

Diplomarbeit

**Zerebrale und peripher muskuläre
„fractional tissue oxygen extraction (FTOE)“
und beginnende Inflammation/Infektion beim
Neugeborenen**

eingereicht von

Georg Werner Mosbacher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Neonatologie

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerhard Pichler

Graz, am 01.07.2019

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 01.07.2019

Georg Werner Mosbacher eh

Danksagungen

Diese ersten Zeilen möchte ich nutzen, um mich bei all jenen zu bedanken, die mich in meinem Studium und bei dieser Diplomarbeit sowohl fachlich als auch persönlich unterstützt haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer Herr Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerhard Pichler, der mir die Möglichkeit gab einen interessanten Einblick in die Neonatologie in Form eines Praktikums und durch diese Abschlussarbeit zu erhalten. Zusätzlich möchte ich Ihnen für die stets motivierende und richtungsweisende fachliche Betreuung danken, wodurch ich bei dieser Diplomarbeit viel Erfahrung sammeln durfte.

Ein besonderer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Abteilung für Neonatologie an der Medizinischen Universität Graz, die diese Arbeit erst möglich machten.

Weiters möchte ich meinen Freunden und Kollegen danken, mit denen ich viele schöne Erinnerungen teile und die mich durch diese Studienzeit unterstützt und begleitet haben.

Nicht zuletzt gebührt meiner Familie ein großes Dankschön, die mich während meines Studiums immer wieder unterstützten.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Früherkennung einer beginnenden Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter kleiner der 37. Schwangerschaftswoche stellt weltweit noch immer eine große Schwierigkeit da. Eine sogenannte „Early Onset“ Sepsis innerhalb der ersten 72 Lebensstunden bei Neugeborenen ist eine der Hauptursachen für die postnatale Mortalität und Morbidität.

Es ist bereits bekannt, dass eine Sepsis zu einer (Mikro-)Zirkulationsstörung und in Folge dessen auch zu einem Sauerstoffsättigungsproblem im Gewebe führt.

Die Nahinfrarotspektroskopie gibt nun die Möglichkeit dieses Versorgungsproblem früh zu erkennen.

Zielsetzung: In dieser Studie soll durch eine gesunde Kontrollgruppe von Frühgeborenen erstmals eine „crFTOE/pFTOE-Ratio“ (Kontroll-Ratio) am ersten Lebenstag bestimmt werden. Diese Kontroll-Gruppe wird mit der Frühgeborenen Gruppe mit Infektionszeichen, die 24 Stunden nach der Geburt einen CRP-Anstieg gehabt haben, über die „crFTOE/pFTOE-Ratio“ – kurz FTOE Ratio – am ersten Lebenstag verglichen. Dadurch dass in die Berechnung der „crFTOE/pFTOE-Ratio“ die zerebrale und die periphere muskuläre Sauerstoffgewebesättigung, sowie die arterielle Sauerstoffsättigung einfließt, kann man möglicherweise auf eine vom Neugeborenen gut kompensierte aber bereits vorhandene (Mikro-) Zirkulationsstörung im Rahmen einer Inflammation/Infektion schließen.

Methoden: Die Datenerfassung für diese retrospektive Analyse fand von September 2011 bis Juni 2013 und von Oktober 2013 bis Dezember 2016 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Graz statt.

Innerhalb der ersten 6 Lebensstunden nach der Geburt wurde mit einer zerebralen NIRS-Messung auf der linken Stirnseite und mit einer peripheren NIRS-Messung am rechten Unterarm begonnen. Zusätzlich wurde ebenfalls die arterielle Sauerstoffsättigung erfasst. Diese Messungen konnten anschließend über 24 Stunden aufgezeichnet werden, wobei zur übersichtlichen Beurteilung 8 dreistündige Intervalle (1-3h, 4-6h, 7-9h, 10-12h, 13-15h, 16-18h, 19-21h, 22-24h) definiert wurden. Diese Intervalle wurden fortlaufend von 1. bis 8. nummeriert.

Weiters erfasste man auch die Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Leukozyten) bis zu zweimal pro Frühgeborenen.

Eine positive Infektion galt als bestätigt, wenn das C-reaktive Protein >10 mg/l oder die Leukozytenzahl $>34.000/\mu\text{l}$ war.

Frühgeborene mit positiven Infektionszeichen wurden in die Gruppe 1 (positive Infektionszeichen) und Frühgeborene ohne Infektionszeichen in die Gruppe 2 (negative Infektionszeichen) eingeteilt.

Zunächst wurden dann von allen Neugeborenen die crFTOE und die pFTOE berechnet, um im nächsten Schritt die FTOE Ratio (crFTOE/pFTOE) zu bestimmen.

In einem letzten Schritt wurden die Kinder der Gruppe 1 in einem Verhältnis (Matching) von 1:3 mit den Kindern aus der Gruppe 2 verglichen, um so eine qualitativere Beurteilung zu schaffen.

Resultate: Es konnten 144 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen werden. In die Gruppe mit positiven Infektionszeichen konnten 13 Kinder ($31,1\pm 3,1$ SSW, 1657 ± 664 g) und in die Gruppe mit negativen Infektionszeichen 131 Kinder ($33,2\pm 1,6$ SSW, 1914 ± 469 g) inkludiert werden.

Die FTOE Ratio zeigte einen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen in den Intervallen 2., 3., 5. ($p=0,043$; $0,016$; $0,010$).

Im Gruppenvergleich bei einem Verhältnis von 1:3 (Matching) konnten 10 Kinder mit positiven Infektionszeichen mit 30 Kinder mit negativen Infektionszeichen verglichen werden.

Bei der FTOE Ratio Match ergab sich in den Intervallen 2., 3., 4., 5. ($p= 0,017; 0,026; 0,037; 0,028$) eine signifikante Änderung zwischen den beiden Gruppen.

In der alleinigen Beurteilung der NIRO 300 Messungen ergaben sich folgende Ergebnisse: Die FTOE Ratio (NIRO 300) zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen.

Im Gruppenvergleich bei einem Verhältnis von 1:1 (Matching) konnten 8 Kinder mit positiven Infektionszeichen mit 8 Kinder mit negativen Infektionszeichen verglichen werden. Bei der FTOE Ratio Match (NIRO 300) ergab sich im 2. Intervall ($p= 0,003$) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Konklusion: In beiden Vergleichen ist sichtbar, dass die FTOE Ratio, die durch die NIRS-Messung eruiert werden kann, die Möglichkeit gibt bei einem Frühgeborenen eine vorhandene (Mikro-)Zirkulationsstörung früh zu erkennen. Somit kann schon ab der vierten bis sechsten Lebensstunde auf eine bestehende Inflammation bzw., Infektion bei einem Neugeborenen geschlossen werden. Dies gibt weiters die Möglichkeit bei der Entwicklung einer Sepsis schon frühzeitig mit einer Therapie zu intervenieren.

Abstract

Background The early detection of incipient sepsis in preterm infants still poses a major problem worldwide. Early onset sepsis within the first 72 hours of life in neonates is a major cause of postnatal mortality and morbidity. It is already known that sepsis leads to a microcirculation disorder and consequently to an oxygen saturation problem in the tissue. Near-infrared spectroscopy now makes it possible to detect this problem at an early stage.

Aim The aim present study was to use the FTOE Ratio (crFTOE/pFTOE) to detected sepsis at an early stage in preterm infants.

Study design This study is a retrospective analysis of explorative parameters of the prospective randomised controlled study “AHIP” and “Influence of haemodynamic parameters on cerebral tissue oxygenation in preterm infants with and without arterial hypotension on the first day of life.”. Neonates under 37 weeks of gestational age were included, if they had been monitored during the first 24 hours after birth. The monitoring included the measurement of oxygen saturation (SpO₂) with pulse oximetry, cerebral and peripheral tissue oxygen index (crTOI, pTOI and crSO₂, prSO₂) with near infrared spectroscopy (NIRS) and the inflammation parameters such as CRP over 10mg/l and leucocytosis over a cell count of 34.000/μl. The fractional tissue oxygen extraction (FTOE) for cerebral and peripheral was calculated from the collected parameters. In the next step, the “FTOE Ratio” was formed from the ratio of the cerebral FTOE to the peripheral FTOE (crFTOE/pFTOE). For comparison the preterm neonates were divided into two groups. Neonates with positive signs of infection were included in group 1 and those with negative signs were included in group 2.

In addition, one child of group 1 was matched with 3 children of group 2 (±1 gestational week, ± 100g birth weight) for a more qualitative comparison.

The 24-hour measurement period was divided into 8 three-hour intervals (1.:1-3h, 2.:4-6h, 3.:7-9h, 4.:10-12h, 5.:13-15h, 6.:16-18h, 7.:19-21h, 8.:22-24h).

Data was analysed anonymously.

Results A total of 144 preterm infants were included in this study, 13 infants in group 1 and 131 in group 2.

The FTOE Ratio showed a significant difference in the intervals 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., (p=0,001; 0,000; 0,004; 0,000; 0,030; 0,023; 0,006) that corresponds to the time of measurement from the 4th to the 24th hour. When comparing the groups in a ratio of 1:3, the FTOE ratio showed a significant change in the intervals 2, 3, 4, 5 and 8 (p= 0,021; 0,003; 0,008; 0,004; 0,042).

The following results were achieved in the isolated evaluation of the NIRO 300 measurement:

The FTOE Ratio showed no significant differences in all intervals. When comparing the groups in a ratio of 1:1, the FTOE ratio showed a significant difference in the 2. interval (p= 0,003).

Conclusions Early detection of the onset of inflammation/infection in a preterm infant is still a major challenge. In both results, the FTOE ratio could already detect a microcirculation disorder in the neonates from the 4th to the 6th hour. It was shown that NIRS is able to detect an incipient infection in neonates at an early stage. This also enables early intervention in preterm infants with developed sepsis.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Glossar und Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Wachstum und Entwicklung.....	2
1.2 Die Infektionsgefahr	3
1.3 Risikofaktoren für eine bakterielle Infektion.....	4
1.4 Kardiovaskuläre Dysfunktion durch eine Infektion.....	4
1.5 Zerebrale Oxygenierung und Hypoxie.....	5
1.6 Der Blutkreislauf.....	6
1.6.1 Fetaler Blutkreislauf	6
1.6.2 Übergang und Änderung des Blutkreislaufes bei der Geburt.....	8
1.7 Erstversorgung nach der Geburt	9
1.7.1 Die ersten Lebensminuten nach der Geburt	9
1.7.2 Innerhalb der ersten Tage nach der Geburt	12
1.7.3 NIRS (Nahinfrarotspektroskopie).....	13
1.7.4 Pulsoxymetrie: Entwicklung, Funktionsweise und Anwendung.....	18
1.7.5 Elektrokardiogramm.....	19
1.7.6 Entzündungsparameter	19
1.7.7 Fractional tissue oxygen extraction	21
1.7.8 FTOE Ratio	21
2 Material und Methoden	22
2.1 Literaturrecherche	22
2.2 Zielsetzung.....	22
2.2.1 Nullhypothese.....	23
2.2.2 Studiendesgin	23
2.2.3 PatientInnenkollektiv.....	23
2.2.4 Gruppeneinteilung	23
2.3 Erfassung und Berechnung der Parameter.....	24
2.3.1 Stündlich erfasste Werte.....	25
2.3.2 Einmalig bestimmte Werte	26

2.3.3	Berechnung der Neben- und Hauptzielgrößen	27
2.3.4	Statistische Auswertung	29
3	Ergebnisse – Resultate	30
3.1	Verlauf der Gruppeneinteilung	30
3.1.1	Alle Neugeborene (NIRO 300, INVOS 5100)	31
3.1.2	Alle Neugeborene (NIRO 300)	32
3.2	Demographische Daten	33
3.3	Statistik aller Neugeborenen (NIRO 300 und INVOS 5100)	35
3.3.1	FTOE Ratio	35
3.3.2	Zerebrale FTOE und periphere FTOE	37
3.3.3	Zerebrale TOI (bzw. crSO ₂) und periphere TOI (bzw. prSO ₂)	39
3.3.4	SpO ₂	42
3.4	Statistik Neugeborene gematcht (NIRO 300 und INVOS 5100)	43
3.4.1	FTOE Ratio	43
3.4.2	Zerebrale FTOE und periphere FTOE	44
3.4.3	Zerebrale TOI (bzw. crSO ₂) und periphere TOI (bzw. prSO ₂)	46
3.4.4	SpO ₂	48
3.5	Statistik aller Neugeborenen (NIRO 300)	49
3.5.1	FTOE Ratio	49
3.5.2	Zerebrale FTOE und periphere FTOE	51
3.5.3	Zerebrale TOI und periphere TOI	53
3.5.4	SpO ₂	55
3.6	Statistik Neugeborene gematcht (NIRO 300)	56
3.6.1	FTOE Ratio	56
3.6.2	Zerebrale FTOE und periphere FTOE	57
3.6.3	Zerebrale TOI und periphere TOI	59
3.6.4	SpO ₂	61
4	Diskussion	62
4.1	Limitation	64
4.2	Schlussfolgerung	65
	Literaturverzeichnis	66

Glossar und Abkürzungen

A_l	Absorption von Licht
A	Arterie
Aa	Arterien
c	Farbträgerkonzentration
cFTOE	zerebrale fractional tissue oxygen extraction
CRP	C-reaktives Protein
cTOI	cerebral tissue oxygenation index
crSO ₂	zerebral gemessene Sauerstoffgewebesättigung
d	Optodenabstand
DHb	deoxygenierte Hämoglobinkonzentration
DPF	differential pathlength factor
ϵ	Extinktionskoeffizienten
EKG	Elektrokardiogramm
FOE	fractional oxygen extraction
FTOE	fractional tissue oxygen extraction
FTOE Ratio	Verhältnis aus cFTOE zu pFTOE
I_0	Intensität des einfallenden Lichtes
I_t	Intensität des transmittierten Lichtes
IZ	Infektionszeichen
MW	Mittelwert
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
NV	Normalverteilung
O ₂ Hb	oxygenierte Hämoglobinkonzentration
paCO ₂	Partialdruck von Kohlendioxid
paO ₂	Partialdruck von Sauerstoff
pFTOE	periphere fractional tissue oxygen extraction
pTOI	peripheral tissue oxygenation index
prSO ₂	periphere regionale Sauerstoffgewebesättigung
rSO ₂	regional tissue oxygen saturation
SpO ₂	periphere arterielle Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche

StAbw

V

Vv

Standardabweichung

Vene

Venen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fetaler Blutkreislauf (6)	8
Abbildung 2: NIRS Spektrum und Absorptionsverlauf (22)	15
Abbildung 3: NIRS-Channels Depth (29)	16
Abbildung 4: Gruppeneinteilung – Alle Neugeborene (NIRO 300, INVOS 5100)	31
Abbildung 5: Gruppeneinteilung – Alle Neugeborene (NIRO 300)	32
Abbildung 6: Statistik aller Neugeborenen; FTOE Ratio	36
Abbildung 7: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE	38
Abbildung 8: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE	39
Abbildung 9: Statistik aller Neugeborenen; cTOI, crSO2	40
Abbildung 10: Statistik aller Neugeborenen; pTOI, prSO2	41
Abbildung 11: Statistik aller Neugeborenen; SpO2	42
Abbildung 12: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH	44
Abbildung 13: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH	45
Abbildung 14: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH	46
Abbildung 15: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI, crSO2 MATCH	47
Abbildung 16: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI, prSO2 MATCH	48
Abbildung 17: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH	49
Abbildung 18: Statistik aller Neugeborenen NIRO 300; FTOE Ratio	50
Abbildung 19: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE (NIRO 300)	51
Abbildung 20: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE (NIRO 300)	52
Abbildung 21: Statistik aller Neugeborenen; cTOI (NIRO 300)	53
Abbildung 22: Statistik aller Neugeborenen; pTOI (NIRO 300)	54
Abbildung 23: Statistik aller Neugeborenen; SpO2 (NIRO 300)	55
Abbildung 24: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH (NIRO 300)	56
Abbildung 25: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH (NIRO 300)	57
Abbildung 26: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH (NIRO 300)	58
Abbildung 27: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI MATCH (NIRO 300)	59
Abbildung 28: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI MATCH (NIRO 300)	60
Abbildung 29: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH (NIRO 300)	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten; Alle Neugeborene (NIRO 300, INVOS 5100)	33
Tabelle 2: Demographische Daten; Neugeborene gematcht (NIRO 300, INVOS 5100)	33
Tabelle 3: Demographische Daten; Alle Neugeborene (NIRO 300)	34
Tabelle 4: Demographische Daten; Neugeborene gematcht (NIRO 300)	34
Tabelle 5: Statistik aller Neugeborenen; FTOE Ratio	35
Tabelle 6: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE	37
Tabelle 7: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE	38
Tabelle 8: Statistik aller Neugeborenen; cTOI, crSO2	39
Tabelle 9: Statistik aller Neugeborenen; pTOI, prSO2	41
Tabelle 10: Statistik aller Neugeborenen; SpO2	42
Tabelle 11: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH	43
Tabelle 12: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH	44
Tabelle 13: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH	45
Tabelle 14: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI, crSO2 MATCH	46
Tabelle 15: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI, prSO2 MATCH	47
Tabelle 16: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH	48
Tabelle 17: Statistik aller Neugeborenen NIRO 300; FTOE Ratio	49
Tabelle 18: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE (NIRO 300)	51
Tabelle 19: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE (NIRO 300)	52
Tabelle 20: Statistik aller Neugeborenen; cTOI (NIRO 300)	53
Tabelle 21: Statistik aller Neugeborenen; pTOI (NIRO 300)	54
Tabelle 22: Statistik aller Neugeborenen; SpO2 (NIRO 300)	55
Tabelle 23: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH (NIRO 300)	56
Tabelle 24: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH (NIRO 300)	57
Tabelle 25: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH (NIRO 300)	58
Tabelle 26: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI MATCH (NIRO 300)	59
Tabelle 27: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI MATCH (NIRO 300)	60
Tabelle 28: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH (NIRO 300)	61

1 Einleitung

Die Früherkennung einer beginnenden Sepsis bei Frühgeborenen stellt weltweit noch immer eine große Schwierigkeit da. Eine sogenannte „Early Onset“ Sepsis innerhalb der ersten 72 Lebensstunden bei Neugeborenen ist eine der Hauptursachen für postnatale Mortalität und Morbidität. Dies führt jährlich fast zu 1,6 Millionen Todesfälle weltweit. Durch die frühzeitige Erkennung einer beginnenden Infektion kann auch eine frühe therapeutische Maßnahme für das früh- und reifgeborene Kind getroffen werden. Dies bedeutet auch eine bessere Prognose, sowie eine geringere Komplikationsrate bei einer Erkrankung. (1)

Die Symptome einer beginnenden Sepsis sind anfangs nur schwer zu erkennen und zu interpretieren. Eine kardiovaskuläre Dysfunktion am Beginn einer Inflammation wird meist von den Neugeborenen gut kompensiert, wodurch sich eine Hypotension erst später zeigt. (2)

Das C-Reaktive Protein ist einer der meist verwendeten Parameter zur Diagnostik einer bestehenden Sepsis bei Neugeborenen, jedoch steigt das CRP erst 10-12 Stunden nach einer Infektion an. 24 bis 48 Stunden nach dem Beginn der Symptome ist die Sensitivität dieses Wertes erhöht, wodurch sich ein gutes Ansprechen auf eine Antibiotikatherapie nachweisen lässt. (3)

Ein Zusammenhang zwischen einer (Mikro-)Zirkulationsstörung, sowie eines Sauerstoffsättigungsproblems und einer Sepsis konnte bereits bei erwachsenen Patientinnen und Patienten durch Nanas S. et al. (4) nachgewiesen werden.

Diese Durchblutungs- und Oxygenierungsstörungen können durch die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) nicht-invasiv gemessen werden. Somit könnte eine beginnende Inflammation/Infektion bei Frühgeborenen durch eine frühzeitig erkannte Mikrozirkulationsstörung nach der Geburt erfasst werden. Diese Diagnostik ermöglicht einen früheren Therapiebeginn, der auch ein besseres Outcome für die betroffenen Neugeborenen mit einer beginnenden Sepsis zu Folge hätte.

Zusätzlich bietet die nicht-invasive NIRS-Messung eine Belastungsreduktion des Neugeborenen durch die Vermeidung invasiver und schmerzhafter Blutabnahmen zur Sepsis-Diagnostik.

Dadurch ergibt sich folgende Forschungsfrage für diese Studie:

„Ist die zerebrale und peripher muskuläre „fractional tissue oxygen extraction (FTOE)“, die durch eine NIRS-Messung erfasst wird, ein Marker einer beginnenden Inflammation/Infektion beim Neugeborenen?“

Die Forschungsfrage ist sowohl für Mädchen und Knaben gleichermaßen von Bedeutung, da eine bestehende Inflammation/Infektion bei einem Neugeborenen nach der Geburt so früh wie möglich erkannt und therapiert werden sollte.

1.1 Wachstum und Entwicklung

Die Schwangerschaft ist ein hochkomplexer Prozess, die ihren Beginn mit der Befruchtung der Eizelle durch ein Spermium nimmt. Durch eine anschließende Zellteilung entstehen totipotente Zellen, aus denen ein gesamter Organismus wachsen kann.

Am 5. bis 6. Tag nach der Befruchtung kommt es zur Einnistung in das Endometrium des Uterus. Nach einigen weiteren Differenzierungen bildet sich in der zweiten Schwangerschaftswoche eine zweiblättrige und in der dritten Schwangerschaftswoche eine dreiblättrige Keimscheibe. (5)

Sozusagen kommt es im ersten Schwangerschaftsmonat zu einer Furchung und Faltung des Keimblattes und im nächsten Monat zu einer morphologischen Änderung der Frucht.

Eine kraniokaudale und eine laterale Faltung des Keimes bzw. Embryos führt erstmals zu einem menschenähnlichen Körper. (6)

Auch die Anlage für die Plazenta, welche später zwei wichtige Aufgaben übernehmen wird, entsteht in der zweiten SSW. Sie gewährleistet für das heranwachsende Kind die Versorgung mit sowie den Abtransport von Sauerstoff, Wasser, Nährstoffen und Immunglobulin G. Außerdem übernimmt sie ab der 8. SSW die HCG Produktion, die zuvor vom Corpus Luteum durchgeführt wurde, um die Schwangerschaft aufrecht zu erhalten.(5)

Die drei Blätter der Keimscheibe werden in das Ektoderm, Mesoderm und Endoderm unterteilt. Jedes Blatt bildet später zugehörige Strukturen und Organe aus.(6)

Fünf bis acht Wochen nach der Befruchtung entwickeln sich die ersten Organanlagen, wie zum Beispiel der Gastrointestinaltrakt, die Lunge und die Nieren.

Ab dem 3. Monat bis zum Ende der Schwangerschaft bezeichnet man nun den Embryo als Fötus, da einige Organe bereits vorhanden sind.

In den nächsten Monaten nehmen auch die Bewegungen des Kindes zu und können bereits von der Mutter wahrgenommen werden.

Die 24. SSW ist klinisch besonders von großer Bedeutung, da es hier zu der Ausbildung von Alveolen in der Lunge des Fötus kommt. Dies ermöglicht dem Kind ab diesem Zeitpunkt einen Sauerstoffaustausch mit der Umgebung nach einer unerwarteten Frühgeburt. Ein erst später durch Pneumozyten Typ II produziertes Phospholipid, auch Surfactant genannt, erleichtert dann den Gasaustausch in den Lungenbläschen.(5)

Die Entwicklung der Lunge gehört zu den langsamsten Reifungen. Bereits früh bildet sich der Bronchialbaum aus, jedoch bilden sich die ersten Alveolen viel später. Es dauert bis zum 7. Schwangerschaftsmonat bis genug Alveolen und auch Surfactant-produzierende Pneumozyten Typ II vorhanden sind, sodass eine suffiziente Eigenatmung des Neugeborenen möglich wäre.(6)

Eine Geburt vor der 37. SSW wird als Frühgeburt bezeichnet und birgt ein zusätzliches erhöhtes Erkrankungs- bzw. Mortalitätsrisiko für das Neugeborene.

Gibt es jedoch keine Komplikationen während der Schwangerschaft, so sollte 40 Wochen nach der letzten Menstruation die Geburt eines reifgeborenen Kindes bevorstehen.(5)

1.2 Die Infektionsgefahr

Bei einer Infektion des Neugeborenen wird zwischen einer Sepsis – es kann ein Krankheitserreger nachgewiesen werden und es sind passende Symptome vorhanden -, einer systemischen Entzündungsreaktion – es gibt nur klinische Symptome ohne nachgewiesenen Erreger - und einer Lokal- oder Organinfektion unterschieden. Einer weitere Unterteilung erfolgt in Bezugnahme auf den Geburtstag des Kindes. Man spricht von einem „Early Onset“, wenn die Infektion innerhalb der ersten drei Lebenstage nach der Geburt auftritt. Dies kann bei einer Schwangerschaftskomplikation, wie einem vorzeitigen Blasensprung oder einer geburtshilflichen Komplikation, auftreten. Eine erst nach dem 3. Lebenstag aufgetretene Infektion wird als „Late Onset“ bezeichnet. Für die Hälfte der bestehenden Infektionen nach der Geburt ist ein vorzeitiger Blasensprung verantwortlich. Dadurch kommt es zu einer Aszension des Keimes aus der rektovaginalen Flora und schlussendlich zu einem Amnioninfektionssyndrom. Ein erhöhtes Risiko für eine Infektion besitzen Frühgeborene unter der 32. SSW.

Bei einer bakteriellen Infektion lassen sich frühe und späte Zeichen unterscheiden.

Die ersten Anzeichen einer beginnenden Infektion des Neugeborenen sind meist schwer zu deuten. Häufige Auffälligkeiten sind ein allgemein schlechtes Aussehen, Blässe oder einer verlängerten Rekapillarierungszeit, das auf eine schlechte Hautdurchblutung schließen lassen kann. Weiters können Atemprobleme wie Tachypnoe oder Dyspnoe bis hin zu Stöhnen und kurzzeitige Apnoen auftreten.

Im späteren Verlauf kann sich die Erkrankung durch einen Ikterus, eine Lebervergrößerung oder einer Thrombozytopenie präsentieren. Die Infektion kann letztlich bis zum Schockzustand führen, dessen Symptome Blutdruckabfall, ein gräulich-blasses Hautbild und eine Azidose sind.

1.3 Risikofaktoren für eine bakterielle Infektion

Die Risikofaktoren für eine neonatale Infektion und Sepsis können nach dem zeitlichen Auftreten der Infektion eingeteilt werden. (siehe auch 1.2 Die Infektionsgefahr).

