Diplomarbeit

Einfluss von hämodynamischen Parametern und Infektionsparametern auf das Verhältnis der zerebralen und peripher-muskulären Oxygenierung

eingereicht von

Georg Haucinger

Geb.Dat.: 30.08.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

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

Graz, am 28.08.2012

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 28.08.2012

Danksagungen

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

Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Betreuer Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerhard Pichler, der mir das wissenschaftliche Arbeiten näher gebracht und dabei Geduld bewiesen hat,

Evelyn Ziehenberger, die mir den Messvorgang gezeigt und erklärt hat,

meinen Eltern, LSI Dipl. Päd. Sabine Haucinger und Franz Haucinger, die mich mein ganzes Studium und bisheriges Leben begleitet und unterstützt haben,

meiner Freundin BEd. Katharina Steiner, die mich immer unterstützt und mit guten Ratschlägen beiseite steht

sowie meinem guten Freund, Dipl.Ing. Thomas Nacht, der mir hilfreiche Antworten auf meine Fragen geben konnte.

Zusammenfassung

Der distributive Schock/die Sepsis kann Folge einer Infektion sein und ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild, welches ein rasches Handeln und frühes Erkennen erfordert. Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob die Oxygenierungsdifferenz (peripher minus zerebral) durch eine Infektion (CRP – Erhöhung) beeinflusst ist und dies somit ein frühes diagnostisches Kriterium einer beginnenden Zentralisation als Ausdruck eines Schocks (kompensiert) darstellt. Weiters wurde der Einfluss von demographischen, hämodynamischen und Monitoring/Labor Parametern untersucht.

METHODEN: NIRS – Messungen wurden mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter und dem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) in den ersten 48 Lebensstunden bei Früh- und Neugeborenen durchgeführt. Die Messplatte des INVOS wurde an der Außenseite der linken Wade (peripheres – rSO2) und im Bereich der rechten Schläfe fronto – parietal (zerebrales – rSO2) angelegt. Es wurden jeweils fünf Messungen von 20 Sekunden mit Reapplikationen der Optoden durchgeführt. Die Messungen mit dem NIRO 300 wurden ebenfalls an der linken Wade (peripherer – TOI) mithilfe der venösen Okklusion als Qualitätskriterium und im Bereich der rechten Seite der Stirn (cerebrales – TOI) durchgeführt. Aus den Einzelmessungen/Reapplikationen wurde für jeden Patienten der Mittelwert für p – rSO2 bzw. c – rSO2 und p – TOI bzw. c – TOI und anschließend die Differenzwerte p – rSO2 minus c – rSO2 bzw. p – TOI minus c – TOI für jeden Patienten berechnet. Die gleichen Berechnungen der Mittelwerte und Differenzen erfolgten für die „fractional tissue oxygen extraction“ (FTOE).

Es erfolgte eine Gruppierung in Neugeborene ohne CRP Erhöhung und Neugeborene mit CRP Erhöhung. Die Gruppen wurden mit Hilfe des Student‘s – t – Test verglichen. In beiden Gruppen wurden die berechneten Differenzwerte mit einer einfachen Regressionsanalyse in Bezug auf den Infektionsparameter CRP, die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Druck (MAD), den Monitoring/Laborparametern Sauerstoffsättigung (SaO2), Hämoglobin (Hb) und Temperatur (T) sowie der demographischen Parametern Gestationsalter (GA) und Alter zum Zeitpunkt der Messung (h) analysiert.

RESULTATE: Bei 53 Neugeborenen waren die Daten vollständig und konnten somit für die weitere Analyse herangezogen werden: 45 Neugeborene ohne CRP Erhöhung und acht Neugeborene mit CRP Erhöhung >10mg/dl. In der Gruppe ohne erhöhten CRP – Wert konnte gezeigt werden, dass die Differenzwerte von rSO2 und FTOE INVOS signifikant zu den Parametern GA und h korrelieren. In der Gruppe mit erhöhtem CRP – Wert konnte

eine signifikante Korrelation zwischen den Differenzwerten von rSO2 und FTOE INVOS zu dem Infektionsparameter CRP hergestellt werden.
SCHLUSSFOLGERUNG: Mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA) konnte erstmals ein Einfluss von CRP, abhängig von seiner Höhe, auf das Oxygenierungsverhältnis (peripher minus zentral) nachgewiesen werden. Dies könnte Ausdruck eines beginnenden distributiven Schocks sein, das in weiteren Studien untersucht werden muss.

Abstract

The distributive shock/-sepsis, which can occur as a result of an infection, is a severe illness that requires early recognition and treatment. The aim of this study was to assess, if the oxygenation difference (peripheral minus cerebral) is influenced by an infection (CRP elevation) and is therefore an early diagnostic criteria for the recognition of centralisation due to shock (compensated).Furthermore, influence of demographic, haemodynamic and monitoring/laboratory parameters was analysed.

METHODS: NIRS measurements were carried out with NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) and INVOS Cerebral & Somatic Oximeter during the first 48 hours after birth. The optodes from INVOS where placed on the lateral left calf (peripheral – rSO2) and on the right fronto-parietal forehead (cerebral – rSO2). Five measurements of 20 seconds by reapplications of the optodes were carried out. For measurements with a NIRO 300 optodes were placed on the lateral left calf (peripheral TOI) and combined with venous occlusion as a quality criteria and were placed on the right site of the forehead (cerebral TOI).

The mean values for p – rSO2 resp. c – rSO2 and p – TOI resp. c – TOI and the difference from p – rSO2 minus c – rSO2 resp. p – TOI minus c – TOI were calculated for every patient. Same calculations of mean values and differences of the “fractional tissue oxygen extraction” (FTOE) were performed.

Neonates were categorized into neonates without CRP elevation and neonates with CRP elevation >10mg/dl. Comparison of groups were carried out using the Student‘s t – test. In both groups, the calculated difference values were further analysed using a linear regression, related to the infection parameter CRP, haemodynamic parameter heart rate (HF) and mean arterial pressure (MAD), monitoring/laboratory parameters oxygen saturation (SaO2), haemoglobin (Hb) and temperature (T) as well as gestational age (GA) and age at the time of measurements (h).

RESULTS: Complete data of 53 new-born could be gathered and were therefor admitted for further analysis: 45 neonates without CRP elevation and eight neonates with CRP elevation. In the group without CRP elevation, the difference values from rSO2 and FTOE INVOS correlated significantly to the parameter GA and h. In the group with CRP elevation, there was a significant correlation between the difference values from rSO2 and FTOE INVOS and the infection parameter CRP.

CONCLUSION: An influence of CRP, in relation to its level, on the oxygenation difference (peripheral minus cerebral) could be demonstrated for the first time. This might

be possible sign of early compensated distributive shock that has to be assessed in further studies.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen ii
Zusammenfassung iii
Abstract v
Inhaltsverzeichnis vii
Glossar und Abkürzungen ix
Abbildungsverzeichnis xi
Tabellenverzeichnis xiii
1 Schock bei Neugeborenen 1
1.1 Begriffserklärung Schock 1
1.2 Pathophysiologie des Schocks 2
1.3 Die Phasen des Schocks 3
1.4 Einteilung des Schocks 5
1.5 Klinische Symptome des Schocks 5
1.6 Diagnose des Schocks bei Neugeborenen 6
1.7 Der septische Schock 7
1.7.1 Einleitung und Begriffserklärung 7
1.7.2 Klinische Symptome des septischen Schocks 7
1.7.3 Diagnose der Sepsis 8
2 Periphere Oxygenierung 9
2.1 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) – Technik 9
2.1.1 Einführung in die Grundlagen 9
2.1.2 Continuous wave 12
2.1.3 Spatially resolved spectroscopy 14
2.1.4 Phase resolved spectroscopy 15
2.1.5 Time resolved spectroscopy 15
2.2 Regional cerebral oxygen saturation (rSO2) 16
2.3 Tissue oxygenation index (TOI) 16
2.4 Fractional tissue oxygen extraction (FTOE) 17
2.5 NIRS – Geräte 17
2.5.1 INVOS Cerebral & Somatic Oximeter, Covidien, USA 17
2.5.2 NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) 18
2.6 NIRS – Anwendungen in der Neonatologie 20
3 Septischer Schock und periphere Oxygenierung 21
4 Fragestellung und Hypothese 21
5 Studiendesign 22
6 Patientenkollektiv 22
7 Zerebrale und peripher-muskuläre Messung der Gewebsoxygenierung 22
7.1 Anamnestische Datenerhebung 22
7.2 Hämodynamische Parameter 23
7.3 Entzündungsparameter 23
7.4 Protokoll der Messungen. 23
7.4.1 Messaufbau 23
8 Retrospektive Auswertung der Daten 25
8.1 Qualitätskriterien periphere Muskelmessung 26
8.2 Qualitätskriterien zerebrale Messung 26
9 Statistische Analyse 26
10 Ergebnisse – Resultate 28
10.1 Allgemeine Patientendaten 28
10.2 NIRS - Messergebnisse 28
10.3 Lineare Regressionsanalyse 29

10.4 Gruppe CRP < 10 mg/l 29
10.5 Gruppe CRP > 10 mg/l 31
11 Diskussion 33
12 Literaturverzeichnis 37

Glossar und Abkürzungen

ARDS – Acquired Respiratory Distress Syndrom

BD – Blutdruck

CBV – zerebrales Blutvolumen

CtOx – Cytochrom c Oxidase, Cytochrom aa3

CWS – continuous wave spectroskopie

DIC – disseminierte intravasale Gerinnung

DO2 – Sauerstoffangebot

DPF – differential pathlength factor

EOS – early - onset sepsis

Et al. – et alii (und andere)

FOE – fractional oxygen extraction

FTOE – fractional tissue oxygen extraction

GA – Gestationsalter

GG – Geburtsgewicht

h – Alter zum Zeitpunkt der Messung

Hb – desoxygeniertes Hämoglobin

HbFluss – Hämoglobinfluss

HbO2 – oxygeniertes Hämoglobin

HbT – Gesamthämoglobin

HF – Herzfrequenz

HZV – Herzzeitvolumen

LOS – late - onset sepsis

MAD – Mittlerer arterieller Druck

MOV – Multiorganversagen

INVOS – in vivo optical spectroscopy

NIRO – near infrared oxygenator

NIRS – near infrared spectroscopy

Nm – Nanometer

O2 – Sauerstoff

PDF – pathlength factor

PRS – phase resolved spectroscopy

rSO2 – regional cerebral oxygen saturation

SaO2 – Sauerstoffsättigung

SvO2 – zerebral venöse Sauerstoffsättigung

SRS –spatially resolved spectroscopy

T – Temperatur

TRS – time resolved spectroscopy

TOI – tissue oxygenation index

VO2 – Sauerstoffverbrauch

ZVD – Zentral venöser Druck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – (a) Weltweite Todesursache von Neugeborenen (von Geburt bis 1 Monat danach). Frühreife Kindern sind jene, die vor der 32 Woche auf die Welt gekommen sind. (b) Weltweite Todesursache für Kinder unter 5 Jahren (1) 1

Abbildung 2 – Die "Schockspirale". Sie kann an verschiedenen Stellen beginnen (2)..... 2

Abbildung 3 – Der Kreislauf beginnend bei der normalen Physiologie bis hin zum tödlichen Ausgang (3). 4

Abbildung 4 – NIRS – Absorptionsspektren von oxygeniertem Hämoglobin (HbO2), desoxygeniertem Hämoglobin (Hb) und Cytochrom aa3 (CtOx)(4)..... 9

Abbildung 5 – Durchtritt von Photonen durch ein Medium, jeweils ausgehend von einem Emitter und aufgefangen von einem Detektor, A ist ohne, B mit Streuung dargestellt. 11

Abbildung 6 – Grafische Darstellung des Vergleichs: Interoptodenabstand – „pathlength“ 12

Abbildung 7 – Grafische Darstellung der „continuous wave“ – Methode 13

Abbildung 8 – Grafische Darstellung der SRS – Methode. A steht für den Emitter, B und C für die 2 verschiedenen (proximaler und distaler) Detektoren 14

Abbildung 9 – Graphische Darstellung der PRS - Methode 15

Abbildung 10 – Grafische Darstellung der TRS – Methode 16

Abbildung 11 – Foto des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter, Covidien, USA 18

Abbildung 12 – Foto des Sensors für die zerebrale Messung (rot Markiert) und diverse andere Sensoren 18

Abbildung 13 – Foto des Niro 300, Hamamatsu Photonics, Japan 19

Abbildung 14 – Grafische Darstellung der Messplatte des Niro 300 Hamamatsu Photonics, Japan. Licht wird von einem Emitter in das Gewebe gesendet und von 3 dicht beieinander liegenden Dioden aufgefangen. Der Abstand kann mit vier oder fünf Zentimeter gewählt werden (5)..... 20

Abbildung 15 – Bild des Polygraphiesystems (alpha-trace digitalMM, B.E.S.T. Medical System, Austria), dazu der IntelliVue MP 50 (Philips, Netherlands) und NIRO 300..... 24

Abbildung 16 – Anlegen der Optoden des INVOS fronto – parietal 25

Abbildung 17 – Differenz von peripherem rSO2 und zerebralem rSO2 versus Gestationsalter bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,02)..... 30

Abbildung 18 – Differenz von peripherem FTOE INVOS und zerebralem FTOE INVOS versus Gestationsalter bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,02) 30

Abbildung 19 – Differenz von peripherem rSO2 und zerebralem rSO2 versus Alter zum Zeitpunkt der Messung bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,03) 31

Abbildung 20 – Differenz von peripherem FTOE INVOS und zerebralem FTOE INVOS versus Alter zum Zeitpunkt der Messung bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,03) 31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Übersicht über die klinischen Zeichen, abhängig von der Gewebsperfusion im Rahmen des Schocks nach der Vorlage von *Lentze* (6) 6

Tabelle 2 – Übersicht über die hämodynamischen, demographische und Monitoring/Labor - Parameter..... 28

Tabelle 3 - Übersicht über die NIRS – Parameter und deren Differenzwerte..... 29

Tabelle 4 – Übersicht über R^2 in der Gruppe ohne CRP – Erhöhung..... 29

Tabelle 5 – Übersicht über R^2 in der Gruppe mit CRP – Erhöhung..... 32

1 Schock bei Neugeborenen

1.1 Begriffserklärung Schock

Der Begriff wird aus dem französischen „choc“ abgeleitet (7).

Unter Schock versteht man ein akut bis subakut einsetzendes, fortschreitendes generalisiertes Kreislaufversagen (8). Es handelt sich dabei um eine kritische Verminderung der Mikrozirkulation mit Hypoxie der verschiedenen Gewebe und metabolischen Störungen (2), der verschiedene Ursachen zugrunde liegen können. Die Folge ist eine Zelldysfunktion, die bis zum Zelltod führen kann. Die Verminderung der Mikrozirkulation kann einzelne Organe aber auch den gesamten Organismus betreffen.

Der französische Chirurg Henri Francois Le Dran hat im Jahr 1731 erstmals einen tödlich endenden Zusammenbruch der Lebensfunktion eines Verletzten beschrieben. Zwölf Jahre später verfasste er einen Aufsatz über Verletzte auf dem Schlachtfeld (*Treatise or Reflections on Gunshot Wounds*). Dies war die erste medizinische Beschreibung des Begriffs Schock (9). Die moderne Schockforschung geht auf den Vietnamkrieg zurück, indem auch erstmals der Begriff Schocklunge beschrieben wurde (10), eine sekundäre Organschädigung, die im Rahmen des Schocks entstehen kann.

