

**Messung der sublingualen Sauerstoffsättigung  
mittels Gewebespektrophotometrie  
im Vergleich zur  
zentralvenösen Sättigung  
in der Kinderherzchirurgie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Christoph Alfred Wilhelm Carlitscheck**

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ehrenfried Schindler
2. Gutachter: PD Dr. Alexander Kazem Sedaghat

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern Ingrid und Uwe Carlitscheck.



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	S. 7
1. Einleitung und Fragestellung	S. 9
1.1 Einleitung	S. 9
1.2 Fragestellung	S. 11
1.3 Forschungsstand	S. 12
1.3.1 Studien zum Stellenwert der kontinuierlichen Messung der Gewebepерfusion und -oxygenierung	S. 12
1.3.2 Studien zur Art der nichtinvasiven Messmethode	S. 13
1.3.3 Studien zum Vergleich der verschiedenen Kathetersysteme und Sonden zur kontinuierlichen Messung der Gewebeoxygenierung	S. 15
1.3.4 Studien zur Messung der Gewebepерfusion und -oxygenierung während Operationen mit kardiopulmonalem Bypass	S. 16
1.3.5 Studien zu den häufigen kognitiven und neuropsychiatrischen Störungen als Komplikationen nach kardiopulmonalem Bypass als Folge verminderter Gewebepерfusion und -oxygenierung	S. 16
1.3.6 Studien zur Korrelation der Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung	S. 17
2. Material und Methodik	S. 19
2.1 Einschlusskriterien und Beschreibung der Stichprobe	S. 19
2.2 Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte der Studie	S. 19
2.3 Narkoseverfahren	S. 20
2.4 Extrakorporale Zirkulation an der Herz-Lungen-Maschine (HLM)	S. 22
2.5 Messverfahren	S. 23
2.5.1 Das Swan-Ganz Oxymetrie TD System (PediSat, 4,5 F, Edwards Lifescience Germany)	S. 23
2.5.2 Die O2C-Sonde von LEA Medizintechnik GmbH	S. 25
2.6 Ablauf der Datenerhebung und Messvariablen	S. 27
2.7 Methodik der statistischen Auswertung	S. 30

3. Ergebnisse	S. 33
3.1 Beschreibung der Kohorte und Daten zur OP	S. 33
3.2 Analyse der primären Zielgröße: Sauerstoffsättigung	S. 34
3.2.1 Die Sauerstoffsättigung als primäre Zielgröße im Vergleich der Messmethoden über die definierten Messzeitpunkte	S. 34
3.2.2 Gemischtes Regressionsmodell	S. 35
3.2.3 Einzelvergleiche Oxymetriekatheter (ZVK) gegen andere Methoden	S. 37
3.3 Analyse der sekundären Zielgrößen: rHb, Flow und Velocity (gemessen mit O2C-oberflächlich und O2C-tief)	S. 39
3.3.1 rHb, Flow und Velocity über die fünf definierten Zeitpunkte (deskriptive Darstellung)	S. 39
3.3.2 Gemischte Regressionsmodelle (jeweils für rHb, Velocity und Flow)	S. 40
4. Diskussion	S. 43
4.1 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	S. 43
4.2 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie	S. 46
4.2.1 Messung und Vergleich der Sauerstoffsättigung (primärer Endpunkt)	S. 46
4.2.2 Direktvergleich der beiden nichtinvasiven Messmethoden der O2C-Sonde	S. 49
4.3 Limitationen und mögliche Ausblicke der Studie	S. 51
5. Zusammenfassung	S. 53
6. Abbildungsverzeichnis	S. 55
7. Tabellenverzeichnis	S. 56
8. Literaturverzeichnis	S. 57

## Abkürzungsverzeichnis

AoBo	Aortenbogen
AU	arbitrary unit (willkürliche Einheit)
BE	Base-Excess (gemessen in der BGA)
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index (in kg/m <sup>2</sup> )
BSA (KÖF)	Body-Surface-Area (Körperoberfläche)
Ca	Calcium(-wert)
CCO	Continuous Cardiac Output (kontinuierlich gemessenes Herzzeitvolumen)
cm	Zentimeter (bezogen auf die Körpergröße)
DKHZ	Deutsches Kinderherzzentrum (Sankt Augustin)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	Frischplasma
(r)Hb	(relativer) Hämoglobin(-wert)
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit(-wert)
HFLR	„High-Flow-Low-Resistance“-Technik (Perfusionssystem unter kardiopulmonalem Bypass)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
K	Kalium(-wert)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KÖF	Körperoberfläche
LAD	Linksatrialer Druck (Druck im linken Vorhof des Herzens)
LDF	Laser-Doppler-Flowmetrie
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MB	Maschinenbilanz (Bilanz der HLM)
MAP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
Na	Natrium(-wert)
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie

O2C	Gewebespektrophotometrie („Oxygen2See“-Sonde von LEA Medizintechnik)
OP	Operation
PAPVD	Partielle Lungenvenenfehleitmündung
pCO2	Kohlendioxid-Partialdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
SaO2	Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (peripher mittels Pulsoxymetrie gemessen)
ScvO2	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom
SO2	Sauerstoffsättigung im Gewebe (über eine Sonde in der Mundschleimhaut gemessen)
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose (Fontan-Operation)
UDF	(hochfrequente) Ultraschall-Doppler-Flowmetrie
ZVK	Zentraler Venenkatheter

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einleitung

Kinder mit angeborenem Herzfehler sind im Allgemeinen besonders anfällig für eine Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff, was zu akut lebensbedrohlichen Situationen führen kann.

Solche Situationen kommen vor allem dann vor, wenn das Sauerstoffangebot geringer ist als der Sauerstoffbedarf, wie es zum Beispiel perioperativ oder im intensivmedizinischen Bereich zu erleben ist, da es hier schnell zu einem erhöhten Stresslevel für den kindlichen Körper kommen kann. Ein wie auch immer gearteter Stress bedeutet einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Körpers (Pohl und de Wit, 2019).

Gesunde Menschen haben in der Regel die Möglichkeit, auf einen erhöhten Sauerstoffbedarf adäquat zu reagieren, indem der gesteigerte Bedarf durch eine entsprechend gesteigerte Herz- oder Kreislaufleistung gedeckt wird. Diese Kompensationsmöglichkeit ist dem kritisch erkrankten Kind mit angeborenem Herzfehler zumeist nur eingeschränkt gegeben. Im klinischen Alltag müssen dann nicht selten sogar kreislaufunterstützende Systeme wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) angewendet werden.

Damit aber diese Maßnahmen möglichst gar nicht erst zum Einsatz kommen müssen und kritische Situationen verhindert oder sehr schnell erkannt werden können, wäre ein frühzeitiges, effizientes und aussagekräftiges Monitoring wünschenswert. In der intensivmedizinischen oder perioperativen Praxis muss es möglich sein, die Kreislaufsituation zeitnah einschätzen zu können. Hierbei stellt die Messung der venösen Sauerstoffsättigung eine wichtige Messgröße dar, weil es bei einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot zu einem Absinken der venösen Sauerstoffsättigung kommt (de Oliveira et al., 2008).

Weil die unterschiedlichen Gewebe und Körperregionen einen unterschiedlichen Sauerstoffbedarf haben (Pohl und de Wit, 2019), wäre eine Messung an einem Ort der maximalen Durchmischung wie der Arteria pulmonalis wünschenswert. Somit scheint eine kontinuierliche Messung der Oxygenierung über einen Pulmonalarterienkatheter auf den ersten Blick die beste Methode zu sein. Aufgrund seiner hohen Invasivität und Komplika-

onsrate bleibt die Anlage und Messung der Oxygenierung mittels eines Pulmonalarterienkatheters aber bis heute nur speziellen Situationen oder Fragestellungen vorbehalten (Zink et al., 2001). Die Anlage des Pulmonalarterienkatheters stellt für den Patienten tatsächlich ein vitales Risiko (0,02-0,5 %) dar (Hüttemann et al., 2001). In ihrer Studie zur Nutzen-Risiko- und Kostenanalyse stellten Connors et al. fest, dass Patienten, die mit einem Pulmonalarterienkatheter versorgt waren, zum einen eine höhere Sterblichkeit und Morbidität zeigten und es zum anderen auch zu höheren Kosten kam (Connors et al., 1996).

Zusätzlich existiert ein Pulmonalarterienkatheter, der mittels Seldinger-Technik (Technik zur Punktion von Blutgefäßen, bei der mit Hilfe eines über einen Mandrin gelegten Führungsdrahtes der einzubringende Katheter vorgeschoben wird) gelegt werden kann, für pädiatrische Patienten bisher nicht.

Aus den genannten Gründen wird deshalb ersatzweise der Zentrale Venenkatheter (ZVK) als ein allgemein akzeptierter Standard sowohl im operativen Bereich als auch in der Intensivmedizin angewendet. Die Entwicklung zu mehrlumigen Kathetern macht die selektive Applikation von Medikamenten möglich, und durch die Position in einer der großen Hohlvenen sind die Komplikationen von peripheren Zugängen im Sinne von Venenreizungen, typischen Schmerzen und sogar Phlebitiden vermeidbar. Aber nicht nur in seiner Funktion als sicherer Zugangsweg ist der ZVK zum Standard geworden, sondern auch weil er wichtige Daten für die Steuerung und Therapie der Hämodynamik liefern kann.

Die Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) gibt den besten Eindruck der Kreislagsituation. Ein Ort, an dem die ScvO<sub>2</sub> gut gemessen werden kann, ist beispielsweise der rechte Vorhof des Herzens. Insofern wäre eine dortige kontinuierliche Registrierung der ScvO<sub>2</sub> das Optimum, um den ‚Wendepunkt‘ von ausreichenden zu kritischen Kreislaufverhältnissen auch bei Kindern frühzeitig erkennen zu können (Müller et al., 2007).

Da es sich beim ZVK aber dennoch um ein invasives Verfahren handelt, kann es zu einer Reihe von entsprechenden Komplikationen kommen. Außerdem gibt es angeborene Herzfehler, deren anatomische Situation eine regelrechte ZVK-Lage unmöglich macht, wie das zum Beispiel bei einem hypoplastischen Linksherzsyndrom nach der bidirektionalen Glenn-Anastomose der Fall ist. Zusätzlich ist eine kontinuierliche Messung über den ZVK meist nicht möglich, sondern muss über regelmäßige Blutabnahmen geschehen,

denn die Messung der ScvO<sub>2</sub> erfolgt routinemäßig diskontinuierlich mittels einer Blutgasanalyse (BGA) aus dem ZVK. Eine kontinuierliche Messung könnte nur mittels fiberoptischer Sonden erfolgen (Michels et al., 2017). Bei kritisch kranken Säuglingen und kleinen Kindern kann es durch vermehrte Blutabnahmen zu einem ungünstigen und möglicherweise gefährlich hohen Blutverlust kommen. So geraten Kinder aufgrund des niedrigeren Blutgesamtvolumens im Vergleich zum Erwachsenen schneller in einen hämorrhagischen Schock. Die Geschwindigkeit des Prozesses ist von der Größe der (gegebenfalls auch iatrogen bedingten) Blutung abhängig, aber die Anämie tritt beim Kind früher auf als beim Erwachsenen, und der Schock kann beim Kind bereits ab einem 15 %igen Blutverlust symptomatisch werden (Rieger-Fackeldey et al., 2018).

Aus den genannten Gründen ist ein nichtinvasives und kontinuierliches Vorgehen sinnvoll und wünschenswert. Seit einiger Zeit wird versucht, entsprechende Verfahren zu etablieren, zum Beispiel indem man indirekte Parameter wie den Kohlendioxid-Partialdruck (pCO<sub>2</sub>) in gut zugänglichen Körperregionen, wie der Mundschleimhaut, bei kritisch kranken Erwachsenen misst (Maciel et al., 2004; Marik, 2005; Marik, 2006). Das erlaubt Rückschlüsse auf die Gewebepfusion der Patienten ohne die Komplikationen eines invasiven Verfahrens. Mit der kontinuierlichen Messung der Sauerstoffsättigung, der Gefäßfüllung mit Erythrozyten und des Blutflusses im Gewebe durch Gewebespektrophotometrie (O<sub>2</sub>C) könnte ein solches nichtinvasives, direktes und damit wenig belastendes Verfahren auch bei Kindern zur Verfügung stehen (Amir et al., 2006; Cox et al., 1999).

## 1.2 Fragestellung

- 1) Liefert die nichtinvasive Messung der Oxygenierung mittels einer sublingual auf der Mundschleimhaut liegenden Sauerstoffsonde (O<sub>2</sub>C-Sonde von LEA Medizintechnik) bei pädiatrischen Patienten dieselben reliablen Messergebnisse wie ein invasives Messverfahren (gemessen mittels eines zentralvenösen Oxymetriekatheters nach dem Swan-Ganz TD System)?
- 2) Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den beiden genannten Messmethoden?
- 3) Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Messungen der O<sub>2</sub>C-Sonde, die sowohl in oberflächlichem als auch in tieferem Gewebe der Mundschleimhaut misst?

### 1.3 Forschungsstand

#### 1.3.1 Studien zum Stellenwert der kontinuierlichen Messung der Gewebepfusion und -oxygenierung

In den Studien zur operativen Versorgung kongenitaler Herzfehler wurde frühzeitig der Fokus sowohl auf Methoden zur kontinuierlichen Messung der Gewebepfusion und -oxygenierung als auch des Herz-Zeit-Volumens bei kritisch kranken Patienten (zunächst bei Erwachsenen, dann auch zunehmend im pädiatrischen Bereich) gelegt und erkannt, dass sich durch die engmaschige Messung dieser Parameter das Outcome der Patienten verbessern lässt (Tibby und Murdoch, 2002).

In seiner retrospektiven Studie beschrieb Mitternacht die kontinuierliche Messung der Gewebeoxygenierung als eine Methode mit hohem Stellenwert zur Detektion von Situationen mit kritischer Minderperfusion des Körpers gerade auch bei pädiatrischen Patienten. Dabei untersuchte er retrospektiv die Ergebnisse von Studien, die sich mit der Messung der Gewebeoxygenierung mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) beschäftigten. Er bezeichnete zusammenfassend NIRS zwar als effektive Methode zur Detektion von Situationen mit kritischer Minderperfusion des Gewebes, gab aber ebenfalls an, dass nach wie vor große, randomisierte, prospektive Studien mit klar definierten Outcome-Parametern fehlten (Mitternacht, 2010).

Auch andere Studien können die Hypothese stützen, dass das kontinuierliche Monitoring der mikrozirkulatorischen Gewebepfusion und -oxygenierung für das Outcome kritisch kranker Patienten von großer Bedeutung ist. Allerdings galt es herauszufinden, welche Art und welcher Ort der Messung hierfür am besten geeignet und reliabel sind und in welchem klinischen Setting (Intensivstation, Operationsbereich, Notfallambulanz) die Methode zuverlässig angewandt werden kann.

Bar et al. beschrieben die regionale Minderperfusion des Gewebes als eine der Hauptursachen für erhöhte Morbidität und Mortalität von kritisch kranken Patienten. Sie erklärten, dass diese mittels der bisher etablierten Verfahren, wie Blutdruckmessung, kardialen Output, zentralvenöser Sauerstoffsättigung, zur Messung der hämodynamischen und auf die Oxygenierung bezogenen Parameter nicht immer zuverlässig erkannt werden könne. Aus diesem Grund verglichen sie in ihrer Studie verschiedene Methoden zur Messung des regionalen Kohlendioxid-Partialdrucks ( $p\text{CO}_2$ ). Sie konnten zeigen, dass die Kapno-

graphie mit Hilfe von sublingualen oder transkutanen Sonden eine nichtinvasive Alternative zur kontinuierlichen Überwachung der Gewebeoxygenierung darstellen könnte (Bar et al., 2019).

### 1.3.2 Studien zur Art der nichtinvasiven Messmethode

Die Art der nichtinvasiven Messmethode und deren Einsatzmöglichkeiten wurden in vielen Studien untersucht. So verglichen Singh et al. die Visible-Light-Spektrophotometrie (VLS) und die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) in Messungen an der Zunge und der sublingualen oralen Mucosa miteinander. Ihr Ziel war es, die verlässlichere Methode zu finden, um Veränderungen der Mikrozirkulation in der Colonschleimhaut bei Patienten unter Colonektomie adäquat und zeitnah festzustellen. In ihrer Studie zeigte die VLS signifikante Korrelationen der Messung der Sauerstoffsättigung in der oralen Mucosa und der Zunge, während die LDF zwar bei beiden Messungen ebenfalls korrelierte, dabei aber große Standardabweichungen zeigte (Singh et al., 2008).

Moreno et al. verglichen in ihrer Studie die intraoperative kontinuierliche Messung der Gewebeoxygenierung mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) mit der Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) während kardiochirurgischer Operationen bei pädiatrischen Patienten. Sie schlossen insgesamt 23 pädiatrische Patienten in die Studie ein, die jünger als 45 Tage waren (im Median 12 Tage). Die NIRS-Sonden wurden im Bereich des frontalen Schädels und der rechten Flanke platziert, um die Gewebeoxygenierung im Bereich des Gehirns und der rechten Niere zu messen. Moreno et al. stellten letztlich keine signifikante Übereinstimmung der gemessenen Werte zur Einschätzung der globalen Gewebeoxygenierung während kardiochirurgischer Operationen fest, beschrieben die Messung mittels NIRS aber als eine Methode mit großem Potenzial im Bereich des Managements des Outcome von pädiatrischen Patienten (Moreno et al., 2013).