Zu den **Early-Onset Risikofaktoren** gehören:

- Infektion der Mutter mit Gruppe B Streptokokken
- Chorioamnionitis
- Vorzeitiger Blasensprung (PROM)
- Eine Zeitspanne von mehr als 18 Stunden zwischen Blasensprung und Entbindung
- Frühgeburt mit einem Gestationsalter von weniger als 37 Wochen
- Mehrlingsschwangerschaften

Zu den **Late-Onset Risikofaktoren** gehören:

- Frühgeburt
- Beatmungsassoziierte Pneumonie
- Längerer Harndauerkathetergebrauch
- Geringes Geburtsgewicht
- Invasives Prozedere
- Längere Antibiotikagabe

Auch ein Harnwegsinfekt der Mutter während der Schwangerschaft oder ein Anstieg der Körpertemperatur der Mutter kurz vor der Geburt, zählen zu den Risikofaktoren für eine Infektion des Neugeborenen.(3,7)

1.4 Kardiovaskuläre Dysfunktion durch eine Infektion

Neugeborene zeigen meist keine oder nur geringe Anzeichen von kardiovaskulären oder hämodynamischen Änderungen in der frühen Phase einer Sepsis. Stattdessen weisen sie im frühen Schockzustand weiterhin einen normalen Blutdruck auf. Erst später kommt es zu einer Hypotension. (2)

Die Regulation von der Hämodynamik hängt genau genommen mit dem kardiovaskulären System zusammen. Dabei spielt auch die Mikrozirkulation im Körper und in den verschiedenen Organen eine wichtige Rolle. Der Blutstrom ist dabei vor allem vom vaskulären Tonus der Gefäße abhängig. Die Arterien und Arteriolen sind von feinen Muskeln umgeben, die sich kontrahieren und entspannen können und sich so auf den Flusswiderstand im Gefäß und auf den Blutdruck auswirken. (8)

Die mikrozirkulatorische Perfusion wird durch neuroendokrinen, parakrinen und mechanosensorischen Informationsaustausch reguliert. In gesunden Körpern ist dieses System gut balanciert, eine Sepsis kann in weiterer Folge zu einer Dysregulation führen. Dadurch kommt es dann zu einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion, einer heterogenen Perfusion von den Organen und einer arteriovenösen Shuntbildung.(8,9)

Durch diese Dysregulation entsteht bei der Sepsis auch die Hypoxie an vulnerablen Organen, wodurch wiederum das Sauerstoff-Extraktionsproblem in diesem Zustand erklärt werden würde.

Deswegen ist es auch nur schwer möglich, mit hämodynamischen und sauerstoffbezogenen Werten eine Aussage über die mikrozirkulatorische Dysfunktion zu treffen.(10)

Diese mikrozirkulatorische Dysfunktion in einer Sepsis soll in dieser Studie durch die NIRS-Messung erkannt und genutzt werden.

1.5 Zerebrale Oxygenierung und Hypoxie

Das sauerstoffgesättigte Blut wird über die Arteria carotis interna und die Arteria basilaris zu den Hirnarterien (Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri medi, Arteria cerebri posterior) transportiert, um das Gehirn mit Sauerstoff zu versorgen. Die Durchblutung des Gehirns wird durch die Kontraktionen der versorgenden und abführenden Gefäße, wie Arterien, Venen, und durch den Blutdruck beeinflusst. Der zerebrale Gefäßwiderstand wird über den Durchmesser der Arteriolen und Arterien und auch durch die Viskosität des Blutes bestimmt. Durch die glatte Muskulatur der Gefäße ist eine Veränderung des Gefäßdurchmessers und somit eine Autoregulation der Durchblutung möglich. Die Autoregulation sichert eine konstante Blutversorgung des Gehirns, trotz Blutdruckschwankungen, wie sie beispielsweise bei einer Lageänderung des Kopfes vorkommen können.(8,11)

Der zerebrale vaskuläre Widerstand wird grundsätzlich von vier Faktoren beeinflusst:

- Blutdruck
- Chemische Faktoren: pCO₂, pO₂
- Metabolische Faktoren
- Neurologische Faktoren

Die Hypoxie kann grob in drei Ursachen unterteilt werden:

- Eine hypoxische Hypoxie ist durch eine zu geringe Sauerstoffsättigung des Blutes verursacht. Dadurch kommt es trotz guter Durchblutung zu einer Sauerstoffunterversorgung des Gewebes bzw. des Gehirns.

- Bei einer anämischen Hypoxie kann die Sauerstoffversorgung des Gewebes durch eine zu geringe Anzahl an Erythrozyten oder durch einen zu niedrigen Hämoglobinwert nicht gewährleistet werden.
- Die Ursache einer ischämischen Hypoxie ist ein zu niedriger zerebraler Blutfluss, meist bedingt durch eine kardiale Störung. Über Autoregulation der Hirngefäße kann die Blutversorgung und somit auch die Sauerstoffversorgung, über lange Strecken im Gewebe erhalten bleiben.(12–14)

Eine Hypoxie ist eine der stärksten Vasodilatoren. Sie löst eine Steigerung des Membranpotentials durch Hyperpolarisierung der glatten Muskulatur der Gefäße aus.(11) Durch die Dilatation der Arterie kann der intravasale zerebrale Widerstand gesenkt werden, und so die Perfusion erhöht und das Sauerstoffangebot gesteigert werden. Wenn sich der arterielle Druck bereits im unteren Bereich befindet, kann trotz einer Hypoxie nur noch eine minimale arterielle Dilatation stattfinden.(11)

Auch ein zu hoher Kohlendioxidanteil im Blut (Hyperkapnie) hat eine dilatierende Wirkung auf die Hirnarterien. Im Gegensatz dazu zeigt eine Hypokapnie eine konstriktorische Wirkung. Eine Hypokapnie ermöglicht zusätzlich eine Erweiterung des autoregulatorischen Plateaus, um sich auf höhere Drücke einzustellen. Hingegen führt eine Hyperkapnie zu einer Verringerung des autoregulatorischen Druck-Plateaus. (11,15)

Anatomisch gesehen leisten die Leitungsarterien im Neugeborenen-Gehirn gegenüber dem Erwachsenen einen wichtigen Beitrag zum vaskulären Widerstand. Zusätzlich zeigen die präkapillaren Arterien (Aa) beim fetalen Kind noch sehr wenig bis keine Muskulatur in den Gefäßwänden, dass wiederum eine Wirkung auf die Autoregulation des Blutdruckes hätte. (11)

1.6 Der Blutkreislauf

1.6.1 Fetalen Blutkreislauf

Der Fötus erhält sein mit Sauerstoff gesättigtes Blut bis zur Geburt über die Plazenta. Von hier wird es über die Vena Umbilicalis in Richtung Nabel des Kindes transportiert. Dort angekommen umgeht das Blut zuerst den Leberkreislauf über den Ductus venosus Arantii und fließt dann weiter in den rechten Vorhof des Herzens. Hier vermischt es sich mit sauerstoffarmen Blut zu Mischblut. Durch die Einstromrichtung in den Vorhof wird ein

Großteil des sauerstoffreichen Blutes durch das Foramen ovale in den linken Vorhof gelenkt, wo es anschließend über den linken Ventrikel in den Aortenbogen mündet. Von dort verteilt es sich in den rechten Arm und in die beiden Karotiden, die schließlich zum Kopf führen.(6) Der Blutrückfluss des sauerstoffarmen Blutes aus diesen Gebieten sammelt sich in der Vena cava superior, die wiederum in den rechten Vorhof mündet. Jedoch führt diesmal der Stromfluss zum rechten Ventrikel und anschließend in die Pulmonalarterie. (5) Durch den Ductus arteriosus Botalli umgeht das sauerstoffarme Blut die Lunge und mündet in die absteigende Aorta. (16) Von dort fließt es über die Aorta descendes zur unteren Körperhälfte und kommt über die Arteria (A.) iliaca communis und A. iliaca interna schließlich zu A. umbilicalis, die das Blut für die Sauerstoffanreicherung zur Plazenta zurückführt. (5)

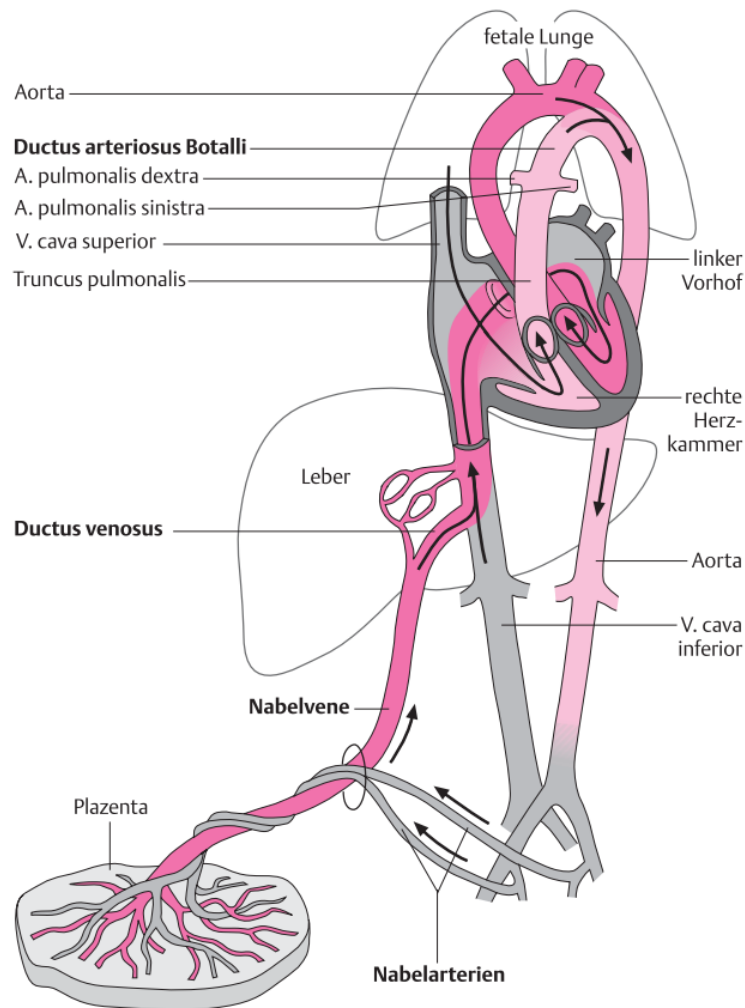


Abbildung 1: Fetalen Blutkreislauf (6)

1.6.2 Übergang und Änderung des Blutkreislaufes bei der Geburt

Die Vorbereitung des Fötus auf die Umgebungsänderung bei der Geburt von Intrauterin auf Extrauterin beginnt schon im letzten Trimester der Schwangerschaft. Ab diesem Zeitpunkt wird durch das zunehmende Wachstum der Nebenniere vermehrt Cortisol produziert und somit die Reifung von vielen Organen gesteigert. Dies bewirkt auch einige Veränderungen in der fetalen Lunge. (16)

Durch die Geburt verändert sich die Umgebung des Fötus schlagartig. Es kommt zu einer vermehrten Reizbelastung des Neugeborenen durch Temperaturänderung, milder Asphyxie, Licht und auch Lärm. All diese Reize bewirken eine Stimulation der ersten Atemzüge des Kindes.

Aufgrund der Ventilation sinkt auch der Gefäßwiderstand in der Lunge. Dies führt somit zu einer gesteigerten Durchblutung, wodurch sich der Blutfluss über den Ductus arteriosus Botalli zunehmend reduziert.

Auch der Widerstand in den Umbilikalarterien steigt zunehmend an und bewirkt so eine verminderte Durchblutung der Plazenta bis zur endgültigen Versorgungseinstellung. Der Ductus arteriosus Botalli reagiert sensitiver auf Sauerstoff und verschließt sich durch die gesteigerte Sauerstoffsättigung im Blut. Eine noch vorhandene Restblutmenge in der Plazenta kann, über die noch für kurze Zeit geöffnete Vena umbilicalis, zum Kind fließen. (17)

1.7 Erstversorgung nach der Geburt

Der Übergang von fetal zu neonatal bei einer Geburt (siehe 1.6.2) ist ein komplexer Vorgang. Die Belüftung der Lunge, die Aufnahme von Lungenflüssigkeit und die Beendigung der Plazentazirkulation bewirken diese Veränderung.

Der Großteil der Neugeborenen hat keine Schwierigkeiten bei der Geburt, ein kleiner Teil benötigt jedoch Unterstützung. Diese Hilfe kann von einer geringen Beatmungsunterstützung bis zu einer Wiederbelebung reichen.

Neugeborene mit einer intrapartalen Komplikation, wie z.B. ein Gestationsalter kleiner der 35. Schwangerschaftswoche, ein vaginaler Geburtsstillstand, eine mütterliche Infektion oder eine Mehrlingsschwangerschaften, sind häufig auf Unterstützung beim fetalen-neonatalen Übergang angewiesen. Zusätzlich weisen Kinder, die per Kaiserschnitt vor der 39. Schwangerschaftswoche geboren werden, ein erhöhtes Atemwegsrisiko auf.

Deswegen wird für medizinische Einrichtungen, in denen derartige Geburtsprobleme vermehrt auftreten, ein speziell geschultes Personal empfohlen, das über die Expertise in der Erstversorgung verfügt. Zudem soll mindestens eine Krankenhausmitarbeiterin/ein Krankenhausmitarbeiter Erfahrung in der endotrachealen Intubation bei Neugeborenen haben. Ein geschultes Notfallteam für kritische Neugeborene soll stets verfügbar und abrufbar sein.(18)

1.7.1 Die ersten Lebensminuten nach der Geburt

Erstversorgung

Von den jährlich 4 Millionen Neugeborenen in den Vereinigten Staaten benötigen allein 10 Prozent eine Unterstützung für die ersten selbstständigen Atemzüge. Ein Zehntel davon benötigt eine erweiterte Hilfe in den ersten Lebensminuten nach der Geburt. (19)

Um diese Hilfe auf höchstem medizinischem Niveau bereit stellen zu können, wird die Organisation eines Neonatologie-Teams empfohlen. (19)

Während dieser Erstversorgung sollten auch technische Hilfsmittel wie Stethoskop, Pulsoxymetrie, EKG, Sauerstoff oder CPAP zur Beurteilung und Versorgung des Neugeborenen verwendet werden.(18)

Vorbereitung und Material

Bei der Versorgung eines Neugeborenen ist meist kurz vor der Geburt noch Zeit, das benötigte Material auf Vollständigkeit und Funktionstüchtigkeit zu prüfen.

Zusätzlich muss der Versorgungsbereich des Kindes schon vor der Geburt vorbereitet und mit einem Heizstrahler angewärmt werden, da im Falle einer Neugeborenen-Wiederbelebung diese in einem warmen, gut beleuchteten Bereich und auf einer flachen Unterlage stattfinden sollte.

Die Materialausstattung umfasst bei der Neugeborenenversorgung ein Pulsoxymeter, einen Beatmungsbeutel mit Sauerstoffanschluss, einen Heizstrahler und einen Sauger.(18,20)

Nabelschnurklemmen

Eine verzögerte Nabelschnurklemmung von mindestens einer Minute nach der Geburt wird bei einer Erstversorgung des Neugeborenen empfohlen, es sei denn eine Wiederbelebung wäre notwendig.

Falls das Neugeborene weder atmet noch schreit, wird jedoch zu einer sofortigen Klemmung der Nabelschnur geraten, um schnellstmöglich mit den Wiederbelebungsmaßnahmen starten zu können.(18)

Temperatur

Neugeborene und Frühgeborene sollten stets vor einer Unterkühlung geschützt werden. Eine normale Raumtemperatur reicht für das nackte Kind bereits aus, um eine Hypothermie zu entwickeln.

Schon lange ist bekannt, dass es eine Verbindung zwischen Unterkühlung und einem Mortalitätsanstieg gibt.

Um die Körpertemperatur des Neugeborenen bei der Erstversorgung zwischen 36,5 bis 37,5°C zu halten, wird empfohlen, das Kind in einem beheizten Bereich zu versorgen, mit einem warmen Handtuch abzutrocknen und danach Kopf und Körper gut vor Wärmeverlust in einer Decke eingewickelt zu schützen.

Frühgeborene kleiner der 32. Schwangerschaftswoche sollten nicht abgetrocknet werden, sondern stattdessen mit dem gesamten Körper mit Ausnahme des Kopfes (dieser sollte mit

einer Mütze bedeckt werden) in einen Polyethylen-Sack gekleidet werden. Trotz der Gefahr der Hypothermie darf niemals eine Körpertemperatur von über 37,5°C überschritten werden.(18)

Erstbeurteilung des Neugeborenen

Der APGAR-Score wurde entwickelt, um eine Einstufung von Neugeborenen vornehmen zu können und so diese untereinander vergleichbarer zu machen. Er eignet sich jedoch auch gut für die Erstbeurteilung eines Kindes nach der Geburt, da die Atemfrequenz, die Herzfrequenz, der Grundtonus, das Aussehen und die Reflexe eine gute und schnelle Zustandsbewertung des Kindes liefern.

Bei der Atmung sollte auf die Suffizienz, die Symmetrie der Atemzüge und auf die Frequenz geachtet werden. Anormale Atemmuster, wie Keuchen oder Pressen, sollten sofort erkannt werden.

Die Herzfrequenz kann mittels eines Stethoskops oder einer Elektrokardiogramm (EKG) bestimmt werden. Das Pulstasten am Nabel des Kindes kann irreführend sein, und auch das Pulsoxymeter benötigt länger zur Herzfrequenz-Bestimmung als das EKG.

Bei der Beurteilung des Tonus sollte ein schlaffes Neugeborenes eine sofortige Atmungsunterstützung bekommen.

1.7.1.1 Ablauf der Erstbeurteilung

Durch die Kontrolle von Grundtonus, Herzfrequenz und Atmung kann das Neugeborene in eine von drei Gruppen eingeordnet werden:

1. Gute Atmung, guter Grundtonus, Herzfrequenz über 100/min

In diesem Fall kann die Nabelschnur bereits nach **einer** Minute geklemmt werden, da sich dieses Kind gut adaptiert. Es sollte getrocknet und warm in Handtücher eingepackt werden. Danach hat die Mutter die Möglichkeit, es an die Brust zu legen.

2. Nichtausreichende Atmung oder Apnoe, normaler oder reduzierter Grundtonus, Herzfrequenz unter 100/min

Auch dieses Neugeborene muss gut abgetrocknet und warm eingewickelt werden. Hier sollten zur Atmungsunterstützung Sauerstoff oder auch einzelne Ventilationen mit einer Maske verabreicht werden.

3. Nichtausreichende Atmung oder Apnoe, schlaffer Tonus, Herzfrequenz niedrig oder nicht feststellbar

Nach dem Abtrocknen und warmen einpacken des Kindes sollten sofort die Atemwege freigemacht werden, um das Neugeborene mit einer Maske beatmen zu können. Danach könnten eine Wiederbelebung mit abwechselnder Thoraxkompression und Beatmung (Verhältnis 3:1) sowie Medikamente notwendig sein.

Weist ein Neugeborenes eine erschwerte Atmung auf, kann diese mit einer CPAP-Beatmung unterstützt werden.(18,20)

1.7.2 Innerhalb der ersten Tage nach der Geburt

Ein gesundes Neugeborenes wird meist mit der Mutter gemeinsam in ein Zimmer stationär aufgenommen.

Jedoch benötigen manche Kinder eine zusätzlich medizinische Unterstützung und werden deswegen auf die Neonatal Intensive Care Unit (NICU) verlegt.

Die Gründe für die weitere medizinische Versorgung und die engmaschige Kontrolle der Vitalparameter nach der Geburt auf einer NICU können folgende sein:

- Frühgeburt
- Adaptationsprobleme oder Wiederbelebung nach der Geburt
- Zu geringes Geburtsgewicht
- Herzprobleme
- Infektionen
- Krankheiten, die eine medizinische Versorgung benötigen

Für die weitere Versorgung und hämodynamische und allgemeine Beurteilung des gesundheitlich beeinträchtigten Neugeborenen wird meist ein umfangreiches Monitoring in den ersten Lebenstagen verwendet.

Zu diesem Equipment gehören unter anderem folgende Geräte: (21)

- Offene Pflegeeinheit und/oder Intensivinkubator
- 6-Kanal-Monitoring
- Motorspritzen
- Beatmungsgeräte
- CPAP-Geräte

- Zusatzbeleuchtung für Eingriffe
- Sitzmöglichkeiten
- Gasmischer/O2-Blender
- Defibrillator
- Kaltlicht
- Handlabor für Natrium, Kalium, Calcium, Bilirubin, Blutgas, Hämatokrit, Laktat, Osmolarität, C-reaktives Protein und Blutzucker
- Phototherapielampen
- Transportinkubatoren
- Mobile Waage
- NO-Equipment mit NO-Messgerät
- Laminar Airflow
- Fahrbares Bettröntgen
- Sonographie
- Endoskopie
- Hämofiltration/Diafiltration
- Pulsoxymetrie
- Nahinfrarotspektroskopie
- Elektrokardiographie (EKG)

Besonders wichtig für diese Studie sind die Pulsoxymetrie, die Nahinfrarotspektroskopie, das EKG und die Bestimmung der Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Leukozyten).

1.7.3 NIRS (Nahinfrarotspektroskopie)

Besonders in den ersten Lebensstunden nach der Geburt benötigen Frühgeborene und auch Reifgeborene eine gute Überwachung. Teil dieses Monitoring ist auch die Pulsoxymetrie, die die periphere arterielle Sauerstoffsättigung im Blut misst. Jedoch ist auch die Oxygenierung des Gehirns von Interesse, um gegebenenfalls eine Sauerstoffunterversorgung zu verhindern. Mit Hilfe der NIRS, einer nicht-invasiven und kontinuierlichen Messmethode, kann die Sauerstoff-Gewebesättigung im Hirn bestimmt werden.(22–25)

Die Nahinfrarotspektroskopie arbeitet nicht-invasiv mit Licht im Nahinfrarotbereich.

Wenn ein Photon ein biologisches Gewebe durchdringen will, wird es meist durch Reflexion, Streuung oder Absorption daran gehindert. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass im Nahinfrarotbereich ein tieferes Eindringen in organisches Gewebe möglich ist.(22,26) Dieses Spektrum der NIRS liegt zwischen 700 bis 1300 Nanometer (nm). Bei Wellenlängen über 1300nm kommt es zur Absorption der Photonen vor allem durch Wasser. Unter 700nm, das der Obergrenze des vom Menschen wahrnehmbaren Lichtbereiches entspricht, kommt es zu einer starken Streuung des Lichts.(26)

Durch bestimmte Moleküle im Gewebe kann Licht mit einer ausgewählten Wellenlänge absorbiert werden. Diese Moleküle werden Chromophore oder Farbträger genannt. Teil dieser Gruppe sind unter anderem Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom (aa3), welche wiederum für die NIRS-Messung von großer Bedeutung sind. Jedes dieser Moleküle besitzt eine bestimmte Absorptionsfähigkeit für unterschiedliche Wellenlängen. Dadurch lassen sich die verschiedenen Farbträger voneinander unterscheiden. (22,26,27)

Des Weiteren weist oxygeniertes Hämoglobin eine maximale Absorptionsfähigkeit bei 920nm auf, wo hingegen desoxygeniertes Hämoglobin sein Maximum bei 760nm besitzt. Dadurch kann mit der NIRS auch auf die Sauerstoffkonzentration im Gewebe geschlossen werden. Die totale Hämoglobinkonzentration, die Summe von desoxygenierten und oxygenierten kann bei einer Wellenlänge von 820nm erfasst werden. (14,28)

Abbildung 2 zeigt den unterschiedlichen Verlauf der Absorptionsfähigkeit von Chromophoren im NIRS-Spektrum von oxygenierten Hämoglobin (HbO_2), desoxygenierten Hämoglobin (Hb) und Cytochrom aa3 (CtOx).(22)

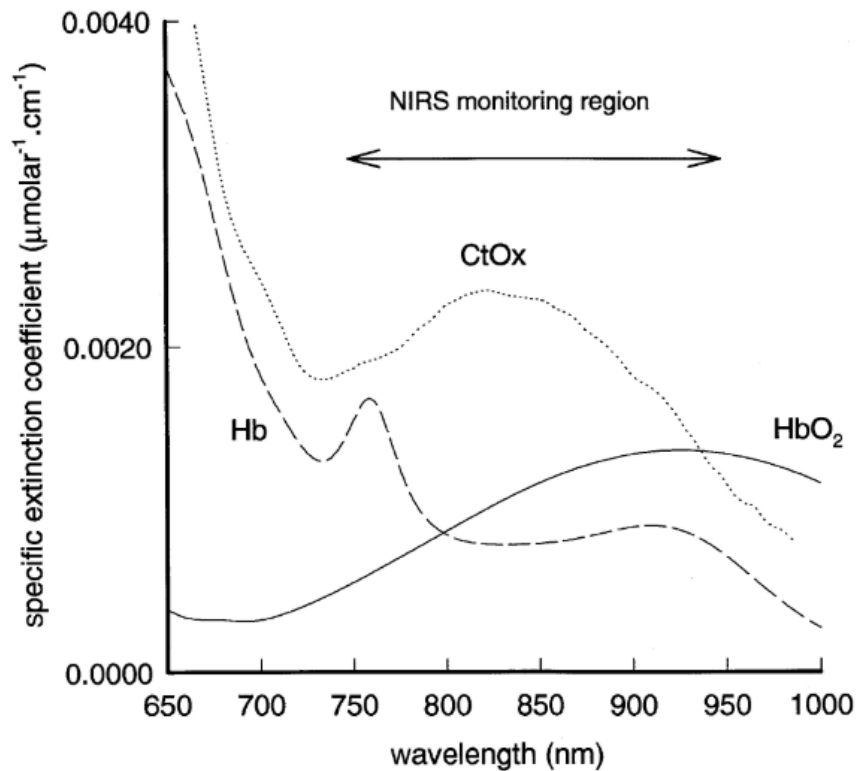


Abbildung 2: NIRS Spektrum und Absorptionsverlauf (22)

1.7.3.1 Beer-Lambert Gesetz

Wenn ein Lichtstrahl ein Medium von Farbträgern durchdringt, kommt es zur Absorption durch die Chromophore und damit zu einer Reduktion der Intensität des Lichtes. Das Beer-Lambert Gesetz stellt einen Zusammenhang zwischen der Absorption von Licht (A_l), der Intensität des einfallenden (I_0) und der Intensität des transmittierten (I_t) Lichtes, der Farbträgerkonzentration (c), der Dicke des zu überwindenden Körpers oder dem Optodenabstand (d), und des Extinktionskoeffizienten (ϵ) dar.

