

DIPLOMARBEIT

**Vorhersage von Kurzzeitmorbidity von peripher  
muskulären Gewebssättigungen bei reifen Neugeborenen  
und Frühgeborenen**

eingereicht von

**Verena Ranftl**

Geb. Dat.: 08.08.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde/**

**Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Priv. Doz. Dr. Gerhard Pichler**

**Zweitbetreuer: Prof. Dr. Berndt Urlsberger**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre an Eides statt, 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.*

.....

*Wien, November 2012*

## Danksagung

Meinem Betreuer, Priv. Doz. Dr. Gerhard Pichler möchte ich für die engagierte und geduldige Betreuung herzlich danken.

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich während meines Studiums unterstützt haben. Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Großmutter, die mir immer zur Seite gestanden sind und mich stets ermutigt haben.

Großen Dank auch meinem Lebensgefährten Mag. (FH) René Trummler und meiner Tochter Mia Rosalie, dass sie es mir ermöglicht haben, diese Arbeit in Ruhe verfassen zu können.

Liebe Mia, lieber René, danke für Eure Geduld, ich liebe Euch.

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob anhand der bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen mittels peripher muskulärer Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) gemessenen Parameter, eine Vorhersage hinsichtlich der kardiozirkulatorischen und respiratorischen Kurzzeitmorbidity gemacht werden kann.

**Methoden:** Peripher muskuläre NIRS Messungen sowie klinische Parameter von Neu- und Frühgeborenen wurden retrospektiv erhoben. Die NIRS Messungen der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem Hämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ), deoxygeniertem Hämoglobin (Hb) sowie dem gesamten Hämoglobin (HbTot) und des tissue oxygenation index (TOI) waren mit einem NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan) durchgeführt worden. Dazu waren Optoden am Unterschenkel der Neugeborenen angebracht worden. Mit Hilfe einer venösen Okklusion waren zusätzlich das Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ ), der Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2$ ), die Sauerstoffextraktion (FOE) und die venöse Sauerstoffsättigung ( $\text{SvO}_2$ ) berechnet worden. Früh- und Neugeborene, welche kardiozirkulatorische Unterstützung bekamen, wurden mit Früh- und Neugeborenen ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung nach Gestationsalter und Geburtsgewicht gepaart und verglichen. In den Gruppen der Früh- und reifen Neugeborenen wurden mögliche Abhängigkeiten zwischen den erhobenen NIRS Messergebnissen und klinischen Parametern wie Blutdruck (RR MAD min), Herzfrequenz (HF max), arterielle Sättigung ( $\text{SaO}_2$  min),  $\text{CO}_2$  max, Hämatokrit (HKT min) und Sauerstoffbedarf ( $\text{FiO}_2$ ) desselben und des darauffolgenden Tages mittels Regressionsanalysen berechnet.

**Resultate:** Insgesamt wurden 79 Neugeborene in die Studie inkludiert: 54 Frühgeborene und 25 reife Neugeborene. Von diesen wurden sieben Kinder mit kardiozirkulatorischer Unterstützung mit sieben Kindern ohne ( $n=7$ ) kardiozirkulatorischer Unterstützung verglichen. Diese beiden Gruppen unterschieden sich in RR MAD min,  $\text{SaO}_2$  und  $\text{CO}_2$ . Die beiden Gruppen unterschieden sich aber nicht in den gemessenen NIRS Parametern. Die Regressionsanalysen in den Gesamtgruppen der Reifgeborenen und Frühgeborenen ergaben keine signifikanten Abhängigkeiten, mit Ausnahme von TOI mit  $\text{FiO}_2$  des darauffolgenden Tages in der Gruppe der Frühgeborenen.

**Schlussfolgerung:** Mit Hilfe von peripher muskulären NIRS Messungen konnten in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen Neugeborenen mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung bewiesen sowie keine Vorhersagen bezüglich kardiozirkulatorischen und respiratorischen Kurzzeitmorbidityäten bei Früh- und Neugeborenen getroffen werden.

## Abstract

**Aim:** To investigate if peripheral muscle parameters measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in term and preterm neonates predict short term cardio-circulatory and respiratory morbidity.

**Methods:** Peripheral muscle NIRS measurements and clinical data of term and preterm neonates were analysed retrospectively. Changes in oxygenated haemoglobin (HbO<sub>2</sub>), deoxygenated haemoglobin (Hb) and total haemoglobin (HbTot) and the tissue oxygenation index (TOI) had been measured with a NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan). Therefore two optodes had been placed on the newborn's calf. Further venous occlusion had been used to calculate oxygen delivery (DO<sub>2</sub>), oxygen consumption (VO<sub>2</sub>), fractional oxygen extraction (FOE) and venous oxygenation (SvO<sub>2</sub>). For further analyses term and preterm neonates with cardio-circulatory support were compared to a control group of neonates without cardio-circulatory support. They were matched for gestational age and birth weight.

Within the groups of term and preterm neonates potential dependencies between the collected NIRS measurements and clinical parameters blood pressure (RR MAD min), heart rate (HF max), arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub> min), CO<sub>2</sub> max, hematocrit (HKT min) and oxygen support (FiO<sub>2</sub>) of the same and the following day were calculated via regression analysis.

**Results:** A total of 79 neonates were included in the study: 25 term neonates and 54 preterm neonates. Out of these, seven neonates with cardio-circulatory support were compared to seven neonates without cardio-circulatory support. These two groups showed differences in RR MAD min, SaO<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>. They did not show any differences regarding the NIRS parameters. The regression analyses in the groups of term and preterm neonates did not result in any significant dependencies, except for TOI with FiO<sub>2</sub> of the following day in the group of preterm infants.

**Conclusion:** In the present study it was not possible to identify neither differences between neonates with and without cardio-circulatory support nor to predict cardio-circulatory and respiratory short term morbidity in term and preterm neonates with peripheral muscle NIRS measurements.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Die Frühgeburt</i> .....	1
1.1.1	Definitionen.....	1
1.1.2	Epidemiologische Daten.....	2
1.1.3	Ursache und Risiko .....	3
1.1.3.1	<i>Infektionen</i> .....	5
1.1.3.2	<i>Zervixinsuffizienz</i> .....	5
1.1.3.3	<i>Mehrlingsschwangerschaften</i> .....	5
1.1.4	Prävention.....	6
1.1.4.1	<i>Primäre Prävention</i> .....	6
1.1.4.2	<i>Sekundäre Prävention</i> .....	7
1.2	<i>Perinatale Probleme von Reif- und Frühgeborenen</i> .....	9
1.2.1	Die pränatale Vorbereitung .....	9
1.2.2	Probleme Frühgeborener unmittelbar nach der Geburt und deren Therapie.....	9
1.2.2.1	<i>Verletzungen und Blutungen</i> .....	10
1.2.2.2	<i>Respiratorische Anpassungsprobleme</i> .....	10
1.2.2.3	<i>Hypothermie</i> .....	10
1.2.3	Ein häufiges Problem: Die Hypotension und kardiozirkulatorische Unterstützung.....	10
1.2.3.1	<i>Therapie der systemischen Hypotension</i> .....	12
1.3	<i>Schwerwiegende Kurzzeitmorbiditäten</i> .....	14
1.3.1	Das (akute) Atemnotsyndrom .....	15
1.3.2	Die periventrikuläre Leukomalazie .....	18
1.3.3	Nekrotisierende Enterokolitis .....	20
1.3.4	Gehirnblutungen .....	24
1.4	<i>Folgen der Frühgeburt</i> .....	26
1.5	<i>Das reife Neugeborene</i> .....	28
1.5.1	Probleme des reifen Neugeborenen.....	29
1.5.1.1	<i>Die Asphyxie</i> .....	29
1.6	<i>Die periphere Perfusion, Zentralisierung und Schock</i> .....	31
1.7	<i>Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie</i> .....	34
1.8	<i>Messung der peripheren Oxygenierung mittels NIRS</i> .....	35

1.9	<i>Zielsetzung und Hypothese</i> .....	36
2	Material und Methoden.....	37
2.1	<i>Patienten</i> .....	37
2.2	<i>Studiendesign</i> .....	37
2.3	<i>Peripher-muskuläre NIRS Messungen</i> .....	37
2.3.1	NIRO 300 .....	37
2.3.2	Venöse Okklusion.....	38
2.3.3	Durchführung einer NIRS Messung.....	38
2.3.4	NIRS Messparameter.....	39
2.4	<i>Erhobene klinische Verlaufsparemeter</i> .....	40
2.5	<i>Gruppierungen</i> .....	41
2.6	<i>Statistische Analyse</i> .....	41
3	Resultate .....	43
3.1	<i>Allgemeine Patientendaten</i> .....	43
3.1.1	Allgemeine Daten der Gesamtgruppe .....	43
3.1.1.1	<i>Gesamtgruppe: Allgemeine Geburtsdaten</i> .....	43
3.1.1.2	<i>Gesamtgruppe: Apgar Werte</i> .....	43
3.1.1.3	<i>Gesamtgruppe: Blut- und Blutgaswerte</i> .....	44
3.1.2	Demographische Daten der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Messung .....	44
3.1.2.1	<i>Gesamtgruppe: Klinische Daten der Früh- und Neugeborenen</i> .....	44
3.1.2.2	<i>Gesamtgruppe: Anzahl der Patienten mit respiratorischer Unterstützung</i> .....	44
3.1.3	Klinische Verlaufsparemeter der Gesamtgruppe.....	45
3.1.3.1	<i>Gesamtgruppe: Klinische Verlaufsparemeter am Tag nach der NIRS Messung</i> .....	45
3.1.4	NIRS Paremeter der Gesamtgruppe .....	45
3.1.4.1	<i>Gesamtgruppe: Erfasste NIRS Paremeter</i> .....	45
3.2	<i>Vergleich der reifen Neu- beziehungsweise Frühgeborenen mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung</i> .....	46
3.2.1	Die Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung .....	46
3.2.2	Vergleichsgruppe .....	47
3.2.3	Allgemeine Daten .....	47
3.2.3.1	<i>Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Allgemeine Geburtsdaten</i> .....	47
3.2.3.2	<i>Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Apgar Werte</i> .....	48

3.2.3.3	<i>Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Blut- und Blutgaswerte</i> .....	48
3.2.4	Demographische Daten zum Zeitpunkt der Messung.....	49
3.2.4.1	<i>Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Klinische Daten</i> .....	49
3.2.5	Klinische Verlaufsparemeter .....	49
3.2.5.1	<i>Klinische Verlaufsparemeter am Tag nach der Messung</i> .....	49
3.2.5.2	<i>Boxplots</i> .....	50
3.2.6	NIRS Parameter.....	52
3.2.6.1	<i>Erfasste NIRS Messergebnisse</i> .....	52
3.3	<i>Regressionsanalysen</i> .....	52
3.3.1	Allgemeine Daten der Früh- und Neugeborenen.....	52
3.3.1.1	<i>Gruppe der Frühgeborenen: Allgemeine Geburtsdaten</i> .....	52
3.3.1.2	<i>Gruppe der Reifgeborenen: Allgemeine Geburtsdaten</i> .....	53
3.3.2	Klinische Verlaufsparemeter, gemessen am zweiten Tag nach der NIRS Messung .....	53
3.3.2.1	<i>Gruppe der Frühgeborenen: Klinische Verlaufsparemeter</i> .....	53
3.3.2.2	<i>Gruppe der Reifgeborenen: Klinische Verlaufsparemeter</i> .....	53
3.3.3	NIRS Parameter.....	54
3.3.3.1	<i>Gruppe der Frühgeborenen: Erfasste NIRS Messergebnisse</i> .....	54
3.3.3.2	<i>Gruppe der Reifgeborenen: Erfasste NIRS Messergebnisse</i> .....	54
3.3.4	Berechnung der Korrelationen.....	55
3.3.4.1	<i>Frühgeborene FOE</i> .....	55
3.3.4.2	<i>Reifgeborene FOE</i> .....	55
3.3.4.3	<i>Frühgeborene TOI</i> .....	56
3.3.4.4	<i>Reifgeborene TOI</i> .....	57
3.3.4.5	<i>Frühgeborene VO<sub>2</sub></i> .....	57
3.3.4.6	<i>Reifgeborene VO<sub>2</sub></i> .....	58
4	Diskussion .....	59
4.1	<i>Conclusio</i> .....	61

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gründe für neonatologische Todesfälle - Global betrachtet.....	3
Tabelle 2: Ursachen für Frühgeburten .....	4
Tabelle 3: Tokolysemittel.....	8
Tabelle 4: Blutdrucknormalwerte Frühgeborener angegeben in mmHg .....	11
Tabelle 5: Standarddosen von Katecholaminen .....	14
Tabelle 6: Vier röntgenologische Stadien beim Atemnotsyndrom .....	16
Tabelle 7: Drei Stadien der NEK nach Bell.....	21
Tabelle 8: Einteilung der Keimlagerblutungen nach Ultraschallbefunden .....	25
Tabelle 9: Bestimmung des Apgar Score .....	28
Tabelle 10: Ursachen der perinatalen Asphyxie .....	29
Tabelle 11: Schädigungen bedingt durch Hypoxie.....	30
Tabelle 12: Die wichtigsten klinischen Zeichen des Schocks in den verschiedenen Schweregraden der gestörten Perfusion .....	33
Tabelle 13: Auflistung studienrelevanter Parameter .....	40
Tabelle 14: NIRS Messparameter.....	42
Tabelle 15: Kreislaufparameter .....	42
Tabelle 16: Allgemeine Geburtsdaten der eingeschlossenen Studienteilnehmer .....	43
Tabelle 17: Apgar Werte der Neugeborenen .....	43
Tabelle 18: Blut- und Blutgaswerte .....	44
Tabelle 19: Erhobene Werte zum Zeitpunkt der Messung.....	44
Tabelle 20: Atemunterstützung einen Tag nach der Messung.....	44
Tabelle 21: Kreislaufparameter der Patienten, einen Tag nach der Messung.....	45
Tabelle 22: NIRS Messergebnisse .....	45
Tabelle 23: Kontrollgruppe und Vergleichsgruppe .....	46
Tabelle 24: Therapieschema der Kinder mit kardiozirkulatorischer Unterstützung.....	47
Tabelle 25: Geburtsdaten der beiden Gruppen .....	48
Tabelle 26: Apgar Werte der Kontroll- und Vergleichsgruppe.....	48
Tabelle 27: Blut- und Blutgaswerte der Kontroll- und Vergleichsgruppe .....	48
Tabelle 28: Erhobene Werte zum Zeitpunkt der Messung.....	49
Tabelle 29: Kreislaufparameter einen Tag nach der Messung.....	50
Tabelle 30: NIRS Messergebnisse .....	52
Tabelle 31: Allgemeine Geburtsdaten der Frühgeborenen.....	52

Tabelle 32: Allgemeine Geburtsdaten der Reifgeborenen .....	53
Tabelle 33: Klinische Verlaufparameter der Frühgeborenen .....	53
Tabelle 34: Klinische Verlaufparameter der Reifgeborenen .....	53
Tabelle 35: NIRS Messergebnisse der Frühgeborenen .....	54
Tabelle 36: NIRS Messergebnisse der Reifgeborenen .....	54
Tabelle 37: Regressionsanalyse Frühgeborene versus FOE.....	55
Tabelle 38: Regressionsanalyse Reifgeborene versus FOE.....	55
Tabelle 39: Regressionsanalyse Frühgeborene versus TOI .....	56
Tabelle 40: Regressionsanalyse Reifgeborene versus TOI .....	57
Tabelle 41: Regressionsanalyse Frühgeborene versus VO <sub>2</sub> .....	57
Tabelle 42: Regressionsanalyse Reifgeborene versus VO <sub>2</sub> .....	58

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auftreten schwerwiegender Morbiditäten abhängig von der Schwangerschaftswoche .....	15
Abbildung 2: Lokalisation der diffusen und lokalen Form der PVL .....	19
Abbildung 3: Anterior, posterior Aufnahme von einem Kind mit NEK. Das Ligamentum falciforme ist im oberen rechten Quadranten erkennbar .....	23
Abbildung 4: Boxplot; signifikant niedrigerer RR MAD Wert in der Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung.....	50
Abbildung 5: Boxplot; Signifikant niedrigerer SaO <sub>2</sub> Wert in der Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung.....	51
Abbildung 6: Boxplot; signifikant höherer CO <sub>2</sub> Wert in der Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung .....	51
Abbildung 7: TOI versus FiO <sub>2</sub> .....	56

# Abkürzungsverzeichnis

ARDS.....	Acute Respiratory Distress Syndrome
BF .....	Blutfluss
Bzw .....	Beziehungsweise
°C .....	Grad Celsius
cm .....	Zentimeter
CPAP .....	continuous positive airway pressure
CRP .....	C – Reaktives Protein
DO <sub>2</sub> .....	Sauerstoffangebot
E. coli .....	Escherichia coli
EKG .....	Elektrokardiogram
ET – 1 .....	Endothelin 1
et al.....	et alii
etc.....	et cetera
FiO <sub>2</sub> .....	fraction of inspired oxygen
FOE .....	fractional oxygen extraction
g .....	Gramm
Hb .....	deoxygeniertes Hämoglobin
Hbflow.....	Hämoglobinfluss
HbO <sub>2</sub> .....	oxygeniertes Hämoglobin
Hbt .....	totales Hämoglobin
HbTot .....	Gesamthämoglobin
HF .....	Herzfrequenz
HHb.....	deoxygeniertes Hämoglobin
IVH.....	Intraventriculare Hemorrhage
kg.....	Kilogramm
MAD .....	mittlerer arterieller Druck
mBF .....	muskulärer Blutfluss
min .....	Minute

ml	.....	Milliliter
mm	.....	Millimeter
mmHg	.....	Millimeter Quecksilbersäule
NaCl	.....	Natriumchlorid
NapH	.....	Nabelarterien-pH
NEK	.....	Nekrotisierende Enterokolitis
NIRO	.....	near infrared oxygenation
NIRS	.....	near infrared spectroscopy
Nm	.....	Nano Meter
NO	.....	Stickstoffmonoxid
OS	.....	Oberschenkel
PBF	.....	Peripherer Blutfluss
PF	.....	Plättchen aktivierender Faktor
PVL	.....	Periventrikuläre Leukomalazie
pO <sub>2</sub>	.....	Sauerstoffpartialdruck
R <sup>2</sup>	.....	Korrelationskoeffizient
Rekt	.....	rektal
Resp. Sup.	.....	Respiratory Support
RDS	.....	Respiratory Disteress Syndrome
ROS	.....	Reactive Oxygen Species
RR	.....	Blutdruck
SaO <sub>2</sub>	.....	arterielle Sauerstoffsättigung
Sec.	.....	Sekunde
SIMV	.....	synchronized intermittent mandatory ventilation
SRS	.....	spatially resolved spectroscopy
SvO <sub>2</sub>	.....	venöse Sauerstoffsättigung
TOI	.....	tissue oxygenation index
US	.....	Unterschenkel
VO <sub>2</sub>	.....	oxygen consumption
µmol	.....	Mikromol

Aus Gründen der Sprachästhetik und leichteren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit auf geschlechtsspezifische Endungen verzichtet. Die männliche Form bezieht sich auf beiderlei Geschlecht.

