

Diplomarbeit

Messung der peripheren Zirkulation und
Oxygenierung beim Neugeborenen – Analyse bei
Patienten mit Sepsis

eingereicht von

Elisabeth Peichl

Mat.Nr.: 0212475

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde/

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Berndt Urlesberger

Zweitbetreuer: Priv. Doz. Dr. Gerhard Pichler

Graz, Mai 2008

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 19.05.2008

Danksagungen

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt:

meinen Betreuern, Univ. Prof. Dr. Berndt Urlsberger und Priv. Doz. Dr. Gerhard Pichler,

Evelyn Ziehenberger, die uns bei den Messungen geholfen hat,

meinen Eltern, Mag. Maria Peichl und Dr. Eduard Peichl, die mich auch während meines Studiums unterstützt haben,

meinem Freund, Dr.techn. Thomas Haber

und Andrea Gaster, meiner Studienkollegin und Freundin.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Zusammenfassung	v
Abstract.....	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung	1
1.1 Sepsis bei Neugeborenen.....	1
1.1.1 Begriffserläuterungen	1
1.1.2 Pathophysiologie der Sepsis	2
1.1.3 Epidemiologie.....	3
1.1.4 Ätiologie, Erregerspektrum und Risikofaktoren	4
1.1.5 Klinische Symptome	4
1.1.6 Diagnose	5
1.1.6.1 Leukozyten, Granulozyten, I/T-Quotient	5
1.1.6.2 CRP.....	6
1.1.6.3 Zytokine.....	7
1.1.6.4 Procalcitonin (PCT).....	8
1.1.6.5 PCR.....	9
1.1.6.6 Blutkulturen.....	10
1.1.6.7 Abstriche.....	10
1.1.6.8 Lumbalpunktion, Urinkultur, Trachealsekret	11
1.1.6.9 Weitere diagnostische Mittel in klinischen Studien	11
1.1.7 Therapie	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS).....	14
2.1.1 Grundlagen	14
2.1.2 NIRS – Geräte	17
2.1.3 NIRS-Messungen des Muskels.....	19
2.1.4 Weitere Anwendungsgebiete.....	22
2.1.5 Unterschiede zwischen NIRS und der Pulsoxymetrie.....	22

2.2	Studiendesign	23
2.2.1	Patientenkollektiv	23
2.2.2	NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan).....	23
2.2.3	Durchführung der Messungen	25
2.2.4	Auswertung der Daten	26
2.2.5	Statistische Analyse.....	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Allgemeine Patientendaten.....	28
3.2	Messresultate	29
3.2.1	TOI	30
3.2.2	HbTot.....	30
3.2.3	DO2	31
3.2.4	VO2	32
3.2.5	SvO2	32
3.2.6	FOE.....	33
3.2.7	Lineare Regressionsanalyse.....	34
4	Diskussion	35
5	Literaturverzeichnis	41
	Lebenslauf	50

Zusammenfassung

Die Neugeborenen Sepsis stellt ein schweres Krankheitsbild dar, das die frühzeitige Gabe von Antibiotika fordert. Das Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) in der Lage ist, Unterschiede in der peripheren Oxygenierung und Mikrozirkulation zwischen Neugeborenen mit und ohne Sepsis zu detektieren.

METHODEN: Die Messungen der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem Hämoglobin (HbO₂), deoxygeniertem Hämoglobin (Hb) und dem gesamten Hämoglobin (HbTot) sowie die Messungen des tissue oxygenation index (TOI) wurden mit einem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) durchgeführt. Die Optoden wurden auf dem Unterschenkel des Neugeborenen angebracht. Mit Hilfe einer venösen Okklusion konnten Sauerstoffangebot (DO₂), Sauerstoffverbrauch (VO₂), Sauerstoffextraktion (FOE) und die venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) berechnet werden. Zur Datenauswertung wurden die Resultate zehn Neugeborener genommen, die sowohl klinische als auch laborchemische Zeichen einer Sepsis (C-reaktives Protein >10mg/l und/oder immature/total neutrophils-Quotient >0,2) aufwiesen, und mit den Resultaten zehn Neugeborener ohne Sepsis nach postpartalem Alter, Gestationsalter und Geburtsgewicht gepaart und verglichen.

RESULTATE: In der Gruppe der Neugeborenen mit Sepsis waren VO₂, DO₂, TOI, SvO₂ und HbTot im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger, während FOE tendenziell höher war.

Die periphere Oxygenierung war von der peripheren Rekapillarisationszeit und von der peripheren Temperatur unabhängig.

SCHLUSSFOLGERUNG: NIRS scheint eine geeignete Methode zu sein, die periphere Oxygenierung beim Neugeborenen zu beurteilen und jene Neugeborene zu identifizieren, die eine Sepsis entwickeln.

Abstract

Neonatal sepsis is a severe condition, which demands an early treatment with antibiotics. The aim of this study was to assess peripheral oxygenation and microcirculation by NIRS in septic newborns and to compare the results with those of neonates without infection.

METHODS: Changes in oxygenated haemoglobin (HbO₂), deoxygenated haemoglobin (Hb) and total haemoglobin (HbTot) as well as the tissue oxygenation index (TOI) were measured by NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan). The two optodes were placed on the newborn's calf. Venous occlusion was used to calculate oxygen delivery (DO₂), oxygen consumption (VO₂), fractional oxygen extraction (FOE) and venous oxygenation (SvO₂). For data evaluation the results of ten neonates, who showed clinical and laboratory signs of sepsis (C - reactive protein >10mg/l and/or immature/total-neutrophils-ratio >0,2), were matched to those of ten newborns without sepsis in terms of postnatal age, gestational age and birth weight.

RESULTS: : In the sepsis group VO₂, DO₂, TOI, SvO₂ und HbTot were lower with respect to the control group, while FOE tended to be higher.

It was observed that the peripheral oxygenation is independent of the peripheral capillary refill time and of the peripheral temperature.

CONCLUSION: These data show that NIRS can be used to assess the peripheral oxygenation in newborns and to identify those with sepsis.

Glossar und Abkürzungen

ACCP/SCCM – American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

AIS – Amnion-Infektions-Syndrom

BPI – bactericidal/permeability-increasing protein

CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome

CBA – cytometric bead array

CBF – cerebral blood flow

CBV – cerebral blood volume

CD – Cluster of differentiation

CONS – coagulase-negative Staphylococcus

CPAP – continuous positive airway pressure

CRP – C-reaktives Protein

DNS - Desoxyribonukleinsäure

DO₂ – Oxygen delivery

DPF – differential pathlength factor

E. coli - Escherichia coli

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

EOS – early-onset Sepsis

FOE – Fractional oxygen extraction

GBS – group B streptococcus

G-CSF – granulocyte-colony-stimulating factor

Hb – deoxygeniertes Hämoglobin

HbFluss - Hämoglobinfluss

HbO₂ – oxygeniertes Hämoglobin

HbTot – Gesamthämoglobin

ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1

IFN- γ – Interferon γ

IL – Interleukin

I/T – Immature/Total neutrophils

LBP – Lipopolysaccharide-binding protein

LOS – late-onset Sepsis

LPS – Lipopolysaccharid

mBF – muskulärer Blutfluss

NIRO – near infrared oxygenation
NIRS – near infrared spectroscopy
NO – nitric oxide
PAF – Platelet-activating factor
PCR – polymerase chain reaction
PCT – Procalcitonin
PROM – premature rupture of membranes
rRNA – ribosomale Ribonukleinsäure
S – Svedberg
SaO₂ – arterielle Sauerstoffsättigung
sCD – soluble Cluster of differentiation
SD – Standard deviation
SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation
SIRS – systemic inflammatory response syndrome
SRS – Spatially-resolved Spectrometer
SSW - Schwangerschaftswoche
SvO₂ – venöse Sauerstoffsättigung
TGF-β – Transforming (tumor) growth factor β
TNF – Tumornekrosefaktor
TOI – Tissue oxygenation index (tissue oxygen index)
VO₂ – Oxygen consumption

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Schema vom Weg der Photonen durch ein Medium ohne (A) und mit (B) Streuung.....	15
<i>Abbildung 2:</i> Skizze vom Weg der Photonen im Gewebe	17
<i>Abbildung 3:</i> Versuchsanordnung	24
<i>Abbildung 4:</i> Anordnung der Optoden.	24
<i>Abbildung 5:</i> Applikation von Messplatte, Blutdruckmanschette und Pulsoxymeter beim Neugeborenen.	25
<i>Abbildung 6:</i> Für die Auswertung wurden die (rot gekennzeichneten) Perioden mit linearem Anstieg gewählt ($r^2 > 0,95$).....	26
<i>Abbildung 7:</i> Sauerstoffsättigung des Gewebes (TOI) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe	30
<i>Abbildung 8:</i> HbTot in der Sepsis- und der Kontrollgruppe	31
<i>Abbildung 9:</i> Sauerstoffangebot (DO ₂) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe.....	31
<i>Abbildung 10:</i> Peripherer Sauerstoffverbrauch (VO ₂) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe	32
<i>Abbildung 11:</i> Venöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe.	33
<i>Abbildung 12:</i> Sauerstoffextraktion (FOE) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe.....	33

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Allgemeine Patientendaten.....	29
<i>Tabelle 2:</i> Vergleich der Resultate zwischen der Sepsisgruppe und der Kontrollgruppe...	30
<i>Tabelle 3:</i> p-Werte der linearen Regressionsanalyse	34

1 Einleitung

Die diagnostischen Möglichkeiten bei einer Neugeborenensepsis sind einerseits vielfältig, andererseits erfüllt momentan kein diagnostisches Mittel die Anforderung, eine sichere Diagnose möglichst schnell zu liefern.

Da der Zustand der Sepsis auch eine gestörte Mikrozirkulation mit sich bringt, soll in dieser Arbeit die Möglichkeit überprüft werden, anhand einer veränderten Mikrozirkulation und Oxygenierung, gemessen mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS), eine neonatale Sepsis möglichst schnell und sicher festzustellen.

1.1 Sepsis bei Neugeborenen

1.1.1 Begriffserläuterungen

Der Begriff Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) wurde 1991 auf der ACCP/SCCM Consensus Conference vorgeschlagen und versteht sich als eine generalisierte Entzündungsreaktion des Körpers aufgrund eines infektiösen oder auch nichtinfektiösen Geschehens. Nichtinfektiöse Ursachen können zum Beispiel Polytraumen, Verbrennungen, Pankreatitiden oder ischämische Geschehen sein (1).

Die klassische Definition der Sepsis laut dem Hamburger Internisten Hugo Schottmüller (1867-1936) beschreibt einen Zustand, bei dem klinische Symptome durch das Eindringen von Mikroorganismen in die Blutbahn entstehen. Diese Streuung von, im engeren Sinne, Bakterien und Pilzen kann ständig oder in Intervallen erfolgen und geht von einem lokalen Herd aus (2).

Die Deutsche Sepsis-Gesellschaft beschreibt eine Sepsis als „eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion“ (3).

Werden Bakterien zwar in die Blutbahn eingeschwemmt, die klinischen Symptome bleiben allerdings aus, spricht man von einer Bakteriämie (2).

Bei Neugeborenen unterscheidet man je nach Manifestationszeitpunkt zwei Verlaufsformen der Sepsis: Die früh einsetzende Form (Early-onset Sepsis - EOS) beginnt innerhalb der ersten Lebenstage. Der genaue Zeitpunkt dafür ist in der Literatur allerdings unterschiedlich definiert (4). Während einige Autoren einen Beginn innerhalb der ersten 48 Lebensstunden fordern (5)(6), setzen andere als Grenze zur Spätform (Late-onset Sepsis - LOS) den dritten (7)(8)(9), vierten (10), fünften (11) oder sogar siebten Lebenstag (12)(13) fest.

Der septische Schock stellt eine schwerwiegende Komplikation der Sepsis dar und wird bei Erwachsenen definiert als persistierende, therapierefraktäre, durch die Sepsis

hervorgerufene Hypotonie und Dysfunktion lebenswichtiger Organe (1). Da bei Neugeborenen und Kindern der vaskuläre Tonus höher ist als bei Erwachsenen, wird bei dieser Patientengruppe der septische Schock beim Vorhandensein von Tachykardie, schwachen peripheren Pulsen, einem veränderten Wachzustand, kühlen bzw. marmorierten Extremitäten, Rekapillarisationszeit >2 Sekunden und einer verminderten Harnausscheidung diagnostiziert. Die Hypotonie entwickelt sich erst spät im dekompensierten Stadium (14).

Die Progredienz zum septischen Schock kann beim Neugeborenen oft sehr schnell passieren und ist bei inadäquater Therapie häufig (15).

1.1.2 Pathophysiologie der Sepsis

Was die molekulare Ebene betrifft, funktioniert die Abwehr von Bakterien beim Neugeborenen im Prinzip gleich wie beim Erwachsenen (16). Bei einer bakteriellen Infektion kommt das unspezifische Immunsystem zum Einsatz, zu dem die Makrophagen und Granulozyten als zelluläre Komponenten und Komplement, Defensine, natürlich vorkommende Antikörper und lösliche Rezeptoren als humorale Anteile zählen.

Während das Makrophagen-System bei der Geburt bereits vollständig ausgereift ist, bestehen bei den neutrophilen Granulozyten unter anderem verminderte Mobilisationsreserven. Die Anzahl der Neutrophilen ist bei Neugeborenen zwar höher als bei älteren Kindern bzw. Erwachsenen, die Zahl der Vorläuferzellen beträgt allerdings nur 10 – 20% der Zellanzahl von Erwachsenen (16) und die Proliferationsrate ist auch ohne Vorliegen einer Infektion maximal gesteigert, sodass eine weitere Steigerung nicht mehr möglich ist (16). Folglich können die Erreger ohne adäquate Therapie nicht erfolgreich bekämpft werden.

Eine weitere Tatsache begünstigt die Entstehung von bakteriellen Infektionen: Das Immunsystem von Neugeborenen reagiert nur ungenügend auf T-Zell-unabhängige Antigene wie Polysaccharide. *Streptococcus agalactiae* (auch GBS genannt), der häufigste Erreger der early-onset Sepsis, ist zum Schutz vor der Immunabwehr von einer Polysaccharidkapsel umhüllt (16).

Weiters konnte klinisch häufig beobachtet werden, dass Neugeborene mit Sepsis öfters eine schwere systemische inflammatorische Antwort des Immunsystems entwickeln als Kinder oder Erwachsene (17). Dies geht konform mit den meist stark erhöhten Plasmaspiegeln inflammatorischer Zytokine, die bei Neugeborenen mit Sepsis gefunden wurden (16)(17)(18). Ebenso konnten bereits im Nabelschnurblut erhöhte Zytokinpiegel

bei Neugeborenen, die später eine early-onset Sepsis entwickelten, festgestellt werden (16).

Zu den wichtigsten Mediatoren einer neonatalen Sepsis zählen die proinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF- α , IL-1 β , das proinflammatorische Chemokin IL-8 sowie G-CSF, ICAM-1 (ein interzelluläres Adhäsionsmolekül), CD14 (ein von Makrophagen exprimiertes Rezeptormolekül) und LBP (das LPS-bindende Protein, welches LPS zu den CD-14-positiven Immunzellen transportiert).

Weiters konnte eine Studie von Schultz et al. (17) zeigen, dass bei Neugeborenen die kompensatorische antiinflammatorische Antwort (CARS) im Gegensatz zum Erwachsenen weniger ausgeprägt ist. Mediatoren wie IL-10 und TGF- β , die eine überschießende Antwort des Immunsystems verhindern sollen, zeigten sich nach Stimulation der neonatalen Immunzellen vermindert, verglichen mit den Werten Erwachsener.

