO was required in three patients (7.3%), all of which expired. There were four surgical mortalities at 2, 5, 6, and 13 days (9.7%) postoperatively. One patient with D-transposition and an uneventful arterial switch had massive intratracheal bleeding prior to chest closure, required respiratory ECMO for hypoxia and bilateral lung whiteout but developed an intracerebral bleed after five days, leading to ECMO discontinuation and death. One patient with Shone complex underwent two balloon dilatations of a stenotic aortic valve and one of the mitral valve and foramen ovale, subsequently requiring conversion to a Norwood procedure with postoperative ECMO. After 3 days of ECMO support, a sudden system shutdown occurred due to machine technical failure requiring prolonged resuscitation prior to renewed ECMO but resulting in hypoxic brain injury leading to death. The third mortality

occurred in a 1.9 kg premature baby in severe cardiac failure with a large uncommitted VSD, hypoplastic arch, and coarctation, who underwent arch and coarctation repair but had electromechanical dissociation on the second postoperative day. The last patient had pulmonary atresia and intact ventricular septum, underwent an uneventful modified Blalock–Taussig shunt, and had shunt thrombosis the day after requiring a redo shunt, thereafter requiring resuscitation for sudden hemodynamic instability, leading to 12 days of ECMO support and finally to diffuse coagulopathy and need for ECMO explantation, which the baby did not survive. An unfavorable event was counted when ECMO and death occurred (4 patients). The types of cardiac defects, surgeries performed, and mean baseline NIRS readings are listed in Table 1.

Mean renal rSO₂ remained consistently higher than baseline throughout bypass in all patients, demonstrating adequate lower body perfusion flows from the bypass machine, independently of cardiac defect physiology. Mean cerebral rSO₂ remained higher than baseline in those patients undergoing biventricular repair (Figure 1). There was no difference between intraoperative NIRS readings between the right and left cerebral hemispheres, even in those undergoing ACP (*n* = 10), speaking in favor of an intact circle of Willis perfusion. Considering all patients, fortunately, despite reverse draining and flow of oxygenated blood from the aortic cannula and inflow perfusion through the right atrial cannula during MUF, cerebral and renal NIRS values did not decrease, and actually increased from 56% ± 14% to 61% ± 16% and 76% ± 16% to 81% ± 14%, respectively (*n* = 41; *P* < .001).

In subgroup analysis of patients undergoing ACP (*n* = 10), mean cerebral NIRS dropped below baseline during rewarming to its nadir by the end of bypass and took until 8 hours postoperatively to recover back to baseline (Figure 2). During ACP

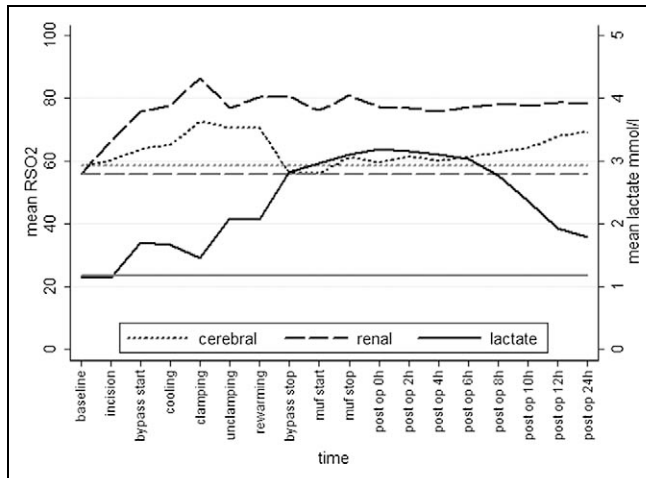


Figure 1. Perioperative mean renal and right cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) readings from baseline to 24 hours postoperatively. rSO_2 indicates regional oxygen saturation; muf, modified ultrafiltration; post op, postoperative; h, hours. Black curves indicate actual readings/values, and gray lines indicate mean values.

for arch reconstruction, the perfusion to the lower body was reduced by clamping of the descending thoracic aorta to provide a bloodless field. During this phase, renal NIRS readings diminished from $75\% \pm 18\%$ to a mean of $59\% \pm 29\%$ ($P = .159$) but still remained above baseline, owing to core temperature cooling during bypass prior to ACP.