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Frühgeburt

### 1.1.1 Definitionen

Als Frühgeburt definiert man eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Das sind, berechnet ab dem ersten Tag der letzten mütterlichen Menstruationsblutung, weniger als 259 Tage. (1)

Um der Definition einer Frühgeburt gerecht zu werden, muss der Fetus ein Geburtsgewicht von mindestens 500 Gramm erreicht haben oder positive Lebenszeichen aufweisen (2). Zu den positiven Lebenszeichen werden gezählt: (3)

1. ein Herz das begonnen hat zu schlagen,
2. eine pulsierende Nabelschnur, oder
3. das Einsetzen der natürlichen Lungenatmung.

Als „Termingeborenes Kind“ bezeichnet man jenes, das nach Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche und vor der vollendeten 42. Schwangerschaftswoche geboren wird. Ein „Übertragenes Kind“ ist ein Neugeborenes, das nach 42 vollendeten Wochen entbunden wird. (3)

Von der Frühgeburt zu unterscheiden ist die Totgeburt und die Fehlgeburt. Von einer Totgeburt spricht man, wenn zwar ein Gewicht von über 500 Gramm erreicht wurde, jedoch keines der drei oben genannten Lebenszeichen am Neugeborenen nachweisbar ist. Eine Fehlgeburt wiederum liegt vor, wenn die Frucht aus dem Mutterleib vollständig ausgestoßen wird und unabhängig vom Gestationsalter weniger als 500 Gramm wiegt beziehungsweise keine Lebenszeichen feststellbar sind. (3)

Spricht man von Frühgeburtslichkeit wird auch der Begriff des „Low Birth Weight“, kurz LBW, verwendet. Grund dafür ist, dass sich das Gestationsalter bei ungefähr 15 Prozent der Schwangerschaften nicht mit Sicherheit feststellen lässt. LBW bedeutet ein Geburtsgewicht unter 2.500 Gramm. Ein Neugeborenes, das unter 2.500 Gramm wiegt ist aber nicht unbedingt ein Frühgeborenes. Betrachtet man alle mit einem Geburtsgewicht unter 2.500 Gramm geborenen Kinder beispielsweise in Deutschland, erkennt man, dass nur zwei Drittel davon Frühgeborene sind. Ein Drittel war zum Zeitpunkt der Geburt „leicht“, bedingt unter anderem durch Mangelernährung oder genetische Fehler. (4) (5)

### **1.1.2 Epidemiologische Daten**

In den USA liegt die Frühgeburtenrate bei 12 bis 13 Prozent. In absoluten Zahlen sind dies ungefähr 500.000 Frühgeburten pro Jahr. In Europa sind zwischen fünf und neun Prozent aller Geburten Frühgeburten. Die Frühgeburtenrate unterliegt einer Varianz von fünf Prozent in Ländern mit höherem Durchschnittseinkommen bis hin zu 25 Prozent in Ländern mit geringerem Durchschnittseinkommen. Dunkelhäutige Frauen erleiden häufiger eine Frühgeburt als kaukasische. Das Verhältnis liegt bei 16 bis 18 Prozent zu fünf bis neun Prozent. (6)

Die hohe Anzahl an Frühgeburten ist verantwortlich für etwa 27 Prozent der Neugeborenensterblichkeit. Weitere Gründe sind in Tabelle 1 beschrieben. Die Gefahr an diesen Symptomen zu versterben wird durch den Umstand der Frühgeburt erhöht: (3)

Gründe für neonatologische Todesfälle	Häufigkeit in Prozent
Frühgeburt	27
Sepsis und Pneumonie	26
Asphyxie	23
Tetanus	7
Angeborene	7
Diarrhoe	3
Andere	7

Tabelle 1: Gründe für neonatologische Todesfälle - Global betrachtet (3)

Trotz des fortschreitenden Wissens über Risikofaktoren und Mechanismen, welche die Gefahr einer Frühgeburt erhöhen, stieg die Anzahl in den USA von fünf bis neun Prozent im Jahr 1981 auf sieben bis zwölf Prozent im Jahr 2005 (6) (7). Weltweit werden jährlich rund 13 Millionen Kinder vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche entbunden (7).

### 1.1.3 Ursache und Risiko

Ursachen und Mechanismen, die zu einer Frühgeburt führen, sind vielfältig. Unterschieden wird die Gruppe der medizinisch induzierten Frühgeburten, rund 30 bis 40 Prozent aller Frühgeburten, von der Gruppe spontan entstandener, rund 60 bis 70 Prozent. Hauptursachen, welche eine Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche notwendig machen, sind unter anderen die Plazentainsuffizienz und die Präeklampsie. Die spontane Frühgeburt ist zumeist bedingt durch vaginal ascendierende Infektionen, welche zu einem vorzeitigen Blasensprung führen. Weitere Ursachen sind in Tabelle 2 dargestellt. (2)

Infektion	Idiopathisch	Uterine Pathologie	Iatrogen
Systemisch	Überdehnung bei Mehrlingen	Fehlbildungen	Plazentainsuffizienz
Lokal ascendierend	Hydramnion	Myome	Placenta praevia
Chorioamnionitis	Großer Fetus	Zervixinsuffizienz	Plazentalösung
		Überdehnung bei Mehrlingen	Schwere mütterliche Erkrankung
		Hydramnion	

Tabelle 2: Ursachen für Frühgeburten (2)

Ein erhöhtes Frühgeburtenrisiko liegt bei Frauen mit niedrigerem sozioökonomischen Status vor (8). Peacock et al. berichten über eine prospektive Studie in welcher unter anderem die Beziehung zwischen Frühgeburtslichkeit und dem sozioökonomischen beziehungsweise psychologischen Status der Schwangeren untersucht wurde. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Frühgeburt und folgenden Umständen wurde bestätigt: (9)

- niedrige soziale Schicht
- niedriger Ausbildungsstand
- lediger Status
- niedriges Einkommen
- Depressionen

Schwangere welche eine Fehl-, Früh- oder Totgeburt hatten, beziehungsweise ein geringes Intervall zwischen zwei Schwangerschaften aufweisen, haben ebenfalls ein höheres Frühgeburtenrisiko. Voigt et al. berichten über eine retrospektive Studie, durchgeführt am Institut für Perinatale Auxologie am Klinikum Südstadt. Mütterliche Merkmale als Risikofaktoren für Frühgeburtslichkeit wurden bei 2,3 Millionen Schwangeren im Zeitraum von 1995 bis 2000 analysiert. Folgende Merkmalskombination erreichte mit einem Prozentsatz von 27,5 die höchste Frühgeburtenrate: (8)

- Eine oder mehr Totgeburten,
- zwei oder mehrere Schwangerschaftsabbrüche und
- zwei oder mehr Aborte.

### *1.1.3.1 Infektionen*

Ein höheres Risiko eine Frühgeburt zu erleiden haben Frauen, die während der Schwangerschaft von einer Infektion betroffen sind. In der Vaginalflora der gebärfähigen Frau lassen sich viele verschiedene Bakterien nachweisen. Diese Besiedelung ist als physiologisch zu betrachten und entsteht durch die zyklische Produktion von Östrogenen. In der Schwangerschaft kann sich die Zahl an potentiell pathogenen Erregern erhöhen. Dazu zählen unter anderen Streptokokken der Gruppe B, E. coli, Enterokokken, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis oder der Staphylococcus aureus. Das Hauptproblem stellen die von den Bakterien gebildeten Proteasen dar. Diese schwächen die fetale Membran und erhöhen die Gefahr eines vorzeitigen Blasensprungs. Vorzeitige Wehen können entstehen, da Bakterien Arachidonsäure zu Prostaglandinen metabolisieren. Sowohl ein vorzeitiger Blasensprung als auch das Auftreten vorzeitiger Wehen erhöhen die Gefahr einer Frühgeburt. (2) (10)

### *1.1.3.2 Zervixinsuffizienz*

Die Zervixinsuffizienz kann angeboren sein oder aus dem Verlust von zervikalem Gewebe nach einem chirurgischen Eingriff, einer traumatischen Schädigung oder einer Infektion resultieren. Verkürzt sich die Zervix bei Risikoschwangeren auf weniger als 25 mm beziehungsweise bei Frauen ohne anamnestisches Risiko auf weniger als 15 mm, erhöht sich die Gefahr für eine Geburt vor der 33. Schwangerschaftswoche um 22 bis 26 Prozent. (2) (7)

### *1.1.3.3 Mehrlingsschwangerschaften*

Mehrlingsschwangerschaften führen häufiger zu einer Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche als Einlingsschwangerschaften. Dies erklärt sich einerseits durch die Überdehnung des Uterus (7), andererseits kommen potentielle

---

Risikofaktoren wie das Auftreten einer Präeklampsie, einer Blutung oder eines vorzeitigen Blasensprungs bei Mehrlingsschwangerschaften zwei- bis dreimal häufiger vor. (5)

#### **1.1.4 Prävention**

Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Prävention. Werden Frühgeburtsbestrebungen noch vor dem Auftreten von Symptomen verhindert, spricht man von primärer Prävention. Sind bereits Frühgeburtsbestrebungen im Gange, sollten diese effektiv therapiert werden, um eine Frühgeburt abwehren zu können. Diese Maßnahmen bezeichnet man als sekundäre Prävention. (2)

##### *1.1.4.1 Primäre Prävention*

Frauen die während der Schwangerschaft sowohl am Arbeitsplatz als auch in ihrer Freizeit auf ihre Gesundheit achten, haben nachweislich ein geringeres Risiko eine Frühgeburt zu erleiden (2). Noch vor dem Eintritt der Schwangerschaft, spätestens in der Frühschwangerschaft sollte auf folgende primäre Präventionsmaßnahmen geachtet werden: (4)

- Gesunde Ernährung
- Kein Nikotinabusus
- Ein längeres Intervall zwischen zwei Schwangerschaften einhalten
- Vorbeugung von Anämien
- Regelmäßige Pausen bei Arbeiten einhalten
- Ein mütterliches Alter über 17 Jahre

Abgesehen von den genannten Maßnahmen beschreibt Hollier die Gabe von Progesteron als eine wesentliche Prävention (11). Fonseca et al. berichten über eine Studie, in der untersucht wurde, ob die vaginale Verabreichung von Progesteron bei Frauen mit einer verkürzten Zervix von weniger als 15 mm einen Einfluss auf das Eintreten einer Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche hat beziehungsweise eine solche verhindern kann. Schwangeren mit verkürzter Zervix wurden ab der 22. Schwangerschaftswoche täglich 250 mg Progesteron verabreicht. Spontane

Frühgeburten vor der 34. Schwangerschaftswoche traten bei diesen Frauen seltener auf: 19,2 versus 34,4 Prozent bei Frauen ohne Progesteronprophylaxe. (12) Auch Schwangeren die bereits eine Fehl- oder Frühgeburt hatten, sollten prophylaktisch Progestagene verabreicht werden (2).

#### *1.1.4.2 Sekundäre Prävention*

Treten spontane Frühgeburtsbestrebungen, wie etwa die Kombination von regelmäßigen Uteruskontraktionen und eine dadurch bedingte Verkürzung der Zervix auf, sind sogenannte sekundäre präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer Frühgeburt zu setzen. Jedenfalls muss die Schwangere Schonung und eventuell Bettruhe einhalten. Vor belastender Umgebung muss die Frau geschützt werden. (2) (10)

Eine geeignete Methode, um vorzeitige Wehen zu stoppen und somit eine Frühgeburt zu verhindern, ist die Behandlung mit Tokolytika. Eine medikamentöse Tokolyse ist sinnvoll wenn zervixwirksame Wehen nachgewiesen werden (13) und sich die Schwangerschaft zwischen der 22. und 34. Woche befindet. (10) Bei ungefähr 50 Prozent der Frauen mit vorzeitigen Wehen führen diese nicht zu einer Geburt und müssen daher auch nicht medikamentös behandelt werden. Die Gabe von tokolytisch wirksamen Substanzen kann mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Betaagonisten beispielsweise führen zu einer starken Flüssigkeitsretention und eventuell zu einem Lungenödem, zur Hyperglykämie oder Hypokaliämie bis hin zu dokumentierten mütterlichen Todesfällen. Derart dramatische Nebenwirkungsprofile sind der Grund, warum Geburtshelfer in verschiedenen Ländern immer zurückhaltender mit der Verabreichung dieser Substanzen agieren. Nebenwirkungen müssen bedacht und Kontraindikationen ausgeschlossen werden. (13)

Zu den allgemeinen Kontraindikationen der Tokolyse zählen: (10)

- eine kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung vor allem auf Grund einer Plazentainsuffizienz
- eine schwere Präeklampsie oder vaginale Blutung
- ein Amnioninfektionssyndrom
- ein auf Grund von Fehlbildungen nicht lebensfähiger Fetus
- ein Schwangerschaftsalter über 34 Wochen oder unter 22 Wochen

Folgende tokolytisch wirksame Substanzen sind gebräuchlich: (2) (10)

Tokolytika zur oralen Gabe		Tokolytika zur intra venösen Gabe	
Beta 2 Sympathomimetika	Fenoterol, Clenbuterol, Ritodrin	Beta 2 Sympathomimetika	Fenoterol, Ritodrin
Magnesium	Magnesiumaspartat, Magnesiumoxid	Magnesium	Magnesiumsulfat
Prostaglandin- synthesehemmer	Indomethacin		
Kalzium Kanal Blocker	Nifedipin		

Tabelle 3: Tokolysemittel (2) (10)

Eine primäre und auch sekundäre Prävention ist die zervikale Cerclage (11). Die operative Therapie der zervikalen Cerclage wurde im Jahr 1950 von Shirodkar und McDonald eingeführt (14). Der Muttermund wird mit einer Naht umschlungen (5). Diese Naht muss ungefähr zehn Tage vor dem errechneten Geburtstermin wieder entfernt werden, da sonst die Gefahr einer Uterusruptur entsteht. Die isthmozervikale Insuffizienz, welche meist bei Mehrlingsschwangerschaften beobachtet wird (5), stellt die einzige Indikation für den Einsatz der Cerclage dar. (10) Drakeley et al. berichten über Studien, in welchen die Effektivität der prophylaktischen und therapeutischen Cerclage untersucht wurde. Eine statistisch signifikante Reduktion von Fehl- und Frühgeburten bei schwangeren Frauen mit durchgeführter Cerclage konnte nicht bewiesen werden. Bestätigt wurde lediglich eine Reduktion an Frühgeburten vor der

33. Schwangerschaftswoche. (14) Anhand systematischer Überprüfungen konnten Bachmann et al. eine Reduktion an Frühgeburten vor der 34. Schwangerschaftswoche beweisen (15). Mögliche Komplikationen dieses Eingriffes wie unter anderen Dislokation des Cerclagefadens, Zervixrisse sup partu, perioperativer Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom sowie Chorioamnionitis sind bei Auswahl dieser Präventionsmaßnahme abzuwägen (10).

## **1.2 Perinatale Probleme von Reif- und Frühgeborenen**

Unreife Neugeborene können an schwerwiegenden Anpassungsproblemen leiden. Einige werden in den folgenden Kapiteln thematisiert.