Hämodynamische Konsequenzen einer Sepsis sind neben einem erhöhten Herzzeitvolumen und einer gesteigerten Herzfrequenz ein verminderter systemischer Gefäßwiderstand und eine gestörte Mikrozirkulation. Die Gründe für die gestörte Balance zwischen regionalem Sauerstoffangebot und -bedarf mit konsekutiver Gewebshypoxie und metabolischer Azidose sind eine verminderte Fähigkeit der roten und weißen Blutkörperchen, sich zu verformen, sowie eine gesteigerte Aggregation der Leukozyten aufgrund vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen und eine gesteigerte Anzahl nicht perfundierter Kapillaren. Weiters tragen die Bildung von Mikrothromben durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade, eine gestörte Funktion der vaskulären Autoregulationsmechanismen, eine erhöhte Gefäßpermeabilität, arteriovenöse Shunts und eine gesteigerte Apoptose der Endothelzellen zur Störung der Mikrozirkulation bei, wobei der genaue zugrunde liegende Mechanismus noch nicht gänzlich aufgeklärt ist (19).

Eine wichtige Rolle spielt auch Stickstoffmonoxid (NO). Durch Sezernieren von TNF- α , IL-1 und INF- γ wird unter Mitwirkung von PAF NO vermehrt produziert. Die konsekutive Vasodilatation führt zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation. Bei einer überschießenden NO-Synthese zeigt sich schlussendlich das Bild des septischen Schocks (2).

1.1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz einer neonatalen Sepsis liegt bei 1-10 / 1000 Lebendgeburten, wobei die Häufigkeit in Entwicklungsländern auch durchaus höher sein kann (20). Im Vergleich zu Reifgeborenen sind Frühgeborene zehnmals häufiger betroffen (21). Eine Studie aus Yale (22) zeigte eine Abnahme der Inzidenz der EOS. Die Autoren vermuteten, dass der Grund

eine bessere pränatale Versorgung mit Maßnahmen wie Screening der Mutter auf GBS-Kolonisation und intrapartale Antibiotikugabe bei Kolonisation ist.

Eine Zunahme in der Inzidenz der LOS wird auf eine höhere Überlebensrate Frühgeborener zurückgeführt (22)(23).

Die Mortalitätsrate einer Neugeborenenensepsis liegt zwischen 15 und 50% (24).

1.1.4 Ätiologie, Erregerspektrum und Risikofaktoren

EOS und LOS unterscheiden sich nicht nur in ihrem Manifestationszeitpunkt, sondern auch in den Punkten Erregerspektrum, Risikofaktoren und Ursachen, wobei bezüglich des Erregerspektrums hinzugefügt werden muss, dass dieses hinsichtlich geographischer Regionen und sogar hinsichtlich einzelner Krankenhäuser variiert (10).

Im Gegensatz zur LOS, deren Erreger meist aus dem postnatalen Umfeld kommen, erkrankt das Neugeborene mit einer EOS an Keimen des mütterlichen Genitaltrakts (4).

Die häufigsten Erreger einer early-onset Sepsis sind GBS, E. coli, Enterokokken, Listeria monocytogenes und Staphylococcus aureus (10)(13). Durch die Möglichkeit eines Screeningtests und einer intrapartalen Antibiotikumphylaxe hat sich die Inzidenz der Infektion mit GBS, dem häufigsten Erreger einer EOS, allerdings vermindert (12)(22).

Bei der LOS stehen Erreger der normalen Haut-, Schleimhaut- und Darmflora im Vordergrund wie CONS, E. coli und Candida albicans (10)(22). Prädisponiert sind vor allem Früh- und Neugeborene, die einer intensivmedizinischen Maßnahme bedürfen. Je niedriger das Geburtsgewicht bzw. das Gestationsalter, desto höher ist auch das Risiko für eine LOS (25).

Zu den Risikofaktoren der EOS zählen ein vorzeitiger Blasensprung (PROM; >18h vor der Geburt), Frühgeburtlichkeit, Chorioamnionitis bzw. Amnioninfektionssyndrom (AIS), frühere Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion, mütterliches Fieber (>38°C) während der Geburt sowie GBS-Kolonisation, Bakteriämie, Bakteriurie oder Harnwegsinfekt der Mutter (10)(12)(22)(26).

1.1.5 Klinische Symptome

Die frühen Symptome einer Neugeborenenensepsis sind unspezifisch und diskret. Meistens steht die Verdachtsdiagnose Infektion im Raum, wenn von der (erfahrenen) Krankenschwester ein „schlechtes Aussehen des Neugeborenen“ (6)(10) bemerkt wird. Auffällig sind dabei meistens ein blassgraues Hautkolorit und marmorierte, kalte Extremitäten. Weiters beinhaltet die Palette von Symptomen Dyspnoe, Apnoe, Tachypnoe, Tachykardie oder Bradykardie, Hypotonie, eine verlängerte Rekapillarisationszeit (>2 (6)

bzw. >3 sek. (5)), Hyper- oder Hypothermie, Hypo- oder Hyperglykämie, Apathie oder Übererregbarkeit, Krampfanfälle, Trinkunlust, Gedeihstörung, Exsikkose, Magenreste >3ml, ein aufgetriebenes Abdomen, Dyspepsie und Erbrechen, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Petechien, Purpura, Blutungsneigung und eine verminderte Harnausscheidung.

Während die EOS häufig aus einer neonatalen Pneumonie entsteht, entwickeln Neugeborene mit LOS oft eine Meningitis.

Meistens ist die klinische Abgrenzung zwischen Infektion und Atemnotsyndrom, persistierender fetaler Zirkulation, zerebralen Blutungen, kardialen Erkrankungen,... schwer bzw. nicht möglich.

1.1.6 Diagnose

Die diagnostischen Mittel einer Neugeborenensepsis sind zwar vielfältig, andererseits existiert noch kein einziger Test, der die Diagnose Sepsis sicher und schnell stellen kann (27). Aufgrund der Unfähigkeit, eine Sepsis mit (fast) hundertprozentiger Wahrscheinlichkeit sofort auszuschließen, werden viele Neugeborene, die eigentlich keiner Therapie bedürfen, bis zum Erhalt des Ergebnisses der Blutkultur mit Antibiotika anbehandelt, um die Folgen einer nicht erkannten und zu spät behandelten Sepsis, wie Meningitis, neurologische Spätfolgen bzw. Tod, zu vermeiden (24).

1.1.6.1 Leukozyten, Granulozyten, I/T-Quotient

Besteht der klinische Verdacht einer Sepsis wird unter anderem ein Blutbild und ein Differentialblutbild angefordert. Spezielles Interesse liegt in der Anzahl der Leukozyten, der neutrophilen Granulozyten und dem I/T-Quotienten, der das Verhältnis zwischen der Anzahl der unreifen Neutrophilen und der Gesamtzahl der Neutrophilen darstellt.

Die Verdachtsdiagnose Sepsis erhärten Gesamtleukozytenzahlen <4000 – 5000/ μ l bzw. >20000 – 30000/ μ l, eine absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten <1500/ μ l und ein I/T-Quotient von >0,2 (6)(10)(28).

Nigro et al. (29) konnten in ihrer Studie zeigen, dass das Risiko für eine Sepsis um das 3,74-fache bzw. um das 3,63-fache höher ist, wenn beim manuellen Zählen der unreifen Granulozyten nur ein Pro-, Meta- oder Myelozyt bzw. beim automatisierten Zählen mehr als 0,5% unreife Granulozyten gefunden werden. Die Spezifität lag bei dieser Studie bei 88%, die Sensitivität allerdings nur bei 33%, was der Autor auf die Tatsache zurückführte, dass den meisten Neugeborenen antenatal Steroide verabreicht worden sind, die zu einer Erhöhung der Anzahl von reifen und unreifen Granulozyten führen. Ebenso könnte der physiologische Stress zu einer unspezifischen Erhöhung unreifer Granulozyten geführt

haben. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass die Anzahl unreifer Granulozyten eher ungeeignet ist, eine Sepsis anzuzeigen.

Weiters hängt der I/T-Quotient auch vom Untersucher ab und zeigt eine große interindividuelle Variabilität (4).

Einen weiteren Nachteil dieser traditionellen hämatologischen Parameter bringt zum einen die Tatsache mit sich, dass die Gesamtanzahl der Leukozyten sowie die Zahl unreifer Granulozyten sich abhängig vom postnatalen Alter physiologisch wandeln (4)(29). Außerdem zeigen diese drei Parameter eine Infektion erst an, wenn jene schon im Gange ist und scheiden somit trotz hoher Sensitivität und Spezifität für die frühe Diagnostik aus (24).

1.1.6.2 CRP

Die Stellung der CRP-Bestimmung in der Diagnostik der Neugeborenen-sepsis ist umstritten. Nichtsdestoweniger wird diese weit verbreitet durchgeführt (27).

Das CRP ist ein unspezifischer Entzündungsmarker, der auch bei bakterieller Sepsis und Meningitis erhöht ist (30) und deswegen als Routineparameter, der schnell verfügbar ist, angewendet wird (24).

Als Grenzwert wird unabhängig vom postpartalen Alter meistens eine CRP-Konzentration von 10mg/l angesehen (4)(6)(15)(31). Da innerhalb der ersten 48 Lebensstunden die CRP-Konzentration beim Neugeborenen physiologische dynamische Veränderungen zeigt, werden von manchen Autoren altersspezifische Grenzwerte für diesen Zeitraum gefordert (4)(32). Chiesa et al. (4) legten drei Zeitpunkte zur Messung der CRP-Konzentration fest: Geburt, 24 Stunden post partum und 48 Stunden post partum. Die ermittelten Grenzwerte lagen bei 5mg/l, 14mg/l und 9,7mg/l (die Werte entsprechen jeweils der 95. Perzentile).

Weiters werden serielle Messungen des C-reaktiven Proteins anstelle einmaliger Bestimmungen empfohlen (5)(33).

Gründe für ein erhöhtes CRP ohne Vorliegen einer Infektion können intrapartale Risikofaktoren wie Chorioamnionitis und Notwendigkeit einer Intubation post partum sein (5)(33) sowie erhöhte Konzentrationen von IL-6 durch Hypoxie, Trauma oder metabolische Störungen, welches wiederum die Produktion von CRP fördert (5). Auch weist das CRP innerhalb der ersten zwei bis drei Lebenstage einen unspezifischen Anstieg auf (33).

Die Sensitivität und Spezifität liegt aufgrund fehlender Referenzwerte sehr breit gestreut (47-100% bzw. 6-97%) (33).

Auch wenn der CRP-Wert für die frühe Diagnose einer Sepsis wenig geeignet ist, da ein Anstieg erst 12-24 Stunden nach Infektionsbeginn eintritt, stellt er einen idealen Verlaufparameter dar und wird als Entscheidungshilfe herangezogen, wenn es darum geht, ob eine empirisch begonnene Antibiotikatherapie abgesetzt oder weitergeführt werden sollte (10)(24).

1.1.6.3 Zytokine

Der frühe Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, IL-1 β , TNF- α sowie von IL-8, einem proinflammatorischen Chemokin, und von G-CSF, einem Wachstumsfaktor, als Antwort des Körpers auf eine Infektion (16) veranlasste zu einigen Studien über den Wert der Zytokinbestimmung für die Diagnose einer beginnenden Sepsis.

Die Grenzwerte der verschiedenen Zytokine sind von Studie zu Studie verschieden (27). Das am intensivsten untersuchte Molekül ist IL-6. Chiesa et al. (32) unterschieden auch hier wieder die drei Zeitpunkte Geburt, 24 Stunden bzw. 48 Stunden post partum mit den jeweiligen Grenzwerten 200 ng/l, 30 ng/l und 20 ng/l. Andere Autoren geben nur einen Wert unabhängig vom postpartalen Alter an, der allerdings je nach Autor und Studie differiert (27). Die unterschiedlichen Grenzen der IL-6 Konzentrationen rühren wahrscheinlich daher, dass in der postnatalen Periode eine natürliche Fluktuation der IL-6-Konzentrationen besteht und diesbezüglich auch ein Unterschied zwischen Reifgeborenen und so genannten „near-term“ Neugeborenen vorhanden ist (33). Die Sensitivität von IL-6 reicht von 69 – 100%, die Spezifität von 36 – 93%. Dieser weite Bereich ist unter anderem zurückzuführen auf unterschiedliche Grenzwerte, Referenzwerte, Patientenselektionen sowie verschiedene Arten und Zeitpunkte der Probenabnahme (33). Wichtig bei der IL-6-Bestimmung ist auch der Zeitpunkt der Probenabnahme, wie Procianoy et al. (26) in ihrer Studie zeigten. Die Tatsache, dass erhöhte IL-6-Konzentrationen auch bei fetalem Stress vorkommen, verhindert eine sichere Unterscheidung zwischen einer Sepsis und einem Atemnotsyndrom (18).

Bei einer Studie von Hodge et al. (18) stellte sich bei simultaner Messung mehrerer Zytokine heraus, dass am informativsten IL-10 sei, ein antiinflammatorisches Zytokin, das erst später im inflammatorischen Prozess erhöht ist. Die Autoren verwendeten zur gleichzeitigen Bestimmung mehrerer Moleküle die CBA-Technologie. Diese Methode stellte sich als schnell und sensitiv heraus und brachte den Vorteil eines kleineren erforderlichen Probevolumens im Gegensatz zu ELISA.

Da die Bestimmung einzelner Zytokine für eine sichere Diagnose nicht ausreicht, wurden Kombinationen mit anderen Parametern getestet:

Franz et al. (34) konnten zeigen, dass die Kombination von CRP und IL-8 die Antibiotikagabe sicher reduzieren kann, ohne das Risiko, eine Infektion zu übersehen, zu erhöhen.

Nupponen et al. (35) kombinierten IL-8 mit CD11b, das an der Oberfläche von Neutrophilen exprimiert wird. Die Konzentrationen beider Substanzen waren in der Gruppe der Neugeborenen mit Sepsis höher als in der Kontrollgruppe bzw. in der Gruppe der Neugeborenen mit einer Erkrankung nichtinfektiöser Genese.

Die Kombination aus früh ansteigenden Zytokinen, deren Konzentrationen nach 12 bis 24 Stunden wieder abfallen, und einem Marker wie das CRP, das zu diesem Zeitpunkt ansteigt und ungefähr drei bis vier Tage erhöht bleibt, scheint günstig für eine möglichst sichere Diagnose einer Neugeborenen-sepsis zu sein und zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität (15)(24).

1.1.6.4 Procalcitonin (PCT)

Es ist bekannt, dass PCT sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern im Rahmen von bakteriellen Infektionen und Pilzinfektionen erhöht ist (36)(37). Im Gegensatz zu gesunden Erwachsenen, bei denen PCT im Serum kaum nachweisbar ist, zeigen allerdings gesunde Neugeborene einen physiologischen Anstieg der PCT-Konzentrationen, deren Gipfel um die 24. postpartale Stunde herum zu finden sind und die dann bis zur 48. Lebensstunde wieder abfallen (36)(37)(38). Ebenso ist bereits zum Zeitpunkt der Geburt der PCT-Spiegel der Neugeborenen signifikant höher als der ihrer Mütter (36).

Während Faktoren wie GBS-Kolonisation der Mutter und PROM >18 Stunden die PCT-Spiegel beim Neugeborenen erhöhen, diese allerdings immer noch niedriger sind, als jene bei Neugeborenen mit nachgewiesener EOS, haben perinataler Stress, Trauma, Narkose und pränatale pathologische nichtinfektiöse Umstände keinen signifikanten Einfluss (36).

Für die Festlegung von Grenzwerten sollte innerhalb der ersten zwei Lebensstage das postpartale Alter berücksichtigt werden: Chiesa et al. (32) erreichten mit dieser Vorgehensweise höhere Sensitivitäten und Spezifitäten. Die Grenzwerte zum Zeitpunkt der Geburt sowie 24 bzw. 48 Stunden danach legten die Autoren bei 1µg/l, 100µg/l und 50µg/l fest.

Ballot et al. (39) erreichten in ihrer Studie einen negativ prädiktiven Wert von 95%, was PCT zu einem geeigneten Marker macht, eine Sepsis auszuschließen. Allerdings wurde in dieser Studie nur ein vom postpartalen Alter unabhängiger Grenzwert (0,5 ng/ml) verwendet.

