

Diplomarbeit

**Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit von
Nahinfrarot-Spektroskopie Messungen der
zerebralen Oxygenierung bei reifen Neugeborenen
und Frühgeborenen**

eingereicht von

Nina Maria Tax

Mat.Nr.: 0310540

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde/

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

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

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 10. Mai 2009

Nina Maria Tax

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei meiner Familie und besonders bei meinen Eltern Christa und Ewald Tax bedanken, die mich Zeit meines Lebens bei all meinen Ausbildungen immer tatkräftig und mit viel Liebe unterstützt haben. Vor allem die letzten sechs Studienjahre waren nicht immer einfach, aber ihr habt mir Mut gemacht und an mich geglaubt. Wir haben gemeinsam viele schöne Erfolge gefeiert. Dafür danke ich euch sehr!

Weiters möchte ich mich bei meinem Betreuer Priv. Doz. Dr. Gerhard Pichler für die angenehme Zusammenarbeit und vor allem für die fachliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Es hat mir sehr viel Spaß gemacht, selbstständig wissenschaftlich zu arbeiten und gleichzeitig aber auch mit diesen ganz besonderen „kleinen“ Patienten in Kontakt zu treten. Diese Erfahrung hat meinen Wunsch Kinderärztin zu werden weiter bekräftigt.

Ein besonderer Dank gilt auch Univ. Prof. Dr. Berndt Urlesberger, der mir die Mitarbeit an dieser Studie überhaupt erst ermöglicht hat und bei fachlichen Fragen ebenfalls immer ein hilfsbereiter Ansprechpartner war.

Bei DKKS Evelyn Ziehenberger möchte ich mich für die professionelle, aber auch freundschaftliche Unterstützung bei der Durchführung der Messungen bedanken. Ich habe während unserer gemeinsamen Arbeit viel im Umgang mit Neugeborenen dazugelernt. Auch wenn uns die Technik manchmal einen Streich gespielt hat, gemeinsam haben wir immer eine Lösung gefunden. Danke für die vielen „geduldigen“ Stunden!

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinen Freundinnen und Freunden bedanken. Meinen Teamkolleginnen Julia Blödorn, Katrin Purrer und Karoline Zobernig gilt ein ganz besonderer Dank. Wir haben gemeinsam zahlreiche Erfolge gefeiert und in weniger guten Zeiten immer zusammengehalten und uns gegenseitig unterstützt. Ich bin auf unsere Freundschaft sehr stolz.

Meinen Studienkolleginnen Eva Baumgartner, Carola Mutz und Victoria Tatschl, sowie meinen Studienkollegen Robert Bachl, Philipp Lopatka und Patrick Thurner danke ich für diese einmaligen sechs Jahre, die wir gemeinsam gemeistert haben. Ihr seid die besten Kolleginnen und Kollegen, die man sich nur wünschen kann!

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis.....	iii
Glossar und Abkürzungen.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	x
Zusammenfassung.....	xi
Abstract.....	xiii
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden.....	3
2.1 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS).....	3
2.1.1 NIRS-Grundprinzipien.....	3
2.1.2 Verschiedene NIRS-Gerätetypen.....	7
2.1.2.1 „Continuous wave“ NIRS	7
2.1.2.2 „Spatially resolved spectroscopy“	8
2.1.2.3 „Time resolved“ NIRS.....	9
2.1.2.4 „Phase resolved“ NIRS.....	10
2.1.3 Zerebrale NIRS–Messungen in der Neonatologie.....	11
2.1.3.1 Berechnung von zerebralen, hämodynamisch relevanten Variablen	14
2.1.3.1.1 Zerebrales Blutvolumen.....	14
2.1.3.1.2 Zerebraler Blutfluss	15
2.1.3.1.3 Zerebral venöse Sauerstoffsättigung.....	16
2.1.3.1.4 Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch	17
2.1.3.1.5 „Fractional oxygen extraction“	17
2.1.3.1.6 Zerebrale Kohlenstoffdioxid-Vasoreaktivität	18
2.1.3.1.7 „Tissue oxygenation index“ und „regional cerebral oxygen saturation“	18

2.1.4	Weitere Anwendungsmöglichkeiten der NIRS	20
2.2	Studiendesign	22
2.2.1	Patientenkollektiv	22
2.2.2	NIRS – Messgeräte.....	22
2.2.2.1	NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan)	22
2.2.2.2	INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA)	24
2.2.3	Durchführung der Messungen.....	26
2.2.3.1	Anamnestiche Datenerhebung	26
2.2.3.2	Messaufbau.....	26
2.2.3.3	Durchführung der Kippmanöver	27
2.2.4	Datenauswertung.....	29
2.2.5	Statistische Analyse.....	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Demographische und klinische Patientendaten	31
3.2	Messergebnisse nach Einführung der zwei Qualitätskriterien.....	32
3.2.1	Auswirkungen der Qualitätskriterien auf den TOI.....	34
3.3	Ergebnisse der rSO ₂ -Messungen mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter	37
3.4	Vergleich der Messwerte von TOI und rSO ₂ vor bzw. nach Einführung der Qualitätskriterien.....	39
3.4.1	Vergleich nach Einführung des 1. Qualitätskriteriums für TOI	39
3.4.2	Vergleich nach Einführung des 2. Qualitätskriteriums für TOI	41
4	Diskussion.....	45
5	Literaturverzeichnis	52
	Anhang – Protokollblatt	61
	Lebenslauf.....	62

Glossar und Abkürzungen

ATP - Adenosintriphosphat

bzw. - beziehungsweise

C° - Grad Celsius

ca. - zirka

CBF - zerebraler Blutfluss

CBV - zerebrales Blutvolumen

CHbF - zerebraler Hämoglobinfluss

CI - Konfidenzintervall

cm - Zentimeter

CNEP - continuous negative extrathoracic pressure ventilation

CO₂ - Kohlenstoffdioxid

cTOI - cerebral tissue oxygenation index

CtOx - Cytochrom c Oxidase, Cytochrom aa₃

CW - continuous wave

dl - Deziliter

DO₂ - oxygen delivery (Sauerstoffangebot)

DOI - diffuse optical imaging

DPF - differential path length factor

EKG - Elektrokardiogramm

et al. - et alii (und andere)

fNIRS - funktionelle Nahinfrarot-Spektroskopie

FOE - fractional oxygen extraction

g - Gramm

Hb - deoxygeniertes Hämoglobin

HbO₂ - oxygeniertes Hämoglobin

HbT - Gesamthämoglobin

I - Intensität

INVOS - in vivo optical spectroscopy

IPPV - intermittent positive pressure ventilation

l - Liter

LED - lichtemittierende Diode

log - Logarithmus

M - Ampiltude
MAD - mittlerer arterieller Druck
Mb - desoxygeniertes Myoglobin
mBF - muskulärer Blutfluss
MbO₂ - oxygeniertes Myoglobin
min - Minuten
ml - Milliliter
mmHg - Millimeter Quecksilbersäule
μmol - Mikromol
μmolar - Mikromolar
n - Anzahl der verwendeten Messdaten
N_{ApH} - pH-Wert der Nabelschnurarterie
NIRI - near infrared imaging
NIRO - near infrared oxygenation
NIRS - near infrared spectroscopy, Nahinfrarot-Spektroskopie
nm - Nanometer
pCO₂ - Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PDA - persistierender Ductus arteriosus Botalli
Φ - Phase
PMS - phase modulation spectroscopy
r² - Korrelationskoeffizient
rSO₂ - regional cerebral oxygen saturation
SA - Standardabweichung
SaO₂ - arterielle Sauerstoffsättigung
SjO₂ - venösen Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis
SRS - spatially resolved spectroscopy
SSW - Schwangerschaftswoche
SvO₂ - zerebral venöse Sauerstoffsättigung
t - Zeit
TOI - tissue oxygenation index
TRS - time resolved spectroscopy
VO₂ - oxygen consumption (Sauerstoffverbrauch)
vs. - versus

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> NIRS-Absorptionsspektren für HbO ₂ , MbO ₂ (920nm) [rot], Hb, Mb (760nm) [grün], CtOx (830nm) [blau] (12). Die Markierungen zeigen das jeweilige Absorptionsmaximum an.....	4
<i>Abbildung 2:</i> Unterschied zwischen "path length" und Interoptodenabstand.....	6
<i>Abbildung 3:</i> Schematische Darstellung der "continuous wave"-Methode	8
<i>Abbildung 4:</i> Graphische Darstellung der „spatially resolved spectroscopy“-Methode	9
<i>Abbildung 5:</i> Schematische Darstellung der "time resolved"-Methode.....	10
<i>Abbildung 6:</i> Schematische Darstellung der "phase resolved"-Methode.....	11
<i>Abbildung 7:</i> NIRO 300 Monitor (Hamamatsu Photonics, Japan).....	22
<i>Abbildung 8:</i> Anordnung der Optoden auf der Messplatte. Links im Bild befindet sich der Emitter, rechts der Detektor (79).....	23
<i>Abbildung 9:</i> INVOS Cerebral & Somatic Oximeter Monitor (Covidien, USA)	24
<i>Abbildung 10:</i> Die verwendeten Nahinfrarotlicht-Wellenlänge des NIRO 300 [grün] und des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter [rot] (12)	24
<i>Abbildung 11:</i> Selbsthaftender Sensor des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (79).....	25
<i>Abbildung 12:</i> Messplatz mit dem IntelliVue MP50 (Philips, Netherland), dem Polygraphiesystem (alpha-trace digitalMM, B.E.S.T. Medical Systems, Austria) und dem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan)	27
<i>Abbildung 13:</i> Positionierung des Kopfes auf dem Keilpolster und Applikation der NIRS-Optoden (hier unter der Haube) und des Pulsoxymeters bei einem Neugeborenen.....	27

<i>Abbildung 14:</i> Anlegen der Optoden des INVOS Cerebral & Somatic Oximeters an der linken Schläfe.....	29
<i>Abbildung 15:</i> Linearer Anstieg, Plateauphase und Abfall während eines Kippmanövers [rot eingekreist].....	29
<i>Abbildung 16:</i> Messaufbau.....	33
<i>Abbildung 17:</i> Boxplot des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien [n=32]. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median].....	35
<i>Abbildung 18:</i> Boxplot der TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien [n=32]. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median].....	35
<i>Abbildung 19:</i> Streudiagramme des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung des ersten (a) und zweiten Kriteriums (b). [+/-1 SA... +/- 1. Standardabweichung].....	36
<i>Abbildung 20:</i> Histogramme des TOI der einzelnen Früh- bzw. Neugeborenen mit Normalverteilungskurve. (a) nach dem ersten Kriterium; (b) nach dem zweiten Kriterium.....	37
<i>Abbildung 21:</i> Boxplot des rSO ₂ /Früh- bzw. Neugeborenem [n=37] (a) bzw. der rSO ₂ -Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem [n=36] (b). [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]....	38
<i>Abbildung 22:</i> Streudiagramm des rSO ₂ /Früh- bzw. Neugeborenem. [+/-1 SA... +/- 1. Standardabweichung].....	38
<i>Abbildung 23:</i> Histogramm des rSO ₂ der einzelnen Früh- bzw. Neugeborenen mit Normalverteilungskurve.....	39

<i>Abbildung 24:</i> Regressionsdiagramm des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [1. Kriterium] und des rSO ₂ /Früh- bzw. Neugeborenem mit Regressionslinie. [R ² ... Determinationskoeffizient; P... p-Wert]	40
<i>Abbildung 25:</i> Bland-Altman-Diagramm für TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [1. Kriterium] und rSO ₂ /Früh- bzw. Neugeborenem. [+/-2 SA... +/- 2. Standardabweichung; 95% CI... 95%-iges Konfidenzintervall des Mittelwertes]..	41
<i>Abbildung 26:</i> Regressionsdiagramm des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [2. Kriterium] und des rSO ₂ /Früh- bzw. Neugeborenem mit Regressionslinie.	42
<i>Abbildung 27:</i> Bland-Altman-Diagramm für TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [2. Kriterium] und rSO ₂ /Früh- bzw. Neugeborenem. [+/-1 SA... +/- 1. Standardabweichung; 95% CI... 95%-iges Konfidenzintervall des Mittelwertes]..	43
<i>Abbildung 28:</i> Boxplot für den Vergleich des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien mit rSO ₂ /Früh- bzw. Neugeborenem. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]	44
<i>Abbildung 29:</i> Boxplot für den Vergleich der TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien mit der rSO ₂ -Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]	44

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Demographische und klinische Patientendaten.....	32
<i>Tabelle 2:</i> Mittelwerte der NIRS-Parameter von 32 Früh- bzw. Neugeborenen, die sowohl das 1., als auch das 2. Kriterium erfüllen.	33
<i>Tabelle 3:</i> Standardabweichungen der NIRS-Parameter von 32 Früh- bzw. Neugeborenen, die sowohl das 1., als auch das 2. Kriterium erfüllen.....	34
<i>Tabelle 4:</i> Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem von TOI und rSO ₂ nach Einführung des ersten Qualitätskriteriums.....	40
<i>Tabelle 5:</i> Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem von TOI und rSO ₂ nach Einführung des zweiten Qualitätskriteriums.....	42

Zusammenfassung

Zerebrale Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) Messungen bieten die Möglichkeit, nicht-invasiv die zerebrale Oxygenierung und Hämodynamik zu messen, um frühzeitig einer drohenden Gehirnschädigung bei Früh- und Neugeborenen entgegenwirken zu können. Für den klinischen Einsatz dieser Methode gilt es aber zuvor noch, die Probleme der niedrigen Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Messwerte zu beheben.

Das erste Ziel dieser Studie war es, die Reproduzierbarkeit des „cerebral tissue oxygenation index“ (cTOI), der als Marker für die zerebrale Sauerstoffsättigung dient, durch die Einführung von Kippmanövern und zweier Qualitätskriterien zu verbessern. Der zweite Teil der Studie beschäftigt sich mit der Vergleichbarkeit der gemessenen cTOI-Werte des NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) und den Werten der sogenannten „regional cerebral oxygen saturation“ (rSO₂) des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA).

METHODEN: Im Rahmen einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie mit 40 Früh- und Neugeborenen wurden bei jedem Kind die Optoden des NIRO 300 fünf Mal an der linken Schläfe appliziert. Nach jeder Reapplikation erfolgte wiederum fünf Mal ein Kippen des Kopfes von 30 Grad zurück in die horizontale Lage. Der TOI wurde dabei kontinuierlich gemessen. NIRS-Messungen mit linearem Anstieg des Gesamthämoglobins ($r^2 > 0,95$) wurden in die weiteren Berechnungen eingeschlossen (erstes Qualitätskriterium). Als zweites Qualitätskriterium wurde die Formel $TOI > SvO_2 = 0 < TOI - SvO_2$ eingeführt. Zusätzlich wurden, ebenfalls fünf Mal, die Optoden des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter an der linken Schläfe appliziert und die Werte für rSO₂ abgelesen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des gepaarten Student-t-Test, der Regressionsanalyse und der Bland-Altman-Analyse durchgeführt.

RESULTATE: Nach der Einführung des zweiten Qualitätskriteriums nahm die TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem signifikant von 5,7% auf 4,6% ab, während der TOI/Früh- bzw. Neugeborenem signifikant von 74,2% auf 75,7% anstieg. Im Vergleich zu rSO₂/Früh- bzw. Neugeborenem waren die TOI-Werte/Früh- bzw. Neugeborenem nach beiden Kriterien jeweils signifikant niedriger. Der Vergleich der Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem von rSO₂ und TOI zeigte keinen Unterschied. Die Ergebnisse der

Regressionsanalyse, als auch jene der Bland-Altman-Analyse ergaben, dass diese beiden Variablen nicht miteinander verglichen werden können.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Reproduzierbarkeit der zerebralen TOI-Messungen mit NIRS konnte durch Kippmanöver des Kopfes und die Einführung zweier Qualitätskriterien signifikant verbessert werden. Allerdings hat diese Studie gezeigt, dass es nicht möglich ist, die Messwerte unterschiedlicher NIRS-Monitore miteinander zu vergleichen.

Abstract

Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements allow the non-invasive estimation of the cerebral oxygenation and hemodynamics. This may help to prevent term and preterm neonates from developing brain damage. The problems of poor reproducibility and comparability of the measured variables have to be solved, before this method can be used in the clinical routine.

The first aim of the study was to increase the reproducibility of the “cerebral tissue oxygenation index” (cTOI), serving as a marker for the cerebral oxygen saturation, by introducing tilting manoeuvres and two quality criteria. The second part of the study dealt with the comparability of the measured cTOI-values of the NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) with the so-called “regional cerebral oxygen saturation” (rSO₂) of the INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA).

METHODS: In a prospective observational study with 40 neonates the NIRS-optodes of the NIRO 300 were reapplied five times on the left forehead of each neonate. After each reapplication the head was tilted five times from 30 degrees to a horizontal position. TOI was measured continuously. NIRS measurements with linear changes of total haemoglobin ($r^2 > 0.95$) were included for further analysis (first quality criterion). A second quality criterion was introduced by the formula $TOI > SvO_2 = 0 < TOI - SvO_2$. Additionally the optodes of the INVOS Cerebral & Somatic Oximeter were also applied five times to the left forehead in order to measure rSO₂. The statistical analyses were made with the paired student-t-test, the regression analysis and the Bland-Altman analysis.

RESULTS: After introducing the second quality criterion, the standard deviation of TOI/neonate decreased significantly from 5.7% to 4.6% whereas TOI/neonate changed significantly from 74.2% to 75.7%. In comparison to rSO₂/neonate, TOI/neonate was significantly lower after each criterion. The comparison of the standard deviations/neonate of rSO₂ and TOI was the only to show no difference. The results of the regression analysis and the Bland-Altman analysis revealed a disagreement between those two variables.

CONCLUSION: The reproducibility of cerebral TOI-measurements with NIRS increased significantly with the introduction of tilting manoeuvres of the head and two quality criteria. Nevertheless this study showed that it is not possible to compare the values of different NIRS-Monitors.

1 Einleitung

Trotz der zahlreichen Möglichkeiten zur Überwachung der systemischen Zirkulation gibt es bis heute noch keine etablierte Methode in der klinischen Routine, die es ermöglicht, eine Gehirnschädigung bei Früh- und Neugeborenen rechtzeitig zu erkennen um frühzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Jöbsis (1) setzte mit der Einführung der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) vor mehr als 30 Jahren einen wichtigen Meilenstein in der Erforschung der adäquaten zerebralen Zirkulation. Diese Methode bietet die Möglichkeit nicht-invasiv die zerebrale Oxygenierung und Hämodynamik zu messen. Im Laufe der Zeit wurden eine Vielzahl an Studien durchgeführt und publiziert, welche sich mit der Erhebung der zerebralen Sauerstoffsättigung und dem „cerebral tissue oxygenation index“ (cTOI) bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen beschäftigen (2,3,4,5,6,7).

In all diesen Studien stellt die Messgenauigkeit der zerebralen NIRS-Messungen weiterhin eines der größten Probleme dar (4,5,6). Als die häufigsten Ursachen für diese Messungenauigkeit kommen vor allem Applikationsprobleme und Unruhe zum Tragen. In der Vergangenheit wurden bereits ein paar Versuche unternommen um diesem Problem entgegenzuwirken. So haben zum Beispiel Sorensen et al. (7) herausgefunden, dass mit Hilfe von mehrfachen Reapplikationen der Optoden die Messgenauigkeit erhöht werden kann. Für die Einbindung der zerebralen NIRS-Messungen in die klinische Routine stellt diese Erkenntnis aber einen zu großen Aufwand dar.

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie, die niedrige Reproduzierbarkeit der zerebralen NIRS-Messungen bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen durch die Einführung zweier Qualitätskriterien zu erhöhen. Die für die statistischen Auswertungen benötigten Werte wurden im Rahmen von Kippmanövern des Kopfes mit dem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) erhoben.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Vergleichbarkeit der gemessenen cTOI-Werte des NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) vor und nach Einführung der Qualitätskriterien mit den Werten der sogenannten „regional cerebral oxygen saturation“ (rSO₂), die mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA) gemessen wurden. Da beide Geräte die zerebrale Sauerstoffsättigung widerspiegeln, wurde als zweites Ziel dieser Studie die Beurteilung ihrer Messwertübereinstimmung definiert.

2 Material und Methoden

2.1 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Die Methode der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) wurde erstmals 1977 von Jöbsis beschrieben (1). Sie ermöglicht die nicht-invasive, in-vivo Messung der Sauerstoffsättigung verschiedenster biologischer Gewebe, wie zum Beispiel des peripheren Muskels, der Niere, des Intestinaltraktes und auch des Gehirns. Seit der Erstbeschreibung wurden zahlreiche Studien, die sich mit NIRS-Messungen sowohl an Erwachsenen, als auch an Früh- und Neugeborenen beschäftigen, publiziert (3,8,9,10).