Erdem et al. postulierten, dass konventionelle Messmethoden der Gewebeoxygenierung bei kritisch kranken Kindern und Neugeborenen mit ihrer Ausrichtung auf die Makrozirkulation zu kurz griffen, sodass sie eine Veränderung in der Art forderten, wie eine adäquate Gewebeoxygenierung sichergestellt werde. Sie untersuchten in ihrer Studie die Handheld Vital Microscopy (HVM), die eine direkte Visualisierung der Mikrozirkulation erlaube. Die

Methode habe sich seit ihrer ersten Vorstellung stark weiterentwickelt und stelle eine vielversprechende nichtinvasive Möglichkeit zur Sicherung der Gewebeoxygenierung bei kritisch kranken Kindern und Neugeborenen dar. Es bedürfe allerdings weiterer Studien, um festzustellen, ob das Monitoring mittels HVM das Outcome der pädiatrischen Patienten verbessern helfe (Erdem et al., 2019).

Altun et al. betonten die entscheidende Notwendigkeit zur Aufrechterhaltung der Balance zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot gerade auch bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler während kardiochirurgischer Operationen. Sie beschrieben das Potenzial der nichtinvasiven Messmethode mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS). Sie maßen die Gewebeoxygenierung im Bereich der Vena jugularis interna mit Hilfe von NIRS bei 46 pädiatrischen Patienten während kardiochirurgischer Operationen an acht definierten Zeitpunkten und untersuchten die Korrelation der gemessenen Werte mit den mittels Zentralem Venenkatheter (ZVK) gemessenen zentralvenösen Sättigungswerten (ScvO<sub>2</sub>). Dabei fanden sie eine signifikante Korrelation ( $P = 0.001$ ) der gemessenen Werte beider Messmethoden und beschrieben daher NIRS als alternative Methode zum Monitoring der Gewebeoxygenierung im operativen Setting (Altun et al., 2020).

Sircan-Kucuksayan et al. evaluierten in ihrer Studie ebenfalls die Reliabilität der nichtinvasiv gemessenen Gewebeoxygenierung im Vergleich zur zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>). Mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) maßen sie bei 26 gesunden Probanden die Oxygenierung direkt im Bereich der sublingualen Venen und in einem zweiten Ansatz im sublingualen Gewebe. Im Ergebnis zeigten sich bei beiden Ansätzen vergleichbare Werte. Sircan-Kucuksayan et al. vermuteten, dass die nichtinvasive kontinuierliche Messung der Oxygenierung im Bereich der sublingualen Mundschleimhaut zukünftig ein hohes Potenzial zur Verwendung im intensivmedizinischen Setting haben könnte (Sircan-Kucuksayan et al., 2022).

Es sei auch auf die Studie von Svalestad et al. zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit und Reliabilität der transkutanen Oxymetrie sowie der ‚Laser-Doppler-Flowmetry‘ hingewiesen, die ein positives Fazit zu den oben genannten Parametern der beiden Methoden ziehen konnte. Der Korrelationskoeffizient betrug 0.44-0.75 für die transkutane Messung und 0.74-0.96 für die Laser-Doppler-Flowmetry (Svalestad et al., 2010).

### 1.3.3 Studien zum Vergleich der verschiedenen Kathetersysteme und Sonden zur kontinuierlichen Messung der Gewebeoxygenierung

Eine grundsätzliche Studie zum Vergleich zweier Kathetersysteme (Shaw Opticath und Swan-Ganz Oximetry TD System) führten bereits im Jahr 1987 Gettinger et al. durch. Sie analysierten die mittels der Katheter gemessenen Werte der zentralvenösen Sättigung im Vergleich zu Werten, die mittels Blutgasanalyse gewonnen wurden. Dabei stellten sie fest, dass die mittels Swan-Ganz Oxymetry TD System gemessenen Werte im Durchschnitt höher waren als die mittels Shaw Opticath und in der Blutgasanalyse gemessenen Werte. Es handelte sich um einen Tierversuch mit Hunden (Gettinger et al., 1987).

Das Ziel der Studie von Kouadio et al. war es, die notwendigen Parameter für eine weitere Verbesserung der Messung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) zu definieren oder aber ihre Limitationen vor allem im Bereich von zahnmedizinischen operativen Eingriffen aufzuzeigen. Zu diesem Zweck wurde die im Oktober 2016 verfügbare Literatur auf den Datenbanken PubMed, ISI Web of knowledge und Cochrane Oral Health Group Specialist Trials Register analysiert. Dabei stellte sich LDF als sinnvolle, nichtinvasive, reproduzierbare und schonende Methode heraus, um den Blutfluss im Sinne der Mikrozirkulation in weichen Geweben wie der Mundschleimhaut des Menschen zu messen (Kouadio et al., 2018).

Barry et al. determinierten die Basisparameter der Perfusion der Alveolarschleimhaut, indem sie bei 42 gesunden erwachsenen Patienten die Gewebeoxygenierung der Ober- und Unterkiefermucosa mittels Laser-Doppler-Flowmetrie maßen. Dafür nutzten sie die O2C-Sonde („oxygen to see“) und maßen an zwanzig verschiedenen Stellen in der Mundschleimhaut im Bereich des Ober- und Unterkiefers. Sie bewerteten die O2C-Sonde als reliable Methode für eine nichtinvasive kontinuierliche Messung der verschiedenen Perfu-sionsparameter über die Mundschleimhaut. Neben der Sauerstoffsättigung wurde die relative Hämoglobinmenge gemessen. Insgesamt zeigte sich in dieser Studie, dass im Bereich des Oberkiefers tiefere Werte gemessen wurden als im mandibulären Bereich (Barry et al., 2020).

#### 1.3.4 Studien zur Messung der Gewebepfusion und -oxygenierung während Operationen mit kardiopulmonalem Bypass

Es gibt eine Reihe von Studien, die sich mittels verschiedener Ansätze mit dem Bereich des Perfusions-Managements unter kardiopulmonalem Bypass beschäftigt haben. Beispielsweise fanden Haugen et al. bei ihrer Untersuchung verschiedener Flussraten bei neugeborenen Ferkeln heraus, dass keine unnötig hohen Flussraten verwendet werden sollten, da sie postoperativ negative Wirkungen auf Organfunktionen haben könnten (Haugen et al., 2007). Allerdings ist nicht genau bekannt, was letztlich die beste Flussrate während eines kardiopulmonalen Bypasses ist. Dieser Frage gingen Schears et al. in ihrer Studie ebenfalls an neugeborenen Ferkeln nach. Sie veränderten die Flussrate alle 15 Minuten und maßen die Oxygenierung im Bereich des zentralen Nervensystems sowohl mit PDA-Ligation als auch ohne PDA-Ligation. Sie stellten signifikante Unterschiede der Oxygenierung bei Wechsel der Flussrate ohne PDA-Ligation fest (Schears et al., 2003).

#### 1.3.5 Studien zu den häufigen kognitiven und neuropsychiatrischen Störungen als Komplikationen nach kardiopulmonalem Bypass als Folge verminderter Gewebepfusion und -oxygenierung

Auch im Bereich der häufigeren kognitiven und neuropsychiatrischen Störungen als Komplikationen nach kardiopulmonalem Bypass wurde geforscht, da erkannt wurde, dass vermehrtes Wissen und Erfahrung im Bereich der operativen Therapie angeborener Herzfehler zwar einerseits zu geringerer perioperativer Mortalität geführt haben, dass aber andererseits die pädiatrischen Patienten verstärkt physiologische Extremsituationen mit entsprechenden postoperativen Komplikationen durchlaufen (Pigula, 2003). Als Beispiel für solche Extremsituationen wurden prolongierte Hypothermie, Low Flow und langer Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie genannt. Daraus ergab sich die Konsequenz, auch den postoperativen kognitiven und neuropsychiatrischen Störungen mehr Aufmerksamkeit zu schenken und der Frage nachzugehen, welcher Flow den besten Schutz vor kognitiven oder neuropsychiatrischen Nebenwirkungen während eines kardiopulmonalen Bypasses gewährleistet. Dies machten DeCampli et al., indem sie untersuchten, ob ‚Low-Flow-Perfusion‘ unter kardiopulmonalem Bypass ein besseres Outcome der Patienten in Bezug auf postoperative neurologische Komplikationen ermöglicht. Sie fanden heraus, dass die

zerebrale Oxygenierung unter Low-Flow-Perfusion zwar geringer ist, dass es aber zu einer besseren Erholung des Gewebes führte (DeCampli et al., 2003). Sowohl in der Studie selbst als auch im Editorial von Pigula wird deutlich, dass es eine optimale Lösung im Sinne eines klar definierten Flow bislang nicht gibt (DeCampli et al., 2003 und Pigula, 2003).

Fujii et al. stellten im Gegensatz zur oben erwähnten Studie fest, dass pädiatrische Patienten mit Pulmonalatresie eine höhere Flussrate benötigen, um einen übermäßigen Lactatanstieg im Blut zu verhindern, eine gute Urinausscheidung zu gewährleisten und generell eine erhöhte Aktivität des anaeroben Stoffwechsels zu vermeiden (Fujii et al., 2009).

Schließlich wurden auch zwei Perfusionssysteme (konventionelle Technik versus ‚High-Flow-Low-Resistance (HFLR)‘-Technik) in Bezug auf pädiatrische Patienten von Schindler et al. untersucht. Da bei der konventionellen Methode der Flow unter kardiopulmonalem Bypass meist eher reduziert wird und daraus eine Hypoxie im Gewebe resultieren kann, wurden signifikante Vorteile der HFLR-Technik in Bezug auf die Gewebeoxygenierung ( $p < 0.05$ ) unter kardiopulmonalem Bypass gefunden (Schindler et al., 2010).

#### 1.3.6 Studien zur Korrelation der Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung

In anderen Studien wurde der Frage nachgegangen, ob die kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sättigung gleichwertig zur kontinuierlichen Messung der gemischtvenösen Sättigung sei. Hierzu gibt es Studien mit teilweise kontroversen Ergebnissen.

So kamen Lorentzen et al. in einer Studie mit erwachsenen Patienten zu dem Ergebnis, dass aufgrund großer individueller Variabilität die Messung der zentralvenösen Sättigung die Messung der gemischtvenösen Sättigung mittels Pulmonalkatheter nicht ersetzen könne (Lorentzen et al., 2008). Eine Studie mit ähnlichem Ergebnis ist die Arbeit von Lequeux et al. mit erwachsenen Patienten, in der allerdings auch festgestellt wurde, dass weder die Art der Operation noch der kardiopulmonale Bypass oder die für die Anästhesie verwendeten Medikamente einen Einfluss auf die beiden Messmethoden hatten (Lequeux et al., 2010).

Ranucci et al. untersuchten mit Hilfe eines Pulmonalkatheters (PediaSat) die Gewebeoxygenierung von kritisch herzkranken Kindern im Alter von sechs Tagen bis neun Jahren

unter kardiopulmonalem Bypass. Hierbei wurde ausschließlich das invasive Katheterverfahren getestet, aber mit kontinuierlicher Messung der Oxygenierung. Aufgrund der sehr kleinen Bias von 0.003 (unter kardiopulmonalem Bypass 0.57) und eines akzeptablen Grades der Abweichung vom Mittelwert (17,3 % bzw. 23,2 %) stellte die kontinuierliche Messung der Gewebeoxygenierung mittels PediaSat-Systems für die Autoren eine gute Alternative dar (Ranucci et al., 2008).

Mohseni-Bod et al. führten eine Studie zur Genauigkeit des PediaSat-Katheters im Vergleich zur Messung der Oxygenierung mittels Blutgasanalyse auf Intensivstation durch. Sie hatten durchweg gute Ergebnisse (Pearson correlation coefficient bei 0.88) in Bezug auf die Korrelation der Genauigkeit beider Methoden (Mohseni-Bod et al., 2011).

Baulig et al. stellten die besondere Wichtigkeit der zentralvenösen Messung vor allem bei Kindern heraus, da es bei pädiatrischen Patienten schon mit der Positionierung eines pulmonalarteriellen Katheters zu Schwierigkeiten und größeren Komplikationen kommen kann. Sie testeten das PediaSat-System in vitro und konnten feststellen, dass das System besonders zum Gebrauch bei Kindern gut geeignet sei, da es leicht zu handhaben sei und keinen zusätzlichen invasiven venösen Zugang benötige (Baulig et al., 2010).

Wie der Forschungsstand zeigt, wird die kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sättigung (Gewebeoxygenierung) teilweise kontrovers diskutiert, ist aber dennoch bei pädiatrischen Patienten inzwischen weitestgehend akzeptiert und anerkannt. Auch die kontinuierliche Messung der Oxygenierung in der Mundschleimhaut wurde untersucht und als reliabel eingestuft.

Ein direkter Vergleich der beiden Methoden bei pädiatrischen Patienten während einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass hat aber bislang noch nicht stattgefunden.

Das ist die Voraussetzung für die in dieser Arbeit aufgestellte forschungsleitende Hypothese.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Einschlusskriterien und Beschreibung der Stichprobe

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen stimmte in ihrem Ethikvotum Nr. 11-4646 vom 05.04.2011 der Durchführung der Studie zu und sah keinen Anlass für ethische oder rechtliche Einwände.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die ab der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden und daher keine Frühgeborenen waren. Die vorgesehene Altersspanne reichte vom ersten Lebenstag bis zum Abschluss des vierten Lebensjahres.

Darüber hinaus gehörte die schriftliche Zustimmung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten nach ausführlicher Information über den Ablauf und die Ziele der Studie zu den zwingenden Einschlusskriterien. Zu den Ausschlusskriterien zählten die Notwendigkeit einer notfallmäßigen Operation sowie Operationen ohne extrakorporale Zirkulation beziehungsweise mit tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand.

Im Zeitraum vom 24.05.2011 bis 02.08.2011 konnten im Deutschen Kinderherzzentrum (DKHZ) der Kinderklinik St. Augustin die Patienten in die Studie aufgenommen werden, die aufgrund des operativen Verfahrens sowie der Schwere des Herzfehlers mit einer kontinuierlichen Messung der Sauerstoffsättigung überwacht werden mussten. Bei einem Patienten lehnten die Sorgeberechtigten im Nachhinein die Teilnahme an der Studie ab, sodass schließlich die Daten der verbliebenen Patienten ( $n = 14$ ) in die statistische Auswertung übernommen wurden. Der jüngste Patient war 1,5 Monate, der älteste 71 Monate alt. Bezogen auf das Alter ergab sich ein Mittelwert von  $M = 20,43$  Monaten ( $SD = 20,94$ ).

### 2.2 Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt: Durch Messung und Vergleich der zentralvenösen Sauerstoffsättigung mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung in der Mundschleimhaut wurde exploriert, ob das risikoärmere Verfahren der kontinuierlichen nichtinvasiven Messung der regionalen Gewebeoxygenierung im Bereich der Mundschleimhaut kritisch kranker pädiatrischer Patienten im kardiochirurgischen Setting zuverlässige Rückschlüsse auf die Kreislaufverhältnisse im ganzen Körper zulässt. Somit wäre auch mit dieser Methode ein Mo-

monitoring des Verhältnisses von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffverbrauch (Kreislaufmonitoring) bei pädiatrischen Patienten unter den Bedingungen eines kardiopulmonalen Bypasses möglich.

Überprüft wurde, ob sich signifikante Unterschiede in den Messwerten im Vergleich zur etablierten invasiven Messung der zentralvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung (ScvZVK) zeigen. Vergleichend wurde die zentralvenöse Sauerstoffsättigung mittels Blutgasanalyse (ScvBGA) routinemäßig bestimmt und ebenfalls eine Übereinstimmung der gemessenen Werte überprüft.

Sekundäre Endpunkte:

- Untersuchung der bei Erwachsenen intensiver untersuchten Methode bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler
- direkter Vergleich der zwei durch die Sonde automatisch durchgeführten Messmethoden in unterschiedlichen Gewebeschichten
- Überprüfung der Anwendbarkeit der Messmethode unabhängig vom vorliegenden Herzfehler des Patienten
- Identifizierung von Komplikationen der Anwendung der Methode in der Mundschleimhaut
- gleichzeitige kontinuierliche Überwachung von vier Zielparametern des Sauerstoffmetabolismus: Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (SO<sub>2</sub>), Hämoglobinmenge rHb (AU), Blutflussgeschwindigkeit ‚Velocity‘ (AU), relativer Blutfluss ‚Flow‘ (AU)

### 2.3 Narkoseverfahren

Die Narkoseführung sowie die gesamte anästhesiologische Therapie entsprachen der in der Klinik üblichen Vorgehensweise bei kardiochirurgischen Eingriffen bei Kindern nach dem Standard des Deutschen Kinderherzzentrums Sankt Augustin (DKHZ) (Wolf und Schindler, letzte Version von 2013).

Präoperativ erhielten alle Patienten zunächst eine Prämedikation mit Midazolam (Dormicum) in der unten in Tabelle 1 aufgeführten alters- und gewichtsadaptierten Dosierung.