Eine Studie von López Sastre et al. (38) konnte zeigen, dass die PCT-Serumspiegel bei Neugeborenen mit nachgewiesener (Blutkulturen bzw. Abstriche positiv auf typische Erreger einer EOS) oder klinischer Sepsis sowie bei Neugeborenen mit einer Erkrankung nichtinfektiöser Ursache zu jedem Zeitpunkt (Geburt, 12 – 24 Stunden, 36 – 48 Stunden) im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht waren. Ebenso bestand auch ein Unterschied in den PCT-Konzentrationen von Neugeborenen mit erwiesener Sepsis und Neugeborenen mit klinischer Sepsis. PCT-Serumspiegel von Neugeborenen mit klinischer Sepsis und von jenen, deren Erkrankung nichtinfektiös bedingt war, wiesen jedoch keinen signifikanten Unterschied auf.

Alles in allem scheint PCT ein viel versprechender Parameter in der frühen Diagnose einer Neugeborenenensepsis zu sein. Allerdings sind noch weitere Studien nötig (4)(27).

1.1.6.5 PCR

Um die lange Wartezeit bis zum Erhalt der Ergebnisse von den Blutkulturen zu umgehen, wurde versucht, mittels PCR bakterienspezifische Nukleinsäuresequenzen zu detektieren, da dies einen schnelleren Nachweis von Bakterien ermöglicht (27).

Bei den bakterienspezifischen Nukleinsäuresequenzen handelt es sich um DNS, die für 16S rRNA kodiert und einen Organismus als Bakterium identifizieren kann (40).

Natarajan et al. (41) verwendeten real-time PCR als schnelle, nichtinvasive und sensitive Methode, um aus der Gruppe der Neugeborenen, deren Mütter einen unbekanntem GBS-Status hatten, diejenigen zu identifizieren, die mit GBS besiedelt waren und somit ein höheres Risiko für eine EOS hatten. Es wurden dafür Abstriche verschiedener Lokalisationen verwendet. Die Ergebnisse der PCR-Methode waren innerhalb einer Stunde verfügbar. Die Autoren erreichten für alle Lokalisationen einen exzellenten negativ prädiktiven Wert von 98,9%.

Einen noch besseren negativ prädiktiven Wert, nämlich 100%, erreichten Yadav et al. (40) bei der Untersuchung der Blutproben von Neugeborenen mit Risikofaktoren für eine Sepsis bzw. mit entsprechender Klinik. Sensitivität und Spezifität lagen in dieser Studie bei 100% und 95,6%.

Weitere Studien wurden zum Beispiel von Jordan et al. (13)(42) durchgeführt. Es wurde eine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von PCR und Blutkulturen von 99,3% gefunden (13). Gründe für falsch negative Ergebnisse der PCR-Methodik waren laut Autoren das Vorhandensein hoher Leukozytenzahlen, da folglich die menschliche DNS mit der bakteriellen DNS konkurrierte, sowie transiente Bakteriämien (42). Bei einer späteren Studie wurden alle falsch negativen Ergebnisse bei Neugeborenen mit einer

Infektion mit Gram-positiven Kokken erhalten. Da das Lysieren Gram-positiver Erreger schwieriger ist als das von Gram-negativen Mikroorganismen, wurde dies als Grund für die negativen PCR-Ergebnisse angesehen. Falsch positive Resultate wurden auf Verunreinigung der Proben mit Erregern der physiologischen Hautflora zurückgeführt (13).

Jordan et al. (43) gelang es auch, mittels einer Kombination aus PCR und Pyrosequencing-Technologie zwischen den einzelnen Erregern, die ursächlich für eine EOS sind, zu unterscheiden. Dies würde auch eine frühe Gabe eines bereits auf den Erreger abgestimmten Antibiotikums ermöglichen.

Gänzlich kann die PCR-Methodik die Blutkulturen wegen der fehlenden Möglichkeit einer Resistenztestung auf verschiedene Antibiotika allerdings nicht ablösen (42).

1.1.6.6 Blutkulturen

Die Blutkultur gilt immer noch als Goldstandard für die Diagnose einer Neugeborenensepsis. Trotzdem weist diese Methode einige Mängel auf:

Da mindestens 24 bzw. 48 Stunden für das Wachstum von Gram-positiven bzw. Gram-negativen Erregern benötigt werden (42), ist die Blutkultur für die frühe Diagnose einer Sepsis ungeeignet und stellt keine Entscheidungshilfe bezüglich des Therapiestarts dar.

Weiters weisen Blutkulturen von Neugeborenen eine niedrige Sensitivität auf. Gründe dafür sind eine intermittierende Bakteriämie, ein geringes Probenvolumen – dies überwiegt die Tatsache, dass die Bakterienmengen im Blut von Neugeborenen im Gegensatz zu Kindern bzw. Erwachsenen höher sind (44) - und eine intrapartale Antibiotikumphylaxe (13)(40)(42).

Findet man allerdings ein Wachstum von niedrig virulenten Mikroorganismen vor allem der physiologischen Hautflora, liegt der Verdacht einer Kontamination sehr nahe (15)(44).

Blutkulturen, die kein Wachstum eines Erregers zeigen, werden nach ungefähr fünf Tagen beendet (42). Eine Studie von Kumar et al. (45) zeigte allerdings, dass bereits nach vier Tagen 99,5% aller schlussendlich positiven Blutkulturen ein Erregerwachstum zeigten.

Weiters ist bekannt, dass Neugeborene mit entsprechender Klinik und positiven Laborparametern, die auf eine Therapie mit Antibiotika ansprechen, oft negative Blutkulturen haben (31)(34).

1.1.6.7 Abstriche

Eine weitere Möglichkeit, Erreger zu gewinnen bzw. nachzuweisen, sind Abstriche von Haut- und Schleimhäuten.

Da die Abstriche von Lokalisationen wie dem äußeren Gehörgang, dem Rachen, dem Nabel oder der anorektalen Region genommen werden, wird hierbei nur eine Kolonisation des Neugeborenen mit bestimmten Erregern nachgewiesen. Von den zum Beispiel mit GBS besiedelten Neugeborenen bleiben allerdings ungefähr 98% gesund. Nur 1–2% entwickeln eine Sepsis (46).

1.1.6.8 Lumbalpunktion, Urinkultur, Trachealsekret

Die Lumbalpunktion hat zwar keinen Wert für die Diagnose unmittelbar nach der Geburt, ist aber obligat bei neurologischen Symptomen bzw. bei jedem klinischen Verdacht auf Meningitis (6)(15). Je später die Infektion bemerkt bzw. therapiert wird, desto wahrscheinlicher ist die Entwicklung einer Meningitis (10)(15).

Bei intubierten und beatmeten Kindern wird das Trachealsekret auf Erreger untersucht (6)(15).

Besteht der Verdacht auf einen Harnwegsinfekt, sollte eine Urinkultur angelegt werden. Der Goldstandard für die Uringewinnung ist die suprapubische Blasenpunktion. Allerdings wird in der Praxis meist zuerst Beutelurin untersucht. Nur bei pathologischem Befund bzw. weiter bestehendem Verdacht auf Harnwegsinfekt wird im Folgenden eine Punktion durchgeführt (15).

1.1.6.9 Weitere diagnostische Mittel in klinischen Studien

In den letzten Jahren wurden viele verschiedene Marker bezüglich ihrer Fähigkeit, eine Neugeborenensepsis möglichst früh auszuschließen bzw. zu verifizieren, getestet. Neben den bereits oben genauer beschriebenen Zytokinen, dem PCT und der 16S rRNA zählen dazu die Leukozytenelastase, lösliche TNF-Rezeptoren, IL-1-Rezeptorantagonisten, lösliche interzelluläre Adhäsionsmoleküle, Fibronectin, CD11b und vieles mehr (27)(31). Die Bestimmung von CD11b in Kombination mit IL-8 in der im Kapitel 1.1.6.3 erwähnten Studie von Nupponen et al. (35) zeigte eine hohe Sensitivität und Spezifität. CD11b ist bei Neugeborenen mit Sepsis signifikant erhöht. Es erreicht seinen Maximalwert bereits innerhalb einer halben Stunde und scheint ein sehr früher und viel versprechender Indikator einer Sepsis zu sein (24).

Berner et al. (47) verglichen die Konzentrationen von sCD14 und LBP im Blut septischer bzw. gesunder Neugeborener. Zum Zeitpunkt der Geburt waren beide Substanzen bei den septischen Neugeborenen im Vergleich zu den gesunden erhöht. Innerhalb der nächsten Tage stieg das LBP sogar noch an, während die CD14-Plasmaspiegel allerdings gleich blieben. Die Autoren konnten ebenso zeigen, dass auch bei Infektionen mit Gram-positiven Bakterien wie GBS, deren Zellwand kein LPS beinhaltet, die LBP-Spiegel erhöht sind.

Aufgrund des weiteren Anstiegs von LBP innerhalb von 48 Stunden stellt dieses einen Parameter dar, der die Diagnose einer Neugeborenssepsis innerhalb eines längeren Zeitraums erlaubt.

Weiters wurden Parameter untersucht, die Veränderungen der Hämodynamik, die für die Sepsis spezifisch sind, anzeigen:

Martin et al. (48) verwendeten die Tatsache, dass Zytokine Veränderungen in der Mikrozirkulation verursachen, für die Grundlage ihrer Arbeit. Gemessen wurde die Hautdurchblutung des linken Handrückens von Neugeborenen mit bzw. ohne Sepsis mittels Laser-Doppler sowohl zwei Minuten in Ruhe als auch nach einer einminütigen arteriellen Okklusion. Nebenbei wurden noch die IL-6-, IL-8- und TNF- α -Spiegel bestimmt. Neugeborene mit Sepsis zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte postokklusive reaktive Hyperämie. Dieser Umstand konnte auf die niedrigeren Werte der Neugeborenen mit Sepsis vor der Okklusion zurückgeführt werden. Die postokklusiven Maximalwerte waren in beiden Gruppen vergleichbar, die Zeit bis zum Erreichen des Maximalwertes war allerdings bei den Neugeborenen mit Sepsis verlängert. Die Autoren schlossen daraus, dass ihre Ergebnisse auf einer frühen Vasokonstriktion in der Peripherie beruhen. Die Methode erreichte in der Studie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 90%. Die Grenze zwischen Sepsis bzw. keine Sepsis wurde bei einer Hyperämie von 75% gezogen. Die Bestimmung der postokklusiven reaktiven Hyperämie mittels Laser-Doppler ist nichtinvasiv, schnell durchführbar und liefert sofortige Ergebnisse. Ebenso sind die Ergebnisse nicht so stark vom Untersucher abhängig, wie es zum Beispiel bei der Bestimmung der Rekapillarisationszeit der Fall ist.

Die Veränderungen der Herzfrequenzcharakteristiken bei Neugeborenen mit Sepsis wurden von Griffin et al. (28)(49) untersucht. Die Ergebnisse zeigten abnorme Herzfrequenzcharakteristiken im Sinne einer reduzierten Variabilität und transienten Dezelerationen, die bereits früh auftraten. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass es sich um ein nichtinvasives, kontinuierliches Verfahren handelt. Allerdings sind auch bei jenen Erkrankungen nicht-infektiöser Genese, die zu erhöhten Zytokin-Spiegeln führen, die Herzfrequenzcharakteristiken abnorm. Die Autoren zogen den Schluss, dass die Bestimmung der Herzfrequenzcharakteristiken eine nützliche Zusatzinformation bei abnormen Labortests liefert.

1.1.7 Therapie

Die Therapie einer Neugeborenssepsis erfolgt symptomatisch sowie mit der sofortigen Gabe von Antibiotika gleich nach der Blutabnahme für die Blutkulturen.

Zu den symptomatischen Maßnahmen zählen die Gewährleistung einer ausreichenden Oxygenierung, eines neutralen Temperaturbereichs, eines ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalts und einer ausreichenden Mikrozirkulation. Ebenso kann die Gabe von Immunglobulinen oder Pentoxifyllin, einem Phosphodiesterasehemmer, den Verlauf der Sepsis günstig beeinflussen (6). Keine Minderung der Sterblichkeit bringt die Transfusion von Granulozyten (6) oder die Gabe von G-CSF (50).

Die antibiotische Therapie des Neugeborenen erfolgt zu Beginn empirisch mit zwei Breitbandantibiotika. Meistens wird eine Kombination aus Ampicillin und Aminoglykosiden (zum Beispiel Gentamicin) gegeben (6)(10)(42). Anstelle des Aminoglykosids kann auch alternativ ein Cephalosporin der 3. Generation (zum Beispiel Cefotaxim) verabreicht werden (10)(42). Bei Erhalt der Ergebnisse der Blutkulturen richtet sich die Wahl des Antibiotikums nach dem Antibiogramm.

Bestätigt sich der Verdacht einer Sepsis durch den weiteren klinischen Verlauf und die folgenden (unauffälligen) Laborparameter nicht und sind die Blutkulturen negativ, wird die empirische Antibiotikatherapie nach 48 Stunden beendet (15).

Ansonsten richtet sich die Dauer der Antibiotikagabe nach bestehender Klinik und den Laborparametern. Die Blutkulturen werden weiterhin beobachtet. Bleiben sie negativ, werden die Antibiotika nach fünf bis sieben Tagen abgesetzt (15). Kumar et al. (45) zogen aus den Ergebnissen ihrer Studie die Schlussfolgerung, dass eine nach vier Tagen immer noch negative Blutkultur bereits ein sicheres Absetzen der Antibiotika erlaubt.

Ist die Blutkultur positiv werden die Antibiotika insgesamt sieben bis zehn Tage gegeben. Liegt eine Meningitis vor, beträgt die Dauer der Antibiotikagabe zwei bis drei Wochen (15).

Die Notwendigkeit einer sofortigen Therapie bei tatsächlicher Infektion führt dazu, dass bei entsprechender Klinik und Unfähigkeit, mittels Laborparameter eine Sepsis auszuschließen, Blutkulturen abgenommen werden und man eine empirische Antibiotikatherapie beginnt (51). Dabei wird in Kauf genommen, dass auch Neugeborene mit einer Erkrankung nicht-infektiöser Genese mit Antibiotika behandelt werden (34). Die negativen Konsequenzen sind Resistenzentwicklungen, gesteigerte Kosten (35) sowie Nebenwirkungen beim Neugeborenen wie Unverträglichkeitsreaktionen, Zerstörung der gastrointestinalen Flora und Besiedelung mit Pilzen und resistenten Bakterien (13).

Um die unnötige Gabe von Antibiotika zu vermindern bzw. zu verhindern, ist es notwendig, weiter nach einer Möglichkeit der sicheren und frühen Diagnose einer Neugeborenensepsis zu suchen.

2 Material und Methoden

2.1 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

2.1.1 Grundlagen

1977 berichtete Jöbsis (52) erstmals von in-vivo Messungen der Oxygenierung biologischer Gewebe mittels Nahinfrarot-Spektroskopie. Eine erstmalige Anwendung von NIRS zur Messung der cerebralen Oxygenierung und Hämodynamik bei Neugeborenen erfolgte 1985 durch Brazy et al. (53).

Licht aus dem Nahinfrarotbereich (700 - 1000nm) kann in biologische Gewebe tiefer eindringen als sichtbares Licht (400 – 700nm), dessen Absorption hoch ist und dessen Eindringtiefe nur bei wenigen Millimetern liegt (54). Da die Absorption des Lichts durch Wasser jenseits von 900nm stark ist (55), bleibt somit ein Fenster von 700 – 900nm.

Weiters macht man sich bei der Anwendung von NIRS die Tatsache zu Nutzen, dass in biologischen Geweben Chromophore (Farbträger) vorhanden sind, die abhängig von ihrem Oxygenierungsstatus Licht unterschiedlich absorbieren. Zu diesen zählen Hämoglobin, Myoglobin und die Cytochrom c Oxidase, wobei die Hauptkomponente und somit die interessante Variable Hämoglobin ist und die anderen zwei eine untergeordnete Rolle spielen (55). Myoglobin absorbiert circa 10% des NIRS-Lichts. Da sich die Absorptionsspektren von Hämoglobin und Myoglobin überlappen, ist eine Unterscheidung der zwei Komponenten mittels NIRS nicht möglich (56). Der Anteil der Lichtabschwächung durch die Cytochrom c Oxidase beträgt circa 2-5%. Umstritten ist, ob NIRS überhaupt geeignet ist, die Änderungen dieser Variable zu bestimmen, da die Dominanz von Hämoglobin groß ist (56).