$$A_l = \log\left(\frac{I_0}{I_t}\right) = \epsilon * c * d$$

Diese Formel muss jedoch für NIRS noch zusätzlich modifiziert werden, da Photonen ein Gewebe nicht in einer geraden Linie durchstrahlen. Durch das Durchdringen vieler unterschiedlicher Gewebeschichten kommt es zur Absorption und zu einem variierenden Reflexionswinkel des Lichtes. Eine Platzierung des Lichtsender und des Empfängers in einer planen Ebene macht diese Berechnung zusätzlich noch komplexer.(28)

Die modifizierte Beer-Lambert-Formel berücksichtigt diese Faktoren durch die Ergänzung eines „differential pathlength factor“ (DPF), der die möglichen Strahlengänge summiert, und einer Korrekturkonstanten (G), die den Lichtverlust durch Streuung angibt.(22)

$$A = \varepsilon * c * d * DPF + G$$

Der DPF versucht den Abstand zwischen den Optoden sowie den effektiv zurückgelegten Weg von den Photonen in der Formel zu korrigieren. Messungen haben ergeben, dass sich dieser Faktor innerhalb einer Größe von 4 bis 6,5 bewegt. Somit ergibt sich ein 4 bis 6,5-mal so langer Optodenabstand als zurückgelegter Weg des Lichtes.(28)

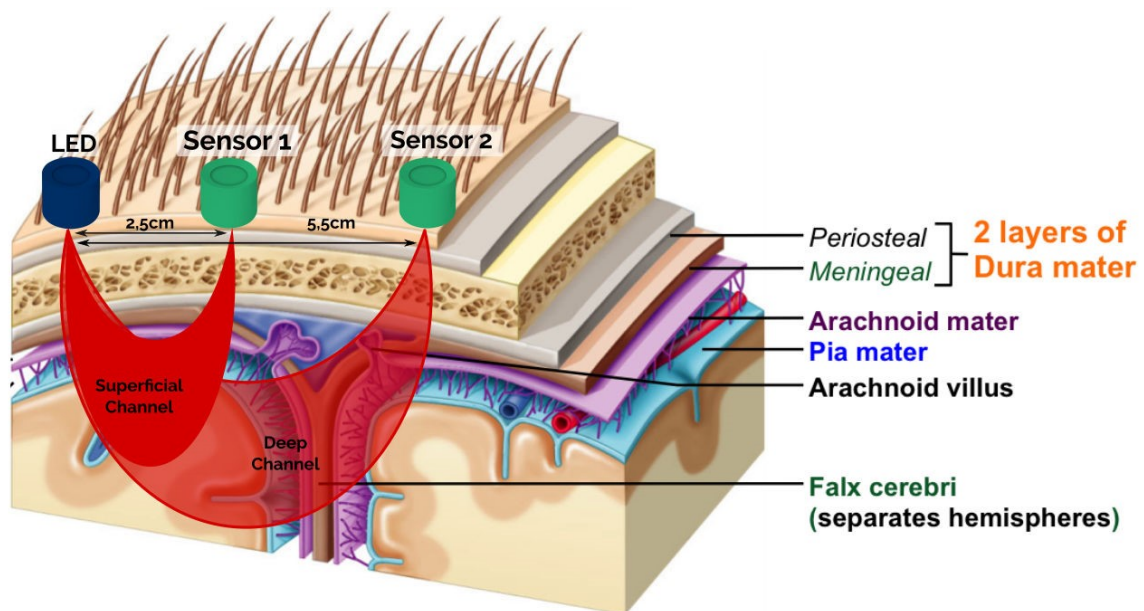


Abbildung 3: NIRS-Channels Depth (29)

1.7.3.2 Funktionsweise und Systeme der Nahinfrarotspektroskopie

Das Licht im Nahinfrarotbereich weist eine gute Durchgängigkeit durch den Schädelknochen, das Gehirn bis hin zu weichem Gewebe, wie Muskelmasse, auf. Diese Eigenschaft ermöglicht eine Messung der Sauerstoffsättigung im peripheren Muskelgewebe, und auch im zentralen Bereich, wie im Gehirn.(30)

Folgende NIRS Systeme werden unterschieden:

- **Continuous wave near-infrared spectroscopy devices**

Continuous wave NIRS ist eines der meist verwendeten Techniken im klinischen Alltag. Ein Laser im Gerät produziert Licht im Nahinfrarotbereich und sendet dieses durch Faseroptik-Kabel zum Kopf und so zum Gehirn. Das zurückkommende Lichtsignal wird durch einen Empfänger erfasst und der daraus resultierende Absorptions- und Streuverlust für jede ausgesendete Wellenlänge berechnet. Durch einen Berechnungsalgorithmus kann nun auf die Konzentrationsänderung der Chromophoren geschlossen werden.

Der Nachteil dieses Systems liegt daran, dass der zurückgelegte Weg des Lichtes (pathlength) unbekannt bleibt, und deshalb nur absolute Änderungen, die durch biochemische und hämodynamische Prozesse im Gewebe entstehen, in der Konzentration von den Farbträgern gemessen werden können. (27)

- **Time-resolved near-infrared spectroscopy devices**

Time-resolved NIRS misst die Zeit, die ein Pikosekunden-Impuls benötigt, um durch ein Gewebe zu wandern. Bei dieser Methode wird die Strecke des Lichtes (pathlength) erfasst, wodurch auch die absolute Konzentration der Chromophoren bestimmt werden kann.

Laser, die solche ultrakurzen Impulse produzieren können, sind bereits in Laboren vorhanden, jedoch für den klinischen Alltag durch ihren großen Platzbedarf und die hohen Kosten nicht einsetzbar.(22,27,28)

- **Phase-resolved spectroscopy**

Dieses System erfasst die Amplitude und die Änderung der Phasenverschiebung des zuvor ausgesendeten Lichtes bei einer definierten Frequenz. In der Theorie ist es möglich, durch die erfasste Änderung der Lichteigenschaften auf die absolute Konzentration von oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobin zu schließen, jedoch geht die Berechnung von einer gewissen Homogenität des Gewebes aus und so kann es zu ungenauen Ergebnissen kommen.(27)

- **Continuous wave spatially-resolved near-infrared spectroscopy**

Hier werden zwei oder mehrere Detektoren zum Empfangen des ausgesendeten Nahinfrarotlichtes verwendet. Durch die bereits bekannte Eindringtiefe der Photonen und einen festgelegten Optodenabstand kann eine absolute Ratio von oxygenierten zu desoxygenierten Hämoglobin erfasst werden. Bei einer Messung wird somit eine

Gewebesättigung angegeben. Im Falle der Aufzeichnung am Kopf kann dadurch ein zerebraler Gewebesättigungsindex („cerebral tissue oxygenation index“ oder „cTOI“) erfasst werden, der den Sättigungsdurchschnitt von Gewebe (Muskel bzw. Hirngewebe), arteriellem und venösem Blut angibt. Auch hier werden Schädelknochen, Fettgewebe und Hirnmasse durchleuchtet, jedoch kann mittels einer räumlichen Auflösung dies in der Messung erfasst werden, wodurch auch ein genaueres Ergebnis resultiert.(30,31)

1.7.4 Pulsoxymetrie: Entwicklung, Funktionsweise und Anwendung

Schon im frühen 20. Jahrhundert versuchte man, die arterielle Sauerstoffsättigung des Blutes zu messen, jedoch kam der Durchbruch erst einige Jahr später.

Takuo Aoyagi und sein Team schafften es 1974, das erste Pilotmodell eines Pulsoxymeters zu entwickeln. 1984 kam das erste käufliche Pulsoxymetermodell auf den Markt und verbreitete sich weltweit äußerst schnell. Heute ist die Pulsoxymetrie eines der wichtigsten Geräte im klinischen Alltag und kaum mehr weg zu denken. (32)

Bei der Pulsoxymetrie wird die arterielle Sauerstoffsättigung im Blut mittels Messung von absorbiertem Licht bestimmt. Die Stärke der Absorption im menschlichen Körper ist abhängig von vielen Faktoren, wie Knochen, arteriellem und venösem Blut, Haut und Gewebe.

Ein Pulsoxymeter verwendet meist zwei Wellenlängen im Nahinfrarotbereich. Bei einer Wellenlänge von 660nm kann die oxygenierte Hämoglobinkonzentration (O₂Hb) und bei 940nm die deoxygenierte Hämoglobinkonzentration (DHb) gemessen werden. Um das arterielle Blut vom venösen zu differenzieren, wird bei der Messung das pulsatile Absorptionssignal, das dem arteriellen Blutfluss im Gefäß und auch der Herzfrequenz entspricht, dargestellt.

Somit kann die totale Hämoglobinkonzentration (tHb) durch die Summe von oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobin berechnet werden und im nächsten Schritt die partielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) des Blutes bestimmt werden.(28,33)

$$tHb = O_2Hb + DHb$$

$$SpO_2 = \frac{O_2Hb}{tHb} * 100 [\%]$$

Der große Vorteil der Pulsoxymetrie ist die nicht-invasive und kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung. Durch die einfache Befestigung des Pulsoxymeters an einer exponierten Körperstelle, wie einer Hand, einem Finger, einem Zehen oder einem Ohr, kann schnell mit der Messung gestartet werden.

Bei der Neugeborenenversorgung wird empfohlen, die Pulsoxymetrie am rechten Arm zu platzieren, um die präduktale Sauerstoffsättigung zu erfassen. Ein Grund hierfür ist, dass durch Studien gezeigt werden konnte, dass die SpO₂ am rechten Arm (präduktal) signifikant höher ist als beim linken Arm (postduktal). Ein weiterer Grund für die Positionierung an der rechten Hand ist die Interpretation der Sauerstoffversorgung des Gehirns in den ersten Lebensminuten des Neugeborenen, da hier die präduktale Sättigung einen größeren Einfluss besitzt. (34)

1.7.5 Elektrokardiogramm

Die Herzfrequenz ist nach der Geburt einer der aussagekräftigsten Parameter, um den Zustand des Neugeborenen zu erfassen. Mithilfe eines Stethoskops kann der Herzspitzenstoß abgehört werden. Eine andere Methode, die Frequenz zu messen, ist die Elektrokardiographie (EKG). Auch das Pulsoxymeter kann den Puls des Neugeborenen erfassen, jedoch haben einige Studien gezeigt, dass das EKG um einiges schneller und zuverlässiger in den ersten Minuten nach der Geburt arbeitet. (18)

Auf der neonatologischen Intensivstation wird meist ein EKG mit drei Elektroden zur Überwachung der Herzfrequenz verwendet. Für eine Auswertung der Herzachse, des Herzrhythmus oder der Ableitungen wird jedoch ein 12-Kanal-EKG benötigt. (35)

1.7.6 Entzündungsparameter

1.7.6.1 C-reaktives Protein

Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckte man das C-reaktive Protein. Damals wurde es als Protein beschrieben, das nur in der akuten Phase einer Infektion und nicht im normalen Blut gefunden werden konnte. (36)

Mittlerweile sind bald 100 Jahre vergangen und noch immer ist es eines der wichtigsten Entzündungsparameter in der heutigen Medizin.

Trotz der Möglichkeit der CRP-Bestimmung ist die frühzeitige Bestätigung einer bakteriellen Infektion bei einem Neugeborenen noch immer eine große Herausforderung und erfordert meist zusätzlich zur Untersuchung des Kindes einen genauen Blick auf die Schwangerschaftsgeschichte und auf spezielle Risikofaktoren. Eine bakterielle Infektion bei einem Neugeborenen bzw. einem Frühgeborenen kann durch nicht eindeutig ausgeprägte

Symptome und Krankheitszeichen schnell zu einer generalisierten Sepsis führen. Bei einer unerkannten oder zu spät erkannten Sepsis kann dies rasch lebensbedrohlich für das Neugeborene werden.(7)

Antenatale Risikofaktoren, wie ein Infektionsnachweis von Streptokokken der Gruppe B im Urin, im Blut der Mutter oder ein vorzeitiger Blasensprung, sprechen bei einem positiven Befund für die Gefahr einer Neugeboreneninfektion.

Die vorgeburtliche Diagnostik - beispielsweise die Erfassung der Entzündungsparameter der Mutter (CRP, Leukozytenanzahl) - ist für eine bestehende Infektion des Fötus zurzeit noch nicht spezifisch genug.(7)

Bei der postnatalen Untersuchung des Neugeborenen ist das C-reaktive Protein ein wichtiger Entzündungsparameter. 12 bis 24 Stunden nach Infektionsbeginn zeigt sich eine Erhöhung des CRP im Blut und spricht somit für eine bestehende Infektion.

In dieser Diplomarbeit wurde eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins über 10mg/dl im Blut als eine Infektion definiert. (2,7)

1.7.6.2 Leukozyten

Die meisten Early-Onset-Sepsis zeigen sich bereits in den ersten 72 Stunden, jedoch kann es bis zu 6 Tage dauern.

Auch die Leukozyten sind ein Bestandteil des Infektionsrisikonachweises.

Es wurden in mehreren Studien Parameter bestimmt, die auf ein erhöhtes Risiko einer Infektion bei Neugeborenen hinweisen. Man fokussierte sich meist auf ein Blutlabor mit weißem Blutbild, Differentialblutbild, Akut Phase Protein (CRP) und die klinischen Symptome.(37)

Im Gegensatz zu einem Infektionsnachweis über eine Blutkultur ist die Bestimmung der Anzahl der weißen Blutzellen zeitlich viel schneller. Außerdem gilt eine Leukozytose, Leukopenie und Neutropenie mit einem erhöhten Verhältnis von unreifen zu totalen Neutrophilen als verlässlicher Nachweis einer bestehenden Neugeboreneninfektion.(7)

Der Normbereich der Leukozyten für einen Infektionsausschluss wird oft unterschiedlich angegeben, jedoch liegt dieser meist zwischen ≥ 6.000 und ≤ 30.000 Zellen.(37,38)

1.7.7 Fractional tissue oxygen extraction

Die „fractional tissue oxygen extraction“ (FTOE) konnte durch mathematische Umformulierung aus der „fractional oxygen extraction“ (FOE) gebildet werden. Für die Berechnung der FOE wird das Verhältnis von Sauerstoffkonsum des Gewebes zu Sauerstoffangebot gebildet.

$$FOE = \frac{\text{Sauerstoffkonsum}}{\text{Sauerstoffangebot}} = \dots = \frac{SpO_2 - SvO_2}{SpO_2}$$

Es konnte auch gezeigt werden, dass der „tissue oxygenation index“ (TOI: NIRO 300, Hamamatsu) oder regional tissue oxygen saturation (rSO₂; INVOS 5100, Medtronic) mit der venösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) gut korreliert. Durch den Vorteil, dass die TOI durch das NIRS-Monitoring kontinuierlich erfasst werden kann, wurde die SvO₂ in der FOE-Formel durch die „tissue oxygen extraction“ ersetzt.

$$FTOE = \frac{\text{Sauerstoffkonsum des Gewebes}}{\text{Sauerstoffangebot}} = \frac{SpO_2 - TOI(od. rSO_2)}{SpO_2}$$

Für die Berechnung der **zerebralen FTOE (cFTOE)** sind nun die arterielle Sauerstoffsättigung und die zerebrale Gewebesättigung (cTOI, crSO₂) notwendig.

Bei der **peripheren FTOE (pFTOE)** wird statt der zerebralen TOI die periphere Gewebesättigung (pTOI, prSO₂) verwendet.(14,39)

1.7.8 FTOE Ratio

Die FTOE Ratio entspricht dem Verhältnis aus der cFTOE und der pFTOE.

Grossauer, et al. (40) zeigte bereits einen signifikanten Unterschied zwischen cTOI und pTOI.

Außerdem schlug sie die Einführung der cTOI zu pTOI Ratio vor, die bei simultaner Messung von zerebraler und peripherer TOI eine frühzeitige Zirkulationsstörung entdecken könnte.(40)

$$TOI \text{ Ratio} = cTOI / pTOI$$

Diese Verhältnisbildung kann wiederum auch auf die rSO₂ angewandt werden.

$$rSO_2 \text{ Ratio} = crSO_2 / prSO_2$$

Durch den Vergleich der beiden unterschiedlichen Gewebesättigungen (cTOI, pTOI bzw. crSO₂, prSO₂) unter Berücksichtigung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO₂), die das aktuelle Sauerstoffangebot im Gewebe wieder spiegelt, könnte eine Mikrozirkulationsstörung noch deutlicher dargestellt werden.

$$FTOE\ Ratio = cFTOE / pFTOE$$

Durch die Auflösung der Formel wird sichtbar, dass die Gegenüberstellung der beiden FTOE Werte, eigentlich das Verhältnis des Sauerstoffkonsums von zerebralen zu peripherem Gewebe repräsentieren.

$$FTOE\ Ratio = \frac{\frac{SpO_2 - cTOI\ (od\ crSO_2)}{SpO_2}}{\frac{SpO_2 - pTOI\ (od\ prSO_2)}{SpO_2}} = \frac{SpO_2 - cTOI\ (od\ crSO_2)}{SpO_2 - pTOI\ (od\ prSO_2)}$$

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte über PubMed. (41)

2.2 Zielsetzung

Zielsetzung ist es, den Verlauf der „fractional tissue oxygen extraction ratio“ - kurz genannt „FTOE Ratio“ - der Neugeborenen in den ersten 24 Stunden nach der Geburt zu berechnen (Berechnung siehe 1.7.8). Zusätzlich sollen die Frühgeborenen auf eine bestehende Infektion kontrolliert und so in zwei Gruppen (positive Infektionszeichen und negative Infektionszeichen) unterteilt werden. So kann schließlich ein Vergleich der FTOE Ratio (Hauptzielgröße) zwischen der Gruppe mit und jener ohne Infektion durchgeführt werden.

FTOE Ratio → Hauptzielgröße

Zusätzlich soll eine Gegenüberstellung jener Werte stattfinden, die für die Berechnung der Hauptzielgröße notwendig sind.

- **Zerebrale FTOE**
- **Periphere FTOE**

- **Zerebrale TOI/rSO₂**
- **Periphere TOI/rSO₂**
- **SpO₂**

2.2.1 Nullhypothese

Die FTOE Ratio ist ein neugebildeter Wert, der sich aus dem Verhältnis der cFTOE zu der pFTOE bildet. Die FTOE Ratio unterscheidet sich in den ersten 24 Stunden zwischen Neugeborenen mit Infektion/Inflammation und Neugeborenen ohne Infektion/Inflammation.

2.2.2 Studiendesgin

Es handelt sich hier um eine Beobachtungsstudie von sekundären Outcome-Parametern, die zuvor bei prospektiven Studien erhoben wurden.

Als Studiendesgin wurde eine retrospektive single-center Studie durchgeführt, bei der das verwendete PatientInnenkollektiv aus der AHIP Studie (42) und der „Binder-Heschl“ (43) stammt und an der Abteilung für Neonatologie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz erfasst wurde.

Das Ethikvotum (EK-Nummer 23-402 ex 10/11 (43) & EK-Nummer 25-237 ex 12/13 (42)) wurde bereits am LKH Graz für beide Datensätze beantragt und bestätigt.

2.2.3 PatientInnenkollektiv

Das PatientInnenkollektiv bildet sich aus Frühgeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren sind. Durch die Einwilligung der Eltern konnte nach der Geburt eine 24-stündige Messung an den Neugeborenen durchgeführt werden.

Die Daten wurden in der AHIP-Studie (42) von Oktober 2013 bis Dezember 2016 und in Binder-Heschl (43) von September 2011 bis Juni 2013 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Graz gesammelt.

2.2.4 Gruppeneinteilung

Es werden zwei Gruppen gebildet, die sich an Hand von Entzündungsparametern einteilen lassen.

Die angewandten Grenzwerte für ein positives Infektionszeichen bei einem Neugeborenen werden aus dem Klinikalltag abgeleitet.

Die Frühgeborenen trennen sich in folgende Gruppen auf:

1. Gruppe $\hat{=}$ positive Infektionszeichen

- CRP-Wert > 10 mg/l und/oder Leukozyten > 34.000 Zellen/ μ l(44)(7)

- Bestätigte Infektion durch eine Blutkultur

2. Gruppe \triangleq negative Infektionszeichen

- keine Infektionszeichen

Für eine bessere Vergleichbarkeit werden in einem zweiten Schritt jeweils ein Neugeborenes der 1. Gruppe mit drei Neugeborenen der 2. Gruppe gegenübergestellt und sozusagen gematcht.

Matching Kriterien für alle Neugeborenen (NIRO 300, INVOS 5100):

Die Frühgeborenen müssen folgende Kriterien untereinander im Vergleich erfüllen:

Der Unterschied im Geburtsgewicht darf maximal $\pm 100\text{g}$ betragen und die Differenz des Gestationsalters darf maximal ± 1 Woche umfassen.

Matching Kriterien für alle Neugeborenen (NIRO 300):

Die Frühgeborenen müssen folgende Kriterien untereinander im Vergleich erfüllen:

Der Unterschied im Geburtsgewicht darf maximal $\pm 150\text{g}$ betragen und die Differenz des Gestationsalters darf maximal $\pm 1,5$ Woche umfassen.

2.3 Erfassung und Berechnung der Parameter

Die Versorgung des Frühgeborenen wurde standardmäßig laut den aktuell empfohlenen Guidelines des „European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation“ durchgeführt.(18,45)

Noch kurz vor Beginn der Erstversorgung wurde das verwendete Material auf seine Funktion überprüft.

Nach der Geburt wurde das Frühgeborene zum Erstversorgungstisch gebracht, abgetrocknet und die Zeit der Geburt wurde notiert bzw. die Zeitmessung gestartet.(18)

Die Anbringung des Pulsoxymeters und des Elektrokardiogramms (EKG) erfolgte nach der ersten Zustandsevaluierung des Neugeborenen.

Erst später wurde ein Blutdruck- und ein Temperatur-Monitoring durchgeführt.

Die Anbringung der NIRS-Sensoren (NIRO 300, INVOS 5100) sollte so früh wie möglich geschehen, jedoch spätestens sechs Stunden nach der Geburt des Frühgeborenen.(42,43)

Das Geburtsgewicht und die Kindesmaße wurden nach der Erstversorgung des Neugeborenen erhoben.

Die Erhebung der Entzündungswerte (CRP, Leukozyten) erfolgte mit einer Blutabnahme, die aus einer standardmäßigen Kontrolluntersuchung stammt. Dabei wurde immer darauf geachtet, dass das frühgeborene Kind möglichst wenig körperlich belastet wurde.(43)

Die gemessenen Werte können in zwei Gruppen unterteilt werden, einerseits jene die stichprobenartig und andererseits jene die stündlich erfasst wurden.

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert und mittels Microsoft Excel in einer Tabelle dokumentiert.

Für die stündliche Auswertung der kontinuierlich gemessenen Werte (cTOI, pTOI, crSO₂, prSO₂, SpO₂) wurde für jede Stunde der Mittelwert errechnet.(43) Die Intervallwerte fassen immer die jeweiligen drei beobachteten Stunden zu einem Mittelwert zusammen.

2.3.1 Stündlich erfasste Werte

Die stündlich erhobenen Werte wurden mittels NIRS-Messung und Pulsoxymetrie bestimmt. Da die Messungen mehrere hunderte Werte stündlich dokumentierte, wurde für eine bessere Übersicht für jede Stunde ein Mittelwert jeder Messgröße bestimmt.

2.3.1.1 NIRS

Die NIRS-Messung wurde mit dem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan) oder mit dem Invos 5100™ Cerebral/Somatic Oximeter Monitor (Covidien, Dublin, Irland) vorgenommen.(42,43)

Die Platzierung des zerebralen Sensors für die NIRS-Messung wurde in der AHIP-Studie (42) auf der linken Stirn (NIRO 300) und bei Binder-Heschl et al. (43) auf der rechten Stirn (INVOS 5100) durchgeführt. Durch diese Messung konnte die zerebrale Gewebesättigung mit dem NIRO 300 (cTOI) und mit dem INVOS 51000 (crSO₂) bestimmt werden.

Die Positionierung der peripheren Sensoren wurde am rechten Unterarm der Frühgeborenen gewählt. Diese zeichneten so die periphere Gewebesättigung (pTOI, prSO₂) des Kindes auf. Um Hautirritationen zu vermeiden wurden die Sensoren alle 6 bis 8 Stunden neu platziert. Die zerebrale und periphere Messung erfolgte mehrmals pro Sekunde und so wurde für die Übersichtlichkeit ein stündlicher Mittelwert der cTOI (bzw. crSO₂) und der pTOI (bzw. prSO₂) dokumentiert.

Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass die gemessenen Werte von NIRO 300 (cTOI, pTOI) sich signifikant von INVOS 5100 (crSO₂, prSO₂) unterscheiden.(46) Deswegen sollte eine getrennte Auswertung angestrebt werden, solange es die Daten beider Studien zulassen. Dieser Unterschied hätte jedoch keine Auswirkung auf das Ergebnis der FTOE Ratio.

2.3.1.2 Pulsoxymetrie

Für die Messung der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO₂) wurde der IntelliVue MP50 Monitor (Philips, Netherland) verwendet. Um den Wert der prädiktalen Sauerstoffsättigung zu erhalten, wurde der Sensor an der rechten Hand befestigt. Zusätzlich konnte mit der Pulsoxymetrie die Herzfrequenz bestimmt werden.(42,43)

2.3.1.3 Blutdruckmessung

Eine Blutdruckmessung konnte ebenfalls mit dem IntelliVue MP50 Monitor (Philips, Netherland) durchgeführt werden. Eine invasive Messung wurde bei bereits vorhandenem arteriellen Zugang verwendet, ansonsten wurde eine halbstündliche nicht-invasive Blutdruckbestimmung mit einer Druckmanschette am linken Oberarm des Neugeborenen gewählt.(42)

2.3.2 Einmalig bestimmte Werte

2.3.2.1 Gestationsalter

Der genaue errechnete Entbindungstermin wird in Österreich durch die verpflichtende Vorsorgeuntersuchung in der Schwangerschaft bestimmt und anschließend im Mutterkindpass vermerkt. Die Differenz des bekannten und des zuvor errechneten Geburtsdatums lässt auf das Gestationsalter des Frühgeborenen schließen.

2.3.2.2 Geburtsgewicht

Nach der Erstversorgung des Neugeborenen findet routinemäßige die Gewichtsbestimmung statt. Das gewogene Kindesgewicht wird in Gramm angegeben.

2.3.2.3 Infektionsbestimmung

Um eine minimale Belastung des Neugeborenen zu gewährleisten, wurde die Blutabnahme für die Infektionsbestimmung nur bei einer standardmäßigen Versorgung vorgenommen. Dadurch ließen sich die Entzündungsparameter in den meisten Fällen zweimal bestimmen. Der Fokus bei der Interpretierung des Laborergebnisses lag dabei auf dem CRP-Wert und der Leukozytenzahl.

