

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen
Abteilung Kinderchirurgie und Kinderurologie mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Fuchs

Auswirkungen der intrathorakalen Druckerhöhung auf die
zerebrale Sauerstoffsättigung bei Neugeborenen während
thorakoskopischer Operationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Müller, Alisa Katharina

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Fuchs

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Drexler

Tag der Disputation: 29.11.2016

*„Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems,
das gelöst werden will.“*

(Galileo Galilei)

Meiner lieben Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung in die Thematik	1
1.1. Operativ korrigierbare Fehlbildungen	1
1.2. Operationsmethoden	3
1.3. Anästhesiologische Herausforderungen	6
1.4. Sauerstoffmangel, CO ₂ -Anstieg und dessen Folgen	7
1.5. Sauerstoffsättigung und die Rolle des Hämoglobins	9
1.6. Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung	11
1.7. Sauerstoffextraktion und Sauerstoffausschöpfung	12
1.8. Ziele der Arbeit und Fragestellung	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.2. Studienablauf	16
2.3. Anästhesie	17
2.4. Oxygen to see	18
2.4.1. Vorstellung des Gerätes	18
2.4.2. Die Sonden	18
2.4.3. Das Messprinzip	21
2.4.4. Die Laser- Doppler- Spektroskopie	22
2.4.5. Die Weißlicht- Spektrometrie	23
2.5. Ablauf der Messung	24
2.6. Analyse der einzelnen Parameter	25
2.7. Intrathorakaler Druck	26
2.8. Berechnung CMRO ₂	27
2.9. Berechnung FTOE	27
2.10. Statistische Analyse	28
2.11. Software und Technik	28

3. Ergebnisse	29
3.1. Studiengruppe und Kontrollgruppe	29
3.1.1. Die gemessenen Parameter	29
3.2. Die Studiengruppe genauer betrachtet	30
3.2.1. Gemessene Parameter in der Kleingruppenanalyse .	31
3.3. Intrathorakale Druckerhöhung und Auswirkungen	34
3.3.1. Zerebraler relativer Hämoglobingehalt	35
3.3.2. Zerebrale Sauerstoffsättigung	36
3.3.3. Zerebraler Blutfluss	37
3.4. Verlaufsdiagramme einzelner Parameter	38
3.4.1. CO ₂	39
3.4.2. pH-Wert	40
3.4.3. Laktat	41
3.4.4. Zerebrale Sauerstoffsättigung	43
3.4.5. Zerebrale relative Hämoglobinmenge.....	44
3.4.6. Arterielle Sauerstoffsättigung	46
3.4.7. Arterieller Hämoglobingehalt	47
3.4.8. Zerebrale fraktionelle Sauerstoffextraktion.....	49
3.4.9. Zerebrale Sauerstoffausschöpfung	50
3.4.10. Zerebraler Blutfluss	52
3.5. Vergleich beider Gruppen bezüglich der intraoperativen cSO ₂ .	53
3.6. Korrelation CMRO ₂ und Abweichung cSO ₂	54
4. Diskussion	56
5. Zusammenfassung	68
6. Literatur	70
7. Erklärung zum Eigenanteil	76
8. Veröffentlichungen	77
Danksagung	78
Anhang	79

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lagerung des Patienten und Anordnung des Operationsteams ...	4
Abb. 2: Position der Trokare	4
Abb. 3: Das für diese Studie verwendete O2C-Gerät der Firma LEA Medizintechnik in Gießen, Germany	11
Abb. 4: Sonde LFX-15, die mit Port 1 für die periphere Messung verbunden ist	19
Abb. 5: Sonde LF-3, die mit Port 2 für die zerebrale Messung verbunden ist	20
Abb. 6: Lichtausbreitung im Gewebe und Dopplereffekt an Erythrozyten in Blutgefäßen	23
Abb. 7: Intraoperativ gemessene Werte der relativen zerebralen Hämoglobinmenge in der Studiengruppe bei unterschiedlich hohen intrathorakalen Druckwerten gemessen in [% Baseline].	35
Abb. 8: Intraoperativ gemessene Werte der zerebralen Sauerstoffsättigung in der Studiengruppe bei unterschiedlich hohen intrathorakalen Druckwerten gemessen in [% Baseline].	36
Abb. 9: Intraoperativ gemessene Werte des zerebralen Blutflusses in der Studiengruppe bei unterschiedlich hohen intrathorakalen Druckwerten gemessen in % Baseline.	37
Abb. 10: Prä-, intra- und postoperativ gemessene CO ₂ -Werte der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [mmHg].	39
Abb. 11: Prä-, intra- und postoperativ über BGA bestimmte pH-Werte der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5).	40
Abb. 12: Prä-, intra- und postoperativ über BGA bestimmte Laktatwerte der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [mmol/l].	41

Abb. 13: Prä-, intra- und postoperativ über O2C bestimmte Werte der zerebralen Sauerstoffsättigung der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [%].	43
Abb. 14: Prä-, intra- und postoperativ über O2C bestimmte Werte der zerebralen relativen Hämoglobinmenge der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].	44
Abb. 15: Prä-, intra- und postoperativ über Pulsoxymeter bestimmte Werte der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [%].	46
Abb. 16: Prä-, intra- und postoperativ über BGA bestimmte Werte der arteriellen Hämoglobinmenge der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [g/dl].	47
Abb. 17: Prä-, intra- und postoperativ berechnete Werte der zerebralen fraktionellen Sauerstoffextraktion der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].	48
Abb. 18: Prä-, intra- und postoperativ berechnete Werte der CMRO ₂ der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].	50
Abb. 19: Prä-, intra- und postoperativ über O2C gemessene Werte des zerebralen Blutflusses der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].	51
Abb. 20: Vergleich der Kontrollgruppe mit der Studiengruppe bezüglich der Abweichung der cSO ₂ um mehr als 20 % unter die Baseline in [%min/h]	53

Abb. 21: Korrelation zwischen der postoperativen CMRO ₂ in [AU] und des intraoperativen zerebralen Sauerstoffsättigungsabfalles um > 20% unter die Baseline in [%min/h].	54
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ermittelte Messwerte; Daten werden präsentiert als Median (Range).	32
Tab. 2: Ermittelte Messwerte Studiengruppe; Daten werden präsentiert als Median (Range).	33

Anmerkung:

Der im Folgenden häufiger verwendete Ausdruck „Patient“ oder Ähnliches gilt selbstverständlich jederzeit stellvertretend für beide Geschlechter, wurde jedoch auf Grund der besseren Übersichtlichkeit im Text so gewählt.

Abkürzungsverzeichnis

aHb	arterieller Hämoglobingehalt
ATP	Adenosintriphosphat
AU	arbitrary units; frei wählbare Einheiten
avDO ₂	arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
BGA	Blutgasanalyse
CBF	zerebraler Blutfluss
CCAM	kongenitale zystische adenomatoide Malformation der Lunge
CDH	kongenitale Zwerchfellhernie
CMRO ₂	cerebral metabolic rate of oxygen; zerebrale Sauerstoffausschöpfung
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
crHb	zerebrale relative Hämoglobinmenge
cSO ₂	zerebrale Sauerstoffsättigung
EA/TOF	Ösophagusatresie/Tracheoösophageale Fistel
FTOE	fractional tissue oxygen extraction; fraktionelle Sauerstoffausschöpfung
Hb	Hämoglobin
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
O ₂	Sauerstoff
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
USB	universal serial bus, seriellles Bussystem
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
ZVD	Zentraler Venendruck

Allgemein gebräuchliche Abkürzungen, Zeiteinheiten und SI-Einheiten werden nicht gesondert aufgeführt.

1. Einführung in die Thematik

1.1. Operativ korrigierbare Fehlbildungen

In Deutschland werden jährlich etwa 700.000 Kinder geboren.[1] Funktionell bedeutsame Fehlbildungen werden bei drei bis acht Prozent der Neugeborenen diagnostiziert.[2] Dabei gibt es sogenannte primäre Fehlbildungen, welche im Zeitraum der Organogenese entstehen, was zeitlich in etwa der vierten bis achten Entwicklungswoche entspricht. Es gibt allerdings auch sogenannte sekundäre Fehlbildungen, welche ihre Ursache in der Fehlentwicklung bereits angelegter Organe haben.[3]

Eine Ösophagusatresie wird bei einem von 4.000 lebend geborenen Kindern in Deutschland diagnostiziert, was jährlich etwa 175 Kindern entspricht.[4] Im Allgemeinen handelt es sich bei einer Atresie um eine insuffiziente Ausbildung von Hohlorganen, in diesem Fall des Ösophagus, was somit einer kongenitalen Fehlbildung entspricht. Aus der ventralen Anlage des Vorderdarms entstehen in der vierten Entwicklungswoche Trachea und Lungen, der Ösophagus entsteht aus der dorsalen Anlage. Getrennt werden diese Strukturen durch das Septum oesophagotracheale.[5] Verläuft diese Trennung nicht regelrecht, so kann eine Ösophagusatresie resultieren, welche mit einer tracheoesophagealen Fistel einhergehen kann, kurz EA/TOF.[5] Die häufigste Form, mit ca. 90 Prozent der Fälle, ist der Typ IIIb nach Vogt. Hier liegen ein Blindsack des oberen Ösophagus Segments und eine tracheoösophageale Fistel des unteren Segments vor.[4] Auf Grund dieser Befunde wird bei betroffenen Neugeborenen eine Operation in den ersten Lebenstagen notwendig, da die orale Ernährung nicht sicher gewährleistet werden kann und die Gefahr einer Aspirationspneumonie besteht.[5]

Ein weiteres deutlich selteneres Krankheitsbild, welches einen operativen Eingriff im frühen Kindesalter notwendig macht, ist die kongenitale zystische adenomatoide Malformation der Lunge, kurz CCAM. Diese tritt mit einer Häufigkeit von 1:11.000 – 1:35.000 auf.[6] Zystische Lungenfehlbildungen können in unterschiedlicher Form vorkommen und bleiben meist lange Zeit symptomlos. Die CCAM ist eine Sonderform dieser zystischen Fehlbildungen, welche ihren Ursprung vermutlich in der pseudoglandulären Phase der

Entwicklung der Lunge hat.[6] Diese betrifft die terminalen Bronchien und ist durch eine adenomatoide Umwandlung des respiratorischen Gewebes mit einer gesteigerten Proliferation der Bronchien gekennzeichnet.[6] Makroskopisch zeigt die Mukosa ein polypenartiges Wachstum. Nach Stocker kann histopathologisch eine Einteilung in fünf Grade erfolgen.[6] Auf Grund einer Assoziation dieser zystischen Lungenerkrankung zum malignen pleuropulmonalen Blastom besteht die Notwendigkeit der Entfernung des erkrankten Lungenabschnittes im Rahmen eines operativen Eingriffes.[7, 8]

Des Weiteren können bei einem Anschluss der Zyste an das Bronchialsystem vermehrt bakterielle Infektionen auftreten, die auf Grund der Topographie der Zyste nur sehr schwer zu therapieren sind. Nimmt das veränderte Gewebe stark an Volumen zu, so resultiert möglicherweise eine Beeinträchtigung der Atmung, eventuell bis hin zu einer Verlagerung des Mediastinums.[7, 9]

Nach einer erfolgreichen operativen Korrektur mit vollständiger Resektion dieser Fehlbildung haben die Kinder in der Regel eine gute Prognose.[10, 11]

An dieser Stelle soll nun noch eine weitere Fehlbildung beleuchtet werden, die ebenfalls im frühen Säuglingsalter den Bedarf zur operativen Korrektur aufweist, die kongenitale Zwerchfellhernie (CDH). Diese zeigt eine Häufigkeit von 1:2.000 – 1: 3.000 Neugeborenen.[12] Meist treten die Hernien auf der linken Seite des Zwerchfelles im sogenannten Bochdalek-Dreieck auf. Je nach Größe des Defektes und Zeitpunkt der Verlagerung abdomineller Organe in die Thoraxhöhle variiert der Schweregrad des Krankheitsbildes.[12] In der Entwicklung der Lunge kann es zu einer Verminderung des Gefäßwachstums kommen[12], ebenso im weiteren Verlauf zu einem Prolaps abdomineller Organe in die Brusthöhle. Daraus resultiert eine Einschränkung des Lungenwachstums bis hin zu einer einseitigen Lungenhypoplasie[13] mit der Gefahr der respiratorischen Insuffizienz.

Auf Grund respiratorischer Probleme, der Möglichkeit der Verlagerung des Mediastinums mit Behinderung des Blutflusses in großen Gefäßen, sowie in seltenen Fällen einer Störung der Magen-Darm-Passage kann die Indikation zur operativen Korrektur gestellt werden.[12]

1.2. Operationsmethoden

Die beschriebenen Fehlbildungen erfordern eine Korrekturoperation bereits im frühen Säuglingsalter. Um Eingriffe im Bereich des Thorax durchzuführen sind prinzipiell zwei Operationsmethoden möglich.

Zum einen gibt es die Möglichkeit einer offenen Operation, einer sogenannten Thorakotomie. Hierbei erfolgt der Zugangsweg über einen Interkostalschnitt, welcher in der Regel lateral auf Höhe des vierten Interkostalraumes verläuft.[14] Die beiden Muskeln Musculus latissimus dorsi und Musculus serratus anterior werden dabei entweder teilweise durchtrennt, oder im Rahmen einer sogenannten muskelsparenden Methode vorsichtig zur Seite mobilisiert.[15] Anschließend erfolgt die für eine gute Übersicht notwendige Anlage eines Rippenspreizers. Das Mediastinum wird über eine extrapleurale Präparation erreicht.[16] Über diesen Zugangsweg können Eingriffe sowohl an Lunge, Pleura als auch an dem Ösophagus vorgenommen werden.

Nach der Operation wird der eröffnete Interkostalraum mit Hilfe von resorbierbaren Fäden entsprechend den anatomisch vorgegebenen Schichten verschlossen.[16] Somit wird eine Ruhigstellung des Operationsgebietes erreicht. Wurden Muskeln durchtrennt, so werden auch diese genäht. Bei der muskelsparenden Methode besteht die Möglichkeit zur Anlage von Drainagen, um die Anlage des Muskellappens an die Thoraxwand zu fördern.[15]

Eine weitere mögliche Operationsmethode stellt die thorakoskopische Operation dar, die dank des technischen Fortschrittes im Bereich der minimalinvasiven Chirurgie schon im Säuglingsalter möglich ist.

Heutzutage ist die Thorakoskopie hauptsächlich eine videoassistierte Thorakoskopie (VATS), bei der eine Kamera in den Thorax eingebracht wird und das Operationsgebiet an einem großen Bildschirm im Operationssaal eingesehen werden kann.[17, 18] Die Säuglinge werden hierzu in eine leicht nach seitlich gedrehte Bauchlage gebracht (siehe Abbildung 1) und der oben liegende Arm wird in Abduktionsstellung über dem Kopf fixiert.[14]

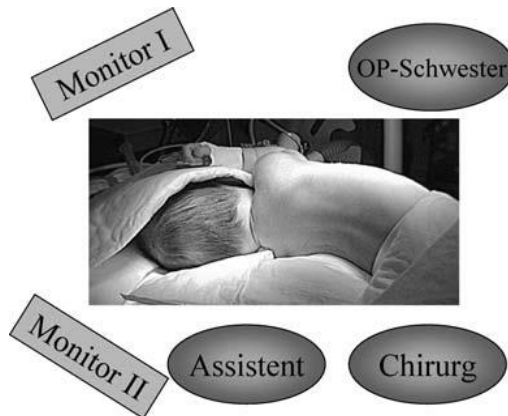


Abb. 1: Lagerung des Patienten und Anordnung des Operationsteams [19]

Anschließend wird für die Kamera ein Zugang - etwa einen Interkostalraum unterhalb der Scapulaspitze - gewählt. Ein Arbeitstroker mit medizinischen Instrumenten wird unter Sicht in der vorderen Axillarlinie, ein Zweiter ebenfalls unter Sicht paravertebral in Höhe des 7.-8. Interkostalraumes eingebracht.[16] Je nach Anforderung der Operation variiert die Lage der jeweiligen Arbeitstrokare (siehe Abbildung 2).



Abb. 2: Position der Trokare [19]

Um eine gute Übersicht für die Arbeit auf engstem Raum zu ermöglichen, ist es nötig, das Volumen der Lunge einseitig zu reduzieren. Dies geschieht über eine intrathorakale Insufflation von Kohlenstoffdioxid (CO₂), wodurch ein Druck von etwa vier bis acht mmHg erzeugt wird.[20] Je nach Notwendigkeit wird ein vollständiger Kollaps einer Lungenseite erzeugt. Die Höhe des intrathorakalen

Druckes wird während der gesamten Operation manometrisch gemessen und kann durch CO₂-Insufflation verändert werden.[16, 21] Dadurch ist eine Anpassung an die respiratorische Situation des Kindes möglich, welche durch die Operationstechnik auf Grund des reduzierten Lungenvolumens stark eingeschränkt sein kann. Nach Abschluss der Operation ist die Anlage einer Thoraxdrainage möglich, dies sollte allerdings nicht routinemäßig erfolgen.[6]

Bei der Korrektur einer Ösophagusatresie mit tracheoösophagealer Fistel wird nach Präparation der beiden Blindsäcke des Ösophagus zunächst die Fistel durchtrennt und mittels Naht ligiert, um einen Übertritt von Flüssigkeit aus dem Ösophagus in die Luftröhre zu verhindern.[14] Anschließend werden die Anteile des Ösophagus vorsichtig mobilisiert und nach Möglichkeit spannungsfrei End-zu-End mit resorbierbaren Fäden anastomosiert.[14]

Noch immer muss die Entscheidung zur operativen Therapie einer zystischen Malformation der Lunge im Einzelfall diskutiert werden. Je nach Lage und Größe des Befundes ist eine konventionelle Lobektomie oder seltener eine Segmentresektion möglich.[6] Kleine Gefäße bis sieben Millimeter im Durchmesser oder auch die Präparation des Gewebes können beispielsweise mittels Ligasure™-Gerät durchgeführt werden[6], größere Gefäße werden durchstochen und ligiert oder mittels Klammernahtgerät versorgt[6].

Die operative Korrektur einer Zwerchfellhernie dient der Rückverlagerung von abdominalen Organen in den Bauchraum und dem Verschluss der Bruchlücke, welche bei einem kleinen Defekt nach Anfrischen des Gewebes durch eine direkte Naht erfolgen kann.[12] Liegt eine große Bruchlücke im Zwerchfell vor, so wird der Verschluss mit Hilfe einer Patchplastik durchgeführt. Dabei wird Fremdmaterial, beispielsweise Gore-Tex[22] mit Hilfe von nicht resorbierbaren Fäden eingenäht, welches dauerhaft im Körper verbleibt.[23]

Eine thorakoskopische Korrektur einer kongenitalen Zwerchfellhernie ist bei kardiorespiratorisch stabilen Kindern mit normaler Lage der Leber möglich, während in anderen Fällen eine offen chirurgische Operation durchgeführt wird.[12] Außerdem muss bedacht werden, dass bei einer Rückverlagerung abdominalen Organe in den Bauchraum mit Verschluss des Zwerchfelles ein

lebensgefährliches abdominales Kompartmentsyndrom mit Verminderung der intestinalen Durchblutung resultieren kann.[12]

Um die beiden Operationsmethoden – thorakoskopisch und offen chirurgisch - zu vergleichen, analysierten Holcomb et al. retrospektiv 104 Fälle von thorakoskopischen Operationen bei Ösophagusatresie und tracheoösophagealer Fistel (EA/TOF). Das Ergebnis zeigt eine vergleichbare Inzidenz an postoperativen Komplikationen bei offener und thorakoskopischer Methode.[24] Die thorakoskopische Vorgehensweise zeigt im weiteren Verlauf dennoch Vorteile. So litten die untersuchten Kinder nach minimalinvasivem Vorgehen seltener an muskuloskelettalen Spätschäden und ebenfalls konnte ein besseres kosmetisches Ergebnis erzielt werden.[25] Bei Erwachsenen zeigte sich nach offen-chirurgischem Vorgehen zudem eine erhöhte Rate an postoperativen chronischen Schmerzen.[24] Als Anmerkung nennen Holcombs et al. eine bessere Übersicht bei thorakoskopischen Operationen im Thorax, jedoch sei für die Durchführung der Operation ein erfahrener Chirurg unabdingbar.[24]

1.3. Anästhesiologische Herausforderungen

Aus anästhesiologischer Sicht stellt eine Thorakoskopie bei Neugeborenen und Säuglingen eine große Herausforderung dar.

S. Krosnar und A. Baxter untersuchten acht Fälle von thorakoskopischen Operationen bei EA/TOF in Edinburgh. Für eine möglichst gute Übersicht während der Operation, wurde über einen Trokar CO₂ in den Thorax geleitet. Dabei wurde ein intrathorakaler Druck von ca. fünf mmHg erzeugt. Auf Grund des hohen intrathorakalen Druckes und der dadurch bedingten verminderten Ventilation einer Lungenseite, resultierte ein Abfall der Sauerstoffsättigung und ein Problem der CO₂-Elimination.[26]

Dies liegt vermutlich mitunter auch daran, dass sich die Lungenverhältnisse bei Neugeborenen deutlich von jenen bei Erwachsenen unterscheiden. So zeigt sich bei Neugeborenen ein Sauerstoffverbrauch von ca. 7 ml/kg KG/min in Ruhe, während dieser bei Erwachsener im Vergleich dazu bei etwa 3,5 ml/kg KG/min liegt.[27] Des Weiteren verfügen Säuglinge über ein wesentlich kleineres

Lungenvolumen im Vergleich zur Körperoberfläche als Erwachsene, wodurch eine vergleichsweise verminderte Lungenoberfläche mit geringerer Gasaustauschfläche resultiert und somit eine geringere Sauerstoffreserve vorliegt.[27]

Trotz der zeitweiligen intraoperativen Schwierigkeiten während thorakoskopischen Operationen bei der Beatmung der Patienten mit Sauerstoffsättigungsabfällen, zeigten S. Krosnar und A. Baxter, dass sich die Kinder postoperativ schneller erholten und dass die thorakoskopische Korrektur einer EA/TOF empfehlenswert sei.[26]

1.4. Sauerstoffmangel, CO₂-Anstieg und dessen Folgen

Sauerstoff spielt sowohl in der Energiegewinnung als auch beim Stoffwechsel der Zellen eine wichtige Rolle.[28] Sauerstoffmangel führt je nach dessen Dauer zu einer reversiblen oder irreversiblen Schädigung der Zellstruktur und der Zellfunktion.[29] Bei Neugeborenen kann dies weit reichende Folgen haben. Bei Sauerstoffmangel werden lebenswichtige Organe, wie Herzmuskelzellen oder Zellen der Niere zu Gunsten des Gehirns unterversorgt.[30] Bei einem gravierenden Sauerstoffmangel kann Gehirngewebe auf Grund des Unterganges von Nervenzellen direkt geschädigt werden. Wird dieser Mangel an Sauerstoff nicht ausgeglichen, so steht der Zelle nicht mehr ausreichend Energie für die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels zur Verfügung und eine Entzündungsreaktion sowie der Mechanismus eines kontrollierten Zelltodes, die Apoptose, wird eingeleitet.[31] Als Resultat ergibt sich bei Neugeborenen im schlimmsten Fall eine sogenannte hypoxisch-ischämische Enzephalopathie mit neurologischen Spätfolgen.[32, 33]

Der Mangel an Sauerstoff kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen kann dies auf einer Störung der Durchblutung von Geweben beruhen, zum anderen auf einer unzureichenden Oxygenation des Blutes.[34]

Während thorakoskopischen Operationen sind beide Ursachen bei Sauerstoffmangel in Betracht zu ziehen. Sowohl die für die Übersicht nötige intrathorakale Druckerzeugung, als auch die durch Beatmung erzeugte intrapulmonale Druckerhöhung führen zu einer Kompression der intrathorakalen

Gefäße[35] und zu einer erschwerten Ventilation, woraus eine verminderte Sauerstoffsättigung und eine Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen resultieren.[36]

Die Sauerstoffsättigung kann in peripheren Geweben pulsoxymetrisch gemessen werden. Dies hat sich als Standard Monitoring während Operationen etabliert, nicht zuletzt, weil es sich um eine nicht invasive Messmethode handelt.[37] Dennoch lässt sich mit Hilfe der Pulsoxymetrie keine Aussage über die aktuelle Sauerstoffsättigung im Gehirngewebe treffen, des Weiteren ist die Pulsoxymetrie von der Kreislaufsituation des Patienten abhängig.[37]

Ein weiteres Problem, welches während thorakoskopischen Operationen beobachtet werden kann, stellt die erschwerte Elimination von CO₂ dar.[26] Im Vergleich zur offen-chirurgischen Methode zeigt sich häufiger ein höherer CO₂-Partialdruck im Blut sowie eine Veränderung des pH-Wertes in Richtung Azidose.[21] Diese Parameter können mit Hilfe von Blutgasanalysen bestimmt werden.