Die höchste Sterblichkeitsrate wird bei Kindern in Entwicklungsländer unter 5 Jahren beobachtet. Ursachen für den Schock gibt es einige. Die Hauptursachen für Schock bei Kindern unter 5 Jahren sind: Lungenentzündung (19%), Durchfalls-Erkrankung (18%), Pneumonie bei Neu- und Frühgeborenen oder Sepsis (10%), Malaria (8%), Frühgeburten (10%) und Asphyxie zum Zeitpunkt der Geburt (8%) (11).

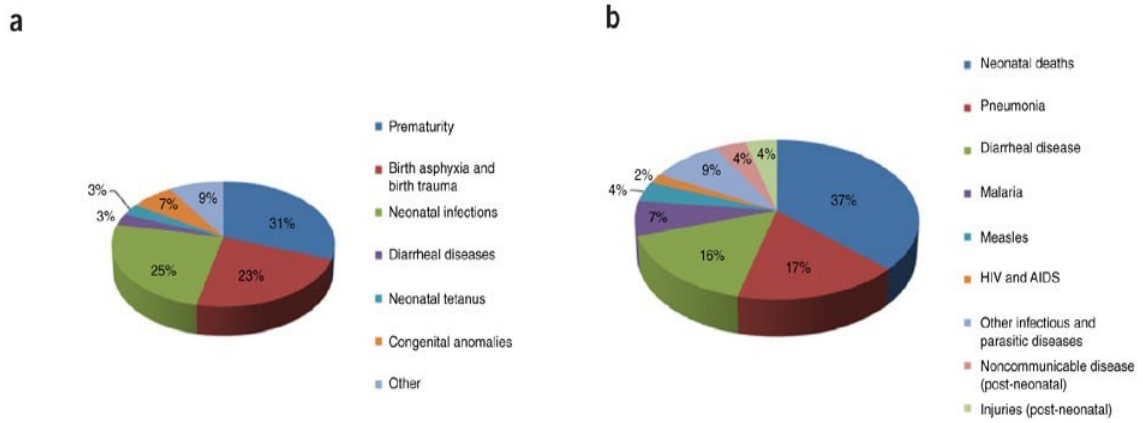


Abbildung 1 – (a) Weltweite Todesursache von Neugeborenen (von Geburt bis 1 Monat danach). Frühreife Kindern sind jene, die vor der 32 Woche auf die Welt gekommen sind. (b) Weltweite Todesursache für Kinder unter 5 Jahren (1)

1.2 Pathophysiologie des Schocks

Durch den Blutdruckabfall im Schock kommt es zur Ausschüttung von Katecholaminen. Die Folge ist eine Steigerung der Herzfrequenz (HF) und eine Engerstellung der Arteriolen und venösen Kapazitätsgefäße. Durch diesen Regulationsmechanismus kann anfangs der arterielle Blutdruck noch normal sein. Entsprechend der Verteilung von α- und β-Rezeptoren erfolgt eine Umverteilung der zirkulierenden Restblutmenge, um die Durchblutung von Herz und Gehirn zu gewährleisten. Dieser Vorgang wird als Zentralisation bezeichnet (2).

Die Zentralisation ist als wesentlicher Kompensationsvorgang eines Organismus im Schock aufzufassen (8). Während anfangs ein kompensatorischer Einstrom von interstitieller Flüssigkeit in die Strombahn besteht, kommt es mit der Zunahme der Gewebshypoxie und Ansammlung von zunehmend saurer Metaboliten (Laktat) zu transkapillären Verlusten an intravasaler Flüssigkeit und somit zur Verstärkung des Volumenmangels. Die präkapillären Gefäßabschnitte reagieren auf die Azidose empfindlicher als die postkapillären; daraus resultiert eine Atonie der präkapillären Gefäßabschnitte bei noch bestehender Konstriktion der postkapillären Abschnitte. Folge davon ist eine lokale Abschließung von Blut und die Verstärkung des Sludge-Phänomens (=Form der Mikrozirkulationsstörung mit reversibler Aggregation von Erythrozyten infolge von Strömungsverlangsamung (8)), sowie eine Ausbildung von Mikrothromben, die im Extremfall zu einer Verbrauchskoagulopathie infolge der Bildung von multiplen Mikrothromben führen kann.

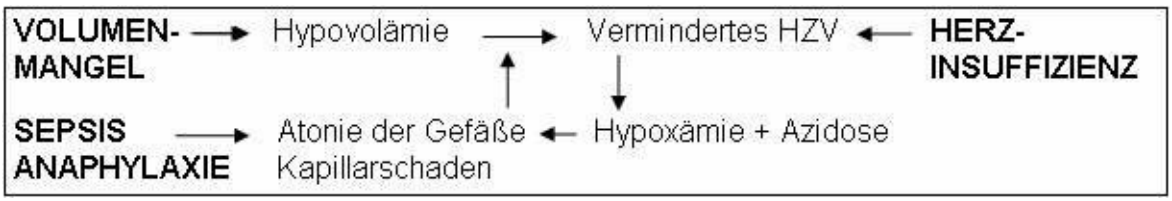


Abbildung 2 – Die "Schockspirale". Sie kann an verschiedenen Stellen beginnen (2)

Hat sich der Circulus vitiosus einmal geschlossen, schreitet das Geschehen auch unabhängig von der auslösenden Ursache kontinuierlich weiter (2).

1.3 Die Phasen des Schocks

Der Schock lässt sich in 3 Phasen einteilen. Eine Übersicht darüber findet man in Abbildung 3. In der frühen Phase des Schocks werden verschiedene kompensatorische Mechanismen aktiviert. Darum wird diese Phase auch als ***„kompensierter Schock“*** bezeichnet. Durch einen Abfall des Herz – Zeit – Volumens (HZV) kommt es Initial zu einer Stimulation des autonomen Nervensystems mit erhöhter sympathikotoner Aktivität, die eine periphere Vasokonstriktion, einen Anstieg der HF und eine gesteigerte myokardiale Kontraktion hervorruft. Ausgelöst wird das Ganze durch die Ausschüttung von Katecholaminen aus den Nebennieren. Zusätzlich wird auch das „Renin – Angiotensin – Aldosteron System“ (RAAS) aktiviert (12).
Das Besondere bei Kindern ist, dass der Gefäßtonus im Rahmen von septischen und kardiogenen Schockzuständen bei niedrigen Strömungszuständen aufrechterhalten wird (13). Dies ist der Grund, warum Kinder meist ihren Blutdruck bis in die späte Phase des Schocks aufrechterhalten können. Die in diesem Rahmen kompensatorische Vasokonstriktion ist dermaßen ausgeprägt, dass trotz der verminderten Zirkulation der systemische Blutdruck im Normalbereich bleibt. Demnach findet man die Hypotension bei Kindern eher im späteren Stadium des Schocks, was eine Diagnose schwierig gestaltet. Daraus ergibt sich nun eine Umverteilung des Blutvolumens mit präferenzieller Versorgung der lebenswichtigen Organe. Das heißt, dass die Durchblutung von Darm, Niere, Muskel und Haut zugunsten der Durchblutung von Herz und Hirn gedrosselt wird (12). Folge davon sind kalt-marmorierte Extremitäten und eine verlängerte Rekapillarisierungszeit. Die bereits erwähnte Katecholaminfreisetzung führt zu einem Anstieg der HF. Bleibt der Schock in dieser Phase unbehandelt, kommt es zu einem Versagen der kompensatorischen Mechanismen. Das Ausbleiben der Normalisierung/Behandlung der peripheren Pulse, Hauttemperatur und Rekapillarisierung beeinflusst die Sterblichkeit maßgeblich (14).

Bei Neugeborenen hängt die Erhöhung der Auswurfleistung des Herzens von der HF ab. Die Fähigkeit, die Kontraktilität des Herzens zu erhöhen, ist eingeschränkt. Im Unterschied zum Erwachsenen, kann das „junge“ Myokard aufgrund seiner insuffizienten Muskelmasse und Steifheit schlechter kontrahieren (15). Neugeborene sind deshalb sehr abhängig vom intravaskulären Volumen, der sogenannten Vorlast. Die Nachlast wurde ebenfalls bereits im Rahmen der Aufrechterhaltung des Blutdrucks und des systemischen Gefäßwiderstands

erhöht. Dies erklärt die entscheidende Rolle des intravaskulären Volumens bei der Behandlung des Schockzustandes (16).

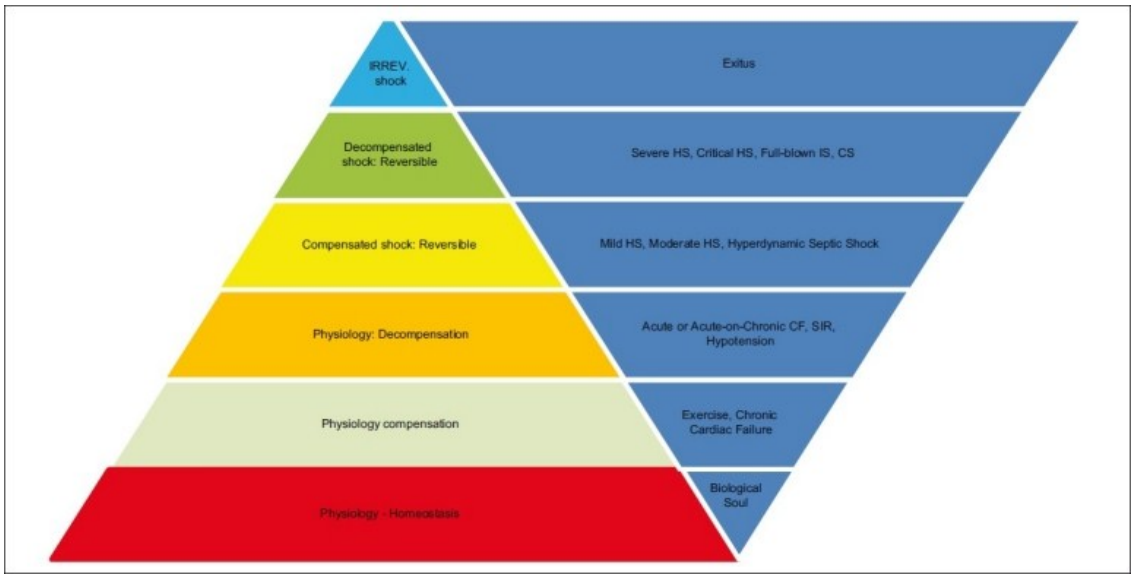


Abbildung 3 – Der Kreislauf beginnend bei der normalen Physiologie bis hin zum tödlichen Ausgang (3).

Wenn die kompensatorischen Mechanismen nicht mehr in der Lage sind, den erhöhten metabolischen Bedarf des Gewebes zu decken, entwickelt sich der „***dekompensierte Schock“*** mit Hypotension. Nun kommt es zu einer Hypoxie des Gewebes, die wiederum zu einem anaeroben Metabolismus führt. Die Folge ist eine metabolische Azidose (Laktatazidose), die ihrerseits die Ventilation stimuliert.
Eine länger bestehende schwere Azidose führt zu irreversiblen Organschäden mit Beeinträchtigung des Zellmetabolismus und Unterbrechung der Zellmembranfunktion. Es entsteht ein intrazelluläres Ödem bis hin zum Zelltod (12). Die Vasokonstriktion versagt. Dies führt zu einer Endorganhypoperfusion, Organdysfunktion und schließlich zu einem Multiorganversagen (MOV). Beginnt der Blutdruck einmal zu fallen und wird die Gewebsdurchblutung nicht gesteigert, beginnt unweigerlich der ***„irreversible Schock“***. Diese Phase ist, wie der Name schon sagt, der Punkt, an dem es kein Zurück mehr gibt. In dieser Phase ist die Sterblichkeit sehr hoch, ungeachtet jeglicher noch gesetzten Behandlungsintervention.

1.4 Einteilung des Schocks

Die klassische Einteilung des Schocks geht auf Hickshaw und Cox zurück und wird in 4 Kategorien unterteilt (kardiogener, obstruktiver, distributiver und hypovolämer Schock) (17).

Die derzeitige Einteilung des Schocks wird, nach neueren Kriterien, in fünf Typen unterteilt. Diese sind: 1.) Hypovoläm 2.) Distributiv 3.) Kardiogen 4.) Obstruktiv und 5.) Dissoziativ.

Von besonderer Bedeutung für diese Studie ist der distributive Schock. Dabei kommt es zu einer Verteilungsstörung des zirkulierenden Blutvolumens (Maldistribution des regionalen Blutflusses) mit Zunahme des venösen Poolings (6). Es handelt sich also um ein peripheres Kreislaufversagen (erniedrigter peripherer Widerstand) (12) mit Veränderungen von hämodynamischen Parametern und Oxygenierung.

Ursache dafür können zum Beispiel eine endo – toxin – vermittelte Vasoparalyse (Septikämien mit gramnegativen Bakterien, SIRS, Sepsis) sein (12).

1.5 Klinische Symptome des Schocks

Im frühen Schockgeschehen besteht bei den meisten Schockarten eine periphere Vasokonstriktion mit kühlen Extremitäten und verzögerter Kapillarfüllungszeit, Tachykardie und Hypotension. Beim distributiven Schock sind, trotz allgemeiner Hypotension, die Extremitäten am Anfang meist noch warm. Mit zunehmendem Schockgeschehen kommt es zur Hyperventilation (man spricht hier von einer sogenannten kompensierten metabolischen Azidose), Oligurie und Unruhe oder Apathie (Bewusstseinseintrübung). Beim fortgeschrittenen Schock ist der Patient blass, kalt-schweißig, stuporös, oligo – bis anurisch, die Extremitäten sind kalt-livide, Puls und Atmung sind hochfrequent mit reduziertem Blutdruck und dekompensierter metabolischer Azidose (12). Eine Übersicht über die Symptome, abhängig vom Perfusionszustand, zeigt Tabelle 1.

Organ/System	Leicht verminderter Perfusionszustand	Mäßig verminderter Perfusionszustand	Schwer verminderter Perfusionszustand
Herz – Kreislauf	Herzfrequenz ↑	Herzfrequenz ↑↑, periphere Pulse ↓	Herzfrequenz ↑↑, periphere Pulse fehlend, RR ↓
Haut	Rekapillarisierungszeit ↑ (normal 1-3 Sek.)	Kalte Extremitäten	Kalte, blau verfärbte Extremitäten
Nieren	Rückgang der Diurese, Konzentration des Urins ↑	Oligourie	Oligourie/Anurie
Atmung	-	Atemminutenvolumen ↑ (Hyperpnoe)	Atemminutenvolumen ↑↑
ZNS	-	Unruhe - Apathiesyndrom	Unruhe – Apathiesyndrom ↑↑, Stupor, Koma, Krämpfe
Magen – Darm – Trakt	-	Motilität ↓	Ileus
Stoffwechsel	-	Kompensierte metabolische Azidose, Laktat ↑	Unkompensierte metabolische Azidose, Laktat ↑↑

Tabelle 1 – Übersicht über die klinischen Zeichen, abhängig von der Gewebsperfusion im Rahmen des Schocks nach der Vorlage von *Lentze* (6)

1.6 Diagnose des Schocks bei Neugeborenen

Einer der Gründe für die hohe Morbidität und Mortalität des Schocks ist das mangelhafte oder fehlende Erkennen der Frühstadien. Die meisten Ärzte haben keine Mühe, einen Schock bei einem grau-blassen hypotonen und tachypnoischen Kind mit fehlenden peripheren Pulsen und kalter Peripherie zu diagnostizieren. Leider entspricht dies aber oft bereits einem dekompensierten Schockzustand, bei dem trotz aller Maßnahmen ein letaler Ausgang meist vorprogrammiert ist. Aus diesem Grund sind Früherkennung und unmittelbare Einleitung von Gegenmaßnahmen entscheidend. Dies bedeutet ein Dauerhaftes „Auf- der-Hut-Sein“ (high index of suspicion) und die Kenntnis der Zustände, die oft mit Schock assoziiert sind (6). Eine Übersicht darüber wird in Tabelle 1 veranschaulicht.