Licht, das durch die Lösung eines Chromophors geschickt wird, wird aufgrund von Absorption abgeschwächt. Die Änderung der Lichtintensität kann durch das Beer-Lambert-Gesetz ausgedrückt werden:

$$A = \log [I_0/I] = \alpha \cdot c \cdot d$$

wobei A für die Abschwächung des Lichts, I_0 für die Intensität des Lichts zu Beginn, I für die durchgelassene Intensität, α für den Extinktionskoeffizienten, c für die Konzentration des Chromophors und d für den Abstand zwischen Emitter und Detektor steht.

Sind A, α sowie d bekannt, kann nach Umformen des Beer-Lambert-Gesetzes c berechnet werden:

$$c = A/(\alpha \cdot d)$$

In biologischen Geweben kann diese einfache Form des Beer-Lambert-Gesetzes allerdings nicht angewendet werden, weil Licht bei dessen Durchleuchtung nicht nur durch Absorption, sondern auch durch Streuung abgeschwächt wird (57) (siehe Abbildung 1). Da man nicht weiß, wie groß der Anteil der Lichtabschwächung aufgrund von Streuung ist bzw. ein Teil des gestreuten Lichts vom Detektor nicht mehr erfasst wird, ist die totale Abschwächung unbekannt.

Weiters hat die Streuung von Licht zur Folge, dass der Weg zwischen Emitter und Detektor länger wird und nicht mehr die lineare Verbindung zwischen den beiden darstellt. Die Photonen verlieren in biologischen Geweben schon nach einigen Millimetern die lineare Richtung (58).

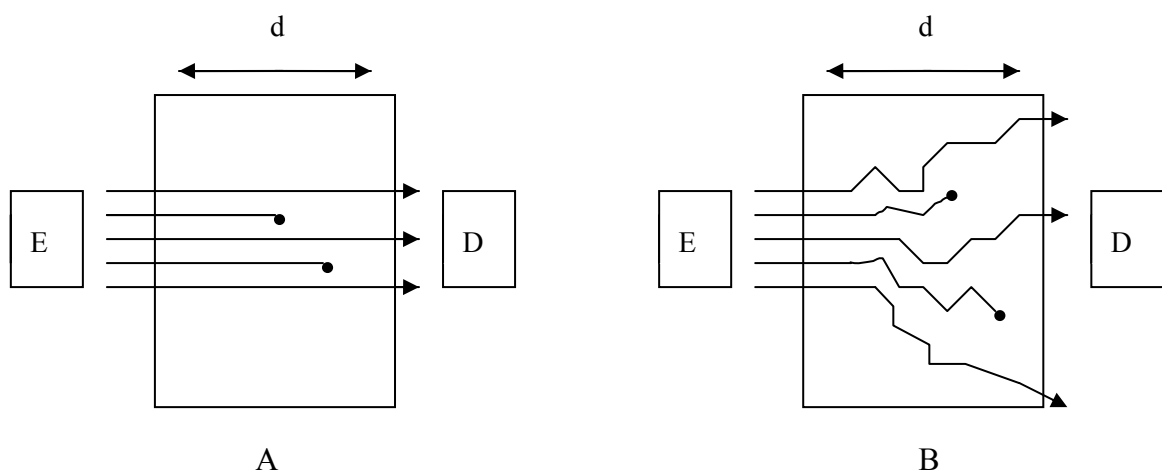


Abbildung 1: Schema vom Weg der Photonen durch ein Medium ohne (A) und mit (B) Streuung. E...

Emitter, D...Detektor, d...Abstand zwischen Emitter und Detektor.

Aus diesen Gründen ist es notwendig, für die Durchleuchtung von biologischem Gewebe das Beer-Lambert-Gesetz zu modifizieren:

Um den verlängerten Weg auszudrücken, wurde der „Differential pathlength factor“ (DPF) eingeführt, welcher mit d multipliziert wird. Ist dieser bekannt, ist es auch möglich, die Änderungen der Chromophorenkonzentrationen in $\mu\text{mol/l}$ Gewebe auszudrücken. Für bestimmte Gewebe, wie zum Beispiel Gehirn oder Muskel, kennt man den DPF, obwohl

die interindividuelle Variabilität bedacht werden muss (59). Außerdem ist der DPF abhängig von Wellenlänge und Form bzw. Zusammensetzung des Gewebes. Wenn sich letzteres ändert – was während kurzen Messungen nicht vorkommen sollte –, ändert sich auch der DPF innerhalb derselben Person (57). Weiters besteht auch ein Zusammenhang zwischen dem DPF und dem Abstand zwischen Emitter und Detektor bzw. den zwei Optoden („interoptode spacing“). Beträgt der Abstand zwischen den Optoden mehr als 2,5cm, kann der DPF als konstant angenommen werden (60).

Um den Verlust von Licht durch Streuung auszudrücken wurde weiters ein additiver Term hinzugefügt. Dieser ist zwar unbekannt, aber ausgehend von der Annahme, dass die Form des Gewebes während kurzen NIRS-Messungen gleich bleibt (57) und somit der Grad der Streuung auch derselbe ist, kann man Änderungen in der Abschwächung auf Änderungen in der Absorption durch Chromophore zurückführen (54).

Das modifizierte Beer-Lambert-Gesetz lautet somit:

$$A = \alpha \cdot c \cdot d \cdot B + G$$

wobei B für den DPF und G für den Verlust durch Streuung steht.

Über den Weg der Photonen im Gewebe ist bekannt, dass dieser einer Kurve ähnelt, die die Krümmung einer Banane hat (siehe Abbildung 2). Die Penetration der Photonen in die Tiefe ist vom Abstand der Optoden abhängig und entspricht ungefähr der Hälfte von d (55). Je größer der Abstand, desto weniger Anteil am Signal haben oberflächliche Schichten wie die Haut (61).

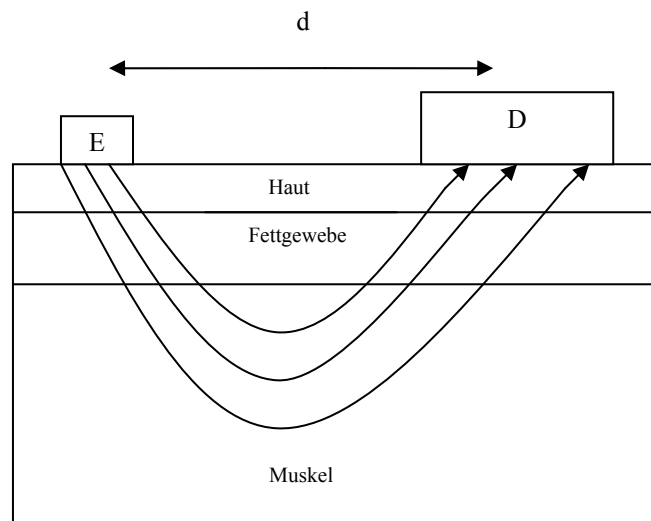


Abbildung 2: Skizze vom Weg der Photonen im Gewebe. E...Emitter, D...Detektor, d...Abstand zwischen Emitter und Detektor.

Da im Gewebe mehrere Absorber vorhanden sind, müssen mindestens so viele unterschiedliche Wellenlängen genommen werden, wie zu untersuchende Substanzen vorhanden sind (62). Es werden die Wellenlängen verwendet, bei denen die relevanten Chromophore maximal absorbieren (59). Bei einer Wellenlänge von circa 800nm ist die Absorption von Hb und HbO₂ identisch („isobestische Wellenlänge“) (63).

2.1.2 NIRS – Geräte

Prinzipiell wird Licht spezifischer Wellenlängen von Laser-Photodioden erzeugt, über fiberoptische Kabel ins Gewebe geschickt und von Silikon-Photodioden oder Photomultiplier detektiert. Ein Computer wandelt Änderungen in der Lichtabschwächung in Konzentrationsänderungen der Chromophore um (57).

Bei der „Continuous-wave near-infrared spectroscopy“ werden mittels wellenlängenspezifischen Algorithmen die Konzentrationsänderungen der relevanten Chromophore errechnet. Der Nachteil dieser NIRS-Geräte ist, dass die genaue Weglänge der Photonen unbekannt ist und somit nur absolute Konzentrationsänderungen gemessen werden können, die nur bei spontanen oder induzierten biochemischen oder hämodynamischen Veränderungen im Gewebe vorkommen (59). Die Vorteile gegenüber anderen Geräten liegen im niedrigeren Preis (64) und in einer größeren Praktikabilität bezüglich der Bedside-Anwendung (65).

Eine Schätzung der mittleren Gewebssättigung erlaubt das „Spatially-resolved Spectrometer“ (SRS). Bei diesen Geräten befinden sich innerhalb einer Optode mehrere Detektoren, die 4 – 5cm vom Emitter entfernt angebracht werden. Das Kombinieren von Messungen sowohl bei verschiedenen Wellenlängen als auch bei verschiedenen Abständen der beiden Optoden erlaubt die Berechnung der relativen Konzentrationen von Hb und HbO₂ und dadurch auch die regionale Gewebssättigung (57). Diese wird auch „Tissue oxygen index“ (66) oder „Tissue oxygenation index“ (67) (TOI) genannt und ist definiert als:

$$\text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb}) \cdot 100$$

wobei HbO₂ für oxygeniertes Hämoglobin und Hb für deoxygeniertes Hämoglobin steht (66).

Da hier die regionale Gewebssättigung als Verhältnis in Prozent angegeben wird, kann die Messung der Weglänge ausbleiben (62). Bei Messungen von cerebralem Gewebe bringt diese Methode den Vorteil mit sich, dass der Einfluss oberflächlicher Gewebsschichten aufgehoben wird und die Lichtabschwächung tatsächlich nur jene des cerebralen Gewebes ist (64).

Weiters existieren noch die “Time-resolved near-infrared spectroscopy” und die “Phase-resolved spectroscopy”. Bei ersteren Geräten wird die Zeit gemessen, die ein Lichtimpuls von einer Picosekunde durch das Gewebe braucht. Dadurch wird die aktuelle Weglänge der Photonen bestimmt und absolute Chromophorenkonzentrationen können berechnet werden. Nachteile sind die hohen Kosten und der große Platzbedarf (59). Bei der zweiten Methode können durch die Messung der Phasenverschiebung des Lichts die absoluten Konzentrationen von Hb, HbO₂ und dem Gesamthämoglobin (HbTot) bestimmt werden. Da dies unter Annahme der Homogenität des Gewebes geschieht, muss mit Ungenauigkeiten der Messungen gerechnet werden (59).

Der Grund für die momentane Vielfalt der NIRS-Geräte ist der, dass je nach Einsatz und Art des Gewebes unterschiedliche Ansprüche an das Gerät gestellt werden. So werden im Bereich der Neonatologie vor allem weiche und flexible Sonden gefordert, die der empfindlichen Haut nicht schaden. Eine hohe Sensitivität ist im Gegensatz dazu nicht so wichtig. Für den Einsatz im klinischen Alltag werden eher robuste Materialien gebraucht, die nicht so schnell kaputt gehen (64).

2.1.3 NIRS-Messungen des Muskels

Für die nichtinvasive Bestimmung des lokalen Sauerstoffverbrauchs (VO_2) und des Blutflusses im Muskel (mBF) scheint NIRS eine geeignete Methode zu sein. Die Vorteile liegen darin, dass die lokale Gewebsoxygenierung gemessen werden kann und nicht von Ergebnissen globaler Messungen wie Blutdruck, Blutgasanalyse und Blutlaktatkonzentrationen auf den Zustand der Mikrozirkulation geschlossen wird (68). Außerdem ist es nicht notwendig, das aktive Muskelvolumen einzuschätzen, wenn die Messungen von mBF während Bewegung bzw. Muskelkontraktionen stattfinden (61). Weiters liefert NIRS die Möglichkeit, Variationen von mBF zwischen den verschiedenen Muskelgruppen aufzuzeigen (61).

Die Bestimmung von mBF erfolgt durch Anwendung des Fick'schen Prinzips und Verwendung eines Tracers. Das Fick'sche Prinzip besagt, dass die Akkumulationsrate eines Tracers in einem Organ gleichzusetzen ist mit der Differenz von Einfluss- und Abflussrate jenes Tracers. Wird der Tracer schnell eingeführt, kann seine Akkumulation nach einer gewissen Zeit t gemessen werden. Ist t kleiner als die minimale Transitzeit des Blutes durch das Organ, befindet sich noch kein Tracer im venösen Blut. Somit kann mBF als Verhältnis von akkumuliertem Tracer zu applizierter Tracermenge innerhalb einer gewissen Zeitperiode dargestellt werden (54). Um einen exogenen Tracer wie Indocyanin und somit die Invasivität zu umgehen, wurde HbO_2 als Tracer untersucht. Dies bringt allerdings folgende Anforderungen mit sich: Als erstes muss eine plötzliche Änderung von HbO_2 induziert und detektiert werden, was eine simultane Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) zum Beispiel mit einem Pulsoxymeter erfordert. Da die Messungen von NIRS und dem Pulsoxymeter an zwei verschiedenen Stellen stattfindet, muss die Zeitverzögerung einberechnet werden. Weiters wird eine konstante Weglänge der Photonen angenommen und eine Konstante eingeführt, die die Konzentration von Hämoglobin im Blut berücksichtigt. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass der Hämatokrit in großen Gefäßen im Allgemeinen größer ist und das Verhältnis zwischen jenem und dem Hämatokrit in der Mikrozirkulation variieren kann (61).

Die quantitative Bestimmung von VO_2 und mBF kann durch einfache physiologische Maßnahmen wie arterielle und venöse Okklusion erfolgen:

Bei der venösen Okklusion wird die Blutdruckmanschette auf jenen Druck aufgepumpt, bei dem der venöse Abfluss blockiert und der arterielle Einfluss nicht behindert wird. Folglich steigen die Konzentrationen von HbO_2 , Hb und Hb_{Tot} (69). Der Anstieg von HbO_2 ist durch den aufrechterhaltenen arteriellen Einfluss bedingt, Hb steigt wegen des

Sauerstoffverbrauchs und dem fehlenden venösen Abfluss. Der Anstieg von HbTot, welches durch die Summe von HbO₂ und Hb ausgedrückt werden kann, spiegelt mBF wieder (56)(69), während VO₂ über den initialen Anstieg von Hb berechnet wird (61)(70). Die venöse Sauerstoffsättigung SvO₂ wird durch das Verhältnis von HbO₂ zu HbTot bestimmt (69). Die venöse Okklusion gilt als akzeptierte Methode zur Bestimmung von mBF und VO₂ im Unterarm (70). Die Werte von VO₂ und mBF, gemessen mittels NIRS, stimmen überein mit den Werten, die durch traditionelle Methoden, wie zum Beispiel durch die Plethysmographie, erhalten wurden (55).

Bei der arteriellen Okklusion wird mittels Aufblasen der Blutdruckmanschette auf einen Druck, der über dem systolischen Druck liegt, auch der arterielle Einfluss unterbrochen. In Folge sinkt die Konzentration von HbO₂, während die von Hb ansteigt. HbTot ändert sich nicht bzw. kaum. Nach Beendigung der Okklusion kann eine Hyperämie beobachtet werden (68). VO₂ wird über den Abfall von HbO₂ während der ischämischen Phase berechnet. Entweder geschieht dies über die Bildung der Differenz zwischen der HbO₂-Konzentration zu Beginn und am Ende der Okklusion oder mit einer linearen Regressionsanalyse (69).

Im Gegensatz zur arteriellen Okklusion ist die venöse Okklusion für den Patienten angenehmer, kann leichter wiederholt werden und ermöglicht die gleichzeitige Messung von VO₂ und mBF (71)(72). Allerdings scheint die Methode der arteriellen Okklusion genauer zu sein: Hassan et al. (69) wandten in ihrer Studie beide Vorgehensweisen an und erhielten unterschiedliche Resultate. Die Autoren schlossen daraus, dass mindestens eine der Methoden ungenau sein muss. VO₂ wurde bei der venösen Okklusion aus HbTot, SaO₂ und SvO₂ ermittelt, während bei der arteriellen Okklusion nur der Abfall von HbO₂ bestimmend war, weshalb ein Fehler bei der Methode der venösen Okklusion wahrscheinlicher ist. Größere intraindividuelle Unterschiede bei den durch die venöse Okklusion ermittelten Werten von VO₂ wurden auf einen variablen Blutfluss im Unterarm zurückgeführt. Aus diesen Gründen befanden die Autoren die Methode der venösen Okklusion für die ungenauere.