Using Fisher exact test, stepwise cutoff points of decreasing cerebral and renal NIRS values ($<50\%$, $<45\%$, $<40\%$, $<35\%$, and $<30\%$), at any time point during the study period, were analyzed for the risk of an adverse event (death/ECMO). A cerebral NIRS level below 45% at any point correlated significantly with mortality ($<45\%$, $P = .03$; $<40\%$, $P = .003$; $<35\%$, $P < .001$; and $<30\%$, $P = .007$). The correlation with renal NIRS levels was less clear-cut but remained significant below 40% ($P = .019$).

Using Pearson partial correlations adjusted for individuals and specific time intervals, postoperative arterial lactate levels (mmol/L) and deep venous saturations (%) were monitored and compared with NIRS readings. Postoperative cerebral and renal NIRS values showed intermediate to strong correlations with deep venous saturations ($r = .463$, $P < .001$ and $r = .643$, $P < .001$, respectively). Considered as a continuum from 0 to 24 hours postoperatively, cerebral and renal NIRS showed weak negative to no correlations with lactate levels ($r = -.277$, $P < .001$ and $r = .021$, $P = .719$, respectively). However, when broken down at each time point, cerebral NIRS showed a strong inverse correlation with arterial lactate levels during the first 6 postoperative hours but lesser so thereafter (0 hour (=arrival on ICU): $r = -.493$, $P = .002$; 2 hours: $r = -.337$, $P = .044$; 4 hours: $r = -.631$, $P < .001$; 6 hours: $r = -.419$, $P = .011$).

We recorded poor outcomes (ECMO and death) in four patients. In an attempt to see whether low NIRS values or higher lactate levels would predict a poor outcome, results were compared between survivors ($n = 37$) and nonsurvivors

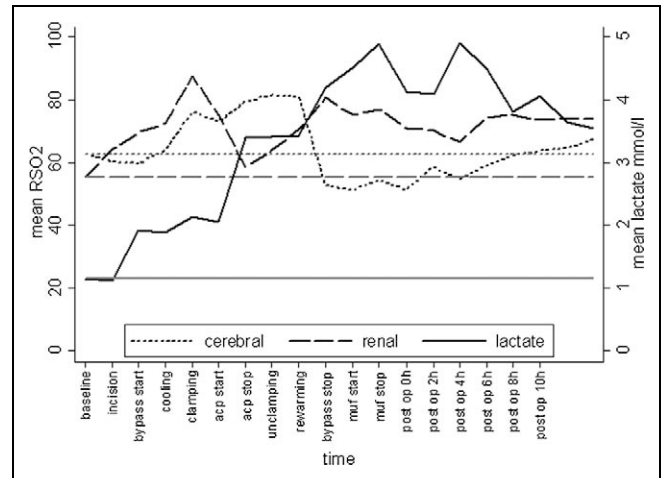


Figure 2. Perioperative mean renal and right cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) readings from baseline to 24 hours postoperatively in patients with antegrade cerebral perfusion ($n = 10$). rSO_2 indicates regional oxygen saturation; muf, modified ultrafiltration; post op, postoperative; h, hours. Black curves indicate actual readings/values, and gray lines indicate mean values.

($n = 4$). As detailed in Table 2, using Student t test, and 95% confidence intervals, mean cerebral NIRS levels were significantly higher in survivors versus nonsurvivors ($65\% \pm 7\%$ versus $54\% \pm 7\%$; $P = .005$), as were mean renal NIRS values ($77\% \pm 9\%$ versus $65\% \pm 15\%$; $P = .022$). Mean perioperative (preoperative baseline, intraoperative until 24 hours postoperative) lactate levels were 2.01 ± 0.82 mmol/L in survivors versus 4.77 ± 3.57 mmol/L in nonsurvivors ($P < .001$). The postoperative discrepancy between nonsurvivors ($n = 4$) and survivors ($n = 37$) is illustrated in Figure 3 as mean postoperative (0-24 hours) lactate levels were 9.37 ± 10.24 mmol/L versus 2.27 ± 1.21 mmol/L, respectively ($P < .001$). Postoperatively, lactate levels slowly decreased in survivors. However, in patients with an unfavorable outcome, lactate levels increased persistently by 0.9 mmol/L (95% confidence interval 0.375 - 1.433 mmol/L) at every measurement point (0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours postoperatively).