Die Diagnose des Schocks bei Neugeborenen basiert auf einer verlängerten Rekapillarisierungszeit, reduzierten peripheren Pulsen, kühler Haut, Lethargie, Oligourie,

erhöhte Laktat-Konzentration und einem Fortschreiten der Azidose. Direkte Messungen des systemischen Blutflusses müssen unter der Beachtung des häufig auftretenden Shunts bei Neugeborenen durchgeführt werden. Der linksventrikuläre Auswurf gleicht zum Beispiel den pulmonalen Blutfluss aus, wenn der Ductus arteriosus noch offen ist. Einerseits kann der pulmonale Blutfluss als Richtwert für den totalen systemischen Blutfluss hergenommen werden, andererseits kann auch ein festgelegter Fluss in der Vena cava inferior brauchbare Informationen über die systemische Perfusion geben (18). Messungen, die den Ausgleich zwischen Angebot und Nachfrage von Sauerstoff einbeziehen, also die Serum-Laktat-Konzentration sowie die Verminderung des intrazellulären pH-Werts (Magen-Tonometer), sind derzeit noch Gegenstand von Untersuchungen bei Neugeborenen (19).
Ist der Schockzustand klinisch erkannt, geht es darum, die Form des Schocks zu ermitteln, was zumeist durch die Kenntnis des Grundleidens ermöglicht wird.

1.7 Der septische Schock

1.7.1 Einleitung und Begriffserklärung

Der septische Schock ist eine schwerwiegende Komplikation der Sepsis. Dabei handelt es sich um eine komplexe inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion (20).
Bei Neugeborenen wird die Sepsis nach ihrem Manifestationszeitpunkt eingeteilt, wonach es zwei Verlaufsformen gibt. Beginnend innerhalb der ersten Lebenstage, und somit frühzeitig einsetzend, spricht man von der Early-onset Sepsis (EOS). Ein genauer Zeitpunkt lässt sich dafür in der Literatur nicht festmachen (21). Damit ist auch die Abgrenzung zur Late-onset Sepsis (LOS), der zweiten Verlaufsform, nicht einheitlich.
Das Fortschreiten der Sepsis zum septischen Schock kann beim Neugeborenen bei unzureichender und zu später Therapie häufig und sehr schnell erfolgen (22).

1.7.2 Klinische Symptome des septischen Schocks

Bei Kindern und Neugeborenen wird der septische Schock beim Vorhandensein von Tachykardie, schwachen peripheren Pulsen, einem veränderten Wachzustand, kühlen bzw. marmorierten Extremitäten, einer Rekapillarisierungzeit > 2 Sekunden und einer verminderten Harnausscheidung diagnostiziert. Im Gegensatz zum Erwachsenen, wo sich die Hypotonie früh einstellt, entwickelt sie sich bei Kindern und Neugeborenen erst spät im dekompensierten Stadium des septischen Schocks (23).

Es handelt sich also um eine schwere Komplikation der Sepsis mit spätem Blutdruckabfall und Mangelversorgung sämtlicher Organe (vor allem Sauerstoffmangel) (24).

1.7.3 Diagnose der Sepsis

Derzeit gibt es keine sichere und schnelle Methode, um eine Sepsis früh zu diagnostizieren (25). Folge davon ist, dass fast alle Kinder bis zum Eintreffen der Blutkulturen mit Antibiotika antherapiert werden (26). Diagnostisch verwendet werden Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, I/T – Quotient, CRP), Blutkulturen (27) und Abstriche (28), PCR – Analysen (25) bis hin zu Diagnostiken in klinischen Studien (TNF – Rezeptoren) (25).

1.7.3.1 Entzündungsmarker „CRP“

Beim CRP-Wert handelt es sich um einen unspezifischen Entzündungsmarker, der als Routineparameter schnell verfügbar ist und bei der Diagnostik der Sepsis eine weit verbreitete Anwendung findet. Sein Stellenwert in der Diagnostik der Neugeborenensepsis ist aber umstritten (26). Als Richtwert werden, unabhängig vom postpartalen Alter, fast immer 10 mg/l angeführt (21, 29). Zu beachten ist, dass der CRP-Wert bei Neugeborenen innerhalb der ersten 48 Stunden physiologisch dynamische Veränderungen aufweist (21). Wegen nicht vorhandener Referenzwerte gibt es bei der Sensitivität und der Spezifität eine große Streuung (47 – 100% bzw. 6 – 97%) (30). Weiters ist zu beachten, dass es erst 12 bis 24 Stunden postinfektiös zu einem Anstieg des CRP-Werts kommt (26).

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Diagnose des Schocks, v.a. des septischen Schocks, wegen Mangel an sensitiven und spezifischen klinischen Kriterien sehr schwierig ist. Sie stützt sich derzeit grundlegend auf die arterielle Hypotension. Diese ist aber als Indikator für die Entdeckung einer organischen Minderperfusion ungeeignet. Dies zeigt die Notwendigkeit neuer kardio-zirkulatorischer und mikro-zirkulatorischer diagnostischer Möglichkeiten. Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) wird zunehmend in der Diagnostik der peripheren und zerebralen Gewebshämodynamik und Oxygenierung bei instabilen Neugeborenen eingesetzt und könnte somit eine neue diagnostische Möglichkeit darstellen (31).

2 Periphere Oxygenierung

2.1 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) – Technik

2.1.1 Einführung in die Grundlagen

1977 berichtet Jöbsis erstmals von der Möglichkeit der nicht-invasiven, in-vivo Messung der Sauerstoffsättigung in unterschiedlichen menschlichen Geweben mit Hilfe der Nahinfrarot-Spektroskopie (32). Eine erstmalige Anwendung von NIRS zur Messung von Hämodynamik und zerebraler Oxygenierung bei Neugeborenen erfolgte durch Brazy et al. (33) 1985. Sichtbares Licht (400 – 700nm), dessen Eigenschaften eine hohe Absorption und eine geringe Eindringtiefe von wenigen Millimetern im Gewebe aufweist, ist dem Licht aus dem Nahinfrarotbereich (700 – 1000nm) dahingehend unterlegen (34). Dieses kann Gewebe wie Haut, subkutanes Fettgewebe oder auch den Schädel sehr leicht durchdringen.

Wasser schwächt das Licht durch Absorption bei einer Wellenlänge über 900nm sehr stark ab, daher bleibt ein Fenster von 700nm bis 900nm (35) für die Anwendung (siehe Abbildung 4).

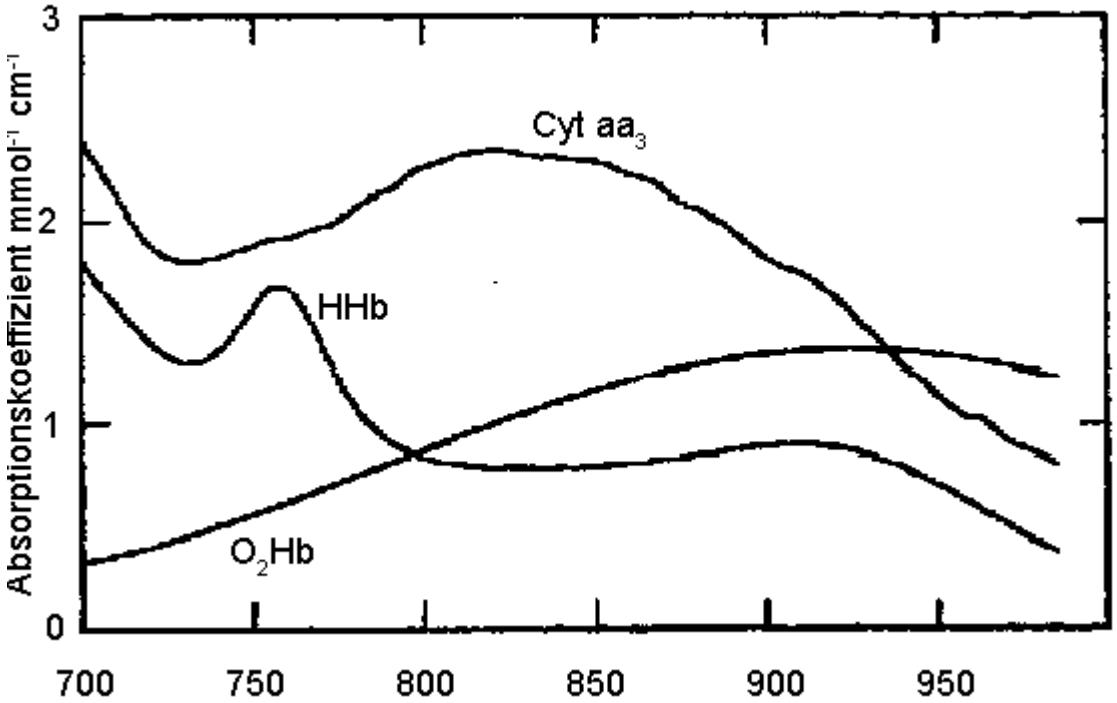


Abbildung 4 – NIRS – Absorptionsspektren von oxygeniertem Hämoglobin (HbO2), desoxygeniertem Hämoglobin (Hb) und Cytochrom aa3 (CtOx)(4).

NIRS macht sich die Absorption von Licht in biologischem Gewebe durch sogenannte Chromophoren (Farbträger) zunutze. Dies sind Hämoglobin (Hb), Myoglobin (Mb) und Cytochrom aa3 (Cytochrom c Oxydase, CtOx). Je nach Oxygenierungszustand wird eine dementsprechende Menge an Licht absorbiert. Die größte Absorption wird durch Hb verursacht, die anderen Farbträger spielen eine untergeordnete Rolle (35). Die Lichtabschwächung für CtOx beträgt nur circa 2-5 Prozent. Die für Mb liegt bei circa 10 Prozent. Zusätzlich überlappen sich die Absorptionsspektren von Hb und Mb, was eine Unterscheidung dieser 2 Chromophoren mittels NIRS nicht möglich macht. Fraglich ist auch, ob eine Änderung von CtOx mittels NIRS aufgrund des geringen Anteils bei der Absorption überhaupt messbar ist (36).
Die Änderung von Lichtintensität kann durch das Beer-Lambert-Gesetzt beschrieben werden und bildet dadurch die mathematische und physikalische Grundlage von NIRS. Es besagt folgendes:

$$A = \log (l_0/l) = \varepsilon * c * d$$

A steht für die Absorption des Lichts, l_0 für die Intensität zu Beginn, l für die durchgelassene Intensität, ε ist der Extinktionskoeffizient, c steht für die Konzentration des Chromophoren und d für den Abstand zwischen Emitter und Detektor. In der praktischen Anwendung bei biologischen Geweben ergeben sich aber mehrere Probleme. Licht wird nicht nur wie oben erwähnt durch Absorption sondern auch durch Streuung beeinflusst, die beim Durchtritt durch verschiedene Gewebetypen entsteht (siehe Abbildung 5) (37). Lichtphotonen verlieren innerhalb von wenigen Millimetern im biologischen Gewebe die gerade Richtung (38). Um diesen verlängerten Weg auszudrücken, wurde der „differential pathlength factor“ (DPF) eingeführt, welcher mit dem Abstand zwischen Emitter und Detektor multipliziert wird. Das Beer-Lambert-Gesetzt muss umgewandelt werden. Ist der DPF bekannt, kann man damit die Änderung der Chromophorenkonzentration in µmol/l Gewebe ausdrücken. Für das Gehirn oder Muskelgewebe zum Beispiel kennt man den DPF, wobei natürlich individuelle Unterschiede beachtet werden müssen (39). Abhängig von Wellenlänge und Zusammensetzung des Gewebes, kann es zu Änderungen des PDF kommen, dies ist aber während der kurzen Zeit der Messung mittels NIRS nicht zu erwarten (37). Durch die Streuung wird der Weg zwischen Emitter und Detektor länger, wodurch eine lineare Verbindung zwischen den beiden nicht mehr möglich ist. Dadurch ist

die definitive optische Weglänge der Photonen (DPF) um einiges länger als der Interoptodenabstand (= linearer Weg oder interoptode spacing, siehe Abbildung 6).

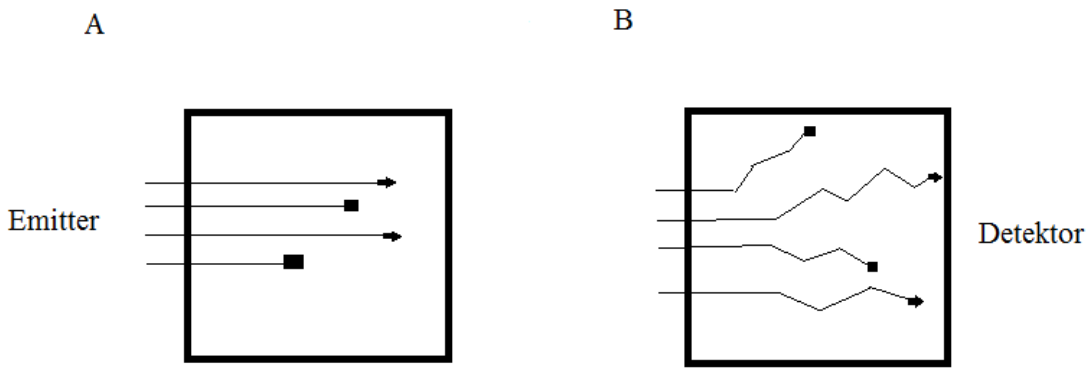


Abbildung 5 – Durchtritt von Photonen durch ein Medium, jeweils ausgehend von einem Emitter und aufgefangen von einem Detektor, A ist ohne, B mit Streuung dargestellt.

Beträgt dieser Abstand mehr als 2,5cm, kann der PDF aber als konstant angenommen werden (40). Nimmt man jetzt an, dass sich innerhalb einer Messung die Gewebezusammensetzung nicht ändert, die Streuung also ebenfalls konstant bleibt (37), ist eine Veränderung in der Abschwächung auf eine Änderung der Absorption der Chromophoren zurückzuführen (34).

Um dies zu berücksichtigen muss die Formel wie folgt aussehen:

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

Hier steht A für die Absorption des Lichts, bei α handelt es sich um den spezifischen Absorptionskoeffizienten der Chromophoren einer bestimmten Wellenlänge, B repräsentiert den DPF, d den Abstand der Optoden, C die Gewebekonzentration der Chromophoren und G repräsentiert einen additiven Wert, der den Lichtverlust durch Streuung angibt. Anzumerken ist, dass es bei verschiedenen Patienten bzw. Versuchsobjekten immer zu Abweichungen des DPF-Werten kommen kann (41). Der Weg der Lichtteilchen beschreibt eine konkave Krümmung, dessen Eindringen in die Tiefe vom

Abstand der Optoden (entspricht d) zueinander abhängig ist, und entspricht ungefähr der Hälfte von d (35). Je größer d ist, desto tiefere Gewebeanteile werden gemessen und desto weniger Anteil haben oberflächliche Gewebsschichten, wie zum Beispiel die Haut (42).

