

Diplomarbeit

**Nichtinvasive Messung von peripherer venöser
Sauerstoffsättigung bei Neugeborenen mit und ohne
Infektion/Inflammation – eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Julia Buchmayer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Neonatologie, Univ.-Klinik für Kinder-
und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Lukas Mileder
Univ.-Prof. Dr. med. univ. Berndt Urlesberger**

Graz, am 31.07.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.07.2019

Julia Buchmayer eh

Danksagungen

Ich bedanke mich an dieser Stelle bei allen, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit tatkräftig unterstützt haben.

Hervorheben möchte ich hierbei meine beiden Diplomarbeitbetreuer. Zum einen Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Berndt Urlesberger, welcher mir das behandelte Thema nahegelegt hat und mich an Forschungsarbeiten an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz mitarbeiten ließ.

Des Weiteren gilt meinem Hauptbetreuer, Dr.med.univ. Lukas Miledler, für seine Zeit, in der er mir das wissenschaftliche Arbeiten näher gebracht hat, ganz besonderer Dank. Ohne die wertvollen Ratschläge und Expertise, durch welche er mich stets unterstützt hat, wäre die Verfassung dieser Thesis nicht möglich gewesen.

Ich möchte mich bei meinen Freundinnen und Freunden bedanken, welche mich während dieser Arbeit und meines gesamten Studiums unterstützt haben. Bei meinem Freund, Florian, bedanke ich mich für seine Zeit und Unterstützung während unserer gemeinsamen Studienzeit.

Abschließend möchte ich mich noch bei meinen Eltern, meinem Bruder Jakob und vor allem meinem Großvater Hubert bedanken, der vor und auch während meines Studiums einer meiner größten Unterstützer war.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Frühdiagnostik der neonatalen Infektion stellt eine komplexe Angelegenheit dar. Die Messungen der peripheren venösen Sauerstoffsättigung (SvO_2) und FOE (engl. fractional oxygen extraction) mittels der nicht-invasiven Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) mit venösen Okklusionen könnte hierbei jedoch als Parameter zur Früherkennung einer Infektion in den ersten 72 Lebensstunden herangezogen werden. Aufgrund einer veränderten peripheren Oxygenierung mit Störungen der Mikrozirkulation wird vermutet, dass bei Neugeborenen mit Infektion die periphere SvO_2 geringer und die FOE höher ist.

Methoden

Die Daten für diese retrospektive Analyse wurden im Rahmen von an der Klinischen Abteilung für Neonatologie, Medizinische Universität Graz, durchgeführten klinischen Studien mit jeweils gültigen Ethikkommissionsvoten gesammelt. Inkludiert wurden darin Früh- und Reifgeborene, an welchen zwischen 30.11.2005 und 28.06.2015 periphere NIRS-Messungen mit venöser Okklusion durchgeführt wurden. Mittels NIRS (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan) wurden aus den Messparametern von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin SvO_2 , FOE, Sauerstoffzufuhr (DO_2), Sauerstoffverbrauch (VO_2) und der periphere Gewebeoxygenierungsindex (pTOI) errechnet. Die periphere arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2) und die Herzfrequenz (HR) wurden während der NIRS-Messungen routinemäßig mit einem Pulsoxymeter (IntelliVue MP30, Philips, Niederlande) erhoben.

Die Neugeborenen waren unterteilt in jene mit und jene ohne Infektion bzw. Inflammation; diese wurden anschließend nochmals abhängig von Gestationsalter (Früh- vs. Reifgeborene) und Messzeitpunkt (bis 24h, 24-48h, 48-72h) in Untergruppen untergliedert. Zusätzlich wurden auch die Gruppen mit vs. ohne Infektion und Früh- vs. Reifgeborene miteinander verglichen.

In Abhängigkeit von der Verteilung wurden die Daten als Mittelwert \pm einer Standardabweichung oder Median (Minimum-Maximum) angegeben. Unterschiedsberechnungen wurden mit dem Student-t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test durchgeführt, dies jeweils mit einer festgelegten Signifikanz von $p < 0,05$.

Ergebnisse

Von 499 Messungen konnten 339 Messungen (67,9%) inkludiert werden. Neugeborene mit Infektion zeigten eine signifikant niedrigere periphere SvO₂ im Vergleich zu Neugeborenen ohne Infektion (66,8% ± 6,4% vs. 70,0% [64,4%-72,8%], p=0,036). Frühgeborene in der Frühphase einer Infektion, gemessen in den ersten 24 Lebensstunden, unterschieden sich mit einer niedrigeren peripheren SvO₂ ebenfalls signifikant von Frühgeborenen ohne Infektion (65,9% ± 6,3% vs. 69,4% [64,6%-72,0%], p=0,046). Die FOE war bei Neugeborenen mit Infektion tendenziell höher, es konnte jedoch bei keiner der Untergruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Neugeborene mit Infektion präsentierten sich mit einer niedrigeren DO₂ (37,0 [26,3-54,2] µmol/l/min vs. 41,4 [29,1-60,0] µmol/l/min, p=0,026), einem niedrigeren VO₂ (10,6 [8,1-13,4] µmol/l/min vs. 12,0 [8,9-15,3] µmol/l/min, p=0,020), einem erniedrigten pTOI (69,3% ± 5,7% vs. 71,9% [67,3%-75,1%], p=0,007) und einer niedrigeren SpO₂ (95,2% ± 3,2% vs. 97,0% [94,2%-98,4%], p=0,012). Die Frühgeborenen zeigten im Vergleich zu den Reifgeborenen signifikante Unterschiede mit einer erhöhten DO₂ (42,4 [29,2-60,2] µmol/l/min vs. 37,3 [26,3-53,1] µmol/l/min, p=0,028), einer erhöhten HR (132 ± 13 vs. 127 ± 18, p=0,018) und einem erhöhten VO₂ (12,5 ± 4,5 µmol/l/min vs. 10,6 [8,4-12,9] µmol/l/min, p=0,015).

Schlussfolgerung

Die Daten dieser retrospektiven Analyse sprechen mit einer signifikant niedrigeren SvO₂ und einer tendenziell höheren FOE dafür, dass bei Neugeborenen mit Infektion bzw. Inflammation aufgrund einer Störung der Mikrozirkulation periphere Oxygenierungsstörungen frühzeitig auftreten. Die Kombination von peripheren NIRS-Messungen mit venöser Okklusion könnte daher additiv zur Standarddiagnostik helfen, eingeschränkte periphere Oxygenierung und neonatale Infektionen frühzeitig zu erkennen.

Abstract

Background

Early diagnosis of neonatal infections is a complex issue. However, measurements of peripheral venous oxygen saturation (SvO₂) and fractional oxygen extraction (FOE) by non-invasive near-infrared spectroscopy (NIRS) with venous occlusions may be used for the early detection of an infection in the first 72 hours of life. Due to altered peripheral oxygenation it is assumed that the peripheral SvO₂ is lower and the FOE higher in neonates with an infection.

Methods

The data for this retrospective analysis were collected during clinical studies at the Division of Neonatology, Medical University of Graz. Studies were approved by the local ethics committee. Preterm and term neonates were included, in whom peripheral NIRS measurements with venous occlusions were performed between November 30th 2005 and June 28th 2015. Using NIRS (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan), the measurement parameters of oxygenated and deoxygenated haemoglobin were used to calculate SvO₂, FOE, oxygen delivery (DO₂), oxygen consumption (VO₂) and the peripheral tissue oxygenation index (pTOI). The peripheral arterial oxygen saturation (SpO₂) and heart rate (HR) were recorded during the NIRS measurements with a pulse oximeter (IntelliVue MP30, Philips, The Netherlands).

The neonates were divided into groups with and without an infection/inflammation and, subsequently, subdivided again according to their gestational age (preterm vs. term) and the time of their measurement (up to 24h, 24-48h, 48-72h). In addition, the groups with vs. without infection and preterm vs. term neonates were compared.

Depending on the distribution, the data are listed as mean ± one standard deviation or median (minimum-maximum). The level of significance was p<0.05 and the differences were calculated with Student's t-test, Mann-Whitney U test or Chi-squared test.

Results

We included 339 out of 499 measurements (67.8%). Neonates with an infection showed a significantly lower peripheral SvO₂ compared to the neonates without an infection (66.8% ± 6.4% vs. 70.0% [64.4%-72.8%], p=0.036). Preterm neonates with an infection, who were measured in their first 24 hours of life, also had a significantly lower peripheral SvO₂ than those preterm neonates without an infection (65.9% ± 6.3% vs. 69.4% [64.6%-72.0%], p=0.046). FOE tended to be higher for neonates with an infection, but no significant differences were observed in any of the subgroups. Neonates with an infection presented with a significantly lower DO₂ (37.0 [26.3-54.2] μmol/l/min vs. 41.4 [29.1-60.0] μmol/l/min, p=0.026), reduced VO₂ (10.6 [8.1-13.4] μmol/l/min vs. 12.0 [8.9-15.3] μmol/l/min, p=0.020), lower pTOI (69.3% ± 5.7% vs. 71.9% [67.3%-75.1%], p=0.007) and decreased SpO₂ (95.2% ± 3.2% vs. 97.0% [94.2%-98.4%], p=0.012). Preterm neonates, compared to those born term, showed significant differences with an increased DO₂ (42.4 [29.2-60.2] μmol/l/min vs. 37.3 [26.3-53.1] μmol/l/min, p=0.028), higher HR (132 ± 13 vs. 127 ± 18, p=0.018) and an increased VO₂ (12.5 ± 4.5 μmol/l/min vs. 10.6 [8.4-12.9] μmol/l/min, p=0.015).

Conclusion

The data of this retrospective analysis with a significantly lower peripheral SvO₂ and a tendency to higher FOE in neonates with infection/inflammation indicate that oxygenation impairments occur early due to a disturbance of microcirculation in the periphery. Thus, NIRS measurements with venous occlusion could support standard diagnostic approaches to detect impaired peripheral oxygenation and early-onset neonatal infection.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis.....	VII
Glossar und Abkürzungen.....	IX
Abbildungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XII
1 Einleitung.....	1
1.1 Neugeborene.....	1
1.1.1 Frühgeborene.....	1
1.1.2 Reifgeborene.....	1
1.1.3 Übertragene Neugeborene.....	1
1.2 Infektionen beim Neugeborenen.....	2
1.2.1 Infektion, SIRS & Sepsis.....	2
1.2.2 Risikofaktoren.....	3
1.2.3 Symptome.....	3
1.2.4 Diagnose.....	3
1.3 Physiologie des Sauerstoffs.....	5
1.3.1 Aerober Zustand.....	5
1.3.2 Anaerober Zustand.....	5
1.3.3 Adäquater Sauerstoffbedarf.....	5
1.4 Nahinfrarotspektroskopie.....	6
1.4.1 NIRS-Prinzip.....	6
1.4.2 NIRS-Techniken.....	8
1.4.3 Venöse Okklusionen.....	9
1.4.4 NIRS-Messungen.....	10
1.5 Pulsoxymetrie.....	12
2 Methoden.....	13
2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	13
2.2 Studienpopulation.....	13
2.3 Messungen.....	14
2.3.1 NIRS.....	14

2.3.2	Pulsoxymetrie.....	15
2.4	Zielgrößen und Hypothesen.....	15
2.4.1	Hypothesen.....	16
2.5	Statistische Analyse.....	16
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Studienpopulation.....	18
3.2	Datenauswertung.....	20
3.2.1	Infektion vs. Keine Infektion.....	20
3.2.2	Früh- vs. Reifgeborene.....	25
3.2.3	Frühgeborene: Messung unter 24 Lebensstunden.....	30
3.2.4	Frühgeborene: Messung 24 < 48 Lebensstunden.....	35
3.2.5	Frühgeborene: Messung 48 < 72 Lebensstunden.....	40
3.2.6	Reifgeborene: Messung unter 24 Lebensstunden.....	45
3.2.7	Reifgeborene: Messung 24 < 48 Lebensstunden.....	50
3.2.8	Reifgeborene: Messung 48 < 72 Lebensstunden.....	55
4	Diskussion.....	60
4.1	Limitationen.....	64
4.2	Zusammenfassung.....	65
	Literaturverzeichnis.....	66

Glossar und Abkürzungen

bpm	Beats per minute (Schläge pro Minute)
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CrP	C-reaktives Protein
DO ₂	Sauerstoffzufuhr
DPF	Differential path length factor (Weglängenfaktor)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FOE	Fraktionelle Sauerstoffextraktion
g	Gramm
HbO ₂	Oxygeniertes Hämoglobin
HbT	Gesamthämoglobin
HHb	Deoxygeniertes Hämoglobin
HR	Herzfrequenz
I/T-Ratio	Immature to total neutrophile ratio (Verhältnis der unreifen neutrophilen Vorstufen zu der Gesamtzahl an neutrophilen Granulozyten)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IL-6	Interleukin 6
kJ	Kilojoule
l	Liter
ng	Nanogramm
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
O ₂	Sauerstoff
PCT	Procalcitonin
pTOI	Peripherer Gewebeoxygenierungsindex
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)
SpO ₂	Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung
SvO ₂	Venöse Sauerstoffsättigung
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation.....	19
Abbildung 2: SvO ₂ ; Infektion vs. Keine Infektion.....	23
Abbildung 3: FOE; Infektion vs. Keine Infektion.....	23
Abbildung 4: SvO ₂ ; Früh- vs. Reifgeborene.....	27
Abbildung 5: FOE; Früh- vs. Reifgeborene.....	28
Abbildung 6: SvO ₂ ; Frühgeborene, Messung <24h.....	33
Abbildung 7: FOE; Frühgeborene, Messung <24h.....	33
Abbildung 8: SvO ₂ ; Frühgeborene, Messung 24<48h.....	38
Abbildung 9: FOE; Frühgeborene, Messung 24<48h.....	38
Abbildung 10: SvO ₂ ; Frühgeborene, Messung 48<72h.....	43
Abbildung 11: FOE; Frühgeborene, Messung 48<72h.....	43
Abbildung 12: SvO ₂ ; Reifgeborene, Messung <24h.....	48
Abbildung 13: FOE; Reifgeborene, Messung <24h.....	48
Abbildung 14: SvO ₂ ; Reifgeborene, Messung 24<48h.....	53
Abbildung 15: FOE; Reifgeborene, Messung 24<48h.....	53
Abbildung 16: SvO ₂ ; Reifgeborene, Messung 48<72h.....	58
Abbildung 17: FOE; Reifgeborene, Messung 48<72h.....	58

Formelverzeichnis

Formel 1: Beer-Lambert'sches Gesetz.....	7
Formel 2: Modifiziertes Beer-Lambert'sches Gesetz.....	8
Formel 3: SvO ₂	10
Formel 4: FOE.....	11
Formel 5: DO ₂	11
Formel 6: VO ₂	12
Formel 7: TOI.....	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten; Infektion vs. Keine Infektion.....	21
Tabelle 2: SvO ₂ , FOE; Infektion vs. Keine Infektion.....	22
Tabelle 3: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Infektion vs. Keine Infektion.....	24
Tabelle 4: Demografische und klinische Daten; Früh- vs. Reifgeborene.....	26
Tabelle 5: SvO ₂ , FOE; Früh- vs. Reifgeborene.....	27
Tabelle 6: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Früh- vs. Reifgeborene.....	29
Tabelle 7: Demografische und klinische Daten; Frühgeborene, Messung <24h.....	31
Tabelle 8: SvO ₂ , FOE; Frühgeborene, Messung <24h.....	32
Tabelle 9: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Frühgeborene, Messung <24h.....	34
Tabelle 10: Demografische und klinische Daten; Frühgeborene, Messung 24<48h.....	36
Tabelle 11: SvO ₂ , FOE; Frühgeborene, Messung 24<48h.....	37
Tabelle 12: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Frühgeborene, Messung 24<48h.....	39
Tabelle 13: Demografische und klinische Daten; Frühgeborene, Messung 48<72h.....	41
Tabelle 14: SvO ₂ , FOE; Frühgeborene, Messung 48<72h.....	42
Tabelle 15: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Frühgeborene, Messung 48<72h.....	44
Tabelle 16: Demografische und klinische Daten; Reifgeborene, Messung <24h.....	46
Tabelle 17: SvO ₂ , FOE; Reifgeborene, Messung <24h.....	47
Tabelle 18: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Reifgeborene, Messung <24h.....	49
Tabelle 19: Demografische und klinische Daten; Reifgeborene, Messung 24<48h.....	51
Tabelle 20: SvO ₂ , FOE; Reifgeborene, Messung 24<48h.....	52
Tabelle 21: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Reifgeborene, Messung 24<48h.....	54
Tabelle 22: Demografische und klinische Daten; Reifgeborene, Messung 48<72h.....	56
Tabelle 23: SvO ₂ , FOE; Reifgeborene, Messung 48<72h.....	57
Tabelle 24: DO ₂ , VO ₂ , pTOI, SpO ₂ , HR; Reifgeborene, Messung 48<72h.....	59

1 Einleitung

Infektionen beim Neugeborenen stellen sowohl aus diagnostischer als auch therapeutischer Perspektive eine Herausforderung für medizinisches Personal dar. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) soll dabei als eine Ergänzung zur bislang bestehenden Diagnostik beim Neugeborenen entscheidende Vorteile bringen. Zunächst sollen jedoch die Themen Infektionen, Sauerstoffversorgung und Oxygenierung im Kontext der Neonatologie erläutert werden.

1.1 Neugeborene

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert Neugeborene in Frühgeborene, Termin- oder Reifgeborene und übertragene Neugeborene. (1)

1.1.1 Frühgeborene

Die WHO definiert Frühgeborene in der International Classification of Diseases (ICD) als Neugeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 259 Tagen (unter 37 Schwangerschaftswochen), gerechnet ab dem ersten Tag der letzten Regelblutung. Innerhalb dieser Unterkategorie wird noch einmal in extreme Frühgeborene (unter 28 Schwangerschaftswochen), starke Frühgeborene (28-32 Schwangerschaftswochen) und späte Frühgeborene (32-37 Schwangerschaftswochen) unterteilt. (1, 2)

1.1.2 Reifgeborene

Das Reifgeborene wird von der WHO in der ICD mit einem Gestationsalter zwischen 37 und unter 42 vollendeten Schwangerschaftswochen (259-293 Tagen) definiert. (1)

1.1.3 Übertragene Neugeborene

Die Spätgeburt wird in der ICD mit einem Gestationsalter von über 42 vollendeten Schwangerschaftswochen (293 Tagen) angegeben. (1)

1.2 Infektionen beim Neugeborenen

1.2.1 Infektion, SIRS & Sepsis

Infektionen sind einer der häufigsten Gründe für neonatale Morbidität und Mortalität. (3)

Perinatal erworbene Infektionen werden vordergründig durch Erreger, welche im Anogenitalbereich der Mutter vorkommen, ausgelöst. Diese Keime sind hauptsächlich Gruppe B-Streptokokken, Escherichia coli und andere gramnegative Enterokokken. Sehr selten sind Candida-Spezies Ursache einer mykotischen Infektion.

