

Diplomarbeit

**Der Einfluss von perinatalen Parametern auf die
zerebrale Oxygenierung von Neugeborenen während des
ersten Lebensstages**

eingereicht von

Birgit Poppernitsch

Geb.Dat.: 17.06.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Neonatologie / Universitätsklinik

für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Corinna Binder

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerhard Pichler

Graz, am 07.05.2014

Birgit Poppernitsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.05.2014

Birgit Poppernitsch

Danksagungen

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mich während meines Studiums und dem Erstellen meiner Diplomarbeit sowohl fachlich als auch persönlich unterstützt haben.

Zu allererst gilt mein Dank meinen Diplomarbeitbetreuern Frau Dr. med. univ. Corinna Binder und Herrn Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Gerhard Pichler für die kompetente Betreuung bei der Datensammlung, statistischen Auswertung und Verfassung dieser Arbeit, sowie für die Möglichkeit diese wissenschaftliche Arbeit im Rahmen eines Kongresses präsentieren zu können.

Ein herzliches Dankeschön an meine Eltern Dagmar und Herbert Poppernitsch, die mich stets mit Liebe und Geduld in all meinen Ausbildungen und Entscheidungen unterstützt haben, immer ein offenes Ohr, hilfreiche Ratschläge und aufmunternde Worte, wenn es einmal nicht so leicht war, hatten. Erst unser starker Familienzusammenhalt machte das zielstrebige Erreichen meines Lebenstraumes möglich. Dafür danke ich euch sehr!

Ein weiteres Dankeschön gilt meiner Schwester Petra für ihre Geduld als große Schwester, ihre zahlreichen Tipps in allen Lebenslagen, unsere gemeinsamen Unternehmungen, vor allem aber für unser herzliches Verhältnis.

Ein großes Dankeschön an meinen Freund Philipp für seine aufrichtige Liebe, tatkräftige Unterstützung, konstruktiven Gespräche, schöne gemeinsame Erlebnisse, besonders aber für sein Verständnis für meine begrenzte Zeit während des letzten Studienjahres.

Zu guter Letzt danke ich meinen StudienkollegInnen für die interessante, lehrreiche und lustige gemeinsame Studienzeit und die daraus entstandenen Freundschaften.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von perinatalen Parametern auf die zerebrale Gewebsoxygenierung (zrSO₂) des Neugeborenen während des ersten Lebenstages zu untersuchen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich reife Neugeborene und Frühgeborene hinsichtlich der perinatalen Parameter, welche einen möglichen Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung während des ersten Lebenstages haben, unterscheiden.

Methoden: In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 60 Neugeborene (14 Reif- und 46 Frühgeborene), bei denen am ersten Lebenstag eine kontinuierliche Messung der zrSO₂ links frontal über 24h mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) erfolgt war, eingeschlossen.

Zusätzlich wurden folgende perinatale Parameter erhoben: i.) präpartale Parameter: mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft, schwangerschaftsspezifische Erkrankungen (Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Gestationsdiabetes), Durchführung einer pränatalen Lungenreifung, Wachstumsretardierung des Feten; ii.) partale Parameter: Einteilung nach dem Gestationsalter, Zeitpunkt des Blasensprungs, CTG-Auffälligkeiten, Mehrlingsgeburt, Geburtsmodus, Anästhesie unter der Geburt per Sectionem; iii.) postnatale Parameter: Geschlecht, Small for gestational age, Erstversorgung (Sauerstoffgabe, inspiratorische O₂-Konzentration, Surfactant- und Antibiotikagabe) und iii.) klinische Parameter: Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang, APGAR-Werte und Laborwerte (Hämatokrit, Procalcitonin, IL-6, Leukozyten, CRP).

Für die statistische Analyse wurde für jeden Patienten ein Mittelwert von der zrSO₂ der 24 Stunden NIRS Messung berechnet. Zur Untersuchung, ob der Einfluss der perinatalen Parameter in Bezug auf das Gestationsalter unterschiedlich ist, wurde das Gesamtkollektiv in weiterer Folge in zwei Gruppen unterteilt: Reifgeborene und Frühgeborene. Der Einfluss der perinatalen Parameter auf die zrSO₂ wurde mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test und Korrelation nach Pearson analysiert.

Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv war hinsichtlich der präpartalen Parameter eine mütterliche Präeklampsie mit einer höheren zrSO₂ bei Neugeborenen am ersten Lebenstag assoziiert, verglichen mit Neugeborenen ohne mütterliche Präeklampsie (87% (72-92%) versus 77% (64-90%); p=0.049). Die erhobenen partalen Parameter hatten keinen Einfluss auf die zrSO₂ am ersten Lebenstag des Neugeborenen. Bei den postnatalen Parametern hatten Neugeborene, die im Rahmen der Erstversorgung eine Sauerstoffgabe benötigten, eine signifikant niedrigere zrSO₂ am ersten Lebenstag als jene ohne Sauerstoffgabe. Dies war sowohl im gesamten Patientenkollektiv (76±7% versus 81±7%, p=0.015) als auch in der Gruppe der Frühgeborenen (76±8% versus 83±7%, p=0.013) vorzufinden. Zusätzlich zeigte sich eine positive Korrelation zwischen

dem Hämatokrit und der zrSO₂ im Gesamtkollektiv ($r=0.542$, $p= <0.000$) und bei Frühgeborenen ($r=0.526$, $P=0.001$). Weitere signifikante Korrelationen gab es zwischen dem Geburtsgewicht und der zrSO₂ bei Reifgeborenen ($r=0.656$, $p=0.011$) und bei Frühgeborenen ($r=0.302$, $p=0.042$) und zwischen dem Gestationsalter und der zrSO₂ ($r=0.561$, $p=0.000$), der Körperlänge und der zrSO₂ ($r=0.391$, $p=0.007$) und dem Kopfumfang und der zrSO₂ ($r=0.387$, $p=0.008$) bei Frühgeborenen.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass von den untersuchten perinatalen Parametern eine mütterliche Präeklampsie und eine postnatale Sauerstoffgabe die zrSO₂ während des ersten Lebenstages beeinflussten. Weiters zeigten sich Korrelationen der zrSO₂ mit dem Hämatokrit, dem Gestationsalter, dem Geburtsgewicht, der Körperlänge und dem Kopfumfang, wobei deren Einfluss auf die zrSO₂ in den Gruppen der Reifgeborenen und der Frühgeborenen unterschiedlich war.

Abstract

Objective: The primary aim of this study was to evaluate the influence of perinatal parameters on the regional cerebral oxygen saturation (crSO₂) of neonates during the first day of life. Furthermore we analyzed if the influencing parameters differ between term and preterm neonates.

Methods: In this retrospective observational study 60 neonates (14 term and 46 preterm infants), whose crSO₂ was measured continuously with near-infrared spectroscopy (INVOS Cerebral/Somatic Oximeter) over a period of 24 hours, were included. The sensor was placed on the left frontoparietal region. Furthermore we determined the following perinatal parameters: i.) prepartal parameters: maternal smoking during pregnancy, abnormalities during pregnancy (preeclampsia, HELLP syndrome, gestational diabetes), surfactant application and intrauterine growth restriction; ii.) partal parameters: classification according gestational age, time of rupture of the membranes, abnormality of the cardiotocogram, multiple birth, mode of delivery and anaesthesia while caesarean section; iii.) postnatal parameters: gender, small for gestational age, need of neonatal resuscitation (oxygen application, fraction of inspired oxygen, surfactant application and antibiotic application) and iiiii.) clinical parameters: gestational age, birth weight, body length, head circumference, APGAR score at 1, 5 and 10 minutes and laboratory values (hematocrit, procalcitonin, interleukin-6, leucocyte, C-reactive protein). For statistical analysis a mean value of crSO₂ was calculated for each patient and the patients were divided into two groups: term and preterm neonates. The influence of each parameter on crSO₂ was analyzed by using a t-test, Mann-Whitney-U-test or Pearson correlation.

Results: Infants with maternal preeclampsia in the collective group had higher crSO₂ values than infants of healthy mothers (87% (72-92%) versus 77% (64-90%); p=0.049). None of the tested partal parameters had an effect on crSO₂. Oxygen application while neonatal resuscitation was associated with significantly lower values of crSO₂ during the first day of life in the collective group (76±7% versus 81±7%, p=0.015) as well as in preterm neonates (76±8% versus 83±7%, p=0.013). Moreover crSO₂ correlated significantly positive with hematocrit in the collective group (r=0.542, p<0.000) and in preterm neonates (r=0.526, p=0.001). Another significant correlation was between birth weight and crSO₂ in term (r=0.656, p=0.011) and preterm neonates (r=0.302, p=0.042), between gestational age and crSO₂ (r=0.561, p=0.000), body length and crSO₂ (r=0.391, p=0.007) and head circumference and crSO₂ (r=0.387, p=0.008) in preterm neonates.