Length of ICU stay and in-hospital stay were not statistically significantly different between survivors and nonsurvivors and were even shorter among nonsurvivors owing to a more rapid decline with ECMO and eventual death. However, among survivors, renal NIRS levels at any time point below 30% predicted a longer ICU stay (12.3 days ± 3 vs 5.9 days ± 5.2 ; $P = .044$). The lower renal NIRS readings did not statistically correlate with longer in-hospital stay. Furthermore, among survivors, lower cerebral values at any cutoff below 45% failed to correlate with longer ICU or in-hospital length of stay. Table 2 illustrates the differences between survivors and nonsurvivors in more detail.

Discussion

Near-infrared spectroscopy is becoming an increasingly recognized and helpful noninvasive monitoring adjunct in the

Table 2. Comparison Between Survivors and Nonsurvivors

Variable	Survivors (n = 37)		Nonsurvivors (n = 4)		P (student t test)
	Mean	SD	Mean	SD	
Mean cerebral NIRS, %	64.71	7.16	53.51	6.87	.005
Mean renal NIRS, %	77.27	9.49	64.66	15.01	.022
Mean lactate, mmol/l	2.01	0.82	4.77	3.57	<.001
Peak lactate, mmol/L	4.03	2.43	10.48	9.74	.001
Mean SvO ₂ , %	68.66	13.50	60.45	5.02	.403
ICU, days	6.43	5.34	5.75	3.30	.805
LOS, days	23.22	32.29	10.50	3.41	.441

Abbreviations: NIRS, near-infrared spectroscopy; SvO₂, deep venous oxygen saturation; ICU, intensive care unit; LOS, hospital length of stay; SD, standard deviation.

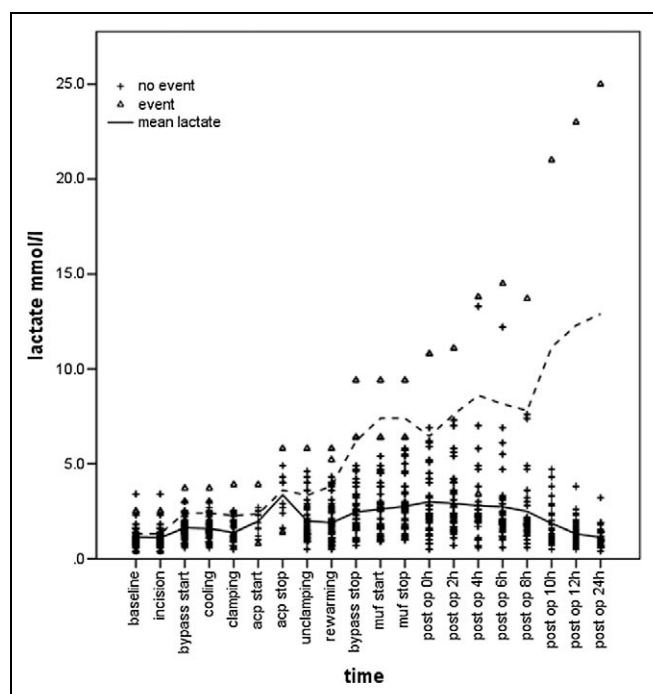


Figure 3. Curves of mean lactate values in patients with (n = 4) and without (n = 37) unfavorable events. ACP indicates antegrade cerebral perfusion; muf, modified ultrafiltration; post op, postoperative; h, hours.

perioperative care of patients with congenital heart disease. However, its reliability, reproducibility, and validity with regard to outcomes and prognostic value remain controversial.¹