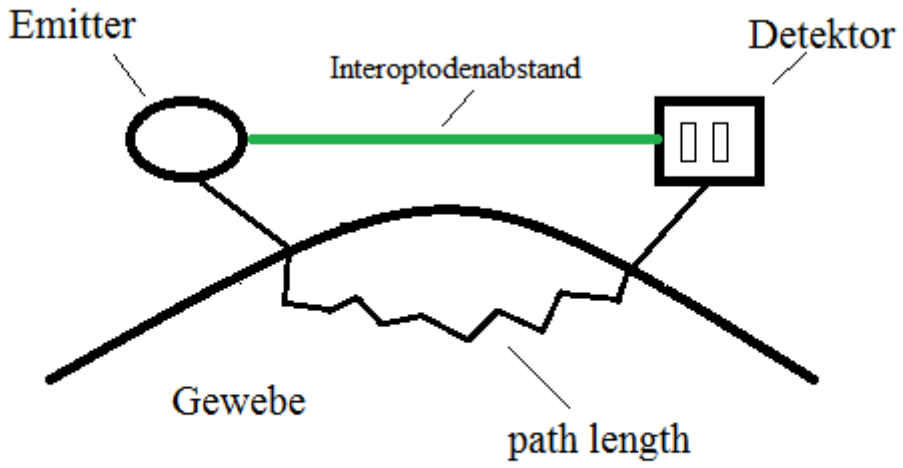


Abbildung 6 – Grafische Darstellung des Vergleichs: Interoptodenabstand – „pathlength“

Auch heute noch stellt die Bestimmung des „pathlength“ eines der Hauptprobleme der Anwendung von NIRS dar (43). Die Anzahl der Wellenlängen muss größer oder zumindest gleich der zu untersuchenden Substanzen gewählt werden (44), wobei die Absorption von Hb und HbO2 bei einer Wellenlänge von 800nm identisch ist („isobestische Wellenlänge“) (45). Demnach werden bei der Anwendung mit NIRS Wellenlängen verwendet, bei der die Chromophoren Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom aa3 größtmöglich absorbiert werden (39).

2.1.2 Continuous wave

Die Technik der „Continuous wave spectroscopy“ (CWS) wird derzeit bei NIRS-Anwendungen am häufigsten verwendet. Dabei handelt es sich, wie der Name schon sagt, um ein mit kontinuierlicher Intensität ausgesendetes Licht mit unterschiedlicher Wellenlänge, ausgehend von einer Lichtquelle (siehe Abbildung 7). Die Photonen werden während des Durchtritts durch das Gewebe in unterschiedlichem Ausmaß absorbiert und

gestreut, um anschließend wieder von einer speziellen Photonendiode aufgefangen zu werden.

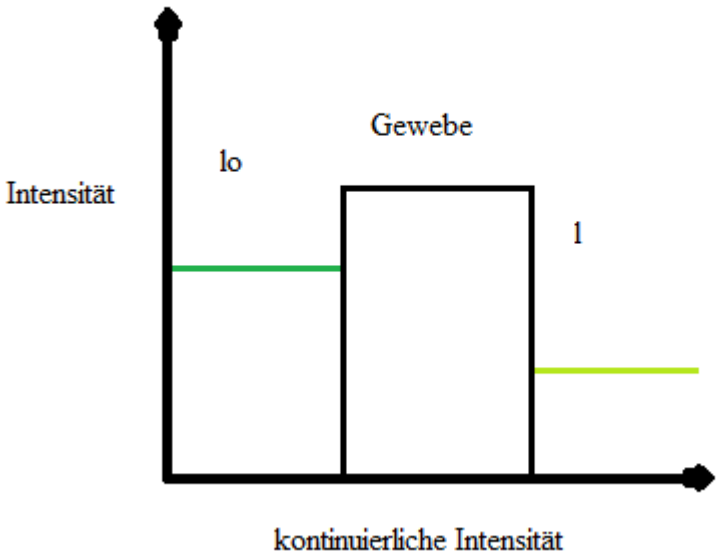


Abbildung 7 – Grafische Darstellung der „continuous wave“ – Methode

Durch die Abschwächung der Lichtintensität auf der jeweiligen Wellenlänge kann die Konzentrationsänderung der Chromophoren berechnet werden. Zu beachten ist, dass nur absolute Konzentrationsänderungen, verursacht durch hämodynamische bzw. biochemische Veränderungen, gemessen werden können. Grund dafür ist, dass die genaue Weglänge der Photonen unbekannt ist (39). Dies ist einer der Nachteil dieser Messmethode, da die Veränderungen zum Zeitpunkt der Messung auftreten müssen und die Methode deshalb sehr anfällig für Bewegungsartefakte ist (39, 46). Einfach ausgedrückt werden bei dieser Technik Änderungen der Lichtintensität gemessen (47). Einen Vorteil, den diese Geräte aufweisen, ist die Tatsache, dass sie preislich im Vergleich günstiger und ihre geringe Größe eine praktikable Anwendung im klinischen Bereich erlauben (47, 48).

2.1.3 Spatially resolved spectroscopy

Die „spatially resolved spectroscopy“ (SRS) erlaubt die Einschätzung der mittleren Gewebssättigung. Hier wird die Intensität des Lichts von mehreren Detektoren, die in unterschiedlichen Abständen zu der Quelle des Lichts aufgestellt sind, aufgefangen (siehe Abbildung 8). Deshalb wird diese Methode auch „multi-distance spectroscopy“ genannt.

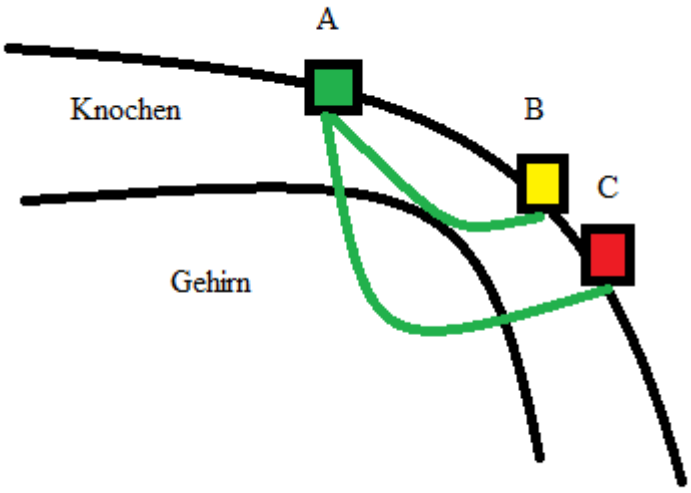


Abbildung 8 – Grafische Darstellung der SRS – Methode. A steht für den Emitter, B und C für die 2 verschiedenen (proximaler und distaler) Detektoren

Wenn man nun verschiedene Wellenlängen und Abstände kombiniert, ist es möglich, die relative Konzentration von Hb und HbO2 und somit die regionale Gewebssättigung, auch „Tissue oxygen index“ (TOI) (49) genannt, zu berechnen (37).

Dabei wird folgende Formel verwendet:

$$HbO2 / (HbO2+Hb)$$

Wobei HbO2 für das oxygenierte Hämoglobin (HbO2) steht. Aufgrund der besonderen Anordnung der Detektoren lassen sich zum Beispiel Haut und Fettgewebe, also oberflächliche Gewebsschichten, bei der Messung reduzieren. Das heißt, die Lichtabschwächung wird vorwiegend nur von zerebralem Gewebe verursacht (47). Für unsere Studie wird ein Gerät gewählt, welches mit dieser Technik arbeitet.

2.1.4 Phase resolved spectroscopy

Auch als „frequenzy domain spectroscopy“ oder „intensity modulated spectroscopy“ bezeichnet, ist die PRS in der Lage, eine Phasenverschiebung und die Veränderung der Amplitude des Lichts zu messen, wenn Licht der gleichen Frequenz verwendet wird (siehe Abbildung 9) (47). Dadurch ist es möglich, die absolute Konzentration von HbO2, Hb, Gesamthämoglobin (HbT) und dem zerebralen Blutvolumen (CBV) zu berechnen.

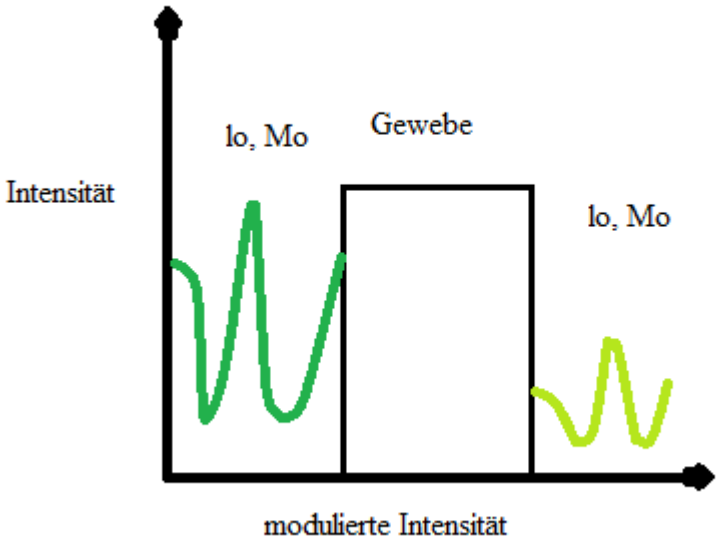


Abbildung 9 – Graphische Darstellung der PRS - Methode

Nachteil dieser Messmethode ist die falsche Annahme, dass es sich um ein homogenes Gewebe handelt, was die Genauigkeit der Messung beeinflusst (39).

2.1.5 Time resolved spectroscopy

Bei der „time resolved spectroscopy“ (TRS), auch „time domain spectroscopy“ genannt, wird jene Zeit gemessen, die ein Lichtimplus von genau einer Picosekunde braucht, um ein Gewebe zu durchdringen (siehe Abbildung 10) (39). Dadurch ist es möglich, die genaue Weglänge der Photonen zu bestimmen (Tiefe des Eindringens, Absorption und Streuungskoeffizient), was eine Berechnung der absoluten Chromophorenkonzentration ermöglicht (47).

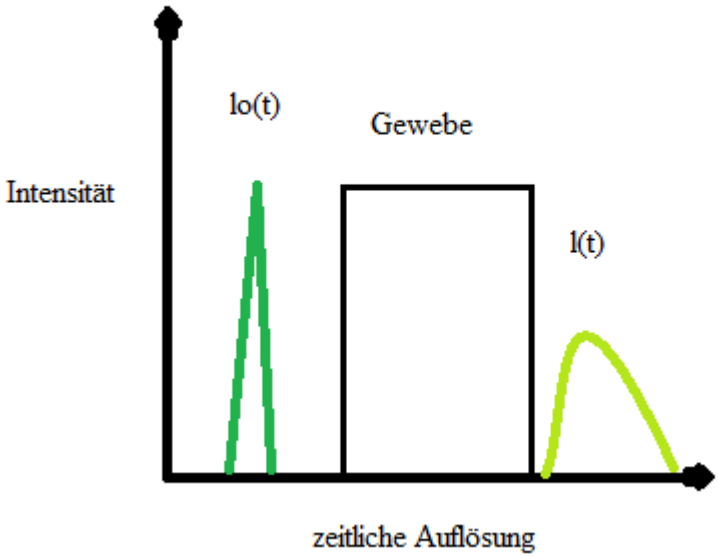


Abbildung 10 – Grafische Darstellung der TRS – Methode

Nachteil sind hier aber die im Vergleich viel größeren Kosten und die Größe der Geräte, die eine klinische Anwendung schwierig gestalten (39).

2.2 Regional cerebral oxygen saturation (rSO2)

Hierbei handelt es sich um die regionale Gewebssättigung (50), wie sie vom INVOS Cerebral & Somatic Oximeter gemessen wird. Sie wird mit Hilfe der SRS –Methode erhoben und berechnet (43). Dabei werden absolute Werte für rSO2 bestimmt. Die Berechnung erfolgt, indem die Streuung an der ersten Optode von jener der zweiten Optode abgezogen wird. Der Optodenabstand wird mit 4 cm gewählt (50).

2.3 Tissue oxygenation index (TOI)

Bei TOI handelt es sich ebenfalls um eine regionale Gewebssättigung, die Mithilfe des NIRO 300 (Hamamatsu, Japan) gemessen wird (43, 50). TOI ist mit rSO2 vergleichbar und beide Messwerte sind weniger anfällig für Bewegungsartefakte als zum Beispiel die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration (50). Der Unterschied zwischen rSO2 und TOI liegt in der Messmethode, mit der die Absorption des Lichts gemessen wird. Bei TOI werden 3 verschiedene, nahe nebeneinander liegende Punkte mit Hilfe der Diffusionsgleichung bestimmt.

2.4 Fractional tissue oxygen extraction (FTOE)

Hierbei handelt es sich um ein Maß für die Extraktion von Sauerstoff aus dem arteriellen Blut. Die Formel hierfür lautet:

FTOE = (Sauerstoffsättigung (SaO2) – X) / SaO2

Für X können die Werte der Variablen peripherer TOI (p – TOI) bzw. zerebraler TOI (c – TOI) und peripherer rSO2 (p – rSO2) bzw. zerebraler rSO2 (c – rSO2) verwendet werden. Der normale Wert für die Extraktion beträgt zirka 20 bis 30 Prozent. Erhöht kann der Wert durch 2 Faktoren werden – einerseits eine Verringerung der Sauerstoffaufnahme, andererseits durch einen erhöhten Verbrauch im Gewebe selbst. Die Folge ist ein Anstieg der Extraktion von Sauerstoff.

2.5 NIRS – Geräte

2.5.1 INVOS Cerebral & Somatic Oximeter, Covidien, USA

Mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter, bei dem es sich um ein Nahinfrarotgerät handelt, wurde mithilfe der SRS-Technik die rSO2 zerebral und peripher gemessen (siehe Abbildung 11**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) (51). Bei der Anwendung stehen 2 Kanäle zur Verfügung, die ihn für die Messung an Neugeborenen aber auch Erwachsenen geeignet macht. Im Gegensatz zum NIRO 300 werden nur 2 Wellenlängen (730 und 810 nm) verwendet (52). Die Lichtquelle wird von einer LED – Diode in den oben angegeben Wellenlängen ausgesandt, im Gewebe teilweise gestreut oder absorbiert, um anschließend von einer 4 cm entfernten Optode wieder aufgefangen zu werden. In der Anwendung werden die 2 Optoden auf einer selbsthaftenden Messplatte befestigt und anschließend auf der Haut fixiert (siehe Abbildung 12) (53). Vor jeder Messung führt das Gerät eine Kalibrierung durch und überprüft die Qualität des Signals.

Abbildung 11 – Foto des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter, Covidien, USA

Bei der Messung werden sowohl oberflächliche als auch tiefere Gewebsschichten miterfasst. Durch die Subtraktion der Werte (HbO2 und HbT) lässt sich ein Mittelwert für die Sättigung des Sauerstoffs in den jeweiligen Messregionen ableiten.

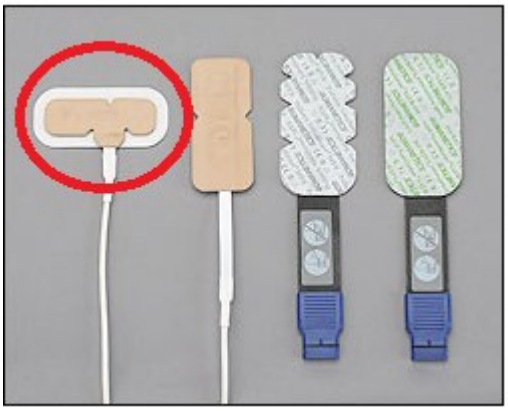


Abbildung 12 – Foto des Sensors für die zerebrale Messung (rot Markiert) und diverse andere Sensoren

Vorteil dabei ist, dass sich der Anteil des nicht erwünschten Gewebes (Haut und Knochen) verringern lässt (53). rSO2 wird in Prozent ausgedrückt.