Besonders Neugeborene sind nicht in der Lage, Azidosen selbstständig zu kompensieren[38], weshalb eine intraoperative Erhöhung des CO₂-Partialdruckes und der Abfall des pH-Wertes eine Gefahr darstellen. Zum einen ist die Bikarbonatkonzentration im Blut niedriger als die Erwachsener, zum anderen können Neugeborene Säuren schlechter ausscheiden, da die renale Funktion noch nicht ausgereift ist.[38] Auf Grund einer noch unreifen Lungenfunktion ist eine vollständige respiratorische Kompensation nicht möglich.[38]

Kann nicht ausreichend CO₂ abgeatmet werden mit Anstieg des CO₂-Partialdruckes im Blut, so werden mehr saure Valenzen gebildet und eine respiratorisch bedingte Azidose entsteht.[39]

Fällt auf Grund einer Sauerstoffmangelsituation bei der Energiegewinnung über anaerobe Glykolyse Laktat an, kann eine metabolisch bedingte Azidose die Folge sein. Daher stellt Laktat ebenfalls einen wichtigen Parameter dar, welcher mittels Blutgasanalyse bestimmt werden kann und zur Beurteilung einer möglichen Sauerstoffmangelsituation herangezogen werden kann.[30, 40]

1.5. Sauerstoffsättigung und die Rolle des Hämoglobins

Die Sauerstoffsättigung im Blut hängt von verschiedenen Parametern ab. Mit Hilfe einer sogenannten Sauerstoffbindungskurve[41], welche einen S-förmigen Verlauf zeigt, kann folgender Sachverhalt beschrieben werden: bei einem hohen Sauerstoffpartialdruck im Blut ist die Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff gut. Unterhalb eines bestimmten Bereiches des Sauerstoffpartialdruckes (ca. 60 mmHg im arteriellen Blut) fällt die Kurve rasch ab, da die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins deutlich abnimmt.[41]

Dies ist besonders im Gewebe günstig, da an Hämoglobinmoleküle gebundener Sauerstoff auf diese Weise an das umliegende Gewebe besser abgegeben werden kann.[41] Verschiedene Faktoren, wie beispielsweise die Änderung der Temperatur, führen zu einer Verschiebung der Kurve nach links oder rechts. Eine Linksverschiebung zeigt eine höhere Sauerstoffaffinität an, das bedeutet, dass Hämoglobin Sauerstoff leichter bindet, aber daher auch weniger gut an Gewebe abgibt. Die Rechtsverschiebung beschreibt eine geringere Affinität von Sauerstoff an Hämoglobin, folglich eine bessere Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe. [41]

Das Blut von Neugeborenen und Säuglingen in den ersten sechs Lebensmonaten weist hauptsächlich fetales Hämoglobin auf.[38] Dieses besitzt auf Grund einer anderen molekularen Struktur [42] eine höhere Sauerstoffaffinität als adultes Hämoglobin und es resultiert eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Intrauterin ist dies wichtig, um eine Sauerstoffübertragung vom mütterlichen auf das fetale Blut zu gewährleisten. Nach der Geburt stellt dies aber einen weiteren Faktor dar, der zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Gewebe von Neugeborenen und Säuglingen führen kann. Gleichzeitig hat diese Patientengruppe, wie bereits erwähnt, einen höheren Sauerstoffverbrauch im Gewebe, so dass eine Sauerstoffmangelsituation bereits früher als bei Erwachsenen auftreten kann.[38] Ein Parameter, welcher die Abhängigkeit der Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes von Blutfluss, Hämoglobingehalt und Sauerstoffsättigung zeigt, ist die zerebrale Sauerstoffausschöpfung, kurz $CMRO_2$. [43]

Mit Hilfe der folgenden Formel lässt sich dieser Zusammenhang mathematisch darstellen und eine Berechnung der einzelnen Parameter kann erfolgen:

$$CMRO_2 = \frac{CBF}{5} \times avDO_2 \quad [43] \text{ wobei:}$$

$$avDO_2 = 1,36 \times Hb \times \frac{SaO_2 - cSO_2}{100} \quad [43]$$

$CMRO_2$	<i>zerebrale Sauerstoffausschöpfung in [AU]</i>
CBF	<i>zerebraler Blutfluss [AU] gemessen über O2C</i>
$avDO_2$	<i>arterio-venöse Sauerstoffdifferenz</i>
Hb	<i>über Blutgasanalyse bestimmte Hämoglobinmenge [g/dl]</i>
SaO_2	<i>pulsoxymetrisch bestimmte arterielle Sauerstoffsättigung [%]</i>
cSO_2	<i>mit O2C gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung [%]</i>

Die einzelnen Parameter werden durch unterschiedliche Maßnahmen und Situationen beeinflusst. Der zerebrale Blutfluss unterliegt sogenannten Autoregulationsmechanismen.[44] Innerhalb bestimmter Grenzen des zerebralen Perfusionsdruckes - dem Druckgradienten zwischen arteriellem und venösem Schenkel - wird der zerebrale Blutfluss durch zerebrale Vasodilatation beziehungsweise Vasokonstriktion nahezu konstant gehalten.[45] Der zerebrale Perfusionsdruck wird vom mittleren arteriellen Blutdruck, dem intrakraniellen Druck und dem zerebralen venösen Gefäßwiderstand mitbeeinflusst. So ist der zerebrale Blutfluss von der aktuellen Kreislauftsituation des Patienten, aber auch von der Sauerstoffversorgung des Gehirns abhängig.[46]

Eine Hypoxie führt beispielsweise zu einer Entspannung von Muskelfasern in den Wänden von zerebralen Gefäßen und bewirkt somit eine Vasodilatation.[45]

Der Hämoglobingehalt wird intraoperativ von Blutverlust, Volumengabe und eventueller Bluttransfusion beeinflusst. Wichtig ist die intraoperative Aufrechterhaltung einer Normovolämie, dabei können Kinder einen niedrigen Hämatokrit oft gut tolerieren. Dennoch sollte der Blutverlust während einer Operation so gering wie möglich gehalten werden.[38]

Die arterielle Sauerstoffsättigung kann intraoperativ durch die Beatmung verändert werden. Dabei spielen einerseits der Sauerstoffanteil in der

Beatmungsluft [47], andererseits auch das Atemminutenvolumen und der Beatmungsdruck eine Rolle.

Dennoch lässt sich auf Grund der fehlenden Datenlage bei Neugeborenen aktuell nicht sagen, wie die zerebrale Sauerstoffsättigung gezielt beeinflusst werden kann.

1.6. Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung

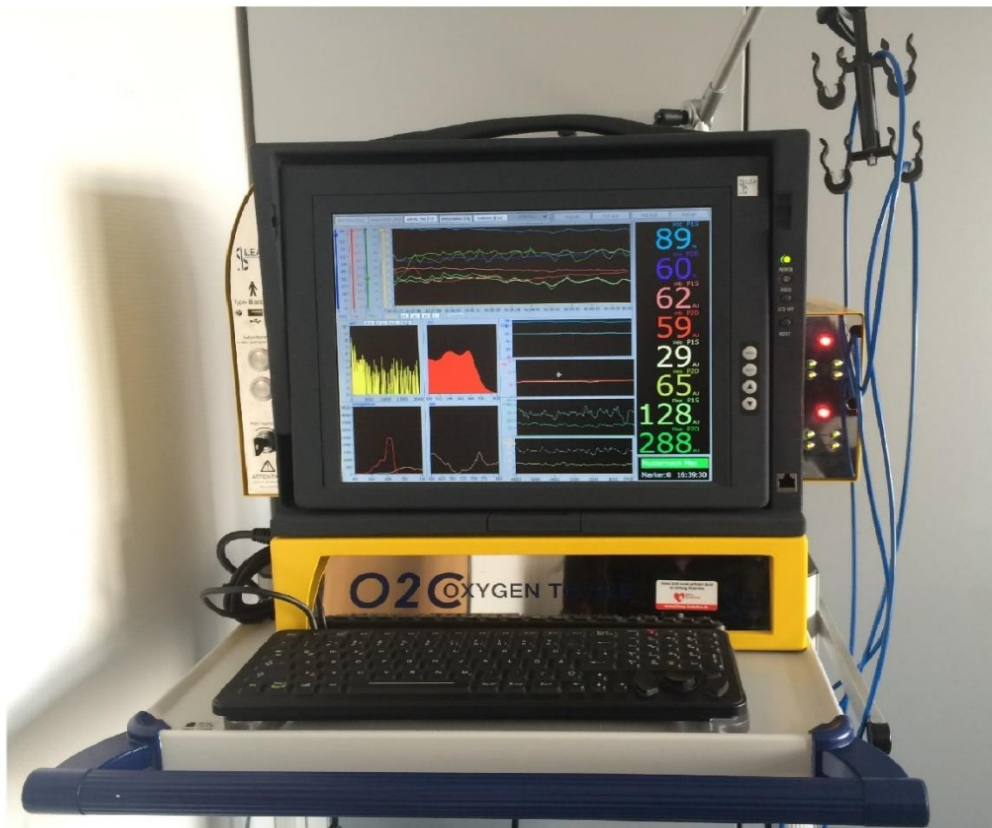


Abb. 3: Das für diese Studie verwendete O2C-Gerät der Firma LEA Medizintechnik in Gießen, Germany

Das System „oxygen to see“, kurz O2C der Firma LEA Medizintechnik in Gießen, Germany, misst Parameter der Mikrozirkulation im kapillar-venösen Bereich.[48] Dieser Abschnitt des Gefäßnetzes ist für Messungen besonders interessant, da indirekt Informationen über den Metabolismus von Geweben gewonnen werden

können. In der terminalen Strombahn ist die funktionell wichtigste Aufgabe der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe.[49]

Die Sauerstoffsättigung im kapillar-venösen Bereich, welche das O₂C misst, entspricht folglich der Sättigung, die nach der Sauerstoffextraktion durch das Gewebe im Blut des venösen Schenkels noch vorhanden ist. Die Werte können sehr stark variieren, je nach Angebot und Bedarf.[50]

CO₂ und O₂ sind die für den Organismus wichtigsten Atemgase. Sie sind lipidlöslich und können daher direkt durch die Plasmamembran der Zellen diffundieren.[49] Da dieser Vorgang nicht abhängig von Transportern ist, wird die Transportrate durch die Durchblutung der Kapillaren bestimmt.[49] Diese wiederum hängt ebenfalls von verschiedenen Parametern ab.

Im Gehirn wird die Durchblutung hauptsächlich von metabolischen Faktoren bestimmt. Eine wichtige Rolle nimmt dabei der CO₂-Partialdruck ein. Nimmt dieser zu, so kommt es über die Bildung von Wasserstoff Ionen zu einer Vasodilatation, bei einer Abnahme dessen zu einer Vasokonstriktion.[51]

Unterschiede des arteriellen Blutdrucks werden bei Erwachsenen über weite Bereiche kompensiert, da das Gehirn eine stark ausgeprägte Autoregulation besitzt.[52] Bei Neugeborenen ist die Autoregulation noch nicht vollständig ausgereift. Besonders der Partialdruck von CO₂ hat daher einen großen Einfluss auf die Weite der Gefäße im Gehirn, weshalb beispielsweise die Inzidenz von intraventrikulären Blutungen bei Frühgeborenen durch Hyperkapnie höher ist, als bei Normo- oder Hypokapnie.[51]

1.7. Sauerstoffextraktion und Sauerstoffausschöpfung

Die Energiegewinnung im Gehirn erfolgt hauptsächlich über den aeroben Abbau von Glucose über die Glykolyse und den Zitratzyklus.[53] Dabei wird Glucose zu CO₂, Wasser und Energieträgern wie Adenosintriphosphat (ATP) verstoffwechselt. Jedoch benötigt dieser Vorgang Sauerstoff, um vollständig ablaufen zu können.[53]

Bei erhöhter neuronaler Aktivität im Gehirn, steigen der Bedarf an Energieträgern und dadurch indirekt auch der Bedarf an Sauerstoff. Eine Anpassung an diese Situation erfolgt hauptsächlich über einen verstärkten zerebralen Blutfluss,

jedoch konnte gezeigt werden, dass auch eine Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt.[54]

Nach einem vorübergehenden Sauerstoffmangel kann ebenfalls eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung gemessen werden, womöglich auf Grund eines erhöhten Sauerstoffbedarfs, der für Reparaturvorgänge wichtig ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass in einem durch Ischämie dauerhaft geschädigten Gehirnareal, beispielsweise nach einem Schlaganfall, die Sauerstoffausschöpfung erniedrigt ist.[55]

Dennoch ist dieses Gebiet besonders bei Neugeborenen mit noch unreifen Autoregulationsmechanismen ein Gegenstand aktueller Forschung.[56]

1.8. Ziele der Arbeit und Fragestellung

Diese prospektive klinische Studie ist eine der ersten kontrollierten Studien, die thorakoskopische Operationen bei Neugeborenen mit abdominalen Eingriffen bei Patienten gleichen Alters vergleicht. Ziel ist es, die zerebrale Sauerstoffversorgung während des Eingriffes besser beurteilen zu können.

Mit Hilfe des beschriebenen Systems O2C werden Werte für die Sauerstoffsättigung, den Blutfluss, die relative Hämoglobinmenge und die Blutflussgeschwindigkeit im Gehirngewebe nicht invasiv gewonnen und diese im Hinblick auf die Fragestellung analysiert.

Untersucht werden pädiatrische Patienten im Alter von null bis sechs Monaten, die sich einer thorakoskopischen Operation unterziehen müssen. Als Kontrollgruppe dienen Patienten im gleichen Alter, die eine Operation im Bereich des Abdomens bekommen sollen.

Anschließend sollen die Werte ausgewertet und statistisch analysiert werden, um herauszufinden, ob die intrathorakale Druckerhöhung während einer thorakoskopischen Operation einen Risikofaktor für eine Verminderung der Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes darstellt.

- Treten in der Studiengruppe signifikant häufiger Azidosen und Hyperkapnien auf als in der Kontrollgruppe?
- Stellt die intrathorakale Druckerhöhung während thorakoskopischen Operationen bei Neugeborenen und Säuglingen ein Risikofaktor für einen Sauerstoffsättigungsabfall im Gehirn dar?
- Ist während einer thorakoskopischen Operation die Mikrozirkulation im Bereich des Gehirngewebes beeinträchtigt?
- Kann eine Abschätzung bezüglich des Schweregrades eines Sauerstoffsättigungsabfalles im Gehirngewebe getroffen werden?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

An dieser klinischen prospektiven kontrollierten Studie nahmen insgesamt 36 Patienten teil. Die Studiendauer belief sich auf einen Zeitraum von 13 Monaten (Januar 2013 – Februar 2014).

Grundvoraussetzung für die Teilnahme der Patienten an dieser Studie war eine bereits geplante und bevorstehende Operation, die entweder im Bereich des Thorax oder Abdomens an der Universitäts- Kinderklinik in Tübingen durchgeführt werden sollte.

Zum Operationszeitpunkt durften die Kinder nicht älter als sechs Monate sein.

Unfallchirurgische oder neurochirurgische Operationen stellten ein Ausschlusskriterium dar, ebenso eine onkologische Grunderkrankung der Patienten. Kinder mit kongenitalen Herzfehlern wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

Der Einschluss in die Studiengruppe setzt als Hauptkriterium eine minimal-invasiv durchgeführte Operation im Bereich Thorax voraus. Insgesamt wurden 15 Kinder in die Studiengruppe aufgenommen, jeweils fünf Kinder litten an einer kongenitalen Zwerchfellhernie (CDH), fünf an einer Ösophagusatresie (EA/TOF) und fünf an einer kongenitalen zystischen Malformation der Lunge (CCAM).

In die Kontrollgruppe wurden Kinder eingeschlossen, die sich entweder einem minimalinvasiven abdominalen Eingriff, einer urologischen oder auch einer offenchirurgischen Operation im Bereich des Abdomens unterziehen mussten. Die Kinder litten beispielsweise an einer Leistenhernie, Hypospadie oder anderen abdominalen kinderchirurgischen Krankheitsbildern.

Diese Studie vergleicht thorakoskopisch durchgeführte Operationen mit abdominalen Eingriffen. In der Literatur finden sich einige Studien, welche thorakoskopische Operationen mit Thorakotomien verglichen. Aktuell werden Operationen im Bereich des Thorax in der Universitäts- Kinderklinik in Tübingen standardisiert thorakoskopisch durchgeführt, daher war die Durchführung einer derartig konzipierten Studie nicht möglich. Lediglich sehr kleine Frühgeborene

oder beispielsweise Kinder mit angeborenem Herzfehler werden offen chirurgisch therapiert.

Die Studie wurde entsprechend des Ethikprotokolls (Nr. 572/2012BO1) den Erziehungsberechtigten vorgestellt. Zusätzlich wurde diesen eine schriftliche Information (siehe Anhang) ausgehändigt.

2.2. Studienablauf

Eltern, deren Kinder anhand der Kriterien in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden spätestens am Tag vor der Operation über eine mögliche Teilnahme an der Studie und deren Ablauf aufgeklärt.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit ohne weitere Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Eltern wurden darauf hingewiesen, dass weder durch die Teilnahme, noch durch Nicht- Teilnahme Nachteile für sie oder ihr Kind entstünden. Außerdem wurde erklärt, dass keine Risiken für das Kind bei der Messung bekannt seien und den Kindern durch die Messung keine zusätzlichen Schmerzen, Wunden oder andere Schäden zugefügt würden, lediglich möglicherweise eine Erwärmung des umliegenden Gewebes.[43] Des Weiteren wurde den Eltern ein Informationsblatt zur Studie ausgehändigt (siehe im Anhang). Nach erklärter schriftlicher Zustimmung der Eltern, wurden die Kinder in die Studie aufgenommen. Weitere Angaben über das Kind bezüglich Schwangerschaftswoche bei Geburt, Gewicht bei Operation und zusätzlichen Diagnosen wurden dem endgültigen Arztbrief der Klinik entnommen.

Am Tag der Operation wurde das Messgerät O2C der Firma LEA Medizintechnik in Gießen, Germany, in den Operationssaal gebracht. Nachdem das Kind narkotisiert und für den Eingriff richtig gelagert war, konnten die Sonden für die Messungen an die vorgesehenen Stellen aufgeklebt werden und die Messungen beginnen (siehe unten). Diese wurde bereits ca. fünf Minuten vor dem eigentlichen Start der Operation begonnen, während der gesamten Operationsdauer kontinuierlich fortgeführt und auch nach der Operation wurden noch weitere fünf Minuten aufgezeichnet. Anschließend wurden die Daten mit Hilfe der O2C- Auswertungs- Software „O2C- evaTime“ ausgewertet. Die Ergebnisse der Auswertung wurden sortiert und systematisch in einer Excel

Tabelle aufgeführt. Die Excel Tabelle enthält zudem noch weitere Informationen, wie zum Beispiel das Alter des Kindes bei Operation in Tagen, das Gewicht bei Operation in Gramm und das jeweilige Geschlecht des Kindes. Zur statistischen Analyse wurde das Programm „SigmaPlot 2000“ verwendet.

Des Weiteren wurde sowohl präoperativ, als auch postoperativ etwa jeden zweiten Tag Sonographien des Gehirns unter Ausnutzung der Fontanellen als Schallfenster von einem erfahrenen Pädiater durchgeführt.

2.3. Anästhesie

Die Kinder wurden während der Operation von einem erfahrenen Facharzt der Anästhesie betreut. Für die gesamte Dauer der Operation wurde das standardmäßige Monitoring - bestehend aus einem Elektrokardiogramm, pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung, nicht- invasiver Blutdruckmessung und Temperaturmessung über die Blase – durchgeführt.

Für diese Studie relevante Parameter des Standard Monitorings wurden nach Abschluss der Operation den jeweiligen Akten der Patienten entnommen. Hierzu zählen sowohl Werte der nicht- invasiven Blutdruckmessung, als auch die arterielle Sättigung, bestimmt über die Pulsoxymetrie.

Die Narkose wurde als totale intravenöse Anästhesie mit folgenden Medikamenten durchgeführt: Sufentanil, Remifentanil und Propofol.

Bei allen Operationen wurde das Gerät Zeus Infinity Empowered der Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Germany, zur Beatmung der Patienten verwendet.

In regelmäßigen Abständen wurde bei den Patienten eine routinemäßige Blutgasanalyse mit Hilfe des Blutgasanalysators ABL 800 Flex von Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt. Blutgasanalysen wurden außerdem durchgeführt, wenn die Patienten einen Sauerstoffsättigungsabfall zeigten, wenn es Probleme bei der Beatmung oder mit der Kreislaufsituation der Patienten gab.

Folgende Werte wurden in dieser Studie analysiert: CO₂ im mmHg, Laktat in mmol/l, pH-Wert, Hämoglobin (kurz Hb) in g/dl. Auf Grund der Messungen auch in kritischen Situationen war es möglich, den größten CO₂-Wert, den niedrigsten pH-Wert und das höchste Laktat zu ermitteln.

Durch die Messungen mit dem Gerät O2C wurden weder die Operation, noch die Anästhesie und weitere medizinische Maßnahmen beeinträchtigt.

2.4. Oxygen to see

2.4.1. Vorstellung des Gerätes

Das System „oxygen to see“, kurz O2C, von der Firma LEA Medizintechnik in Gießen, Germany, misst Ersatzparameter der Mikrozirkulation.[43] Es verfügt über einen integrierten Personal Computer. Dieser dient dazu, noch während der Messung Vergleiche mit zuvor aufgezeichneten und gespeicherten Daten durchzuführen, um auf diese Weise aktuelle Messwerte zu ermitteln.[43]

Außerdem werden die Daten direkt auf der Festplatte des Computers gespeichert und können somit später über einen USB-Anschluss auf andere Medien übertragen werden. Mit dem Personal Computer sind zwei Ports verbunden, über die verschiedene Sonden angeschlossen werden können.

2.4.2. Die Sonden

Die zur Messung verwendeten Sonden emittieren und detektieren Licht über Glasfasern, welche in Epoxidharz eingebettet sind. Epoxidharz ist für den menschlichen Organismus ungiftig und verfügt über eine genügende Härte, um die enthaltenen Glasfasern, welche der Informationsübermittlung dienen, zu schützen.[43]

Die Entfernung zwischen den Glasfasern, welche das Licht emittieren und denen, welche das Licht detektieren, wird als Separation bezeichnet. Je nach Größe der Separation und dem Durchmesser der Glasfasern kann in unterschiedlicher Gewebetiefe gemessen werden. Beispielsweise wird in einem Bereich von 3,4mm Tiefe gemessen, wenn die Separation 6mm beträgt und die jeweiligen Glasfasern einen Durchmesser von 3mm haben.[57]

Dennoch wird die Messtiefe auch von Eigenschaften des Gewebes, der Menge des Blutes und auch von der Sensorgeometrie beeinflusst. Die Messtiefe wird folglich nur indirekt vom Untersucher festgelegt, indem er eine geeignete Sonde verwendet. Ist eine Sonde mit der durch die Separation vorgegebenen Messtiefe angeschlossen, so kann die Messtiefe nicht mehr verändert werden.[43]

Die Sonde LFX- 15 (siehe Abbildung 4) wurde in dieser Studie über den Port 1 mit dem Computer des Gerätes O2C verbunden. Diese wurde mit einem transparenten doppelseitigen Klebestreifen LTDT- 13x13 von LEA Medizintechnik Gießen, Germany, auf der Haut des Patienten befestigt. Als stellvertretenden Parameter der peripheren Zirkulation diente hierbei die Thenarmuskulatur als Messstelle. Die Sonde wurde bevorzugt an der rechten Hand befestigt. Bei einigen Patienten war dies aber auf Grund eines peripheren Venenzuganges oder eines arteriellen Zuganges nicht möglich, daher wurde die Sonde bei diesen Patienten an der linken Hand angebracht.

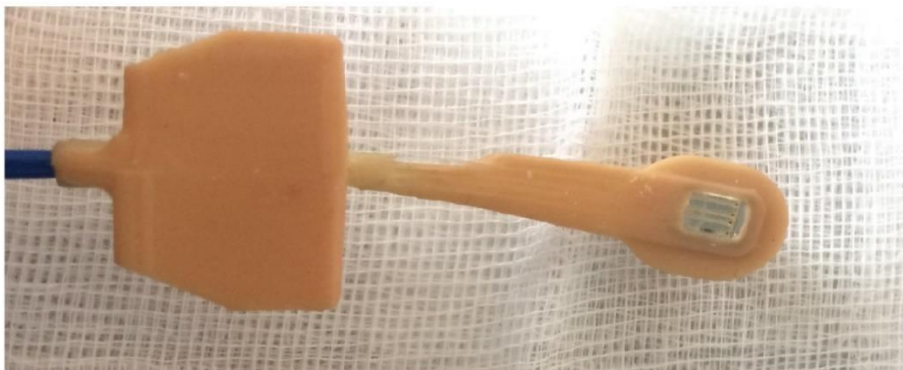


Abb. 4: Sonde LFX-15, die mit Port 1 für die periphere Messung verbunden ist

Die Sonde LF- 3 wurde mit Port 2 des Computers von dem verwendeten Gerät O2C verbunden und ebenfalls mit Hilfe eines transparenten doppelseitigen Klebestreifens LTDT- 001 von LEA Medizintechnik Gießen, Germany, auf der Haut befestigt. Diese Sonde soll Daten aus der Mikrozirkulation des Gehirngewebes gewinnen, daher wurde die zweite Sonde mittig im Bereich der Stirn angebracht. Auf Grund der Separation der Glasfasern kann über diese Sonde eine höhere Eindringtiefe erreicht werden, so dass Messungen im Bereich des tiefer gelegenen Gewebes erfolgen können.[43]

Angestrebt wurde eine möglichst gleiche Messstelle bei allen Patienten. Je nach Lagerung des Patienten auf dem Operationstisch oder auch peripheren Zugängen am Kopf, konnte jedoch nicht immer die exakt gleiche Stelle zum Messen verwendet werden. Auch die Form und die Größe des Kopfes spielten

eine entscheidende Rolle, da die Sonde flach ist und eine rechteckige Form mit folgenden Maßen besitzt: Höhe x Breite x Länge = 5,5mm x 12mm x 44,5mm (siehe Abbildung 5).



Abb. 5: Sonde LF-3, die mit Port 2 für die zerebrale Messung verbunden ist

Beide Sonden wurden in der näheren Umgebung mit Pflastern – Leukoplast hospital von BSN medical GmbH in Hamburg, Germany, - fixiert. Die Pflaster erfüllen gleichzeitig den Zweck, die Sonden gegen Umgebungslicht abzuschirmen. Auch das Kabel der Sonden wurde am Operationstisch mit Hilfe von Pflastern befestigt, damit bei Bewegung des Patienten oder auch des Operationstisches kein Zug auf die Sonde gebracht wird, um ein Verrutschen dieser und somit mögliche Messfehler zu vermeiden. Dennoch muss laut Hersteller (LEA Medizintechnik in Gießen, Germany) darauf geachtet werden, dass die Sonden ohne großen Druck von außen auf die Haut aufgebracht werden, um Messartefakte zu vermeiden und um eine Änderung in der oberflächlichen Mikrozirkulation zu verhindern.[58]

Bewegt sich die Sonde während der Messung, so kann es zu Messfehlern im Bereich des Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit kommen.[58] Wird der Kontakt zur Haut durch Bewegung der Sonde unterbrochen, so stellt die Sonde automatisch die Messung ein. Störungen von außen, wie eine ständig wechselnde Helligkeit des Umgebungslichtes oder eine direkte Beleuchtung der Sonden mit dem Licht der Operationslampen können die Messungen beeinträchtigen. Fehler im Bereich der Hämoglobinmessung, somit der

Sauerstoffsättigung und relativen Hämoglobinmenge, können auftreten und dadurch die Ergebnisse verfälschen.[58]

Es besteht die Möglichkeit zur Durchführung einer Umgebungslichtkorrektur, um die Messung bei verändertem Lichteinfall der Umgebung nicht zu verfälschen. Das O2C arbeitet mit zwei optischen Techniken[59], die empfindlich auf Veränderungen des Lichteinfalles aus der Umgebung reagieren. Die Umgebungslichtkorrektur, welche direkt mittels Knopfdruck vom Gerät durchgeführt werden kann, benötigt etwa 10 bis 20 Sekunden[43] und wurde in dieser Studie manuell im Abstand von etwa 15 Minuten durchgeführt. Außerdem wurde eine Umgebungslichtkorrektur durchgeführt, wenn die Umgebungsbedingungen durch das Ein- und Ausschalten der Saal- oder Operationsbeleuchtung verändert wurden.