**Tab. 1: Dosierung Midazolam.**

Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Dosis (mg/kg)	Dosis (ml)
0 - ½	3 - 7,5	0	0
½ - 1	7 - 13	0,5	2 - 3
1 - 2	12 - 15	0,6	3,5 - 4,5
2 - 5	14 - 20	0,7	5 - 7
5 - 8	19 - 28	0,5	4,5 - 7
8 - 12	27 - 50	0,4	5,5 - 7,5
> 12	45 - 70	0,3 (max. 15 mg)	6,5 - 7,5

Wie im DKHZ üblich, erhielten Kinder mit weniger als 4 kg Körpergewicht oder sofern sie jünger als 6 Monate waren, keine Prämedikation. Des Weiteren erhielten Kinder mit zyanotischen Herzfehlern oder solche, bei denen eine Vasodilatation vermieden werden musste, eine Dosisreduktion von 30 % der sonst verabreichten Dosis.

Bei der Einleitung der Narkose wurde ein Opioid (Fentanyl) zur Analgesie als sogenannte ‚loading-dose‘ mit einer Dosis von 0,01-0,02 mg/kg Körpergewicht (KG) verwendet. Die Patienten wurden mit einem Muskelrelaxans (Pancuronium-Bromid) in einer Dosis von 0,1-0,15 mg/kg KG relaxiert, außerdem wurden 0,2-0,3 mg/kg KG Midazolam als Sedativum eingesetzt.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde das Inhalationsanästhetikum Sevofluran verwendet, und in Abständen von etwa 30 Minuten erfolgten weitere Fentanyl-Gaben in einer Dosis von 0,01 mg/kg KG. In üblicherweise besonders schmerzhaften Situationen wie dem Hautschnitt, der Sternotomie oder der Einlage der Thoraxdrainage wurde die gegebene Menge an Fentanyl drei- bis fünffach erhöht.

In der Phase der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) an der Herz-Lungen-Maschine kann es zu einer unkontrollierten Ad- oder Absorption von Medikamenten kommen, sodass auch in dieser Zeit die Dosierung von Fentanyl erhöht wurde. Auch das Midazolam wurde während der EKZ in einer Dosis von 0,2 mg/kg KG alle 30 Minuten repetiert.

Standardmäßig wurde ebenfalls Tranexamsäure mit 10 mg/kg KG vor EKZ-Beginn gegeben, dann weiter mit 3 mg/kg/h bis OP-Ende. Zusätzlich wurden 0,1 mg/ml Primingvolumen (siehe Tabelle 2) in die Herz-Lungen-Maschine gegeben.

Zum Narkoseverfahren gehörten auch die Etablierung einer invasiven arteriellen Druckmessung sowie zur Kreislaufüberwachung und Medikamentengabe ein ZVK, der zur Durchführung der Studie in die rechte Vena jugularis eingebracht werden musste und bei dem es sich um einen Venenkatheter mit Oxymetriefunktion (PediaSat, 4,5 F, Edwards, Germany, siehe hierzu auch Kapitel 2.5.1) handelte.

Zum Standard des DKHZ gehörten ebenfalls der Grundsatz der moderaten Hypothermie bei 34°C Körpertemperatur sowie ein Flow von 2,4 l/m<sup>2</sup>/KÖF (100% Flow) an der Herz-Lungen-Maschine.

#### 2.4 Extrakorporale Zirkulation an der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Bei herzchirurgischen Operationen wird die Funktion von Herz und Lunge durch die extrakorporale Zirkulation (EKZ) ersetzt, da es für den Herzchirurgen notwendig ist, am blutleeren und gegebenenfalls (mittels Kardioplegie) stehenden Herzen zu operieren. Während der EKZ wird die Lungenstrombahn umgangen. Die Perfusion des systemischen Kreislaufs und die Oxygenierung des Gewebes werden dabei von der Herz-Lungen-Maschine (HLM) übernommen.

Zum Anschluss des venösen Systems an die HLM werden die obere und untere Hohlvene kanüliert und das Blut zur HLM geleitet, in der dann die Oxygenierung und Temperaturregulierung stattfinden kann.

Das arterialisierte Blut wird dann zurück zum Patienten geleitet, wo es über die kanülierte Aorta ascendens in den systemischen Kreislauf zurückgeführt wird. Durch Einstellen der Flussgeschwindigkeiten an den beiden Schenkeln der HLM (venös und arteriell) kann der systemische Druck reguliert werden. Die Standardfüllung der HLM erfolgt nach dem in Tabelle 2 aufgeführten Schema. Dabei ist das Auswahlkriterium für das entsprechende Priming die Körperoberfläche (KÖF) des zu behandelnden Kindes sowie der daraus berechnete nötige Flow und der damit zu verwendende Oxygenator.

**Tab. 2: Priming Deutsches Kinderherzzentrum.**

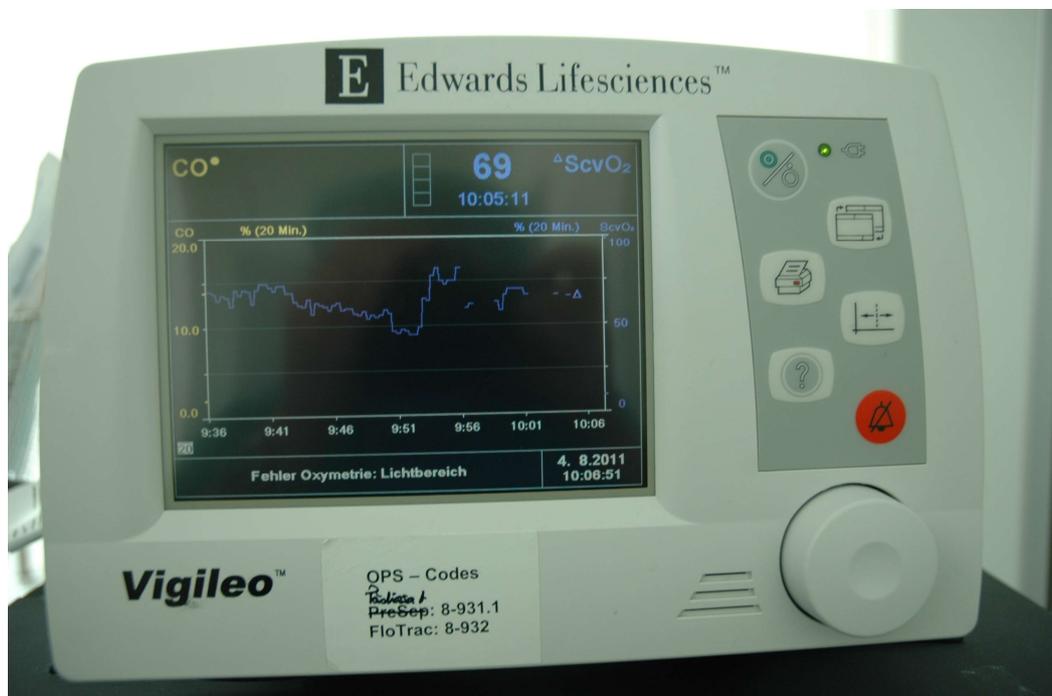
<b>Priming Deutsches Kinderherzzentrum</b>						
<b>Set</b>	<b>FX05</b>	<b>Pixie</b>	<b>Kids D101</b>	<b>FX15 medium</b>	<b>FX 15 med.</b>	<b>Inspire 8 F</b>
FLOW	0 – 1200 ml	1000ml– 2000ml	1000ml- 2500ml	1800ml- 3500ml	1800ml- 3500ml	ab 3500ml
Gewicht	bis 10 kg	10 – 16 kg	10 – 20 kg	bis ca. 20 kg	ab 20 kg	ab ca. 35 kg
Ringer-Acetat	50 ml	50 ml	200 ml	200 ml	500 ml	700 ml
HA 20%	100 ml	nein	nein	nein	nein	nein
HA 5%	nein	250 ml	250 ml	250 ml	nein	nein
Osmofundin	KG x 3ml	KG x 3ml	KG x 3ml	KG x 3ml	KG x 3ml	200 ml
CephAZOLIN	50 mg pro kg KörperGewicht maximal 2000 mg					
NaHCO <sub>3</sub> 8,4%	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml
<b>Heparin</b>	<b>1.000 i.E.</b>	<b>2.000 i.E.</b>	<b>2.000 i.E.</b>	<b>3.000 i.E.</b>	<b>5.000 i.E.</b>	<b>10.000 i.E.</b>
Fremd - EK	150 – 250	Hb < 10g/dl	Hb < 10g/dl	Hb < 10g/dl	Hb < 10g/dl	Hb < 10g/dl
Cyclokapron	40 mg	40 mg	40 mg	60 mg	100 mg	120 mg
Gesamt:	320 – 350ml	330 – 350ml	500 – 600ml	550 – 650ml		1050 – 1150ml
<i>Döres / 09/2018</i>						

## 2.5 Messverfahren

### 2.5.1 Das Swan-Ganz Oxymetrie TD System (PediSat, 4,5 F, Edwards Lifescience Germany)

Um der aus dem Forschungsstand und dem primären Endpunkt der Studie resultierenden Frage nachzugehen, ob die mittels zentralvenösem Katheter kontinuierlich gemessene Sauerstoffsättigung mit den Daten aus der ebenfalls kontinuierlichen, aber nichtinvasiven Messung im Bereich der Mundschleimhaut korreliert, wurde das Swan-Ganz Oxymetrie TD System von Edwards Lifescience eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen zentralen Katheter (eingeführt über die Vena jugularis interna der rechten Seite), der im Bereich der oberen Hohlvene kontinuierlich die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) misst (Edwards Lifesciences, 2002). Die Messung der zentralvenösen Sättigung wurde gewählt, weil es dem bei pädiatrischen Patienten etablierten Standard entspricht und weil es für pädiatrische Patienten bislang keine Möglichkeit gibt, kontinuierlich die gemischtvenöse Sättigung zu messen (siehe auch Kapitel 1.1, Seite 10).

Mit diesem zentralen CCO-Katheter wird kontinuierlich das Herzzeitvolumen berechnet und überwacht.

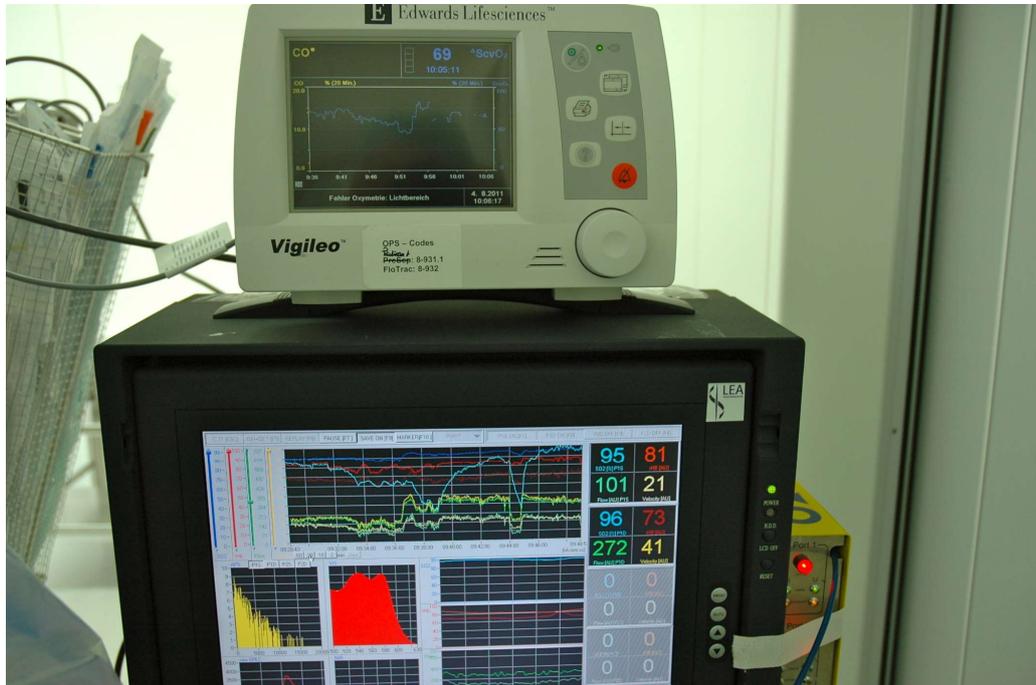


**Abb. 1: Monitor zur Messung des Cardiac Output (CO) und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) mit Hilfe des Swan-Ganz-Katheters.**

Die Messung der ScvO<sub>2</sub> basiert auf Reflexions-Spektrophotometrie. Dabei wird Licht bestimmter Wellenlängen über eine fiberoptische Leitung zu dem im Blutgefäß liegenden Teil des Katheters geleitet. In der Blutbahn wird das Licht reflektiert und wieder über eine zweite fiberoptische Leitung zurück zu einem Photodetektor geleitet, der sich im sogenannten Optischen Modul befindet.

Da Hämoglobin und Oxyhämoglobin das Licht der ausgewählten Wellenlängen in unterschiedlicher Weise absorbieren, kann das reflektierte Licht zur Bestimmung der ScvO<sub>2</sub> herangezogen werden.

Bei der Messung der ScvO<sub>2</sub> kann es durch Veränderungen des Hämatokritwertes zu Interferenzen und somit zu Messfehlern kommen. Um dies auszuschließen, wurde das Swan-Ganz-Oxymetrie TD System mit mehreren Kalibrationskurven bezüglich verschiedener Hämatokritwerte ausgestattet. Daher wird während der Kalibration des Systems der Hämatokritwert gemessen und die entsprechende Kurve zur Messung gewählt. Auf diese Weise kann eine korrekte Messung der ScvO<sub>2</sub> auch bei kritisch kranken Patienten mit Sättigungen teilweise unter 50 % sichergestellt werden (Edwards Lifesciences, 2002).



**Abb. 2: Der Monitor des Swan-Ganz-Katheters (oben) und der Monitor der O2C-Sonde von LEA Medizintechnik.**

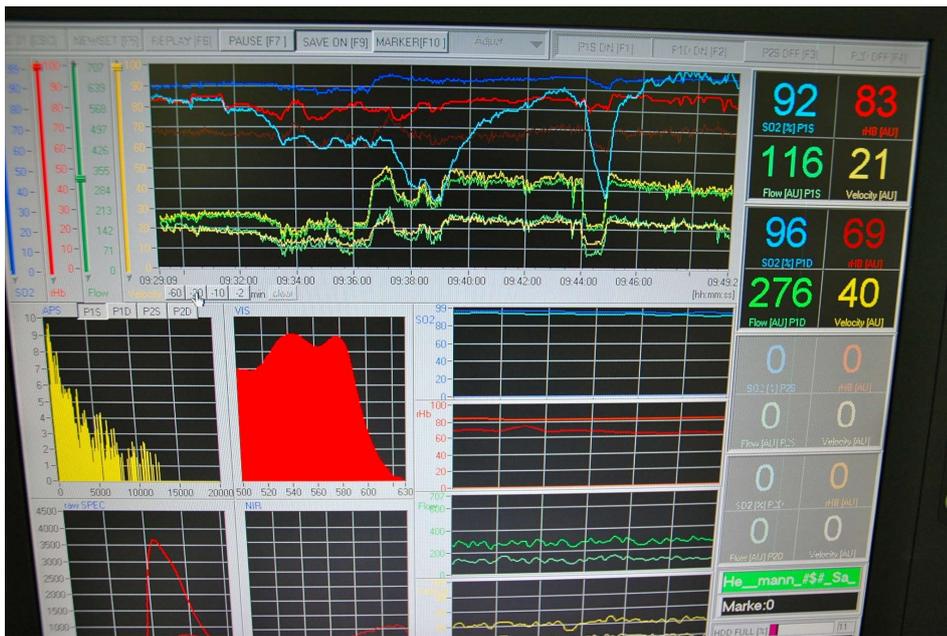
### 2.5.2 Die O2C-Sonde von LEA Medizintechnik GmbH

Im Rahmen der Studie wurde über eine Oxymetrie-Flachsonde (O2C-Sonde; LEA Medizintechnik nennt dieses Verfahren ‚oxygen2see‘) in der Mundschleimhaut die Sauerstoffsättigung lokal mittels Laserlicht in zwei Gewebeschichten (oberflächlich und tief) gemessen. Hierzu wurden O2C-Sonden der LEA Medizintechnik GmbH mit der Bezeichnung ‚Depthselective I-Sonde‘ (LEA Medizintechnik, [www.lea.de](http://www.lea.de)) genutzt.

Mit Hilfe der O2C-Sonde können im Gewebe der Mundschleimhaut verschiedene Parameter gleichzeitig gemessen werden. Dabei handelt es sich erstens um die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (SO<sub>2</sub>), die am venösen Ende der Kapillaren, der sogenannten ‚letzten Wiese‘, gemessen wird. Der zweite Parameter ist die Hämoglobinmenge (rHb) in den kleinsten Gefäßen, die ein Maß für die Füllung der Gefäße mit Hämoglobin darstellt. Der dritte Parameter ist die Messung der Geschwindigkeit des Blutes (Velocity) und der vierte Parameter der Blutfluss (Flow) in der Mikrozirkulation (siehe Abbildung 3).

Die Messungen basieren beim O2C einerseits auf der Weißlicht-Spektroskopie, auch Reflektions-Spektroskopie genannt, und andererseits auf dem Laser-Doppler-Verfahren. Von der Sonde wird also sowohl Weißlicht in einer Wellenlänge von 500-800 Nanometern als auch Laserlicht mit einer Wellenlänge im Bereich des Nahinfrarot (NIR) bei 780-3000 Nanometern in das Gewebe eingebracht. Somit stellt die Sonde eine Kombination aus Gewebespektrometer und Laser-Doppler-Flowmeter dar. Die für die vorliegende Studie verwendete Sonde misst sowohl in oberflächlichem Gewebe der Mundschleimhaut bei etwa 2 mm Detektionstiefe als auch simultan in tieferem Gewebe bei 5-8 mm Detektionstiefe.