### **1.2.1 Die pränatale Vorbereitung**

Auf Grund der Tatsache, dass besonders bei sehr kleinen Frühgeborenen eine erhebliche Unreife von Organsystemen und -funktionen besteht, sollten Entbindungen vor der 37. Schwangerschaftswoche in dafür geeigneten Krankenhäusern beziehungsweise Perinatalzentren stattfinden (16). In einem Perinatalzentrum besteht in der Regel eine unmittelbare Nachbarschaft zwischen Entbindungsklinik und neonatologischer Intensivstation. Diese Tatsache gewährleistet eine optimale Versorgung. Lange und riskante Transportwege fallen weg. Die Inzidenz von bleibenden Behinderungen ist bei einer Behandlung in den genannten Zentren geringer als in Kliniken die über zu wenig Erfahrung im Umgang mit „Frühchen“ verfügen. (10) (16)

### **1.2.2 Probleme Frühgeborener unmittelbar nach der Geburt und deren Therapie**

Die Unreife wichtiger Organe stellt den Hauptgrund für neonatale Anpassungsprobleme unmittelbar nach der Geburt dar. Unter anderen können Frühgeborene an folgenden akuten Problemen leiden: (3)

### *1.2.2.1 Verletzungen und Blutungen*

Frühgeborene haben eine sehr dünne Haut sowie fragile Gefäße und neigen zu Blutungen. Es ist wichtig, das Kind schonend zur Welt zu bringen und die Indikation zur Schnittentbindung großzügig zu stellen. Diese Vorgehensweise wird als „minimal handling“ beschrieben. (10) Bei der Erstversorgung ist ein vorsichtiger Umgang notwendig, um Verletzungen zu verhindern. Um Verätzungen der Haut zu vermeiden sollte bei Frühgeborenen, die vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren werden, kein Benzin und nur sehr zurückhaltend Alkohol verwendet werden. (3)

### *1.2.2.2 Respiratorische Anpassungsprobleme*

Zu einer der häufigsten Akutkomplikationen unreifer Neugeborener zählt das Atemnotsyndrom. Frühgeborenen fehlt wegen der bestehenden Unreife des Atemzentrums und der Chemorezeptoren der Atemantrieb. Außerdem weisen Frühgeborene meist einen Surfactantmangel auf. Pränatal kann dieser durch die Gabe von Glukokortikoiden und postnatal durch eine Surfactanttherapie behandelt werden. Die Gabe von Sauerstoff (10) sowie die Beatmung mit einem Rachentubus unmittelbar nach der Geburt sind häufige Maßnahmen. (17)

### *1.2.2.3 Hypothermie*

Viele Neugeborene und Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht haben ein hohes Risiko nach der Geburt zu unterkühlen. Grund dafür ist neben Evaporation, Radiation, Konduktion und Konvektion die geringe Masse an subkutanem und braunem Fett. Die Hypothermie nimmt Einfluss auf das Morbiditätsrisiko der Frühgeborenen und muss daher verhindert werden. (16) (18)

## **1.2.3 Ein häufiges Problem: Die Hypotension und kardiozirkulatorische Unterstützung**

Bei ungefähr 16 bis 52 Prozent der Frühgeborenen wird eine Hypotension in den ersten Tagen nach der Geburt diagnostiziert (19). Die Ursache der Hypotension ist multifaktoriell bedingt (20), jedoch sind eine abnorme Regulation des peripheren

Widerstandes und die daraus resultierende Vasodilatation der Gefäße, die Hauptgründe für die Entstehung. Die myokardiale Dysfunktion (21) sowie die Nebenniereninsuffizienz können Einfluss auf die Entstehung der Hypotension nehmen. (20)

Bedingt durch die Hypotension kommt es zu einer verminderten Durchblutung des Gehirns und in weiterer Folge zu einem Mangel an Sauerstoff. Intraventrikuläre Blutungen, kurz IVH, periventrikuläre Leukomalazien und andere neurologische Defizite werden bei den betroffenen Neugeborenen häufig beobachtet. Schädigungen können auch andere Organe wie Leber oder Niere treffen. Eine nekrotisierende Enterokolitis kann daraus resultieren. Unbehandelt ist die Folge der Hypotension der Tod des Neugeborenen. (21)

Blutdruckwerte der Frühgeborenen sind unter anderem abhängig vom Geburtsgewicht, dem erreichten Gestationsalter bei der Geburt und dem postnatalen Alter (19). Das Erreichen eines Mittelwertes von mindestens 30 mmHg sollte in den ersten Tagen nach der Geburt angestrebt werden. Tabelle 4 beschreibt Blutdrucknormalwerte für Frühgeborene, angegeben in mmHg: (3)

<b>Geburtsgewicht</b>	<b>Systolischer Normwert</b>	<b>Diastolischer Normwert</b>
< 1.000 Gramm	38 ± 17	23 ± 10
< 1.250 Gramm	44 ± 23	22 ± 14
< 1.500 Gramm	48 ± 18	27 ± 12
< 1.750 Gramm	47 ± 16	26 ± 16

Tabelle 4: Blutdrucknormalwerte Frühgeborener angegeben in mmHg (3)

### *1.2.3.1 Therapie der systemischen Hypotension*

Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung. Die Wahl der Behandlung ist abhängig von der Ursache der Hypotension. (22)

#### *Volumen*

Sofern kein akuter Volumenmangel nachgewiesen werden kann und die Beurteilung des intravaskulären Status nicht umgehend möglich ist, ist es sinnvoll mit einer vorsichtigen Volumengabe von ungefähr 10 bis 20 ml Volumen pro kg Körpergewicht zu starten. Die Gabe von Flüssigkeit zur Behandlung der Hypotension ist nicht ohne Risiko und kann bei unüberlegter Anwendung zu zentralnervösen, pulmonalen, kardiovaskulären sowie gastrointestinalen Schädigungen führen. (21)

#### *Katecholamine*

Die Entstehung ischämischer Läsionen im Gehirn ist ein häufig diagnostiziertes Problem bei Frühgeborenen und wird durch einen MAD unter 30 mmHg gefördert. Durch die Gabe verschiedener Katecholamine wird versucht den MAD zu steigern. Das in der Neonatologie am häufigsten verwendete Katecholamin ist Dopamin. (23) Bei der Verabreichung an Frühgeborene ist Vorsicht geboten, denn Katecholamine haben gefährliche Nebenwirkungen und können zum Beispiel schwerwiegende Arrhythmien auslösen. In der Neonatologie werden vier Katecholamine verwendet: (3)

Dopamin ist ein endogenes Katecholamin, das sowohl Vorlast als auch Nachlast erhöht und hauptsächlich durch die Freisetzung von Noradrenalin aus den myokardialen Speichern wirkt. Die Wirkung von Dopamin ist abhängig von der verabreichten Dosis. Insgesamt wird die myokardiale Kontraktionsfähigkeit gesteigert und der renale Blutfluss sowie die glomeruläre Filtrationsrate erhöht. Begonnen wird mit einer geringen Dosis, welche auf bis zu 20 µg/kg/min gesteigert werden kann. Auf das Auftreten von Nebenwirkungen wie Tachykardien und ventrikulären Extrasystolen ist zu achten. (3) (21)

Dobutamin hat eine selektive Wirkung am Herzen (24). Es wirkt positiv inotrop, bathmotrop und chronotrop und in seiner effektivsten Dosis von 2 bis 15 µg/kg/min steigert es die Herzleistung vor allem durch die Erhöhung des Schlagvolumens (3) (21). Die Gabe kleiner Dosen führt zur Vasodilatation der renalen und mesenterialen Blutgefäße. Bei Verabreichung einer mittleren Dosis wirkt Dobutamin auch positiv inotrop und chronotrop. Zusätzlich sinkt der totale periphere Widerstand. In hohen Dosen werden vaskuläre alpha-Adrenozeptoren aktiviert. (24) Die Gabe von Dobutamin kann erhebliche Nebenwirkungen auslösen. Dazu zählen die Tachykardie, die Arrhythmie sowie die systemische Hypertonie oder Hypotonie. Grundsätzlich ist Dobutamin das Mittel der Wahl bei Frühgeborenen mit myokardialer Dysfunktion mit ausreichend hohem Blutdruck. Dobutamin darf bei Vorliegen einer subvalvulären Aortenstenose nicht verabreicht werden. (3) (21)

Adrenalin ist das Mittel der Wahl bei Herz-Kreislauf-Versagen, bei der Reanimation, bei einem anaphylaktischen Schock und bei Vorliegen einer dopaminrefraktären Hypotonie (3). Adrenalin wirkt an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren und bedingt eine Vasokonstriktion der Blutgefäße in Haut und Schleimhaut sowie eine Dilatation in den Gefäßen der Skelettmuskulatur. Die Wirkung ist abhängig von der verabreichten Dosis. Geringe Dosen führen durch die  $\beta$ -adrenerge Wirkung zur Vasodilatation, zu einer Senkung des peripheren Widerstands sowie zur Erhöhung der Herzfrequenz und Kontraktilität. Bei höheren Dosen überwiegt die  $\alpha$ -adrenerge Wirkung. Der totale periphere Widerstand sowie der MAD steigen. (21)

Noradrenalin führt durch seine  $\alpha$ -adrenerge Wirkung zur Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie zur Steigerung des totalen peripheren Widerstandes. Nebenwirkungen von Adrenalin und Noradrenalin sind eine rasante Erhöhung des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes und eine dadurch bedingte verminderte Herzleistung sowie Gewebedurchblutung. Zusätzlich können eine Tachykardie, eine verminderte myokardiale Sauerstoffversorgung und schwere Gewebsnekrosen bei peripherer Applikation entstehen. (21)

Katecholamin	Standarddosis
Dobutamin	5µg/kg/min
	7,20mg/kg/Tag
	1,44ml/kg/Tag
Dopamin	2µg/kg/min
	2,88mg/kg/Tag
	0,29ml/kg/Tag
Adrenalin und Noradrenalin	0,1µg/kg/min
	0,144mg/kg/Ta
	0,144ml/kg/Tag unverdünnt

Tabelle 5: Standarddosen von Katecholaminen (3)

### 1.3 Schwerwiegende Kurzzeitmorbiditäten

Frühgeborene haben im Vergleich zu Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko verschiedene Krankheiten zu erleiden (25). Deren Risiko, mehr als eine medizinisch relevante Diagnose gestellt zu bekommen, ist gegenüber Reifgeborenen viermal höher (26). Rund 387 von 1.000 vor der 28. Schwangerschaftswoche lebendgeborenen Kindern sterben. Von 1.000 Kindern, welche zwischen der 39. und 41. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, sterben ungefähr zwei (25). Mit steigendem Gestationsalter, nimmt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens verschiedener Krankheiten, wie etwa dem Atemnotsyndrom, der transienten Tachypnoe, intraventrikulärer Blutungen oder der Sepsis ab. Krankheiten wie diese treten bei Kindern, welche in der 34. Schwangerschaftswoche geboren werden, in 34 Prozent der Fälle auf. Bei Kindern, geboren in der 35. Schwangerschaftswoche in 24 Prozent, bei jenen, geboren in der 36. Schwangerschaftswoche, in 17 Prozent und bei Kindern in der 39. Schwangerschaftswoche nur mehr in 14 Prozent. Abbildung 1 veranschaulicht diese Daten. (27)

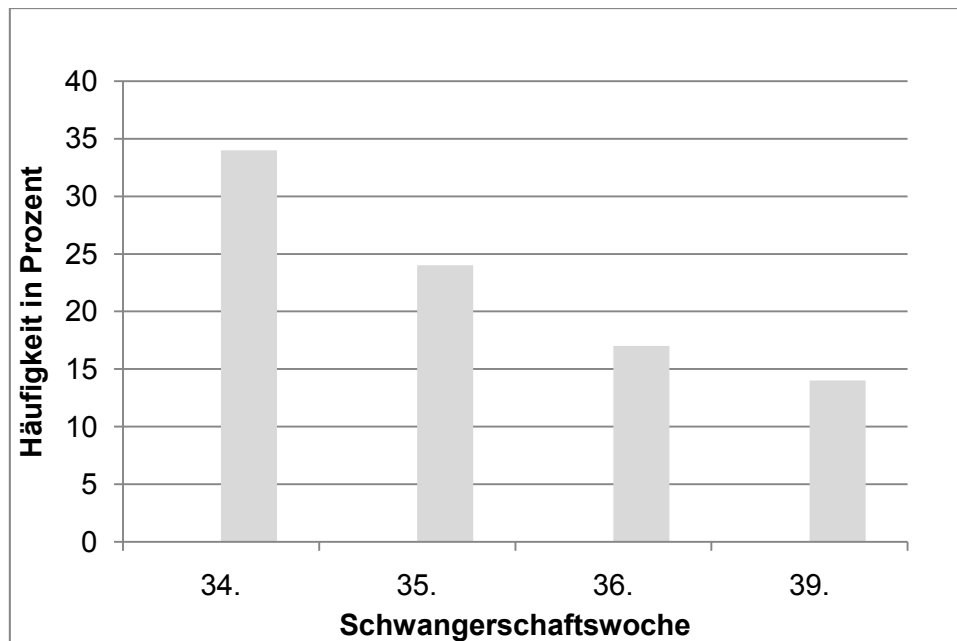


Abbildung 1: Auftreten schwerwiegender Morbiditäten abhängig von der Schwangerschaftswoche (27)

Da die Lungenreifung erst kurz vor der 40. Schwangerschaftswoche abgeschlossen ist, bestehen vor allem respiratorische Probleme. Die Gefahr an einem Atemnotsyndrom zu sterben sinkt für das Neugeborene mit jeder in utero abgeschlossenen Gestationswoche. (25)

### 1.3.1 Das (akute) Atemnotsyndrom

Das akute Atemnotsyndrom, kurz ARDS, ist eines der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen. Erstmals von Asbaugh et al. im Jahr 1967 beschrieben, sind heute rund 40 bis 60 Prozent frühgeborener Kinder davon betroffen. (28) (29) (31)

Das Auftreten von ARDS verhält sich invers proportional zum Gestationsalter. Die Inzidenz bei Kindern, welche vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren werden und deren Geburtsgewicht unter 1.000 Gramm beträgt ist besonders hoch. Rund 50 Prozent der Kinder, geboren vor der 30. Schwangerschaftswoche, leiden an ARDS. Nur rund 30 Prozent jener, welche nach der 30. Schwangerschaftswoche geboren werden. (29)

Abhängig vom radiologischen Bild werden vier Stadien unterschieden: (3) (10)

Radiologische Stadien des RDS	
Stadium 1	Belüftungsstörung mit positivem Aerobronchogramm und feingranuläre Zeichnung über den Herzschatten hinausgehend
Stadium 2	Retikulogranuläres Muster mit positiven Luftbronchogramm jenseits des Herzschattens
Stadium 3	Stadium 2 und zusätzliche Auslöschung der Herz- und Zwerchfellkonturen
Stadium 4	Totale Atelektase -Radiologisch eine Weiße Lunge

Tabelle 6: Vier röntgenologische Stadien beim Atemnotsyndrom (3) (10)

Der Grund für das häufige Auftreten der Krankheit bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 30 Wochen ist ein primärer Mangel an Surfactant, bedingt durch die bestehende Unreife der Lunge zu dieser Zeit (10). Bei Vorliegen folgender Symptome, entweder sofort nach der Geburt oder erst einige Stunden später, sollte an ein Atemnotsyndrom gedacht werden: (16)

- Atemfrequenz von über 60/min
- expiratorisches Stöhnen
- Einziehung sternal, interkostal oder nasal
- abgeschwächtes Atemgeräusch

Charakteristische Merkmale sind auch am Röntgenbild zu erkennen. Typisch ist das Vorliegen einer „Weißen Lunge“ als Ausdruck der hyalinen Membranen, welche die Alveolen vollständig ausfüllen. Obduziert man Lungen jener an RDS verstorbenen Kinder, so präsentieren sich diese in einer tief roten, nahezu violetten Farbe. Deren

Konsistenz ist derb. Bei genauerer Untersuchung des Präparats unter dem Mikroskop erkennt man in den überblähten Lungenarealen ausgedehnte Atelektasen, Bronchioli respiratorii, teilweise von hyalinen Membranen ausgekleidet und deutliche Entzündungsreaktionen. (16) (32)

Pathophysiologisch spielt der Mangel an Surfactant eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Krankheit. Surfactant ist eine Substanz bestehend aus Phospholipiden und Proteinen, welche die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt. Das Kollabieren der Alveolen in der Phase der Expiration wird dadurch verhindert. Im Gegensatz kann ein Mangel an Surfactant zur Ausbildung von Mikroatelektasen führen. Die alveoläre Minderbelüftung steigt und daraus resultieren Hypoxämie und Hypoxie. (2) (16) Pulmonale Gefäße reagieren mit einer Vasokonstriktion. Das Resultat ist eine Minderperfusion der Lungen. Auf der Ebene des Vorhofs entstehen Rechts-Links-Shunts über das Foramen ovale und den Ductus arteriosus. Die Folgen davon sind ein weiteres Sinken des Sauerstoffgehaltes im Blut, Ventilationsstörungen durch das Auftreten interstitieller Ödeme und eine Abnahme der Lungenelastizität. (16) (33) (34)

Werden keine geeigneten Maßnahmen gegen Progredienz des akuten Atemnotsyndroms veranlasst, können als Folge neben der Sepsis das Multiorganversagen und der Tod eintreten. (28) (31) Abhängig vom bereits erreichten Stadium der Krankheit gestaltet sich die symptomatische Therapie. Liegt eine leichte Form des Syndroms vor, reicht die nasale Verabreichung von Sauerstoff beziehungsweise die Verwendung von CPAP aus. (3) (16) CPAP gewährleistet einen Widerstand während der Expiration. Dadurch kommt es zur Stabilisierung der Atemwege, der Alveolen und durch die Erhöhung des Lungenvolumens auch zur Stabilisierung des gesamten thorakalen Systems. (3)

Weit verbreitet ist der Einsatz verschiedener Surfactantpräparate. Dank dieser konnte allein in den Vereinigten Staaten ein Rückgang der an RDS verstorbenen Kinder von 2.500 im Jahr 1960 auf 860 im Jahr 2005 erreicht werden. (30) Der Erfolg

von Surfactant bei Frühgeborenen ist eine unmittelbar nach der Verabreichung einsetzende Verbesserung des Oxygenierungszustands und der Beatmungssituation (16). Mehrere Faktoren können die Bildung von Surfactant verhindern. Zum Beispiel inhibieren kindlicher Stress, Hypoxie und Ischämie die Neubildungssynthese. (33)

Mittlerweile werden weltweit vor allem unreife Kinder mit Surfactantpräparaten therapiert, welche sich in der Zusammensetzung der Phospholipidfraktionen und den Apoproteinmustern unterscheiden. Verschiedene Surfactantpräparate sind auf dem Markt. Diese sind natürliche, aus tierischen Quellen gewonnene und synthetisch hergestellte Fabrikate. (16) Ramanathan berichtet über Studien, die besagen, dass die Gabe natürlich gewonnener Surfactantpräparate besseren Erfolg erzielen. Der Grund dafür ist, dass diese Präparate im Gegensatz zu den synthetisch hergestellten keinen Mangel an dem wichtigen Apoprotein B aufweisen. (29)

Appliziert wird Surfactant intratracheal als Bolusgabe. Auch die Verabreichung über eine langsame Infusion ist möglich. Unerlässlich bei der Anwendung etwaiger Surfactantpräparate ist die umgehende Anpassung der Beatmungsparameter nach der Verabreichung. Es kommt sehr rasch zu Veränderungen des Gasaustausches. Beatmungsmaschinen müssen darauf eingestellt werden. Erfolgt dies nicht, besteht die Gefahr einer akuten Überblähung des Lungenparenchyms. (16)

### **1.3.2 Die periventrikuläre Leukomalazie**

Charakteristisch für die periventrikuläre Leukomalazie, kurz PVL, ist die Ausbildung mehrerer Nekroseareale in der weißen Gehirns substanz (35). Liegt eine besonders schwerwiegende Pathologie vor, kann sich auch das Bild einer multizystischen Enzephalomalazie zeigen (16). Rund vier bis 15 Prozent der Frühgeborenen sind von PVL betroffen (35). Bei Kindern, welche nach einer Tragzeit von mehr als 36 Wochen entbunden werden, diagnostiziert man die PVL vergleichsweise selten (2).