2.4.3. Das Messprinzip

Mit Hilfe des Systems O2C können verschiedene Parameter der Gewebeversorgung mit Sauerstoff untersucht werden. Hierzu werden zwei nicht-invasive optische Techniken verwendet.[59]

Zum einen die Laser- Doppler- Spektroskopie und zum anderen die Weißlicht-Spektrometrie. Da beide Verfahren die Emission und Detektion von Licht mit bestimmten Wellenlängen nutzen, werden hauptsächlich lokale Parameter der Mikrozirkulation erfasst.[59]

Der Weg des von Lichtquellen der Sonde ausgesendeten Lichtes beschreibt durch das Gewebe eine gebogene Form.[43]

Das Licht wird von Gefäßen, deren Durchmesser größer als 100µm ist, komplett absorbiert und somit kann das System keine Informationen aus Blutgefäßen dieser Größe gewinnen. Blutgefäße, deren Durchmesser kleiner als 100µm ist, reflektieren einen Teil des Lichts.[60] Dieser kann von den Detektoren der Sonde erkannt und über den angeschlossenen Computer verarbeitet werden. Zu den genannten Gefäßen zählen Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Etwa 85% des Blutes befindet sich im kapillar-venösen Abschnitt, weshalb die Messungen besonders diesen beleuchten.[59]

2.4.4. Die Laser- Doppler- Spektroskopie

Die Laser- Doppler- Spektroskopie dient der Erfassung des Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit.[59] Diese Parameter dienen der Beurteilung von der Durchblutung des untersuchten Gewebes.

Das Dopplerprinzip wurde bereits durch die Beschreibung an Hand von Ultraschallwellen charakterisiert. Diese sind jedoch nicht geeignet, um die kleinsten Gefäße zu untersuchen. Daher wurde die Methode weiterentwickelt und mit Hilfe von Laserlicht gelang es, auch kleinste Gefäße darzustellen.[61]

Dieser Gefäßabschnitt ist besonders interessant, da es sich um den Gefäßabschnitt des Stoffaustausches handelt. Hier findet sowohl Gasaustausch, als auch Nährstoffaustausch statt, wenn eine ausreichende Durchblutung vorhanden ist.[49]

Das Laserlicht wird von dem verwendeten System O2C mit einer Wellenlänge von 830nm und maximal 30mW in das zu untersuchende Gewebe eingestrahlt.[43] Im Gewebe dringt dieses Licht in kleine Gefäße ein. Dort trifft es auf Erythrozyten und erfährt durch diese eine Frequenzverschiebung, die auf der Bewegung von Erythrozyten beruht.[62]

Im Gewebe werden ein Teil des eingestrahnten Lichtes und das durch das Auftreffen auf bewegte Erythrozyten frequenzverschobene Licht reflektiert.[59] Über die Glasfasern der Sonde kann dieses reflektierte Licht detektiert und anschließend analysiert werden. Dieser Vorgang wird als heterodyne Lichtschwebungstechnik bezeichnet.[50]

Die Frequenzverschiebung des Lichts steht in linearem Zusammenhang mit der durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeit der Erythrozyten.[57] Diese erscheint auf dem Bildschirm des O2C als Anzeigeparameter der Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) in der Einheit „arbitrary units“ (AU), da es keine gängige SI- Einheit für diesen Parameter gibt.

Je nach Menge der Erythrozyten in den Blutgefäßen nimmt die Intensität des reflektierten Lichtes zu. Aus dem Produkt von Anzahl und Geschwindigkeit der bewegten Erythrozyten lässt sich nun der relative Blutfluss (Flow) berechnen, der ebenfalls in der Einheit „arbitrary units“ als Anzeigeparameter erscheint.[59]

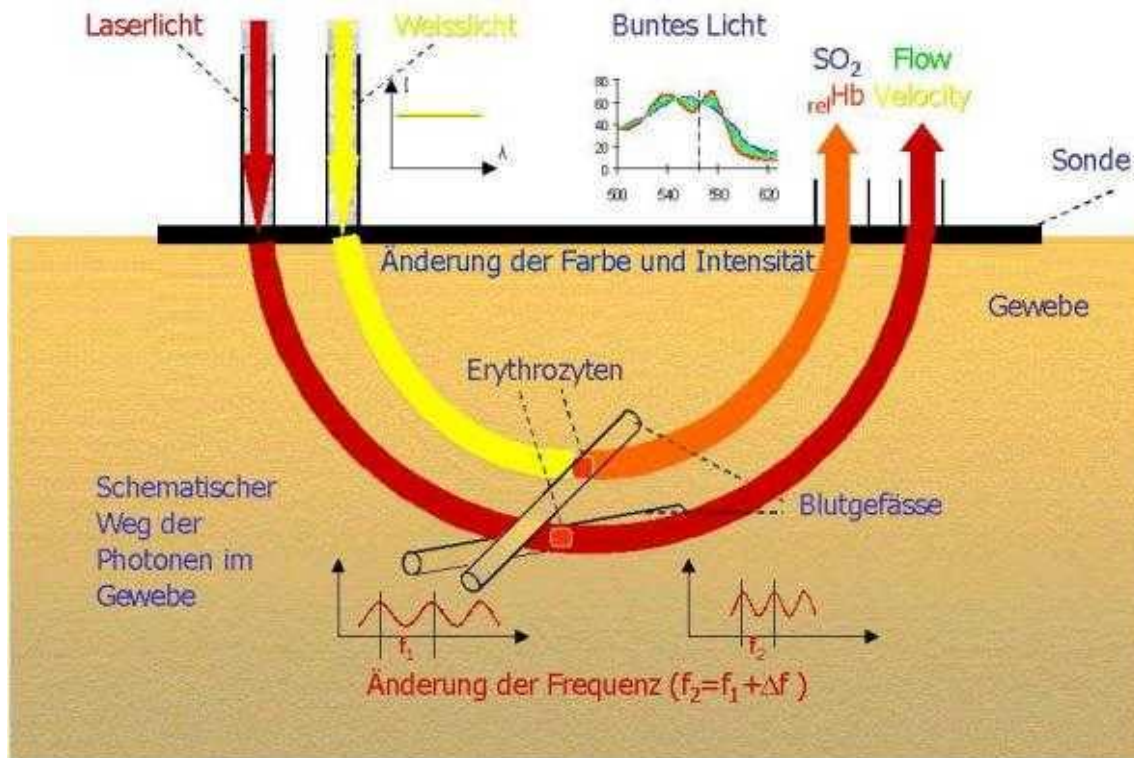


Abb. 6: Lichtausbreitung im Gewebe und Dopplereffekt an Erythrozyten in Blutgefäßen [58]

2.4.5. Die Weißlicht- Spektrometrie

Die Weißlicht- Spektrometrie wird genutzt um die Sauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinmenge im Gewebe zu bestimmen. Als Lichtquelle dient eine Halogenlampe mit 21 Watt. Das von der Sonde ausgesendete Licht hat einen Wellenlängenbereich von 500nm bis 630nm[57] und erfährt im Gewebe unterschiedliche Veränderungen. Es wird zu Teilen gestreut, absorbiert und reflektiert. Wird über einen großen Wellenlängenbereich gemessen, so verändert das ausgesendete Spektrum durch den Einfluss der verschiedenen Faktoren des Gewebes seine Form. Dabei verändert jeder Faktor dieses auf eine charakteristische Weise.[50]

Die Veränderungen des sichtbaren Lichtes, die durch das Blut zu Stande kommen, liegen den Messungen des O₂C zu Grunde. Je nach Oxygenierungsgrad des Hämoglobins hat dieses ein anderes Absorptionsmaximum.[63]

Volloxygeniertes Hämoglobin hat zwei Absorptionsmaxima, bei 542nm und 577nm und vollständig deoxygeniertes Hämoglobin hat sein Absorptionsmaximum bei 556nm.[57] Somit wird je nach Oxygenierung des Hämoglobins Licht reflektiert, dessen Spektrum eine charakteristische Form aufweist, welches von der Sonde detektiert wird. Anschließend wird das gemessene Spektrum mit Hilfe des angeschlossenen Computers mit gespeicherten Spektren von volloxygeniertem und desoxygeniertem Blut verglichen und die Sauerstoffsättigung erscheint als Anzeigeparameter in der Einheit Prozent.[43]

Da das Hämoglobin der stärkste Lichtabsorber im Gewebe ist, wird die Menge dessen anhand der Höhe des reflektierten Lichts ermittelt. Je mehr Hämoglobin im Gewebe ist, desto weniger Licht kann von der Sonde detektiert werden.[50] Das Gerät errechnet über diese Information die relative Hämoglobinmenge des Volumens, welches gemessen wird. Die Menge an Hämoglobin im Gewebe ist jedoch nicht nur von der aktuellen Durchblutungssituation des Gewebes, sondern auch von weiteren Parametern abhängig. Zu diesen zählen die Gefäßdichte des Gewebes, das Lumen der Gefäße und die Hämoglobinkonzentration des Blutes.[60] Die relative Hämoglobinmenge erscheint ebenfalls als Anzeigeparameter in der Einheit „arbitrary units“ (AU).

2.5. Ablauf der Messung

Nach erfolgter Einleitung der Narkose und abgeschlossenen anästhesiologischen Vorbereitungen kann der Patient in die Operationsposition gebracht werden. Nachdem die Lagerung abgeschlossen war, wurden die Sonden, wie bereits beschrieben, an der zu messenden Stelle fixiert. Anschließend wurde der Operationsbereich steril abgedeckt und die Sonden somit zusätzlich vom Operationslicht abgeschirmt.

Etwa fünf Minuten vor Operationsbeginn, während der gesamten Operationszeit und etwa fünf Minuten nach Abschluss der Operation wurde kontinuierlich mit hoher Auflösung gemessen und die ermittelten Werte wurden auf dem Computer gespeichert.

Das O2C Gerät verfügt über die Möglichkeit, zu beliebigen Zeitpunkten beliebig viele virtuelle Marker zu setzen. In dieser Studie wurden Marker zu Zeitpunkten gesetzt, die für die Auswertung der Messungen und die Interpretation der Ergebnisse eine wichtige Rolle spielten.

Die Marker wurden bei jeder intrathorakalen Druckerhöhung gesetzt, ebenso wenn die peripher gemessenen Sauerstoffsättigung abfiel oder auch bei starken Blutdruckschwankungen. Jeder virtuell gesetzte Marker wurde schriftlich mit der betreffenden Veränderung notiert. Die Messung wurde erst beendet, nachdem die Operation vollständig beendet war und noch weitere ca. 5 Minuten gemessen wurden, jedoch noch vor Ausleitung der Narkose.

2.6. Analyse der einzelnen Parameter

Die präoperativen Messwerte des jeweiligen Patienten wurden aufgezeichnet, sobald die Narkose eingeleitet und die Lagerung abgeschlossen war. Die Messung erfolgte kontinuierlich bis zum Beginn der Operation. Hier wurde ein virtueller Marker gesetzt, um später den präoperativen Zeitraum abgrenzen zu können. Nun wurde der Mittelwert der einzelnen Parameter über die Zeit berechnet.

Die intraoperativen Daten bestehen ebenfalls aus dem Mittelwert, der mit Hilfe der Daten berechnet wurde, die während der gesamten Operationszeit aufgezeichnet wurden.

Postoperative Daten wurden nach dem Ende der Naht jedoch noch vor Ausleitung der Narkose aufgezeichnet, auch hier wurde der Mittelwert berechnet. Es wurden folgende Gruppen für die Auswertung gebildet.

Die Studiengruppe, welche zur Analyse thorakoskopischer Eingriffe dient und die Kontrollgruppe, welche abdominale Eingriffe untersucht. In einem weiteren Schritt wurde die Studiengruppe in drei Gruppen unterteilt; EA/TOF, CDH und CCAM. Anschließend wurden Median und Range der untersuchten Parameter der Gruppen bestimmt. Mittels gepaartem t-Test wurden die Werte für die Zeitpunkte intraoperativ und postoperativ mit dem präoperativen Wert verglichen und bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

Die Ergebnisse sind in Tabellen zusammengefasst. Die Tabelle 1 (siehe Seite 32) zeigt die Ergebnisse der Studiengruppe und der Kontrollgruppe. In einer zweiten Tabelle (siehe Seite 33) wurde die Studiengruppe genauer analysiert und in folgende Gruppen eingeteilt: EA/TOF, CDH und CCAM.

Die über O2C ermittelten Werte und die über Blutgasanalyse bestimmten Werte wurden zudem in Verlaufsdiagrammen dargestellt. Dazu wurden vier Gruppen gebildet, die Kontrollgruppe, die Gruppe der EA/TOF, die Gruppe der CDH und die Gruppe der CCAM.

2.7. Intrathorakaler Druck

Bei jeder intraoperativen intrathorakalen Druckerhöhung, welche über eine Insufflation von CO₂ in den Thorax erreicht wurde (Erbe Medizintechnik), wurden während der Messung mittels O2C virtuelle Marker gesetzt und die Veränderung der Höhe des intrathorakalen Druckes schriftlich notiert.

Eine Veränderung des Druckes erfolgte nach Anweisung des Chirurgen für eine bessere Übersicht über das Operationsgebiet oder auch nach Anweisung des Anästhesisten im Falle einer Verschlechterung der respiratorischen Situation des Patienten.

Im weiteren Verlauf der Auswertung mit Hilfe der Auswertungssoftware O2C-evaTime wurden die zerebrale relative Hämoglobinmenge, die zerebrale Sauerstoffsättigung und der zerebrale Blutfluss in Bezug zu den gesetzten Markern untersucht.

Vorab wird eine Baseline der jeweiligen Parameter ermittelt. Diese wird mit Hilfe der präoperativ gemessenen Werte erstellt. Dazu wird ein Abschnitt der Messung verwendet, der möglichst geringe Schwankungen über einen Zeitraum von etwa zwei Minuten aufweist. Der Mittelwert über diesen Zeitraum bildet die Baseline. Anschließend wird die Abweichung des jeweiligen Parameters von der ermittelten Baseline in Prozent angegeben und in zeitlichem Bezug zur intrathorakalen Druckerhöhung an Hand eines Boxplot-Schaubildes dargestellt.

2.8. Berechnung CMRO₂

Die Höhe der zerebralen Sauerstoffausschöpfung, kurz CMRO₂, stellt einen wichtigen Parameter in der Beurteilung der Sauerstoffversorgung des Gewebes dar. Diese wurde nach Abschluss der Operation und Analyse der gewonnenen Daten mit Hilfe der folgenden Formeln berechnet:

$$CMRO_2 = \frac{CBF}{5} \times avDO_2 \quad [43], \text{ wobei:}$$

$$avDO_2 = 1,36 \times Hb \times \frac{SaO_2 - cSO_2}{100} \quad [43]$$

<i>CMRO₂</i>	<i>zerebrale Sauerstoffausschöpfung in [AU]</i>
<i>CBF</i>	<i>zerebraler Blutfluss [AU] gemessen über O2C</i>
<i>avDO₂</i>	<i>arterio-venöse Sauerstoffdifferenz</i>
<i>Hb</i>	<i>über Blutgasanalyse bestimmte Hämoglobinmenge [g/dl]</i>
<i>SaO₂</i>	<i>pulsoxymetrisch bestimmte arterielle Sauerstoffsättigung [%]</i>
<i>cSO₂</i>	<i>mit O2C gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung [%]</i>

Die CMRO₂ wird in Median und Range für die einzelnen Gruppen in den Tabellen 1 und 2 (siehe unten) aufgeführt. Zusätzlich wird ein Schaubild mit einer Verlaufsgraphik der CMRO₂ in den einzelnen Gruppen erstellt.

Eine Korrelation zwischen der Höhe der postoperativen CMRO₂ und der intraoperativen Abweichung der cSO₂ um > 20 % der Baseline wird an Hand eines Schaubildes dargestellt.

2.9. Berechnung FTOE

Die fraktionelle Sauerstoffausschöpfung des Gewebes, kurz FTOE, wurde nach Abschluss der Operation sich mit Hilfe der folgenden Formel berechnet und in Form von Ergebnistabellen und einer Verlaufsgraphik dargestellt:

$$FTOE = \frac{SaO_2 - cSO_2}{SaO_2} \quad [64]$$

<i>FTOE</i>	<i>fraktionelle Sauerstoffausschöpfung des Gewebes in [AU]</i>
<i>SaO₂</i>	<i>pulsoxymetrisch bestimmte arterielle Sauerstoffsättigung [%]</i>
<i>cSO₂</i>	<i>mit O2C gemessene zerebrale Sauerstoffsättigung [%]</i>

2.10. Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde die Software SigmaPlot 2000; SPSS, Chicago, IL, verwendet. Die Daten wurden in Excel- Tabellen sortiert und über die Software wurden für kontinuierlich gemessene Daten Median und Range bestimmt. Kategorische Daten wurden in Häufigkeit angegeben. Über einen ungepaarten t-Test wurden die kontinuierlichen und normalverteilten Daten analysiert, nicht normal verteilte Daten an Hand des Wilcoxon Test. Die Daten werden als Boxplots und Whiskerplots gezeigt. Mehrmalige Messungen wurden mit einer Varianzanalyse evaluiert. Nachträglich wurde ein Tukey`s HSD Test durchgeführt. Kategorische Daten wurden mit Hilfe eines χ^2 -Testes analysiert. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

2.11. Software und Technik

- O2C- evaTime; LEA Medizintechnik Gießen, Germany
- Word, Microsoft 2013 (Microsoft Office Home and Student 2013)
- Excel, Microsoft 2013 (Microsoft Office Home and Student 2013)
- SigmaPlot 2000; SPSS, Chicago, IL
- O2C-Gerät von LEA Medizintechnik Gießen, Germany
- Blutgasanalysator ABL 800 Flex von Radiometer, Kopenhagen, Dänemark
- Anästhesiearbeitsplatz Zeus Infinity Empowered der Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Germany

3. Ergebnisse

3.1. Studiengruppe und Kontrollgruppe

Insgesamt nahmen 36 Patienten in einem Zeitraum von 13 Monaten an dieser klinischen prospektiven kontrollierten Studie teil.

Bei allen Kindern stimmten die Eltern schriftlich der Teilnahme an dieser Studie gemäß dem Ethikprotokoll zu und in keinem Fall wurde die Teilnahme nachträglich widerrufen.

15 Kinder konnten auf Grund einer thorakoskopischen Operation der Studiengruppe zugeteilt werden, 21 Kinder mit abdominalen Eingriffen wurden der Kontrollgruppe zugeteilt.

Die durchgeführten Sonographien des Gehirns zeigten bei keinem Kind einen Hinweis auf eine intraventriculäre oder auch intrazerebrale Blutung.

In der Studiengruppe lag der Median des Alters bei fünf Tagen (range: 1-150 Tage), in der Kontrollgruppe lag der Median des Alters bei 41 Tagen (range: 1-172 Tage).

Das Gewicht zeigte einen Median von 3200 Gramm (range: 1600-7350 Gramm) in der Studiengruppe und einen Median von 4100 Gramm (range: 1600-7600 Gramm) in der Kontrollgruppe.

Das Geschlechterverhältnis in der Studiengruppe liegt bei männlich zu weiblich: fünf zu zehn und in der Kontrollgruppe bei männlich zu weiblich: 15 zu sechs.

3.1.1. Die gemessenen Parameter

Die genauen Daten können der Tabelle 1 (Seite 32) entnommen werden.

Im folgenden Text werden die Werte hervorgehoben, die eine statistische Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zeigten.

Die Werte der anderen gemessenen Parameter können der Tabelle 1 (Seite 32) oder den im folgenden Abschnitt erstellten Schaubildern entnommen werden.

Innerhalb einer Gruppe wurde mittels gepaarten T-Tests untersucht, ob die intraoperativ und postoperativ gemessenen Werte im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Werten statistisch signifikant unterschiedlich sind.

So zeigte sich bei der Analyse der ermittelten Daten, dass der pH-Wert in der Studiengruppe intraoperativ signifikant niedriger ist als präoperativ. Präoperativ liegt der Median bei 7,38 (range: 7,31-7,47), intraoperativ liegt der Median bei 7,30 (range: 7,23-7,37).

Weiterhin zeigte sich, dass die CMRO₂ in der Kontrollgruppe intraoperativ und postoperativ signifikant größer ist als präoperativ. Präoperativ liegt der Median bei 4,53 AU (range: 0,86-7,16 AU), intraoperativ zeigt sich ein Median von 5,12 AU (range: 2,62-9,98 AU) und postoperativ von 4,91 AU (range: 2,99-12,07 AU). Eine Besonderheit wies der ermittelte zerebrale Blutfluss auf. Hier zeigte sich sowohl in der Studiengruppe, als auch in der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Zunahme intraoperativ und postoperativ im Vergleich zu präoperativ. Die Studiengruppe zeigt folgende Werte: präoperativ 425,57 AU (range: 190,62-654,86 AU), intraoperativ 527,68 AU (range: 426,34-938,96 AU) und postoperativ 609,98 AU (range: 466,87-935,09 AU).

Die Kontrollgruppe zeigt folgende Werte: präoperativ 422,92 AU (range: 291,11-714,17 AU), intraoperativ 484,77 AU (range: 317,87-1270,64 AU) und postoperativ 511,14 AU (range: 360,93-929,65 AU).

3.2. Die Studiengruppe genauer betrachtet

Die Studiengruppe in dieser Arbeit kann nochmals unterteilt werden in drei Gruppen. Die Gruppe der CCAM, die Gruppe der Ösophagusatresien und die Gruppe der Zwerchfellhernien. Diese Gruppen bestehen jeweils dem Zufall geschuldet aus fünf Kindern.

In der Gruppe der CCAM liegt der Median des Alters bei 66 Tagen (range: 5-150 Tage), in der EA/TOF Gruppe bei 2 Tagen (range: 1-80 Tage) und in der Gruppe der CDH bei 2 Tagen (range: 2-74 Tage).

Das Gewicht zeigt folgende Werte: in der Gruppe der CCAM liegt der Median bei 4400 Gramm (range: 3700-7350 Gramm), in der Gruppe der EA/TOF liegt der Median bei 2300 Gramm (range: 1600-3600 Gramm) und in der Gruppe der CDH liegt der Median bei 2970 Gramm (range: 2900-4750 Gramm).

Das Geschlechterverhältnis liegt in den Gruppen CCAM und AE/TOF bei männlich zu weiblich: zwei zu drei und in der Gruppe der CDH bei männlich zu weiblich: eins zu vier.

3.2.1. Gemessene Parameter in der Kleingruppenanalyse

Die genauen Daten der einzelnen Parameter der Kleingruppenanalyse können der Tabelle 2 (Seite 33) entnommen werden.

Im Folgenden werden Werte hervorgehoben, die statistisch signifikante Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zeigen.

Es wurden dazu innerhalb der jeweiligen Gruppe die präoperativen Werte mit den postoperativen Werten mittels gepaartem t-Test analysiert.

In der Gruppe der CDH zeigte sich ein signifikanter Anstieg des CO_2 von präoperativ 45,8 mmHg (range: 42,4-45,8 mmHg) auf postoperativ 49,9 mmHg (range: 39,0-51,7 mmHg).

Zusätzlich zeigte sich in dieser Gruppe ein signifikanter Abfall des pH-Wertes von präoperativ 7,36 (range: 7,31-7,36) auf postoperativ 7,29 (7,27-7,32).

In der Gruppe der CCAM zeigte sich ein signifikanter Anstieg der CMRO_2 von präoperativ 3,95 AU (range: 3,28-5,54 AU) auf postoperativ 6,44 AU (range: 4,3-7,12 AU).

Außerdem zeigte sich in dieser Gruppe ein signifikanter Anstieg des zerebralen Blutflusses von präoperativ 463,55 AU (range: 370,22-478,49 AU) auf postoperativ 574,61 AU (range: 478,98-689,51 AU).

Tab. 1: Ermittelte Messwerte; Daten werden präsentiert als Median (Range).