We measured multisite cerebral and renal NIRS in 41 consecutive neonates and infants undergoing surgery with cardiopulmonary bypass, from a preoperative baseline, intraoperatively, and until 24 hours postoperatively in the ICU. There was no difference between right and left cerebral NIRS readings, which is not surprising in standard ascending aortic cannulation with the same antegrade arterial flow to both internal carotid arteries (n = 31). However, in the 10 patients undergoing ACP with arch repair, the left internal carotid artery is snared to prevent air embolism, and antegrade flow does not occur. In our series, during the 23 to 114 minutes of ACP,

perfusion to the left cerebral hemisphere could be achieved through antegrade perfusion of the right internal carotid artery and collaterals of the circle of Willis, which seemed to function adequately, as NIRS readings were identical between right and left hemisphere electrodes. This is similar to the findings of Andropoulos et al, who found slightly lower left-sided values in a study of 20 neonates during arch reconstruction (95% right-sided NIRS vs 87% left-sided; $P = .054$).⁴ Although they conclude that NIRS readings between the left and right hemispheres are comparable, they still recommend bifrontal monitoring during ACP in their current practice.⁵ However, based on our findings, we suggest that bilateral cerebral NIRS monitoring is probably not warranted, as it does not seem to add extra information pertaining to regional cerebral blood flow.

The differences between renal and cerebral NIRS readings during and after bypass is interesting, whereby immediate renal vasodilation and resultant higher regional oxygen delivery upon commencement of bypass and core cooling are in contrast to a certain temporal lag of cerebral flow and NIRS levels, as observed in patients with single-ventricle physiology and those undergoing bypass with ACP. Inherent differences in regional vascular autoregulation in response to cooling on bypass may explain the discrepancy in patients with chronic baseline hypoxia. However, it is surprising to see that patients undergoing ACP should show such a drop in cerebral NIRS levels at the end of ACP after unclamping and during the rewarming phase of bypass, despite what is considered adequate ACP flow,⁵ requiring up to 8 hours to recuperate back to baseline. A decrease in cerebral NIRS readings immediately after CPB has predominately been reported in patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) after the Norwood procedure.^{6,7} Hoffmann et al interpreted this depression as a transient increase in cerebrovascular resistance. However, Phelps et al⁶ observed that the decrease in cerebral NIRS reading seemed to be less pronounced in patients with HLHS after a right ventricular-to-pulmonary artery conduit (Sano shunt) compared to those with a modified Blalock–Taussig shunt. They speculated that abnormal cerebral blood flow caused by a steal effect from the modified Blalock–Taussig shunt contributes more to this phenomenon. The postoperative depression in cerebral oxygen saturation in our study was observed in a

heterogeneous group of patients and cannot be solely correlated with a shunt-related steal phenomenon. Potential mechanisms could include regional vasospasm as a direct effect of CPB, the loss of autoregulation during ACP with pH-stat making cerebral flow at low pressures to be pressure dependent,⁸ alpha-stat pH management before and after ACP, or inadequate and nonuniform brain cooling.⁹ From our study, it is unclear whether the lag in cerebral vascular autoregulation for a relatively short period of time (hours) had any anatomical substrate or will have any clinical consequence, and the answer is beyond the scope of this investigation. However, severe cerebral oxygen desaturation during CPB of even 10 minutes, as detected by NIRS, has been correlated with cognitive decline and longer hospital stay,¹⁰ as well as with early postoperative neuropsychological dysfunction.¹¹ In order to confirm or refute these findings, neurocognitive tests would need to be performed in our patients in the mid- and long-term follow-up.

Modified ultrafiltration is increasingly used at the end of bypass with continuous conventional ultrafiltration and has been shown among others to reduce hemodilution, decrease tissue edema, decrease postoperative bleeding and blood product use, improve left ventricular function, improve pulmonary function, and thereby reduce postoperative intubation times.¹² It entails removing oxygenated arterial blood from the arterial cannula and reperfusing the ultrafiltrate through the venous cannula into the right atrium. Possible mechanisms for the positive effects of MUF include reduction of total body water, reversal of hemodilution, and removal of inflammatory mediators. However, the use of MUF is not universal and even controversial¹³ as concerns include a prolonged exposure to cardiopulmonary bypass components, increased risk of air entrapment by the aortic cannula, removal of blood from the systemic circulation potentially inducing hemodynamic instability, and even decrease in cerebral blood flow velocity and cerebral mixed venous oxygen saturation.¹⁴ Ten minutes of MUF were performed in all of our patients ($n = 41$), without any sign of hemodynamic instability or technical problems with the aortic cannula requiring discontinuation. During MUF, cerebral NIRS not only did not diminish through reverse drainage of arterial blood through the aortic cannula but even increased from $56\% \pm 14\%$ to $61\% \pm 16\%$ ($P < .001$), as did renal NIRS values. We are aware of only one pilot study specifically describing NIRS during MUF, in five patients aged 1.1 to 6, with acyanotic congenital heart disease.¹⁵ During 10 to 19 minutes of MUF, regional cerebral saturations increased with increasing P_{CO_2} , mean arterial blood pressure, and increasing hematocrit, while cerebral NIRS dropped with increasing ultrafiltration flow rates.