Einzuteilen ist die PVL in eine diffuse und eine fokale Form. Während bei der diffusen Form nicht alle Zellreihen zerstört werden und nur Oligodendrozyten und deren Vorläuferzellen zu Grunde gehen, kommt es bei der fokalen Form zum Untergang der gesamten Zellreihe und somit zur kompletten Gewebsauflösung, gefolgt von einer anschließenden Zystenbildung. Die fokale Form entsteht meist in den lateralen Ventrikeln, um das Trigonum und dem Foramen Monroe. (37)

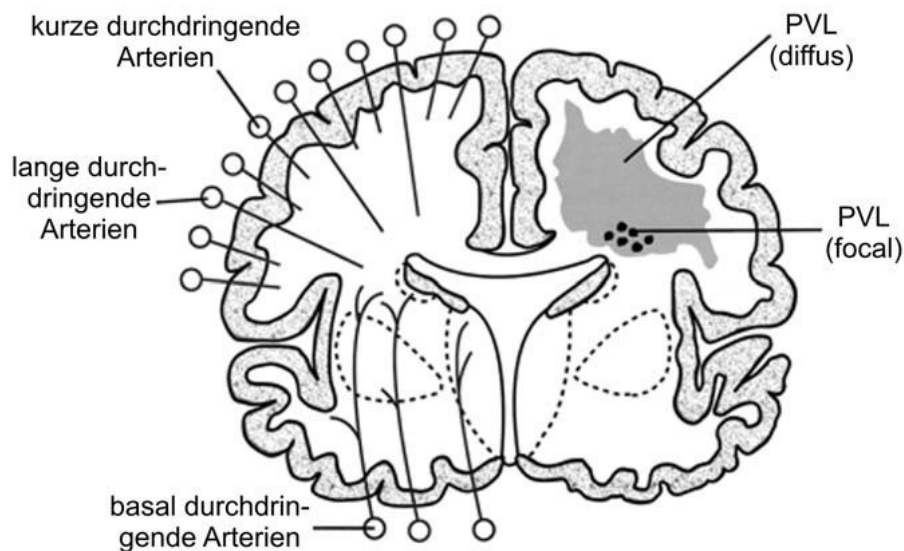


Abbildung 2: Lokalisation der diffusen und lokalen Form der PVL (VGL 39)

Die genaue Pathogenese der PVL ist nicht vollständig geklärt. Bestätigt ist der Zusammenhang der PVL mit einer zerebralen Sauerstoffunterversorgung und Infektionen vor, während oder nach der Geburt. Die ischämie- beziehungsweise infektionsinduzierte Inflammation stellt in den meisten Fällen die gemeinsame Endstrecke zur Krankheitsentstehung dar. Diese Endstrecke bildet neben der mikroglialen Reaktivität und der Astrozytose, die Freisetzung inflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) und Glutamat sowie die Produktion freier Radikale. Gemeinsam führen diese Faktoren zur Nekrose der Oligodendrozytenvorläufer und zum Axonenbruch und in weiterer Folge zum programmierten Zelltod. (40)

Da eine unreife Oligodendroglia sehr empfindlich auf zytotoxische Substanzen reagiert, wirkt dieser Zustand bei Frühgeborenen förderlich für die Entstehung der PVL. Zu den zytotoxischen Substanzen zählen die Zytokine und Interleukine, welche bei inflammatorischen Gewebsreaktionen frei gesetzt werden und dadurch die periventrikuläre Oligodendroglia schädigen. (2)

Folge der PVL ist in 60 bis 100 Prozent der Fälle eine Zerebralparese, woraus deutliche neurologische Defizite resultieren können (35) (36). In den ersten Tagen und Wochen der Krankheit sind in vielen Fällen keine klinischen Symptome nachweisbar (2). Oft können erst später motorische, kognitive und visuelle Einschränkungen auftreten (35) (36). In späterer Folge kann es zu Lernschwierigkeiten (37) sowie zu einer allgemeinen Beeinträchtigung der psychisch-intellektuellen Entwicklung kommen (38).

Da die Behandlungsmöglichkeiten der PVL begrenzt sind, ist auf eine optimale Intensivtherapie zu achten. Vitalparameter müssen stabilisiert und Gerinnungsstörungen beseitigt werden. (16)

### **1.3.3 Nekrotisierende Enterokolitis**

Bei Frühgeborenen führt neben der klinisch weniger dramatisch verlaufenden allergischen Kolitis, auch die nekrotisierende Enterokolitis, kurz NEK, zu schweren Entzündungen der Mukosa. Die Krankheit betrifft den Dün- und Dickdarm mit vorwiegender Lokalisation im Ileum und proximalen Kolon. (16) (41) (42) NEK ist eine häufige Diagnose bei Patienten der neonatologischen Intensivstation und stellt einen der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen dar (16).

Die Inzidenz der NEK ist abhängig von der Reife des Kindes und dem Geburtsgewicht. Je unreifer und leichter das Neugeborene ist, desto häufiger wird NEK diagnostiziert. Rund elf Prozent der Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen

401 bis 750 Gramm erkranken an NEK. Im Vergleich dazu nur vier Prozent der Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.251 bis 1.500 Gramm. (43)

Laut Lin et al. ist die NEK nach Bell klassifizierbar und kann in drei Stadien eingeteilt werden: (41)

Stadium	Symptome
1. Verdacht	Es zeigen sich milde verdächtige systemische Zeichen wie Apnoe, Bradykardie und Temperaturinstabilität sowie milde intestinale Symptome wie ein aufgeblähtes Abdomen, Magenreste und blutige oder schleimige Stühle. Das Röntgenbild zeigt einen normalen oder nicht spezifischen Befund.
2. Definitive Erkrankung	Die systemischen Zeichen nehmen zu und intestinale Symptome wie das Fehlen der Darmgeräusche oder druckdolentes Abdomen treten auf. Radiologisch ist bereits Pneumatosis intestinalis oder Luft in den Portalvenen zu sehen. Im Labor zeigen sich eine metabolische Azidose sowie eine Thrombozytopenie.
3. Fortgeschrittene Erkrankung	Eine schwere systemische Erkrankung mit zusätzlichen intestinalen Symptomen wie einer ausgeprägten Blähung des Abdomens und der Peritonitis liegt vor. Radiologische Befunde zeigen ein Pneumoperitoneum und im Labor sind eine metabolische und respiratorische Azidose sowie eine disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörung zu sehen.

Tabelle 7: Drei Stadien der NEK nach Bell (41)

Die Pathogenese ist nicht vollständig bekannt, aber jedenfalls multifaktoriell bedingt (42). Folgende Theorie wird angenommen: Verschiedene Faktoren führen zu einer Minderperfusion der mesenterialen Gefäße und zu einer daraus resultierenden Sauerstoffunterversorgung der Mukosa und Submukosa. Die Mukosa wird dabei

geschädigt und das begünstigt die Invasion verschiedener bakterieller intestinaler Erreger. (16) Die Endstrecke bildet die intestinale Apoptose und Nekrose. Mehrere entzündliche und vasoaktive Mediatoren, einschließlich dem Plättchen aktivierenden Faktor (PAF), Zykokinen, Stickstoffmonoxid (NO), Endothelin-1 (ET-1), Prostaglandinen, Leukotrienen, und den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wirken synergistisch und spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung der Entzündung. (42) Entzündungen, die anfänglich nur auf die Mukosa beschränkt sind, können in weiterer Folge zu einer abdominalen Distension mit dilatierten Darmschlingen führen. Breitet sich die Entzündung bis zur Submukosa aus, so kann Darmgas eintreten. Es zeigt sich dann das typische Bild einer Pneumatosis intestinalis. (10)

Zusätzlich problematisch wirkt die Unreife des Darms. Da die intestinale Barriere noch nicht ausgereift ist, verfügt die unreife Mukosa über eine höhere Permeabilität für verschiedene Makromoleküle. (41) (43)

Bei Verdacht auf eine NEK sind umgehend anaerobe und aerobe Blutkulturen anzufertigen. Anfänglich eventuell nicht veränderte Laborbefunde betroffener Kinder zeigen im Verlauf eine erhöhte Konzentration an CRP. Nachweisbar ist die Krankheit auch anhand typischer radiologischer Befunde. Dazu zählen unter anderem eine auffallende Distension des Darms, ein Pneumatosis intestinalis oder Pneumatosis Vv. Portae. (41)



Abbildung 3: Anterior, posterior Aufnahme von einem Kind mit NEK. Das Ligamentum falciforme ist im oberen rechten Quadranten erkennbar (VGL 41)

Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für die Entstehung der NEK: (33) (42)

- Perinatale Asphyxie
- Hypothermie
- Polyglobulie
- Polyzythemie
- Angeborene zyanotische Herzfehler
- Mütterliche Präeklampsie
- Anämie
- Nabelkatheter

Verschiedene klinische Symptome deuten auf das Vorliegen einer NEK hin. Betroffene Kinder wirken oft lethargisch, leiden an einem aufgetriebenen und angespannten Abdomen oder in 30 Prozent der Fälle an blutiger und schleimiger Diarrhö. Ein weiteres Anzeichen ist das Verweigern von Nahrung, ein Rückstau an Magensaft und eine eventuell bestehende Bradykardie oder Tachypnoe. Werden diese Anzeichen übersehen, kann es sein, dass sich bereits das Bild einer Sepsis

zeigt noch bevor man NEK diagnostiziert hat. In schweren Fällen kommt es zur Peritonitis oder einer intestinalen Perforation. (33) (43)

Nicht selten führt die NEK zu schwerwiegenden Folgen. Bis zu 50 Prozent der betroffenen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 Gramm überleben die Krankheit beziehungsweise deren Verlauf nicht. (16) Alleine in den USA sterben ungefähr 1.000 Frühgeborene pro Jahr an den Folgen einer NEK (44). 20 bis 40 Prozent der betroffenen Kinder müssen operativ versorgt werden. Problematisch ist die Entstehung verschiedener postoperativer Begleiterkrankungen. Etwa neun Prozent entwickeln eine Sepsis, sechs Prozent eine Wundinfektion und bei ungefähr zwei Prozent entstehen intraabdominale Prozesse. Die postoperative Morbiditätsrate liegt bei 47 Prozent. (43)

Bei Diagnosestellung ist umgehend mit einer konservativen Behandlung, welche sich aus Nahrungskarenz und der Gabe geeigneter Antibiotika zusammensetzt, zu beginnen. Magensaft wird über eine nasogastral gelegte Sonde abgeleitet. Die Resektion einzelner befallener Darmabschnitte sowie das Anlegen einer Ileostomie können bei ausbleibender Besserung notwendig werden. (16) (33)

#### **1.3.4 Gehirnblutungen**

Das Auftreten einer interventrikulären Blutung, kurz IVH, stellt eine Herausforderung für behandelnde Neonatologen dar. 20 bis 25 Prozent unreif geborener Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm entwickeln im Laufe der ersten Lebenstage- oder Wochen eine IVH. (45)

Je nach Ultraschallbefund kann man Gehirnblutungen wie folgt einteilen:

<b>Grad 1</b>	Blutung ist subependymal ohne Ventrikeleinbruch
<b>Grad 2</b>	Einbruch in den Ventrikel. Blutung füllt zehn bis 15 Prozent im Parasagittalen Scan aus
<b>Grad 3</b>	Tamponade eines Ventrikelhorns meist mit Ventrikeldilatation
<b>Grad 4</b>	Ausgedehnte intraparenchymale Blutung (beziehungsweise Grad 3 plus PVL)

Tabelle 8: Einteilung der Keimlagerblutungen nach Ultraschallbefunden (10) (33)

Die IVH stellt neben der PVL den größten Risikofaktor für die Entstehung einer Zerebralparese dar und ist häufig gemeinsam mit einer PVL zu beobachten (47). 88 Prozent der von IVH Grad 3 oder 4 betroffenen Kindern erleiden eine Zerebralparese (45). Wie auch bei der PVL, kommt es bei der IVH zur Freisetzung von Zytokinen und freien Radikalen und im Endeffekt zu einer Störung der Perfusion. Der genaue Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt. Risikofaktoren sind neben dem Umstand einer Frühgeburt, eine Chorioamnionitis, ein niedriger Apgar Score bei der Geburt sowie eine auftretende Azidose und Asphyxie. (46) (47)

Die subependymale germinale Matrix stellt eine bevorzugte Region für die Entstehung der IVH dar (48). Sie ist bis zur 24. Schwangerschaftswoche ungefähr 2,5 mm groß (48) und besteht aus einem Netzwerk dünnwandiger, unreifer und daher sehr vulnerabler Blutgefäße. Diese Region besteht nur bis zur ungefähr 32. Schwangerschaftswoche und bildet sich dann weitgehend zurück. Dieser Bereich wird auch als subependymales Keimlager bezeichnet. Anatomisch befindet sich dieser am Boden des lateralen Ventrikels und zeigt auf Höhe des Nucleus caudatus die stärkste Ausbildung. Physiologisch ist die subependymale germinale Matrix eine aus unreifen Spongioblasten und Neuroblasten bestehende Schicht, in der viele metabolische Prozesse ablaufen. Die unreifen Blasten wandern von der germinalen Matrix aus, um Kortex und Basalganglien zu bilden. (48) (49)

Frühgeborene Kinder sind häufiger von einer IVH betroffen, weil ihnen die Fähigkeit zur Autoregulation fehlt. Die Durchblutung wird direkt durch den systemischen Blutdruck beeinflusst. (46) Tritt eine schwere Hypoxämie auf, so ist es dem unreifen kindlichen Kreislauf nicht möglich, mit einer Vasodilatation der Hirngefäße zu reagieren. Der Sauerstoffgehalt im Gehirn sinkt daraufhin ab. Steigt der Blutdruck danach wieder an, kommt es zu einer vermehrten Durchblutung des Gehirns und Sauerstoffradikale entstehen. Folglich wird das Kapillarendothel durch die Hypoxie und die auftretenden Sauerstoffradikale geschädigt. Beides führt zu einer Ruptur der Gefäßwand und eine Blutung tritt ein. (33)

Klinisch ist eine akute Blutung meist nicht zu erkennen. Kommt es zu einer massiven Parenchymlutung, geht diese mit Apnoe, Krämpfen und Bewusstlosigkeit einher. Auch eine angespannte Fontanelle und ein Hämatokritabfall sind zu beobachten. (33) In weiterer Folge entwickeln ungefähr zwei Drittel der Betroffenen einen hämorrhagischen Hydrozephalus, der sich in 50 Prozent der Fälle selbst zurückbildet oder durch das Setzen eines Shunts therapiert wird (49).

Trotz verbesserter neonatologischer Intensivtherapien und Behandlungen ist es noch nicht gelungen die Inzidenz der IVH wesentlich zu senken (45). Auf Grund des medizinischen Fortschritts überleben aber immerhin 85 Prozent der betroffenen Kinder (46).

#### **1.4 Folgen der Frühgeburt**

Dank wissenschaftlicher Fortschritte und stetiger Entwicklung wichtiger Therapieformen haben Frühgeborene heute eine wesentlich bessere Ausgangssituation als noch vor 20 Jahren (50). Durch das Verabreichen verschiedener Präparate prä-, peri- und postnatal sowie durch Verbesserungen im Bereich der neonatologischen Intensivpflege ist es heutzutage möglich, Kindern, die vor der 24. Schwangerschaftswoche geboren werden, ein Überleben zu ermöglichen. Erreicht ein Fetus die 23. Schwangerschaftswoche, steigt seine Überlebenschance

mit jeder weiteren Woche im Mutterleib um neun Prozent. Folglich haben Kinder geboren zwischen der 27. und 28. Schwangerschaftswoche eine 90-prozentige Überlebenschance. Kinder geboren nach der 32. Schwangerschaftswoche eine 95-prozentige Überlebenschance. (51)

Die Prognose Frühgeborener ist unter anderem abhängig von der Erfahrung des behandelnden Teams. Die Anwesenheit kompetenter Neonatologen sowie die Betreuung der Patienten in dafür geeigneten Zentren sind unerlässlich. (33) Es zeigt sich, dass zum Beispiel die Rate an Zerebralpareesen, jeweils abhängig vom Ort der Behandlung, zwischen sechs und 30 Prozent schwankt (50). Die Mortalitätsrate Frühgeborener, die mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm auf die Welt kommen, beträgt bei einer Geburt in einem Zentrum mit integrierter spezialisierter Geburtshilfe und Neonatologie fünf Prozent. Bei Entbindungen außerhalb eines Perinatalzentrums liegt die Rate bei zehn Prozent. (33)

Auswirkungen einer Frühgeburt können über eine längere Zeit hin beobachtet werden. Unterschiedliche Folgeprobleme im Kleinkindalter analysierte Hack. Er untersuchte ehemals Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 750 Gramm. Im Alter von 20 Monaten wiesen 30 Prozent der Kinder motorisch-sensorische Anomalien beziehungsweise eine mentale Entwicklungsstörung auf. (50)

Talge et al. berichten über eine Studie über das kognitive und sozialemotionale Verhalten sechsjähriger, teils zu früh teils reif geborener Kinder. Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie unterschiedliche Verhaltensstörungen waren das Resultat. Unabhängig von sozioökonomischen Faktoren und dem Intelligenzquotient der Mutter wies die Gruppe der Frühgeborenen mehr Verhaltensstörungen und weniger Leistungsfähigkeit auf. (52) Weitere Studien zeigen, dass unreif geborene Kinder im Vor- und Grundschulalter einen höheren Betreuungsbedarf aufweisen als termingeborene. Grund dafür sind psychomotorische Entwicklungsstörungen (50) und eine geringere Konzentrationsfähigkeit (53).

