

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie  
(Direktor: Prof. Dr. Uebing)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Evaluation von Biomarkern für eine zerebrale Zellschädigung nach  
kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der  
Herzlungenmaschine im Säuglingsalter - Einfluss der zerebralen  
Gewebeoxygenierung**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Lydia Kissner**

aus Neuruppin

Kiel 2019

1. Berichterstatter: PD Dr. Jan Hinnerk Hansen, Klinik für angeborene Herzfehler und  
Kinderkardiologie

2. Berichterstatter: PD Dr. Hiltrud Muhle, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II

Tag der mündlichen Prüfung: 29.08.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.02.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roider, Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung</b>	
1.1 Angeborene Herzfehler - ein bedeutendes Krankheitsbild in der Pädiatrie	<b>1</b>
1.2 Herausforderungen in der Kinderherzchirurgie in der Vergangenheit	3
1.3 Neuropsychologische Entwicklungsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern	4
1.4 Hypoxisch-ischämische zerebrale Zellschädigung - ein potentieller Risikofaktor für neurokognitive Defizite	6
1.5 Konzept der Biomarker	7
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	10
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1 Bestimmung der Biomarker	11
2.2 Überwachung der zerebralen Gewebeoxygenierung	12
2.3 Erfassung weiterer Daten	14
2.4 Statistische Methoden	16
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1 Patienten	18
3.2 Präoperativer Verlauf	18
3.3 Durchgeführte Operationen, OP-Daten und postoperativer Verlauf	19
3.4 Zerebrale und somatische Gewebesättigung und Routinemonitoring	22
3.5 Protein S100B	27
3.5.1 Perioperative Konzentrationen	27
3.5.2 Präoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren	30
3.5.3 Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren	33
3.6 Saures Gliafaserprotein	42
3.6.1 Perioperative Konzentrationen	42
3.6.2 Präoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren	44
3.6.3 Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren	46

<b>4. Diskussion</b>	<b>53</b>
4.1 Protein S100B	53
4.1.1 Altersabhängigkeit des S100B-Proteins	54
4.1.2 Präoperative S100B-Konzentrationen	54
4.1.3 Postoperative S100B-Konzentrationen	55
4.1.4 Zerebrale Gewebeoxygenierung und S100B	58
4.1.5 S100B und Parameter des Routinemonitorings	61
4.1.6 Erhöhte S100B-Werte und postoperatives Outcome	62
4.2 Saures Gliafaserprotein	63
4.2.1 Präoperative GFAP-Konzentrationen	63
4.2.2 Postoperative GFAP-Konzentrationen	65
4.2.3 Zerebrale Gewebeoxygenierung und GFAP	66
4.2.4 Erhöhte GFAP-Werte und postoperatives Outcome	68
4.3 S100B und GFAP - Eignung als zerebrale Biomarker bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern	68
4.4 Limitationen	69
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>83</b>
7.1 Detektionsverfahren S100B	84
7.2 Detektionsverfahren GFAP	86
<b>Danksagung</b>	<b>90</b>

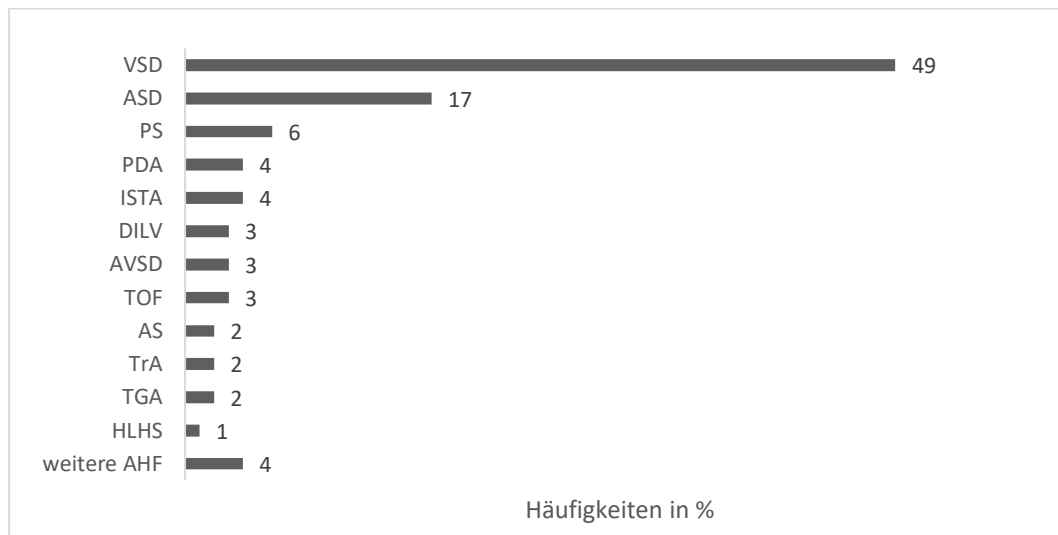
## Abkürzungsverzeichnis

AHF	angeborener Herzfehler/angeborene Herzfehler
AUC40 ScO <sub>2</sub>	„Area under the curve“ für eine zerebralen Gewebeoxygenierung von unter 40%
GFAP	Glial fibrillary acidic protein (Saures Gliafaserprotein)
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herzlungenmaschine
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
$\Delta$ scO <sub>2</sub>	arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz
ScO <sub>2</sub>	zerebrale Gewebeoxygenierung
SaO	arterielle Sauerstoffsättigung
TGA	Transposition der großen Arterien
VSD	Ventrikelseptumdefekt

# 1. Einleitung

## 1.1 Angeborene Herzfehler - ein bedeutendes Krankheitsbild in der Pädiatrie

Angeborene Herzfehler (AHF) treten mit einer Prävalenz von etwa 9 pro 1000 Lebendgeburten auf. Sie gehören damit zu den häufigsten Organfehlbildungen und weisen eine große Diversität auf (1–3). Abbildung 1 gibt einen Überblick über Varianten und Häufigkeitsverteilungen (3).



**Abb.1:** Häufigkeitsverteilung angeborener Herzfehler, modifiziert nach (3). VSD: Ventrikelseptumdefekt; ASD: Atriumseptumdefekt; PS: Pulmonalklappenstenose; PDA: persistierender Ductus arteriosus; ISTA: Aortenisthmusstenose; DILV: Double inlet left ventricle; AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; TOF: Fallot'sche Tetralogie; AS: Aortenklappenstenose; TrA: Trikuspidalatresie; TGA: Transposition der großen Arterien; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; AHF: angeborene Herzfehler.

Die genaue Ätiologie für die Entstehung AHF ist in den meisten Fällen nicht bekannt und ist als multifaktoriell anzusehen (3). Chromosomale Anomalien und monogenetische Krankheitsbilder werden lediglich für ca. 15% aller AHF verantwortlich gemacht (3).

Rund ein Drittel der Patienten mit AHF benötigen im Verlauf ihres Lebens einen operativen Eingriff oder eine Katheterintervention (4, 5). Etwa jedes vierte Kind mit einem AHF muss noch innerhalb des ersten Lebensjahres einer Intervention oder Operation zugeführt werden (6). In Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Herzfehler wird der Eingriff bereits im Neugeborenenalter durchgeführt. Zu den angeborenen Herzfehlern, die in der Regel bereits im Neugeborenenalter eine chirurgische Therapie erfordern, gehört unter anderen die Transposition der großen Arterien (TGA) (7). Die TGA ist nach der Fallot'schen Tetralogie der zweithäufigste zyanotische Herzfehler (8). Die Aorta entspringt in diesem Fall aus dem rechten und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel. Körper- und Systemkreislauf sind nicht in Serie, sondern parallelgeschaltet. Nur wenn ein Vorhofseptumdefekt eine ausreichende

Durchmischung zwischen sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut gewährleistet, ist ein Überleben möglich (9). Unbehandelt versterben fast ein Drittel der Kinder mit TGA vor Beginn der zweiten Lebenswoche, die Hälfte der Kinder überlebt den ersten Lebensmonat nicht und ca. 90% versterben vor dem ersten Geburtstag (10). Die arterielle Switch-Operation ermöglicht eine anatomische Korrektur des Herzfehlers. Hierbei werden die großen Arterien mit ihren vertauschten Ursprungsorten umgesetzt, sodass nun die Aorta aus dem linken Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem rechten Ventrikel entspringt. Hierfür müssen auch die Koronararterien herausgetrennt und in die neue Aorta eingepflanzt werden (9). Die operative Sterblichkeit innerhalb des ersten postoperativen Monats ist mit unter 2% gering (11).

Auch AHF mit vom Ductus arteriosus abhängiger Durchblutung der Lunge (z.B. Pulmonalatresie) oder vom Ductus arteriosus abhängiger Durchblutung des Körperkreislaufes (z.B. unterbrochener Aortenbogen) benötigen in der Regel einen operativen Eingriff im Neugeborenenalter. Gleiches gilt für einen Großteil der Patienten mit univentrikulären Herzfehlern (12–15). Die Gruppe der univentrikulären Herzfehler macht nur einen kleinen Anteil an der Gesamtheit aller angeborener Herzfehler aus. Unter den univentrikulären Herzfehlern werden Vitien zusammengefasst, bei denen nur eine funktionsfähige Herzkammer vorhanden ist oder bei denen eine komplexe intrakardiale Anatomie eine biventrikuläre Korrekturoperation verhindert. Für Patienten mit univentrikulären Herzfehlern steht daher nur ein palliatives Behandlungskonzept zur Verfügung. Ziel der chirurgischen Behandlung, die in der Regel in mehreren aufeinanderfolgenden Operationsschritten vollzogen wird, ist die Trennung von Lungen- und Systemkreislauf mit Hilfe einer Fontanzirkulation (16, 17).

Zur Gruppe der univentrikulären Herzfehler gehört auch das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS). Beim HLHS handelt es sich um eine komplexe Fehlbildung mit Hypoplasie der Mitralklappe, des linken Ventrikels, der Aortenklappe und der Aorta ascendens. Die unterentwickelte linke Herzkammer ist nicht in der Lage, eine ausreichende Systemperfusion zu gewährleisten. Diese erfolgt daher parallel zum Lungenkreislauf über den rechten Ventrikel. Das Offenbleiben des Ductus arteriosus Botalli ist postnatal essentiell (12). Unbehandelt versterben ca. 80% der Kinder mit HLHS innerhalb der ersten Lebenswoche (18, 19).

Die Norwood-Operation ist der erste Operationsschritt für Kinder mit HLHS und gehört zu den komplexesten Operationen im Neugeborenenalter. Hierbei wird aus dem Stamm der Pulmonalarterie, dem hypoplastischen Aortenbogen und Patchmaterial eine „Neo-Aorta“ konstruiert. Zur Perfusion der Pulmonalarterien wird in der Regel ein modifizierter Blalock-Taussig-Shunt zwischen dem Truncus brachiocephalicus und den Pulmonalarterien angelegt (20, 21). Die Frühsterblichkeit liegt bei ca. 15%, wobei von erfahrenen Zentren auch Sterblichkeitsraten von unter 10% berichtet wurden (22, 23).

Bei Kindern mit HLHS und anderen univentrikulären Herzfehlern erfolgt als weiterer Schritt der chirurgischen Palliation im Alter von 4 bis 6 Monaten in der Regel die Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose (12, 17). Hierbei wird die V. cava superior durchtrennt und mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert. Blut aus dem Kopf und der oberen Extremität fließt nun passiv in die Lunge. Das sauerstoffreiche Blut aus der Lunge mischt sich im Systemventrikel mit dem sauerstoffarmen Blut aus der V. cava inferior und gelangt dann in den Körperkreislauf. Es besteht weiterhin eine Zyanose (12).

Zu den AHF, die jenseits des Neugeborenenalters operiert werden können, gehören unter anderem Ventrikelseptumdefekte (VSD) und die Fallot'sche Tetralogie (24, 25, 26). Die Fallot'sche Tetralogie ist der häufigste zyanotische AHF. Der Grad der Zyanose ist dabei von der Ausprägung der Pulmonalstenose abhängig. Die chirurgische Korrektur wird nach Möglichkeit jenseits des Neugeborenenalters durchgeführt. Bei Kindern mit stark eingeschränkter Lungendurchblutung sind ggf. im Vorfeld palliative Voroperationen, wie die Anlage eines aortopulmonalen Shunts erforderlich (26). Bei dem VSD entwickelt sich je nach Defektgröße im Säuglingsalter eine zunehmende Herzinsuffizienz. Unbehandelt kann die vermehrte Lungendurchblutung zu einer fixierten pulmonalen Hypertension führen, sodass bei großen Defekten eine Korrektur im Säuglingsalter indiziert ist (24, 27).

## **1.2 Herausforderungen der Kinderherzchirurgie in der Vergangenheit**

Einer der ersten großen Durchbrüche in der Kinderherzchirurgie gelang im Jahr 1938 Gross und Hubard im Children's Hospital in Boston. Sie führten die erste Ligatur eines persistierenden Ductus arteriosus durch (28). Durch Crafoord und Nylin wurde 1944 in Stockholm erstmalig eine Aortenisthmusstenose erfolgreich reseziert (28). Im selben Jahr wurde durch Blalock und Taussig eine Verbindung zwischen der A. subclavia und den Pulmonalarterien hergestellt. Diese sogenannte Blalock-Taussig-Anastomose ermöglichte erstmals eine palliative Behandlung von Kindern mit Fallot'scher Tetralogie (28, 29). Bei diesen ersten Eingriffen handelte es sich um Operationen außerhalb des Herzens.

Eine Stilllegung des Herzens zur intrakardialen Korrektur war möglich, nachdem die Hypothermie zur Neuroprotektion erforscht wurde und hierdurch eine Verlängerung der akzeptablen Ischämiezeit durch den Kreislaufstillstand erreicht werden konnte. Im September 1952 verschlossen Lewis und Kollegen ein Vorhofseptumdefekt unter Anwendung moderater Hypothermie (28). Gibbon gelang 1953 der erfolgreiche Einsatz einer Herzlungenmaschine (HLM) zum Verschluss eines Vorhofseptumdefekts. In den 1950er und 1960er Jahren wurden Korrekturoperationen erst in einem Alter von 5 bis 7 Jahren durchgeführt, da man Operationen am offenen Herzen eines Säuglings als zu risikoreich einstufte. Mit Beginn der 1970er Jahre gewann die Primärkorrektur im Säuglingsalter zunehmend an Bedeutung (28). Hierzu zählte auch die Erstbeschreibung der arteriellen Switch-



Operation im Jahr 1975 (30). Die Behandlung von univentrikulären angeborenen Herzfehlern wurde durch die Einführung der Fontan-Operation im Jahr 1971 wesentlich beeinflusst (31). Mit Einführung der Norwood-Operation für Patienten mit HLHS war im Jahr 1980 erstmals eine chirurgische Behandlung eines zuvor letalen Herzfehlers möglich (32).

Mit Weiterentwicklung der Bypassstechnik, der Operationsverfahren und der perioperativen intensivmedizinischen Versorgung konnte die Sterblichkeit nach herzchirurgischen Eingriffen im Kindesalter deutlich gesenkt werden (4). Die Erfolge in der Behandlung der AHF umfassten dabei auch komplexe Herzfehler wie das Hypoplastische Linksherzsyndrom und andere univentrikuläre Herzfehler oder die Transposition der großen Arterien (33–36).

### **1.3 Neuropsychologische Entwicklungsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern**

Bereits in den 1970er Jahren wurden Bedenken bezüglich neurologischer Folgeschäden nach operativer Korrektur angeborener Herzfehler geäußert. Hierzu zählten akute postoperative Ereignisse wie Krampfanfälle und langfristige Auffälligkeiten wie Zerebralpareesen, mentale Retardierung oder Entwicklungsverzögerungen (37–39). Bemühungen zur Verbesserung der neurologischen Ergebnisse beinhalteten den Verzicht auf längere Phasen von Kreislaufstillstand und die Optimierung der Bypassverfahren (40, 41). So wurde für die Norwood-Operation im Jahr 1996 die Technik der selektiven Kopfperfusion beschrieben, um eine zerebrale Ischämie im Zuge der Aortenbogenrekonstruktion zu vermeiden (42).

Schwere neurologische Defizite, wie Zerebralpareesen oder eine schwere mentale Entwicklungsstörung, sind in aktuellen Studien selten. Jedoch ist das Risiko für das Auftreten von Entwicklungsdefiziten bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern weiterhin erhöht (43–50). Um Kindern mit AHF eine normale Entwicklung in optimaler Weise zu gewährleisten, sind die Identifikation und Vermeidung von potentiellen Risikofaktoren für Defizite in der neurokognitiven Entwicklung ein wichtiger Fokus der gegenwertigen Forschung im Bereich der Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie (4, 51). Entwicklungsauffälligkeiten betreffen bis zu 50% aller Kinder mit AHF (41, 52–55). Die Häufigkeit und der Grad der Ausprägung neurokognitiver Defizite variiert je nach Grunde liegendem angeborenem Herzfehler (51). Insbesondere Kinder mit genetischen Syndromen oder Aberrationen haben ein sehr hohes Risiko für neurokognitive Auffälligkeiten. Darüber hinaus haben univentrikuläre Herzfehler wie das HLHS und komplexe biventrikuläre Herzfehler wie die TGA ein hohes Risiko für Entwicklungsauffälligkeiten (51).

Für das HLHS wurden neben Einschränkungen in der mentalen Entwicklung, Auffälligkeiten in den Bereichen Psychomotorik und Visomotorik beschrieben. Darüber hinaus können sprachliche Kompetenzen oder auch die Feinmotorik Auffälligkeiten aufweisen (45–47, 56). Bei Kindern mit TGA

werden ähnliche neurokognitive Defizite wie bei Patienten mit HLHS beschrieben. Allerdings ist der Grad der Ausprägung dieser Einschränkungen tendenziell geringer (55–58). Defizite in speziellen Bereichen der kognitiven Entwicklung wurden auch bei weniger komplexen Herzfehlern wie der Fallot’schen Tetralogie oder bei Patienten mit VSD beschrieben. Die intellektuellen Fähigkeiten sind bei diesen Kindern in der Regel unbeeinträchtigt (48–50). Beispielsweise wurden aber sensomotorische und sprachliche Probleme bei Patienten mit Fallot’scher Tetralogie und visomotorische Einschränkungen bei Patienten mit VSD beschrieben (48, 49).

<b>Tab. 1: Potentielle Risikofaktoren für neurologische Defizite bei Kindern mit AHF nach Herzlungenmaschinen-OP</b>	
patientenspezifisch	perioperative (modifizierbare) Faktoren
Art des AHF (51, 59) genetische Syndrome (45, 60–63) APOE2-Allel (61, 64) männliches Geschlecht (60) extrakardiale Anomalie (60) niedriger sozioökonomischer Status (65) geringes mütterliches Bildungsniveau (60) niedriges Gestationsalter (45, 59, 66) geringes Geburtsgewicht (60, 61) geringer Kopfumfang bei Geburt (59, 66)	<b><i>hämodynamische Instabilität (55)</i></b> niedrige ScO <sub>2</sub> (47, 55, 58, 66, 67) niedrige SaO <sub>2</sub> (47) große ΔsacO <sub>2</sub> (47) niedriger pCO <sub>2</sub> nach 12h (59) Infarkte (47) ECMO/ventrikelunterstützende Systeme (68) (metabolische) Azidose (55, 58, 59)  <b><i>operationsassoziiert</i></b> geringes Alter bei OP (47, 67) geringes Gewicht bei OP (47) lange Bypasszeit (47, 55, 62, 63, 68) lange Stillstandzeit (47, 63) Dosis volatiler Anästhetika (69)  <b><i>neurologische Auffälligkeiten (57)</i></b> cMRT-Auffälligkeiten (58, 69) Krampfanfälle, EEG-Auffälligkeiten (57, 59)  <b><i>komplexer Verlauf</i></b> kardiochirurgische Folgeeingriffe (59, 61, 63) langer Intensivstations- u. Gesamtkrankenhausaufenthalt (59, 61, 62, 66, 68, 69) Intubationsdauer- u. Zeitpunkt (45)  <b><i>Biomarker</i></b> erhöhte S100B-Werte 48h nach OP (59, 70) erhöhtes Laktat (59)
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; cMRT: zerebrale Magnetresonanztomografie; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; APOE2: Apolipoprotein E2	

Neben der Art des AHF werden eine Reihe von weiteren potentiellen Risikofaktoren diskutiert, die das Auftreten von neurokognitiven Einschränkungen beeinflussen können. Hierzu gehören nicht modifizierbare patientenspezifische Faktoren wie z.B. das Vorliegen eines genetischen Syndroms oder extrakardiale Fehlbildungen, das Geschlecht oder der sozioökonomische Status (45, 51, 59–63, 65).

Modifizierbare Faktoren vereinen eine Vielzahl von Variablen, die im Zusammenhang mit der Operation (z.B. Bypassmanagement) oder der prä- und postoperativen Versorgung (z.B. Hypoxie, Hypotension) stehen (47, 55, 58, 66, 67, 71–73) (Tab. 1).

#### **1.4 Hypoxisch-ischämische zerebrale Zellschädigung - ein potentieller Risikofaktor für neurokognitive Defizite**

Eine mögliche Ursache für neurokognitive Defizite bei Kindern mit AHF ist eine unzureichende perioperative zerebrale Sauerstoffversorgung im Sinne einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung (74). Hypoxisch-ischämische Läsionen, insbesondere der weißen Substanz, zeigten sich in mehreren Studien, die zerebrale MRT-Untersuchungen bei Neugeborenen und Säuglingen durchführten (75–84). Ein besonders hohes Risiko scheinen Neugeborene mit AHF zu haben, bei denen sich auch bereits präoperativ Schädigungen der weißen Substanz feststellen lassen (78). Für Neugeborene mit univentrikulären Vitien zeigte sich in vorausgehenden Arbeiten bereits präoperativ eine gestörte zerebrale Perfusion, wobei sich auch bei Neugeborenen mit TGA eine vergleichbare Rate an präoperativen MRT-Auffälligkeiten fand (78, 79, 83, 84). Postoperativ kommt es häufig zu neuen Läsionen oder zu einer Progredienz bestehender Veränderungen. In einer Studie aus dem Jahr 2005 hatten 23% der Neugeborenen mit HLHS bereits vor der Norwood-Operation Auffälligkeiten in der zerebralen MRT. Postoperative MRT-Aufnahmen waren bei 73% der Patienten verändert und zeigten insbesondere periventrikuläre Marklagerschäden und fokal-ischämische Läsionen (75). Auch in aktuelleren Untersuchungen, wie in der Arbeit von Lynch und Kollegen aus dem Jahr 2014, fanden sich in ungefähr der Hälfte der HLHS-Patienten nach der Norwood-Operation neue oder progrediente Schäden der weißen Substanz (77). In weiteren Studien, die sowohl univentrikuläre Herzfehler als auch Neugeborene nach biventrikulärer Korrektur untersuchten, traten periventrikuläre Marklagerschäden als Korrelat einer hypoxisch-ischämischen Schädigung nach Operationen im Neugeborenenalter ebenfalls mit einer Häufigkeit von bis zu über 50% auf (76, 80, 81, 85). Kinder, die jenseits der Neugeborenenphase operiert wurden, hatten mit 4% ein deutlich geringeres Risiko (76).

Neben dem Nachweis zerebraler Ischämien in der MRT ermöglicht die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) eine kontinuierliche und nicht invasive Überwachung der zerebralen Gewebeoxygenierung und wird häufig zur perioperativen Überwachung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern eingesetzt (86). Nach Operationen mit Einsatz der Herzlungenmaschine lässt sich im frühen postoperativen Verlauf bei vielen Patienten ein Abfall der zerebralen Gewebeoxygenierung beobachten. Einen besonderen Stellenwert scheinen hierbei Operationen zu haben, die in tiefer Hypothermie durchgeführt werden, wie z.B. die Norwood-Operation oder die arterielle Switch-Operation (87–89). Eine niedrigere

zerebrale Gewebeoxygenierung wurde aber auch bei bis zu 80% der Patienten nach Eingriffen mit konventionellem kardiopulmonalem Bypass beobachtet (90).

Ein unterer Grenzwert der zerebralen Gewebesättigung oder eine kritische Dauer einer erniedrigten zerebralen Gewebesättigung, die zu irreversiblen Schädigungen führt, sind bisher nicht bekannt. Eine tierexperimentelle Studie hat einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten zerebralen Gewebesättigung und erhöhten zerebralen Laktatwerten sowie erniedrigten ATP-Spiegeln zeigen können (91). Zusätzlich sind bei niedrigen zerebralen NIRS-Werten funktionelle Veränderungen, wie z.B. pathologische Muster im amplitudenintegrierten EEG, darstellbar (91). Diese und eine weitere tierexperimentelle Studie weisen auf einen kritischen Sättigungsbereich zwischen 35-45% (für eine Dauer von 2-3 Stunden) hin, deren unterschreiten zu laborchemischen oder funktionellen Veränderungen führt (91, 92). Niedrige postoperative NIRS-Werte waren bei HLHS Patienten sowohl mit Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie als auch mit dem neurokognitiven Outcome assoziiert (47, 75). In einer weiteren Studie konnte bei Patienten, die auf Grund verschiedenster angeborener Herzfehler innerhalb des ersten Lebensjahres operiert wurden, ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Auffälligkeiten in Teilbereichen der kognitiven Entwicklung und einem intraoperativen Abfall der zerebralen NIRS-Werte oder niedrigeren postoperativen zerebralen NIRS-Werten gezeigt werden (67).

### **1.5 Konzept der Biomarker**

Eine zerebrale Hypoxämie im Rahmen von Herzoperationen von Neugeborenen und Säuglingen schnell und zuverlässig zu diagnostizieren ist eine große Herausforderung, da diese oft subklinisch ohne oder mit nur unspezifischen Symptomen einhergehen (93). Neurologische Entwicklungstests sind in aller Regel erst für Kinder jenseits des ersten Lebensjahres ausgelegt und liefern nicht zwangsläufig konkrete Hinweise auf die zugrundeliegende Ursache eines Entwicklungsdefizits (4). Der zeitnahe Nachweis von Ischämien mittels MRT in der frühen postoperativen Phase ist aufwendig, sodass andere Parameter zum Nachweis bzw. Ausschluss einer zerebralen Schädigung wünschenswert sind (94). Es sind mehrere potentiell geeignete Biomarker einer neuronalen Zellschädigung bekannt, die im peripheren Blut nachweisbar sind und die im Rahmen primär zerebraler Schädigungen, wie z.B. nach Schlaganfall oder Hirnblutungen, aber auch nach kardiochirurgischen Eingriffen evaluiert wurden (59, 70, 95–113). Zu ihnen gehören das Protein S100B und das Saure Gliafaserprotein (GFAP). Der Stellenwert dieser Biomarker für die Erkennung zerebraler Zellschäden und deren prognostische Relevanz bezüglich der kognitiven Entwicklung im Rahmen von Herzoperationen unter Einsatz der HLM bei Neugeborenen und Säuglingen ist jedoch noch weitestgehend unklar.

### ***Protein S100B***

Das Protein S100B gehört zu einer Gruppe calciumbindender Proteine und wird auf dem Chromosom 21 (1q21) codiert (114). Es ist ein dimeres Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 10kDa (114). Die Funktionen des Proteins sind noch nicht vollständig verstanden, beinhalten aber mit großer Wahrscheinlichkeit Aufgaben im Bereich des Zellwachstums und der Zellproliferation. Je nach Konzentration kann S100B neuroprotektiv oder zellschädigend wirken (100, 115–117). Im Gehirn wird S100B überwiegend von Astrozyten, aber im geringeren Umfang auch von weiteren zerebralen Zellarten exprimiert (118). Das Protein S100 existiert im zentralen Nervensystem (ZNS) in mehreren Unterformen (Isoformen  $\alpha\beta$  und  $\beta\beta$ ) (119). Das S100B besteht aus 2 Beta-Untereinheiten (=S100B). Die gängigen Immunoassays weisen in der Regel die Beta-Untereinheit nach und damit mehr als eine Unterform des S100-Proteins. Die Beta-Untereinheit gilt als spezifisch für das Gehirn (120). Auch außerhalb des ZNS wird S100B exprimiert, so zum Beispiel in Melanozyten und Adipozyten (121, 122). Ist die Integrität der Bluthirnschranke herabgesetzt, wie dies auf Grund einer zerebralen Zellschädigung der Fall sein kann, ist ein Nachweis des Proteins S100B im Serum möglich (123, 124). S100B als potentieller Biomarker für eine zerebrale Zellschädigung wurde sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen mit Herzlungenmaschine untersucht. Bei Erwachsenen beobachtete man in der frühen postoperativen Phase bei nahezu allen Patienten erhöhte S100B-Serumwerte (95). Im Gegensatz zu frühpostoperativen Werten waren erhöhte S100B-Werte, die mit mehreren Stunden Abstand zur Operation bestimmt wurden, beispielsweise mit dem Ausmaß einer zerebralen Infarzierung und einer verminderten Gedächtnisleistung assoziiert (96, 97). Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern wurden die höchsten Serumkonzentrationen ebenfalls direkt nach der Operation gemessen (70, 98, 99). In einer Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem verzögerten Anstieg postoperativer S100B-Werte und neurologischen Auffälligkeiten nachgewiesen werden (70). Ebenso zeigte sich in der Studie von Gunn und Kollegen ein Zusammenhang zwischen kognitiven Fertigkeiten nach Operationen im Säuglingsalter und S100B-Konzentrationen 48 Stunden nach Operation (59).

### ***Saures Gliafaserprotein***

Das Saure Gliafaserprotein (GFAP) ist als Intermediärfilament ein Strukturprotein von Astrozyten. Die Molekularmasse beträgt ca. 50kDa (125). Wie auch im Falle des S100B-Proteins, ist die Rolle des GFAP noch nicht vollständig bekannt. Zu seinen möglichen Funktionen gehören die Proliferation von Astrozyten, die Aufrechterhaltung der Integrität der Bluthirnschranke sowie die Involvierung in Reparaturmechanismen nach neuronaler Zellschädigung (126). Die Expression des Proteins wird zum Beispiel im Rahmen einer reaktiven Astroglie hochreguliert (127). Trotz der hohen Spezifität des

GFAP für das ZNS wurden auch Quellen im peripheren Nervensystem und anderen Geweben wie u.a. in Myoepithelzellen und Chondrozyten, Fibroblasten und Lymphozyten gefunden (128–130). Allerdings scheint sich das GFAP des ZNS strukturell von den Unterformen außerhalb des ZNS zu unterscheiden. Nachweismethoden mit spezifisch für die GFAP-Variante des ZNS ausgelegten Antikörpern stehen zur Verfügung (129–131). Wird eine Nachweismethode mit Spezifität für die Unterform des GFAP des ZNS verwendet, sind Beeinflussungen der GFAP-Serumkonzentrationen durch extrazerebrale Quellen eher nicht zu erwarten (125, 129).

Bei Erwachsenen waren erhöhte GFAP-Werte in mehreren Studien mit dem neurologischen Outcome nach Schlaganfall, kardiopulmonaler Reanimation und traumatischen Hirnschädigungen assoziiert (100–102, 132–135). Ein Zusammenhang zwischen erhöhten GFAP-Werten und akuter Hirnschädigung konnte zudem bei pädiatrischen Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung nachgewiesen werden (103). Weitere Hinweise auf die mögliche Eignung als Biomarker für eine zerebrale Zellschädigung ergeben sich aus Studien aus dem Bereich der Neonatologie. In einer Studie mit asphyktischen Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie waren GFAP-Werte im Vergleich zu gesunden Neugeborenen signifikant erhöht (104). In der Gruppe der asphyktischen Neugeborenen zeigte sich zudem ein Unterschied zwischen Patienten mit auffälligem MRT-Befund und denen mit unauffälligem Befund (104). In einer weiteren Studie, die die neurologische Entwicklung von asphyktischen Neugeborenen untersuchte, bestand ein Zusammenhang zwischen erhöhten GFAP-Werten und auffälligen Ergebnissen bei Evaluation der neuropsychologischen Entwicklung (113). In einer Untersuchung mit Frühgeborenen waren erhöhte GFAP-Werte in den ersten vier Lebenstagen prädiktiv für die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie (105). GFAP wurde auch in mehreren Studien bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe untersucht (106–109, 111, 112). Es fanden sich unter anderem Zusammenhänge zwischen der GFAP-Konzentration und der Bypasszeit sowie zu niedrigeren intraoperativen zerebralen Sauerstoffsättigungen (106–109). In bisher zwei Studien konnte ein Zusammenhang zwischen postoperativer GFAP-Konzentration und späterer kognitiver Entwicklung gezeigt werden (111, 112). Im Großteil der genannten Studien beschränkten sich die GFAP-Messungen auf intraoperative bzw. frühpostoperative Messungen. Zudem wurde der Zusammenhang zu prä- und postoperativer zerebraler Oxygenierung bisher nicht untersucht.

## 1.6. Fragestellung und Zielsetzung

Eine hypoxisch-ischämische Schädigung neuronaler Zellen ist eine mögliche und potentiell modifizierbare Ursache für Auffälligkeiten in der kognitiven Entwicklung nach herzchirurgischen Eingriffen bei Neugeborenen und Säuglingen (76). Methoden zur Erkennung von zerebralen Schädigungen im Rahmen der Behandlung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern sowie die Evaluation deren prognostischer Validität hinsichtlich der späteren neurokognitiven Entwicklung sind von besonderem Interesse.

Im peripheren Blut nachweisbare Biomarker einer zerebralen Zellschädigung wären von großem klinischem Nutzen. Ziel der Arbeit war es, die beiden potentiellen Biomarker für eine neuronale Zellschädigung - S100B und GFAP - nach verschiedenen herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herzlungenmaschine bei Neugeborenen und Säuglingen zu evaluieren. Beide Biomarker sind in der klinischen Routine bisher nicht etabliert, sodass durch sequentielle Bestimmung zu verschiedenen Zeitpunkten zunächst ein typisches Profil für Kinder mit AHF beschrieben werden sollte. Hierzu wurde die Serumkonzentration von S100B und GFAP präoperativ am Tag des Eingriffes sowie 0, 12, 24 und 48 Stunden nach Operation bestimmt werden.