Neonatale Infektionen lassen sich zeitlich in zwei Gruppen unterteilen:

- Early-Onset-Infektionen mit Symptomen vor der erreichten 72. Lebensstunde
- Late-Onset-Infektionen mit Symptomen in einem Alter von über 72 Lebensstunden

Early-Onset-Infektionen werden zumeist durch von der Mutter stammende Erreger ausgelöst, während die später auftretenden Late-Onset-Infektionen häufig nosokomial, also im Krankenhaus, erworben werden. (4)

Definitionen von Infektionen bzw. Sepsis beim Neugeborenen können als heterogen und teilweise kontrovers diskutiert bezeichnet werden. Bei einer Infektion treten oft Symptome eines „systemic inflammatory response syndrom“, kurz SIRS, auf. Um von einem SIRS zu sprechen, müssen zwei der folgenden vier Kriterien vorhanden sein, wobei stets entweder (a) oder (b) positiv sein muss (5-7):

- (a) Fieber oder Hypothermie
- (b) Erhöhte oder erniedrigte Leukozytenzahl
- (c) Tachykardie oder Bradykardie
- (d) Tachypnoe oder mechanische Beatmung

Eine pädiatrische Konsensusdefinition beschreibt die Sepsis als Kombination von SIRS mit einer mittels Blutkultur bestätigten Infektion. (8)

1.2.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine fetale Infektion sind Wehen vor der 37. Schwangerschaftswoche, eine mütterliche Temperaturerhöhung über 38°Celsius und ein vorzeitiger (vor dem Einsetzen der Wehen stattfindender) bzw. verlängerter (über 18 Stunden dauernder) Blasensprung. (4)

1.2.3 Symptome

Zwischen dem Beginn der Symptome und der Infektion kann ein gewisses „freies Intervall“ liegen. Allerdings werden 80% der infizierten Neugeborenen innerhalb von sechs Stunden symptomatisch, ganz selten erst nach 24 Stunden.

Wichtige Symptome der Early-Onset-Infektion sind respiratorischer Natur (Tachypnoe, Apnoe, Zyanose, erhöhter Sauerstoffbedarf, Ventilator-Bedarf), da das Neugeborene häufig auf pulmonalem Weg mit dem infizierten Fruchtwasser in Kontakt kommt. Weiters kommen oftmals, aufgrund der Zentralisierung im Schockzustand, mit einer Störung der Mikrozirkulation kardiovaskuläre Symptome (Tachy- oder Bradykardie, arterielle Hypotension, schlechte periphere Durchblutung) hinzu, weshalb die betroffenen Neugeborenen klinisch grau-marmoriert mit einer peripheren Zyanose erscheinen. (4, 9, 10)

1.2.4 Diagnose

Die positive Blutkultur gilt als Goldstandard, benötigt aber oft bis zu 48 Stunden, um einen Mikroorganismus zu detektieren. Zusätzlich kommen häufig negative Ergebnisse aufgrund einer nur leichtgradigen Bakteriämie oder einer bereits initiierten antibakteriellen Therapie vor. Klinische Symptome einer Infektion treten somit auch teilweise ohne positiven Blutkulturbefund auf. (11)

Laborparameter dienen, additiv zur Blutkultur, als Unterstützung bei der Diagnose einer Infektion, wenn das Neugeborene klinische Symptome oder Risikofaktoren aufweist. Allerdings hat derzeit kein alleiniger Test eine als sehr gut zu bezeichnende diagnostische Wertigkeit. (12)

Sowohl eine verringerte als auch vergrößerte Anzahl an weißen Blutkörperchen im Differentialblutbild sowie niedrige und erhöhte absolute neutrophile Granulozyten und ein hohes I/T-Verhältnis (engl.: immature neutrophiles / total neutrophiles) im Differentialblutbild korrelieren mit Infektionen. Diese Veränderungen im Blutbild zeigen in der Detektion einer Infektion jedoch eine geringe Sensitivität. (13-15)

Procalcitonin (PCT) ist ein Aminosäurepeptid und Vorläufer von Calcitonin. Es wird hauptsächlich durch Monozyten und Hepatozyten produziert und in das Blut sezerniert. (16, 17) Bei bakteriellen Infektionen steigt die Plasmakonzentration aus dem Pikogrammbereich auf Konzentrationen zwischen 1 und 1000 ng/ml. Der Anstieg korreliert tendenziell mit der Schwere der Infektion. (18) Ein PCT-Anstieg im Blut beginnt bereits zwei Stunden nach einer Infektion. Innerhalb von sechs bis acht Stunden beginnt der Spiegel konstant zu steigen, ein Plateau wird nach ungefähr zwölf Stunden erreicht. (19)

C-reaktives Protein (CrP) gilt als sehr spezifischer, aber weniger sensitiver Biomarker. Die Erhöhung im Serum beginnt verzögert, meist sechs bis acht Stunden nach dem Einsetzen der klinischen Symptomatik. CrP gilt als hilfreicher Parameter, um das Ansprechen auf eine Behandlung abzuschätzen und um Infektionen auszuschließen. (20)

Interleukin-6 (IL-6) ist ein Zytokin, welches als Reaktion auf eine Infektion von verschiedensten Zellen, zum Beispiel T-Zellen, B-Zellen, Monozyten, Fibroblasten und neutrophilen Granulozyten, im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion und bei Entzündungen sezerniert wird. IL-6 zeigt meist einen schnellen Anstieg. Eine erhöhte Konzentration im Plasma ist relativ zeitnah messbar, einige Stunden bevor es zu einer Konzentrationserhöhung von CrP kommt. Somit gilt es als ein wertvoller diagnostischer Marker bei Early-Onset-Infektionen des Neugeborenen. (12, 21-23)

Resch et al. (24) zeigten, dass PCT im Vergleich zu IL-6 und CrP die höchste Sensitivität in der frühen Diagnose der Early-Onset-Infektion aufweist. IL-6 gilt klinisch auch als wichtiger Parameter, vor allem in Kombination mit anderen Tests, wie zum Beispiel mit CrP, welche insgesamt die Sensitivität und Spezifität erhöhen. (24, 25)

1.3 Physiologie des Sauerstoffs

Sauerstoff (O₂) ist essentiell für die Energieversorgung des Körpers. Ein Molekül Glukose erzeugt 1270 kJ im aeroben Zustand, wohingegen im anaeroben Zustand lediglich 67 kJ generiert werden. (26)

1.3.1 Aerober Zustand

Die Sauerstoffkinetik beschreibt den Transport von Sauerstoff von der Alveole bis zum Gewebe und den Rücktransport der anfallenden Stoffwechselprodukte wie bspw. Kohlenstoffdioxid (CO₂). Die Sauerstoffzufuhr und der Sauerstoffverbrauch sind meist in einem Gleichgewicht, welches von endogenen und exogenen Faktoren abhängt.

Die Sauerstoffzufuhr wird von drei Faktoren bestimmt: der Herzleistung, der Hämoglobinkonzentration im Blut und der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. (27)

1.3.2 Anaerober Zustand

Der Körper ermöglicht es, den Zustand einer adäquaten Sauerstoffversorgung möglichst lange aufrecht zu erhalten. Über eine gesteigerte Sauerstoffextraktion kann der Körper kurzzeitige Engpässe in der Sauerstoffzufuhr bzw. eine Verbrauchserhöhung ausgleichen. Hierzu ist im venösen System eine Reservekapazität vorhanden. Übersteigt der Sauerstoffbedarf des Gewebes einen bestimmten Schwellenwert, beginnt der anaerobe Metabolismus, der wiederum in einer Laktatazidose resultiert. (27, 28)

1.3.3 Adäquater Sauerstoffbedarf

Gewebe, dem nicht genügend Sauerstoff zur Verfügung steht, bezeichnet man als hypoxisch. (29) Dies kann entweder an einer unzureichenden Sauerstoffzufuhr oder an einem erhöhten Sauerstoffverbrauch liegen.

Es werden drei Formen einer erniedrigten Sauerstoffzufuhr unterschieden (30, 31):

- 1) Stagnierende Hypoxie (reduzierter kardialer Ausfluss)
- 2) Anämische Hypoxie (niedrige Hämoglobinkonzentration)
- 3) Hypoxische Hypoxie (verminderte Sauerstoffkonzentration der Einatemluft)

Es gibt diverse Faktoren, wie zum Beispiel die Körper- und Umgebungstemperatur (32, 33), Lungenerkrankungen (34) und Inflammationsprozesse (35), die zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und -verbrauch führen. Häufig treten bei hypoxischen Neugeborenen mehrere sich summierende Formen kombiniert auf. (28) Diese Kombination von endogenen und exogenen Faktoren erklärt, warum nicht jedes Neugeborene dieselbe Menge an Sauerstoff für eine adäquate Oxygenierung benötigt.

Andersen et al. (27) entwickelten die Hypothese, dass eine Messung von Sauerstoffzufuhr und -verbrauch eine gute Determinante sei, um die adäquate Sauerstoffmenge für Neugeborene zu beschreiben, da sowohl Hyperoxie als auch Hypoxie bei Neugeborenen zu negativen Konsequenzen führen. Gemäß der Hypothese werde dies am besten im venösen Kompartiment gemessen, weil Sauerstoff, welcher nach dem Transport durch den Körper an Hämoglobin gebunden im Blut verbleibt, dort messbar ist. Aus diesem Grund stelle die Bestimmung der venösen Sauerstoffsättigung (SvO_2) eine dynamische Methode dar, um qualifizierte Rückschlüsse auf eine für das Neugeborene adäquate Sauerstofftherapie zu ziehen. (27)

1.4 Nahinfrarotspektroskopie

NIRS wurde als nicht-invasives Monitoring erstmals 1977 von Jobsis beschrieben. (36) Es wird dabei Licht in einem Nahinfrarot-Wellenlängenbereich (zwischen 700 und 1000 nm) verwendet, um die unterschiedlichen Absorptionen von Chromophoren zu messen. In diesem Wellenlängenbereich tritt das Licht besonders gut durch das Gewebe. Zu den Chromophoren zählen das zirkulierende Gesamthämoglobin, unterteilt in oxygeniertes (HbO_2) und deoxygeniertes Hämoglobin (HHb), Myoglobin und Cytochrom AA3. Diese absorbieren das Licht unterschiedlich stark, abhängig von ihrem jeweiligen Oxygenierungszustand. (37, 38)

1.4.1 NIRS-Prinzip

Das Prinzip der NIRS-Messungen basiert auf dem Beer-Lambert'schen Gesetz und dem davon abgewandelten modifizierten Beer-Lambert'schen Gesetz.

1.4.1.1 Beer-Lambert'sches Gesetz

NIRS-Messungen basieren auf dem Beer-Lambert'schen Gesetz. Dieses beschreibt die Absorption, also Abschwächung der Intensität, wie folgt:

$$A = -\log \left(\frac{I}{I_0} \right) = \alpha * B * C$$

Formel 1: Beer-Lambert'sches Gesetz

A = Absorption

I = Intensität

I₀ = Grundintensität

α = Spezifischer Absorptionskoeffizient der Chromophoren auf einer bekannten Wellenlänge (ymolar⁻¹ x cm⁻¹)

B = Länge des Lichtstrahls, Distanz zwischen den Messpunkten (cm)

C = Konzentration des absorbierenden Teilchens (ymol/L)

Wenn Licht durch ein Medium strahlt, wird ein Teil davon absorbiert. Die Absorption entspricht dem Verhältnis der Intensität nach dem Durchtritt zur Grundintensität. Sie ist abhängig von der Konzentration der absorbierenden Teilchen und der Distanz zwischen den Messpunkten bzw. der Länge des Lichtstrahls. α ist ein spezifischer Absorptionskoeffizient der Chromophoren für die jeweilig bekannte Wellenlänge. Alle Variablen, außer die gefragte Konzentration der Chromophoren, sind Konstanten oder können gemessen werden. (39, 40)

1.4.1.2 Modifiziertes Beer-Lambert'sches Gesetz

Ein Grund, warum das Beer-Lambert'sche Gesetz nicht einfach angewendet werden kann, ist die Tatsache, dass im gemessenen Gewebe nicht nur Absorption stattfindet, sondern auch eine Streuung der Teilchen.

Als Ergänzung zum ursprünglichen Beer-Lambert'schen Gesetz gibt es daher ein modifiziertes Beer-Lambert'sches Gesetz:

$$A = \alpha * d * B * C + G$$

Formel 2: Modifiziertes Beer-Lambert'sches Gesetz

A = Abschwächung des Lichts im Gewebe

α = Spezifischer Absorptionskoeffizient der Chromophoren auf einer bekannten Wellenlänge ($\mu\text{molar}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$)

d = Weglängenfaktor (DPF: differential path length factor)

B = Länge des Lichtstrahles, Distanz zwischen den NIRS-Optoden (cm)

C = Konzentration der Chromophoren im Gewebe ($\mu\text{mol/L}$)

G = Streuung des Lichtes im Gewebe

Wie ersichtlich kommen hier, verglichen mit der ursprünglichen Formel, der multiplizierende Term d (DPF, der Weglängenfaktor (engl. differential path length factor)), und ein additiver Term G, welcher die Streuung des Lichts im Gewebe widerspiegelt, hinzu. Bis auf die Konzentration und dem DPF sind alle Koeffizienten Konstanten oder können gemessen werden. Der DPF entspricht in der Formel der erhöhten Distanz, welche Licht auf Grund von Streuung durchlaufen muss. Der Wert wurde bereits für die meisten biologischen Gewebe, bei einem jeweils festgelegten Alter der Patientinnen und Patienten und fixen Wellenlängen, bestimmt. Ein Grund für die schwierige Standardisierung der NIRS-Parameter zwischen einzelnen Messungen ist die Variation des DPF, welcher sich von Gewebe zu Gewebe unterscheidet. Zusätzlich variiert der DPF bei gewissen pathologischen Prozessen, wie bspw. bei hypoxischen Veränderungen des Gewebes bei zerebralen Messungen von asphyktischen Neugeborenen. (37, 41-43)

1.4.2 NIRS-Techniken

Es werden diverse nicht-invasive NIRS-Techniken in medizinischen Geräten verwendet.

1.4.2.1 „Continuous wave“ NIRS

Bei dieser Technik wird Nahinfrarotlicht verschiedenster Wellenlängen generiert. Durch die Absorption wird kontinuierlich die Konzentrationsänderung von HbO₂, HHb und Cytochrom berechnet. Es können aber, da die Weglänge unbekannt ist, keine absoluten Konzentrationen quantifiziert werden. (37, 44)

1.4.2.2 „Continuous wave spatially resolved“ NIRS

Diese Messmethode wird auch als „multidistance spectroscopy“ bezeichnet. Es wird kontinuierlich sowohl die Konzentrationsänderung als auch der Gewebeoxygenierungsindex (TOI: engl. tissue oxygenation index), welcher das Verhältnis von oxygeniertem zu deoxygeniertem Blut beschreibt, erfasst. (45, 46)

1.4.2.3 „Time resolved“ NIRS

Bei dieser Technik wird durch Messung der Zeit, die ein Lichtimpuls benötigt, um das Gewebe zu durchdringen, die Wegstrecke berechnet. Dadurch wird die kontinuierliche Messung der Absolutwerte von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin möglich. (47, 48)

1.4.2.4 „Phase resolved“ NIRS

Das Prinzip der Phasenverschiebung in einem homogenen Gewebe wird bei dieser Technik verwendet, um kontinuierlich die absolute Konzentration von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin bestimmen zu können. (49)

1.4.3 Venöse Okklusionen

Durch die Methode der venösen Okklusion ist es möglich, die SvO₂, den Sauerstoffverbrauch (VO₂) und die Sauerstoffextraktion (FOE) zu berechnen.

Es wird mit einer Druckmanschette am Oberschenkel bzw. Oberarm ein Cuff-Druck zwischen dem venösen und diastolischen Druck erzeugt. Somit kann arterielles Blut einströmen, venöses Blut jedoch nicht abfließen. Es entsteht ein „venöses Pooling“. Das Gesamthämoglobin steigt linear mit der Dauer der venösen Okklusion. Die Zunahme des HHb spiegelt den extrahierten Sauerstoff wieder. (50, 51)

Bei der verwendeten Wellenlänge ist die Absorption von Hämoglobin und Myoglobin in oxygeniertem und deoxygeniertem Zustand annähernd ident. Chromophore, wie Myoglobin, bleiben während einer venösen Okklusion weitgehend konstant. Somit wird nur die Veränderung von HbO₂ und HHb während der venösen Okklusion gemessen. Zu beachten ist, dass keine absoluten Konzentrationen, sondern nur deren Veränderungen, bestimmt werden. (52) Einige Studien, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Neugeborenen, zeigten, dass es verschiedene Einflussfaktoren auf die peripheren NIRS-Messergebnisse mit venösen Okklusionen gibt, wie die Menge an Fettgewebe oder die Temperatur der gemessenen Extremität. (53, 54) Pichler et al. (55) zeigten bei gesunden Neugeborenen, dass es einige Korrelationen zwischen demografischen und klinischen Daten und NIRS-Parametern gibt, bspw. dass SvO₂ mit dem Geburtsgewicht, FOE mit dem Alter und VO₂ mit dem Anteil an vorhandenem Fettgewebe korrelieren. (55)

1.4.4 NIRS-Messungen

Folgende Messparameter lassen sich durch die mittels NIRS gemessenen Komponenten berechnen:

1.4.4.1 SvO₂

Die SvO₂ quantifiziert, wieviel Sauerstoff nach der Passage durch den Körper noch an Hämoglobin gebunden ist. Die Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Sauerstoffgehalt kann durch die Änderung der Sauerstoffsättigung am Hämoglobin bestimmt werden, da die totale Hämoglobinkonzentration gleich bleibt und der Anteil an gelöstem Sauerstoff im Blut unter normalen atmosphärischen Bedingungen vernachlässigbar gering ist.

$$SvO_2 = \frac{\Delta[HbO_2]}{\Delta[HbT]}$$

Formel 3: SvO₂

(27)

1.4.4.2 FOE

Die FOE ist eine berechnete Variable, welche die Menge an Sauerstoff beschreibt, die von Hämoglobin an das Gewebe abgegeben wird. Das Ganze ist ein dynamischer Prozess, welcher das Endresultat des wandelnden Sauerstoffgradienten, der Gewebedurchblutung und der Hämoglobin-Sauerstoff-Affinität darstellt. Man kann diese Variable als Verhältnis zwischen Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffverbrauch beschreiben (26, 27):

$$FOE = \frac{DO_2}{VO_2} = \frac{\frac{SaO_2}{100} - SvO_2}{\frac{SaO_2}{100}}$$

Formel 4: FOE

(56)

DO_2 = Sauerstoffzufuhr

SaO_2 = Arterielle Sauerstoffsättigung

1.4.4.3 DO_2

Die DO_2 ist abhängig vom Blutfluss und somit auch von der Herzleistung sowie der Sauerstofftransportkapazität des Blutes, welche hauptsächlich von der Hämoglobinkonzentration, der Hämoglobinsättigung und zu einem vernachlässigbaren Teil von der im Blut gelösten Menge an Sauerstoff abhängt. Zusätzliche Faktoren, welche die Sauerstoffzufuhr beeinflussen, sind der Druckgradient und die Distanz zwischen den Endorganzellen und den Erythrozyten. (27)

$$DO_2 = \frac{Hb_{tot} * 4 * SaO_2}{100}$$

Formel 5: DO_2

(27)

1.4.4.4 VO₂

VO₂ lässt sich durch die reverse Fick'sche Technik berechnen. Der Blutfluss wird mit der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz multipliziert. Diese Methode ist allerdings nur näherungsweise korrekt, da der Sauerstoffverbrauch der Lunge nicht berücksichtigt wird. Zusätzlich wird der Sauerstoffverbrauch bei jedem Neugeborenen von endogenen und exogenen Faktoren beeinflusst. (27)

$$V O_2 = Hb_{tot} * 4 * \left(\frac{Sa O_2}{100} - Sv O_2 \right)$$

Formel 6: VO₂

(27)

1.4.4.5 TOI

Durch die "spatially resolved spectroscopy" ist es nicht nur möglich Änderungen in der Hämoglobinkonzentration zu detektieren, sondern auch eine absolute Bestimmung des TOI durchzuführen. TOI beschreibt dabei das Verhältnis von oxygeniertem zu totalem Hämoglobin. (57)

$$TOI = \frac{Hb O_2}{HbT}$$

Formel 7: TOI

(57)

1.5 Pulsoxymetrie

Die periphere arterielle Sauerstoffsättigung SpO₂ wird nicht-invasiv und kontinuierlich mit einem Pulsoxymeter gemessen und entspricht annähernd der invasiv gemessenen SaO₂. Das Prinzip der Pulsoxymetrie basiert auf der Pulsation eines arteriellen Gefäßes und der unterschiedlichen Absorption von HbO₂ und HHb von rotem und infrarotem Licht. (58, 59) Im Unterschied zu NIRS wird dabei nur die Sauerstoffsättigung im pulsierenden Gefäß gemessen und nicht jene im Gewebe. (60) Durch die Pulsoxymetrie ist es zudem möglich, die Pulsfrequenz anhand der arteriellen Pulskurve zu messen.