Dabei misst die Sonde im kapillärvenösen Bereich, sodass es sich um ein Verfahren handelt, welches als sehr sensitiv für die Erfassung einer Hypoxie gilt.



**Abb. 3: Messung der vier Parameter SO<sub>2</sub> (blau), rHb (rot), Velocity (gelb) und Flow (grün) in den beiden Gewebeschichten (oberflächliches Gewebe oben, tieferes Gewebe unten).**

Aufgrund der Bewegung der Erythrozyten wird eine Doppler-Verschiebung im Laserlicht detektiert, woraus die Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) errechnet wird. Das Signal des Lichtes ist dabei umso stärker, je mehr Erythrozyten erfasst werden. Diese unterschiedliche Intensität wird zusammen mit der Blutflussgeschwindigkeit zur Errechnung des Blutflusses (Flow) verwendet.

Zusätzlich setzt die O<sub>2</sub>C-Sonde eine Weißlichtquelle zur Messung der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) sowie der relativen Hämoglobinmenge (rHb) ein, da Weißlicht an den Mitochondrien einer Zelle einer statistisch berechneten Bahn entsprechend gestreut wird und auf seinem Weg zurück zur Gewebeoberfläche eine Farbveränderung durch verschiedene Gewebe, wie zum Beispiel Blut, erfährt.

Hierbei wird die Sauerstoffsättigung aus der Farbveränderung des Blutes bestimmt, da hoch gesättigtes Blut (arteriell) eine andere Farbe hat als weniger gesättigtes Blut (venös). Die relative Hämoglobinmenge berechnet sich schließlich aus der Menge an absorbiertem Licht, da es zu einer höheren Absorption kommt, wenn das Licht durch eine größere Menge an Hämoglobin reflektiert wird. Das Verfahren arbeitet rauschoptimiert, da die Absorptionswerte des Hämoglobins vom gesamten Wellenlängenbereich integral extrahiert werden.

## 2.6 Ablauf der Datenerhebung und Messvariablen

Im Anschluss an die Narkoseeinleitung wurde der üblichen Routine entsprechend eine erste Blutabnahme durchgeführt. Danach wurden die Sonden zur regionalen Sauerstoffmessung angebracht. Der Messort war die sublinguale Mundschleimhaut.

Die Messungen der regionalen Sauerstoffsättigung in der Mundschleimhaut sowie der zentralvenösen Sättigung erfolgten kontinuierlich. Um die Vergleichbarkeit der gemessenen Werte zu gewährleisten, wurden definierte Messzeitpunkte gewählt (T1, T2, T3, T4 und T5; siehe Tabelle 3). An jedem Messzeitpunkt wurden drei Wertepaare notiert und der Mittelwert für die statistische Auswertung übernommen. Hinzu kam an den Messzeitpunkten jeweils eine Blutgasanalyse des zentralvenösen Blutes, die routinemäßig als Gegenmessung zur kontinuierlich gemessenen zentralvenösen Sauerstoffsättigung verwendet wurde. Des Weiteren wurden der Säure-Basen-Haushalt und der Laktat-Verlauf zum Vergleich mit laborchemischen Parametern gemessen. Aus Tabelle 3 sind die Messzeitpunkte zu entnehmen.

**Tab. 3: Messzeitpunkte.**

Bezeichnung Messzeitpunkt	Messzeitpunkt in Minuten
T1	5 Minuten nach Narkoseeinleitung (also vor einer größeren Flüssigkeitszufuhr und direkt nach Anlage des zentralen Oxy-metriekatheters)
T2	10 Minuten nach Beginn der EKZ (extra-korporale Zirkulation)
T3	20 Minuten nach Beginn der EKZ
T4	30 Minuten nach Beginn der EKZ
T5	am Ende der OP

Außerdem wurden zu den genannten Messzeitpunkten Blutabnahmen durchgeführt, um die für die in dieser Studie durchgeführten Vergleiche notwendigen Werte für die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (Abnahme über den zentralen Swan-Ganz-Katheter) zu bestimmen.

Zudem wurden die biometrischen Daten der Patienten erhoben, wie Alter, Größe, Gewicht und die Diagnose. Zur extrakorporalen Zirkulation wurden der üblichen Routine entsprechend als variable Daten die Bypassdauer, Ischämiezeit, Maschinenbilanz (MB), peri-

phere Temperatur (gemessen an der Fußsohle), zentrale Temperatur (gemessen in der Harnblase), Volumenzufuhr (unterteilt in kristalloide Flüssigkeit, Frischplasma (FFP), Erythrozytenkonzentrate beziehungsweise Thrombozytenkonzentrate), Urinausscheidung, Heparinmenge, Protamindosis, Gabe von Katecholaminen und/oder Vasodilatoren (falls notwendig) und abschließend die Hämodilution (in %) erhoben.

Als primäre Zielgrößen wurden die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (mittels ZVK und BGA) und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins mit Hilfe einer sublingualen O<sub>2</sub>C-Sonde bestimmt. Hinzu kamen als sekundäre Zielgrößen weitere Parameter des peripheren Sauerstoffmetabolismus:

1) Sauerstoffsättigung des Hämoglobins SO<sub>2</sub> (%):

Es wurden in Echtzeit die Sättigungswerte des Hämoglobins in zwei unterschiedlichen Gewebetiefen bestimmt (in den Tabellen als ‚O<sub>2</sub>C-oberflächlich‘ beziehungsweise ‚O<sub>2</sub>C-tief‘ bezeichnet).

2) Lokale Gewebewerte der Hämoglobinmenge ‚rHb‘ (AU):

Dieser Messparameter ist ein Maß für die Gesamtblutmenge im beleuchteten Gewebevolumen und erfasst im Gegensatz zum Blutfluss alle Erythrozyten, ob sie nun in Bewegung sind oder in einer Blutsäule stehen und sich somit nicht bewegen.

3) Blutflussgeschwindigkeit ‚Velocity‘ (AU):

Der Oxymetriekatheter verwendet Laserlicht für die Bestimmung der oben genannten Durchblutungsgrößen im Gewebe (Laser-Doppler-Spektroskopie). Durch die Bewegung der Erythrozyten wird eine Doppler-Verschiebung im detektierten Laserlicht hervorgerufen. Dieser Doppler-Shift in der Frequenz des detektierten Laserlichtes wird durch das Gerät zum Anzeigeparameter der Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) ausgewertet.

4) Relativer Blutfluss ‚Flow‘ (AU):

Mit der Anzahl der bewegten Erythrozyten im Gewebe, welche durch den Oxymetriekatheter erfasst werden, steigt das detektierte Laserlichtsignal an. Dieser Wert wird zusammen mit der Blutflussgeschwindigkeit verrechnet und als Relativer Blutfluss (Flow) vom Gerät angezeigt.

Als hämodynamische Routineparameter wurden zudem die Herzfrequenz (HF), der mittlere arterielle Druck (MAP), der zentrale Venendruck (ZVD), der linksatriale Druck (LAD)

sowie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) bestimmt. Zu den Routine-Labor-daten gehörten der Hämoglobinwert (Hb), die Werte für Hämatokrit (Hkt), Laktat, pH, Base-Excess (BE), Natrium (Na), Kalium (K) und Calcium (Ca).

Bei dem gewählten Verfahren (Swan-Ganz Oxymetrie TD System) handelte es sich um eine Untersuchung am Menschen. Dabei entsprach das Protokoll der Studie zu jeder Zeit den Empfehlungen des Welt-Ärztverbandes (revidierte Deklaration von Helsinki).

Ein zusätzliches Risiko für die teilnehmenden Patienten bestand nicht, da alle eingesetzten Medikamente und Verfahren in der Klinik etabliert waren. Außerdem war eine Methodik-assoziierte Gefährdung der Patienten ausgeschlossen, da es sich bei der angewandten Methodik der regionalen Sauerstoffmessung um ein nichtinvasives Verfahren handelte.

## 2.7 Methodik der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität zu Bonn.

Es wurde untersucht, ob es Unterschiede in den Messungen der Sauerstoffsättigung (primäre Zielgröße) zwischen vier Messmethoden zu fünf definierten Zeitpunkten gab.

Die vier Messmethoden waren:

- 1) die Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) über den Zentralen Venenkatheter (Oxymetriekatheter)
- 2) die Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) mittels einer Blutgasanalyse (das Blut wurde ebenfalls über den Zentralen Venenkatheter abgenommen und routinemäßig als Gegenmessung zur ersten Messmethode verwendet)
- 3) die Messung der lokalen sublingualen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins mittels einer Oxymetrie-Flachsonde (O<sub>2</sub>C-Sonde von LEA Medizintechnik) im oberflächlichen Gewebe der Mundschleimhaut
- 4) die Messung der lokalen sublingualen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins mittels einer Oxymetrie-Flachsonde (O<sub>2</sub>C-Sonde von LEA Medizintechnik) im tiefen Gewebe der Mundschleimhaut

Insgesamt wurden  $n = 14$  Patienten zur Analyse der Fragestellung hinzugezogen (Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie die Beschreibung der Stichprobe siehe Kapitel 2.1, Seite 19).

Die Sauerstoffsättigung jedes Patienten wurde während der Operation an den fünf definierten Messzeitpunkten (siehe Tabelle 3, Seite 28) mit allen vier Messmethoden gemessen.

Weiterhin wurden mit Hilfe der nichtinvasiven sublingualen Messung der O<sub>2</sub>C-Sonde die Werte für die relative Hämoglobinmenge (rHb), die Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) und der relative Blutfluss an den gleichen Zeitpunkten erhoben. Diese Messwerte wurden zwischen den Messmethoden ‚O<sub>2</sub>C-oberflächlich‘ und ‚O<sub>2</sub>C-tief‘ verglichen.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fragestellung im Sinne einer Pilotstudie aus einem klinischen Setting heraus, weshalb nur eine kleine Stichprobengröße gewählt wurde. Es geht um einen grundsätzlichen Vergleich der genannten Messmethoden.

Deskriptive Darstellungen erfolgen mit absoluten beziehungsweise relativen Häufigkeiten für kategorielle Merkmale sowie mit Mittelwert (SD) und/oder Median (min, max) für stetige Merkmale. Alle statistischen Tests wurden zum Niveau  $\alpha = 5\%$  durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistik Software R Version 4.1.0 durchgeführt.

Die primäre statistische Zielgröße dieser Studie ist die Messung der Sauerstoffsättigung: Mögliche Unterschiede der Sauerstoffsättigung zwischen den oben genannten Messmethoden, die im zeitlichen Verlauf an fünf definierten Messzeitpunkten (vgl. Tabelle 3) gemessen wurden, wurden mit Hilfe eines gemischten linearen Regressionsmodells untersucht. Hierbei wurden die Messmethode und die Zeitpunkte der Messungen sowie eine mögliche Interaktion als feste Einflussgrößen berücksichtigt. Der zufällige Effekt für die Patienten berücksichtigt mögliche Abhängigkeiten aufgrund von Messwiederholungen in den Daten.

Sofern sich herausstellte, dass die Messmethode einen signifikanten Einfluss auf die Messwerte hatte, wurden die Methoden paarweise mit post-hoc Tests miteinander verglichen. Insbesondere war hier der Vergleich der etablierten invasiven Messmethode der Messung der ScvO<sub>2</sub> aus dem Zentralen Venenkatheter (ZVK) zu allen anderen Methoden interessant. Die p-Werte für die post-hoc Tests wurden gemäß der Methode nach Benjamini und Hochberg für multiples Testen adjustiert. Um die Übereinstimmung zweier Messmethoden (ScvO<sub>2</sub> (ZVK) gegen alle anderen Messmethoden) zu untersuchen, wurden die Messwerte zusätzlich mit Hilfe von Bland-Altman-Plots untersucht.

Sekundäre Zielgröße dieser Untersuchung war die Messung der relativen Hämoglobinemenge (rHb), der Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) und des relativen Blutflusses (Flow), die mit Hilfe der sublingual liegenden O<sub>2</sub>C-Sonde zusätzlich zur Sauerstoffsättigung im oberflächlichen beziehungsweise tiefen Gewebe der Mundschleimhaut ermittelt wurden. Unterschiede in den Messwerten zwischen den genannten Messmethoden im zeitlichen Verlauf der fünf definierten Messzeitpunkte wurden wiederum mit Hilfe eines gemischten linearen Regressionsmodells untersucht. Wie für die Analyse des primären Endpunktes wurden die Messmethode und die Zeitpunkte der Messungen sowie eine mögliche Interaktion als feste Einflussgrößen berücksichtigt. Der zufällige Effekt für die Patienten berücksichtigt mögliche Abhängigkeiten aufgrund von Messwiederholungen in den Daten. Um die Übereinstimmungen der beiden genannten Messmethoden zu untersuchen, wurden die Messwerte zusätzlich mit Hilfe von Bland-Altman-Plots untersucht.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Kohorte und Daten zur OP

Die Stichprobe bestand zunächst aus 15 Patienten. Da ein Patient aufgrund einer Absage der Eltern wieder ausgeschlossen werden musste, bleibt eine Stichprobengröße von  $n = 14$ .

In Tabelle 4 sind die deskriptiven Stichprobendaten aufgeführt.

**Tab. 4: Deskriptive Stichprobendaten.**

	(N=14)		(N=14)
<b>Alter (Monate)</b>		<b>Art der OP</b>	
Mean (SD)	20.4 (20.9)	AoBo-Rekonstruktion	1 (7.1 %)
Median [Min, Max]	12.5 [1.50, 71.0]	ASD-Verschluss	1 (7.1 %)
<b>Größe (cm)</b>		ASD; Trikuspidal-Rekonstruktion	1 (7.1 %)
Mean (SD)	76.4 (19.5)	AVSD-Korrektur	2 (14.3 %)
Median [Min, Max]	76.0 [52.0, 112]	Fontan-OP	1 (7.1 %)
<b>Gewicht (kg)</b>		Korrektur DORV	1 (7.1 %)
Mean (SD)	9.60 (5.16)	Korrektur Fallot	2 (14.3 %)
Median [Min, Max]	9.40 [3.90, 19.5]	PAPVD; ASD	1 (7.1 %)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		TCPC	1 (7.1 %)
Mean (SD)	15.2 (1.74)	VSD-Verschluss	3 (21.4 %)
Median [Min, Max]	15.6 [11.9, 17.7]	<b>OP Dauer (min)</b>	
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>		Mean (SD)	202 (41.7)
Mean (SD)	0.476 (0.182)	Median [Min, Max]	185 [140, 275]
Median [Min, Max]	0.470 [0.240, 0.780]	<b>Anästhesiedauer (min)</b>	
<b>Diagnose</b>		Mean (SD)	280 (39.2)
Aortenbogenstenose	1 (7.1 %)	Median [Min, Max]	273 [230, 365]
ASD	2 (14.3 %)	<b>Ischämie (min)</b>	
ASD; Vitium Trikuspidalklappe	1 (7.1 %)	Mean (SD)	42.1 (28.6)
AVSD	2 (14.3 %)	Median [Min, Max]	42.5 [0, 85.0]
DORV	1 (7.1 %)	<b>EKZ Dauer (min)</b>	
HLHS	2 (14.3 %)	Mean (SD)	82.3 (34.7)
TOF	2 (14.3 %)	Median [Min, Max]	71.0 [34.0, 168]
VSD	3 (21.4 %)		

Anmerkung zu den Diagnosen und Art der OP: AoBo = Aortenbogen, ASD = Atriumseptumdefekt, AVSD = Atrio-Ventrikulärer Septum Defekt, DORV = Double Outlet Right Ventricle, HLHS = Hypoplastisches Linksherz-Syndrom, PAPVD = Partielle Lungenvenenfehleitmündung, TCPC = Totale cavopulmonale Anastomose (Fontan-Operation), TOF = Tetralogy of Fallot (Fallot-Tetralogie), VSD = Ventrikelseptumdefekt.

Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 20.4 Monaten (SD 20.9 Monate), die mittlere Größe der Patienten bei 76.4 cm (SD 19.5 cm), das mittlere Gewicht bei 9.6 Kilogramm

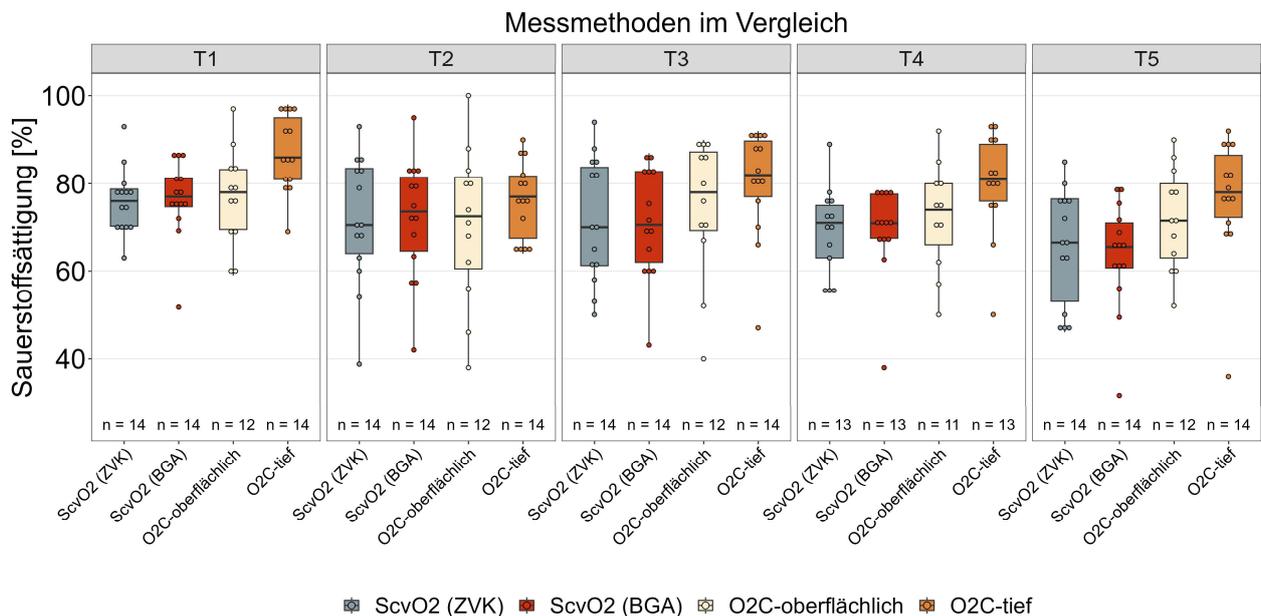
(SD 5.16 Kilogramm), der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei 15.2 kg/m<sup>2</sup> (SD 1.74 kg/m<sup>2</sup>) und die mittlere Body-Surface-Area (BSA) bei 0.476 m<sup>2</sup> (SD 0.182 m<sup>2</sup>).

### 3.2 Analyse der primären Zielgröße: Sauerstoffsättigung

#### 3.2.1 Die Sauerstoffsättigung als primäre Zielgröße im Vergleich der Messmethoden über die definierten Messzeitpunkte

Für den primären Endpunkt wurde die Messung der Sauerstoffsättigung zu fünf definierten Zeitpunkten während beziehungsweise nach der Operation (vgl. Tabelle 3) mittels der vier genannten Messmethoden (siehe Seite 30) verglichen.

In Abbildung 4 und Tabelle 5 werden die Werte der Messungen für die verschiedenen Methoden zunächst im zeitlichen Verlauf dargestellt.



**Abb. 4: Sauerstoffsättigung: Messwerte der vier Messmethoden über die Zeitpunkte T1-T5 (deskriptive Darstellung).**

**Tab. 5: Sauerstoffsättigung: Messwerte der vier Messmethoden über die Zeitpunkte (deskriptive Darstellung).**

	Einleitung	nach 10 Minuten	nach 20 Minuten	nach 30 Minuten	OP Ende
	(N = 14)				
<b>ScvO2 (ZVK)</b>					
Mean (SD)	75.9 (7.46)	71.6 (14.6)	71.8 (14.1)	69.2 (9.95)	65.5 (13.1)
Median [Min, Max]	76.0 [63.0, 93.0]	70.5 [38.8, 93.0]	70.0 [50.0, 94.0]	71.0 [55.0, 89.0]	66.5 [46.0, 85.0]
Missing	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (7.1 %)	0 (0 %)
<b>ScvO2 (BGA)</b>					
Mean (SD)	76.5 (8.94)	72.1 (13.7)	71.0 (12.6)	69.2 (10.6)	63.7 (12.4)
Median [Min, Max]	77.0 [51.7, 87.0]	73.6 [42.0, 95.0]	70.6 [43.1, 87.0]	70.9 [38.0, 78.2]	65.5 [31.7, 79.2]
Missing	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (7.1 %)	0 (0 %)
<b>O2C-oberflächlich</b>					
Mean (SD)	76.8 (11.1)	70.5 (17.8)	74.6 (15.7)	72.5 (12.4)	71.8 (11.6)
Median [Min, Max]	78.0 [59.0, 97.0]	72.5 [38.0, 100]	78.0 [40.0, 90.0]	74.0 [50.0, 92.0]	71.5 [52.0, 90.0]
Missing	2 (14.3 %)	2 (14.3 %)	2 (14.3 %)	3 (21.4 %)	2 (14.3 %)
<b>O2C-tief</b>					
Mean (SD)	87.1 (8.79)	76.1 (9.03)	80.1 (12.4)	79.8 (11.9)	76.8 (14.0)
Median [Min, Max]	86.0 [69.0, 98.0]	77.0 [64.0, 90.0]	82.0 [47.0, 92.0]	81.0 [50.0, 94.0]	78.0 [36.0, 92.0]
Missing	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (7.1 %)	0 (0 %)

Abbildung 4 zeigt, dass die mittels ZVK und Blutgasanalyse gemessenen Werte der Sauerstoffsättigung im Mittelwert annähernd gleich, dass aber die durch die Sonde gemessenen Werte in den meisten Fällen höher sind. Dabei fällt besonders die im tiefen Gewebe der Mundschleimhaut gemessene Sauerstoffsättigung mit durchgehend höheren Werten auf.

Auch Tabelle 5 zeigt, dass die Messung der Sauerstoffsättigung mittels sublingualer O2C-Sonde im tieferen Gewebe der Mundschleimhaut („O2C-tief“) durchgehend höhere Messwerte ergibt. Zusätzlich ist zu erkennen, dass die Messwerte während der Einleitung am höchsten sind und im zeitlichen Verlauf eher abnehmen. Eine Ausnahme bildet hier erneut die im tieferen Gewebe gemessene Sättigung, bei der 20 Minuten nach Beginn der EKZ nochmals höhere Werte gemessen wurden.

### 3.2.2: Gemischtes Regressionsmodell

Um die Unterschiede der Messmethoden im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, wurde zunächst ein gemischtes lineares Regressionsmodell mit den Einflussfaktoren Zeitpunkt und Methode und der Interaktion zwischen Zeitpunkt und Methode durchgeführt. Dieses Modell berücksichtigte die Messwiederholungen über die fünf Zeitpunkte hinweg. Die Analyse lieferte einen nicht signifikanten Effekt für die Interaktion zwischen der Methode und dem Zeitpunkt ( $p = 0.904$ ). Das heißt, es zeigte sich kein Hinweis auf Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen den Messmethoden.

Der Interaktionseffekt wurde daher aus dem gemischten linearen Regressionsmodell entfernt.

Sowohl die Messmethode ( $p < 0.001$ ) als auch der Zeitpunkt der Messung ( $p < 0.001$ ) hatten einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Sauerstoffwerte.

Die Koeffizientenschätzer des Modells sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tab. 6: Koeffizientenschätzer des linearen Regressionsmodells.**

Predictors	Estimates	CI	p
(Intercept)	76.29	71.33 – 81.26	<0.001
methode [ScvO2 (BGA)]	-0.29	-3.62 – 3.05	0.866
methode [O2C-oberflächlich]	2.95	-0.56 – 6.47	0.099
methode [O2C-tief]	9.16	5.82 – 12.49	<0.001
Zeitpunkt [nach 10Minuten]	-6.49	-10.26 – -2.72	0.001
Zeitpunkt [nach 20Minuten]	-4.76	-8.53 – -0.99	0.014
Zeitpunkt [nach 30Minuten]	-6.60	-10.46 – -2.74	0.001
Zeitpunkt [OP Ende]	-9.76	-13.53 – -5.99	<0.001
<b>Random Effects</b>			
B2	98.96		
$\tau_{00id}$	48.52		
ICC	0.33		
N id	14		
Observations	266		
Marginal R2 / Conditional R2	0.147 / 0.428		

Tabelle 6 zeigt, dass laut dem Modell die Blutgasanalyse im Mittel die kleinsten Werte misst ( $\hat{\beta}_{BGA} = -0.29$ ), d.h. die Messwerte der BGA sind im Mittel um 0.29 % Sauerstoffsättigung kleiner verglichen zur Messung mittels zentralvenösem Oxymetriekatheter.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf, so zeigt das Modell auch hier genau wie in Abbildung 4 und Tabelle 5, dass im Mittel die größten Messwerte mit allen Methoden bei der Einleitung gemessen werden: alle Koeffizientenschätzer sind kleiner als 0, der Zeitpunkt der Einleitung ist die Referenz. Demgegenüber werden die kleinsten Werte im Mittel mit allen Methoden am OP-Ende gemessen ( $\hat{\beta}_{OP\text{Ende}} = -9.76$ ), d.h. die Werte zu OP-Ende sind im Mittel um 9.76 % Sauerstoffsättigung kleiner als zur Einleitung. Dazwischen schwanken die Werte.

### 3.2.3: Einzelvergleiche Oxymetriekatheter (ZVK) gegen andere Methoden

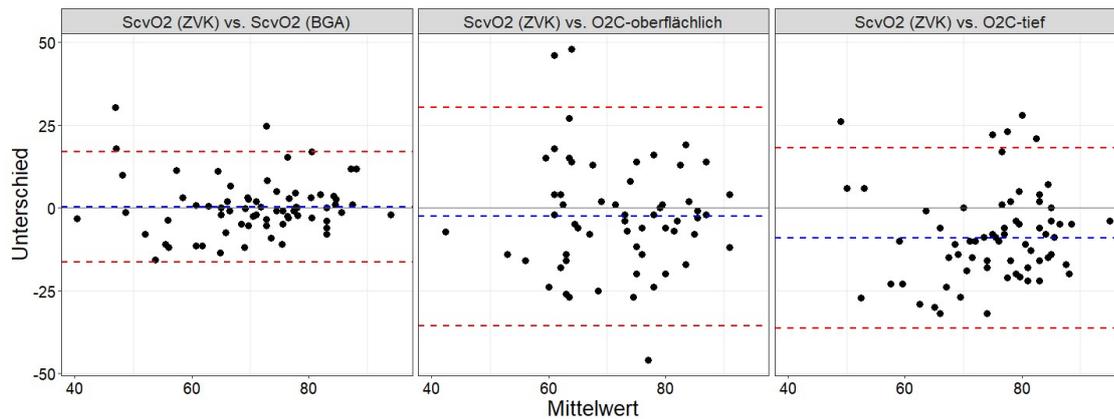
Da die Messmethode einen signifikanten Einfluss auf die Messwerte hatte, wurde nun besonders für die etablierte Messung über den Oxymetriekatheter (ZVK) im Vergleich zu den anderen Methoden mit post-hoc Tests untersucht, zwischen welchen Methoden es einen signifikanten Unterschied gab (siehe Tabelle 7). Die gezeigten p-Werte wurden nach der Methode von Benjamini und Hochberg für multiples Testen adjustiert.

**Tab. 7: Einzelvergleiche ZVK gegen andere Methoden.**

Vergleich	Differenz	SE	p (adjustiert)
ScvO2 (ZVK) - ScvO2 (BGA)	0.29	1.69	0.866
ScvO2 (ZVK) - (O2C-oberflächlich)	-2.95	1.78	0.149
ScvO2 (ZVK) - (O2C-tief)	-9.16	1.69	4.54e-07***

Tabelle 7 zeigt, dass es zum Niveau  $\alpha = 5\%$  signifikante Unterschiede zwischen den Methoden ZVK und O2C-tief gibt. Das heißt, dass sich diese beiden Messmethoden zu diesen Zeitpunkten im Mittel voneinander unterscheiden.

Schließlich wurde die Übereinstimmung der mittels ZVK gemessenen Messwerte zu den anderen Methoden noch mit Hilfe von Bland-Altman-Plots untersucht (siehe Abbildung 5). Ein Bland-Altman-Plot kann verwendet werden, um die Übereinstimmung zweier Messmethoden zu bewerten, systematische Verzerrungen zu erkennen und Ausreißer in den Daten zu finden (Bland et al., 1999). Wenn die Punkte in dem Bland-Altman-Plot zufällig verstreut sind, über oder unter Null, dann deutet dies darauf hin, dass es keine konsistente Verzerrung einer Methode gegenüber der anderen Methode gibt. Die schwarze Linie zeigt die mittlere Differenz der beiden Messmethoden (Bias), die roten Linien sind die ‚limits of agreement‘ (mean +1.96 SD und mean -1.96 SD). Liegen die Werte außerhalb der limits of agreement, bedeutet dies, dass die Messmethoden für diese Punkte stark voneinander abweichen und sehr unterschiedliche Werte messen.



**Abb. 5: Analyse der Messwertdifferenzen zwischen der etablierten Messmethode mittels ZVK und den anderen Messmethoden (Messung der Sauerstoffsättigung).**

Abbildung 5 zeigt, dass die Differenzen der Messmethoden zum Teil sehr groß sind, zum Beispiel bis zu + oder -30 Prozentpunkte der Sauerstoffsättigung im mittleren Plot ‚ScvO2 (ZVK) vs. O2C-oberflächlich‘, und dass sie stark schwanken. Für die Vergleiche ZVK versus O2C-oberflächlich und ZVK versus O2C-tief liegt der Mittelwert der Differenzen jeweils unterhalb der Null (blaue Linie). Dies spricht dafür, dass die beiden Messmethoden O2C-oberflächlich beziehungsweise O2C-tief im Mittel höhere Messwerte liefern als die Messung mittels ZVK.

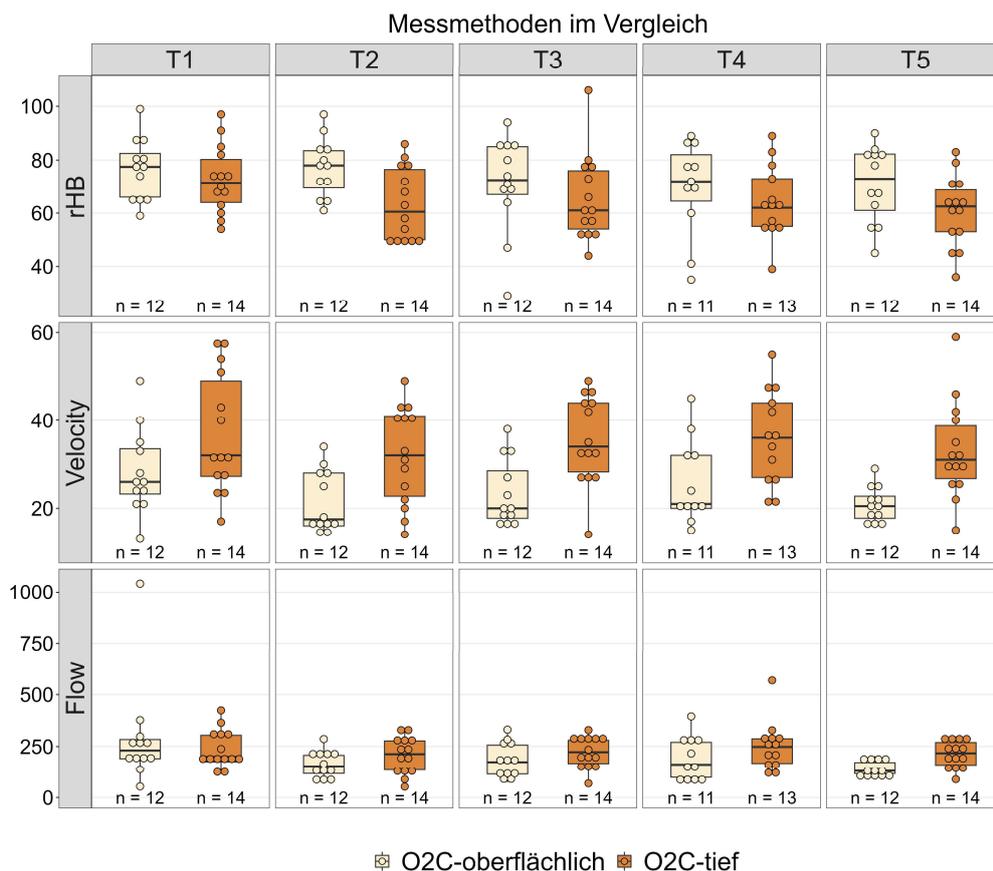
Es zeigen sich für alle drei Vergleiche außerdem einige wenige abweichende Daten, die außerhalb der limits of agreement liegen. Hier finden sich vor allem Werte, die oberhalb der limits of agreement liegen, was zeigt, dass die anderen Messmethoden im Vergleich zur Messung mittels ZVK teilweise deutlich höhere Messwerte liefern. Im Vergleich ScvO2 ZVK versus O2C-oberflächlich zeigt sich zudem ein Wert unterhalb der limits of agreement.

Beim Vergleich ScvO2 ZVK versus ScvO2 BGA sind ebenfalls Werte außerhalb der limits of agreement zu sehen, allerdings liegen die meisten Werte in einer dichteren Wolke beieinander, was auf eine insgesamt höhere Übereinstimmung der beiden Methoden hindeutet. Ein weiterer Hinweis auf die insgesamt höhere Übereinstimmung der beiden Methoden ist, dass hier der Mittelwert der Differenzen (blaue Linie) auf der Null liegt.

### 3.3 Analyse der sekundären Zielgrößen: rHb, Flow und Velocity (gemessen mit O2C-oberflächlich und O2C-tief)

#### 3.3.1 rHb, Flow und Velocity über die fünf definierten Zeitpunkte (deskriptive Darstellung)

Für die Analyse der sekundären Zielgrößen wurde die Messung der relativen Hämoglobinmenge (rHb), des relativen Blutflusses (Flow) und der Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) zu den fünf definierten Zeitpunkten (vgl. Tabelle 3) verglichen. Die sekundären Zielgrößen wurden durch die in der sublingualen Mundschleimhaut liegende O2C-Sonde automatisch bei Messung der Gewebeoxygenierung mitbestimmt. Sie wurden zur Untersuchung der Übereinstimmung der beiden Messmethoden O2C-oberflächlich und O2C-tief verglichen. Abbildung 6 zeigt die Messwerte der beiden Messmethoden im zeitlichen Verlauf (je für rHb, Velocity und Flow), und Tabelle 8 enthält die dazugehörigen deskriptiven Statistiken.