Eine Erhöhung über nur einen Grenzwert (CRP >10 mg/l, Leukozytenzahl >34.000/ μ l) in nur einer Messung, war ausreichend für die Inkludierung in die 2. Gruppe mit positiven Infektionszeichen.(42,43,47)

Zusätzlich konnte auch mittels Blutkulturen eine Infektion der Frühgeborenen nachgewiesen werden.(42)

2.3.3 Berechnung der Neben- und Hauptzielgrößen

Die Berechnung der Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen erfolgte mit Microsoft Excel in folgender Reihenfolge. Hierzu wurden die bereits bestehenden Stundenmittelwerte von den ersten 24 Lebensstunden von cTOI (bzw. crSO₂), pTOI (bzw. prSO₂), und SpO₂ aus den vorhanden Datenbanken von Pichler, et al. (42) und Binder-Heschl, et al. (43) in eine gemeinsame Datenbank übertragen.

Anschließend erfolgte die Berechnung von cFTOE, pFTOE und der FTOE Ratio für jede Stunde. Im nächsten Schritt wurden die Standardabweichungen von den zuvor erfassten Werten bestimmt.

Das Ergebnis wurde dann als gesamter Mittelwert über jede Stunde bzw. jedes Intervall \pm Standardabweichung angegeben.

1. Übertragung der stündlichen Mittelwerte von cTOI (bzw. crSO₂), pTOI (bzw. prSO₂), und SpO₂
2. Berechnung der cFTOE, pFTOE
3. Berechnung der FTOE Ratio
4. Bestimmung der Mittelwerte und der Standardabweichungen
5. Berechnung der Mittelwerte (cTOI bzw. crSO₂, pTOI bzw. prSO₂, SpO₂, cFTOE, pFTOE, FTOE Ratio) für jedes dreistündige Intervall.

Zuerst wurde der stündliche Durchschnitt aus dem arithmetischen Mittel berechnet, um anschließend den Mittelwert für jedes Intervall von je drei benachbarten Stunden zu berechnen:

1. Intervall: 1. - 3. Stunde
2. Intervall: 4. – 6. Stunde
3. Intervall: 7. – 9. Stunde
4. Intervall: 10. – 12. Stunde
5. Intervall: 13. – 15. Stunde
6. Intervall: 16. – 18. Stunde
7. Intervall: 19. – 21. Stunde
8. Intervall: 22. – 24. Stunde

6. Gruppeneinteilung durch die erfassten Infektionsparameter
7. Vergleich der beiden Gruppen mit Mittelwerten \pm Standardabweichung und Darstellung in Liniendiagrammen mit Datenpunkten

2.3.3.1 Qualitätskriterien

Um Artefakte und Messfehler aus den Daten zu filtern, wurden folgende Qualitätskriterien für die Berechnung jedes Frühgeborenen getroffen:

1. Werte der FTOE Ratio, die größer oder kleiner der 3. Standardabweichung sind, wurden gelöscht.
2. Negative Werte bei Ergebnissen (cFTOE, pFTOE, FTOE Ratio) wurden gelöscht(43)
3. Wenn Werte fehlten, wurde kein Ergebnis berechnet.
4. Ergebnisse (cFTOE, pFTOE, FTOE Ratio) die kleiner als „0,001“ sind, werden auf „0“ abgerundet, um die Verfälschung der Statistik durch zu große Wert nach einer Division zu verhindern.

2.3.3.2 Berechnung cFTOE und pFTOE

Für die Berechnung der zerebralen fractional tissue oxygen extraction (cFTOE) in einer bestimmten Stunde (h) wird der aktuelle cTOI bzw. crSO₂ und die SpO₂ benötigt.

Die Berechnung der peripheren fractional tissue oxygen extraction (pFTOE) unterscheidet sich nur durch den Austausch der Variable cTOI (bzw. crSO₂) mit pTOI (bzw. prSO₂).

Die Formeln lauten:

$$cFTOE_h = \frac{(SpO_{2h} - cTOI/crSO_{2h})}{SpO_{2h}}$$

$$pFTOE_h = \frac{(SpO_{2h} - pTOI/crSO_{2h})}{SpO_{2h}}$$

2.3.3.3 FTOE Ratio

Die FTOE Ratio repräsentiert das Verhältnis der zerebralen FTOE zu der peripheren FTOE in einer bestimmten Stunde (h).

Die Formel lautet:

$$FTOE Ratio_h = \frac{cFTOE_h}{pFTOE_h}$$

2.3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 25 (Armonk, New York, USA). Die Prüfung auf Normalverteilung (NV) erfolgt durch den Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei einer vorhandenen Normalverteilung wurde im nächsten Schritt der Levene-Test für Varianzgleichheit beurteilt. Bei einer Signifikanz von über 0,25 wurde der T-Test (T-Test) angewandt, unter dieser Grenze wurde der Welch-Test verwendet.

Im Falle keiner Normalverteilung wurden der Mann-Whitney-U-Test (MW U-Test) und ebenfalls der T-Test/Welch-Test berechnet, da dieser trotz Verletzung der Normalverteilungsannahme relativ robust ist.(48,49)

In der Berechnung der gematchten Datensätze wurde angenommen, dass die Daten verbunden bzw. gepaart sind. Dadurch wurde bei einer vorhandenen Normalverteilung der „2 Gruppen gepaarte T-Test“ verwendet. Bei einer nicht-parametrischen Verteilung in den gematchten Daten wurde der „Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test“ angewendet.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ angenommen.

Diese Auswertung bezieht sich auf die Hauptzielgröße (FTOE Ratio), alle Nebenzielgrößen (cFTOE, pFTOE, cTOI bzw. crSO₂, pTOI bzw. prSO₂, SpO₂) wurden mittels des T-Test/Welch-Test ausgewertet.

3 Ergebnisse – Resultate

In dieser Diplomarbeit wurde mit einer Fallzahl von 155 Frühgeborenen (<37 SSW) gestartet.

Die Daten für diese Studie stammen aus der AHIP-Studie (42) von Oktober 2013 bis Dezember 2016 (gemessen mit NIRO 300) und aus der Binder-Heschl, et al. (43) von September 2011 bis Juni 2013 (gemessen mit INVOS 5100) und wurden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Graz gesammelt.

3.1 Verlauf der Gruppeneinteilung

Unter den Frühgeborenen befanden sich 13 mit positiven Infektionszeichen und 131 mit negativen Infektionszeichen (Definition siehe 2.2.4 Gruppeneinteilung).

Elf Neugeborene mussten aufgrund von fehlenden Messdaten von Beginn an ausgeschlossen werden.

Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Gruppeneinteilung und des Matching.

3.1.1 Alle Neugeborene (NIRO 300, INVOS 5100)

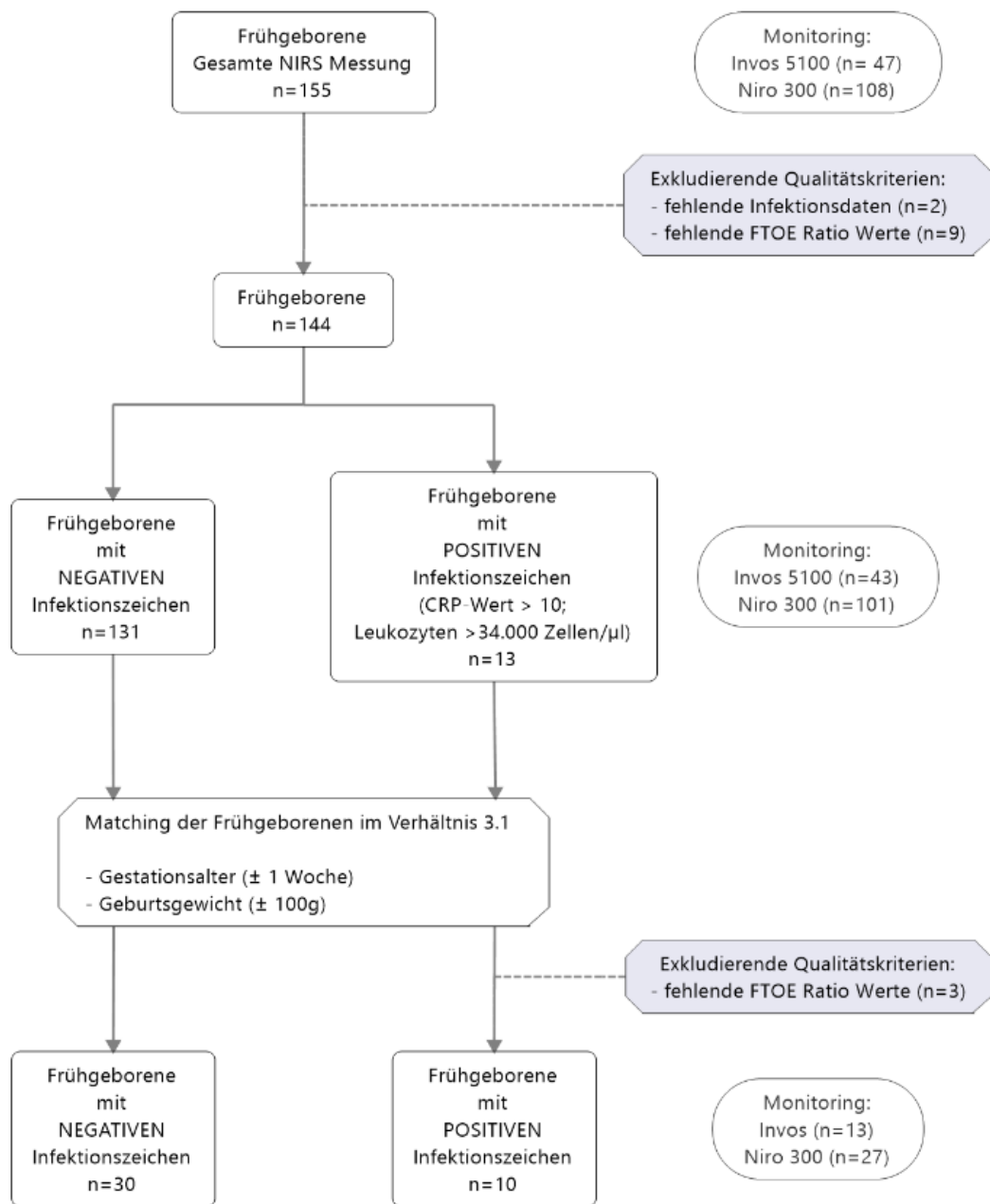


Abbildung 4: Gruppeneinteilung – Alle Neugeborene (NIRO 300, INVOS 5100)

3.1.2 Alle Neugeborene (NIRO 300)

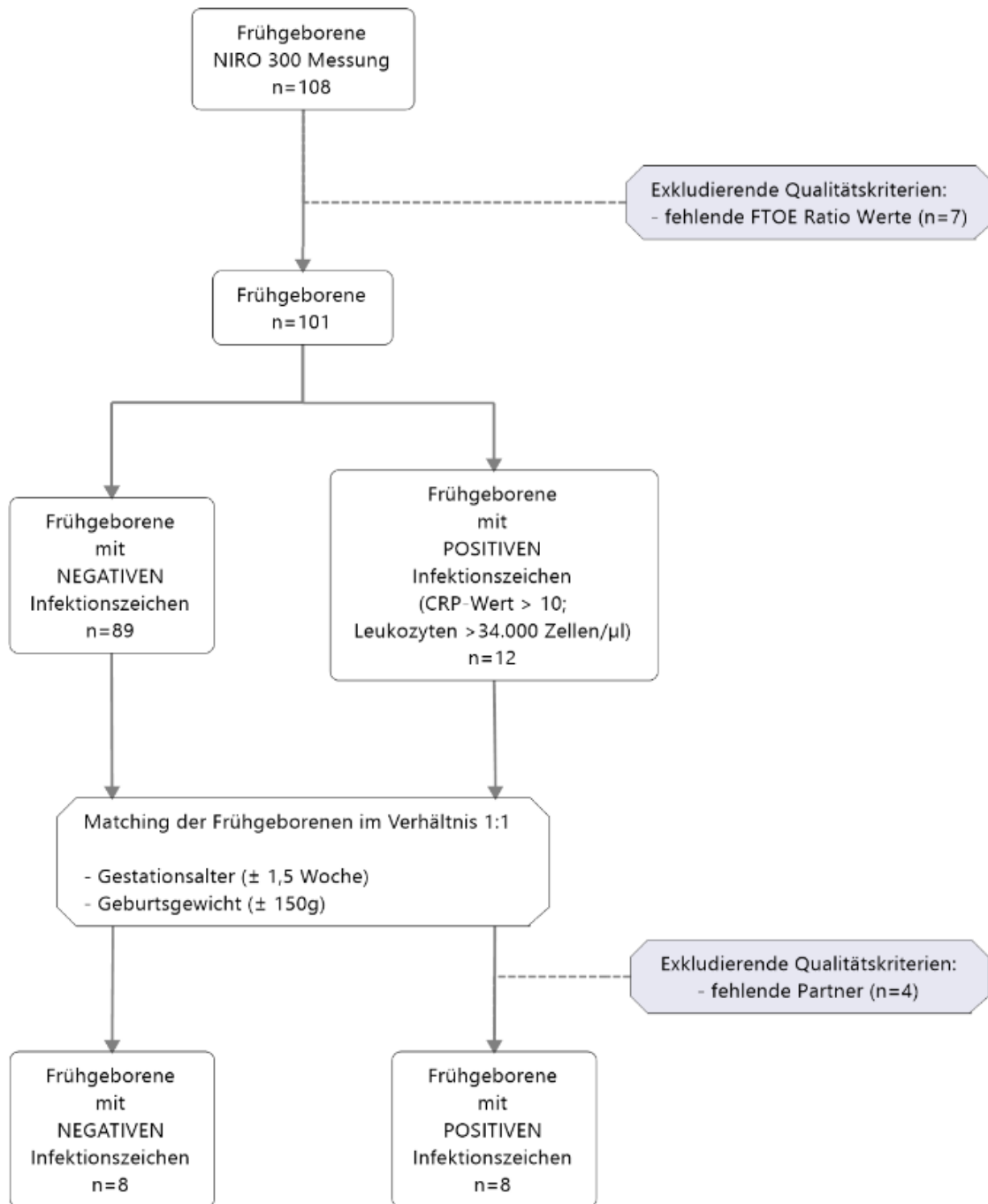


Abbildung 5: Gruppeneinteilung – Alle Neugeborene (NIRO 300)

3.2 Demographische Daten

Alle Neugeborene (NIRO 300, INVOS 5100)			n = 144
	positive Infektionszeichen n = 13	negative Infektionszeichen n = 131	p Wert
Alter [GA]	31,1 ± 3,1	33,2 ± 1,6	0,039
Gewicht [g]	1657 ± 664	1914 ± 469	0,195
Geschlecht (M/W)	7 / 6	63 / 68	-
NIRO 300 / INVOS 5100	12 / 1	89 / 42	-
1. CRP-Wert	15,1 ± 37,2		
Leukozyten	14594 ± 8563	14267 ± 6552	0,794
2. CRP-Wert	15,8 ± 26,6		
Leukozyten	12929 ± 4150	12287 ± 5849	0,881
APGAR 1min	7,69 ± 1,03	7,82 ± 1,36	0,693
APGAR 5min	8,46 ± 0,88	8,92 ± 0,98	0,098
APGAR 10min	9,15 ± 0,55	9,39 ± 0,66	0,172
pH-Wert Nabel art.	7,29 ± 0,06	7,29 ± 0,06	0,965

Tabelle 1: Demographische Daten; Alle Neugeborene (NIRO 300, INVOS 5100)

In den Laborwerten zeigten 13 Kinder Zeichen einer Infektion und 131 keine.

Das Alter weist einen signifikanten Unterschied auf. Eine statistische Auswertung war für den CRP-Wert in der Gruppe für „negative Infektionszeichen“ nicht sinnvoll, da meist nur ein Wert kleiner „<0,6“ (51-mal in 1. Messung, 57-mal in 2. Messung) und oft kein Wert (47-mal in 1. Messung, 15-mal in 2. Messung) angegeben war.

Neugeborene gematcht 1:3 (NIRO 300, INVOS 5100)			n = 40
	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	p Wert
Alter [GA]	32,3 ± 2,4	32,7 ± 2,1	0,676
Gewicht [g]	1898 ± 549	1895 ± 525	0,987
Geschlecht (M/W)	5 / 5	14 / 16	-
NIRO 300 / INVOS 5100	9 / 1	18 / 12	-
1. CRP-Wert	3,2 ± 2,9		
Leukozyten	15951 ± 9155	15187 ± 6811	0,843
2. CRP-Wert	6,6 ± 6,1		
Leukozyten	13796 ± 4472	11909 ± 6201	0,350
APGAR 1min	7,70 ± 0,95	7,77 ± 1,25	0,861
APGAR 5min	8,40 ± 0,97	8,87 ± 1,17	0,226
APGAR 10min	9,20 ± 0,63	9,30 ± 0,79	0,690
pH-Wert Nabel art.	7,30 ± 0,06	7,30 ± 0,05	0,935

Tabelle 2: Demographische Daten; Neugeborene gematcht (NIRO 300, INVOS 5100)

Beim Matching mussten drei Frühgeborene aus der Gruppe „positive Infektionszeichen“ entfernt werden, da es keine möglichen Neugeborenen aus der Gruppe „negative Infektionszeichen“ mit den benötigten Matching-Kriterien (siehe 2.2.4 Gruppeneinteilung)

gab. So wurde ein Verhältnis von 10 Frühgeborenen mit positiven Infektionszeichen zu 30 mit negativen Infektionszeichen gebildet (Abbildung 4).

Alle Neugeborene (NIRO 300)			n = 101
	positive Infektionszeichen n = 12	negative Infektionszeichen n = 89	p Wert
Alter [GA]	31,2 ± 3,2	32,9 ± 1,7	0,090
Gewicht [g]	1688 ± 683	1864 ± 470	0,404
Geschlecht (M/W)	6 / 6	45 / 44	-
1. CRP-Wert	23,1 ± 44,3		
Leukozyten	15807 ± 9443	13920 ± 6484	0,454
2. CRP-Wert	18,1 ± 27,6		
Leukozyten	14640 ± 7305	12744 ± 5215	0,336
APGAR 1min	7,67 ± 1,07	8,02 ± 0,95	0,294
APGAR 5min	8,5 ± 0,9	8,96 ± 0,88	0,123
APGAR 10min	9,17 ± 0,58	9,39 ± 0,63	0,227
pH-Wert Nabel art.	7,28 ± 0,06	7,30 ± 0,05	0,475

Tabelle 3: Demographische Daten; Alle Neugeborene (NIRO 300)

Eine statistische Auswertung war für den CRP-Wert in der Gruppe für „negativen Infektionszeichen“ nicht sinnvoll, da meist nur ein Wert kleiner „<0,6“ (38-mal in 1. Messung, 35-mal in 2. Messung) und oft kein Wert (6-mal in 1. Messung, 6-mal in 2. Messung) angegeben war.

Neugeborene gematcht 1:1 (NIRO 300)			n = 16
	positive Infektionszeichen n = 8	negative Infektionszeichen n = 8	p Wert
Alter [GA]	32,2 ± 2,3	32,7 ± 1,9	0,695
Gewicht [g]	1925 ± 556	1900 ± 503	0,942
Geschlecht (M/W)	4 / 4	4 / 4	-
1. CRP-Wert	2,7 ± 2,9	0,9 ± 0,5	0,191
Leukozyten	17417 ± 9085	13811 ± 7591	0,304
2. CRP-Wert	5,9 ± 6,1	1,3 ± 1,0	0,781
Leukozyten	14729 ± 3901	13303 ± 4904	0,119
APGAR 1min	7,63 ± 1,06	7,88 ± 0,99	0,649
APGAR 5min	8,50 ± 1,07	9,00 ± 0,93	0,351
APGAR 10min	9,25 ± 0,71	9,13 ± 0,83	0,785
pH-Wert Nabel art.	7,29 ± 0,07	0,73 ± 0,04	0,607

Tabelle 4: Demographische Daten; Neugeborene gematcht (NIRO 300)

Beim Matching mussten vier Frühgeborene aus der Gruppe „positive Infektionszeichen“ entfernt werden, da es keine möglichen Neugeborenen aus der Gruppe „negative Infektionszeichen“ mit den benötigten Matching-Kriterien (siehe 2.2.4 Gruppeneinteilung)

gab. So wurde ein Verhältnis von 10 Frühgeborenen mit positiven Infektionszeichen zu 30 mit negativen Infektionszeichen gebildet (Abbildung 4).

3.3 Statistik aller Neugeborenen (NIRO 300 und INVOS 5100)

3.3.1 FTOE Ratio

FTOE Ratio aller Neugeborenen					n = 144
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	NV	p Wert
1.	1-3	0,99 ± 0,35	1,20 ± 0,70	Nein	0,319
2.	4-6	1,05 ± 0,43	1,66 ± 1,26	Nein	0,043
3.	7-9	1,00 ± 0,34	1,95 ± 2,09	Nein	0,016
4.	10-12	1,17 ± 0,54	1,91 ± 2,02	Nein	0,065
5.	13-15	0,97 ± 0,47	1,79 ± 1,65	Nein	0,010
6.	16-18	1,16 ± 0,54	1,58 ± 1,03	Nein	0,210
7.	19-21	1,19 ± 0,55	1,73 ± 1,76	Nein	0,424
8.	22-24	1,14 ± 0,43	1,74 ± 1,77	Nein	0,474

Tabelle 5: Statistik aller Neugeborenen; FTOE Ratio

NV: Normalverteilung

Tabelle 5 zeigt ab dem zweiten Intervall einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Infektionsgruppen. Besonders deutlich ist dieser in Stunde 7-9 und 13- 15 sichtbar. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $1,09 \pm 0,31$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $1,82 \pm 1,48$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,000.

In Abbildung 6 sind die Mittelwerte der FTOE Ratio beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

In der graphischen Darstellung (Abbildung 6) ist sichtbar, dass die Gruppe mit negativen Infektionszeichen in den drei Intervallen einen Anstieg der FTOE Ratio von 1,00 auf fast 2,00 erreicht, jedoch die Gruppe mit positiven Infektionszeichen einen konstanten Verlauf mit einer ungefähren FTOE Ratio von 1,00 über 24 Stunden zeigt.

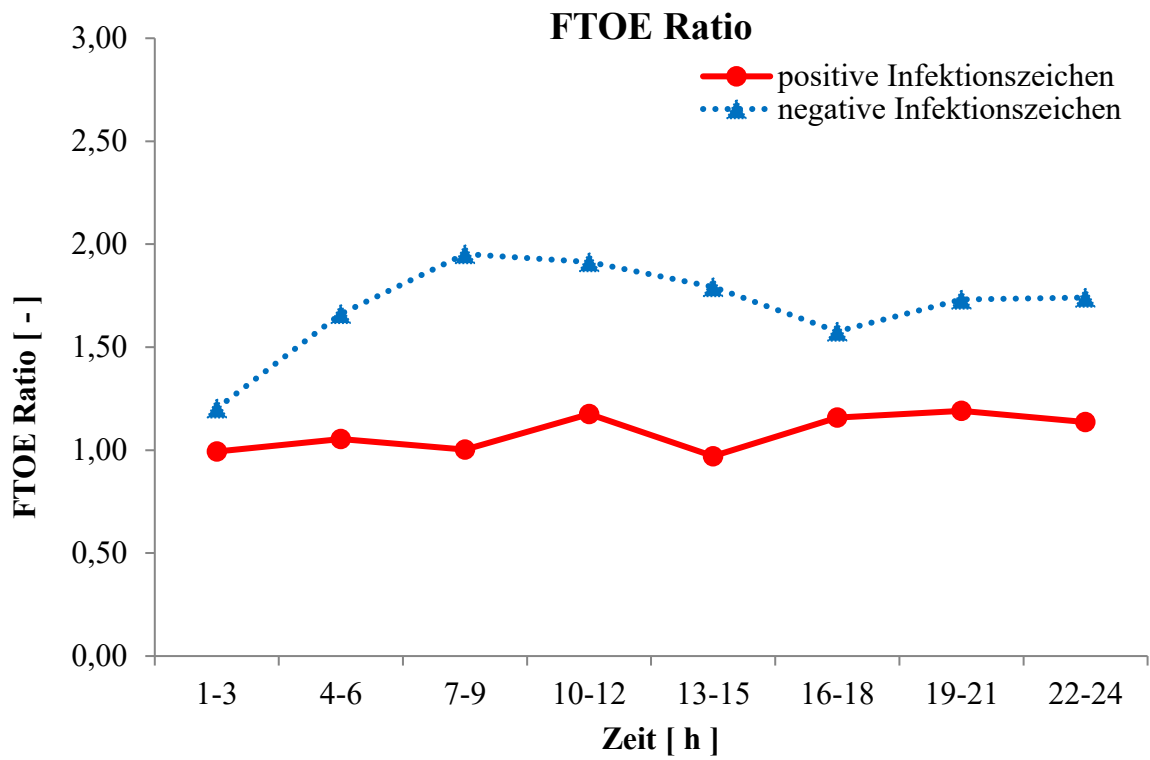


Abbildung 6: Statistik aller Neugeborenen; FTOE Ratio

3.3.2 Zerebrale FTOE und periphere FTOE

cFTOE				n = 144
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 13	negative Infektionszeichen n = 131	p Wert
1.	1-3	0,24 ± 0,09	0,22 ± 0,10	0,600
2.	4-6	0,27 ± 0,09	0,24 ± 0,11	0,265
3.	7-9	0,27 ± 0,09	0,25 ± 0,11	0,542
4.	10-12	0,30 ± 0,10	0,26 ± 0,11	0,180
5.	13-15	0,26 ± 0,11	0,26 ± 0,11	0,839
6.	16-18	0,28 ± 0,10	0,26 ± 0,12	0,377
7.	19-21	0,29 ± 0,11	0,25 ± 0,09	0,202
8.	22-24	0,25 ± 0,08	0,24 ± 0,10	0,548

Tabelle 6: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE

In der Gegenüberstellung der cFTOE (Tabelle 6) von positiven zu negativen Infektionszeichen zeigt sich in allen Stunden kein signifikanter Unterschied. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,27 \pm 0,06$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,25 \pm 0,08$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,237.

In Abbildung 7 sind die Mittelwerte der cFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt. Hier ist ein leichter Unterschied des Verlaufes im zweiten (Stunde 4 bis 6), vierten (Stunde 10 bis 12) und im siebten Intervall (Stunde 19 bis 21) erkennbar.