2.1.1 NIRS-Grundprinzipien

Die Grundlage dieser Methode bildet die Tatsache, dass Nahinfrarotlicht mit einer Wellenlänge von 700-1000nm, jener Bereich des Nahinfrarotlichtes der dem sichtbaren Spektrum am nächsten ist (4), Gewebe wie Haut, Subkutanfett oder auch den Schädel, sehr einfach durchdringen kann (10). Im Gegensatz dazu kann sichtbares Licht (450-700nm) nur ungefähr 1cm tief ins Gewebe eindringen (11), da es größtenteils sofort durch Absorption oder Streuung abgeschwächt wird (12). Eine wichtige Rolle bei der Abschwächung von Licht spielt auch Wasser, dessen Absorptionsfähigkeiten vor allem bei Wellenlängen jenseits von 900nm sehr stark sind. Daraus ergibt sich für NIRS ein optimales Wellenlängenfenster zwischen 650-900nm (11). Aufgrund der Dünne und außerordentlich guten Durchlässigkeit des Gewebes und vor allem des Schädelknochens von Neu- bzw. Frühgeborenen nehmen diese für Studien mit NIRS eine ganz besondere Stellung ein (4).

Das ausgesandte Licht wird von sogenannten Chromophoren (Farbträger), zu denen Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom aa3 gehören, in unterschiedlichem Ausmaß absorbiert. Die Menge an absorbiertem Licht hängt vom jeweiligen Oxygenierungszustand dieser Chromophoren ab (4,12). Die ausgewählten Wellenlängen, deren Anzahl je nach Gerät zwischen zwei und sechs betragen kann (2), richten sich nach den Wellenlängen der maximalen Absorption für die einzelnen Chromophoren (4) (siehe Abbildung 1).

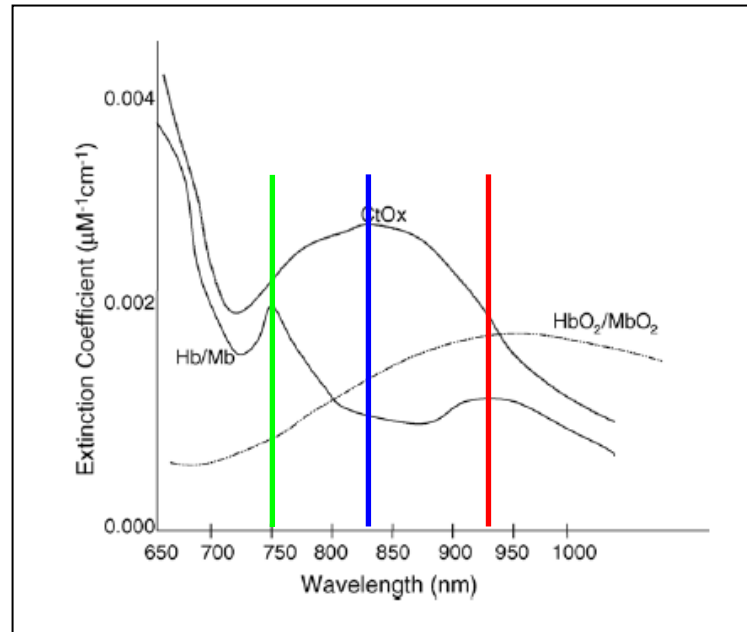


Abbildung 1: NIRS-Absorptionsspektren für HbO₂, MbO₂ (920nm) [rot], Hb, Mb (760nm) [grün], CtOx (830nm) [blau] (12). Die Markierungen zeigen das jeweilige Absorptionsmaximum an.

Die größte Rolle spielt dabei die Absorption durch das Hämoglobin in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Das Myoglobin im Muskelgewebe hingegen absorbiert nur etwa 10% des Nahinfrarotlichtes. Wie in Abbildung 1 zu erkennen ist, ist es nicht möglich den jeweiligen Einfluss von oxygeniertem Hämoglobin (HbO₂) bzw. Myoglobin (MbO₂) und desoxygeniertem Hämoglobin (Hb) bzw. Myoglobin (Mb) in Hinblick auf die Absorption zu unterscheiden, da sich ihre Absorptionsspektren überschneiden (13).

Aufgrund dieser Eigenschaften können mit Hilfe von NIRS Veränderungen der Konzentrationen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Gewebe gemessen werden. Rechnet man die Ergebnisse dieser beiden Komponenten zusammen, erhält man die Veränderungen des Gesamthämoglobins (4).

Weiters ist es möglich die Konzentrationsänderungen des oxydierten intrazellulären Cytochroms aa₃ zu messen. Cytochrom aa₃, oder auch Cytochrom c Oxidase (CtOx) genannt, ist das terminale Enzym der mitochondrialen Elektronentransportkette und somit auch der letzte Elektronendonator für den molekularen Sauerstoff (4,14). Die Menge an oxydiertem Cytochrom aa₃ ist ein Marker für die Verfügbarkeit von Sauerstoff für die Mitochondrien und auch für die Umwandlungsrate von ATP (4). Aufgrund

dieses Wissens kann man anhand der Konzentrationsänderungen des Cytochroms aa3 eine Aussage über die intrazelluläre Oxygenierung machen (3). Allerdings ist zu beachten, dass Cytochrom aa3 bei der Absorption des Lichtes mit nur 2-5% eine sehr geringe Rolle spielt. Es ist daher auch nicht ganz klar, ob NIRS überhaupt geeignet ist, diese geringen Cytochrom aa3-Veränderungen zu messen (13).

Die physikalische und mathematische Grundlage von NIRS bildet das Beer-Lambert-Gesetz. Dieses Gesetz besagt, dass Licht bei der Durchdringung einer mit Chromophoren bzw. Farbträgern ausgestatteten Lösung von diesen absorbiert und in seiner Intensität geschwächt wird (11). Die Beziehung zwischen der Absorption und der Konzentration von Chromophoren kann anhand des Beer-Lambert-Gesetzes wie folgt dargestellt werden:

$$A = \log (I_0 / I) = \epsilon \cdot c \cdot d$$

A steht für die Absorption des Lichtes, angegeben als optische Dichte, und ergibt sich aus dem Logarithmus des Verhältnisses der Intensität vor (I_0) und nach (I) Durchtritt des Lichtes durch eine Lösung. c gibt die Chromophorenkonzentration an, ϵ ist der Extinktionskoeffizient, der die optischen Absorptionscharakteristika der Chromophoren für die einzelnen Wellenlängen wiedergibt und d steht für die Dicke bzw. optische „path length“ der Lösung (12). Durch Umformen dieser Formel kann man c berechnen, wenn A , ϵ und d bekannt sind (11):

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

Bei der Anwendung dieses Gesetzes für die Spektroskopie von biologischen Geweben ergeben sich jedoch mehrere Probleme. Als Erstes wäre anzumerken, dass die Photonen das Gewebe nicht gerade durchdringen, sondern auf ihrem Weg vom Emitter zum Detektor meistens verschiedene Gewebetypen durchqueren müssen, von denen sie in unterschiedlicher Weise sowohl absorbiert, als auch zerstreut werden (12). Da das genaue Ausmaß der Streuung nicht bekannt ist, existiert auch kein genauer Wert für die totale Lichtabschwächung. Allerdings kann man annehmen, dass die Geometrie eines Gewebes während der

kurzen Zeit einer NIRS-Messung unverändert bleibt und daher auch das Ausmaß der Streuung konstant ist. Das bedeutet also, dass die Änderung der Lichtabschwächung anhand der Änderung der Absorption berechnet werden kann (11).

Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass aufgrund der Ablenkungen vom linearen Weg zwischen Emitter und Detektor die definitive optische Weglänge der Photonen („path length“) um einiges länger ist, als der Interoptodenabstand, die lineare Verbindung (12) (siehe Abbildung 2).

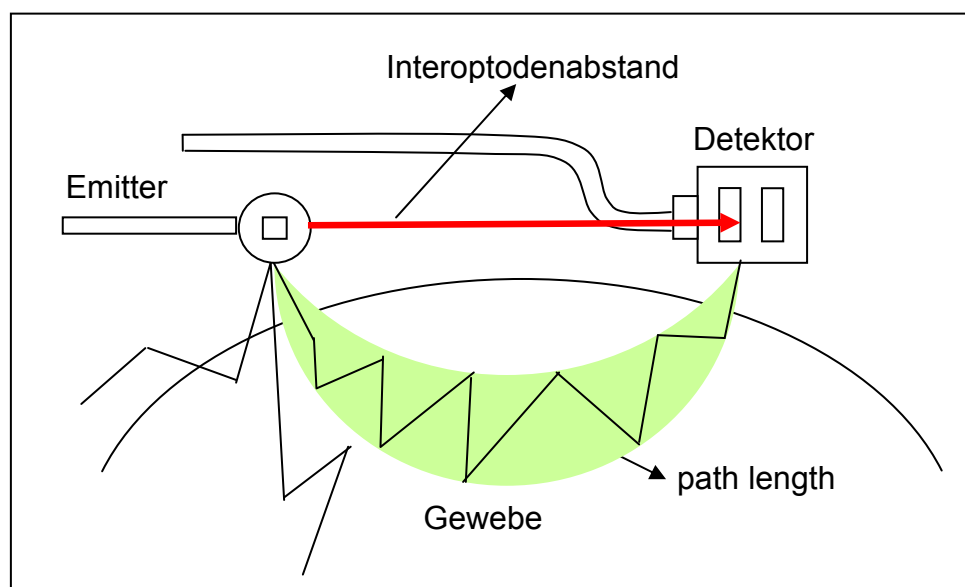


Abbildung 2: Unterschied zwischen "path length" und Interoptodenabstand

Um dieses Wissen in der Formel zu berücksichtigen musste das ursprüngliche Beer-Lambert-Gesetz modifiziert werden:

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

Dabei steht A wiederum für die Absorption des Lichtes, α ist der spezifische Absorptionskoeffizient für die Chromophoren einer bestimmten Wellenlänge (in $\mu\text{molar}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), B der „differential path length factor“ (DPF), d der Interoptodenabstand (in cm), C die Gewebskonzentration der Chromophoren (in $\mu\text{mol/l}$) und G ein additiver Wert, der den Verlust durch zerstreutes Licht angibt. Außer dem DPF sind alle Variablen dieser Gleichung entweder bekannt oder

können gemessen werden (4). Die „path length“ des Gewebes überschreitet den geometrischen Interoptodenabstand um den Faktor 3-6. Dieser Faktor wird als „differential path length factor“ (DPF) bezeichnet (2) und wird in der Formel benötigt um den Unterschied zwischen dem Interoptodenabstand und der definitiven Weglänge der Photonen auszugleichen (12). Für einige biologische Gewebe ist der DPF bekannt (4), wodurch sich die Änderung der Chromophorenkonzentration in $\mu\text{mol/l}$ Gewebe angeben lässt (11). Bei der Verwendung von DPF-Werten muss allerdings berücksichtigt werden, dass es immer wieder zu Abweichungen zwischen verschiedenen Versuchsobjekten bzw. Patienten kommen kann (15). Weiters ist anzumerken, dass der DPF auch von der Wellenlänge abhängig ist (11). Bis heute stellt die Bestimmung der „path length“ eines der Hauptprobleme von NIRS dar (2).

2.1.2 Verschiedene NIRS-Gerätetypen

Der Grundaufbau und die Grundbestandteile sind bei allen Geräten gleich. Für die erfolgreiche Durchführung einer NIRS-Messung benötigt man eine Lichtquelle, die Licht verschiedener Wellenlängen produzieren kann, fiberoptische Kabel, die das erzeugte Licht zur untersuchenden Region und von dort weiter zu einem Computer leiten, zwei Optoden, die das erzeugte Licht auf der einen Seite ins Gewebe schicken und auf der anderen auch wieder auffangen, eine Photonendetektorhardware und zu guter Letzt noch ein Computersystem (12), das die Änderung der Lichtabschwächung in die Änderung der Chromophorenkonzentration umrechnen kann (11).

2.1.2.1 „Continuous wave“ NIRS

Diese NIRS-Technik wird heutzutage am häufigsten für Studien verwendet. Dabei werden Lichtquellen eingesetzt, die Licht unterschiedlicher Wellenlängen, aber mit kontinuierlicher Intensität aussenden. Die ausgesandten Photonen werden während ihres Durchtritts durch ein Gewebe in unterschiedlichem Ausmaß sowohl zerstreut, als auch absorbiert und nach ihrem Austritt von speziellen Photodioden wieder eingefangen. Anhand der Absorptionsrate einer bestimmten Wellenlänge und der daraus folgenden Abschwächung der Lichtintensität kann die Konzentrationsänderung der Chromophoren berechnet werden (4). „Continuous

wave“ (CW) heißt also, dass Änderungen der Lichtintensität gemessen werden (9) (siehe Abbildung 3).

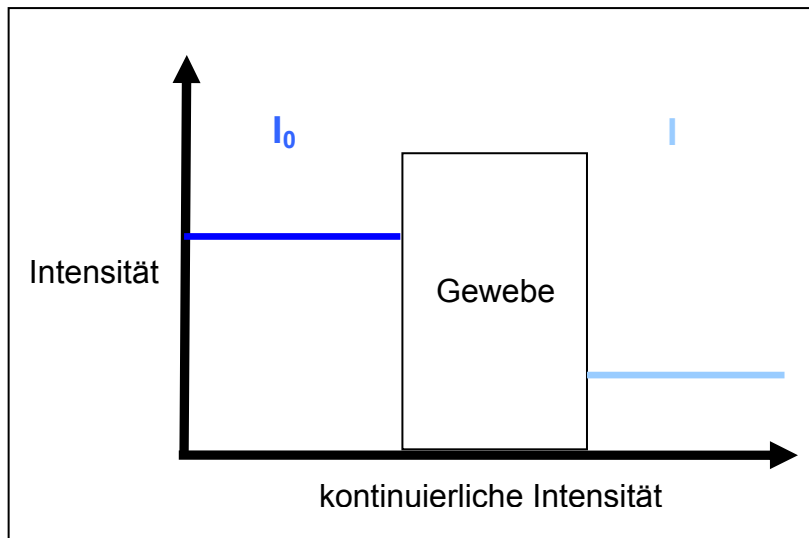


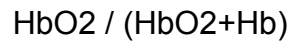
Abbildung 3: Schematische Darstellung der "continuous wave"-Methode

Die Nachteile dieser Methode sind, dass die genaue „path length“ des Infrarotlichtes nicht bekannt ist und dass deshalb nur absolute Konzentrationsänderungen gemessen werden können (4). Um überhaupt Messwerte zu erhalten, müssen entweder biochemische oder hämodynamische Veränderungen im Gewebe zum Zeitpunkt der Messung stattfinden (3,4). Weiters ist die Methode sehr empfindlich für Bewegungsartefakte.

Ein großer Vorteil ist, dass diese Geräte vergleichsweise günstig und auch klein sind, was sie für den klinischen Gebrauch sehr interessant macht (9).

2.1.2.2 „Spatially resolved spectroscopy“

Die „spatially resolved spectroscopy“ (SRS) wird auch „multidistance spectroscopy“ genannt. Das Grundprinzip dieser Technik besteht darin, dass die Lichtintensität von mehreren Detektoren, die in unterschiedlichem Abstand von der Lichtquelle positioniert sind, gemessen wird (9). Dies ermöglicht einerseits die Bestimmung der absoluten Konzentrationen von HbO₂ und HbT (HbO₂+Hb) (2), woraus in weiterer Folge die regionale Sauerstoffsättigung des Gewebes, auch „tissue oxygenation index“ (TOI) genannt, mit der Formel



berechnet werden kann (16).

Andererseits lässt sich durch eine spezielle Anordnung der Detektoren auch der Einfluss oberflächlicherer Gewebeschichten, wie Schädelknochen, Haut und Fettgewebe reduzieren (9) (siehe Abbildung 4).

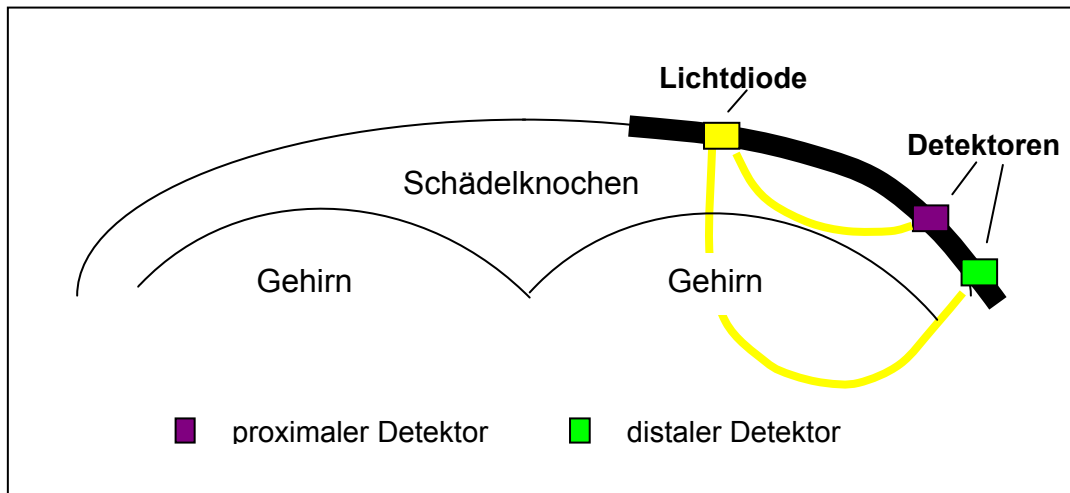


Abbildung 4: Graphische Darstellung der „spatially resolved spectroscopy“-Methode

2.1.2.3 „Time resolved“ NIRS

Die „time resolved spectroscopy“ (TRS) ist auch unter dem Begriff „time domain spectroscopy“ bekannt (9). Bei diesen Geräten wird die Zeit gemessen, die nötig ist, damit ein Lichtimpuls von einer Picosekunde ein Gewebe durchdringt (4). Neben der Bestimmung dieser „time of flight“, wird gleichzeitig auch die Lichtintensität gemessen, die sich durch Absorption und Streuung ändert (9) (siehe Abbildung 5).

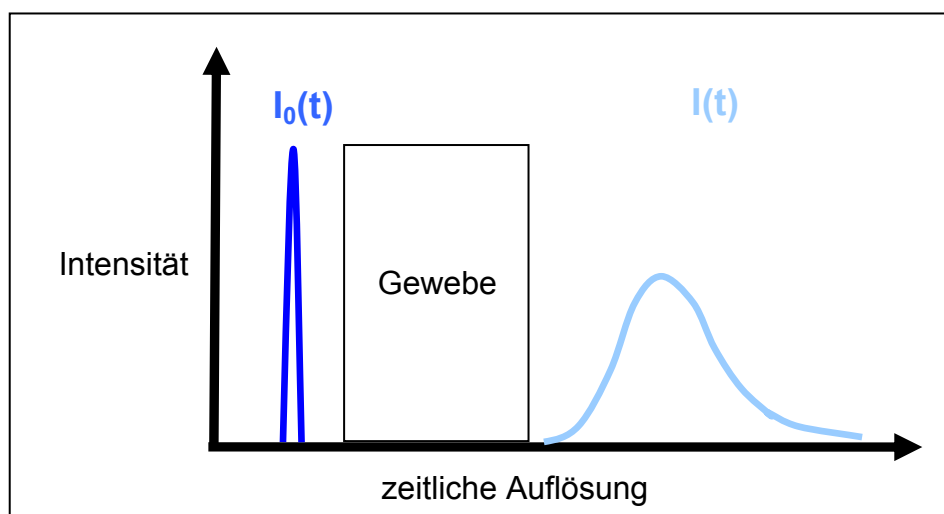


Abbildung 5: Schematische Darstellung der "time resolved"-Methode

Die Ergebnisse können dann in einem Histogramm graphisch dargestellt werden, indem auf der x-Achse die Zeit der Photonen, die sie durch das Gewebe benötigen, aufgetragen wird und auf der y-Achse die Anzahl der Photonen. Aus dieser Darstellung lassen sich einerseits Rückschlüsse auf die Tiefe der Photonenwege ziehen, andererseits können die Absorptions- und Streukoeffizienten berechnet werden. Mit Hilfe dieser Koeffizienten können wiederum die absoluten Chromophorenkonzentrationen berechnet werden (9).

Ein großer Vorteil dieser Technik ist, dass neben der tatsächlichen „path length“ des Lichtes auch die absolute Konzentration der Chromophoren gemessen werden kann (17). Im Gegensatz zu den vorher genannten Methoden sind diese Geräte aber sehr teuer und groß, sodass sie zurzeit für den klinischen Einsatz am Krankenbett noch nicht geeignet sind (4).

2.1.2.4 „Phase resolved“ NIRS

Die „phase resolved“ oder „phase modulation spectroscopy“ (PMS) wird auch noch als „intensity modulated“ oder „frequency domain spectroscopy“ bezeichnet (9). Die Grundlage dieser Geräte bildet die Möglichkeit der Messung der Amplitude und der Phasenverschiebung des Lichtes, wenn Licht einer bestimmten Frequenz verwendet wird. Durch den Durchtritt des Lichtes durch das Gewebe verändert sich sowohl die Amplitude, als auch die Phasenverschiebung und daraus kann in der Folge wiederum die Sauerstoffsättigung der untersuchten

Region berechnet werden. Weiters erhält man auch die Werte der Absolutkonzentrationen von oxygeniertem, desoxygeniertem und gesamtem Hämoglobin, sowie das zerebrale Blutvolumen (4) (siehe Abbildung 6).