Der Schwerpunkt der weiterführenden Untersuchung lag auf der Auswertung des Einflusses der zerebralen Gewebeoxygenierung auf die Serumkonzentrationen der beiden Biomarker. Im Speziellen sollte untersucht werden, ob erhöhte Konzentrationen der Biomarker mit einer schlechteren zerebralen Oxygenierung assoziiert sind. Hierfür wurde die perioperative zerebrale Gewebesättigung und daraus abgeleitete Parameter von Patienten mit erhöhten S100B- bzw. GFAP-Serumkonzentrationen und von Patienten mit normalen Serumkonzentrationen verglichen.

Darüber hinaus war es Ziel, weitere möglichen Einflussfaktoren auf die perioperativen Serumwerte von S100B und GFAP zu evaluieren. Von Interesse waren hier insbesondere Faktoren, die in vorausgehenden Studien mit Auffälligkeiten in der kognitiven Entwicklung oder Auffälligkeiten in zerebralen MRT-Untersuchungen im Zusammenhang standen.

In der Auswertung sollten Neugeborene und Säuglinge vergleichend gegenübergestellt werden. Diese differenzierte Betrachtung berücksichtigte somit eine mögliche altersabhängige Variabilität in der Freisetzung der Biomarker. Um den Einfluss einer fortbestehenden Zyanose auf die zerebrale Sauerstoffsättigung auszuschließen, erfolgte in der Gruppe der Säuglinge eine Subgruppenanalyse für Patienten, bei denen postoperativ keine Zyanose mehr vorlag.

## 2. Patienten und Methoden

### ***Patientenkollektiv***

Neugeborene und Säuglinge im Alter zwischen 0 und 12 Monaten, bei denen ein herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz der Herzlungenmaschine durchgeführt wurde, waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt. Bei einem Teil der Kinder wurden innerhalb des ersten Lebensjahres eine weitere Operation bzw. mehrere Operationen erforderlich. Diese Folgeeingriffe wurden ebenfalls in der Studie analysiert. Zu den Ausschlusskriterien zählten ein Operationsgewicht von weniger als 2500g sowie eine nachgewiesene oder vermutete präoperative Hirnschädigung. Patienten mit frischer oder stattgehabter Hirnblutung, einer zurückliegenden perinatalen Asphyxie mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie oder einer periventriculären Leukomalazie wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenfalls nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt waren Kinder mit genetischen Aberrationen und Syndromen, wenn diese regelhaft mit einer Beeinträchtigung der neurokognitiven Entwicklung assoziiert sind (4, 45, 60–63). Seitens der Ethikkommission der Fakultät des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel lag ein positives Votum für das Forschungsprojekt vor (A 150/14).

### ***Studienablauf***

Im Mittelpunkt stand die perioperative Bestimmung der Serumwerte der Biomarker S100B und GFAP. Für beide Parameter wurden 5 Abnahmezeitpunkte festgelegt. Die erste Bestimmung erfolgte direkt präoperativ, spätestens während der anästhesiologischen Einleitung. Es folgte eine zweite Bestimmung direkt postoperativ, zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Drei weitere Proben wurden 12, 24 sowie 48 Stunden nach der Operation entnommen. Parallel zur Bestimmung der Biomarker erfolgte eine kontinuierliche Messung der zerebralen und somatischen Gewebeoxygenierung. Diese wurde 12 Stunden vor Operation begonnen, intraoperativ fortgeführt und 48 Stunden nach der Operation beendet. In Ergänzung zu den Werten der zerebralen und somatischen Gewebeoxygenierung wurden zeitlich korrespondierende Vitalparameter, Blutgasanalysen und die Dosierung vasoaktiver Medikamente erfasst (Tab. 2).

### **2.1 Bestimmung der Biomarker**

Die Proben wurden in einer Serummonovette abgenommen und nach Abnahme direkt in das Zentrallabor des UKSH verschickt. Dort wurden die Proben zentrifugiert und das Serum auf jeweils 2 Proben aufgeteilt. Eine der Proben wurde für die spätere Bestimmung von GFAP bei -20°C eingefroren. Die andere diente der Bestimmung von S100B, die routinemäßig durch das Zentrallabor des UKSH erfolgte.



### ***Nachweisverfahren für das Protein S100B***

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen des Proteins S100B erfolgte im Zentrallabor des UKSH, Campus Kiel mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay-Technologie (Elecsys System 2010, Roche; Modular Analytics 170, Roche, Mannheim). Nähere Informationen bezüglich des S100B-Detektionsverfahren enthält der Anhang. Der Messbereich lag bei 0,005-39 µg/l, die Sensitivität betrug 0,005 µg/l. Das Essay bestimmt die Beta-Untereinheit beider Isoformen des S100-Proteins, S100A1B und S100BB.

### ***Nachweisverfahren für das Saure Gliafaserprotein (GFAP)***

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von GFAP erfolgte mittels eines kommerziell erhältlichen Enzyme-linked immunosorbent assay (Human Glial Fibrillary Acidic Protein ELISA Kit, Abbexa, Cambridge, UK). Die Analyse wurde in Kooperation mit dem Institut für Immunologie durchgeführt. Das Protokoll des Nachweisverfahrens für das GFAP befindet sich im Anhang. Die Bestimmung der Serumkonzentrationen erfolgte in Duplikaten. Der Detektionsbereich für das GFAP betrug 0,1-7 µg/l, die Sensitivität lag bei 0,01 µg/l. Proben mit einer GFAP-Konzentration unterhalb von 0,1 µg/l wurden als 0 µg/l gewertet.

### ***Festlegung von Referenzwerten für S100B und GFAP***

Für das S100B und insbesondere für das GFAP existieren keine einheitlich definierten Referenzwerte. Daher wurden für die Studie, basierend auf den präoperativen Werten beider Biomarker, Normwerte definiert. Der pathologische Bereich wurde für beide Parameter oberhalb der 75. Perzentile festgelegt. Die Differenzierung zwischen Patienten mit normwertigen und erhöhten S100B bzw. GFAP-Werten erfolgte präoperativ sowie postoperativ nach 24 und 48 Stunden.

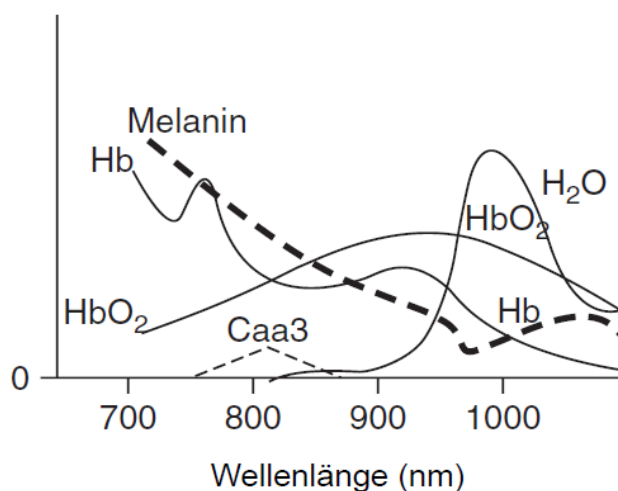
## **2.2 Überwachung der zerebralen Gewebeoxygenierung**

### ***Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie***

Die Nahinfrarotspektroskopie ermöglicht eine nicht-invasive Echtzeitmessung der regionalen Gewebeoxygenierung (86, 136). Menschliches Gewebe weist eine relativ hohe Transparenz für das Nahinfrarotlicht auf, die Eindringtiefe beträgt jedoch nur wenige Zentimeter (137, 138). Das für die Studie verwendete INVOS-System verfügt über eine lichtemittierende Quelle mit zwei definierten Wellenlängen und 2 Lichtrezeptoren, sogenannte Optoden, die das Nahinfrarotlicht nach Passage durch das Gewebe registrieren. Die Differenz in der Intensität zwischen entsendetem und registriertem Licht bietet die Basis für die Berechnung der Gewebeoxygenierung. Innerhalb des Nahinfrarotbereiches gibt es 3 wesentliche Chromophore, die an der Lichtabsorption beteiligt sind: Hämoglobin, Bilirubin und Cytochrom aa3. Für die Bestimmung der Gewebesauerstoffsättigung ist die Absorption von

Hämoglobin von besonderem Interesse. Desoxygeniertes und oxygeniertes Hämoglobin weisen unterschiedliche Absorptionsspektren auf (Abb. 2). Im Bereich einer Wellenlänge zwischen 700 und 850 nm kann oxygeniertes Hämoglobin von desoxygeniertem Hämoglobin besonders gut unterschieden werden, da ihre jeweiligen Absorptionsspektren hier besonders stark differieren (138). Das INVOS-System arbeitet mit zwei Wellenlängen, 730 nm und 810 nm (139). Bei 810 nm findet sich eine nahezu gleiche Absorption durch oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin, wohingegen die Absorption bei 730 nm durch desoxygeniertes Hämoglobin deutlich stärker ausfällt. Je größer der Anteil des desoxygenierten Hämoglobins im Gewebe ist, desto mehr Licht dieser Wellenlänge wird absorbiert. Unter Verwendung der zwei verschiedenen Wellenlängen des Infrarotspektrums und Berücksichtigung der verschiedenen Absorptionsmaxima ist somit die Berechnung des Anteils des oxygenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin möglich (138).

Da die Eindringtiefe des registrierten Lichts mit Vergrößerung des Abstands zur Lichtquelle zunimmt, kann davon ausgegangen werden, dass die Optode mit dem größeren Abstand zum Lichttransmitter primär Signale aus tieferen Gewebsschichten verarbeitet. Die Optode mit dem kleineren Abstand zur Lichtquelle registriert dagegen vornehmlich Signale aus oberflächlicheren Gewebsschichten (138, 140, 141). Unter Anwendung von Subtraktionsalgorithmen können tiefere, eher kortikale Signale von den oberflächlicheren, eher extrakortikalen Signalen unterschieden werden (138). Im Gegensatz zur Pulsoxymetrie ist kein pulsatile Blutfluss erforderlich (142), sodass die Nahinfrarotspektroskopie auch während der Phasen der extrakorporalen Zirkulation eingesetzt werden kann.



**Abb.2:** Absorptionsspektren für oxygeniertes (HbO<sub>2</sub>), desoxygeniertes Hämoglobin (Hb), Cytochromoxydase 3 (Caa3), Wasser (H<sub>2</sub>O) und Melanin, modifiziert nach (138) und mit Erlaubnis des Elsevierverlags. Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin haben bei 810 nm den gleichen Absorptionskoeffizienten.

### **Anwendung der NIRS-Technologie im Rahmen der Studie**

Zur Registrierung der zerebralen Oxygenierung wurde ein Sensor im Stirnbereich (präfrontaler Cortex) aufgeklebt. Ein zweiter Sensor befand sich in der rechten hinteren Flankenregion über der Niere und

lieferte die somatische Gewebeoxygenierung. Zur Aufzeichnung wurde der INVOS 5100 Monitor (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) verwendet. In Abhängigkeit vom Gewicht der Studienteilnehmer kamen zwei unterschiedliche Typen von Sensoren zur Anwendung. Die Aufzeichnung der NIRS-Werte wurde ungefähr 12 Stunden präoperativ begonnen, während der Operation fortgeführt und nach einer postoperativen Phase von 48 Stunden beendet. Die Aufzeichnung einzelner Werte erfolgte alle 3 Sekunden. Für die spätere Auswertung wurden Mittelwerte über 30 Sekunden gebildet.

Für die präoperative und intraoperative Phase erfolgte jeweils die Berechnung der mittleren somatischen und zerebralen Gewebeoxygenierung. Für den postoperativen Verlauf wurden zwei Mittelwerte gebildet. Neben der mittleren somatischen und zerebralen Gewebeoxygenierung der gesamten 48 Stunden, wurden zur gesonderten Betrachtung des frühen postoperativen Verlaufes die mittleren Gewebesättigungen der ersten 4 postoperativen Stunden berechnet.

Ergänzend zur Betrachtung der absoluten zerebralen NIRS-Werte wurden entsprechende Werte unterhalb von 40% als pathologisch gewertet. Dieser Grenzwert beruht auf tierexperimentellen Daten (91, 92). Durch Ermittlung der Fläche unterhalb des Grenzwertes von 40% (sog. „Area under the curve“, AUC) konnte die Dauer sowie das Ausmaß einer zerebralen Gewebesättigung von unter 40% bestimmt werden. Die AUC wurde jeweils separat für den präoperativen Verlauf, die intraoperative Phase und den postoperativen Verlauf berechnet. Darüber hinaus wurden Patienten identifiziert, die AUC40-Werte von mehr als 120 min% aufwiesen. Dies entspricht einer zerebralen Gewebesättigung von 39% von mehr als 2 Stunden oder dem Vorhandensein entsprechend niedrigerer zerebraler Sättigungswerte für einen kürzeren Zeitraum.

Die zerebrale Gewebesättigung ist ein überwiegend venöses Sättigungssignal (86). Aus der Differenz zwischen der arteriellen und der zerebralen Sauerstoffsättigung kann die zerebrale Sauerstoffausschöpfung abgeschätzt werden ( $\Delta\text{sacO}_2 = \text{SaO}_2 - \text{ScO}_2$ ). Die zerebrale Sauerstoffausschöpfung ist ein Parameter, der weitestgehend unabhängig von der arteriellen Sauerstoffsättigung sein sollte. Dies ist wichtig, da Patienten mit und ohne Zyanose eingeschlossen wurden. Für die Studie wurde die mittlere  $\Delta\text{sacO}_2$  für den präoperativen Zeitraum sowie die mittlere  $\Delta\text{sacO}_2$  der ersten 4 Stunden und die mittlere  $\Delta\text{sacO}_2$  der gesamten 48 postoperativen Stunden berechnet.

### **2.3 Erfassung weiterer Daten**

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Variablen, die im Rahmen der Studie erfasst wurden. Die Hauptdiagnose wurde in der Regel auf Basis der präoperativen Echokardiographie gestellt. In Einzelfällen flossen auch weitere diagnostische Verfahren, wie z.B. Herzkatheter oder intraoperative Befunde in die Diagnose ein. Eventuelle Begleiterkrankungen wurden ebenfalls erfasst.

Tab. 2: Übersicht erhobener Parameter		
präoperativ	intraoperativ	postoperativ
<p><b>Patientendaten</b>  kardiale Diagnose  Pränataldiagnose (ja/nein)  extrakardiale Begleiterkrankung  Gestationsalter  Geburtsmaße</p> <p><b>präoperativer Verlauf</b>  Vor-OP/Interventionen  invasive Beatmung &gt;24h  Atemunterstützung (ja/nein)  vasoaktive Medikamente (ja/nein)  Alprostadil (ja/nein)  Komplikationen (ja/nein; Art)</p> <p><b>Nahinfrarotspektroskopie</b>  ScO<sub>2</sub> (%)  SsO<sub>2</sub> (%)  ΔsacO<sub>2</sub> (%)  AUC40 ScO<sub>2</sub> (min%)  AUC40 ScO<sub>2</sub> &gt; 120 min% (ja/nein)</p> <p><b>zerebrale Biomarker</b>  S100B u. GFAP</p> <p><b>Routinemonitoring</b>  TcSaO<sub>2</sub> (%)  MAD (mmHg)</p> <p><b>Blutgasanalyse</b>  pCO<sub>2</sub> (mmHg)  pO<sub>2</sub> (mmHg)  SaO<sub>2</sub> (%)  Laktat (mmol/l)</p>	<p><b>Operationsdaten</b>  Art OP  Alter OP (Tage)  Gewicht OP (kg)  Bypasszeit (min)  Aortenklammzeit (min)  selektive Kopfperfusion (min)  induziertes Kammerflimmern (min)  niedrigste Temperatur (°C)  primärer Thoraxverschluss (ja/nein)</p> <p><b>Nahinfrarotspektroskopie</b>  ScO<sub>2</sub> (%)  SsO<sub>2</sub> (%)  AUC40 ScO<sub>2</sub> (min%)  AUC40 ScO<sub>2</sub> &gt; 120 min% (ja/nein)</p>	<p><b>Nahinfrarotspektroskopie</b>  ScO<sub>2</sub> (%)  SsO<sub>2</sub> (%)  ΔsacO<sub>2</sub> (%)  AUC40 ScO<sub>2</sub> (min%)  AUC40 ScO<sub>2</sub> &gt; 120 min% (ja/nein)</p> <p><b>zerebrale Biomarker</b>  S100B u. GFAP (0, 12, 24, 48h)</p> <p><b>Routinemonitoring</b>  TcSaO<sub>2</sub> (%)  MAD (mmHg)</p> <p><b>Blutgasanalyse</b>  pCO<sub>2</sub> (mmHg)  pO<sub>2</sub> (mmHg)<sup>j</sup>  SaO<sub>2</sub> (%)  SvO<sub>2</sub> (%)  Laktat (mmol/l)</p> <p><b>Verlauf</b>  Beatmungsdauer (h)  vasoaktive Medikamente (h)  Aufenthalt Intensivstation (Tage)  Aufenthalt Krankenhaus (Tage)  Komplikationen (ja/nein; Art)</p>
<p>ScO<sub>2</sub>: zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO<sub>2</sub>: somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO<sub>2</sub>: arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO<sub>2</sub>: „Area under the curve“ für eine zerebrale Gewebesättigung &lt;40%; SaO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; pCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; ZVD: zentralvenöser Druck; SvO<sub>2</sub>: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; TcSaO<sub>2</sub>: pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung</p>		

Daten zur Geburt wurden aus dem Vorsorgeheft („gelbes Heft“) entnommen. Zur Beurteilung des präoperativen Zustandes wurden die Notwendigkeit einer Atemunterstützung (CPAP) oder einer invasiven Beatmung (>24 Stunden), einer medikamentösen Therapie (Katecholamingabe, PDE-Hemmer, Nachlastsenkung, Alprostadil) sowie präoperative Komplikationen dokumentiert. Aus dem Herzlungenmaschinenprotokoll wurden die Bypasszeit sowie in Abhängigkeit der durchgeführten Operation weitere Zeiten (Aortenklammzeit, Flimmerzeit, Dauer der selektiven Kopfperfusion) und die niedrigste Temperatur entnommen.

Für den präoperativen Zeitraum, sofern verfügbar, und die postoperativen 48 Stunden wurden Vitalparameter inklusive invasiver Blutdruckmessungen sowie arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen aus den Patientenkurven übernommen. Von Interesse waren hier insbesondere Parameter, die sich möglicherweise auf die zerebrale Oxygenierung auswirken. Zu ihnen zählen der mittlere arterielle Blutdruck als Perfusionsdruck, der Kohlenstoffdioxidpartialdruck als zerebraler Vasodilatator und die arteriellen Sauerstoffpartialdruck- und Sauerstoffsättigungswerte als Parameter des Sauerstoffangebotes. Darüber hinaus waren Parameter, die eine global unzureichende Sauerstoffversorgung anzeigen können, wie z.B. Laktatkonzentration und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung, von Interesse. Diese Daten wurden zusammen mit zeitlich korrespondierenden NIRS-Werten für jeden Patienten erfasst. Die Dokumentation der Vitalparameter erfolgte in der Regel in stündlichen Intervallen. Arterielle Blutgasanalysen wurden am Operationstag stündlich und im weiteren Verlauf meist zweistündlich durchgeführt. Zentralvenöse Blutgasanalysen wurden in vierstündlichen Intervallen entnommen.

Für den postoperativen Verlauf wurden neben der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. dem postoperativen Aufenthalt, die Beatmungsdauer, die Dauer der Anwendung vasoaktiver Medikamente (Adrenalin, Noradrenalin, Milrinon, Phentolamin) ermittelt. Traten im postoperativen Verlauf neurologische Komplikationen (intrazerebrale Blutungen, Krampfanfälle) auf oder war eine kardiopulmonale Reanimation erforderlich, so wurden diese neben weiteren Komplikationen unter Angabe des Tages des Auftretens dokumentiert.

## **2.4 Statistische Methoden**

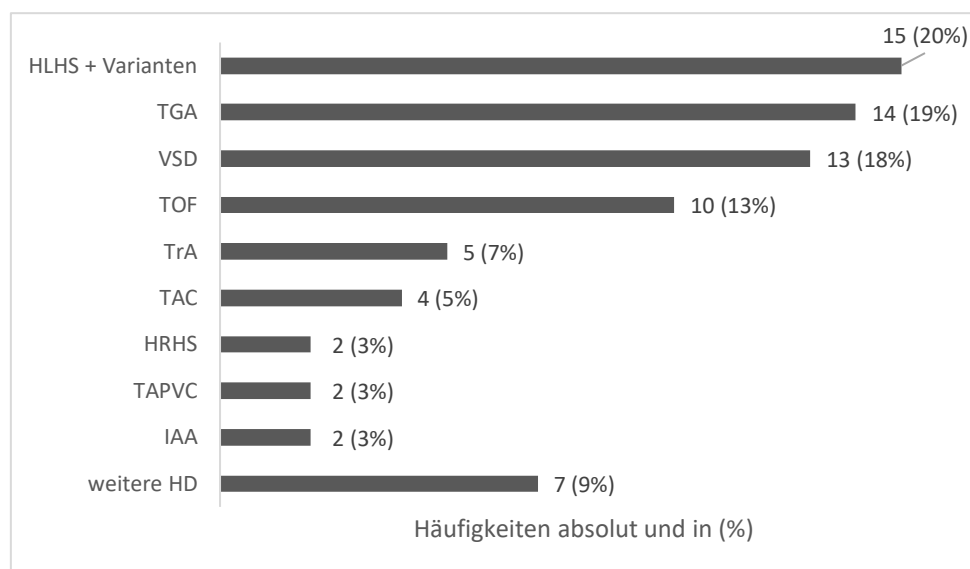
Die Datenerfassung erfolgte pseudonymisiert in einer für die Studie angelegten Datenbank (Microsoft Access, Version 2003) und die statistische Auswertung mit SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder im Fall von nicht normalverteilten Daten als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Die Darstellung kategorischer Variablen erfolgte als Anzahl und als Anteil in Prozent. Die Analyse kategorischer Variablen wurde mit dem Fischer-Exact-Test durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Bei mehr als zwei Gruppen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Für nicht normalverteilte Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test, bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Um Stärke und Richtung der linearen Beziehung zwischen zwei stetigen Variablen zu untersuchen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient für normalverteilte Daten und der Spearman-Rho Koeffizient für nicht normalverteilte Daten berechnet. Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte die Analyse verschiedener Gruppen. Im Neugeborenenalter und jenseits der Neugeborenenperiode operierte Patienten wurden zur Gruppenbeschreibung vergleichend gegenübergestellt. Der Vergleich von Patienten mit erhöhten Serumwerten für S100B bzw. GFAP und denen mit entsprechenden Serumkonzentrationen im Normalbereich erfolgte gesondert für Neugeborene und Säuglinge. Eine Subgruppenanalyse für nicht-zyanotische bzw. nach operativer Korrektur nicht mehr zyanotische Patienten wurde lediglich in der Gruppe der Säuglinge durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

In die Studie wurden 74 Patienten eingeschlossen, davon 36 Neugeborene. Der Anteil männlicher Patienten war größer als der der weiblichen (51 männliche vs. 23 weibliche Patienten). Abbildung 3 gibt einen Überblick über die kardialen Diagnosen innerhalb des Patientenkollektivs. Bei 30 Patienten (40,5%) wurde der Herzfehler bereits pränatal diagnostiziert. Der Anteil an pränatal diagnostizierten Vitien war in der Gruppe der im Neugeborenenalter operierten Patienten höher als in der Gruppe der im Säuglingsalter operierten Patienten (20/36 vs. 10/38;  $p=0,017$ ). Das mediane Gestationsalter lag bei 39,1 (37,6-40,0) Wochen, 11 Patienten waren ehemalige Frühgeborene. Extrakardiale Begleiterkrankungen lagen bei 9 (12,2%) Patienten vor (u.a. Balkenagenesie, Hypospadie, Analtresie, Asplenie, costovertebrale Dysplasie, Gallengangshyplasie).



**Abb. 3:** Kardiale Hauptdiagnosen (HD). HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; TGA: Transposition der großen Arterien; VSD: Ventrikelseptumdefekt; TOF: Fallot'sche Tetralogie; TrA: Trikuspidalatresie; TAC: Truncus arteriosus communis; HRHS: Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom; TAPVC: totale Lungenvenenfehlmündung; IAA: unterbrochener Aortenbogen; weitere HD: Aortenklappenstenose, atrioventrikulärer Septumdefekt, Bland-White-Garland-Syndrom (ALCAPA-Syndrom), Double outlet right ventricle mit Transpositionsstellung der großen Arterien, Aortenisthmusstenose mit hypoplastischem Aortenbogen, Pulmonalklappenstenose, Vorhofseptumdefekt.

#### 3.2 Präoperativer Verlauf

In der Gruppe der Neugeborenen erfolgte präoperativ mit einer Ausnahme bei allen Kindern die Gabe von Alprostadil zum Offenhalten des Duktus arteriosus. In der Gruppe der jenseits der Neugeborenenphase operierten Patienten erhielten lediglich 2 Patienten Alprostadil. Hierbei handelte

es sich um einen Patienten mit einer komplexen TGA und um ein Frühgeborenes der 32. SSW mit duktusabhängiger Perfusion der linken Pulmonalarterie und Malalignment-VSD.

Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten war präoperativ weder eine Beatmung noch eine Atemunterstützung in Form von CPAP erforderlich. Die präoperativ länger als 24 Stunden beatmeten Patienten (n=8) kamen mit Ausnahme des o.g. Patienten mit der komplexen TGA aus der Gruppe der Neugeborenen. Eine Atemunterstützung mit CPAP (n=11) erfolgte nur in der Gruppe der Neugeborenen. Eine medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen oder eine Behandlung mit Phosphodiesterasehemmern erfolgte in drei bzw. zwei Fällen aus der Gruppe der Neugeborenen. Eine präoperative Nachlastsenkung mit dem Alphablocker Phentolamin erhielten alle Patienten mit HLHS oder Varianten (n=15), drei weitere Patienten aus der Gruppe der Neugeborenen sowie ein Patient mit Double outlet right ventricle/TGA, der erst jenseits des Neugeborenenalters operiert wurde.

Präoperative Komplikationen (n=9) traten mit Ausnahme von 2 Patienten ausschließlich in der Gruppe der im Neugeborenenalter operierten Patienten auf. Hierbei handelte es sich in 5 Fällen um eine kardiorespiratorische Dekompensation, die eine Beatmung oder eine Intensivierung der Kreislauftherapie erforderte. Bei einem Patienten mit TGA kam es unter Prostaglandingabe zu einem Verschluss des Duktus arteriosus mit nachfolgender Hypoxämie, sodass die Indikation zur sofortigen arteriellen Switch-Operation gestellt wurde. In der Gruppe der Säuglinge musste ein Patient mit einem univentrikulären Herzfehler reanimiert werden, ein Säugling mit Fallot'scher Tetralogie fiel durch hypoxämische Anfälle auf.

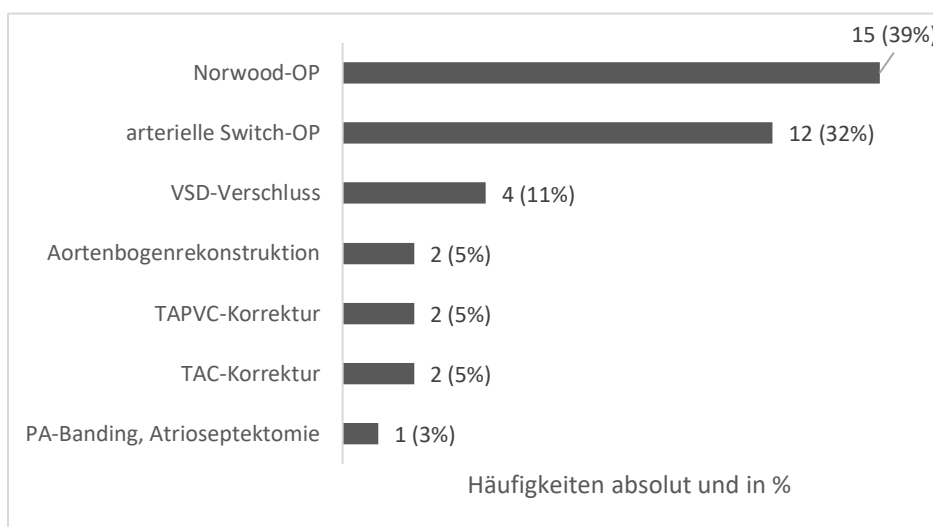
Bei 11 (14,9%) Patienten wurde vor Studieneinschluss ein interventioneller Eingriff durchgeführt. Mit 8 Fällen war die Ballonatrioseptostomie die häufigste Intervention. Darüber hinaus wurden bei jeweils einem Patienten eine Ballondilatation einer Aortenisthmusstenose bzw. der Pulmonalklappe und eine Stentimplantation in den Ductus arteriosus durchgeführt. Voroperationen erfolgten bei 13 (17,6%) Patienten und beinhalteten die Anlage eines aortopulmonalen Shunts oder eines Pulmonalarterienbandings in 6 bzw. 7 Fällen. Zwei Patienten erhielten vor Studieneinschluss nach einem Pulmonalarterienbanding mit der Norwood-Operation eine zweite Voroperation.

### **3.3 Durchgeführte Operationen, OP-Daten und postoperativer Verlauf**

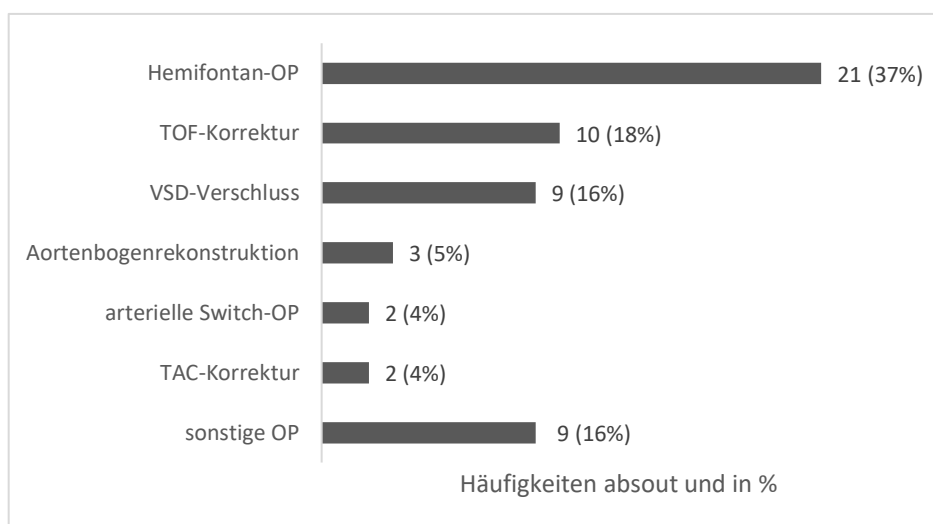
Insgesamt wurden in der Studie 94 Operationen analysiert. Davon fanden 38 Operationen im Neugeborenenalter und 56 Eingriffe jenseits der Neugeborenenphase statt. Bei 16 (21,6%) der 74 Patienten war mehr als eine Operation mit der Herzlungenmaschine innerhalb des ersten Lebensjahres erforderlich. Bei 2 Neugeborenen wurde noch innerhalb der ersten 4 Lebenswochen ein Folgeeingriff durchgeführt. Jenseits des Neugeborenenalters erhielten weitere 10 Patienten eine zweite und 4



Patienten eine dritte Herzoperation. Der häufigste Folgeeingriff war die Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose bei Patienten mit univentrikulären Herzfehlern. In der Gruppe der Neugeborenen waren die Norwood-Operation und die arterielle Switch-Operation die am häufigsten durchgeführten Eingriffe. Die vier VSD-Verschlüsse wurden bei 3 Patienten im Rahmen einer Korrektur einer Aortenisthmusstenose und bei einem Patienten nach vorausgegangener Korrektur einer Lungenvenenfehlmündung und eines Pulmonalarterien-Bandings durchgeführt (Abb. 4). In der Gruppe der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten war die Hemifontan-Operation der am häufigsten durchgeführte Eingriff, gefolgt von der Korrekturoperation bei Fallot'scher Tetralogie und VSD-Verschlüssen (Abb. 5).



**Abb. 4:** Operationen im Neugeborenenalter. VSD: Ventrikelseptumdefekt; TAPVC: Total anomalous pulmonary vein connection; TAC: Truncus arteriosus communis; PA-Banding: Pulmonalarterien-Banding.



**Abb. 5:** Operationen jenseits des Neugeborenenalters. TOF: Fallot'sche Tetralogie; VSD: Ventrikelseptumdefekt; TAC: Truncus arteriosus communis; sonstige OP: Atriumseptumdefekt-Verschluss, Korrektur atrioventrikulärer Septumdefekt, Korrektur der Lungenvenenfehlmündung, Pulmonalklappenrekonstruktion, Aortenklappenrekonstruktion, Konduitwechsel bzw. Shuntwechsel, Shuntanlage, Koronartransfer bei Bland-White-Garland-Syndrom.

Tabelle 3 zeigt operative Parameter und Daten zum postoperativen Verlauf aller Patienten und stellt Daten der Neugeborenen und der im Säuglingsalter operierten Patienten gegenüber. Wie zu erwarten, war das Operationsalter, das Operationsgewicht und die Körpergröße in der Gruppe der Neugeborenen signifikant niedriger als in der Gruppe der im Säuglingsalter operierten Patienten. Die Bypasszeit war in der Gruppe der im Neugeborenenalter operierten Patienten signifikant länger, die Aortenklemmzeit wies keinen Unterschied auf. Im Neugeborenenalter wurde die Mehrzahl der Operationen in tiefer oder moderater Hypothermie durchgeführt, die minimale Temperatur war signifikant niedriger als in der Gruppe der Säuglinge. Eine selektive Kopfperfusion wurde mit einer Ausnahme nur in der Gruppe der Neugeborenen eingesetzt, induziertes Kammerflimmern hingegen mit Ausnahme von 3 Fällen nur in der Gruppe der Säuglinge. Von insgesamt 7 provisorischen Thoraxverschlüssen erfolgten 6 nach Operationen in der Neugeborenenperiode.

Die Beatmungsdauer war bei Neugeborenen länger als bei im Säuglingsalter operierten Patienten. Nach 76 Operationen kamen Katecholamine zum Einsatz. Die Dauer einer Katecholamintherapie war in der Gruppe der Neugeborenen länger als in der Gruppe der Säuglinge. Der Phosphodiesterasehemmer Milrinon wurde nach 91 Eingriffen verwendet. Die Dauer der Anwendung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Die postoperative Verweildauer auf der Intensivstation und die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes waren für die Neugeborenen signifikant länger.