Auch andere Autoren beschreiben die arterielle Okklusion als die Methode mit einer niedrigen Variabilität (55)(73) und einer großen Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern (55). Van Beekvelt et al. (72)(74)(75) berichteten von einer intraindividuellen Variabilität der Werte zwischen 10 und 29% bei venöser Okklusion.

Sowohl die arterielle als auch die venöse Okklusion kann nur in Ruhe angewandt werden. Es wird allerdings angenommen, dass sowohl VO₂ als auch mBF, sofort nach Beendigung

der Bewegung bzw. Muskelkontraktion gemessen, die Werte während der Bewegung bzw. Muskelkontraktion reflektieren (55).

Als Alternativen zur venösen oder arteriellen Okklusion bestehen die Möglichkeiten der Applikation von Indocyaningrün als invasive Methode, das Herstellen einer Ischämie im Muskel durch isometrische Muskelkontraktionen bei hoher Intensität sowie die „NIR diffuse correlation spectroscopy“ und die „NIR diffuse reflectance spectroscopy“, die die Muskeloxygenierung und mBF ganz ohne Okklusion messen und VO₂ kalkulieren können (55).

Da über dem Muskel andere Gewebsschichten wie Haut und Fettgewebe liegen, stellt sich die Frage, inwiefern das erhaltene Signal davon beeinflusst wird. Eine Studie von van Beekvelt et al. (75) konnte zeigen, dass VO₂ mit steigender Fettgewebstiefe sinkt und mBF mit steigender Fettgewebstiefe steigt.

Bei adäquater Optodentrennung (mindestens 20mm) machen allerdings bei dünnen Patienten Haut und Fettgewebe weniger als 5% des Signals aus (56)(70).

Eine Vielzahl von Skelettmuskeln sind bereits mittels NIRS gemessen worden (55). Auch die Einsatzgebiete von NIRS in der Evaluierung der Muskeloxygenierung vermehren sich. So findet NIRS seine Verwendung auch in den Bereichen Sportmedizin, Kardiologie und Plastische Chirurgie sowie bei peripheren Gefäßerkrankungen und Neuropathien (76). Mehrere Studien beobachteten mit NIRS die Muskeloxygenierung bei gesunden Neugeborenen (67)(69), gesunden Kindern und Jugendlichen (70) und bei gesunden Erwachsenen (54)(72)(75). Auch Auswirkungen der Sepsis auf die periphere Zirkulation bei Erwachsenen wurde bereits mit NIRS untersucht (77)(78)(79)(80)(81).

Die Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung im Muskel und SvO₂ untersuchten Podbregar et al. (82) bei Patienten mit Linksherzversagen ohne (Gruppe A) oder mit zusätzlicher schwerer Sepsis oder septischem Schock (Gruppe B). Die beiden Werte korrelierten in Gruppe A, aber nicht in Gruppe B.

Piazza et al. (83) konnten in ihrer Studie die Wirkung von Dopamin auf die Durchblutung im Unterarm bei Erwachsenen mittels NIRS messen. Pichler et al. (84) fanden bei der Untersuchung der Durchblutung des Unterarms von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ I einen reduzierten Blutfluss im Vergleich zu gesunden Kindern gleichen Alters. Den Zusammenhang zwischen Sauerstoffextraktion (FOE) und Anämie bzw. den Einsatz von Parametern der Gewebsoxygenierung in der Indikationsstellung für Transfusionen bei Frühgeborenen untersuchten Wardle et al. (85).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass NIRS eine wichtige Rolle im Verständnis des oxidativen Metabolismus in der Muskulatur von gesunden sowie kranken Individuen, im Einschätzen der Effizienz therapeutischer Interventionen und in der Bestätigung einer Verdachtsdiagnose spielt (71).

2.1.4 Weitere Anwendungsgebiete

Da Haut und Schädel von Feten und Neugeborenen gut permeabel für Licht des Nahinfrarot-Bereichs sind (59) bzw. sogar der gesamte Schädel durchleuchtet werden kann (86), wird NIRS zur nichtinvasiven Messung der cerebralen Oxygenierung und zur Quantifizierung des cerebralen Blutflusses (CBF) und des cerebralen Blutvolumens (CBV) vor allem in der neonatalen Intensivmedizin verwendet (57). Antepartale cerebrale Messungen beim Fetus bringen das Problem der Lokalisierung der Optoden mit sich. Die Platzierung der Optoden auf dem Bauch der Mutter hat zur Konsequenz, dass maternales Gewebe ebenso gemessen wird (59). Bei der intrapartalen Messung des kindlichen Kopfes sind die Bewegungsartefakte das größte Problem (59). Ebenso wurden die Auswirkungen von Medikamenten wie Coffein und Aminophyllin (87), Ibuprofen (88)(89) oder Indomethacin (89) auf die cerebrale Hämodynamik bei Neugeborenen mittels NIRS gemessen.

Die Messung und Überwachung der cerebralen Oxygenierung mittels NIRS wird auch immer mehr in der Erwachsenenmedizin angewandt (57), wie zum Beispiel auf der Intensivstation (86), während Operationen (86)(76) oder in der Hirnforschung (63). Von Pannwitz et al. (90) untersuchten die Anwendung von NIRS bei Epilepsie.

2.1.5 Unterschiede zwischen NIRS und der Pulsoxymetrie

Diese beiden Verfahren zur Sättigungsbestimmung unterscheiden sich in einigen Punkten, die hier kurz zusammengefasst sind:

Bei der Pulsoxymetrie erzeugt der Emitter Wellenlängen von 660nm (rotes Licht) und 940nm (Infrarotlicht). Im Gegensatz dazu können die Wellenlängen, die bei NIRS verwendet werden, tiefer ins Gewebe eindringen (68).

Außerdem misst das Pulsoxymeter nur die arterielle Sättigung, NIRS hingegen die Oxygenierung aller vaskulären Kompartimente (arteriell, kapillär, venös) (57)(68).

Ein weiterer Unterschied ist die Anzahl der verwendeten Wellenlängen. Messungen mit mehreren Wellenlängen, wie dies bei NIRS der Fall ist, ermöglichen die Erfassung mehrerer Chromophore (57).

2.2 Studiendesign

2.2.1 Patientenkollektiv

Aus allen Neugeborenen >34.SSW, bei denen in den letzten zwei Jahren die periphere Oxygenierung im Muskel untersucht wurde, wählten wir jene aus, die innerhalb der ersten zwei Lebensstage gemessen wurden und sowohl klinische Zeichen als auch laborchemische Kriterien einer Sepsis aufwiesen. Als laborchemische Kriterien legte unsere Studiengruppe ein CRP >10mg/l und/oder einen IT-Quotienten >0,2 fest.

Es blieben zehn Neugeborene über, die mit zehn Neugeborenen ohne Zeichen einer Infektion nach postpartalem Alter (+/- 12 Stunden), Gestationsalter (+/- 2SSW) und Geburtsgewicht (+/- 300g) gepaart wurden.

2.2.2 NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan)

Die Messungen wurden mit einem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) durchgeführt (siehe Abbildung 3). Dieses Gerät erlaubt die simultane Bedside-Messung von Konzentrationsänderungen des Hämoglobins und der Cytochromoxidase durch Verwendung des modifizierten Beer-Lambert-Gesetzes sowie die Messung von TOI durch Anwendung der „spatially resolved spectroscopy“.

Vier Laserdioden senden Licht mit den Wellenlängen von 775, 810, 850 und 910nm aus, welches von einem Multi-channel-Detektor (drei nebeneinander liegende Photodioden) aufgefangen wird. Während die Konzentrationsänderungen mit der mittleren Photodiode gemessen werden, wird der TOI mit allen drei Photodioden gemessen (91).

Zwei Messeinheiten erlauben das simultane Messen an zwei verschiedenen Positionen bzw. bei zwei verschiedenen Patienten.

Aufgrund einer Strahlungsintensität der Klasse I ist die Sicherheit auch für den Einsatz im Bereich der Neonatologie sowie für die Langzeitüberwachung gegeben.

Konzentrationsänderungen von HbO₂, Hb, HbTot und der Cytochromoxidase werden in µmol/l bzw. in µmol/l.cm (falls keine optische Weglänge eingegeben wird) angegeben. Der TOI wird in Prozent ausgedrückt.



Abbildung 3: Versuchsanordnung – der NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) ist mit einem roten Pfeil gekennzeichnet.

Die Optoden werden mit einer schwarzen Kunststoffplatte und doppelseitiger Klebefolie am Probanden angebracht. Der Interoptodenabstand kann vier oder fünf Zentimeter betragen (siehe Abbildung 4).

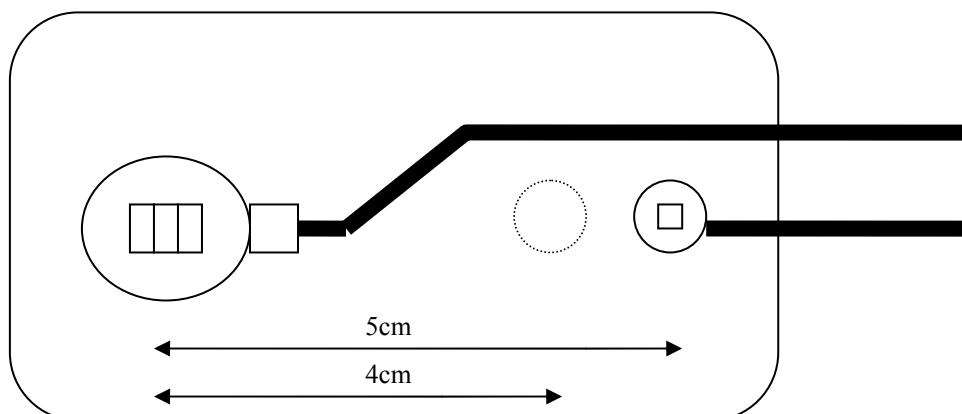


Abbildung 4: Anordnung der Optoden.

2.2.3 Durchführung der Messungen

Die Messungen fanden jeweils nach einer Mahlzeit statt, wenn die Neugeborenen ruhig waren oder schliefen. Vor dem Start der NIRS-Messungen wurden die Rekapillarisationszeit am Sternum und am Unterschenkel sowie der Umfang von Unter- und Oberschenkel gemessen. Blutdruck sowie zentrale und periphere Temperatur wurden vor und nach den Messungen bestimmt. Die Herzfrequenz und SaO₂ wurden kontinuierlich mit einem Pulsoxymeter aufgezeichnet. Die Messplatte mit den Optoden wurde mittels doppelseitiger Klebefolie an der lateralen Seite eines Unterschenkels angebracht, Pulsoxymeter und Blutdruckmanschette befanden sich am Fuß bzw. am Oberschenkel derselben Extremität (siehe Abbildung 5). Die betroffene Extremität wurde so gelagert, dass sie sich auf Niveau des Sternums befand. Der Abstand der Optoden betrug 3cm (die Messplatte wurde dafür eigens zugeschnitten, da grundsätzlich nur Abstände von 4 oder 5cm vorgesehen sind). Als DPF wurde ein Wert von 4,16 gewählt.



Abbildung 5: Applikation von Messplatte, Blutdruckmanschette und Pulsoxymeter beim Neugeborenen.

Nach dem Start der kontinuierlichen Messung von TOI und den Veränderungen von HbO₂, Hb und HbTot mittels NIRS am Unterschenkel, wurde die Blutdruckmanschette am Oberschenkel für 20 Sekunden auf einen Druck von 20-30 mmHg aufgeblasen. Der Okklusionsdruck wurde so gewählt, dass er unter dem diastolischen und über dem venösen Blutdruck lag. Dies gewährleistete eine venöse Okklusion ohne den arteriellen Einfluss zu behindern. Der Vorgang wurde solange wiederholt, bis drei verwertbare Messungen erhalten wurden. Die Pausen zwischen den venösen Okklusionen betrugen mindestens 40 Sekunden. Bei Bewegungen des Kindes wurde immer so lange gewartet, bis das Kind wieder ruhig war, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

2.2.4 Auswertung der Daten

Für die Berechnung der einzelnen Parameter wurden jene Perioden von drei venösen Okklusionen hergenommen, die für mindestens 5 Sekunden einen linearen Anstieg zeigten ($r^2 > 0,95$) (siehe Abbildung 6).

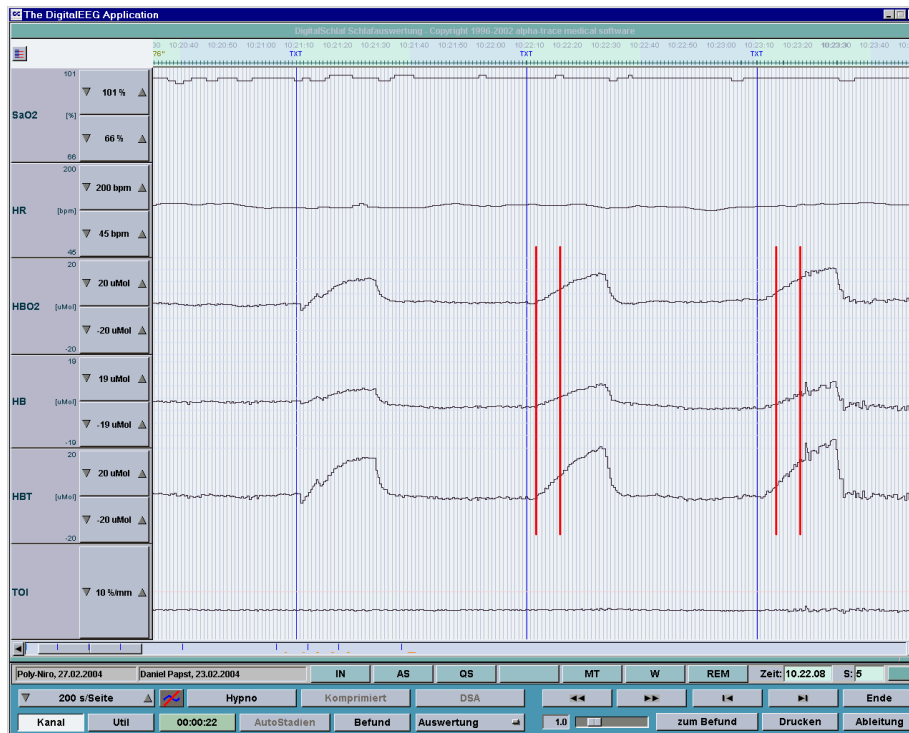


Abbildung 6: Für die Auswertung wurden die (rot gekennzeichneten) Perioden mit linearem Anstieg gewählt ($r^2 > 0,95$).

Der TOI wurde als Mittelwert der einzelnen Werte in jenen Perioden dargestellt. Das Sauerstoffangebot (DO₂) und VO₂ wurden mit folgenden Formeln berechnet:

$$DO_2 = \text{HbFluss} \cdot 4 \cdot \text{SaO}_2$$

$$VO_2 = \text{HbFluss} \cdot 4 \cdot (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2)$$

Der Hämoglobinfluss (HbFluss) entspricht dem Anstieg von HbTot während einer venösen Okklusion. Der Faktor 4 steht für die vier Moleküle Sauerstoff, die von einem Molekül Hämoglobin transportiert werden (92). Die Menge an physikalisch gelöstem Sauerstoff ist gering im Gegensatz zu dem Anteil, der an das Hämoglobin gebunden transportiert wird und kann daher vernachlässigt werden (93). DO₂ und VO₂ sind in $\mu\text{mol/l/min}$ angegeben. Die relativen und damit von DPF unabhängigen Parameter SvO₂ und FOE wurden folgendermaßen berechnet:

$$SvO_2 = HbO_2 / HbTot$$

$$FOE = VO_2 / DO_2$$

Aus den peripheren bzw. rektalen Temperaturen vor und nach den Messungen wurden jeweils die Mittelwerte gebildet, die für die Temperaturen während der Messungen angenommen wurden.