**Abb. 6: Messung der sekundären Zielgrößen über die fünf Messzeitpunkte T1-T5 im Vergleich.**

**Tab. 8: Messung der sekundären Zielgrößen über die fünf Messzeitpunkte im Vergleich.**

	rHb		Velocity		Flow	
	oberflächlich (N=14)	tief (N=14)	oberflächlich (N=14)	tief (N=14)	oberflächlich (N=14)	tief (N=14)
<b>Einleitung</b>						
Mean (SD)	76.6 (11.6)	72.6 (12.6)	28.3 (9.63)	36.9 (13.6)	290 (250)	236 (91.4)
Median [Min, Max]	77.5 [59.0, 99.0]	71.5 [54.0, 97.0]	26.0 [13.0, 49.0]	32.0 [17.0, 58.0]	231 [54.0, 1040]	200 [121, 424]
Missing	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)
<b>nach 10 Minuten</b>						
Mean (SD)	77.2 (11.0)	63.4 (13.5)	21.5 (6.99)	32.0 (11.1)	163 (64.9)	207 (88.9)
Median [Min, Max]	78.0 [61.0, 97.0]	60.5 [49.0, 86.0]	17.5 [14.0, 34.0]	32.0 [14.0, 49.0]	154 [75.0, 286]	213 [53.0, 329]
Missing	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)
<b>nach 20 Minuten</b>						
Mean (SD)	71.1 (18.2)	65.5 (16.1)	23.3 (7.58)	35.6 (10.1)	185 (83.7)	223 (74.4)
Median [Min, Max]	72.5 [29.0, 94.0]	61.0 [44.0, 106]	20.0 [16.0, 38.0]	34.0 [14.0, 49.0]	174 [74.0, 331]	223 [69.0, 329]
Missing	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)
<b>nach 30 Minuten</b>						
Mean (SD)	69.5 (17.9)	64.3 (13.6)	25.8 (9.57)	36.2 (10.6)	191 (106)	251 (117)
Median [Min, Max]	72.0 [35.0, 89.0]	62.0 [39.0, 89.0]	21.0 [15.0, 45.0]	36.0 [21.0, 55.0]	162 [76.0, 395]	248 [118, 569]
Missing	3 (21.4 %)	1 (7.1 %)	3 (21.4 %)	1 (7.1 %)	3 (21.4 %)	1 (7.1 %)
<b>OP Ende</b>						
Mean (SD)	70.8 (14.3)	60.7 (13.3)	20.9 (3.92)	33.0 (11.0)	140 (36.0)	210 (64.1)
Median [Min, Max]	73.0 [45.0, 90.0]	62.5 [36.0, 83.0]	20.5 [16.0, 29.0]	31.0 [15.0, 59.0]	131 [91.0, 205]	217 [89.0, 298]
Missing	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)	2 (14.3 %)	0 (0 %)

Abbildung 6 und Tabelle 8 zeigen, dass mit der oberflächlichen Messung im Verlauf der fünf Messzeitpunkte im Durchschnitt eher höhere Werte für rHb gemessen werden, zum Beispiel zum Messzeitpunkt ‚OP-Ende‘ ein Mittelwert (mit SD) von 70.8 (14.3) bei der oberflächlichen Messung gegenüber einem Mittelwert (mit SD) von 60.7 (13.3) bei der Messung in tieferem Gewebe. Im Gegensatz dazu wird aber eine durchgehend niedrigere mittlere Blutflussgeschwindigkeit unter O2C-oberflächlich gemessen, beispielsweise zum Messzeitpunkt ‚OP-Ende‘ ein Mittelwert (mit SD) von 20.9 (3.92) in der oberflächlichen Messung gegenüber einem Mittelwert (mit SD) von 33.0 (11.0) bei der Messung in tieferem Gewebe. Der relative Blutfluss zeigt die geringsten Unterschiede in Abbildung 6, wohingegen die Mittelwerte in Tabelle 8 zeigen, dass hier, außer bei der Einleitung, die Messung in tieferem Gewebe ebenfalls leicht höhere Werte liefert.

### 3.3.2 Gemischte Regressionsmodelle (jeweils für rHb, Velocity und Flow)

Um die Unterschiede der Messmethoden im zeitlichen Verlauf zu untersuchen, wurde zunächst, jeweils getrennt für rHb, Velocity und Flow, ein gemischtes lineares Regressionsmodell mit den Einflussfaktoren Zeitpunkt und Methode (hier nur O2C-oberflächlich und O2C-tief) sowie der Interaktion zwischen Zeitpunkt und Methode durchgeführt.

Diese Modelle berücksichtigten die Messwiederholungen über die fünf Zeitpunkte hinweg.

Die Analyse lieferte einen nicht signifikanten Effekt für die Interaktion zwischen der Methode und dem Zeitpunkt (rHb:  $p = 0.478$ , Velocity:  $p = 0.9178$ , Flow:  $p = 0.150$ ). Der Interaktionseffekt wurde daher aus den gemischten linearen Regressionsmodellen entfernt.

Es zeigt sich, dass die Messmethode einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Werte bei rHb ( $p < 0.001$ ) und Velocity ( $p < 0.001$ ) hatte. Bei Flow kann kein signifikanter Effekt der Messmethode beobachtet werden ( $p = 0.145$ ). Das bedeutet, dass es zwischen den Messmethoden O2C-oberflächlich und O2C-tief einen signifikanten Unterschied bei den Messungen von rHb und Velocity gibt. Der Zeitpunkt hatte bei rHb ( $p = 0.041$ ), Velocity ( $p = 0.031$ ) und Flow ( $p = 0.018$ ) einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Werte.

Die Koeffizientenschätzer wurden wie folgt berechnet:

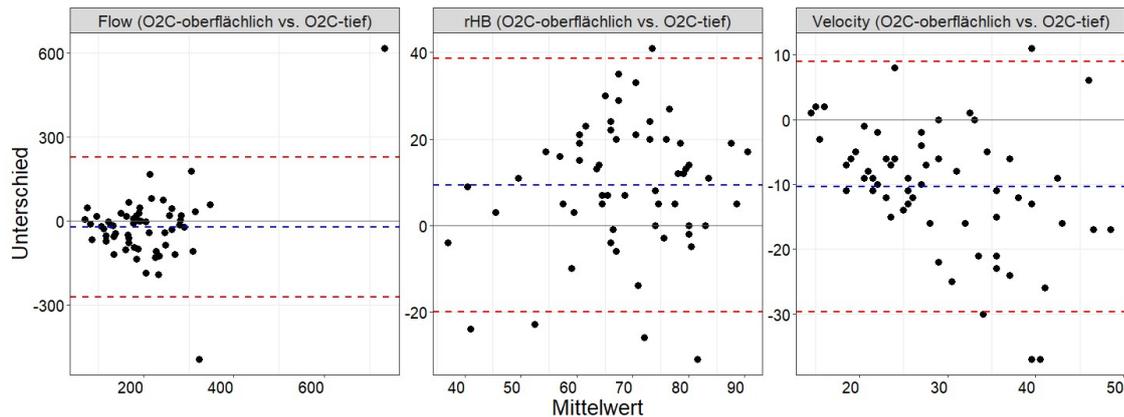
**Tab. 9: Koeffizientenschätzer der Modelle für rHb, Velocity und Flow.**

Predictors	rHb			Velocity			Flow		
	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p	Estimates	CI	p
(Intercept)	79.85	72.84 – 86.85	<0.001	27.45	22.84 – 32.06	<0.001	249.69	198.17 – 301.21	<0.001
methode [tief]	-8.98	-12.98 – -4.97	<0.001	10.48	7.66 – 13.29	<0.001	25.61	-8.91 – 60.14	0.145
Zeitpunkt [nach 10Minuten]	-4.73	-10.81 – 1.35	0.126	-5.81	-10.09 – -1.52	0.008	-74.73	-127.46 – -22.00	0.006
Zeitpunkt [nach 20Minuten]	-6.38	-12.47 – -0.30	0.040	-3.00	-7.29 – 1.29	0.168	-55.46	-108.19 – -2.74	0.039
Zeitpunkt [nach 30Minuten]	-7.68	-13.91 – -1.45	0.016	-1.29	-5.68 – 3.11	0.563	-35.48	-89.49 – 18.52	0.196
Zeitpunkt [OP Ende]	-9.08	-15.16 – -2.99	0.004	-5.54	-9.82 – -1.25	0.012	-83.31	-136.03 – -30.58	0.002
<b>Random Effects</b>									
$\sigma^2$	122.68			60.89			9219.14		
$\tau_{00}$	90.44 id			33.72 id			3141.97 id		
ICC	0.42			0.36			0.25		
N	14 id			14 id			14 id		
Observations	128			128			128		
Marginal R2 / Conditional R2	0.124 / 0.496			0.258 / 0.522			0.080 / 0.314		

Laut den Modellen misst die Methode O2C-tief bei der relativen Hämoglobinemenge im Mittel kleinere Werte: im Mittel um 8.98 AU kleiner. In Bezug auf Velocity und Flow zeigt sich ein umgekehrtes Ergebnis: die Werte für Velocity sind im Mittel um 10.48 AU größer, die Werte für Flow im Mittel um 25.61 AU größer.

Bezüglich der Zeitpunkte wurden bei der relativen Hämoglobinemenge zum Ende der Operation im Mittel die niedrigsten Werte gemessen. Bei Velocity und Flow zeigen sich größere Schwankungen, wobei die Werte im Mittel zunächst zunahmten, dann zum Ende der Operation aber wieder deutlich kleiner wurden.

Auch für die Messwerte rHb, Velocity und Flow wurden die Übereinstimmungen der beiden Methoden (O2C-oberflächlich und O2C-tief) abschließend noch mit Hilfe von Bland-Altman-Plots untersucht. Wie bereits im Kapitel 3.2.3 dargestellt, kann ein Bland-Altman-Plot verwendet werden, um die Übereinstimmungen zweier Methoden zu bewerten, systematische Verzerrungen zu erkennen und Ausreißer in den Daten zu finden.



**Abb. 7: Analyse der Messwertdifferenzen zwischen den Methoden O2C-oberflächlich und O2C-tief (Messung von rHb, Velocity und Flow).**

In Abbildung 7 ist zu sehen, dass die Differenzen zwischen den Messmethoden teilweise sehr groß sind, zum Beispiel bis zu + oder -600 AU für Flow, und dass sie zudem sehr stark schwanken. Für Flow und Velocity liegen die Mittelwerte der Differenzen unterhalb der Null (blaue Linie). Dies spricht dafür, dass die Methode O2C-tief höhere Messwerte liefert als die Messung mittels O2C-oberflächlich. Für rHb liegt der Mittelwert der Differenzen oberhalb der Null (blaue Linie), was dafür spricht, dass die Methode O2C-tief tendenziell kleinere Werte liefert als die Methode O2C-oberflächlich.

Es zeigen sich außerdem ein paar Werte, die außerhalb der limits of agreement liegen. Bei der Messung des Flows gibt es jeweils einen Wert sowohl oberhalb als auch unterhalb der limits of agreement. Bei den Messungen von rHb und Velocity fallen vor allem Werte unterhalb der limits of agreement auf, allerdings gibt es auch hier jeweils einen Wert deutlich oberhalb der limits of agreement.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wird der Frage nachgegangen, ob die kontinuierliche Messung der lokalen Sauerstoffsättigung und Durchblutung im Bereich der sublingualen Mundschleimhaut mittels Laser-Doppler-Flowmetrie einen Anhalt bietet, die Kreislaufverhältnisse zuverlässig auch bei kardiochirurgischen Operationen von Kindern mit angeborenem Herzfehler unter kardiopulmonalem Bypass zu beurteilen und dabei das Verhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffverbrauch beim kritisch kranken Kind abzuschätzen. Die Studie zeigt ein ambivalentes Ergebnis, da die Analyse einerseits keinen signifikanten Effekt für die Interaktion zwischen der jeweiligen Messmethode und dem Zeitpunkt zeigt, also für die Veränderungen der Messwerte im zeitlichen Verlauf, dass sie aber andererseits signifikante Unterschiede im Direktvergleich zwischen den Messmethoden zum jeweiligen Messzeitpunkt aufzeigt, weil die Messung mittels O<sub>2</sub>C-Sonde am jeweiligen Zeitpunkt teilweise deutlich höhere Werte liefert.

Insofern sind die Ergebnisse vergleichbar mit den Ergebnissen der zum Forschungsstand genannten Studien: Sie untersuchten ebenfalls die kontinuierliche nichtinvasive Messung der Gewebeoxygenierung mit verschiedenen Messmethoden und erkannten den potenziell hohen Stellenwert der Messung, konnten aber ebenfalls aufgrund teilweise signifikanter Unterschiede der gemessenen Werte keine eindeutige Korrelation zeigen und empfahlen weitere größere, randomisierte, prospektive Studien zu Reliabilität und Einsatzmöglichkeiten der Messmethode.

### 4.1 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

Das bisher im pädiatrischen Bereich etablierte Verfahren der invasiven zentralvenösen Messung war zunächst Gegenstand kontroverser Studien. Wie der Forschungsstand zeigt, wurde es intensiv mit der Messung der Oxygenierung im gemischtvenösen Blut (Pulmonalarterienkatheter) verglichen (vgl. Kapitel 1.3).

Die Messung der zentralvenösen Oxygenierung ist bei pädiatrischen Patienten gut etabliert und diente deshalb der vorliegenden Studie als Vergleichsmethode.

Aus den unter Kapitel 1.3 beschriebenen Studien ist zu erkennen, dass das kontinuierliche Monitoring von Gewebepfusion und -oxygenierung eine wichtige Voraussetzung

zur Früherkennung von lebensgefährlichen Herz-Kreislauf-Komplikationen beziehungsweise von Komplikationen im Bereich von Sauerstoffbedarf und -angebot bei kritisch kranken Patienten darstellen kann.

Aus den genannten Gründen wäre somit die Etablierung einer nichtinvasiven und kontinuierlichen Messmethode wünschenswert.

Die unterschiedlichen Studien untersuchten verschiedene nichtinvasive Messmethoden und -orte. Barry et al. nutzten ebenfalls die O<sub>2</sub>C-Sonde in verschiedenen Bereichen der Mundschleimhaut (Barry et al., 2020), während Erdem et al. sich auf die Handheld Vital Microscopy (HVM) konzentrierten (Erdem et al., 2019) und Moreno et al. die transkutane Messung mittels NIRS untersuchten (Moreno et al., 2013). Moreno et al. nutzten für ihre Studie ebenfalls das kardiochirurgische Setting bei pädiatrischen Patienten, maßen aber mit Hilfe von NIRS transkutan im Bereich des Frontalcortex und der rechten Niere.

Allen Studien ist die Feststellung des potenziell hohen Stellenwerts der nichtinvasiven Messung gemeinsam, die auch im Rahmen der vorliegenden Studie getroffen werden kann. Gleichzeitig verweisen alle Studien auf die Notwendigkeit weiterer großer, randomisierter und prospektiver Studien mit klar definierten Outcome-Parametern, wie auch Mitternacht 2010 im Rahmen seiner retrospektiven Studie.

Sircan-Kucuksayan et al. (Sircan-Kucuksayan et al., 2022) untersuchten ebenfalls die nichtinvasive Messung im sublingualen Bereich mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS). Ihre Studie könnte ein Hinweis für eine größere Reliabilität der gewählten Messmethode NIRS im Vergleich zur in der vorliegenden Studie gewählten Methode der Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) sein, allerdings betonten auch sie vor allem das hohe Potenzial der Messmethode.

Singh et al. verglichen die Visible-Light-Spektrophotometrie (VLS) und die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) in Messungen an der Zunge und der sublingualen oralen Mucosa miteinander. In ihrer Studie zeigte die VLS signifikante Korrelationen der Messung der Sauerstoffsättigung in der oralen Mucosa und der Zunge, während die LDF zwar bei beiden Messungen ebenfalls korrelierte, dabei aber große Standardabweichungen zeigte (Singh et al., 2008).

Die beiden zuletzt genannten Studien bezogen sich auf kritisch kranke Patienten im intensivmedizinischen Setting, während die vorliegende Studie die Messung der Gewebeeröxygenierung im operativen Setting bei pädiatrischen Patienten untersuchte. Es zeigten

sich jedoch ähnliche Limitationen: In den genannten Studien konnte ebenfalls keine eindeutige Aussage zum Messort mit der größten Reliabilität bei nichtinvasiven Messungen im Bereich der sublingualen Mundschleimhaut getroffen werden.

Insofern zeigen sich insgesamt große Übereinstimmungen in den Aussagen der vorgestellten Studien.

Die Studie von Altun et al. konnte mit Hilfe einer größeren Stichprobe als einzige eine signifikante Korrelation der Messwerte zwischen der etablierten zentralvenösen Messung und der nichtinvasiven Messung mittels NIRS im Bereich der Vena jugularis interna finden und die Messmethode als Alternative zur Messung der ScvO<sub>2</sub> benennen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich bei größeren Stichproben die vermuteten signifikanten Korrelationen zeigen.