	Thorakoskopisch			Kontrolle		
n =	15			21		
Alter [d]	5 (1-150)			41 (1-172)		
Gewicht [g]	3200 (1600-7350)			4100 (1600-7600)		
Geschlecht [m:w]	5 : 10			15 : 6		
Zeit	vor OP	intraoperativ	nach OP	vor OP	intraoperativ	nach OP
SaO ₂ [%]	98,9 (94-100)	97 (93-100); p:0,069	99 (88,8-100); p:0,52	99 (90-100)	97,5 (93-100); p:0,11	99 (91-100); p:0,31
aHb [g/dL]	12,5 (7,3-19,4)	10,9 (8,05-19,25); p:0,68	11,2 (8-18,6); p:0,92	11,2 (6,9-17,7)	11,2 (9,3-17,8); p:0,61	11,2 (9,4-17,9); p:0,96
CO ₂ [mmHg]	40,3 (25,3-46,4)	48,75 (36,5-65,43); p:0,0021	42,5 (31,0-51,7); p:0,056	39,35 (29,7-48,1)	45,40 (38,2-48,0); p:0,18	44,60 (42,5-47,2); p:0,11
pH	7,38 (7,31-7,47)	7,3 (7,23-7,37); p:0,0075	7,32 (7,26-7,48); p:0,11	7,39 (7,33-7,5)	7,38 (7,31-7,5); p:0,19	7,34 (7,27-7,46); p:0,26
Lactat [mmol/L]	0,8 (0,4-4,1)	0,9 (0,4-3,05); p:0,21	1 (0,5-3,3); p:0,51	1,1 (0,6-1,8)	1,65 (0,7-4,1); p:0,34	1,42 (0,6-3,3); p:0,94
cSO ₂ [%]	61,85 (49,06-82,26)	66,75 (47,59-85,19); p:0,94	66,75 (44,87-86,13); p:0,52	65,02 (51,47-85,76)	67,062 (52,74-79,14); p:0,71	69,87 (51,74-80,65); p:0,2
crHb [AU]	73,59 (51,33-114,38)	69,9 (42,18-109,03); p:0,64	76,78 (35,46-107,66); p:0,91	67,17 (48,96-105,65)	69,83 (49,72-105,32); p:0,34	70,30 (40,79-105,82); p:0,71
F _{TOE} [AU]	0,37 (0,14-0,51)	0,33 (0,12-0,50); p:0,64	0,32 (0,09-0,55); p:0,51	0,35 (0,05-0,46)	0,311 (0,16-0,46); p:0,48	0,29 (0,19-0,43); p:0,163
CMRO ₂ [AU]	4,25 (1,96-7,18)	5,79 (2,68-7,90); p:0,064	6,2 (1,78-10,08); p:0,091	4,53 (0,86-7,16)	5,12 (2,62-9,98); p:0,0012	4,91 (2,99-12,07); p:0,028
Flow [AU]	425,57 (190,62-654,86)	527,68 (426,34-938,96); p:0,0099	609,98 (466,87-935,09); p:0,0031	422,92 (291,11-714,17)	484,77 (317,87-1270,64); p:0,0048	511,14 (360,93-929,65); p:0,000004

Tab. 2: Ermittelte Messwerte Studiengruppe; Daten werden präsentiert als Median (Range).

	CCAM			EA/TOF			CDH		
n =	5			5			5		
Alter [d]	66 (5-150)			2 (1-80)			2 (2-74)		
Gewicht [g]	4400 (3700-7350)			2300 (1600-3600)			2970 (2900-4750)		
Geschlecht [m:w]	2:3			2:3			1:4		
Zeit	vor OP	intra-operativ	nach OP	vor OP	intra-operativ	nach OP	vor OP	intra-operativ	nach OP
SaO ₂ [%]	98,9 (98,7-100)	98,5 (94-100)	99,05 (97,4-100,9) p:0,485	99,5 (96-99,7)	97 (96-99,4)	100 (92,3-100,4) p:0,599	96,65 (94-99,2)	97 (93-99)	98,1 (88,8-100) p:0,993
aHb [g/dL]	8,5 (7,3-10,8)	9,18 (8,05-10,45)	9,8 (8,0-11,2) p:0,283	16,6 (8,9-19,4)	17,18 (9,6-19,25)	16,85 (10,9-18,9) p:0,805	14,65 (9,6-16,5)	12,83 (9,1-15,35)	13,8 (9,3-14,7) p:0,214
CO ₂ [mmHg]	37,2 (26,1-46,4)	52,75 (40,02-65,43)	37,4 (31,8-51,4) p:0,674	34,9 (25,3-40,3)	46,615 (39,28-48,75)	43,1 (31-44,5) p:0,256	45,8 (42,4-45,8)	36,5 (36,5-36,5)	49,9 (39-51,7) p:0,03
pH	7,38 (7,33-7,47)	7,28 (7,23-7,36)	7,39 (7,26-7,48) p:0,787	7,40 (7,33-7,45)	7,29 (7,28-7,37)	7,37 (7,31-7,4) p:0,163	7,36 (7,31-7,36)	7,31 (7,3-7,315)	7,29 (7,27-7,32) p:0,02
Lactat [mmol/L]	0,6 (0,4-1,0)	0,63 (0,4-0,82)	0,8 (0,5-1,1) p:0,493	1,05 (0,7-4,1)	1,125 (0,7-3,05)	1,3 (0,7-3,3) p:0,933	0,8 (0,4-1,3)	0,9 (0,9-0,9)	1,15 (0,6-1,7) p:0,588
cSO ₂ [%]	60,05 (49,06-64,6)	60,62 (52,14-66,91)	61,6 (44,87-69,13) p:0,861	75,65 (53,72-82,26)	78,45 (47,59-81,68)	72,75 (46,20-83,87) p:0,377	70,45 (55,23-79,35)	72,73 (57,03-85,19)	77,41 (57,9-86,13) p:0,243
crHb [AU]	53,23 (51,33-94,2)	74,10 (61,95-86,34)	77,06 (50,21-97,23) p:0,141	85,63 (58,05-114,38)	89,23 (65,11-109,04)	84,86 (74,92-107,66) p:0,751	76,48 (69,18-77,72)	76,12 (42,18-99,48)	69,98 (35,46-89,71) p:0,264
F _{TOE} [AU]	0,39 (0,35-0,51)	0,41 (0,33-0,47)	0,43 (0,32-0,55) p:0,885	0,35 (0,14-0,46)	0,40 (0,15-0,50)	0,33 (0,13-0,54) p:0,595	0,35 (0,16-0,44)	0,28 (0,12-0,41)	0,28 (0,1-0,42) p:0,351
CMRO ₂ [AU]	3,95 (3,28-5,54)	4,8 (3,77-5,79)	6,44 (4,3-7,12) p:0,034	5,17 (1,96-6,89)	7,12 (4,99-7,81)	7,63 (3,86-10,08) p:0,156	5,31 (2,51-7,18)	6,79 (2,68-7,90)	5,48 (1,78-6,99) p:0,863
Flow [AU]	463,55 (370,22-478,49)	506,66 (443,92-596,96)	574,61 (478,98-689,51) p:0,005	419,65 (190,62-513,98)	507,37 (426,34-820,76)	631,76 (466,51-766,71) p:0,053	385,88 (319,96-654,86)	606,23 (474,46-938,96)	610,09 (480,62-935,09) p:0,257

3.3. Intrathorakale Druckerhöhung und Auswirkungen

Die Erhöhung des intrathorakalen Druckes wirkt sich auf die im Gehirngewebe gemessenen Parameter unterschiedlich aus.

Im folgenden Abschnitt werden die in dieser Studie ermittelten Auswirkungen an Hand von Boxplot-Diagrammen gezeigt.

Statistisch Signifikante Unterschiede werden durch ein „*“ im Schaubild gekennzeichnet, wobei vorab eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant definiert wurde.

Die Höhe des intrathorakalen Druckes wird dabei in mmHg angegeben, die jeweiligen Parameter in Prozent Baseline, wobei 100 % der Baseline entsprechen.

Die Baseline wurde an Hand von präoperativen Daten ermittelt, hierzu wurde ein Abschnitt der präoperativen Messung verwendet, der über einen Zeitraum von etwa zwei Minuten möglichst geringe Schwankungen zeigte. Der Mittelwert über diesen Zeitraum bildet die Baseline.

3.3.1. Zerebraler relativer Hämoglobingehalt

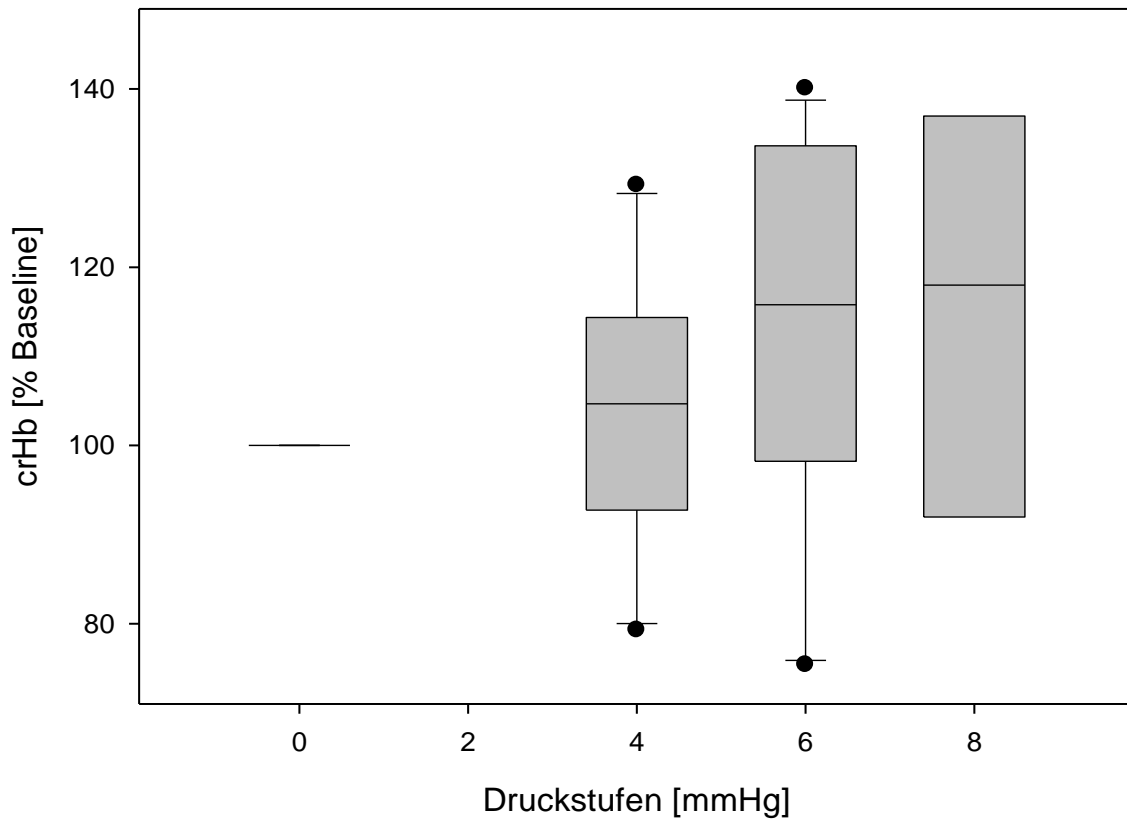


Abb. 7: Intraoperativ gemessene Werte der relativen zerebralen Hämoglobinmenge in der Studiengruppe bei unterschiedlich hohen intrathorakalen Druckwerten gemessen in [% Baseline].

Bei schrittweiser Erhöhung des intrathorakalen Druckes steigt die relative zerebrale Hämoglobinmenge ebenfalls schrittweise an, jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Die maximal gemessene relative zerebrale Hämoglobinmenge beträgt bei einem intrathorakalen Druck von acht mmHg 139,03 % der Baseline.

3.3.2. Zerebrale Sauerstoffsättigung

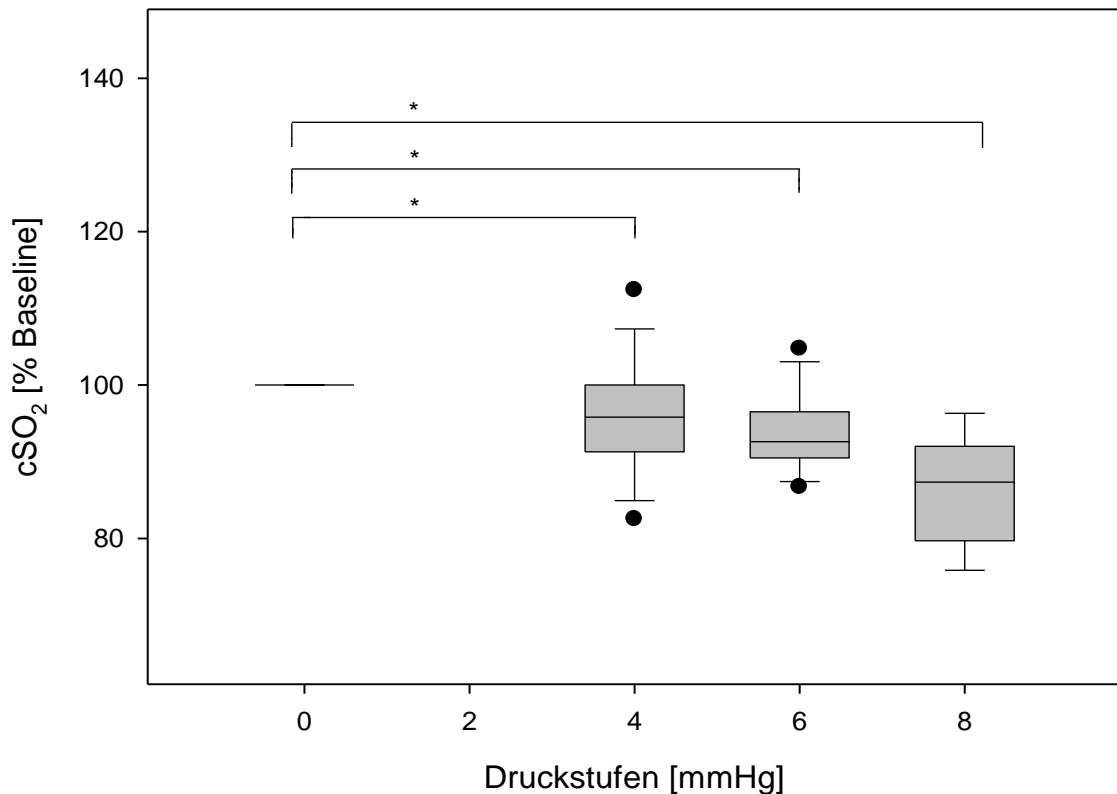


Abb. 8: Intraoperativ gemessene Werte der zerebralen Sauerstoffsättigung in der Studiengruppe bei unterschiedlich hohen intrathorakalen Druckwerten gemessen in [% Baseline]. Statistisch signifikanter Unterscheid mit „*“ markiert ($p < 0,05$).

Die zerebrale Sauerstoffsättigung fällt im Vergleich zur Baseline, welche mit 100 % gleichgesetzt wird, bei jeder Stufe der intrathorakalen Druckerhöhung statistisch signifikant ab.

Bereits bei vier mmHg intrathorakalem Druck ist ein signifikanter Abfall bis maximal 82,52 % der Baseline zu beobachten ($p < 0,05$).

Bei einem intrathorakalen Druck von sechs mmHg ist ein maximaler Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung auf bis zu 86,7 % der Baseline zu beobachten, bei einer Höhe von acht mmHg intrathorakalem Druck auf bis zu 75,85 % der Baseline.

Diese Abfälle der zerebralen Sauerstoffsättigung sind ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.3.3. Zerebraler Blutfluss

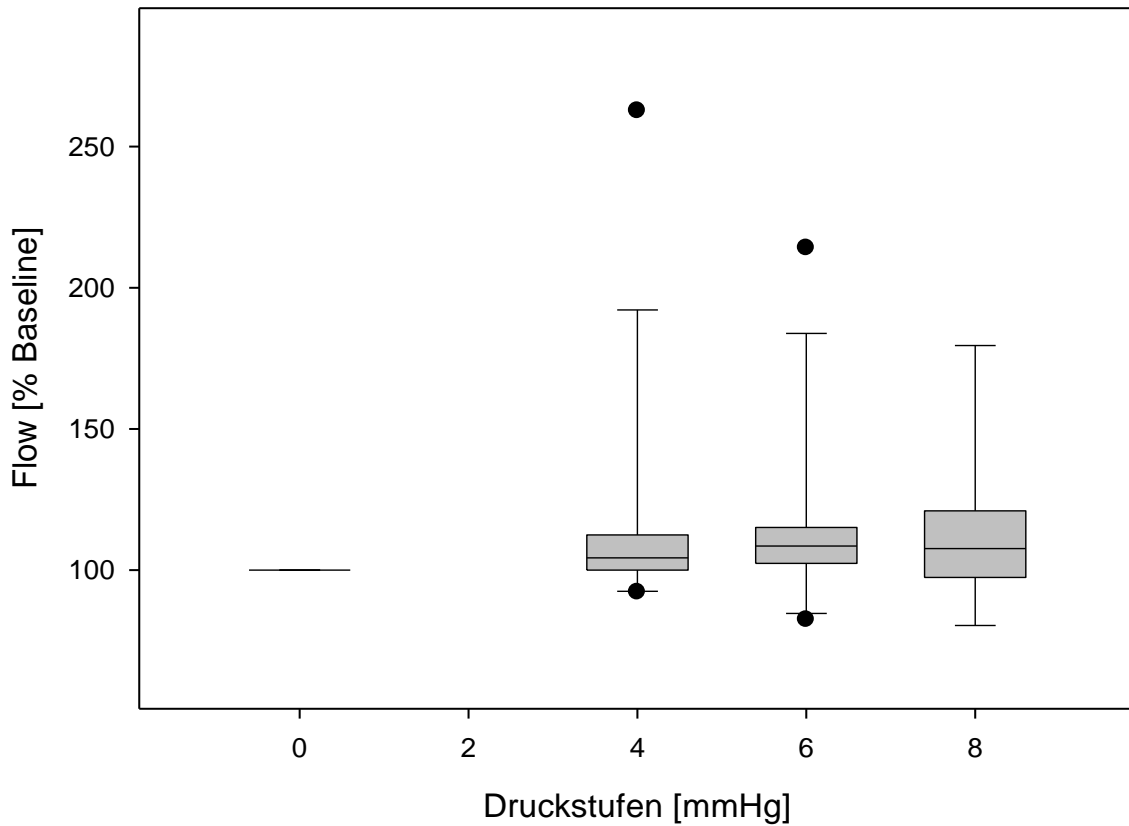


Abb. 9: Intraoperativ gemessene Werte des zerebralen Blutflusses in der Studiengruppe bei unterschiedlich hohen intrathorakalen Druckwerten gemessen in [% Baseline].

Der zerebrale Blutfluss zeigt insgesamt im Mittel keine signifikanten Änderungen bei intraoperativer intrathorakaler Druckerhöhung.

Die Spannweite ist jedoch bei einzelnen Druckerhöhungen relativ breit, so dass keine einheitliche Veränderung im Sinne einer Zunahme oder Abnahme des zerebralen Blutflusses während einer thorakoskopischen Operation im Rahmen dieser Studie zu beobachten ist.

3.4. Verlaufsdiagramme einzelner Parameter

Im folgenden Abschnitt werden Verlaufsdiagramme verschiedener ermittelter Parameter dargestellt.

Dazu zählen CO₂ in mmHg, pH-Wert, Laktat in mmol/l, zerebrale Sauerstoffsättigung in Prozent, zerebrale relative Hämoglobinmenge in AU, arterielle Sauerstoffsättigung in Prozent, arterieller Hämoglobingehalt in g/dl, zerebrale fraktionelle Sauerstoffextraktion in AU, zerebrale Sauerstoffausschöpfung in AU und der zerebrale Blutfluss in AU.

Die genauen Daten finden sich in Tabelle 1 und 2 auf den Seiten 32 und 33.

Die Ergebnisse werden jeweils für die vier Gruppen Kontrolle, CCAM, EA/TOF und CDH zu den Zeitpunkten präoperativ, intraoperativ und postoperativ an Hand des Diagrammes dargestellt.

Statistisch signifikante Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ werden in der Legende des Schaubildes in der jeweiligen Gruppe angezeigt.

3.4.1. CO₂

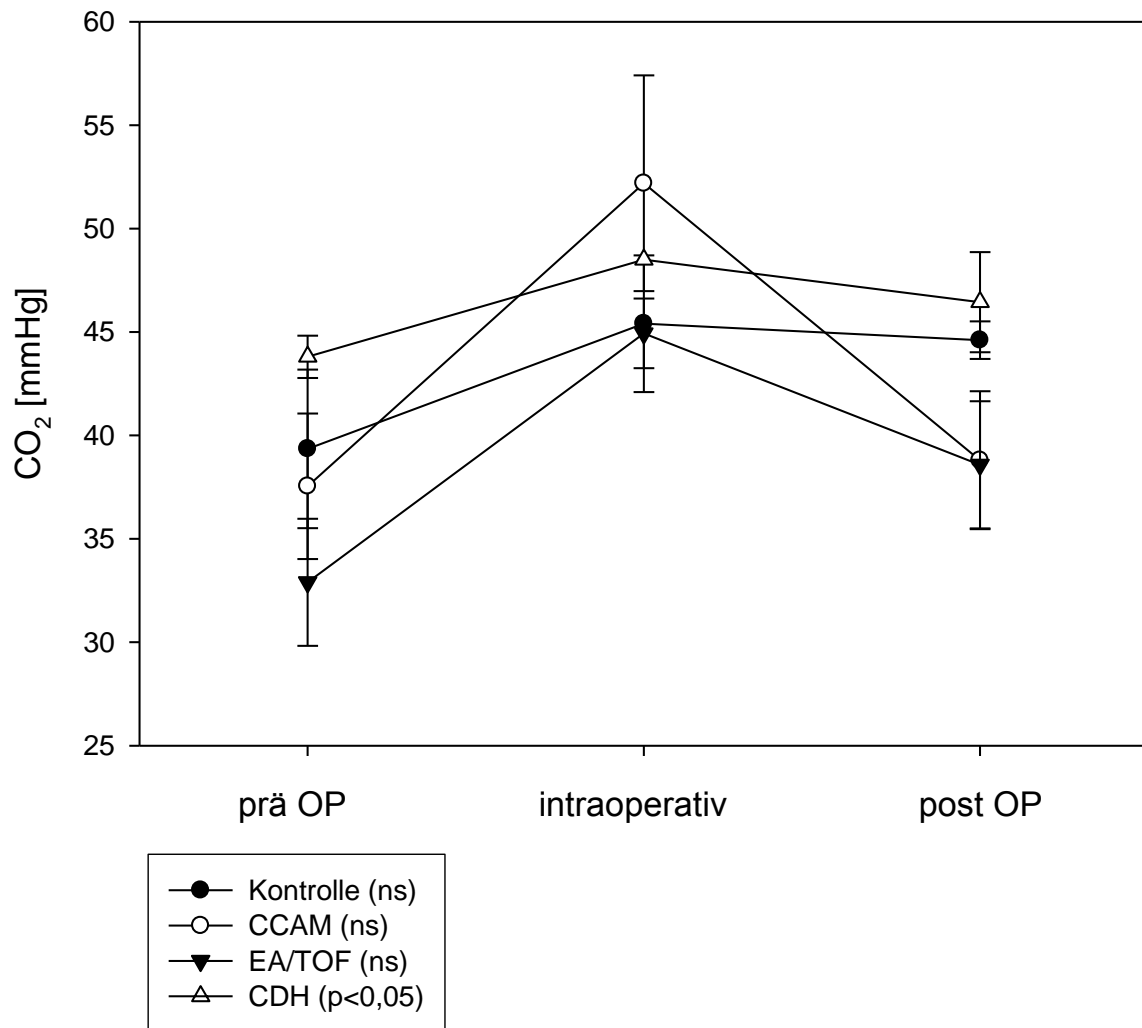


Abb. 10: Prä-, intra- und postoperativ gemessene CO₂-Werte der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [mmHg].

Die Abbildung zeigt, dass sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in den Studiengruppen ein intraoperativer Anstieg des CO₂ festgestellt werden kann. Postoperativ fallen die CO₂-Werte wieder ab, bleiben jedoch über dem präoperativ gemessenen Ausgangsniveau. Lediglich in der CDH-Studiengruppe bleibt der Wert auch postoperativ statistisch signifikant erhöht im Vergleich zum präoperativ gemessenen Wert (p-Wert < 0,05).

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.2. pH-Wert

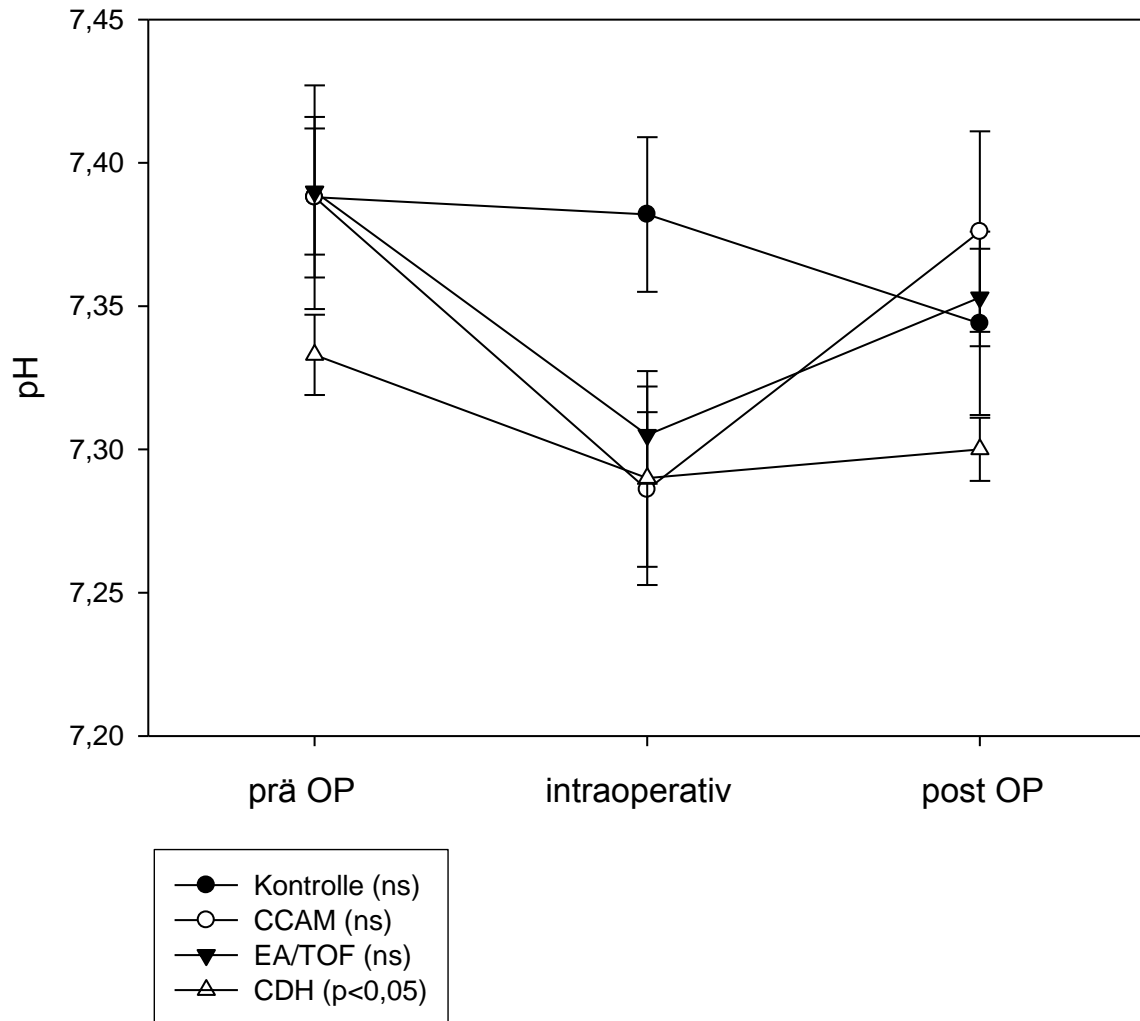


Abb. 11: Prä-, intra- und postoperativ über BGA bestimmte pH-Werte der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5).