2.2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit WinSTAT, einem Statistik-Add-In für Microsoft®Excel, und StatView 5.0.

Die Daten sind dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung bzw. als Median (Minimum; Maximum). Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden alle kontinuierlichen, mit dem Chi-Quadrat-Test alle diskreten Variablen bezüglich Normalverteilung überprüft.

Der Student-t-Test wurde zum Vergleich von quantitativen Werten zwischen den beiden Gruppen verwendet. Für den Vergleich von qualitativen Werten wurde der Fisher-Exact-Test angewandt. Es wurde auch eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse galten als statistisch signifikant, wenn ihr p-Wert <0,05 betrug.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientendaten

Die Neugeborenen in der Sepsisgruppe hatten ein mittleres Lebensalter von 30+/-16 Stunden, ein mittleres Geburtsgewicht von 3055+/-780g und ein durchschnittliches Gestationsalter von 265+/-19 Tagen bzw. 37,9+/-2,7 SSW. Sechs Neugeborene waren männlich, vier Neugeborene waren weiblich. Eine Beatmung bzw. Atmungsunterstützung mit SIMV bzw. CPAP war bei sechs bzw. einem Neugeborenen notwendig. Drei Neugeborene waren während der Messungen sediert (Midazolam).

In der Kontrollgruppe betrug das mittlere Lebensalter 30+/-15 Stunden, das durchschnittliche Geburtsgewicht 3209+/-400g und das durchschnittliche Gestationsalter 262+/-17 Tage bzw. 37,5 +/-2,4 SSW. Das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich war wie in der Sepsisgruppe sechs zu vier. Beatmet wurden zwei Neugeborene mit SIMV bzw. zwei benötigten eine Atemunterstützung mit CPAP, vier waren während der Messung sediert.

Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter Geburtsgewicht, Gestationsalter, Lebensstunden, Umfänge von Ober- und Unterschenkel und Blutdruck sowie Geschlecht (p-Wert 0,7) und Anzahl der beatmeten bzw. sedierten Neugeborenen (p-Wert 0,48 bzw. 0,65). Ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand bei den Parametern Rekapillarisationszeit peripher, Rekapillarisationszeit Sternum, Temperatur rektal und Temperatur peripher, wenngleich die periphere Rekapillarisationszeit in der Sepsisgruppe tendenziell höher (3,19+/-0,82sek. versus 2,61+/-0,41sek.; p-Wert 0,073) und die periphere Temperatur in dieser Gruppe tendenziell niedriger war (33,8+/-1,2°C versus 34,7+/-1,0°C; p-Wert 0,092).

Eine Zusammenfassung der Patientendaten erfolgte in Tabelle 1:

	Sepsisgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	3055 +/- 780	3209 +/- 400	0,585
Gestationsalter (Tage)	265 +/- 19	262 +/- 17	0,73
Lebensstunden (h)	30 +/- 16	30 +/- 15	0,964
Rekapillarisationszeit peripher (sek.)	3,19 +/- 0,82	2,61 +/- 0,41	0,073
Rekapillarisationszeit Sternum (sek.)	2,71 +/- 0,73	2,37 +/- 0,33	0,193
Umfang Unterschenkel (cm)	10,6 +/- 1,51	11,27 +/- 0,75	0,224
Umfang Oberschenkel (cm)	14,47 +/- 2	14,54 +/- 1,34	0,928
Temperatur rektal (°C)	36,7 +/- 0,6	36,6 +/- 0,4	0,718
Temperatur peripher (°C)	33,8 +/- 1,2	34,7 +/- 1,0	0,092
Mittlerer Blutdruck vor Messung (mmHg)	41,3 +/- 8,3	43,4 +/- 6,4	0,534
Mittlerer Blutdruck nach Messung (mmHg)	40,7 +/- 7,4	43,9 +/- 5,0	0,316

Tabelle 1: Allgemeine Patientendaten.

Der CRP-Wert in der Sepsisgruppe betrug im Schnitt 25 +/- 22,5 mg/l. Nur bei einem Neugeborenen war der IT-Quotient größer als 0,2. Die Blutkulturen waren bei allen negativ. Bei einem Neugeborenen war der Katheterharn positiv auf E. coli und Enterococcus faecalis, bei einem weiteren wurden im Stuhl Enterokokken und CONS nachgewiesen. In zwei Fällen erfolgte eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe. Eine Kolonisation mit GBS war bei zwei Müttern der Fall. In drei Fällen kam es zum vorzeitigen Blasensprung. Eine Mutter war Lues positiv. Bei einem Neugeborenen lag der Infektion ein Mekoniumaspirationssyndrom zu Grunde.

Die Neugeborenen der Kontrollgruppe waren frei von klinischen und laborchemischen Zeichen einer Infektion.

3.2 Messergebnisse

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Sepsis- und der Kontrollgruppe bestand bei den Parametern TOI, HbTot, DO₂, VO₂ und SvO₂. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bei den Parametern Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und FOE festgestellt werden.

Die Messresultate sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

	Sepsisgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Herzfrequenz (Schläge/min)	126,4 +/- 12,2	117,7 +/- 14,3	0,16
Sauerstoffsättigung (%)	93,72 +/- 1,7	95,25 +/- 2,45	0,124
HbTot (µmol)	71,34 +/- 32,7	113,22 +/- 37,98	0,017
TOI (%)	64,93 +/- 8,13	73,48 +/- 5,03	0,011
DO2 (µmol/l/min)	268,14 +/- 124,7	431,38 +/- 145,47	0,015
VO2 (µmol/l/min)	78,07 +/- 30,5	107,24 +/- 23,01	0,027
SvO2	0,64 +/- 0,08	0,70 +/- 0,04	0,042
FOE	0,31 +/- 0,08	0,25 +/- 0,04	0,069

Tabelle 2: Vergleich der Resultate zwischen der Sepsisgruppe und der Kontrollgruppe.

3.2.1 TOI

Der TOI war in der Sepsisgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (63,94% (51,8%; 79,77%) versus 74,2% (63,47%; 79,99%); p-Wert 0,011).

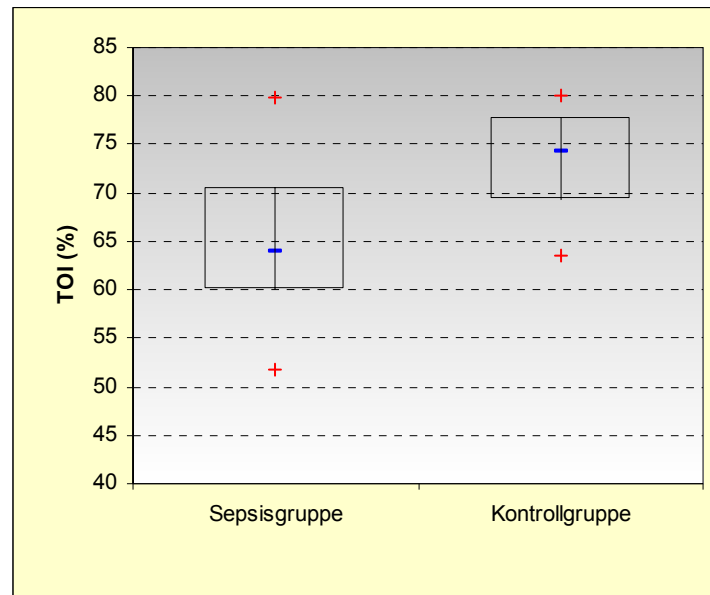


Abbildung 7: Sauerstoffsättigung des Gewebes (TOI) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe. +...Maximal- bzw. Minimalwert, -...Median, oberer bzw. unterer Querbalken...75. bzw. 25. Perzentile.

3.2.2 HbTot

HbTot war in der Sepsisgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (71,23µmol (24,76µmol; 122,95µmol) versus 106,26µmol (65,16µmol; 178,26µmol); p-Wert 0,017).

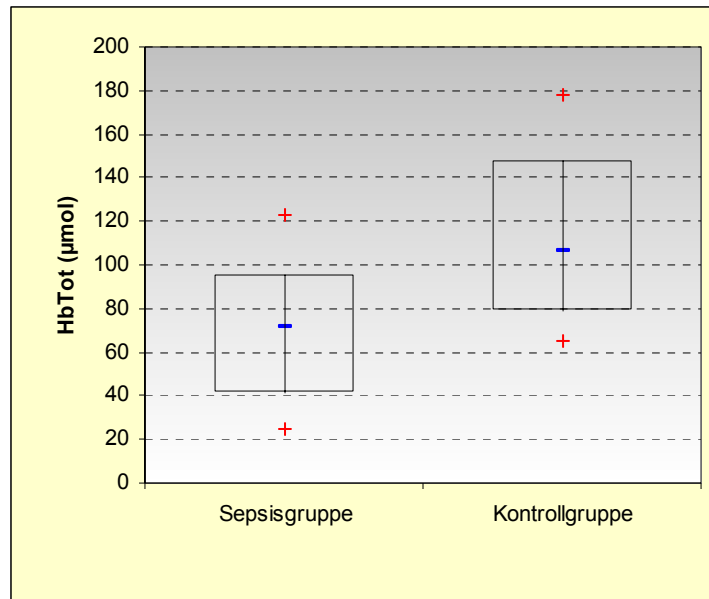


Abbildung 8: HbTot in der Sepsis- und der Kontrollgruppe. +...Maximal- bzw. Minimalwert, -...Median, oberer bzw. unterer Querbalken...75. bzw. 25. Perzentile.

3.2.3 DO2

DO2 war in der Sepsisgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (266,84µmol/l/min (92,36µmol/l/min; 465,68µmol/l/min) versus 411,65µmol/l/min (250,2µmol/l/min; 671,98µmol/l/min); p-Wert 0,015).

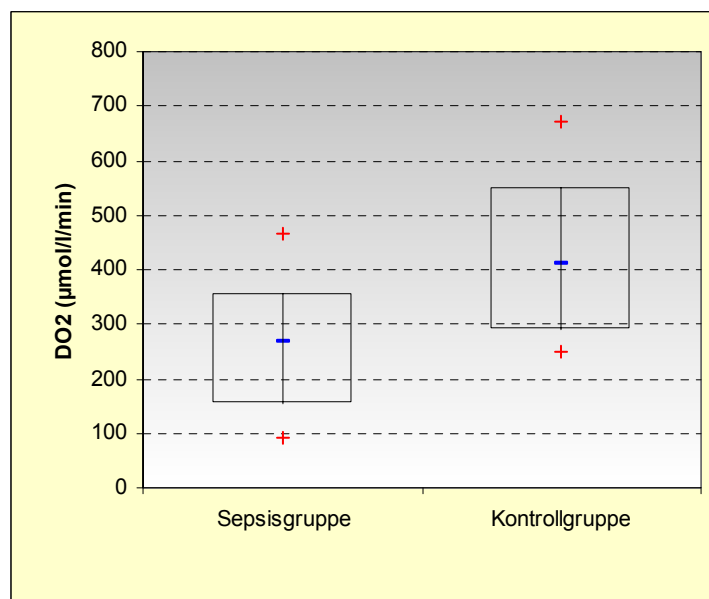


Abbildung 9: Sauerstoffangebot (DO2) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe. +...Maximal- bzw. Minimalwert, -...Median, oberer bzw. unterer Querbalken...75. bzw. 25. Perzentile.

3.2.4 VO₂

VO₂ war in der Sepsisgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (73,63 μmol/l/min (38,55 μmol/l/min; 142,91 μmol/l/min) versus 105,08 μmol/l/min (76,3 μmol/l/min; 145,18 μmol/l/min); p-Wert 0,027).

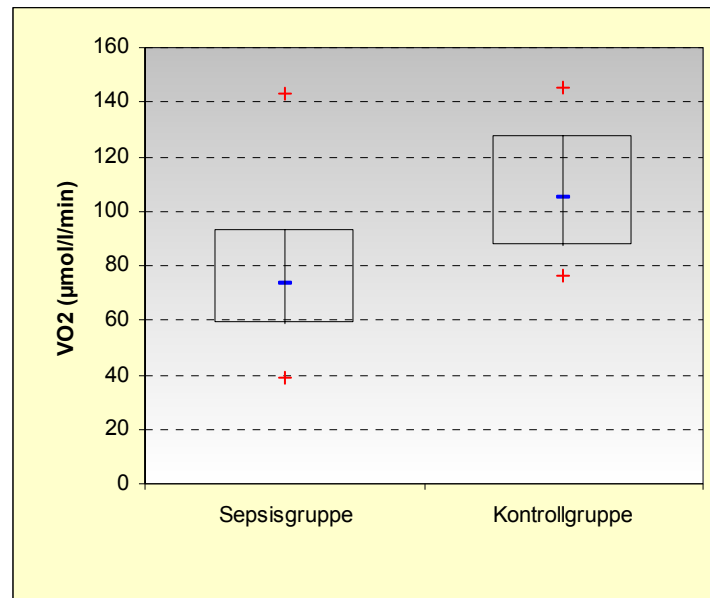


Abbildung 10: Peripherer Sauerstoffverbrauch (VO₂) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe. +...Maximal- bzw. Minimalwert, -...Median, oberer bzw. unterer Querbalken...75. bzw. 25. Perzentile.

3.2.5 SvO₂

SvO₂ war in der Sepsisgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (0,66 (0,53; 0,76) versus 0,7 (0,63; 0,76); p-Wert 0,042).

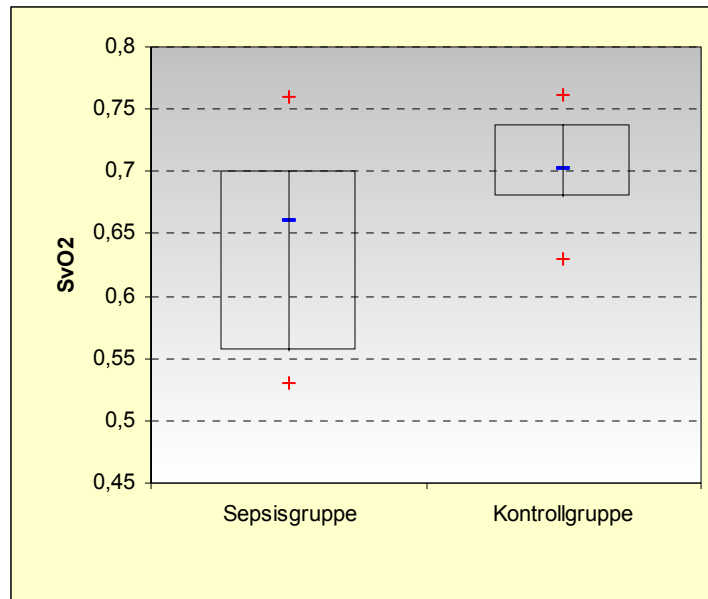


Abbildung 11: Venöse Sauerstoffsättigung (SvO2) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe. +...Maximal- bzw. Minimalwert, -...Median, oberer bzw. unterer Querbalken...75. bzw. 25. Perzentile.

3.2.6 FOE

FOE war in der Sepsisgruppe tendenziell höher als in der Kontrollgruppe (0,31 (0,2; 0,43) versus 0,26 (0,19; 0,32); p-Wert 0,069).