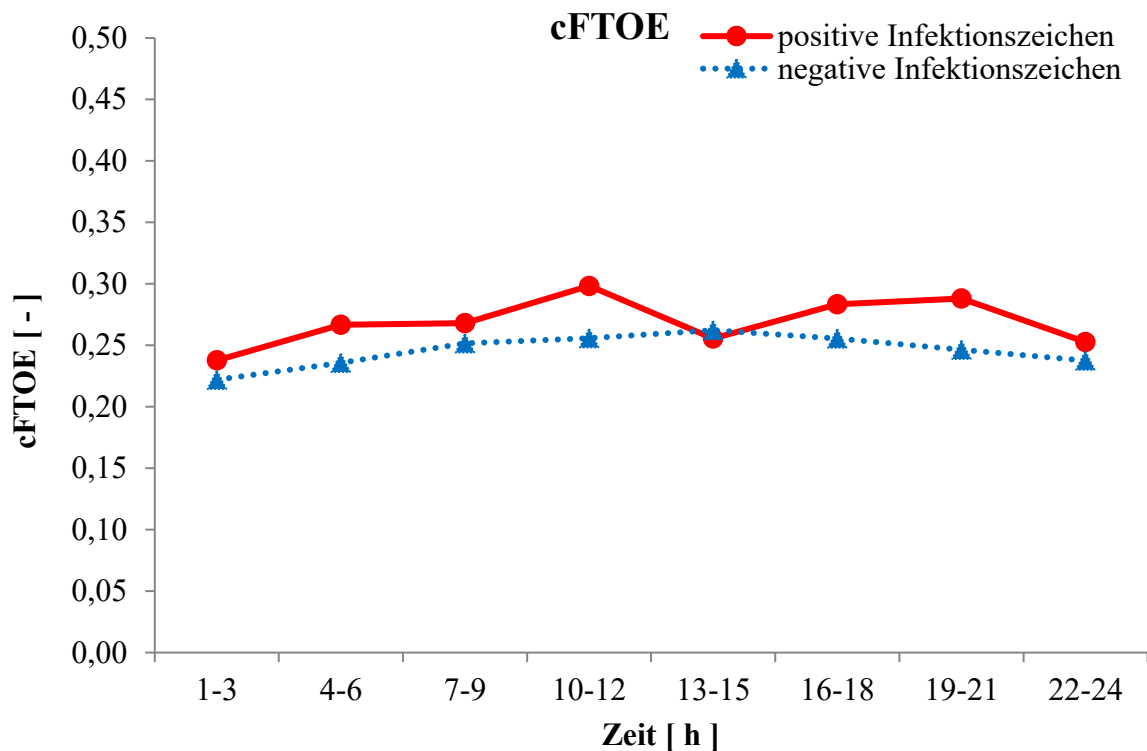


Abbildung 7: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE

pFTOE				n = 144
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 13	negative Infektionszeichen n = 131	p Wert
1.	1-3	0,25 ± 0,06	0,21 ± 0,09	0,113
2.	4-6	0,27 ± 0,06	0,19 ± 0,10	0,001
3.	7-9	0,27 ± 0,06	0,19 ± 0,11	0,001
4.	10-12	0,27 ± 0,05	0,19 ± 0,09	0,000
5.	13-15	0,27 ± 0,05	0,20 ± 0,10	0,000
6.	16-18	0,26 ± 0,06	0,20 ± 0,09	0,005
7.	19-21	0,25 ± 0,06	0,20 ± 0,10	0,019
8.	22-24	0,23 ± 0,07	0,21 ± 0,10	0,339

Tabelle 7: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE

Im Vergleich zu der cFTOE zeigt die pFTOE (Tabelle 7) einen signifikanten Unterschied von Intervall zwei bis sieben, wobei in den Stunden 10 bis 12 und 13 bis 15 ein p-Wert von 0,000 festgestellt wurde.

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,26 \pm 0,05$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,20 \pm 0,09$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,001.

In Abbildung 8 sind die Mittelwerte der pFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

Hier ist ein Unterschied in den mittleren Intervallen zwischen den beiden Infektionsgruppen sichtbar.

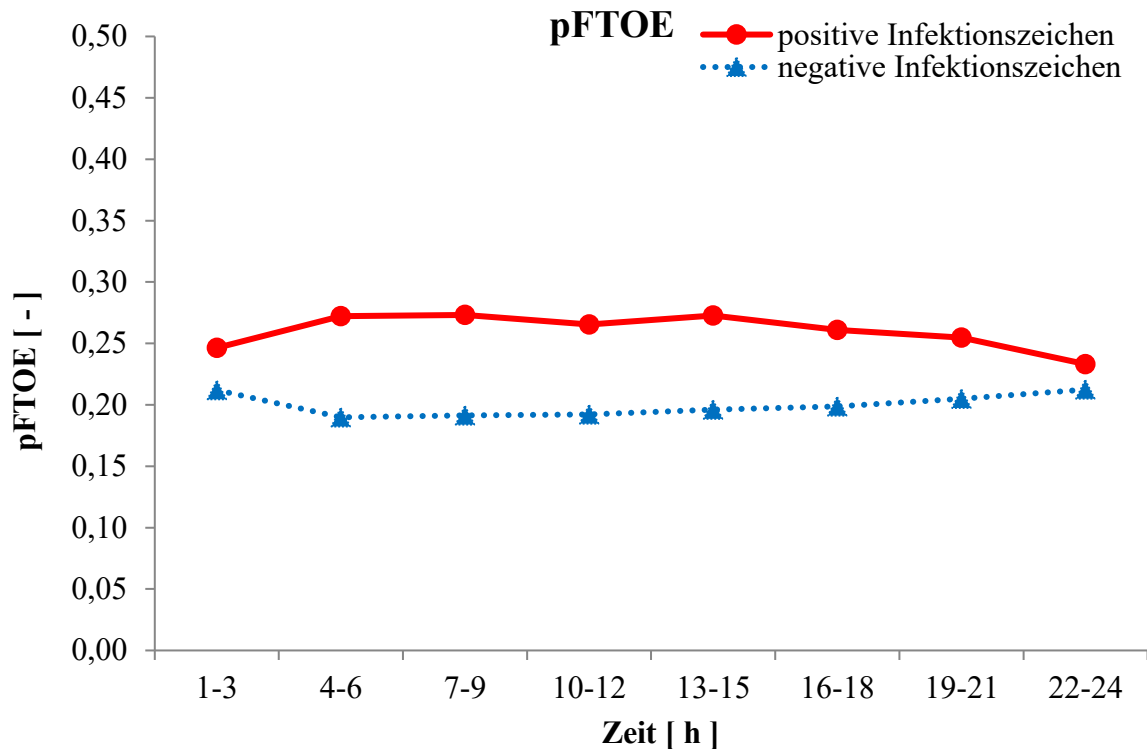


Abbildung 8: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE

3.3.3 Zerebrale TOI (bzw. crSO₂) und periphere TOI (bzw. prSO₂)

cTOI (bzw. crSO ₂)				n = 144
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 13	negative Infektionszeichen n = 131	p Wert
1.	1-3	72,26 ± 7,39	74,21 ± 9,66	0,414
2.	4-6	69,53 ± 8,19	72,63 ± 10,58	0,225
3.	7-9	69,46 ± 8,21	71,43 ± 11,11	0,440
4.	10-12	66,51 ± 9,98	70,98 ± 11,09	0,149
5.	13-15	70,65 ± 11,27	70,66 ± 10,88	0,999
6.	16-18	67,99 ± 9,97	71,04 ± 11,29	0,316
7.	19-21	67,48 ± 11,19	71,68 ± 9,89	0,213
8.	22-24	70,36 ± 8,61	73,08 ± 9,76	0,303

Tabelle 8: Statistik aller Neugeborenen; cTOI, crSO₂

Der Verlauf der cTOI (bzw. crSO₂) ist in beide Gruppen annähernd gleich. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab 69,21 ± 5,91 für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von 72,15 ± 7,98 für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,122.

Sowohl in den einzelnen Intervallen als auch beim Vergleich der 24h Mittelwerte ist kein signifikanter Unterschied vorhanden.

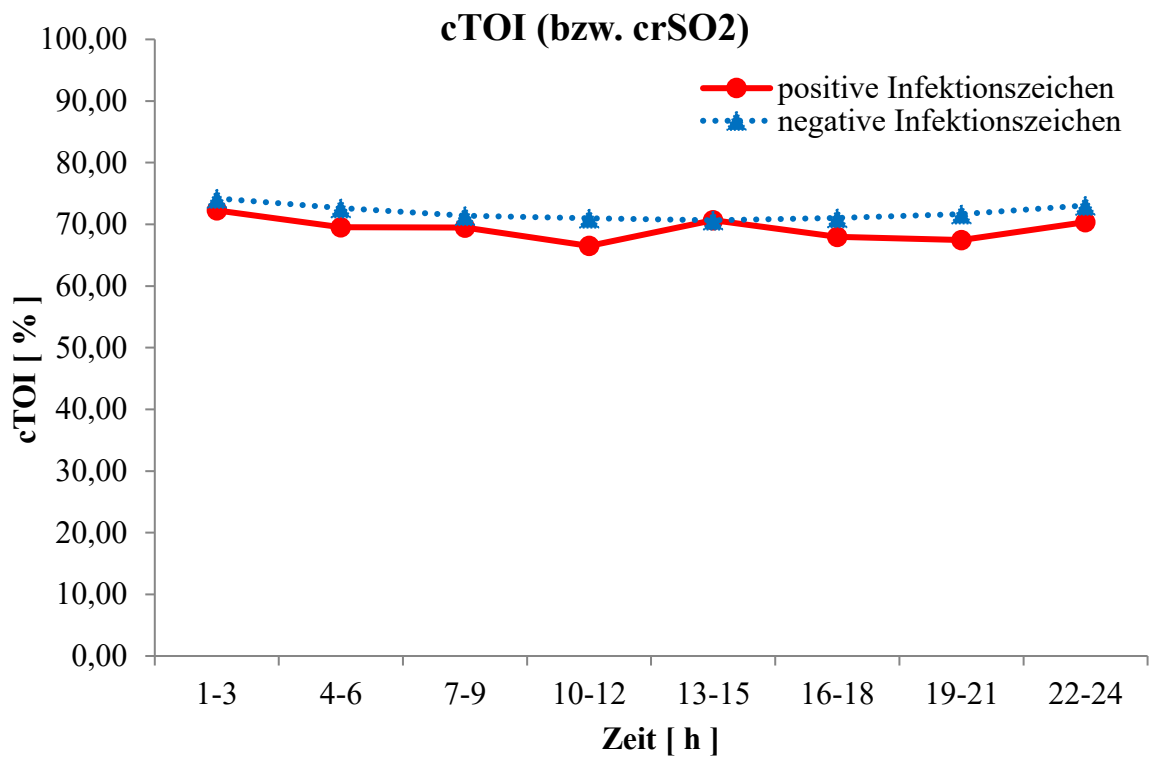


Abbildung 9: Statistik aller Neugeborenen; cTOI, crSO2

pTOI (bzw. prSO ₂)				n = 144
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 13	negative Infektionszeichen n = 131	p Wert
1.	1-3	71,52 ± 5,02	75,75 ± 8,93	0,021
2.	4-6	69,08 ± 6,48	77,42 ± 10,23	0,001
3.	7-9	69,01 ± 6,73	77,35 ± 9,92	0,001
4.	10-12	69,66 ± 5,78	77,26 ± 8,92	0,000
5.	13-15	69,02 ± 5,84	76,98 ± 10,08	0,000
6.	16-18	70,05 ± 5,95	76,85 ± 8,94	0,002
7.	19-21	70,53 ± 6,41	75,90 ± 9,17	0,014
8.	22-24	72,13 ± 6,18	75,56 ± 9,37	0,090

Tabelle 9: Statistik aller Neugeborenen; pTOI, prSO₂

Der pTOI (bzw. prSO₂) zeigt einen deutlichen Unterschied beider Gruppen in den ersten sieben Intervallen.

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $70,07 \pm 4,78$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $77,20 \pm 8,80$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,000.

In Abbildung 10 sind die Mittelwerte der pTOI (bzw. prSO₂) beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

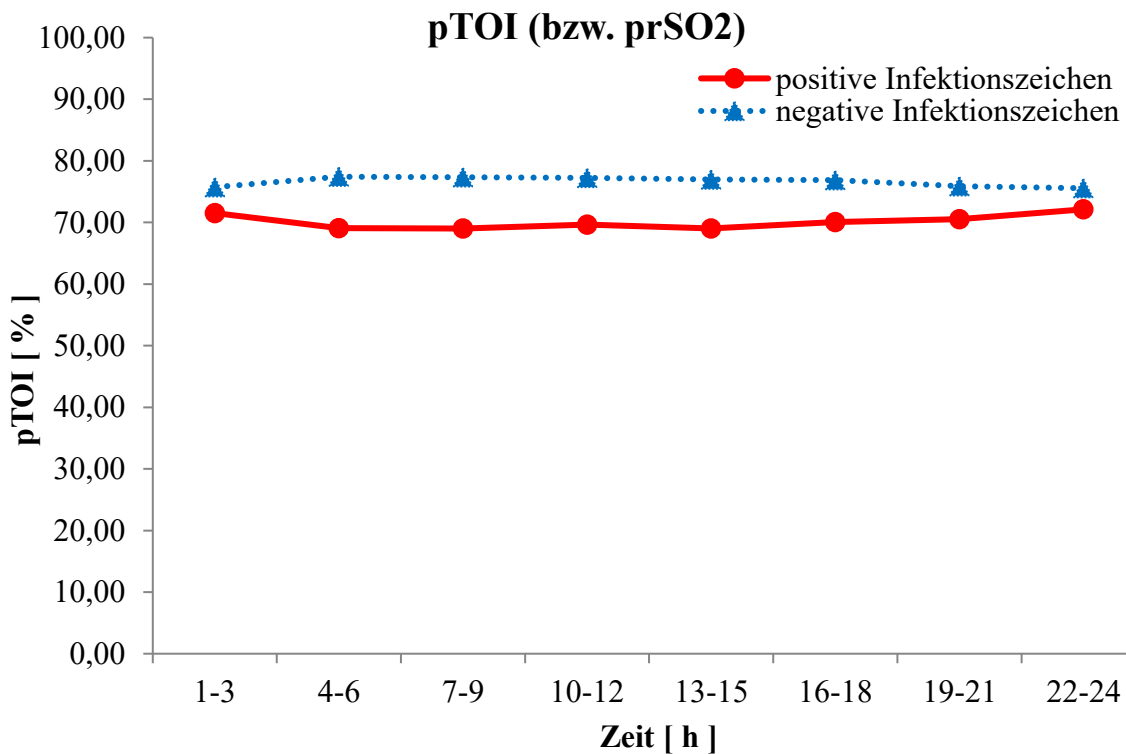


Abbildung 10: Statistik aller Neugeborenen; pTOI, prSO₂

3.3.4 SpO2

SpO2				n = 144
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 13	negative Infektionszeichen n = 131	p Wert
1.	1-3	95,09 ± 3,27	95,73 ± 2,77	0,527
2.	4-6	94,87 ± 2,61	95,82 ± 2,81	0,240
3.	7-9	95,03 ± 3,12	96,12 ± 2,54	0,244
4.	10-12	94,71 ± 3,99	96,24 ± 2,43	0,199
5.	13-15	94,84 ± 4,01	96,01 ± 2,37	0,324
6.	16-18	94,67 ± 3,35	95,65 ± 2,49	0,324
7.	19-21	94,58 ± 2,97	95,78 ± 2,57	0,182
8.	22-24	94,20 ± 3,16	96,15 ± 2,48	0,049

Tabelle 10: Statistik aller Neugeborenen; SpO2

Die SpO2 weist keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Infektionsgruppen in den ersten sieben Intervallen auf. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $94,73 \pm 2,96$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $95,97 \pm 2,23$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,166. Auch in der Abbildung 8 gleichen die zwei Graphen fast einander.

In Abbildung 11 sind die Mittelwerte der SpO2 beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

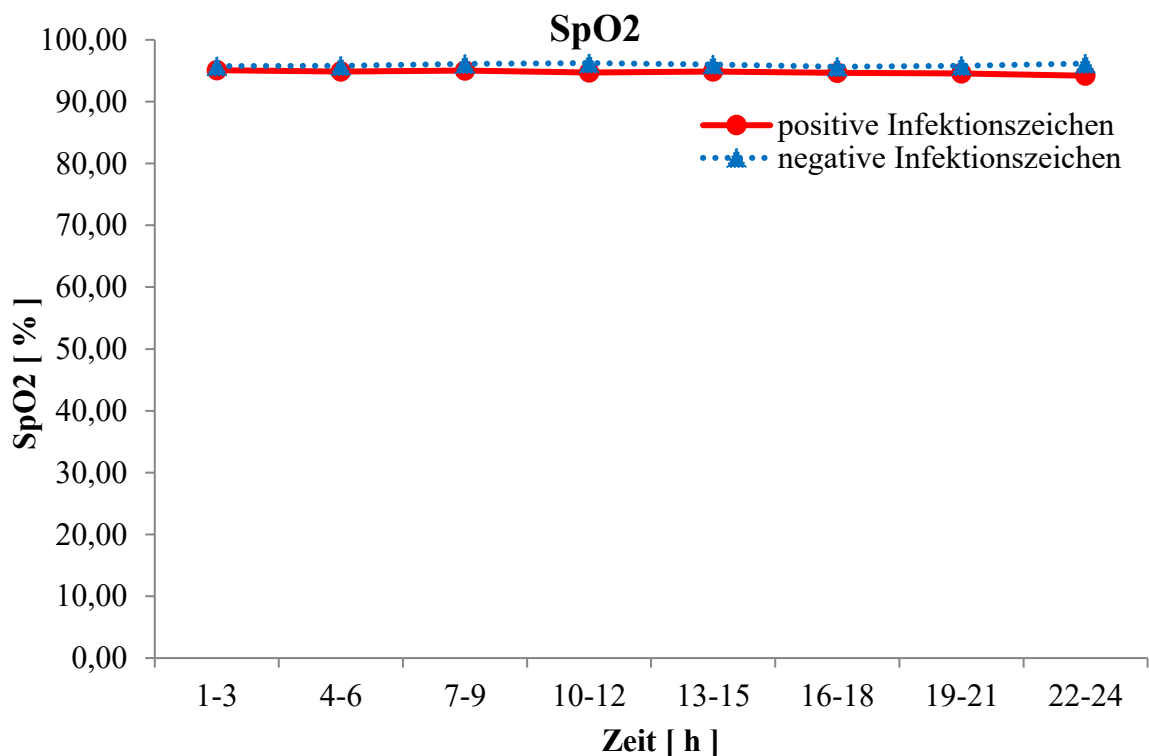


Abbildung 11: Statistik aller Neugeborenen; SpO2

3.4 Statistik Neugeborene gematcht (NIRO 300 und INVOS 5100)

3.4.1 FTOE Ratio

FTOE Ratio MATCH					n = 40
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	NV	p Wert
1.	1-3	1,03 ± 0,30	1,40 ± 0,99	Nein	0,139
2.	4-6	1,10 ± 0,44	1,65 ± 0,94	Nein	0,017
3.	7-9	1,05 ± 0,37	2,14 ± 1,70	Ja	0,026
4.	10-12	1,11 ± 0,42	1,88 ± 1,31	Nein	0,037
5.	13-15	0,94 ± 0,45	1,75 ± 1,14	Nein	0,028
6.	16-18	1,21 ± 0,60	1,47 ± 0,91	Nein	0,333
7.	19-21	1,22 ± 0,58	1,59 ± 1,22	Nein	0,333
8.	22-24	1,10 ± 0,47	1,74 ± 1,36	Nein	0,214

Tabelle 11: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH

Tabelle 11 zeigt ab dem zweiten bis zum fünften Intervall einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Infektionsgruppen. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $1,10 \pm 0,30$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $1,75 \pm 0,98$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,002.

In Abbildung 12 sind die Mittelwerte der FTOE Ratio beider Frühgeborenen-Gruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen, die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen, dargestellt.

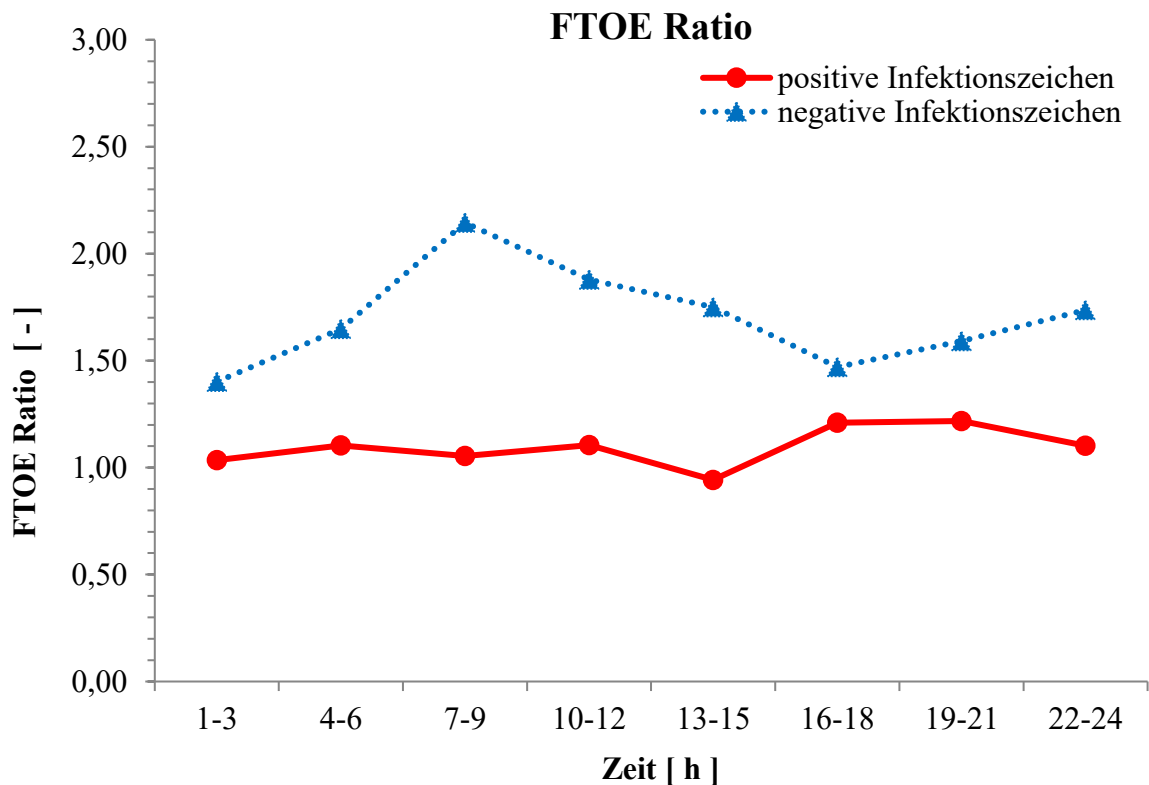


Abbildung 12: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH

3.4.2 Zerebrale FTOE und periphere FTOE

cFTOE MATCH				n = 40
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	p Wert
1	1-3	0,26 ± 0,09	0,21 ± 0,10	0,134
2	4-6	0,29 ± 0,08	0,21 ± 0,11	0,021
3	7-9	0,28 ± 0,08	0,25 ± 0,11	0,313
4	10-12	0,29 ± 0,10	0,24 ± 0,09	0,209
5	13-15	0,26 ± 0,12	0,26 ± 0,12	0,961
6	16-18	0,30 ± 0,11	0,25 ± 0,13	0,243
7	19-21	0,30 ± 0,12	0,26 ± 0,08	0,440
8	22-24	0,25 ± 0,09	0,26 ± 0,09	0,815

Tabelle 12: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,28 \pm 0,05$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,24 \pm 0,09$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,069.

In Abbildung 13 sind die Mittelwerte der cFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

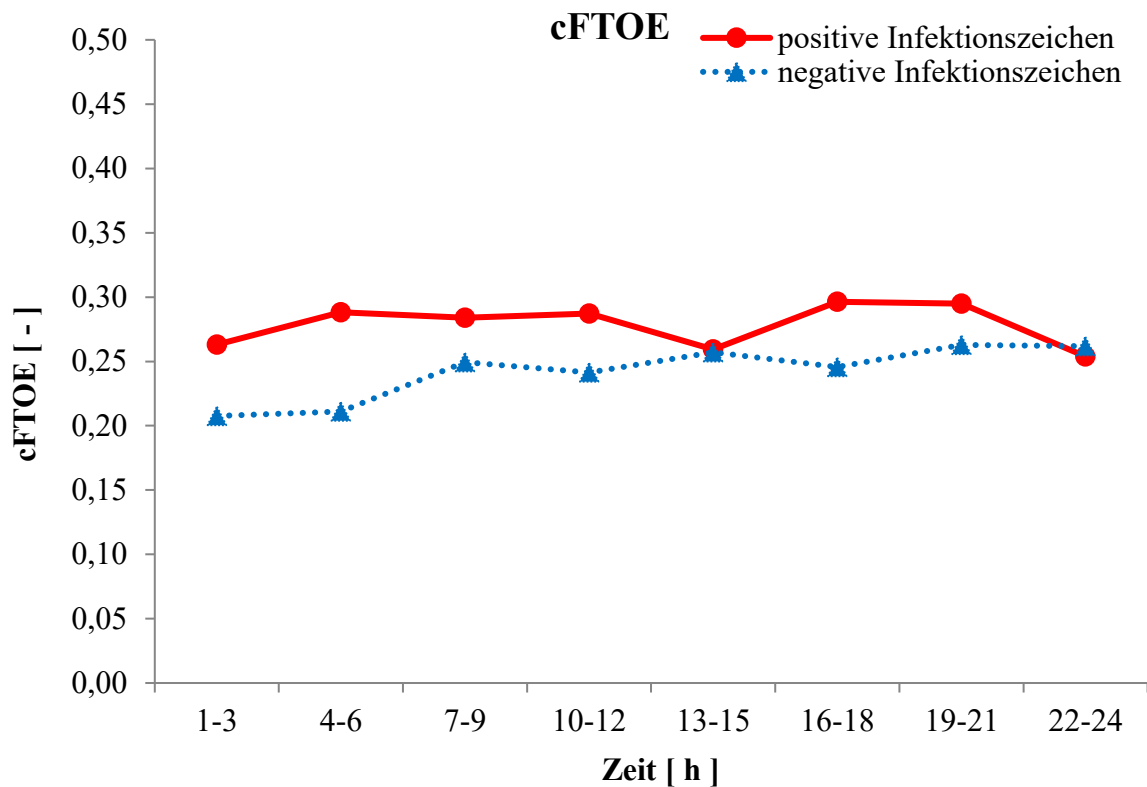


Abbildung 13: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH

pFTOE MATCH				n = 40
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	p Wert
1.	1-3	0,26 ± 0,06	0,19 ± 0,13	0,034
2.	4-6	0,29 ± 0,07	0,15 ± 0,08	0,000
3.	7-9	0,28 ± 0,06	0,19 ± 0,12	0,004
4.	10-12	0,27 ± 0,05	0,17 ± 0,09	0,000
5.	13-15	0,28 ± 0,05	0,16 ± 0,08	0,000
6.	16-18	0,26 ± 0,07	0,18 ± 0,08	0,004
7.	19-21	0,25 ± 0,06	0,19 ± 0,09	0,015
8.	22-24	0,24 ± 0,06	0,18 ± 0,10	0,041

Tabelle 13: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,27 \pm 0,05$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,17 \pm 0,08$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,000.