Barker et al. analysierten die Auswirkungen einer Frühgeburt im Erwachsenenalter. Volkskrankheiten wurden mit dem Geburtenregister abgeglichen. Die entnommene Stichprobe führte unter anderem zum Ergebnis, dass das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit mit abnehmendem Geburtsgewicht steigt. (50)

## 1.5 Das reife Neugeborene

Ein reifes Neugeborenes kommt nach 37 vollendeten Schwangerschaftswochen zur Welt (3) und weist zum Zeitpunkt der Geburt verschiedene Merkmale auf: (5)

- Kräftiges Schreien
- Ruhige Atmung
- Rosige Haut
- Gleichmäßig ausgeprägtes subkutanes Fettgewebe
- Bei Knaben sind beide Hoden im Hodensack
- Bei Mädchen bedecken die großen Labien die kleinen Labien und die Klitoris

Direkt nach der Geburt werden Neugeborene untersucht. Die Vitalität des Kindes wird anhand der Bestimmung des Apgar Score beurteilt: (5)

<b>Apgar Score</b>			
	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>
Herzfrequenz	0	< 100/ Min	>100/Min
Atemanstrengung	Keine	Langsam und unregelmäßig	Gut, Schreien
Muskeltonus	Schlaff	Gebeugte Extremitäten	Gute Bewegung
Reflex auf Sondierung der Nase	Keine	Grimasse	Husten oder Niesen
Hautfarbe	Blass, Blau	Zentral rosig und Extremitäten blau	Rosige Hände und Füße

Tabelle 9: Bestimmung des Apgar Score (5)

Der Apgar Score wird jeweils eine Minute, fünf und zehn Minuten nach der Geburt bestimmt. Erreicht das Kind nach fünf Minuten einen Apgar Score von neun oder zehn Punkten, besteht kein Handlungsbedarf. Bei sieben oder acht erreichten Punkten muss das Kind einer genauen Beobachtung unterzogen werden. Liegt die erreichte Punkteanzahl bei fünf oder sechs, wird das Kind stimuliert oder atemunterstützt. Unter vier Punkten startet man Reanimationsmaßnahmen. (3)

### 1.5.1 Probleme des reifen Neugeborenen

Auch bei reifen Neugeborenen können Probleme durch die Umstellung vom intrauterinen zum postnatalen Leben entstehen. Meist resultieren diese Anpassungsprobleme aus Geburtsproblemen oder intrauterinen Störungen. (33)

#### 1.5.1.1 Die Asphyxie

Ein wesentliches Anpassungsproblem stellt die Asphyxie dar. Diese führt zu einem Sauerstoffmangel lebenswichtiger Organe. Der Sauerstoffmangel führt unter anderem zu motorischen und psychomotorischen Behinderungen. Einige Ursachen der perinatalen Asphyxie ausgehend von der Mutter, dem Kind, dem Geburtsvorgang beziehungsweise der Nabelschnur sind: (5)

<b>Mutter</b>	Uteroplazentare Insuffizienz Hypotension
<b>Kind</b>	Erkrankungen der Atemwege und der Lungen Infektionen Neuromuskuläre Erkrankungen Extreme Unreife
<b>Geburt</b>	Traumatische, langandauernde, überstürzte Geburtsvorgänge
<b>Nabelschnur</b>	Riss, Knoten oder Kompression der Nabelschnur Nabelschnurvorfal

Tabelle 10: Ursachen der perinatalen Asphyxie (5)

Aufgrund der Hypoxie entwickelt sich eine metabolische respiratorische Azidose. Die Dilatation der Lungenarterien, welche normalerweise gleich nach der Geburt einsetzt, bleibt aus. Die Azidose verursacht zusätzlich über eine Konstriktion der Lungenarteriolen eine pulmonale Hypertonie. Diese bringt über das Foramen ovale, den Ductus arteriosus Botalli und intrapulmonale Shunts die Entwicklung eines persistierenden Rechts-Links-Shunts mit sich. Die fetale Zirkulation bleibt aufrecht und Folge ist eine pulmonale Hypoxie mit steigender Sauerstoffuntersättigung des arteriellen Blutes. Dieser Kreislauf muss durch eine wirksame Reanimation unterbrochen werden. Bleibt diese aus, kommt es zu bleibenden Schädigungen verschiedener Organe. Einige davon sind in Tabelle 11 aufgezählt: (65)

<b>Lokalisation</b>	<b>Potentielle Schädigung</b>
Herz Kreislauf System	Myokardiale Ischämie, Hypotension
Zentrales Nervensystem	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Krampfanfälle
Lunge	Persistierende fetale Zirkulation, Atemnotsyndrom
Niere	Nekrosen
Metabolische Störungen	Hypokalzämie, Hypoglykämie
Magen-Darm Trakt	Ulzeration, Perforation

Tabelle 11: Schädigungen bedingt durch Hypoxie (65)

Weitere Anpassungsstörungen reifer Neugeborener sind Störungen der Stoffwechseladaptation wie die Hypoglykämie und die Hyperbilirubinämie. Bei der Hypoglykämie beträgt der Blutzuckerwert in den ersten drei Lebenstagen beim reifen Neugeborenen unter 35 mg/dl und beim Frühgeborenen unter 25 mg/dl. Bei der Hyperbilirubinämie kommt es aufgrund einer funktionellen Unreife der Leber in den ersten Lebenstagen zu einer physiologischen Hyperbilirubinämie von maximal 15mg/dl. (5)

## **1.6 Die periphere Perfusion, Zentralisierung und Schock**

Bei Früh- und Neugeborenen ist es von besonderer Bedeutung, Durchblutung und Sauerstoffversorgung regelmäßig zu überprüfen. Beobachtet werden unter anderem die Hauttemperatur sowie die Rekapillarierungszeit, welche im Idealfall zwei oder weniger Sekunden beträgt. Eine instabile Blutdrucksituation hat negative Auswirkungen und steigert Morbidität und Mortalität. In vielen Fällen weisen Frühgeborene in den ersten Stunden nach der Geburt eine schlechte Kreislaufsituation auf. Der Blutdruck ist niedrig und die links ventrikuläre Herzfunktion zu gering. Dadurch verringert sich der systemische Blutstrom und als Folge dessen ist das Gewebe sauerstoffunterversorgt. Behandlungsmaßnahmen zur Verhinderung eines möglichen Schocks sind rechtzeitig zu setzen. (64) (66) (67)

Die periphere Sauerstoffversorgung ist vom peripheren Blutfluss, kurz PBF, sowie vom arteriellen Sauerstoffgehalt abhängig. Der PBF wird vom Gefäßwiderstand, dem Blutdruck und der Herzfunktion, sowie von einer Reihe anderer Faktoren entscheidend beeinflusst. Zu diesen Faktoren zählen unter anderen die Blutgaswerte, die periphere Temperatur und die arterielle Hämoglobinkonzentration. (67) Eine weitere Rolle bei der Aufrechterhaltung des effizienten peripheren Blutflusses und der Sauerstoffversorgung des Gewebes spielt die Funktion der Mikrozirkulation, der kleinsten Komponente des kardiovaskulären Systems (68).

Um eine ausreichende Sauerstoffsättigung gewährleisten zu können, ist es von wesentlicher Bedeutung, dass sich der Transport des Sauerstoffes zum Gewebe ( $DO_2$ ) und der Verbrauch des Sauerstoffes im Gewebe ( $VO_2$ ) die Waage halten.  $DO_2$  ist abhängig vom Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und dem Blutfluss.  $VO_2$  ist die Rate des Sauerstoffverbrauchs im Gewebe und wird durch mehrere Faktoren wie der Umgebungstemperatur, der Körpertemperatur, der physikalischen Aktivität und der Ernährung beeinflusst. (69) Dieses dynamische Verhältnis zwischen  $DO_2$  und  $VO_2$  kann man anhand der FOE beschreiben. FOE steht für den Sauerstoffanteil der im Gewebe verbraucht wurde. Zu klären ist in diesem Zusammenhang der Begriff der Gewebsoxygenierung, TOI. TOI stellt ein sich immer wieder änderndes Verhältnis an

oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin dar. Die Messung erfolgt in einem regionalen Gewebsabschnitt mit einem gemischten Gefäßsystem. (70)

Unzureichende Sauerstoffversorgung des Gewebes kann bei Früh- und Neugeborenen über ein Multiorganversagen zum Tod führen. Trotz der Fortschritte in Forschung und Entwicklung, ist es bisher nicht möglich eine verminderte Gewebepfusion bereits im Frühstadium mithilfe eines geeigneten Monitorings zu diagnostizieren. Grund dafür ist, dass sich die gemessenen Parameter in erster Linie auf hämodynamische Prozesse, wie zum Beispiel den arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz, die Herzleistung, die Messung des pH Wertes oder des Laktats konzentrieren. Anhand dieser Parameter können keine exakten Aussagen über den peripheren Oxygenierungszustand des Gewebes getroffen werden. Erst eine Sauerstoffunterversorgung des Gewebes und eine folgende systemische Laktatazidose führen zu einer Veränderung oben genannter Parameter. (71)

Wird eine Sauerstoffunterversorgung nicht frühzeitig erkannt, kann sich ein Schocksyndrom entwickeln. Bei Frühgeborenen beobachtet man zumeist einen kardiogenen Schock. Ein Schock bezeichnet einen instabilen Zustand, der nicht selten zu einer progressiven Dysfunktion verschiedener Organe und Systeme führt. (16) 20 bis 50 Prozent der Betroffenen sterben an den Folgen. Entsteht durch den Schock ein Multiorganversagen, erhöht sich die Mortalität je nachdem ob ein, zwei oder drei Organe betroffen sind um 25, 60 beziehungsweise auf über 85 Prozent. Von großer Tragweite ist das frühzeitige Erkennen verschiedener klinischer Symptome. (66)

Tabelle 12 beschreibt die wichtigsten klinischen Zeichen des Schocks in den verschiedenen Schweregraden der gestörten Perfusion: (16)

<b>Verminderung des Perfusionszustandes</b>			
	<b>Leicht</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Schwer</b>
Herz Kreislauf System	Leichte Steigerung der Herzfrequenz	Deutliche Steigerung der Herzfrequenz sowie schwach spürbare periphere Pulse	Deutliche Steigerung der Herzfrequenz und Fehlen der peripheren Pulse sowie Sinken des Blutdrucks
Nieren	Rückgang der Diurese und Anstieg der Konzentration des Urins	Oligurie	Oligurie oder Anurie
Haut	Rekapillarierungszeit steigt	Kalte Extremitäten	Kalte sowie blau verfärbte Extremitäten
ZNS		Unruhe oder Apathiesyndrom	Zusätzlich Stupor, Krämpfe und Koma
Atmung Stoffwechsel		Hyperpnoe Steigen des Laktats sowie kompensierte metabolische Acidose	Hyperpnoe Weiteres Steigen des Laktats und unkompensierte metabolische Acidose

Tabelle 12: Die wichtigsten klinischen Zeichen des Schocks in den verschiedenen Schweregraden der gestörten Perfusion (16)

Bevor es zum Zustand des Schocks kommt, findet eine Umverteilung des Blutflusses im Körper statt. Folgende Erklärung wird angenommen: Blutfluss und Sauerstoffangebot liegen im gesunden Organismus weit über den metabolischen Bedürfnissen der Organe. Somit stellt auch ein Anstieg der metabolischen Bedürfnisse oder eine kurzzeitig sinkende Herzleistung kein Problem dar. Manche Organe, wie zum Beispiel Haut oder Nieren, sind weit über deren metabolischen Bedürfnissen durchblutet, da an diese Organe besondere Anforderungen, wie zum Beispiel Wärmeabfuhr oder glomeruläre Filtration, gestellt werden und diese dadurch eine hohe Perfusion benötigen. Nimmt der Blutdruck ab, so führen verschiedene lokale und systemische Anpassungsvorgänge dazu, dass die Durchblutung der

vitalen Organe ausreichend gesichert ist. Der Blutfluss vermindert sich in den Organen wie Haut, Nieren und Gastrointestinaltrakt und erhöht sich in zu diesem Zeitpunkt wichtigeren Organen wie Herz oder Gehirn. Diese Umverteilung des Blutflusses wird Zentralisierung genannt und bewirkt typische klinische Symptome. (16)

## **1.7 Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie**

Die Nahinfrarotspektroskopie, kurz NIRS, bietet als nichtinvasive optische Methode die Möglichkeit die regionale Sauerstoffsättigung in verschiedenen Geweben des Körpers kontinuierlich zu messen. In vielen wissenschaftlichen Bereichen findet diese Methode seit ihrer Entdeckung Anwendung. Der Weg zum Einsatz in der klinischen Routine ist dennoch reich an Hürden. (54)

Franz Jöbis konnte 1977 demonstrieren, dass sich anhand von Licht in einem Wellenbereich zwischen 700 und 1.000 nm der Oxygenierungsstatus von Gehirn und Myokard bestimmen lässt (55). Seit Entdeckung der Methode sind enorme Fortschritte in der Weiterentwicklung von NIRS zu verzeichnen (56). Heute wird NIRS in den unterschiedlichsten Bereichen eingesetzt. Aufgrund der Tatsache, dass der Schädel von Neu- und Frühgeborenen für infrarotes Licht gut durchgängig ist, findet NIRS insbesondere auf neonatologischen Intensivstationen Anwendung. Hier werden anhand des Nahinfrarotlichtes die zerebrale Oxygenierung, der Blutfluss und das Blutvolumen bestimmt. Zudem können der Oxygenierungszustand und die hämodynamischen Prozesse in peripheren Geweben, wie Muskel, Niere, etc. bestimmt werden. (57)

Die Technik der NIRS nutzt verschiedene Phänomene aus. Licht ist im infraroten Bereich mit einer Wellenlänge von 700 bis 3.000 nm fähig, tief in Gewebsschichten einzudringen um Messungen vorzunehmen. Bei NIRS wird vor allem eine Wellenlänge zwischen 700 bis 1.000 nm angewandt. Bei dieser Wellenlänge kann Licht Haut und Fett durchdringen und bis in tiefe Muskelschichten eindringen. (58)

Andererseits nutzt NIRS verschiedene chromophore Farbträger, die im biologischen Gewebe vorhanden sind. Zu diesen chromophoren Farbträgern zählen unter anderem Myoglobin, die Cytochrom C Oxidase und Hämoglobin. Abhängig von deren Oxygenierungszustand absorbieren sie Licht jeweils unterschiedlich. (59) Der wichtigste chromophore Farbträger ist Hämoglobin. Hämoglobin setzt sich aus dem Protein Globin und vier Häm Molekülen zusammen. Im Zentrum der Häm Moleküle befindet sich das für die Sauerstoffanlagerung verantwortliche Eisenmolekül. Die Verbindung Sauerstoff zu Hämoglobin ergibt Oxyhämoglobin. Sauerstoffunbeladenes Hämoglobin wird Deoxyhämoglobin genannt. Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin absorbieren Licht in unterschiedlicher Weise. (60)

Neben Hämoglobin zeigen auch Myoglobin und die Cytochrom C Oxidase diese vom Sauerstoffgehalt abhängigen Absorptionseigenschaften. Myoglobin verhält sich dabei wie Hämoglobin. NIRS erkennt den reduzierten und oxidierten Zustand der Cytochrom C Oxidase und lässt Aussagen über den oxidativen Metabolismus der Zelle zu. (55)

## **1.8 Messung der peripheren Oxygenierung mittels NIRS**

Anhand von NIRS können Aussagen über den Zustand der peripheren Oxygenierung getroffen werden. Verschiedene Parameter werden bestimmt:

- Blutfluss, BF
- Sauerstofftransport,  $DO_2$
- Sauerstoffverbrauch,  $VO_2$
- Tissue Oxygenation Index, TOI
- Venöse Sättigung,  $SvO_2$
- Fractional oxygen extraction, FOE

BF,  $DO_2$ ,  $VO_2$ ,  $SvO_2$  und FOE können ausschließlich über Änderungen der Hämoglobinkonzentrationen gemessen werden. Der Blutfluss kann durch Gabe eines Tracers wie zum Beispiel Indocyanine green oder anhand der Methode der venösen Okklusion ermittelt werden.  $DO_2$ ,  $VO_2$ ,  $SvO_2$  und FOE können durch das Verhältnis

des Anstiegs von HbO<sub>2</sub> und HHb während einer venösen Okklusion berechnet werden. (72) (73) (74)

## **1.9 Zielsetzung und Hypothese**

Mittels NIRS und venöser Okklusion kann die peripher-muskuläre Oxygenierung analysiert und somit Aussagen über den peripher-muskulären Oxygenierungszustand getroffen werden. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob anhand der bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen mittels NIRS gemessenen Parameter, der peripher-muskulären Oxygenierung und der Hämodynamik, eine Vorhersage hinsichtlich der Kurzzeitmorbidity gemacht werden kann. Zudem wurde anhand Monitoring- und Laborparameter in den nachfolgenden 24 Stunden die Notwendigkeit einer kardiozirkulatorischen Unterstützung analysiert. Damit soll gezeigt werden, dass NIRS Messergebnisse diagnostischen Wert besitzen und sich anhand dieser Werte erkennen lässt, in welche Richtung sich der gesundheitliche Zustand der Kinder in den nächsten 24 Stunden entwickelt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Die Studie wurde an Patienten durchgeführt, die zwischen 2006 und 2010 an der Abteilung für Neonatologie an der Universitätsklinik Graz stationär aufgenommen waren, zwischen der 37. und 41. Schwangerschaftswoche geboren wurden und an denen eine peripher-muskuläre NIRS Messung in den ersten 24 Lebensstunden durchgeführt wurde. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorliegen einer gut dokumentierten Krankenakte. Ausgeschlossen wurden Neugeborene mit kongenitalen Malformationen sowie Neugeborene bei denen aufgrund zu starker Unruhe eine NIRS Messung praktisch nicht durchführbar war.