Low cerebral NIRS readings below 45% and low renal NIRS below 40% at any time point correlated with postoperative mortality. To our knowledge, only one retrospective study describes lower cerebral NIRS at the end of single-ventricle, first-stage palliation to correlate with death ($P = .01$).¹⁶ Low renal NIRS values below 30% correlated with prolonged ICU stay. We found no other studies concurring with or refuting

these findings, which will require validation and further analysis before interpretation.

We found that postoperative cerebral and renal NIRS values had intermediate to strong correlations with deep venous saturation, respectively. This is in contradiction with two studies enrolling children after congenital cardiac surgery, demonstrating that lactate levels, and not central venous saturations, were reliable predictors of major adverse clinical events including seizures, movement and developmental disorders, brain atrophy, cardiac arrest, emergency chest reopening, and death.^{17,18} Both studies concluded that central venous saturation was not a reliable surrogate of tissue oxygen delivery, whereas lactate levels were superior in predicting outcome.^{17,18}

Monitoring of arterial blood lactate levels is frequently performed in the perioperative care of patients with congenital heart disease and serves as a surrogate for global tissue perfusion. Elevated lactate levels, corresponding to anaerobic metabolism, correlate with increased morbidity and mortality after congenital cardiac surgery.¹⁹ However, disadvantages to measuring lactate levels include the invasive nature of the monitoring requiring multiple blood samples performed at variable intervals, with the blood loss and risk of infection they entail.²⁰ The intervals between sampling may lead to a loss of information, and acute episodes of subclinical low cardiac output could be missed until it is too late.²⁰ When the full 24 postoperative hours were considered, we found a weak correlation between either cerebral or renal NIRS with lactate levels. However, when each time point was considered separately, we found that cerebral rSO_2 readings had a strong inverse correlation with arterial lactate levels up to 6 hours and lesser so thereafter until study completion. In a prospective study enrolling 23 children undergoing surgical repair of defects excluding single-ventricular repair and/or patients with ongoing intracardiac shunts, Chakravarti et al measured lactate levels along with cerebral, renal, splanchnic, and muscle NIRS readings up to 24 hours postoperatively.²⁰ They found cerebral rSO_2 to have the strongest inverse correlation with lactate levels. Averaged cerebral and renal NIRS values $<65\%$ predicted a lactate level >3 mmol/L. However, no clinical outcomes were described and therefore no interpretation as to the meaning of higher or lower lactate and/or corresponding NIRS readings was attempted. In our study, four patients sustained adverse clinical events (ECMO/death). Comparing nonsurvivors to survivors, mean lactate levels were significantly different (9.37 vs 2.27 mmol/L, respectively; $P < .001$). In nonsurvivors, lactate levels persistently increased by 0.9 mmol/L at every measurement (0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours), as opposed to the steady normalization of lactate levels in patients with good clinical outcomes. Therefore, neither initial nor peak lactate concentration was a reliable predictor of death. Similar to our observation, in a study enrolling 129 patients, Kalyanaraman et al showed that "lactime," or the time during which lactate remains >2 mmol/L, was the strongest predictor of mortality.²¹

Study limitations include the same type of monitoring in all patients, without randomization to groups with or without NIRS; the study was not designed to compare the efficiency

or reliability of one monitoring modality versus another. No intervention algorithm or attempt to correlate management strategies with NIRS findings was employed; therefore, the study's design cannot answer whether outcomes will be remediated if NIRS numbers are acted upon. The small numbers may have led to the loss of power to detect differences between the patients with and without events. Regarding those patients in which cerebral NIRS readings dropped below baseline and required hours before normalizing, neurocognitive or neuropsychological examination was not performed in the follow-up, although this is planned in a future study. Comparing patients with consistently higher cerebral NIRS readings with those who had low readings may establish or refute the clinical relevance of intra- and/or perioperative NIRS readings.