Ein Nachteil ist jedoch, dass bei den Berechnungen angenommen wird, dass das gemessene Gewebe homogen ist. Diese Annahme könnte die Genauigkeit der Messungen gefährden (4).

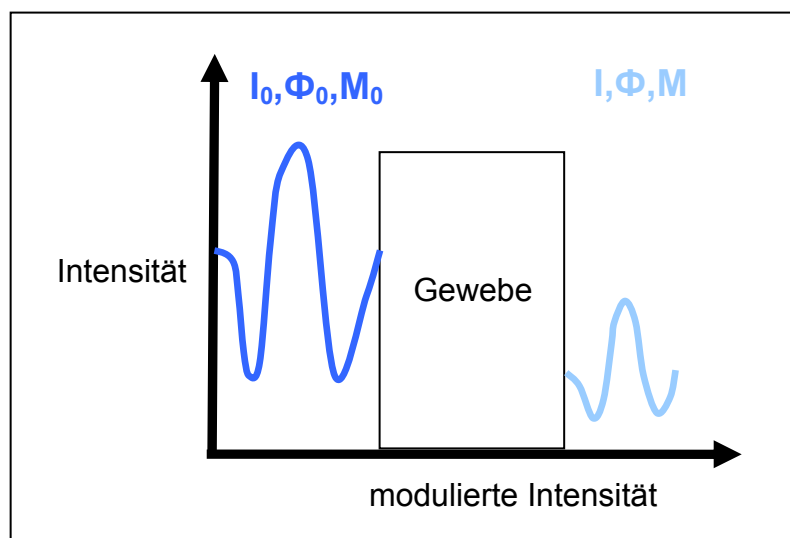


Abbildung 6: Schematische Darstellung der "phase resolved"-Methode

2.1.3 Zerebrale NIRS-Messungen in der Neonatologie

Brazy et al. (14) waren die ersten, die im Jahre 1985 NIRS-Messungen zur Beurteilung von Veränderungen der zerebralen Oxygenierung und Hämodynamik an Neugeborenen durchführten. Schon damals war es das große Ziel dieser Forschungsgruppe, eine Methode zu entwickeln, die direkt am Bett des Patienten ohne großen Aufwand und mit möglichst geringen Einschränkungen der pflegerischen Maßnahmen eingesetzt werden kann, um nicht-invasiv die kontinuierlichen Sauerstoffvorgänge im Gehirn zu messen. Das Wissen um eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gehirns ist für dessen weitere Entwicklung und normale Funktion von entscheidender Bedeutung (14).

Wie schon eingangs erwähnt macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass der Kopf von Neugeborenen sich aufgrund seiner semitransparenten Qualität für

Nahinfrarotlicht ideal für NIRS-Messungen eignet (4,14). Da die oberflächlichen Gewebeschichten so dünn sind, kann davon ausgegangen werden, dass das NIRS-Signal hauptsächlich aus dem Gehirn stammt (2). Die NIRS-Messungen können auf zwei unterschiedliche Arten durchgeführt werden:

1. „Transmission mode“:

Dabei wird die Lichtquelle auf der einen Seite des Kopfes angebracht, während die Detektoren sich auf der anderen Seite befinden. Diese Art eignet sich vor allem bei Messungen von Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht und einem biparietalen Durchmesser zwischen 6 und 8cm. Die Ergebnisse spiegeln die Verhältnisse eines großen Teils des Gehirns wider und können deshalb als „global“ angesehen werden (2).

2. „Reflection mode“:

Bei größeren Neugeborenen muss diese Art der Optodenpositionierung angewandt werden. Dabei werden sowohl Emitter, als auch Detektor auf derselben Seite des Kopfes in einem bestimmten Winkel zueinander appliziert. Es kann in der Folge nur ein geringerer Teil des Gehirns gemessen werden. Diese zweite Methode wird häufig auch bei kleineren Neugeborenen verwendet um „regionale“ Daten zu erhalten. Je kleiner der Interoptodenabstand, desto kleiner und auch flacher wird die zu untersuchende Region und desto größer ist der Anteil des extrazerebralen Gewebes. Deshalb werden Abstände unter 4cm nicht empfohlen (2).

Die in den folgenden Jahren durchgeführten Studien beschäftigten sich vor allem mit der Berechnung hämodynamischer Variablen, wie zum Beispiel dem zerebralen Blutfluss (CBF) oder dem zerebralen Blutvolumen (CBV) (18,19). Die errechneten Ergebnisse aus den NIRS-Messwerten wurden mit jenen von bereits etablierten Messmethoden verglichen (20,21,22). Schon damals war eines der größten Probleme die große Streuung der Messwerte innerhalb eines Patienten, sowie zwischen mehreren Patienten (18).

In der weiteren Entwicklung von NIRS lag das Augenmerk auf der Erkennung der Ursachen häufiger Krankheitsbilder in der Neonatologie und deren Auswirkungen

auf das Gehirn. Die zwei wichtigsten Läsionen, die einer Gehirnschädigung zugrunde liegen, sind die intraventrikuläre Blutung in der germinalen Matrix und die periventrikuläre Leukomalazie. Beiden Läsionen gehen unter anderem eine gestörte zerebrovaskuläre Autoregulation und in der Folge auch eine Störung des CBF voraus (23). Tsuji et al. (24) zum Beispiel versuchten mit ihrer Studie herauszufinden, ob es möglich ist, eine gestörte zerebrovaskuläre Autoregulation mit Hilfe von zerebralen NIRS-Messungen am Krankenbett zu identifizieren und deren Auswirkungen auf die Entstehung einer Gehirnschädigung zu erfassen. Ebenso konnten Wong et al. (25) mit ihrer Studie zeigen, dass eine hohe Übereinstimmung zwischen dem mittleren arteriellen Druck (MAD) und dem TOI ein Zeichen für eine gestörte zerebrale Autoregulation ist und dass dies in der Folge auch mit einer höheren Mortalität verbunden sein kann.

Neben diesen beiden Krankheitsbildern spielt die Betreuung von asphyktischen Neugeborenen ebenfalls eine große Rolle auf einer neonatologischen Intensivstation. Zerebrale NIRS-Messungen können dabei helfen, die genauen Vorgänge und vor allem den zeitlichen Ablauf einer Gehirnschädigung aufzudecken, um gezielte therapeutische Maßnahmen setzen zu können (26). Zaramella et al. (27) untersuchten in diesem Zusammenhang die Aussagekraft von TOI und Δ CBV in Verbindung mit anderen biochemischen und neurophysiologischen Variablen in Bezug auf das neurologische Outcome dieser Patienten. Weiters bietet NIRS auch die Möglichkeit die Effekte der durchgeführten Interventionen und Therapien zu beurteilen (28).

Zahlreiche andere Forschungsgruppen beschäftigten sich mit der Untersuchung des Einflusses von Apnoen (29,30), Apnoen mit gleichzeitigen Herzfrequenzänderungen (31) und deren Medikation (32,33) auf die zerebrale Oxygenierung und das CBV.

Ein weiteres häufiges Krankheitsbild in der Neonatologie stellt der persistierende Ductus arteriosus Botalli (PDA) dar. Obwohl man weiß, dass es in der Folge zu einer Veränderung der Organperfusion kommt, ist der genaue Einfluss eines PDA und dessen Therapie mit Indomethazin auf das Gehirn ein noch sehr wenig erforschtes Gebiet. Mit Hilfe von NIRS-Messungen gelang es Lemmers et al. (34) zu zeigen, dass ein hämodynamisch relevanter PDA einen negativen Effekt auf die zerebrale Oxygenierung von Frühgeborenen hat und dass durch eine

rechtzeitige Therapie mit Indomethazin das Risiko für die Entstehung einer Gehirnschädigung reduziert werden kann.

Auch therapeutische und pflegerische Maßnahmen können die zerebrale Hämodynamik beeinflussen. Mosca et al. (35) beschrieben in ihrer Arbeit den unterschiedlichen Effekt von geschlossenem und offenem endotrachealen Absaugen auf die zerebrale Oxygenierung und das CBV, während Palmer et al. (36) sich mit den Auswirkungen der „intermittent positive pressure ventilation“ (IPPV) und der „continuous negative extrathoracic pressure ventilation“ (CNEP) auf dieselben Variablen beschäftigten. Soul et al. (37) beobachteten die Veränderungen im Gehirn, die durch eine spinale Liquorpunktion bei posthämorrhagischem Hydrozephalus ausgelöst werden. Weiters wurden auch einige Studien durchgeführt, deren Ziel es war, den Effekt von Surfactant auf die zerebrale Hämodynamik zu beurteilen (38,39).

Zum Thema „Kippmanöver oder unterschiedliche Positionen des Kopfes und deren Auswirkungen auf die zerebrale Hämodynamik“, welches die Grundlage meiner Arbeit bildet, findet man in der Literatur ebenfalls Studien (40,41,42,43).

All diese genannten Arbeiten sollen nur einen Einblick in die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten zerebraler NIRS-Messungen in der Neonatologie geben.

2.1.3.1 Berechnung von zerebralen, hämodynamisch relevanten Variablen

Heute können mit Hilfe von NIRS die absoluten Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin direkt gemessen werden. Aus diesen gewonnenen Daten können einerseits verschiedenste, hämodynamisch interessante Variablen hergeleitet und andererseits Aussagen über den aktuellen zerebralen hämodynamischen Zustand gemacht werden (4).

2.1.3.1.1 Zerebrales Blutvolumen

Das absolute zerebrale Blutvolumen (CBV) kann anhand der „indicator-dilution technique“ berechnet werden (4). Bei dieser Technik wird der Effekt einer kleinen Änderung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂) von 5-10% auf die zerebrale

Oxy- und Desoxyhämoglobinkonzentration mit NIRS gemessen (19). Für die Berechnung des absoluten CBV müssen daher sowohl die Veränderungen des zerebralen Oxyhämoglobins, gemessen mit NIRS, als auch die Veränderungen der systemischen Oxyhämoglobinkonzentration, gemessen mit einem Pulsoxymeter ermittelt werden (4). Mit der folgenden Formel kann dann das CBV berechnet werden:

$$CBV = (\Delta [HbO_2] - \Delta [Hb]) / (2 \cdot \Delta SaO_2 \cdot H \cdot R)$$

[HbO₂] steht für die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins, [Hb] für die des desoxygenierten Hämoglobins, SaO₂ für die systemische arterielle Sauerstoffsättigung, H für die Gesamthämoglobinkonzentration in den großen Gefäßen und R für das Verhältnis des zerebralen Hämatokrits zum Hämatokrit in den großen Gefäßen (19). Ein Vergleich der NIRS-Ergebnisse mit jenen der Plethysmographie als traditionelle Methode erwies eine gute Korrelation zwischen beiden Methoden (22).

2.1.3.1.2 Zerebraler Blutfluss

Neben dem zerebralen Blutvolumen kann der zerebrale Blutfluss (CBF) berechnet werden. Die Grundlage für diese Berechnung bildet das Fick'sche Prinzip, wobei wiederum eine kleine Veränderung der arteriellen Oxyhämoglobinkonzentration, ausgelöst durch eine Veränderung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, als intravaskulärer Marker dient (44). Das Fick'sche Prinzip besagt, dass die Akkumulation einer Markersubstanz in einem Organ der Differenz zwischen der Menge bei Ankunft und der Menge bei Verlassen des Organs entspricht (18). Bei der „oxygen bolus“-Technik werden die Messungen innerhalb jener Zeitspanne durchgeführt, die kürzer ist als die bekannte zerebrale Transitzeit des Hämoglobins. Dadurch kann angenommen werden, dass alle Veränderungen der Oxyhämoglobinkonzentration, die innerhalb dieser kurzen Zeit mit NIRS gemessen werden, allein durch Akkumulation zustande kommen. Wie auch schon bei der Berechnung des CBV fließt auch hier wieder die Veränderung der systemischen Oxyhämoglobinsättigung (SaO₂) in die Formel mit ein (4). Der zerebrale Blutfluss kann also wie folgt berechnet werden:

$$CBF = K_1 \cdot \Delta [HbO_2 / HbT] \cdot \int_0^t (\Delta (SaO_2) dt)$$

K_1 ist eine Konstante, die das molekulare Gewicht von Hämoglobin (64500) und die zerebrale Gewebedichte (1,05) widerspiegelt (18). Diese Berechnung basiert auf einigen Annahmen. Erstens müssen während der Messung CBF, CBV und die Sauerstoffextraktion konstant sein und zweitens darf die zerebrale Transitzeit von ungefähr 10 Sekunden nicht überschritten werden (2). Die Messungen des CBF mittels NIRS wurden mit den Ergebnissen der ^{133}Xe -Clearance bei gesunden und auch kranken Neugeborenen verglichen und sie zeigten beide Male eine zufriedenstellende Übereinstimmung (20,21). Weiters kann CBF auch durch Verabreichung eines Indozyaningrün-Bolus gemessen werden (18).

2.1.3.1.3 Zerebral venöse Sauerstoffsättigung

Als weitere Variable kann man neben dem CBV und dem CBF auch die zerebral venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) berechnen, die das Verhältnis von Sauerstoffangebot (DO₂) und Sauerstoffverbrauch (VO₂) wiedergibt. Normale Werte für SvO₂ bedeuten eine intakte Beziehung zwischen CBF und den metabolischen Anforderungen des Gehirns (2). Durch Manöver, die eine kurzfristige Veränderung des zerebral venösen Volumens verursachen, wie zum Beispiel das Kippen des Kopfes oder die Okklusion der Jugularvenen, können Veränderungen der Hämoglobinkonzentration gemessen werden (4). Es wird angenommen, dass diese Änderungen des zerebralen Blutvolumens rein auf das zerebral venöse Kompartiment beschränkt sind (3). Mit Hilfe der untenstehenden Formel kann die Sauerstoffsättigung des zerebral venösen Blutes berechnet werden (45):

$$SvO_2 = \Delta [HbO_2] / \Delta [HbT]$$

Diese nicht-invasive Methode der SvO₂-Bestimmung während einer Jugularvenenokklusion wurde mit den Ergebnissen von Blutproben aus dem Bulbus jugularis während einer Herzkatheteruntersuchung verglichen und auch sie zeigten eine gute Korrelation (45).

2.1.3.1.4 Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch

Für eine gute zerebrale Oxygenierung ist eine ausgeglichene Balance zwischen Sauerstoffangebot (DO₂) und Sauerstoffverbrauch (VO₂) notwendig. Die Formeln für diese beiden Variablen lauten (46):

$$DO_2 = CHbF \cdot SaO_2 \cdot 0,04$$

bzw.

$$VO_2 = CHbF \cdot (SaO_2 - SvO_2) \cdot 0,04$$

CHbF steht für den zerebralen Hämoglobinfluss und kann berechnet werden, indem man den CBF mit der arteriellen Hämoglobinkonzentration multipliziert (46). Normalerweise hat eine Veränderung des DO₂ keine Auswirkungen auf VO₂, da diese Variable unabhängig vom Angebot ist. Fällt DO₂ jedoch über den kritischen Schwellenwert ab, so wird VO₂ angebotsabhängig und fällt ebenfalls ab (47). Solch eine Reduktion deutet somit auf eine Hypoxie hin und ist von klinischer Relevanz. Mit Hilfe der Bestimmung der VO₂ ist es möglich, wichtige Auskünfte über die Adäquanz der zerebralen Oxygenierung zu erhalten (46).

2.1.3.1.5 „Fractional oxygen extraction“

Die Variable der „fractional oxygen extraction“ (FOE) gibt das Verhältnis zwischen DO₂ und VO₂ wieder. Wenn SaO₂ und SvO₂ bekannt sind, kann FOE berechnet werden. Die Formel dazu lautet (48):

$$FOE = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$$

Die wichtigsten Faktoren, die die Menge an DO₂ für das Gehirn beeinflussen, sind die Hämoglobinkonzentration, deren Affinität zu Sauerstoff und der CBF, welcher vom Blutdruck und der zerebrovaskulären Resistenz abhängig ist (48).

Nimmt man an, dass VO₂ konstant ist, so steigt FOE an, sobald DO₂ sinkt. Der Punkt an dem FOE zu steigen beginnt, könnte somit eine kritische Sauerstoffversorgung für ein Gewebe aufzeigen und in der Folge auch als Indikator für den Beginn einer adäquaten Therapie dienen (47).

2.1.3.1.6 Zerebrale Kohlenstoffdioxid-Vasoreaktivität

Der arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (pCO₂) spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der zerebralen Durchblutung. So führt zum Beispiel eine Hyperkapnie zu einer zerebralen Vasodilatation, während eine Hypokapnie genau das Gegenteil, nämlich eine Vasokonstriktion auslöst (49). Mit Hilfe von NIRS-Messungen ist es gelungen die zerebrale Kohlenstoffdioxid-Vasoreaktivität zu beurteilen.

Durch Veränderungen der Beatmungsparameter kommt es zu einer Veränderung des zirkulierenden pCO₂. Die dadurch entstandenen hämodynamischen Veränderungen im Gehirn können mit NIRS gemessen werden (4). Wyatt et al. (50) zum Beispiel wiesen mit ihrer Studie einen linearen Anstieg des CBV nach Erhöhung des pCO₂ nach. Dietz et al. (49) ist es gelungen, Werte für die physiologische Bandbreite der CO₂-Reaktivität der zerebralen Hämoglobinkonzentration bei gesunden Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche herauszufinden. Zusätzlich kamen sie noch zu dem Schluss, dass die CO₂-Reaktivität bei Neugeborenen deutlich höher ist, als bei Frühgeborenen, älteren Kindern und Erwachsenen.

2.1.3.1.7 „Tissue oxygenation index“ und „regional cerebral oxygen saturation“

Eine weitere Berechnungsmöglichkeit der NIRS und die Hauptvariable dieser Arbeit stellt die Bestimmung der regionalen Sauerstoffsättigung des Gewebes dar. Dafür gibt es zwei verschiedenen Variablen, die jedoch miteinander vergleichbar und weniger anfällig für Bewegungsartefakte sind, als zum Beispiel die Bestimmung der Hämoglobinkonzentrationen (51). Es handelt sich hierbei einerseits um den „tissue oxygenation index“ (TOI) (16) und andererseits um die „regional cerebral oxygen saturation“ (rSO₂) (51). Beide werden mit Hilfe der SRS-Methode berechnet (2) und liefern absolute Werte für die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (51). Ein wesentlicher Unterschied liegt jedoch in der Messmethode der Lichtabsorption. Während für die Berechnungen des TOI die Absorption an drei verschiedenen, nahe nebeneinander gelegenen Punkten mit Hilfe der Diffusionsgleichung bestimmt wird, erfolgt die Berechnung der rSO₂, indem die Streuung des Lichtes an der ersten Optode von jener an der zweiten

Optode subtrahiert wird. Der Interoptodenabstand beträgt hier 2cm (51). In Bezug auf des Gehirn spricht man beim TOI auch vom „cerebral TOI“ (cTOI). Die Messwerte setzen sich aus den unterschiedlichen Sauerstoffsättigungen des arteriellen, kapillären und venösen Blutes zusammen (2). Da die Verteilung des Blutvolumens dabei mit 10:20:70% angenommen wird (13), kann der cTOI auch als Ersatz für SvO₂ herangezogen werden (2). Naulaers et al. (52) beschrieben in ihrer Arbeit Normalwerte für den TOI bei Frühgeborenen um die 28.SSW mit einem Medianwert von 57% am ersten Tag und einer weiteren signifikanten Steigerung bis auf 76,1% am dritten Tag. Sie nahmen an, dass diese Steigerung auf eine Erhöhung des CBF zurückzuführen ist. Generell kann man sagen, dass die typischen Werte für TOI zwischen 60 und 80% liegen (2). Die genaue Formel für die Berechnung des TOI bzw. der rSO₂ wurde bereits in Kapitel 2.1.2.2 beschrieben.

Eines der Hauptprobleme bei der Beurteilung des TOI bzw. der rSO₂ ist, dass sie aufgrund der gemischten Zusammensetzung des Blutes mit keinem anderen standardisierten Gerät, wie zum Beispiel der Pulsoxymetrie, verglichen werden können (2). Nagdyman et al. (53) untersuchten in ihrer Studie die Vergleichbarkeit des cTOI, gemessen mit NIRS, mit den Werten der venösen Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis (SjO₂), die während einer geplanten Herzkatheteruntersuchung bei Kindern mittels invasiver Oxymetrie erhoben wurden. Während die Mittelwerte eine signifikante Korrelation zwischen dem TOI und der SjO₂ ergaben, zeigten jedoch die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse, dass diese zwei Methoden nicht gegeneinander austauschbar sind. Es wird angenommen, dass sie unterschiedliche Entitäten messen. Während der TOI nur einen geringen Anteil der zerebralen Mikrozirkulation von wenigen Zentimetern Tiefe widerspiegelt, repräsentiert die SjO₂ eine globalere Region (53).

Ein weiteres Problem stellt die niedrige Reproduzierbarkeit der TOI-Werte nach Optodenreposition dar. Die Unterschiede können zwischen 7% und 15% betragen (2). Weiters sind sowohl die intrapersonellen, als auch die interpersonellen Messwertunterschiede für die allgemeine Anwendung dieser Methode zu groß (51).