2 Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden NIRS-Messdaten von Früh- und Reifgeborenen in den ersten 72 Lebensstunden, welche im Zeitraum von 30.11.2005 bis 28.06.2015 an der Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in einer Microsoft Excel-Datenbank aufgezeichnet wurden, retrospektiv ausgewertet. Es wurde untersucht, ob es einen Unterschied in der peripheren gemessenen SvO₂ und der FOE zwischen Neugeborenen mit und jenen ohne (bakterieller) Infektion/Inflammation gibt. Zusätzlich wurde analysiert, ob es Unterschiede bei weiteren sauerstoffabhängigen Parametern wie DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂ und der Herzfrequenz (HR) gibt.

2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle eingetragenen Messungen von Früh- und Reifgeborenen, welche innerhalb der ersten 72 Lebensstunden nach der Geburt durch NIRS mit venöser Okklusion erfolgten. Die Messungen erfolgten im Rahmen von klinischen Studien mit gültigen Ethikkommissionsvoten der Medizinischen Universität Graz. Für die Nutzung der Daten im Rahmen von wissenschaftlichen Analysen wurde die elterliche Zustimmung in schriftlicher Form eingeholt.

Exkludiert wurden Neugeborene mit bekannten kardiovaskulären Malformationen, Asphyxie und solche mit der Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierungstherapie (ECMO). Zusätzlich wurden die Messergebnisse jener Neugeborenen ausgeschlossen, welche außerhalb des Messzeitraums von 72 Lebensstunden gemessen wurden, jene, bei welchen Messdaten fehlten, und jene, bei denen keine Geschlechterinformationen vermerkt wurden.

2.2 Studienpopulation

Die Neugeborenen waren in der Datenbank in jene mit und jene ohne bakterielle Infektion/Inflammation unterteilt. Die Einteilung erfolgte anhand klinischer und laborchemischer Parameter wie dem Vorliegen einer positiven Blutkultur, CrP, Leukozytenanzahl und I/T-Ratio.

Die Patientinnen und Patienten wurden innerhalb ihrer Obergruppen (mit versus ohne Infektion) in Frühgeborene und Reifgeborene unterteilt und anschließend nach ihrem chronologischen Alter bei der Messung wiederum in drei Unterkategorien differenziert:

- unter 24 Lebensstunden
- zwischen 24 und 48 Lebensstunden
- zwischen 48 und 72 Lebensstunden

Zusätzlich wurden die Gruppen mit vs. ohne Infektion und Früh- vs. Reifgeborene miteinander verglichen.

Hieraus resultierten insgesamt sechzehn unterschiedliche Datengruppen.

2.3 Messungen

2.3.1 NIRS

Es wurden die Geräte NIRO 200-NX und NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan) verwendet, welches die „continuous wave spatially resolved“-Technik nutzt. Für die Messungen wurden die NIRS-Elektroden am Unterschenkel der Patientinnen und Patienten angelegt. Zusätzlich wurde eine Blutdruckmanschette am Oberschenkel für die venösen Okklusionen verwendet. Durch einen Druckaufbau an der Manschette, zwischen dem diastolischen und dem geschätzten venösen Blutdruck, wurde der venöse Abstrom für 20 Sekunden unterbrochen und folgende Parameter gemessen:

- HbO_2 ($\mu\text{mol/l/Min}$)
- HbT ($\mu\text{mol/l/Min}$)
- HHb ($\mu\text{mol/l/Min}$).

Diese Parameter wurden aus den obigen, kombiniert mit der arteriellen Sauerstoffsättigung, berechnet:

- SvO_2
- FOE
- DO_2 ($\mu\text{mol/l/Min}$)
- VO_2 ($\mu\text{mol/l/Min}$)
- pTOI

Grundsätzlich wurden die Neugeborene zu Beginn der Messungen mit venösen Okklusionen auf drei verschiedene Arten gemessen: anliegend und freiliegend am Unterschenkel sowie anliegend am Arm. Anliegend bedeutet, dass der gesamte Arm bzw. das gesamte Bein des Neugeborenen auf einer Matratze lag, während bei der freiliegenden Messung nur Fuß und Oberschenkel untergelegt waren.

Die Ergebnisse der Armmessungen unterschieden sich sehr stark von den Beinmessungen und wurden deswegen a priori ausgeschlossen. Bei den Unterschenkelmessungen wurden die über die gesamte Studiendauer häufiger durchgeführten anliegenden Messungen gegenüber den freiliegenden Messungen präferiert, weshalb für die Datenauswertung einheitlich nur jene Ergebnisse genutzt wurden, die durch am Unterschenkel anliegende Messungen generiert worden waren.

2.3.2 Pulsoxymetrie

Die SpO₂ [%] und HR [bpm: engl. beats per minute] wurden während der NIRS-Messungen routinemäßig mit einem Pulsoxymeter (IntelliVue MP30, Philips, Niederlande) gemessen.

2.4 Zielgrößen und Hypothesen

Für diese Diplomarbeit wurden folgende Hauptzielgrößen untersucht:

- Peripher gemessene venöse Sauerstoffsättigung: SvO₂
- Fraktionelle Sauerstoffextraktion: FOE

Zudem wurden folgende Nebenzielgrößen erhoben:

- Sauerstoffzufuhr: DO₂
- Sauerstoffverbrauch: VO₂
- Peripherer Gewebeoxygenierungsindex: pTOI
- Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung: SpO₂
- Herzfrequenz: HR

Es wurden außerdem folgende demografische Parameter der inkludierten Früh- und Reifgeborenen erhoben:

- Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen)
- Geburtsgewicht (in Gramm)
- Geschlecht
- Kopfumfang (in Zentimetern)
- Nabelarterien-pH
- Apgar-Werte (Lebensminute 1, 5, 10)

2.4.1 Hypothesen

2.4.1.1 Primärhypothese

Es gibt einen Unterschied von peripher im Muskelgewebe mittels NIRS und venöser Okklusion gemessener SvO₂ und FOE zwischen Neugeborenen ohne und mit Infektion/Inflammation in den ersten 72 Lebensstunden.

2.4.1.2 Sekundärhypothese

Es bestehen Unterschiede in der peripher im Muskelgewebe mittels NIRS und venöser Okklusion gemessenen DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂ und HR im Vergleich von Neugeborenen mit Infektion/Inflammation zu Neugeborenen ohne Infektion/Inflammation.

2.5 Statistische Analyse

Die einzelnen Messdaten wurden in einer Microsoft Excel-Tabelle an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz gesammelt und vorab in zwei Gruppen, Neugeborene mit und ohne Infektion/Inflammation, eingeteilt.

Die Daten wurden in Frühgeborene (unter 37 vollendeten Schwangerschaftswochen) und Reifgeborene (ab der 37. vollendeten Schwangerschaftswoche) sortiert und weiters je nach Messzeitpunkt unterteilt (siehe 2.2).

Die statistische Datenauswertung wurde mit IBM SPSS Statistics 25 durchgeführt. Zuerst wurden metrisch skalierte Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Die Ergebnisse wurden bei normalverteilten Variablen mit dem Mittelwert und einer Standardabweichung und bei nicht-normalverteilten Variablen mit dem Median und den Interquartilsabständen (25. Perzentil und 75. Perzentil) angegeben. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Student-t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test jeweils probat zur Verteilung berechnet. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es wurden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz im Zeitraum von 30.11.2005 bis 28.06.2015 499 NIRS-Messungen mit venösen Okklusionen durchgeführt. Von diesen 499 Messungen wurden 107 Messungen wegen einer Überschreitung des vordefinierten Zeitrahmens von 72 Lebensstunden, fehlenden Messergebnissen oder fehlenden demografischen Daten ausgeschlossen. Zusätzlich wurden 33 Messungen an Neugeborenen mit Asphyxie, zwei Messungen an Neugeborenen unter ECMO-Therapie sowie 18 Messungen, welche freiliegend am Unterschenkel und nicht anliegend am Unterschenkel vorgenommen wurden, ausgeschlossen.

Die 339 inkludierten Messungen wurden an 315 verschiedenen Neugeborenen durchgeführt. 24 Neugeborene wurden zu jeweils zwei Messzeitpunkten erfasst.

Bei den Neugeborenen ohne Infektion gab es 217 korrekte Messungen, wobei 17 Neugeborene doppelt gemessen wurden. Von diesen 217 Messungen wurden 162 an Frühgeborenen und 55 an Reifgeborenen durchgeführt.

Bei den Frühgeborenen ohne Infektion wurden 108 Messungen in einem Lebensalter unter 24 Stunden, 39 Messungen in einem Lebensalter zwischen 24 und 48 Stunden und 15 Messungen in einem Lebensalter zwischen 48 und 72 Stunden protokolliert.

Bei den Reifgeborenen ohne Infektion wurden 32 Messungen in einem Lebensalter unter 24 Stunden, 17 Messungen in einem Lebensalter zwischen 24 und 48 Stunden und sechs Messungen in einem Lebensalter zwischen 48 und 72 Stunden durchgeführt.

In der Gruppe der Neugeborenen mit Infektion gab es 122 Messungen, wobei sieben Neugeborene doppelt gemessen wurden. Von diesen 122 Messungen wurden 64 an Frühgeborenen und 58 an Reifgeborenen durchgeführt.

Bei den Frühgeborenen mit Infektion wurden 41 Messungen in einem Lebensalter unter 24 Stunden, 16 Messungen in einem Lebensalter zwischen 24 und 48 Stunden und sieben Messungen in einem Lebensalter zwischen 48 und 72 Stunden protokolliert.

Bei den Reifgeborenen mit Infektion wurden 32 Messungen in einem Lebensalter unter 24 Stunden, 14 Messungen in einem Lebensalter zwischen 24 und 48 Stunden und zwölf Messungen in einem Lebensalter zwischen 48 und 72 Stunden durchgeführt.

In Abbildung 1 sind die Gruppen grafisch dargestellt:

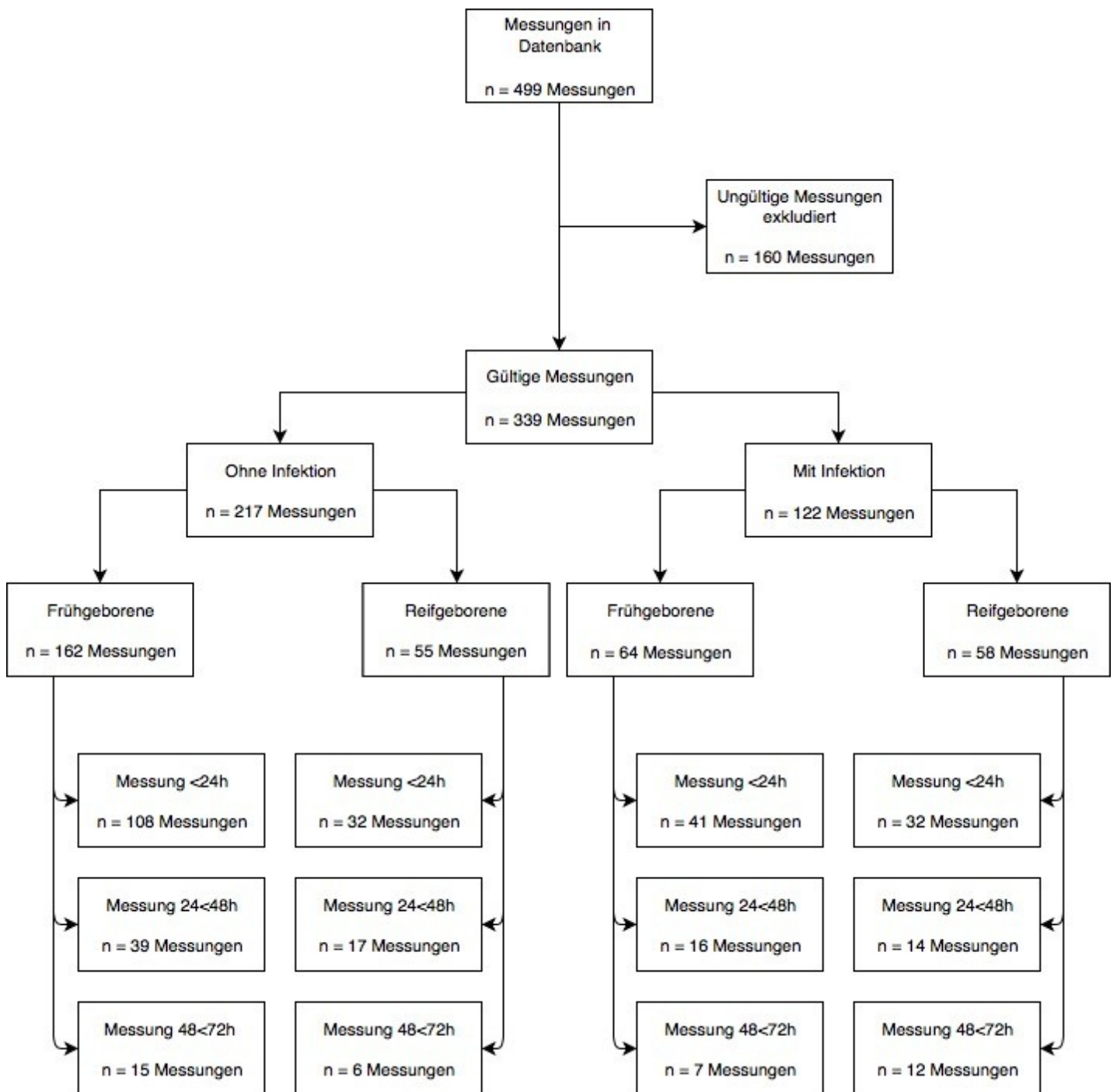


Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation

3.2 Datenauswertung

3.2.1 Infektion vs. Keine Infektion

Es wurden 217 Messungen an Neugeborenen ohne Infektion und 122 Messungen an Neugeborenen mit Infektion durchgeführt.

3.2.1.1 Demografische Daten

Das mediane Gestationsalter der Neugeborenen ohne Infektion betrug 34,6 (33,1-37,1) Schwangerschaftswochen, das mediane Geburtsgewicht 2310 (1865-2960) Gramm und der mediane Kopfumfang 32,1 (30,0-34,5) Zentimeter. In dieser Gruppe gibt es 79 Messungen an weiblichen Neugeborenen und 138 Messungen an männlichen Neugeborenen. Die untersuchten Neugeborenen wiesen einen Nabelarterien-pH von 7,30 (7,22-7,33) auf. Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 8 (8-9), nach fünf Minuten bei 9 (8-10) und nach zehn Minuten bei 9 (9-10) Punkten.

Das mediane Gestationsalter bei den Neugeborenen mit Infektion betrug 36,5 (33,7-39,4) Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht 2807 ± 1097 Gramm und der mediane Kopfumfang 33,0 (31,0-35,0) Zentimeter. In dieser Gruppe gab es 47 Messungen an weiblichen Patientinnen und 75 Messungen an männlichen Patienten. Die untersuchten Neugeborenen wiesen einen Nabelarterien-pH von 7,27 (7,2-7,33) auf. Der Apgar betrug in dieser Gruppe nach einer Minute 8 (8-9), nach fünf Minuten 9 (8-10) und nach zehn Minuten 9 (9-10) Punkte.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung, beim Nabelarterien-pH und bei den Apgar-Werten zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe ohne Infektion war das Gestationsalter signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe mit Infektion ($p=0,000$). Das Geburtsgewicht war in der Gruppe ohne Infektion signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe mit Infektion ($p=0,001$). Zusätzlich war der Kopfumfang in der Gruppe ohne Infektion signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe mit Infektion ($p=0,037$; Tabelle 1).

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten; Infektion vs. Keine Infektion

	Ohne Infektion (n=217)	Mit Infektion (n=122)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	34,6 (33,1-37,1)	36,5 (33,7-39,4)	,000*
Geburtsgewicht (g)	2310 (1865-2960)	2807 ± 1097	,001*
Weibliches Geschlecht, n (%)	79 (36,4%)	47 (38,5%)	,698
Männliches Geschlecht, n (%)	138 (63,6%)	75 (61,5%)	
Kopfumfang (cm)	32,1 (30,0-34,5)	33,0 (31,0-35,0)	,037*
Nabelarterien-pH	7,30 (7,22-7,33)	7,27 (7,20-7,33)	,149
Apgar 1 Minute	8 (8-9)	8 (8-9)	,909
Apgar 5 Minuten	9 (8-10)	9 (8-10)	,957
Apgar 10 Minuten	9 (9 -10)	9 (9-10)	,603

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

^a *p*-Wert <0,05

3.2.1.2 SvO₂ und FOE

Die NIRS-Messungen an den Neugeborenen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=217) eine SvO₂ von 70,0% (64,4%-72,8%) und in der Gruppe mit Infektion (n=122) von 66,8% ± 6,4%. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere SvO₂ in der Gruppe mit Infektion im Vergleich zur Gruppe ohne Infektion (p=0,036; Tabelle 2 und Abbildung 2).

Die NIRS-Messungen an den Neugeborenen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=217) eine FOE von 27,7% (24,0%-33,0%) und in der Gruppe mit Infektion (n=122) von 29,8% ± 7,0% ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 2 und Abbildung 3).