2.5.2 NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan)

Der NIRO 300 aus Japan wurde ebenfalls für die zerebrale und periphere Messung des TOI verwendet (siehe Abbildung 13). Auch dieses Gerät verwendet bei der Messung das Prinzip der SRS. Der entscheidende Unterschied zum INVOS Cerebral & Somatic

Oximeter ist, die Verwendung von vier Wellenlängen des Nahinfrarotspektrums (775, 825, 850 und 904 nm) (53). Das ausgesandte Licht wird von drei eng zusammen liegenden Dioden (Multi-Channel-Detektor) aufgefangen und dadurch der TOI bestimmt.

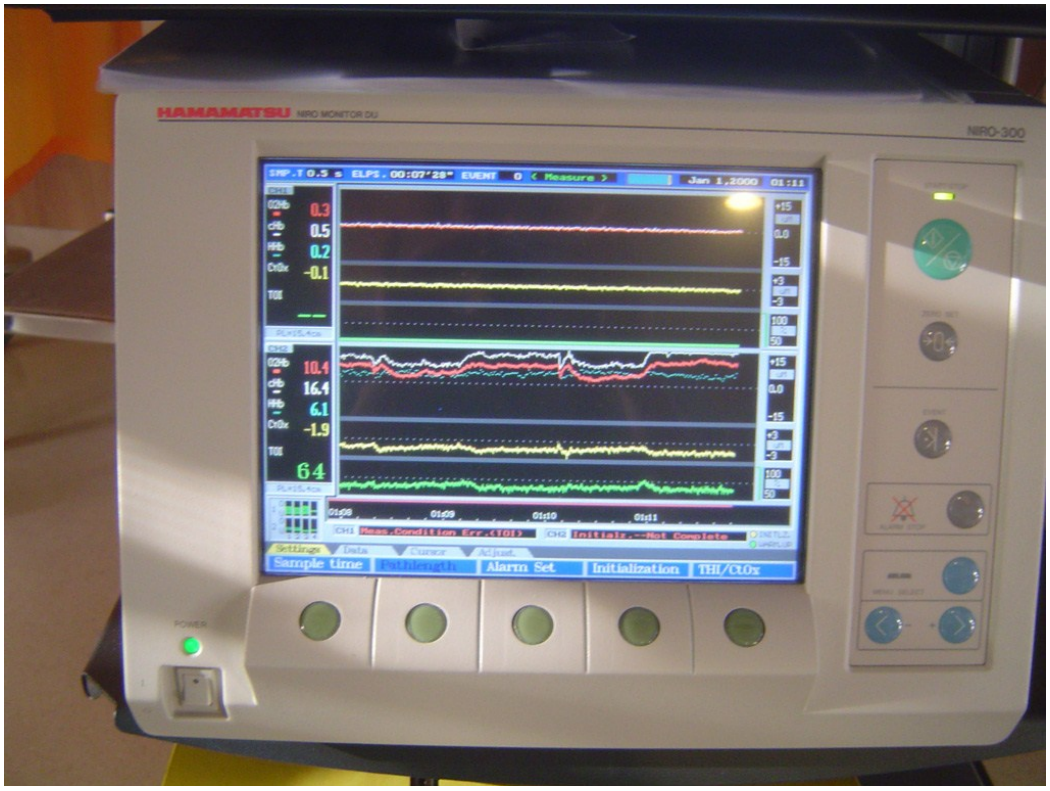


Abbildung 13 – Foto des Niro 300, Hamamatsu Photonics, Japan

Die mittlere Diode misst zusätzlich die Konzentrationsänderungen von CtOx und Hb. Die vorhandenen 2 Messeinheiten (52) ermöglichen die gleichzeitige Messung von zum Beispiel Muskel und Gehirn (siehe Abbildung 14). Während TOI mithilfe der SRS-Methode berechnet wird (ebenfalls in Prozent ausgedrückt), werden HbO2, HbT, CtOx und Hb (in µmol/l) von der modifizierten Beer-Lambert-Gleichung errechnet (Kapitel 2.1.1.) (54). Die Berechnung von TOI erfolgt dabei unabhängig vom DPF (53). Auch dieses Gerät kalibriert sich vor jeder Messung selbst. Anschließend wird die Messplatte mit den integrierten Optoden auf der Haut des Patienten angebracht.

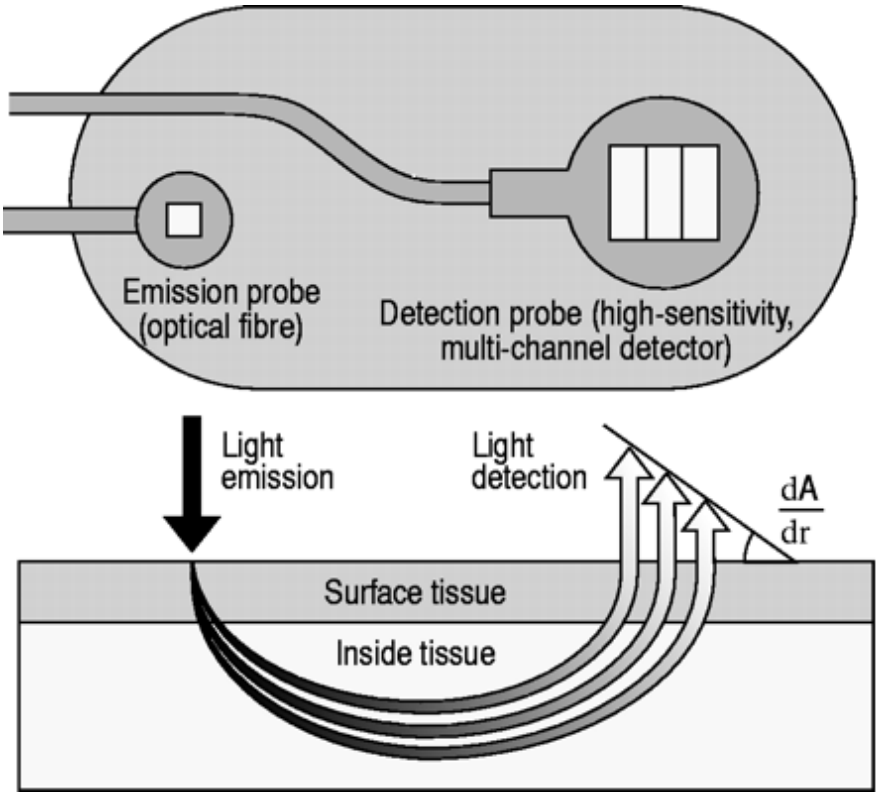


Abbildung 14 – Grafische Darstellung der Messplatte des Niro 300 Hamamatsu Photonics, Japan. Licht wird von einem Emitter in das Gewebe gesendet und von 3 dicht beieinander liegenden Dioden aufgefangen. Der Abstand kann mit vier oder fünf Zentimeter gewählt werden (5).

2.6 NIRS – Anwendungen in der Neonatologie

Derzeit gibt es, wie bereits beschrieben, eine Vielzahl an Geräten, die mit den unterschiedlichen NIRS-Techniken arbeiten. Grund dieser Vielfalt sind die speziellen Anwendungen und Anforderungen bei ihrem Einsatz. Im Rahmen der Anwendung im Bereich der Neonatologie werden an die verwendete Technik spezielle Anforderungen gestellt. Ein Beispiel dafür sind weiche und flexible Sonden zur Schonung der empfindlichen Haut der Neugeborenen sowie ein robuster Aufbau der Materialien, die verwendet werden (47).

Der erste Einsatz der NIRS-Technik in der Neonatologie fand bereits bei der Messung der zerebralen Oxygenierung kranker Neugeborgen durch Brazy et al. im Jahr 1985 statt (55). In den darauffolgenden Jahren beschäftigten sich diverse Forschungsgruppen (4, 47) mit diesem Thema, um mehr über die O2-Versorgung des Gehirns zu erfahren. Dies brachte große Erkenntnisse über die Entwicklung und Funktion. Auch bei Erwachsenen findet die NIRS-Technik bei der Überwachung der zerebralen Oxygenierung ihre Anwendung. Die Forschung am Gehirn ist ein Beispiel dafür (45).

In den letzten Jahren haben sich diverse Forschungsgruppen mit dem Zusammenhang von hämodynamischen Veränderungen und NIRS auseinandergesetzt. Diese Studien haben gezeigt, dass die periphere Gewebssättigung im Zusammenhang mit Veränderungen an hämodynamischen Parametern steht (56–61). Untersuchungen von Grossauer et al. (62) an Neugeborenen legten nahe, dass vergleichende Beurteilungen von simultan gemessenen peripheren und zerebralen Gewebssättigungen bei Neugeborenen hilfreich in der frühen Entdeckung von Zirkulationsstörungen bzw. Störungen der Oxygenierung, wie sie im Rahmen des Schocks vorkommen, sein könnten.

3 Septischer Schock und periphere Oxygenierung

Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamische Daten und Organdysfunktionen definiert wird (20).

Sepsis, und in dessen Folge auch der septische Schock, führt zu einer Störung der Mikrozirkulation. Dies führt auch zu einer Veränderung der Oxygenierung im Gewebe. Die Nahinfrarot-Spektroskopie ist in der Lage, Änderungen der Oxygenierung festzustellen. Bei Studien von Erwachsenen mit Sepsis zeigte sich, dass NIRS in der Lage ist, eine Reduzierung von Gewebsoxygenierung, Sauerstoffverbrauch (VO2) und Durchblutungsrate festzustellen (63).

Pichler et al. (64) konnten in einer Arbeit eine reduzierte Durchblutung und Sauerstoffversorgung peripheren Gewebes bei Kindern mit erhöhtem CRP – Wert bei gleichzeitig noch normalen hämodynamischen Parametern mittels NIRS feststellen.

4 Fragestellung und Hypothese

<u>Studienziel:</u>

Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob Infektionsparameter (CRP) und hämodynamische, demographische oder Monitoring/Labor-Parameter einen Einfluss auf das zerebrale bzw. periphere Oxygenierungsverhältnis haben, und dieses Verhältnis somit ein frühes diagnostisches Kriterium einer beginnenden Zentralisierung als Ausdruck eines Schocks (kompensiert) im Rahmen einer Infektion (Sepsis) darstellt.

Hauptzielgröße:

Die mittels NIRS bestimmten und berechneten Differenzwerte der peripheren/muskulären und zentralen/zerebralen Gewebsoxygenierung (TOI, rSO2).

Hypothese:

Die zerebrale und periphere Oxygenierungsdifferenz wird durch eine Infektion (CRP Erhöhung) beeinflusst und ist abhängig von demographischen Parametern (Alter zum Zeitpunkt der Messung (h) und Gestationsalter (GA)), hämodynamischen Parametern (HF, mittlerer arterieller Druck (MAD)) und Monitoring/Labor Parametern (rSO2, Temperatur (T) und Hb).

5 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungstudie.

6 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden sowohl Früh- als auch Neugeborene berücksichtigt, die auf der Neugeborenenstation der Kinderklinik des Universitätsklinikums Graz von November 2005 bis Juni 2011 stationär waren und bei denen eine zerebrale und peripher-muskuläre Messung der Gewebsoxygenierung mittel INVOS und NIRO 300 innerhalb der ersten 48 Lebensstunden durchgeführt wurde.

In diesem Zeitraum wurden bei insgesamt 371 Kinder Messungen mittels NIRS durchgeführt. 137 Patienten erfüllen das Einschlusskriterium $h \leq 48$ Stunden, wovon 53 Kinder aufgrund der Vollständigkeit der NIRS-Daten für die weitere Analyse inkludiert wurden.

Es erfolgte eine Gruppierung in Neugeborene ohne CRP Erhöhung und Neugeborene mit CRP Erhöhung >10mg/dl.

7 Zerebrale und peripher-muskuläre Messung der Gewebsoxygenierung

7.1 Anamnestische Datenerhebung

Vor der praktischen Durchführung der Messungen wurde eine anamnestische Datenerhebung von Mutter und Kind durchgeführt. Darin wurden prä-, intra- und post-partale Informationen dokumentiert.

7.2 Hämodynamische Parameter

Die Parameter HF, SaO2, MAD, Hb und T wurden zum Zeitpunkt der Messung erhoben. HF und SaO2 wurden mittels Pulsoxymetrie (Philips IntelliVue X2) am rechten Handgelenk (präduktal) und der MAD wurde oszillometrisch (Philips IntelliVue X2) bestimmt. Eine kapillare Blutabnahme wurde zur Bestimmung des Hb und des pCO2 durchgeführt. Mittels einer rektalen Sonde wurde die Körperkerntemperatur gemessen (Philips IntelliVue X2).

Zentrale und periphere Rekapillarisierungszeit wurden Mithilfe eins Glasspatel am Sternum und am Unterschenkel erhoben.

7.3 Entzündungsparameter

CRP wurden mittels Blutprobe bestimmt. CRP > 10 mg/l wurde als pathologisch definiert.

7.4 Protokoll der Messungen.

7.4.1 Messaufbau

Bei den Messungen haben sich die Neugeborenen zumeist in einer Schlafphase befunden. Vor Beginn der Messungen wurden das aktuelle Gewicht sowie das Alter zum Zeitpunkt der Messung erhoben. Dann wurde mit der Messung der Rekapillarisierungszeit und des Umfangs von Ober- und Unterschenkel begonnen. Vor und nach jeder NIRS – Messung wurden zusätzlich der MAD und die T abgelesen. Während der Messung wurde die SaO2 und HF kontinuierlich mit einer Pulsoxymetrie am rechten Handgelenk (präduktal) aufgezeichnet. Die erhobenen Monitoring-Daten wurden zusammen mit den NIRS-Daten an ein Polygraphiesystem (alpha-trace digitalMM, B.E.S.T. Medical System, Austria) für die weitere Analyse gesendet.

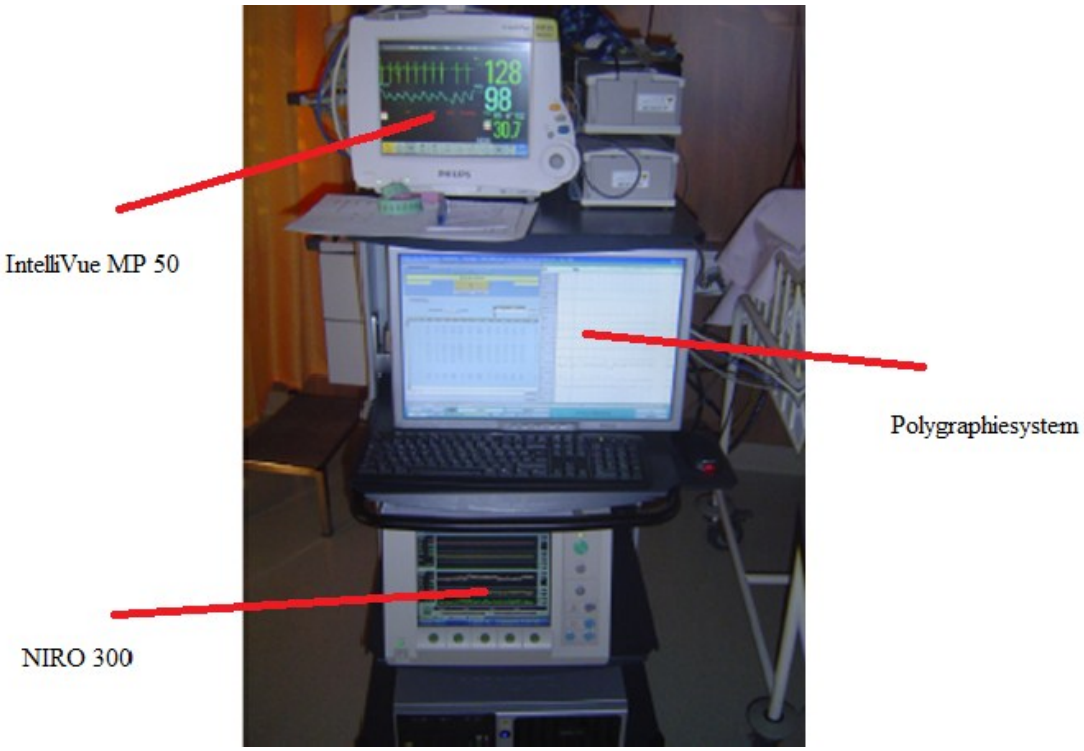


Abbildung 15 – Bild des Polygraphiesystems (alpha-trace digitalMM, B.E.S.T. Medical System, Austria), dazu der IntelliVue MP 50 (Philips, Netherlands) und NIRO 300

Als nächstes wurden die Optoden des INVOS Cerebral & Somatic Oximeters angelegt. Für p – rSO2 wurde die Messplatte an der Außenseite der linken Wade angebracht. c – rSO2 wurde im Bereich der rechten Schläfe (fronto-parietal) des Kindes gemessen (siehe Abbildung 16). Es wurden nach einer Ruhezeit von mindestens einer Minute jeweils fünf Messungen von 20 Sekunden mit Reapplikationen der Optoden am Kopf und an der Wade durchgeführt.