2.1.4 Weitere Anwendungsmöglichkeiten der NIRS

Nicht nur der Schädel, sondern auch die Haut von Früh- und Neugeborenen bietet eine sehr gute Möglichkeit zur Erhebung der peripheren muskulären Oxygenierung mit Hilfe von NIRS (47,54,55,56). Ein wichtiges Ziel in diesem Zusammenhang ist es, das Auftreten eines Schocks möglichst früh zu erkennen, noch bevor andere Vitalparameter beeinträchtigt sind (57,58). Pichler et al. bewiesen mit ihren Studien unter anderem, dass sich die periphere muskuläre Oxygenierung innerhalb der ersten Lebenswoche ändert (59), dass sie an Arm und Bein unterschiedlich ist (60) und dass sie durch intrauterine Exposition von Nikotin verändert wird (61).

Ähnlich wie bei den zerebralen Messungen ist es auch im Bereich des Muskels möglich, verschiedene Variablen zu messen und zu berechnen. So können zum Beispiel VO₂ und der muskuläre Blutfluss (mBF) mit Hilfe von einfachen physiologischen Maßnahmen, wie arterielle oder venöse Okklusionen, quantitativ bestimmt werden (55,62). NIRS ermöglicht auch Unterschiede des mBF in verschiedenen Muskelgruppen aufzuzeigen (63).

Das Einsatzgebiet für NIRS ist sehr umfangreich und wächst immer weiter. Neben den Studien mit Früh- und Neugeborenen, gibt es zahlreiche Forschungsgruppen, die sich mit Messungen an Kindern und Jugendlichen (62,64) und auch an Erwachsenen (65,66,67,68,69,70,71,72,73) beschäftigen. NIRS findet heutzutage schon in vielen klinischen Fachgebieten großen Anklang. Dazu zählen zum Beispiel die Angiologie (65,66), die Traumatologie (12,57,67), die Herzchirurgie (68,69), die Anästhesie (70,71), die Sportmedizin (72,73) und auch die Gynäkologie und Geburtshilfe (74).

In jüngster Zeit sind vor allem die Messungen der fetalen zerebralen Oxygenierung immer mehr ins Blickfeld der Forscher gerückt. Bis jetzt stellt die antepartum fetale NIRS-Messung jedoch noch eine aufwendige und komplizierte Technik dar. Nicht zuletzt weil man die genaue Positionierung der Optoden am Bauch der Mutter noch nicht kennt und deshalb bei der Datenberechnung auch der Einfluss von mütterlichem Gewebe berücksichtigt werden muss (4).

Neben der konventionellen NIRS gibt es seit ein paar Jahren die Bestrebungen die funktionelle NIRS (fNIRS) und „NIR imaging“ (NIRI) in den klinischen Alltag

einzugliedern. Die Studien mit fNIRS basieren auf der Aktivierung spezifischer Gehirnregionen, die durch motorische, visuelle oder kognitive Aufgaben angeregt werden. Die dadurch produzierten hämodynamischen Antworten können mit Hilfe von NIRS lokalisiert werden (4). Watanabe et al. (75) zeigten mit ihrer Studie, dass es möglich ist mit NIRS das Sprachzentrum im Gehirn zu identifizieren. Zaramella et al. (76) wiederum fanden nach auditiver Stimulation von Neugeborenen eine Erhöhung der Oxyhämoglobinkonzentration und des Blutvolumens in der Region des auditiven Cortex.

NIRI wird auch noch als „diffuse optical imaging“ (DOI) oder „optical topography“ bezeichnet (9). Diese Methode ermöglicht, durch den Einsatz von zwei oder mehr Optoden (2), die Rekonstruktion von zweidimensionalen Bildern der Chromophorenkonzentration im Gewebe und in weiterer Folge auch die Darstellung des gesamten zerebralen Cortex (9). Es verbindet Aspekte der Spektroskopie mit jenen der Bildgebung (77). Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass dadurch zum Beispiel Region mit Hypo-/Hyperperfusion oder relativer Ischämie leichter identifiziert werden könnten. Bis jetzt verhindern jedoch eine zu große Streuung des Lichtes und Probleme bei der Bildrekonstruktion den routinemäßigen klinischen Einsatz (3).

2.2 Studiendesign

2.2.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden sowohl Früh-, als auch Neugeborene, die im Zeitraum von Dezember 2008 bis März 2009 auf der Frühgeborenenstation der Kinderklinik des Universitätsklinikums Graz stationär waren, eingeschlossen. Es wurde weder eine Grenze für das Gestationsalter, noch für das Geburtsgewicht festgelegt, allerdings musste die kraniale Sonographie unauffällig sein. Aufgrund der erschwerten Durchführbarkeit der Messungen an beatmeten Patientinnen und Patienten, wurden diese von einer Teilnahme ausgeschlossen. Sonst gab es keine weiteren Ein- oder Ausschlusskriterien. Nachdem diese Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz im Dezember 2008 genehmigt wurde, wurden 40 Früh- bzw. Neugeborene, nach Einholung der Einverständniserklärung von den Eltern, ausgesucht (Ethikkommissions-Votum: EK-Nummer 20-106 ex 08/09).

2.2.2 NIRS – Messgeräte

2.2.2.1 NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan)

Alle Messungen der cerebralen Oxygenierung wurden mit dem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) durchgeführt (siehe Abbildung 7). Dieses Gerät ermöglicht das nicht-invasive, kontinuierliche Bedside-Monitoring von Hämoglobinkonzentrationsänderungen und vom TOI (78). Da zwei Messeinheiten zur Verfügung stehen (79), können verschiedene Bereiche, wie zum Beispiel Muskel und Gehirn, simultan gemessen werden.

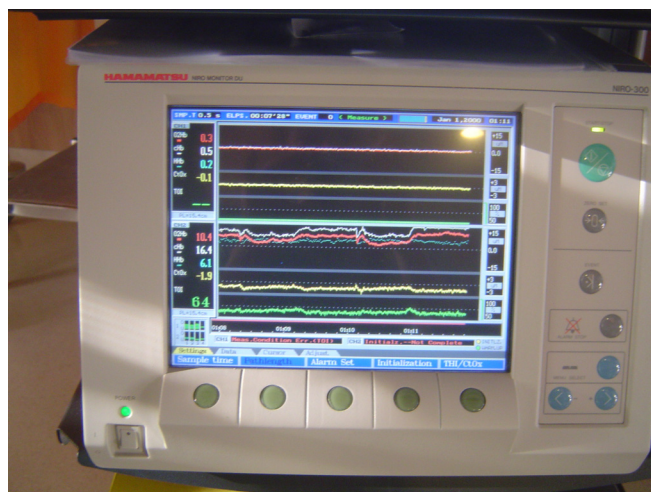


Abbildung 7: NIRO 300 Monitor (Hamamatsu Photonics, Japan)

Es werden vier Wellenlängen des Nahinfrarotbereiches (775, 825, 850 und 904nm) für die Messungen verwendet (80) (siehe Abbildung 10). Der Sensor besteht aus vier Laserdioden und drei eng nebeneinander liegenden Detektoren (78). Diese zwei Optoden können entweder mit einem Abstand von 4 oder 5cm mit Hilfe einer schwarzen Kunststoffmessplatte am Patienten platziert werden (79) (siehe Abbildung 8). Der mittlere Detektor misst die Konzentrationsänderungen von Hämoglobin und Cytochrom aa3, während der TOI von allen drei Photodioden gemessen wird (78).

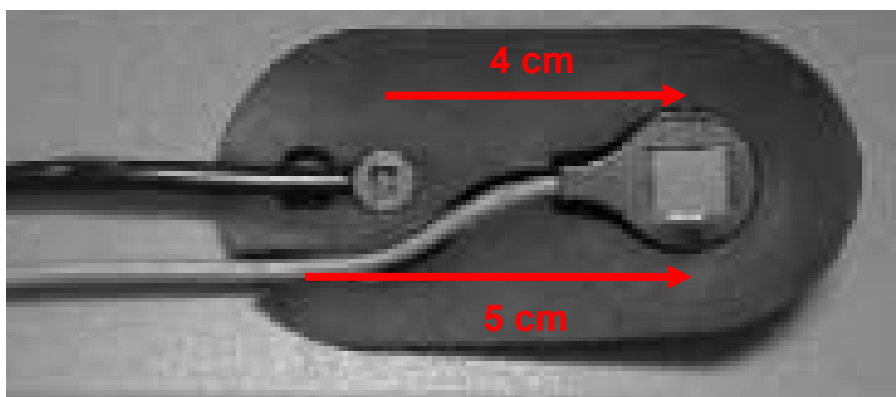


Abbildung 8: Anordnung der Optoden auf der Messplatte. Links im Bild befindet sich der Emitter, rechts der Detektor (79)

Die Konzentrationsänderungen von HbO₂, Hb, HbT und von Cytochrom aa₃ werden mit Hilfe der modifizierten Beer-Lambert-Gleichung errechnet. Im Gegensatz dazu wird der TOI durch die Anwendung der SRS-Methode ermittelt (78), die eine DPF-unabhängige Berechnung ermöglicht (80). Am Monitor erscheint der TOI als prozentueller Wert. Die Kombination dieser beiden Rechenvorgänge verschafft dem NIRO 300 Monitor einen großen Vorteil im Vergleich zu dessen Vorgängermodell, dem NIRO 500, der für seine Berechnungen rein das modifizierte Beer-Lambert-Gesetz als Grundlage nutzte (80).

Vor Beginn jeder Messung werden die Optoden mit Hilfe einer Kalibrierungseinheit kalibriert. Danach folgt die Anlage der Optoden auf der Haut der Versuchsperson. Die Signalqualität wird anhand der Durchführung einer Initialisierung überprüft (79).

2.2.2.2 INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA)

Die Messungen zur Bestimmung von rSO₂ für den Vergleich mit den TOI-Werten des NIRO 300 wurden mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA) durchgeführt (siehe Abbildung 9). Dieses Nahinfrarotgerät besitzt ebenfalls zwei Kanäle (R+L) und kann sowohl für NIRS-Messungen an Kindern, als auch an Erwachsenen verwendet werden (79). Wie auch der NIRO 300 verwendet der INVOS Cerebral & Somatic Oximeter die SRS-Methode (81).

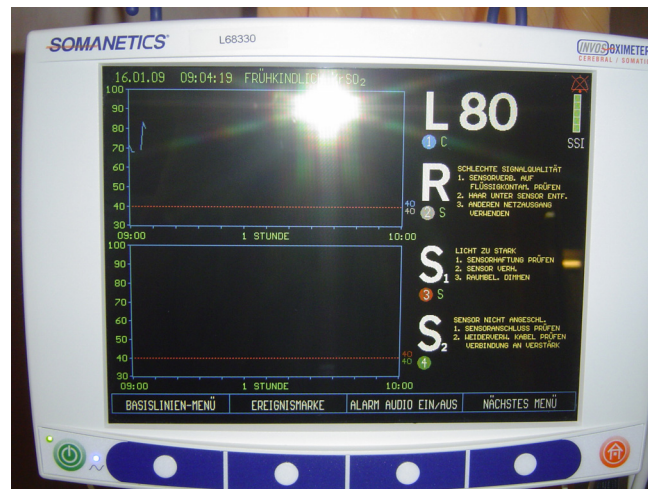


Abbildung 9: INVOS Cerebral & Somatic Oximeter Monitor (Covidien, USA)

Ein wichtiger Unterschied dieser beiden Geräte liegt in der Anzahl der verwendeten Wellenlängen. Der INVOS Cerebral & Somatic Oximeter verwendet im Gegensatz zum NIRO 300 nur zwei verschiedene Wellenlängen von Nahinfrarotlicht (730 und 810 nm) (siehe Abbildung 10) (79).

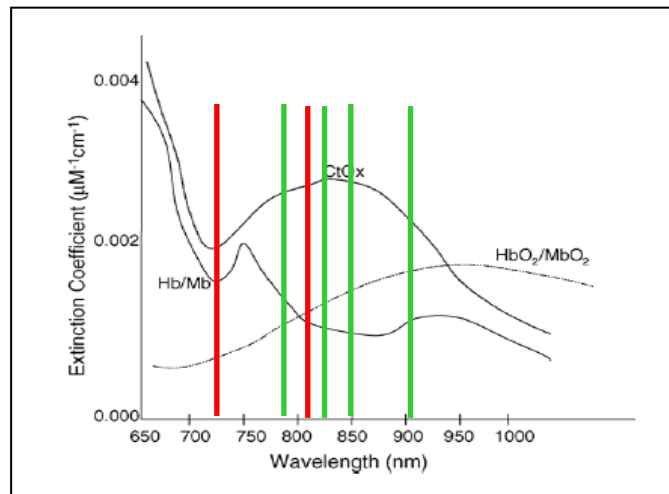


Abbildung 10: Die verwendeten Nahinfrarotlicht-Wellenlänge des NIRO 300 [grün] und des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter [rot] (12)

Ausgehend von einer lichtemittierenden Diode (LED) wird das Nahinfrarotlicht ins Gehirn gesandt, wo es zum Teil absorbiert, aber auch zerstreut wird. Das reflektierte Licht wird von zwei Detektoren, einem proximalen und einem distalen (3cm bzw. 4cm von der LED entfernt), wieder aufgefangen (siehe Abbildung 4) (80). Die zwei Optoden sind in einer selbsthaftenden Messplatte integriert und können dadurch sehr einfach auf der Haut fixiert werden (siehe Abbildung 11).

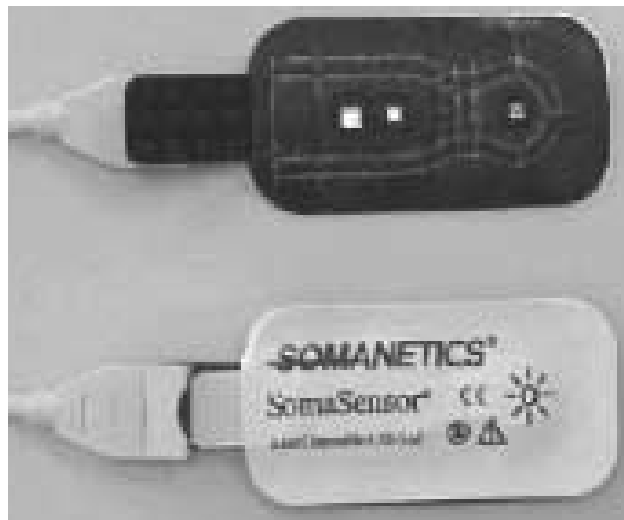


Abbildung 11: Selbsthaftender Sensor des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (79)

Wie auch der TOI zuvor, lässt sich rSO_2 aus dem Verhältnis der gemessenen Werte von HbO_2 und HbT als prozentueller Wert errechnen. Da der proximale Detektor hauptsächlich Signale der oberflächlicheren Gewebeschichten des Gehirns bzw. des Schädels widerspiegelt, der distale Detektor jedoch auch Signale aus tieferen Schichten enthält, kann durch Subtraktion dieser Werte ein Mittelwert für die zerebrale Sauerstoffsättigung in der abgeleiteten Gehirnregion ermittelt werden. Zusätzlich lässt sich durch diesen Rechengang der Anteil des unerwünschten extrakraniellen Gewebes, wie zum Beispiel Haut und Schädelknochen, reduzieren (80).

Vor jeder Messung führt auch dieses Gerät selbstständig eine Kalibrierung durch. Ist die Qualität des empfangenen Signals schlecht, so zeigt der Bildschirm einen Alarm an (79).

2.2.3 Durchführung der Messungen

2.2.3.1 Anamnestische Datenerhebung

Vor dem Beginn jeder Messung wurden die wichtigsten anamnestischen Daten von Mutter und Kind erhoben und in eigene Protokollblätter (siehe Anhang) eingetragen. Neben präpartalen Informationen zu Schwangerschaft oder Erkrankungen der Mutter wurden auch intrapartale (Geburtsdatum, Geburtsmodus, Apgar-Score, NApH, Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang) und postpartale (Erkrankungen, Medikamente, Laborwerte, Schädelsonographiebefunde) Daten dokumentiert. Am jeweiligen Messtag wurden zusätzlich noch das aktuelle Gewicht und das Alter in Stunden eingetragen.

2.2.3.2 Messaufbau

Um optimale Ruhebedingungen gewährleisten zu können, wurden die Messungen nach einer Mahlzeit entweder in einem Inkubator oder in einem Wärmebett durchgeführt. Die Früh- bzw. Neugeborenen mussten während der gesamten Messzeit flach auf dem Rücken liegen. Zur kontinuierlichen und nicht-invasiven Überwachung der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurde ein Pulsoxymeter präduktal am rechten Handgelenk fixiert. Zusätzlich wurde am linken Oberarm eine passende Blutdruckmanschette zur nicht-invasiven Blutdruckmessung angebracht. Die Herzaktion konnte anhand von am Oberkörper aufgeklebten EKG-Elektroden abgeleitet werden. Alle Überwachungsdaten wurden auf dem stationsüblichen Standardmonitor, dem IntelliVue MP50 (Philips, Netherland) dargestellt.

Als nächstes wurden die zwei NIRS-Optoden in eine Originalplastikmessplatte mit einem Interoptodenabstand von 4cm eingebettet und an der linken Schläfenregion mit einem Pehahaft-Verband fixiert. Als DPF wurde der Wert 3,85 genommen (82). Um eine bestmögliche Lichtabschirmung zu erreichen, wurden die Optoden zusätzlich noch durch eine Haube bedeckt.

Sowohl die Daten des IntelliVue MP50 (Philips, Netherland), als auch die Daten des NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) wurden in einem Polygraphiesystem (alpha-trace digitalMM, B.E.S.T. Medical Systems, Austria) für die weiteren Analysen gespeichert (siehe Abbildung 12).



Abbildung 12: Messplatz mit dem IntelliVue MP50 (Philips, Netherland), dem Polygraphiesystem (alpha-trace digitalMM, B.E.S.T. Medical Systems, Austria) und dem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan)

2.2.3.3 Durchführung der Kippmanöver

Nach einer Ruhephase von ungefähr 3 Minuten konnte der erste Messdurchgang mit der Blutdruckmessung gestartet werden. Danach wurde der Kopf des Früh- bzw. Neugeborenen mit Hilfe eines speziell angefertigten Keilpolsters auf 30 Grad angehoben (siehe Abbildung 13).



Abbildung 13: Positionierung des Kopfes auf dem Keilpolster und Applikation der NIRS-Optoden (hier unter der Haube) und des Pulsoxymeters bei einem Neugeborenen

Nachdem sich auf dem NIRO 300-Monitor eine Baseline eingestellt hatte und das Früh- bzw. Neugeborene ruhig war (nach ca. einer Minute), konnte mit dem ersten Kippmanöver begonnen werden. Dazu wurde der Keilpolster langsam innerhalb von 20 Sekunden unter dem Kopf herausgezogen.

Während dieser Rückverlagerung des Kopfes in die horizontale Lage kommt es zu einem Anstieg des zerebralen Blutvolumens (40,41). Diese Volumenzunahme sollte hauptsächlich durch venöses „pooling“ im venösen Kompartiment linear stattfinden, da es durch die zerebrale Autoregulation, die bereits bei sehr kleinen Frühgeborenen eingeschränkt ausgeprägt ist (41), nur zu geringen Änderungen im arteriellen Blutfluss kommt. Das Verhältnis zwischen dem zerebral venösen und dem zerebral arteriellen Kompartiment wird mit 16:84 angenommen (83). Gleichzeitig mit der Veränderung der Kopfposition wurden die dadurch verursachten Änderung des TOI, sowie auch die Änderungen von HbO₂, Hb und HbT im Computerprogramm aufgezeichnet.

Nach einer Pause von 30 Sekunden erfolgte eine erneute Platzierung des Kopfes auf dem Keilpolster und nach Erreichen einer Baseline bzw. einer Ruhephase ohne Bewegungen des Früh- bzw. Neugeborenen wurde das Kippmanöver wiederholt. Insgesamt wurden fünf Kippmanöver durchgeführt, ehe die Applikationsstelle der zwei NIRS-Optoden am Kopf verändert wurde. Danach folgten wiederum fünf Kippmanöver. Am Ende jeder Messung lagen die Werte von fünf Optoden-Reapplikationen mit jeweils fünf Kippmanövern vor.

Nach der Entfernung der Optoden des NIRO 300 wurden jene des INVOS Cerebral & Somatic Oximeters ebenfalls fünf Mal für jeweils 30 Sekunden an der linken Schläfe angelegt (siehe Abbildung 14). Die am Monitor angezeigten rSO₂-Werte wurden abgelesen und am Protokollblatt eingetragen. Den Abschluss jeden Messtages bildete die Messungen der aktuellen rektalen Temperatur.



Abbildung 14: Anlegen der Optoden des INVOS Cerebral & Somatic Oximeters an der linken Schläfe

2.2.4 Datenauswertung

Bei der Auswertung der Daten kommen zwei neu eingeführte Qualitätskriterien zur Anwendung:

Erstes Qualitätskriterium:

Die NIRS-Parameter HbO₂ und Hb mussten während der Rückverlagerungsphase des Kopfes einen linearen Anstieg mit einem Korrelationskoeffizienten $r^2 > 0,95$ in der Regressionsanalyse aufweisen (siehe Abbildung 15). Mit Hilfe dieses Qualitätskriteriums sollen in erster Linie Bewegungsartefakte ausgeschlossen werden. Für die weitere Auswertung mussten alle Daten dieses Kriterium erfüllen.