Die meisten Studien untersuchten die nichtinvasive Messmethode für die Bereiche des intensivmedizinischen oder operativen Settings. Es fehlen weitestgehend Studien, die das Verfahren für die Anwendung im präklinischen Notfallbereich oder auch im Schockraum untersuchen, der einen Bereich der Klinik darstellt, in dem ebenfalls kritisch kranke Patienten regelmäßig behandelt werden, der aber oft von großem Zeitdruck und Hektik geprägt ist, sodass weitere Untersuchungen gerade zur schnellen, zuverlässigen und unkomplizierten Anwendbarkeit folgen sollten.

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, das bei Erwachsenen etablierte Verfahren der sublingualen kontinuierlichen Messung der Gewebeoxygenierung in seiner Anwendbarkeit bei pädiatrischen Patienten im kardiochirurgischen operativen Setting zu überprüfen. Als Messmethode wurde die Laser-Doppler-Flowmetrie mittels sublingualer O<sub>2</sub>C-Sonde gewählt. Vergleichbar zu den vorgestellten Studien zeigte sich ebenfalls ein grundsätzlich hohes Potenzial der Messmethode als nichtinvasives, kontinuierliches und risikoärmeres Verfahren zum Monitoring der Balance von Sauerstoffbedarf und -angebot. Allerdings ließen sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Messmethoden nachweisen und die Hypothese der Studie somit nur teilweise beantworten.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie

Als primärer Endpunkt der Studie wurden die Werte der Sauerstoffsättigung mittels vier unterschiedlicher Messmethoden zu fünf definierten Messzeitpunkten erhoben und verglichen. Als Messmethoden wurden die bei pädiatrischen Patienten etablierte invasive Messung der zentralvenösen Sättigung mittels eines Zentralen Venenkatheters (in dieser Studie ein Swan-Ganz-Oxymetriekatheter), die Messung mit Hilfe einer Blutgasanalyse des ebenfalls über den Katheter abgenommenen zentralvenösen Blutes sowie die Messung mit der nichtinvasiven Methode mittels einer O2C-Sonde auf der sublingualen Mundschleimhaut (in zwei unterschiedlichen Gewebeschichten) gewählt.

Zusammenfassend sollte die Frage beantwortet werden, ob die Messwerte der verwendeten Methoden übereinstimmen oder ob sich signifikante Unterschiede zwischen den Methoden zeigen.

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die Messmethode einen signifikanten Einfluss auf die Messwerte hat. Es zeigt sich kein signifikanter Effekt für die Interaktion zwischen der Messmethode und dem Zeitpunkt der Messung, was darauf hindeutet, dass sich die Unterschiede in den Messwerten nicht über die Zeit hinweg veränderten.

### 4.2.1 Messung und Vergleich der Sauerstoffsättigung (primärer Endpunkt)

Der primäre Endpunkt der Studie ist der Vergleich der vier Messmethoden in Bezug auf die gemessene Sauerstoffsättigung. Es zeigen sich in der statistischen Analyse große Übereinstimmungen im zeitlichen Verlauf der Messungen. Zum Zeitpunkt der Einleitung wurden jeweils die höchsten Werte der Sauerstoffsättigung gemessen, und zum spätesten definierten Zeitpunkt am Ende der Operation sind die Werte am niedrigsten. Es zeigt sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der jeweiligen Methode und dem Messzeitpunkt.

In den Einzelvergleichen in Bezug auf die primäre Zielgröße (Sauerstoffsättigung) zeigen sich jedoch teilweise erhebliche Unterschiede zwischen den Methoden, die zwischen der Messung der ScvZVK und O2C-tief zu den Zeitpunkten ‚Einleitung‘ (T1), ‚nach 30 Minuten EKZ‘ (T4) und ‚OP-Ende‘ (T5) statistisch signifikant sind. Insgesamt maß die O2C-Sonde höhere Werte als die invasiven Messmethoden ScvZVK und ScvBGA.

Die Werte der Blutgasanalyse wurden ebenfalls aus zentralvenösem Blut ermittelt und dienten als Abgleich zum zentralvenösen Blut aus dem ZVK. Hier zeigen sich erwartungsgemäß die geringsten Unterschiede.

Gerade die signifikanten Unterschiede zwischen den invasiven Messmethoden und O2C-tief scheinen darauf hinzuweisen, dass die Messung in tieferen Gewebeschichten die Situation der Gewebeoxygenierung während kardiochirurgischer Operationen mit kardiopulmonalem Bypass nicht reliabel für die Situation im gesamten Körper abbildet.

Es lässt sich ebenfalls nicht eindeutig klären, inwiefern die Messmethode O2C-oberflächlich mit nur leicht höheren Werten und einem vergleichbaren Verlauf über die Messzeitpunkte die Situation reliabel widerspiegelt. Die Reliabilität könnte ein Anhaltspunkt für die Fragestellung weiterer Studien sein.

Die O2C-Sonde ist so konzipiert, dass sie automatisch in zwei unterschiedlichen Gewebeschichten misst. Für eine reliable Messung wäre eine Konzentration auf nur eine Gewebeschicht im vorliegenden Setting sinnvoller.

Somit lässt sich die Hypothese der Studie nur teilweise positiv beantworten. Die mittels Sonde gemessenen Werte verändern sich im Verlauf über die Messzeitpunkte ähnlich wie die zentralvenös gemessenen Werte und spiegeln in gleicher Weise die Veränderung über die Zeit wider. Hier ist vor allem die in oberflächlichem Gewebe gemessene Sauerstoffsättigung zu nennen, deren Werte keine signifikanten Unterschiede zur Messung mittels ZVK zeigen. Das könnte darauf hinweisen, dass die Messmethode O2C-oberflächlich im operativen Setting bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler reliablere Werte misst.

Die Messung der Sauerstoffsättigung im sublingualen Gewebe der Mundschleimhaut zeigt jedoch insgesamt bei beiden Messtiefen (O2C-oberflächlich und O2C-tief) durchgehend höhere Werte und könnte somit zu falschen Rückschlüssen während einer Operation oder im intensivmedizinischen Setting führen, indem die Gewebeoxygenierung als besser und damit sicherer angesehen wird, als sie gegebenenfalls tatsächlich ist.

Die Einzelvergleiche zwischen den Messungen zeigen signifikante Unterschiede insbesondere zwischen der Messung mittels ZVK und den Sauerstoffwerten, die mittels Sonde in tieferen Gewebeschichten gemessen wurden. Da die O2C-Sonde im kapillären Bereich

misst, erklären sich die höheren Werte und auch die Schwankungen der Werte am ehesten dadurch, dass auch die Sauerstoffsättigung aus kleinen Arterien und Venen ermittelt wird und in die Messergebnisse einfließt.

Gerade in tieferen Gewebeschichten unterliegen die Gefäße gegebenenfalls der Autoregulation, was die gemessenen Werte ebenfalls beeinflussen könnte. Die in Kapitel 3 gezeigten Ergebnisse lassen vor allem für die Messmethode ‚O2C-tief‘ darauf schließen.

Die abschließende Analyse zwischen den Methoden in Bezug auf die primäre Zielgröße mittels Bland-Altman-Plot zeigt ebenfalls teilweise große Differenzen sowie Schwankungen zwischen den Methoden und bestätigt die Ergebnisse. Hier zeigt sich anhand der geringsten Streuung der Werte sowie der Anordnung der meisten Werte in Nähe des Mittelwertes der Differenz der Werte ebenfalls die größte Übereinstimmung zwischen den Messmethoden ScvZVK und ScvBGA. Im Vergleich ZVK versus O2C-oberflächlich beziehungsweise O2C-tief zeigen sich deutlich größere Streuungen, außerdem liegt der Mittelwert der Differenzen jeweils unter der Null, was auf durchgehend höhere Messwerte durch die O2C-Messmethoden hindeutet.

In allen Bland-Altman-Plots zeigen sich sogenannte Ausreißer, also Werte außerhalb der ‚limits of agreement‘ (außerhalb der Standardabweichung). Ausreißer deuten in der Regel auf Messfehler hin. Die Messfehler erklären sich am ehesten durch die Dynamik der operativen Situation. Für die Extrakorporale Zirkulation (EKZ) werden die Gefäße bikaval punktiert und dann nach distal abgebunden. Es kann vorkommen, dass damit auch der Oxymetriekatheter ‚abgebunden‘ oder ‚abgeklemmt‘ und die Messung dadurch beeinträchtigt wird, sodass es zu teilweise erheblichen Schwankungen der Messwerte kommen kann. Die möglichen Schwankungen im Rahmen der Messung mittels O2C-Sonde aufgrund der Messung im nicht ausschließlich kapillären Gewebe wurden weiter oben bereits angesprochen. Auch ein akzidentiell Verrutschen der Sonde wäre denkbar. Hier sind mögliche Ursachen für Messfehler bei einzelnen Messungen zu sehen.

Um die O2C-Sonde im operativen Setting zu etablieren, müsste ein Verfahren gefunden werden, das ein Verrutschen der Sonde garantiert verhindern kann und somit eine gleichbleibende kontinuierliche Messung am selben Ort ermöglicht.

#### 4.2.2 Direktvergleich der beiden nichtinvasiven Messmethoden der O2C-Sonde

Zu den sekundären Endpunkten der Studie gehört der Direktvergleich der beiden nichtinvasiven Messmethoden mittels O2C-Sonde.

Als sekundäre Zielgrößen wurden die von der Sonde zusätzlich automatisch gemessenen Werte für die relative Hämoglobinmenge (rHb), die Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) und den relativen Blutfluss (Flow) statistisch analysiert, weil mit ihrer Hilfe die beiden nichtinvasiven Methoden O2C-oberflächlich und O2C-tief verglichen werden konnten.

Wie bei der Untersuchung der primären Zielgröße zeigt sich auch hier kein signifikanter Effekt für die Interaktion zwischen der Methode und dem Zeitpunkt. Es können aber teilweise erhebliche Differenzen und Schwankungen der Werte zwischen den beiden Methoden festgestellt werden. Die Messung O2C-tief liefert für rHb durchgehend niedrigere Werte als die Methode O2C-oberflächlich. Für Velocity und Flow zeigt sich ein umgekehrtes Ergebnis mit durchgehend höheren Messwerten mittels O2C-tief. Im gemischten linearen Regressionsmodell zeigt sich, dass die Messmethode einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Werte bei rHb und Velocity hat; bei Flow kann kein signifikanter Effekt der Messmethode beobachtet werden. Dahingegen hatte der Messzeitpunkt bei den Messungen aller drei Parameter einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Werte.

Die Analyse mittels Bland-Altman-Plot bestätigt die genannten Ergebnisse. Auch hier zeigt sich, dass die Differenzen und Schwankungen zwischen den Messmethoden teilweise sehr groß sind. Für Velocity und Flow liegen die Mittelwerte der Differenzen unterhalb der Null, was dafür spricht, dass die Methode O2C-tief höhere Messwerte liefert als O2C-oberflächlich. Für rHb liegt der Mittelwert der Differenzen demgegenüber oberhalb der Null, was für tiefere Messwerte durch O2C-tief spricht.

Eine mögliche Erklärung für die Differenzen der Messwerte liefern die Tatsache, dass die Werte in unterschiedlichen Gewebeschichten mit teilweise unterschiedlichen physiologischen Bedingungen gemessen werden, wie zum Beispiel die Messung in Blutgefäßen mit deutlichem Größenunterschied, oder auch eine Beeinflussung der Werte durch die Autoregulation der Gefäße. Die Frage, welche der beiden Messmethoden die für das operative Setting reliableren Messwerte liefert, lässt sich nicht abschließend klären, allerdings geben auch die Direktvergleiche der beiden nichtinvasiven Messmethoden mittels O2C-Sonde Anlass zu der Überlegung, dass die gleichzeitige Messung in zwei unterschiedlichen Gewebeschichten nicht sinnvoll sein könnte.

Zu den sekundären Endpunkten der vorliegenden Studie gehört außerdem die Überprüfung der bei erwachsenen Patienten vor allem im intensivmedizinischen Setting besser untersuchten Messmethode in ihrer Anwendbarkeit bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler im operativen Setting.

Es zeigt sich, dass die O2C-Messmethode im operativen Setting grundsätzlich anwendbar ist, da sie von den Patienten unter Narkosebedingungen problemlos toleriert wird, eine kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung sowie zusätzlicher Zielparameter des Sauerstoffmetabolismus (rHb, Velocity und Flow) ermöglicht und als nichtinvasives Verfahren ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweist.

Die Messungen mittels O2C-Sonde zeigen ähnliche Verläufe der gemessenen Werte über die Messzeitpunkte wie die invasiven Messmethoden. Hier stellt sich allerdings die Frage, welche Messmethode die reale Situation des Sauerstoffmetabolismus während des jeweiligen Messzeitpunktes am besten abbildet. Auf die Messung gegebenenfalls falsch höherer Werte zu allen Messzeitpunkten und die damit verbundenen möglichen Risiken wurde bereits hingewiesen.

Auch bei der pragmatischen Frage der Anwendbarkeit speziell bei pädiatrischen Patienten zeigt sich ein ambivalentes Ergebnis. Zwar wurde die Sonde unter operativen Bedingungen unter Narkose problemlos toleriert, sie zeigte sich aber insgesamt anfällig dafür zu verrutschen und damit falsche Werte oder gar keine Werte mehr zu liefern.

Zudem ist es zweifelhaft, ob sie von wachen pädiatrischen Patienten, zum Beispiel im intensivmedizinischen Setting, toleriert würde. Es ist gut vorstellbar, dass pädiatrische Patienten eine transkutane Messung im Klinikalltag besser tolerieren würden, als dies mit einer an die Mundschleimhaut gelegten Sonde bei nichtsedierten Patienten der Fall sein kann.

Die Art des angeborenen Herzfehlers schien zumindest in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Messung der Werte im Rahmen der untersuchten Fragestellung zu haben, wobei hier aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der damit verbundenen geringen statistischen Power keine sichere Aussage zu treffen ist. Für zukünftige Studien könnte es sinnvoll sein, in Bezug auf die angeborenen Herzfehler ein spezielles Vorgehen zu wählen und zum Beispiel nur die zyanotischen oder nicht-zyanotischen Herzfehler zu untersuchen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 1,5 und 71 Monaten. Dies ist eine Zeit, in welcher der Körper großen anatomischen und physiologischen Veränderungen unterworfen ist. Möglicherweise wird es in weiteren Studien notwendig sein, das Alter der pädiatrischen Patienten noch weiter einzugrenzen und sich ganz spezielle Altersgruppen anzuschauen. Bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass gibt es viele mögliche Einflussgrößen, die ebenfalls näher untersucht werden könnten. Vorrangig wäre die Herz-Lungen-Maschine (HLM) zu nennen, die den Kreislauf des Patienten aufrechterhält und deren Priming (Basis-einstellung) stark variieren kann. Die Einflussgröße des eingestellten Blutflusses (Flow) an der HLM wurde durch einige Studien untersucht, ohne allerdings speziell pädiatrische Patienten zu untersuchen.

#### 4.3 Limitationen und mögliche Ausblicke der Studie

In mehreren Studien wurde der mögliche hohe Stellenwert einer nichtinvasiven kontinuierlichen Messung der Gewebeoxygenierung zum Monitoring von Sauerstoffbedarf und -angebot bei kritisch kranken Patienten untersucht und bestätigt. Bislang konnte aber nicht festgestellt werden, welche nichtinvasive Methode die etablierten invasiven Methoden ‚ersetzen‘ könnte. Auch das operative kardiochirurgische Setting mit pädiatrischen Patienten unter kardiopulmonalem Bypass war bisher nicht speziell untersucht worden. Insofern stellen der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie und die gewählte Messmethode mittels sublingualer O<sub>2</sub>C-Sonde eine explorative Fragestellung im Sinne einer Pilotstudie dar, und die geringe Stichprobengröße wurde für die vorliegende Studie bewusst gewählt. Dennoch ist sie auch der mögliche Grund für eine geringe statistische Power dieser Studie, und kann gleichzeitig eine der Ursachen für die starken Schwankungen der Messwerte sein, sodass nicht alle Fragen zufriedenstellend beziehungsweise abschließend beantwortet werden können. Die Intention dieser Studie ist aber vielmehr die Überlegung, mit ihren Ergebnissen Anhaltspunkte und mögliche Grundlagen für weitergehende Studien zu liefern. Möglicherweise lassen sich Hypothesen generieren, die in größeren Studien genauer untersucht werden könnten.

Weitere Limitationen der Studie ergeben sich aus den in Kapitel 4.2 diskutierten Einschlusskriterien wie der Art des angeborenen Herzfehlers oder dem Alter der pädiatrischen Patienten. Hier könnten enger oder spezieller definierte Einschlusskriterien zu klareren Antworten führen.

Abschließend kann gesagt werden, dass die vorliegende Studie einen Anhalt dafür gibt, dass die nichtinvasive Messung der Gewebeoxygenierung mit Hilfe einer auf die Mundschleimhaut gelegten O<sub>2</sub>C-Sonde, vor allem im oberflächlichen Gewebe, auch im kardiochirurgischen Setting bei kritisch kranken pädiatrischen Patienten in Operationen mit kardiopulmonalem Bypass eine Alternative zur invasiven Messung der zentralvenösen Sättigung darstellen könnte. Zudem wird durch die kontinuierliche Messung eine frühzeitige Reaktion auf möglicherweise gefährliche Veränderungen gewährleistet.