Für die Messungen mit dem NIRO 300 wurde die Messplatte mit den eingebetteten Optoden mithilfe einer doppelseitigen Folie auf der Haut angebracht. Der DPF wurde mit einem Wert von 4,16 gewählt. Für den Abstand der Optoden wurden 3 cm festgesetzt. Für die Messung des p – TOI wurde die Messplatte ebenfalls an der Außenseite der linken Wade befestigt. Die p – TOI Messungen wurden mit einer venösen Okklusion als Qualitätskriterium kombiniert. Dabei handelt es sich um eine Methode, mit dessen Hilfe die Reproduzierbarkeit der Messung erhöht werden kann (65).

Abbildung 16 – Anlegen der Optoden des INVOS fronto – parietal

Für die venösen Okklusionen wurde eine Blutdruckmanschette am Oberschenkel für 20 Sekunden aufgeblasen. Der Okklusionsdruck war unter dem diastolischen und über dem venösen Blutdruck. Dieser Druck beträgt zirka 20 bis 30 mmHg. Dabei wird ein Druck erzeugt, der die arterielle Versorgung des Gewebes nicht beeinflusst, sondern ausschließlich den venösen Abstrom verhindert. Zwischen den einzelnen Messungen wurde eine Pause von zirka einer Minute eingelegt. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde bei spontanen Bewegungen der Neugeborenen mit der Messung gewartet, bis sie sich wieder beruhigt hatten. Dies wurde insgesamt fünf Mal durchgeführt. Zur Messung des c – TOI wurde die Messplatte auf der rechten Seite der Stirn befestigt. Nach einer kurzen Pause von mindestens einer Minute wurden die zerebralen NIRS –Daten aufgenommen. c – TOI wurde fünf Mal zum Zeitpunkt der p –TOI Messung zur weiteren Analyse aufgezeichnet.

8 Retrospektive Auswertung der Daten

Es wurde aus den Einzelmessungen über 20 Sekunden jeweils der Mittelwert für p – rSO2 bzw. c – rSO2 und p – TOI bzw c – TOI und die Differenzwerte p – rSO2 minus c – rSO2 bzw. p –TOI minus c – TOI für jeden Patienten berechnet.

Die Berechnung der FTOE wurde mit der Formel FTOE = ((SaO2) – X) / SaO2, wobei X = p – rSO2 oder c – rSO2 bzw. p – TOI oder c – TOI ist. Davon wurde die Differenz mit FTOE p – rSO2 minus FTOE c – rSO2 (FTOE INVOS) bzw. FTOE p – TOI minus FTOE c – TOI (FTOE NIRO) errechnet.

Um eine gültige Berechnung der Werte für p – rSO2 bzw. c – rSO2 und p – TOI bzw. c – TOI zu bekommen, wurden bei der Auswertung bestimmte Qualitätskriterien eingeführt.

8.1 Qualitätskriterien periphere Muskelmessung

Für die Berechnung des ***p – rSO2*** muss berücksichtigt werden, dass die Messungen der Gewebssättigung aus venösen, arteriellen und kapillaren Anteilen besteht (venös zu arteriell = 84:16)(66). Aus diesem Grund muss der gemessene Wert für p – rSO2 niedriger als die präduktale Sauerstoffsättigung sein. Werte die höher oder gleich groß der SaO2 sind, werden für die weitere Analyse ausgeschlossen.

Für ***p – TOI*** wurden ebenfalls Qualitätskriterien publiziert (67). Um eine gültige Messung zu bekommen, werden mit dem Polygraphen nur jene venösen Okklusionen verwertet, bei denen für mindestens 5 Sekunden ein linearer Anstieg mit einem Korrelationskoeffizienten von $r^2 > 0{,}95$ in der Regressionsanalyse festzustellen ist. Weiters werden alle Daten ausgeschlossen, die folgendes Kriterium nicht erfüllen:

$$0 \leq \text{TOI} - \text{SvO2} \leq (\text{SaO2} - \text{SvO2}) * 0{,}2$$

SvO2 bezeichnet die gemischte venöse Sättigung (SvO2). Alle Daten die diese Kriterien nicht erfüllten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

8.2 Qualitätskriterien zerebrale Messung

Für ***c – rSO2*** und ***c – TOI*** gelten dieselben Qualitätskriterien wie für p – rSO2.

9 Statistische Analyse

Der Vergleich der quantitativen Werte von Neugeborenen mit und ohne CRP Erhöhung wurde Mithilfe des Student‘s t – Test für abhängige und unabhängige Stichproben bei normal verteilten Variablen durchgeführt. In den beiden Gruppen wurden die gemessenen und anschließend berechneten Differenzwerte (periphere minus zerebrale Gewebssättigung) mit einer einfachen Regressionsanalyse in Bezug auf den Infektionsparameter CRP, hämodynamische, demographische und Monitoring/Laborparameter analysiert. Ein p-Wert von < 0.05 wird als signifikant, ein - Wert von < 0.01 als hoch signifikant bezeichnet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt Mithilfe von Microsoft®Excel (Version 5.0) und StatView 5.

10 Ergebnisse – Resultate

10.1 Allgemeine Patientendaten

Von insgesamt 53 Patienten hatten Acht einen erhöhten CRP-Wert.

Bei den hämodynamischen, demographischen und Monitoring/Labor-Parametern zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Parameter Apgar 1, Gestationsalter (GA), Geburtsgewicht und h. Hochsignifikant ist der Unterschied bei den Parametern Apgar 5 und Apgar 10.

Eine zusammenfassende Darstellung der Patientendaten in den beiden Gruppen erfolgt in Tabelle 2.

Demographische Daten	**Gruppe CRP < 10**	**Gruppe CRP > 10**	**p-Wert**
Patientenzahl	45	8	NA
Gestationsalter (in Wochen)	33,6 ± 3	38 ± 4	0,02
Geburtsgewicht (in g)	2080 ± 825,6	3205 ± 977	NA
Frühgeborene (< 37. SWW)	39	2	NA
Neugeborene (> 37. SSW)	6	6	NA
Weiblich	16	2	NA
Männlich	29	6	NA
Spontangeburt	19	6	NA
Sectiones	26	2	NA
Apgar 1	7,8 ± 1,8	8,6 ± 0,7	0,05
Apgar 5	9 ± 1,5	9,9 ± 0	0,007
Apgar 10	9,2 ± 1,2	9,9 ± 0	0,006
Subkutane Fettschicht (in cm)	0,29 ± 0,1	0,36 ± 0,12	0,157
Alter zum Zeitpunkt der Messung (in Stunden, < 48h)	17,9 ± 10	8,5 ± 10	0,018
Vital/Labor Parameter	**CRP < 10**	**CRP > 10**	**p-Wert**
Herzfrequenz (in Schläge/Minute)	132 ± 13	129 ± 19	0,7
Sauerstoffsättigung (in %)	96,1 ± 3,3	95,7 ± 2,2	0,7
MAD (in mmHg)	41,1 ± 6,1	44,9 ± 7,1	0,217
Temperatur rektal (in °C)	36,9 ± 0,3	37 ± 0,2	0,475
Temperatur peripher (in °C)	35,6 ± 0,8	35,6 ± 0,6	0,933
Rekapillarisierungszeit sternum (in Sekunden)	3,47 ± 0,68	3,6 ± 0,64	0,63
Rekapillarisierungszeit peripher (in Sekunden)	3,2 ± 0,7	3,5 ± 0,7	0,354
Hämoglobin (in g/dl)	18,4 ± 3,2	19,6 ± 3,8	0,452
CRP (mg/l)	-	29 ± 19	0,006
Leukozyten	22112 ± 45004	25378 ± 22605	0,726

Tabelle 2 – Übersicht über die hämodynamischen, demographische und Monitoring/Labor - Parameter

10.2 NIRS - Messergebnisse

Die beiden Gruppen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der NIRS Parameter bzw. deren Differenzwerten.

Eine Übersicht über die NIRS - Parameter und deren Differenzwerte beider Gruppen wird in Tabelle 3 dargestellt.

NIRS - Parameter	CRP < 10	CRP > 10	p-Wert
TOI peripher (%)	72,8 ± 3,8	71,2 ± 3,8	0,3
TOI cerebral (%)	73,3 ± 6	74,8 ± 5,8	0,5
rSo2 peripher (%)	87 ± 7	87 ± 6	0,98
rSo2 cerebral (%)	79,63 ± 5,78	79,38 ± 4,28	0,891
FTOE NIRO peripher (%)	0,242 ± 0,04	0,255 ± 0,04	0,502
FTOE NIRO cerebral (%)	0,236 ± 0,07	0,218 ± 0,06	0,53
FTOE INVOS peripher (%)	0,089 ± 0,08	0,086 ± 0,06	0,932
FOTE INVOS cerebral (%)	0,170 ± 0,06	0,169 ± 0,06	0,978
TOI Differenz (peripher - cerebral) (%)	-0,5 ± 5,9	-3,6 ± 4,24	0,121
rSo2 Differenz (peripher - cerebral) (%)	8 ± 9	8 ± 4,64	0,932
FTOE NIRO Differenz (peripher - cerebral) (%)	0,005 ± 0,06	0,037 ± 0,04	0,124
FTOE INVOS Differenz (peripher - cerebral) (%)	-0,080 ± 0,09	-0,083 ± 0,04	0,921

Tabelle 3 - Übersicht über die NIRS – Parameter und deren Differenzwerte

10.3 Lineare Regressionsanalyse

Es sollte untersucht werden, ob in beiden Gruppen die Parameter CRP, HF, SaO2, MAD, Hb, T, GA und h einen Einfluss auf die Differenzwerte von TOI, FTOE NIRO, rSO2 und FTOE INVOS haben.

10.4 Gruppe CRP < 10 mg/l

Eine Übersicht über die R^2 – Werte in der Gruppe CRP < 10 mg/l wird in Tabelle 4 aufgelistet.

Gruppe CRP < 10 mg/l	*HF*	*SaO2*	*MAD*	*T*	*Hb*	*GA*	*h*
TOI Differenz (peripher - cerebral) (%)	0,23	0,16	**0,008**	**0,017**	0,053	0,15	0,25
rSO2 Differenz (peripher - cerebral) (%)	**0,015**	**0,048**	0,38	0,11	0,058	0,106	0,103
FTOE NIRO Differenz (peripher - cerebral)(%)	0,21	0,16	0,07	0,016	0,052	0,018	**0,024**
FTOE INVOS Differenz (peripher - cerebral)(%)	**0,015**	0,047	0,42	**0,01**	0,056	0,106	0,102

Tabelle 4 – Übersicht über R^2 in der Gruppe ohne CRP – Erhöhung

Über die lineare Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe mit 45 Kindern die Differenzwerte von rSO2 und FTOE INVOS signifikant zu den Parametern GA (p – Wert 0,02 bzw. 0,02) und h (p – Wert 0,03 bzw. 0,03) korrelieren. (siehe Abbildung 17, Abbildung 18,Abbildung 19 undAbbildung 20)

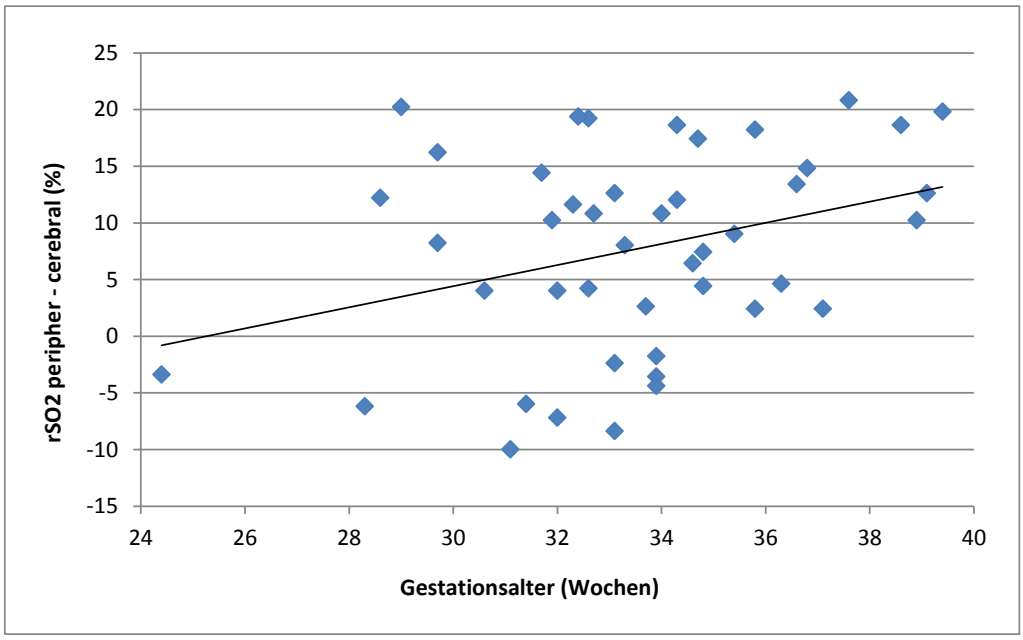


Abbildung 17 – Differenz von peripherem rSO2 und zerebralem rSO2 versus Gestationsalter bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,02)