Abbildung 15: Linearer Anstieg, Plateauphase und Abfall während eines Kippmanövers [rot eingekreist]

Zweites Qualitätskriterium:

Da TOI eine Kombination der Sättigung in venösen, kapillären und arteriellen Gefäßen ist, und SvO2 hauptsächlich durch Veränderungen im venösen Kompartiment gemessen wird, sollte TOI größer als SvO2 sein:

$$\text{TOI} > \text{SvO2} \text{ bzw. } 0 < \text{TOI} - \text{SvO2}$$

Für die Differenz von TOI - SvO2 kann zerebral keine obere Grenze angegeben werden, da der venöse Abstrom während der Kippmanöver nicht unterbrochen ist.

2.2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Microsoft® Excel, StatView 4.57 für Windows und MedCalc® Version 10.1.6.0. Die Daten werden als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt.

Für jedes Früh- bzw. Neugeborene wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen der übriggebliebenen Daten nach Einführung des ersten und zweiten Qualitätskriteriums separat berechnet. Um die Werte vor und nach Einführung der zwei Qualitätskriterien vergleichen zu können, wurde der gepaarte Student-t-Test angewandt.

Für den Vergleich von TOI und rSO2 wurde wiederum der gepaarte Student-t-Test verwendet. Bei einem p-Wert <0,05 galten die Ergebnisse als statistisch signifikant. Weiters wurde die Vergleichbarkeit von TOI und rSO2 mit Hilfe der Bland-Altman-Analyse (84) untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Patientendaten

Wie schon unter dem Punkt „Patientenkollektiv“ zuvor erwähnt, wurden insgesamt 40 Patientinnen und Patienten, darunter 31 Früh- und 9 reife Neugeborene in diese Studie eingeschlossen. Das Geschlechterverhältnis war mit jeweils 20 weiblichen und 20 männlichen Patienten sehr ausgeglichen.

Nach Einführung des ersten Qualitätskriteriums mussten insgesamt 3 Patienten (zwei weibliche und ein männlicher) aus den weiteren statistischen Auswertungen ausgeschlossen werden, da keine Messung das geforderte Kriterium erfüllte. Die restlichen 37 Patientinnen und Patienten setzten sich aus 30 Frühgeborenen und 7 Neugeborenen mit einem mittleren Gestationsalter von $35,1 \pm 2,9$ SSW zusammen. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2268 ± 730 g, die mittlere Körperlänge und der Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt betragen $46 \pm 3,8$ cm bzw. $31,7 \pm 2,2$ cm. Zum Zeitpunkt der Messung waren die Früh- bzw. Neugeborenen dieser Gruppe $3,8 \pm 4,7$ Tage alt und wiesen ein aktuelles Gewicht von durchschnittlich $2261,2 \pm 765,7$ g auf. Weiters waren alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zu diesem Zeitpunkt sowohl respiratorisch, als auch kardiozirkulatorisch mit einem MAD von $42,8 \pm 6,1$ mmHg stabil.

Nach Einführung des zweiten Qualitätskriteriums wurde die Teilnehmeranzahl um weitere 5 (ein weiblicher und vier männliche) auf insgesamt 32 reduziert. In dieser zweiten Gruppe waren nun noch 25 Früh- und alle 7 Neugeborenen der ersten Gruppe vertreten. Das mittlere Gestationsalter ($35,2 \pm 3,1$ SSW), das Geburtsgewicht ($2280 \pm 759,6$ g), sowie auch die Körperlängen ($46,2 \pm 3,8$ cm) stiegen tendenziell an. Der Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt blieb mit $31,7 \pm 2,3$ cm unverändert.

Einen Überblick über alle erhobenen demographischen Daten, sowie auch über die wichtigsten klinischen Parameter, wie zum Beispiel Nabelarterien-pH, Hämoglobin und Hämatokrit bietet die Tabelle 1.

	vor Einführung beider Kriterien	nach dem 1. Kriterium	nach dem 2. Kriterium
Patientenanzahl	40	37	32
Frühgeborene (<37.SSW)	31	30	25
Neugeborene (>37. SSW)	9	7	7
weiblich	20	18	17
Männlich	20	19	15
Spontangeburt	14	12	11
Sectiones	26	25	21
Gestationsalter (Wochen)	35,2 ± 3	35,1 ± 2,9	35,2 ± 3,1
Geburtsgewicht (g)	2275 ± 714,2	2268 ± 730	2280 ± 759,6
Länge (cm)	46 ± 3,7	46 ± 3,8	46,2 ± 3,8
Kopfumfang (cm)	31,7 ± 2,2	31,7 ± 2,2	31,7 ± 2,3
Nabelarterien - pH	7,3 ± 0,06	7,31 ± 0,06	7,3 ± 0,06
Apgar nach 1 Minute	7,9 ± 1,5	7,8 ± 1,5	7,8 ± 1,5
Hämoglobin (g/dl)	18,5 ± 3	18,3 ± 3,1	18,4 ± 3,2
Hämatokrit (%)	51,1 ± 8,2	50,5 ± 8,2	50,7 ± 8,7
Alter zum Zeitpunkt der Messung (Tage)	4,2 ± 4,9	3,8 ± 4,7	3,8 ± 4,7
Mittlere arterielle Druck [=MAD] (mmHg)	43 ± 6,2	42,8 ± 6,1	42,3 ± 6,3
Rektale Temperatur (°C)	36,9 ± 0,3	36,9 ± 0,3	36,9 ± 0,3
Gewicht zum Zeitpunkt der Messung (g)	2279,3 ± 747,2	2261,2 ± 765,7	2282 ± 803,2

Tabelle 1: Demographische und klinische Patientendaten

3.2 Messergebnisse nach Einführung der zwei Qualitätskriterien

Insgesamt wurden 1000 Messungen an 40 Früh- bzw. Neugeborenen durchgeführt. Nach Einführung des ersten Qualitätskriteriums blieben davon 360 Messungen bei den oben genannten 37 Früh- bzw. Neugeborenen übrig. Nach Einführung des zweiten Qualitätskriteriums belief sich die Anzahl der Messungen nur noch auf 182 bei 32 Früh- bzw. Neugeborenen. Eine genaue Aufschlüsselung über die Anzahl der Messungen bzw. Applikationen/Früh- bzw. Neugeborenen und die Anzahl der Messungen/Applikation ist in Abbildung 16 ersichtlich.

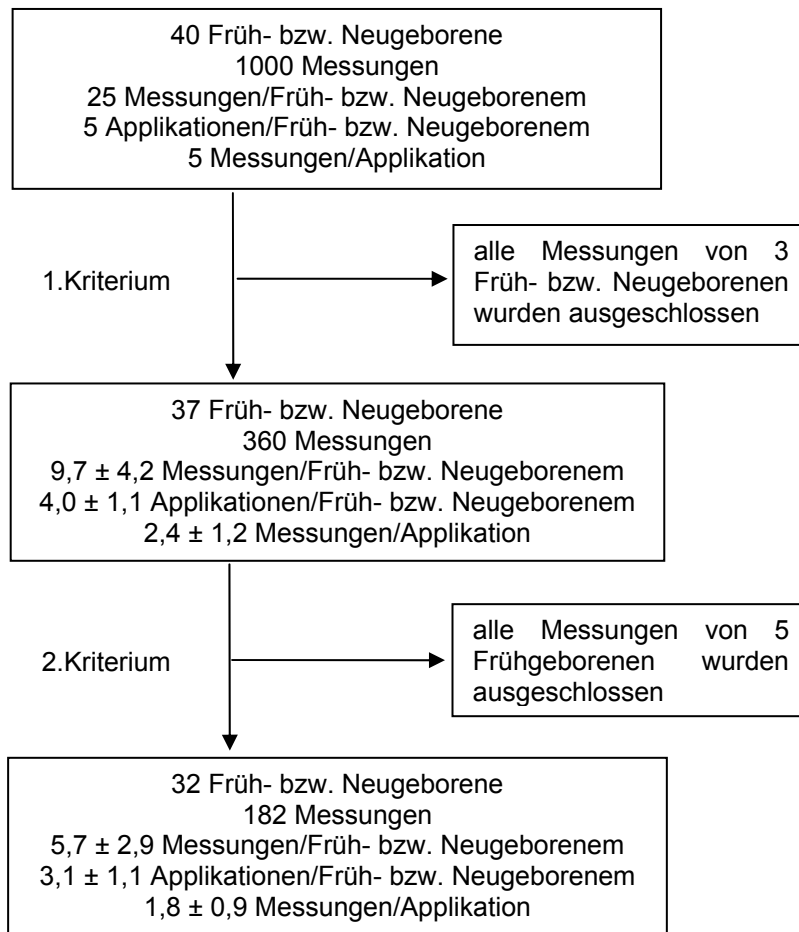


Abbildung 16: Messaufbau

Die Ergebnisse des gepaarten Student-t-Test ergaben nach der Einführung beider Qualitätskriterien einen statistisch signifikanten Unterschied für die Mittelwerte der Parameter TOI, SvO₂, FOE, VO₂ und Hb der 32 übriggebliebenen Früh- bzw. Neugeborenen. Die Veränderungen von DO₂, HbO₂ und HbT waren statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 2).

	1.Kriterium	2.Kriterium	p-Wert
Tissue Oxygenation Index (TOI) [%]	74,2 ± 7,02	75,7 ± 6,9	0,001
Mixed venous oxygenation (SvO ₂)	0,72 ± 0,07	0,66 ± 0,07	<0,001
Fractional oxygen extraction (FOE)	0,24 ± 0,08	0,31 ± 0,08	<0,001
Oxygen delivery (DO ₂) [μmol/100ml/min]	32,0 ± 11,6	33,0 ± 12,7	0,392
Oxygen consumption (VO ₂) [μmol/100ml/min]	8,2 ± 4,1	9,9 ± 4,1	<0,001
Deoxygenated Haemoglobin (Hb) [mmHg/ml/min]	2,4 ± 1,2	2,9 ± 1,2	<0,001
Oxygenated Haemoglobin (HbO ₂) [mmHg/ml/min]	6,0 ± 2,1	5,8 ± 2,4	0,287
Total Haemoglobin (HbT) [mmHg/ml/min]	8,4 ± 3,1	8,7 ± 3,4	0,373

Tabelle 2: Mittelwerte der NIRS-Parameter von 32 Früh- bzw. Neugeborenen, die sowohl das 1., als auch das 2. Kriterium erfüllen.

Bei der Betrachtung der Standardabweichungen hingegen zeigten nur die Veränderungen der Parameter TOI, SvO₂, FOE und VO₂ eine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 3).

	1.Kriterium	2.Kriterium	p-Wert
Tissue Oxygenation Index (TOI) [%]	5,7 ± 2,7	4,6 ± 3,0	0,021
Mixed venous oxygenation (SvO ₂)	0,10 ± 0,05	0,07 ± 0,04	0,002
Fractional oxygen extraction (FOE)	0,11 ± 0,05	0,07 ± 0,05	0,002
Oxygen delivery (DO ₂) [μmol/100ml/min]	14,6 ± 9,2	13,0 ± 10,3	0,181
Oxygen consumption (VO ₂) [μmol/100ml/min]	5,2 ± 2,4	4,5 ± 2,8	0,025
Deoxygenated Haemoglobin (Hb) [mmHg/ml/min]	1,5 ± 0,8	1,3 ± 0,9	0,050
Oxygenated Haemoglobin (HbO ₂) [mmHg/ml/min]	2,7 ± 1,7	2,4 ± 1,8	0,237
Total Haemoglobin (HbT) [mmHg/ml/min]	3,8 ± 2,5	3,4 ± 2,7	0,196

Tabelle 3: Standardabweichungen der NIRS-Parameter von 32 Früh- bzw. Neugeborenen, die sowohl das 1., als auch das 2. Kriterium erfüllen.

3.2.1 Auswirkungen der Qualitätskriterien auf den TOI

Da die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit des TOI das erste Ziel dieser Studie darstellt, wird im Folgenden nur auf dessen Veränderungen, in Bezug auf die Einführung der zwei Qualitätskriterien, genauer eingegangen.

Nach Einführung des zweiten Qualitätskriteriums nahm die TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem gegenüber den Werten nach Einführung des ersten Qualitätskriteriums signifikant von 5,7 ± 2,7% auf 4,6 ± 3,0% bei einem p-Wert von 0,021 ab (siehe Tabelle 3). Ebenso konnte mit einem p-Wert von 0,001 eine signifikante Änderung des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem von 74,2 ± 7,02% auf 75,7 ± 6,9% beobachtet werden (siehe Tabelle 2). Die Abbildungen 17 und 18 zeigen in Form eines Boxplot die Verteilung des TOI bzw. der TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem der beiden Kriterien. Eine genaue Verteilung des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem kann man aus den beiden Streudiagrammen der Abbildung 19 herauslesen.

Aus den Darstellungen der Häufigkeitsverteilung des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem ist nach Einführung des zweiten Kriteriums eine Verschiebung in den höheren Wertebereich ersichtlich. Während nach dem ersten Kriterium die meisten Messwerte zwischen 65% und 75% lagen, wurde der Gipfel durch die Einführung des zweiten Kriteriums auf den Bereich zwischen 70% und 80% verschoben (siehe Abbildung 20).

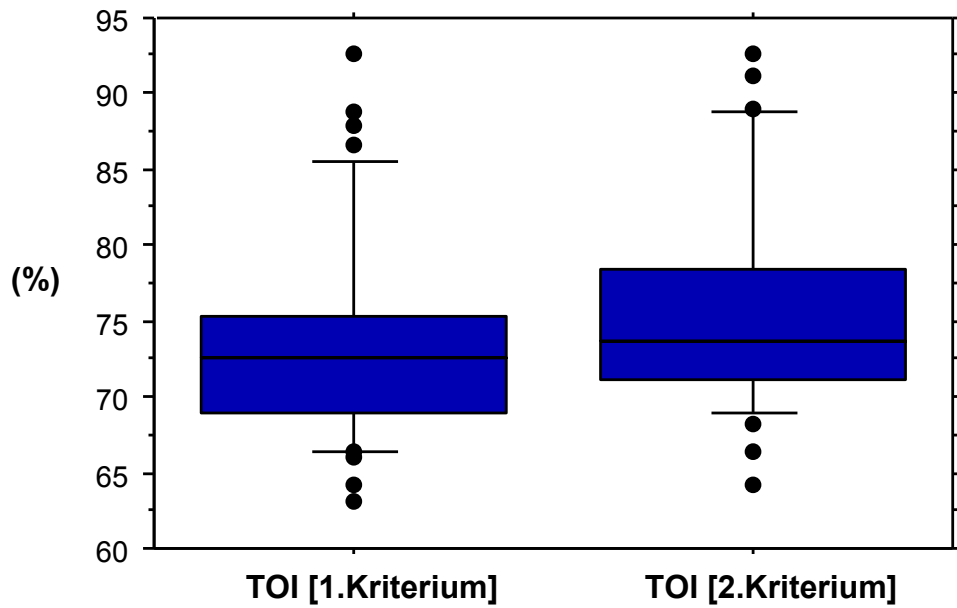


Abbildung 17: Boxplot des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien [n=32]. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]

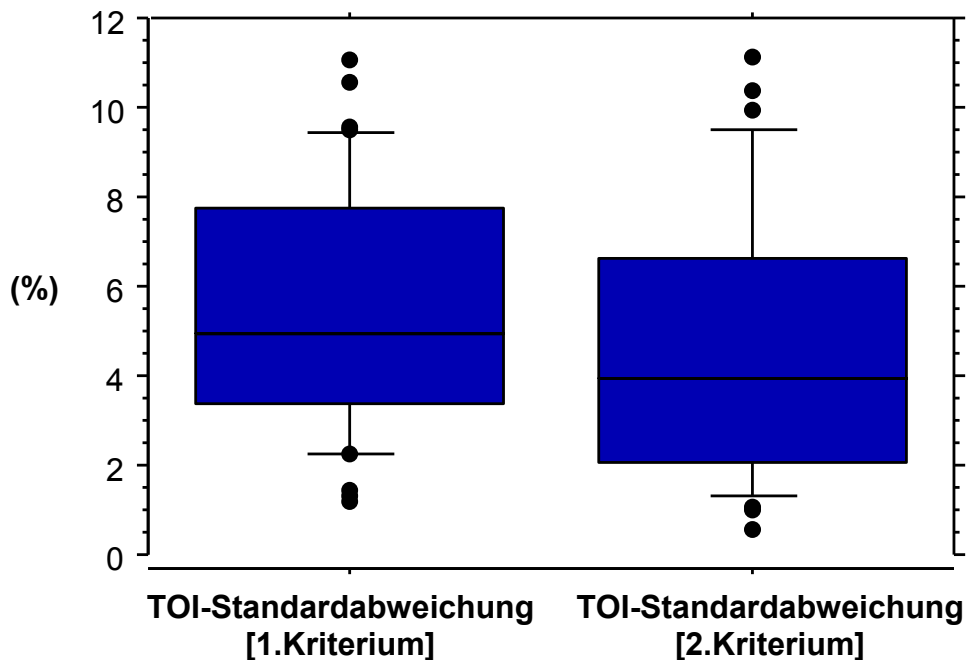


Abbildung 18: Boxplot der TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien [n=32]. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]

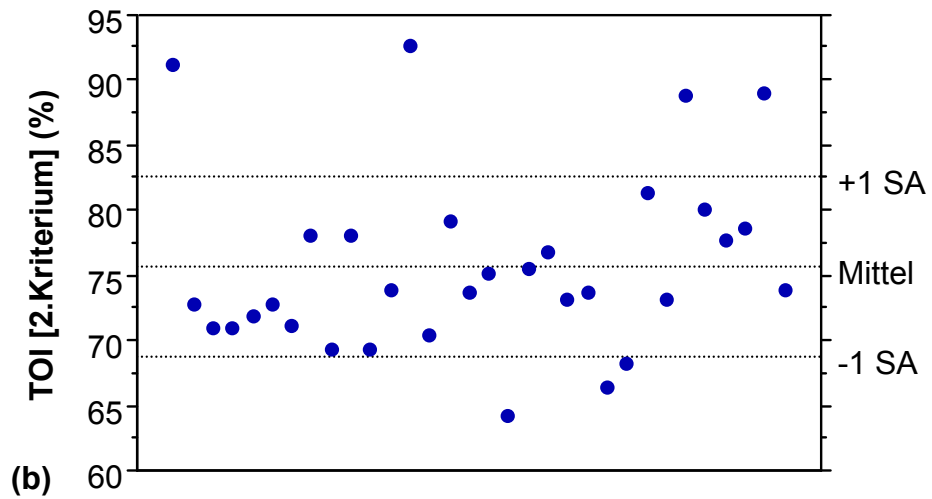
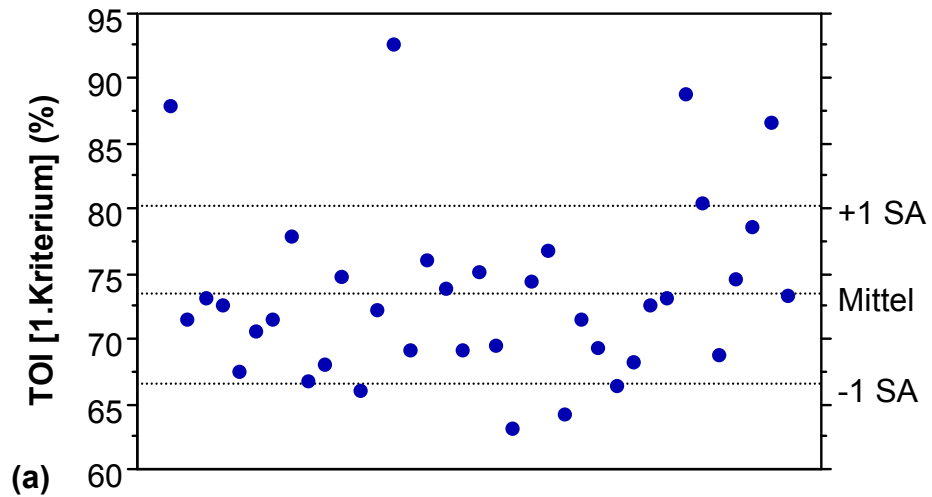
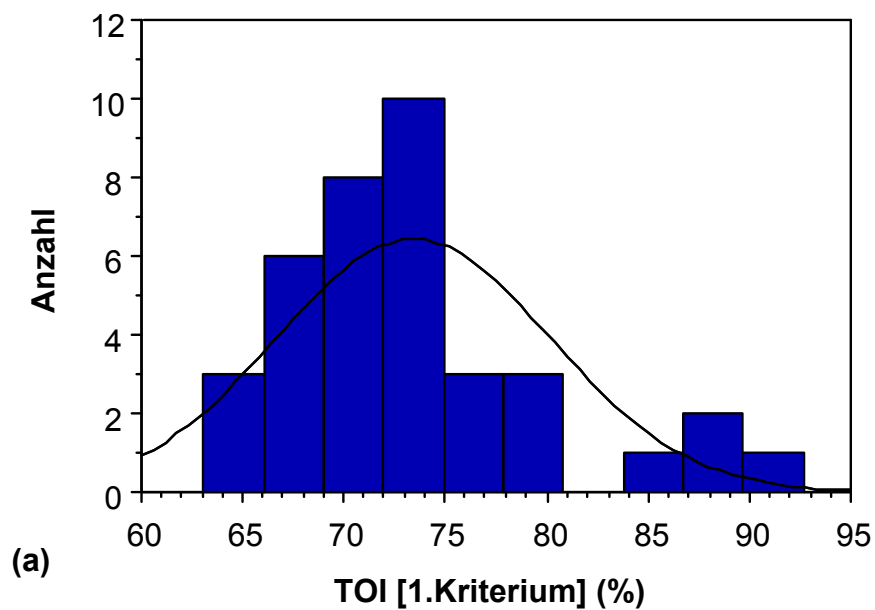


Abbildung 19: Streudiagramme des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung des ersten (a) und zweiten Kriteriums (b). [+/-1 SA... +/- 1. Standardabweichung]



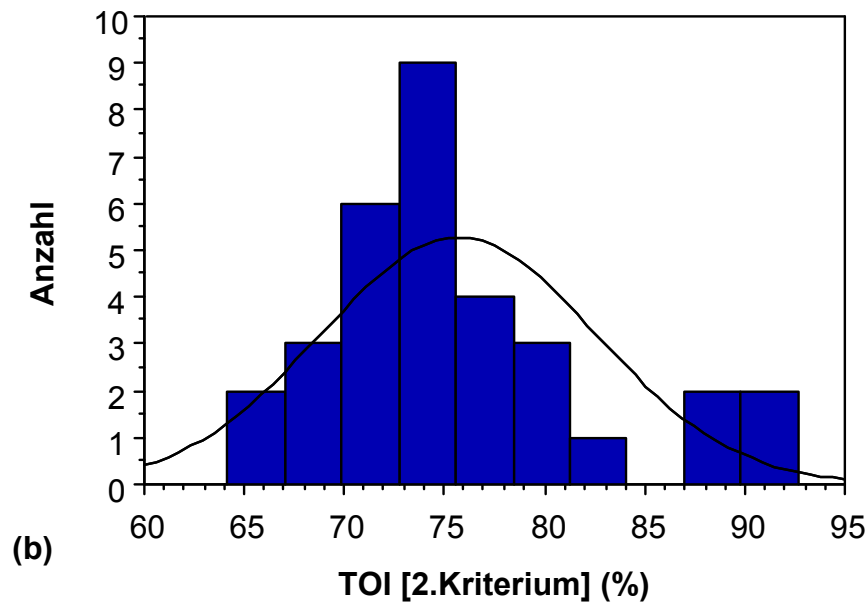


Abbildung 20: Histogramme des TOI der einzelnen Früh- bzw. Neugeborenen mit Normalverteilungskurve. (a) nach dem ersten Kriterium; (b) nach dem zweiten Kriterium.