Die pH-Werte fallen in allen untersuchten Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert intraoperativ ab und steigen postoperativ wieder an. Die postoperativ gemessenen Werte liegen unterhalb der präoperativ gemessenen Werte, diese sind allerdings nur in der Gruppe der CDH statistisch signifikant niedriger als der präoperativ gemessene Wert ($p < 0,05$). Die Gruppe der CDH zeigt schon zu Beginn einen niedrigeren pH-Wert als die anderen Gruppen und bleibt auch intra- und postoperativ auf einem niedrigeren Niveau.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.3. Laktat

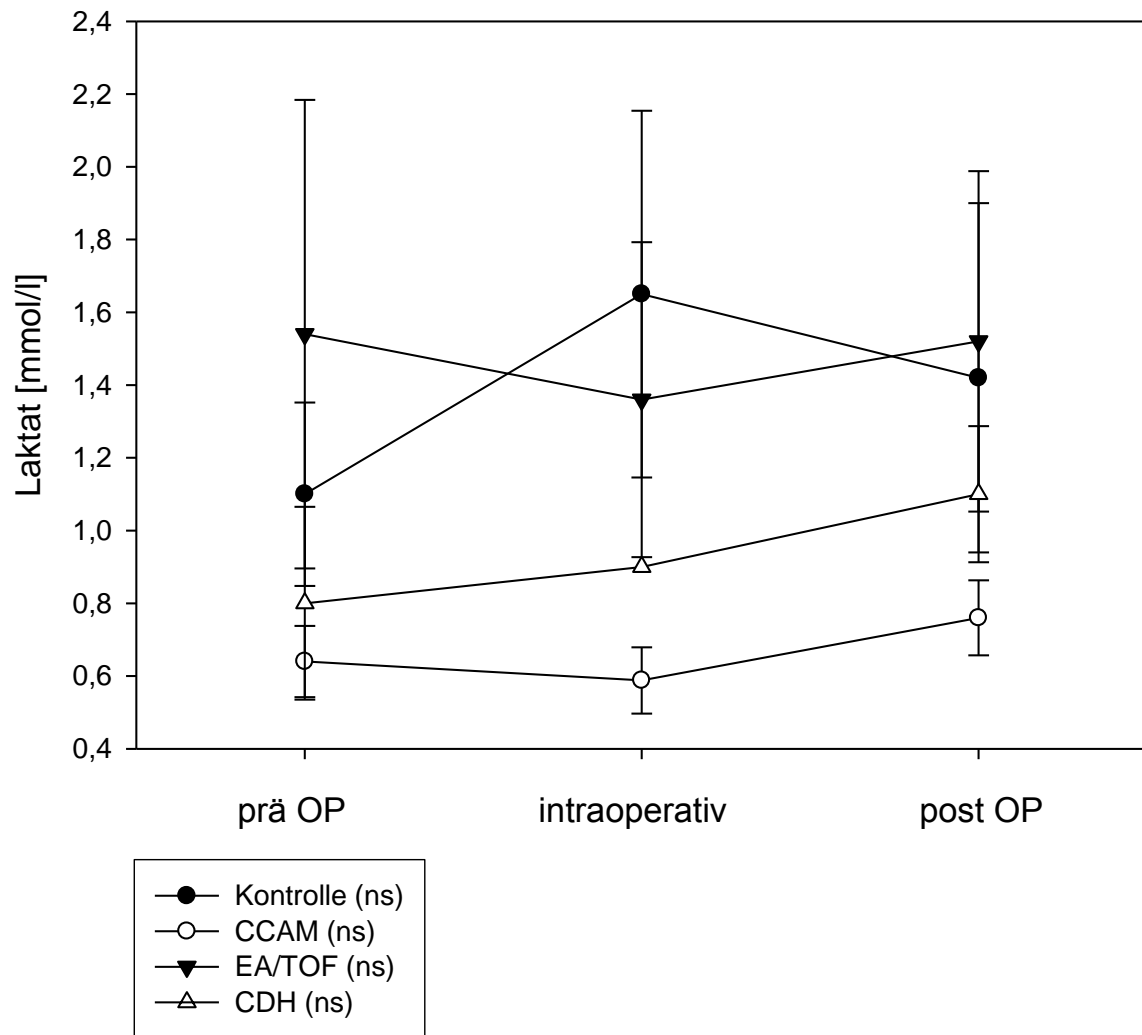


Abb. 12: Prä-, intra- und postoperativ über BGA bestimmte Laktatwerte der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [mmol/l].

Die gemessenen Laktatwerte zeigen in den untersuchten Gruppen keine einheitlichen Veränderungen.

Die Kontrollgruppe zeigt intraoperativ einen Anstieg des Laktatwertes, welcher sich postoperativ dem präoperativ gemessenen Wert wieder annähert, so dass weder im Vergleich präoperativ zu postoperativ, noch im Vergleich präoperativ zu intraoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden kann.

In der Gruppe der EA/TOF und CCAM fällt das Laktat intraoperativ ab und steigt postoperativ wieder an, auch hier kann kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des präoperativen und postoperativen Wertes gezeigt werden.

In der Gruppe der CDH steigt das Laktat intraoperativ und auch postoperativ an, dennoch sind die präoperativ und postoperativ gemessenen Werte nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die Gruppe der EA/TOF zeigt schon präoperativ einen deutlich höheren Laktatwert als die anderen Gruppen.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.4. Zerebrale Sauerstoffsättigung

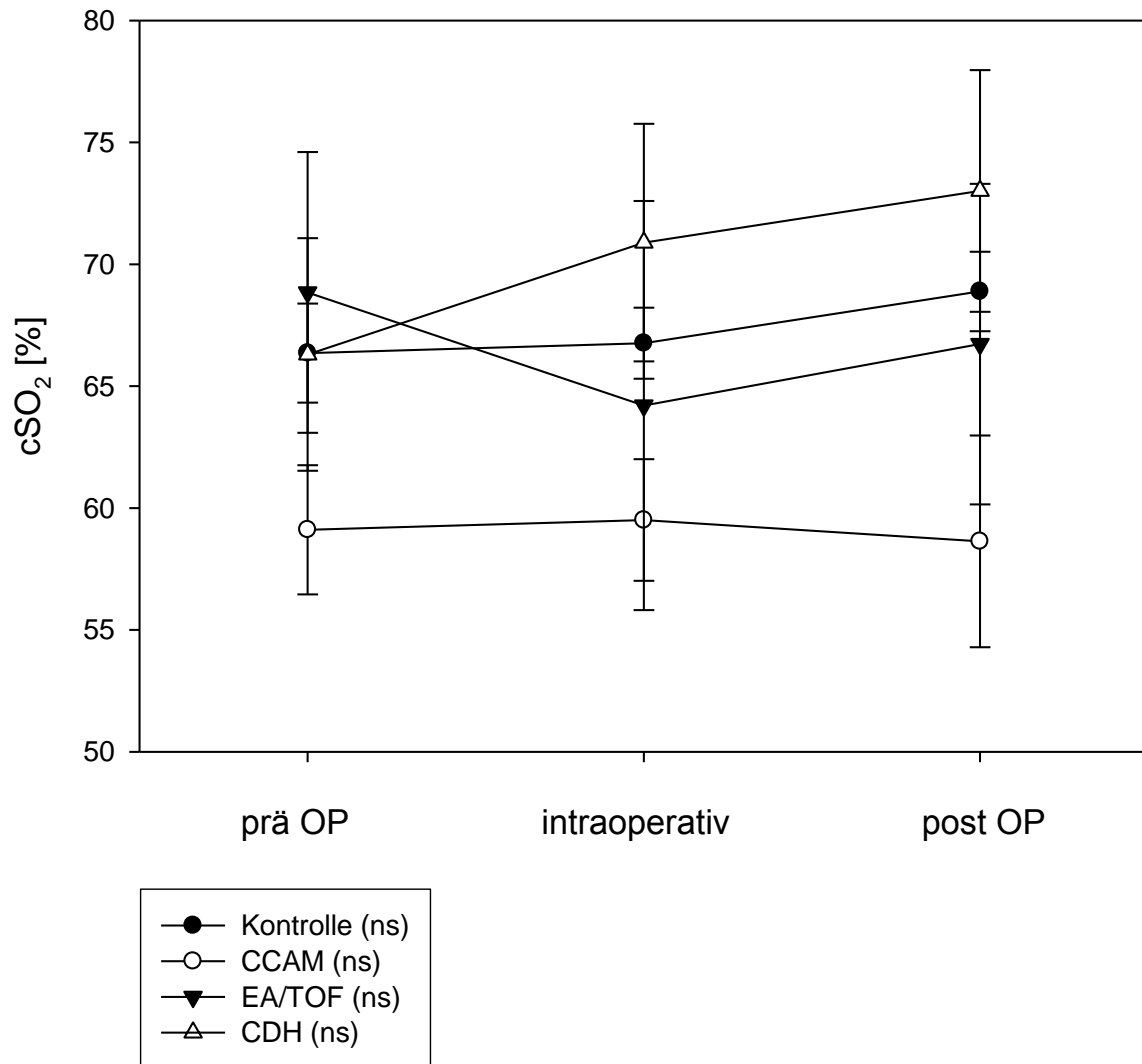


Abb. 13: Prä-, intra- und postoperativ über O₂C bestimmte Werte der zerebralen Sauerstoffsättigung der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [%].

Intraoperativ steigt der gemessene Wert der zerebralen Sauerstoffsättigung in der Kontrollgruppe, der Gruppe der CDH und der Gruppe der CCAM an. Im Vergleich zum präoperativen Wert, zeigen die Kontrollgruppe und die Gruppe der CDH postoperativ einen statistisch nicht signifikanten Anstieg der zerebralen Sauerstoffsättigung.

In der Gruppe der CCAM ändert sich die zerebrale Sauerstoffsättigung intraoperativ und postoperativ nur minimal.

Lediglich die Gruppe der EA/TOF zeigt einen intraoperativen Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung. Diese steigt postoperativ wieder an, so dass der Unterschied zwischen dem präoperativ und dem postoperativ gemessenen Wert statistisch nicht signifikant ist.

Schon zu Beginn zeigt die Gruppe der CCAM einen niedrigeren Ausgangswert als die anderen untersuchten Gruppen.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.5. Zerebrale relative Hämoglobinmenge

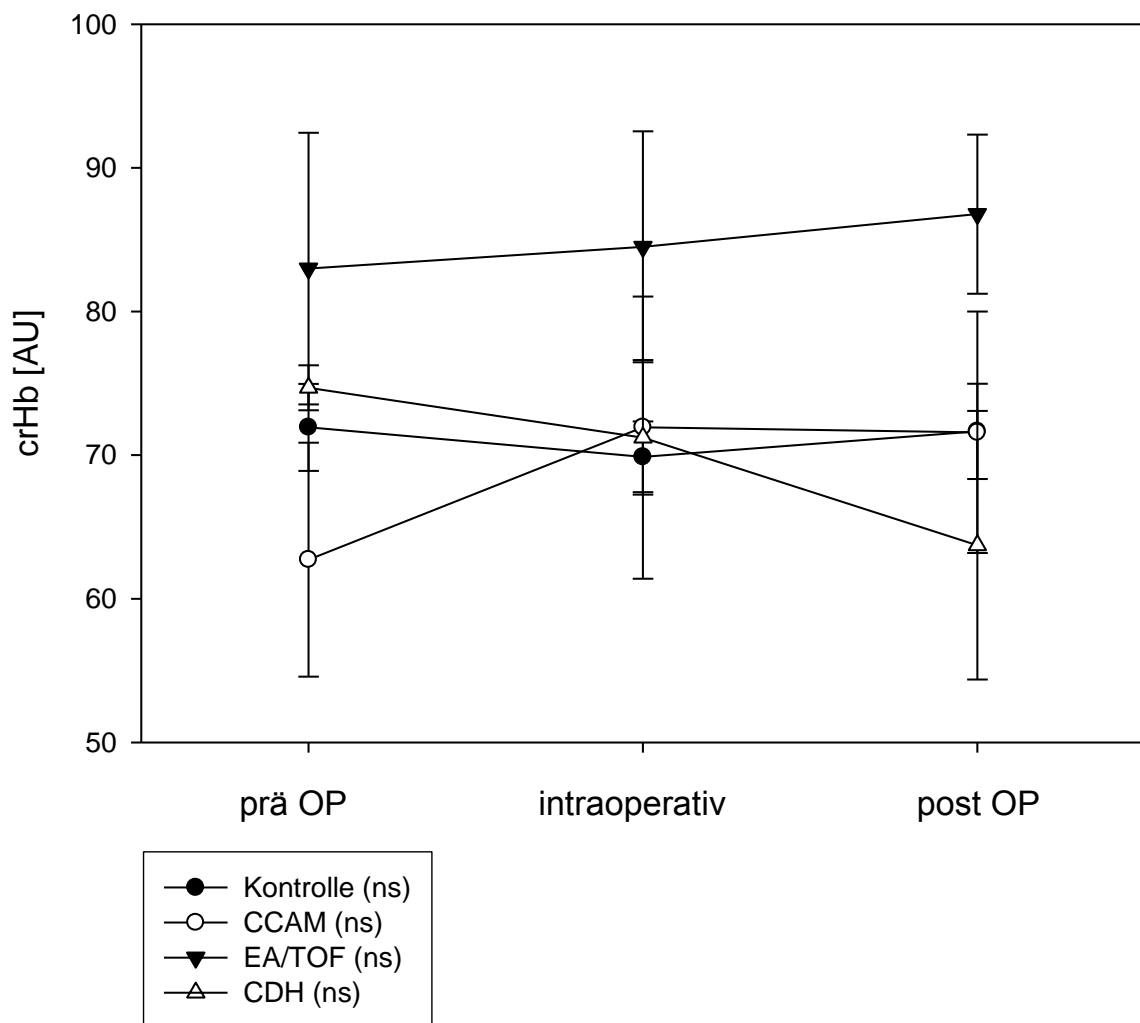


Abb. 14: Prä-, intra- und postoperativ über O2C bestimmte Werte der zerebralen relativen Hämoglobinmenge der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].

In der Kontrollgruppe ändert sich der zerebrale relative Hämoglobingehalt intraoperativ und postoperativ nur minimal im Vergleich zum präoperativen Wert. In der Gruppe der CCAM steigt der intraoperative Wert im Vergleich zum postoperativen Wert an und bleibt postoperativ auf etwa diesem Niveau, ohne statistisch signifikante Änderung.

Die Gruppe der EA/TOF zeigt intraoperativ und postoperativ einen Anstieg der zerebralen relativen Hämoglobinmenge, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Gruppe der CDH zeigt intraoperativ und postoperativ einen Abfall der relativen zerebralen Hämoglobinmenge, ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

Die Gruppe der EA/TOF zeigt einen deutlich höheren Ausgangswert.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.6. Arterielle Sauerstoffsättigung

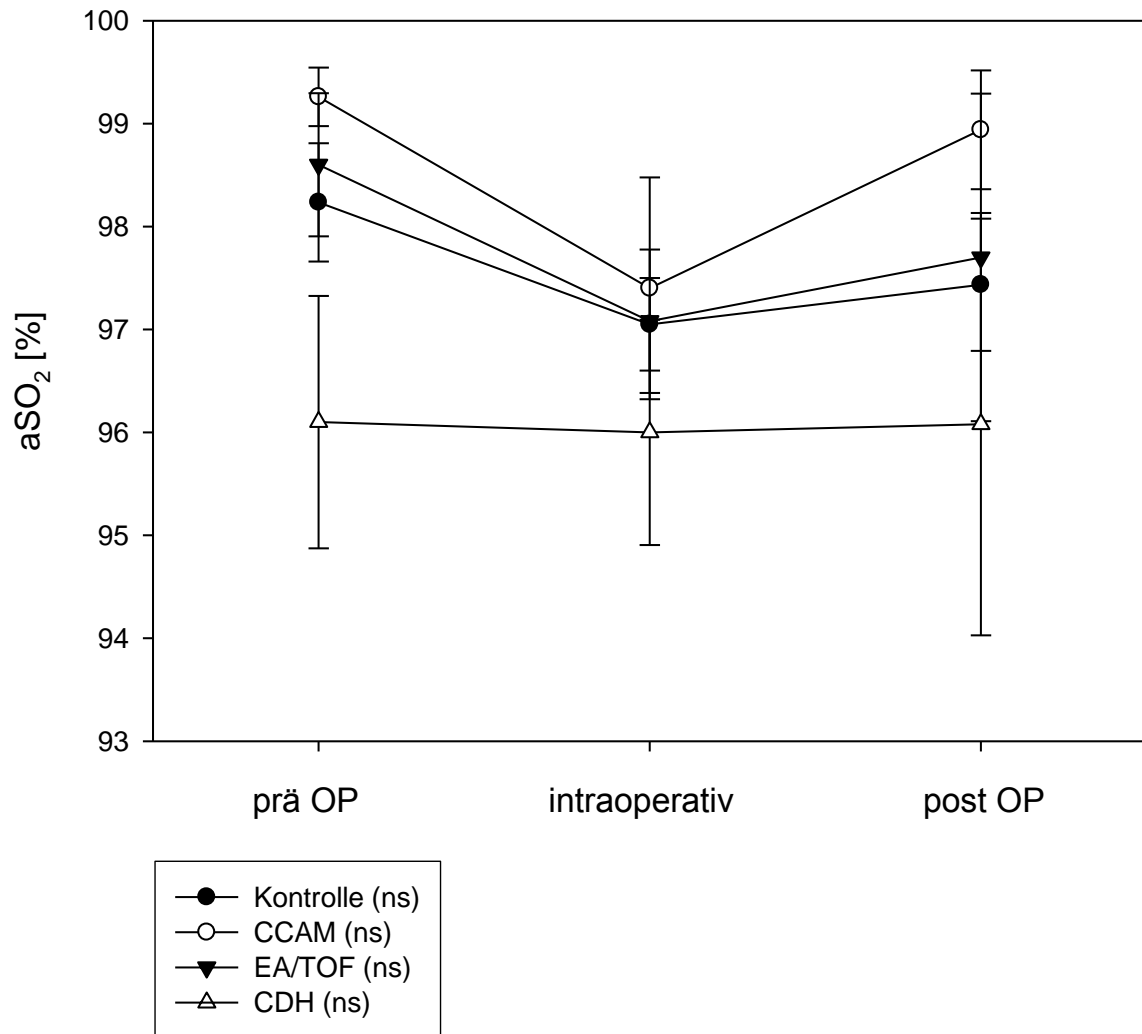


Abb. 15: Prä-, intra- und postoperativ über Pulsoxymetrie bestimmte Werte der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [%].

Die periphere arterielle Sauerstoffsättigung ändert sich intraoperativ und postoperativ in der Gruppe der CDH nur minimal.

In den Gruppen Kontrolle, EA/TOF und CCAM fällt die periphere arterielle Sauerstoffsättigung intraoperativ ab und zeigt postoperativ einen Anstieg.

Dennoch wird der Ausgangswert in den Gruppen Kontrolle, EA/TOF und CCAM postoperativ nicht erreicht. Eine statistisch signifikante Änderung bezüglich

präoperativen und postoperativen Werten kann in keiner der Gruppen gezeigt werden.

Die Gruppe der CDH bleibt während der gesamten Messung auf einem niedrigeren Niveau, als die anderen Gruppen.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.7. Arterieller Hämoglobingehalt

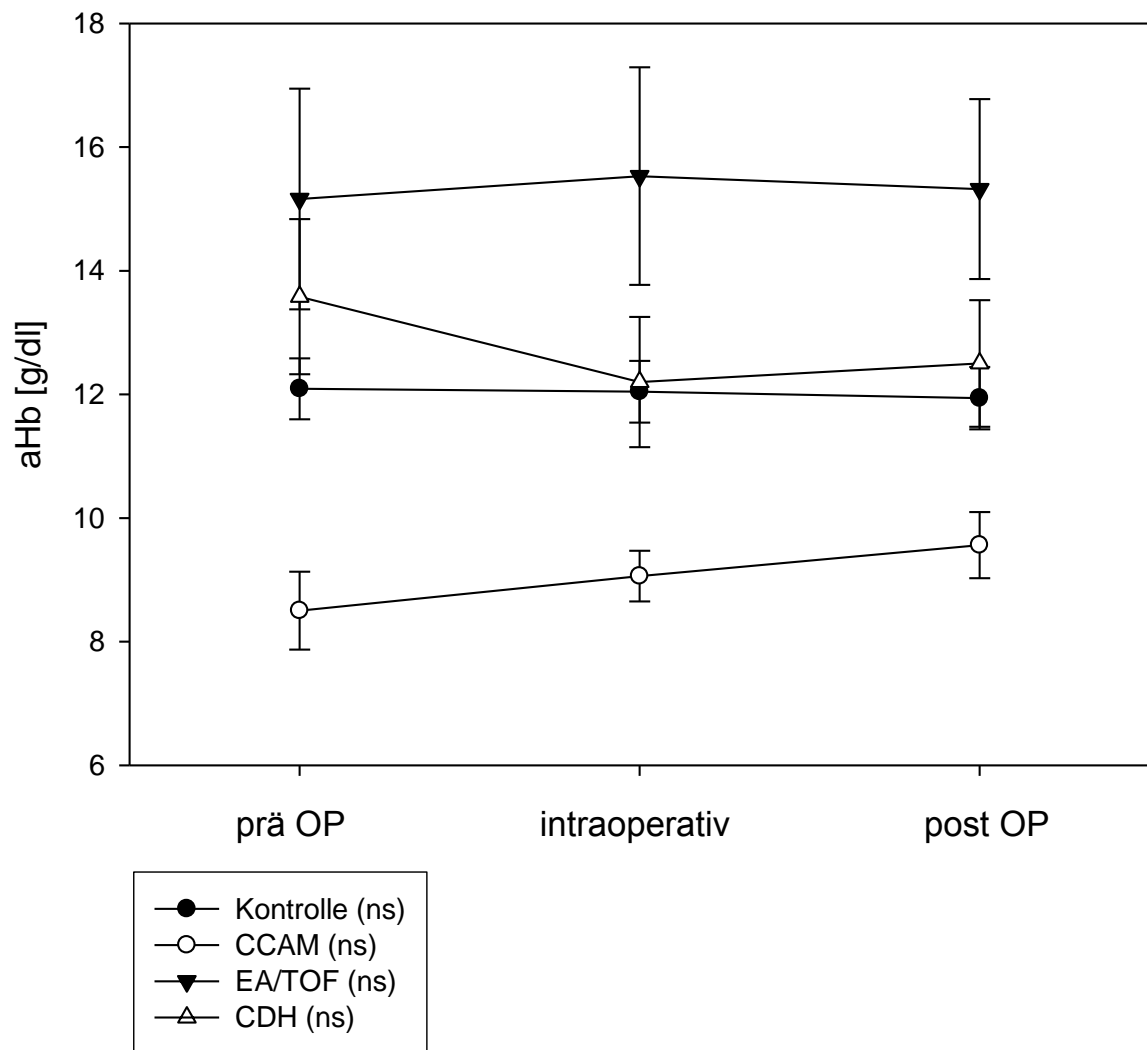


Abb. 16: Prä-, intra- und postoperativ über BGA bestimmte Werte der arteriellen Hämoglobinmenge der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [g/dl].