In Abbildung 14 sind die Mittelwerte der pFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

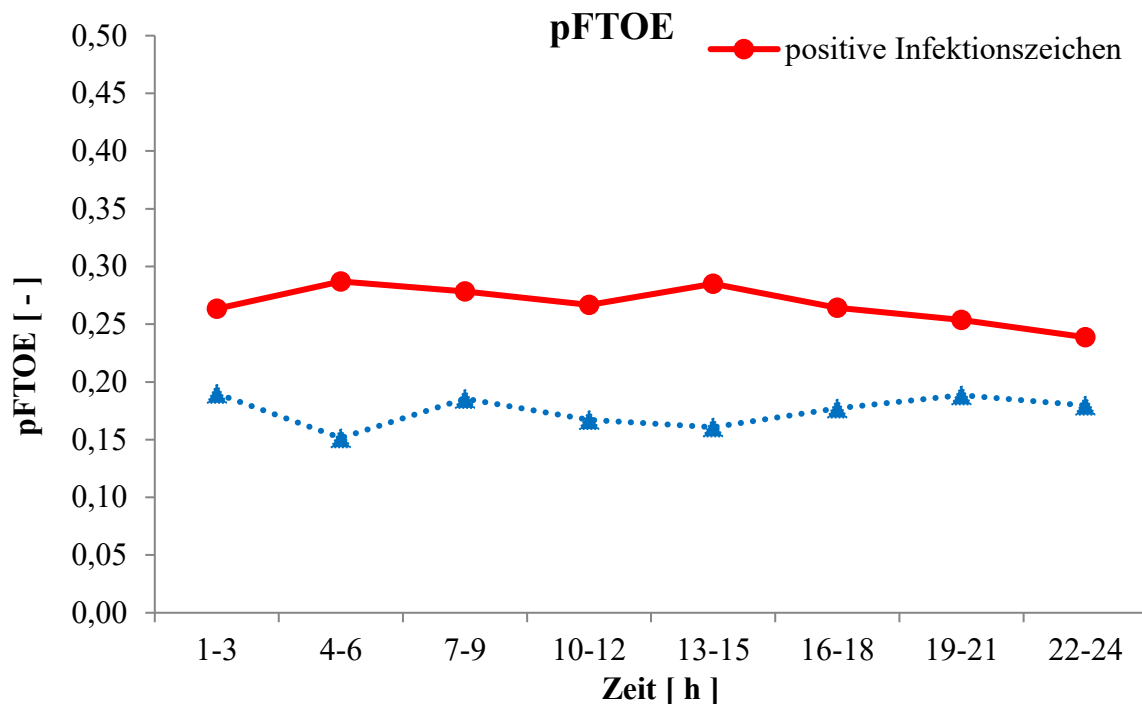


Abbildung 14: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH

3.4.3 Zerebrale TOI (bzw. crSO₂) und periphere TOI (bzw. prSO₂)

cTOI (bzw. crSO ₂) MATCH				n = 40
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	p Wert
1.	1-3	68,24 ± 7,41	75,35 ± 10,71	0,029
2.	4-6	68,54 ± 7,40	71,67 ± 10,57	0,360
3.	7-9	68,35 ± 8,50	72,86 ± 10,85	0,205
4.	10-12	71,23 ± 9,47	72,51 ± 8,82	0,766
5.	13-15	67,64 ± 11,91	72,24 ± 10,10	0,296
6.	16-18	67,29 ± 11,25	70,57 ± 12,55	0,459
7.	19-21	71,06 ± 12,61	72,35 ± 8,22	0,719
8.	22-24	71,06 ± 9,62	72,35 ± 9,42	0,719

Tabelle 14: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI, crSO₂ MATCH

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $69,09 \pm 5,94$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $73,28 \pm 8,56$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,101.

In Abbildung 15 sind die Mittelwerte der cTOI (bzw. crSO₂) beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

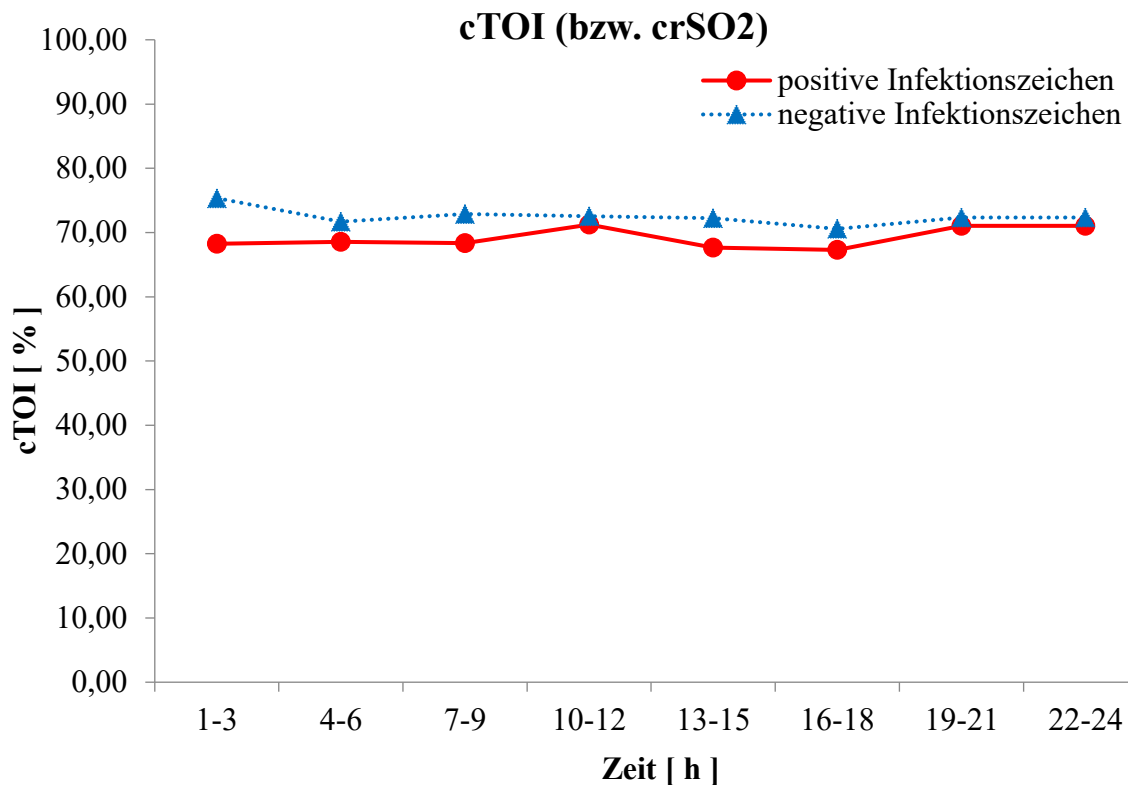


Abbildung 15: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI, crSO2 MATCH

pTOI (bzw. prSO2) MATCH				n = 40
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	p Wert
1.	1-3	68,43 ± 5,66	80,95 ± 12,72	0,000
2.	4-6	69,11 ± 7,23	77,77 ± 8,45	0,009
3.	7-9	70,35 ± 6,87	79,79 ± 11,77	0,000
4.	10-12	68,73 ± 4,85	80,12 ± 8,75	0,000
5.	13-15	70,57 ± 5,33	78,65 ± 7,78	0,004
6.	16-18	71,02 ± 6,22	77,63 ± 8,41	0,014
7.	19-21	72,40 ± 5,74	78,62 ± 9,62	0,019
8.	22-24	72,40 ± 5,90	78,62 ± 8,55	0,019

Tabelle 15: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI, prSO2 MATCH

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $70,14 \pm 4,64$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $79,13 \pm 8,18$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,000.

In Abbildung 16 sind die Mittelwerte der pTOI (bzw. prSO2) beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

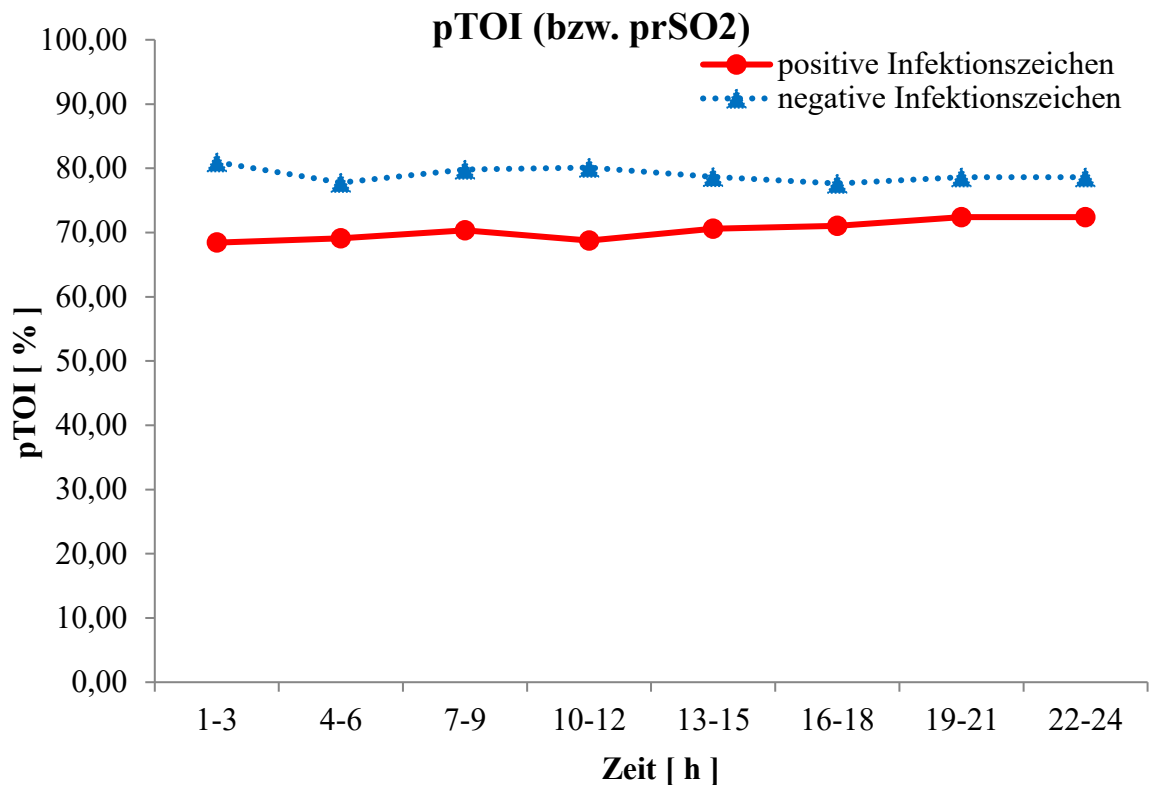


Abbildung 16: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI, prSO2 MATCH

3.4.4 SpO2

SpO2 MATCH				n = 40
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 10	negative Infektionszeichen n = 30	p Wert
1.	1-3	95,83 ± 2,10	95,36 ± 2,64	0,572
2.	4-6	95,83 ± 2,92	95,49 ± 2,61	0,745
3.	7-9	95,79 ± 3,75	95,76 ± 2,46	0,981
4.	10-12	96,10 ± 3,11	95,43 ± 2,34	0,541
5.	13-15	95,73 ± 2,66	95,34 ± 2,53	0,695
6.	16-18	95,29 ± 2,68	95,45 ± 3,08	0,873
7.	19-21	95,17 ± 2,81	95,71 ± 2,70	0,609
8.	22-24	95,17 ± 0,00	95,71 ± 0,00	0,609

Tabelle 16: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $95,74 \pm 2,42$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $95,55 \pm 2,32$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,833.

In Abbildung 17 sind die Mittelwerte der SpO2 beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

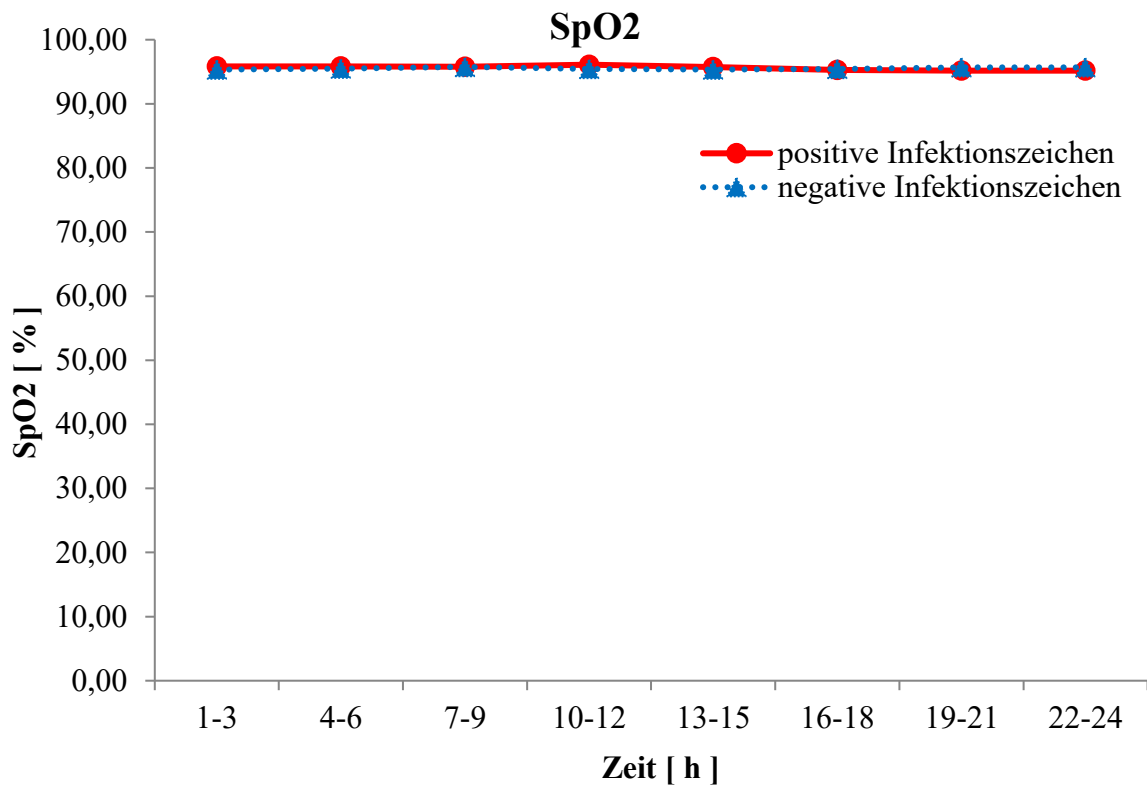


Abbildung 17: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH

3.5 Statistik aller Neugeborenen (NIRO 300)

3.5.1 FTOE Ratio

FTOE Ratio - NIRO 300					n = 101
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 12	negative Infektionszeichen n = 89	NV	p Wert
1.	1-3	0,63 ± 0,56	1,08 ± 0,42	Ja	0,509
2.	4-6	0,68 ± 0,64	1,22 ± 0,53	Ja	0,362
3.	7-9	0,64 ± 0,57	1,25 ± 0,54	Ja	0,072
4.	10-12	0,75 ± 0,73	1,28 ± 0,52	Nein	0,265
5.	13-15	0,61 ± 0,61	1,23 ± 0,43	Ja	0,068
6.	16-18	0,73 ± 0,73	1,32 ± 0,75	Nein	0,549
7.	19-21	0,74 ± 0,73	1,15 ± 0,49	Nein	0,978
8.	22-24	0,69 ± 0,63	1,10 ± 0,53	Nein	0,977

Tabelle 17: Statistik aller Neugeborenen NIRO 300; FTOE Ratio

NV: Normalverteilung

Tabelle 17 zeigt im zweiten und vierten Intervall einen erniedrigten p-Wert, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Infektionsgruppen.

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $1,10 \pm 0,31$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $1,18 \pm 0,26$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,351.

In Abbildung 18 sind die Mittelwerte der FTOE Ratio beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

In der graphischen Darstellung (Abbildung 18) ist sichtbar, dass die Gruppe mit negativen Infektionszeichen einen ähnlichen Verlauf, wie die Gruppe mit positiven Infektionszeichen über 24 Stunden aufweisen. Im 3. und 5. Intervall ist jedoch eine Distanzierung beider Kurven erkennbar.

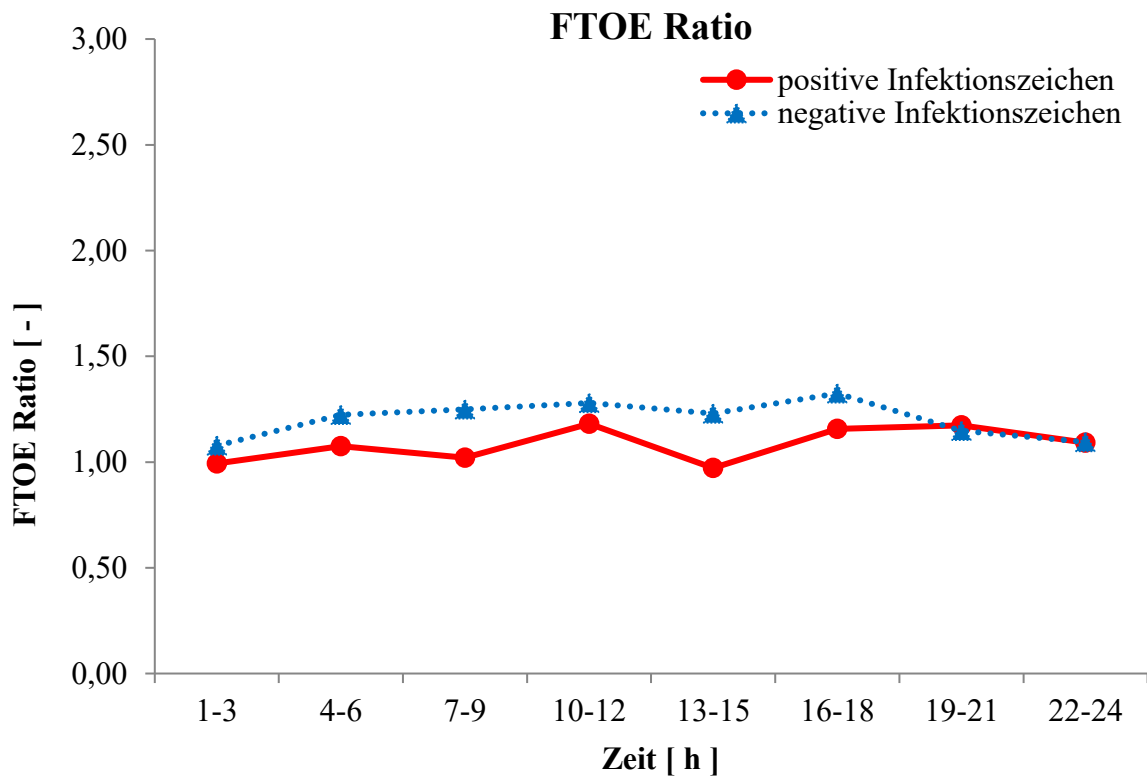


Abbildung 18: Statistik aller Neugeborenen NIRO 300; FTOE Ratio

3.5.2 Zerebrale FTOE und periphere FTOE

cFTOE				n = 101
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 12	negative Infektionszeichen n = 89	p Wert
1.	1-3	0,24 ± 0,09	0,24 ± 0,10	0,827
2.	4-6	0,26 ± 0,09	0,27 ± 0,10	0,963
3.	7-9	0,27 ± 0,09	0,28 ± 0,10	0,654
4.	10-12	0,30 ± 0,11	0,28 ± 0,10	0,577
5.	13-15	0,25 ± 0,12	0,29 ± 0,09	0,345
6.	16-18	0,28 ± 0,11	0,28 ± 0,12	0,953
7.	19-21	0,28 ± 0,11	0,27 ± 0,09	0,750
8.	22-24	0,25 ± 0,08	0,26 ± 0,10	0,630

Tabelle 18: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE (NIRO 300)

In der Gegenüberstellung der cFTOE (Tabelle 18) von positiven zu negativen Infektionszeichen zeigt sich in allen Stunden kein signifikanter Unterschied. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,27 \pm 0,06$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,27 \pm 0,06$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,846.

In Abbildung 19 sind die Mittelwerte der cFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

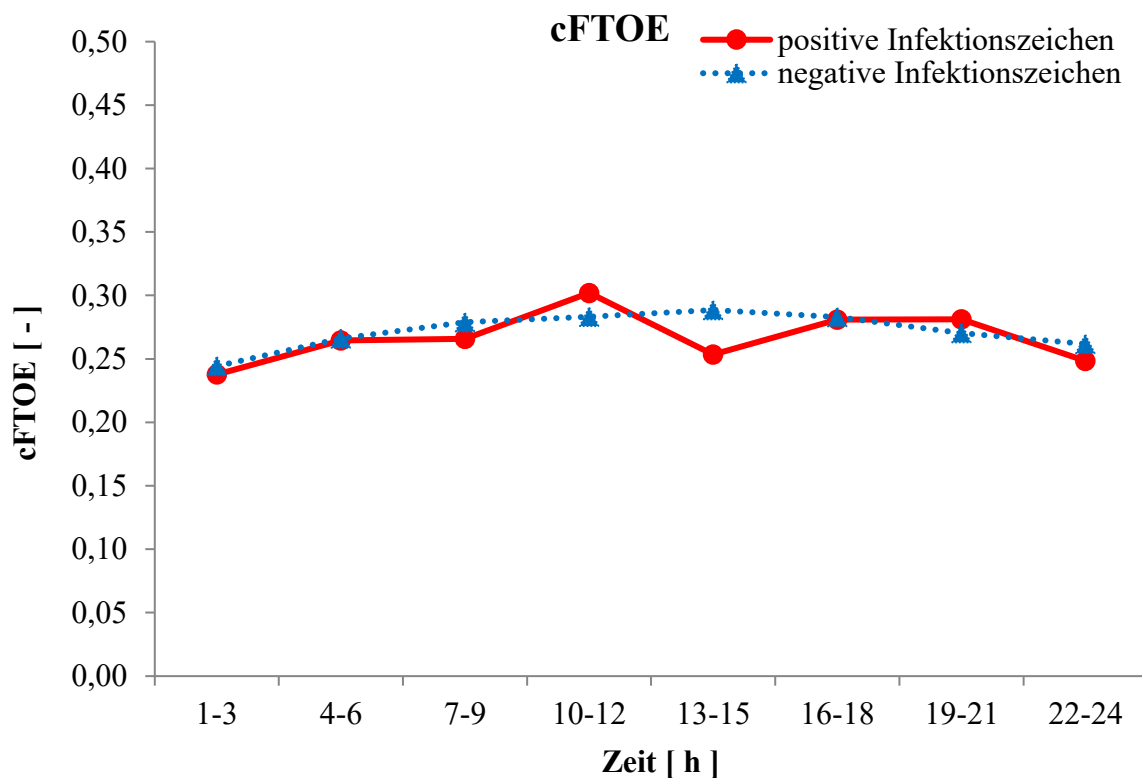


Abbildung 19: Statistik aller Neugeborenen; cFTOE (NIRO 300)

pFTOE				n = 101
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 12	negative Infektionszeichen n = 89	p Wert
1.	1-3	0,25 ± 0,06	0,24 ± 0,07	0,600
2.	4-6	0,26 ± 0,06	0,23 ± 0,08	0,141
3.	7-9	0,26 ± 0,06	0,24 ± 0,08	0,151
4.	10-12	0,27 ± 0,05	0,23 ± 0,07	0,040
5.	13-15	0,27 ± 0,05	0,23 ± 0,07	0,063
6.	16-18	0,26 ± 0,07	0,24 ± 0,07	0,262
7.	19-21	0,25 ± 0,06	0,25 ± 0,07	0,816
8.	22-24	0,24 ± 0,07	0,26 ± 0,07	0,390

Tabelle 19: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE (NIRO 300)

Im Vergleich zu der cFTOE zeigt die pFTOE (Tabelle 19) einen signifikanten Unterschied im vierten Intervall.

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,26 \pm 0,05$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,24 \pm 0,06$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,223.

In Abbildung 20 sind die Mittelwerte der pFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt. Hier ist ein Unterschied in den mittleren Intervallen zwischen den beiden Infektionsgruppen sichtbar.

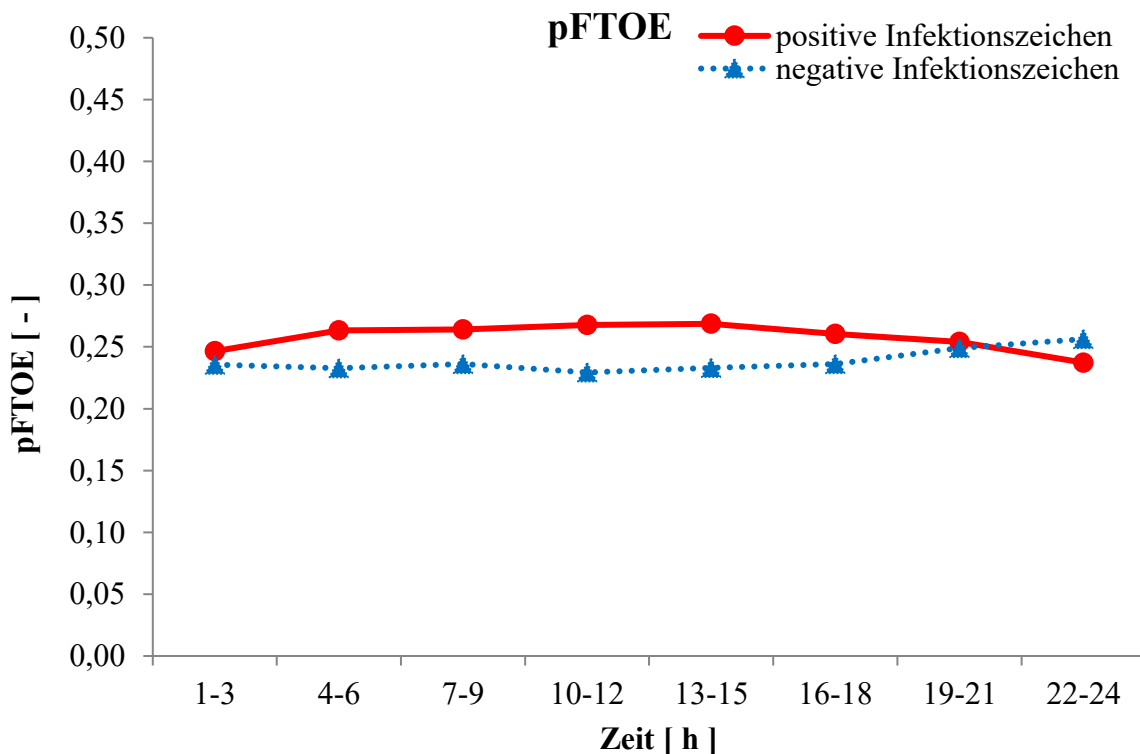


Abbildung 20: Statistik aller Neugeborenen; pFTOE (NIRO 300)

3.5.3 Zerebrale TOI und periphere TOI

cTOI				n = 101
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 12	negative Infektionszeichen n = 89	p Wert
1.	1-3	72,26 ± 7,39	72,84 ± 8,66	0,806
2.	4-6	69,86 ± 8,45	70,59 ± 9,43	0,785
3.	7-9	69,89 ± 8,42	69,29 ± 9,53	0,822
4.	10-12	66,47 ± 10,43	68,57 ± 10,40	0,525
5.	13-15	70,96 ± 11,72	68,46 ± 10,14	0,495
6.	16-18	68,21 ± 10,39	68,85 ± 11,25	0,845
7.	19-21	68,10 ± 11,45	69,69 ± 10,23	0,656
8.	22-24	70,80 ± 8,85	71,08 ± 9,86	0,920

Tabelle 20: Statistik aller Neugeborenen; cTOI (NIRO 300)

Der Verlauf der cTOI ist in beide Gruppen annähernd gleich. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $69,57 \pm 6,02$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $70,11 \pm 6,32$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,774.