3.3 Ergebnisse der rSO₂-Messungen mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter

Im Gegensatz zum NIRO 300 Monitor misst der INVOS Cerebral & Somatic Oximeter nur die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung. Die Messungen wurden bei 36 Früh- bzw. Neugeborenen mit jeweils 5 Applikationen und bei einem Frühgeborenen mit nur einer Applikation an der linken Schläfe durchgeführt. Daraus ergibt sich für die Auswertung des rSO₂/Früh- bzw. Neugeborenenem eine Anzahl von 37 Messdaten, während für die rSO₂-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenenem nur 36 verwertbaren Daten zur Verfügung stehen. Die Werte des rSO₂/Früh- bzw. Neugeborenenem und der rSO₂-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenenem lagen bei $84,04 \pm 6,3\%$ bzw. $4,6 \pm 2,2\%$.

Die genauen Ergebnisse der einzelnen Messungen sind in den folgenden Diagrammen grafisch dargestellt (Abbildungen 21,22,23).

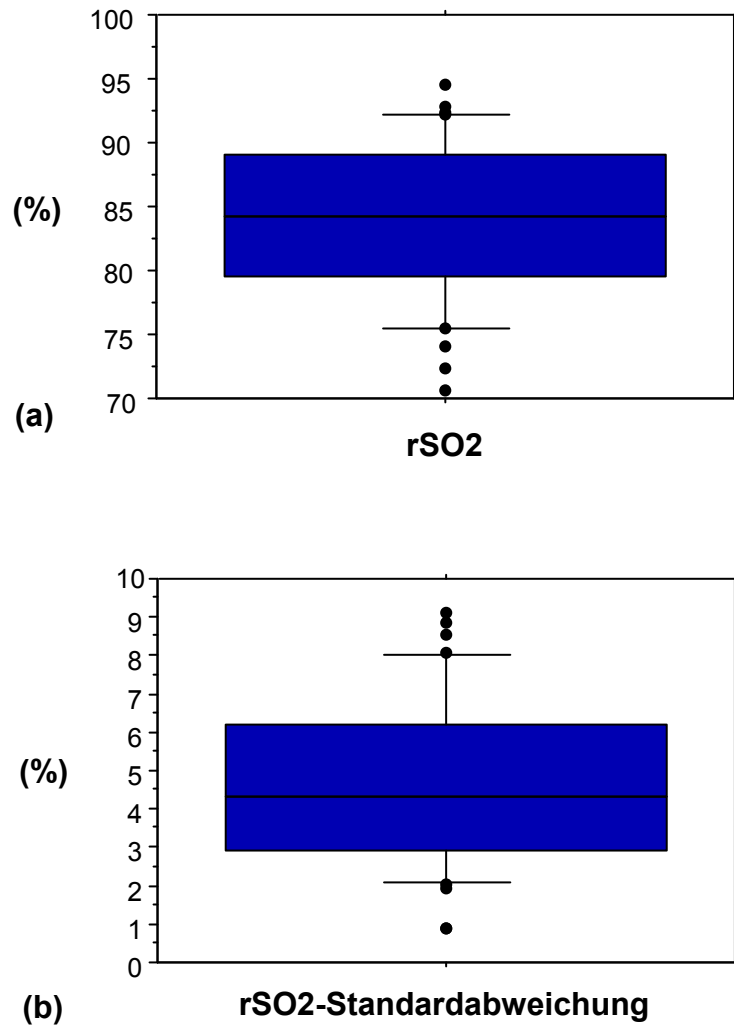


Abbildung 21: Boxplot des rSO₂/Früh- bzw. Neugeborenenem [n=37] (a) bzw. der rSO₂-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenenem [n=36] (b). [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]

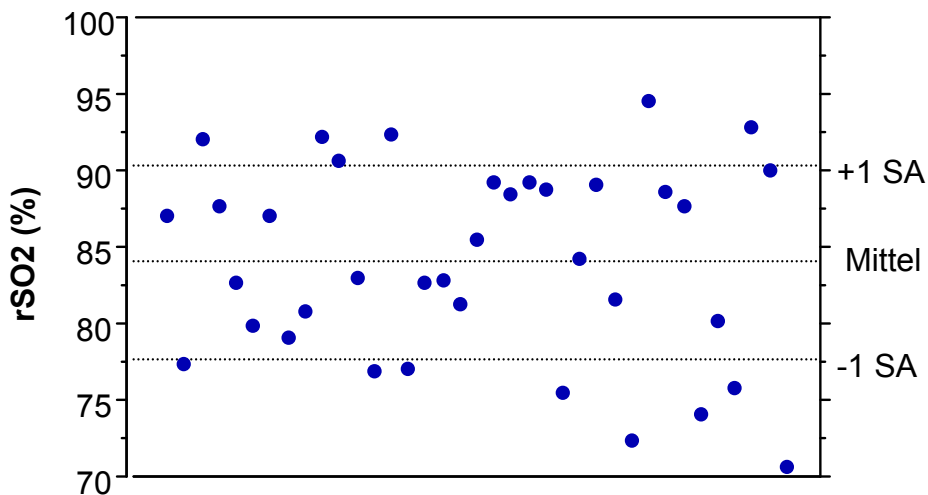


Abbildung 22: Streudiagramm des rSO₂/Früh- bzw. Neugeborenenem. [+/-1 SA... +/- 1. Standardabweichung]

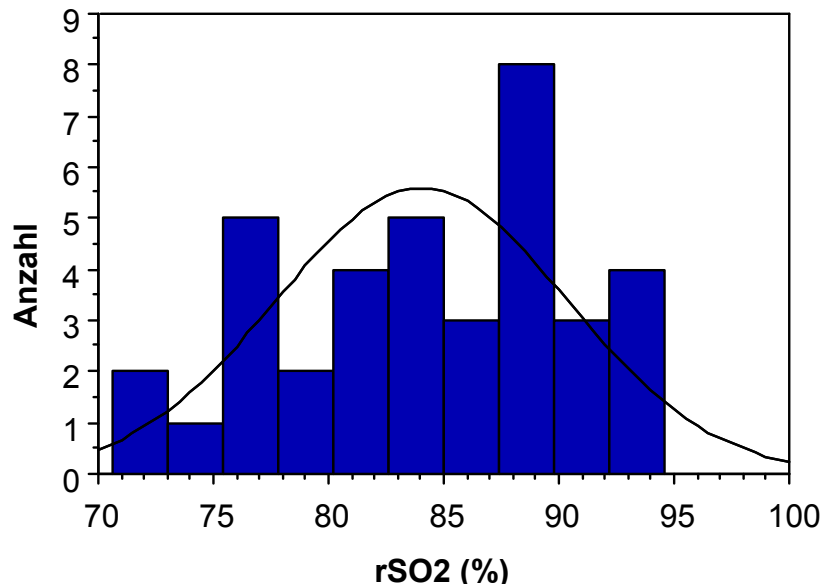


Abbildung 23: Histogramm des rSO2 der einzelnen Früh- bzw. Neugeborenen mit Normalverteilungskurve.

3.4 Vergleich der Messwerte von TOI und rSO2 vor bzw. nach Einführung der Qualitätskriterien

3.4.1 Vergleich nach Einführung des 1. Qualitätskriteriums für TOI

Beim Vergleich des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und des rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem konnte ein statistisch signifikanter Unterschied von $73,4 \pm 6,8\%$ zu $84,0 \pm 6,3\%$ bei einem p-Wert von $<0,001$ festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu, zeigte der Vergleich der Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem zwischen diesen beiden Geräten bei einem p-Wert von 0,362 keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4).

	Mittelwert/ Früh- bzw. Neugeborenem		Standardabweichung/ Früh- bzw. Neugeborenem	
	TOI	rSO2	TOI	rSO2
Anzahl der Werte	37	37	36	36
Mittelwert	73,4	84,0	5,3	4,6
95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	71,2 – 75,7	81,9 – 86,2	4,4 – 6,2	3,9 – 5,4
Varianz	46,1	40,2	7,1	4,9
Standardabweichung	6,8	6,3	2,7	2,2
Standardfehler für den Mittelwert	1,12	1,04	0,44	0,37
gepaarter Student-t-Test				
Mittelwertdifferenz	10,6		-0,7	
Standardabweichung	7,8		4,4	
95% Konfidenzintervall	8,0 – 13,2		-2,2 – 0,8	
t-Wert	8,249		-0,924	
Freiheitsgrade	36		35	
p-Wert	<0,001		0,362	

Tabelle 4: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem von TOI und rSO2 nach Einführung des ersten Qualitätskriteriums.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse zeigten, dass zwischen dem TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und dem rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem keine statistisch signifikante Beziehung besteht ($R^2 = 0,084$; p-Wert = 0,082) (siehe Abbildung 24).

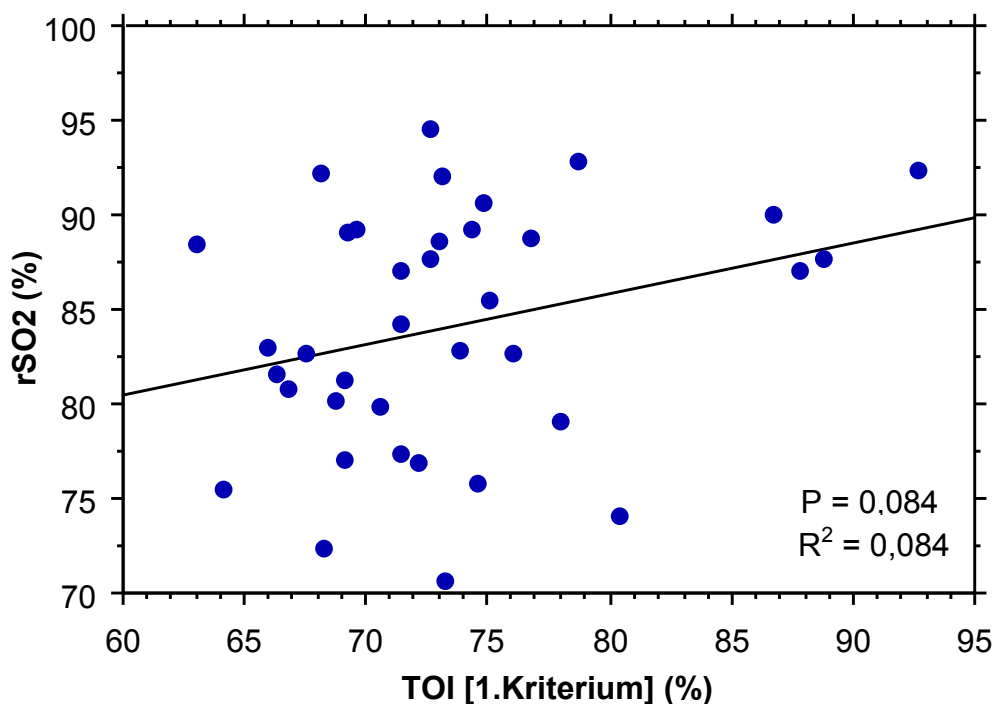


Abbildung 24: Regressionsdiagramm des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [1. Kriterium] und des rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem mit Regressionslinie. [R²... Determinationskoeffizient; P... p-Wert]

Die Auswertung des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und des rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem nach der Methode von Bland-Altman ergab einen systematischen Fehler von $-10,6 \pm 7,8\%$. Im untenstehenden Diagramm wurden die Differenzen dieser beiden Variablen gegen deren Durchschnitt aufgetragen (siehe Abbildung 25).

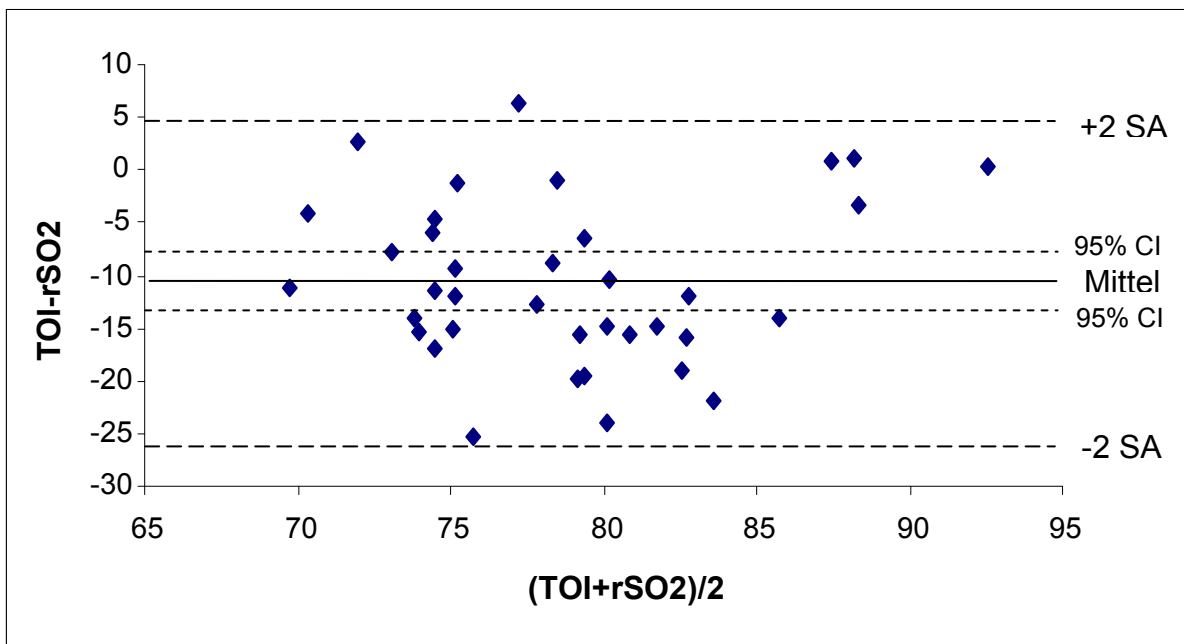


Abbildung 25: Bland-Altman-Diagramm für TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [1. Kriterium] und rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem. [+/-2 SA... +/- 2. Standardabweichung; 95% CI... 95%-iges Konfidenzintervall des Mittelwertes]

Diese Grafik zeigt deutlich, dass die beiden Geräte nicht miteinander verglichen werden können, da die Streuung der einzelnen Werte sehr groß ist.

3.4.2 Vergleich nach Einführung des 2. Qualitätskriteriums für TOI

Auch nach Einführung des zweiten Qualitätskriteriums ergab der Vergleich des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und des rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem bei 32 Messdaten einen statistisch signifikanten Unterschied von $75,7 \pm 6,9\%$ zu $84,0 \pm 6,6\%$ (p-Wert = $<0,001$).

Die Unterschiede der Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem bei 31 verwertbaren Daten hingegen, wiesen bei einem p-Wert von 0,837 wiederum keine statistische Signifikanz auf (siehe Tabelle 5).

	Mittelwert/ Früh- bzw. Neugeborenem		Standardabweichung/ Früh- bzw. Neugeborenem	
	TOI	rSO2	TOI	rSO2
Anzahl der Werte	32	32	31	31
Mittelwert	75,7	84,0	4,5	4,4
95% Konfidenzintervall für den Mittelwert	73,2 – 78,2	81,6 – 86,4	3,4 – 5,6	3,5 – 5,2
Varianz	47,6	43,9	9,1	4,8
Standardabweichung	6,9	6,6	3,0	2,2
Standardfehler für den Mittelwert	1,22	1,17	0,54	0,39
gepaarter Student-t-Test				
Mittelwertdifferenz	8,4		-0,2	
Standardabweichung	8,1		4,4	
95% Konfidenzintervall	5,5 – 11,3		-1,8 – 1,4	
t-Wert	5,869		-0,208	
Freiheitsgrad	31		30	
p-Wert	<0,001		0,837	

Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem von TOI und rSO2 nach Einführung des zweiten Qualitätskriteriums.

Ähnlich wie die Ergebnisse der Regressionsanalyse nach Einführung des ersten Qualitätskriteriums, zeigten auch die Ergebnisse des zweiten Kriteriums keine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und dem rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem ($R^2 = 0,084$; p-Wert = 0,082) (siehe Abbildung 26).

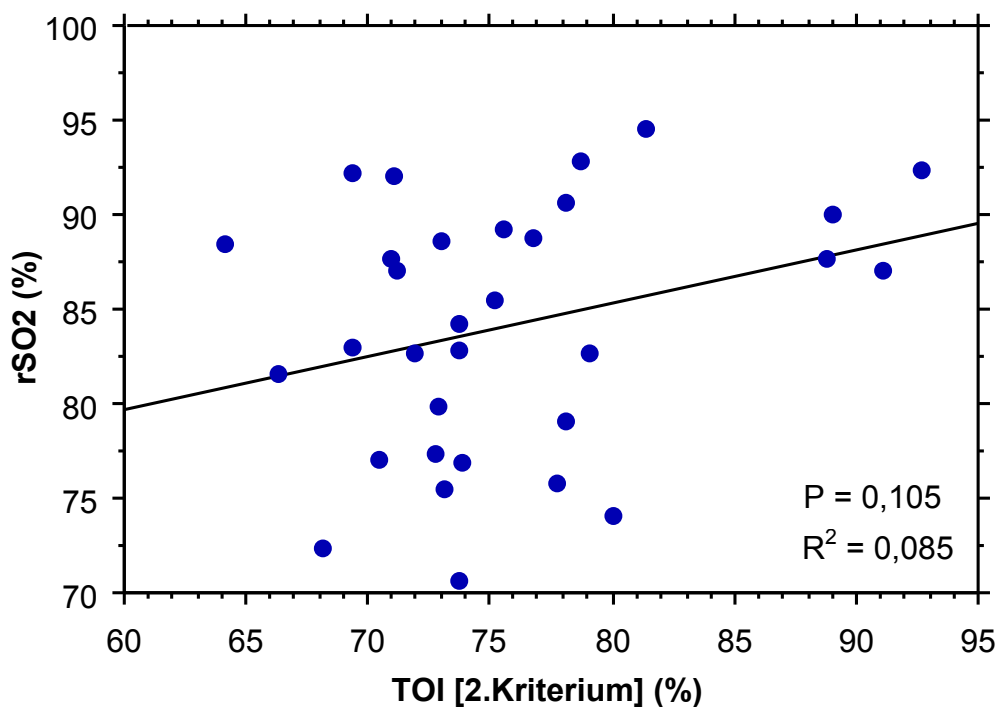


Abbildung 26: Regressionsdiagramm des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [2. Kriterium] und des rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem mit Regressionslinie.