<b>Tab. 3: Operative Parameter und postoperativer Verlauf</b>							
	OP im NG-Alter (n=38)		OP im SG-Alter (n=56)		gesamt (n=94)		p-Wert
Alter OP (Tage)	5	(3-7)	128	(89-191)	77	(6-137)	<b>&lt;0,001</b>
Gewicht OP (kg)	3,42	±0,44	6,14	±1,40	5,04	±1,75	<b>&lt;0,001</b>
Größe OP (cm)	51	±3	63	±6	59	±8	<b>&lt;0,001</b>
Bypasszeit (min)	139	±37	118	±38	126	±39	<b>0,009</b>
Aortenklemmzeit (min) <sup>a</sup>	68	±30	76	±30	72	±30	0,287
induziertes Kammerflimmern (min) <sup>b</sup>	23	±17	61	±27	56	±29	n.a.
selektive Kopfperfusion (min) <sup>c</sup>	43	±12	27	±9	42	±13	n.a.
niedrigste Temperatur (°C)	22,0	±4,3	28,6	±2,6	26,0	±4,7	<b>&lt;0,001</b>
primärer Thoraxverschluss (n)	32	(84,2%)	55	(98,2%)	87	(92,6%)	<b>0,016</b>
<b>postoperativer Verlauf</b>							
Beatmungsdauer (h)	87	(61-118)	15	(4-68)	55	(9-102)	<b>&lt;0,001</b>
Dauer Anwendung Katecholamine (h)	26	(18-73)	5	(0-31)	19	(2-55)	<b>0,002</b>
Dauer Anwendung PDE-Hemmer (h)	65	(51-75)	52	(37-105)	63	(47-94)	0,528
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	11	(6-33)	5	(3-7)	6	(4-14)	<b>&lt;0,001</b>
Aufenthalt Krankenhaus (Tage)	25	(12-49)	9	(7-16)	12	(8-29)	<b>0,001</b>
<sup>a</sup> Aortenklemmung: NG (Neugeborene), n=36 und SG (Säuglinge, >28 Tage), n=33; <sup>b</sup> induziertes Kammerflimmern: NG, n=3 und SG, n=20; <sup>c</sup> selektive Kopfperfusion: NG, n=19 und SG, n=2; n.a.: nicht anwendbar							

Insgesamt traten postoperativ nach 32 (34%) Eingriffen Komplikationen auf, davon 23 innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden. Neurologische Komplikationen betrafen 2 Patienten. Eine Hirn-

blutung ersten Grades trat bei einem Kind mit HLHS nach Atrioseptektomie und Pulmonalarterien-Banding am ersten postoperativen Tag auf. Diese fiel in der Routinesonographie des Schädels auf und verlief ohne weitere klinische Symptome. Eine Patientin erlitt 10 Tage nach Hemifontan-Operation einen embolischen Medialinfarkt. Nach Norwood-Operation ereigneten sich am 35. bzw. 91. postoperativen Tag zwei Shuntverschlüsse. Eine Patientin verstarb nach frustraner Reanimation. Eine weitere Patientin mit grenzgradig hypoplastischen linksventrikulären Strukturen verstarb aufgrund einer schweren linksventrikulären Funktionsstörung am 28. Postoperativen Tag nach dem Versuch einer biventrikulären Korrektur. Weitere Komplikationen waren insbesondere transiente Rhythmusstörungen (n=15) sowie Rethorakotomien (n=5) aufgrund von Nachblutungen oder bedeutsamen Restdefekten. Bezüglich der Gesamtkomplikationen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Neugeborenen und den Säuglingen ( $p=1,000$ ). Auch hinsichtlich des Auftretens schwerer Komplikationen, das heißt neurologischer Ereignisse und Reanimationen, konnte zwischen beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p=0,323$ ).

### **3.4 Zerebrale und somatische Gewebesättigung und Routineüberwachung**

#### ***Präoperative Phase***

Tabelle 4 zeigt die zerebrale und somatische Gewebeoxygenierung sowie Parameter der Routineüberwachung und Blutgasanalysen für die 12 präoperativen Stunden. Die zerebrale Gewebeoxygenierung der Säuglinge war signifikant niedriger als die der Neugeborenen. Dagegen bestand kein Unterschied bei der somatischen Gewebeoxygenierung. Bei den Neugeborenen waren die zerebralen und somatischen Gewebesättigungen annähernd gleich hoch, wohingegen in der Gruppe der Säuglinge eine physiologische Differenz mit ungefähr 10 Prozentpunkten höheren somatischen Werten gegenüber der zerebralen Werte zu beobachten war. Die Differenz zwischen arterieller und zerebraler Gewebesauerstoffsättigung war bei den Säuglingen signifikant höher, ebenso die AUC, als Ausdruck einer zerebralen Gewebeoxygenierung von unter 40%. In der Gruppe der Neugeborenen hatte lediglich ein Patient eine längere bzw. ausgeprägtere Phase einer zerebralen Gewebesättigung unterhalb von 40% ( $AUC_{40} ScO_2 > 120 \text{ min\%}$ ), wohingegen dies in 15 Fällen der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten der Fall war ( $p=0,002$ ). Die präoperative pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung beider Gruppen war annähernd gleich hoch. Präoperative Werte aus arteriellen Blutgasanalysen waren in der Gruppe der im Säuglingsalter operierten Patienten in der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht vorhanden.

<b>Tab. 4: Präoperative zerebrale und somatische Gewebeoxygenierung sowie Routinemonitoring</b>					
	OP im NG-Alter (n=38)		OP im SG-Alter (n=56)		p-Wert
<b>Nahinfrarotspektroskopie</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	65	±10	56	±12	<b>&lt;0,001</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	65	±8	66	±10	0,502
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	25	±9	31	±10	<b>0,007</b>
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-0)	3	(0-191)	<b>0,001</b>
<b>Routinemonitoring</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	90	±5	87	±10	0,062
MAD (mmHg)	49	±4	n.a.	n.a.	n.a.
<b>Blutgasanalyse</b>					
pH	7,41	±0,03	n.a.	n.a.	n.a.
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	43	±8	n.a.	n.a.	n.a.
pO <sub>2</sub> (mmHg)	55	±23	n.a.	n.a.	n.a.
SaO <sub>2</sub> (%)	88	±8	n.a.	n.a.	n.a.
Laktat (mmol/l)	1,5	±0,5	n.a.	n.a.	n.a.
NG: Neugeborene; SG: Säuglinge (>28 Tage); ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%; TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck					

### **Intraoperative Phase**

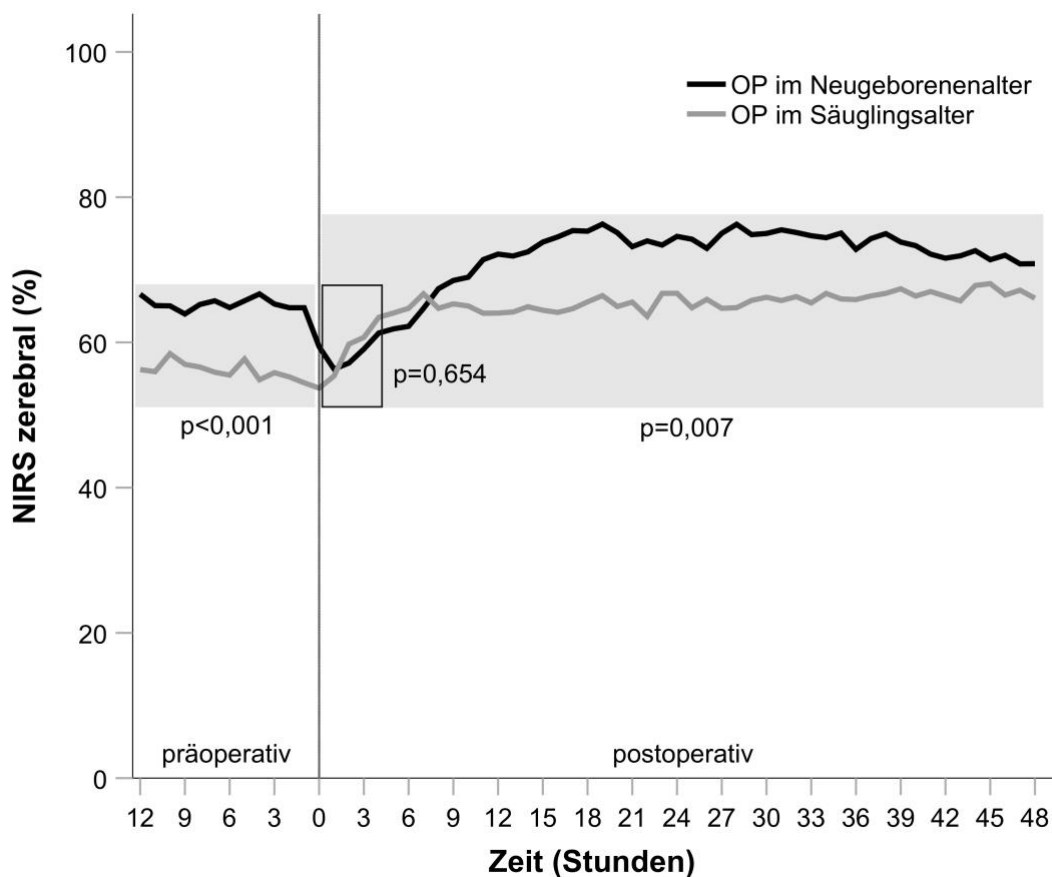
Tabelle 5 zeigt die intraoperative zerebrale sowie somatische Gewebesättigung im Vergleich zwischen Neugeborenen und Säuglingen. Wie auch präoperativ, hatten Säuglinge intraoperativ eine signifikant niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigung als auch eine signifikant größere AUC ScO<sub>2</sub> unter 40%. Ebenso wiesen im Säuglingsalter operierte Kinder häufiger längere bzw. ausgeprägtere Phasen einer ScO<sub>2</sub> unterhalb von 40% (AUC40 ScO<sub>2</sub> > 120 min% in 15 vs. 2 Fällen, p=0,006) auf. Die intraoperative somatische Gewebeoxygenierung der Säuglinge war verglichen mit den Patienten aus der Neugeborenenengruppe hingegen signifikant höher.

<b>Tab. 5: Intraoperative zerebrale und somatische Gewebeoxygenierung</b>					
	OP im NG-Alter (n=38)		OP im SG-Alter (n=56)		p-Wert
ScO <sub>2</sub> (%)	73	±9	60	±11	<b>&lt;0,001</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	78	±10	84	±8	<b>0,005</b>
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-1)	10	(0-139)	<b>0,008</b>
NG: Neugeborene; SG: Säuglinge (>28 Tage); ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%					

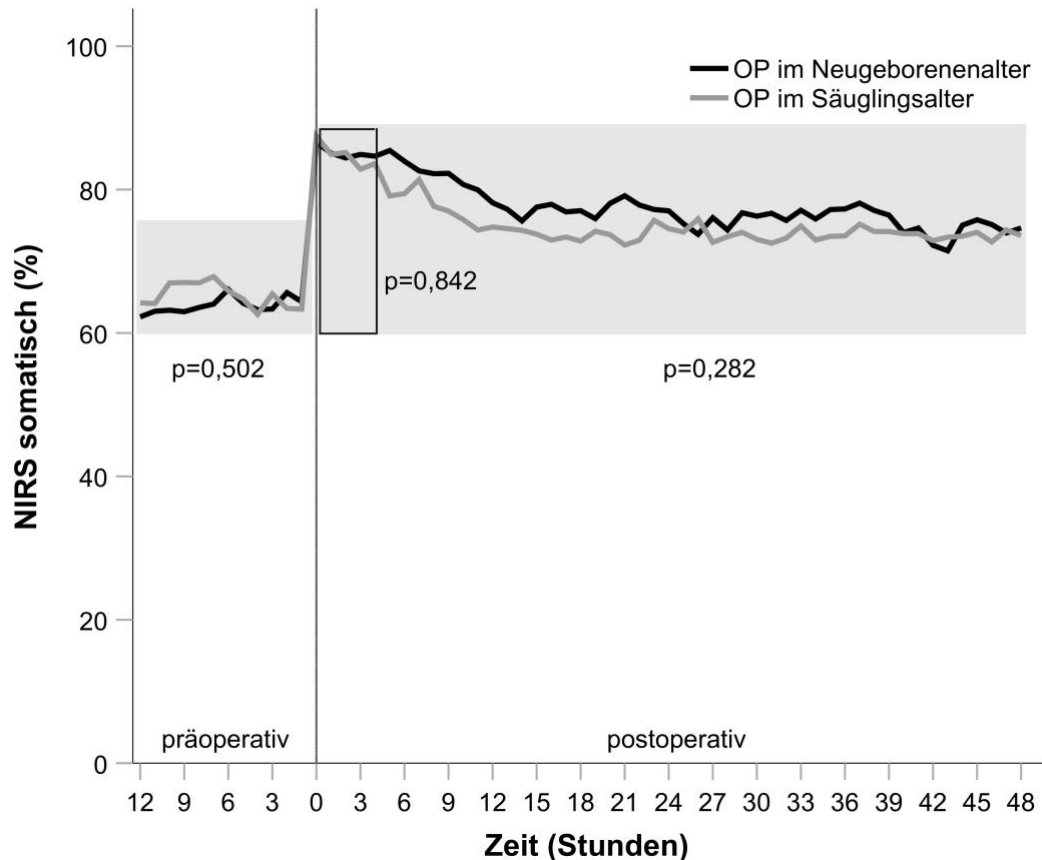
### **Postoperative Phase**

Nach Operationen im Neugeborenenalter kam es direkt postoperativ kurzfristig zu einem Absinken der zerebralen Sauerstoffsättigung um ca. 10%. Erst im Anschluss stiegen die zerebralen NIRS-Werte deutlich an und erreichten im Verlauf ein Niveau oberhalb der präoperativen Ausgangswerte.

Hingegen stieg die zerebrale Sauerstoffsättigung in der Gruppe der Patienten, die jenseits des ersten Lebensmonats operiert wurden, postoperativ ohne Verzögerung an. Nach 48 Stunden waren die zerebralen NIRS-Werte der Neugeborenen auf einem leicht höheren Niveau. Die somatische Gewebesättigung war in beiden Gruppen nach Operationsende deutlich höher als präoperativ. Bei Neugeborenen und Säuglingen kam es innerhalb der ersten 24 Stunden zu einem Absinken der somatischen Sättigungen. Das Sättigungsniveau war in beiden Gruppen vergleichbar (Abb. 6 und 7). Tabelle 6 zeigt die zerebrale und somatische Gewebesättigung sowie Daten der Routineüberwachung und ausgewählte Parameter aus arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalysen der ersten 4 postoperativen Stunden (früher postoperativer Verlauf) sowie die mittleren Werte für die gesamten 48 postoperativen Stunden.



**Abb. 6:** Prä- und postoperative zerebrale Gewebeoxygenierung bei Neugeborenen und Säuglingen. Grau unterlegte Flächen entsprechen den Gruppenvergleichen der jeweiligen Zeiträume (präoperativ, frühpoperativ - erste 4 postoperative Stunden, gesamter postoperativer Zeitraum) mit dazugehörigen p-Werten.



**Abb. 7:** Prä- und postoperative somatische Gewebeeoxygenierung bei Neugeborenen und Säuglingen. Grau unterlegte Flächen entsprechen den Gruppenvergleichen der jeweiligen Zeiträume (präoperativ, frühpostoperativ - erste 4 postoperative Stunden, gesamter postoperativer Zeitraum) mit dazugehörigen p-Werten.

Frühpostoperativ bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Neugeborenen und den Säuglingen bezüglich der zerebralen und somatischen NIRS-Werte bzw. der  $\Delta$ sc ScO<sub>2</sub>. Die mittleren zerebralen NIRS-Werte über 48 Stunden waren in der Gruppe der Neugeborenen signifikant höher als bei den im Säuglingsalter operierten Patienten. Die somatischen Werte wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Differenz zwischen arterieller und zerebraler Gewebesauerstoffsättigung war bei den Säuglingen im Mittel über 48 Stunden signifikant höher. Hinsichtlich der AUC der zerebralen Sauerstoffsättigung unterhalb von 40% war kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen festzustellen. Bei 8 der Neugeborenen und bei 13 der im Säuglingsalter operierten Kinder war die postoperative AUC<sub>40</sub> ScO<sub>2</sub> > 120 min% (p=1,000).

<b>Tab. 6: Postoperative zerebrale und somatische Gewebeoxygenierung sowie Routinemonitoring</b>					
	OP im NG-Alter (n=38)		OP im SG-Alter (n=56)		p-Wert
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte der ersten 4 postoperativen Stunden)</b>					
<b>Nahinfrarotspektroskopie</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	58	±14	60	±13	0,624
SsO <sub>2</sub> (%)	85	±13	85	±9	0,842
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	34	±11	33	±11	0,706
<b>Routinemonitoring</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	92	±7	91	±10	0,810
MAD (mmHg)	53	±6	71	±9	<0,001
ZVD (mmHg)	9	±2	12	±4	<0,001
<b>Blutgasanalyse</b>					
pH	7,39	±0,06	7,36	±0,04	0,003
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	38	±6	45	±7	<0,001
pO <sub>2</sub> (mmHg)	97	±55	101	±57	0,692
SaO <sub>2</sub> (%)	91	±8	90	±11	0,423
SvO <sub>2</sub> (%)	71	±11	59	±11	<0,001
Laktat (mmol/l)	6,2	±2,2	1,9	±0,8	<0,001
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
<b>Nahinfrarotspektroskopie</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	71	±12	65	±9	0,007
SsO <sub>2</sub> (%)	78	±11	75	±9	0,282
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	21	±8	26	±7	0,001
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	1	(0-99)	11	(0-89)	0,528
<b>Routinemonitoring</b>					
TcSaO <sub>2</sub>	91	±7	90	±10	0,673
MAD (mmHg)	49	±3	64	±6	<0,001
ZVD (mmHg)	10	±2	13	±3	<0,001
<b>Blutgasanalyse</b>					
pH	7,43	±0,03	7,38	±0,03	<0,001
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	43	±3	46	±5	0,002
pO <sub>2</sub> (mmHg)	88	±44	86	±41	0,851
SaO <sub>2</sub>	91	±8	89	±11	0,334
SvO <sub>2</sub>	73	±8	62	±8	<0,001
Laktat (mmol/l)	2,9	±0,9	1,2	±0,3	<0,001
Laktat <sub>maximal</sub> (mmol/l)	7,2	±2,2	2,8	±1,2	<0,001
NG: Neugeborene; SG: Säuglinge (>28 Tage); ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%; TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD: zentralvenöser Druck; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; SvO <sub>2</sub> : zentralvenöse Sauerstoffsättigung					

Neugeborene hatten in den ersten 4 als auch im Mittel über 48 Stunden nach der Operation signifikant höhere pH-Werte sowie signifikant niedrigere Kohlenstoffdioxidpartialdrücke (Tab. 6). Dies ist möglicherweise auf eine intensivere Beatmung in dieser Patientengruppe zurückzuführen. Im Vergleich zu den Säuglingen hatten die im Neugeborenenalter operierten Patienten sowohl frühpostoperativ als auch über den gesamten postoperativen Verlauf signifikant höhere Laktatkonzentrationen (Tab. 6). Als mögliches Zeichen einer besseren globalen Sauerstoffversorgung

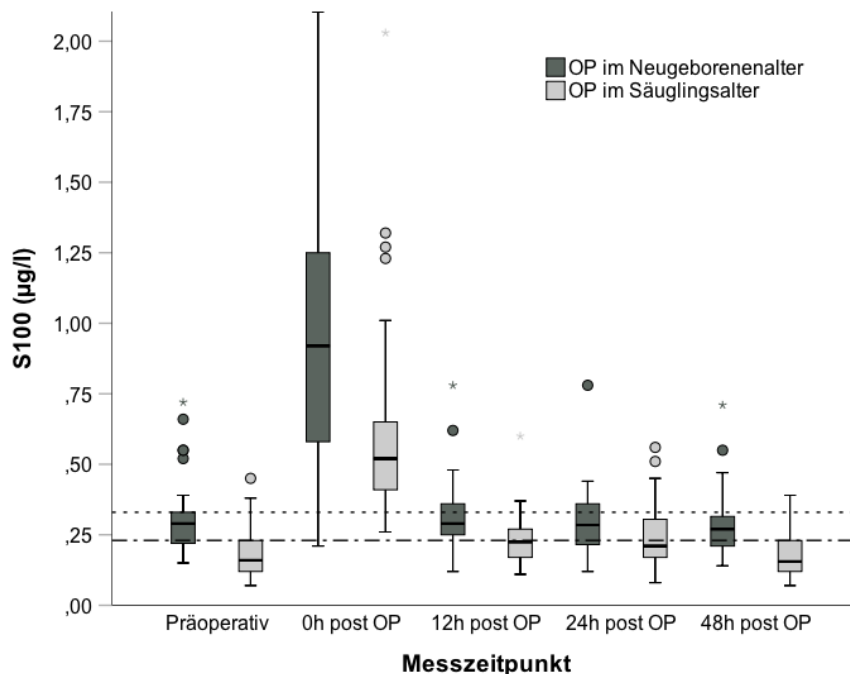
waren die zentralvenösen Sauerstoffsättigungen der Neugeborenen höher als die der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten.

### 3.5 Protein S100B

#### 3.5.1 Perioperative Konzentrationen

In Abbildung 8 und Tabelle 7 sind die mittleren S100B-Konzentrationen der Neugeborenen und Säuglinge für die 5 perioperativen Abnahmezeitpunkte dargestellt. Vor 13 Operationen (4 Neugeborene und 9 Säuglinge) konnten keine S100B-Werte erhoben werden. Postoperativ lagen bei jeweils einem Patienten der beiden Gruppen keine Werte vor. Die perioperativen Abnahmezeitpunkte und S100B-Konzentrationen sind in Abbildung 8 dargestellt. Vor 13 Operationen (4 Neugeborene und 9 Säuglinge) konnten keine S100B-Werte erhoben werden. Postoperativ lagen bei jeweils einem Patienten der beiden Gruppen keine Werte vor.

Sowohl bei den Neugeborenen als auch in der Gruppe der Säuglinge lagen die höchsten S100B-Werte direkt postoperativ vor. Die S100B-Konzentrationen fielen im Anschluss in beiden Patientengruppen wieder ab und 48 Stunden postoperativ lagen die Serumwerte wieder annähernd auf dem präoperativen Ausgangsniveau.



**Abb. 8:** Perioperative S100B-Konzentrationen bei Neugeborenen und Säuglingen. Die „Whiskers“ ober- und unterhalb der Box repräsentieren Datenpunkte, die <1,5 Boxlängen Interquartilsabstand von der Box entfernt liegen. Datenpunkte mit einem Abstand von mehr als 1,5 Boxlängen stellen Ausreißer dar (Kreise). Extreme Ausreißer (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen von der Box entfernt. Die gestrichelten Linien repräsentieren die obere Grenze des definierten Normbereiches für S100B - 0,33 µg/l für Neugeborene sowie 0,23 µg/l für Säuglinge.

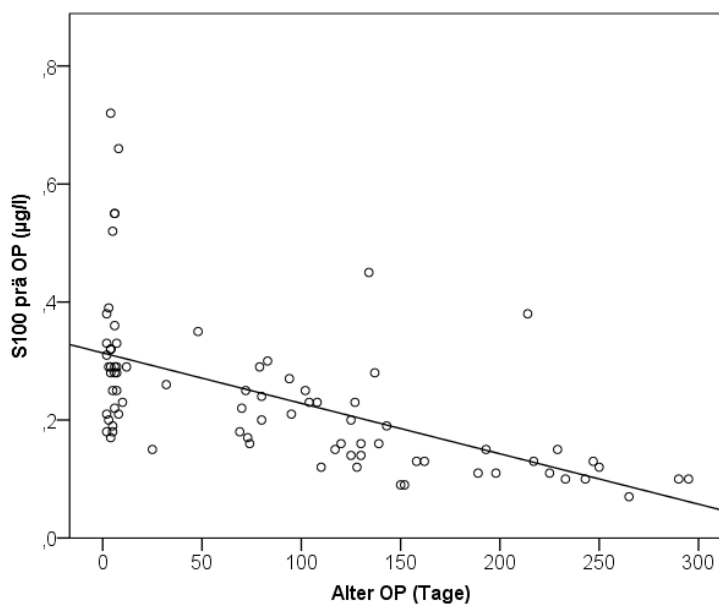


### Vergleich zwischen Neugeborenen und Säuglingen

Zu allen 5 Abnahmezeitpunkten waren die S100B-Werte der Neugeborenen verglichen mit den S100B-Konzentrationen der Säuglinge signifikant höher (Tab. 7 und Abb. 8).

	OP im NG-Alter (n=37)		OP im SG-Alter (n=55)		p-Wert
präoperativ <sup>a</sup>	0,32	±0,14	0,18	±0,08	<b>&lt;0,001</b>
0h post OP	1,12	±1,15	0,61	±0,32	<b>0,012</b>
12h post OP	0,32	±0,12	0,23	±0,09	<b>&lt;0,001</b>
24h post OP	0,30	±0,12	0,24	±0,11	<b>0,015</b>
48h post OP	0,28	±0,12	0,17	±0,07	<b>&lt;0,001</b>
NG: Neugeborenes; SG: Säugling (>28 Tage)					
<sup>a</sup> reduzierte Fallzahl: Neugeborene n=34, Säuglinge n=47					

Zwischen der Höhe der präoperativen S100B-Serumkonzentration und dem Operationsalter der Patienten bestand ein deutlicher negativer linearer Zusammenhang ( $r=-0,581$ ;  $p<0,001$ ). Je höher das Operationsalter des Patienten, desto niedriger waren die präoperativen S100B-Konzentrationen (Abb. 9).



**Abb. 9:** Präoperative S100B-Konzentrationen in Abhängigkeit von dem Operationsalter. Es zeigt sich ein negativer linearer Zusammenhang ( $r=-0,581$ ;  $p<0,001$ ) zwischen präoperativer S100B-Konzentration und dem Alter bei Bestimmung (entspricht Alter bei OP).

### Neugeborene

Tabelle 8 stellt die perioperativen S100B-Konzentrationen für die beiden häufigsten Herzfehler, univentrikuläre Vitien sowie Transposition der großen Arterien, mit denen der anderen Vitien, die im

Neugeborenenalter operiert wurden, gegenüber. Zu keinem der Abnahmezeitpunkte gab es signifikante Unterschiede zwischen den drei Subgruppen.

	univentrikulär (n=15)		TGA (n=12)		andere AHF (n=10)		p-Wert
präoperativ <sup>a</sup>	0,34	$\pm 0,16$	0,28	$\pm 0,06$	0,33	$\pm 0,16$	0,495
0h post OP	1,42	$\pm 1,66$	1,01	$\pm 0,52$	0,75	$\pm 0,32$	0,358
12h post OP	0,34	$\pm 0,14$	0,30	$\pm 0,12$	0,29	$\pm 0,10$	0,532
24h post OP	0,32	$\pm 0,14$	0,31	$\pm 0,08$	0,24	$\pm 0,10$	0,299
48h post OP	0,31	$\pm 0,13$	0,29	$\pm 0,08$	0,23	$\pm 0,13$	0,298
TGA: Transposition der großen Arterien <sup>a</sup> reduzierte Fallzahl: TGA n=11, andere AHF n=8							

Die direkt postoperativ bestimmten S100B-Konzentrationen nach Operationen im Neugeborenenalter lagen in einem relativ großen Bereich zwischen 0,41  $\mu\text{g/l}$  und 7,00  $\mu\text{g/l}$  (Abbildung 8). Die höchsten S100B-Werte fanden sich nach der Norwood-Operation und die zweithöchsten Konzentrationen nach der arteriellen Switch-Operation. Trotz der höchsten absoluten S100B-Werte nach der Norwood-Operation, bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Operationen. Es zeigte sich ein negativer linearer Zusammenhang zwischen den S100B-Werten und dem Operationsgewicht ( $r=-0,417$ ;  $p=0,010$ ). Hingegen bestand keine Assoziation zwischen den S100B-Konzentrationen und der Bypass- bzw. Aortenklammzeit. Es war ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Höhe der direkt postoperativ bestimmten S100B-Werte und den intraoperativen zerebralen und somatischen NIRS-Werten nachweisbar.

### **Säuglinge**

Tabelle 9 vergleicht die perioperativen S100B-Konzentrationen zwischen Patienten mit nicht-zyanotischen biventrikulären Vitien, zyanotischen biventrikulär korrigierbaren Vitien und univentrikulären Herzfehlern. Zu keinem der Abnahmezeitpunkte gab es signifikante Unterschiede zwischen den drei Subgruppen.

	nicht-zyanotisch BV (n=16)		zyanotisch BV (n=18)		univentrikulär (n=21)		p-Wert
präoperativ <sup>a</sup>	0,18	$\pm 0,06$	0,20	$\pm 0,08$	0,17	$\pm 0,10$	0,680
0h post OP	0,60	$\pm 0,29$	0,60	$\pm 0,25$	0,62	$\pm 0,41$	0,969
12h post OP	0,22	$\pm 0,07$	0,21	$\pm 0,06$	0,27	$\pm 0,11$	0,087
24h post OP	0,21	$\pm 0,11$	0,25	$\pm 0,12$	0,24	$\pm 0,09$	0,605
48h post OP	0,19	$\pm 0,09$	0,15	$\pm 0,05$	0,19	$\pm 0,07$	0,227
BV: biventrikulär <sup>a</sup> reduzierte Fallzahl: nicht-zyanotisch BV n=14, zyanotisch BV n=15, univentrikulär n=18							

Die direkt postoperativ bestimmten S100B-Werte der Säuglinge lagen zwischen 0,26 µg/l und 2,03 µg/l (Abbildung 8). Die S100B-Konzentrationen von zyanotischen und nicht-zyanotischen Säuglingen unterschieden sich nicht (0,61 ±0,34 µg/l vs. 0,60 ±0,29 µg/l; p=0,874). Ebenso bestand kein Unterschied zwischen den S100B-Werten bei Kindern mit univentrikulären und biventrikulären Vitien (0,62 ±0,40 µg/l vs. 0,61 ±0,27 µg/l; p=0,914).

Zwischen diesen S100B-Konzentrationen und dem Operationsalter ( $r=-0,324$ ;  $p=0,018$ ) und dem Operationsgewicht ( $r=-0,425$ ;  $p=0,001$ ) und der Dauer der extrakorporalen Zirkulation ( $r=0,407$ ;  $p=0,003$ ) bestanden jeweils schwache bis mäßige Zusammenhänge. Es fanden sich keine Korrelationen zwischen den intraoperativen NIRS-Werten und den postoperativen S100B-Konzentrationen.

### **3.5.2 Präoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren**

Die Definition von Normwerten erfolgte anhand der präoperativ erhobenen Werte. Die mediane präoperative S100B-Konzentration in der Gruppe der Neugeborenen betrug 0,29 µg/l, die 75. Perzentile lag bei 0,33 µg/l. Für Neugeborene wurden daher S100B-Konzentrationen oberhalb von 0,33 µg/l als erhöht gewertet.

In der Gruppe der Säuglinge betrug die mediane präoperative S100B-Konzentration 0,16 µg/l, die 75. Perzentile lag bei 0,23 µg/l. Entsprechend wurden bei Säuglingen S100B-Konzentrationen über 0,23 µg/l als erhöht gewertet. Die Differenzierung zwischen normwertigen und erhöhten S100B-Werten erfolgte für beide Gruppen präoperativ sowie postoperativ nach 24 bzw. 48 Stunden.

#### ***Neugeborene***

Die präoperativ erhöhten S100B-Konzentrationen fanden sich bei 4 Patienten mit HLHS bzw. anderen univentrikulären Vitien mit Linksherzobstruktion, einem Patienten mit TGA und 3 weiteren Neugeborenen mit anderen biventrikulär korrigierbaren Herzfehlern ( $p=0,299$ ). Die höchsten S100B-Konzentrationen in der Gruppe der Neugeborenen (Ausreißer und Extremwerte in Abb. 8) zeigten sich bei den 4 Patienten mit HLHS. Die S100B-Konzentrationen dieser 4 Patienten lagen zwischen 0,55 und 0,72 µg/l. Die mittlere präoperative S100B-Konzentration bei Neugeborenen mit HLHS und Varianten war im Vergleich zu den verbliebenen Patienten jedoch nicht signifikant höher (0,34 ±0,17 µg/l vs. 0,30 ±0,11 µg/l;  $p=0,344$ ).

Der Zeitpunkt der S100B-Bestimmung am Operationstag wies mit im Median 5 Tagen (4-7) bei denen mit S100B im Normbereich bzw. 6 (4-6) Tagen bei Neugeborenen mit erhöhten S100B-Werten keinen Unterschied auf ( $p=0,981$ ). Ebenso ergaben sich bezüglich der in Tabelle 10 dargestellten Parameter zur Geburt und des präoperativen Status keine signifikanten Unterschiede.

<b>Tab. 10: Präoperative S100B-Erhöhung bei Neugeborenen - präoperativer Status</b>					
	S100B im Normbereich (n=26)		S100B erhöht (n=8)		p-Wert
Pränataldiagnose	15	58%	5	63%	1,000
Gestationsalter (Wochen)	39,6	(38,2-40,2)	38,8	(37,1-39,3)	0,306
Geburtsgewicht (g)	3411	±40	3166	±45	0,153
<b>präoperativer Verlauf</b>					
Alprostadil	25	96%	8	100%	1,000
Katecholamine	1	4%	1	13%	0,421
Nachlastsenkung	12	46%	4	50%	1,000
invasive Beatmung	7	26,9%	1	12,5%	0,645
präoperative Komplikationen	3	12%	2	25%	0,570

Bei der Betrachtung der zerebralen und somatischen Gewebesättigung zeigten sich höhere zerebrale Sauerstoffsättigungen bei Patienten mit präoperativ erhöhten S100B-Werten, die somatischen Gewebesättigungen wiesen keine Unterschiede auf (Tab. 11).