In den Gruppen Kontrolle und EA/TOF bleiben die Werte nahezu konstant.
Die Gruppe CCAM zeigt intraoperativ und postoperativ einen leichten Anstieg der gemessenen Hämoglobinmenge.
In der Gruppe der CDH zeigt sich intraoperativ ein Abfall der Hämoglobinmenge, diese steigt postoperativ wieder an.
Es kann bei keiner der untersuchten Gruppen eine statistisch signifikante Änderung der arteriell gemessenen Hämoglobinmenge gezeigt werden.
Die Gruppe der CCAM zeigt einen niedrigeren Ausgangswert als die anderen Gruppen.
Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.8. Zerebrale fraktionelle Sauerstoffextraktion

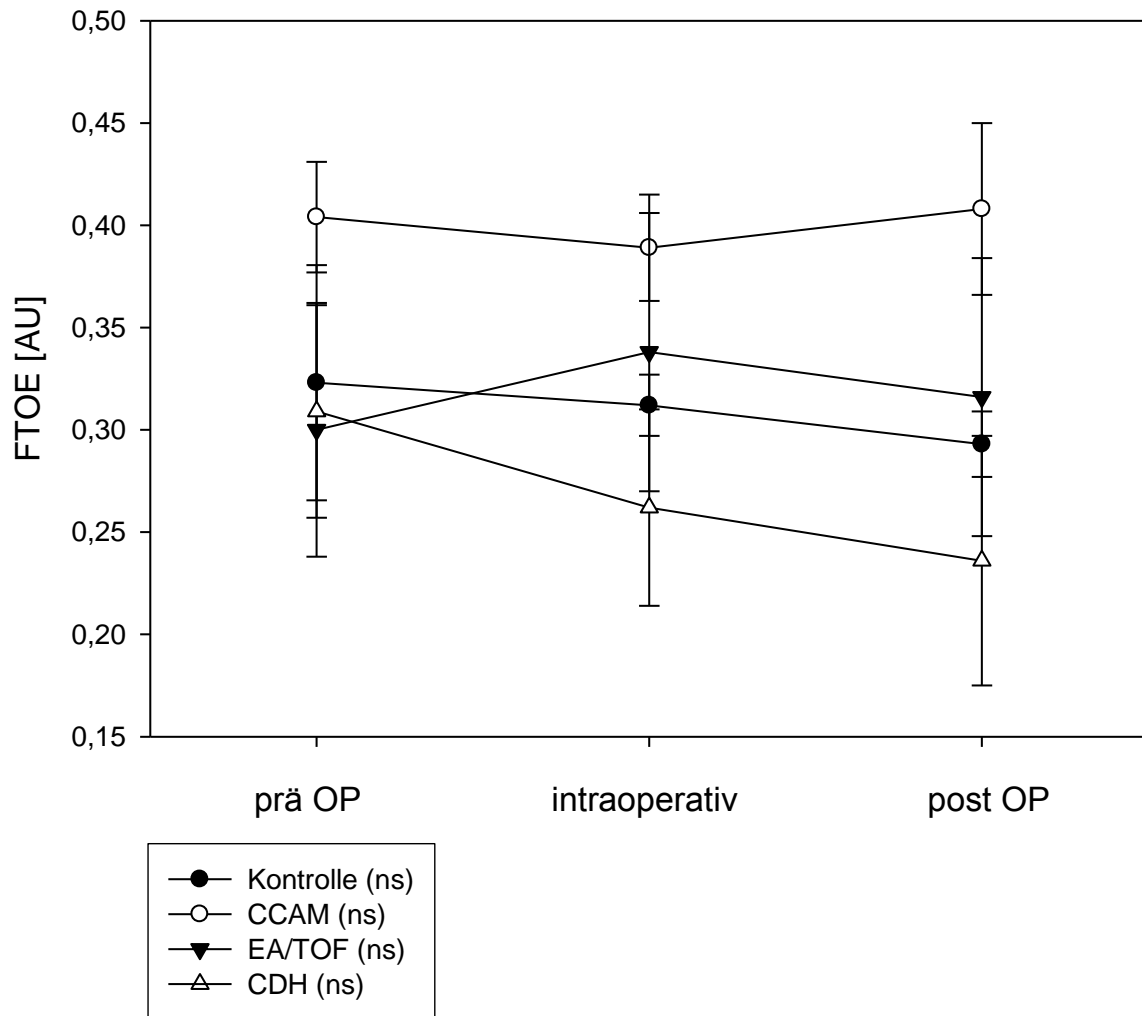


Abb. 17: Prä-, intra- und postoperativ berechnete Werte der zerebralen fraktionellen Sauerstoffextraktion der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].

In der Kontrollgruppe und in der Gruppe der CCAM zeigt sich intra- und postoperativ nur eine minimale Änderung der zerebralen fraktionellen Sauerstoffextraktion.

Die Gruppe der EA/TOF zeigt intraoperativ eine verstärkte zerebrale fraktionelle Sauerstoffextraktion, die sich postoperativ dem präoperativ berechneten Wert wieder annähert, so dass im Vergleich prä- zu postoperativ kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden kann.

Die Gruppe der CDH zeigt intraoperativ und postoperativ eine Verminderung der zerebralen fraktionellen Sauerstoffextraktion, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Die Gruppe der CCAM zeigt insgesamt ein höheres Niveau der zerebralen fraktionellen Sauerstoffextraktion.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.9. Zerebrale Sauerstoffausschöpfung

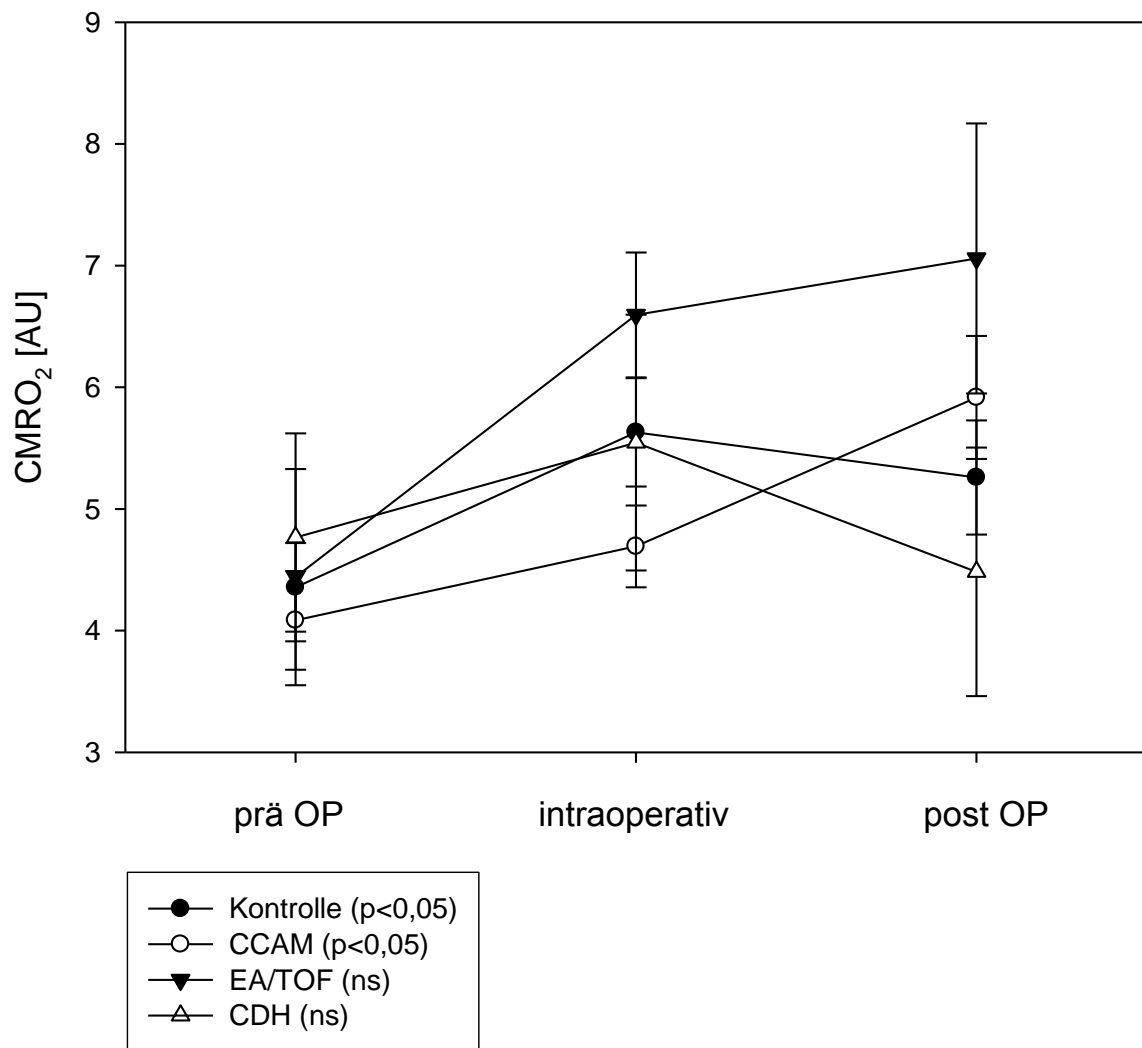


Abb. 18: Prä-, intra- und postoperativ berechnete Werte der CMRO₂ der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].

Sowohl die Kontrollgruppe, als auch die Gruppe der CCAM zeigen einen intraoperativen Anstieg der berechneten $CMRO_2$, postoperativ steigt der Wert in der Gruppe CCAM weiter, während der Wert in der Kontrollgruppe wieder leicht abfällt. In beiden Gruppen kann gezeigt werden, dass der postoperativ berechnete Wert statistisch signifikant höher ist, als der präoperativ berechnete Wert ($p < 0,05$).

Die Gruppe der EA/TOF zeigt intra- und postoperativ einen Anstieg des berechneten Wertes, im Vergleich mit dem präoperativen Wert ist diese Veränderung statistisch nicht signifikant.

Der Wert $CMRO_2$ steigt in der Gruppe der CDH intraoperativ an, fällt aber postoperativ auf einen Wert, der unterhalb des Ausgangswertes liegt, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.4.10. Zerebraler Blutfluss

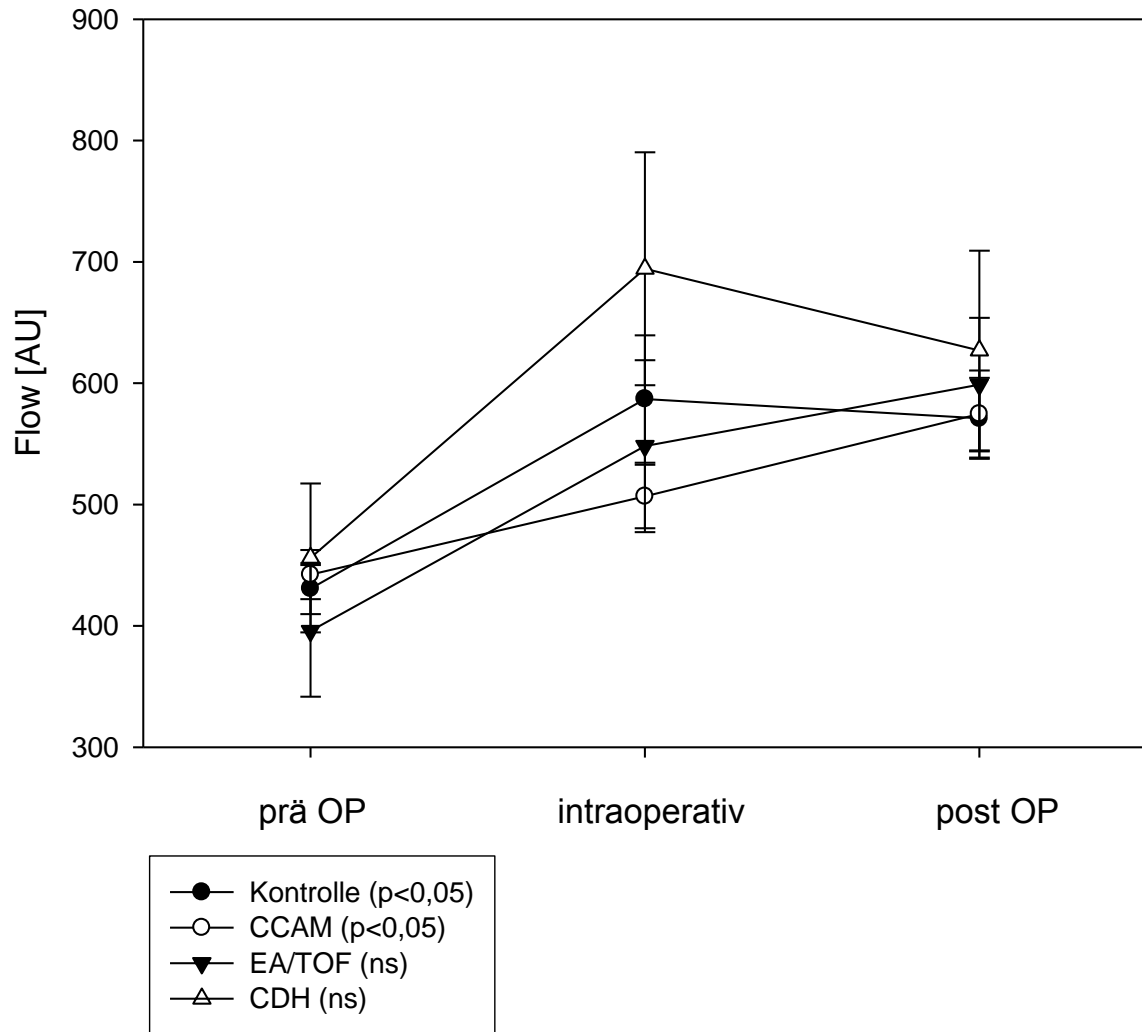


Abb. 19: Prä-, intra- und postoperativ über O2C gemessene Werte des zerebralen Blutflusses der untersuchten Gruppen Kontrolle (n=21), EA/TOF (n=5), CDH (n=5) und CCAM (n=5) in [AU].

Alle untersuchten Gruppen zeigen intraoperativ einen Anstieg des zerebralen Blutflusses. Im Vergleich präoperativ zu postoperativ kann in allen Gruppen ein höherer Wert postoperativ gemessen werden.

In den beiden Gruppen Kontrolle und CCAM lässt sich zeigen, dass der postoperative Wert statistisch signifikant höher ist, als der präoperative Wert ($p < 0,05$).

In den anderen beiden Gruppen EA/TOF und CDH kann keine statistisch signifikante Erhöhung im Vergleich von präoperativ zu postoperativ gezeigt werden.

Die genauen Werte können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

3.5. Vergleich beider Gruppen bezüglich der intraoperativen cSO₂

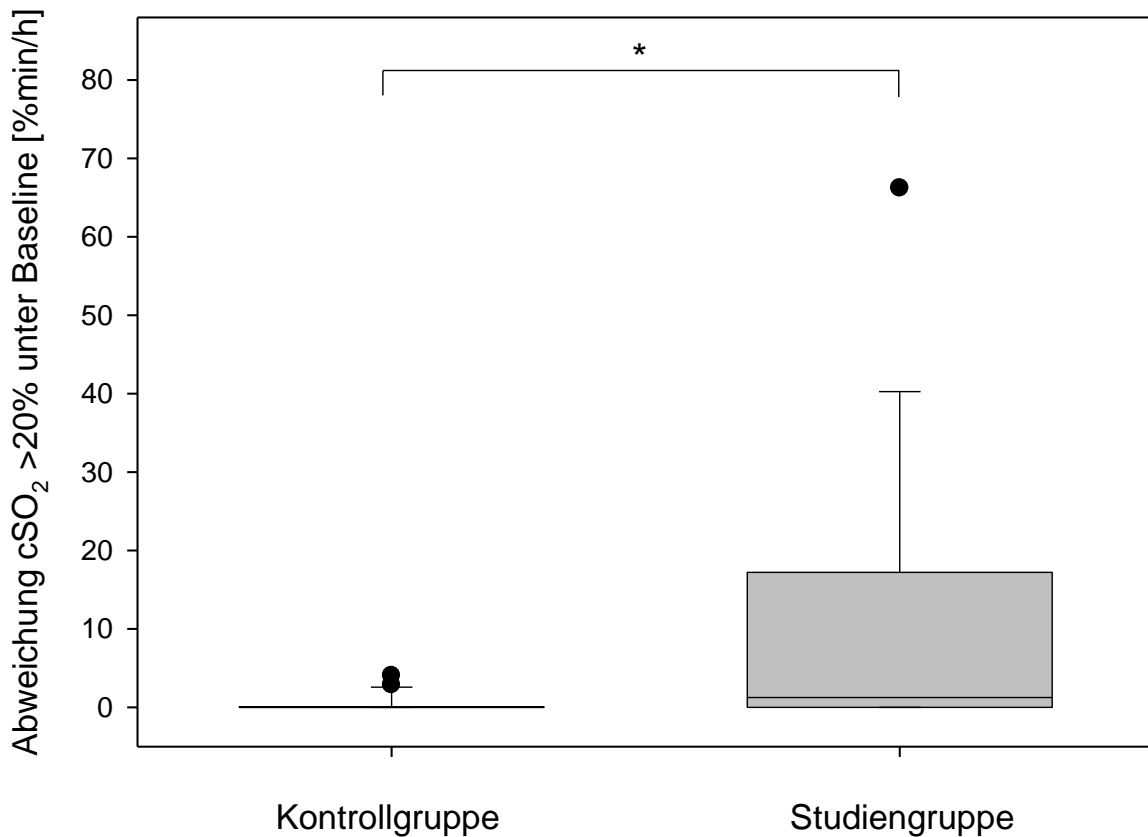


Abb. 20: Vergleich der Kontrollgruppe mit der Studiengruppe bezüglich der Abweichung der cSO₂ um mehr als 20 % unter die Baseline in [%min/h], statistisch signifikanter Unterschied mit „*“ markiert (p < 0,05).

Die Studiengruppe zeigt eine statistisch signifikant höhere Abweichung der cSO₂ um mehr als 20 Prozent der Baseline im Vergleich mit der Kontrollgruppe (p < 0,05), bezogen auf die gesamte Operationsdauer.

Dabei zeigt die Studiengruppe im Median 1,26 [%min/h] (range, 0,00-66,23 [%min/h]), die Kontrollgruppe zeigt hingegen 0,00 [%min/h] (range, 0,00-4,03 [%min/h]).

3.6. Korrelation CMRO₂ und Abweichung cSO₂

Die Höhe der zerebralen Sauerstoffausschöpfung stellt einen weiteren Parameter dar, der zur Beurteilung einer Stresssituation für das Gehirn herangezogen werden kann.

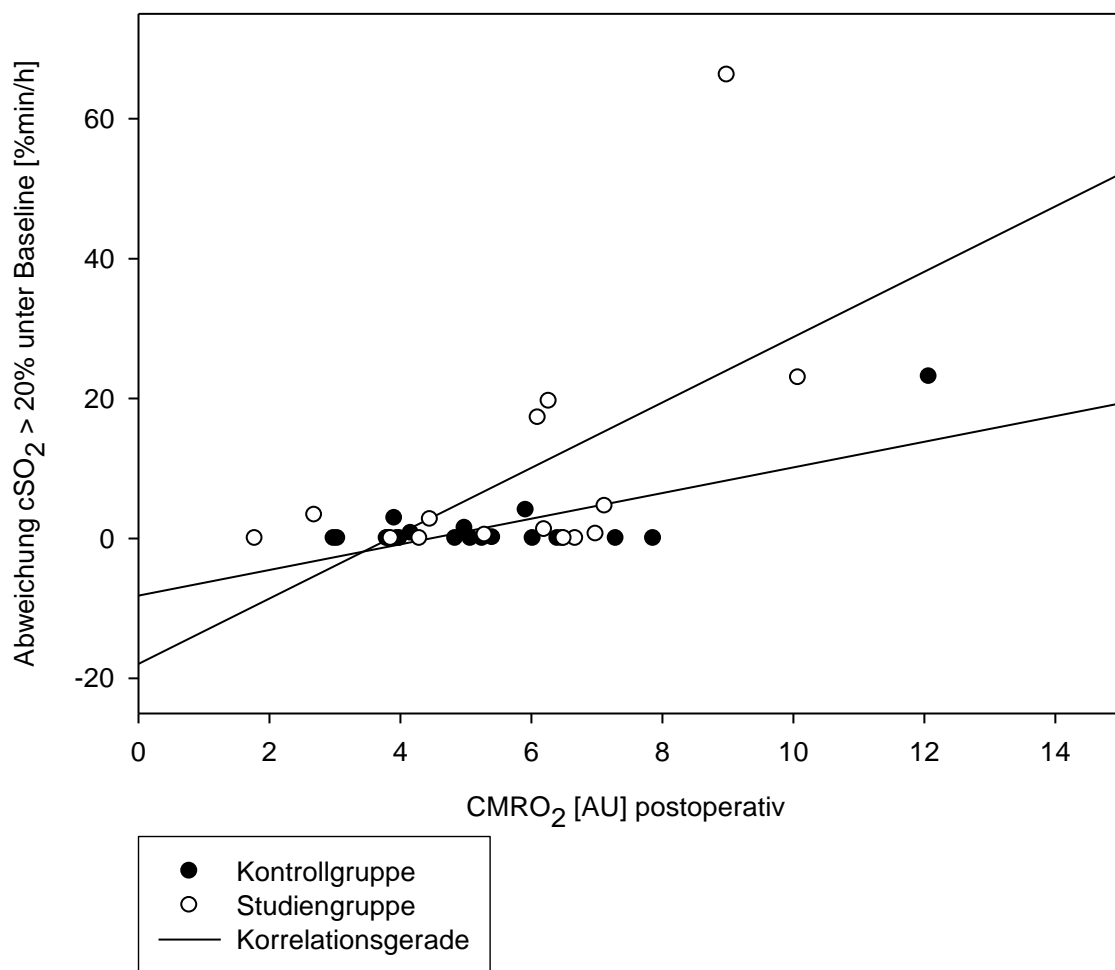


Abb. 21: Korrelation zwischen der postoperativen CMRO₂ in [AU] und des intraoperativen zerebralen Sauerstoffsättigungsabfalles um > 20 % unter die Baseline in [%min/h].

Es kann eine Korrelation zwischen dem zerebralen Sauerstoffsättigungsabfall intraoperativ bezogen auf die Operationszeit und einer postoperativen Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung gezeigt werden.

Hierzu werden postoperative Werte der zerebralen Sauerstoffausschöpfung in der Einheit AU verwendet. Diese werden mit intraoperativ gemessenen Werten der zerebralen Sauerstoffsättigung korreliert. Die zerebrale Sauerstoffsättigung wird dabei in der Einheit %min/h dargestellt.

Sowohl die Korrelationsgerade der Studiengruppe, als auch die Gerade der Kontrollgruppe zeigt eine positive Steigung. Es wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei zeigte sich in der Studiengruppe ein r von 0,587 und ein r^2 von 0,337 mit einer statistischen Signifikanz ($p < 0,05$).

In der Kontrollgruppe zeigt sich ein r von 0,743 und ein r^2 von 0,552, ebenfalls mit einer statistischen Signifikanz ($p < 0,05$).

4. Diskussion

Dank des technischen Fortschrittes können bei angeborenen Fehlbildungen bereits im Neugeborenen- und Säuglingsalter Operationen auf thorakoskopischem Wege durchgeführt werden. Dadurch können unter anderem Langzeitkomplikationen wie muskuloskelettale Fehlbildungen vermieden werden. In diesem Zusammenhang wurden diverse Studien angefertigt, welche die Thorakotomie und die Thorakoskopie besonders im Hinblick auf technische Belange und Spätfolgen verglichen.[24, 25]

In vielen kinderchirurgischen Zentren, so auch in der Universitäts- Kinderklinik in Tübingen, etablierte sich die thorakoskopische Methode zum operativen Standard. Daher vergleicht diese Studie thorakoskopische Eingriffe mit Eingriffen im Bereich des Abdomens, mit dem Ziel, die zerebrale Sauerstoffversorgung während thorakoskopischen Operationen bei Neugeborenen und Säuglingen besser beurteilen zu können.

Ein Vergleich mit offenen Operationen am Thorax wäre ethisch nicht vertretbar und zeitlich nicht durchführbar gewesen, da diese Methode in der Universitäts- Kinderklinik in Tübingen nur noch in Spezialfällen Anwendung findet.

Einige Studien widmen sich nun anderen Aspekten, so wurde beispielsweise von Bishay et al. und Arca et al. beobachtet, dass bei thorakoskopischen Operationen häufiger ein Anstieg des CO₂-Wertes - sowohl endexpiratorisch als auch gemessen über die Blutgasanalyse - und eine intraoperative Azidose vorkommen.[21, 65, 66] Dennoch konnte diese Beobachtung in einigen weiteren Studien von Liem et al. und Fishman et al. nicht nachvollzogen werden. [67, 68]

Intraoperative Azidose

Die vorliegende Arbeit sollte dazu dienen, das intraoperative Monitoring bei thorakoskopischen Operationen bei Neugeborenen und Säuglingen um eine neue Methode zu erweitern und diese genauer zu analysieren. Hierzu sollten insbesondere im Hinblick auf die Entstehung einer intraoperativen Azidose sowie zerebraler Sauerstoffsättigungsabfälle verschiedene Parameter bei thorakoskopischen Eingriffen analysiert und mit nicht- thorakoskopischen

Eingriffen verglichen werden. Als Messsystem wurde das Gerät „oxygen to see“ der Firma LEA Medizintechnik in Gießen, Germany, verwendet.

Es zeigt sich in der Studiengruppe intraoperativ ein statistisch signifikanter Anstieg des CO₂-Wertes, bestimmt über die BGA ($p < 0,05$). Postoperativ zeigt die Studiengruppe noch immer eine Erhöhung des CO₂-Wertes im Vergleich zum Ausgangsniveau, jedoch einen Abfall im Vergleich zum intraoperativen Wert. Lediglich bei genauerer Analyse der Subgruppen zeigt sich postoperativ ein im Vergleich zum präoperativen Wert statistisch signifikant höheres CO₂ in der Gruppe der CDH ($p < 0,05$).

Für diese unterschiedlichen Beobachtungen kann es mehrere Ursachen geben. Möglicherweise hängen diese Beobachtungen damit zusammen, dass intraoperativ ein Teil des zur Übersicht während der Operation notwendigen in den Thorax insufflierten CO₂-Gases resorbiert wird. Pacilli et al. zeigten beispielsweise, dass bei laparoskopischen Operationen etwa 10- 20 % des exogen zugeführten CO₂ resorbiert und schließlich abgeatmet werden.[69]

Eine weitere mögliche Ursache der Erhöhung des CO₂-Wertes begründet sich mit der Annahme, dass intraoperativ auf Grund eines insgesamt gesteigerten Stoffwechsels mehr CO₂ anfällt. McHoney et al. zeigten in Studien, dass sowohl bei laparoskopischen, als auch bei thorakoskopischen Operationen bei Kindern die Körpertemperatur der Patienten ansteigt, was auf einen gesteigerten Metabolismus und auf eine gesteigerte CO₂-Produktion des gesamten Organismus hindeutet.[70, 71]

Ein weiterer Punkt, der nicht außer Acht gelassen werden darf, ist die Tatsache, dass es bei thorakoskopischen Eingriffen auf Grund der Übersichtlichkeit intraoperativ nicht möglich ist, beide Lungenflügel gleichmäßig zu beatmen. So wird ein Lungenflügel teilweise oder sogar vollständig kollabiert. Daraus resultiert ein kleineres zum Gasaustausch zur Verfügung stehendes Lungenvolumen und somit ein Anstieg des CO₂. [72, 73]

Es ist denkbar, dass die in dieser Studie in der Einzelanalyse beobachteten postoperativ statistisch signifikant erhöhten CO₂-Werte der Gruppe der CDH mit einer die Zwerchfellhernie begleitenden Lungenhypoplasie zusammenhängen,

welche mit einer geringeren Gasaustauschfläche und einer Verminderung der Lungengefäße im Vergleich zur Gegenseite assoziiert ist.[12, 74]

Dennoch sind durch einen intraoperativen Anstieg des CO₂-Gehaltes im Blut nicht sofort schädliche Auswirkungen für den Patienten zu erwarten, denn dieser wird im Rahmen einer sogenannten permissiven Hyperkapnie durchaus toleriert. Es konnte gezeigt werden, dass für Patienten eine Gefahr besteht, wenn der Beatmungsdruck zu hoch gewählt wird, einzig um normale CO₂-Werte zu erhalten. Die Lunge wird mechanisch geschädigt, ähnlich eines Barotraumas, gefolgt von einer Aktivierung der Entzündungskaskade. Dieser Mechanismus ist als beatmungsassoziierter Lungenschaden in der Literatur bekannt.[75, 76]

Um die Überlegungen einer resorptionsbedingten Erhöhung des CO₂-Wertes zu stützen, wären weitere Studien nötig, die ähnlich dem Studiendesign von Pacilli et al. angelegt werden. In genannter Studie wird die Verwendung von speziellem CO₂ als Insufflationsgas bei laparoskopischen Operationen beschrieben, welches das Kohlenstoffisotop mit 13 Protonen (C13) anstelle von zwölf Protonen (C12) enthält. Dieses kann massenspektrometrisch in der Expirationsluft gemessen werden.[69]

Eine neue Studie, welche CO₂ mit C13 enthält, jedoch thorakoskopische Operationen untersucht, wäre für die Zukunft vorstellbar, um die Höhe einer Resorption des Gases über die Pleura zu messen.