In conclusion, we found no difference between left and right cerebral NIRS readings, even in patients undergoing ACP, suggesting that bifrontal NIRS monitoring is probably unnecessary. In patients undergoing ACP, the mean cerebral NIRS readings dropped below baseline during rewarming and remained low, taking up to 8 hours postoperatively to recuperate back to baseline levels. The future clinical relevance with regard to neurodevelopmental outcome is unknown in our study population. At the end of bypass, 10 minutes of MUF did not lead to hemodynamic instability or to lower regional cerebral blood flow, as detected by NIRS. Low cerebral NIRS readings below 45% and low renal NIRS below 40% at any time point correlated with postoperative mortality. Low renal NIRS values below 30% correlated with a prolonged ICU stay. In the first six postoperative hours, cerebral NIRS inversely correlated with lactate levels. In the first 24 postoperative hours, a mean arterial lactate level >9.3 mmol/L correlated with adverse clinical events, namely ECMO and death. In our center, NIRS does not replace but is complementary to arterial blood lactate and SvO₂ measurements for the assessment of cardiac output and perioperative patient monitoring. When encountered, low cerebral and/or renal NIRS readings should signal inadequate regional oxygen delivery and trigger therapeutic measures to correct an unfavorable hemodynamic situation, if possible. Whether these measures will eventually lead to improved patient outcomes based on NIRS readings remains to be seen.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know—a systematic review of congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):154-159.
- Tweddell JS, Ghanayem NS, Hoffman GM. Pro: NIRS is “standard of care” for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 2010;13(1):44-50.
- Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near Infrared Spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 2010;13(1):51-54.
- Andropoulos DB, Stayer SA, McKenzie ED, Fraser CD Jr. Regional low-flow perfusion provides comparable blood flow and oxygenation to both cerebral hemispheres during neonatal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1712-1717.
- Fraser CD Jr, Andropoulos DB. Principles of antegrade cerebral perfusion during arch reconstruction in newborn/infants. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 2008;11:61-68.
- Phelps HM, Mahle WT, Kim D, et al. Postoperative cerebral oxygenation in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1490-1494.
- Hoffmann GM, Stuth EA, Jaquiss RD, et al. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left syndrome using continuous cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):223-333.
- Henriksen L. Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans: a study of cerebral flow response to changes in CO₂, O₂ and blood pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986;6(3):366-378.
- Kern FH, Ungerleider RM, Schulmann SR, et al. Comparing two strategies of cardiopulmonary bypass cooling on jugular venous oxygen saturation in neonates and infants. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(5):1198-1202.
- Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):36-45.
- Yao FF, Tseng CA, Ho CA, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(1):552-558.
- Gaynor JW. The effect of modified ultrafiltration on the postoperative course in patients with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 2003;6:128-139.
- Williams GD, Ramamoorthy C, Chu L, et al. Modified and conventional ultrafiltration during pediatric cardiac surgery: clinical outcomes compared. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(6):1291-1298.
- Rodriguez RA, Ruel M, Broecker L, Cornel G. High flow rates during modified ultrafiltration decrease cerebral blood flow velocity and venous oxygen saturation in infants. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(1):22-28.
- Medlin WM, Sistino JJ. Cerebral oxygen saturation changes during modified ultrafiltration. *Perfusion.* 2006;21(6):325-328.
- Fenton KN, Lessman K, Glogowski K, Fogg S, Duncan KF. Cerebral oxygen saturation does not normalize until after stage 2

- single ventricle palliation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4): 1431-1436.
17. Duke T, Butt W, Soth M, et al. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(6):1042-1052.
 18. Trittenwein G, Nardi A, Pansi H, et al, Verein zur Durchführung wissenschaftlicher Forschung auf dem Gebiet der Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin. Early postoperative prediction of cerebral damage after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):576-580.
 19. Basaran M, Sever K, Kafali E, et al. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(1):43-47.
 20. Chakravarti SB, Mittnacht AJC, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):663-667.
 21. Kalyanaraman M, DeCampi WM, Campbell AI, et al. Serial blood lactate levels as a predictor of mortality in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;8:285-288.