<b>Tab. 11: Präoperative S100B-Erhöhung bei Neugeborenen - zerebrale und somatische Gewebeoxygenierung sowie Routinemonitoring</b>					
	S100B im Normbereich (n=26)		S100B erhöht (n=8)		p-Wert
<b>Nahinfrarotspektroskopie</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	63	±9	74	±6	<b>0,003</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	64	±8	65	±7	0,718
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	27	±9	19	±6	<b>0,020</b>
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-0)	0	(0-0)	0,394
<b>Routinemonitoring</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	90	±5	92	±3	0,286
MAD (mmHg)	49	±4	49	±3	0,878
<b>Blutgasanalyse</b>					
pH	7,41	±0,03	7,38	±0,03	<b>0,036</b>
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	42	±7	46	±12	0,264
pO <sub>2</sub> (mmHg)	51	±18	68	±31	0,076
SaO <sub>2</sub> (%)	87	±8	92	±8	0,144
Laktat (mmol/l)	1,5	±0,4	1,3	±0,4	0,334
Hb (g/dl)	15,1	±2,0	16,2	±2,0	0,180
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%; TcSaO <sub>2</sub> pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; Hb: Hämoglobin					

Ebenso bestand kein Unterschied bei der arteriellen Sauerstoffsättigung, woraus eine signifikant geringere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz in der Gruppe mit präoperativ erhöhten S100B-Werten resultierte. Zerebrale und somatische NIRS-Werte waren in der Gruppe mit präoperativ normwertigen S100B-Werten annähernd gleich, wohingegen bei Patienten mit erhöhten S100B-Werten eine pathologische Differenz zwischen zerebralen und somatischen Werten bestand. In Bezug auf die Parameter des Routinemonitorings ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede (Tab. 11).

### **Säuglinge**

In der Gruppe der im Säuglingsalter operierten Patienten entfielen 7 der 11 Fälle mit präoperativ erhöhten S100B-Serumkonzentrationen auf Kinder mit univentrikulären Herzfehlern oder auf komplexe biventrikuläre Vitien, wie einer komplexen Transposition der großen Arterien. Darüber hinaus hatten 2 Patienten mit Fallot'scher Tetralogie, ein Patient mit Truncus Arteriosus communis sowie ein Patient mit einem AV-Kanal erhöhte präoperative S100B-Werte. Die S100B-Konzentrationen bei Patienten mit erhöhten präoperativen Werten lagen zwischen 0,24 und 0,45 µg/l, die mittlere Konzentration betrug 0,31 ±0,07 µg/l. Säuglinge mit univentrikulären Herzfehlern hatten im Vergleich zur restlichen Patientengruppe keine höheren S100B-Werte (0,18 ±0,1 µg/l vs. 0,19 ±0,07 µg/l; p=0,775).

Das Alter der Säuglinge mit präoperativ erhöhten S100B-Werten betrug 83 (72-134) Tage und unterschied sich nicht signifikant von dem der Patienten mit S100B-Konzentrationen im Normbereich, das im Median bei 141 (114-221) Tagen lag (p=0,255). Bezüglich der absoluten Werte der zerebralen Gewebeoxygenierung sowie des Ausmaßes einer zerebralen Gewebeoxygenierung unter 40% (AUC40 ScO<sub>2</sub>) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Säuglingen mit präoperativen S100B-Erhöhungen und denjenigen mit Werten im Referenzbereich gefunden (Tab. 12).

<b>Tab. 12: Präoperative S100B-Erhöhung bei Säuglingen - zerebrale und somatische Gewebeoxygenierung sowie Routinemonitoring</b>					
	S100B im Normbereich (n=36)		S100B erhöht (n=11)		p-Wert
ScO <sub>2</sub> (%)	58	±12	52	±12	0,169
SsO <sub>2</sub> (%)	67	±9	63	±12	0,171
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	30	±10	35	±9	0,126
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-98)	27	(0-1110)	0,489
TcSaO <sub>2</sub> (%)	88	±9	90	±10	0,539
Hb (g/dl)	13,8	±2,8	14,4	±2,2	0,499
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%; TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; HF: Herzfrequenz; Hb: Hämoglobin					

### 3.5.3 Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren

In der Gruppe der Neugeborenen fanden sich 24 bzw. 48 Stunden postoperativ nach 15 der 37 Operationen (40,5%) noch erhöhte S100B-Konzentrationen. Bei diesen Patienten lagen die S100B-Konzentrationen zwischen 0,34 und 0,78 µg/l, der Mittelwert betrug 0,42 ±0,11 µg/l. Bei im Säuglingsalter durchgeführten Operationen konnten nach 23 der 56 Eingriffe (41,1%) postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bestimmt werden. Die S100B-Werte der betroffenen Säuglinge lagen zwischen 0,26 und 0,56 µg/l, die mittlere S100B-Konzentration betrug 0,35 ±0,08 µg/l. Die Häufigkeit, mit der postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen auftraten, wies keinen Unterschied zwischen Neugeborenen und Säuglingen auf (p=1,000).

#### **Neugeborene**

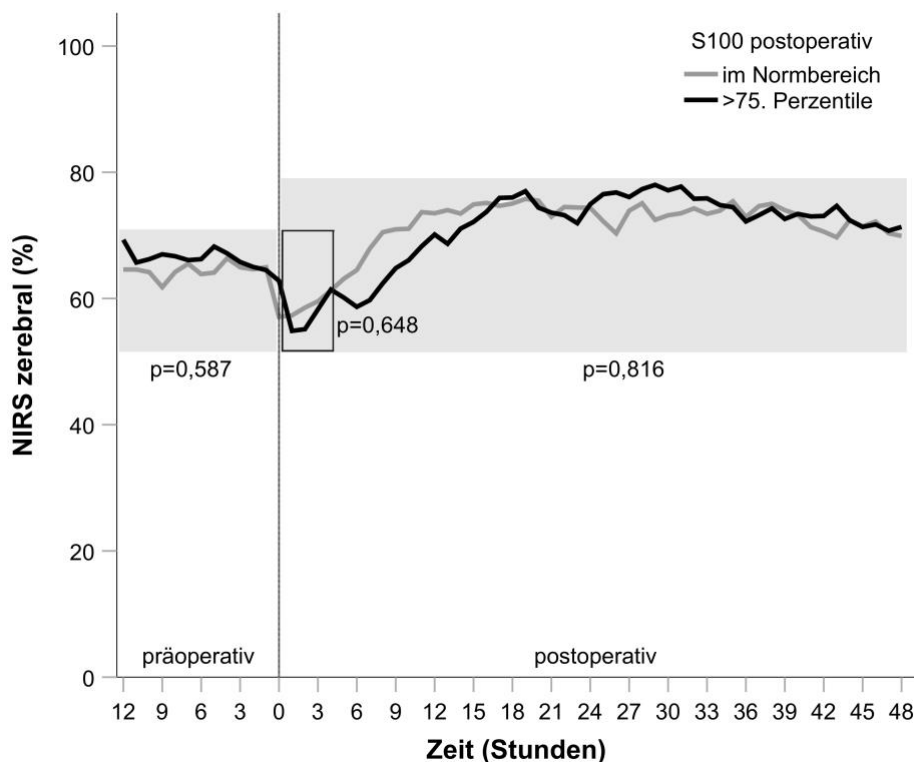
Erhöhte S100B-Werte nach 24 bzw. 48 Stunden traten in der Gruppe der Neugeborenen nach 7 von 15 Norwood-Operationen, nach 6 von 12 arteriellen Switch-Operationen sowie nach 2 von 10 anderen Eingriffen auf. Bezüglich der Häufigkeit erhöhter S100B-Konzentrationen nach diesen Eingriffen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,314). Ebenso wiesen die mittleren S100B-Konzentrationen zu diesen Zeitpunkten keinen Unterschied zwischen den 3 OP-Gruppen auf (Tab. 8). Hinsichtlich des präoperativen Status gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit erhöhten bzw. S100B-Konzentrationen im Normbereich. Gestationsalter und Geburtsgewicht waren nicht unterschiedlich, auch die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung oder einer systemischen Nachlastsenkung unterschied sich nicht. Alter, Gewicht und Größe bei OP sowie die Zeiten an der Herzlungenmaschine waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 13).

<b>Tab. 13: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Neugeborenen - operative Parameter</b>					
	S100B im Normbereich (n=22)		S100B erhöht (n=15)		p-Wert
Alter OP (Tage)	5	(3-7)	4	(2-6)	0,775
Gewicht OP (kg)	3,52	±0,46	3,28	±0,40	0,110
Größe OP (cm)	52	±3	51	±3	0,709
Bypasszeit (min)	133	±39	148	±34	0,229
Aortenklemmzeit (min) <sup>a</sup>	64	±28	71	±32	0,497
selektive Kopfperfusion (min) <sup>b</sup>	41	±10	44	±15	0,620
niedrigste Temperatur (°C)	22,8	±4,9	21,2	±3,3	0,256
<sup>a</sup> Aortenklemme n=20/15; <sup>b</sup> Kopfperfusion n= 9/9					

Tabelle 14 und Abbildung 10 zeigen Parameter der zerebralen und somatischen Oxygenierung für den präoperativen, den intraoperativen und den postoperativen Verlauf. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Neugeborenen mit erhöhten und normwertigen S100B-Werten gefunden werden.

Tab. 14: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Neugeborenen - perioperative zerebrale und somatische Gewebesättigung					
	S100B im Normbereich (n=22)		S100B erhöht (n=15)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	65	±11	66	±7	0,587
SsO <sub>2</sub> (%)	63	±9	66	±6	0,297
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	25	±10	26	±8	0,645
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-0)	0	(0-0)	0,414
<b>intraoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	72	±10	76	±7	0,234
SsO <sub>2</sub> (%)	77	±11	80	±8	0,313
AUC40 ScO <sub>2</sub>	0	(0-1)	0	(0-0)	0,377
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	59	±14	57	±15	0,648
SsO <sub>2</sub> (%)	83	±15	88	±8	0,168
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	33	±12	34	±11	0,780
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	72	±10	71	±13	0,816
SsO <sub>2</sub> (%)	78	±11	77	±12	0,894
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	20	±7	21	±9	0,661
AUC40 ScO <sub>2</sub> (%)	6	(0-69)	0	(0-177)	0,614

ScO<sub>2</sub>: zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO<sub>2</sub>: somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO<sub>2</sub>: arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO<sub>2</sub>: „Area under the curve“ für eine ScO<sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%



**Abb. 10:** Vergleich der zerebralen Gewebeoxygenierung vor und nach Operationen im Neugeborenenalter von Kindern mit S100B-Konzentrationen im Normbereich mit jenen mit S100B-Werten oberhalb der 75. Perzentile. Grau unterlegte Flächen entsprechen den Gruppenvergleichen der jeweiligen Zeiträume (präoperativ, frühpostoperativ - erste 4 postoperative Stunden, gesamter postoperativer Zeitraum) mit dazugehörigen p-Werten.

Die Daten des perioperative Routinemonitorings sind in Tabelle 15 dargestellt. Patienten mit S100B-Werten oberhalb des Referenzbereichs hatten verglichen mit Neugeborenen mit S100B-Konzentrationen im Normbereich niedrigere präoperative pO<sub>2</sub>-Werte sowie höhere frühpostoperative und maximale Laktatkonzentrationen. Es bestand ein positiver linearer Zusammenhang zwischen S100B-Werten 24 Stunden nach Operation und den frühpostoperativen Laktatkonzentrationen (r=0,444; p=0,007).

Der postoperative Verlauf der Neugeborenen mit postoperativen S100B-Erhöhungen unterschied sich in Bezug auf Beatmungsdauer, der Anwendung vasoaktiver Medikamente und der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation bzw. des gesamten Krankenhausaufenthalts nicht von denen mit S100B-Werten im Normbereich (Tabelle 16).

<b>Tab. 15: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Neugeborenen - perioperatives Routinemonitoring</b>					
	S100B im Normbereich (n=22)		S100B erhöht (n=15)		p-Wert
<b><i>präoperativer Verlauf</i></b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	89	±5	91	±4	0,249
MAD (mmHg)	48	±4	50	±3	0,074
pH	7,41	±0,04	7,41	±0,03	0,844
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	44	±10	43	±6	0,795
pO <sub>2</sub> (mmHg)	58	±27	51	±14	<b>0,042</b>
SaO <sub>2</sub> (%)	88	±9	88	±7	0,821
Laktat (mmol/l)	1,4	±0,4	1,7	±0,7	0,111
<b><i>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwert erste 4 postoperative Stunden)</i></b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	91	±8	92	±7	0,929
MAD (mmHg)	53	±6	54	±6	0,775
ZVD (mmHg)	9	±3	9	±1	0,454
pH	7,39	±0,06	7,39	±0,06	0,815
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	39	±6	37	±7	0,601
pO <sub>2</sub> (mmHg)	95	±56	95	±54	0,993
SaO <sub>2</sub> (%)	91	±8	91	±9	0,787
SvO <sub>2</sub> (%)	71	±12	73	±8	0,509
Laktat (mmol/l)	5,4	±1,9	7,4	±2,1	<b>0,005</b>
<b><i>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</i></b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	91	±8	91	±7	0,932
MAD (mmHg)	50	±4	49	±3	0,492
ZVD (mmHg)	10	±2	9	±1	0,519
pH	7,43	±0,03	7,43	±0,04	0,891
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	43	±2	44	±4	0,380
pO <sub>2</sub> (mmHg)	86	±40	87	±50	0,930
SaO <sub>2</sub> (%)	91	±8	91	±8	0,939
SvO <sub>2</sub> (%)	73	±8	72	±9	0,862
Laktat (mmol/l)	2,7	±0,9	3,2	±0,9	0,114
Laktat <sub>maximal</sub> (mmol/l)	6,6	±2,0	8,1	±2,1	<b>0,039</b>
TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; HF: Herzfrequenz; BD <sub>s</sub> : systolischer Blutdruck; BD <sub>d</sub> : diastolischer Blutdruck; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; ZVD: zentralvenöser Druck; SvO <sub>2</sub> : zentralvenöse Sauerstoffsättigung					



<b>Tab. 16: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Neugeborenen - postoperativer Verlauf</b>					
	S100B im Normbereich (n=22)		S100B erhöht (n=15)		p-Wert
Beatmungsdauer (h)	95	(66-124)	86	(53-109)	0,276
Dauer Anwendung Katecholamine (h)	35	(18-73)	22	(18-88)	0,795
Dauer Anwendung PDE-Hemmer (h)	64	(53-75)	68	(51-90)	0,843
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	14	(7-32)	10	(6-33)	0,939
Aufenthalt Krankenhaus (Tage)	24	(13-47)	39	(10-53)	0,704

### **Säuglinge**

Nach 23 der 55 (41,8%) im Säuglingsalter durchgeführten Operationen konnten 24 bzw. 48 Stunden postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bestimmt werden. Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen fanden sich bei 11 von 24 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern nach Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose. Darüber hinaus aber auch nach weniger komplexen Eingriffen wie z.B. nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie (4 von 10 Fällen) oder nach VSD-Verschlüssen (5 von 9). Die Häufigkeit einer postoperativen S100B-Erhöhung bei Patienten mit univentrikulären Herzfehlern unterschied sich nicht von der Häufigkeit erhöhter S100B-Werte bei anderen Herzfehlern ( $p=0,783$ ). Ebenso wies die mittlere S100B-Konzentration keinen Unterschied zwischen univentrikulären bzw. biventrikulären Vitien auf ( $0,21 \pm 0,07 \mu\text{g/l}$  vs.  $0,20 \pm 0,08$ ;  $p=0,736$ ).

Das Alter bei Operation ergab keinen Unterschied zwischen Säuglingen mit erhöhten oder normwertigen postoperativen S100B-Konzentrationen. Das Operationsgewicht war bei Patienten mit postoperativ erhöhten S100B-Serumwerten geringer. Bezüglich der intraoperativen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede (Tab. 17).

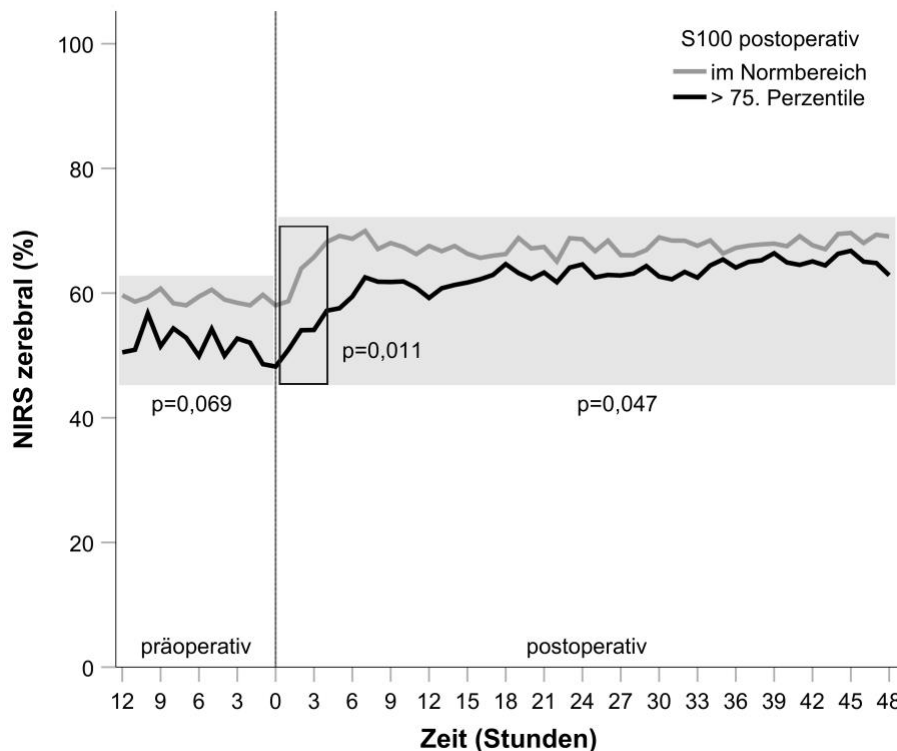
<b>Tab. 17: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Säuglingen - operative Parameter</b>					
Parameter	S100B im Normbereich (n=32)		S100B erhöht (n=23)		p-Wert
Alter OP (Tage)	130	(103-231)	125	(79-146)	0,665
Gewicht OP (kg)	6,44	$\pm 1,54$	5,80	$\pm 1,12$	<b>0,046</b>
Größe OP (cm)	64	$\pm 7$	63	$\pm 5$	0,343
Bypasszeit (min)	112	$\pm 38$	125	$\pm 38$	0,202
Aortenklemmzeit (min) <sup>a</sup>	70	$\pm 30$	86	$\pm 29$	0,139
Flimmerzeit (min) <sup>b</sup>	55	$\pm 33$	68	$\pm 18$	0,288
niedrigste Temperatur (°C)	28,9	$\pm 2,9$	28,3	$\pm 2,3$	0,400
<sup>a</sup> Aortenklemme n=20/13; <sup>b</sup> Flimmern n= 10/10					

Bei Säuglingen mit postoperativ erhöhten S100B-Serumwerten fand sich präoperativ eine höhere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz. Die zerebralen NIRS-Werte waren tendenziell niedriger als bei denen mit S100B-Werten im Normbereich (Abb. 11). Die absoluten AUC40 ScO<sub>2</sub> - Werte unterschieden sich nicht, jedoch waren diese bei 11 der 23 Patienten mit erhöhten S100B-

Konzentrationen höher als 120 min%. Im Vergleich dazu waren diese nur bei 4 der 29 Patienten mit normwertigen postoperativen S100B-Konzentrationen erhöht ( $p=0,013$ ).

Hinsichtlich der intraoperativen zerebralen Gewebesättigung gab es bezüglich der absoluten Werte keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Anteil von Patienten mit einer intraoperativen  $AUC_{40} ScO_2 > 120 \text{ min\%}$  wies keinen Unterschied auf (8/32 vs. 7/23,  $p=1,000$ ).

Im frühpostoperativen Verlauf waren sowohl die zerebralen als auch die somatischen NIRS-Werte in der Gruppe mit erhöhten S100B-Werten signifikant niedriger. Ebenso war die arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz signifikant höher. Für den gesamten postoperativen Verlauf waren zerebrale und somatische Werte in der Gruppe mit erhöhten S100B-Werten signifikant niedriger. Eine Tendenz zeigte sich für die arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz. Dauer und Ausmaß einer zerebralen Sauerstoffsättigung unterhalb von 40% ( $AUC_{40} ScO_2$ ) waren bei Patienten mit erhöhtem S100B signifikant höher. Der Anteil von Patienten mit einer postoperativen  $AUC_{40} ScO_2 > 120 \text{ min\%}$  war mit 10 von 23 Patienten mit erhöhten, im Vergleich zu 3 von 32 Patienten mit normwertigen S100B-Konzentrationen, größer ( $p=0,008$ ) (Tab. 18).



**Abb. 11:** Vergleich der zerebralen Gewebeeröxygenierung vor und nach Operationen im Säuglingsalter von Kindern mit S100B-Werten im Normbereich mit jenen mit S100B-Konzentrationen oberhalb der 75. Perzentile. Grau unterlegte Flächen entsprechen den Gruppenvergleichen der jeweiligen Zeiträume (präoperativ, frühpostoperativ - erste 4 postoperative Stunden, gesamter postoperativer Zeitraum) mit dazugehörigen p-Werten.

<b>Tab. 18: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Säuglingen - perioperative zerebrale und somatische Gewebeoxygenierung</b>					
	S100B im Normbereich (n=32)		S100B erhöht (n=23)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	59	±12	53	12	0,069
SsO <sub>2</sub> (%)	66	±10	66	±10	0,901
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	28	±11	35	±11	<b>0,018</b>
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-42)	51	(0-550)	0,151
<b>intraoperative Daten</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	62	±10	57	±12	0,156
SsO <sub>2</sub> (%)	84	±9	83	±7	0,618
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	8	(0-123)	29	(0-279)	0,338
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	63	±12	54	±13	<b>0,011</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	87	±8	82	±10	<b>0,049</b>
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	30	±10	38	±11	<b>0,008</b>
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	67	±9	62	±8	<b>0,047</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	77	±8	73	±9	<b>0,044</b>
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	24	±6	28	±7	0,063
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	2	(0-42)	47	(0-641)	<b>0,046</b>
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%					

Das perioperative Routinemonitoring wird in Tabelle 19 zusammengefasst. Säuglinge mit postoperativ erhöhten S100B-Werten hatten signifikant höhere Laktatkonzentrationen für den früh- und den gesamten postoperativen Verlauf. Auch die maximale Laktatkonzentration innerhalb der 48 postoperativen Stunden war signifikant höher. Zwischen den Laktatkonzentrationen und den S100B-Werten 0, 12 und 24 Stunden nach Operation bestand ein positiver linearer Zusammenhang, der für die S100B-Werte 24 Stunden postoperativ am stärksten war ( $r=0,449$ ;  $p=0,001$ ).

Bei Säuglingen mit erhöhtem S100B war die Dauer der Anwendung von Katecholaminen sowie von PDE-Hemmern signifikant länger, ebenso die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Es fand sich zudem eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen (14/23 vs. 5/32,  $p=0,001$ ). Die mittlere S100B-Konzentration von Patienten mit bzw. ohne postoperative Komplikationen unterschied sich nur zum Abnahmezeitpunkt 24 Stunden nach Operation ( $0,30 \pm 0,12 \mu\text{g/L}$  vs.  $0,20 \pm 0,09 \mu\text{g/L}$ ;  $p = 0,007$ ) (Tab. 20).

<b>Tab. 19: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Säuglingen - perioperatives Routinemonitoring</b>					
	S100B im Normbereich (n=33)		S100B erhöht (n=23)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	87	±10	88	±10	0,825
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	92	±9	91	±11	0,588
MAD (mmHg)	72	±10	10	±7	0,269
ZVD (mmHg)	12	±3	14	±4	0,092
pH	7,36	±0,03	7,35	±0,06	0,184
pCO <sub>2</sub> (%)	44	±7	45	±7	0,850
pO <sub>2</sub> (%)	108	±58	94	±55	0,362
SaO <sub>2</sub> (%)	91	±11	88	±12	0,347
SvO <sub>2</sub> (%)	61	±9	56	±13	0,129
Laktat (mmol/l)	1,7	±0,7	2,3	±0,9	<b>0,006</b>
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	92	±9	89	±10	0,381
MAD (mmHg)	64	±5	49	±6	0,451
ZVD (mmHg)	12	±3	14	±3	<b>0,019</b>
pH	7,38	±0,02	7,37	±0,03	0,331
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	45	±5	46	±5	0,789
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	92	±41	79	±39	0,254
SaO <sub>2</sub> (%)	91	±10	88	±11	0,276
SvO <sub>2</sub> (%)	65	±7	59	±9	<b>0,021</b>
Laktat (mmol/l)	1,1	±0,3	1,4	±0,3	<b>&lt;0,001</b>
Laktat <sub>maximal</sub> (mmol/l)	2,3	±0,9	3,4	±1,4	<b>0,003</b>
TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD: zentralvenöser Druck; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; SvO <sub>2</sub> : zentralvenöse Sauerstoffsättigung					

<b>Tab. 20: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Säuglingen - postoperativer Verlauf</b>					
	S100B im Normbereich (n=33)		S100B erhöht (n=23)		p-Wert
Beatmungsdauer (h)	15	(5-44)	16	(4-127)	0,739
Dauer Anwendung Katecholamine (h)	1	(0-16)	22	(5-91)	<b>0,001</b>
Dauer Anwendung PDE-Hemmer (h)	50	(26-67)	75	(49-147)	<b>0,017</b>
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	4	(3-6)	5	(3-10)	0,344
Aufenthalt Krankenhaus (Tage)	8	(7-12)	11	(8-17)	<b>0,045</b>

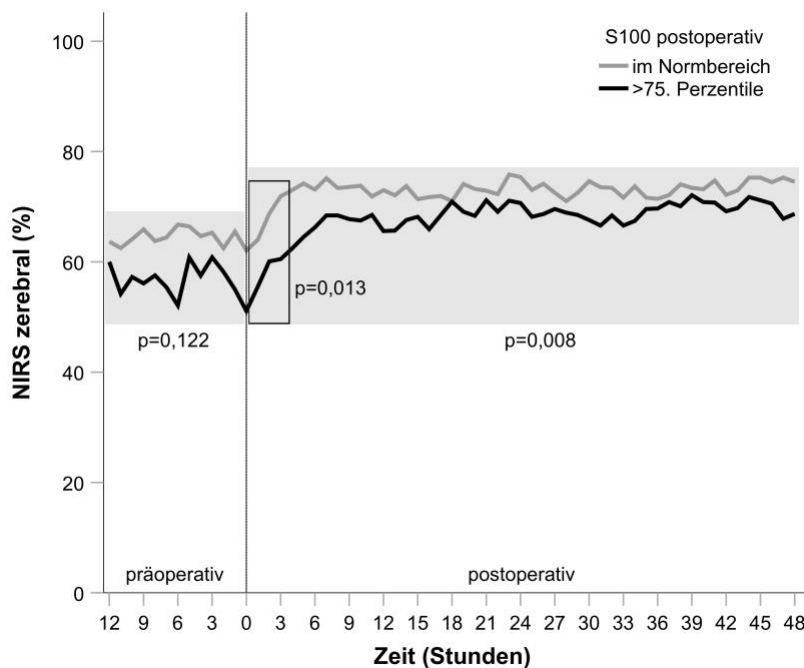
### **Subgruppenanalyse postoperativ nicht-zyanotischer Patienten**

Auf Grund der hohen Anzahl von Patienten mit univentrikulären Herzfehlern nach oberer cavopulmonaler Anastomose erfolgte eine Subgruppenanalyse für postoperativ nicht mehr zyanotische Vitien. Die Subgruppenanalyse beinhaltete 31 Fälle (Fallot'sche Tetralogie, n=10; Ventrikelseptumdefekt, n=9; Truncus arteriosus communis, n=3; Transposition der großen Arterien, n=2; andere AHF, n=7). Nach 12 von 31 (38,7%) Eingriffen war das postoperative S100B erhöht. Das Operationsalter, Bypasszeiten und die intraoperative Werte der zerebralen Gewebeeoxygenierung

wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Kinder mit postoperativ erhöhten S100B-Werten hatten präoperativ eine größere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz. Hinsichtlich der absoluten Werte der präoperativen zerebralen Gewebeoxygenierung unterschieden sich beide Patientengruppen nicht. Säuglinge mit postoperativer S100B-Erhöhung hatten im frühpostoperativen als auch für den gesamten postoperativen Verlauf eine signifikant niedrigere zerebrale Gewebeoxygenierung sowie eine signifikant größere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz (Tab. 21 und Abb. 12). Die AUC40 ScO<sub>2</sub> war bei 3 der Patienten mit postoperativer S100B-Erhöhung größer als 120 min%, keiner der Patienten mit S100B-Werten im Normbereich hatte eine prolongierte Phase einer zerebralen Gewebesättigung unterhalb von 40% (p=0,049).

In Bezug auf die Daten des perioperativen Routinemonitorings ergaben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Fällen mit S100B im Normbereich bzw. denen mit postoperativ erhöhten S100B-Konzentrationen. Zwischen den postoperativen Laktat- und S100B-Konzentrationen konnte kein Zusammenhang gefunden werden (Tab. 22). Auch in der Subgruppe von Säuglingen ohne postoperative Zyanose waren Kinder mit postoperativ erhöhten S100B-Konzentrationen länger auf Katecholamine angewiesen - 26 (4-82) Stunden vs. 1 (0-8) Stunden (p=0,022). Weitere Unterschiede bezüglich der Parameter des postoperativen Verlaufs lagen nicht vor.

<b>Tab. 21: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Säuglingen (nicht-zyanotisch) - perioperative zerebrale und somatische Gewebesättigung</b>					
	S100B im Normbereich (n=19)		S100B erhöht (n=12)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	64	±7	59	±12	0,122
SsO <sub>2</sub> (%)	68	±11	73	±8	0,169
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	27	±9	34	±9	<b>0,033</b>
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-27)	0	(0-26)	0,617
<b>intraoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	63	±8	58	±11	0,169
SsO <sub>2</sub> (%)	86	±10	86	±5	0,933
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-19)	16	(0-101)	0,367
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	68	±9	59	±10	<b>0,013</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	88	±8	86	±8	0,485
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	32	±10	42	±10	<b>0,005</b>
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	73	±5	68	±5	<b>0,008</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	79	±8	77	±10	0,451
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	26	±5	32	±5	<b>0,004</b>
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-12)	1	(0-93)	0,389
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%					



**Abb. 12:** Vergleich der zerebralen Gewebee-oxygenierung vor und nach Operationen im Säuglingsalter von Kindern mit S100B-Werten im Normbereich mit jenen mit S100B-Konzentrationen oberhalb der 75. Perzentile - ausschließlich Säuglinge ohne postoperative Zyanose. Grau unterlegte Flächen entsprechen den Gruppenvergleichen der jeweiligen Zeiträume (präoperativ, frühpostoperativ - erste 4 postoperative Stunden, gesamter postoperativer Zeitraum) mit dazugehörigen p-Werten.

**Tab. 22: Postoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen bei Säuglingen (nicht-zyanotisch) - perioperatives Routinemonitoring**

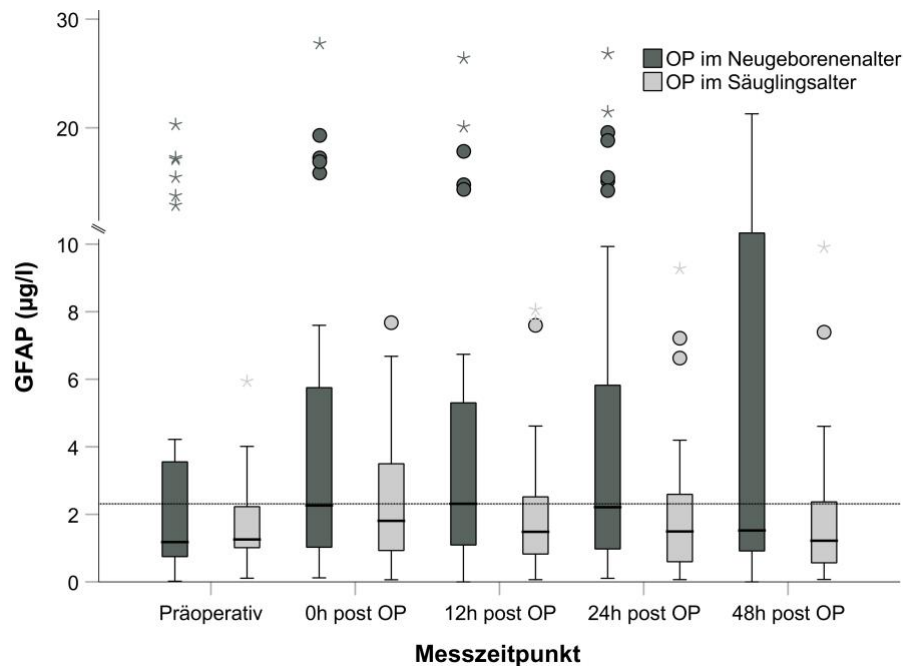
	S100B im Normbereich (n=19)		S100B erhöht (n=12)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	92	±9	92	±7	0,842
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	99	±1	100	±0	<b>0,019</b>
MAD (mmHg)	71	±11	69	±6	0,438
ZVD (mmHg)	10	±3	10,62	±3	0,580
pH	7	±0,03	7,39	±0,03	0,177
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	42	±4	39	±3	<b>0,044</b>
pO <sub>2</sub> (mmHg)	152	±28	140	±33	0,329
SaO <sub>2</sub> (%)	98	±1	98	±1	0,742
SvO <sub>2</sub> (%)	64	±8	60	±14	0,349
Laktat (mmol/l)	1,7	±0,7	2,0	±1,1	0,338
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	99	±1	98	±1	0,796
MAD (mmHg)	64	±6	61	±8	0,242
ZVD (mmHg)	11	±2	12	±2	0,159
pH	7,38	±0,02	7,38	±0,03	0,955
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	44	±3	42	±3	0,112
pO <sub>2</sub> (mmHg)	125	±15	114	±14	0,065
SaO <sub>2</sub> (%)	98	±1	98	±1	0,160
SvO <sub>2</sub> (%)	69	±4	66	±5	0,111
Laktat (mmol/l)	1,1	±0,3	1,4	±0,36	0,065
Laktat <sub>maximal</sub> (mmol/l)	2,4	±0,9	3,0	±1,5	0,158

TcSaO<sub>2</sub>: pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD: zentralvenöser Druck; pCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; SaO<sub>2</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung; SvO<sub>2</sub>: zentralvenöse Sauerstoffsättigung

### 3.6 Saures Gliafaserprotein (GFAP)

#### 3.6.1 Perioperative Konzentrationen

Tabelle 23 und Abbildung 13 zeigen die medianen GFAP-Serumkonzentrationen zu den 5 Abnahmepunkten im Vergleich zwischen Patienten, die innerhalb bzw. jenseits der Neugeborenenperiode operiert wurden. In 3 Fällen der im Neugeborenenalter und in 22 Fällen der im Säuglingsalter operierten Patienten lagen keine GFAP-Werte vor.