### **2.2 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie.

### **2.3 Peripher-muskuläre NIRS Messungen**

#### **2.3.1 NIRO 300**

NIRS Messgeräte produzieren mittels integrierter Laser Photodioden ein Licht bestimmter Wellenlänge. Dieses wird über fiberoptische Kabel durch das zu untersuchende Gewebe geschickt. Der das Gewebe durchdrungene Lichtstrahl wird von Silikon Photodioden aufgenommen. Von einem Computer werden die Änderungen der Lichtabschwächung aufgezeichnet. Daraus werden die Konzentrationsänderungen der Chromophore abgeleitet. (57)

Die Messungen für die vorliegende Studie erfolgten mit einem Gerät der Type NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Japan). Das Gerät funktioniert nicht invasiv und kann

---

direkt am Krankenbett beziehungsweise neben dem Inkubator angewandt werden. Diese Vorgehensweise wird als „bedside“ bezeichnet. Konzentrationsänderungen des Hämoglobins und der Cytochrom c Oxidase werden dabei unter Verwendung des modifizierten Beer-Lambert-Gesetzes gemessen. Die Messung der regionalen Gewebssättigung, kurz TOI, ist durch Anwendung der SRS („spatially resolved spectroscopy“) möglich. Vier Lichtquellen werden mit einer Wellenlänge von 775, 810, 850 und 910 nm von vier verschiedenen Laserdioden entsandt. Das gestreute Licht wird anschließend von drei nebeneinander platzierten Photodioden erfasst (61).

### **2.3.2 Venöse Okklusion**

Mit Hilfe der venösen Okklusion kann der lokale Sauerstoffverbrauch,  $VO_2$  und der Blutfluss im Muskel, mBF gemessen werden. Bei dieser Methode wird eine Blutdruckmanschette verwendet, um ein „venöses pooling“ zu erreichen. Die Manschette wird auf jenen Wert aufgepumpt, der den arteriellen Zufluss nicht behindert aber den venösen Abstrom blockiert. (62) Dabei entsteht durch Hämodynamik in biologischen Geweben „venöses pooling“ währenddessen Konzentrationsänderungen von  $HbO_2$ , HHb und HbTot beobachtet werden können. HbTot spiegelt den muskulären Blutfluss wieder (63). Folgende Konzentrationsänderungen werden bei der venösen Okklusion gemessen:

- $HbO_2$
- HHb
- HbTot
- TOI

### **2.3.3 Durchführung einer NIRS Messung**

Die NIRS Messungen für diese Studie wurden an ruhigen, entspannten und zuvor gefütterten Kindern durchgeführt. Zuerst wurde das Kind in eine für die Messung günstige Lage gebracht. Dabei lagen die Säuglinge am Rücken im Inkubator und jenes Bein, an dem die Messung vorgenommen wurde, wurde auf Sternumhöhe gelagert.

Vor jeder Messung wurden die sternale und periphere Rekapillarierungszeit sowie die zentrale und periphere Temperatur und der Blutdruck gemessen. Mittels EKG Elektroden beziehungsweise Pulsoxymetrie wurden Herzaktionen sowie Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz während der Messung überprüft. Am hochgelagerten Unterschenkel des Säuglings wurde die Kunststoffplatte mit zwei integrierten Optoden angebracht und befestigt. Am Oberschenkel wurde eine Blutdruckmanschette angelegt. Damit wurde eine Messung des Blutdrucks und die 20 Sekunden andauernde venöse Okklusion durchgeführt.

Vor Beginn der NIRS Messung wurde eine mindestens dreiminütige Ruhephase des Patienten abgewartet. Während der Messung selbst war am NIRS Monitor in der Regel ein linearer Anstieg von HbO<sub>2</sub>, HHb und HbTot zu beobachten. Dreimal wurde die Okklusionsphase durchgeführt. Fingen Säuglinge an sich zu bewegen, wurde die Messung abgebrochen und nach einer Ruhephase erneut gestartet. Mit Erreichen dreier verwertbarer Messergebnisse war die Messung beendet.

### **2.3.4 NIRS Messparameter**

Anhand der Messergebnisse von HbO<sub>2</sub>, HHb und HbTot ist es möglich mehrere Parameter genauer zu berechnen. Folgende Formeln finden Anwendung (64):

#### **Sauerstoffversorgung (Oxygen delivery): DO<sub>2</sub>**

Jene Menge an Sauerstoff, die ins Gewebe transportiert wird

$$DO_2 = Hbflow \times 4 \times SaO_2$$

#### **Sauerstoffverbrauch (Oxygen consumption): VO<sub>2</sub>**

Sauerstoffverbrauch des Gewebes

$$VO_2 = Hbflow \times 4 \times (SaO_2 - SvO_2)$$

#### **Gemischt venöse Sättigung: SvO<sub>2</sub>**

Die regionale entspricht der venösen Sättigung SvO<sub>2</sub>:

$$SvO_2 = \Delta HbO_2 / \Delta Hbt$$

### Fractional Oxygen extraction: FOE

Bezeichnet das Verhältnis zwischen  $VO_2$  und  $DO_2$ :

$$FOE = VO_2 / DO_2 = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2$$

### Hämoglobinfluss: Hbflow

Der Anstieg des Hbtot während einer Okklusion:

$$Hbflow = \int \Delta Hbtdt$$

## 2.4 Erhobene klinische Verlaufsparemeter

Aus den Patientenkurven wurden die Ergebniswerte jener einen Tag nach der Messung verzeichneten klinischen Parameter notiert und in eine eigens angelegte Excel Tabelle eingetragen. Folgende Parameter wurden für die Studie herangezogen:

<b>RR MAD min 2</b>	Der niedrigste mittlere arterielle Blutdruck
<b>HF max</b>	Die maximale Herzfrequenz
<b>SaO<sub>2</sub> min</b>	Der Wert der niedrigsten Sauerstoffsättigung
<b>CO<sub>2</sub> max</b>	Der höchste gemessene Kohlendioxidwert
<b>HKT min</b>	Der niedrigste Hämatokritwert
<b>FiO<sub>2</sub> min</b>	Der niedrigste Wert der inspiratorischen Sauerstofffraktion
<b>Katecholamine</b>	Eventuell notwendige Katecholamingabe
<b>Volumengabe</b>	Eventuell notwendige Volumengabe

Tabelle 13: Auflistung studienrelevanter Parameter

## **2.5 Gruppierungen**

Zur statistischen Analyse der Daten wurden aus dem gesamten Patientenkollektiv Neugeborene, die eine kardiozirkulatorische Unterstützung im weiteren Verlauf nach der NIRS Messung benötigten, mit Neugeborenen ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung nach Gestationsalter und Geburtsgewicht gepaart und verglichen.

Zur weiteren Analyse und für die Erstellung von Regressionsanalysen der NIRS Parameter mit Monitoring- und Laborparametern wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer einer Frühgeborenen- beziehungsweise Reifgeborenenengruppe zugeteilt.

## **2.6 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von „R“, einer freien Programmiersprache für statistisches Rechnen und statistische Grafiken, sowie SPSS.

Eine Kontrollgruppe, bestehend aus Kindern mit kardiozirkulatorischer Unterstützung, wurde mit einer Vergleichsgruppe, bestehend aus Kindern ohne kardiozirkulatorischer Therapie, mit Hilfe des Wilcoxon Tests verglichen.

Dabei wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant gewertet. Die Normalverteilung wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov Tests überprüft. Aus den gemessenen und erhobenen Daten der jeweiligen Gruppen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Regressionanalysen wurden erstellt, um zu überprüfen, ob sich jene, in Tabelle 14 beschriebenen NIRS Parameter untereinander beziehungsweise ob sie jene, in Tabelle 15 beschriebenen, am zweiten Tag nach der Messung dokumentierten Monitoring- und Laborparameter signifikant beeinflussen.

<b>NIRS Parameter</b>
TOI
VO <sub>2</sub>
FOE

Tabelle 14: NIRS Messparameter

<b>Kreislauf- und Laborparameter</b>
RR MAD min 2
HF max 2
SaO <sub>2</sub> min 2
CO <sub>2</sub> max 2
HKT min 2
FiO <sub>2</sub>

Tabelle 15: Kreislaufparameter

Bei den gewählten Parametern handelt es sich um Routinemonitoringparameter sowie um Routinelaborparameter. Auch hier wurde ein p-Wert < 0,05 als signifikant gewertet.

## 3 Resultate

### 3.1 Allgemeine Patientendaten

Insgesamt wurden 79 Patienten in die Studie aufgenommen. 54 davon waren Frühgeborene und 25 Reifgeborene.

#### 3.1.1 Allgemeine Daten der Gesamtgruppe

##### 3.1.1.1 Gesamtgruppe: Allgemeine Geburtsdaten

Die allgemeinen Geburtsdaten von den jeweils 26 weiblichen und 53 männlichen Patienten sind in Tabelle 16 als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt:

<b>Gestationsalter (Wochen)</b>	36,7 ± 3,1
<b>Geburtsgewicht (Gramm)</b>	2499 ± 786

Tabelle 16: Allgemeine Geburtsdaten der eingeschlossenen Studienteilnehmer

##### 3.1.1.2 Gesamtgruppe: Apgar Werte

Nach der Geburt erreichten die Patienten folgende in Tabelle 17 dargestellten Apgar Werte:

<b>Apgar</b>	
<b>1</b>	8,0 ± 1,4
<b>5</b>	9,1 ± 1,0
<b>10</b>	9,4 ± 0,7

Tabelle 17: Apgar Werte der Neugeborenen

### 3.1.1.3 Gesamtgruppe: Blut- und Blutgaswerte

Die nach der Geburt erhobenen Blut- und Blutgaswerte sind in Tabelle 18 dargestellt:

<b>NApH</b>	7,27 ± 0,09
<b>Hb (g/dl)</b>	18,5 ± 3,4

Tabelle 18: Blut- und Blutgaswerte

### 3.1.2 Demographische Daten der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Messung

#### 3.1.2.1 Gesamtgruppe: Klinische Daten der Früh- und Neugeborenen

Folgende klinischen Werte wurden erhoben:

<b>Temperatur (Grad)</b>	
<b>    Rektal</b>	36,9 ± 0,4
<b>    Peripher</b>	35,8 ± 0,9
<b>Sternale Rekapillarisationszeit (Sekunden)</b>	3,1 ± 0,7
<b>Periphere Rekapillarisationszeit (Sekunden)</b>	3,0 ± 0,6

Tabelle 19: Erhobene Werte zum Zeitpunkt der Messung

#### 3.1.2.2 Gesamtgruppe: Anzahl der Patienten mit respiratorischer Unterstützung

Einen Tag nach der Messung wurden insgesamt 23 Patienten beatmet:

<b>SIMV (Anzahl der Patienten)</b>	11
<b>Ncpap (Anzahl der Patienten)</b>	12

Tabelle 20: Atemunterstützung einen Tag nach der Messung

### 3.1.3 Klinische Verlaufparameter der Gesamtgruppe

#### 3.1.3.1 Gesamtgruppe: Klinische Verlaufparameter am Tag nach der NIRS Messung

Einen Tag nach der NIRS Messung zeigten sich folgende in Tabelle 21 dargestellten Werte:

<b>RR MAD min (mmHg)</b>	37 ± 7
<b>HF max (Schläge/min)</b>	165 ± 12
<b>SaO<sub>2</sub> min (Prozent)</b>	90,91 ± 3,42
<b>CO<sub>2</sub> max (mmHg)</b>	40,66 ± 6,99

Tabelle 21: Kreislaufparameter der Patienten, einen Tag nach der Messung

### 3.1.4 NIRS Parameter der Gesamtgruppe

#### 3.1.4.1 Gesamtgruppe: Erfasste NIRS Parameter

Folgende Messwerte wurden mittels NIRO 300 am Tag der Geburt aufgezeichnet:

<b>TOI (Prozent)</b>	71,36 ± 5,58
<b>VO<sub>2</sub> (µmol/l/min)</b>	12,99 ± 5,39
<b>FOE</b>	0,28 ± 0,06
<b>DO<sub>2</sub> (µmol/l/min)</b>	42,28 ± 19,80
<b>SvO<sub>2</sub> (Prozent)</b>	0,69 ± 0,06
<b>HbO<sub>2</sub> (µmol)</b>	9,03 ± 4,18
<b>Hb (µmol)</b>	3,76 ± 1,52
<b>Hbtot (µmol)</b>	13 ± 5

Tabelle 22: NIRS Messergebnisse

### **3.2 Vergleich der reifen Neu- beziehungsweise Frühgeborenen mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung**

Es wurden sieben Früh- beziehungsweise reife Neugeborene mit kardiozirkulatorischer Unterstützung identifiziert und mit sieben Früh- beziehungsweise reifen Neugeborenen ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung gepaart und verglichen:

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>
<b>Kardiozirkulatorische Unterstützung erhalten</b>	Ja	Nein
<b>Anzahl, der in die Gruppe aufgenommenen Patienten</b>	Sieben	Sieben
<b>Davon Frühgeborene</b>	Vier	Vier
<b>Davon Reifgeborene</b>	Drei	Drei

Tabelle 23: Kontrollgruppe und Vergleichsgruppe

#### **3.2.1 Die Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung**

Die Gruppe der Patienten mit kardiozirkulatorischer Unterstützung wurde aus sieben Früh- beziehungsweise Neugeborenen gebildet, welche zwischen der 35. und 40. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Sechs der Kinder waren männlich und eines weiblich. Deren Geburtsgewicht lag im Mittel bei  $2.700 \pm 600$  Gramm. Vier der Kinder bekamen Katecholamine verabreicht und drei der Kinder Volumen.

	Am Tag der Messung	Einen Tag nach der Messung	Zwei Tage nach der Messung
1. Kind	0,2 ml Katecholamin	0,2 ml Katecholamin	
2. Kind		165ml/24h Volumen	
3. Kind		3ml Dopamin	
4. Kind			1,8 ml Katecholamin
5. Kind		140ml/24h Volumen	140ml/24h Volumen
6. Kind		1,5 ml Dopamin	1,5 ml Dopamin
7. Kind		10 ml Nacl iv	

Tabelle 24: Therapieschema der Kinder mit kardiozirkulatorischer Unterstützung

### 3.2.2 Vergleichsgruppe

Die Vergleichsgruppe wurde ebenfalls aus sieben Früh- beziehungsweise Neugeborenen gebildet, welche zwischen der 35. und 40. Schwangerschaftswoche auf die Welt kamen. Fünf der Kinder waren männlich und zwei weiblich. Das Geburtsgewicht betrug im Mittel  $2.600 \pm 600$  Gramm.

### 3.2.3 Allgemeine Daten

#### 3.2.3.1 Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Allgemeine Geburtsdaten

Tabelle 25 zeigt keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen:

	<b>Gruppe der Kinder mit Unterstützung (n=7)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=7)</b>	<b>P-Wert</b>
Gestationsalter (Wochen)	36,1 ± 1,8	36,2 ± 1,7	0,18
Geburtsgewicht (Gramm)	2694 ± 599	2569 ± 562	0,11

Tabelle 25: Geburtsdaten der beiden Gruppen

### 3.2.3.2 Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Apgar Werte

Tabelle 26 zeigt keinen signifikanten Unterschied in den Apgar Werten:

<b>Apgar</b>	<b>Gruppe der Kinder mit Unterstützung (n=7)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=7)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>1</b>	8,6 ± 0,5	8,5 ± 0,8	1
<b>5</b>	8,7 ± 1,5	9,6 ± 0,5	0,2
<b>10</b>	9,0 ± 0,6	9,4 ± 0,8	0,3

Tabelle 26: Apgar Werte der Kontroll- und Vergleichsgruppe

### 3.2.3.3 Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Blut- und Blutgaswerte

Tabelle 27 zeigt keinen signifikanten Unterschied in den Blut- und Blutgaswerten:

	<b>Gruppe der Kinder mit Unterstützung (n=7)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=7)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>NAph</b>	7,27 ± 0,07	7,32 ± 0,04	0,06
<b>Hb (g/dl)</b>	4,8 ± 0,7	4,2 ± 1,6	0,30

Tabelle 27: Blut- und Blutgaswerte der Kontroll- und Vergleichsgruppe

### 3.2.4 Demographische Daten zum Zeitpunkt der Messung

#### 3.2.4.1 Gruppe der Kinder mit und ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung: Klinische Daten

Die bei der Messung erhobenen Daten sind in Tabelle 28 beschrieben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied:

	Gruppe der Kinder mit Unterstützung (n=7)	Vergleichsgruppe (n=7)	P-Wert
<b>Temperatur (Grad)</b>			
<b>Rektal</b>	37,0 ± 0,4	37,1 ± 0,2	0,87
<b>Peripher</b>	35,8 ± 0,6	35,9 ± 0,5	0,36
<b>Sternale Rekapillarisationszeit (Sekunden)</b>	3,2 ± 0,7	3,2 ± 1,0	0,99
<b>Periphere Rekapillarisationszeit (Sekunden)</b>	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,8	0,71

Tabelle 28: Erhobene Werte zum Zeitpunkt der Messung

### 3.2.5 Klinische Verlaufsparemeter

#### 3.2.5.1 Klinische Verlaufsparemeter am Tag nach der Messung

Die einen Tag nach der Messung erhobenen Daten sind in Tabelle 29 beschrieben. Dabei zeigte sich ein signifikant niedrigerer RR MAD min- und SaO<sub>2</sub> Wert, sowie ein signifikant höherer CO<sub>2</sub> Wert in der Gruppe der Kinder mit Unterstützung.