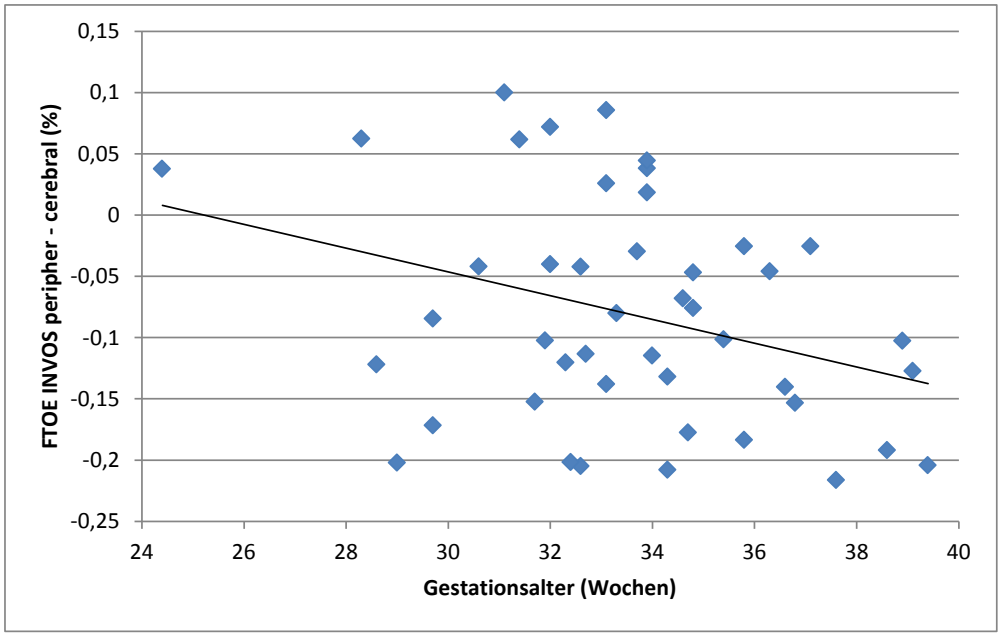


Abbildung 18 – Differenz von peripherem FTOE INVOS und zerebralem FTOE INVOS versus Gestationsalter bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,02)

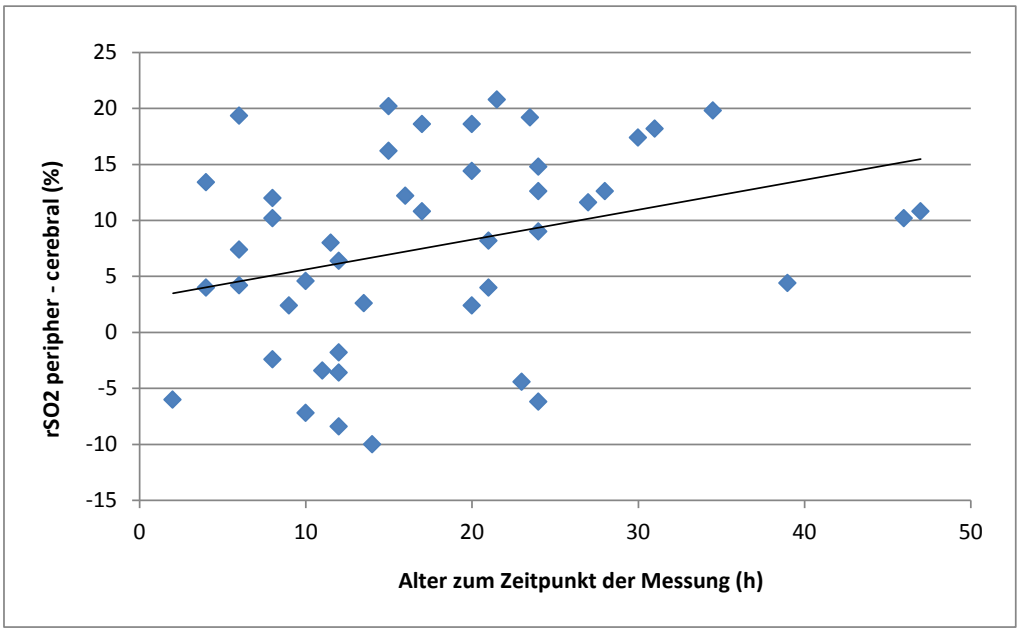


Abbildung 19 – Differenz von peripherem rSO2 und zerebralem rSO2 versus Alter zum Zeitpunkt der Messung bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,03)

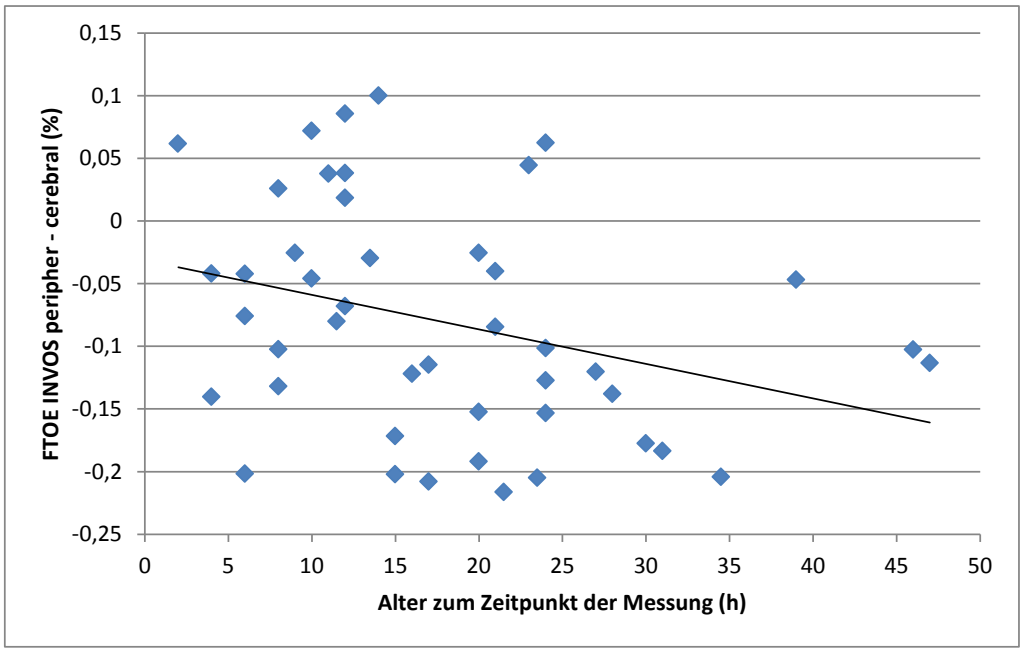


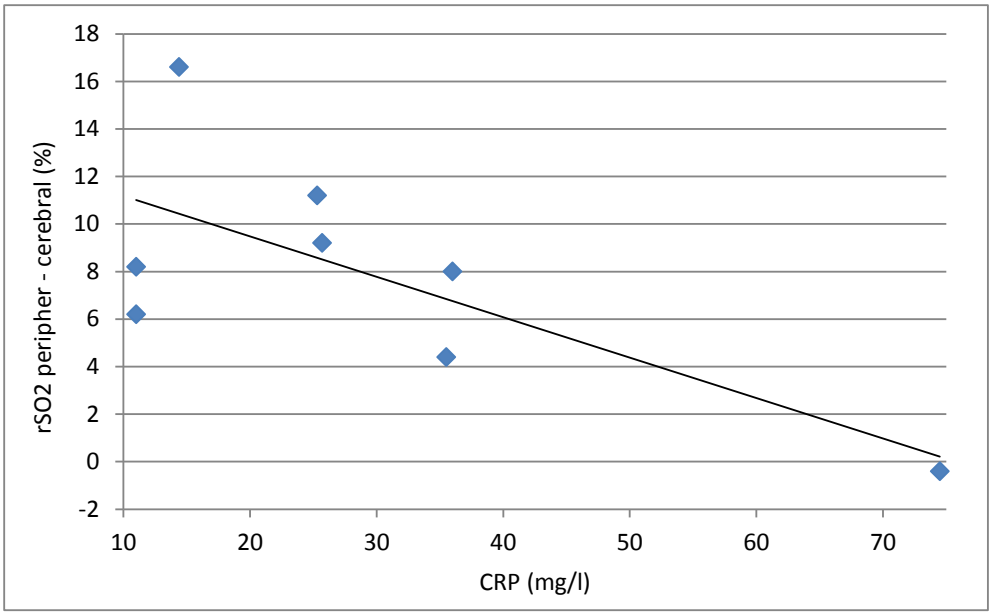
Abbildung 20 – Differenz von peripherem FTOE INVOS und zerebralem FTOE INVOS versus Alter zum Zeitpunkt der Messung bei 45 früh- und reifgeborenen Neugeborenen ohne CRP Erhöhung (p – Wert = 0,03)

10.5 Gruppe CRP > 10 mg/l

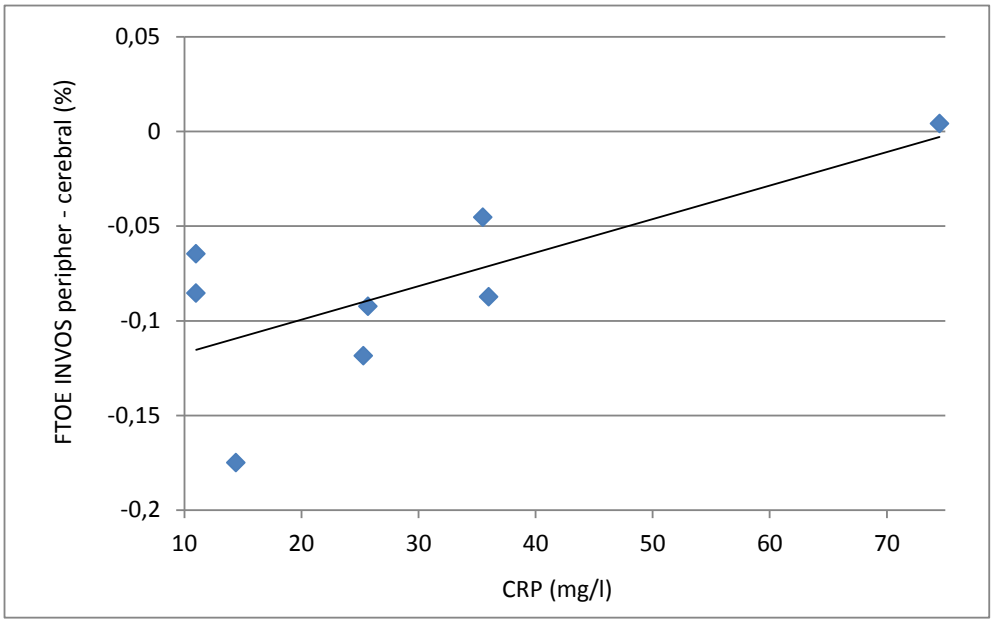
Eine Übersicht über die R^2 – Werte in der Gruppe mit CRP >10 wird in Tabelle 5**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** aufgelistet.

Gruppe CRP > 10 mg/l	*CRP*	*HF*	*SaO2*	*MAD*	*T*	*Hb*	*GA*	*h*
TOI Differenz (peripher - cerebral) (%)	0,355	**0,044**	**0,023**	**0,044**	0,061	**0,045**	**0,007**	0,095
rSO2 Differenz (peripher - cerebral) (%)	0,511	0,057	0,105	**0,001**	**0,032**	0,334	0,186	0,137
FTOE NIRO Differenz (peripher - cerebral)(%)	0,345	0,054	**0,034**	**0,047**	0,061	0,053	**0,006**	0,099
FTOE INVOS Differenz (peripher - cerebral)(%)	0,499	**0,048**	0,13	**0,001**	**0,03**	0,357	0,195	0,125

Tabelle 5 – Übersicht über R^2 in der Gruppe mit CRP – Erhöhung



Differenz von peripherem rSO2 und zerebralem rSO2 versus CRP bei 8 früh- und reifgeborenen Neugeborenen mit CRP Erhöhung (p – Wert = 0,04)



Differenz von peripherem FTOE INVOS und zerebralem FTOE INVOS versus CRP bei 8 früh- und reifgeborenen Neugeborenen mit CRP Erhöhung (p – Wert = 0,05)

11 Diskussion

In unsere Studie konnten wir erstmals zeigen, dass CRP, abhängig von seiner Höhe, einen Einfluss auf das Oxygenierungsverhältnis (peripher minus zentral), gemessen mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA), hat, wobei mit steigendem CRP die periphere Oxygenierung sich der zerebralen angleicht.

Bei stabilen Neugeborenen konnten Grossauer et al. (62) mit dem NIRO 300 zeigen, dass ein „physiologischer" Unterschied zwischen dem peripheren und zerebralen TOI besteht, wobei der periphere TOI niedriger war. In einer Vergleichsstudie des NIRO 300 und INVOS 5100 konnten diese zerebral-peripheren Unterschiede bestätigt werden (68). In der letzteren Studie kam man zusätzlich zu dem Ergebnis, dass ein Vergleich der Messergebnisse zwischen einzelnen NIRS-Geräten aufgrund der generell höheren Werte des INVOS derzeit schwierig ist. In der vorliegenden Studie konnten mit dem NIRO 300 kaum Unterschiede zwischen peripher und zentral sowohl in der Gruppe mit und ohne CRP-Erhöhung beobachtet werden. Bei den Messungen mit dem INVOS 5100 waren die peripheren Werte im Durchschnitt höher als die zerebralen Werte. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen bereits publizierten Studien (62)(68). Eine Erklärung für die Unterschiede könnte das unterschiedliche Alter der Neugeborenen in verschieden Studien sein. Die Neugeborenen bei den peripheren Messungen in der Studie von Pocivalnik et al. waren im Durchschnitt 10 Tage alt während in der vorliegenden Studie nur Neugeborenen in den ersten beiden Lebenstagen inkludiert wurden. Eine Abnahme der peripheren Oxygenierung mit zunehmendem Alter wurde bereits in einer früheren Studie von Pichler et al beschrieben (69).

Die beiden Gruppen unserer Studie (CRP < bzw. > 10mg/l) zeigten in den hämodynamischen und Monitoring/Labor – Parametern keine signifikanten Unterschiede, sodass die klinischen Routineparameter (Blutdruck, Rekapillarisierungszeit, Herzfrequenz) hinsichtlich einer beginnenden Schocksymptomatik keine Hinweise geben.
Betrachtet man die Differenzwerte von rSO2 und FTOE rSO2 bei steigendem CRP-Wert, kann man jedoch eine Annäherung der Differenzen der Gewebsoxygenierung erkennen. Dies könnte als erstes Zeichen eine Veränderung der peripher-muskulären Zirkulation im Rahmen eines bei Infektionen möglichen kompensierten distributiven Schocks interpretiert werden. Pathophysiologisch kommt es dabei zu einem generalisierten Abfall des Gefäßtonus und einer gestörten Mikrozirkulation, bis die kompensatorischen Mechanismen

sich aktivieren. Folge ist eine vermehrte Ansammlung von Blut, und somit auch Sauerstoff, in der Peripherie (7). Diese Mehrdurchblutung und somit Steigerung der Sauerstoffanlieferung könnte zur Annäherung zwischen peripherer und zerebraler Gewebssättigung führen, wie in der vorliegenden Studie beobachtet.

Pichler et al. (64) konnten mit dem NIRO 300 bereits einen Einfluss von CRP auf die periphere Gewebsoxygenierung beschreiben, indem sie eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne CRP – Erhöhung verglichen, wobei sie in der Gruppe mit CRP Erhöhung im Durchschnitt niedrigere TOI-Werte fanden. Eine Erklärung für den fehlenden Unterschied zwischen den Neugeborenen mit und ohne CRP Erhöhung in der vorliegenden Studie könnte der signifikante Unterschied im Gestationsalter sein. Wie schon früher beschrieben (Pichler et al (69)), steigt die periphere Oxygenierung mit steigendem Gestationsalter und macht somit den direkten Vergleich der beiden Gruppen schwierig.
Der signifikante Unterschied im Apgar zwischen den beiden Gruppen scheint aufgrund der in beiden Gruppen hohen Werte nicht klinisch relevant zu sein.

Die periphere Gewebssättigung in der Gruppe mit kranken Kindern ist also bei unserer Studie geringfügig höher. Die Größe des Studienkollektivs (acht Kinder im Vergleich zu den 33 Kindern) könnte für den Unterschied von p – TOI eine Rolle spielen. Die fehlende Signifikanz zwischen den Differenzwerten von TOI und CRP könnte ebenfalls, mit der zuvor erwähnten schwachen Ausprägung des Krankheitsbildes in Zusammenhang stehen.