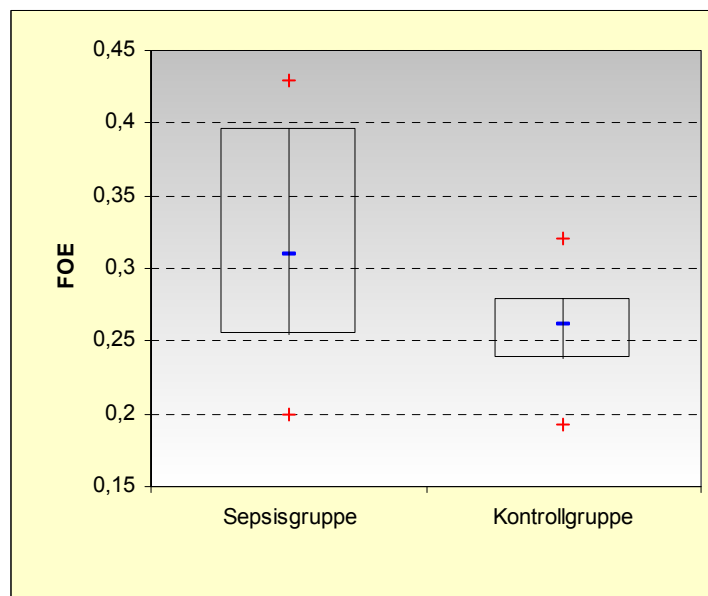


Abbildung 12: Sauerstoffextraktion (FOE) in der Sepsis- und der Kontrollgruppe. +...Maximal- bzw. Minimalwert, -...Median, oberer bzw. unterer Querbalken...75. bzw. 25. Perzentile.

3.2.7 Lineare Regressionsanalyse

Es sollte untersucht werden, ob die Parameter HbTot, TOI, DO2, VO2, SvO2 und FOE von der peripheren Rekapillarisationszeit oder der peripheren Temperatur abhängen.

Über eine lineare Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass HbTot, TOI, DO2, VO2, SvO2 und FOE weder mit der peripheren Rekapillarisationszeit noch mit der peripheren Temperatur signifikant korrelieren. Die dazugehörigen p-Werte sind in Tabelle 3 aufgelistet.

	periphere Rekapillarisationszeit	periphere Temperatur
HbTot	0,085	0,308
TOI	0,07	0,926
DO2	0,087	0,328
VO2	0,104	0,052
SvO2	0,518	0,364
FOE	0,526	0,314

Tabelle 3: p-Werte der linearen Regressionsanalyse.

4 Diskussion

Zurzeit gibt es noch kein diagnostisches Mittel, das eine beginnende Neugeborenen-Sepsis sicher feststellen bzw. ausschließen kann. Die Blutkultur, der momentane Goldstandard, zeigt erst nach mindestens 24-48 Stunden ein positives Ergebnis an und kommt somit als Entscheidungshilfe bezüglich des Beginns einer Antibiotikatherapie nicht in Frage.

Da die Sepsis Auswirkungen auf die Mikrozirkulation hat, beschäftigte sich unsere Studiengruppe mit der Frage, ob die Nahinfrarot-Spektroskopie in der Lage ist, frühe Veränderungen in der peripheren Oxygenierung und Zirkulation bei einer beginnenden Sepsis anzuzeigen.

NIRS wird bei Neugeborenen vor allem für cerebrale Messungen eingesetzt. Die Messung der Muskeldurchblutung und peripheren Oxygenierung bei dieser Patientengruppe stellt ein eher unerforschtes Gebiet dar. Es existiert bis jetzt noch keine Publikation über die Messung der Muskeldurchblutung mittels NIRS bei Neugeborenen mit Sepsis.

NIRS hat den großen Vorteil, dass es sich hierbei um ein nichtinvasives Verfahren handelt. Die Möglichkeit einer Bedside-Messung erspart dem Patienten außerdem den Transport zum Gerät. Im Gegensatz zu diagnostischen Mitteln wie den Blutkulturen ist NIRS ein Echtzeitverfahren – die Daten werden sofort erhalten. Aufgrund einer Strahlungsintensität der Klasse I unseres Gerätes ist für die Neugeborenen die maximale Sicherheit gegeben.

Die venöse Okklusion ist zudem eine akzeptierte (70) und vor allem schmerzlose Methode, um VO₂ und mBF zu messen. Im Gegensatz zur arteriellen Okklusion wird das Aufblasen der Blutdruckmanschette auf einen Druck von 20 – 30mmHg von den Neugeborenen gut toleriert.

Der Sepsis liegen komplexe pathophysiologische Mechanismen zugrunde, die noch nicht gänzlich geklärt sind. In den frühen Stadien einer Sepsis führen eine Vasokonstriktion und eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes in der Peripherie zu regionalen Unterschieden in der Durchblutung (48). Die Sauerstofflieferung an lebenswichtige Organe wie Herz und Gehirn wird durch Umverteilung des Blutes weg von der Peripherie aufrechterhalten (68). In weiterer Folge der Erkrankung kommt es zu einer generellen Vasodilatation und zum Schock.

Unsere Studie zeigte, dass sowohl DO₂, als auch VO₂, TOI, HbTot und SvO₂ bei den Neugeborenen mit EOS signifikant niedriger waren als bei den Neugeborenen ohne Sepsis. FOE hingegen war in der Sepsisgruppe tendenziell höher.

Die Verminderung von DO₂ und HbTot lässt sich auf die Erhöhung des Gefäßwiderstandes in der Peripherie in der frühen Phase der Sepsis zurückführen. Man kann aus den Ergebnissen schließen, dass NIRS in der Lage ist, diese frühen Veränderungen aufzudecken.

Dass VO₂ bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock niedriger ist als bei gesunden Individuen, konnte bei Erwachsenen gezeigt werden (81)(94). Unklar ist allerdings noch, ob der verminderte Sauerstoffverbrauch aus der Dysregulation der lokalen Perfusion resultiert oder direkte Konsequenz einer strukturellen oder funktionellen Veränderung im mitochondrialem Metabolismus verursacht durch Sepsis ist (81).

De Blasi et al. (81) untersuchten die Veränderungen in der Mikrozirkulation mittels NIRS bei Erwachsenen mit septischem Schock. VO₂ war in jener Gruppe signifikant niedriger verglichen mit einer Gruppe von gesunden Individuen. Der TOI war allerdings in beiden Gruppen gleich. Auffallend war auch, dass VO₂ während einer ischämischen Phase bei den Patienten mit septischem Schock unverändert blieb. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass während des septischen Schocks eine Maldistribution oder Limitation des lokalen Blutflusses vorliegt.

Einen langsameren Abfall der Muskelgewebsoxygenierung während einer ischämischen Phase als Zeichen eines verminderten Sauerstoffverbrauchs bei Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu Patienten mit Sepsis bzw. lokaler Infektion zeigte die Studie von Pareznik et al. (78). Auch bei den Patienten mit Sepsis bzw. mit lokaler Infektion war der Abfall der Sauerstoffsättigung im Gewebe während der Ischämie geringer verglichen mit gesunden Individuen.

Ein Vergleich zwischen Patienten mit septischem Schock und Patienten ohne septischen Schock bzw. gesunden Individuen in einer Studie von Girardis et al. (77) zeigte allerdings kontroverse Ergebnisse. VO₂ und mBF waren bei den Patienten mit septischem Schock fast zweimal so groß wie bei der Gruppe ohne septischen Schock und bei den gesunden Individuen. FOE und auch TOI waren hier in allen drei Gruppen ähnlich. Aufgrund der letzteren Ergebnisse, schlossen die Autoren, dass eine adäquate Sauerstoffversorgung vorhanden sein muss, da sonst TOI niedriger und FOE höher sein müsste. Aus dem fehlenden Anstieg der FOE bei gesteigertem Sauerstoffbedarf stellten sie die Hypothese auf, dass ein Defekt der Sauerstoffextraktion vorliegen müsse.

Wardle et al. (93) untersuchten die periphere Oxygenierung bei hypotensiven Frühgeborenen und fanden ähnliche Ergebnisse wie wir in unserer Studie bei den septischen Neugeborenen. Die Hypotonie hat eine Vasokonstriktion, eine verminderte Perfusion, einen Abfall der Temperatur und eine verminderte metabolische Rate zur Folge. Der HbFluss, VO₂ und DO₂ waren bei den hypotensiven Neugeborenen signifikant niedriger, FOE aber nur tendenziell höher ohne signifikanten Unterschied. Die Autoren wiesen aber auch auf die Tatsache hin, dass ein normaler Blutdruck nicht automatisch eine normale Gewebsperfusion bedeutet.

In unserer Studie war VO₂ bei den septischen Neugeborenen signifikant niedriger als bei den Neugeborenen ohne Sepsis. Bei Erwachsenen und Tieren konnte nachgewiesen werden, dass VO₂ normalerweise von der Sauerstofflieferung unabhängig ist. Fällt DO₂ allerdings unter einen gewissen Wert, wird VO₂ vom Sauerstoffangebot abhängig und sinkt somit bei verminderter DO₂ (95)(96). Wardle et al. (93) zeigten in ihrer Studie, dass dies auch für Frühgeborene gilt. Unsere Ergebnisse lassen denselben Schluss für reife bzw. „near-term“ Neugeborene zu.

Auch TOI war in unserer Studie in der Sepsisgruppe signifikant niedriger und FOE tendenziell höher. Diese Ergebnisse spiegeln die Umverteilung des Blutes von der Peripherie zu den lebensnotwendigen Organen wieder. Die fehlende Signifikanz bezüglich der FOE führten wir auf die kleine Studienpopulation zurück. Bei einer größeren Anzahl an Neugeborenen, kann man wahrscheinlich mit einer signifikanten Erhöhung der FOE in der Gruppe der septischen Neugeborenen rechnen.

SvO₂ war in der Sepsisgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Eine Verminderung der venösen Sättigung kann durch eine erhöhte Sauerstoffextraktion erklärt werden.

Keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnten wir bei der peripheren Rekapillarisationszeit und bei der peripheren Temperatur feststellen, auch wenn die periphere Rekapillarisationszeit in der Sepsisgruppe tendenziell höher und die periphere Temperatur tendenziell niedriger war. Dies ließ uns zu dem Schluss kommen, dass die Bestimmung der peripheren Rekapillarisationszeit bzw. der peripheren Temperatur für die Einschätzung der peripheren Zirkulation nicht geeignet ist.

Die Rekapillarisationszeit wird gerne als Indikator für den Zustand der Zirkulation herangezogen. Eine Studie von Raju et al. (97) zeigte, dass die Bestimmung der Rekapillarisationszeit sehr subjektiv ist und die Werte von gesunden Neugeborenen breit gestreut sind. Weiters wird die Rekapillarisationszeit von der axillären Temperatur, der

Haut- und der Umgebungstemperatur beeinflusst. LeFlore et al. (98) bestimmten die Rekapillarisationszeit bei gesunden Neugeborenen innerhalb der ersten vier Lebensstunden. Die Autoren beobachteten eine Verlängerung der Rekapillarisationszeit bei erhöhtem Blutdruck und fanden zudem heraus, dass diese stark von der Dauer des Druckes abhängt, der auf die Haut ausgeübt wird. Aus ihren Resultaten schlossen sie, dass die Rekapillarisationszeit ein unzuverlässiger Parameter für die Einschätzung der Zirkulation beim Neugeborenen innerhalb der ersten vier Lebensstunden ist.

Die lineare Regressionsanalyse zeigte, dass die periphere Oxygenierung von der peripheren Rekapillarisationszeit und der peripheren Temperatur unabhängig war. Diese Ergebnisse waren zu erwarten, da kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der zwei genannten Parameter bestand.

Unsere Studie weist einige Limitationen auf:

Zum einen muss auf die schon oben erwähnte, mit insgesamt 20 Neugeborenen sehr kleine Studienpopulation hingewiesen werden. Studien mit größeren Populationen sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse, dass es sinnvoll ist, weiter in diese Richtung zu forschen.

Weiters ist zu bemerken, dass bei keinem einzigen der zehn Neugeborenen die Blutkultur positiv war. Da bei Neugeborenen mit entsprechender Klinik und positiven Laborparametern, die zudem auf eine Therapie mit Antibiotika ansprechen, die Blutkulturen oft negativ sind (31)(34), entschied sich unsere Studiengruppe, alle Neugeborenen einzuschließen, bei denen sowohl klinische als auch laborchemische Zeichen auf eine Sepsis hinwiesen.

Die Wahl des DPF ist generell ein Problem, das sich durch alle Studien zieht. Wünschenswert wäre natürlich die Bestimmung der aktuellen optischen Weglänge. Allerdings ist dies momentan noch unpraktisch und deswegen wird in den meisten Studien ein Mittelwert aus der Literatur genommen (61). Für Messungen am Unterarm bzw. Unterschenkel bei Neugeborenen existieren jedoch wenige bzw. gar keine DPF-Angaben in der Literatur, da ja auch die Anzahl der Studien zu diesem Thema sehr klein ist.

Mit einer Veränderung des DPF bei Änderungen des Blutvolumens muss gerechnet werden. Dies kann jedoch vernachlässigt werden, wenn die Okklusion weniger als eine Minute dauert (77). Von interindividuellen Schwankungen des DPF wird ebenso berichtet (69). Außerdem scheinen pathologische Prozesse den DPF, der jedoch bei gesunden Individuen ermittelt wird (57), zu verändern (59).

In unserer Studie wurde der DPF von 4,16 von Messungen des Unterarms übernommen (70), obwohl die Optoden am Unterschenkel angebracht wurden. Für die Parameter TOI, SvO₂ und FOE spielt der DPF keine Rolle, da es sich um relative Werte handelt. VO₂, DO₂ und HbTot würden sich von den absoluten Werten her zwar ändern, allerdings in beiden Gruppen um den gleichen Faktor. Da es hier prinzipiell um einen Vergleich der beiden Gruppen geht, spielt die Wahl des DPF für die Interpretation der Ergebnisse eine eher geringe Rolle.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist der Anteil des Myoglobins am erhaltenen Signal. Die Myoglobinsättigung kann in Ruhe bzw. während kurz andauernden venösen Okklusionen (99) als konstant angesehen werden, da das Myoglobin das Sauerstoffreservoir des Muskels darstellt und eine größere Affinität zu Sauerstoff als Hämoglobin besitzt (92). Die Absorption durch Myoglobin kann somit außer Acht gelassen werden.

Ebenso vernachlässigt wurde bei unserer Studie der Anteil von Haut und Fettgewebe am NIRS-Signal, da dieser, wie in Kapitel 2.1.3 schon erwähnt, bei dünnen Individuen weniger als 5% beträgt (56)(70) und wir davon ausgehen, dass die Dicke des subkutanen Fettgewebes bei den Neugeborenen nur unmerklich variiert.

NIRS zeigt momentan noch Nachteile in der Praktikabilität. Ein großes Problem bei der Erhebung valider Daten ist die Entstehung von Artefakten durch Bewegungen und durch das Umgebungslicht. Jede Bewegung des Neugeborenen verändert nicht nur den lokalen Blutfluss, sondern kann auch zum Verrutschen der Optoden führen, was wiederum den Abstand zwischen den Optoden verändert. Ebenso ist es oft schwierig, das Umgebungslicht genügend abzuschirmen, vor allem, wenn die Messplatte nicht gut klebt, falls das Neugeborene zum Beispiel gerade eingeschmiert worden ist. Wickelt man die Extremität dann noch zusätzlich ein, kann bei zu festem Druck die Durchblutung auch verändert werden. Diese Artefakte führen dazu, dass die Messungen wiederholt werden müssen, was wiederum sehr zeitintensiv ist. Auch die manuell ausgeführten Auswertungen nehmen einige Zeit in Anspruch. Allerdings existiert schon eine entsprechende Software zur automatischen Auswertung, die die relevanten Parameter sofort ausrechnet und anzeigt. Dieses Programm wird bei unseren weiteren Messungen bereits angewendet.

Der Vergleich zwischen den einzelnen Publikationen verschiedener Abteilungen und Studiengruppen fällt momentan noch schwer, da entsprechende Standards fehlen. Einerseits existieren viele unterschiedliche NIRS-Geräte, die bezüglich der Wahl und

Anzahl der Wellenlängen, des Abstands zwischen den Optoden und der Optodengeometrie sowie bezüglich der verwendeten Algorithmen differieren (61). Außerdem gibt es kein standardisiertes Protokoll für den Messablauf. So werden die Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, die Position des Neugeborenen und der zu messenden Extremität sowie die Position und der Interoptodenabstand variieren und auch der Okklusionsdruck, die Okklusionsdauer und die Länge der Pause zwischen den Okklusionen wird unterschiedlich gewählt. Die Datenauswertung ist ebenfalls nicht einheitlich. Während unsere Gruppe den linearen Anstieg einer Okklusion für die Auswertung hernimmt, werden woanders zum Beispiel die ersten 5 Sekunden verwendet (99). Wichtig für den Vergleich der unterschiedlichen Resultate wäre eine Standardisierung von Geräten, Messprotokollen und Datenauswertung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass NIRS ein geeignetes Mittel für die frühe Diagnose einer Neugeborenen Sepsis zu sein scheint. Vor allem DO₂ und VO₂ scheinen geeignete Parameter zu sein, jene Neugeborenen mit einer beginnenden Sepsis zu identifizieren. Weitere Studien mit größeren Patientengruppen sind allerdings indiziert.