	Gruppe der Kinder mit Unterstützung (n=7)	Vergleichsgruppe (n=7)	P-Wert
RR MAD min (mmHg)	35 ± 5	44 ± 6	0,02
HF max (Schläge/min)	150 ± 10	156 ± 17	0,16
SaO <sub>2</sub> min (Prozent)	87,86 ± 4,02	92,86 ± 2,73	0,006
CO <sub>2</sub> max (mmHg)	51,50 ± 11,55	40,23 ± 5,01	0,03

Tabelle 29: Kreislaufparameter einen Tag nach der Messung

### 3.2.5.2 Boxplots

Darstellung der Ergebnisse mit Hilfe von Boxplots:

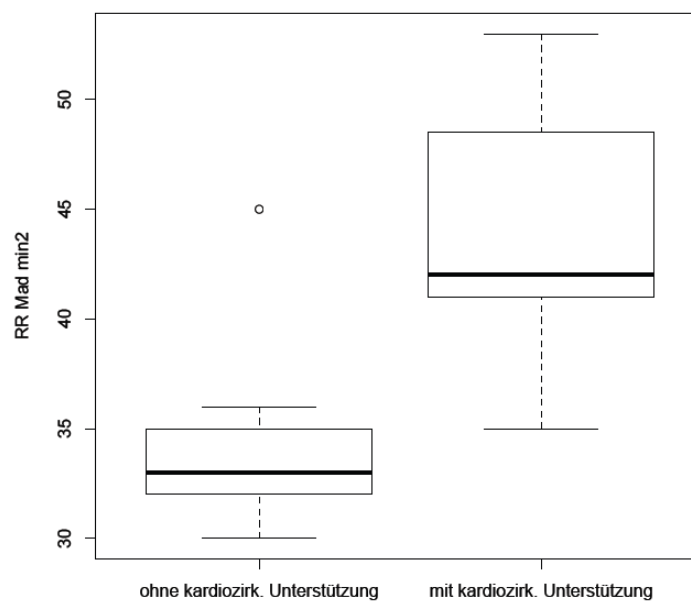


Abbildung 4: Boxplot; signifikant niedrigerer RR MAD Wert in der Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung

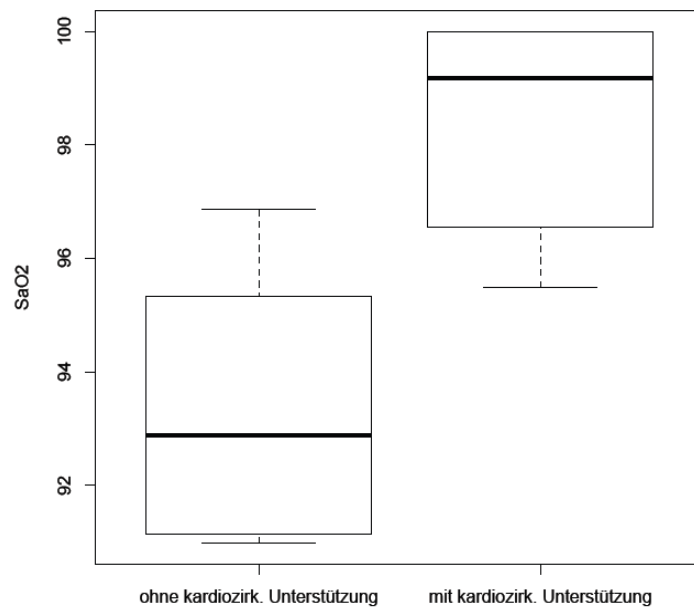


Abbildung 5: Boxplot; Signifikant niedrigerer SaO2 Wert in der Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung

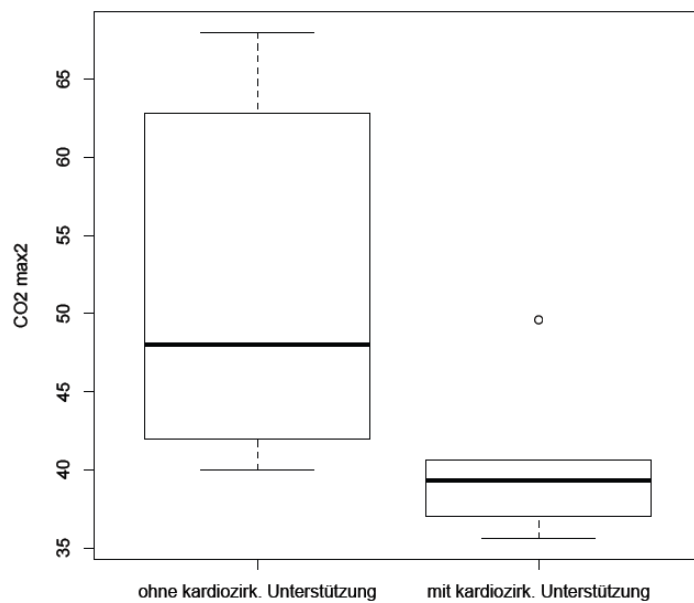


Abbildung 6: Boxplot; signifikant höherer CO2 Wert in der Gruppe mit kardiozirkulatorischer Unterstützung

### 3.2.6 NIRS Parameter

#### 3.2.6.1 Erfasste NIRS Messergebnisse

Die Ergebnisse der NIRS Messung sind in Tabelle 30 dargestellt. Keine signifikanten Unterschiede konnten nachgewiesen werden:

	Gruppe der Kinder mit Unterstützung (n=7)	Vergleichsgruppe (n=7)	P-Wert
TOI (Prozent)	72,04 ± 4,22	74,33 ± 4,96	0,46
VO <sub>2</sub> (µmol/l/min)	14,97 ± 2,90	15,63 ± 4,81	0,70
FOE	0,25 ± 0,04	0,26 ± 0,03	0,69
DO <sub>2</sub> (µmol/l/min)	59,86 ± 7,82	55,24 ± 10,89	0,18
SvO <sub>2</sub> (Prozent)	0,70 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,36

Tabelle 30: NIRS Messergebnisse

### 3.3 Regressionsanalysen

#### 3.3.1 Allgemeine Daten der Früh- und Neugeborenen

##### 3.3.1.1 Gruppe der Frühgeborenen: Allgemeine Geburtsdaten

Gestationsalter (Wochen)	33,8 ± 1,8
Geburtsgewicht (Gramm)	2087 ± 441

Tabelle 31: Allgemeine Geburtsdaten der Frühgeborenen

### 3.3.1.2 Gruppe der Reifgeborenen: Allgemeine Geburtsdaten

Gestationsalter (Wochen)	39,1 ± 1,2
Geburtsgewicht (Gramm)	3353 ± 648

Tabelle 32: Allgemeine Geburtsdaten der Reifgeborenen

### 3.3.2 Klinische Verlaufsparemeter, gemessen am zweiten Tag nach der NIRS Messung

#### 3.3.2.1 Gruppe der Frühgeborenen: Klinische Verlaufsparemeter

RR MAD min 2 (mmHg)	37 ± 6
HF max 2 (Schläge/min)	158 ± 11
SaO <sub>2</sub> min2 (Prozent)	91,01 ± 3,71
CO <sub>2</sub> max 2 (mmHg)	40,12 ± 6,01
HKT min 2 (Prozent)	52,1 ± 7,4
FiO <sub>2</sub>	0,20 ± 0,02

Tabelle 33: Klinische Verlaufsparemeter der Frühgeborenen

#### 3.3.2.2 Gruppe der Reifgeborenen: Klinische Verlaufsparemeter

RR MAD min 2 (mmHg)	39 ± 8
HF max 2 (Schläge/min)	152 ± 15
SaO <sub>2</sub> min2 (Prozent)	90,71 ± 2,40
CO <sub>2</sub> max 2 (mmHg)	41,80 ± 8,91
HKT min 2 (Prozent)	50,7 ± 8,3
FiO <sub>2</sub>	0,20 ± 0,08

Tabelle 34: Klinische Verlaufsparemeter der Reifgeborenen

### 3.3.3 NIRS Parameter

#### 3.3.3.1 Gruppe der Frühgeborenen: Erfasste NIRS Messergebnisse

<b>TOI (Prozent)</b>	71,9 ± 5,6
<b>VO<sub>2</sub> (µmol/l/min)</b>	13,2 ± 4,4
<b>FOE</b>	0,28 ± 0,05

Tabelle 35: NIRS Messergebnisse der Frühgeborenen

#### 3.3.3.2 Gruppe der Reifgeborenen: Erfasste NIRS Messergebnisse

<b>TOI (Prozent)</b>	70,8 ± 5,7
<b>VO<sub>2</sub> (µmol/l/min)</b>	12,6 ± 7,1
<b>FOE</b>	0,28 ± 0,06

Tabelle 36: NIRS Messergebnisse der Reifgeborenen

### 3.3.4 Berechnung der Korrelationen

#### 3.3.4.1 Frühgeborene FOE

Die Regressionsanalysen von FOE der Frühgeborenen mit RR, HF, SaO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, HKT und FiO<sub>2</sub> konnten als nicht signifikant gewertet werden ( $p > 0,05$ ):

		P-Wert	R Quadrat
FOE versus	RR	0,85	0,56
	HF	0,40	0,14
	SaO <sub>2</sub>	0,08	0,59
	CO <sub>2</sub>	0,51	0,08
	HKT	0,58	0,006
	FiO <sub>2</sub>	0,29	0,22

Tabelle 37: Regressionsanalyse Frühgeborene versus FOE

#### 3.3.4.2 Reifgeborene FOE

Die Regressionsanalysen von FOE der Reifgeborenen mit RR, HF, SaO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, HKT und FiO<sub>2</sub> konnten ebenfalls als nicht signifikant gewertet werden ( $p > 0,05$ ):

		P-Wert	R Quadrat
FOE versus	RR	0,628	0,11
	HF	0,505	0,20
	SaO <sub>2</sub>	0,290	0,48
	CO <sub>2</sub>	0,821	0,002
	HKT	0,733	0,05
	FiO <sub>2</sub>	0,990	0,00

Tabelle 38: Regressionsanalyse Reifgeborene versus FOE

### 3.3.4.3 Frühgeborene TOI

Die Regressionsanalysen von TOI mit  $\text{FiO}_2$  konnten als signifikant gewertet werden (Abbildung 8). Hingegen bestanden bei mit RR, HF,  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{CO}_2$ , und HKT keine signifikanten Zusammenhänge:

		P - Wert	R Quadrat
TOI versus	RR	0,864	0,56
	HF	0,348	0,17
	$\text{SaO}_2$	0,526	0,008
	$\text{CO}_2$	0,226	0,28
	HKT	0,862	0,001
	$\text{FiO}_2$	0,006	0,137

Tabelle 39: Regressionsanalyse Frühgeborene versus TOI

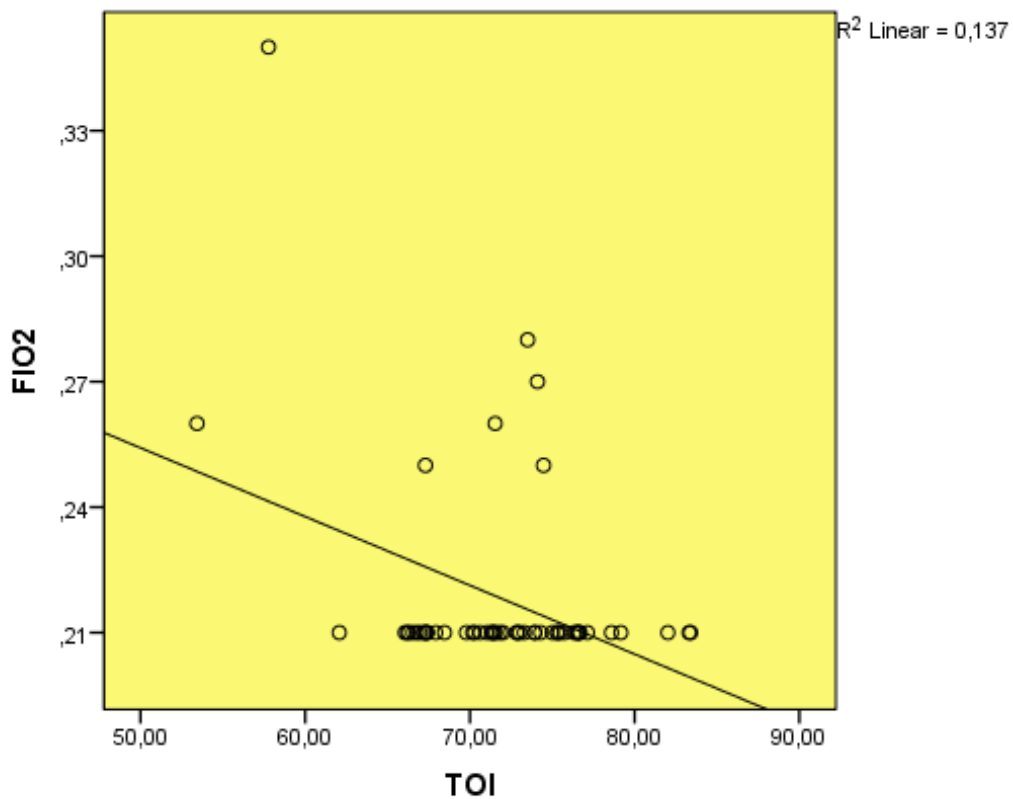


Abbildung 7: TOI versus  $\text{FiO}_2$

#### 3.3.4.4 Reifgeborene TOI

Die Regressionsanalysen von TOI der Reifgeborenen mit RR, HF, SaO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, HKT und FiO<sub>2</sub> konnten als nicht signifikant gewertet werden ( $p > 0,05$ ):

		P-Wert	R Quadrat
TOI versus	RR	0,718	0,006
	HF	0,276	0,051
	SaO <sub>2</sub>	0,073	0,133
	CO <sub>2</sub>	0,300	0,47
	HKT	0,238	0,063
	FiO <sub>2</sub>	0,677	0,008

Tabelle 40: Regressionsanalyse Reifgeborene versus TOI

#### 3.3.4.5 Frühgeborene VO<sub>2</sub>

Die Regressionsanalysen von VO<sub>2</sub> der Frühgeborenen mit RR, HF, SaO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, HKT und FiO<sub>2</sub> konnten als nicht signifikant gewertet werden ( $p > 0,05$ ):

		P-Wert	R Quadrat
VO <sub>2</sub> versus	RR	0,918	0,000
	HF	0,439	0,012
	SaO <sub>2</sub>	0,408	0,013
	CO <sub>2</sub>	0,493	0,09
	HKT	0,878	0,000
	FiO <sub>2</sub>	0,197	0,032

Tabelle 41: Regressionsanalyse Frühgeborene versus VO<sub>2</sub>

### 3.3.4.6 Reifgeborene VO<sub>2</sub>

Die Regressionsanalysen von VO<sub>2</sub> der Frühgeborenen mit RR, HF, SaO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, HKT und FiO<sub>2</sub> konnten als nicht signifikant gewertet werden ( $p > 0,05$ ):

		P-Wert	R Quadrat
VO <sub>2</sub> versus	RR	0,192	0,76
	HF	0,780	0,003
	SaO <sub>2</sub>	0,598	0,012
	CO <sub>2</sub>	0,982	0,000
	HKT	0,875	0,001
	FiO <sub>2</sub>	0,426	0,028

Tabelle 42: Regressionsanalyse Reifgeborene versus VO<sub>2</sub>

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie zeigte der Vergleich der sieben Früh- beziehungsweise Neugeborenen ohne kardiozirkulatorischer Unterstützung mit jenen sieben Früh- beziehungsweise Neugeborenen mit kardiozirkulatorischer Unterstützung keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen NIRS Parametern. Diesem Ergebnis zu Folge konnte anhand der NIRS Parameter nicht erkannt werden, welche Kinder am darauffolgenden Tag kardiozirkulatorische Unterstützung benötigten und welche nicht.

Bedeutende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden bei den analysierten Kreislaufparametern. Einen Tag nach der NIRS Messung wurde ein signifikant niedriger RR MAD min und SaO<sub>2</sub> Wert sowie ein signifikant höherer CO<sub>2</sub> Wert in der Gruppe der Kinder mit späterer kardiozirkulatorischer Unterstützung bestätigt.

Dieses Ergebnis war nicht zu erwarten und wirft einige Fragen und Überlegungen auf. Denn diesem Ergebnis zu Folge, ist es nicht möglich anhand der Nahinfrarotspektroskopie Patienten mit kardiozirkulatorischen Defiziten frühzeitig zu erkennen.