**Abb. 13:** Perioperative GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen und Säuglingen. Die „Whiskers“ ober- und unterhalb der Box repräsentieren Datenpunkte, die <1,5 Boxlängen (Interquartilsabstand) von der Box entfernt liegen. Datenpunkte mit einem Abstand >1,5 Boxlängen stellen Ausreißer dar (Kreise). Extreme Ausreißer (Sternchen) liegen mehr als 3 Boxlängen von der Box entfernt. Die gestrichelte Linie repräsentiert die obere Grenze des definierten Normbereiches für GFAP (2,31 µg/l).

#### **Vergleich zwischen Neugeborenen und Säuglingen**

Zwischen Neugeborenen und Säuglingen bestand zu keinem der fünf Messzeitpunkte ein Unterschied bezüglich der medianen GFAP-Serumkonzentrationen. In beiden Patientengruppen kam es postoperativ zu einem Anstieg der medianen GFAP-Konzentration, die sich innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden wieder reduzierte. Nach 48 Stunden waren die GFAP-Konzentrationen der im Säuglingsalter operierten Kinder auf dem präoperativen Ausgangsniveau. Die Konzentration der im Neugeborenenalter operierten Kinder lag unwesentlich höher. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten zeigten sich in beiden Gruppen nicht.

<b>Tab. 23: Perioperative GFAP-Konzentrationen (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>					
	OP im NG-Alter (n=35)		OP im SG-Alter (n=34)		p-Wert
präoperativ <sup>a</sup>	1,18	(0,75-3,55)	1,26	(1,01-2,23)	1,000
0h post OP	2,26	(1,03-5,75)	1,81	(0,93-3,50)	0,453
12h post OP	2,31	(1,09-5,3)	1,48	(0,83-2,52)	0,803
24h post OP	2,21	(0,98-5,82)	1,49	(0,60-2,59)	0,263
48h post OP	1,52	(0,90-12,86)	1,22	(0,57-2,37)	0,617
NG: Neugeborenes; SG: Säugling (>28 Tage)					
<sup>a</sup> reduzierte Fallzahl: Neugeborene n=29, Säuglinge n=29					

### **Neugeborene**

Die medianen perioperativen GFAP-Konzentrationen der im Neugeborenenalter operierten Patienten wiesen zu keinem der Abnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen univentrikulären Vitien, Neugeborenen mit Transposition der großen Arterien oder anderen Vitien auf (Tab. 24).

<b>Tab. 24: Perioperative GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>							
	univentrikulär (n=16)		TGA (n=12)		andere AHF (n=7)		p-Wert
präoperativ <sup>a</sup>	0,97	(0,33-1,36)	1,39	(0,75-12,87)	7,34	(0,89-17,09)	0,246
0h post OP	1,73	(0,75-5,53)	2,30	(1,14-6,95)	4,21	(1,02-19,30)	0,484
12h post OP	1,48	(0,85-4,61)	3,20	(1,09-5,01)	3,86	(1,73-20,09)	0,356
24h post OP	1,48	(0,63-9,53)	3,92	(1,67-5,26)	2,06	(1,43-19,57)	0,440
48h post OP	1,46	(0,25-12,86)	2,25	(0,95-14,30)	1,26	(0,90-7,78)	0,876
<sup>a</sup> reduzierte Fallzahl: univentrikulär n=14, TGA n=9, andere AHF n=6							

Die direkt nach Operation bestimmte GFAP-Konzentration lag zwischen 0,12 und 27,74  $\mu\text{g/l}$ . Die höchsten Werte wurden nach sonstigen Eingriffen bestimmt, gefolgt von der arteriellen Switch-Operation bei Patienten mit TGA. Es bestanden aber keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Subgruppen (Tab. 24). Es fand sich lediglich ein schwacher, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der intraoperativen zerebralen Gewebesättigung und der GFAP-Konzentration nach 24 Stunden (Spearman-Rho: -0,323;  $p=0,076$ ). Ebenso fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den postoperativen GFAP-Werten und der Bypass- bzw. Klemmzeit. Auch hier bestand nur ein schwacher, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Aortenklammzeit und der Höhe der direkt postoperativen GFAP-Serumkonzentration (Spearman-Rho: 0,352;  $p=0,070$ ).

### **Säuglinge**

Auch innerhalb der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten gab es zwischen nicht-zyanotischen Vitien, zyanotisch biventrikulär korrigierbaren Vitien und univentrikulären Herzfehlern zu keinem der Abnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede hinsichtlich der GFAP-Konzentrationen (Tab. 25).



<b>Tab. 25: Perioperative GFAP-Konzentrationen bei Säuglingen (µg/l)</b>							
	nicht-zyanotisch (n=11)		zyanotisch BV (n=10)		univentrikulär (n=13)		p-Wert
präoperativ <sup>a</sup>	1,24	(1,02-1,37)	1,36	(0,84-1,97)	2,08	(0,73-2,91)	0,511
0h post OP	1,91	(1,40-2,39)	1,53	(0,77-4,81)	1,92	(1,06-3,86)	0,951
12h post OP	2,11	(0,67-2,58)	1,19	(0,61-3,77)	1,44	(0,99-2,45)	0,892
24h post OP	1,25	(0,31-1,80)	1,27	(0,48-3,50)	1,65	(1,07-2,96)	0,538
48h post OP	0,75	(0,45-1,35)	1,62	(0,38-2,37)	1,49	(0,99-2,71)	0,318
BV: biventrikulär							
<sup>a</sup> reduzierte Fallzahl: nicht-zyanotisch n=10, zyanotisch BV (biventrikulär), n=8, univentrikulär n=11							

Die GFAP-Konzentration direkt nach Operation lag zwischen 0,06 und 7,7 µg/l. Die mediane GFAP-Konzentration bei univentrikulären Vitien lag bei 1,9 (1,1-3,9) µg/l und wies keinen Unterschied zu den biventrikulär korrigierten Vitien mit 1,6 (0,8-2,4) µg/l auf (p=0,785). Es bestanden keine relevanten Zusammenhänge zwischen der Höhe der postoperativen GFAP-Serumkonzentration und der intraoperativen zerebralen Gewebeoxygenierung.

### 3.6.2 Präoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren

Zur Festlegung der GFAP-Referenzwerte wurden die präoperativen GFAP-Konzentrationen verwendet. Da im Gegensatz zum S100B kein signifikanter Zusammenhang zum Alter der Patienten bestand, wurde ein Referenzwert für die Gesamtgruppe definiert. Die mediane präoperative GFAP-Konzentration betrug 1,25 µg/l, die 75. Perzentile lag bei 2,31 µg/l. GFAP-Konzentrationen oberhalb dieses Wertes wurden als erhöht definiert. Die Differenzierung zwischen normwertigen und erhöhten GFAP-Werten erfolgte präoperativ sowie postoperativ nach 24 und 48 Stunden.

Präoperativ fanden sich in 9 von 29 Fällen in der Gruppe der Neugeborenen und in 7 von 29 Fällen der Säuglinge GFAP-Konzentrationen oberhalb des Referenzbereichs (p=0,770). Die mediane präoperative GFAP-Konzentration bei Neugeborenen mit erhöhten Werten war mit 13,8 (4,2-17,1) µg/l signifikant höher als bei Säuglingen mit erhöhten präoperativen Werten, deren mediane GFAP-Konzentration 2,9 (2,5-4,0) µg/l betrug (p=0,016).

#### **Neugeborene**

Bei den Neugeborenen handelte es sich in vier Fällen um Patienten mit Transposition der großen Arterien sowie in 2 Fällen um Neugeborene mit einem univentrikulären Herzfehler. Darüber hinaus hatten 3 Neugeborene mit anderen Herzfehlern (Isthmusstenose, VSD, Truncus arteriosus communis) erhöhte präoperative GFAP-Werte (p=0,169). Die mediane präoperative GFAP-Konzentration der TGA-Patienten war nicht signifikant höher als die der Patienten mit univentrikulären Herzfehlern (Tab. 24). Zwischen den Neugeborenen mit präoperativer GFAP-Erhöhung und jenen mit GFAP im Normalbereich bestanden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den präoperativen Status (Tab. 26).

<b>Tab. 26: Präoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen - präoperativer Status</b>					
	GFAP im Normbereich (n=20)		GFAP erhöht (n=9)		p-Wert
Pränataldiagnose	13	(65%)	3	(33%)	0,226
Gestationsalter (Wochen)	39,2	(37,8-39,8)	39,2	(38,2-41,2)	1,000
Geburtsgewicht (g)	3398	±443	3202	±366	0,258
Alprostadil	19	(95%)	9	(100%)	1,000
Nachlastsenkung	12	(60%)	4	(44%)	0,688
Beatmung/Atemhilfe	10	(50%)	3	(33%)	0,454
präoperative Komplikationen	3	(15%)	1	(11%)	0,636

Von den 9 Patienten mit präoperativ erhöhtem GFAP wurde bei 2 Patienten ein Pulmonalarterien-Banding und in 2 Fällen eine Ballonatrioseptostomie durchgeführt. In der Gruppe mit normwertigen präoperativen GFAP-Werten wurde in 4 Fällen eine Voroperation oder eine Intervention durchgeführt ( $p=0,172$ ). Das mediane Alter bei der präoperativen GFAP-Bestimmung war nicht unterschiedlich - 5 (4-7) Tage vs. 6 (4-7) Tage ( $p=1,000$ ). Die Daten der präoperativen zerebralen und somatischen Gewebeoxygenierung sowie Parameter des Routinemonitorings werden in Tabelle 27 zusammengefasst. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

<b>Tab. 27: Präoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen - präoperative zerebrale und somatische Gewebesättigung sowie Routinemonitoring</b>					
	GFAP im Normbereich (n=20)		GFAP erhöht (n=9)		p-Wert
<b>Nahinfrarotspektroskopie</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	67	±10	61	±10	0,104
SsO <sub>2</sub> (%)	64	±8	63	±7	0,881
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	25	±11	28	±6	0,324
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-0)	0	(0-0)	1,000
<b>Routinemonitoring</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	91	±3	88	±6	0,241
MAD (mmHg)	49	±4	50	±3	0,501
<b>Blutgasanalyse</b>					
pH	7,41	±0,03	7,40	±0,03	0,759
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	45	±9	41	±5	0,156
pO <sub>2</sub> (mmHg)	59	±26	51	±20	0,443
SaO <sub>2</sub> (%)	90	±6	85	±12	0,288
Laktat (mmol/l)	1,4	±0,3	1,5	±0,5	0,435
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%; TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung					

## Säuglinge

In der Gruppe der im Säuglingsalter operierten Kinder fanden sich präoperativ erhöhte GFAP-Werte in 4 Fällen bei univentrikulären Vitien vor Hemifontan-Operation sowie jeweils bei einem Patienten vor Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie, einer totalen Lungenvenenfehlmündung sowie vor Verschluss eines VSD. Die Häufigkeit präoperativ erhöhter GFAP-Konzentrationen war bei Säuglingen mit univentrikulären Vitien nicht höher als bei anderen Herzfehlern ( $p=0,375$ ). Ebenso war die mediane präoperative GFAP-Konzentration der Säuglinge mit univentrikulären Vitien mit 2,1 (0,7-2,9)  $\mu\text{g/l}$  nicht signifikant höher als bei Patienten mit biventrikulär korrigierbaren Herzfehlern, bei denen die mediane präoperative GFAP-Konzentration 1,3 (1,0-1,6)  $\mu\text{g/l}$  betrug ( $p=0,276$ ) (Tab. 25).

Tabelle 28 gibt einen Überblick über präoperative hämodynamische Parameter der Säuglinge mit und ohne GFAP-Erhöhungen vor der Operation. Eingriffe bei Kindern jenseits des Neugeborenenalters und GFAP-Erhöhungen wurden mit einem Alter von 158 (125-243) Tagen durchgeführt, in der Gruppe ohne GFAP oberhalb der Norm lag das Operationsalter bei 106 (79-137) Tagen ( $p=0,192$ ). Zwischen Säuglingen mit erhöhter GFAP-Konzentration und jenen mit Werten im Normbereich bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der absoluten zerebralen oder somatischen Gewebeoxygenierung. Säuglinge mit präoperativer GFAP-Erhöpfung hatten eine signifikant niedrigere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung sowie eine geringere  $\Delta\text{sacO}_2$ .

Tab. 28: Präoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Säuglingen - präoperativer Status					
	GFAP im Normbereich (n=22)		GFAP erhöht (n=7)		p-Wert
ScO <sub>2</sub> (%)	57	±12	62	±8	0,332
SsO <sub>2</sub> (%)	68	±11	67	±10	0,817
$\Delta\text{sacO}_2$ (%)	33	±9	21	±9	<b>0,007</b>
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	1	(0-144)	0	(0-8)	0,390
TcSaO <sub>2</sub> (%)	92	±9	83	±10	<b>0,023</b>
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; $\Delta\text{sacO}_2$ : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%; TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung					

### 3.6.3 Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen - Analyse möglicher Einflussfaktoren

In der Gruppe der Neugeborenen war das GFAP nach 17 der 35 (48,6%) Operationen erhöht. Nach Eingriffen im Säuglingsalter kam es in 9 von 34 (26,5%) Fällen postoperativ zu einer GFAP-Erhöpfung. Tendenziell traten GFAP-Erhöhungen im Neugeborenenalter häufiger als im Säuglingsalter auf ( $p=0,082$ ). Die mediane GFAP-Konzentration der Neugeborenen mit postoperativ erhöhten Werten war mit 14,2 (5,1-16,5)  $\mu\text{g/l}$  signifikant höher als bei den Säuglingen mit postoperativ erhöhten Konzentrationen, deren mediane GFAP-Konzentration 4,2 (3,6-6,6)  $\mu\text{g/l}$  betrug ( $p=0,009$ ).

## Neugeborene

In der Gruppe der Neugeborenen fanden sich postoperative GFAP-Erhöhungen in 8 von 12 Fällen nach arterieller Switch-OP sowie nach 5 von 15 Norwood-Operationen. Desweiteren fanden sich nach 3 von 4 Aortenbogeneingriffen mit oder ohne VSD-Verschluss und nach einer Korrekturoperation bei Truncus arteriosus erhöhte GFAP-Werte. Im Vergleich zu den anderen Operationen war der Anteil von Patienten nach arterieller Switch-Operation nicht signifikant höher ( $p=0,164$ ). Die medianen postoperativen GFAP-Werte wiesen keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Vitien auf (Tab. 24). Hinsichtlich des präoperativen Status gab es keine signifikanten Unterschiede. Gestationsalter und Geburtsgewicht waren nicht unterschiedlich, auch die Notwendigkeit einer invasiven oder non-invasiven Beatmung oder einer systemischen Nachlastsenkung unterschied sich nicht.

Alter, Gewicht und Größe bei OP waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Bei Neugeborenen mit postoperativ erhöhtem GFAP war die Aortenklemmzeit signifikant länger als bei Patienten mit normwertigen GFAP-Konzentrationen (Tab. 29).

Neugeborene mit postoperativ erhöhten GFAP-Konzentrationen hatten präoperativ eine signifikant niedrigere zerebrale Gewebeatmung (siehe Tab. 30 sowie Abb. 14). Die intra- und postoperative zerebrale Gewebeatmung unterschied sich dahingegen nicht. Postoperativ zeigte sich paradoxerweise in der Gruppe mit normwertigem GFAP häufiger eine  $AUC_{40} ScO_2 >120 \text{ min}\%$  als in der Gruppe mit erhöhtem GFAP (7 von 18 vs. 1 von 17;  $p=0,041$ ).

**Tab. 29: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen - operative Parameter**

	GFAP im Normbereich (n=18)		GFAP erhöht (n=17)		p-Wert
Alter OP (Tage)	4	(2-6)	6	(4-7)	0,407
Gewicht OP (kg)	3,52	$\pm 0,43$	3,30	$\pm 0,42$	0,145
Größe OP (cm)	51	$\pm 3$	51	$\pm 3$	0,970
Bypasszeit (min)	137	$\pm 39$	147	$\pm 32$	0,432
Klemmzeit (min) <sup>a</sup>	57	$\pm 22$	80	$\pm 31$	<b>0,017</b>
selektive Kopfperfusion (min) <sup>b</sup>	42	$\pm 9$	46	$\pm 15$	0,574
niedrigste Temperatur (°C)	21,8	$\pm 4,7$	22,3	$\pm 3,9$	0,733

<sup>a</sup>Aortenklemme n=16/17, <sup>b</sup>selektive Kopfperfusion n=10/7

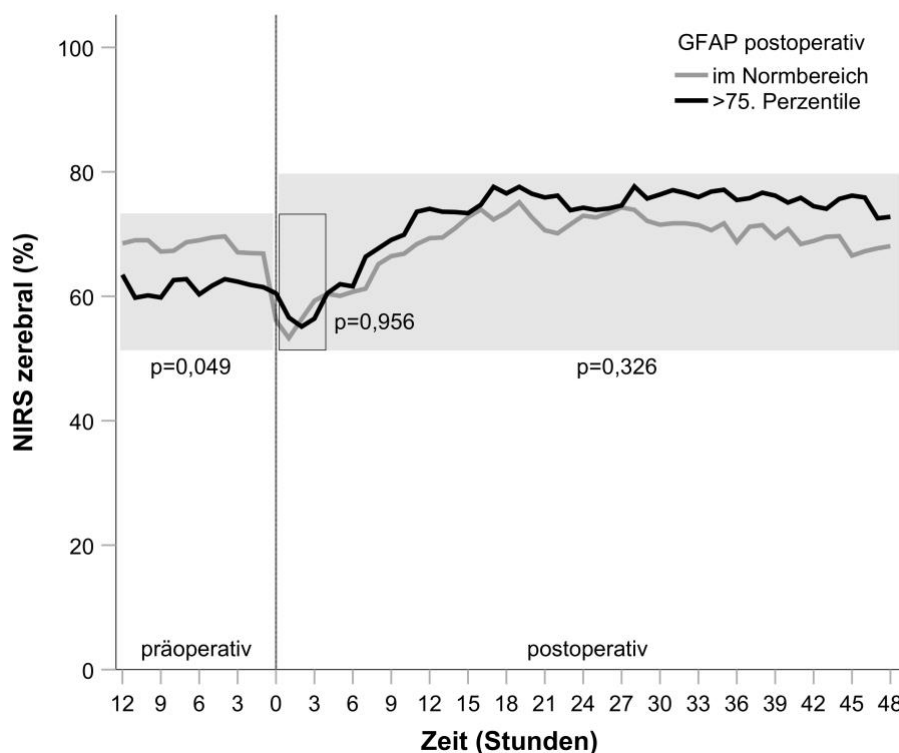
**Tab. 30: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen - perioperative zerebrale und somatische Gewebeatmung**

	GFAP im Normbereich (n=18)		GFAP erhöht (n=17)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	68	$\pm 9$	62	$\pm 10$	<b>0,049</b>
SsO <sub>2</sub> (%)	66	$\pm 8$	62	$\pm 7$	0,090
$\Delta sacO_2$ (%)	24	$\pm 10$	27	$\pm 8$	0,357
AUC <sub>40</sub> ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-0)	0	(0-0)	1,000

<b>intraoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	74	±11	72	±8	0,702
SsO <sub>2</sub> (%)	75	±11	81	±8	0,080
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-27)	0	(0-0)	0,382
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	57	±14	57	±13	0,956
SsO <sub>2</sub> (%)	81	±15	89	±7	0,057
ΔsacO <sub>2</sub>	34	±11	36	±11	0,622
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	69	±12	73	±11	0,326
SsO <sub>2</sub> (%)	75	±12	79	±10	0,252
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	21	±9	21	±7	0,970
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	6	(0-219)	1	(0-319)	0,483
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%					

Das perioperative Routinemonitoring wird in Tabelle 31 zusammengefasst. Analog zur niedrigeren präoperativen zerebralen Gewebesättigung war die pulsoxymetrische Gewebesättigung bei Neugeborenen mit GFAP oberhalb des Referenzbereichs signifikant niedriger.

Der postoperative Verlauf von Kindern mit GFAP-Erhöhung nach dem Eingriff und jenen ohne Erhöhung wies keine signifikanten Unterschiede auf. Beatmungsdauer, die Anwendungsdauer von Katecholaminen bzw. PDE-Hemmern sowie die Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer waren vergleichbar (Tab. 32).



**Abb. 14:** Vergleich der zerebralen Gewebeoxygenierung vor und nach Operationen im Neugeborenenalter von Kindern mit GFAP-Werten im Normbereich mit jenen mit GFAP-Konzentrationen oberhalb der 75. Perzentile. Grau unterlegte Flächen entsprechen den Gruppenvergleichen der jeweiligen Zeiträume (präoperativ, frühpostoperativ - erste 4 postoperative Stunden, gesamter postoperativer Zeitraum) mit dazugehörigen p-Werten.

<b>Tab. 31: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen - perioperatives Routinemonitoring</b>					
	GFAP im Normbereich (n=18)		GFAP erhöht (n=17)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	92	±3	89	±5	<b>0,042</b>
MAD (mmHg)	49	±4	49	±4	0,969
pH	7,41	±0,04	7,41	±0,03	0,759
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	44	±10	41	±5	0,286
pO <sub>2</sub> (mmHg)	59	±25	50	±20	0,323
SaO <sub>2</sub> (%)	90	±5	85	±10	0,118
Laktat (mmol/l)	1,4	±0,4	1,7	±0,7	0,192
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	90	±6	92	±8	0,305
MAD (mmHg)	54	±6	53	±6	0,641
ZVD (mmHg)	9	±2	9	±2	0,948
pH	7,38	±0,06	7,40	±0,05	0,233
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	40	±7	36	±5	0,141
pO <sub>2</sub> (mmHg)	79	±48	109	±59	0,099
SaO <sub>2</sub> (%)	89	±8	93	±8	0,165
SvO <sub>2</sub> (%)	71	±11	70	±10	0,824
Laktat (mmol/l)	6,1	±2,3	6,2	±2,0	0,889
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	89	±7	93	±7	0,141
MAD (mmHg)	50	±4	49	±3	0,454
ZVD (mmHg)	10	±2	9	±2	0,340
pH	7,43	±0,03	7,43	±0,03	0,985
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	43	±4	43	±3	0,744
pO <sub>2</sub> (mmHg)	71	±35	101	±50	<b>0,048</b>
SaO <sub>2</sub> (%)	89	±8	93	±8	0,204
SvO <sub>2</sub> (%)	72	±9	73	±7	0,716
Laktat (mmol/l)	3,0	±1,0	2,8	±0,8	0,505
Laktat <sub>maximal</sub> (mmol/l)	7,3	±2,4	7,1	±1,9	0,756
ScO <sub>2</sub> : zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO <sub>2</sub> : somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO <sub>2</sub> : arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO <sub>2</sub> : „Area under the curve“ für eine ScO <sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%; TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD: zentralvenöser Druck; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; zentralvenöse Sauerstoffsättigung					

<b>Tab. 32: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Neugeborenen - postoperativer Verlauf</b>					
	GFAP im Normbereich (n=18)		GFAP erhöht (n=17)		p-Wert
Beatmungsdauer (h)	101	(57-120)	74	(58-96)	0,234
Dauer Anwendung Katecholamine (h)	23	(16-75)	44	(18-63)	0,869
Dauer Anwendung PDE-Hemmer (h)	65	(53-90)	68	(50-74)	0,869
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	24	(8-38)	8	(6-23)	0,234
Aufenthalt Krankenhaus (Tage)	41	(13-57)	14	(11-49)	0,170

### **Säuglinge**

Nach 9 von 34 Eingriffen im Säuglingsalter wurde postoperativ eine erhöhte GFAP-Konzentration festgestellt. Diese trat in 5 Fällen nach Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose auf, darüber

hinaus nach einer Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie, einem Truncus arteriosus communis und einer totalen Lungenvenenfehlmündung sowie nach einem VSD-Verschluss. Im Vergleich zu anderen Operationen kam es nach Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose nicht häufiger zu einer Erhöhung des GFAP ( $p=0,254$ ). Die mediane GFAP-Konzentration war nach oberer cavopulmonaler Anastomose mit 1,7 (1,1-3,6)  $\mu\text{g/l}$  nicht höher als nach anderen Operationen, bei denen die mediane GFAP-Konzentration 1,3 (0,5-2,0)  $\mu\text{g/l}$  betrug ( $p=0,292$ ).

**Tab. 33: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Säuglingen - operative Parameter**

	GFAP im Normbereich (n=25)		GFAP erhöht (n=9)		p-Wert
Alter OP (Tage)	110	(84-150)	125	(80-158)	0,969
Gewicht OP (g)	5,79	$\pm 1,44$	6,15	$\pm 1,15$	0,508
Größe OP (cm)	62	$\pm 6$	63	$\pm 6$	0,719
Bypasszeit (min)	121	$\pm 37$	113	$\pm 40$	0,550
Klemmzeit (min) <sup>a</sup>	79	$\pm 32$	97	$\pm 26$	0,302
Flimmerzeit (min) <sup>b</sup>	57	$\pm 28$	49	$\pm 19$	0,560
niedrigste Temperatur (°C)	29,1	$\pm 2,4$	28,5	$\pm 2,5$	0,537

<sup>a</sup>Aortenklemme n=18/4; <sup>b</sup>Flimmern n=8/6

Das Operationsalter der Patienten mit erhöhten GFAP-Werten und denen mit Konzentrationen im Normbereich unterschied sich nicht signifikant. In Bezug auf Bypasszeit, Klemmzeit, Flimmerzeit und niedrigster Temperatur bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tab. 33).

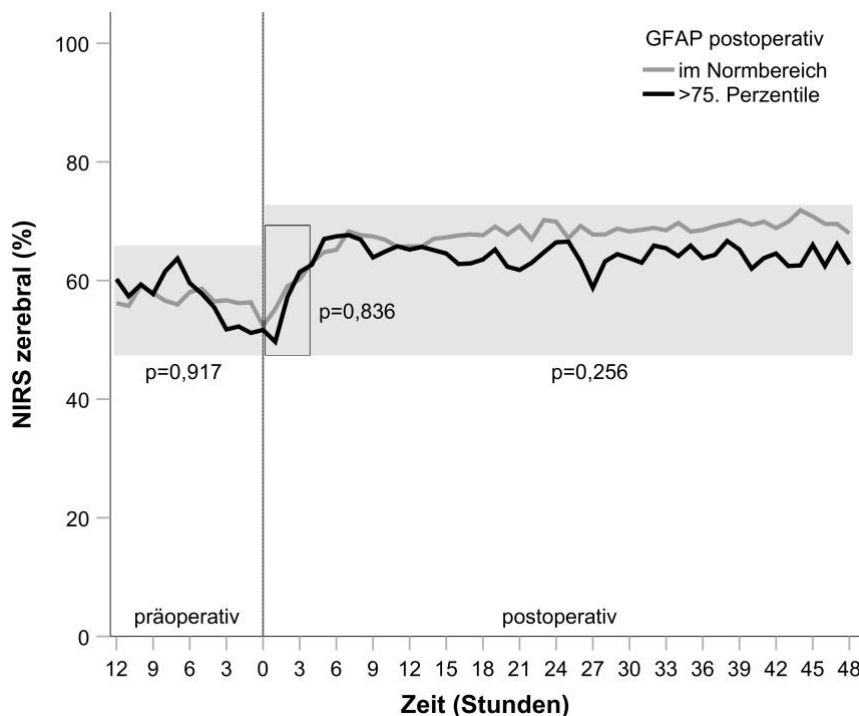
Einen Überblick zur perioperativen zerebralen und somatischen Gewebesauerstoffsättigung der Säuglinge liefert Tabelle 34 und Abbildung 15. Präoperativ fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Säuglingen mit bzw. ohne erhöhte GFAP-Konzentrationen. Die absoluten intraoperativen Werte wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf. Jedoch war der Anteil der Patienten, die intraoperativ längerfristig zerebrale NIRS-Werte unterhalb von 40% hatten (AUC40  $\text{ScO}_2 > 120 \text{ min}\%$ ), tendenziell höher (5 von 9 Patienten mit erhöhtem GFAP vs. 6 von 25 Patienten mit GFAP im Normbereich,  $p=0,083$ ).

Die postoperative zerebrale Gewebesättigung von Säuglingen mit postoperativ erhöhten GFAP-Werten und die von Säuglingen mit GFAP im Normbereich war während des gesamten Aufzeichnungszeitraums auf einem vergleichbaren Niveau (Abb. 15).

Daten des perioperativen Routinemonitorings für Säuglinge werden in Tabelle 35 wiedergegeben. Säuglinge mit postoperativ erhöhten GFAP hatten vor den Eingriffen signifikant niedrigere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigungen. Bezüglich der weiteren Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Tab. 34: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Säuglingen - perioperative zerebrale und somatische Gewebesättigung					
	GFAP im Normbereich (n=25)		GFAP erhöht (n=9)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	57	±12	57	±13	0,917
SsO <sub>2</sub> (%)	66	±10	67	±13	0,724
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	32	±10	26	±13	0,161
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	0	(0-144)	1	(0-184)	0,878
<b>intraoperativer Verlauf</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	60	±10	55	±14	0,262
SsO <sub>2</sub> (%)	87	±6	86	±5	0,705
AUC 40 ScO <sub>2</sub> (min%)	3	(0-31)	123	(0-989)	0,246
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	59	±12	58	±16	0,836
SsO <sub>2</sub> (%)	83	±11	87	±9	0,277
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	36	±10	33	±6	0,290
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
ScO <sub>2</sub> (%)	68	±8	64	±9	0,256
SsO <sub>2</sub> (%)	77	±9	78	±8	0,849
ΔsacO <sub>2</sub> (%)	26	±6	26	±6	0,885
AUC40 ScO <sub>2</sub> (min%)	3	(0-47)	40	(8-57)	0,397

ScO<sub>2</sub>: zerebrale Gewebeoxygenierung; SsO<sub>2</sub>: somatische Gewebeoxygenierung; ΔsacO<sub>2</sub>: arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz; AUC40 ScO<sub>2</sub>: „Area under the curve“ für eine ScO<sub>2</sub> unterhalb des Schwellenwertes von 40%



**Abb. 15:** Vergleich der zerebralen Gewebeoxygenierung vor und nach Operationen im Säuglingsalter von Kindern mit GFAP-Werten im Normbereich mit jenen mit GFAP-Konzentrationen oberhalb der 75. Perzentile. Grau unterlegte Flächen entsprechen den Gruppenvergleichen der jeweiligen Zeiträume (präoperativ, frühpostoperativ - erste 4 postoperative Stunden, gesamter postoperativer Zeitraum) mit dazugehörigen p-Werten.



<b>Tab. 35: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Säuglingen - perioperatives Routinemonitoring</b>					
	GFAP im Normbereich (n=25)		GFAP erhöht (n=9)		p-Wert
<b>präoperativer Verlauf</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	91	±10	83	±8	<b>0,039</b>
<b>frühpostoperativer Verlauf (Mittelwerte erste 4 postoperative Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	94	±9	89	±12	0,212
MAD (mmHg)	70	±10	73	±8	0,323
ZVD (mmHg)	12	±4	14	±4	0,277
pH	7,35	±0,05	7,35	±0,04	0,819
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	44	±7	47	±7	0,303
pO <sub>2</sub> (mmHg)	115	±57	78	±43	0,078
SaO <sub>2</sub> (%)	92	±10	87	±13	0,240
SvO <sub>2</sub> (%)	58	±11	57	±12	0,778
Laktat (mmol/l)	2,1	±1	2,1	±0,7	0,839
<b>gesamter postoperativer Verlauf (Mittelwerte über 48 Stunden)</b>					
TcSaO <sub>2</sub> (%)	93	±9	88	±12	0,163
MAD (mmHg)	64	±6	65	±7	0,806
ZVD (mmHg)	13	±3	14	±2	0,276
pH	7,38	±0,03	7,37	±0,03	0,235
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	45	±5	48	±5	0,168
pO <sub>2</sub> (mmHg)	97	±40	78	±42	0,235
SaO <sub>2</sub> (%)	92	±10	87	±11	0,250
SvO <sub>2</sub> (%)	63	±8	62	±8	0,713
Laktat (mmol/l)	1,3	±0,3	1,3	±0,2	0,835
Laktat <sub>maximal</sub> (mmol/l)	3,0	±1,3	3,0	±0,9	0,872
TcSaO <sub>2</sub> : pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung; HF: Herzfrequenz; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; ZVD: zentralvenöser Druck; pCO <sub>2</sub> : Kohlenstoffdioxidpartialdruck; pO <sub>2</sub> : Sauerstoffpartialdruck; SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung; SvO <sub>2</sub> : zentralvenöse Sauerstoffsättigung					

Der postoperative Verlauf von Säuglingen mit erhöhtem GFAP und jenen mit GFAP im Normbereich wies keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 36).

<b>Tab. 36: Postoperativ erhöhte GFAP-Konzentrationen bei Säuglingen - postoperativer Verlauf</b>					
	GFAP im Normbereich (n=25)		GFAP erhöht (n=9)		p-Wert
Beatmungsdauer (h)	20	(10-64)	8	(6-46)	0,437
Dauer Anwendung Katecholamine (h)	8	(0-47)	10	(3-22)	1,000
Dauer Anwendung PDE-Hemmer (h)	52	(44-98)	67	(43-147)	1,000
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	4	(3-8)	4	(2-7)	0,713
Aufenthalt Krankenhaus (Tage)	8	(7-15)	11	(7-18)	1,000

## 4. Diskussion

Kinder mit AHF haben ein erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten in ihrer kognitiven Entwicklung (41, 52–55). Eine mögliche modifizierbare Ursache ist eine perioperative hypoxisch-ischämische Hirnschädigung (74–76). Da diese in der Regel klinisch inapparent verläuft, ist die frühzeitige Diagnose erschwert. Die Erforschung von Methoden zur Erkennung von zerebralen Schädigungen im Rahmen der Behandlung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern, sowie die Evaluation deren prognostischer Validität hinsichtlich der späteren neurokognitiven Entwicklung, ist daher von besonderem klinischem Interesse.