Die Bland-Altman-Analyse ergab für den Vergleich des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung des zweiten Kriteriums mit dem rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem einen systematischen Fehler von $-8,4 \pm 8,1\%$. Das Diagramm in Abbildung 27 verdeutlicht erneut die schlechte Vergleichbarkeit dieser beiden Messmethoden.

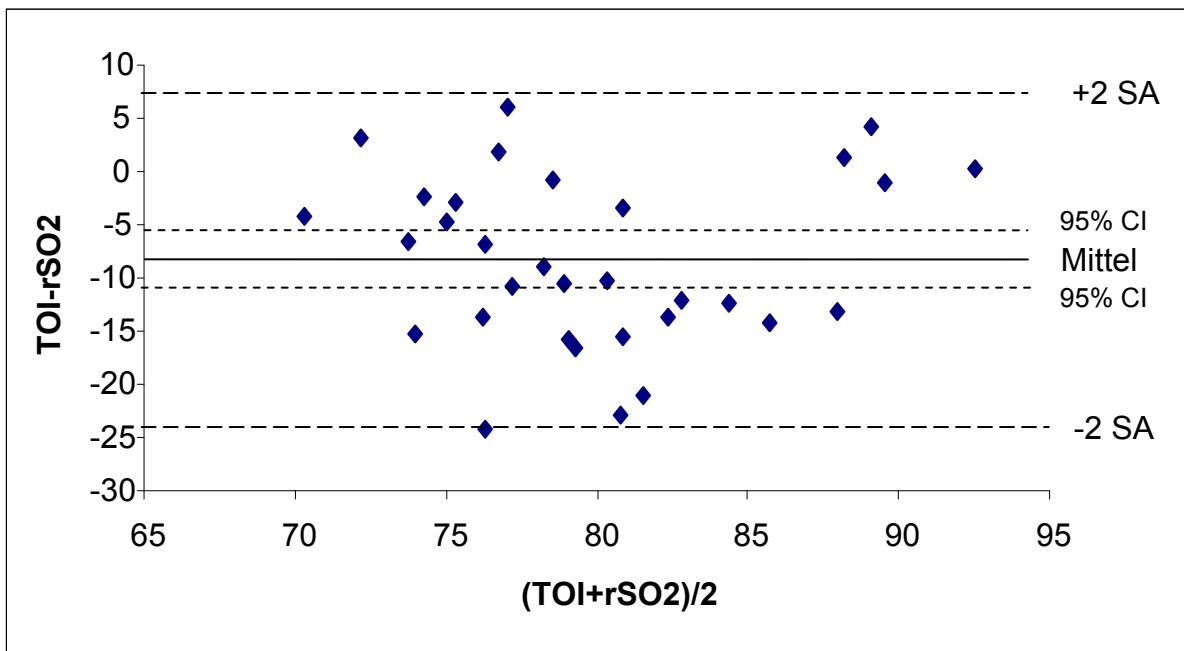


Abbildung 27: Bland-Altman-Diagramm für TOI/Früh- bzw. Neugeborenem [2. Kriterium] und rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem. [+/-1 SA... +/- 1. Standardabweichung; 95% CI... 95%-iges Konfidenzintervall des Mittelwertes]

Die Abbildungen 28 und 29 geben abschließend noch einmal einen Überblick über die Verteilung der Werte des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und der TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung des ersten bzw. zweiten Qualitätskriteriums im Vergleich zu rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem und der rSO2-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem. Vor allem bei der Betrachtung der einzelnen Werte von $73,4 \pm 6,8\%$ bzw. $75,7 \pm 6,9\%$ für den TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und jenem von $84,0 \pm 6,3\%$ für rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem ist der große Unterschied dieser beiden Messmethoden deutlich sichtbar.

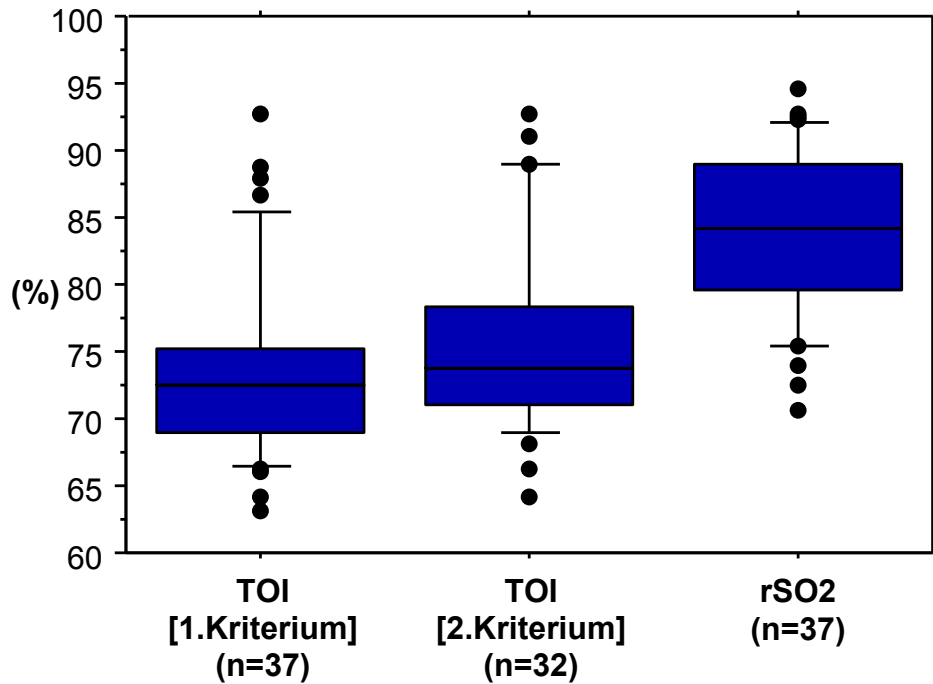


Abbildung 28: Boxplot für den Vergleich des TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien mit rSO2/Früh- bzw. Neugeborenem. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]

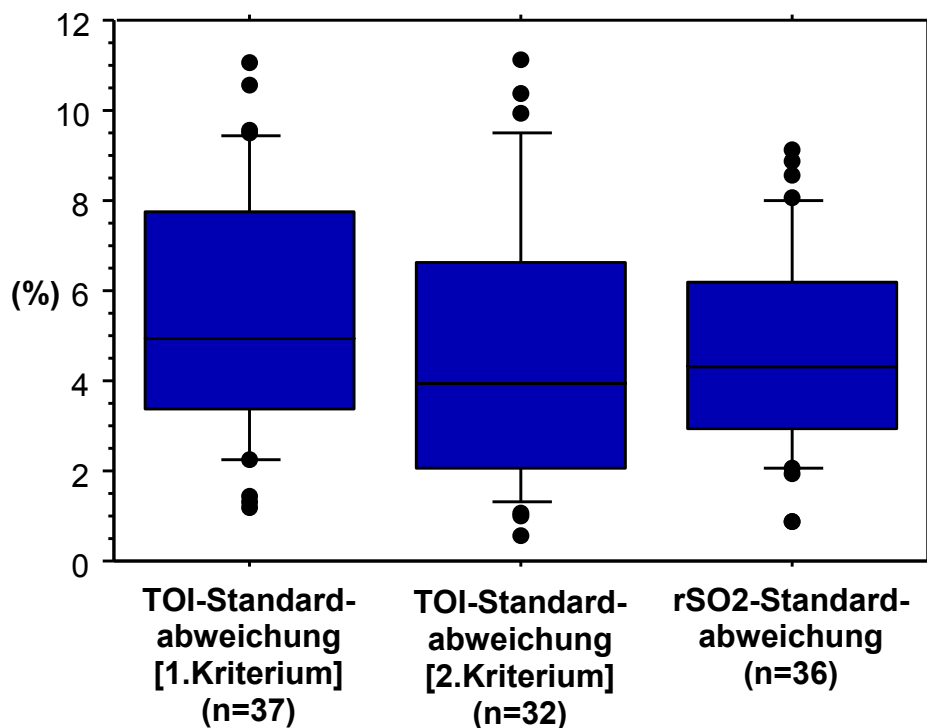


Abbildung 29: Boxplot für den Vergleich der TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung der beiden Qualitätskriterien mit der rSO2-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem. [Punkte...Werte <10. bzw. >90. Perzentile; kurzer Querstrich...10. bzw. 90. Perzentile; oberer und unterer Querbalken...25. bzw. 75. Perzentile; mittlerer Querbalken...Median]

4 Diskussion

Die schlechte Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zerebraler NIRS-Messungen bei Früh- bzw. Neugeborenen stellt einen der Hauptgründe dar, warum diese Methode bis jetzt noch keinen Einsatz im klinischen Routinebetrieb gefunden hat (2,5,7,85). Dabei könnte TOI als Parameter für die zerebrale, aber auch allgemein für die periphere regionale Sauerstoffsättigung, wichtige diagnostische und therapeutische Informationen liefern.

Erschwert wird die Forschung nach stichhaltigen und wiederholbaren Messergebnissen durch das Fehlen eines Goldstandards, mit dem die gemessenen Werte verglichen werden könnten. In der Vergangenheit haben einige Studiengruppen versucht, die Ergebnisse für TOI mit anderen konventionellen Methoden, wie zum Beispiel der Bestimmung der venösen Sättigung im Bulbus jugularis während einer Herzkatheteruntersuchung (53), zu vergleichen. Problematisch bei derartigen Studien ist, dass sich die Zusammensetzung des Blutes der untersuchten Regionen stark voneinander unterscheidet. Wie bereits in Kapitel 2.1.3.1.7. erwähnt, spiegelt der gemessene TOI einen gemischten Wert aus venösem, kapillärem und arteriellem Blut wider, während die für den Vergleich herangezogenen anderen Methoden nur ein Blutkompartiment berücksichtigen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, einerseits durch die Einführung zweier Qualitätskriterien dem Problem der niedrigen Reproduzierbarkeit entgegenzuwirken, andererseits die einzelnen Messwerte untereinander vergleichbar zu machen. Die Einführung des ersten Qualitätskriteriums gewährleistet eine lineare Veränderung der Parameter. Dadurch können zum Beispiel Messartefakte, die durch Bewegungen der Früh- bzw. Neugeborenen entstehen, ausgeschlossen werden.

Neben dem negativen Einfluss von Bewegungen spielt aber auch die richtige Fixierung der Optoden eine wichtige Rolle. Eine zu lockere Fixierung kann eine direkte Passage des ausgesandten Lichtes zwischen Emitter und Detektor ermöglichen und dadurch die Messwerte verfälschen (86). Aber auch zu fest angebrachte Optoden verfälschen das Ergebnis und können zusätzlich an der

Kopfhaut des Früh- bzw. Neugeborenen Druckschäden hinterlassen. Ein weiteres Problem bei der richtigen Applikation der Optoden stellt die Beschaffenheit der Kopfhaut dar. So können zum Beispiel Schweiß, dichte Behaarung, Hautpigmentierung und Staub die Ergebnisse beeinflussen. Allein durch die Berücksichtigung der genannten potentiellen Gefahrenquellen kann die Reproduzierbarkeit schon deutlich verbessert werden.

Um die Gültigkeit der einzelnen Messungen weiter zu steigern, wurde ein zweites Qualitätskriterium eingeführt welches die Tatsache berücksichtigt, dass sich TOI aus venösem, kapillärem und arteriellem Blut zusammensetzt.

In der vorliegenden Studie wurde versucht, all diese Erkenntnisse bestmöglich mit den zwei neu eingeführten Kriterien zu kombinieren und so gelang es eine signifikante Verbesserung der Reproduzierbarkeit zerebraler NIRS-Messungen zu erreichen.

Von den insgesamt durchgeführten 1000 Messungen blieben am Ende nur 182 übrig. Das bedeutet, dass mehr als 80% der Messungen ausgeschlossen werden mussten. Gleichzeitig verdeutlicht diese Zahl jedoch auch die dringende Notwendigkeit für die Einführung solcher Kriterien.

Die Auswirkungen der zwei Qualitätskriterien auf den TOI sind in den Boxplot-Grafiken in den Abbildungen 17 und 18 deutlich zu erkennen. Während der TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung des zweiten Kriteriums im Gegensatz zum ersten signifikant in den höheren Wertebereich verschoben wird (siehe auch Abbildung 20), nimmt die TOI-Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem signifikant ab. Diese Ergebnisse sprechen für eine Verbesserung im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit. Allerdings zeigen die Diagramme 19 und 20 auch, dass sich vier Messwerte von den übrigen abheben und jenseits der 80%-Marke liegen. Daraus lässt sich schließen, dass falsch hohe Messwerte trotz Einführung dieser beiden neuen Formeln nicht eliminiert werden können. Ein Grund dafür könnte sein, dass im Gegensatz zu peripheren Muskelmessungen für die Pichler et al. (86) ähnliche Qualitätskriterien eingeführt haben, bei dieser Messmethode keine obere Grenze für den TOI festgelegt werden kann. Durch die Kombination der peripheren Muskelmessungen mit venösen Okklusionen kann SvO₂ berechnet werden. SvO₂ entspricht der Sättigung im venösen Kompartiment

und muss deshalb kleiner als TOI sein, der sich aus gemischtem Blut zusammensetzt. Zusätzlich wurde von dieser Studiengruppe festgelegt, dass TOI maximal 20% höher sein darf, als die Sauerstoffextraktion im Gewebe ($SaO_2 - SvO_2$). Dadurch konnte gleichzeitig auch ein oberer Grenzwert für TOI eingeführt werden. Die Formel für das zweite Qualitätskriterium peripherer Muskelmessungen lautet demnach:

$$0 \leq TOI - SvO_2 \leq (SaO_2 - SvO_2) \cdot 0,2.$$

Da bei zerebralen NIRS-Messungen keine venösen Okklusionen durchgeführt werden können, bleibt die Lösung des Problems der Elimination falsch hoher Werte, Gegenstand weiterer Studien.

Andere Versuche zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit wurden unter anderem von Dullenkopf et al. (5) unternommen. In ihrer Studie untersuchten sie einerseits den Einfluss eines Sensorenwechsels (Sensor 1 vs. Sensor 2), andererseits die Unterschiede zwischen der Optodenapplikation an der rechten und linken Schläfe auf die gemessenen TOI-Werte. Während ein Vergleich der Mittelwerte (<5%) und die Analyse durch den gepaarten Student-t-Test (p-Wert = 0,953 bzw. 0,164) bei beiden Experimenten keine signifikanten Unterschiede ergaben, zeigte die Bland-Altman-Analyse vor allem beim Sensorenwechsel mit einer 2. Standardabweichung von $\pm 17,7\%$ eine schlechte Übereinstimmung der Messwerte. Aufgrund dieser Ergebnisse kamen Dullenkopf et al. zu dem Schluss, dass ein Sensorenwechsel eine beachtliche Änderung der TOI-Werte nach sich ziehen kann. Abgesehen davon gelang es ihnen nicht, einen normalen Wertebereich für die zerebrale Oxygenierung herauszufinden um in der Folge einen kritischen Wert für den Beginn diagnostischer oder therapeutischer Interventionen festlegen zu können.

Sorensen et al. (7) beurteilten die Genauigkeit der TOI-Messwerte in ihrer Studie anhand mehrfacher Optodenreapplikationen (zwischen drei und acht Mal) an einer Versuchsperson. Mit Hilfe der Varianzanalyse für mehrfache Messungen (ANOVA) kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Varianz für die Messungen innerhalb eines Kindes bei 5,2% lag, während sie beim Vergleich der Messungen aller Kinder auf 6,9% anstieg. Der „standard error“ der intraindividuellen Messungen betrug im

Gegensatz dazu bei fünf Messungen nur 2,3%. Die Hauptaussage dieser Arbeit war somit, dass, während die Durchführung einer einzigen Messung für die klinische Anwendung zu unpräzise ist, die Präzision der TOI-Messwerte durch fünfmalige Optodenreapplikationen mit jener der Pulsoxymetrie verglichen werden kann. Mit der gleichen Thematik beschäftigten sich auch Menke et al. (85). Allerdings verwendeten sie für ihre Studie nicht den NIRO 300, sondern den Criticon™ Cerebral RedOx Monitor 2020. Im Unterschied zur zuvor beschriebenen Studie lag die intraindividuelle Varianz für die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung bei 1,7% und ergab dadurch eine gute Reproduzierbarkeit für rSO₂.

Dass verschiedene NIRS-Geräte höchst unterschiedliche Werte messen, zeigen auch die Ergebnisse des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit. Um diese Differenzen zu untersuchen, wurden die Messwerte für TOI des NIRO 300 mit jenen für rSO₂ des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter verglichen.

Während rSO₂/Früh- bzw. Neugeborenem im Vergleich zum TOI/Früh- bzw. Neugeborenem nach Einführung des ersten Qualitätskriteriums um 10,6% bzw. um 8,3% nach Einführung des zweiten Kriteriums deutlich höher liegt, befindet sich die Standardabweichung/Früh- bzw. Neugeborenem von rSO₂ nach Berücksichtigung beider Kriterien jeweils unter jener des TOI (siehe Tabellen 4 und 5). Ein Grund für den geringeren Abstand der Standardabweichungen/Früh- bzw. Neugeborenem von TOI und rSO₂ im Vergleich zu den Werten von TOI/Früh- bzw. Neugeborenem und rSO₂/Früh- bzw. Neugeborenem könnte die unterschiedliche „sampling rate“ der beiden Geräte sein. Im Gegensatz zum NIRO 300, der eine „sampling rate“ von 2 pro Sekunde aufweist, liegt diese beim INVOS Cerebral & Somatic Oximeter bei 8 Sekunden. Demzufolge zeigt der NIRO 300 häufiger die aktuellen TOI-Werte an und reagiert dadurch auch sensibler auf kleinste hämodynamische Veränderungen. Die Wahrscheinlichkeit einer größeren Streuung der einzelnen Messwerte könnte somit erklärt werden. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Dullenkopf et al. (79). Während in ihrer Studie die Werte für TOI mit einem Interoptodenabstand von 4cm zwischen $70,1 \pm 6,1\%$ lagen, befanden sich die Werte des rSO₂, gemessen mit dem INVOS 5100 Paediatric (Somanetics, Troy, MI) zwischen $84,0 \pm 7,4\%$. Der gepaarte Student-t-

Test ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied (p -Wert = $<0,0001$) zwischen diesen beiden NIRS-Geräten.

Betrachtet man nun die Verteilung des rSO_2 /Früh- bzw. Neugeborenem im Histogramm (siehe Abbildung 23) genauer, so erkennt man, dass dieser im Gegensatz zum TOI/Früh- bzw. Neugeborenem (siehe Abbildung 20) eher willkürlich verteilt scheint und nicht so sehr der Normalverteilungskurve folgt. Dieser Unterschied spiegelt sich auch in der Regressionsanalyse wider. Es besteht weder mit den TOI-Werten des ersten, noch mit jenen des zweiten Qualitätskriteriums eine statistisch signifikante Beziehung (siehe Abbildungen 24 und 26). Bekräftigt wird diese Aussage zusätzlich durch die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse. Aufgrund der großen Streuungen der einzelnen Berechnungspunkte in den Abbildungen 25 und 27 ist ein Vergleich dieser beiden NIRS-Monitore nicht möglich. Vergleichbare Ergebnisse bietet in diesem Zusammenhang wiederum die oben genannte Studie von Dullenkopf et al. (79). Auch in Bezug auf die Bland-Altman-Analyse ist hier die schlechte Vergleichbarkeit deutlich in den Diagrammen zu erkennen.

Yoshitani et al. (80) belegen diese Ergebnisse mit ihrer Studie ebenfalls. Sie verglichen die Messwerte des NIRO 300 mit jenen des INVOS 4100 (Somanetics, Troy, MI) bei Erwachsenen während eines CO_2 -Belastungstests. Die Regressionsanalyse wies in diesem Fall eine signifikant positive Korrelation zwischen TOI und rSO_2 (p -Wert = $<0,01$) auf, jedoch fiel auch hier das Ergebnis der Bland-Altman-Analyse ähnlich wie bei der vorliegenden Studie aus. Mit einem Wert von $\pm 15,6\%$ für die 2. Standardabweichung zeigte die Analyse einen deutlichen Widerspruch dieser zwei Geräte an. Die Schlussfolgerung lautete, dass beide Monitore zwar gleichermaßen auf die zerebrovaskulären Veränderungen durch den CO_2 -Belastungstest reagieren, ihre gemessenen individuellen Werte jedoch nicht äquivalent sind. Dieselben Beobachtungen machten auch Gagnon et al. (81) in ihrer Tierversuchsstudie mit Schweinen. Sie konnten ebenfalls eine simultane Änderung beider NIRS-Variablen während physiologischer Veränderungen aufzeigen, die Absolutwerte von TOI und rSO_2 waren jedoch nicht identisch.

Ein Grund für die Diskrepanz zwischen den Messwerten könnte in der Verwendung unterschiedlicher Berechnungsmethoden liegen. Während der

INVOS 4100 einen mittleren Werte für die zerebrale Sauerstoffsättigung aus dem Verhältnis der Lichtabsorption von HbO₂ zu HbT errechnet, misst der NIRO 300 direkt mit Hilfe der SRS-Methode die absolute zerebrale Hb-Sauerstoffsättigung des Gewebes (80).