Tabelle 2: SvO₂, FOE; Infektion vs. Keine Infektion

	Ohne Infektion (n=217)	Mit Infektion (n=122)	p-Wert
SvO₂ (%)	70,0 (64,4-72,8)	66,8 ± 6,4	,036^a
FOE (%)	27,7 (24,0-33,0)	29,8 ± 7,0	,172

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

^a *p-Wert <0,05*

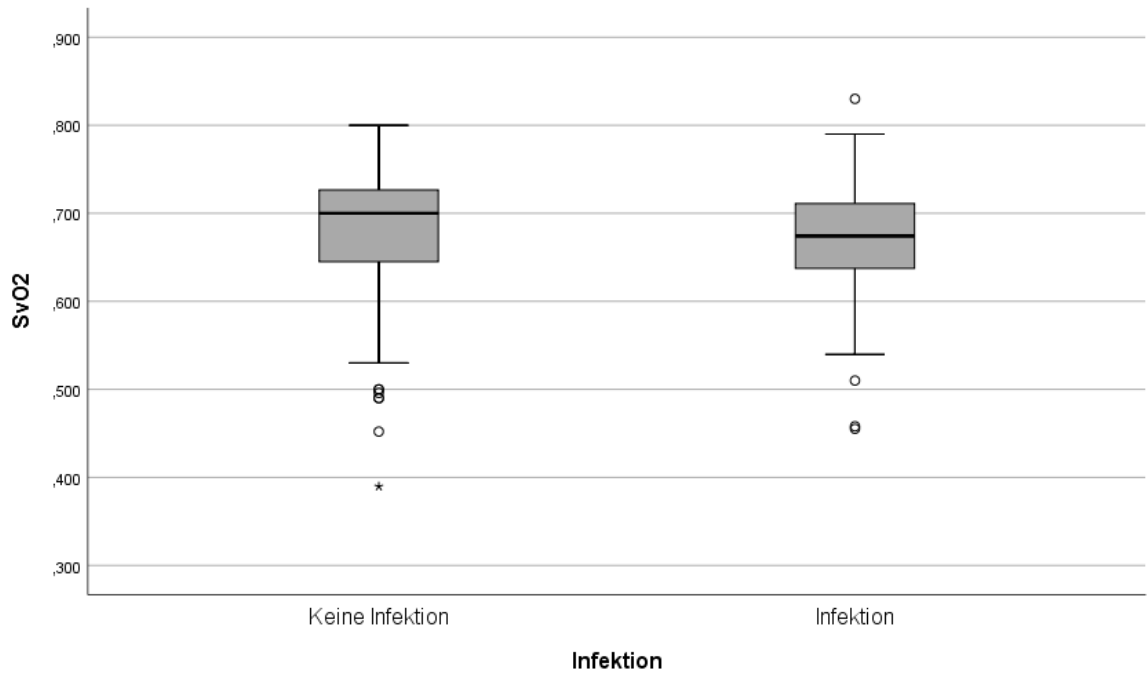


Abbildung 2: SvO₂; Infektion vs. Keine Infektion
 SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

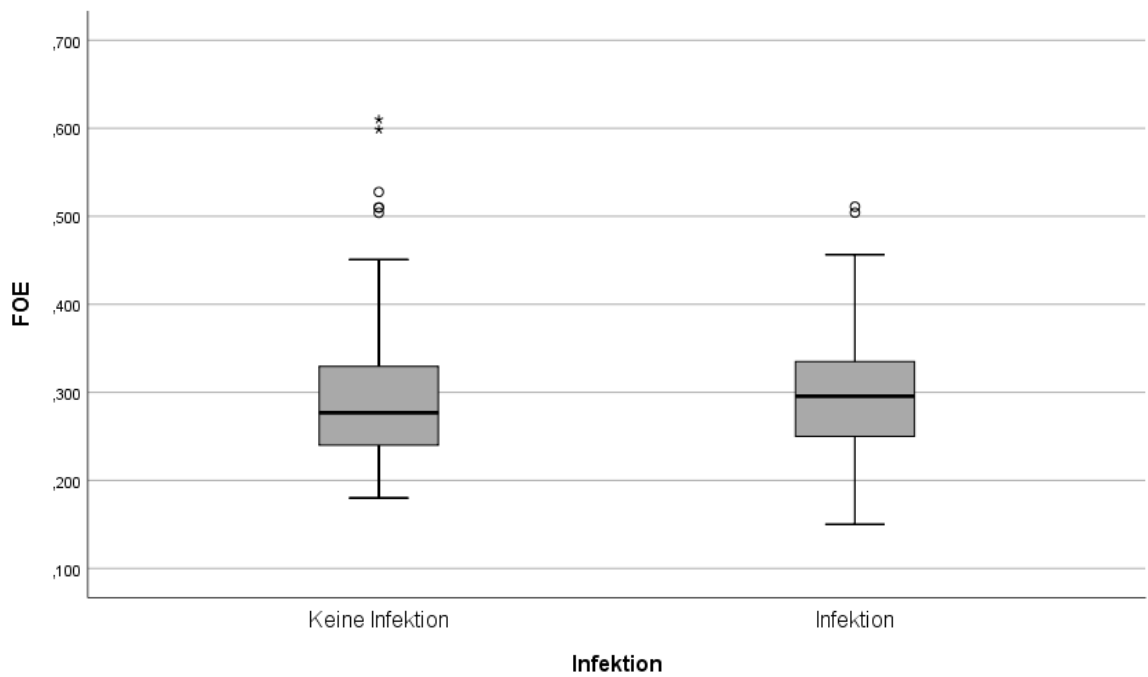


Abbildung 3: FOE; Infektion vs. Keine Infektion
 FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.1.3 DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR

Es zeigte sich ein Unterschied in der DO₂ mit 41,4 (29,1-60,0) µmol/l/min versus 37,0 (26,3-54,2) µmol/l/min mit einer signifikant höheren DO₂ in der Gruppe ohne Infektion (p=0,026). In der Gruppe ohne Infektion war der VO₂ mit 12,0 (8,9-15,3) µmol/l/min signifikant höher als in der Gruppe mit Infektion mit 10,6 (8,1-13,4) µmol/l/min (p=0,020). In der Gruppe ohne Infektion war der pTOI mit 71,9% (67,3%-75,1%) signifikant höher als in der Gruppe mit Infektion mit 69,3% ± 5,7% (p=0,007). In der Gruppe ohne Infektion war SpO₂ mit 97,0% (94,2%-98,4%) signifikant höher als in der Gruppe mit Infektion mit 95,2% ± 3,2% (p=0,012). Bei der Analyse der HR fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied (Tabelle 3).

Tabelle 3: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Infektion vs. Keine Infektion

	Ohne Infektion (n=217)	Mit Infektion (n=122)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	41,4 (29,1-60,0)	37,0 (26,3-54,2)	,026*
VO ₂ (µmol/l/min)	12,0 (8,9-15,3)	10,6 (8,1-13,4)	,020*
pTOI (%)	71,9 (67,3-75,1)	69,3 ± 5,7	,007*
SpO ₂ (%)	97,0 (94,2-98,4)	95,2 ± 3,2	,012*
HR (bpm)	129 ± 14	127 (120-143)	,825

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

* p-Wert <0,05

3.2.2 Früh- vs. Reifgeborene

Es wurden 226 Messungen an Frühgeborenen und 113 Messungen an Reifgeborenen durchgeführt.

3.2.2.1 Demografische Daten

Das mediane Gestationsalter bei den Frühgeborenen betrug 33,9 (32,4-35,0) Schwangerschaftswochen, das mediane Geburtsgewicht 2095 (1708-2460) Gramm und der mediane Kopfumfang 31,0 (29,5-33,0) Zentimeter. In dieser Gruppe gab es 84 Messungen an weiblichen Frühgeborenen und 142 Messungen an männlichen Frühgeborenen. Die untersuchten Frühgeborenen zeigten einen Nabelarterien-pH von 7,31 (7,24-7,33). Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 8 (8-9), nach fünf Minuten bei 9 (8-10) und nach zehn Minuten bei 9 (9-10) Punkten.

Das mittlere Gestationsalter bei den Reifgeborenen betrug $39,3 \pm 1,2$ Schwangerschaftswochen, das durchschnittliche Geburtsgewicht 3376 ± 572 Gramm und der mediane Kopfumfang 35,0 (34,0-36,0) Zentimeter. In dieser Gruppe gab es 42 Messungen an weiblichen Patientinnen und 71 Messungen an männlichen Patienten. Die untersuchten Reifgeborenen wiesen einen Nabelarterien-pH von 7,23 (7,14-7,30) auf. Der Apgar betrug in dieser Gruppe nach einer Minute 8 (7,5-9), nach fünf Minuten 9 (8-10) und nach zehn Minuten 9 (9-10) Punkte.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den demografischen Daten zwischen beiden Gruppen mit einem niedrigeren Gestationsalter bei den Frühgeborenen ($p=0,000$), einem niedrigeren Geburtsgewicht bei den Frühgeborenen ($p=0,000$), einem niedrigeren Kopfumfang bei den Frühgeborenen ($p=0,000$) und mit einem höheren Nabelarterien-pH bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen. ($p=0,000$; Tabelle 1). Es zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede für die Geschlechterverteilung und die Apgar-Werte (Tabelle 4).

Tabelle 4: Demografische und klinische Daten; Früh- vs. Reifgeborene

	<i>Frühgeborene</i> (n=226)	<i>Reifgeborene</i> (n=113)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	33,9 (32,4-35,0)	39,3 ± 1,2	,000*
Geburtsgewicht (g)	2095 (1708-2460)	3376 ± 572	,000*
Weibliches Geschlecht, n (%)	84 (37,2)	42 (37,2)	1,000
Männliches Geschlecht, n (%)	142 (62,8)	71 (62,8)	
Kopfumfang (cm)	31,0 (29,5-33,0)	35,0 (34,0-36,0)	,000*
Nabelarterien-pH	7,31 (7,24-7,33)	7,23 (7,14-7,30)	,000*
Apgar 1 Minute	8 (8-9)	8 (7,5-9)	,419
Apgar 5 Minuten	9 (8-10)	9 (8-10)	,250
Apgar 10 Minuten	9 (9 -10)	10 (9-10)	,608

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.2.2 SvO₂ und FOE

Die NIRS-Messungen an den Neugeborenen ergaben in der Gruppe der Frühgeborenen (n=226) eine SvO₂ von 68,6% (64,4%-72,0%) und in der Gruppe der Reifgeborenen (n=113) von 69,0% (64,0%-72,0%) ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 5 und Abbildung 4).

Die NIRS-Messungen an den Neugeborenen ergaben in der Gruppe der Frühgeborenen (n=226) eine FOE von 28,6% (24,5%-33,0%) und in der Gruppe der Reifgeborenen (n=113) von 29,0% (24,0%-33,5%) ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 5 und Abbildung 5).

Tabelle 5: SvO₂, FOE; Früh- vs. Reifgeborene

	Frühgeborene (n=226)	Reifgeborene (n=113)	p-Wert
SvO ₂ (%)	68,6 (64,4-72,0)	69,0 (64,0-72,0)	,945
FOE (%)	28,6 (24,5-33,0)	29,0 (24,0-33,5)	,793

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

*** p-Wert <0,05**

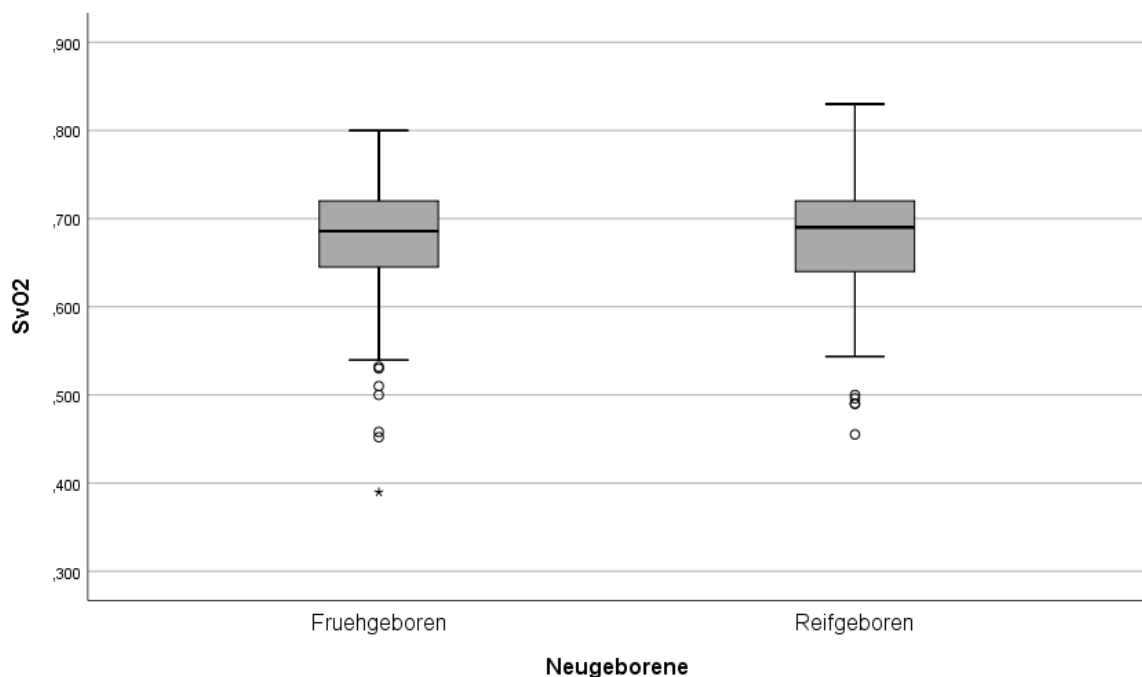


Abbildung 4: SvO₂; Früh- vs. Reifgeborene

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

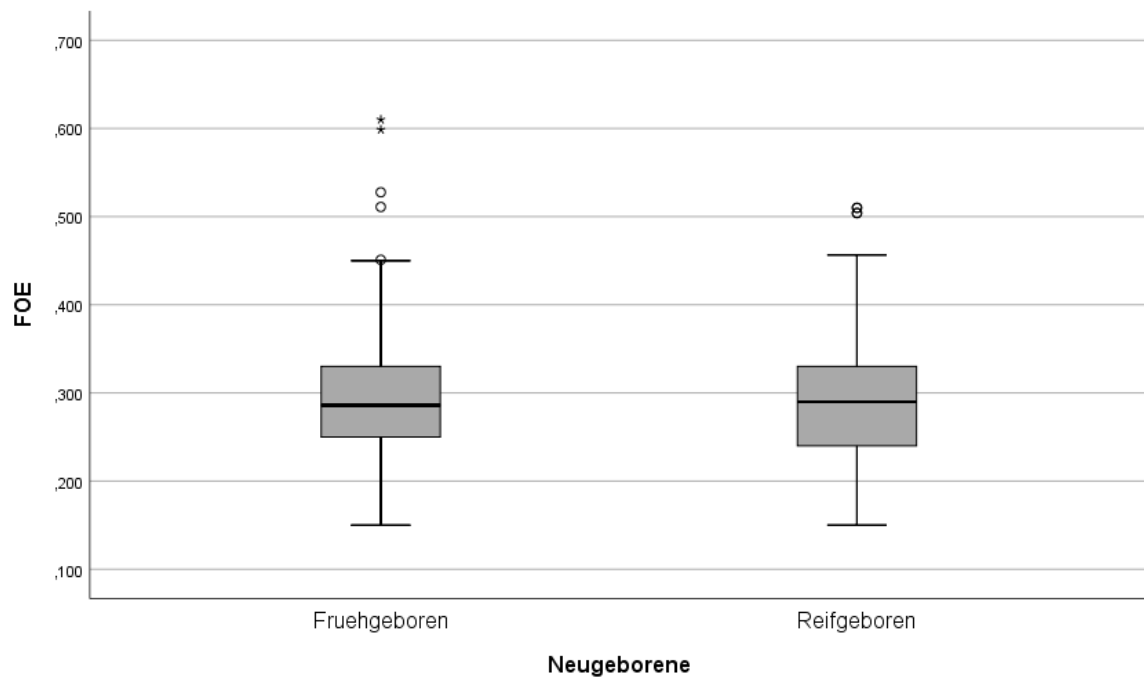


Abbildung 5: FOE; Früh- vs. Reifgeborene
 FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.2.3 DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR

Es zeigte sich ein Unterschied in der DO₂ mit 42,4 (29,2-60,2) µmol/l/min versus 37,3 (26,3-53,1) µmol/l/min mit einer signifikant höheren DO₂ in der Gruppe der Frühgeborenen (p=0,028). Zusätzlich war der VO₂ mit 12,5 ± 4,5 µmol/l/min versus 10,6 (8,4-12,9) signifikant höher in der Gruppe der Frühgeborenen (p=0,015). Weiters war die HR mit 132 ± 13 Schlägen pro Minute versus 127 ± 18 Schlägen pro Minute signifikant höher in der Gruppe der Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen (p=0,018). Bei der Analyse von pTOI und SpO₂ fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 6).

Tabelle 6: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Früh- vs. Reifgeborene

	Frühgeborene (n=226)	Reifgeborene (n=113)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	42,4 (29,2-60,2)	37,3 (26,3-53,1)	,028*
VO ₂ (µmol/min)	12,5 ± 4,5	10,6 (8,4-12,9)	,015*
pTOI (%)	71,0 (66,9-74,3)	70,2 ± 6,0	,923
SpO ₂ (%)	96,1 (93,7-98,0)	97,0 (94,2-98,3)	,117
HR (bpm)	132 ± 13	127 ± 18	,018*

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

**** p-Wert < 0,05***

3.2.3 Frühgeborene: Messung unter 24 Lebensstunden

Es wurden 149 Messungen an Frühgeborenen in den ersten 24 Lebensstunden durchgeführt. Davon waren 108 Messungen in der Gruppe ohne Infektion und 41 Messungen in der Gruppe mit Infektion.

3.2.3.1 Demografische Daten

Das mediane Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion betrug 33,9 (32,4-34,9) Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht 2028 ± 531 Gramm und der mediane Kopfumfang 31,0 (29,5-33,0) Zentimeter. In dieser Gruppe gab es 44 Messungen an weiblichen Frühgeborenen und 64 Messungen an männlichen Frühgeborenen. Die untersuchten Frühgeborenen zeigten einen Nabelarterien-pH von 7,30 (7,24-7,33). Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 8 (7,75-9), nach fünf Minuten bei 9 (9-10) und nach zehn Minuten bei 9 (9-10) Punkten.

Das mittlere Gestationsalter in der Gruppe mit Infektion betrug $33,1 \pm 2,0$ Schwangerschaftswochen, das durchschnittliche Geburtsgewicht 2069 ± 532 Gramm und der mittlere Kopfumfang $30,8 \pm 2,2$ Zentimeter. In dieser Gruppe gab es 17 Messungen an weiblichen Patientinnen und 24 Messungen an männlichen Patienten. Die untersuchten Frühgeborenen wiesen einen Nabelarterien-pH von 7,32 (7,27-7,33) auf. Der Apgar betrug in dieser Gruppe nach einer Minute 8 (8-9), nach fünf Minuten 9 (8-10) und nach zehn Minuten 9 (9-10) Punkte.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Daten zwischen beiden Gruppen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Demografische und klinische Daten; Frühgeborene, Messung <24h

	<i>Ohne Infektion (n=108)</i>	<i>Mit Infektion (n=41)</i>	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	33,9 (32,4-34,9)	33,1 ± 2,0	,169
Geburtsgewicht (g)	2028 ± 531	2069 ± 532	,673
Weibliches Geschlecht, n (%)	44 (40,7)	17 (41,5)	,936
Männliches Geschlecht, n (%)	64 (59,3)	24 (58,5)	
Kopfumfang (cm)	31,0 (29,5-33,0)	30,8 ± 2,2	,557
Nabelarterien-pH	7,30 (7,24-7,33)	7,32 (7,27-7,33)	,172
Apgar 1 Minute	8 (7,75-9)	8 (8-9)	,701
Apgar 5 Minuten	9 (9-10)	9 (8-10)	,636
Apgar 10 Minuten	9 (9 -10)	9 (9-10)	,433

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.3.2 SvO₂ und FOE

Die NIRS-Messungen an Frühgeborenen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=108) eine SvO₂ von 69,4% (64,6%-72,0%) und in der Gruppe mit Infektion (n=41) von 65,9% ± 6,3%. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere SvO₂ in der Gruppe mit Infektion im Vergleich zur Gruppe ohne Infektion (p=0,046; Tabelle 8 und Abbildung 6).

Die NIRS-Messungen an Frühgeborenen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=108) eine FOE von 28,0% (24,3%-32,9%) und in der Gruppe mit Infektion (n=41) von 30,5% ± 6,6% ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 8 und Abbildung 7).