Ziel der Arbeit war es, mit dem Protein S100B und dem Sauren Gliafaserprotein (GFAP) zwei potentielle Biomarker für eine neuronale Zellschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen im Neugeborenen- und Säuglingsalter zu untersuchen. Mittels Nahinfrarotspektroskopie erfolgte eine kontinuierliche und nicht-invasive Überwachung der zerebralen Gewebeoxygenierung. Niedrige perioperative zerebrale Gewebesättigungen waren in vorausgehenden Studien sowohl mit Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung als auch mit dem neurokognitiven Outcome assoziiert (47, 66, 67, 75, 82). Der Schwerpunkt der Arbeit war daher die Analyse des Zusammenhangs zwischen den Serumwerten von S100B sowie GFAP und der zerebralen Gewebesättigung.

Sowohl das Protein S100B als auch das GFAP wurden in vorausgehenden Studien bereits bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen untersucht (59, 70, 98, 99, 106–109, 111, 112). Im Gegensatz zu diesen Arbeiten definierten wir Referenzwerte für beide Biomarker, um Patienten vergleichend gegenüberstellen zu können und mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von erhöhten Biomarkerkonzentrationen zu ermitteln. Die vorliegende Arbeit untersuchte auch erstmals den Zusammenhang zwischen S100B- bzw. GFAP-Konzentrationen und der prä- und postoperativen zerebralen Gewebeoxygenierung.

### 4.1 Protein S100B

Der postulierte Zusammenhang zwischen erhöhten postoperativen Biomarkerkonzentrationen und einer niedrigeren zerebralen Gewebeoxygenierung konnte für das Protein S100B nur bei jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten bestätigt werden. Bei Säuglingen mit postoperativ erhöhten S100B-Werten zeigte sich frühpostoperativ eine niedrigere zerebrale Gewebeoxygenierung sowie als mögliches Korrelat einer erhöhten zerebralen Sauerstoffausschöpfung eine größere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz. Im gesamten postoperativen Verlauf fand sich ebenfalls eine niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigung. Auch nach Ausschluss von Patienten, die postoperativ weiterhin eine Zyanose aufwiesen, zeigte sich bei Säuglingen mit postoperativ erhöhten S100B-

Konzentrationen eine schlechtere zerebrale Oxygenierung als bei denen mit unauffälligen S100B-Werten. Der Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten S100B-Werten und perioperativer zerebraler Sauerstoffsättigung konnte nach Operationen im Neugeborenenalter hingegen nicht gezeigt werden.

#### **4.1.1 Altersabhängigkeit des S100B-Proteins**

Neugeborene hatten im Vergleich zu Säuglingen zu allen Bestimmungszeitpunkten höhere S100B-Werte. Zwischen dem Alter und der präoperativen S100B-Konzentration, die zur Definition der Referenzwerte verwendet wurde, zeigte sich ein linearer Zusammenhang. Die im Vergleich zu älteren Säuglingen höheren präoperativen S100B-Werte bei Neugeborenen sind in erster Linie auf altersabhängige Normalwerte zurückzuführen und wahrscheinlich nicht Zeichen einer häufigeren präoperativen Hirnschädigung, die bei Neugeborenen aus anderen Untersuchungen bekannt ist (69, 75, 77–81, 83–85, 143). Eine mögliche Erklärung für den starken Alterszusammenhang ist eine bei den Neugeborenen noch nicht vollständig ausgebildete Bluthirnschranke. Insbesondere kleine Moleküle, wie auch das Protein S100B, könnten gerade im ersten Lebensmonat vermehrt in den Körperkreislauf gelangen (144, 145). Zudem sind hohe Werte dieses Biomarkers im Liquor von Neugeborenen womöglich physiologisch, da das S100B mutmaßlich an der Ausreifung des Zentralnervensystems beteiligt ist. Die Kombination aus hohen S100B-Liquorkonzentrationen in den ersten Lebenswochen und einer noch leicht permeablen Bluthirnschranke könnte die hohen Serumkonzentrationen bei Neugeborenen erklären (145).

Der Alterszusammenhang wurde in dieser Arbeit berücksichtigt, indem für Neugeborene und Säuglinge eigene Referenzbereiche definiert wurden. Eine Schwierigkeit in der Festlegung eines Referenzbereiches für die Neugeborenen bestand in einer großen Spannweite der S100B-Werte, die auch für neurologisch unauffällige Kinder beschrieben wurde (146–148). Referenzwerte für gesunde Neugeborene und Säuglinge wurden erst im Jahr 2017 publiziert. Anhand 135 neurologisch unauffälliger Patienten wurde mit der gleichen Bestimmungsmethode wie in dieser Studie ein oberer Grenzwert von 0,53 µg/l für Neugeborene und Grenzwerte zwischen 0,43 und 0,50 µg/l für Säuglinge mit einem Lebensalter von ein bis vier Monaten festgelegt (146). Die in dieser Arbeit verwendeten Grenzwerte lagen mit 0,33 µg/l für Neugeborene bzw. 0,23 µg/l für Säuglinge deutlich niedriger. Dies begründete sich methodisch. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, musste die 75. Perzentile und nicht wie sonst üblich die 95. Perzentile als Schwellenwert verwendet werden.

#### **4.1.2 Präoperative S100B-Konzentrationen**

In der Gruppe der Neugeborenen traten die höchsten S100B-Konzentrationen, die auch oberhalb der mittlerweile publizierten Referenzwerte lagen, bei vier Kindern mit HLHS und anderen

univentrikulären Vitien mit Linksherzobstruktion auf (146, 148). Allerdings bestand zwischen Neugeborenen mit univentrikulären Vitien, Transposition der großen Arterien und anderen biventrikulär korrigierbaren Vitien kein Unterschied zwischen den absoluten präoperativen S100B-Konzentrationen. Auch in einer Studie von Bokesch et al. fanden sich bereits präoperativ erhöhte S100B-Konzentrationen. Die höchsten S100B-Werte traten bei Neugeborenen mit HLHS und TGA auf, wobei die S100B-Konzentrationen der HLHS-Patienten signifikant höher waren (98). Bei Patienten mit HLHS bestand eine Korrelation zwischen dem Durchmesser der Aorta ascendens und der Höhe der präoperativen S100B-Konzentration. HLHS-Patienten mit antegradem Fluss über die Aortenklappe oder Neugeborene mit Shone-Complex hatten niedrigere S100B-Konzentrationen als HLHS-Patienten mit sehr geringem oder fehlendem antegradem Fluss über die Aortenklappe. Die Autoren postulierten, dass die präoperativ erhöhten S100B-Werte auf eine bereits bestehende zerebralen hypoxisch-ischämische Schädigung hinweisen (98). Dies steht im Einklang mit Studien, die präoperative MRT-Untersuchungen bei Kindern mit AHF durchführten. Insbesondere bei Neugeborenen sind Läsionen der weißen Substanz präoperativ bei ungefähr einem Drittel der Fälle nachweisbar (78, 79, 81, 83, 84). Ebenso konnte mittels MRT bei Neugeborenen mit univentrikulären Herzfehlern oder unkorrigierten zyanotischen Herzfehlern präoperativ eine Beeinträchtigung der zerebralen Sauerstoffversorgung und des zerebralen Blutflusses gezeigt werden (79, 83, 143). Gleichzeitig ist für univentrikuläre Herzfehler und komplexe biventrikuläre Vitien wie der TGA ein besonders hohes Risiko für spätere neurokognitive Defizite vorbeschrieben (45–47, 55–58). Die präoperativen hämodynamischen Verhältnisse sind demnach ein unter Umständen wichtiger Faktor für das Auftreten von hypoxisch-ischämischen Schädigungen und möglicherweise auch für die spätere neurokognitive Entwicklung.

Präoperativ erhöhte S100B-Werte fanden sich in der Gruppe der Säuglinge relativ häufig bei Patienten mit univentrikulären Herzfehlern, jedoch wiesen die absoluten Werte keine Unterschiede zu anderen Vitien auf. Ebenso lagen die absoluten Werte, der als erhöht gewerten Konzentrationen, mit einer Ausnahme innerhalb der mittlerweile publizierten altersabhängigen Referenzwerte für das S100B (146, 148).

#### **4.1.3 Postoperative S100B-Konzentrationen**

Die höchsten S100B-Serumwerte traten in beiden Altersgruppen direkt postoperativ auf. Diese fielen dann innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Operation wieder auf Höhe der präoperativen Ausgangskonzentration ab. Eine ähnliche Freisetzungsdynamik des Proteins S100B wurde von Autoren anderer Studien wiederholt beschrieben (70, 99, 145).

Die Aussagekraft direkt postoperativ erhobener S100B-Konzentrationen als Biomarker für eine zerebrale Zellschädigung ist jedoch möglicherweise durch Freisetzung dieses Parameters aus

extrazerebralen Quellen eingeschränkt (70, 95, 149, 150). Bei erwachsenen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herzlungenmaschine waren frühpostoperative Konzentrationen des S100B-Proteins mit erhöhten Troponin-I-Konzentrationen assoziiert. Die Autoren deuteten diese Korrelation als Hinweis auf eine Freisetzung von S100B aus kardialem Gewebe. Für erhöhte S100B-Werte jenseits des ersten postoperativen Tages bestand dagegen ein Zusammenhang zu schlechteren Ergebnissen bei Testung der kognitiven Fertigkeiten (149). Ebenfalls waren im Rahmen kardiochirurgischer Operationen von Erwachsenen S100B-Konzentrationen im Knochenmark, im Fett- und Muskelgewebe 100 bis 1000 mal höher als im Serum, sodass diese von den Autoren als signifikante extrazerebrale S100B-Quellen interpretiert wurden (150). Eine mögliche Beeinflussung der Höhe der Serumkonzentration von S100B durch Freisetzung aus Fettgewebe wurde auch bei Neugeborenen mit AHF nach Eingriffen mit Herzlungenmaschine untersucht. Die S100B-Werte waren direkt postoperativ am höchsten und fielen innerhalb der ersten 24 Stunden wieder ab. Hingegen konnten für Adiponektin, das als Markerprotein für eine Schädigung von Fettgewebe genutzt wurde, perioperativ keine signifikanten Konzentrationsänderungen nachgewiesen werden. Die Autoren schlossen daraus, dass perioperativ erhobene S100B-Werte nicht wesentlich durch eine Kontamination aus Fettgewebe beeinflusst werden (151). Überdies weisen experimentelle Arbeiten auf eine Freisetzung von S100B aus Astrozyten bei Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation hin. Nach Anlage eines einstündigen kardiopulmonalen Bypasses bei Kaninchen zeigten Astrozyten immunhistologisch eine ausgeprägte Expression von S100B. Parallel waren im Serum in der Reperfusions- und Endphase des kardiopulmonalen Bypasses hohe S100B-Konzentrationen messbar. Eine Freisetzung des Proteins in die Blutbahn wird wahrscheinlich durch eine herabgesetzte Integrität der Bluthirnschranke, die durch den Bypass induziert wird, ermöglicht (152). Für einen Zusammenhang zwischen kardiopulmonalem Bypass und S100B-Freisetzung bei Kindern mit AHF sprechen auch die Ergebnisse von Matheis und Kollegen. In deren Arbeit kam es im Gegensatz zu Eingriffen mit der Herzlungenmaschine nach Operationen ohne Herzlungenmaschine zu keinem postoperativem S100B-Anstieg (153). In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich für die Gruppe der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten eine Korrelation zwischen S100B-Werten, die direkt postoperativ bestimmt wurden, und der Länge der Bypasszeit. Auch in anderen Arbeiten wurden Zusammenhänge zwischen der Bypasszeit bzw. der Aortenklemmzeit und der postoperativen S100B-Konzentrationen gefunden (154, 155). Ebenso konnte in einer relativ großen Studie, die bei über 100 Kindern mit unterschiedlichen AHF, die innerhalb der ersten 8 Lebenswochen operiert wurden, durchgeführt wurde und prä- und postoperative zerebrale MRT-Untersuchungen beinhaltete, ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von neuen postoperativen Schäden der weißen Substanz und der Länge der Bypasszeit bzw. der Kreislaufstillstandzeit gezeigt werden (85). Am häufigsten waren postoperative zerebrale Läsionen

nach Aortenbogenrekonstruktionen zu sehen, wobei bei diesen Eingriffen auch häufig Phasen von Kreislaufsilltand zur Anwendung kamen (85).

Die Interpretation von direkt postoperativen S100B-Werten ist schwierig. Sowohl nach Operationen bei Neugeborenen als auch nach Eingriffen jenseits des Neugeborenenalters waren die Werte bei nahezu allen Patienten pathologisch erhöht. Es ist unwahrscheinlich, dass diesen Werten eine irreversible Schädigung von Hirngewebe zugrundeliegt. Wahrscheinlich kommt es durch den kardiopulmonalen Bypass zu einer Aktivierung von Astrozyten und einer erhöhten Permeabilität der Bluthirnschranke, sodass S100B häufig in hoher Konzentration nachgewiesen werden kann (152). Auch eine Kontamination durch extrazerebrale Quellen ist nicht sicher auszuschließen (70, 95, 149, 150). Anders als frühpostoperative S100B-Erhöhungen, sprechen diverse Arbeiten dafür, dass insbesondere S100B-Erhöhungen, die jenseits der ersten postoperativen Stunden persistieren, mit einem erhöhten Risiko für neurologische Defizite einhergehen. Konsekutive postoperative Bestimmungen des Proteins S100B erscheinen daher unerlässlich (70, 95, 149, 156). Um einen verzögerten Abfall oder einen sekundären Anstieg der S100B-Werte zu registrieren, erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Probenentnahme nicht nur direkt postoperativ, sondern auch 12, 24 und 48 Stunden nach den Eingriffen.

#### ***Vergleich von Eingriffen im Neugeborenenalter und Säuglingsalter***

Nach 24 bzw. 48 Stunden waren die S100B-Konzentrationen sowohl nach Operationen im Neugeborenenalter als auch nach Eingriffen im Säuglingsalter bei ca. 40% der Patienten erhöht. Basierend auf Erkenntnissen aus Arbeiten, in denen postoperative MRT-Auffälligkeiten als Ausdruck einer hypoxiebedingten Zellschädigung am häufigsten nach Operationen im Neugeborenenalter zu beobachten waren, wäre nach Eingriffen im Säuglingsalter eventuell eine geringere Häufigkeit von erhöhten S100B-Konzentrationen zu erwarten gewesen (74, 76). Auf Grundlage der in dieser Arbeit erhobenen Daten ist das Risiko für eine perioperative zerebrale Hypoxie in der Gruppe der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten jedoch nicht zu vernachlässigen, auch wenn in dieser Gruppe die weniger komplexen Eingriffe durchgeführt wurden. Die präoperative zerebrale Gewebesättigung in der Gruppe der Säuglinge war niedriger als bei den Neugeborenen und es traten häufiger Phasen mit zerebralen Gewebesättigungen unterhalb von 40% auf. Gleiches galt für die intraoperative zerebrale Gewebesättigung.

Auch für den gesamten postoperativen Verlauf war die zerebrale Gewebesättigung der im Säuglingsalter operierten Patienten niedriger. Dazu bestand als Korrelat einer höheren zerebralen Sauerstoffausschöpfung eine größere Differenz zwischen arterieller Sauerstoffsättigung und zerebraler Gewebeoxygenierung. Mitursächlich für die Auffälligkeiten oben genannter Parameter

könnte der relativ hohe Anteil der Patienten mit univentrikulären Herzfehlern in der Gruppe der Säuglinge gewesen sein. Jedoch zeigten sich auch bezüglich der zugrundeliegenden Herzfehler in beiden Altersgruppen keine Unterschiede bei der Häufigkeit postoperativer S100B-Erhöhungen, insbesondere auch nicht zwischen univentrikulären Vitien und biventrikulär korrigierten Herzfehlern. Des Weiteren wiesen die absoluten S100B-Konzentrationen keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Herzfehlergruppen auf.

In anderen Arbeiten gab es hingegen Unterschiede insbesondere zwischen zyanotischen und nicht zyanotischen Vitien. In einer relativ alten Studie aus dem Jahr 2000 waren postoperative S100B-Konzentrationen bei Neugeborenen mit TGA, die mit Phasen von Kreislaufstillstand operiert wurden, höher als bei nicht zyanotischen Neugeborenen, die ebenfalls im Kreislaufstillstand operiert wurden (145). Auch in einer aktuelleren Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen Sauerstoffpartialdruck und der Höhe der postoperativen S100B-Konzentration (157). In Übereinstimmung dazu hatten in der vorliegenden Arbeit Neugeborene mit postoperativ erhöhten S100B-Werten niedrigere präoperative Sauerstoffpartialwerte. Für jenseits des Neugeborenenalters operierte Kinder wurde in einer weiteren Arbeit ein gegenteiliger Zusammenhang beschrieben. Säuglinge mit zyanotischen Herzfehlern hatten postoperativ niedrigere S100B-Werte (99).

#### **4.1.4 Zerebrale Gewebeoxygenierung und S100B**

Die Messung der zerebralen Gewebesauerstoffsättigung mittels Nahinfrarotspektroskopie ist möglicherweise geeignet um eine unzureichende Sauerstoffversorgung des Gehirns frühzeitig zu detektieren (86, 138). Ein unterer Grenzwert, dessen Unterschreiten mit einer unzureichenden Sauerstoffversorgung einhergeht und zu einer irreversiblen Zellschädigung führt, ist jedoch nicht klar definiert. Tierexperimentell wurden für erhöhte zerebrale Laktatwerte, EEG-Auffälligkeiten und erniedrigte ATP-Konzentrationen Schwellenwerte zwischen 44% und 33% ermittelt (91). In einer weiteren Studie stieg die Inzidenz von zerebralen Läsionen, wenn die Tiere für mindestens 2-3 Stunden einer zerebralen Sauerstoffsättigung von 35% exponiert waren (92). Bei Kindern mit HLHS bestand ein Zusammenhang zwischen visomotorischen und kognitiven Defiziten und dem Unterschreiten einer zerebralen Oxygenierung von 45% (47). Eine reduzierte postoperative zerebrale Gewebeoxygenierung von unter 45% für mehr als 1,5 Stunden war zudem in der Arbeit von Dent und Kollegen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für zerebrale Läsionen in der MRT verbunden (75). Basierend auf diesen Erkenntnissen legten wir einen unteren Grenzwert von 40% fest und quantifizierten Ausmaß und Dauer einer erniedrigten zerebralen Gewebesättigung als „Area under the Curve“. Unter der Annahme, dass es im Zuge einer hypoxisch-ischämischen zerebralen Zellschädigung zur Freisetzung

von S100B in die Blutbahn kommt, war ein Zusammenhang zwischen erhöhten S100B-Konzentrationen und Parametern der zerebralen Gewebeoxygenierung zu erwarten.

### ***Präoperative S100B-Erhöhung und zerebrale Gewebeoxygenierung***

Neugeborene mit präoperativ erhöhten S100B-Konzentrationen hatten im Vergleich zu denen mit Werten im Normbereich signifikant höhere zerebrale NIRS-Werte. Dies entsprach nicht dem erwarteten Zusammenhang zwischen einer unzureichenden zerebralen Sauerstoffversorgung und erhöhten S100B-Konzentrationen. Neben den absoluten Werten ist jedoch auch das Verhältnis zwischen somatischer und zerebraler Gewebesättigung von Bedeutung. Physiologisch ist eine im Vergleich zur zerebralen Oxygenierung 10 bis 15 Prozentpunkte höhere somatische Sauerstoffsättigung (158). Bei den Neugeborenen mit erhöhten S100B-Werten war die somatische Gewebesättigung jedoch rund 10 Punkte niedriger als die zerebrale, was trotz unauffälliger absoluter zerebraler NIRS-Werte als Hinweis auf eine eingeschränkte Systemperfusion gewertet werden kann. Jenseits der Neugeborenenperiode zeigte sich kein Unterschied bei den zerebralen NIRS-Werten zwischen Patienten mit erhöhtem präoperativem S100B und jenen mit Werten im Normbereich. Wie physiologischer Weise zu erwarten, lag die somatische Gewebesättigung leicht oberhalb der zerebralen Gewebeoxygenierung.

### ***Postoperative S100B-Erhöhung und zerebrale Gewebeoxygenierung***

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten postoperativen S100B-Werten und einer niedrigeren zerebralen Gewebeoxygenierung konnte nur in der Gruppe, der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten gezeigt werden. Säuglinge mit postoperativ erhöhten S100B-Werten hatten frühpostoperativ eine niedrigere zerebrale Gewebeoxygenierung sowie als Korrelat einer erhöhten zerebralen Sauerstoffausschöpfung eine größere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz. Bezogen auf den gesamten postoperativen Verlauf fand sich ebenfalls eine niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigung. Zudem kam es bei knapp der Hälfte der Säuglinge mit erhöhtem S100B zu prolongierten bzw. ausgeprägteren Phasen mit einer zerebralen Sauerstoffsättigung unter 40%. Dies war bei lediglich ca. 10% der Patienten mit normwertigen S100B-Werten zu beobachten.

Die Gruppe der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten wies einen großen Anteil von Patienten mit univentrikulären Herzfehlern auf, bei denen eine Hemifontan-Operation durchgeführt wurde. Auch nach Ausschluss von diesen und anderen Patienten, die postoperativ weiterhin eine Zyanose aufwiesen, die möglicherweise zu den niedrigeren zerebralen NIRS-Werten beitragen könnte, zeigte sich bei Säuglingen mit postoperativ erhöhten S100B-Konzentrationen eine schlechtere zerebrale Oxygenierung. Sowohl im frühpostoperativen als auch für den gesamten postoperativen



Verlauf konnte eine signifikant niedrigere zerebrale Gewebeoxygenierung sowie eine signifikant größere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz registriert werden.

Niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigungen waren in vorausgehenden Studien sowohl mit Auffälligkeiten in der MRT als auch mit schlechteren Ergebnissen bei Untersuchung der kognitiven Fertigkeiten assoziiert (47, 66, 67, 75, 82). In den genannten Studien wurden jedoch häufig Neugeborene mit komplexen Herzfehlern wie dem Hypoplastischem Linksherzsyndrom untersucht (47, 66, 75). Ebenso beschränkten sich die Messungen der zerebralen Gewebesättigung mitunter nur auf die intraoperative Phase (75, 82). In der Studie von Kussmann und Kollegen, die MRT-Auffälligkeiten und die kognitive Entwicklung im Alter von einem Jahr bei Kindern nach biventrikulärer Korrektur ohne Aortenbogenrekonstruktion untersuchten, waren bei Patienten mit TGA, Fallot'scher Tetralogie oder Ventrikelseptumdefekt niedrige perioperative zerebrale NIRS-Werte mit einem schlechteren Abschneiden bei der Evaluation mit den „Bayley Scales of Infant Development“ und mit MRT-Veränderungen assoziiert (82). Probleme in der rezeptiven Kommunikation als auch kognitive Einschränkungen wurden in einer anderen Studie mit niedrigen intra- und postoperativen zerebralen NIRS-Werten in Verbindung gebracht (67). Bisher gibt es keine Studien, die ausschließlich für jenseits des Neugeborenenalters operierte Kinder einen Zusammenhang zwischen postoperativ erniedrigten zerebralen NIRS-Werten und Auffälligkeiten in der MRT oder der kognitiven Entwicklung zeigen konnten.

Neben dem postoperativen Einsatz findet die Nahinfrarotspektroskopie insbesondere intraoperativ Verwendung, um während der Phase der extrakorporalen Zirkulation die zerebrale Sauerstoffversorgung zu überwachen. Die intraoperativen NIRS-Werte lagen in beiden Altersgruppen oberhalb der aus der Literatur anzunehmenden unteren Grenzwerte (47, 67, 75, 91, 92). Die Definition einer kritischen unteren Schwelle für die zerebrale Gewebesättigung von Neugeborenen und Säuglingen bleibt dennoch schwierig. Es ist anzunehmen, dass sie je nach Bedingungen und Phase der Operation an der HLM sowie der Art des zugrundeliegenden Herzfehlers variiert. Während im Zustand der tiefen Hypothermie niedrige Flussraten ausreichen, um eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gehirns zu gewährleisten, bedarf es mit steigender Temperatur deutlich höherer Flussraten. Neben der Temperatur und der Flussrate beeinflusst der Hämatokrit die Höhe der zerebralen Gewebeoxygenierung (159). Für beide Altersgruppen bestand kein Zusammenhang zwischen intraoperativen zerebralen NIRS-Werten und postoperativ erhöhten S100B-Werten. Demgegenüber konnte in anderen Arbeiten ein Zusammenhang zwischen einer größeren arteriell-zerebralen Sauerstoffsättigungsdifferenz bzw. einer geringeren zerebralen Gewebeoxygenierung und postoperativ erhöhten S100B-Konzentrationen und MRT-Auffälligkeiten gezeigt werden (82, 99). So beschrieben Abu-Sultaneh und Kollegen in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen einer hohen intraoperativen

arteriellen-zerebralen Sauerstoffsättigungsdifferenz (in diesem Fall von über 50%) und signifikant höheren S100B-Werten (99). Auch in der o.g. Arbeit von Kussmann lagen die intraoperativen NIRS-Werte im Mittel deutlich oberhalb eines unteren Grenzwertes von 45%. Kinder, die diesen Grenzwert unterschritten, wiesen im Vergleich zu den restlichen Studienteilnehmern keine schlechteren Testergebnisse oder häufigere MRT-Auffälligkeiten auf. Insgesamt waren niedrigere perioperative NIRS-Werte jedoch sowohl mit postoperativen MRT-Auffälligkeiten als auch mit dem kognitiven Outcome assoziiert (82).

Neben der niedrigeren postoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung fanden sich bei Säuglingen mit erhöhten postoperativen S100B-Konzentrationen bereits präoperativ Hinweise auf eine veränderte zerebrale Oxygenierung. So fiel bei diesen präoperativ eine höhere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz auf und bei knapp der Hälfte der Patientenkam es bereits präoperativ zu längeren bzw. ausgeprägteren Phasen mit zerebralen Sättigungswerten unterhalb von 40% ( $AUC_{40} ScO_2 > 120 \text{ min\%}$ ). Dies fand sich lediglich bei 4 der 29 Patienten mit normwertigen postoperativen S100B-Konzentrationen.

Für Neugeborene mit komplexen angeborenen Herzfehlern, die eine frühzeitige korrigierende oder palliative Operation benötigen, gibt es zahlreiche Publikationen, die auf die besondere Bedeutung der präoperativen Phase für das Auftreten von prä- und postoperativen hypoxisch-ischämischen Läsionen hinweisen (66, 77, 84, 160). Möglicherweise trifft dies auch auf Operationen jenseits des Neugeborenenalters zu. Auch wenn es in der Gruppe der Neugeborenen keinen Zusammenhang zwischen prä- oder postoperativen zerebralen Sauerstoffsättigungen gab, so waren arterielle Sauerstoffpartialwerte bei Neugeborenen mit postoperativ erhöhten S100B-Werten signifikant niedriger als bei jenen mit S100B-Werten im Referenzbereich. Bei Neugeborenen mit TGA konnte in vorausgehenden Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten präoperativer Schäden der weißen Substanz und niedrigeren Sauerstoffsättigungen gezeigt werden (84, 161).

#### **4.1.5 S100B und Parameter des Routinemonitorings**

Ein weiteres hervorzuhebendes Ergebnis ist der in beiden Altersgruppen aufgetretene Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten S100B-Werten und Laktatkonzentrationen. So hatten Neugeborene und Säuglinge mit postoperativ erhöhten S100B-Werten signifikant höhere frühpostoperative Laktatkonzentrationen. Die maximalen Laktatwerte für den gesamten postoperativen Verlauf waren ebenfalls höher. In beiden Altersgruppen zeigte sich eine Korrelation zwischen frühpostoperativen Laktatwerten und S100B-Konzentrationen nach 24 Stunden.

Laktatwerte direkt nach extrakorporaler Zirkulation sind möglicherweise Zeichen einer anaeroben Stoffwechsellage während der Bypassphase. M. Ranucci und Kollegen zeigten in ihrer Studie mit

Erwachsenen, die unter Einsatz der HLM operiert wurden, eine Korrelation zwischen minimaler Sauerstoffzufuhr während der HLM-Operation und maximalen Laktatwerten (162). In einer weiteren Arbeit waren intraoperativ erhöhte Laktatkonzentrationen mit der Bypasszeit und der Aortenklemmzeit assoziiert (163). Im Rahmen von HLM-Operationen kann die physiologische Sauerstoffextraktion der Gewebe vorübergehend eingeschränkt sein (164, 165). Dies konnte zum Beispiel in der Arbeit von Inoue und Kollegen bei Patienten mit Laktatspiegeln über 5mmol/l gezeigt werden. Gegenläufig kam es postoperativ temporär zu einer gesteigerten Sauerstoffextraktion (165). Das Laktat entstammt sicherlich nur zu einem kleinen Anteil aus zerebralem Gewebe. Jedoch kann der Zusammenhang zwischen den S100B-Konzentrationen nach 24 Stunden und den initialen Laktatwerten möglicherweise auf eine unzureichende Sauerstoffversorgung während der extrakorporalen Zirkulation hinweisen. Dafür sprechen auch mehrere Arbeiten mit Kindern mit AHF und HLM-Operationen, die einen Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten Laktaterhöhungen und dem Überleben sowie späteren Entwicklungsdefiziten herstellten (59, 166, 167).

#### **4.1.6 Erhöhte S100B-Werte und postoperatives Outcome**

Bei Säuglingen mit erhöhten postoperativen S100B-Werten war ein häufigeres Auftreten von Komplikationen zu beobachten. Ebenso erfolgte eine längere Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen. Eine postoperative hämodynamische Instabilität bzw. ein komplizierter postoperativer Verlauf sind mögliche Risikofaktoren für spätere Auffälligkeiten in der kognitiven Entwicklung (47, 55, 57, 59, 61, 63, 67, 68). Bei Erwachsenen waren erhöhte S100B-Werte, die mit mehreren Stunden Abstand nach HLM-Operation bestimmt wurden, mit dem Ausmaß einer zerebralen Infarzierung und einer verminderten Gedächtnisleistung assoziiert (96, 97). Auch bei Neugeborenen und Säuglingen mit AHF konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten S100B-Serumwerten 48 Stunden nach Operation und neurologischen Auffälligkeiten hergestellt werden (70). In einer weiteren Studie mit 130 Kindern mit unterschiedlichen AHF, die innerhalb der ersten 2 Lebensmonate operiert wurden, waren höhere S100B-Serumwerte 48 Stunden nach Operationsende mit auffälligen Testergebnissen in den „Bayley Scales of Infant Development“ assoziiert (59). In der hier vorliegenden Arbeit traten innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden keine klinisch neurologischen Auffälligkeiten auf. Lediglich bei einem Patienten wurde sonographisch eine Hirnblutung ersten Grades diagnostiziert, die klinisch jedoch ohne Symptome verlief. In Übereinstimmung dazu, waren die postoperativen S100B-Konzentrationen der Patienten mit erhöhten Werten im Vergleich zu publizierten Normwerten überwiegend nur geringfügig erhöht (146–148). Eine testpsychologische Untersuchung der Kohorte steht jedoch noch aus und ist nicht Bestandteil dieser Dissertation.

## **4.2 Saures Gliafaserprotein**

Während das S100B zu den Proteinen des Zytosols gehört, ist das GFAP ein astrozytäres Strukturprotein mit einer sehr hohen Spezifität für Hirngewebe (102, 132, 135, 168, 169). Im Falle einer astrozytären Zellschädigung können GFAP bzw. Bruchstücke („breakdown-products“) des Proteins im Serum bestimmt werden (170). Nach zerebraler Zellschädigung wurde in mehreren Studien aus der Kinder- und Erwachsenenmedizin ein Zusammenhang zwischen GFAP-Konzentrationen und dem neurologischen Outcome bzw. Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung nachgewiesen (100–104, 111–113). Während in unserer Studie GFAP-Konzentrationen präoperativ und zu mehreren Zeitpunkten innerhalb der ersten 48 Stunden nach den Operationen gemessen wurden, beschränkten sich die GFAP-Bestimmungen vorheriger Studien überwiegend auf die intraoperative bzw. direkt postoperative Phase (106–110). Bisher wurde in nur einer Vorgängerstudie ein Zusammenhang zwischen intraoperativer zerebraler Gewebeoxygenierung und GFAP-Konzentrationen untersucht (106). Der mögliche Einfluss der prä- bzw. postoperativen zerebralen Gewebeoxygenierung auf perioperative GFAP-Konzentrationen wurde bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht untersucht.

Als wesentliches Ergebnis dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es im Einklang mit der aus der Literatur bekannten Häufigkeit von hypoxisch-ischämischen Läsionen in der MRT, nach etwa jedem zweiten Eingriff im Neugeborenenalter eine erhöhte GFAP-Konzentration zu finden war (69, 74, 76, 81, 85). Bei Säuglingen, für die eine niedrigere Inzidenz postoperativer MRT-Auffälligkeiten bekannt ist, kam es lediglich bei etwa einem Viertel der Patienten zu einer postoperativen GFAP-Erhöhung (74, 76). Auffallend war zudem, dass die GFAP-Konzentrationen der Neugeborenen mit postoperativ erhöhten Werten deutlich höher ausfielen als die der Säuglinge mit GFAP-Werten oberhalb des Normbereiches. Bei Neugeborenen mit postoperativ erhöhtem GFAP fand sich eine niedrigere präoperative zerebrale Sauerstoffsättigung, wohingegen die absoluten postoperativen Werte keine Unterschiede aufwiesen. Nach Eingriffen im Säuglingsalter konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten GFAP-Werten und der zerebralen Oxygenierung aufgezeigt werden. Es bestand lediglich eine niedrigere präoperative pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung bei Säuglingen mit postoperativ erhöhtem GFAP.