Sowohl in den einzelnen Intervallen als auch beim Vergleich der 24h Mittelwerte ist kein signifikanter Unterschied vorhanden.

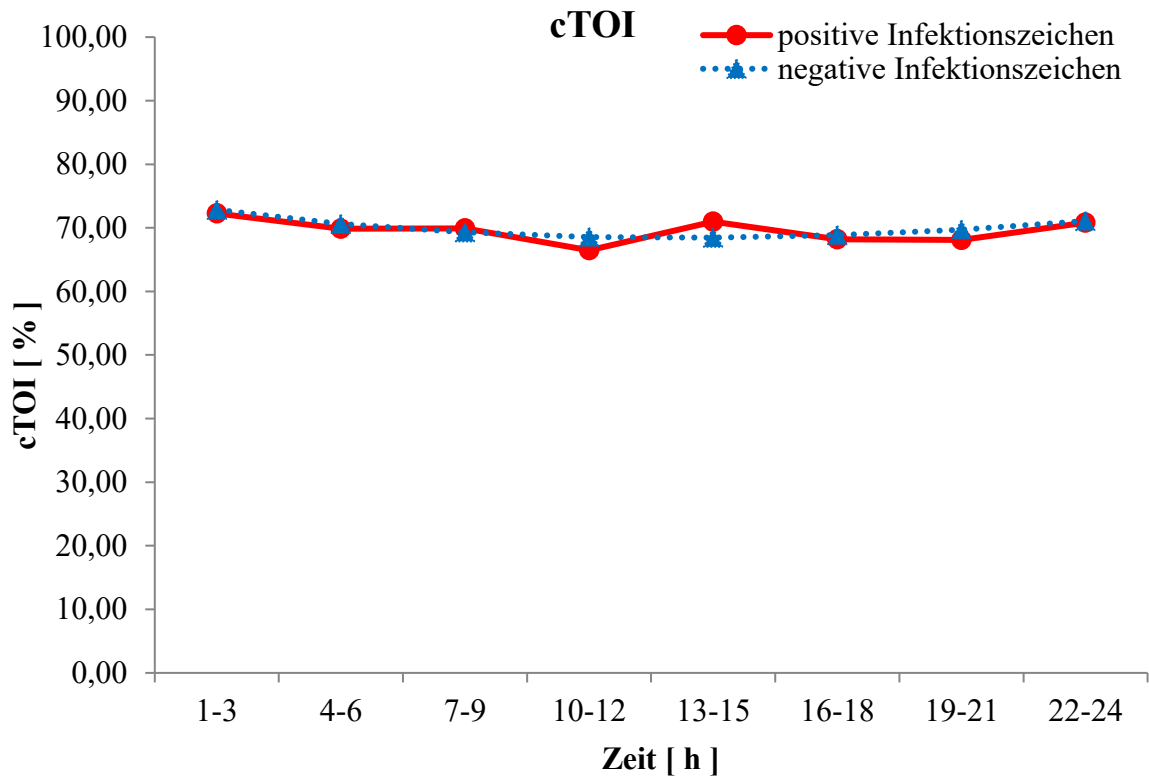


Abbildung 21: Statistik aller Neugeborenen; cTOI (NIRO 300)

pTOI				n = 101
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 12	negative Infektionszeichen n = 89	p Wert
1.	1-3	71,52 ± 5,02	73,87 ± 6,93	0,166
2.	4-6	70,03 ± 5,74	74,12 ± 8,54	0,044
3.	7-9	70,11 ± 5,75	74,09 ± 7,51	0,046
4.	10-12	69,77 ± 6,02	74,32 ± 6,89	0,029
5.	13-15	69,51 ± 5,82	73,80 ± 7,98	0,036
6.	16-18	70,10 ± 6,22	73,53 ± 6,92	0,097
7.	19-21	70,57 ± 6,69	72,50 ± 6,98	0,366
8.	22-24	71,76 ± 6,31	72,16 ± 6,68	0,841

Tabelle 21: Statistik aller Neugeborenen; pTOI (NIRO 300)

Der pTOI zeigt einen deutlichen Unterschied beider Gruppen in den Intervallen zwei bis vier.

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $70,42 \pm 4,82$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $73,65 \pm 5,68$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,050.

In Abbildung 22 sind die Mittelwerte der pTOI beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

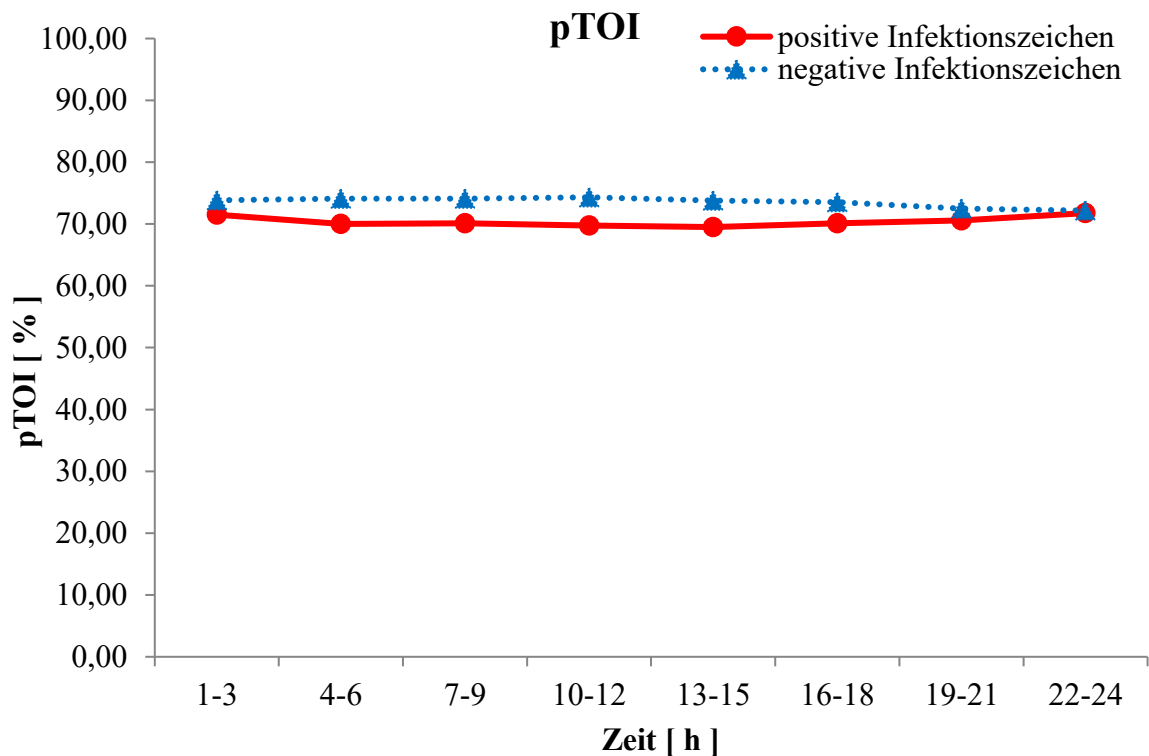


Abbildung 22: Statistik aller Neugeborenen; pTOI (NIRO 300)

3.5.4 SpO2

SpO2				n = 101
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 12	negative Infektionszeichen n = 89	p Wert
1.	1-3	95,09 ± 3,27	96,12 ± 2,39	0,313
2.	4-6	95,05 ± 2,64	96,33 ± 2,55	0,143
3.	7-9	95,37 ± 3,00	96,48 ± 2,38	0,243
4.	10-12	95,12 ± 3,87	96,48 ± 2,39	0,260
5.	13-15	95,00 ± 4,15	96,21 ± 2,40	0,345
6.	16-18	94,64 ± 3,49	95,92 ± 2,41	0,242
7.	19-21	94,53 ± 3,09	96,13 ± 2,40	0,110
8.	22-24	94,23 ± 3,29	96,37 ± 2,48	0,051

Tabelle 22: Statistik aller Neugeborenen; SpO2 (NIRO 300)

Die SpO2 weist keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Infektionsgruppen in den ersten sieben Intervallen auf. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $94,88 \pm 3,04$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $96,33 \pm 2,15$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,137. Auch in der Abbildung 8 gleichen die zwei Graphen fast einander.

In Abbildung 23 sind die Mittelwerte der SpO2 beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

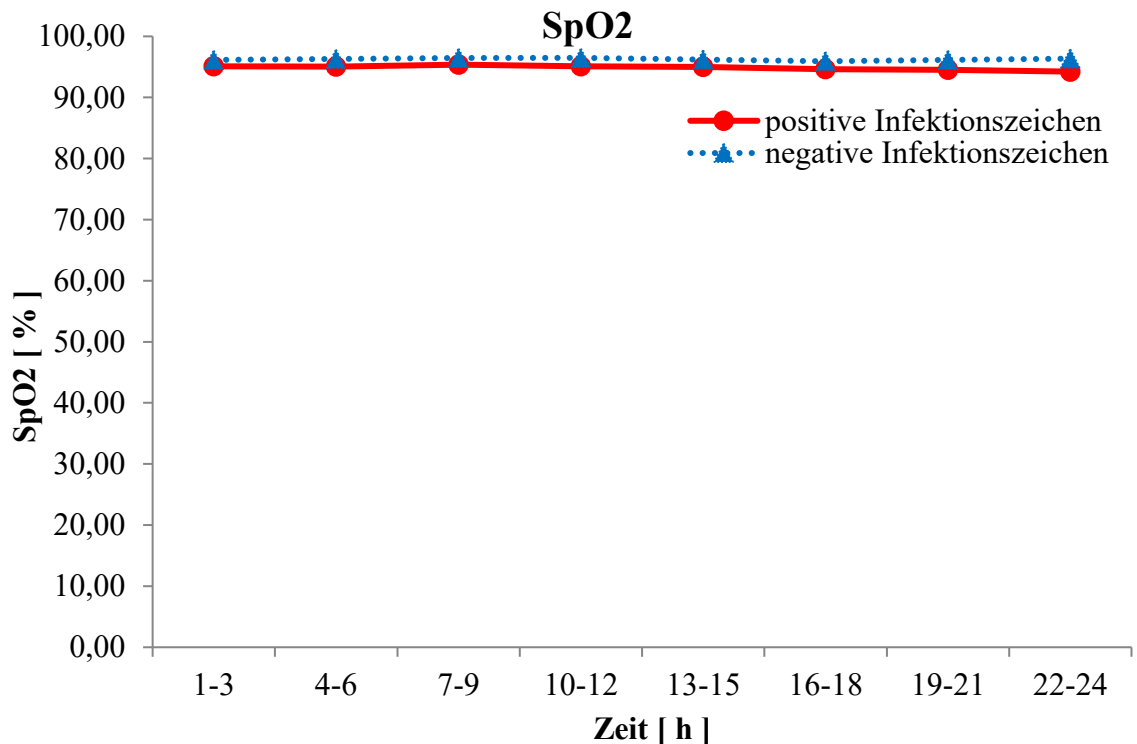


Abbildung 23: Statistik aller Neugeborenen; SpO2 (NIRO 300)

3.6 Statistik Neugeborene gematcht (NIRO 300)

3.6.1 FTOE Ratio

FTOE Ratio - NIRO 300 Match					n = 16
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 8	negative Infektionszeichen n = 8	NV	p Wert
1.	1-3	0,97 ± 0,24	1,17 ± 0,38	Ja	0,268
2.	4-6	1,13 ± 0,48	1,88 ± 0,59	Ja	0,003
3.	7-9	1,06 ± 0,40	1,67 ± 0,65	Ja	0,112
4.	10-12	1,12 ± 0,48	1,29 ± 0,59	Ja	0,617
5.	13-15	0,91 ± 0,50	1,50 ± 0,56	Ja	0,052
6.	16-18	1,24 ± 0,68	1,63 ± 1,15	Ja	0,470
7.	19-21	1,16 ± 0,64	1,49 ± 0,75	Ja	0,476
8.	22-24	1,01 ± 0,47	1,31 ± 0,76	Ja	0,469

Tabelle 23: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH (NIRO 300)

Tabelle 23 zeigt ab dem zweiten bis zum fünften Intervall einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Infektionsgruppen. Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $1,07 \pm 0,33$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $1,49 \pm 0,40$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,101.

In Abbildung 24 sind die Mittelwerte der FTOE Ratio beider Frühgeborenen-Gruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen, die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen, dargestellt.

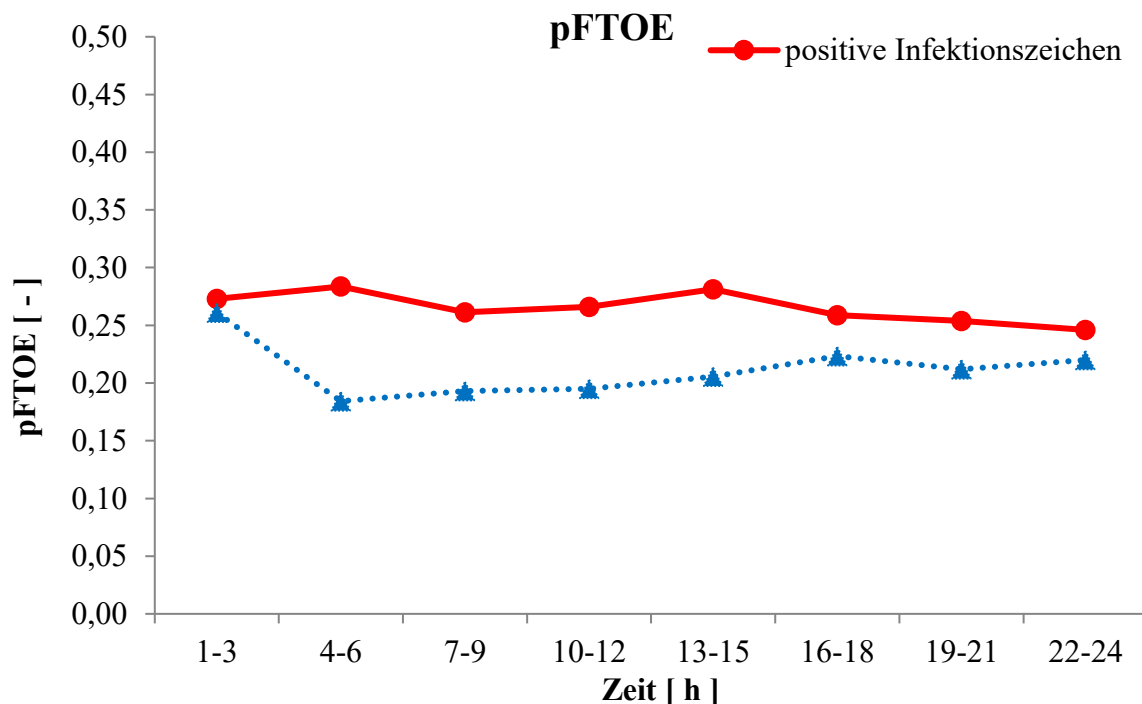


Abbildung 24: Statistik Neugeborene gematcht; FTOE MATCH (NIRO 300)

3.6.2 Zerebrale FTOE und periphere FTOE

cFTOE MATCH				n =16
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen	negative Infektionszeichen	p Wert
1	1-3	0,26 ± 0,09	0,28 ± 0,12	0,760
2	4-6	0,29 ± 0,08	0,31 ± 0,05	0,608
3	7-9	0,27 ± 0,08	0,29 ± 0,09	0,710
4	10-12	0,29 ± 0,11	0,24 ± 0,12	0,530
5	13-15	0,25 ± 0,13	0,29 ± 0,08	0,549
6	16-18	0,29 ± 0,12	0,32 ± 0,18	0,708
7	19-21	0,28 ± 0,13	0,27 ± 0,09	0,945
8	22-24	0,24 ± 0,10	0,26 ± 0,12	0,787

Tabelle 24: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH (NIRO 300)

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,27 \pm 0,05$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,28 \pm 0,05$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,685.

In Abbildung 25 sind die Mittelwerte der cFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

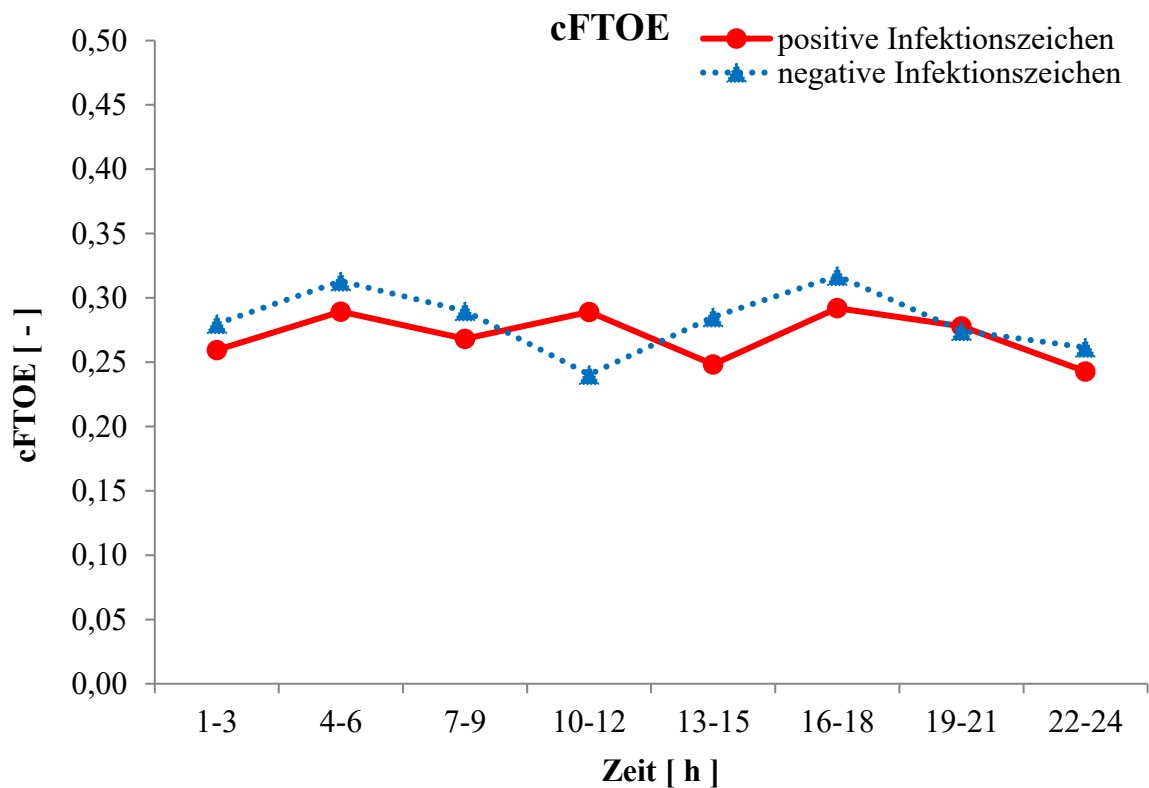


Abbildung 25: Statistik Neugeborene gematcht; cFTOE MATCH (NIRO 300)

pFTOE MATCH				n =16
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 8	negative Infektionszeichen n = 8	p Wert
1.	1-3	0,27 ± 0,06	0,26 ± 0,13	0,838
2.	4-6	0,28 ± 0,06	0,18 ± 0,05	0,002
3.	7-9	0,26 ± 0,05	0,19 ± 0,07	0,046
4.	10-12	0,27 ± 0,05	0,20 ± 0,07	0,083
5.	13-15	0,28 ± 0,05	0,21 ± 0,07	0,057
6.	16-18	0,26 ± 0,08	0,22 ± 0,11	0,545
7.	19-21	0,25 ± 0,07	0,21 ± 0,07	0,284
8.	22-24	0,25 ± 0,07	0,22 ± 0,07	0,551

Tabelle 25: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH (NIRO 300)

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $0,27 \pm 0,05$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $0,21 \pm 0,06$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,118.

In Abbildung 26 sind die Mittelwerte der pFTOE beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

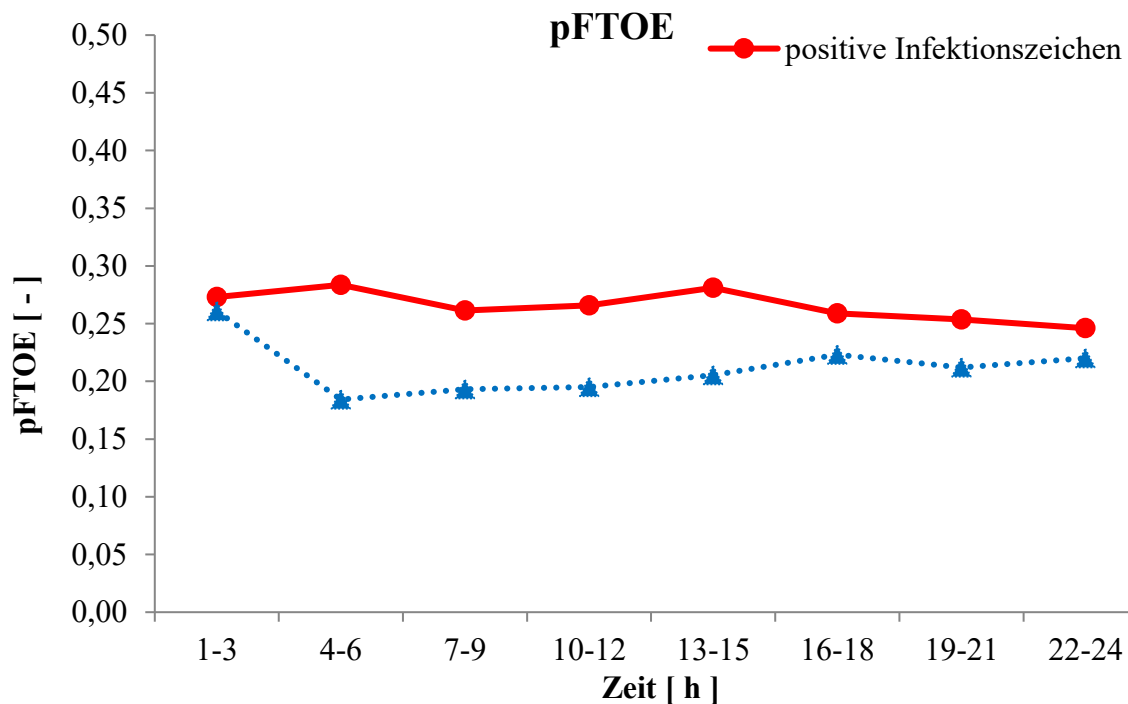


Abbildung 26: Statistik Neugeborene gematcht; pFTOE MATCH (NIRO 300)

3.6.3 Zerebrale TOI und periphere TOI

cTOI MATCH				n =16
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 8	negative Infektionszeichen n = 8	p Wert
1.	1-3	68,21 ± 7,90	65,77 ± 11,46	0,600
2.	4-6	70,16 ± 8,25	68,19 ± 5,43	0,742
3.	7-9	68,43 ± 8,75	72,82 ± 9,48	0,558
4.	10-12	72,34 ± 10,72	68,22 ± 11,60	0,529
5.	13-15	68,08 ± 13,24	65,51 ± 7,79	0,713
6.	16-18	68,98 ± 12,71	69,53 ± 17,60	0,915
7.	19-21	72,09 ± 13,72	70,94 ± 8,63	0,870
8.	22-24	72,09 ± 10,59	70,94 ± 12,25	0,870

Tabelle 26: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI MATCH (NIRO 300)

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $69,93 \pm 6,41$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $68,74 \pm 5,46$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,722.