Tabelle 8: SvO₂, FOE; Frühgeborene, Messung <24h

	Ohne Infektion (n=108)	Mit Infektion (n=41)	p-Wert
SvO ₂ (%)	69,4 (64,6-72,0)	65,9 ± 6,3	,046^a
FOE (%)	28,0 (24,3-32,9)	30,5 ± 6.6	,147

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

^a *p-Wert <0,05*

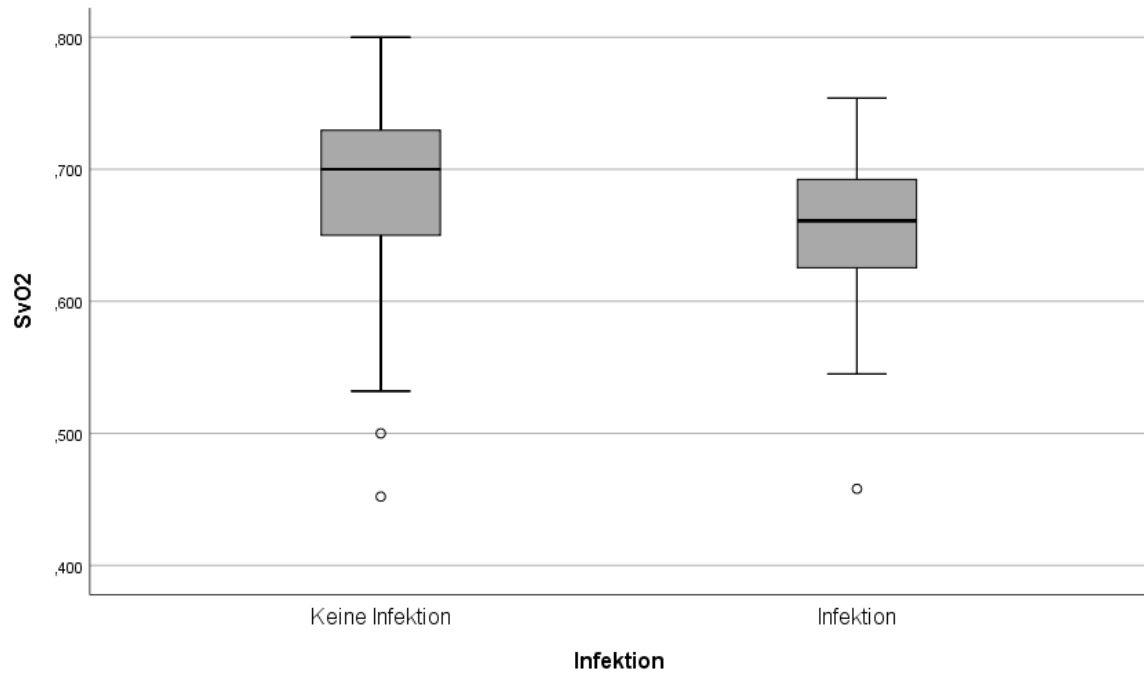


Abbildung 6: SvO₂; Frühgeborene, Messung <24h

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

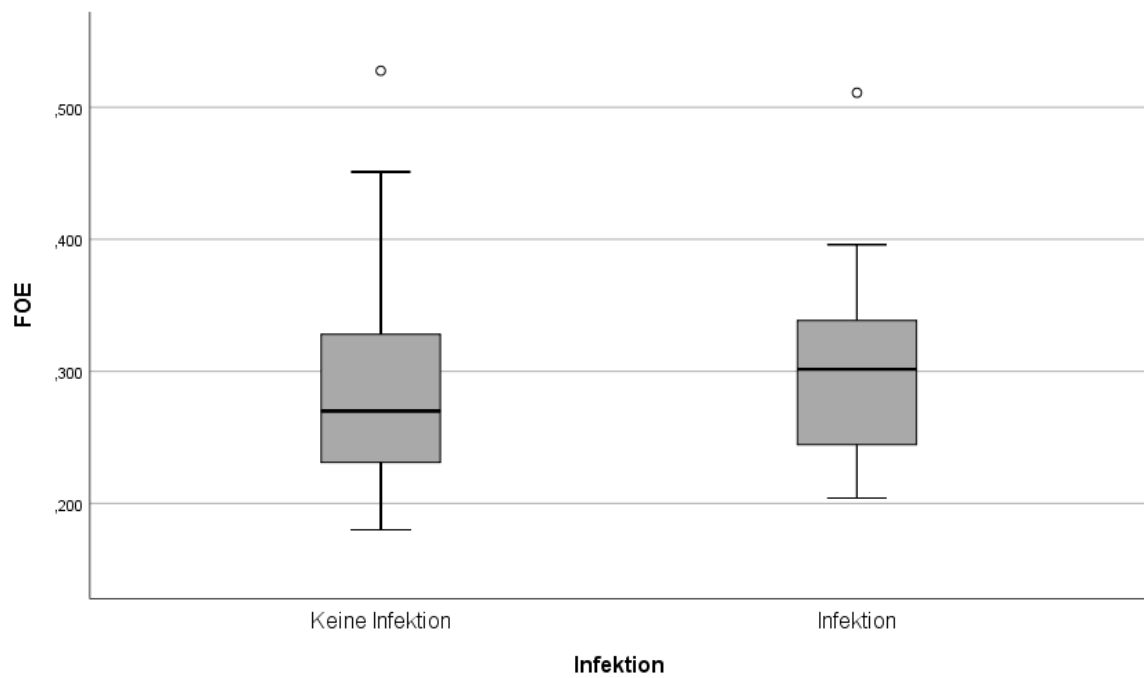


Abbildung 7: FOE; Frühgeborene, Messung <24h

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.3.3 DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR

Bei der Analyse von DO₂, VO₂, SpO₂ und HR fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Es zeigte sich jedoch ein Unterschied im pTOI mit 71,7% (67,3%-75,1%) versus 68,3% ± 5,7% mit einem signifikant niedrigeren pTOI in der Gruppe mit Infektion (p=0,020; Tabelle 9).

Tabelle 9: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Frühgeborene, Messung <24h

	Ohne Infektion (n=108)	Mit Infektion (n=41)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	44,7 (28,8-62,4)	34,7 (27,0-58,3)	,128
VO ₂ (µmol/l/min)	12,7 ± 4,6	11,9 ± 4,7	,350
pTOI (%)	71,7 (67,3-75,1)	68,3 ± 5,7	,020
SpO ₂ (%)	96,7 (93,7-98,3)	94,9 ± 3,9	,348
HR (bpm)	132 ± 12	134 (123-149)	,494

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

“ p-Wert <0,05

3.2.4 Frühgeborene: Messung 24 < 48 Lebensstunden

Es wurden 55 Messungen an Frühgeborenen in einem Zeitraum von 24 bis 48 Lebensstunden durchgeführt. Davon waren 39 Messungen in der Gruppe ohne Infektion und 16 Messungen in der Gruppe mit Infektion.

3.2.4.1 Demografische Daten

Das Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion (n=39) betrug 34,4 (33,1 -35,8) Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht 2316 ± 645 Gramm und der durchschnittliche Kopfumfang $31,8 \pm 2,8$ Zentimeter. In dieser Gruppe gab es 14 Messungen an weiblichen Frühgeborenen und 25 Messungen an männlichen Frühgeborenen. Die untersuchten Frühgeborenen hatten einen Nabelarterien-pH von 7,31 (7,24 – 7,35). Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 8 (8 – 9), nach fünf Minuten bei 9 (8 – 10) und nach zehn Minuten bei 10 (9 – 10) Punkten.

Das Gestationsalter in der Gruppe mit Infektion (n=16) betrug im Median 34,3 (30,0 – 35,3) Wochen, das mittlere Geburtsgewicht 1961 ± 673 Gramm und der Kopfumfang im Durchschnitt $30,1 \pm 3,5$ Zentimeter. In dieser Gruppe gab es drei Messungen an weiblichen Patientinnen und 13 Messungen an männlichen Patienten. Die untersuchten Frühgeborenen zeigten einen Nabelarterien-pH von $7,27 \pm 0,09$. Der Apgar betrug in dieser Gruppe nach einer Minute 8,5 (7,25 – 9), nach fünf Minuten 9 (8 – 10) und nach zehn Minuten 9 (9 – 10) Punkte. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Daten zwischen beiden Gruppen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Demografische und klinische Daten; Frühgeborene, Messung 24<48h

	<i>Ohne Infektion (n=39)</i>	<i>Mit Infektion (n=16)</i>	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	34,4 (33,1-35,8)	34,3 (30,0-35,3)	0,420
Geburtsgewicht (g)	2316 ± 645	1961 ± 673	0,080
Weibliches Geschlecht, n (%)	14 (35,9)	3 (18,8)	,211
Männliches Geschlecht, n (%)	25 (64,1)	13 (81,3)	
Kopfumfang (cm)	31,8 ± 2,8	30,1 ± 3,5	,064
Nabelarterien-pH	7,31 (7,24-7,35)	7,27 ± 0,09	,295
Apgar 1 Minute	8 (8-9)	8,5 (7,25-9)	,685
Apgar 5 Minuten	9 (8-10)	9 (8-10)	,798
Apgar 10 Minuten	10 (9-10)	9 (9-10)	,339

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.4.2 SvO₂ und FOE

Die NIRS-Messungen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=39) eine SvO₂ von 70,0% (65,0%-74,0%) und in der Gruppe mit Infektion (n=16) von 67,5% (65,3%-71,9%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für SvO₂ zwischen beiden Gruppen (Tabelle 11 und Abbildung 8).

Die FOE betrug in der Gruppe ohne Infektion (n=39) 27,0% (23,0%-33,0%) und in der Gruppe mit Infektion (n=16) 28,4% ± 7,4% ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 11 und Abbildung 9).

Tabelle 11: SvO₂, FOE; Frühgeborene, Messung 24<48h

	Ohne Infektion (n=39)	Mit Infektion (n=16)	p-Wert
SvO ₂ (%)	70,0 (65,0 – 74,0)	67,5 (65,3 – 71,9)	0,446
FOE (%)	27,0 (23,0 – 33,0)	28,4 ± 7,4	0,704

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

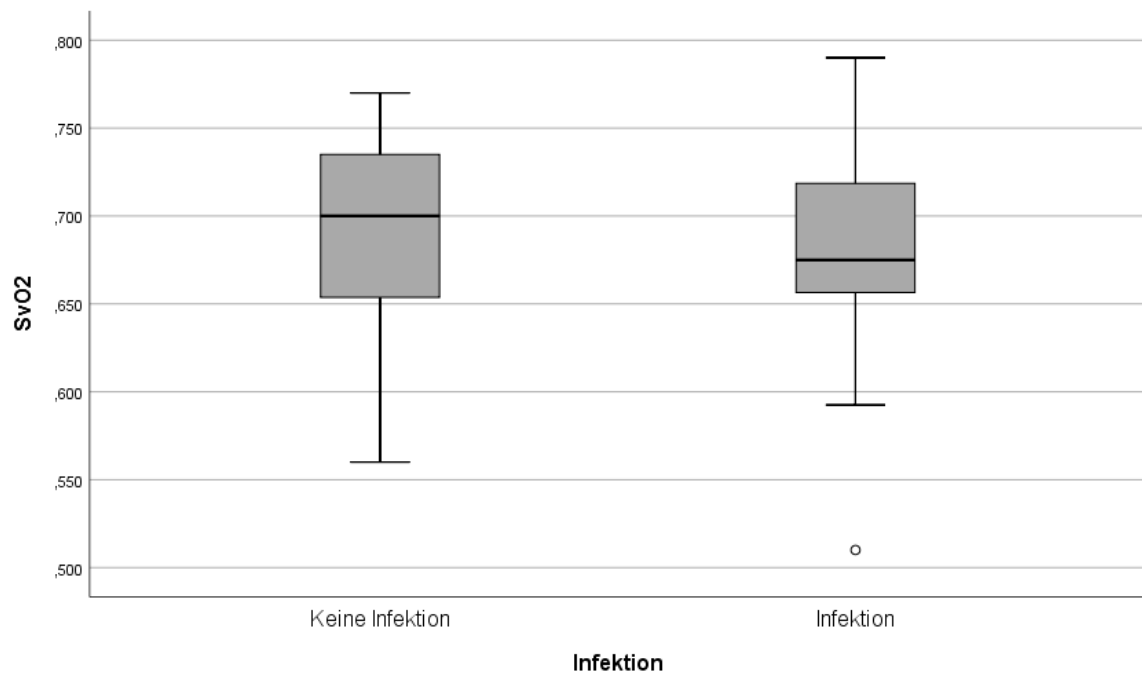


Abbildung 8: SvO₂; Frühgeborene, Messung 24<48h
SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

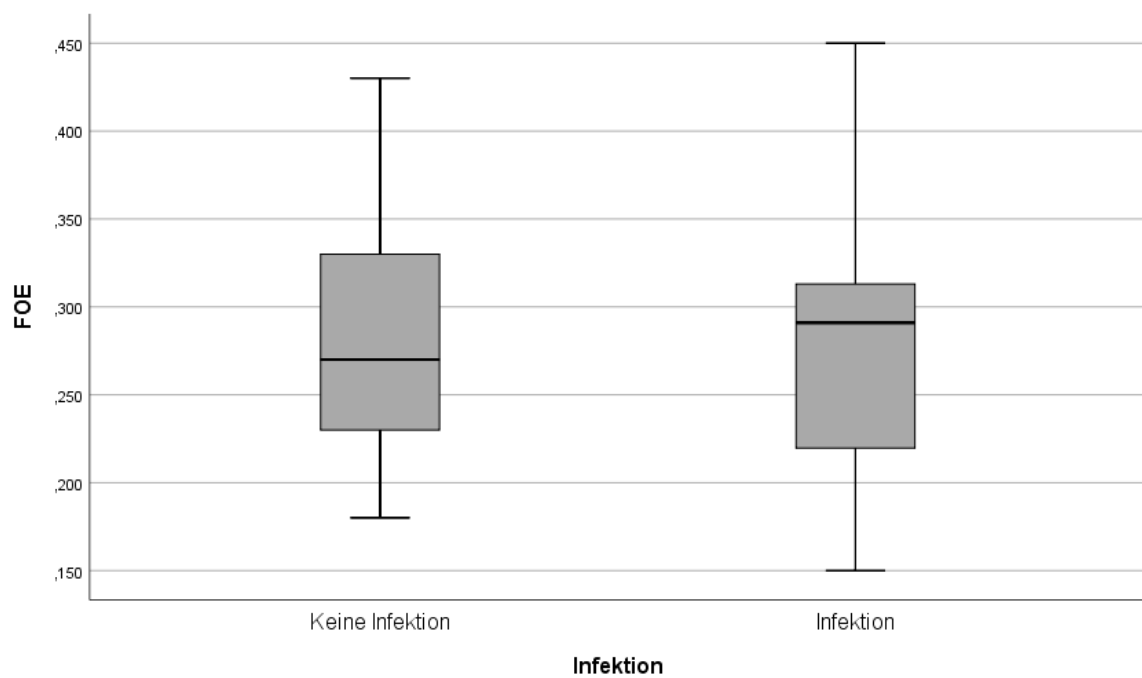


Abbildung 9: FOE; Frühgeborene, Messung 24<48h
FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.4.3 DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR

Bei der Analyse von DO₂, VO₂, pTOI und HR ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es zeigte sich jedoch ein Unterschied in SpO₂ mit signifikant niedrigeren Werten in der Gruppe mit Infektion (p=0,001; Tabelle 12): 96,6% ± 2,3% im Vergleich zu 94,0% ± 2,7%.

Tabelle 12: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Frühgeborene, Messung 24<48h

	Ohne Infektion (n=39)	Mit Infektion (n=16)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	50,9 ± 24,8	39,0 ± 13,8	,77
VO ₂ (µmol/l/min)	13,4 ± 4,6	10,4 ± 3,1	,23
pTOI (%)	71,9 ± 5,0	69,8 ± 5,5	,173
SpO ₂ (%)	96,6 ± 2,3	94,0 ± 2,7	,001
HR (bpm)	127 ± 11	128 ± 11	,809

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

“ p-Wert <0,05

3.2.5 Frühgeborene: Messung 48 < 72 Lebensstunden

Es wurden 22 Messungen an Frühgeborenen in einem Zeitraum von 48 bis 72 Lebensstunden durchgeführt. Davon waren 15 Messungen in der Gruppe ohne Infektion und sieben Messungen in der Gruppe mit Infektion.

3.2.5.1 Demografische Daten

Das mittlere Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion (n=15) lag bei $33,1 \pm 2,2$ Schwangerschaftswochen, das Geburtsgewicht im Durchschnitt bei 2139 ± 764 Gramm und der Kopfumfang im Mittel bei $30,6 \pm 2,9$ Zentimeter. In dieser Gruppe gab es vier Messungen an weiblichen Frühgeborenen und elf Messungen an männlichen Frühgeborenen. Die untersuchten Frühgeborenen zeigten einen Nabelarterien-pH von 7,32 (7,29-7,33). Der Apgar betrug in dieser Gruppe nach einer Minute 8 (7-9), nach fünf Minuten 9 (8-10) und nach zehn Minuten 9 (9-10) Punkte.

Das Gestationsalter in der Gruppe mit Infektion (n=7) betrug durchschnittlich $35,6 \pm 1,0$ Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht 2753 ± 615 Gramm und der Kopfumfang im Mittel $33,2 \pm 1,9$ Zentimeter. In dieser Gruppe fanden zwei Messungen an weiblichen Patientinnen und fünf Messungen an männlichen Patienten statt. Die untersuchten Frühgeborenen hatten einen Nabelarterien-pH von $7,26 \pm 0,06$. Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 9 (9-9), nach fünf Minuten bei 9 ± 1 und nach zehn Minuten bei 9 ± 1 Punkten.

Für Geburtsgewicht, Kopfumfang, Geschlecht, Nabelarterien-pH und Apgar-Werte bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied im Gestationsalter, mit einem signifikant niedrigeren Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion im Vergleich zur Gruppe mit Infektion ($p=0,011$; Tabelle 13).

Tabelle 13: Demografische und klinische Daten; Frühgeborene, Messung 48<72h

	<i>Ohne Infektion</i> <i>(n=15)</i>	<i>Mit Infektion</i> <i>(n=7)</i>	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	33,1 ± 2,2	35,6 ± 1	,011
Geburtsgewicht (g)	2139 ± 764	2753 ± 615	,078
Weibliches Geschlecht, n (%)	4 (26,7)	2 (28,6)	,926
Männliches Geschlecht, n (%)	11 (73,3)	5 (71,4)	
Kopfumfang (cm)	30,6 ± 2,9	33,2 ± 1,9	0,41
Nabelarterien-pH	7,32 (7,29-7,33)	7,26 ± 0,06	,080
Apgar 1 Minute	8 (7-9)	9 (9-9)	,091
Apgar 5 Minuten	9 (8-10)	9 ± 1	,945
Apgar 10 Minuten	9 (9-10)	9 ± 1	,783

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

^a *p-Wert < 0,05*

3.2.5.2 SvO₂ und FOE

Die NIRS-Messungen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=15) eine SvO₂ von 66,3% ± 9,1% und in der Gruppe mit Infektion (n=7) von 69,1% ± 5,6% ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 14 und Abbildung 10).

Die FOE betrug in der Gruppe ohne Infektion (n=15) 28,0% (25,0%-35,0%) verglichen mit 27,6% ± 7,1% in der Gruppe mit Infektion (n=7). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die FOE zwischen beiden Gruppen (Tabelle 14 und Abbildung 11).