Grossauer et al. (62) zogen in ihrer Arbeit die Schlussfolgerung, dass simultan gemessene und verglichene Werte von p – TOI und c – TOI in der Entdeckung von frühen Störungen in der Durchblutung und Oxygenierung, vor allem im Schockzustand, helfen könnten. In ihrer Arbeit bei gesunden reifen Neugeborenen zeigt sich eine Differenz von 8,3 % zwischen dem Mittelwert der zerebralen und peripheren Gewebssättigung (TOI). Bei den gesunden Kindern in unserer Studie ist lediglich ein Unterschied von 0,5 % festzustellen. Vergleicht man die Werte mit unseren Neugeborenen mit CRP Erhöhung, beträgt der Unterschied 3,6 %. Sieht man sich den Messaufbau genauer an, erkennt man, dass bei jedem der 20 Kinder 25 Messungen durchgeführt wurden. Dies entspricht 500 Messungen. Der Messaufbau unserer Studie analysierte den Mittelwert aus fünf Messungen bei jedem der 45 Kindern (= 45 Messwerte). Die um 91 % geringe Anzahl an Messwerten könnte hier den Unterschied in der Differenz zwischen p – TOI und c – TOI der beiden Studien in Bezug auf gesunde Neugeborenen erklären. Ein weiterer Faktor könnte die noch

eingeschränkte Reproduzierbarkeit der NIRS-Werte spielen. Dullenkopf et al. (70) zeigten zum Beispiel eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit für c – TOI, gemessen mit dem NIRO 300, bei zwanzig Neugeborenen auf der Intensivstation.

Vergleicht man die hämodynamischen und Monitoring/Labor-Parameter beider Gruppen unserer Studie mit den NIRS-Differenzwerten, lässt sich kein Zusammenhang feststellen. Bei früh- und reifgeborenen Kindern zeigten bisherige Studien, dass Veränderungen in einigen dieser Parametern (Herzfrequenz (56, 57), Temperatur (58–60), Hämoglobin (58, 61), Sauerstoffsättigung (58, 60)) im Zusammenhang mit Veränderungen der peripheren Sättigung von Gewebe stehen. In dieser Studie konnte dahingehend keine Veränderung festgestellt werden. Grund dafür könnte die zu geringe Größe des Studienkollektivs sein. Weitere Untersuchungen mit einem größeren Studienkollektiv und verbesserten Einschlusskriterien (Einteilung in Schweregrade des Schocks) wären durchaus sinnvoll und könnten die Ergebnisse anderer Studien belegen (64, 71).

Bei der Analyse der Daten konnten wir feststellen, dass ein Zusammenhang zwischen den Differenzwerten rSO2 und FTOE INVOS und den demographischen Daten Gestationsalter und Alter nach Geburt besteht. Studien haben gezeigt, das Veränderungen im Gestationsalter, Gewicht und Alter einen Einfluss auf die periphere Oxygenierung und Perfusion haben (58, 69). Unsere Daten zeigen, dass je älter und reifer das Kind ist, desto größer ist auch die Differenz zwischen dem peripheren und zerebralen Oxygenierungsverhältnis. Bei Frühgeborenen ist der Reifegrad des Gehirns im Vergleich zu reifen Neugeborenen geringer. Das bedeutet, dass bei Frühgeborenen einige Zeit nach der Geburt der Unterschied zwischen peripherer und zerebraler Durchblutung gering ist (72). Erst im Laufe der Zeit entwickelt und reift das Gehirn weiter. Dadurch nimmt auch die zerebrale Durchblutung stetig zu, in dessen Folge die Sauerstoffversorgung des Gehirns physiologisch größer ist, als jene in der Peripherie (73). Die signifikante Korrelation könnte ein Ausdruck dieses Reifeprozesses sein, der die ungefähre Gleichwertigkeit zwischen zerebraler und peripherer Oxygenierung innerhalb der ersten 48 Stunden darstellt.

Zu beachten ist, dass die Zusammenhänge nur mit dem INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA) bei der Gruppe ohne erhöhten CRP-Wert beobachtet werden konnte, jedoch nicht mit dem NIRO 300.

Bei dem Vergleich des INVOS Cerebral & Somatic Oximeter (Covidien, USA) mit dem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) ist der unterschiedliche Aufbau der Geräte zu beachten. Während der NIRO 300 zum Beispiel mit vier Wellenlängen arbeitet (53), werden beim INVOS zwei Wellenlängen verwendet (52). Auch Unterschiede in den Algorithmen der verwendeten NIRS-Geräte sowie bei anderen technischen Bereichen könnten die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Bisherige Studien zeigen, dass der Vergleich und die Reproduzierbarkeit zwischen den einzelnen NIRS-Geräten schwierig ist (42, 68). TOI-Werte, gemessen mit dem NIRO 300, sind signifikant niedriger als jene gemessen mit dem INVOS (rSO2) (74).

Limitationen der Studie:

Die Studienpopulation der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert ist mit einer Größe von acht Kindern klein. Zu erwähnen ist auch die Tatsache, dass von diesen acht Kindern zwar alle laborchemisch einen erhöhten CRP – Wert aufweisen (> 10mg/l), jedoch kein klinisch schockiertes Neugeborenes inkludiert war.
Bewegungsartefakte, Unterschiede in der Messdurchführung (Aufbau, Algorithmen), Schwierigkeiten beim Abschirmen des Umgebungslichtes und Befestigung der Optoden auf der Haut der Kinder stellen ebenfalls noch ein Problem in der Reproduzierbarkeit der Messungen dar. Die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit der einzelnen Studien bei derzeit noch fehlendem Goldstandard bei unterschiedlichen NIRS-Geräten erschwert die Gültigkeit und Vergleichbarkeit zusätzlich (43, 70, 75).

Die NIRS-Technologie ist eine sich ständig weiterentwickelnde technisch anspruchsvolle Messmethode mit vielen Vor- aber derzeit auch noch einigen Nachteilen.
Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter CRP-Wert mit Veränderungen im Oxygenierungsverhältnis zwischen peripheren und zerebralen Gewebe in Zusammenhang steht. Ob diese Änderungen auf die Veränderungen, die im Rahmen eines septischen distributiven kompensierten Schock/Zentralisation ablaufen, zurückzuführen sind, muss in weiteren Studien geklärt werden.

12 Literaturverzeichnis

1. PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. Nat Immunol 2011; 12(3):189–94.

2. Gerd Herold, editor. Innere Medizin; 2009.

3. Bonanno F. Clinical pathology of the shock syndromes. J Emerg Trauma Shock 2011; 4(2):233–43.

4. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 10(3):406–18.

5. Valipour A, McGown A, Makker H, O'Sullivan C, Spiro S. Some factors affecting cerebral tissue saturation during obstructive sleep apnoea. European Respiratory Journal 2002; 20(2):444–50.

6. Lentze MJ. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis : mit 473 Tabellen. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2007.

7. Janssens U, Graf J. Was ist Schock? Der Internist 2004; 45(3):258–66.

8. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 260th ed. Berlin: de Gruyter; 2004.

9. Riede U, Sandritter W, Mittermayer C. Circulatory shock: a review. Pathology 1981; 13(2):299–311.

10. Hardaway RM, James P, Anderson RW, Bredenberg CE, West RL. Intensive study and treatment of shock in man. JAMA 1967; 199(11):779–90.

11. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black R. WHO estimates of the causes of death in children. Lancet 2005; 365(9465):1147–52.

12. Gortner L, Sitzmann FC. Pädiatrie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.

13. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. Pediatrics 1998; 102(2):e19.

14. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW, McKay R, Pacifico AD, Bargeron L. Intracardiac surgery in infants under age 3 months: predictors of postoperative in-hospital cardiac death. Am J Cardiol 1981; 48(3):507–12.

15. Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, Mariscalco MM. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall-stress analysis. Crit Care Med 1994; 22(10):1647–58.

16. Lambert HJ, Baylis PH, Coulthard MG. Central-peripheral temperature difference, blood pressure, and arginine vasopressin in preterm neonates undergoing volume expansion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 78(1):F43-5.

17. Thiel M, Czerner S, Prückner S, Kreimeier U. Pathophysiologie des Schocks. Notfall Rettungsmed 2006; 9(6):509–15.

18. Barrington K. Hypotension and shock in the preterm infant. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13(1):16–23.

19. Deshpande SA, Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 76(1):F15-20.

20. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e. V. Diagnose und Therapie der Sepsis; 2010 [cited 2012 May 8]. Available from: URL:http://www.sepsis-

gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Leitlinien/Sepsis-Leitlinie-2010?sid=hbkoto9iwj6VIrcLis1y5w&iid=2.

21. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem 2004; 50(2):279–87.

22. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft e. V. Bakterielle Infektionen beim Neugeborenen; 2006 [cited 2012 May 9]. Available from: URL:http://www.uksh.de/uksh_media/Dateien_Kliniken_Institute+/Diagnostikzentrum/Mikrobiologie_L%C3%BCbeck/Leitlinien/Bakterielle+Infektionen+bei+Neugeborenen-p-24420.pdf.

23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31(4):1250–6.

24. Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H, Baumeister F, Brunnhölzl W. Checkliste Neonatologie: 99 Tabellen. 4th ed. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2010.

25. Malik A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157(6):511–6.

26. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. J Matern Fetal Neonatal Med 2004; 16 Suppl 2:13–6.

27. Jordan JA, Durso MB. Real-time polymerase chain reaction for detecting bacterial DNA directly from blood of neonates being evaluated for sepsis. J Mol Diagn 2005; 7(5):575–81.

28. Shet A, Ferrieri P. Neonatal & maternal group B streptococcal infections: a comprehensive review. Indian J Med Res 2004; 120(3):141–50.

29. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. Pediatrics 1999; 104(3 Pt 1):447–53.

30. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. Clin Chem 2001; 47(6):1016–22.

31. Giliberti P, Giordano L, Chello G, De L, Giliberti P. The scenarios of shock in newborn infants. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23 Suppl 3:27–9.

32. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 1977; 198(4323):1264–7.

33. Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jobsis v. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. Pediatrics 1985; 75(2):217–25.

34. Edwards AD, Richardson C, van d, Elwell C, Wyatt JS, Cope M et al. Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. J Appl Physiol 1993; 75(4):1884–9.

35. Hamaoka T, McCully K, 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; 12(6):62105.

36. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. Scand J Med Sci Sports 2001; 11(4):213–22.

37. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. Br J Anaesth 1999; 82(3):418–26.

38. Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Al-Rawi P, Czosnyka M. Resolving extra- and intracranial signal changes during adult near infrared spectroscopy. Neurol Res 1998; 20 Suppl 1:S19-22.

39. Wolfberg A, du P. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. Clin Perinatol 2006; 33(3):707-28, viii.

40. van d, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD et al. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. Adv Exp Med Biol 1992; 316:143–53.

41. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L et al. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. Pediatr Res 1996; 39(5):889–94.

42. Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. Acta Physiol Scand 2000; 168(4):615–22.

43. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11(6):498–502.

44. Litscher G, Schwarz G. Transcranial cerebral oximetry--is it clinically useless at this moment to interpret absolute values obtained by the INVOS 3100 cerebral oximeter? Biomed Tech (Berl) 1997; 42(4):74–7.

45. Rolfe P. In vivo near-infrared spectroscopy. Annu Rev Biomed Eng 2000; 2:715–54.

46. Nicklin SE, Hassan I, 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; 88(4):F263-8.

47. Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. J Biomed Opt 2007; 12(6):62104.

48. Bozkurt A, Rosen A, Rosen H, Onaral B. A portable near infrared spectroscopy system for bedside monitoring of newborn brain. Biomed Eng Online 2005; 4(1):29.

49. Al-Rawi P, Kirkpatrick P. Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. Stroke 2006; 37(11):2720–5.

50. van B, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. Neonatology 2008; 94(4):237–44.

51. Gagnon R, Macnab A, Gagnon F, Blackstock D, LeBlanc J. Comparison of two spatially resolved NIRS oxygenation indices. J Clin Monit Comput 2002; 17(7-8):385–91.

52. 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; 13(5):384–91.

53. Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. Anesth Analg 2002; 94(3):586-90; table of contents.

54. 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; 32(11):2492–500.

55. Brazy JE, Lewis DV. Changes in cerebral blood volume and cytochrome aa3 during hypertensive peaks in preterm infants. J Pediatr 1986; 108(6):983–7.

56. Victor S, Marson A, Appleton R, Beirne M, Weindling A. Relationship between blood pressure, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction, and peripheral blood flow in very low birth weight newborn infants. Pediatr Res 2006; 59(2):314–9.

57. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. Pediatr Res 1999; 45(3):343–9.

58. Pichler G, Pocivalnik M, Riedl R, Pichler-Stachl E, Morris N, Zotter H et al. 'Multi-associations': predisposed to misinterpretation of peripheral tissue oxygenation and circulation in neonates. Physiol Meas 2011; 32(8):1025–34.

59. Hassan I, Wickramasinghe YA, Spencer SA. Effect of a change in global metabolic rate on peripheral oxygen consumption in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88(2):F143-6.

60. Kissack C, Weindling A. Peripheral blood flow and oxygen extraction in the sick, newborn very low birth weight infant shortly after birth. Pediatr Res 2009; 65(4):462–7.

61. Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E, Weindling AM. Peripheral oxygenation and anemia in preterm babies. Pediatr Res 1998; 44(1):125–31.

62. Grossauer K, Pichler G, Schmolzer G, Zotter H, Mueller W, Urlesberger B. Comparison of peripheral and cerebral tissue oxygenation index in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94(2):F156.

63. Nanas S, Gerovasili V, Renieris P, Angelopoulos E, Poriazi M, Kritikos K et al. Non-invasive assessment of the microcirculation in critically ill patients. Anaesth Intensive Care 2009; 37(5):733–9.

64. Pichler G, Pocivalnik M, Riedl R, Pichler-Stachl E, Zotter H, Muller W et al. C reactive protein: impact on peripheral tissue oxygenation and perfusion in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012.

65. Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, Zotter H, Muller W. Forearm oxygen consumption and forearm blood flow in healthy children and adolescents measured by near infrared spectroscopy. J Physiol Sci 2006; 56(3):191–4.

66. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. Anesthesiology 2000; 93(4):947–53.

67. Pichler G, Grossauer K, Peichl E, Gaster A, Berghold A, Schwantzer G et al. Combination of different noninvasive measuring techniques: a new approach to increase accuracy of peripheral near infrared spectroscopy. J Biomed Opt 2009; 14(1):14014.

68. Pocivalnik M, Pichler G, Zotter H, Tax N, Muller W, Urlesberger B. Regional tissue oxygen saturation: comparability and reproducibility of different devices. J Biomed Opt 2011; 16(5):57004.

69. Pichler G, Grossauer K, Klaritsch P, Kutschera J, Zotter H, Muller W et al. Peripheral oxygenation in term neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92(1):F51-2.

70. 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; 6(3):344–7.

71. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. Intensive Care Med 2005; 31(10):1316–26.

72. 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; 87(3):F189-92.

73. Kissack CM, Garr R, Wardle SP, Weindling AM. Cerebral fractional oxygen extraction is inversely correlated with oxygen delivery in the sick, newborn, preterm infant. J Cereb Blood Flow Metab 2005; 25(5):545–53.

74. Regional tissue oxygen saturation: comparability and reproducibility of different devices. J. Biomed. Opt. 2011; 16(5):057004–057004-5.

75. Menke J, Voss U, Moller G, Jorch G. Reproducibility of cerebral near infrared spectroscopy in neonates. Biol Neonate 2003; 83(1):6–11.