Das Resultat könnte vom geringen Stichprobenumfang (n=7) beeinflusst sein. Um einen gepaarten t-Test durchführen zu können, müssen die vorliegenden Stichproben einer Normalverteilung genügen oder zumindest größer sein, sprich  $n > 30$ .

Im konkreten Fall liegt ein Stichprobenumfang von  $n = 7$  vor. Hier konnte kein Test, etwa der Kolmogorov-Smirnov Test, zur Feststellung der Normalverteilungsvoraussetzung durchgeführt werden. Der Umfang ist zu gering, um einen t-Test ohne diese Voraussetzung auf die vorliegenden Daten anzuwenden.

Die Tests wurden dennoch durchgeführt, um Hinweise auf mögliche Zusammenhänge der einzelnen Variablen zu gewinnen. Signifikante Zusammenhänge blieben jedoch aus.

Ein weiterer Grund könnte die hohe Streubreite sein, welche NIRS bei den einzelnen Messungen aufweist. Sorensen et al. beschrieben dieses Problem und kamen zu dem Ergebnis, dass beispielsweise erst nach fünf durchgeführten Messungen an derselben Versuchsperson ein präziser TOI Wert erreicht werden kann. Einzelmessungen haben somit aufgrund der Ungenauigkeit wenig Aussagekraft. (76)

Weitere Fehlerquellen, welche NIRS mit sich bringt sind zu beachten. Zu berücksichtigen ist der Nachteil, dass bereits kleinste Bewegungen der Patienten während einer Messung Messartefakte erzeugen. Darum ist die Fixierung der Optoden von wesentlicher Bedeutung. Abhängig davon, wie groß der Abstand zwischen den Optoden ausfällt, nehmen unterschiedliche Gewebsschichten an der Messung teil (75). Diese Fehlerquellen dürfen nicht außer Acht gelassen werden und sollten vermieden werden um die Reproduzierbarkeit der Messungen erhöhen zu können.

Auch Greisen et al. beschäftigten sich mit dieser Methode und der Frage ob NIRS seinen Versprechungen gerecht werden kann. Sie waren der Meinung, dass die Nah-Infrarotspektroskopie noch kein geeignetes Verfahren für den klinischen Alltag sei. (77)

Auch Wolfberg et al. berichten über Gründe, welche die Anwendung von NIRS im klinischen Routinebetrieb schwierig macht. Problematisch sehen sie die Tatsache, dass NIRS keine absoluten Messwerte liefert und auf Grund dessen die Ergebnisse auch nicht vergleichbar sind. Die Nützlichkeit von NIRS bleibt bis zu einer Weiterentwicklung der Geräte somit begrenzt. Wolfberg et al. referieren weiter über groß angelegte Studien welche zeigen, dass NIRS bis zum heutigen Zeitpunkt hauptsächlich für Forschungszwecke geeignet ist. (78)

Eine Studie dieser Art wurde von Pichler et al. durchgeführt. Ziel war es zu zeigen, dass es zahlreiche Zusammenhänge zwischen einzelnen physiologischen Parametern und erhobenen NIRS Messergebnissen gibt (79).

Die Regressionsanalysen ergaben einen signifikanten Zusammenhang von TOI mit  $\text{FiO}_2$  in der Gruppe der Frühgeborenen. Tendenziell lässt sich dieser auch in der Gruppe der Reifgeborenen erkennen.

Abbildung 8 verdeutlicht, dass eine Steigerung des  $\text{FiO}_2$  nur bedingt eine Erhöhung von TOI bedeutet. Beim Betrachten der Gegenüberstellungen der Messergebnisse von TOI versus  $\text{FiO}_2$  ist zu erkennen, dass einige Studienteilnehmer trotz erhöhtem  $\text{FiO}_2$  einen niedrigeren TOI aufwiesen.

Dieser Zusammenhang wirft einige Spekulationen auf. Neugeborene mit Sauerstoffbedarf haben meist einen erhöhten pulmonalen Druck, welcher zu einem gewissen venösen Rückstau und somit „pooling“ im venösen Compartment führen kann. Dieses „venöse pooling“ könnte somit der Grund für die niedrigeren TOI Werte bei Kindern mit Sauerstoffbedarf sein.

#### **4.1 Conclusio**

Wie wichtig eine adäquate Durchblutung und damit einhergehend eine ausreichende Versorgung des peripheren Gewebes mit Sauerstoff ist, wurde in dieser Arbeit verdeutlicht. Obwohl NIRS bis heute noch nicht im klinischen Routinebetrieb für die Messung der peripheren Sauerstoffversorgung zur Anwendung kommt, ist der Bekanntheitsgrad dieses Verfahrens in den letzten Jahren stark gestiegen.

NIRS weist einige Vorteile auf. Dazu zählen der Umstand des nicht invasiven Verfahrens und somit die Möglichkeit der Anwendung „bedside“. Von Anwendern wird zudem geschätzt, dass Messungen in Echtzeit ablaufen und die Messdaten umgehend zur Verfügung stehen.

Laut den vorliegenden Ergebnissen kann anhand gemessener NIRS Parameter nicht auf den weiteren gesundheitlichen Verlauf der Patienten geschlossen werden. Zu

beachten sind einige modifizierende Faktoren welche die Aussagekraft dieser Studie limitieren. Um NIRS als sichere Methode im klinischen Alltag einsetzen zu können sind unseren Ergebnissen zufolge noch einige Studien und Verbesserungen erforderlich.

## Literaturverzeichnis

1. P. Steer. The epidemiology of preterm labour. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005;112(1):1-3
2. E. Beinder. Pathologie der Spätschwangerschaft. In: W. Rath, U. Gembruch, St. Schmidt editors. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2010.p.519-526
3. R. Roos, O. Genzel-Boroviczeny, H. Proquitte editors. *Checkliste Neonatologie*. 3th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2008.p.1-69; 72-132; 175-265; 409-423
4. G. Stubblefield. Cases and Prevention of Premature Birth: An Overview. In: AR. Fuchs, F. Fuchs, G. Stubblefield editors. *Preterm birth*. 2nd ed. McGraw-Hill,Inc;1993.p.3-35
5. M. Stauber, T. Weyerstahl. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2007.p.538-581; 610-677; 702-710
6. L.Goldenberg, JF.Culhane, D.lams, R.Romero. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75-84
7. E. Simmons, E. Rubens, L. Darmstadt, M. Garvett. Preventing Preterm Birth and Neoatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Semin Perinatol* 2010;34:408-415
8. M. Voigt, V. Briese, V. Pietzner, S. Kirchengast, K. Schneider, S. Straube, G. Jorch. Evaluierung von mütterlichen Merkmalen als Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit. *Z Geburtsh Neonatol* 2009;213:138-146

9. J. L. Peacock, J. M. Bland, H. R. Anderson. Preterm Delivery: Effects of Socioeconomics Factors, Psychological Stress, Smoking, Alcohol and Caffeine. *British Medical Journal* 1995;311:531-536
10. J. Möller et al. editors. *Perinatologie*. 2th ed. Bremen: UNI MED Verlag AG, 2004. p.96-112; 139-162
11. L. M. Hollier. Preventing preterm birth: what works, what doesn't. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(2):124-131
12. E. Fonseca, E. Celik, M. Parra, M. Singh, K. Nicolaides. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *The New England Journal of Medicine* 2007;357:462-469
13. W. Rath, J. W. Dudenhausen. Alte und neue Tokolytika - Eine aktuelle Diskussion um Nutzen, Nebenwirkungen und Kosten. *Geburtsh Frauenheilk* 2003;63:119-123
14. A. J. Drakeley, D. Roberts, Z. Alfirevic. Cervical Cerclage for Prevention of Preterm Delivery: Meta-analysis of Randomized Trials. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2003;102(3):621-627
15. L. Bachmann, A. Coomarasamy, H. Honest, K. Khan. Elective Cervical Cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol* 2003;82:398-404
16. C.P. Speer. 52 Grundlagen der Neonatologie. In: Lentze, Schaub, Schulte, Spranger editors. *Pädiatrie-Grundlagen und Praxis*: 3th ed Heidelberg: Springer Medizin Verlag;2007. p. 434-440; 473-483; 453-468; 488-489, 1765-1792
17. L. Gortner, E. Tutdibi. Respiratorische Erkrankungen bei Früh- und Neugeborenen - Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Z Geburtsh Neonatol* 2011;215:145-151

- 18.D. Bhatt, R.White, G. Martin, LJ Van Marter, N. Finers, J. Goldsmith, C. Ramos, S. Kukreja, R. Ramanathan. Transitional hypothermia in preterm newborns. *Journal of Perinatology* 2007;27:45-47
- 19.H. Ibrahim. Hypotension in Preterm Infants. *Indian Pediatrics* 2008;45:285-294
- 20.M. Efirid, A. Heerens, P. Gordon, C. Bose, D. Young. A Randomized – Controlled Trial of Prophylactic Hydrocortisone Supplementation for the Prevention of Hypotension in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Perinatology* 2005;25:119-124
- 21.I Seri. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6:85-95
- 22.M. Paradisis, D. Osborn. Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise (Review). A reprint of a Cochrane Review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2009, Issue 1. <http://www.thecochranelibrary.com>
- 23.J. Roze, C. Tohier, C. Maingueneau, M. Lefevre, A. Mouzard. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Archives of Disease in Childhood* 1993;69:59-63
- 24.K. Aktories, U. Förstermann, FB Hofmann, K. Starke editors. *Repetitorium – Pharmakologie und Toxikologie: 1th ed München: ELSEVIER Urban & Fischer; 2006.p.62-78*
- 25.C. Shapiro-Mendoza, E. Lackritz. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2012 June;17(3):120-125
- 26.A. Colin, C. McEvoy, R. Castile. Respiratory Morbidity and Lung Function in Preterm Infants of 32 to 36 Weeks. *Pediatrics* 2010;128(1):115-128

- 27.D. McIntire, K. Leveno. Neonatal Mortality and Morbidity Rates in Late Preterm Births Compared With Births at Term. *Obstetrics & Gynecology* 2008 January;111(1):35-41
- 28.MR Anderson. Update on Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respiratory Care* 2003 March;48(3):261-278
- 29.R. Ramanathan. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *Journal of Perinatology* 2006;26:51-56
- 30.DE Schraufnagel. Chapter 19: Respiratory Distress Syndrome of the Newborn In: *Breathing in America: Diseases, Progress and Hope*. American Thoracic Society 2010 <http://www.thoracic.org/education/breathing-in-america.pdf>
- 31.C. Pierrakos, M. Karanikolas, S. Scolletta, V. Karamouzou, D. Velissaris. Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Med Res* 2011;4(1):7-16
- 32.Böcker, Denk, Heitz editors. *Repetitorium Pathologie*: 1th ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag;2004.p.206-220
- 33.KH Niessen editor. *PÄDIATRIE*: 6th ed Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2007.p.120-130, 149-156; 168-169
- 34.R. Harding, AD Bocking editors. *Fetal growth and development*. 1th ed. Cambridge University Press 2001
- 35.JM. Perlman. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Human Development* 1998;53:99-120
- 36.M. Bauer, C. Fast, J. Haas, B. Resch, U. Lang, B. Pertl. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: An analysis of obstetric risk factors. *Early Human Development* 2009;85:163-169

37. JJ Volpe editor. Neurology of the Newborn. 4th ed. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Philadelphia, Saunders; 2001
38. Böcker, Denk, Heitz editors. Pathologie: 3th ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2004. p.266-269
39. JJ Volpe. Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant. *Pediatric Research* 2001;50(5):553-562
40. RA Polin. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. *Jornal de Pediatria* 2008;84(3):188-191
41. JME Fell. Neonatal inflammatory intestinal diseases: necrotising enterocolitis and allergic colitis. *Early Human Development* 2005;81:117-122
42. K. Schnabl, J. van Aerde, A. Thomson, M. Clandinin. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol* 2008 April;14(14):2142-2161
43. P. Lin, B. Stoll. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-1283
44. J. Pietz, B. Achanti, L. Lilien, E. Stepka, S. Ken. Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A 20-Year Experience. *Pediatrics* 2007;119:164-170
45. A. Brouwer, F. Groenendaal, IL. van Haastert, K. Rademaker, P. Hanlo, L. Vries. Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage and Therapy for Post- Hemorrhagic Ventricular Dilatation. *The Journal of Pediatrics* 2008 May;152(5):648-654
46. A. Ertan, H. Tanriverdi, M. Meier, W. Schmidt. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006 July;127(1):29-34
47. P. Vergani, A. Locatelli, V. Doria, F. Assi, G. Paterlini, JC. Pezzullo, A. Ghidini. Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia in

Preterm Infants. The American College of Obstetricians and Gynecologists  
2004;104(2):225-231

- 48.A. Barnette, B. Myers, C. Berg, T. Inder. Sodium Intake and Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Infant. American Neurological Association  
2010;67:817-823
- 49.G. Benz-Bohm editor. Kinderradiologie. 2nd ed. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2005.p.274 – 277
- 50.D. Singer. Die Langzeitprognose von Frühgeborenen: Was sich hinter den Statistiken verbirgt. Z Geburtsh Neonatol 2006;210:50-59
- 51.R. Ward, J. Beachy. Neonatal complications following preterm birth. International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2003 April;110:8-16
- 52.N. Talge, C. Holzmann, J. Wang, V. Lucia, J. Gardiner, N. Breslau. Late-Preterm Birth and its Association with cognitive and socioemotional Outcomes at 6 Years of Age. Pediatrics 2010;126:1124-1131
- 53.D. McIntire, K. Leveno. Neonatal Mortality and Morbidity Rates in Late Preterm Births Compared with Births at term. Obstetrics & Gynecology 2008 January;111(1):35-41
- 54.Marin, Terri, Moore, James. Understanding Near-Infrared Spectroscopy. Advances in Neonatal Care 2011 December;11(6):382-388
- 55.FF Jobsis. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 1977;198(4323):1264-1267
- 56.J. Guenette, I. Vogiatzis, S. Zakynthinos, D. Athanasopoulos, M. Koskolou, S. Golemati, M. Vasilopoulou, H. Wagner, C. Roussos, P. Wagner, R. Boushel. Human respiratory muscle blood flow measured by near – infrared

- spectroscopy and indocyanine green. *J Appl Physiol* 2008 January; 104: 1202-1210
57. H. Owen-Reece, E. Ce, J. Goldstone. Near infrared spectroscopy. *British J Anaesth* 1999 March;82(3):418-426
58. V. Quaresima, R. Lepanto, M. Ferrari. The use of near infrared spectroscopy in sports medicine. *J Sports Med Phys Fitness* 2003 March;43(1):1-13
59. T. Hamaoka, K. McCully, V. Quaresima, K. Yamamoto. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt* 2007 November until December;12(6):062105
60. R. Boushel, H. Langberg, J. Olesen, J. Bülow, M. Kiaer. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001;11:213-222
61. P.G. Al-Rawi, P. Smielewski, P. Kirkpatrick. Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke* 2001 Nov;32(11):2492-2500
62. A. Lima, J. Bakker. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensiv Care Med* 2005 Oct;31(10):1316-1326
63. I. Hassan, S. Spencer, Y. Wickramasinghe, K. Palmer. 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):211-224.
64. S. Wardle, C. Yoxall, A. Weindling. Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res* 1999 Mar;45(3):343-349
65. B. Koletzko, G.A. Harnack editors. *Kinder- und Jugendmedizin*. 13th ed. Stuttgart: Springer Verlag; 2007.p.45-101

66. Behrman, Kliegman, Jenson editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. USA:Saunders; 2004.p.280-317
67. C.Kissack, M. Weindling. Peripheral Blood Flow and Oxygen Extraction in the Sick, Newborn, Very Low Birth Weight Infant Shortly After Birth. *Pediatric Research* 2009;65:462-467
68. M. Weindling, Paize. Peripheral haemodynamics in newborns: best practice guidelines. *Early Hum Dev.* 2010 Mar;86(3):159-165
69. I. Hassan, Y. Wickramasinghe, S. Spencer. Effect of limb cooling on peripheral and global oxygen consumption in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Mar;88(2):139-142
70. R. Boushel, H. Langberg, J. Olsen, J. Gonzales-Alonzo, J. Bülow, M. Kiaer. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2001 Aug;11(4):213-222
71. O. Benzinger, M. Keel, H. Bucher, M. Wolf. Oxygen extraction index measured by near infrared spectroscopy-a parameter for monitoring tissue oxygenation? *Adv Exp Med Biol.* 2009;645:161-166
72. AD. Edwards, C. Richardson, P. van der Zee, C. Elwell, JS Wyatt, M. Cope, D. Delpy, E. Reynolds. Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1993 Oct;75(4):1884-1889
73. S. Wardle, M. Weindling. Peripheral oxygenation in preterm infants. *Clin Perinatol.* 1999 Dec;26(4):947-966
74. C. Yoxall, M. Weindling. The measurement of peripheral venous oxyhemoglobin saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Pediatr Res* 1996 Jun;39(6):1103-1106
75. R. Boushel, C. Piantadosi. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand* 2000 Apr;168(4):615-622

- 76.LC Sorensen, G. Greison. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Biomed Opt* 2006 Sep-Oct;11(5):054005
- 77.G. Greisen. Is near-infrared spectroscopy living up to its promise? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2006 Dec;11(6):498-502
- 78.A. Wolfberg, A. du Plessis. Near-Infrared Spectroscopy in the Fetus and Neonate. *Clinics in Perinatology* 2006;33(3):707-728
- 79.G. Pichler, M. Pocivalnik, R. Riedl, E. Pichler-Stachl, N. Morris, H. Zotter, W. Müller, B. Urlsberger. „Multi- associations“: predisposed to misinterpretation of peripheral tissue oxygenation and circulation in neonates. *Physiol Meas* 2011 Aug;32(8):1025-1034