Die vorliegende Arbeit zeigt zudem in der Studiengruppe intraoperativ einen statistisch signifikanten Abfall des pH-Wertes ($p < 0,05$), mit einem Wiederanstieg postoperativ, so dass der postoperative Wert statistisch nicht signifikant niedriger ist als der Ausgangswert. Dennoch befinden sich sowohl der intraoperative Wert, als auch der postoperative Wert definitionsgemäß im Bereich einer Azidose.[77]

Bei detaillierterer Betrachtung der Studiengruppe zeigt sich in der Gruppe der CDH auch postoperativ ein statistisch signifikant niedrigerer pH-Wert im Vergleich zum Ausgangsniveau ($p < 0,05$).

In der Kontrollgruppe zeigt sich im Verlauf der Operation ebenfalls ein Abfall des pH-Wertes, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zum präoperativen Ausgangswert. Der Median dieser Gruppe liegt nicht im azidotischen Bereich, einzelne Patienten zeigten jedoch vorübergehend postoperativ eine Azidose.

In Zusammenschau der CO₂-Werte und der pH-Werte zeigt sich in der Studiengruppe insbesondere in der Gruppe der CDH eine intraoperative respiratorisch bedingte Azidose, welche in der Gruppe der CDH auch postoperativ noch bestehen bleibt, jedoch mit der Tendenz zur Normalisierung. Werden die Kontrollgruppe und die Studiengruppe als Ganzes betrachtet, findet sich postoperativ in der Kontrollgruppe keine Azidose, in der Studiengruppe im Median lediglich eine sehr milde Azidose.

Bedeutung des Laktatwertes

Im Rahmen einer Azidose ist das Laktat ein wichtiger Parameter um eine Aussage über einen möglichen Sauerstoffmangel von Geweben zu machen. Liegt ein relevanter Sauerstoffmangel vor, so wird Energie über die anaerobe Glykolyse gewonnen und Laktat fällt an. Bei kritisch kranken Patienten kann die Laktatkonzentration mitunter als Prognosefaktor dienen.[78]

In dieser Studie zeigt sich in der Studiengruppe und in der Kontrollgruppe sowohl intraoperativ als auch postoperativ kein statistisch signifikanter Anstieg des Laktatwertes, welcher über eine Blutgasanalyse bestimmt wurde. Somit wird die Hypothese einer respiratorisch bedingten Azidose intraoperativ weiter untermauert.

Hier kann gezeigt werden, dass es bei einer thorakoskopischen Operation bei Neugeborenen und Säuglingen zwar intraoperativ zu einer Azidose kommen kann, dass sich diese Patientengruppe jedoch schnell wieder erholt, wenn sich der intraoperativ erzeugte intrathorakale Druck wieder normalisiert.

Daher sind während einer thorakoskopischen Operation regelmäßige Kontrollen der Blutgasparameter notwendig und ein erfahrener Anästhesist sollte den Patienten betreuen. Bei einer langen Operationsdauer und somit höherer Gefahr der Entwicklung einer respiratorisch bedingten Azidose ist es wichtig, dass rechtzeitig kleine Operationspausen eingelegt werden, in welchen der intrathorakale Druck vermindert wird, um eine respiratorische Erholungsphase zu gewährleisten.

Zerebrale Sauerstoffsättigung

Auf Grund dieser Beobachtungen stellt sich die Frage, wie sich die zerebrale Sauerstoffsättigung während einer thorakoskopischen Operation verhält.

In einigen Studien konnte ein intraoperativer Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung bei thorakoskopischen Operationen bei Neugeborenen und Kindern beobachtet werden.[26, 65, 79] Jedoch kann aktuell auf Grund der fehlenden Datenlage keine Aussage über eventuelle Langzeitfolgen dieser beobachteten zerebralen Sauerstoffsättigungsabfälle während thorakoskopischen Eingriffen bei Neugeborenen gemacht werden.[80]

Die vorliegende Arbeit zeigt bei Gesamtbetrachtung des Verlaufs der Operationen weder in der Kontrollgruppe noch in der Studiengruppe einen statistisch signifikanten Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung.

In einem weiteren Schritt werden die Daten in der Studiengruppe jedoch detaillierter betrachtet. Daten der zerebralen Sauerstoffsättigung und des zerebralen relativen Hämoglobingehaltes werden zeitlich im Hinblick auf die intrathorakale Druckerhöhung untersucht. Hierzu dient ein aus den präoperativen Daten berechneter Mittelwert als Baseline und wird mit 100 Prozent gleichgesetzt. Bei jeder schrittweisen intrathorakalen Druckerhöhung wird die zerebrale Sättigung nun in Prozent bezogen auf die Baseline analysiert. So kann bereits ab einem intrathorakalen Druck von vier mmHg ein statistisch signifikanter Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung beobachtet werden. Bei jeder weiteren Druckerhöhung fällt auch die zerebrale Sauerstoffsättigung statistisch signifikant weiter ab. Insgesamt wurde in dieser Studie die Höhe von acht mmHg intrathorakalen Druckes nicht überschritten. Somit zeigt sich, dass die Gesamtbetrachtung der Operation mit einem über die gesamte Dauer gemittelten Wert nicht ausreicht, um eine adäquate Aussage über die Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes zu machen.

Die Höhe des intrathorakalen Druckes wird so niedrig wie möglich gewählt, dennoch kann in der vorliegenden Arbeit bereits ab vier mmHg ein Anstieg des zerebralen relativen Hämoglobingehaltes über die Messung mittels O₂C beobachtet werden. Die weitere Steigerung des intrathorakalen Druckes führt zu

einer weiteren Steigerung des zerebralen relativen Hämoglobingehaltes, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Diese Beobachtung kann wie folgt erklärt werden: steigt der intrathorakale Druck an, in diesem Fall durch Insufflation von CO₂, so steigt auch der zentrale Venendruck (ZVD) an.[36] Dadurch verringert sich der venöse Rückstrom zum Herzen, die Vorlast sinkt und es kommt zu einem Rückstau des Blutes. Das aus dem Kopfbereich stammende Blut kann nicht abfließen und der über O₂C gemessene relative Hämoglobingehalt im Gehirn steigt an. Auf Grund des von exogen erhöhten intrathorakalen Druckes steht dem Gasaustausch durch Kollaps eines Lungenflügels weniger Volumen zur Verfügung und die Oxygenation des Blutes ist erschwert. Daher wird von dem Gewebe mehr Sauerstoff aus dem Blut aufgenommen und ein zerebraler Sättigungsabfall mit gleichzeitigem Anstieg des CO₂-Wertes und eventuell begleitender Azidose resultieren.[20, 26, 81]

Kaiser et al. beschreiben, dass eine Assoziation zwischen einer Hyperkapnie bei Neugeborenen und intraventrikulären Blutungen besteht[51].

In dieser Studie wurden zum Ausschluss intraventrikulärer und intrazerebraler Blutungen regelmäßig Sonographien des Gehirns sowohl prä- als auch postoperativ durchgeführt. Keines der Kinder erlitt auf Grund der Operation oder auch postoperativ eine intraventrikuläre oder intrazerebrale Blutung.

Monitoring während thorakoskopischen Eingriffen

Um diese Abweichungen rechtzeitig zu detektieren und möglicherweise auszugleichen werden während thorakoskopischen Eingriffen regelmäßig Blutgasanalysen durchgeführt. Angesichts eines noch unreifen kardiopulmonalen Systems der Neugeborenen[65], könnten neben dem Standard Monitoring noch weitere Überwachungsmethoden während thorakoskopischen Operationen sinnvoll sein. So wurde von Zollinger et al. beispielsweise eine Methode zur kontinuierlichen Blutgasanalyse beschrieben.[82]

Tatsächlich zeigt auch die vorliegende Arbeit die Notwendigkeit eines zusätzlichen zerebralen Monitorings während thorakoskopischen Eingriffen bei Neugeborenen und Säuglingen.

Mit Hilfe des Standard Monitorings konnten die genannten Veränderungen, die zerebrale Sauerstoffsättigung betreffend, nicht detektiert werden. Es zeigte sich in allen vier untersuchten Gruppen eine durchweg unauffällige arterielle Sauerstoffsättigung, gemessen über die Pulsoxymetrie.

Bei genauerer Betrachtung der zerebralen Sättigung konnte jedoch ein Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung im Zusammenhang mit der intrathorakalen Druckerhöhung, wie bereits erwähnt, gezeigt werden. Demzufolge kann eine Beurteilung der Gehirnperfusion und Sauerstoffversorgung des Gehirns mittels peripherer Pulsoxymetrie trügerisch sein.

Diese Arbeit zeigt zudem, dass das zerebrale Monitoring mittels nicht invasiver Methode über das O2C System standardmäßig bei thorakoskopischen Operationen verwendet werden sollte. Besonders im Hinblick auf Langzeitkomplikationen ist diese Form des Monitorings interessant. Werden Probleme während der Operation beobachtet, so wäre sicherlich eine postoperative regelmäßige Verlaufskontrolle zur Entwicklung der Gehirnfunktionen des Patienten sinnvoll, gegebenenfalls mit der Möglichkeit der frühen gezielten Förderung.

Relevanz der $CMRO_2$

Das Gerät O2C, welches für die zerebralen Messungen verwendet wurde, misst besonders Parameter der Mikrozirkulation im kapillar-venösen Bereich.[48, 50] Auf der Basis dieser Tatsache stellt sich die Frage, ob die Beobachtung, dass es zu einem zerebralen Sauerstoffsättigungsabfall kommt, zwangsläufig mit einem Problem der Versorgung des Gehirngewebes mit Sauerstoff in Zusammenhang steht. Daher wurde in dieser Arbeit zur besseren Beurteilung die zerebrale Sauerstoffausschöpfung des Gewebes, kurz $CMRO_2$, untersucht. Die Veränderung der $CMRO_2$ unterliegt mehreren Parametern. So spielen der Hämoglobingehalt des Blutes, der zerebrale Blutfluss, die arterielle

Sauerstoffsättigung und die zerebrale Sauerstoffsättigung eine entscheidende Rolle.

Da in dieser Studie sämtliche Parameter, ausgenommen des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Sauerstoffsättigung, keine statistisch signifikanten Veränderungen aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass sich die Veränderungen der $CMRO_2$ mit der Veränderung der zerebralen Sauerstoffsättigung und des zerebralen Blutflusses begründen lassen. Jedoch wird der Zusammenhang des zerebralen Blutflusses mit der $CMRO_2$ kontrovers diskutiert.[83] Ein Zusammenhang zwischen zerebralen Blutflusses und $CMRO_2$ besteht besonders bei ruhendem Gehirn, dennoch kann es zu einem Anstieg des zerebralen Blutflusses ohne Anstieg der $CMRO_2$ kommen und umgekehrt.[84] Auf Grund dessen wird hier ein besonderes Augenmerk auf die zerebrale Sauerstoffsättigung gelegt. Diese kann intraoperativ in Echtzeit mittels O₂C gemessen werden, wie in dieser Studie bereits beschrieben.[57]

Eine Minderversorgung des Gehirngewebes mit Sauerstoff kann einen relevanten Gehirnschaden mit Spätfolgen bedingen.[85] Die Kombination aus zerebraler Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffausschöpfung ($CMRO_2$) liefert wahrscheinlich wichtige Hinweise über den Schweregrad eines intraoperativen Sauerstoffmangels. Einige im Folgenden genannte Arbeiten zeigen je nach Schweregrad der Schädigung eine unterschiedliche Veränderung der $CMRO_2$.

So zeigen Tichauer et al., dass nach einer 30 minütigen zerebralen hypoxischen Ischämie bei Schweinchen die $CMRO_2$ im Vergleich zur Baseline vermindert ist.[86] Shadid et al. konnten nach 60 minütiger Hypoxie bei Lämmern zeigen, dass die $CMRO_2$ signifikant im Vergleich zum Ausgangswert erniedrigt ist.[87]

In einer weiteren Studie zu diesem Thema berichten Grant et al., dass die $CMRO_2$ und der zerebrale Blutfluss bei Neugeborenen mit nachgewiesenem Hirnschaden erhöht sind, eventuell bedingt durch eine erhöhte neuronale Aktivität.[56] Ebenso berichten Dehaes et al., dass bei Neugeborenen mit einer hypoxischen Enzephalopathie die $CMRO_2$ erhöht ist.[33]

Nun stellt sich die Frage, wie es zu diesen beschriebenen Unterschieden kommt und welche Rückschlüsse sich daraus ziehen lassen. Eine Studie von Rosenberg et al. untersuchte die Auswirkungen einer Asphyxie bei neugeborenen Lämmern.

Hier konnte gezeigt werden, dass ein schwerer Hirnschaden mit einer verminderten CMRO₂ einhergeht.[88] Weitere Studien von Tichauer et al. liefern ähnliche Ergebnisse.[89]

Die vorliegende Arbeit zeigt intraoperativ einen statistisch signifikant erhöhten zerebralen Blutfluss in der Studien- und Kontrollgruppe, sowie einen statistisch signifikant erhöhten zerebralen Blutfluss in der Gruppe der CCAM und in der Kontrollgruppe postoperativ. Trotz noch unreifen Autoregulationsmechanismen des Gehirns Neugeborener[45] führt auch in dieser Altersgruppe die Erhöhung des intraoperativen CO₂-Wertes zu einer Vasodilatation in zerebralen Gefäßen.[90] Eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses ist das Resultat[51], was sich in dieser Arbeit ebenfalls zeigen lässt.

Die vorliegende Arbeit zeigt zudem eine positive Korrelation bezüglich des intraoperativen Sauerstoffsättigungsabfalles und der Höhe der postoperativen CMRO₂ (siehe Abbildung 21). Je niedriger die Sauerstoffsättigung intraoperativ ist, desto höher ist die postoperativ gemessene CMRO₂. Folgende Überlegung ergibt sich aus der Zusammenschau aller Informationen mit Ausblick für die Zukunft.

Aussagekraft der Studie und Überlegungen für die Zukunft

In dieser Studie kann eine positive Korrelation zwischen dem intraoperativen Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung, bezogen auf die präoperative Baseline in %min/h, und einem postoperativen Anstieg der zerebralen CMRO₂ in AU gezeigt werden.

In Zusammenschau aller Ergebnisse, resultiert aus dieser Beobachtung folgende Überlegung. Fällt intraoperativ die zerebrale Sauerstoffsättigung unter ein bestimmtes Niveau - hier wurde die Grenze mit 20 Prozent unter der präoperativen Baseline gewählt - so kann dies womöglich langfristige Veränderungen der Gehirnentwicklung bedingen. Wo genau die Grenze zu ziehen ist, lässt sich aktuell auf Grund der fehlenden Datenlage bezogen auf das Langzeit Outcome nicht sagen.

Dennoch zeigt die positive Korrelation des intraoperativen Abfalles der zerebralen Sauerstoffsättigung und die postoperative Erhöhung der CMRO₂

zumindest eine vorübergehende Stresssituation des Gehirngewebes an. So kann nach schwerem Hirnschaden durch eine Minderversorgung des Gehirngewebes mit einer verminderten postoperativen $CMRO_2$ gerechnet werden, wie in den bereits erwähnten Studien von Tichauer et al. und Shadid et al. beschrieben.[87, 89] Da in der hier vorliegenden Arbeit die $CMRO_2$ postoperativ erhöht war, stellt sich die Frage, ob diese Beobachtung damit zu begründen ist, dass es intraoperativ zwar zu einem Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung gekommen war, diese aber weniger schwerwiegend ist. Somit würde postoperativ im Rahmen einer Stressreaktion eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung beobachtet werden können, um Energieträger, wie zum Beispiel ATP, zu generieren[91], welche für Reparaturmechanismen unabdingbar sind.

Ähnliche Beobachtungen mit einer gesteigerten $CMRO_2$ nach einer Hypoxie wurden von Grant et al. gemacht.[56] Um genauere Rückschlüsse auf die Auswirkungen der zerebralen Sauerstoffsättigungsabfälle während thorakoskopischen Operationen zu machen, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und besonders Langzeitstudien unbedingt notwendig. Diese Arbeit liefert jedoch Ergebnisse, die die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen und besonders die Notwendigkeit eines zerebralen Standard Monitorings während thorakoskopischen Eingriffen bei Neugeborenen mit noch unreifen Autoregulationsmechanismen des Gehirns zeigen.

Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt folgende interessante Aspekte.

Ist intraoperativ ein Anstieg des CO_2 - Wertes und ein Abfall des pH- Wertes zu beobachten, was sich häufig auf Grund der veränderten Beatmungssituation während einer thorakoskopischen Operation nicht vermeiden lässt, so erholen sich die Patienten postoperativ meist rasch wieder. Da es weder intraoperativ noch postoperativ zu einem statistisch signifikanten Laktatanstieg gekommen ist, ist eine schwerwiegendere Ischämie von Geweben eher unwahrscheinlich.

Die in der Einleitung gestellte Frage, ob in der Studiengruppe statistisch signifikant häufiger Azidosen und Hyperkapnien auftreten, lässt sich zusammenfassend wie folgt beantworten. In der Gesamtbetrachtung der

jeweiligen Gruppen findet sich in der Studiengruppe postoperativ im Median eine milde Azidose. Intraoperativ können Anstiege des CO₂- Wertes und Abfälle des pH- Wertes teilweise beobachtet werden, diese gleichen sich aber in den meisten Fällen bis zum Ende der Operation aus. Somit ist in diesen Fällen kein erhöhtes Risiko für die Patienten auf Grund einer Azidose oder Hyperkapnie zu erwarten. Eine weitere in der Einleitung genannte Frage, welche den Zusammenhang zwischen intrathorakaler Druckerhöhung und der zerebralen Sauerstoffsättigung darstellt, zeigt folgendes Ergebnis. Es kann eindeutig ein Zusammenhang zwischen der Höhe des intrathorakalen Druckes und der zerebralen Sauerstoffsättigung gezeigt werden. Wird der intrathorakale Druck erhöht, so fällt die zerebrale Sauerstoffsättigung mit jeder steigenden Druckstufe statistisch signifikant ab. Somit ist die intrathorakale Druckerhöhung in Abhängigkeit der Höhe des Druckes als Risikofaktor für einen zerebralen Sauerstoffsättigungsabfall anzusehen. Dies ist im Hinblick auf die Monitoring Methode während einer thorakoskopischen Operation besonders interessant, da keine Änderung der Sauerstoffsättigung gemessen über Pulsoxymetrie zu beobachten war. Somit liegt die Überlegung nahe, das System O2C zusätzlich zum Standard Monitoring während thorakoskopischen Operationen bei Neugeborenen und Säuglingen einzuführen, damit ein Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung rechtzeitig detektiert wird und eine operative Pause eingelegt werden kann, um die Beatmung zu erleichtern und die Sauerstoffversorgung besonders des Gehirns zu verbessern.

Eine weitere Frage bezieht sich auf die Auswirkungen der thorakoskopischen Operation auf die Mikrozirkulation des Gehirngewebes. Diese Frage lässt sich mit Hilfe der CMRO₂ beantworten. Die CMRO₂ ist ein Parameter, welcher erst nach Abschluss der Operation durch Berechnung bestimmt werden kann. Daher eignet sich dieser Wert nicht für eine Aussage während der Operation. Er kann jedoch herangezogen werden, um eine Aussage über die Auswirkung des Abfalles der zerebralen Sauerstoffsättigung für das Gehirngewebe zu treffen. Die Studie zeigt, dass die Höhe des Sauerstoffsättigungsabfalles im Gehirn während der Operation mit der postoperativ gemessenen CMRO₂ korreliert. Dieser Wert ist somit vorwiegend als prognostischer Marker anzusehen. Dennoch sind hier

ebenfalls unbedingt Langzeitstudien nötig, die untersuchen, inwieweit eine Veränderung der $CMRO_2$ mit einem dauerhaften Schaden des Gehirngewebes korreliert.

Die Antwort auf eine ebenso in der Einleitung gestellte Frage bietet einen Ausblick für die Zukunft. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass ein postoperativer Anstieg der $CMRO_2$ dann beobachtet werden konnte, wenn es intraoperativ zu einem Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung kam.[33, 56]

In Fällen von schwerwiegenden Hypoxien war die $CMRO_2$ postoperativ erniedrigt, in leichteren Fällen dagegen eher erhöht.[33, 56, 86, 87]

Daher kann eine Abschätzung bezüglich des Schweregrades mit Hilfe der $CMRO_2$ postoperativ getroffen werden, allerdings sind hier unbedingt weitere Studien nötig, die diesen Sachverhalt bestätigen und die Patienten besonders im Hinblick auf das Langzeit Outcome untersuchen. Aktuell fehlen Daten zum Langzeit Outcome der Patienten, die aber sicherlich sehr hilfreich wären, damit die gemessenen Werte noch besser beurteilt werden können.

5. Zusammenfassung

Angeborene Fehlbildungen der Lunge, der Speiseröhre oder auch des Zwerchfelles werden zunehmend mit Hilfe einer thorakoskopischen Operation korrigiert, besonders um muskuloskelettale Folgeschäden zu vermeiden und da sich die Patienten besser erholen, als nach offener Operationsmethode. Auf Grund des technischen Fortschrittes ist dies bereits im Neugeborenen- und Säuglingsalter möglich.

Die vorliegende Arbeit diente dazu, die Auswirkungen des von exogen erzeugten intrathorakalen Druckes während thorakoskopischen Operationen bei Neugeborenen und Säuglingen auf die zerebrale Sauerstoffsättigung zu untersuchen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob durch diese Operationsmethode eine Azidose verursacht wird und in wie weit diese Auswirkungen auf den Patienten hat. Außerdem soll eine Abschätzung bezüglich des Schweregrades eines intraoperativen zerebralen Sauerstoffsättigungsabfalles getroffen werden.

Untersucht wurden 15 Kinder, welche sich thorakoskopischen Operationen unterziehen mussten, als Kontrollgruppe dienten 21 Patienten mit einem abdominalen Eingriff. Einige Parameter, wie zum Beispiel der CO₂-Wert, der pH-Wert und das Laktat wurden mittels Blutgasanalyse (Blutgasanalysator ABL 800 Flex von Radiometer Kopenhagen) gewonnen, weitere Werte und Daten mit Hilfe des Standard Monitorings während der Operation. Die Daten der zerebralen Sauerstoffversorgung, des zerebralen regionalen Hämoglobingehaltes und des zerebralen Blutflusses wurden während der Operation über das System „oxygen to see“, kurz O2C, der Firma LEA Medizintechnik, Gießen, Germany, in Echtzeit aufgezeichnet und anschließend ausgewertet. Dieses Gerät arbeitet mit zwei optischen Techniken, der Weißlicht- Spektrometrie und der Laser- Doppler- Spektroskopie.[59]

Die Aufzeichnung der Daten wurde fünf Minuten präoperativ begonnen, intraoperativ kontinuierlich fortgeführt und erst fünf Minuten postoperativ beendet. Die Auswertung und statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe der Programme O2C- evaTime und SigmaPlot 2000.

Es zeigte sich eine lediglich milde intraoperative Azidose in der thorakoskopischen Gruppe. Auf Grund des einseitig kollabierten Lungenflügels, einer teilweisen Resorption des in den Thorax insufflierten CO₂-Gases und durch eine erhöhte metabolische Aktivität lässt sich diese Beobachtung erklären. Da es zu keinem signifikanten Anstieg des Laktats während und nach der Operation kam, kann davon ausgegangen werden, dass kein relevanter Gewebeschaden durch Sauerstoffmangel entstanden ist. Eine weitere Beobachtung zeigte, dass es intraoperativ zu einem Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung kommt, was im Zusammenhang mit der Höhe des durch Insufflation erzeugten intrathorakalen Druckes steht. Obwohl die peripher gemessene Sauerstoffsättigung über die Pulsoxymetrie keine Auffälligkeiten zeigte, kann dennoch eine zerebrale Sauerstoffmangelsituation vorliegen. Daher ist ersichtlich, dass es unbedingt notwendig ist, während thorakoskopischer Operationen zusätzlich die zerebrale Sauerstoffversorgung standardmäßig einem Monitoring, beispielsweise mittels O₂C, zu unterziehen. Aussagen über den Schweregrad dieses Sauerstoffsättigungsabfalles lassen sich mit großer Wahrscheinlichkeit mit Hilfe der berechneten Sauerstoffausschöpfung des Gewebes machen. Diese zeigt sich postoperativ erhöht, was als Zeichen einer erhöhten neuronalen Aktivität im Sinne einer Stressreaktion gedeutet werden kann. Mit dem gezeigten intraoperativen Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung deutet dies auf eine vorübergehende Sauerstoffmangelsituation im Gehirn hin.