In einer anderen Studie untersuchten Yoshitani et al. (87) den Einfluss der Hämoglobinkonzentration, der zerebrospinalen Flüssigkeitsschicht und der Schädeldicke auf den TOI und auf rSO₂. Sie führten ihre Messungen mit dem NIRO 100 (Hamamatsu Photonics, Japan) und dem INVOS 4100 durch. Die statistischen Auswertungen ergaben einen positiven Einfluss dieser Faktoren auf rSO₂, jedoch nicht auf TOI. Als mögliche Erklärung für dieses Ergebnis gaben die Autoren die Tatsache an, dass bei der Berechnung des TOI die „optical path length“ in der Formel nicht berücksichtigt wird. Die zusätzlich durchgeführte Regressionsanalyse bestätigte erneut die schwach positive Korrelation zwischen TOI und rSO₂, während die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse wiederum aufgrund der hohen Streubreite der Werte (2. SA von ± 18,9%) die schlechte Vergleichbarkeit hervorhoben.

Eine andere Studiengruppe verglich die Messwerte von TOI und rSO₂ mit den Werten der venösen Sauerstoffsättigung aus dem Bulbus jugularis (SjO₂) und aus der Vena cava superior (SvO₂) (88). Sie konnte zeigen, dass eine signifikante Relation sowohl zwischen TOI und SjO₂ bzw. SvO₂, als auch zwischen rSO₂ und SjO₂ bzw. SvO₂ bestand (p-Wert = jeweils <0,0001). Dabei fiel auf, dass die rSO₂-Werte des INVOS 5100 (Somanetics, Troy, MI) eine deutlich bessere Beziehung zu SjO₂ und SvO₂ aufwiesen, als die TOI-Werte des NIRO 200 (Hamamatsu Photonics, Japan). Die Bland-Altman-Analyse hingegen zeigte, dass beide zerebralen NIRS-Variablen nicht mit den Werten von SjO₂ und SvO₂ verglichen werden können. Dies liegt möglicherweise daran, dass TOI und rSO₂ im Gegensatz zu SjO₂ und SvO₂ unterschiedliche Entitäten messen. Während SjO₂ und SvO₂ globale zerebrale Messwerte widerspiegeln, messen TOI und rSO₂ die Sauerstoffsättigung nur im Applikationsbereich der Optoden.

All diese Studien zeigen, dass NIRS zum heutigen Zeitpunkt als intraindividuellem Trendmonitor durchaus Verwendung im klinischen Alltag finden könnte. Das Ziel

der interindividuellen Vergleichbarkeit des TOI bzw. des rSO₂ und die Einführung von Normalwerten für die zerebrale Oxygenierung sind jedoch noch nicht erreicht. Solange das Problem der großen Streubreite der einzelnen Messwerte innerhalb eines Gerätetyps, sowie zwischen unterschiedlichen Monitoren nicht behoben ist, wird es nicht möglich sein, anhand einmaliger NIRS-Messungen die Adäquanz der zerebralen Oxygenierung festzustellen um gezielte diagnostische oder therapeutische Maßnahmen setzen zu können.

In Bezug auf die Reproduzierbarkeit des TOI ist es zwar in den letzten Jahren, durch sehr unterschiedliche Lösungsansätze und die steigende Erkenntnis negativer Einflussfaktoren, zu einer deutlicher Verbesserungen der zerebralen NIRS-Messungen gekommen, die Präzision sowohl von intra- als auch von interindividuellen Messwerten stellt jedoch weiterhin ein großes Problem dar. Bis zum tatsächlichen Einsatz von NIRS als Monitor für die zerebrale Sauerstoffsättigung im klinischen Alltag sind daher in Zukunft noch weitere Studien nötig.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977 Dec 23;198(4323):1264-7.
- (2) Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 Dec;11(6):498-502.
- (3) 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.
- (4) Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. *Clin Perinatol* 2006 Sep;33(3):707-28.
- (5) Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O, Weiss M. Reproducibility of cerebral oxygenation measurement in neonates and infants in the clinical setting using the NIRO 300 oximeter. *Pediatr Crit Care Med* 2005 May;6(3):344-7.
- (6) Wolf M, von Siebenthal K, Keel M, Dietz V, Baenzinger O, Bucher HU. Comparison of three methods to measure absolute cerebral hemoglobin concentration in neonates by near-infrared spectrophotometry. *J Biomed Opt* 2002 Apr;7(2):221-7.
- (7) Sorensen LC, Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Biomed Opt* 2006 Sep-Oct;11(5):054005.
- (8) 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.
- (9) Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt* 2007 Nov-Dec;12(6):062104.
- (10) Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004 Aug;29(4):463-87.
- (11) Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999 Mar;82(3):418-26.

- (12) Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Terner J, Pittman R, Filho IP, Spiess B. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation* 2006 Jan;68(1):27-44.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1996 May;39(5):889-94.
- (16) Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y. Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE* 1999;3597:582-92.
- (17) Chance B, Maris MB, Sorge J, Zhang MZ. Phase modulation system for dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin deoxygenation in tissues. *Proc SPIE* 1990;1204:481-91.
- (18) Patel J, Marks K, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Measurement of cerebral blood flow in newborn infants using near infrared spectroscopy with indocyanine green. *Pediatr Res* 1998 Jan;43(1):34-9.
- (19) Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Edwards AD, Wray S, Reynolds EO. Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1990 Mar;68(3):1086-91.
- (20) Skov L, Pryds O, Greisen G. Estimating cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near infrared spectroscopy and ¹³³Xe clearance. *Pediatr Res* 1991 Dec;30(6):570-3.
- (21) Bucher HU, Edwards AD, Lipp AE, Duc G. Comparison between near infrared spectroscopy and ¹³³Xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critically ill preterm infants. *Pediatr Res* 1993 Jan;33(1):56-60.
- (22) Wickramasinghe YA, Livera LN, Spencer SA, Rolfe P, Thorniley MS. Plethysmographic validation of near infrared spectroscopic monitoring of cerebral blood volume. *Arch Dis Child* 1992 Apr;67(4):407-11.

- (23) Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol* 1997 Sep;24(3):567-87.
- (24) Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, Volpe JJ. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000 Oct;106(4):625-32.
- (25) Wong FY, Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, Walker AM. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics* 2008 Mar;121(3):e604-11.
- (26) Van Bel F, Dorrepaal CA, Benders MJ, Zeeuwe PE, van de Bor M, Berger HM. Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. *Pediatrics* 1993 Sep;92(3):365-72.
- (27) Zaramella P, Saraceni E, Freato F, Falcon E, Suppiej A, Milan A, Laverda AM, Chiandetti L. Can tissue oxygenation index (TOI) and cotside neurophysiological variables predict outcome in depressed/asphyxiated newborn infants? *Early Hum Dev* 2007 Aug;83(8):483-9.
- (28) Van Bel F, Shadid M, Moison RM, Dorrepaal CA, Fontijn J, Monteiro L, Van De Bor M, Berger HM. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics* 1998 Feb;101(2):185-93.
- (29) Jenni OG, Wolf M, Hengartner M, Siebenthal K, Keel M, Bucher HU. Impact of central, obstructive and mixed apnea on cerebral hemodynamics in preterm infants. *Biol Neonate* 1996;70(2):91-100.
- (30) Urlesberger B, Kasperek A, Pichler G, Müller W. Apnoea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuropediatrics* 1999 Feb;30(1):29-33.
- (31) Pichler G, Urlesberger B, Müller W. Impact of bradycardia on cerebral oxygenation and cerebral blood volume during apnoea in preterm infants. *Physiol Meas* 2003 Aug;24(3):671-80.
- (32) Dani C, Bertini G, Reali MF, Tronchin M, Wiechmann L, Martelli E, Rubaltelli FF. Brain hemodynamic changes in preterm infants after maintenance dose caffeine and aminophylline treatment. *Biol Neonate* 2000 Jul;78(1):27-32.

- (33) Dani C, Bertini G, Pezzati M, Pratesi S, Filippi L, Tronchin M, Rubaltelli FF. Brain hemodynamic effects of doxapram in preterm infants. *Biol Neonate* 2006;89(2):69-74.
- (34) Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008 Jan;121(1):142-7.
- (35) Mosca FA, Colnaghi M, Lattanzio M, Bray M, Pugliese S, Fumagalli M. Closed versus open endotracheal suctioning in preterm infants: effects on cerebral oxygenation and blood volume. *Biol Neonate* 1997;72(1):9-14.
- (36) Palmer KS, Spencer SA, Wickramasinghe YA, Wright T, Southall DP, Rolfe P. Effects of positive and negative pressure ventilation on cerebral blood volume of newborn infants. *Acta Paediatr* 1995 Feb;84(2):132-9.
- (37) Soul JS, Eichenwald E, Walter G, Volpe JJ, du Plessis AJ. CSF removal in infantile posthemorrhagic hydrocephalus results in significant improvement in cerebral hemodynamics. *Pediatr Res* 2004 May;55(5):872-6.
- (38) Edwards AD, McCormick DC, Roth SC, Elwell CE, Peebles DM, Cope M, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO. Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1992 Nov;32(5):532-6.
- (39) Dorrepaal CA, Benders MJ, Steendijk P, van de Bor M, van Bel F. Cerebral hemodynamics and oxygenation in preterm infants after low-vs. high-dose surfactant replacement therapy. *Biol Neonate* 1993;64(4):193-200.
- (40) Pichler G, van Boetzelar MC, Müller W, Urlesberger B. Effect of tilting on cerebral hemodynamics in preterm and term infants. *Biol Neonate* 2001;80(3):179-85.
- (41) Pichler G, Urlesberger B, Schmölder G, Müller W. Effect of tilting on cerebral haemodynamics in preterm infants with periventricular leucencephalomalacia. *Acta Paediatr* 2004 Jan;93(1):70-5.
- (42) Schrod L, Walter J. Effect of head-up body tilt position on autonomic function and cerebral oxygenation in preterm infants. *Biol Neonate* 2002;81(4):255-9.
- (43) Pellicer A, Gayá F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics* 2002 Mar;109(3):434-40.

- (44) Edwards AD, Richardson C, van der Zee P, Elwell C, Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Reynolds EO. Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1993 Oct;75(4):1884-9.
- (45) Yoxall CW, Weindling AM, Dawani NH, Peart I. Measurement of cerebral venous oxyhemoglobin saturation in children by near-infrared spectroscopy and partial jugular venous occlusion. *Pediatr Res* 1995 Sep;38(3):319-23.
- (46) Yoxall CW, Weindling AM. Measurement of cerebral oxygen consumption in the human neonate using near infrared spectroscopy: cerebral oxygen consumption increases with advancing gestational age. *Pediatr Res* 1998 Sep;44(3):283-90.
- (47) Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res* 1999 Mar;45(3):343-9.
- (48) Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000 Feb;20(2):272-9.
- (49) Dietz V, Wolf M, Keel M, v Siebenthal K, Baenziger O, Bucher H. CO₂ reactivity of the cerebral hemoglobin concentration in healthy term newborns measured by near infrared spectrophotometry. *Biol Neonate* 1999;75(2):85-90.
- (50) Wyatt JS, Edwards AD, Cope M, Delpy DT, McCormick DC, Potter A, Reynolds EO. Response of cerebral blood volume to changes in arterial carbon dioxide tension in preterm and term infants. *Pediatr Res* 1991 Jun;29(6):553-7.
- (51) Van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology* 2008;94(4):237-44.
- (52) Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 Nov;87(3):F189-92.
- (53) Nagdyman N, Fleck T, Schubert S, Ewert P, Peters B, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children. *Intensive Care Med* 2005 Jun;31(6):846-50.

- (54) Bay-Hansen R, Elfving B, Greisen G. Use of near infrared spectroscopy for estimation of peripheral venous saturation in newborns: comparison with co-oximetry of central venous blood. *Biol Neonate* 2002;82(1):1-8.
- (55) 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.
- (56) Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E, Weindling AM. Peripheral oxygenation and anemia in preterm babies. *Pediatr Res* 1998 Jul;44(1):125-31.
- (57) Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, Proctor MS, Hallal A, Blackbourne LH, Benjamin R, Soffer D, Habib F, Schulman CI, Duncan R, Proctor KG. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma* 2005 Apr;58(4):806-13.
- (58) Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, Cohen MJ, Wan JJ, Khaw L, Stewart CJ, Hemphill C, Manley GT. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients: a prospective observational study. *J Trauma* 2006 Oct;61(4):780-8.
- (59) Pichler G, Grossauer K, Klaritsch P, Kutschera J, Zotter H, Müller W, Urlesberger B. Peripheral oxygenation in term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Jan;92(1):F51-2.
- (60) Pichler G, Heinzinger J, Kutschera J, Zotter H, Müller W, Urlesberger B. Forearm and calf tissue oxygenation in term neonates measured with near-infrared spectroscopy. *J Physiol Sci* 2007 Oct;57(5):317-9.
- (61) Pichler G, Heinzinger J, Klartisch P, Zotter H, Müller W, Urlesberger B. Impact of smoking during pregnancy on peripheral tissue oxygenation in term neonates. *Neonatology* 2008;93(2):132-7.
- (62) 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.
- (63) Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand* 2000 Apr;168(4):615-22.
- (64) Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, Zotter H, Reiterer E, Müller W, Borkenstein M. 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.
- (65) Mohler ER 3rd, Lech G, Supple GE, Wang H, Chance B. Impaired exercise-induced blood volume in type 2 diabetes with or without peripheral arterial disease measured by continuous-wave near-infrared spectroscopy. *Diabetes Care* 2006 Aug;29(8):1856-9.
- (66) Koike A, Nagayama O, Hoshimoto-Iwamoto M, Suzuki T, Tajima A, Uejima T, Aizawa T. Clinical significance of cerebral oxygenation during exercise in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008 Nov;72(11):1852-8.
- (67) Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, Beilman GJ, StO₂ in Trauma Patients Trial Investigators. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma* 2007 Jan;62(1):44-54.
- (68) Rubio A, Hakami L, Münch F, Tandler R, Harig F, Weyand M. Noninvasive control of adequate cerebral oxygenation during low-flow antegrade selective cerebral perfusion on adults and infants in the aortic arch surgery. *J Card Surg* 2008 Sep-Oct;23(5):474-9.
- (69) Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth* 2005 Jan;52(1):79-87.
- (70) Paisansathan C, Hoffman WE, Gatto RG, Baughman VL, Mueller M, Charbel FT. Increased brain oxygenation during intubation-related stress. *Eur J Anaesthesiol* 2007 Dec;24(12):1016-20.
- (71) De Blasi RA, Palmisani S, Boezi M, Arcioni R, Collini S, Troisi F, Pinto G. Effects of remifentanyl-based general anaesthesia with propofol or sevoflurane on muscle microcirculation as assessed by near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2008 Aug;101(2):171-7.
- (72) Marshall HC, Hamlin MJ, Hellemans J, Murrell C, Beattie N, Hellemans I, Perry T, Burns A, Ainslie PN. Effects of intermittent hypoxia on SaO₂, cerebral and muscle oxygenation during maximal exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Eur J Appl Physiol* 2008 Sep;104(2):383-93.
- (73) Neary JP, McKenzie DC, Bhambhani YN. Effects of short-term endurance training on muscle deoxygenation trends using NIRS. *Med Sci Sports Exerc* 2002 Nov;34(11):1725-32.

- (74) Vintzileos AM, Nioka S, Lake M, Li P, Luo Q, Chance B. Transabdominal fetal pulse oximetry with near-infrared spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jan;192(1):129-33.
- (75) Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, Mayanagi Y. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 1998 Oct 30;256(1):49-52.
- (76) Zaramella P, Freato F, Amigoni A, Salvadori S, Marangoni P, Supppei A, Schiavo B, Chiandetti L. Brain auditory activation measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in neonates. *Pediatr Res* 2001 Feb;49(2):213-9.
- (77) Benaron DA, Contag PR, Contag CH. Imaging brain structure and function, infection and gene expression in the body using light. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997 Jun 29;352(1354):755-61.
- (78) 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.
- (79) Dullenkopf A, Frey B, Baenziger O, Gerber A, Weiss M. Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatr Anaesth* 2003 Jun;13(5):384-91.
- (80) Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. *Anaesth Analg* 2002 Mar;94(3):586-90.
- (81) Gagnon RE, Macnab AJ, Gagnon FA, Blackstock D, LeBlanc JG. Comparison of two spatially resolved NIRS oxygenation indices. *J Clin Monit Comput* 2002 Dec;17(7-8):385-91.
- (82) van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, Wyatt JS, McCormick DC, Roth SC, Reynolds EO, et al. Experimentally measured optical pathlengths for 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.
- (83) Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 2000 Oct;93(4):947-53.

- (84) Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999 Jun;8(2):135-60.
- (85) Menke J, Voss U, Möller G, Jorch G. Reproducibility of cerebral near infrared spectroscopy in neonates. *Biol Neonate* 2003;83(1):6-11.
- (86) Pichler G, Grossauer K, Peichl E, Gaster A, Berghold A, Schwantzer G, Zotter H, Müller W, Urlesberger B. Combination of different noninvasive measuring techniques: a new approach to increase accuracy of peripheral near infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 2009 Jan-Feb;14(1):014014.
- (87) Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007 Mar;106(3):458-62.
- (88) Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth* 2008 Feb;18(2):160-6.

Anhang – Protokollblatt

Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit von Nahinfrarot-Spektroskopie Messungen der zerebralen Oxygenierung bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen

Nummer:

Untersuchungsdatum:

Geschlecht:

Schwangerschaft (Besonderheiten):

Geburt (Apgar, NapH):

Gestationsalter:

Geburtsgewicht:

Länge:

Kopfumfang:

Erkrankungen:

Aktuelles Blutbild:

Letzte Schädelsonographie:

Messung:

Optoden (rechts/links):

Aktuelles Gewicht:

Kopfumfang:

Alter (in Stunden):

Temperatur (rektal):

Blutdruck:

vorher:

nachher:

Beatmung:

ja/nein

Parameter:

Medikation:

Besonderheiten zum Messzeitpunkt:

INVOS zerebral: 1: 2: 3: 4: 5:

Lebenslauf

Nina Maria Tax

Tannhofweg 8/7

8044 Graz

+43 664 8596660

nina.tax@hotmail.com



Persönliche Daten:

Geburtsort und -datum: Graz am 27.08.1985
Vater: Ewald Tax – stellvertretender Pflegedirektor LKH Graz
West (03.09.1961)
Mutter: Christa Tax, MSc – Pflegedirektorin des LKH
Universitätsklinikums Graz (02.06.1962)
Familienstand: ledig
Religion: römisch - katholisch
Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulische Ausbildung:

1991 - 1995 Private Volksschule der Ursulinen Graz
1995 - 1999 Unterstufe am Privatgymnasium der Ursulinen Graz
1999 - 2003 Oberstufe am Privatgymnasium der Ursulinen Graz
20. Juni 2003 Matura am Privatgymnasium der Ursulinen Graz

Berufliche Ausbildung:

Oktober 2003 - 2009 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Universität Graz (Bezieherin des Leistungsstipendiums
für den 2. Studienabschnitt)
seit Jänner 2008 Mitarbeit an den Nahinfrarot-Spektroskopiestudien an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde/Klin.
Abteilung für Neonatologie in Graz

Diplomandin bei Dr. med. univ. Priv.-Doz. Gerhard Pichler
Diplomarbeitsthema: Reproduzierbarkeit und
Vergleichbarkeit von Nahinfrarot-Spektroskopie
Messungen der zerebralen Oxygenierung bei reifen
Neugeborenen und Frühgeborenen

Famulaturen:

12.09. – 30.09.2005	Univ. Klinik für Kinderchirurgie Graz
03.07. – 30.07.2006	LKH Graz West; Fachabteilung für Innere Medizin 1
28.08. – 08.09.2006	Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz; klin. Abteilung für Kardiologie
27.12.2006 – 05.01.2007	Univ. Klinik für Kinderchirurgie Graz
04.02. – 15.02.2008	Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz; klin. Abteilung für Neonatologie

Auslandsfamulaturen:

August 2007	Famulatur an der Semmelweis Universität in Budapest (an den Fachabteilungen für Pädiatrische Neurologie und Pädiatrische Hämatologie)
Juli 2008	Famulatur am Mater Die Hospital in Msida / Malta (Departement für Pädiatrie)

Sprachkenntnisse:

- Englisch (First Certificate in English 2002, Basic Medical English I+II 2008/09)
- Französisch
- Latein (1.Platz Certamen Graecense 2003, Certamen Totius Austriae XV 2003)

Interessen, Engagement und Hobbies:

August 2004	Ferialpraktikum im LKH Graz West
September 2005	Ferialpraktikum im LKH Graz West
1993 – 2003	Leistungssportlerin in Rhythmischer Gymnastik (2-fache Österreichische Gruppenstaatsmeisterin 2001 und 2002; Mitglied der steirischen Mannschaft des Jahres 2004)
2001	Ausbildung zum Übungsleiter für Turnen – Rhythmische Gymnastik
seit 2003	Leistungssportlerin in Ästhetischer Gruppengymnastik (zahlreiche Finalplätze bei Weltcups und Weltmeisterschaften; Mitglied der steirischen Mannschaft des Jahres 2008)
2005 – 2008	Internationale Kampfrichterin für Rhythmische Gymnastik