Tabelle 14: SvO₂, FOE; Frühgeborene, Messung 48<72h

	Ohne Infektion (n=15)	Mit Infektion (n=7)	p-Wert
SvO ₂ (%)	66,3 ± 9,1	69,1 ± 5,6	,465
FOE (%)	28,0 (25,0-35,0)	27,6 ± 7,1	,630

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

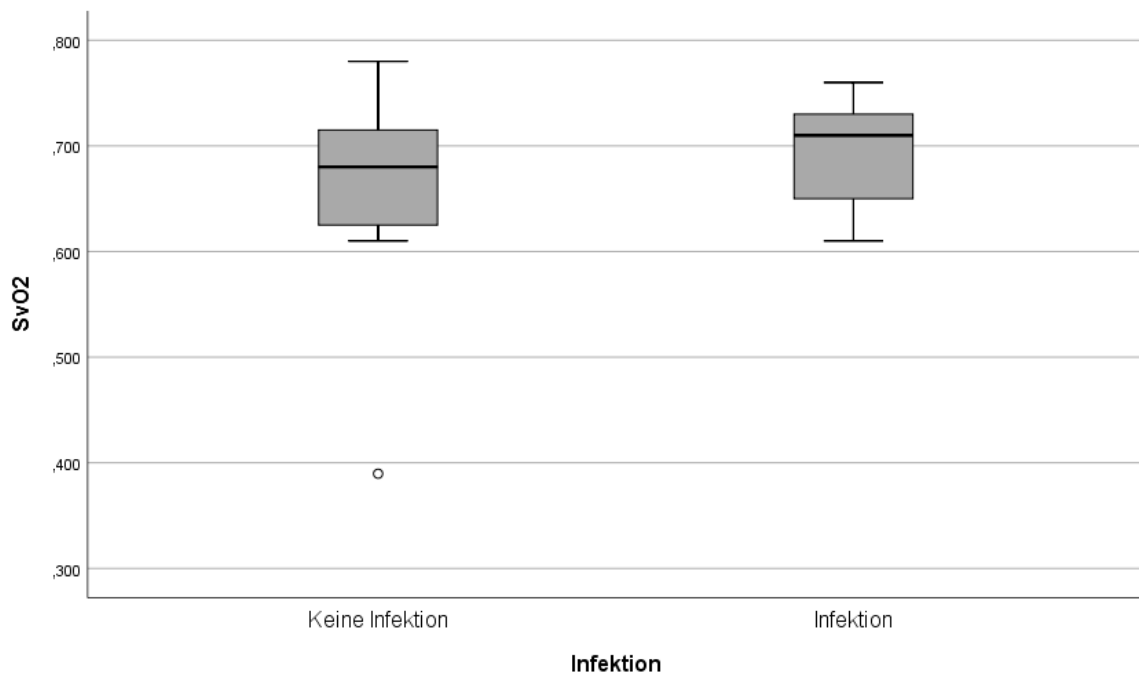


Abbildung 10: SvO₂; Frühgeborene, Messung 48<72h

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

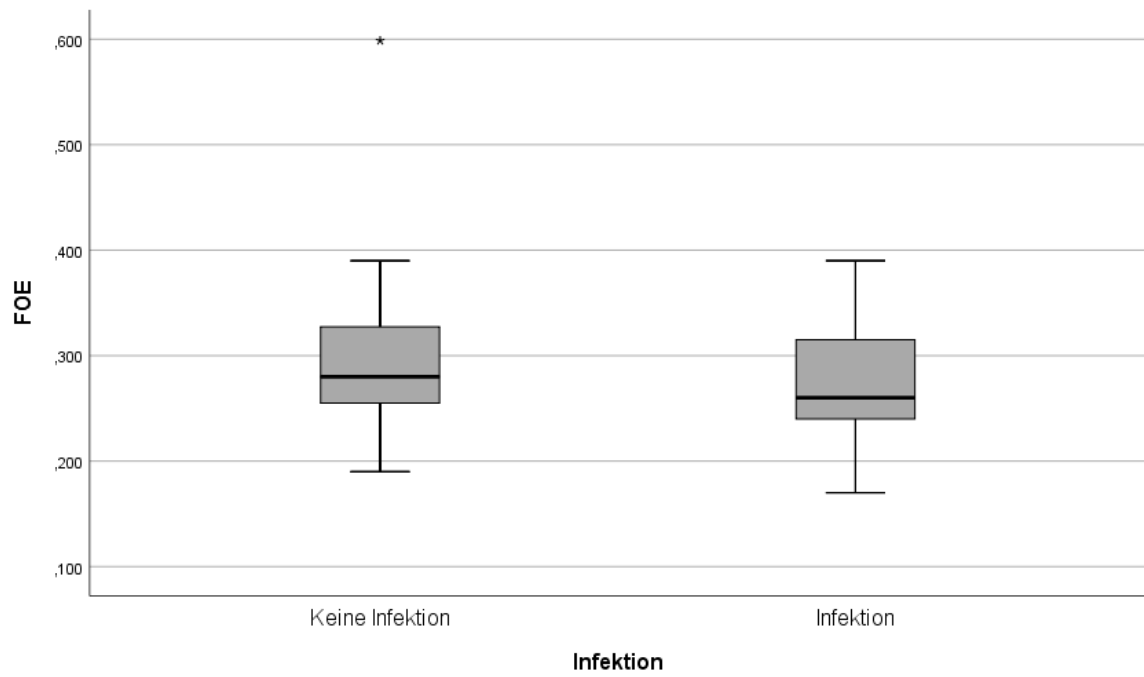


Abbildung 11: FOE; Frühgeborene, Messung 48<72h

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.5.3 DO₂, VO₂, pTOI, SaO₂, HR

Bei der Analyse von DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂ und HR gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 15).

Tabelle 15: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Frühgeborene, Messung 48<72h

	Ohne Infektion (n=15)	Mit Infektion (n=7)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	38,3 (32,2-57,2)	52,3 ± 22,0	,332
VO ₂ (µmol/l/min)	12,6 ± 3,6	13,8 ± 5,7	,549
pTOI (%)	69,0 ± 8,2	71,9 ± 4,7	,398
SpO ₂ (%)	95,7 ± 3,5	95,5 ± 2,6	,904
HR (bpm)	133 ± 15	126 (123-134)	,407

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.6 Reifgeborene: Messung unter 24 Lebensstunden

Es wurden 64 Messungen an Reifgeborenen in einem Zeitraum von unter 24 Lebensstunden durchgeführt. Davon waren 32 Messungen in der Gruppe ohne Infektion und 32 Messungen in der Gruppe mit Infektion.

3.2.6.1 Demografische Daten

Das mittlere Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion (n=32) belief sich auf $38,9 \pm 1,2$ Schwangerschaftswochen, das Geburtsgewicht auf 3258 ± 630 Gramm und der Kopfumfang auf 34,5 (34-35) Zentimeter. In dieser Gruppe fanden elf Messungen an weiblichen Reifgeborenen und 21 Messungen an männlichen Reifgeborenen statt. Die untersuchten Reifgeborenen zeigten einen Nabelarterien-pH von 7,22 (7,09-7,33). Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 9 (7-9), nach fünf Minuten bei 9 (8-10) und nach zehn Minuten bei 10 (9-10) Punkten.

Das Gestationsalter in der Gruppe mit Infektion (n=32) betrug im Durchschnitt $39,6 \pm 1,3$ Schwangerschaftswochen, das mittlere Geburtsgewicht 3325 ± 619 Gramm und der Kopfumfang $34,4 \pm 1,5$ Zentimeter. In dieser Gruppe gab es 14 Messungen an weiblichen Patientinnen und 18 Messungen an männlichen Patienten. Die untersuchten Reifgeborenen hatten einen Nabelarterien-pH von $7,19 \pm 0,1$. Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 8 (5-9), nach fünf Minuten bei 9 (7-9) und nach zehn Minuten bei 9 (8-9) Punkten.

Für Geburtsgewicht, Kopfumfang, Geschlecht, Nabelarterien-pH und Apgar-Werte nach einer und fünf Minuten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Es bestand jedoch ein Unterschied im Gestationsalter mit einem signifikant niedrigeren Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion ($p=0,041$) und einem signifikant niedrigeren Apgar-Wert nach zehn Minuten in der Messgruppe mit Infektion ($p=0,008$; Tabelle 16).

Tabelle 16: Demografische und klinische Daten; Reifgeborene, Messung <24h

	<i>Ohne Infektion (n=32)</i>	<i>Mit Infektion (n=32)</i>	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	38,9 ± 1,2	39,6 ± 1,3	,041*
Geburtsgewicht (g)	3258 ± 630	3325 ± 619	,669
Weibliches Geschlecht, n (%)	11 (34,4)	14 (43,8)	,442
Männliches Geschlecht, n (%)	21 (65,6)	18 (56,3)	
Kopfumfang (cm)	34,5 (34-35)	34,4 ± 1,5	,463
Nabelarterien-pH	7,22 (7,09-7,33)	7,19 ± 0,1	,630
Apgar 1 Minute	9 (7-9)	8 (5 – 9)	,54
Apgar 5 Minuten	9 (8-10)	9 (7-9)	,143
Apgar 10 Minuten	10 (9-10)	9 (8-9)	,008*

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

* p -Wert $< 0,05$

3.2.6.2 SvO₂ und FOE

Die SvO₂ betrug in der Gruppe ohne Infektion (n=32) 69,5% (62,3%-72,8%) und in der Gruppe mit Infektion (n=32) 66,7% ± 6,2%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 17 und Abbildung 12).

Die NIRS-Messungen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=32) eine FOE von 27,2% (23,3%-32,0%) und in der Gruppe mit Infektion (n=32) von 30,1% ± 7,1%. Es bestand kein signifikanter Unterschied für die FOE zwischen den Gruppen (Tabelle 17 und Abbildung 13).

Tabelle 17: SvO₂, FOE; Reifgeborene, Messung <24h

	Ohne Infektion (n=32)	Mit Infektion (n=32)	p-Wert
SvO ₂ (%)	69,5 (62,3-72,8)	66,7 ± 6,2	,416
FOE (%)	27,2 (23,3-32,0)	30,1 ± 7,1	,472

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

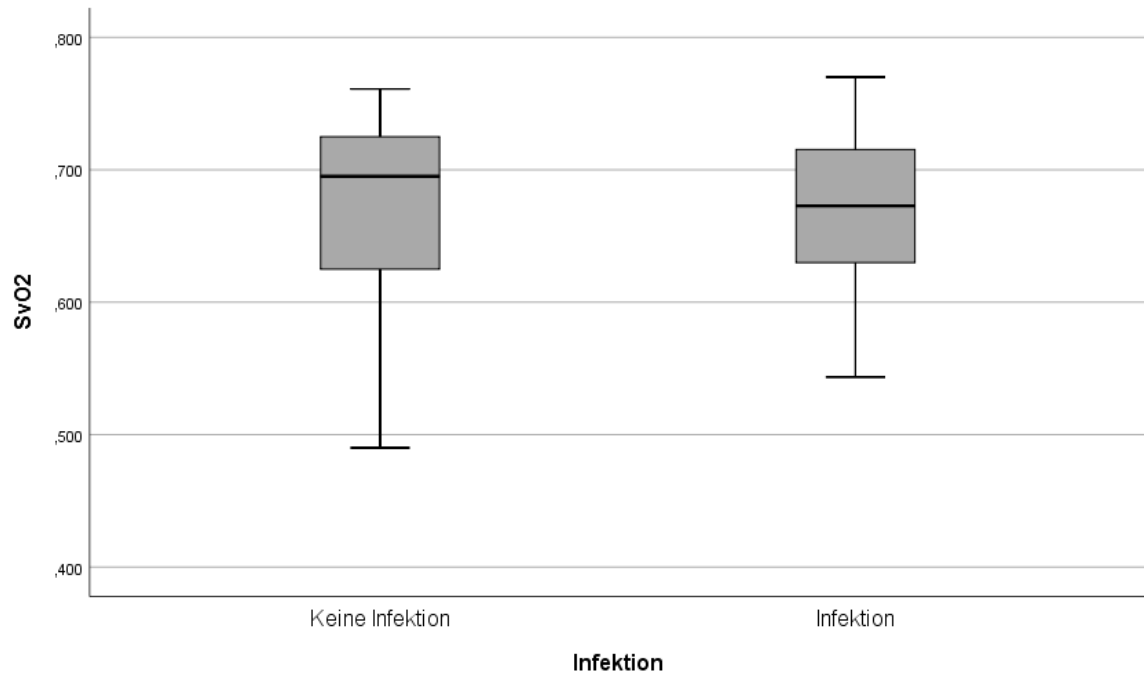


Abbildung 12: SvO₂; Reifgeborene, Messung <24h

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

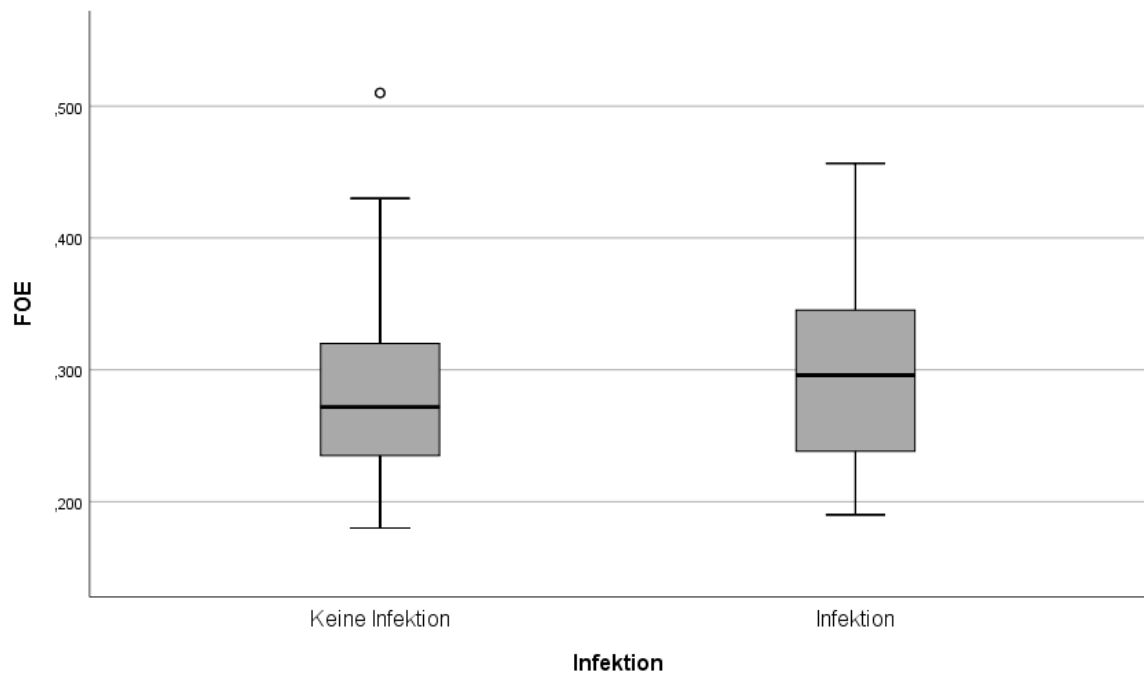


Abbildung 13: FOE; Reifgeborene, Messung <24h

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.6.3 DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR

DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂ und HR waren in den Gruppen der Reifgeborenen mit bzw. ohne Infektion gleich (Tabelle 18).

Tabelle 18: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Reifgeborene, Messung <24h

	Ohne Infektion (n=32)	Mit Infektion (n=32)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	42,7 ± 17,1	39,8 ± 17,8	,518
VO ₂ (µmol/l/min)	11,9 ± 3,9	11,2 ± 4,0	,444
pTOI (%)	70,1 ± 6,4	69,3 ± 5,2	,581
SpO ₂ (%)	95,8 ± 3,5	95,5 ± 2,9	,709
HR (bpm)	125 ± 17	133 ± 17	,073

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.7 Reifgeborene: Messung 24 < 48 Lebensstunden

Es wurden 31 Messungen an Reifgeborenen zwischen 24 bis unter 48 Lebensstunden, durchgeführt. Davon waren 17 Messungen in der Gruppe ohne Infektion und 14 Messungen in der Gruppe mit Infektion.

3.2.7.1 Demografische Daten

Im Mittel betrug das Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion (n=17) $39,3 \pm 1,1$ Schwangerschaftswochen, das Geburtsgewicht 3380 ± 434 Gramm und der Kopfumfang im Durchschnitt $34,9 \pm 1,1$ Zentimeter. In dieser Gruppe erfolgten drei Messungen an weiblichen Reifgeborenen und 14 Messungen an männlichen Reifgeborenen. Die untersuchten Reifgeborenen zeigten einen Nabelarterien-pH von $7,23 \pm 0,11$. Der Apgar lag in dieser Gruppe nach einer Minute bei 9 (7,5-9), nach fünf Minuten bei 10 (8,5-10) und nach zehn Minuten bei 10 (9-10) Punkten.

Das Gestationsalter in der Gruppe mit Infektion (n=14) belief sich im Mittel auf $39,2 \pm 1,2$ Schwangerschaftswochen, das Geburtsgewicht auf 3627 ± 420 Gramm und der Kopfumfang auf $35,2 \pm 1,2$ Zentimeter. In dieser Gruppe gab es vier Messungen an weiblichen Patientinnen und zehn Messungen an männlichen Patienten. Die untersuchten Reifgeborenen wiesen einen Nabelarterien-pH von $7,28 \pm 0,06$ auf. Die Apgar-Werte betragen nach einer Minute 9 (8-9), nach fünf Minuten 10 (9,75-10) und nach zehn Minuten 10 (10-10) Punkte.

Bei den demografischen Daten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Demografische und klinische Daten; Reifgeborene, Messung 24<48h

	<i>Ohne Infektion</i> <i>(n=17)</i>	<i>Mit Infektion</i> <i>(n=14)</i>	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	39,3 ± 1,1	39,2 ± 1,2	,853
Geburtsgewicht (g)	3380 ± 434	3627 ± 420	,121
Weibliches Geschlecht, n (%)	3 (17,6)	4 (28,6)	,469
Männliches Geschlecht, n (%)	14 (82,4)	10 (71,4)	
Kopfumfang (cm)	34,9 ± 1,1	35,2 ± 1,2	,533
Nabelarterien-pH	7,23 ± 0,11	7,28 ± 0,06	,209
Apgar 1 Minute	9 (7,5-9)	9 (8-9)	,769
Apgar 5 Minuten	10 (8,5-10)	10 (9,75-10)	,149
Apgar 10 Minuten	10 (9-10)	10 (10-10)	,100

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.7.2 SvO₂ und FOE

Die NIRS-Messungen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=17) eine SvO₂ von 70,0% (64,0%-72,0%) und in der Gruppe mit Infektion (n=14) von 67,2% ± 7,9%. Es fand sich kein signifikanter Unterschied für die SvO₂ zwischen beiden Gruppen (Tabelle 20 und Abbildung 14).

Die FOE betrug in der Gruppe ohne Infektion (n=17) 30,0% ± 7,0% und in der Gruppe mit Infektion (n=14) 30,0% ± 8,0% ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 20 und Abbildung 15).