Literaturverzeichnis

- (1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992 Jun;101(6):1644-55.
- (2) Trautmann M, Lepper PM. Sepsis. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. p. 903-10.
- (3) Deutsche Sepsis-Gesellschaft e. V. Diagnose und Therapie der Sepsis. 2005. Available at: http://webanae.med.uni-jena.de/WebObjects/DSGPortal.woa/WebServerResources/sepsis/dokumente/GuidelinesZeitschriften_18.01.06_001.pdf. Accessed January 25, 2008.
- (4) Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem 2004;12:279-87.
- (5) Mathai E, Christopher U, Mathai M, Jana AK, Rose D, Bergstrom S. Is C-reactive protein level useful in differentiating infected from uninfected neonates among those at risk of infection? Indian Pediatr 2004 Sep;41(9):895-900.
- (6) Obladen M. Infektionen. In: Obladen M, Maier RF, editors. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 517-26.
- (7) Toti P, De Felice C, Occhini R, Schuerfeld K, Stumpo M, Epistolato MC, et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. Am J Clin Pathol 2004 Nov;122(5):765-71.
- (8) Makhoul IR, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Tamir A, Shalginov R, et al. PCR-based diagnosis of neonatal staphylococcal bacteremias. J Clin Microbiol 2005 Sep;43(9):4823-5.
- (9) Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, et al. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. Clin Chem 2006 Jun;52(6):1181-9.
- (10) Speer CP. Neonatologie. In: Koletzko B, editor. Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 12th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 101-4.

- (11) Bauer J, Hentschel R, Linderkamp O. Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. *Pediatrics* 2002 Dec;110(6):e69.
- (12) Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician* 2005 Mar 1;71(5):903-10.
- (13) Jordan JA, Durso MB, Butchko AR, Jones JG, Brozanski BS. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16S rDNA polymerase chain reaction testing. *J Mol Diagn* 2006 Jul;8(3):357-63.
- (14) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003 Apr;29(4):530-8.
- (15) Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e. V. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. 2006. Available at: <http://leitlinien.net/>. Accessed February 15, 2008.
- (16) Berner R. Molekulare Mechanismen der neonatalen Abwehr von bakteriellen Infektionen. In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. Berlin: Springer-Verlag; 2005. p. 477-505.
- (17) Schultz C, Temming P, Bucsky P, Göpel W, Strunk T, Härtel C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol* 2004 Jan;135(1):130-6.
- (18) Hodge G, Hodge S, Haslam R, McPhee A, Sepulveda H, Morgan E, et al. Rapid simultaneous measurement of multiple cytokines using 100 µl sample volumes - association with neonatal sepsis. *Clin Exp Immunol* 2004 Aug;137(2):402-7.
- (19) Matsuda N, Hattori Y. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res* 2007 Aug;43(4): 117-137.
- (20) Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2005 Jan;72(1):23-6.
- (21) Shet A, Ferrieri P. Neonatal & maternal group B streptococcal infections: a comprehensive review. *Indian J Med Res* 2004 Sep;120(3):141-50.
- (22) Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):595-602.
- (23) López Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal X, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to

- be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006 May 18;6:16.
- (24) Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 Nov;16(S2):13-6.
 - (25) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002 Aug;110:285-91.
 - (26) Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5):407-10.
 - (27) Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 Jun;157(6):511-6.
 - (28) Griffin MP, Lake DE, Bissonette EA, Harrell FEJ, O'Shea TM, Moorman JR. Heart rate characteristics: novel physiomarkers to predict neonatal infection and death. *Pediatrics* 2005 Nov;116(5):1070-4.
 - (29) Nigro KG, O'Riordan M, Molloy EJ, Walsh MC, Sandhaus LM. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *Am J Clin Pathol* 2005 Apr;123(4):618-24.
 - (30) Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics* 2000 Jul;106(1):e4.
 - (31) Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999 Sep;104:447-53.
 - (32) Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003 Jan;49(1):60-8.
 - (33) Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem* 2001 Jun;47(6):1016-22.

- (34) Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, et al. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2004 Jul;114(1):1-8.
- (35) Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001 Jul;108(1):E12.
- (36) Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem* 2000 Oct;46(10):1583-7.
- (37) Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998 Jun;44(6):1343-4.
- (38) López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, Colomer BF, Cotallo GD. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr* 2007 Feb 26;7:9.
- (39) Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J* 2004 Oct;94(10):851-4.
- (40) Yadav AK, Wilson CG, Prasad PL, Menon PK. Polymerase chain reaction in rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 2005 Jul;42(7):681-5.
- (41) Natarajan G, Johnson YR, Zhang F, Chen KM, Worsham MJ. Real-time polymerase chain reaction for the rapid detection of group B streptococcal colonization in neonates. *Pediatrics* 2006 Jul;118(1):14-22.
- (42) Jordan JA, Durso MB. Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DNA directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. *J Mol Diagn* 2005 Nov;7(5):575-81.
- (43) Jordan JA, Butchko AR, Durso MB. Use of pyrosequencing of 16S rRNA fragments to differentiate between bacteria responsible for neonatal sepsis. *J Mol Diagn* 2005 Feb;7(1):105-10.
- (44) Yagupsky P, Nolte FS. Quantitative aspects of septicemia. *Clin Microbiol Rev* 1990 Jul;3(3):269-79.
- (45) Vinod Kumar CS, Neelagaud YF. Incubation period for culture positivity to detect septicaemia in neonates. *Indian J Med Microbiol* 2005 Oct;23(4):270-1.
- (46) Shet A, Ferrieri P. Neonatal & maternal group B streptococcal infections: a comprehensive review. *Indian J Med Res* 2004 Sep;120(3):141-50.

- (47) Berner R, Füll B, Stelter F, Dröse J, Müller HP, Schütt C. Elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in plasma in neonatal early-onset sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002 Mar;9(2):440-5.
- (48) Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001 Oct;108(4):E61.
- (49) Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics* 2001 Jan;107(1):97-104.
- (50) Napolitano LM. Immune stimulation in sepsis: to be or not to be? *Chest* 2005 Jun;127(6):1882-5.
- (51) Horisberger T, Harbarth S, Nadal D, Baenziger O, Fischer JE. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children - safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. *Crit Care* 2004 Dec;8(6):R443-50.
- (52) Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977 Dec 23;198(4323):1264-7.
- (53) Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jöbsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics* 1985 Feb;75(2):217-25.
- (54) Edwards AD, Richardson C, van der Zee P, Elwell C, Wyatt JS, Cope M, et al. Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1993 Oct;75(4):1884-9.
- (55) Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt* 2007 Nov-Dec;12(6):062105.
- (56) Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001 Aug;11(4):213-22.
- (57) Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999 Mar;82(3):418-26.

- (58) Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Resolving the extra- and intra- cranial near infrared spectroscopy signals from the adult head. In: Litscher G, Schwarz G, editors. Transcranial cerebral oximetry. Lengerich, Germany: Pabst; 1997. p. 199-217.
- (59) Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. *Clin Perinatol* 2006 Sep;33(3):707-28.
- (60) van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, et al. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol* 1992;316:143-53.
- (61) Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand* 2000 Apr;168(4):615-22.
- (62) Barnett N, Germon T. Theoretical principles and practical problems of cerebral near infrared spectroscopy. In: Litscher G, Schwarz G, editors. Transcranial cerebral oximetry. Lengerich, Germany: Pabst; 1997. p. 62-75.
- (63) Rolfe P. In vivo near-infrared spectroscopy. *Annu Rev Biomed Eng* 2000;2:715-54.
- (64) Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt* 2007;12(6):062104.
- (65) Bozkurt A, Rosen A, Rosen H, Onaral B. A portable near infrared spectroscopy system for bedside monitoring of newborn brain. *Biomed Eng Online* 2005 Apr 29;4(1):29.
- (66) Al-Rawi PG, Kirkpatrick PJ. Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 2006 Nov;37(11):2720-5.
- (67) Pichler G, Grossauer K, Klaritsch P, Kutschera J, Zotter H, Müller W, et al. Peripheral oxygenation in term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Jan;92(1):F51-2.
- (68) Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med* 2005 Oct;31(10):1316-26.
- (69) Hassan IA, Spencer SA, Wickramasinghe YA, Palmer KS. Measurement of peripheral oxygen utilisation in neonates using near infrared spectroscopy: comparison between arterial and venous occlusion methods. *Early Hum Dev* 2000 Mar;57(3):211-24.

- (70) Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, Zotter H, Müller W. Forearm oxygen consumption and forearm blood flow in healthy children and adolescents measured by near infrared spectroscopy. *J Physiol Sci* 2006 Jun;56(3):191-4.
- (71) Ferrari M, Binzoni T, Quaresima V. Oxidative metabolism in muscle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997 Jun 29;352(1354):677-83.
- (72) van Beekvelt MC, van Engelen BG, Wevers RA, Colier WN. In vivo quantitative near-infrared spectroscopy in skeletal muscle during incremental isometric handgrip exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002 May;22(3):210-7.
- (73) Nicklin SE, Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Jul;88(4):F263-8.
- (74) Van Beekvelt MC, Colier WN, Wevers RA, Van Engelen BG. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001 Feb;90(2):511-9.
- (75) van Beekvelt MC, Borghuis MS, van Engelen BG, Wevers RA, Colier WN. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. *Clin Sci* 2001 Jul;101(1):21-8.
- (76) Widman RA, Gonopolskiy O. Near-infrared spectroscopy – future aspects. In: Litscher G, Schwarz G, editors. *Transcranial cerebral oximetry*. Lengerich, Germany: Pabst; 1997. p. 232-51.
- (77) Girardis M, Rinaldi L, Busani S, Flore I, Mauro S, Pasetto A. Muscle perfusion and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy in septic-shock and non-septic-shock patients. *Intensive Care Med* 2003 Jul;29(7):1173-6.
- (78) Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med* 2006 Jan;32(1):87-92.
- (79) Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 2007 Sep;33(9):1549-56.
- (80) Poeze M. Tissue-oxygenation assessment using near-infrared spectroscopy during severe sepsis: confounding effects of tissue edema on StO₂ values. *Intensive Care Med* 2006 May;32(5):788-9.
- (81) De Blasi RA, Palmisani S, Alampì D, Mercieri M, Romano R, Collini S, et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-

- modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2005 Dec;31(12):1661-8.
- (82) Podbregar M, Mozina H. Skeletal muscle oxygen saturation does not estimate mixed venous oxygen saturation in patients with severe left heart failure and additional severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2007;11(1):R6.
- (83) Piazza O, Zito G, Valente A, Tufano R. Effects of dopamine infusion on forearm blood flow in critical patients. *Med Sci Monit* 2006 Feb;12(2):CR90-3.
- (84) Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, Zotter H, Reiterer E, Müller W, et al. Reduced forearm blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes (measured by near-infrared spectroscopy). *Diabetes Care* 2004 Aug;27(8):1942-6.
- (85) Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E, Weindling AM. Peripheral oxygenation and anemia in preterm babies. *Pediatr Res* 1998 Jul;44(1):125-31.
- (86) Litscher G, Schwarz G. Near-infrared spectroscopy and multivariable monitoring. In: Litscher G, Schwarz G, editors. *Transcranial cerebral oximetry*. Lengerich, Germany: Pabst; 1997. p. 10-61.
- (87) Dani C, Bertini G, Reali MF, Tronchin M, Wiechmann L, Martelli E, et al. Brain hemodynamic changes in preterm infants after maintenance dose caffeine and aminophylline treatment. *Biol Neonate* 2000 Jul;78(1):27-32.
- (88) Naulaers G, Delanghe G, Allegaert K, Debeer A, Cossey V, Vanhole C, et al. Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Jan;90(1):F75-6.
- (89) Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000;47:36-42.
- (90) Von Pannwitz W, Obrig H, Heekeren HR, Müller A, Kohl M, Wolf T, et al. Clinical approaches in cerebral near infrared spectroscopy. In: Litscher G, Schwarz G, editors. *Transcranial cerebral oximetry*. Lengerich, Germany: Pabst; 1997. p. 166-83.
- (91) Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke* 2001 Nov;32(11):2492-500.

- (92) Casavola C, Paunescu LA, Fantini S, Gratton E. Blood flow and oxygen consumption with near-infrared spectroscopy and venous occlusion: spatial maps and the effect of time and pressure of inflation. *J Biomed Opt* 2000 Jul;5(3):269-76.
- (93) Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res* 1999 Mar;45(3):343-9.
- (94) Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL. The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest* 1984 Mar;85(3):336-40.
- (95) Astiz ME, Rackow EC, Falk JL, Kaufman BS, Weil MH. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 1987 Jan;15(1):26-8.
- (96) Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 1987 Oct;63(4):1487-92.
- (97) Raju NV, Maisels MJ, Kring E, Schwarz-Warner L. Capillary refill time in the hands and feet of normal newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1999 Mar;38(3):139-44.
- (98) LeFlore JL, Engle WD. Capillary refill time is an unreliable indicator of cardiovascular status in term neonates. *Adv Neonatal Care* 2005 Jun;5(3):147-54.
- (99) Yoxall CW, Weindling AM. The measurement of peripheral venous oxyhemoglobin saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Pediatr Res* 1996 Jun;39(6):1103-6.

Lebenslauf

Elisabeth Peichl

Geburtstag: 20.9.1983

Geburtsort: Linz, Österreich

Adresse: Peinlichgasse 12, A-8010 Graz

E-mail: elisabethpeichl@gmx.at

Tel.: +436509143692

Sprache: Deutsch (Muttersprache), Englisch, Französisch

Ausbildung:

September 2007	Zweite Diplomprüfung
August 2007	Famulatur (2 Wochen), LKH West Graz, Interne
Seit September 2006	Wissenschaftliche Mitarbeit an der Klinischen Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik Graz
August 2006	Famulatur (2 Wochen), Landesnervenklinik Sigmund Freud Graz, Kinder- und Jugendpsychiatrie
Juli 2006	Famulatur (3 Wochen), Universitätsklinik Graz, Interne
August 2005	Famulatur (4 Wochen), AKH Linz, Kardiologie
Juli 2005	Famulatur (3 Wochen), Universitätsklinik Graz, Orthopädie
Juli 2004	Famulatur (4 Wochen), Kinderklinik Linz, Interne
Februar 2004	Famulatur (2 Wochen), Arztpraxis Dr. Klinger, Allgemeinmedizin
Juli 2003	Erste Diplomprüfung
Oktober 2002	Beginn des Studiums "Medizin" an der Medizinischen Universität Graz
Juni 2002	Reifeprüfung – mit Auszeichnung
1994 - 2002	AHS: BRG Auhof, Linz, Österreich
1990 - 1994	Volksschule: VS 2 Biesenfeld, Linz, Österreich

Zusätzliche Kurse:

2005/2006	<i>Basic Medical English</i> (30 Stunden), Medizinische Universität Graz
2004/2005	<i>Homöopathie</i> (45 Stunden), Medizinische Universität Graz
2004/2005	<i>Physikalische Therapie</i> (30 Stunden) am Institut für Biophysik, Medizinische Universität Graz
2003/2004	<i>Experimentalphysik</i> (45 Stunden) am Institut für Physik, KFU Graz
2003/2004	<i>Einführung in das Recht</i> (30 Stunden) am Institut für österreichische Rechtsgeschichte und europäische Rechtsentwicklung, KFU Graz

Arbeitserfahrung:

August 2003	Ferialjob in der Kinderklinik Linz (4 Wochen), Stationshilfedienst
Juli 2002	Ferialjob in der Kinderklinik Linz (4 Wochen), Stationshilfedienst
August 2000	Ferialjob in der Hypo Landesbank Linz (4 Wochen)