Jedoch zeigen sich teilweise statistisch signifikante Unterschiede in den Vergleichen zwischen den einzelnen Messmethoden. Außerdem lässt sich die zentrale Frage nach der Reliabilität der Messung mittels O<sub>2</sub>C-Sonde nicht abschließend klären. Dies könnte die Grundlage für weitergehende und größere Studien darstellen.

Die gleichzeitige Messung in zwei unterschiedlichen Gewebeschichten ist ebenfalls zu kritisieren, da die Einzelvergleiche signifikante Unterschiede und Schwankungen in den gemessenen Werten zeigen.

Gerade in Bezug auf pädiatrische Patienten bedarf es noch weiterer Studien, die bestimmte Altersgruppen, Erkrankungen oder auch das klinische Setting, zum Beispiel auch den präklinischen Bereich, in den Fokus stellen.

Der Stellenwert der Messung der Gewebeoxygenierung bei kritisch kranken Patienten ist sowohl im operativen als auch intensivmedizinischen Setting eindeutig und eine nichtinvasive, kontinuierliche und nebenwirkungsarme Methode wünschenswert. Von besonderer Bedeutung wäre es, wenn diese Methode zusätzlich am Patientenbett schnell und einfach anwendbar wäre und von den Patienten problemlos toleriert werden könnte. Die vorliegende Studie zeigt, dass die Messung mittels sublingualer Sonde die beschriebenen Anforderungen nicht umfassend erfüllen kann. Hier wären weitere Studien mit zum Beispiel transkutanen Sonden oder vergleichende Studien zwischen verschiedenen Sonden denkbar und wünschenswert.

## 5. Zusammenfassung

Kinder mit angeborenem Herzfehler sind im Allgemeinen besonders anfällig für eine Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Ihr gesamtes Herz-Kreislauf-System kann in einem solchen Fall sehr instabil reagieren, was zu einer akut lebensbedrohlichen Situation führen kann. Solche Situationen kommen vor allem dann vor, wenn das Sauerstoffangebot geringer ist als der Sauerstoffbedarf, wie es zum Beispiel perioperativ oder im intensivmedizinischen Bereich zu erleben ist, da es hier schnell zu einem erhöhten Stresslevel für den kindlichen Körper kommt. Daher ist ein frühzeitiges, effizientes und aussagekräftiges Monitoring vonnöten, um diese kritischen Situationen der Sauerstoffunterversorgung effektiv erkennen und ihnen zeitnah entgegenwirken zu können. Hierbei stellt die Messung der venösen Sauerstoffsättigung eine wichtige Messgröße dar, weil es bei einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot zu einem Absinken der venösen Sauerstoffsättigung kommt. Es ist sehr wichtig, dass die venöse Sättigung an einem Ort der maximalen Durchmischung gemessen wird, weil die unterschiedlichen Gewebe und Körperregionen einen unterschiedlichen Sauerstoffbedarf haben. Daher gibt die Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung den besten Eindruck der Kreislaufsituation. Ein Ort, an dem die zentralvenöse Sauerstoffsättigung gut gemessen werden kann, ist beispielsweise der rechte Vorhof des Herzens. Insofern ist eine dortige Messung der Oxygenierung das Optimum, um den ‚Wendepunkt‘ von ausreichenden zu kritischen Kreislaufverhältnissen auch bei Kindern frühzeitig erkennen zu können. Das bisher zur Verfügung stehende Messinstrument ist der Zentrale Venenkatheter (ZVK), der über die obere Hohlvene eingeführt wird. Da es sich hierbei um ein invasives Verfahren handelt, kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen. Außerdem ist eine kontinuierliche Messung nur über sehr spezielle Kathetersysteme möglich. Aus diesem Grund ist eine Möglichkeit zur nicht-invasiven und kontinuierlichen Messung der Sauerstoffsättigung wünschenswert.

In der vorliegenden Studie wurde das Swan-Ganz Oxymetrie TD System von Edwards Lifescience als ZVK eingesetzt, da es eine kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ermöglicht. Die nichtinvasive Messung der Gewebeoxygenierung wurde mit Hilfe einer O2C-Sonde von LEA Medizintechnik GmbH in der sublingualen Mundschleimhaut durchgeführt. Die Messung an diesem gut zugänglichen Ort erlaubt

Rückschlüsse auf die Gewebepерfusion der Patienten ohne die Komplikationen eines invasiven Verfahrens. Die forschungsleitende explorative Hypothese war, dass die Messung der lokalen Durchblutung im Bereich der Mundschleimhaut die Kreislaufverhältnisse im gesamten Körper zuverlässig widerspiegelt und dass das medizinische Personal somit in die Lage versetzt wird, das Verhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffverbrauch beim kritisch kranken Kind (bis zum vierten Lebensjahr) mit angeborenem Herzfehler im operativen Setting zuverlässig zu messen. Darüber hinaus wurde explorativ überprüft, ob die Möglichkeit der zufriedenstellenden Messung auch während der Phase des kardiopulmonalen Bypasses unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) besteht. Es wurden intraoperative Messungen der Sauerstoffsättigung mittels eines zentralvenösen Katheters mit den nichtinvasiven Messungen der O<sub>2</sub>C-Sonde in der sublingualen Mundschleimhaut verglichen. Somit galt es also, die Frage zu beantworten, ob die Ergebnisse der verschiedenen Messmethoden übereinstimmen oder ob es signifikante Unterschiede zwischen den Methoden gibt.

Aufgrund des explorativen Charakters der Fragestellung im Sinne einer Pilotstudie wurde eine kleine Stichprobe gewählt. Zum einen wurde zwar durch die niedrige Fallzahl nur eine geringe statistische Power generiert, zum anderen zeigten sich in den Ergebnissen aber erste Anhaltspunkte dafür, dass die nichtinvasive Messung der Gewebeoxygenierung mittels O<sub>2</sub>C-Sonde (vor allem im oberflächlichen Gewebe) auch im kardiochirurgischen Setting bei kritisch kranken pädiatrischen Patienten in Operationen mit kardiopulmonalem Bypass eine Alternative zur invasiven Messung der zentralvenösen Sättigung darstellen könnte. Das eröffnet Möglichkeiten, zukünftig weniger invasiv und somit risikoärmer vorgehen zu können. Zudem wird durch die kontinuierliche Messung eine frühzeitige Reaktion auf möglicherweise gefährliche Veränderungen gewährleistet.

Allerdings zeigten sich teilweise statistisch signifikante Unterschiede und Messwert-schwankungen in den Vergleichen zwischen den einzelnen Messmethoden und es ließ sich nicht eruieren, welche Messmethode die Situation der Gewebeoxygenierung des ganzen Körpers zum jeweiligen Messzeitpunkt am reliabelsten widerspiegelt. Dies könnte die Grundlage für weitergehende und größere, randomisierte und prospektive Studien darstellen. Gerade in Bezug auf pädiatrische Patienten bedarf es noch weiterer Studien, die bestimmte Altersgruppen, Erkrankungen oder auch das klinische Setting, zum Beispiel auch den präklinischen Bereich, in den Fokus stellen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Monitor zur Messung des Cardiac Output (CO) und der zentralvenösen Sauerstoffstoffsättigung (ScvO<sub>2</sub>) mit Hilfe des Swan-Ganz-Katheters. S. 24
- Abbildung 2: Der Monitor des Swan-Ganz-Katheters (oben) und der Monitor der O<sub>2</sub>C-Sonde von LEA Medizintechnik. S. 25
- Abbildung 3: Messung der vier Parameter SO<sub>2</sub> (blau), rHb (rot), Velocity (gelb) und Flow (grün) in den beiden Gewebeschichten (oberflächliches Gewebe oben, tieferes Gewebe unten). S. 26
- Abbildung 4: Sauerstoffsättigung: Messwerte der vier Messmethoden über die Zeitpunkte T1-T5 (deskriptive Darstellung). S. 34
- Abbildung 5: Analyse der Messwertdifferenzen zwischen der etablierten Messmethode mittels ZVK und den anderen Messmethoden (Messung der Sauerstoffsättigung). S. 38
- Abbildung 6: Messung der sekundären Zielgrößen über die fünf Messzeitpunkte T1-T5 im Vergleich. S. 39
- Abbildung 7: Analyse der Messwertdifferenzen zwischen den Methoden O<sub>2</sub>C-oberflächlich und O<sub>2</sub>C-tief (Messung von rHb, Velocity und Flow). S. 42

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierung Midazolam.	S. 21
Tabelle 2: Priming Deutsches Kinderherzzentrum.	S. 23
Tabelle 3: Messzeitpunkte.	S. 28
Tabelle 4: Deskriptive Stichprobendaten.	S. 33
Tabelle 5: Sauerstoffsättigung: Messwerte der vier Messmethoden über die Zeitpunkte (deskriptive Darstellung).	S. 35
Tabelle 6: Koeffizientenschätzer des linearen Regressionsmodells.	S. 36
Tabelle 7: Einzelvergleiche ZVK gegen andere Methoden.	S. 37
Tabelle 8: Messung der sekundären Zielgrößen über die fünf Messzeitpunkte im Vergleich.	S. 40
Tabelle 9: Koeffizientenschätzer der Modelle für rHb, Velocity und Flow.	S. 41

## 8. Literaturverzeichnis

Altun D, Doğan A, Arnaz A, Yüksek A, Yalçınbaş YK, Türköz R, Sarioğlu T. Noninvasive monitoring of central venous oxygen saturation by jugular transcutaneous near-infrared spectroscopy in pediatric patients undergoing congenital cardiac surgery. *Turk J Med Sci* 2020; 50(5): 1280-1287.

Amir G, Ramamoorthy C, Riemer RK, Davis CR, Hanley FL, Reddy VM. Visual light spectroscopy reflects flow-related changes in brain oxygenation during regional low-flow perfusion and deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1307-13.

Bar S, Fisher MO. Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion. Review Article. *J Thorac Dis* 2019; 11 (Suppl 11): S1568-S1573.

Barry O, Wang Y, Wahl G. Determination of baseline alveolar mucosa perfusion parameters using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry in healthy adults. *Acta Odontologica Scand* 2020; 78: 31-37.

Baulig W, Spielmann N, Zaiter H, Lijovic T, Bettex D, Bürki C, Weiss M. In-vitro evaluation of the PediSat continuous central venous oxygenation monitoring system. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27(3): 289-294.

Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8: 135-160.

Christensen M. Mixed venous oxygen saturation monitoring revisited: Thoughts for critical care nursing practice. *Australian Critical Care: official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses* 2012; 25(2): 78-90.

Connors A, Speroff T, Dawson N, Thomas C. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; 276 (11): 889-897.

Cox CS, Allen SJ, Brennan M. Analysis of intestinal microvascular permeability associated with cardiopulmonary bypass. *J. Surg. Res.* 1999; 83: 19-26.

DeCampi WM, Schears G, Myung R, Schultz S, Creed J, Pastuszko A, Wilson DF. Tissue oxygen tension during regional low-flow perfusion in neonates. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 125: 472-480.

De Oliveira CF, De Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, Vaz FAC, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Medicine* 2008; 34 (6): 1065-1075.

Edwards Lifesciences, 2002: Understanding Continuous Mixed Venous Oxygen Saturation (SvO<sub>2</sub>) Monitoring with The Swan-Ganz Oximetry TD System. <http://ht.edwards.com/resourcegallery/products/swanganz/pdfs/svo2edbook.pdf> (Zugriffdatum: 11.06.2012).

Erdem Ö, Ince C, Tibboel D, Kuiper JW. Assessing the Microcirculation with Handheld Vtal Microscopy in critically ill neonates and children: Evolution of the technique and its potential for Critical Care. *Care Front Pediatr* 2019; 7: 273.

Fujii Y, Kotani Y, Kawabata T, Ugaki S, Sakurai S, Ebishima H, Itoh H, Nakakura M, Arai S, Kasahara S, Sano S, Iwasaki T, Toda Y. The Benefits of High-flow Management in Children with Pulmonary Atresia. *Artificial Organs* 2009; 33(11): 888-895.

Gettinger A, De Traglia MC, Glass DD. In vivo comparison of two mixed venous saturation catheters. *Anesthesiology* 1987; 66(3): 373-375.

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Bøe O, Husby P. Elevated flow rate during cardiopulmonary bypass is associated with fluid accumulation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 134: 587-593.

Hüttemann E, Reinhart, K. Pulmonalarterienkatheter (PAK). In: Aken H van, Reinhart K, Zimpfer M (Hrsg) Intensivmedizin. Georg Thieme, Stuttgart New York, 2001; 257-274.

Kouadio AA, Jordana F, Koffi NJ, Le Bars P, Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review. *Archives of Oral Biology* 2018; 86: 58-71.

LEA Medizintechnik Gießen | Med. Messtechnik | Medizinische Produkte, 2020: O2C-Sonden, Gerätetechnik. <http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm> (Zugriffsdatum: 08.01.2020).

Lequeux PY, Bouckaert Y, Sekkat H, Van der Linden P, Stefanidis C, Huynh CH, Bejjani G, Bredas P. Continuous mixed venous and central venous oxygen saturation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27(3): 295-299.

Lorentzen AG, Lindskov C, Sloth E, Jakobsen CJ. Central Venous Oxygen Saturation Cannot Replace Mixed Venous Saturation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2008; 22(6): 853-857.

Maciel AT, Creteur J, Vincent JL. Tissue capnometry: does the answer lie under the tongue?. *Intensive care medicine* 2004; 30(12): 2157-2165.

Marik PE. Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11: 245-251.

Marik PE. Sublingual capnometry: a non-invasive measure of microcirculatory dysfunction and tissue hypoxia. *Physiol. Meas.* 2006; 27: R37-R47.

Michels G, Kochanek M. Repetitorium Internistische Intensivmedizin. Springer-Verlag, 3. Auflage 2017; 2: 62.

Mitternacht AJ. Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(3): 342-347.

Mohseni-Bod H, Frndova H, Gaitaro R, Holtby H, Bohn D. Evaluation of a new pediatric continuous oximetry catheter. *Pediatric Critical Care Medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2011; 12(4): 437-441.

Moreno GE, Pilán ML, Manara C, Magliola R, Vassallo JC, Balestrini M, Lenz AM, Krynski M, Althabe M, Landry L. Regional venous oxygen saturation versus mixed venous saturation after paediatric cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57(3): 373-379.

Müller M, Löhr T, Scholz S, Thul J, Akintürk H, Hempelmann G. Continuous SvO<sub>2</sub> measurement in infants undergoing congenital heart surgery – first clinical experiences with a new fiberoptic probe. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 51-55.

Pigula FA. Competing perfusion strategies: Effect on microvascular oxygen tension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 125: 456.

Pohl U, De Wit C. Der Sauerstoff im Gewebe, In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, eds. *Physiologie des Menschen*. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2019: 365-375.

Ranucci M, Isgrò G, De La Torre T, Romitti F, De Benedetti D, Carlucci C, Kandil H, Ballotta A. Continuous monitoring of central venous oxygen saturation (PediaSat) in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a validation of a new technology. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2008; 22(6): 847-852.

Rieger-Fackeldey E, Aslan I, Burdach S. Hämorrhagischer Schock im frühen Kindesalter – Besonderheiten der Kreislaufregulation. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018; 166:949–958.

Schears G, Schultz SE, Creed J, Greeley WJ, Wilson DF, Pastuszko A. Effect of perfusion flow rate on tissue oxygenation in newborn piglets during cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75: 560-565.

Schindler E, Photiadis J, Lagudka S, Fink C, Hraska V, Asfour B. Influence of two perfusion strategies on oxygen metabolism in paediatric cardiac surgery. Evaluation of the high-flow, low-resistance technique. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: official journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2010; 37(3): 651-657.

Singh D, Stansby G, Harrison D. Assessment of Oxygenation and Perfusion in the Tongue and Oral Mucosa by Visible Spectrophotometry and Laser Doppler Flowmetry in Healthy Subjects. In: Kang KA, Harrison DK, Bruley DF (eds) *Oxygen Transport to Tissue XXIX. Advances In Experimental Medicine And Biology* 2008; vol. 614.

Sircan-Kucuksayan A, Eray O, Buyukaksu M, Gumus B, Dursun O, Canpolat M. Investigation spectroscopic Measurement of sublingual veins and tissue to estimate central venous oxygen saturation. *Technol Health Care* 2022; 30(3): 541-549.

Svalestad J, Hellem S, Vaagbø G, Irgens Å, Thorsen E. Reproducibility of transcutaneous oximetry and laser Doppler flowmetry in facial skin and gingival tissue. *Microvascular Research* 2010; 79(1): 29-33.

Tibby SM, Murdoch IA. Measurement of cardiac output and tissue perfusion. *Current Opinion in Pediatrics* 2002; 14: 303-309.

Wolf HG, Schindler E. Anästhesie in der Kinderherzchirurgie. In: Zentrum für Kinderanästhesiologie, Hrsg. *Handbuch Zentrum für Kinderanästhesiologie, Ärztlicher Dienst (Verfahrensanleitung)*, Kapitel 15, 2013, QM-AZ: ZEK.Handbuch.05, Version 06, Stand 27.09.2013.

Wright GE, Crowley DC, Charpie JR, Ohye RG, Bove EL, Kulik TJ. High systemic vascular resistance and sudden cardiovascular collapse in recovering norwood patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004; 77: 48-52.

Zink W, Graf BM. Der Pulmonalarterienkatheter, *Anaesthesist* 2001, 50: 623-645.