Tabelle 20: SvO₂, FOE; Reifgeborene, Messung 24<48h

	Ohne Infektion (n=17)	Mit Infektion (n=14)	p-Wert
SvO ₂ (%)	70,0 (64,0 – 72,0)	67,2 ± 7,9	,891
FOE (%)	30,0 ± 7,0	30,0 ± 8,0	,928

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

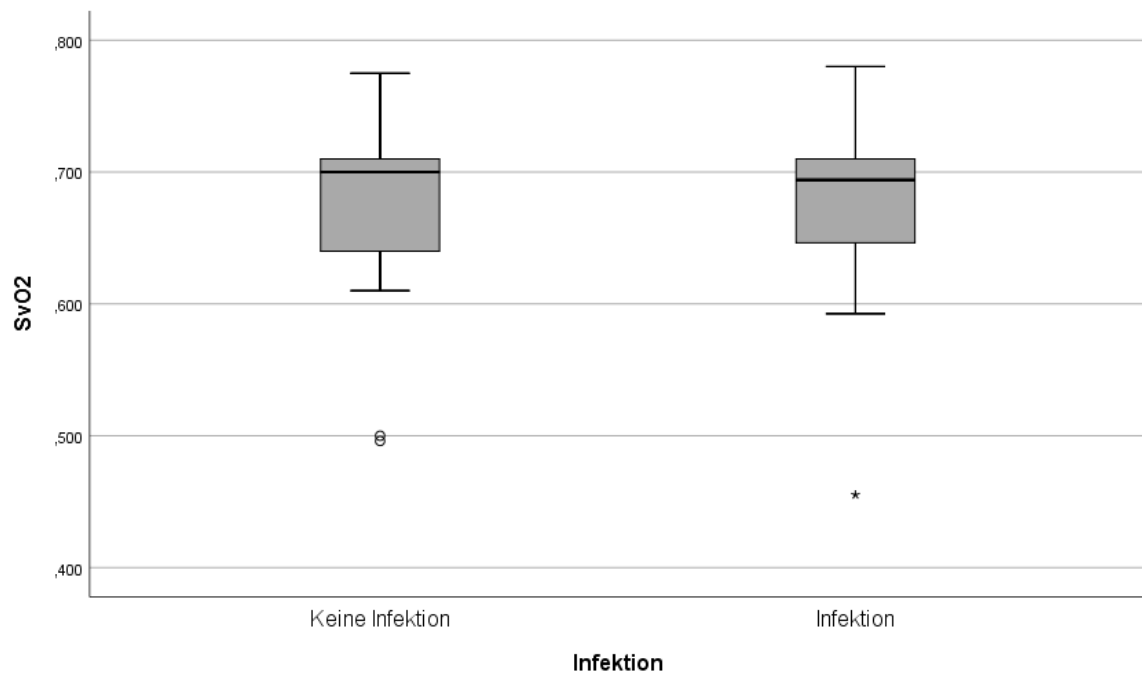


Abbildung 14: SvO₂; Reifgeborene, Messung 24<48h

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

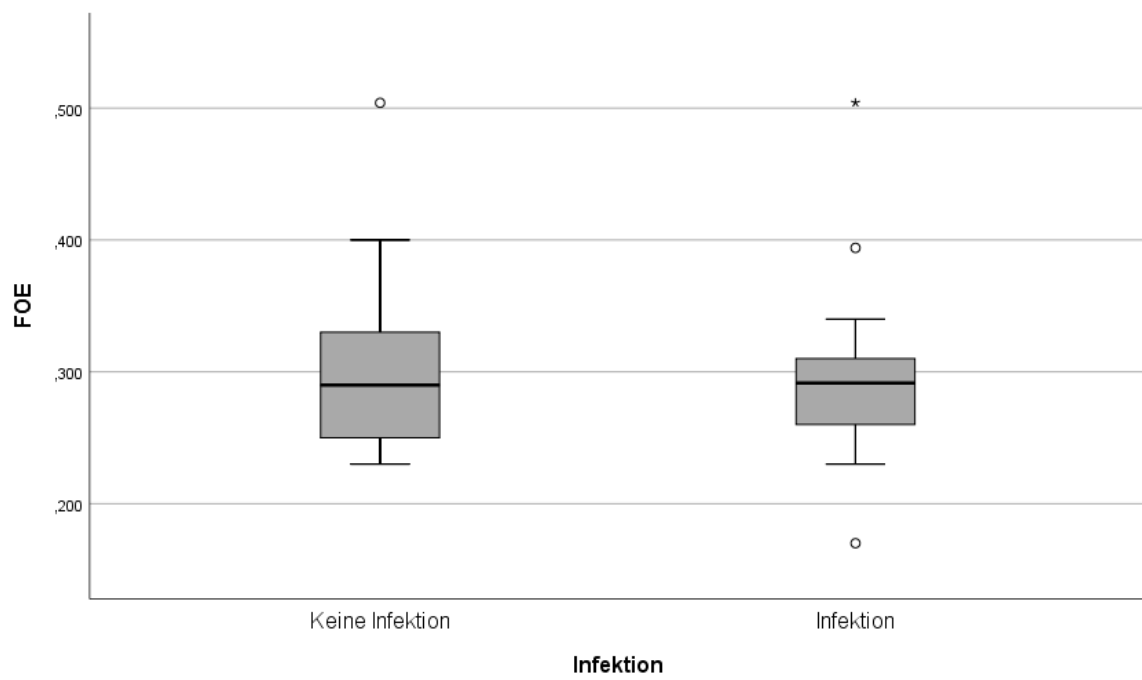


Abbildung 15: FOE; Reifgeborene, Messung 24<48h

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.7.3 DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR

Bei der Analyse von DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂ und HR gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 21).

Tabelle 21: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Reifgeborene, Messung 24<48h

	Ohne Infektion (n=17)	Mit Infektion (n=14)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	36,9 ± 14,1	45,7 ± 30,	,298
VO ₂ (µmol/l/min)	10,6 ± 3,3	11,9 ± 4,9	,381
pTOI (%)	70,5 ± 6,5	69,7 ± 7,1	,772
SpO ₂ (%)	97,7 (96,5-99,6)	95,7 ± 3,1	,118
HR (bpm)	125 ± 16	135 ± 25	,192

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.8 Reifgeborene: Messung 48 < 72 Lebensstunden

Es wurden 18 Messungen an Reifgeborenen in einem Zeitraum von 48 bis 72 Lebensstunden durchgeführt. Davon waren sechs Messungen in der Gruppe ohne Infektion und zwölf Messungen in der Gruppe mit Infektion.

3.2.8.1 Demografische Daten

Das durchschnittliche Gestationsalter in der Gruppe ohne Infektion (n=6) betrug $38,7 \pm 1,1$ Schwangerschaftswochen, das Geburtsgewicht 3464 ± 677 Gramm und der Kopfumfang $35,5 \pm 2,1$ Zentimeter. In dieser Gruppe wurden drei Messungen an weiblichen Reifgeborenen und drei Messungen an männlichen Reifgeborenen durchgeführt. Die untersuchten Reifgeborenen zeigten einen Nabelarterien-pH von $7,23 \pm 0,07$. Die Apgar-Werte lagen in dieser Gruppe nach einer Minute bei 9 (7,75-9), nach fünf Minuten bei 10 (9-10) und nach zehn Minuten bei 10 (9-10) Punkten.

Das Gestationsalter in der Gruppe mit Infektion (n=12) betrug im Mittel $39,7 \pm 1,2$ Schwangerschaftswochen, das durchschnittliche Geburtsgewicht 3482 ± 549 Gramm und der mittlere Kopfumfang $35,3 \pm 1,6$ Zentimeter. In dieser Gruppe gab es sieben Messungen an weiblichen Patientinnen und fünf Messungen an männlichen Patienten. Die untersuchten Reifgeborenen hatten einen Nabelarterien-pH von $7,21 \pm 0,09$. Die Apgar-Werte waren in dieser Gruppe nach einer Minute 9 (8-9), nach fünf Minuten 10 (9,25-10) und nach zehn Minuten 10 (9,25-10) Punkte.

Zwischen beiden Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Daten (Tabelle 22).

Tabelle 22: Demografische und klinische Daten; Reifgeborene, Messung 48<72h

	<i>Ohne Infektion</i> <i>(n=6)</i>	<i>Mit Infektion</i> <i>(n=12)</i>	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	38,7 ± 1,1	39,7 ± 1,2	,092
Geburtsgewicht (g)	3464 ± 677	3482 ± 549	,951
Weibliches Geschlecht, n (%)	3 (50,0)	7 (58,3)	,737
Männliches Geschlecht, n (%)	3 (50,0)	5 (41,7)	
Kopfumfang (cm)	35,5 ± 2,1	35,3 ± 1,6	,818
Nabelarterien-pH	7,23 ± 0,07	7,21 ± 0,09	,603
Apgar 1 Minute	9 (7,75 – 9)	9 (8-9)	,750
Apgar 5 Minuten	10 (9-10)	10 (9,25-10)	,892
Apgar 10 Minuten	10 (9-10)	10 (9,25-10)	,892

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.2.8.2 SvO₂ und FOE

Die NIRS-Messungen ergaben in der Gruppe ohne Infektion (n=6) eine SvO₂ von 71,7% ± 3,0% und in der Gruppe mit Infektion (n=12) von 67,9% ± 6,7%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die SvO₂ zwischen beiden Gruppen (Tabelle 23 und Abbildung 16).

In der Gruppe ohne Infektion betrug die FOE 26,5% ± 2,9% verglichen mit 29,8% ± 6,9% in der Gruppe mit Infektion (n=12), auch hier ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 23 und Abbildung 17).

Tabelle 23: SvO₂, FOE; Reifgeborene, Messung 48<72h

	Ohne Infektion (n=6)	Mit Infektion (n=12)	p-Wert
SvO ₂ (%)	71,7 ± 3,0	67,9 ± 6,7	,210
FOE (%)	26,5 ± 2,9	29,8 ± 6,9	,281

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

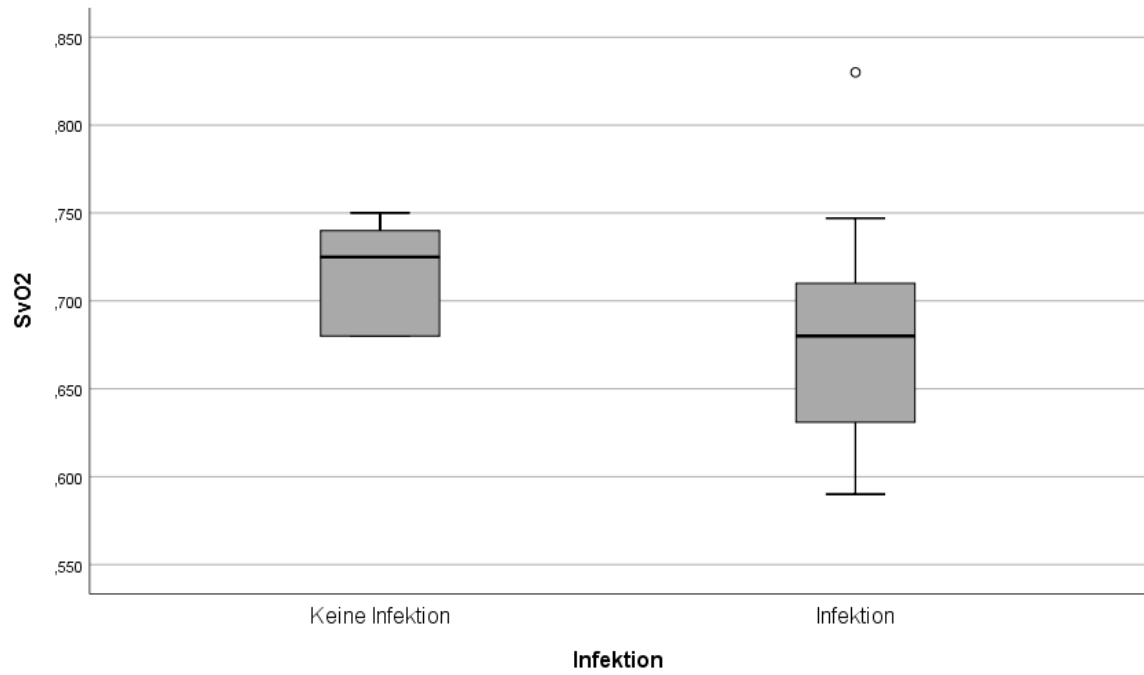


Abbildung 16: SvO₂; Reifgeborene, Messung 48<72h

SvO₂... Venöse Sauerstoffsättigung

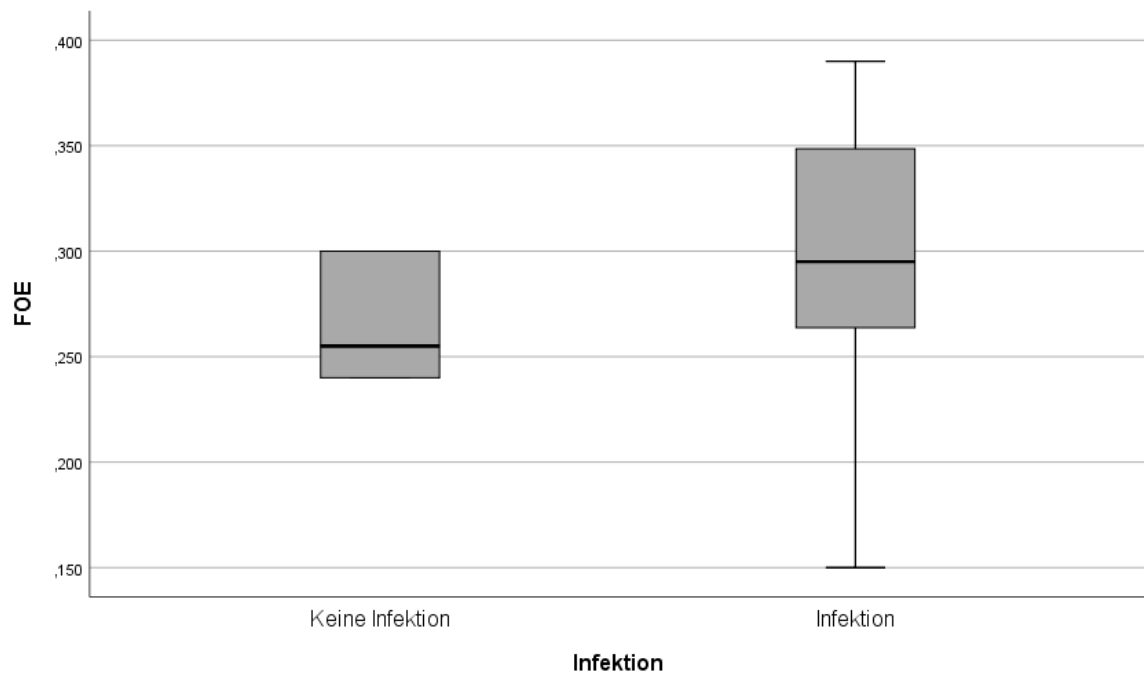


Abbildung 17: FOE; Reifgeborene, Messung 48<72h

FOE... Fraktionelle Sauerstoffextraktion

3.2.8.3 DO₂, VO₂, pTOI, SaO₂, HR

Im Vergleich von DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂ und HR zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 24).

Tabelle 24: DO₂, VO₂, pTOI, SpO₂, HR; Reifgeborene, Messung 48<72h

	Ohne Infektion (n=6)	Mit Infektion (n=12)	p-Wert
DO ₂ (µmol/l/min)	45,0 ± 20,6	28,2 (25,9-50,9)	,553
VO ₂ (µmol/l/min)	12,0 ± 5,9	8,9 (7,5-12,0)	,750
pTOI (%)	74,6 ± 2,9	70,3 +/- 6,2	,128
SpO ₂ (%)	98,0 ± 1,2	96,7 ± 1,9	,132
HR (bpm)	121 ± 7	113 ± 10	,103

DO₂... Sauerstoffzufuhr

VO₂... Sauerstoffverbrauch

pTOI... Peripherer Gewebeoxygenierungsindex

SpO₂... Peripher gemessene arterielle Sauerstoffsättigung

HR... Herzfrequenz

Die Daten sind je nach Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25. Perzentile bis 75. Perzentile) angegeben. Es wurde ein Signifikanzniveau von p<0,05 festgelegt.

4 Diskussion

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, können Diagnose und Behandlung von Infektionen beim Neugeborenen oftmals herausfordernd sein. Bislang ist noch keine ideale Diagnostik vorhanden, mit der sich eine Infektion bei Früh- und Reifgeborenen in der Frühphase sicher bestätigen bzw. ausschließen lässt.

Bei Neugeborenen sind frühe kardiovaskuläre Zeichen einer Infektion häufig schwer zu interpretieren. Zu Beginn einer Infektion tritt eine mikrovaskuläre Störung sekundär zu Perfusionsproblemen, arteriovenösen Shunts und fehlender Autoregulation auf. (9, 61) Im Übrigen kommt es zur Zentralisierung, wodurch lebenswichtige Organe wie Gehirn, Herz und Nieren vordergründig versorgt werden, während die Peripherie durch Vasokonstriktion und Erhöhung des Gefäßwiderstandes weniger durchblutet wird. (10, 62) Anfänglich bleibt der Blutdruck durch funktionierende Kompensationsmechanismen im Normbereich, später, als Zeichen einer fortgeschrittenen Infektion, kommt ein Blutdruckabfall hinzu, für welchen die Vasodilatation mit folgendem Schock verantwortlich ist. (63)

Der diagnostische Goldstandard, die Blutkultur, ist einerseits auch bei klinischen Zeichen einer Infektion nicht immer positiv, beispielsweise auf Grund einer zu geringen Bakteriämie, und andererseits sind die Ergebnisse nicht bereits in der Frühphase einer sich entwickelnden Infektion, sondern erst frühestens nach 24 bis 48 Stunden, positiv. (11) Auch gängige Laborparameter zur Infektionsdiagnostik, wie IL-6, CrP oder PCT, sind im Anfangsstadium noch negativ und liefern häufig erst später valide Ergebnisse. (12)

Andersen et al. (28) stellten die Theorie über ein individuelles, adäquates und gleichzeitig messbares Gleichgewicht der Sauerstoffversorgung für jedes Neugeborene auf. Berücksichtigt werden dabei Sauerstoffparameter, insbesondere die SvO₂ und die daraus berechnete FOE, sowie DO₂ und VO₂. Wenn dieses Kontinuum gestört wird, beispielsweise durch eine Infektion, kann es durch das veränderte Gleichgewicht dazu kommen, dass einzelne Kompensationsmechanismen und schlussendlich der ganze Organismus nicht mehr adäquat reagieren können. Die ehestmögliche Erkennung von Veränderungen einzelner sauerstoff- bzw. perfusionsabhängiger Parameter auf Grund von Mikrozirkulationsstörungen könnte somit zur Frühdiagnose einer Infektion dienen.

Vermutet wird in diesem Kontext auch, dass diese Änderungen sich früher in der SvO₂ als in einer Änderung der SpO₂ zeigen. (27, 64)

Mehrere Studien wiesen im Umfeld von Intensivstationen mit erwachsenen Patientinnen und Patienten eine Assoziation zwischen niedriger SvO₂ und einem schlechteren Outcome auf. Dabei wurde die SvO₂ invasiv über zentrale Venenkatheter gemessen. Boulain et al. (65) zeigten, dass eine niedrige zentrale SvO₂ in den ersten Stunden nach Aufnahme auf einer Intensivstation aufgrund einer schweren Sepsis beim Erwachsenen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist. Zusätzlich findet sich eine Korrelation zwischen der klinischen Ausprägung der Sepsis und den korrespondierenden niedrigen SvO₂-Werten. (65-67) Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass erhöhte SvO₂-Werte ebenfalls mit einer höheren Mortalität assoziiert sind. Ursächlich dafür könnte eine eingeschränkte Sauerstoffextraktion durch einen Sepsis-assoziierten Defekt in der Energiebereitstellung aus Sauerstoff sein, welche sich anschließend in einer erhöhter SvO₂ reflektiert. (68-70)

Aufgrund dieser Studienergebnisse lässt sich vermuten, dass auch Neugeborene mit Infektion bzw. Inflammation veränderte sauerstoffabhängige Parameter wie eine niedrigere periphere SvO₂ und erhöhte FOE aufweisen, was mit der Methode der NIRS nicht-invasiv gemessen werden kann. Die NIRS stellt eine valide diagnostische Methode dar, welche sich auch direkt in der postnatalen Erstversorgung oder im Inkubator einsetzen lässt. (71, 72) Hauptsächlicher Anwendungsort in der Neonatologie sind die Auswertungen von Sauerstoffangebot und -versorgung bei zerebralen Messungen, immer häufiger werden jedoch auch periphere Muskelmessungen durchgeführt. (73) Dabei lässt sich durch die Kombination mit venöser Okklusion ein breiteres Spektrum an Messdaten erheben. Diese Art der Messung stellt eine schmerzarme Methode beim Neugeborenen dar und wurde bereits zur Untersuchung zahlreicher Fragestellungen eingesetzt. (74) Unter anderem untersuchten Miledter et al. (75) den Einfluss eines bestehenden Ductus arteriosus auf die periphere Muskeloxygenierung und -perfusion, aber auch Pichler et al. (76) den Einfluss von CrP auf die periphere Gewebeoxygenierung.