In Abbildung 27 sind die Mittelwerte der cTOI beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

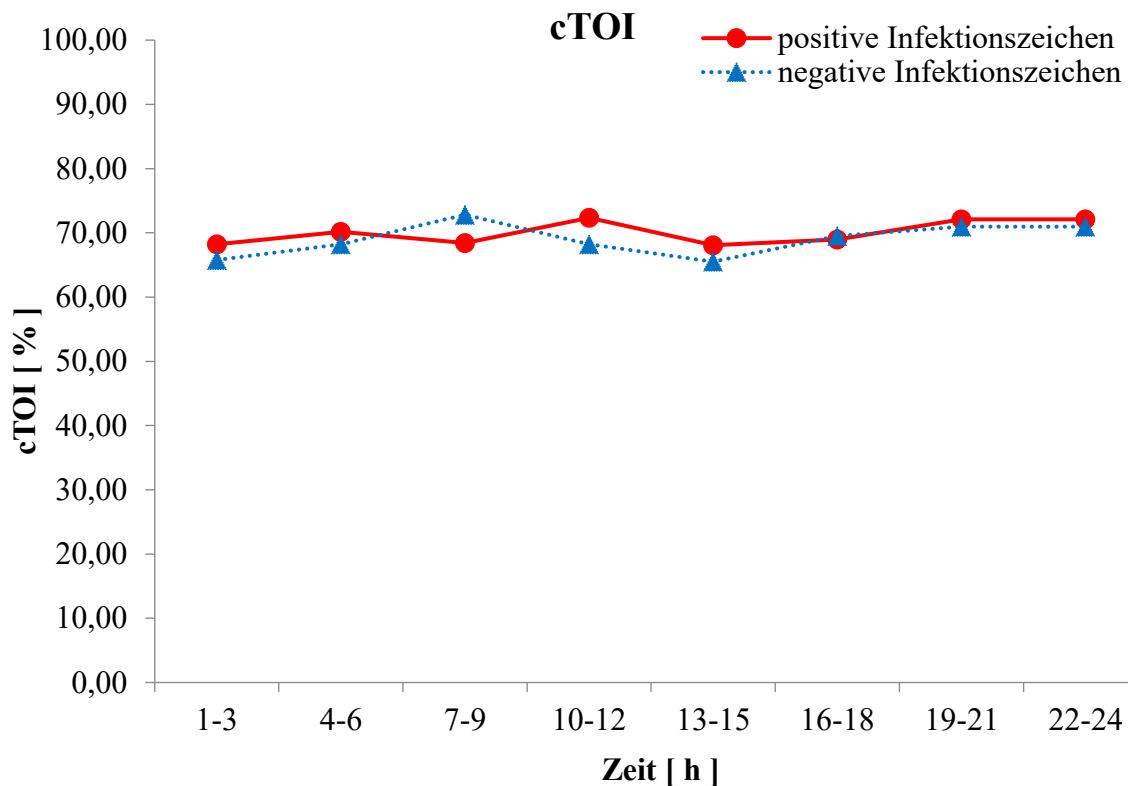


Abbildung 27: Statistik Neugeborene gematcht; cTOI MATCH (NIRO 300)

pTOI MATCH				n =16
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 8	negative Infektionszeichen n = 8	p Wert
1.	1-3	68,80 ± 4,92	78,09 ± 13,13	0,002
2.	4-6	70,78 ± 6,45	77,36 ± 5,72	0,035
3.	7-9	70,69 ± 5,77	77,14 ± 6,92	0,095
4.	10-12	69,08 ± 5,43	75,95 ± 7,46	0,085
5.	13-15	71,07 ± 5,55	74,51 ± 7,51	0,534
6.	16-18	71,02 ± 6,93	75,65 ± 10,63	0,224
7.	19-21	71,66 ± 6,48	74,77 ± 7,58	0,445
8.	22-24	71,66 ± 6,42	74,77 ± 7,07	0,445

Tabelle 27: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI MATCH (NIRO 300)

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $70,38 \pm 4,93$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $75,52 \pm 6,19$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,105.

In Abbildung 28 sind die Mittelwerte der pTOI beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

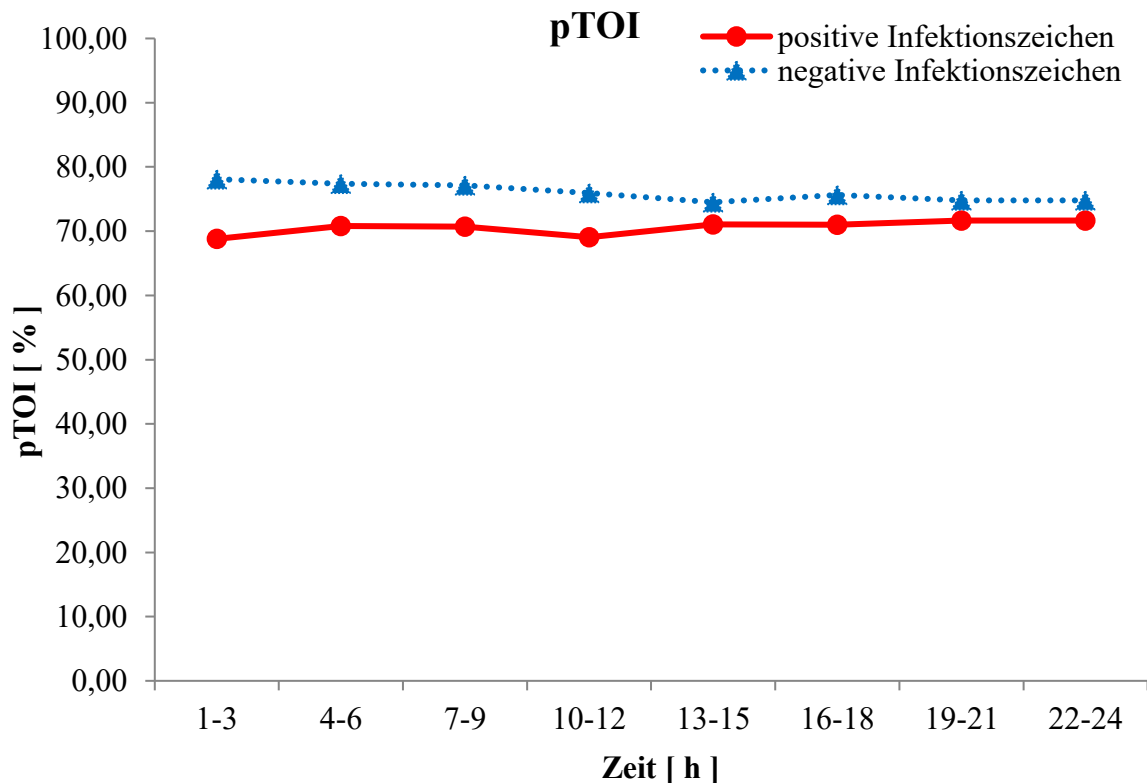


Abbildung 28: Statistik Neugeborene gematcht; pTOI MATCH (NIRO 300)

3.6.4 SpO2

SpO2 MATCH				n =16
Intervall	Stunden	positive Infektionszeichen n = 8	negative Infektionszeichen n = 8	p Wert
1.	1-3	95,95 ± 1,90	95,67 ± 2,93	0,847
2.	4-6	95,95 ± 2,29	95,91 ± 2,58	0,979
3.	7-9	96,08 ± 3,28	95,85 ± 2,67	0,890
4.	10-12	96,10 ± 3,11	95,43 ± 2,81	0,694
5.	13-15	95,71 ± 2,99	95,92 ± 2,30	0,888
6.	16-18	95,24 ± 3,03	95,87 ± 2,45	0,640
7.	19-21	95,08 ± 3,04	95,68 ± 2,54	0,733
8.	22-24	95,08 ± 3,04	95,68 ± 2,54	0,733

Tabelle 28: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH (NIRO 300)

Der gesamte Mittelwert aller Intervalle ergab $95,80 \pm 2,38$ für die Gruppe mit positiven Infektionszeichen und ein Wert von $95,76 \pm 2,45$ für die Gruppe mit negativen Infektionszeichen mit einem p-Wert von 0,975.

In Abbildung 29 sind die Mittelwerte der SpO2 beider Frühgeborenen-Infektionsgruppen (gematcht) in acht zeitlichen Intervallen (die den ersten 24 Lebensstunden entsprechen) dargestellt.

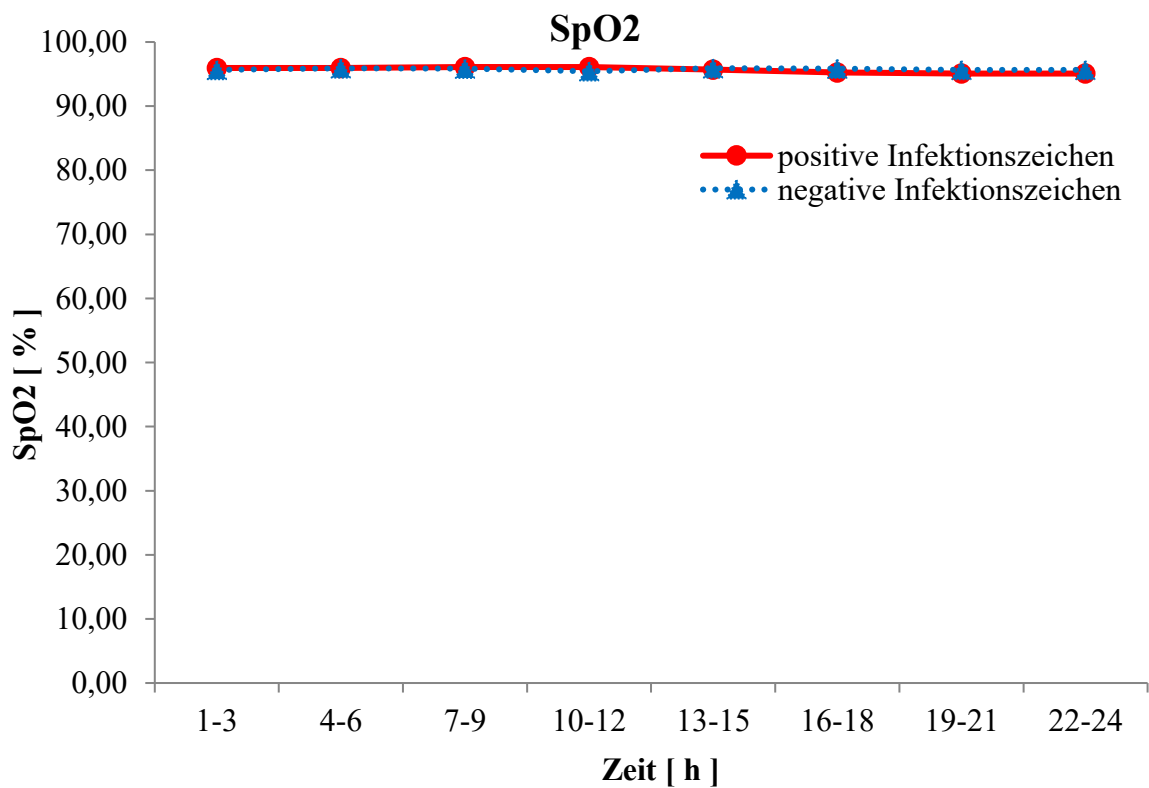


Abbildung 29: Statistik Neugeborene gematcht; SpO2 MATCH (NIRO 300)

4 Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der FTOE Ratio und einer beginnenden, noch nicht diagnostizierten bzw. vorhandenen Infektion bei Frühgeborenen in den ersten 24 Lebensstunden besteht. Insbesondere das Ergebnis der FTOE Ratio (nicht gematcht) zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den Kindern mit und jenen ohne Infektionszeichen ab der 2. bis 8. dreistündigen Intervall nach der Geburt, das dem Zeitraum von der 4. Bis zur 24 Lebensstunde entspricht.

Sowohl in der „Statistik Neugeborene gematcht (NIRO 300 und INVOS 5100)“ und in der „Statistik Neugeborene gematcht (NIRO 300)“ zeigt sich ein signifikanter Unterschied der beiden Infektionsgruppen im 2. Intervall, das wiederum der 4. bis 6. Lebensstunde entspricht. Dieses Resultat deutet auf eine Veränderung der Sauerstoff-Gewebesättigung und somit auf eine mikrozirkulatorische Durchblutungsstörung hin, dass ein Hinweis auf eine Infektion beim Frühgeborenen ist.

Die statistische Auswertung der zerebralen FTOE zeigt sowohl beim gesamten PatientInnenkollektiv, als auch beim „gematcht“en keinen signifikanten Unterschied zwischen Neugeborenen mit und ohne Infektion.

Hingegen ist bei der peripheren FTOE eine deutlich signifikante Änderung bei Frühgeborenen mit Infektion gegenüber ohne Infektion in den Intervallen 2. bis 7. (entspricht der 4. bis 21. Stunde zu erkennen) sichtbar. Bei der „gematcht“en Statistik der peripheren FTOE ist sogar über die gesamten ersten 24. Lebensstunden eine Signifikanz vorhanden.

Dieses Ergebnis zeigt eine Erhöhung der peripheren FTOE, die bei gleichbleibender Sauerstoffsättigung einer Senkung der peripheren Gewebesättigung (pTOI) entspricht.

Daraus kann geschlossen werden, dass bei Frühgeborenen mit einer Infektion eine Unterversorgung mit Sauerstoff in der Peripherie vorhanden ist.

Die Früherkennung einer Infektion spielt noch immer eine wichtige Rolle bei der Erstversorgung von Frühgeborenen. Eine frühzeitig erkannte Infektion nach der Geburt ermöglicht auch einen frühen Start einer Antibiotikatherapie. Ein später Therapiebeginn, der erst beim Auftreten erster Sepsis-Symptome startet, kann häufig schwere gesundheitliche Folgen für das Frühgeborene nicht mehr verhindern.(7)

Derzeit wird noch immer nach einem geeigneten Diagnostikmarker gesucht, der so früh wie möglich eine beginnende Sepsis bei Frühgeborenen erkennen kann. Einer der viel

versprechenden Marker ist unter anderem der „Inter α inhibitor proteins“ (IAIP) (3) oder auch jetzt die FTOE Ratio.

Eine Sepsis bei Früh- und Reifgeborenen stellt eine der größten Ursachen für die Morbidität und die Mortalität dar. Trotz großer Fortschritte in der Neugeborenenversorgung und geringerer Komplikationen bei Frühgeburten, trägt eine Sepsis bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g noch immer signifikant zu einer höheren Erkrankungsrate und Sterberate bei.(3)

Die Symptome bei einer Sepsis sind sehr breit gefächert, unspezifisch und reichen von Hypothermie, Fieber, Zyanose bis hin zu Blutungsproblemen oder einer schlechten Perfusion. (3)

Dies erschwert die frühzeitige Diagnose einer Sepsis bei Neugeborenen.

Die Erhebung von Risikofaktoren für eine „Early-Onset“- oder eine „Late-Onset“-Infektion kann dabei eine Unterstützung sein, um möglichst schnell reagieren zu können.(3)

Diese retrospektive Pilotstudie zeigte, dass die FTOE Ratio, die mittels NIRS-Messung erfasst wird, einen unterschiedlichen Trend von Frühgeborenen mit und ohne Infektionsnachweis in den ersten 24 Lebensstunden nach der Geburt nachweisen kann und somit die Möglichkeit gibt, bei Neugeborenen, die noch an unspezifischen Sepsis-Symptomen leiden, eine beginnende Infektion schon früher zu erkennen.

Pichler, et al. (42) deutete bereits in der Studie „Avoiding Arterial Hypotension in Preterm Neonates (AHIP)“ darauf hin und auch Grossauer, et al. (40), dass die simultane zerebrale und periphere NIRS-Messung eine mögliche mikrozirkulatorische Störung früher erkennt, bevor es zu einer makrozirkulatorischen Beeinflussung im Kreislauf des Frühgeborenen kommt.

Die Berücksichtigung des Blutdruckes im Vergleich zu der FTOE Ratio könnte ein nächster Schritt bei der frühen Diagnostik einer beginnenden Infektion sein, da bereits Binder-Heschl, et al. darauf hinwies, dass eine zerebrale Autoregulation möglicherweise die Sauerstoffversorgung des zerebralen Gewebes bei Hypotension aufrecht erhält und so eine Hypoxie verhindert.(43)

Durrmeyer, et al. (50) konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass eine antihypotensive Therapie bei Frühgeborenen eine signifikant höhere Überlebensrate ohne größere Morbidität ermöglicht.

So wäre ein zukünftiger nächster Schritt eine Kombination aus der FTOE-Ratio und der Blutdruckmessung, um einen prädiktiven Faktor für eine frühe Diagnostik einer entwickelten Sepsis bei Frühgeborenen zu schaffen.

4.1 Limitation

Es müssen jedoch auch Limitationen bei dieser Studie beachtet werden. In dieser Studie wurden cTOI und crSO₂, sowie pTOI und prSO₂ in der „Statistik aller Neugeborenen“ gleichgestellt. Deshalb muss darauf hingewiesen werden, dass es einen signifikanten Unterschied in den Messwerten von NIRO 300-Geräten zu INVOS 5100-Geräten gibt. Diese Limitation betrifft vor allem die cTOI- (bzw. crSO₂-), pTOI- (bzw. prSO₂-), cFTOE- und pFTOE-Ergebnisse in der „Statistik aller Neugeborenen (NIRO 300, INVOS 5100)“. Aus diesem Grund wurde eine alleinige statistische Auswertung von NIRO 300 durchgeführt, jedoch konnte keine isolierte Beurteilung von INVOS 5100 durchgeführt werden, da eine zu geringe Anzahl an Neugeborenen in der Gruppe mit positiven Infektionszeichen vorlag.

Die FTOE Ratio ist davon nicht direkt betroffen, da durch die Verhältnisbildung dies ignoriert werden kann.

Eine weitere Einschränkung ist, dass in jener Gruppe mit den positiven Infektionszeichen nur eine kleine Fallzahl erhoben werden konnte, da die Einverständniserklärung der Eltern für die NIRS-Datenerfassung benötigt wurde und diese oft nur kurzfristig vor der Geburt bzw. erst bis zu 6. Stunden später unterzeichnet wurde. Zusätzlich war die Situation einer bevorstehenden bzw. bereits stattgefundenen Frühgeburt für die Eltern psychisch sehr belastend, wodurch sich die Aufklärung über die Studie oft kompliziert gestaltete oder auch nicht möglich war.

Ein weiterer Faktor ist auch, dass die Rekrutierung der StudienteilnehmerInnen meist zeitlich nicht planbar war, da oft eine Notfallindikation Grund für die Geburt war.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Messdaten wäre auch ein gleichzeitiger Messungsbeginn mit NIRS so früh wie möglich nach der Geburt nötig, was jedoch durch die Einholung der Einverständniserklärung erschwert war.

Dennoch zeigt diese Studie trotz zeitlicher Differenzen im Messbeginn und geringer Fallzahl gute Ergebnisse, welche in zukünftigen, größer angelegten Studien verbessert werden können und so möglicherweise noch deutlichere Ergebnisse liefern.

4.2 Schlussfolgerung

Die FTOE Ratio ist ein neugebildeter Parameter, um eine beginnende Infektion bei Frühgeborenen in den ersten 24h frühzeitig zu erkennen. Dieser wird durch die Verhältnissbildung aus der zerebralen und peripheren FTOE berechnet.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass ab der 4. bis zur 9. Stunde ein signifikanter Unterschied (FTOE Ratio aller Neugeborenen) zwischen Neugeborenen mit und ohne einer beginnenden Infektion/Inflammation im FTOE Ratio – Verlauf ersichtlich ist.

Interessanterweise ist jedoch ab der 10. Stunde eine Annäherung der Trendlinien erkennbar, dass der 16. Stunde schlussendlich wieder zu keinem signifikanten Ergebnis führt.

Zusätzlich konnte ein deutlich signifikanter Unterschied bei einer beginnenden Infektion in der pTOI (bzw. prSO₂) und pFTOE innerhalb der ersten 24h nach der Geburt des Frühgeborenen gezeigt werden.

Im statistischen Vergleich war kein deutlich signifikanter Unterschied in der SpO₂, cTOI (bzw. crSO₂) und der cFTOE ersichtlich.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch die NIRS-Messung eine beginnende Infektion/Inflammation durch mögliche (Mirko-)Zirkulationsstörung bei Frühgeborenen schon ab der 4. Stunde nach der Geburt erkennbar ist. Dies gibt die Möglichkeit eine beginnende Infektion/Inflammation durch mögliche (Mikro-) Zirkulationsstörung frühzeitig zu erkennen und mit einer entsprechenden Therapie zu intervenieren.

Literaturverzeichnis

1. Alba-alejandre I, Hiedl S, Genzel-boroviczény O. Microcirculatory Changes in Term Newborns with Suspected Infection : An Observational Prospective Study. 2013;2013:2–7.
2. Pichler G, Pocivalnik M, Riedl R, Pichler-Stachl E, Zotter H, Müller W, u. a. C reactive protein: Impact on peripheral tissue oxygenation and perfusion in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(6).
3. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights. Virulence. 2014;5(1):163–71.
4. Nanas S, Gerovasili V, Renieris P, Angelopoulos E, Poriazi M, Kritikos K, u. a. Non-invasive assessment of the microcirculation in critically ill patients. Anaesth Intensive Care [Internet]. September 2009 [zitiert 12. Februar 2019];37(5):733–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775036>
5. Ulfing N. Kurzlehrbuch Embryologie : 9 Tabellen ; [nach dem neuen GK 1]. Thieme; 2005.
6. Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. Thieme; 2006.
7. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. J Matern Neonatal Med. 2004;16(SUPPL. 2):13–6.
8. 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.
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. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care. 2005;9(SUPPL. 4):13–9.
11. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. Early Hum Dev. 2005;81(5):423–8.
12. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Semin Fetal Neonatal Med. 2008;13(4):239–47.
13. Naulaers G. Non-invasive measurement of the neonatal cerebral & splanchnic circulation by near-infrared spectroscopy [Internet]. Cornell University Press; 2003 [zitiert 7. November 2018]. Verfügbar unter: https://books.google.at/books/about/Non_Invasive_Measurement_of_the_Neonatal.html?id=93peCLr62kYC&redir_esc=y
14. Naulaers G, Meyns B, Miserez M, Leunens V, Van Huffel S, Casaer P, u. a. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation: A validation study in piglets. Neonatology. 2007;92(2):120–6.
15. Kety SS, Schmidt CF. The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men. J Clin Invest. 1948;27(4):484–92.
16. Swanson JR, Sinkin RA. Transition from Fetus to Newborn. Pediatr Clin North Am [Internet]. 2015;62(2):329–43. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.11.002>
17. Graves BW, Haley MM. Newborn transition. J Midwifery Women's Heal. 2013;58(6):662–70.
18. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 7.

- Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* [Internet]. 2015;95:249–63. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.029>
19. Myra H, Wyckoff C, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, u. a. Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* [Internet]. 2015;112(24_suppl):IV-188-IV-195. Verfügbar unter: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166574>
 20. Logan JW, Shepherd EG, Tobias JD. Neonatal resuscitation: An update. *Anaesthesia, Pain Intensive Care*. 2014;18(4):386–96.
 21. Fülöp G, Baumer E-M, Bednar W, Entleitner M, Grabner I, Hagleitner J, u. a. Österreichischer Strukturplan Gesundheit 2010 ÖSG 2010. 2010;2010(November). Verfügbar unter: <http://www.bv.fapesp.br/pt/auxilios/95300/analise-de-fatores-antivirais-e-exossomas-em-trofoblastos-e-monocitos-de-recem-natos-na-infeccao-in/>
 22. Delpy DT, Cope M. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. Bd. 352, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1997. S. 649–59.
 23. Access O. Monitoring during Neonatal Transport. *Emerg Med Open Access* [Internet]. 2012;02(04):1–6. Verfügbar unter: <https://www.omicsgroup.org/journals/monitoring-during-neonatal-transport-2165-7548.S1-001.php?aid=5293>
 24. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M, u. a. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sport*. 2001;11:213–22.
 25. Pichler G, Cheung PY, Aziz K, Urlesberger B, Schmölzer GM. How to monitor the brain during immediate neonatal transition and resuscitation? A systematic qualitative review of the literature. *Neonatology*. 2014;105(3):205–10.
 26. JOBSIS FF. Noninvasive, Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters. 1977;2–5.
 27. Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-Infrared Spectroscopy in the Fetus and Neonate. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):707–28.
 28. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Turner J, Pittman R, Torres Filho IP, u. a. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: A technology review. *Resuscitation*. 2006;68(1):27–44.
 29. Newmanbrain. NIRS-Channels-Depth [Internet]. [zitiert 16. Februar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.newmanbrain.com/fnir-brainspy-28/>
 30. Casati a, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(7–8):605–25.
 31. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(6):498–502.
 32. Aoyagi T. Pulse oximetry: Its invention, theory, and future. *J Anesth*. 2003;17(4):259–66.
 33. Salyer J. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care*. 2003;48:386–8.
 34. Dawson JA, Morley CJ. Monitoring oxygen saturation and heart rate in the early neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010;15(4):203–7. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.03.004>
 35. Axel Hübler GJ. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen [Internet]. [zitiert 6. Jänner 2019]. Verfügbar unter: https://books.google.at/books?id=ey2VYc5ztnEC&printsec=frontcover&hl=de&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=snippet&q=ekg+intensivstation&f=false

36. Macleod BYCM, Avery OT. THE OCCURRENCE DURING ACUTE INFECTIONS OF A PROTEIN NOT NORMALLY PRESENT IN THE BLOOD
Previous studies from this laboratory have shown that serum obtained from patients during the acute phase of certain infectious diseases reacts to form a precipitate with. 1941;191–200.
37. Murphy K, Weiner J. Use of Leukocyte Counts in Evaluation of Early-onset Neonatal Sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. Jänner 2012 [zitiert 19. November 2018];31(1):16–9. Verfügbar unter:
<https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201201000-00005>
38. Manuscript A. Newborns at Risk for Sepsis. 2011;126(5):903–9.
39. Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Martijn A, Bos AF. Cerebral Oxygen Saturation and Extraction in Preterm Infants With Transient Periventricular Echodensities. *Pediatrics* [Internet]. 2009;124(1):294–301. Verfügbar unter:
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-2057>
40. Grossauer K, Pichler G, Schmolzer G, Zotter H, Mueller W, Urlesberger B. Comparison of peripheral and cerebral tissue oxygenation index in neonates. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 1. März 2009 [zitiert 28. Jänner 2019];94(2):F156–F156. Verfügbar unter:
<http://fn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2008.146654>
41. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 19. Februar 2019]. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
42. Pichler G, Höller N, Baik-Schneditz N, Schwabegger B, Mileder L, Stadler J, u. a. 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* [Internet]. 2018;6(February):15. Verfügbar unter:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00015/full>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450194>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5799241>
43. Binder-Heschl C, Urlesberger B, Pichler G. Der Einfluss von hämodynamischen Parametern auf die zerebrale Oxygenierung bei Frühgeborenen mit und ohne arterieller Hypotonie während des ersten Lebensstages . Influence of haemodynamic parameters on cerebral tissue oxygenation in preterm in.
44. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care* [Internet]. Februar 2003 [zitiert 1. September 2018];3(1):3–13. Verfügbar unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882177>
45. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, u. a. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation* [Internet]. 2010;81(10):1219–76. Verfügbar unter:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957210004478>
46. Pichler G, Wilhelm M, Pocivalnik M, Pichler G, Zotter H, Tax N, u. a. Regional tissue oxygen saturation : comparability and reproducibility Regional tissue oxygen saturation : comparability and reproducibility of different devices.
47. Hofer N, Müller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):297–302.
48. Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is It Really Robust?: Reinvestigating the robustness of ANOVA against violations of the normal distribution assumption. *Methodology*. 2010;6(4):147–51.

49. Lix LM, Keselman JC, Keselman HJ. Consequences of Assumption Violations Revisited: A Quantitative Review of Alternatives to the One-Way Analysis of Variance F Test. *Rev Educ Res* [Internet]. 1996;66(4):579–619. Verfügbar unter: <http://rer.sagepub.com/cgi/doi/10.3102/00346543066004579>
50. Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze JC, Storme L, u. a. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: Association with short-Term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Bd. 102, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2017.