### **4.2.1 Präoperative GFAP-Konzentrationen**

Die in dieser Arbeit erhobenen präoperativen GFAP-Werte waren im Vergleich zu anderen Studien, in denen GFAP präoperativ häufig nicht detektierbar war, vergleichsweise hoch. So lag die mediane präoperative GFAP-Konzentration in einer Studie, die 116 kardiochirurgischen Patienten mit verschiedenen Vitien in einem medianen Alter von 9 Monaten untersuchte, im unteren Detektionsbereichs des verwendeten Essays (109). Ebenfalls deutlich niedrigere präoperative GFAP-

Konzentrationen ermittelte die Arbeitsgruppe um Brunetti, die 85 Kinder in einem medianen Alter von ca. 8 Monaten untersuchte. Präoperativ war nur bei ca. 10% der Patienten GFAP im Serum detektierbar (107). Zumindest im Neugeborenenalter ist unter der Berücksichtigung der in mehreren Studien beschriebenen präoperativen MRT-Auffälligkeiten bei Kindern mit komplexen Herzfehlern die Nachweisbarkeit von GFAP zu erwarten (69, 75, 77–81, 83–85, 143). McKenney untersuchte serielle GFAP-Konzentrationen innerhalb der ersten Lebenstage bei 102 Neugeborenen, davon 56 mit einem AHF, 23 mit Hypothermiebehandlung bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie sowie 23 hirngesunde Neugeborene ohne Herzfehler. In der Arbeit war GFAP bei gesunden Neugeborenen am vierten Lebenstag nicht mehr detektierbar. Im Gegensatz dazu war mit etwa 12% bei einem kleinen Anteil der Patienten, insbesondere jenen mit Linksherzobstruktion, GFAP weiterhin nachweisbar (110). Wie in den vorher genannten Studien waren die absoluten GFAP-Konzentrationen deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit.

In unserer Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den präoperativen GFAP-Konzentrationen der Neugeborenen und der Säuglinge und ebenso keine Korrelation zwischen GFAP-Konzentration und Alter bei Bestimmung. Dies spricht im Gegensatz zum Protein S100B gegen eine Altersabhängigkeit des Parameters, zu mindestens für Kinder im ersten Lebensjahr. Auch andere Studien unterstützen die Vermutung, dass die GFAP-Serumkonzentrationen keiner Altersabhängigkeit unterliegen (103, 135). In einer Arbeit von Bembea und Kollegen wurden für 99 neurologisch unauffällige Neugeborene, gesunde Säuglinge und ältere Kinder GFAP-Serumkonzentrationen ermittelt. Die jeweiligen GFAP-Werte für die Gesamtpopulation neurologisch unauffälliger Kinder, der Neugeborenen, sowie der Kinder verschiedener Altersgruppen waren annähernd gleich hoch. Die mediane GFAP-Konzentration der Kontrollgruppe lag bei 0.055 ng/ml und betrug somit lediglich 1/20 der präoperativen Konzentration unserer Kohorte (103).

Um absolute GFAP-Werte zwischen verschiedenen Studien vergleichen zu können sind weitere Arbeiten zur Verifizierung von Normwerten sowie standardisierte Bestimmungsverfahren erforderlich. Eine mögliche Erklärung für die Differenz zwischen den in unserer Arbeit bestimmten GFAP-Werten und den Konzentrationen aus anderen Studien ist die Verwendung unterschiedlicher Antikörper bei den jeweiligen Bestimmungsverfahren. Es ist davon auszugehen, dass GFAP nur in sehr geringem Umfang als intaktes Protein die Bluthirnschranke passiert. Ein Großteil des im Serum detektierten GFAP wird in Form von Bruchstücken vorliegen. Die Detektion von Proteinbruchstücken im Vergleich zum Nachweis des intakten Proteins könnte Differenzen der GFAP-Konzentrationen bedingen, wenn vom verwendeten Essay lediglich intaktes Protein erkannt wird (171).

Präoperative GFAP-Erhöhen waren in beiden Altersgruppen, entgegen der bekannten höheren Prävalenz hypoxisch-ischämischer Läsionen in der MRT bei Neugeborenen (siehe 1.4), gleichhäufig zu

beobachten. Die GFAP-Konzentrationen der betroffenen Neugeborenen waren jedoch signifikant höher als bei älteren Säuglingen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der bei Neugeborenen vermutlich ausgeprägteren Vulnerabilität der weißen Substanz gegenüber hypoxisch-ischämischer Bedingungen. Diese spiegelt sich in der Häufigkeit präoperativer Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung bei Neugeborenen wieder (69, 75, 77–81, 83–85, 143). In der hier vorliegenden Arbeit konnte in der Gruppe der Neugeborenen jedoch kein Unterschied bezüglich der zerebralen Oxygenierung oder Parametern des Routinemonitoring zwischen Patienten mit erhöhtem bzw. normwertigen präoperativem GFAP gefunden werden. In der Gruppe der Säuglinge hatten Patienten mit präoperativer GFAP-Erhöhung eine niedrigere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung.

#### **4.2.2 Postoperative GFAP-Konzentrationen**

Postoperativ fanden sich die höchsten GFAP-Werte in beiden Altersgruppen direkt postoperativ, wobei sich die medianen Konzentrationen zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten nicht voneinander unterschieden. Auch in vorherigen Studien fielen die höchsten GFAP-Konzentrationen mit dem Ende der Bypassphase, in der Regel mit dem Zeitpunkt der Wiedererwärmung, zusammen (106–109).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte bei ca. jedem zweiten Neugeborenen postoperative GFAP-Erhöhungen festgestellt werden. Diese traten nach Operationen jenseits des Neugeborenenalters tendenziell seltener auf und fanden sich noch bei etwa jedem vierten Säugling. Unsere Beobachtung stimmt mit Studien überein, die nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Neugeborenen in ähnlicher Häufigkeit MRT-Auffälligkeiten beschreiben (69, 74, 76, 81, 85). Jenseits des Neugeborenenalters operierte Patienten hatten in einer Arbeit von Galli et Kollegen ein deutlich geringeres Risiko für entsprechende postoperative Auffälligkeiten (76).

Wie auch präoperativ, hatten Neugeborene mit postoperativ erhöhten GFAP-Werten als mögliches Korrelat der besonderen Vulnerabilität der weißen Substanz in dieser Altersgruppe im Vergleich zu den jenseits der Neugeborenenperiode operierten Kindern signifikant höhere GFAP-Konzentrationen.

Hinsichtlich der zugrundeliegenden Herzfehler konnte in beiden Altersgruppen kein Unterschied bezüglich der absoluten postoperativen GFAP-Konzentrationen oder der Häufigkeit postoperativer GFAP-Erhöhungen gefunden werden. In der Arbeit von Vedovelli und Kollegen, die 69 Kinder mit biventrikulär korrigierbaren angeborenen Herzfehlern untersuchten, waren die GFAP-Konzentrationen der TGA-Patienten im Vergleich zu anderen Herzfehlern, wie zum Beispiel der Fallot'schen Tetralogie bzw. Vorhof- und Ventrikelseptumdefekten, zum Ende der Bypassphase signifikant höher (108). Auch in einer weiteren Studie mit 116 Kindern fanden sich Unterschiede zwischen verschiedenen Vitien. Die höchsten Werte traten im Rahmen der Korrekturoperation bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie auf. Ebenso bestand ein Zusammenhang zwischen der Komplexität der durchgeführten Operationen

(RACHS-Score) und den GFAP-Werten (109). Im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit wurden überwiegend Operationen jenseits der Neugeborenenperiode analysiert.

Studien, die serielle intraoperative GFAP-Messungen durchgeführt haben, konnten zeigen, dass es mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation zu einem Anstieg der GFAP-Serumkonzentration kam. Die Maximalwerte wurden meist zum Ende der Bypassphase gemessen (106–109, 111). Ein Zusammenhang zwischen operativen Parametern und der postoperativen GFAP-Werten war daher zu erwarten. In der Arbeit von Brunetti und Kollegen bestand eine Assoziation zwischen der Länge der aortalen Klemmzeit und der Höhe der GFAP-Konzentrationen (107). Zudem wurden in weiteren Studien Zusammenhänge zwischen GFAP-Konzentrationen und der Bypasszeit, der niedrigsten intraoperativen Temperatur und einem geringen intraoperativen Sauerstoffangebot beschrieben (106–109). In der hier vorliegenden Arbeit war die Aortenklammzeit bei Neugeborenen mit postoperativ erhöhtem GFAP signifikant länger als bei Neugeborenen mit normwertigen GFAP-Konzentrationen. Die Dauer der aortalen Klemmzeit spiegelt die Phase der Operation wider, in der der Kreislauf in der Regel mit einem reduzierten Fluss der extrakorporalen Zirkulation aufrechterhalten wird. Möglicherweise ist in dieser Phase das Risiko für eine unzureichende zerebrale Perfusion erhöht. Anhand der zerebralen NIRS-Werte ließ sich in der Gruppe der Neugeborenen jedoch kein Unterschied zwischen Patienten mit erhöhtem bzw. normwertigem GFAP feststellen. Längere Phasen mit zerebralen Sauerstoffsättigungen unterhalb von 40% traten in der Gruppe der Neugeborenen nicht auf. Auch in der Gruppe der Säuglinge wiesen die absoluten intraoperativen zerebralen NIRS-Werte keine Unterschiede auf. Auffällig war jedoch, dass 5 von 9 Fällen mit postoperativ erhöhtem GFAP längerfristig oder ausgeprägter zerebrale NIRS-Werte unterhalb von 40% hatten ( $AUC_{40} ScO_2 > 120 \text{ min\%}$ ). Dies fand sich lediglich bei 6 von 25 Patienten mit postoperativen GFAP-Konzentrationen im Normbereich. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Vedovelli und Kollegen konnten in einer kleinen Studie mit 6 HLHS-Patienten im Rahmen der Norwood-Operation hingegen einen Zusammenhang zwischen der postoperativen GFAP-Konzentration und der Dauer, für die die intraoperative zerebralen Sauerstoffsättigung weniger als 45% betrug, zeigen (106). In einer weiteren Studie konnte eine Assoziation zwischen dem minimalen Sauerstoffangebot im Rahmen der Bypassphase und erhöhter GFAP-Konzentrationen nachgewiesen werden (109).

#### **4.2.3 Zerebrale Gewebeoxygenierung und GFAP**

Neben möglichen intraoperativen Einflussfaktoren war insbesondere die prä- und postoperative zerebrale Oxygenierung von Interesse. Hier zeigte sich, dass Neugeborene mit postoperativ erhöhten GFAP-Werten signifikant niedrigere präoperative zerebrale NIRS-Werte hatten. Gleiches galt für die präoperative pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung. In der Gruppe der Säuglinge war die präoperative

zerebrale Gewebesättigung nicht unterschiedlich. Jedoch hatten Säuglinge mit postoperativer GFAP-Erhöhung ebenfalls eine niedrigere präoperative pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung. Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass durch eine präoperativ bestehende Hypoxie schwerere Schäden der weißen Substanz nach kardiopulmonalem Bypass bzw. Kreislaufstillstand zu beobachten sind. Die Funktion der noch unreifen Astrozyten spielt dabei eine zentrale Rolle (172, 173). Neugeborene mit komplexen angeborenen Herzfehlern haben ein hohes Risiko für eine verminderte zerebrale Sauerstoffversorgung. Besonders hervorzuheben sind Vitien wie die Transposition der großen Arterien und univentrikuläre Herzfehler mit Linksherzobstruktion, wie z.B. dem HLHS, die in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die größte Patientengruppe darstellten (79, 83, 88, 143, 174). Für beide Herzfehler sind bereits präoperative Schäden der weißen Substanz beschrieben (69, 75, 77–81, 83–85, 143). Weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem präoperativen Verlauf und der Häufigkeit bzw. dem Ausmaß hypoxisch-ischämischer Läsionen der präoperativen Phase zeigen (66, 77, 84, 89).

So konnte für Patienten mit TGA ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von präoperativen Schäden der weißen Substanz und niedrigeren arteriellen Sauerstoffpartialdrücken gezeigt werden. Darüber hinaus wurden betroffene Patienten zu einem späteren Zeitpunkt operiert (84). In einer weiteren Arbeit waren präoperative zerebrale NIRS-Werte unterhalb von 35% mit schlechteren Testergebnissen bei der Evaluation mit den „Bayley Scales of Infant Development“ assoziiert (89). Vergleichbare Beobachtungen wurden bei Patienten mit HLHS gemacht. Lynch und Kollegen zeigten, dass es nach der Norwood-Operation bei etwa der Hälfte der Patienten zu neuen oder zur Zunahme von bereits präoperativ bestehenden Schäden der weißen Substanz kommt. Das Risiko hierfür stieg mit zunehmendem Operationsalter. Eine Tendenz zeigte sich für niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigungen (77). In einer weiteren Arbeit bestand bei HLHS-Patienten ein Zusammenhang zwischen niedrigeren zerebralen NIRS-Werten vor der Norwood-Operation und unterdurchschnittlichen Testergebnissen im Rahmen einer testpsychologischen Untersuchung im Vorschulalter. Für die postoperative zerebrale Sauerstoffsättigung bestand kein Unterschied zwischen Kindern mit normalem bzw. unterdurchschnittlichem Testergebnis (66). Auch in der vorliegenden Arbeit war nur die präoperative zerebrale Sauerstoffsättigung mit postoperativ erhöhten GFAP-Werten nach Operationen im Neugeborenenalter assoziiert. Die absoluten postoperativen Konzentrationen wiesen keine Unterschiede auf. Paradoxerweise fanden sich postoperativ in der Gruppe mit normwertigen GFAP-Konzentrationen sogar häufiger Fälle, die innerhalb der ersten 48 Stunden längere oder ausgeprägtere Phasen einer zerebralen Sauerstoffsättigung von weniger als 40% durchlebt haben. Dies unterstützt die These, dass die präoperative Phase eine bedeutende Rolle für das Auftreten hypoxisch-



ischämischer Läsionen und möglicherweise auch für die spätere neuropsychologische Entwicklung von Neugeborenen mit komplexen AHF hat.

#### **4.2.4 Erhöhte GFAP-Werte und postoperatives Outcome**

Hinsichtlich des postoperativen Verlaufes gab es in beiden Altersgruppen keine Unterschiede zwischen Patienten mit erhöhtem bzw. normwertigem GFAP. Die neuropsychologische Testung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten steht noch aus. In vorherigen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen GFAP-Werten und der kognitiven Entwicklung gezeigt werden. So standen in einer Studie mit Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie erhöhte GFAP-Konzentrationen im Zusammenhang mit schlechteren Ergebnissen in den „Bayley Scales of Infant Development“ (113). Bei Kindern mit AHF, die unter Einsatz der HLM operiert wurden, waren erhöhte intraoperative GFAP-Werte mit schlechteren Testergebnissen in einer späteren neurokognitiven Entwicklungstestung vergesellschaftet (111, 112).

#### **4.3 S100B und GFAP - Eignung als zerebrale Biomarker bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern**

In Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien sprechen einige unserer Ergebnisse für eine potentielle Eignung des S100B als zerebralen Biomarker. Eindrücklich waren die Zusammenhänge zwischen postoperativ erhöhtem S100B und einer eingeschränkten zerebralen Gewebeatmung, einer größeren arteriellen-zerebralen Sauerstoffsättigungsdifferenz bzw. einer höheren AUC40 ScO<sub>2</sub> für die perioperative Phase der Säuglinge. Dahingegen zeigten sich, überraschenderweise, in der Gruppe der Neugeborenen, für die aus MRT-Untersuchungen ein höheres Risiko für Schäden der weißen Substanz bekannt ist, keine Zusammenhänge (69, 74–77, 80, 81, 85). Ein mögliches Problem ist die weite physiologische Spanne für S100B-Werte gesunder Neugeborenen, die die Definition eines oberen Schwellenwertes für diese Altersgruppe erschwert (146, 148). Auf Grund der Altersabhängigkeit der S100B-Konzentrationen gesunder Neugeborener und Säuglinge muss bei der Interpretation auf altersabhängige Normwerte zurückgegriffen werden. Diese sind bisher nur in wenigen Studien bestimmt worden (146, 148). In der hier vorliegenden Studie erfolgte keine Bildgebung mittels MRT zur Erkennung prä- und postoperativer zerebraler Pathologien. Von neurologischen Auffälligkeiten war erfreulicherweise nur ein Patient betroffen (Hirnblutung 1°). Es war daher nicht möglich einen direkten Zusammenhang zwischen S100B-Konzentrationen oder zerebralen NIRS-Werten und einer hypoxisch-ischämischen Schädigung aufzuzeigen. Auch hier gab es bisher noch keine Arbeiten in der Literatur.

Ein potentiell großer Vorteil des GFAP gegenüber dem S100B-Protein ist dessen hohe Spezifität für neuronales Gewebe (102, 132, 135, 168, 169). Auch altersklassenspezifische Normwerte scheinen

insbesondere für Kinder im ersten Lebensjahr nicht erforderlich zu sein (103, 135). Im Gegensatz zum S100B, welches nach Eingriffen im bzw. jenseits des Neugeborenenalters gleichhäufig erhöht war, traten erhöhte GFAP-Werte nach Eingriffen im Säuglingsalter tendenziell seltener auf. Ebenso waren die absoluten GFAP-Konzentrationen der betroffenen Neugeborenen, deren weiße Substanz gegenüber Hypoxie besonders vulnerabel ist, deutlich höher. Dies entsprach mehr der aus zerebralen MRT-Untersuchungen bekannten Inzidenz hypoxisch-ischämischer Läsionen nach kardiochirurgischen Eingriffen im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter (69, 74–77, 80, 81, 85). Für die Gruppe der Neugeborenen zeigte sich ein Zusammengang zwischen niedrigeren zerebralen Sauerstoffsättigungen und postoperativ erhöhten GFAP-Konzentrationen. Diese Assoziation unterstützt die mittlerweile in mehreren Arbeiten formulierte Hypothese, dass die präoperative Phase eine bedeutende Rolle für das Auftreten perioperativer Hirnschäden und möglicherweise auch für die spätere neuropsychologische Entwicklung hat (79, 83, 85, 143).

Ein Großteil bisheriger Studien konzentrierte sich auf Erwachsene mit Apoplex oder Schädelhirntrauma (100, 102, 132–135). In der Pädiatrie gibt es bisher insbesondere für Neugeborene mit AHF, die kardiochirurgisch operiert werden und für Neonaten mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung Studien für das GFAP (104–112). Gerade für Kinder jenseits der Neonatalzeit ist die Datenlage noch sehr eingeschränkt. Weitere Studien, die GFAP-Konzentrationen auch außerhalb der intraoperativen Phase berücksichtigen, wären wichtig. Wie auch im Falle des S100B sind für die Vergleichbarkeit der GFAP-Werte zwischen Studien einheitliche Bestimmungsverfahren von Vorteil. Zuverlässige Referenzwerte für das GFAP sind bisher nicht definiert.

#### **4.4 Limitationen**

Limitationen ergeben sich aus dem Design der Studie. Die Fallzahl in beiden Altersgruppen war verhältnismäßig gering, sodass die Zusammenhänge zwischen zerebraler Oxygenierung und zerebraler Biomarkerkonzentration in größeren Studien validiert werden müssen. Insbesondere für aussagekräftige Subgruppenanalysen einzelner Vitien ist ein größeres Patientenkollektiv erforderlich. Überdies erfolgte keine Bildgebung mittels MRT, sodass kein direkter Zusammenhang zwischen Biomarkerkonzentrationen oder zerebralen NIRS-Werten und einer hypoxisch-ischämischen Schädigung hergestellt werden konnte.

## 5. Zusammenfassung

Kinder mit angeborenen Herzfehlern haben ein erhöhtes Risiko für Auffälligkeiten in ihrer kognitiven Entwicklung. Eine mögliche modifizierbare Ursache ist eine perioperative hypoxisch-ischämische Hirnschädigung. Da diese in der Regel zunächst klinisch inapparent verläuft, ist die Diagnose erschwert. Die Erforschung von Methoden zur Erkennung von zerebralen Schädigungen im Rahmen der Behandlung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist daher von besonderem Interesse. Ziel der Arbeit war es mit dem Protein S100B und dem Sauren Gliafaserprotein zwei potentielle Biomarker für eine neuronale Zellschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen im Neugeborenen- und Säuglingsalter zu untersuchen. Beide Biomarker sind in der klinischen Routine bisher nicht etabliert, sodass durch sequentielle Bestimmung zu verschiedenen Zeitpunkten zunächst ein typisches Profil erstellt werden sollte. Der Schwerpunkt der weiterführenden Untersuchung lag auf der Auswertung des Einflusses der mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessenen zerebralen Gewebeoxygenierung auf die Serumkonzentrationen der beiden Biomarker.

Neugeborene und Säuglinge im Alter zwischen 0 und 12 Monaten, bei denen ein herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz der Herzlungenmaschine durchgeführt wurde, waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt. Serumkonzentrationen der Biomarker wurden präoperativ am Tag des Eingriffes sowie 0, 12, 24 und 48 Stunden nach Operation bestimmt. Parallel erfolgte eine kontinuierliche Messung der zerebralen und somatischen Gewebeoxygenierung. Diese wurde 12 Stunden vor Operation begonnen, intraoperativ fortgeführt und 48 Stunden nach der Operation beendet. Zusätzlich wurden Parameter der postoperativen Routineüberwachung erfasst. Anhand der präoperativen Biomarkerkonzentrationen wurden Normwerte zur Interpretation der postoperativen Werte erstellt. Patienten mit normwertigen bzw. erhöhten Biomarkern wurden vergleichend gegenübergestellt. Es erfolgte eine separate Auswertung für Neugeborene und Säuglinge.

Insgesamt wurden 74 Patienten eingeschlossen bei denen 38 Operationen im Neugeborenenalter und 56 Eingriffe jenseits der Neugeborenenphase durchgeführt wurden. In der Gruppe der Neugeborenen waren die Norwood-Operation und die arterielle Switch-Operation die am häufigsten durchgeführten Eingriffe.

Für das Protein S100B zeigte sich eine deutliche Altersabhängigkeit der erhobenen Werte. Neugeborene hatten zu allen Abnahmezeitpunkten höhere S100B-Konzentrationen. Die höchsten Werte traten in beiden Altersgruppen direkt postoperativ auf. Im Verlauf fielen diese wieder auf das präoperative Ausgangsniveau ab. Nach 24 bzw. 48 Stunden waren noch bei jeweils etwa 40% der Neugeborenen und Säuglinge erhöhte S100B-Konzentrationen nachweisbar. Es konnte jedoch nur in

der Gruppe der jenseits des Neugeborenenalters operierten Patienten ein Zusammenhang zwischen erhöhten postoperativen S100B-Konzentrationen und einer niedrigeren zerebralen Gewebeoxygenierung gezeigt werden. Bei Säuglingen mit postoperativ erhöhten S100B-Werten bestand frühpostoperativ eine niedrigere zerebrale Gewebeoxygenierung sowie als mögliches Korrelat einer erhöhten zerebralen Sauerstoffausschöpfung eine größere arterielle-zerebrale Sauerstoffsättigungsdifferenz. Im gesamten postoperativen Verlauf fand sich ebenfalls eine niedrigere zerebrale Sauerstoffsättigung.

Im Gegensatz zum S100B zeigte sich für das Saure Gliafaserprotein keine Altersabhängigkeit der präoperativen Werte. Das Saure Gliafaserprotein war nach etwa jedem zweiten Eingriff im Neugeborenenalter erhöht. Nach Operationen im Säuglingsalter kam es lediglich bei etwa einem Viertel der Patienten zu erhöhten Werten. Die Saure Gliafaserproteinkonzentration der Neugeborenen mit erhöhten Werten war deutlich höher als die der betroffenen Säuglinge. Bei Neugeborenen mit postoperativ erhöhten Gliafaserproteinwerten fand sich eine niedrigere präoperative zerebrale Sauerstoffsättigung, wohingegen die absoluten postoperativen Werte keine Unterschiede aufwiesen. Nach Eingriffen im Säuglingsalter konnte kein signifikanter Zusammenhang zur zerebralen Oxygenierung gezeigt werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur sprechen einige der Ergebnisse für eine potentielle Eignung des S100B als zerebralen Biomarker. Insbesondere der Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhtem S100B und eingeschränkter zerebraler Gewebeoxygenierung ist bedeutsam. Die Assoziation zwischen präoperativer zerebraler Oxygenierung und postoperativ erhöhtem Saurem Gliafaserprotein nach Operationen im Neugeborenenalter unterstützt die mittlerweile in mehreren Arbeiten formulierte Hypothese, dass die präoperative Phase eine bedeutende Rolle für das Auftreten perioperativer Hirnschäden und möglicherweise auch für die spätere neuropsychologische Entwicklung hat. Es sind jedoch weitere Arbeiten erforderlich um insbesondere einen Zusammenhang zwischen Biomarkerkonzentrationen, zerebraler Gewebeoxygenierung und einer hypoxisch-ischämischen Schädigung mittels zerebraler Bildgebung nachweisen zu können. Zur weiteren Verbesserung des neurologischen Outcomes von kardiochirurgisch operierten Kindern mit angeborenen Herzfehlern bleibt die Erkennung und Einflussreduzierung insbesondere von modifizierbaren Risikofaktoren der perioperativen Phase ein bedeutsames Ziel der Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. *Pediatrics* 2001; 107(3):E32.
2. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21):2241–7.
3. Kececioğlu D. Genetik, Morphologie und Häufigkeit von Herzfehlern. In: Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 511–2.
4. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126(9):1143–72.
5. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):1890–900.
6. Triedman JK, Newburger JW. Trends in Congenital Heart Disease: The Next Decade. *Circulation* 2016; 133(25):2716–33.
7. Castaneda A. Arterial switch operation for simple and complex TGA-indication criterias and limitations relevant to surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39 Suppl 2:151–4.
8. Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwa [Transposition der großen Arterien]*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-41867>.
9. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation* 2006; 114(24):2699–709.
10. Liebman J, Cullum L., Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics. *Circulation* 1969; 40(2):237–62.
11. Prandstetter C, Hofer A, Lechner E, Mair R, Sames-Dolzer E, Tulzer G. Early and mid-term outcome of the arterial switch operation in 114 consecutive patients: A single centre experience. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(10):723–9.
12. Yabrodi M, Mastropietro CW. Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival. *Pediatr Res* 2016.
13. Kostelka M, Walther T, Geerdts I, Rastan A, Jacobs S, Dahnert I et al. Primary repair for aortic arch obstruction associated with ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(6):1989–93; discussion 1993.
14. Presnell LB, Blankenship A, Cheatham SL, Owens GE, Staveski SL. An Overview of Pulmonary Atresia and Major Aortopulmonary Collateral Arteries. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6(4):630–9.
15. Malhotra SP, Hanley FL. Surgical management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals: a protocol-based approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009:145–51.
16. Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. *Front Pediatr* 2014; 2:62.
17. Khairy P, Poirier N, Mercier L-A. Univentricular heart. *Circulation* 2007; 115(6):800–12.

18. Roberts WC, Perry LW, Chandra RS, Myers GE, Shapiro SR, Scott LP. Aortic valve atresia: a new classification based on necropsy study of 73 cases. *Am J Cardiol* 1976; 37(5):753–6.
19. Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Pediatrics* 1990; 85(6):977–83.
20. Kanter KR, Miller BE, Cuadrado AG, Vincent RN. Successful application of the Norwood procedure for infants without hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(2):301–4.
21. Schumacher G. Obstruktion im Bereich des linken Herzens: Hypoplastisches Linksherzsyndrom [palliativ-operative Therapie]. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, editors. *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 4., überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer; 2008. p. 197 (Springer E-book Collection).
22. Sano S, Huang S-C, Kasahara S, Yoshizumi K, Kotani Y, Ishino K. Risk factors for mortality after the Norwood procedure using right ventricle to pulmonary artery shunt. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1):178-85; discussion 185-6.
23. Tabbutt S, Ghanayem N, Ravishankar C, Sleeper LA, Cooper DS, Frank DU et al. Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(4):882–95.
24. Schumacher G. Septale Defekte und vaskuläre Fehlbildungen: Ventrikelseptumdefekte [Therapie]. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, editors. *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 4., überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer; 2008. p. 311–78 (Springer E-book Collection).
25. Fraser CD, McKenzie ED, Cooley DA. Tetralogy of Fallot: Surgical management individualized to the patient. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5):1556–63.
26. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *The Lancet* 2009; 374(9699):1462–71.
27. Penny DJ, Vick GW. Ventricular septal defect. *The Lancet* 2011; 377(9771):1103–12.
28. Castaneda A. Congenital heart disease: a surgical-historical perspective. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(6):S2217-20.
29. Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart: in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA* 1945; 128(3):189–202.
30. Jatene AD, Fontes VF, Paulista P P, de Souza L C B, Neger F, Galantier M et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels: a preliminary report. *Arq. Bras. Cardiol* 1975; 28(4):416–64.
31. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26(3):240–8.
32. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP. Hypoplastic left heart syndrome: Experience with palliative surgery. *Am J Cardiol* 1980; 45(1):87–91.
33. Furck AK, Uebing A, Hansen JH, Scheewe J, Jung O, Fischer G et al. Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(2):359–65.
34. McGuirk SP, Griselli M, Stumper OF, Rumball EM, Miller P, Dhillon R et al. Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience. *Heart* 2006; 92(3):364–70.
35. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, Blume ED, Powell AJ, Newburger JW et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation* 2013; 127(3):331–9.

36. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, Gaynor JW, Clark BJ. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution. *Circulation* 2000; 102(19 Suppl 3):III136-41.
37. Blackwood MJ, Haka-Ikse K, Steward DJ. Developmental outcome in children undergoing surgery with profound hypothermia. *Anesthesiology* 1986; 65(4):437-40.
38. Branthwaite MA. Neurological damage related to open-heart surgery. A clinical survey. *Thorax* 1972; 27(6):748-53.
39. Miller G, Tesman JR, Ramer JC, Baylen BG, Myers JL. Outcome after open-heart surgery in infants and children. *J Child Neurol* 1996; 11(1):49-53.
40. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1995; 332(9):549-55.
41. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(5):1385-96.
42. Asou T, Kado H, Imoto Y, Shiokawa Y, Tominaga R, Kawachi Y et al. Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(5):1546-8.
43. Trittenwein G, Nardi A, Pansi H, Golej J, Burda G, Hermon M et al. Early postoperative prediction of cerebral damage after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(2):576-80.
44. Menache CC, du Plessis AJ, Wessel DL, Jonas RA, Newburger JW. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(6):1752-8.
45. Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M et al. Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2008; 121(3):476-83.
46. Brosig C, Mussatto K, Hoffman G, Hoffmann RG, Dasgupta M, Tweddell J et al. Neurodevelopmental outcomes for children with hypoplastic left heart syndrome at the age of 5 years. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(7):1597-604.
47. Hoffman GM, Brosig CL, Mussatto KA, Tweddell JS, Ghanayem NS. Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(5):1153-64.
48. Miatton M, Wolf D de, Francois K, Thiery E, Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(2):449-55.
49. Simons JS, Glidden R, Sheslow D, Pizarro C. Intermediate neurodevelopmental outcome after repair of ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(5):1586-91.
50. Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, Bernbaum J, Zackai E, Wernovsky G et al. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(6):1230-7.
51. Wernovsky G. Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2006; 16 Suppl 1:92-104.
52. Donofrio MT, Massaro AN. Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome. *Int J Pediatr* 2010; 2010.

53. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr* 2006; 148(1):72–7.
54. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C et al. Functional limitations in young children with congenital heart defects after cardiac surgery. *Pediatrics* 2001; 108(6):1325–31.
55. Hövels-Gürich HH, Seghaye M-C, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(3):448–58.
56. Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. Neurodevelopmental outcome in preschool survivors of complex congenital heart disease: implications for clinical practice. *J Pediatr Health Care* 2007; 21(1):3–12.
57. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL, JR, Dunbar-Masterson C et al. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation* 2011; 124(12):1361–9.
58. Heinrichs AKM, Holschen A, Krings T, Messmer BJ, Schnitker R, Minkenberg R et al. Neurologic and psycho-intellectual outcome related to structural brain imaging in adolescents and young adults after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(5):2190–9.
59. Gunn JK, Beca J, Hunt RW, Goldsworthy M, Brizard CP, Finucane K et al. Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy. *Arch Dis Child* 2016.
60. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics* 2015; 135(5):816–25.
61. Fuller S, Nord AS, Gerdes M, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J et al. Predictors of impaired neurodevelopmental outcomes at one year of age after infant cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(1):40–7.
62. Hoffman GM, Brosig CL, Bear LM, Tweddell JS, Mussatto KA. Effect of Intercurrent Operation and Cerebral Oxygenation on Developmental Trajectory in Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(2):708–16.
63. Bellinger DC, Watson CG, Rivkin MJ, Robertson RL, Roberts AE, Stopp C et al. Neuropsychological Status and Structural Brain Imaging in Adolescents With Single Ventricle Who Underwent the Fontan Procedure. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(12).
64. Gaynor JW, Kim DS, Arrington CB, Atz AM, Bellinger DC, Burt AA et al. Validation of association of the apolipoprotein E epsilon2 allele with neurodevelopmental dysfunction after cardiac surgery in neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6):2560–6.
65. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzinski D, Nacken C, Minkenberg R, Messmer BJ et al. Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(3):958–66.
66. Hansen JH, Rotermann I, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Scheewe J et al. Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome: Impact of perioperative cerebral tissue oxygenation of the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(5):1358–66.
67. Sood ED, Benzaquen JS, Davies RR, Woodford E, Pizarro C. Predictive value of perioperative near-infrared spectroscopy for neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(2):438-445.e1; discussion 444-5.



68. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM et al. Impact of Operative and Postoperative Factors on Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(3):843–9.
69. Andropoulos DB, Ahmad HB, Haq T, Brady K, Stayer SA, Meador MR et al. The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Paediatr Anaesth* 2014; 24(3):266–74.
70. Lardner D, Davidson A, McKenzie I, Cochrane A. Delayed rises in serum S100B levels and adverse neurological outcome in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 2004; 14(6):495–500.
71. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(2):340–8.
72. Du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, Hickey PR, Riviello J, Wessel DL et al. Perioperative effects of alpha-stat versus ph-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(6):991–1001.
73. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, Rappaport LA, Riviello J, Jonas RA et al. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(2):374–83.
74. Gaynor JW. Periventricular leukomalacia following neonatal and infant cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004; 7:133–40.
75. Dent CL, Spaeth JP, Jones BV, Schwartz SM, Glauser TA, Hallinan B et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(6):1523–30.
76. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(3):692–704.
77. Lynch JM, Buckley EM, Schwab PJ, McCarthy AL, Winters ME, Busch DR et al. Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(5):2181–8.
78. Brossard-Racine M, du Plessis A, Vezina G, Robertson R, Donofrio M, Tworetzky W et al. Brain Injury in Neonates with Complex Congenital Heart Disease: What Is the Predictive Value of MRI in the Fetal Period? *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(7):1338–46.
79. Nagaraj UD, Evangelou IE, Donofrio MT, Vezina LG, McCarter R, du Plessis AJ et al. Impaired Global and Regional Cerebral Perfusion in Newborns with Complex Congenital Heart Disease. *J Pediatr* 2015; 167(5):1018–24.
80. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman RA, Nicolson SC, Galli KK, Gaynor JW et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation* 2002; 106(12 Suppl 1):I109–14.
81. Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, Stayer SA, Stark AR, McKenzie ED et al. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(3):543–56.
82. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA et al. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic

- resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation* 2010; 122(3):245–54.
83. Licht DJ, Wang J, Silvestre DW, Nicolson SC, Montenegro LM, Wernovsky G et al. Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(6):841–9.
84. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation* 2009; 119(5):709–16.
85. Beca J, Gunn JK, Coleman L, Hope A, Reed PW, Hunt RW et al. New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation* 2013; 127(9):971–9.
86. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know--a systematic review of the congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(1):154-9, 159e1-12.
87. Hoffman GM, Stuth EA, Jaquiss RD, Vanderwal PL, Staudt SR, Troshynski TJ et al. Changes in cerebral and somatic oxygenation during stage 1 palliation of hypoplastic left heart syndrome using continuous regional cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(1):223–33.
88. Uebing A, Furck AK, Hansen JH, Nufer E, Scheewe J, Dütschke P et al. Perioperative cerebral and somatic oxygenation in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142(3):523–30.
89. Toet MC, Flinterman A, van de Laar I, Vries JWd, Bennink, Ger B W E, Uiterwaal, Cuno S P M et al. Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during, and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome. *Exp Brain Res* 2005; 165(3):343–50.
90. McQuillen PS, Nishimoto MS, Bottrell CL, Fineman LD, Hamrick SE, Glidden DV et al. Regional and central venous oxygen saturation monitoring following pediatric cardiac surgery: concordance and association with clinical variables. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(2):154–60.
91. Kurth CD, Levy WJ, McCann J. Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen saturation thresholds for hypoxia-ischemia in piglets. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(3):335–41.
92. Kurth CD, McCann JC, Wu J, Miles L, Loepke AW. Cerebral oxygen saturation-time threshold for hypoxic-ischemic injury in piglets. *Anesth Analg* 2009; 108(4):1268–77.
93. Speer CP. Neonatologie: Das Frühgeborene [Periventriculäre Leukomalazie]. In: Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. 144–158.
94. Andropoulos DB, Brady KM, Easley RB, Fraser CD. Neuroprotection in Pediatric Cardiac Surgery: What is On the Horizon? *Prog Pediatr Cardiol* 2010; 29(2):113–22.
95. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S. S100 $\beta$  after coronary artery surgery: Release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6):2202–8.
96. Jönsson H, Johnsson P, Birch-lensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5):1433–7.
97. Svenmarker S, Sandström E, Karlsson T, Åberg T. Is there an association between release of protein S100B during cardiopulmonary bypass and memory disturbances? *Scand Cardiovasc J* 2002; 36(2):117–22.

98. Bokesch PM, Appachi E, Cavaglia M, Mossad E, Mee RBB. A Glial-Derived Protein, S100B, in Neonates and Infants with Congenital Heart Disease: Evidence for Preexisting Neurologic Injury. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95(4):889–92.
99. Abu-Sultaneh S, Hehir DA, Murkowski K, Ghanayem NS, Liedel J, Hoffmann RG et al. Changes in cerebral oxygen saturation correlate with S100B in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(3):219–28.
100. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, Bruijn CH de, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31(11):2670–7.
101. Kaneko T, Kasaoka S, Miyauchi T, Fujita M, Oda Y, Tsuruta R et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a predictive biomarker of neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80(7):790–4.
102. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, Krenn M, Buchinger W, Redl H et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma* 2004; 57(5):1006–12.
103. Bembea MM, Savage W, Strouse JJ, Schwartz JM, Graham E, Thompson CB et al. Glial fibrillary acidic protein as a brain injury biomarker in children undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(5):572–9.
104. Ennen CS, Huisman TAGM, Savage WJ, Northington FJ, Jennings JM, Everett AD et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3):251.e1-7.
105. Stewart A, Tekes A, Huisman TAGM, Jennings JM, Allen MC, Northington FJ et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(1):27.e1-7.
106. Vedovelli L, Padalino M, Simonato M, D'Aronco S, Bertini D, Stellin G et al. Cardiopulmonary Bypass Increases Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein Only in First Stage Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Can J Cardiol* 2016; 32(3):355–61.
107. Brunetti MA, Jennings JM, Easley RB, Bembea M, Brown A, Heitmiller E et al. Glial fibrillary acidic protein in children with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young* 2014; 24(4):623–31.
108. Vedovelli L, Padalino M, D'Aronco S, Stellin G, Ori C, Carnielli VP et al. Glial fibrillary acidic protein plasma levels are correlated with degree of hypothermia during cardiopulmonary bypass in congenital heart disease surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24(3):436–42.
109. Magruder JT, Hibino N, Collica S, Zhang H, Harness HL, Heitmiller ES et al. Association of nadir oxygen delivery on cardiopulmonary bypass with serum glial fibrillary acid protein levels in paediatric heart surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23(4):531–7.
110. McKenney SL, Mansouri FF, Everett AD, Graham EM, Burd I, Sekar P. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for brain injury in neonatal CHD. *Cardiol Young* 2016; 26(7):1282–9.
111. Vedovelli L, Padalino M, Suppiej A, Sartori S, Falasco G, Simonato M et al. Cardiopulmonary-Bypass Glial Fibrillary Acidic Protein Correlates With Neurocognitive Skills. *Ann Thorac Surg* 2018; 106(3):792–8.
112. Graham EM, Martin R'H, Atz AM, Hamlin-Smith K, Kavarana MN, Bradley SM et al. Association of intraoperative circulating-brain injury biomarker and neurodevelopmental outcomes at 1 year among neonates who have undergone cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019.

113. Chalak LF, Sanchez PJ, Adams-Huet B, Lptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr* 2014; 164(3):468-74.e1.
114. Schäfer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei M-g, Heizmann CW. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: Rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics* 1995; 25(3):638-43.
115. Hu J, Ferreira A, van Eldik LJ. S100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem* 1997; 69(6):2294-301.
116. McAdory BS, van Eldik LJ, Norden JJ. S100B, a neurotropic protein that modulates neuronal protein phosphorylation, is upregulated during lesion-induced collateral sprouting and reactive synaptogenesis. *Brain Res* 1998; 813(1):211-7.
117. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1450(3):191-231.
118. Sorci G, Bianchi R, Riuzzi F, Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I et al. S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2010; 2010.
119. Markowitz SD, Ichord RN, Wernovsky G, Gaynor JW, Nicolson SC. Surrogate markers for neurological outcome in children after deep hypothermic circulatory arrest. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11(1):59-65.
120. Leviton A, Dammann O. Brain damage markers in children. Neurobiological and clinical aspects. *Acta Paediatr* 2002; 91(1):9-13.
121. Böni R, Burg RG G, Doguoglu A, Husedzinovic I, Schäfer BW, Müller B et al. Immunohistochemical localization of the Ca<sup>2+</sup> binding S100 proteins in normal human skin and melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 1997; 137(1):39-43.
122. Hidaka H, Endo T, Kawamoto S, Yamada E, Umekawa H, Tanabe K et al. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem* 1983; 258(4):2705-9.
123. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21(3-4):109-21.
124. Kapural M, Krizanac-Bengez L, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D et al. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002; 940(1-2):102-4.
125. Seco M, Edelman JJB, Wilson MK, Bannon PG, Vallety MP. Serum biomarkers of neurologic injury in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(3):1026-33.
126. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol* 2011; 93(3):421-43.
127. Panickar KS, Norenberg MD. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia* 2005; 50(4):287-98.
128. Bianchini D, Martini I de, Cadoni A, Zicca A, Tabaton M, Schenone A et al. GFAP expression of human Schwann cells in tissue culture. *Brain Res* 1992; 570(1-2):209-17.
129. Hainfellner JA, Voigtlander T, Strobel T, Mazal PR, Maddalena AS, Aguzzi A et al. Fibroblasts can express glial fibrillary acidic protein (GFAP) in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(5):449-61.
130. Riol H, Tardy M, Rolland B, Levesque G, Murthy MR. Detection of the peripheral nervous system (PNS)-type glial fibrillary acidic protein (GFAP) and its mRNA in human lymphocytes. *J Neurosci Res* 1997; 48(1):53-62.

131. Jessen KR, Thorpe R, Mirsky R. Molecular identity, distribution and heterogeneity of glial fibrillary acidic protein: An immunoblotting and immunohistochemical study of Schwann cells, satellite cells, enteric glia and astrocytes. *J Neurocytol* 1984; 13(2):187–200.
132. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: Relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma* 2004; 21(11):1553–61.
133. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2006; 13(10):1118–23.
134. Ren C, Kobeissy F, Alawieh A, Li N, Li N, Zibara K et al. Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in Acute Stroke Patients. *Sci Rep* 2016; 6:24588.
135. Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, Nilsson I, Blennow K, Nellgård B et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome. *J Neurol Sci* 2006; 240(1-2):85–91.
136. Jobsis F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198(4323):1264–7.
137. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Dujovny M, Lewis G, Ausman JI. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med* 1991; 19(1):89–97.
138. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009; 103 Suppl 1:i3-13.
139. Medtronic. Invos™ Technology: Overview; Reflect site-specific tissue perfusion noninvasively; 2019. Available from: URL: <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/cerebral-somatic-oximetry/ivos-technology.html>.
140. Pellicer A, Bravo MdC. Near-infrared spectroscopy: A methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16(1):42–9.
141. Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y et al. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007; 106(3):458–62.
142. Alexander CM, Teller LE, Gross JB. Principles of pulse oximetry: Theoretical and practical considerations. *Anesthesia & Analgesia* 1989; 68(3):368–76.
143. Lim JM, Kingdom T, Saini B, Chau V, Post M, Blaser S et al. Cerebral oxygen delivery is reduced in newborns with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152(4):1095–103.
144. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10(1):120–6.
145. Erb MA, Heinemann MK, Wendel HP, Häberle L, Sieverding L, Speer CP et al. S-100 after correction of congenital heart defects in neonates: Is it a reliable marker for cerebral damage? *Ann Thorac Surg* 2000; 69(5):1515–9.
146. Simon-Pimmel J, Lorton F, Masson D, Bouvier D, Hanf M, Gras-Le Guen C. Reference ranges for serum S100B neuroprotein specific to infants under four months of age. *Clin Biochem* 2017; 50(18):1056–60.
147. Maschmann J, Erb MA, Heinemann MK, Ziemer G, Speer CP. Evaluation of Protein S-100 serum concentrations in healthy newborns and seven newborns with perinatal acidosis. *Acta Paediatr* 2000; 89(5):553–5.

148. Bouvier D, Castellani C, Fournier M, Dauphin J-B, Ughetto S, Breton M et al. Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life. *Clin Biochem* 2011; 44(10-11):927–9.
149. Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2004; 59(4):344–9.
150. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J. Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5):1512–7.
151. Varrica A, Satriano A, Frigiola A, Giamberti A, Tettamanti G, Anastasia L et al. Circulating S100B and Adiponectin in Children Who Underwent Open Heart Surgery and Cardiopulmonary Bypass. *Biomed Res Int* 2015; 2015:402642.
152. Abdul-Khaliq H, Schubert S, Stoltenburg-Didinger G, Troitzsch D, Böttcher W, Hübler M et al. Protein S-100beta in brain and serum after deep hypothermic circulatory arrest in rabbits: Relationship to perivascular astrocytic swelling. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(11):1169–72.
153. Matheis G, Abdel-Rahman U, Braun S, Wimmer-Greinecker G, Esmaili A, Seitz U et al. Uncontrolled reoxygenation by initiating cardiopulmonary bypass is associated with higher protein S100 in cyanotic versus acyanotic patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48(5):263–8.
154. Jensen E, Sandström K, Andréasson S, Nilsson K, Berggren H, Larsson LE. Increased levels of S-100 protein after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and general surgery in children. *Paediatr Anaesth* 2000; 10(3):297–302.
155. Trakas E, Domnina Y, Panigrahy A, Baust T, Callahan PM, Morell VO et al. Serum Neuronal Biomarkers in Neonates With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Neurol* 2017; 72:56–61.
156. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(6):1639–44.
157. Varrica A, Satriano A, Gavilanes ADW, Zimmermann LJ, Vles HJS, Pluchinotta F et al. S100B increases in cyanotic versus noncyanotic infants undergoing heart surgery and cardiopulmonary bypass (CPB). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1–7.
158. Bernal NP, Hoffman GM, Ghanayem NS, Arca MJ. Cerebral and somatic near-infrared spectroscopy in normal newborns. *J Pediatr Surg* 2010; 45(6):1306–10.
159. Kurth CD, Steven JM, Nicolson SC, Jacobs ML. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(1):71–9.
160. Lynch JM, Ko T, Busch DR, Newland JJ, Winters ME, Mensah-Brown K et al. Preoperative cerebral hemodynamics from birth to surgery in neonates with critical congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(4):1657–64.
161. Bertholdt S, Latal B, Liamlahi R, Prêtre R, Scheer I, Goetti R et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45(4):625–32.
162. Ranucci M, Toffol B de, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: Determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 2006; 10(6):R167.
163. Naik R, George G, Karuppiyah S, Philip MA. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome. *Ann Card Anaesth* 2016; 19(4):668–75.

164. Raper R, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine* 1997; 25(1):46–51.
165. Inoue S, Kuro M, Furuya H. What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(9):576–84.
166. Aly SA, Zurakowski D, Glass P, Skurow-Todd K, Jonas RA, Donofrio MT. Cerebral tissue oxygenation index and lactate at 24 hours postoperative predict survival and neurodevelopmental outcome after neonatal cardiac surgery. *Congenit Heart Dis* 2017; 12(2):188–95.
167. Cheung P-Y, Chui N, Joffe AR, Rebeyka IM, Robertson CMT. Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: A cohort follow-up to 18 months. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(3):837–43.
168. Zhu L, Ramboz S, Hewitt D, Boring L, Grass DS, Purchio AF. Non-invasive imaging of GFAP expression after neuronal damage in mice. *Neurosci Lett* 2004; 367(2):210–2.
169. Papa L, Silvestri S, Brophy GM, Giordano P, Falk JL, Braga CF et al. GFAP out-performs S100 $\beta$  in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in trauma patients with mild traumatic brain injury and those with extracranial lesions. *J Neurotrauma* 2014; 31(22):1815–22.
170. Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res* 2015; 1600:17–31.
171. Zoltewicz JS, Scharf D, Yang B, Chawla A, Newsom KJ, Fang L. Characterization of Antibodies that Detect Human GFAP after Traumatic Brain Injury. *Biomark Insights* 2012; 7:71–9.
172. Agematsu K, Korotcova L, Scafidi J, Gallo V, Jonas RA, Ishibashi N. Effects of preoperative hypoxia on white matter injury associated with cardiopulmonary bypass in a rodent hypoxic and brain slice model. *Pediatr Res* 2014; 75(5):618–25.
173. Agematsu K, Korotcova L, Morton PD, Gallo V, Jonas RA, Ishibashi N. Hypoxia diminishes the protective function of white-matter astrocytes in the developing brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(1):265-72.e1-3.
174. Neunhoeffler F, Hofbeck M, Schlensak C, Schuhmann MU, Michel J. Perioperative Cerebral Oxygenation Metabolism in Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome or Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(8):1681–7.

## **7. Anhang**

### **7.1 Detektionsverfahren S100B**

### **7.2 Detektionsverfahren GFAP**



# Elecsys® S100

## Testbeschreibung

Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) zur quantitativen *in-vitro* Bestimmung von S100 in Humanserum<sup>1</sup>.

## Indikation

S100 ist ein dimeres Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 10 kDa. Die Heterodimere S100A1 und S100B werden hauptsächlich von Zellen des zentralen Nervensystems, meist astroglialen Zellen, exprimiert. Sie kommen jedoch auch in Melanozyten vor<sup>2</sup>.

Das maligne Melanom entsteht aus pigmentbildenden Melanozyten. Es ist die aggressivste Form des Hautkrebses. Selbst bei einem geringen Tumolvolumen des Primärtumors können im Krankheitsverlauf Metastasen auftreten. Die Prognose verschlechtert sich erheblich mit dem Auftreten von Lokoregionalen Metastasen und Fernmetastasen.

## S100 beim malignen Melanom

- S100 ist ein sensitiver Marker für die Therapieverlaufskontrolle des malignen Melanoms. Nach erfolgreicher systemischer Therapie oder chirurgischer Entfernung des Tumors kommt es zu einer schnellen Abnahme der S100-Werte<sup>3</sup>. Für die Verlaufsuntersuchung und die Überwachung des Therapieerfolgs ist bei diesen Patienten die regelmäßige Bestimmung von S100 sinnvoll<sup>4</sup>.
- Anhaltend hohe S100-Werte nach Resektion des Primärtumors korrelieren mit dem klinischen Staging (insbesondere Stadium II, III und IV) sowie dem Ausmaß der Metastasierung und der Krankheitsprogression<sup>5</sup>.

**Testprinzip: Einstufiges Sandwichprinzip** (Testdauer: 18 Min.)



### Schritt 1 (9 Minuten):

20 µL der Patientenprobe werden mit biotinylierten und mit ruthenylierten monoklonalen Maus-Antikörpern gegen zwei verschiedene S100-Epitope inkubiert. Es bilden sich Sandwich-Komplexe aus S100 mit jeweils einem biotinylierten und einem ruthenylierten Antikörper.

### Schritt 2 (9 Minuten):

Nach Hinzufügen von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln binden sich die Sandwich-Komplexe über Biotin-Streptavidin an die Festphase.

### Schritt 3 (Messung):

Das Reagenzgemisch wird in die Messkammer überführt, wo die Mikropartikel magnetisch an der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Die nicht gebundenen Substanzen werden anschließend entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Lumineszenzreaktion erzeugt. Dabei wird Licht emittiert und über einen Photomultiplier gemessen. Die Signalstärke verhält sich proportional zur Analytkonzentration in der Probe.



**cobas**<sup>®</sup>  
Life needs answers

### S100 bei Metastasen

- In der Nachsorge haben sich neben Ultraschall und bildgebenden Methoden die Bestimmungen von S100 und LDH als klinisch sinnvoll erwiesen.
- Erhöhte S100-Werte können bereits bei lokoregionalen Metastasen festgestellt werden und kommen nahezu regelmäßig bei Fernmetastasen vor<sup>6</sup>.
- In der Nachsorge von Melanompatienten ist die Bestimmung von S100 bei ca. 50% der Fälle der erste Hinweis auf die Entstehung von Fernmetastasen<sup>7</sup>.
- Die Leitlinie empfiehlt daher zur Nachsorge kutaner maligner Melanome in Abhängigkeit vom Tumorstadium ein Untersuchungsintervall von 3 – 6 Monaten<sup>5,8</sup>.

### Elecsys® S100 Testeigenschaften

Testdauer	18 Min.
Testprinzip	Einstufiges Sandwichprinzip
Rückführbarkeit	Standardisiert zu ausgewogenem S100 BB-Protein. Ein IRP existiert nicht.
Probenmaterial	Serum; kein Plasma verwenden.
Probenvolumen	20 µL
Nachweisgrenze	< 0,005 µg/L
Messbereich	0,005 – 39 µg/L
Wiederholpräzision (Präzision in Serie)	Module <b>cobas e 601 / cobas e 602</b> , E 170: 0,7 – 1,8 % Elecsys® 2010 und <b>cobas e 411</b> Analyser: 1,3 – 2,1 %
Zwischenpräzision (Reproduzierbarkeit)	Module <b>cobas e 601 / cobas e 602</b> , E 170: 2,5 – 3,1 % Elecsys® 2010 und <b>cobas e 411</b> Analyser: 1,7 – 2,8 %
Erwartete Werte <sup>9</sup>	0,105 µg/L bei offenbar gesunden Erwachsenen (95. Perzentile)

Der Elecsys® S100-Assay bestimmt das Heterodimer S100A1B und das Homodimer S100BB.

### Bestellinformationen

Elecsys® S100	100 Tests	03 175 243 190
Elecsys® S100 CalSet	4 × 1 mL	03 289 834 190
PreciControl Universal	Jeweils 2 × 3 mL	11 731 416 190
Verdünnungsmedium	Mit Elecsys® S100 Cal1 oder S100-negativem humanem Serum verdünnen	

### Literatur

- 1 Alber, B. et al. (2005). Multicenter evaluation of the analytical and clinical performance of the Elecsys S100 immunoassay in patients with malignant melanoma. Clin. Chem. and Lab. Med.; 43, 557-563.
- 2 Heizmann, C.W. et al. (2002). S100 Proteins: Structure, Function and Pathology. Frontiers in Bioscience; 7, 1356-1368.
- 3 Egberts, F. et al. (2009). Prospective monitoring of adjuvant treatment in high-risk melanoma patients: lactate dehydrogenase and protein S100B as indicator of relapse. Melanoma Research; 19, 31-34.
- 4 Hauschild, A. et al. (1999). Predictive value of serum S100B for monitoring patients with metastatic melanoma during chemotherapy and/or immunotherapy. Br. J. Dermatol.; 140, 1065-1071.
- 5 Garbe, C. et al. (2010). Diagnosis and treatment of melanoma: European consensusbased interdisciplinary guidelines. Eur. J. Cancer; 46, 270-283.
- 6 Jury, C.S. (2000). Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. Br. J. Dermatol.; 143, 269-274.
- 7 Smit, L.H.M., Nieweg, O.E., Mooi, W.J., Bonfrer, J.M.G., Haanen, J.B.A.G., Kroon, B.B.R., De Gast, G.C. (2008). Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage IIIB/C melanoma. Anticancer Res.; 28, 2297-302.
- 8 Garbe, C. et al. (2008). Short German guideline: Malignant melanoma. JDDG; 6 (Suppl.1), S9-S14.
- 9 Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung. Archivdaten von Roche.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim  
www.roche.de

Roche Diagnostics (Schweiz) AG  
Industriestrasse 7  
CH-6343 Rotkreuz  
www.roche.ch

Roche Diagnostics GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
www.roche.at

COBAS, COBAS E, ELECSYS und LIFE NEEDS  
ANSWERS sind Marken von Roche.

© 2012 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

06653731990 ① 0612 - 1.0

## Human Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) ELISA Kit

**Catalog No.:** abx054114

**Size:** 96T

**Range:** 0.1 ng/ml -7 ng/ml

**Sensitivity:** 0.01 ng/ml

**Storage:** Store at 2-8° C for 6 months.

**Application:** For quantitative detection of GFAP in Human serum, plasma, cell culture supernatant or any biological fluid.

### Introduction

Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a protein that is encoded by the GFAP gene in humans. Glial fibrillary acidic protein is an intermediate filament (IF) protein that is expressed by numerous cell types of the central nervous system (CNS) including astrocytes, and ependymal cells. GFAP has also been found to be expressed in glomeruli and peritubular fibroblasts taken from rat kidneys Leydig cells of the testis in both hamsters and humans, human keratinocytes, human osteocytes and chondrocytes and stellate cells of the pancreas and liver in rats. First described in 1971, GFAP is a type III IF protein that maps, in humans, to 17q21. It is closely related to its non-epithelial family members, vimentin, desmin, and peripherin, which are all involved in the structure and function of the cell's cytoskeleton.

### Principle of the Assay

This kit is based on sandwich enzyme-linked immuno-sorbent assay technology. Anti-GFAP antibody is pre-coated onto 96-well plates. An HRP conjugated anti-GFAP antibody is used as detection antibody. The standards, test samples and HRP conjugated detection antibody are added to the wells, incubated. Unbound conjugates are washed away with wash buffer. TMB substrate is used to visualize HRP enzymatic reaction. TMB is catalyzed by HRP to produce a blue color product

that changes into yellow after adding acidic stop solution. The density of yellow is proportional to the GFAP amount of sample captured in plate. The O.D. absorbance is measured spectrophotometrically at 450nm in a microplate reader, and then the concentration of GFAP can be calculated.

### Kit components

1. One 96-well plate pre-coated with anti-Human GFAP antibody
2. Human GFAP Standard: 0.5 ml (9 ng/ml)
3. Standard diluent buffer: 1.5 ml
4. Wash buffer (30×): 20 ml. Dilution: 1:30
5. Sample diluent buffer: 6 ml
6. HRP conjugated anti-Human GFAP antibody (RTU): 6ml
7. Stop solution: 6 ml
8. TMB substrate A: 6ml
9. TMB substrate B: 6ml
10. Plate sealer: 2
11. Hermetic bag: 1

### Material Required But Not Provided

1. 37°C incubator
2. Microplate reader (wavelength: 450nm)
3. Precision pipette and disposable pipette tips
4. Automated plate washer
5. ELISA shaker
6. 1.5ml tubes to prepare standard/sample dilutions.
7. Plate cover
8. Absorbent filter papers
9. 100 ml and 1 L volume graduated cylinder.

## Product Manual

### Protocol

#### A. Preparation of sample and reagents

##### 1. Sample

Isolate the test samples soon after collecting and analyze immediately (within 2 hours) or aliquot and store at -20°C or -80°C for long term storage. Avoid multiple freeze-thaw cycles.

✦ **Cell culture supernatant:** Centrifuge at approximately 2000-3000 × g for 20 min to remove precipitant. Analyze immediately or aliquot and store at -20°C or -80°C.

✦ **Serum:** Samples should be collected into a serum separator tube. Incubate at room temperature (~ 2 hour). Centrifuge at ~ 2000-3000 × g for 20 min. Analyze immediately or aliquot and store at -20°C or -80°C.

✦ **Plasma:** Collect plasma with citrate or EDTA as the anticoagulant. Mix for 20 min approximately. Centrifuge at 2000-3000 × g for 20 min within 30 min of collection. Analyze immediately or aliquot and store at -20°C or -80°C.

✦ **Urine:** Collect in a sterile container. Centrifuge at 10,000 × g for 2 min at 4°C.

✦ **Tissues:** The preparation of tissue homogenates will vary depending upon tissue type. Rinse tissues with ice-cold PBS to remove the excess of blood. Weigh before homogenization. Finely mince tissues and homogenize in PBS with a tissue homogenizer on ice. Homogenate completely and centrifuge to collect the supernatant. Analyze immediately or aliquot and store at -20°C or -80°C.

#### Note:

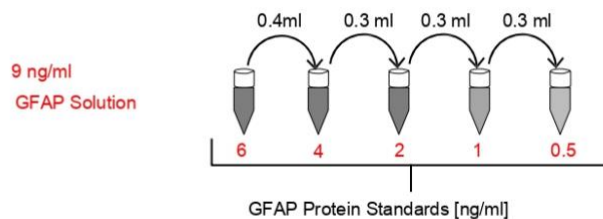
- Samples must be diluted so that the expected concentration falls within the kit's range.
- Fresh samples or recently obtained samples are recommended to prevent protein degradation and denaturalization that may lead to erroneous results.
- Coagulate blood samples completely, centrifuge, and avoid hemolysis and precipitant. Hemolysis will influence the result. Please bring samples slowly to room temperature.
- NaN<sub>3</sub> cannot be used as test sample preservative, since it inhibits HRP.

##### 2. Wash buffer

Dilute the concentrated Wash buffer 30-fold (1/30) with distilled water (i.e. add 20 ml of concentrated wash buffer into 580 ml of distilled water).

##### 3. Standard

Label 5 tubes with 6 ng/ml, 4 ng/ml, 2 ng/ml, 1 ng/ml and 0.5 ng/ml respectively. Aliquot 0.2 ml of the Standard diluent buffer into the first two tubes labeled 6 ng/ml and 4 ng/ml respectively and 0.3 ml of the Standard diluent buffer into each remaining tube. Add 0.4 ml of 9 ng/ml standard solution into 1st tube and mix thoroughly. Transfer 0.4 ml from 1st tube to 2nd tube and mix thoroughly. Transfer 0.3 ml from 2nd tube to 3rd tube and mix thoroughly, and so on. The standard solutions are best used within 2 hours. Avoid repeated freeze-thaw cycles.



## Product Manual

### B. Assay Procedure

Equilibrate the kit components and samples to room temperature prior to use. It is recommended to plot a standard curve for each test.

1. Set standard, test sample and control (zero) wells on the pre-coated plate respectively, record their positions. It is recommended to assay standards, samples and controls in duplicate.
2. Aliquot 50  $\mu$ l of the diluted standards into the standard wells.
3. Aliquot 50  $\mu$ l of Standard diluent buffer into the control (zero) well. Do not add sample and HRP conjugated antibody into the control (zero) well.
4. Aliquot 50  $\mu$ l of appropriately diluted sample (Human serum, plasma or cell culture supernatants) into the test sample wells. Add the solution to the bottom of each well without touching the walls of the well. Shake the plate to mix the contents.
5. Seal the plate with a cover and incubate at 37°C for 30 min.
6. Remove the cover and wash the plate 5 times with one of the following methods.

**Manual Washing:** Discard the solution without touching the side walls. Clap the plate on absorbent filter papers or other absorbent material. Fill each well completely with wash buffer and vortex mildly on ELISA shaker for 2 min. Aspirate the contents and clap the plate on absorbent filter papers or other absorbent material. Repeat this procedure five times.

**Automated Washing:** Aspirate all wells and wash the plate five times with Wash buffer (overfilling the wells with the buffer). After the final wash invert the plate and clap on absorbent filter papers or other absorbent material. It is recommended that the washer be set for a soaking time of 1 min or shaking.

7. Aliquot 50  $\mu$ l of HRP conjugated anti-GFAP antibody into each well (except control well).
8. Seal the plate with a cover and incubate at 37°C for 30 min.
9. Remove the cover and repeat the aspiration/wash process 5 times as explained in step 6.
10. Aliquot 50  $\mu$ l of TMB Substrate A into each well and 50  $\mu$ l of TMB Substrate B. Vortex gently the plate on ELISA shaker for 30 seconds (Or shake gently by hand for 30 seconds). Cover the plate and incubate at 37°C for 15 min. Avoid exposure to light.
11. Aliquot 50  $\mu$ l of Stop solution into each well and mix thoroughly. The color should change to yellow immediately.
12. Read the O.D. absorbance at 450 nm in a microplate reader within 15 min of adding the stop solution.

For calculation, (the relative O.D.<sub>450</sub>) = (the O.D.<sub>450</sub> of each well) – (the O.D.<sub>450</sub> of Zero well). The standard curve can be plotted as the relative O.D.<sub>450</sub> of each standard solution (Y) vs. the respective concentration of the standard solution (X). The Human GFAP concentration of the samples can be interpolated from the standard curve.

**Note:** If the samples measured were diluted, multiply the dilution factor to the concentrations from interpolation to obtain the concentration before dilution.

### C. Precautions

1. Before the experiment, centrifuge each kit component for several minutes to bring down all reagents to the bottom of the tubes.
2. Wash buffer may crystallize and separate. If this happens, please heat the tube to dissolve.
3. It is recommend to measure each standard and sample in duplicate or triplicate.
4. Do NOT let the plate completely dry at any time! This can inactivate the biological material on the plate.
5. Do not reuse pipette tips and tubes to avoid cross contamination.
6. Do not use expired components or components from a different kit.

## Product Manual

7. Store the TMB substrate A & B in the dark and to avoid edge effect of plate incubation for temperature differences it is recommended to equilibrate the TMB substrate for 30 min at room temperature.

### D. Precision

Intra-assay Precision (Precision within an assay): 3 samples with low, middle and high level Human GFAP were tested 20 times on one plate, respectively.

Inter-assay Precision (Precision between assays): 3 samples with low, middle and high Human GFAP were tested on 3 different plates, 8 replicates in each plate.

$CV (\%) = SD/mean \times 100$

Intra-Assay:  $CV < 10\%$

Inter-Assay:  $CV < 12\%$

Herausragender Dank gilt meinem Projektleiter PD Dr. Jan Hinnerk Hansen für die intensive und inspirierende Unterstützung während der Verfassung der Dissertation.

Danken möchte ich außerdem Dr. Guranda Chitadze für die GFAP-Bestimmung sowie den pflegerischen und ärztlichen Mitarbeitern der Kinderkardiologie.

Auch allen Studienkindern und deren Eltern gebührt mein Dank.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinen Brüdern Johannes und David und meiner Oma Mieste, danke ich außerordentlich für die emotionale und beratende Unterstützung, die wesentlich zur erfolgreichen Verfassung der Arbeit beitrug.

## **Vorträge und Poster**

Kissner L, Hansen JH, Chitadze G, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Scheewe J, Kramer HH.  
S100 ein möglicher Biomarker für zerebrale Zellschädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen mit  
Herzlungenmaschine im Säuglingsalter - Einfluss der zerebralen Gewebeoxygenierung.  
Vortrag Jahrestagung DGKJ 2016, Hamburg.

Hansen JH, Kissner L, Chitadze G, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Scheewe J, Kramer HH.  
Evaluation of Potential Biomarkers for Subtle Cerebral Injury in Neonates and Infants Undergoing  
Surgery for Congenital Heart Disease: Association with Perioperative Cerebral Tissue Oxygenation.  
Postervortrag Jahrestagung DGPK 2017, Leipzig.

Hansen JH, Kissner L, Chitadze G, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Scheewe J, Kramer HH.  
Glial Fibrillary Acid Protein - a potential biomarker for cerebral injury in neonates and infants  
undergoing surgery for congenital heart disease.  
Postervortrag AEPC-Meeting 2017, Lyon.

Hansen JH, Kissner L, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Scheewe J, Kramer HH.  
Near infrared spectroscopy as supplementary hemodynamic monitoring after cardiac surgery.  
Poster AEPC-Meeting 2017, Lyon.

## **Veröffentlichungen**

Hansen JH, Kissner L, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Attmann T et al. S100B and its relation to  
cerebral oxygenation in neonates and infants undergoing surgery for congenital heart disease.  
Congenit Heart Dis 2019; 14 (3):427–437.

Hansen JH, Kissner L, Chitadze G, Logoteta J, Jung O, Dütschke P et al. Glial Fibrillary Acid Protein and  
Cerebral Oxygenation in Neonates Undergoing Cardiac Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2019; 67 (S  
04):e11–e18.