Als weiteren Ansatz untersuchten Pichler et al. (77) in der randomisiert-kontrollierten AHIP-Studie (AHIP: „avoiding arterial hypotension in preterm neonates“) mittels NIRS die zerebrale und periphere Gewebesauerstoffsättigung von Frühgeborenen am ersten Lebenstag. Dies diente ihnen als Früherkennungsmethode, um auf eine beginnende Störung in der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit Infektion zu reagieren, bevor eine Störung in der Makrozirkulation, also ein Blutdruckabfall, eintrat. Die Ergebnisse der Studie ergaben eine tendenzielle Senkung des Auftretens von arteriellen Blutdruckabfällen, jedoch bedarf es weiterer Untersuchungen an schwerer erkrankten Frühgeborenen und an einer insgesamt größeren Kohorte.

Unsere Studie ergab, dass die Messung der SvO₂ zur Früherkennung einer Infektion hilfreich sein könnte. Es zeigte sich, dass jene Neugeborenen mit einer (bakteriellen) Infektion bzw. Inflammation eine signifikant niedrigere periphere SvO₂ aufwiesen. Frühgeborene in der Frühphase einer Infektion, gemessen in den ersten 24 Lebensstunden, unterschieden sich ebenfalls mit einer niedrigeren peripheren SvO₂ signifikant im Vergleich zu Frühgeborenen ohne Infektion/Inflammation. Bei den Frühgeborenen, welche zu einem späteren Messzeitpunkt gemessen wurden und bei den gemessenen Reifgeborenen gab es Tendenzen, aber keine signifikanten Unterschiede im Sinne einer niedrigeren peripheren SvO₂ oder einer erhöhten FOE. Im Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen, unabhängig vom Infektionsstatus, fand sich kein signifikanter Unterschied. Gerade bei Neugeborenen mit beginnender Infektion verändern sich offenbar bereits im Frühstadium der Infektion aufgrund einer gestörten Mikrozirkulation sowie eines allgemein erhöhten Sauerstoffbedarfs die peripheren, venösen Werte mit einer erniedrigten SvO₂ rasch und könnten somit als Frühindikator dienen. (78)

pTOI war bei den Neugeborenen mit (bakterieller) Infektion bzw. Inflammation signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Infektion/Inflammation. Zusätzlich war dieser auch bei den Frühgeborenen, welche unter 24 Lebensstunden gemessen wurden, in der Gruppe mit Infektion signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Infektion. Diese Beobachtung lässt sich wahrscheinlich auf die Zentralisierung am Beginn einer Infektion zurückführen, bei der das Blut hauptsächlich zugunsten der wichtigen Organe und somit auf Kosten der peripheren Gewebepfusion umverteilt wird. (10, 62)

Sowohl DO_2 als auch VO_2 waren bei den Neugeborenen mit (bakterieller) Infektion bzw. Inflammation signifikant niedriger als bei den gemessenen Neugeborenen ohne Infektion/Inflammation. Ursächlich für die erniedrigte DO_2 könnte sein, dass im Schock die Kapillaren in der Peripherie eng werden und dadurch die Sauerstoffzufuhr sinkt, was in weiterer Folge zu einer Hypoxämie führt. Der erniedrigte VO_2 verhält sich gegensätzlich zu einem in einer Stressreaktion, zum Beispiel während einer Infektion, erwarteten erhöhten Sauerstoffverbrauch, was in verschiedene Studien an Neugeborenen mit Infektion gezeigt werden konnte. (78, 79) Die SpO_2 war bei den Neugeborenen mit Infektion im Vergleich zu jenen Neugeborenen ohne Infektion ebenfalls signifikant niedriger. Auch in der Gruppe der Frühgeborenen mit Messzeitpunkt zwischen 24 und 48 Lebensstunden fand sich für jene mit Infektion bzw. Inflammation eine signifikant niedrigere SpO_2 . Trotz einer erniedrigten DO_2 und einem erniedrigten VO_2 blieb die SpO_2 nicht konstant. Zusätzlich war die FOE unverändert, anstatt sich wie angenommen zu erhöhen, was man bei reduzierter DO_2 mit einer tendenziell erhöhten FOE erwarten würde. Diese annähernd unveränderte FOE und die erniedrigte SpO_2 könnte sich auf einen fehlenden bzw. im Rahmen der Sepsis beeinträchtigten Kompensationsmechanismus bei kranken Früh- und Reifgeborenen zurückführen lassen. (10, 62)

Bei den gemessenen Frühgeborenen fanden sich im Vergleich zu den Reifgeborenen – unabhängig vom Vorhandensein einer Infektion bzw. Inflammation – signifikante Unterschiede mit einer erhöhten DO_2 , erhöhten HR und einem erhöhten VO_2 .

Die erhöhte DO_2 wird wahrscheinlich iatrogen durch eine nicht-invasive Beatmung bzw. bestehende O_2 -Therapie bedingt sein. Ob es im untersuchten Kollektiv höhere Raten an nicht-invasiver Beatmung oder O_2 -Therapie in der Gruppe der Frühgeborenen gab, kann leider retrospektiv nicht mehr beantwortet werden.

Die klinisch nicht relevant erhöhte HR lässt sich in erster Linie auf das niedrigere Gestationsalter und die physiologische Unreife der Frühgeborenen zurückführen. (80, 81)

Der erhöhte VO_2 könnte sich von einem erhöhten Grundumsatz, mitunter sichtbar in der erhöhten HR, ableiten. Die Herzfrequenz steht über das Fick'sche Prinzip mit VO_2 im Verhältnis: Das Herzzeitvolumen (Herzfrequenz * Schlagvolumen) kann als das Verhältnis von VO_2 zur arteriovenösen O_2 -Differenz beschrieben werden. (82, 83)

Abseits hiervon ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Nebenzielgrößen DO_2 , VO_2 , pTOI, SpO_2 und HR zwischen den Neugeborenen mit und jenen ohne Infektion bzw. Inflammation.

4.1 Limitationen

Wir sind uns bewusst, dass unsere Studie einige Limitationen aufweist. Eine davon ist das retrospektive Design der Studie, da es keine vorab definierten Rahmenbedingungen für die Messungen gegeben hat. Die Messungen mit venösen Okklusionen fanden an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Graz über einen langen Zeitraum von 2005 bis 2015 statt, wobei, gerade zu Beginn, die Messungen nicht immer am selben Messort durchgeführt wurden. Weiters wurden die Daten in der Datenbank vorab in zwei Gruppen eingeordnet, wobei hier die Einteilung der Gruppen in „ohne Infektion“ und „mit Infektion“ im Nachhinein schwer zu validieren und kontrollieren war. Eine weitere Limitation sind die teilweise signifikanten demografischen Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenfalls finden sich starke Unterschiede in den Stichprobengrößen der beiden Hauptgruppen mit und ohne Infektion. Zusätzlich war für gewisse Messzeitpunkte die Teilnehmergröße in den Gruppen sehr gering und somit statistisch nicht mehr vollends aussagekräftig.

Auch die Messungen mittels NIRS machen mitunter genaue und direkt vergleichbare Messergebnisse schwierig. Die Messungen sind von zahlreichen Faktoren abhängig, wie dem Verhältnis des venösen zu arteriellen Blutvolumens, welches sich bei Positionsänderungen ändern kann. Zusätzlich beeinflussen SaO_2 und VO_2 im untersuchten Gewebe die Messungen. Bewegungsartefakte, Veränderung des lokalen Blutflusses, Verrutschen der Mess-Optoden oder verändertes Umgebungslicht können ebenfalls Messergebnisse beeinflussen. (84) Dies führt auch dazu, dass Messungen mit den venösen Okklusionen teilweise wiederholt werden müssen, bis man zu validen und gleichbleibenden Messergebnissen kommt. Weiters korrelieren die gemessenen Daten häufig mit demografischen und klinischen Parametern. (55) Pichler et al. (85) führten dazu Qualitätskriterien ein um die Genauigkeit der Ergebnisse zu erhöhen, welche auch im Laufe der Messungen dieser retrospektiven Studie Anwendung fanden.

4.2 Zusammenfassung

Neugeborene mit (bakterieller) Infektion bzw. Inflammation zeigten im Vergleich zu Neugeborenen ohne Infektion/Inflammation eine signifikant niedrigere SvO₂. Ebenso war die SvO₂ in der Gruppe der Frühgeborenen mit Infektion/Inflammation, gemessen unter 24 Lebensstunden, verglichen mit den Frühgeborenen ohne Infektion/Inflammation signifikant niedriger, was sich durch die Störung der Mikrozirkulation im peripheren Gewebe sowie den erhöhten Sauerstoffbedarf bei Neugeborenen mit Infektion erklären lässt. Es gab allerdings nur Tendenzen, aber keine signifikanten Unterschiede für SvO₂ und FOE bei den untersuchten Frühgeborenen zu späteren Messzeitpunkten und bei den untersuchten Reifgeborenen.

Um einen Unterschied bei Neugeborenen mit und ohne Infektion bzw. Inflammation in den Parametern SvO₂ und FOE valide untersuchen zu können, wären prospektive Studien bestehend aus NIRS-Messungen mit venösen Okklusionen, welche nach vorab definierten Richtlinien durchgeführt werden, und gematchte Studiengruppen mit annähernd gleichen Zahlen von Patientinnen und Patienten gegliedert nach Messzeitpunkten, notwendig. Zusätzlich könnte es für weitere an diese Arbeit anknüpfende prospektive Studien ein Ziel sein, Normbereiche der SvO₂ für gesunde und erkrankte Früh- und Reifgeborene zu untersuchen, über welche eine adäquate Sauerstoffversorgung des Neugeborenen definiert werden könnte.

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision. 2010.
2. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action G. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S1.
3. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1991;18(2):361-81.
4. Jorch G, Axel H. Immunologie und Infektiologie. In: *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 550-551.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric S. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
7. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135-40.
8. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):523-8.
9. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004;8(6):462-8.
10. Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2001;108(4):E61.
11. Ince Z. Diagnosis of neonatal sepsis: what the clinician expects, what the laboratory tells. *Clin Biochem*. 2014;47(9):754-5.
12. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem*. 2004;50(2):279-87.
13. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):16-9.

14. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903-9.
15. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):803-7.
16. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(10):620-30.
17. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996;128(4):570-3.
18. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
19. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-8.
20. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36.
21. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(4):143-59.
22. de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr*. 1994;83(7):696-9.
23. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996;129(4):574-80.
24. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr*. 2003;92(2):243-5.
25. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(9):879-87.
26. Nunn JF. *Applied respiratory physiology*. 3rd ed. London: Butterworths; 1987.

27. Andersen CC, Hodyl NA, Kirpalani HM, Stark MJ. A Theoretical and Practical Approach to Defining "Adequate Oxygenation" in the Preterm Newborn. *Pediatrics*. 2017;139(4).
28. Andersen CC, Hodyl NA, Ziegler NM, Stark MJ. Determining the venous oxygen reservoir: A novel, hypothetical approach to titration of supplemental oxygen in preterm newborns. *Med Hypotheses*. 2018;112:30-4.
29. Best C, Taylor N. *The physiological basis of medical practice*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins Company; 1943, p. 591.
30. van der Hoeven MA, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Relationship between mixed venous oxygen saturation and markers of tissue oxygenation in progressive hypoxic hypoxia and in isovolemic anemic hypoxia in 8- to 12-day-old piglets. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1885-92.
31. van der Hoeven MA, Maertzdorf WJ, Blanco CE. Mixed venous oxygen saturation and biochemical parameters of hypoxia during progressive hypoxemia in 10- to 14-day-old piglets. *Pediatr Res*. 1997;42(6):878-84.
32. Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. Longitudinal studies on metabolic rate, heat loss, and energy cost of growth in low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1984;18(3):254-9.
33. Sinclair JC. Thermal control in premature infants. *Annu Rev Med*. 1972;23:129-48.
34. Weinstein MR, Oh W. Oxygen consumption in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1981;99(6):958-61.
35. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar VK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F137-42.
36. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977;198(4323):1264-7.
37. Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):707-28, viii.
38. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(3):164-72.
39. Swinehart DF. The Beer-Lambert Law. *J Chem Educ*. 1962;39 (7):333.
40. Harten U. Optische Absorption. In: *Physik für Mediziner*, 13., bearbeitete Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2011. p. 277-279.

41. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth*. 1999;82(3):418-26.
42. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, et al. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res*. 1996;39(5):889-94.
43. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, van der Zee P, Arridge S, Edwards AD, et al. Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants. *Dev Neurosci*. 1990;12(2):140-4.
44. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, Wolf U, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 1:6-27.
45. Suzuki ST, Sumio; Ozaki, Takeo; Kobayashi, Yukio. Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE*. 1999;3597:582-92.
46. Matcher SJ, Kirkpatrick PJ, Nahid K, Cope M, Delpy DT. Absolute quantification methods in tissue near-infrared spectroscopy. *Proc SPIE*. 1995;2389:486-95.
47. Miwa MU, Yukio; Chance, Britton. Development of time-resolved spectroscopy system for quantitative noninvasive tissue measurement. *Proc SPIE*. 1995;2389:142-9.
48. Chance B, Nioka S, Kent J, McCully K, Fountain M, Greenfeld R, et al. Time-resolved spectroscopy of hemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle. *Anal Biochem*. 1988;174(2):698-707.
49. Chance B, Maris MB, Sorge J, Zhang MZ. Phase modulation system of dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle. *Proc SPIE*. 1990;1204:481-91.
50. Homma S, Eda H, Ogasawara S, Kagaya A. Near-infrared estimation of O₂ supply and consumption in forearm muscles working at varying intensity. *J Appl Physiol* (1985). 1996;80(4):1279-84.
51. De Blasi RA, Ferrari M, Natali A, Conti G, Mega A, Gasparetto A. Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76(3):1388-93.
52. Yoxall CW, Weindling AM. The measurement of peripheral venous oxyhemoglobin saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Pediatr Res*. 1996;39(6):1103-6.
53. Cooper CE, Penfold SM, Elwell CE, Angus C. Comparison of local adipose tissue content and SRS-derived NIRS muscle oxygenation measurements in 90 individuals. *Adv Exp Med Biol*. 2010;662:177-81.

54. Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. Effect of limb cooling on peripheral and global oxygen consumption in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(2):F139-42.
55. Pichler G, Pocivalnik M, Riedl R, Pichler-Stachl E, Morris N, Zotter H, et al. 'Multi-associations': predisposed to misinterpretation of peripheral tissue oxygenation and circulation in neonates. *Physiol Meas.* 2011;32(8):1025-34.
56. Gurley K, Shang Y, Yu G. Noninvasive optical quantification of absolute blood flow, blood oxygenation, and oxygen consumption rate in exercising skeletal muscle. *J Biomed Opt.* 2012;17(7):075010.
57. Nagdyman N, Fleck T, Barth S, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Ewert P, et al. Relation of cerebral tissue oxygenation index to central venous oxygen saturation in children. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):468-71.
58. Aoyagi T. Pulse oximetry: its invention, theory, and future. *J Anesth.* 2003;17(4):259-66.
59. Duke T, Subhi R, Peel D, Frey B. Pulse oximetry: technology to reduce child mortality in developing countries. *Ann Trop Paediatr.* 2009;29(3):165-75.
60. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2001;11(4):213-22.
61. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003;7(5):359-73.
62. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1316-26.
63. Parker MM. Pediatric definitions for sepsis: it's about time! *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):83-4.
64. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):514-20.
65. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care.* 2014;18(6):609.
66. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303(8):739-46.

67. Heiselman D, Jones J, Cannon L. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in septic shock. *J Clin Monit.* 1986;2(4):237-45.
68. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010;55(1):40-6 e1.
69. Textoris J, Fouche L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care.* 2011;15(4):R176.
70. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock.* 2007;28(1):24-8.
71. Pichler G, Schmolzer GM, Urlesberger B. Cerebral Tissue Oxygenation during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation. *Front Pediatr.* 2017;5:29.
72. Ziehenberger E, Urlesberger B, Binder-Heschl C, Schwabegger B, Baik-Schneditz N, Pichler G. Near-infrared spectroscopy monitoring during immediate transition after birth: time to obtain cerebral tissue oxygenation. *J Clin Monit Comput.* 2018;32(3):465-9.
73. Holler N, Urlesberger B, Mileder L, Baik N, Schwabegger B, Pichler G. Peripheral Muscle Near-Infrared Spectroscopy in Neonates: Ready for Clinical Use? A Systematic Qualitative Review of the Literature. *Neonatology.* 2015;108(4):233-45.
74. Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, Zotter H, Muller W. Forearm oxygen consumption and forearm blood flow in healthy children and adolescents measured by near infrared spectroscopy. *J Physiol Sci.* 2006;56(3):191-4.
75. Mileder LP, Muller T, Baik-Schneditz N, Pansy J, Schwabegger B, Binder-Heschl C, et al. Influence of ductus arteriosus on peripheral muscle oxygenation and perfusion in neonates. *Physiol Meas.* 2017;39(1):015003.
76. Pichler G, Pocivalnik M, Riedl R, Pichler-Stachl E, Zotter H, Muller W, et al. C reactive protein: impact on peripheral tissue oxygenation and perfusion in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(6):F444-8.
77. Pichler G, Holler N, Baik-Schneditz N, Schwabegger B, Mileder L, Stadler J, et al. Avoiding Arterial Hypotension in Preterm Neonates (AHIP)-A Single Center Randomised Controlled Study Investigating Simultaneous Near Infrared Spectroscopy Measurements of Cerebral and Peripheral Regional Tissue Oxygenation and Dedicated Interventions. *Front Pediatr.* 2018;6:15.
78. Bauer J, Hentschel R, Linderkamp O. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. *Pediatrics.* 2002;110(6):e69.

79. Mrozek JD, Georgieff MK, Blazar BR, Mammel MC, Schwarzenberg SJ. Effect of sepsis syndrome on neonatal protein and energy metabolism. *J Perinatol.* 2000;20(2):96-100.
80. Eiselt M, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Medigue C, Peirano P. Heart-rate variability in low-risk prematurely born infants reaching normal term: a comparison with full-term newborns. *Early Hum Dev.* 1993;32(2-3):183-95.
81. Cabal LA, Siassi B, Zanini B, Hodgman JE, Hon EE. Factors affecting heart rate variability in preterm infants. *Pediatrics.* 1980;65(1):50-6.
82. Chessex P, Reichman BL, Verellen GJ, Putet G, Smith JM, Heim T, et al. Relation between heart rate and energy expenditure in the newborn. *Pediatr Res.* 1981;15(8):1077-82.
83. Lees MH, Bristow JD, Way C, Brown M. Cardiac output by Fick principle in infants and young children. *Am J Dis Child.* 1967;114(2):144-9.
84. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology.* 2008;94(4):237-44.
85. Pichler G, Grossauer K, Peichl E, Gaster A, Berghold A, Schwantzer G, et al. Combination of different noninvasive measuring techniques: a new approach to increase accuracy of peripheral near infrared spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2009;14(1):014014.