Die Arbeit wurde im Sinne einer Pilotstudie angelegt und zeigt, dass in der Zukunft weitere Studien zu diesem Thema nötig werden, welche größere Fallzahlen zeigen und ein besonderes Augenmerk auf das Langzeit Outcome der Patienten legen.

6. Literatur

1. Rossi, R., Poets, C., and Jorch, G., *Maximale Sicherheit für Mutter und Kind anstreben*.
2. Queißer-Luft, A. and Spranger, J., *Fehlbildungen bei Neugeborenen*. Deutsches Ärzteblatt, 2006. **103**(38): p. A2464-2471.
3. Sadler, T.W. and Langman, J., *Medizinische Embryologie*. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen: Thieme, Stuttgart, 2003: p. 126-127.
4. Waag, K.-L., Wenzl, T.G., Köhler, H., Koletzko, S., Fuchs, J., and Ellerkamp, V., *Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. 2013, Springer. p. 239-263.
5. Sadler, T.W. and Langman, J., *Medizinische Embryologie*. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen: Thieme, Stuttgart, 2003: p. 250-251.
6. Ure, B. and Dingemann, J., *Ösophagusfehlbildungen und-erkrankungen*, in *Kinderchirurgie*. 2013, Springer. p. 233-236.
7. Karnak, I., Ciftci, A., Şenocak, M., Kale, G., and Büyükpamukçu, N., *Pulmonary blastoma: diagnostic and therapeutic aspects*. Pediatric surgery international, 1999. **15**(5-6): p. 380-382.
8. Balassy, C., Kulemann, V., and Hörmann, M., *Maligne Lungentumoren im Kindesalter*. Der Radiologe, 2008. **48**(10): p. 955-961.
9. Calabria, R., Srikanth, M., Chamberlin, K., Bloch, J., and Atkinson, J., *Management of pulmonary blastoma in children*. The American Surgeon, 1993. **59**(3): p. 192-196.
10. Ribet, M., Pruvot, F., Dubos, J., Remy, J., Sault, M., Gosselin, B., and Linder, J., *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung*. European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 1989. **4**(8): p. 403-5; discussion 406.
11. Calvert, J.K. and Lakhoo, K., *Antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: postnatal investigation and timing of surgery*. Journal of pediatric surgery, 2007. **42**(2): p. 411-414.
12. Ure, B. and Dingemann, J., *Ösophagusfehlbildungen und-erkrankungen*, in *Kinderchirurgie*. 2013, Springer. p. 254-269.
13. Hümmer, H. and Segerer, H., *Verhütung von Komplikationen bei congenitalen Zwerchfelldefekten= Prevention of complications in congenital diaphragmatic defects*. Der Chirurg, 1986. **57**(3): p. 159-164.
14. Ure, B. and Dingemann, J., *Ösophagusfehlbildungen und-erkrankungen*, in *Kinderchirurgie*. 2013, Springer. p. 285-303.
15. Akçali, Y., Demir, H., and Tezcan, B., *The effect of standard posterolateral versus muscle-sparing thoracotomy on multiple parameters*. The Annals of thoracic surgery, 2003. **76**(4): p. 1050-1054.
16. Szavay, P.O., Zundel, S., Blumenstock, G., Kirschner, H.J., Luithle, T., Girisch, M., Luenig, H., and Fuchs, J., *Perioperative outcome of patients with esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula undergoing open versus thoracoscopic surgery*. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 2011. **21**(5): p. 439-443.
17. Jacobaeus, H., *Die Thorakoskopie und ihre praktische Bedeutung*(3). DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1921. **47**(25): p. 702-705.
18. LoCicero, J., *Minimally invasive thoracic surgery, video-assisted thoracic surgery and thoracoscopy*. CHEST Journal, 1992. **102**(2): p. 330-331.
19. Fuchs, J., Kirschner, H.-J., Warmann, S., Schellinger, K., Baden, W., and Szavay, P., *Die thorakoskopische anatomiegerechte Lungenresektion im Kindesalter*. Zentralblatt für Chirurgie, 2007. **132**(03): p. 247-250.

20. Seitz, G., Warmann, S.W., Szavay, P.O., Schellinger, K., Schäfer, J.F., Baden, W., and Fuchs, J., *Thoracoscopic lobectomy as a treatment option for persistent middle lobe syndrome in children*. Pediatrics International, 2010. **52**(2): p. e79-e81.
21. Bishay, M., Giacomello, L., Retrosi, G., Thyoka, M., Garriboli, M., Brierley, J., Harding, L., Scuplak, S., Cross, K.M., and Curry, J.I., *Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial*. Annals of surgery, 2013. **258**(6): p. 895-900.
22. Grethel, E.J., Cortes, R.A., Wagner, A.J., Clifton, M.S., Lee, H., Farmer, D.L., Harrison, M.R., Keller, R.L., and Nobuhara, K.K., *Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex*. Journal of pediatric surgery, 2006. **41**(1): p. 29-33.
23. Stroedter, L., *Kinderchirurgische Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie*, in *Pädiatrische Pneumologie*. 2013, Springer. p. 831-851.
24. Holcomb III, G.W., Rothenberg, S.S., Bax, K.M., Martinez-Ferro, M., Albanese, C.T., Ostlie, D.J., van Der Zee, D.C., and Yeung, C.K., *Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a multi-institutional analysis*. Annals of surgery, 2005. **242**(3): p. 422.
25. Lawal, T.A., Gosemann, J.-H., Kuebler, J.F., Glüer, S., and Ure, B.M., *Thoracoscopy versus thoracotomy improves midterm musculoskeletal status and cosmesis in infants and children*. The Annals of thoracic surgery, 2009. **87**(1): p. 224-228.
26. Krosnar, S. and Baxter, A., *Thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: anesthetic and intensive care management of a series of eight neonates*. Pediatric Anesthesia, 2005. **15**(7): p. 541-546.
27. Kretz, F.-J. and Becke, K., *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern*. 2007: Georg Thieme Verlag.
28. Vincent, J.-L. and De Backer, D., *Oxygen transport—the oxygen delivery controversy*. Intensive care medicine, 2004. **30**(11): p. 1990-1996.
29. Isselhard, W., *Akuter Sauerstoffmangel und Wiederbelebung**. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1965. **90**(08): p. 349-356.
30. Jorch, G. and Schulte, F., *Die Folgen der perinatalen Asphyxie*. Der Gynäkologe, 1998. **31**(8): p. 690-696.
31. Bona, E., Andersson, A.-L., Blomgren, K., Gilland, E., Puka-Sundvall, M., Gustafson, K., and Hagberg, H., *Chemokine and inflammatory cell response to hypoxia-ischemia in immature rats*. Pediatric Research, 1999. **45**: p. 500-509.
32. Horn, I., *Zelluntergang in zwei Phasen*. Pädiatrix. **01/2012**: p. 9-12.
33. Dehaes, M., Aggarwal, A., Lin, P.-Y., Fortuno, C.R., Fenoglio, A., Roche-Labarbe, N., Soul, J.S., Franceschini, M.A., and Grant, P.E., *Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2014. **34**(1): p. 87-94.
34. Schmidt, R.F., Lang, F., and Heckmann, M., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag. p.: 773.
35. Schmidt, R.F., Lang, F., and Heckmann, M., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag. p.: 715.
36. Huber, P.-D.D.W. and Rockmann, F., *Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2008. **45**(6): p. 337-359.
37. Mannel, H., *Pulsoxymetrie: Patienten sicher überwachen*. Heilberufe, 2011. **63**(1): p. 21-23.
38. Schwarz, U., *Intraoperative Flüssigkeitstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern*. Der Anaesthesist, 1999. **48**(1): p. 41-50.
39. Siegenthaler, W., *Klinische Pathophysiologie*. 1970: p. 205-212.

40. Schmidt, R.F., Lang, F., and Heckmann, M., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag. p.: 856-857.
41. Schmidt, R.F., Lang, F., and Heckmann, M., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag. p.: 744-747.
42. Maniatis, T., Fritsch, E.F., Lauer, J., and Lawn, R.M., *The molecular genetics of human hemoglobins*. Annual review of genetics, 1980. **14**(1): p. 145-178.
43. Klein, K.U., Schramm, P., Glaser, M., Reisch, R., Tresch, A., Werner, C., and Engelhard, K., *Intraoperative monitoring of cerebral microcirculation and oxygenation—a feasibility study using a novel photo-spectrometric laser-Doppler flowmetry*. Journal of neurosurgical anesthesiology, 2010. **22**(1): p. 38-45.
44. Eriksen, V.R., Hahn, G.H., and Greisen, G., *Dopamine therapy is associated with impaired cerebral autoregulation in preterm infants*. Acta Paediatrica, 2014. **103**(12): p. 1221-1226.
45. Greisen, G., *Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies*. Early human development, 2005. **81**(5): p. 423-428.
46. Klein, K.U., Engelhard, K., and Werner, C., *Pädiatrische Neuroanästhesie-Physiologie und Pathophysiologie des kindlichen Zerebrums*. AINS. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 2007. **42**(6): p. 432-438.
47. Schilling, T., *6.3 Anästhesie bei Video-assistierten thoraxchirurgischen Eingriffen*. Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie: 75 Tabellen, 2010: p. 203.
48. Sommer, B., Berschin, G., and Sommer, H.-M., *Microcirculation Under an Elastic Bandage During Rest and Exercise-Preliminary Experience With the Laser-Doppler Spectrophotometry System O2C*. Journal of sports science & medicine, 2013. **12**(3): p. 414.
49. Schmidt, R.F., Lang, F., and Heckmann, M., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag. p.: 586-598.
50. Knobloch, K., Kraemer, R., Lichtenberg, A., Jagodzinski, M., Gosling, T., Richter, M., and Krettek, C., *Microcirculation of the ankle after Cryo/Cuff application in healthy volunteers*. International journal of sports medicine, 2006. **27**(3): p. 250.
51. Kaiser, J.R., Gauss, C.H., and Williams, D.K., *The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants*. Pediatric research, 2005. **58**(5): p. 931-935.
52. Schmidt, R.F., Lang, F., and Heckmann, M., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag. p.: 622.
53. Löffler, G. and Petrides, P.E., *Biochemie und Pathobiochemie*. 2007: Springer-Verlag.
54. Buxton, R.B. and Frank, L.R., *A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1997. **17**(1): p. 64-72.
55. Lenzi, G., Frackowiak, R., and Jones, T., *Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction*. J Cereb Blood Flow Metab, 1982. **2**(3): p. 321-335.
56. Grant, P.E., Roche-Labarbe, N., Surova, A., Themelis, G., Selb, J., Warren, E.K., Krishnamoorthy, K.S., Boas, D.A., and Franceschini, M.A., *Increased cerebral blood volume and oxygen consumption in neonatal brain injury*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2009. **29**(10): p. 1704-1713.
57. Knobloch, K., Lichtenberg, A., Pichlmaier, M., Mertsching, H., Krug, A., Klima, U., and Haverich, A., *Microcirculation of the sternum following harvesting of the left internal mammary artery*. The Thoracic and cardiovascular surgeon, 2003. **51**(5): p. 255-259.
58. LEAMedizintechnikGmbH. *Das Gerät O2C (Oxygen to see) - Eine kurze Übersicht der Methodik*. URL: <http://www.lea.de/deu/images/messprinzip.jpg> [Zugriff: 16.06.2015 um 15:04 Uhr.]

59. Krug, A., Medizintechnik, L., and Schlüsselwörter, G., *Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes*. Phlebologie, 2007. **36**: p. 300-12.
60. Klein, K.U., Stadie, A., Fukui, K., Schramm, P., Werner, C., Oertel, J., Engelhard, K., and Fischer, G., *Measurement of cortical microcirculation during intracranial aneurysm surgery by combined laser-Doppler flowmetry and photospectrometry*. Neurosurgery, 2011. **69**(2): p. 391-398.
61. Shepherd, A., *History of laser-Doppler blood flowmetry*, in *Laser-Doppler blood flowmetry*. 1990, Springer. p. 1-16.
62. Bonner, R. and Nossal, R., *Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue*. Applied optics, 1981. **20**(12): p. 2097-2107.
63. Frank, K.H., Kessler, M., Appelbaum, K., and Dummmler, W., *The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I*. Phys Med Biol, 1989. **34**(12): p. 1883-900.
64. Wardle, S.P., Yoxall, C.W., and Weindling, A.M., *Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2000. **20**(2): p. 272-279.
65. Bishay, M., Giacomello, L., Retrosi, G., Thyoka, M., Nah, S.A., McHoney, M., De Coppi, P., Brierley, J., Scuplak, S., and Kiely, E.M., *Decreased cerebral oxygen saturation during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia in infants*. Journal of pediatric surgery, 2011. **46**(1): p. 47-51.
66. Arca, M.J., Barnhart, D.C., Lelli, J.L., Greenfeld, J., Harmon, C.M., Hirschl, R.B., and Teitelbaum, D.H., *Early experience with minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernias: results and lessons learned*. Journal of pediatric surgery, 2003. **38**(11): p. 1563-1568.
67. Liem, N.T., *Thoracoscopic repair for congenital diaphragmatic hernia: lessons from 45 cases*. Journal of pediatric surgery, 2006. **41**(10): p. 1713-1715.
68. Fishman, J.R., Blackburn, S.C., Jones, N.J., Madden, N., De Caluwe, D., Haddad, M.J., and Clarke, S.A., *Does thoracoscopic congenital diaphragmatic hernia repair cause a significant intraoperative acidosis when compared to an open abdominal approach?* Journal of pediatric surgery, 2011. **46**(3): p. 458-461.
69. Pacilli, M., Pierro, A., Kingsley, C., Curry, J., Herod, J., and Eaton, S., *Absorption of carbon dioxide during laparoscopy in children measured using a novel mass spectrometric technique*. British journal of anaesthesia, 2006. **97**(2): p. 215-219.
70. Mchoney, M., Mackinlay, G., Munro, F., Capek, A., and Aldridge, L., *Effect of patient weight and anesthetic technique on CO2 excretion during thoracoscopy in children assessed by end-tidal CO2*. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques, 2008. **18**(1): p. 147-151.
71. McHoney, M., Corizia, L., Eaton, S., Wade, A., Spitz, L., Drake, D., Kiely, E., Tan, H., and Pierro, A., *Laparoscopic surgery in children is associated with an intraoperative hypermetabolic response*. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques, 2006. **20**(3): p. 452-457.
72. Gentili, A., Lima, M., De Rose, R., Pigna, A., Codeluppi, V., and Baroncini, S., *Thoracoscopy in children: anaesthesiological implications and case reports*. Minerva anesthesiologica, 2007. **73**(3): p. 161.
73. TOBIAS, J.D., *Anaesthetic implications of thoracoscopic surgery in children*. Pediatric Anesthesia, 1999. **9**(2): p. 103-110.
74. McHoney, M., Giacomello, L., Nah, S.A., De Coppi, P., Kiely, E.M., Curry, J.I., Drake, D.P., Eaton, S., and Pierro, A., *Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence*. Journal of pediatric surgery, 2010. **45**(2): p. 355-359.

75. Laffey, J.G., O’Croinin, D., McLoughlin, P., and Kavanagh, B.P., *Permissive hypercapnia—role in protective lung ventilatory strategies*. Intensive care medicine, 2004. **30**(3): p. 347-356.
76. Pinhu, L., Whitehead, T., Evans, T., and Griffiths, M., *Ventilator-associated lung injury*. The Lancet, 2003. **361**(9354): p. 332-340.
77. Williams, A.J., *ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance*. BMJ: British Medical Journal, 1998. **317**(7167): p. 1213.
78. VINCENT, J.-L., Dufaye, P., Berré, J., LEEMAN, M., DEGAUTE, J.-P., and KAHN, R.J., *Serial lactate determinations during circulatory shock*. Critical care medicine, 1983. **11**(6): p. 449-451.
79. Kalfa, N., Allal, H., Raux, O., Lopez, M., Forgues, D., Guibal, M.-P., Picaud, J.-C., and Galifer, R.-B., *Tolerance of laparoscopy and thoracoscopy in neonates*. Pediatrics, 2005. **116**(6): p. e785-e791.
80. Oomen, M., *Systematic Review of the Literature: Comparison of Open and Minimal Access Surgery (Thoroscopic Repair) of Esophageal Atresia with Tracheo-Esophageal Fistula (EA-TEF)*. 2012: INTECH Open Access Publisher.
81. Lau, C., Leung, L., Chan, I., Chung, P., Lan, L., Chan, K., Wong, K., and Tam, P., *Thoroscopic resection of congenital cystic lung lesions is associated with better post-operative outcomes*. Pediatric surgery international, 2013. **29**(4): p. 341-345.
82. Zollinger, A., Spahn, D., Singer, T., Zalunardo, M., Stoehr, S., Weder, W., and Pasch, T., *Accuracy and clinical performance of a continuous intra-arterial blood-gas monitoring system during thoracoscopic surgery*. British journal of anaesthesia, 1997. **79**(1): p. 47-52.
83. Mintun, M.A., Lundstrom, B.N., Snyder, A.Z., Vlassenko, A.G., Shulman, G.L., and Raichle, M.E., *Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001. **98**(12): p. 6859-6864.
84. Fox, P.T. and Raichle, M.E., *Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1986. **83**(4): p. 1140-1144.
85. Amato, M. and Donati, F., *Update on perinatal hypoxic insult: mechanism, diagnosis and interventions*. European Journal of Paediatric Neurology, 2000. **4**(5): p. 203-209.
86. Tichauer, K.M., Brown, D.W., Hadway, J., Lee, T.-Y., and Lawrence, K.S., *Near-infrared spectroscopy measurements of cerebral blood flow and oxygen consumption following hypoxia-ischemia in newborn piglets*. Journal of Applied Physiology, 2006. **100**(3): p. 850-857.
87. Shadid, M., Moison, R., Steendijk, P., Hiltermann, L., Berger, H.M., and Van Bel, F., *The effect of antioxidative combination therapy on post hypoxic-ischemic perfusion, metabolism, and electrical activity of the newborn brain*. Pediatric research, 1998. **44**(1): p. 119-124.
88. Rosenberg, A.A., *Cerebral blood flow and O2 metabolism after asphyxia in neonatal lambs*. Pediatric research, 1986. **20**(8): p. 778-782.
89. Tichauer, K.M., Wong, D.Y., Hadway, J.A., Rylett, R.J., Lee, T.-Y., and Lawrence, K.S., *Assessing the severity of perinatal hypoxia-ischemia in piglets using near-infrared spectroscopy to measure the cerebral metabolic rate of oxygen*. Pediatric research, 2009. **65**(3): p. 301-306.
90. Ainslie, P.N., Ashmead, J.C., Ide, K., Morgan, B.J., and Poulin, M.J., *Differential responses to CO2 and sympathetic stimulation in the cerebral and femoral circulations in humans*. The Journal of physiology, 2005. **566**(2): p. 613-624.

91. Simon, M.C. and Keith, B., *The role of oxygen availability in embryonic development and stem cell function*. Nature reviews Molecular cell biology, 2008. 9(4): p. 285-296.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Das Konzept der Studie wurde in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Professor Dr. Jörg Fuchs und meinem Betreuer Dr. Felix Neunhoeffler erarbeitet.

Sämtliche Messungen wurden nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Neunhoeffler von mir eigenständig durchgeführt.

Die Auswertung und statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Neunhoeffler eigenständig durch mich.

Die Schaubilder des Ergebnisteils wurden von mir eigenständig angefertigt.

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

Tübingen, den _____

8. Veröffentlichungen

Präsentationen:

„Elevated Intrathoracic CO₂ Pressure Causes Decreased Regional Cerebral Oxygen Saturation during Neonatal and Infant Thoracoscopy - a Prospective Matched-Controlled Analysis“

Felix Neunhoeffler, Steven Warmann, Alisa Mueller, Frank Fideler, Hans-Joachim Kirschner, Michael Hofbeck and Joerg Fuchs.

Vorgestellt von Steven Warmann am 25.10.2015 bei der AAP Experience National Conference and Exhibition in Washington, DC, USA.

„Nicht-invasive intraoperative Messung von cerebraler Sauerstoffsättigung, Mikroperfusion und Sauerstoffmetabolismus bei Säuglingen“

A. Müller, F. Neunhoeffler, M. Hofbeck, F. Fideler, C. E. Schwarz, M. Kumpf, J. Fuchs, Referent: F. Neunhoeffler

Vorgestellt von F. Neunhoeffler am 22.05.2015 bei der 41. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in Stuttgart, Deutschland.

Wissenschaftliches Paper:

In Vorbereitung:

„Elevated intrathoracic CO₂ pressure during thoracoscopic surgery decreases regional cerebral oxygen saturation in neonates and infants - a prospective controlled study“

Felix Neunhoeffler, Steven W. Warmann, Michael Hofbeck, Alisa Müller, Frank Fideler, Guido Seitz, Martin U. Schuhmann, Hans-Joachim Kirschner, Matthias Kumpf, Jörg Fuchs

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Jörg Fuchs für die Überlassung dieser überaus interessanten Studie zum Thema der Auswirkungen einer intrathorakalen Druckerhöhung auf die zerebrale Sauerstoffsättigung bei Neugeborenen und Säuglingen während thorakoskopischen Operationen.

Mein Dank gilt dem gesamten Team im Operationssaal, die mich sehr freundlich aufgenommen haben und mir die Möglichkeit gaben, meine Messungen korrekt durchzuführen.

Von Herzen möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Felix Neunhoeffler bedanken, der mich während der gesamten Zeit meiner Arbeit wunderbar betreut hat und zu jeder Zeit Antworten auf meine zahlreichen Fragen gefunden hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin und die Durchführung dieser Studie möglich gemacht haben und die jederzeit bereit waren, diese Arbeit zu korrigieren.

Anhang:

Informationsblatt und Einverständniserklärung für die Eltern



Universitätsklinikum Tübingen

KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Geschäftsleitung

Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann

Abteilung II

Abteilung für Kardiologie,

Pulmologie und Intensivmedizin

Prof. Dr. med. M. Hofbeck

Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation

Dr. med. Ch. Fink

Leitender Oberarzt

Patientendaten

Information zur Studie

mit dem Titel

Cerebrale Messung der lokalen Sauerstoffsättigung, der relativen Hämoglobinmenge, des relativen Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit mittels Gewebe-Photospektrometrie bei Säuglingen während thorakoskopischen operativen Eingriffen

Für Eltern der Patienten der pädiatrischen Intensivstation der Universität Tübingen

Liebe Eltern,

Ihr Kind muss operiert werden. Operationen bei Säuglingen stellen eine Belastung für Ihr Kind dar. Das Gehirn des Kindes ist auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung angewiesen. Wir möchten nun mittels einer Methode, die es ermöglicht die Sauerstoffsättigung und den Blutfluss im Gehirngewebe nicht-invasiv durch die Haut zu messen, die Sauerstoffversorgung intraoperativ überwachen. Bei Neugeborenen mit angeborenen Fehlbildungen sind innerhalb der ersten Lebensstage komplexe chirurgische Eingriffe notwendig. Zwerchfellhernien, Lungenfehlbildungen und Ösophagusatresien werden zunehmend thorakoskopisch operiert. Thorakoskopische Operationen bei Säuglingen sind chirurgisch wie auch anästhesiologisch eine große Herausforderung. In der Literatur wird eine unter Umständen verminderte Sauerstoffversorgung des Gehirns beschrieben. Bisher wurden bei Kindern jedoch keinerlei Messungen intraoperativ durchgeführt. Das Oxygen to see (O2C), ein für diese Anwendung zugelassenes Untersuchungsverfahren, ermöglicht gegenüber der herkömmlichen NIRS-Messung durch Kombination von zwei optische Techniken (Weißlichtspektrometrie + Laser-Doppler) nicht-invasiv nicht nur die Messung der absoluten Sauerstoffsättigung im Gewebe, sondern auch die Messung des Gewebsflusses. Wir möchten nun cerebrale O2C-Messungen intraoperativ bei thorakoskopischen Operationen vornehmen um

zu untersuchen ob intraoperativ Veränderungen der Hirngewebsättigung und der Hirnperfusion zu erkennen sind.

Wir legen Ihrem Baby dabei während der Operation zusätzlich zur routinemäßigen Überwachung von Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Puls einen kleinen *Messfühler* auf die Haut über der Fontanelle. Aus diesem Sensor wird weißes Licht und ein Lasersignal in das umliegende Gewebe abgegeben, das wenige Millimeter tief eindringt. Das zurückkehrende Signal wird in einem Computer analysiert und gibt Aufschluss über die Durchblutung und den Blutfluss des direkt darunter liegenden Gewebes. Die übrige Überwachung und Behandlung wird durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst.

Die Untersuchung ist für Ihr Kind ohne Risiko und ohne Schmerzen und dauert so lange wie Ihr Kind operiert wird. Sie können selbstverständlich gerne dabei sein, wenn Sie dies wünschen. Bei einer Nichtteilnahme entstehen Ihnen und Ihrem Kind keine Nachteile.

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

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

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

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

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

Kontaktadressen:

Leiter der klinischen Prüfung:

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



KLINIK FÜR KINDER- UND
JUGENDMEDIZIN

Patientendaten

Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann

Abteilung II
Abteilung für Kardiologie,
Pulmologie und Intensivmedizin
Prof. Dr. med. M. Hofbeck
Ärztlicher Direktor

Interdisziplinäre pädiatrische Intensivstation

Einverständnis zur Studie (Eltern)

Dr. med. Ch. Fink
Leitender Oberarzt

mit dem Titel

Cerebrale Messung der lokalen Sauerstoffsättigung, der relativen Hämoglobinmenge, des relativen Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit mittels Gewebe-Photospektrometrie bei Säuglingen während thorakoskopischen operativen Eingriffen

Name des Kindes:

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

Ich bin damit einverstanden, dass meine Einverständniserklärung und meine Adresse in der Kinderklinik verschlossen und verschlüsselt aufbewahrt werden. Das Informationsblatt habe ich gelesen und ich hatte ausreichend Zeit, mir diese Entscheidung zu überlegen. Alle meine Fragen zur Studie wurden beantwortet. Eine Kopie des Informationsblattes und der Einverständniserklärung habe ich erhalten.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der / des Erziehungsberechtigten