Conclusion: Perinatal parameters like preeclampsia and oxygen application during neonatal resuscitation have an influence on crSO₂ measured on the first day of life. Furthermore a correlation of crSO₂ with hematocrit, gestational age, birth weight, body length and head circumference could be detected, whereby differences between term and preterm infants occurred.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Physiologie des Fetus.....	3
1.1.1 Diaplazentare Versorgung	3
1.1.2 Wachstum und Entwicklung.....	4
1.1.3 Das fetale kardiopulmonale System.....	4
1.1.4 Kardiotokographie	6
1.2 Vom intra- zum extrauterinem Leben.....	7
1.3 Perinatale Adaptation	8
1.3.1 Lunge	8
1.3.2 Herz und Kreislauf	9
1.3.3 Thermoregulation	10
1.3.4 Besonderheiten bei Frühgeborenen.....	10
1.4 Versorgung des Neugeborenen	11
1.4.1 Vitalitätsbeurteilung mit Apgar-Score.....	11
1.4.2 Bestimmung des Nabelarterien-pH.....	12
1.5 Reanimation des Neugeborenen	13
1.5.1 Initiale Beurteilung	14
1.5.2 Atemwege und Atmung	15
1.5.3 Herz-Kreislauf-Unterstützung.....	16
1.5.4 Weitere Betreuung.....	16
1.6 Nahinfrarotspektroskopie	17
1.6.1 Messprinzip	17
1.6.2 Messanordnung	21
1.6.3 NIRS-Techniken	22
1.6.4 Berechnete hämodynamische Parameter.....	23
1.6.5 Vergleich mit Pulsoximetrie.....	24
1.6.6 Bisherige NIRS-Studien.....	25
1.7 Ziel der Studie	27

2	Material und Methoden	28
2.1	Patientenkollektiv.....	28
2.2	Invos™ Cerebral/Somatic Oximeter	28
2.3	Durchführung.....	30
2.3.1	Anamnestische Datenerhebung.....	30
2.3.2	Kontinuierliche Datenerhebung.....	31
2.4	Datenauswertung und Datenanalyse	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Demographische und klinische Patientendaten	32
3.2	Einfluss perinataler Parameter auf die zrSO ₂ -Werte im Gesamtkollektiv	33
3.2.1	Präpartale Parameter	33
3.2.2	Partale Parameter	34
3.2.3	Postnatale Parameter	35
3.2.4	Klinische Parameter und deren Korrelation mit zrSO ₂	36
3.3	Einfluss perinataler Parameter auf die zrSO ₂ -Werte bei Reifgeborenen.....	38
3.3.1	Präpartale Parameter	38
3.3.2	Partale Parameter	38
3.3.3	Postnatale Parameter	39
3.3.4	Klinische Parameter und deren Korrelation mit zrSO ₂	39
3.4	Einfluss perinataler Parameter auf die zrSO ₂ -Werte bei Frühgeborenen.....	41
3.4.1	Präpartale Parameter	41
3.4.2	Partale Parameter	41
3.4.3	Postnatale Parameter	42
3.4.4	Klinische Parameter und deren Korrelation mit zrSO ₂	43
4	Diskussion	47
5	Literaturverzeichnis	52

Glossar und Abkürzungen

APA	appropriate for gestational age
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Basenexzess
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Caa3	Cytochrom aa3
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
crSO ₂	cerebral regional oxygen saturation
CTG	Kardiotokographie
cTOI	cerebral tissue oxygenation index
CW	continuous wave
d	Tag
DPF	differential pathlength factor
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
FiO ₂	fraction of inspired oxygen
F _{TOE}	fractional tissue oxygen extraction
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GDM	Gestationsdiabetes
h	Stunde
HbF	fetales Hämoglobin
HELLP-Syndrom	Syndrom mit Hämolyse, erhöhten Leberenzymen, Thrombozytopenie
HF	Herzfrequenz
HHb	Deoxyhämoglobin
Hkt	Hämatokrit
i.v.	intravenös
IL-6	Interleukin-6
INVOS	in vivo optical spectroscopy
IPPV	intermittent positive pressure ventilation
IUGR	intrauterine growth restriction

LED	light-emitting diode
LGA	large for gestational age
Mb	Myoglobin
min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
n	Anzahl
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
O ₂	Sauerstoff
O ₂ Hb	Oxyhämoglobin
p.c.	post conceptionem
p.m.	post menstruationem
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
pH	potentia Hydrogenii
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
SD	Standard Deviation
sek	Sekunde
SGA/SFD	small for gestational age / small for date
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SRS	spatially resolved spectroscopy
SSW	Schwangerschaftswoche
tHb	totales Hämoglobin
TR	time-resolved
zrSO ₂	zerebrale Gewebsoxygenierung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Fetales Herz-Kreislauf-System (20).....	6
Abbildung 2 Postnataler Kreislauf (20).....	10
Abbildung 3 Algorithmus der Neugeborenenreanimation (32).....	14
Abbildung 4 Absorptionsspektren für HbO ₂ , Hb, Caa ₃ und H ₂ O (44).....	19
Abbildung 5 Invos™ Cerebral/Somatic Oximeter (86).....	28
Abbildung 6 Infant/Neonatal OxyAlert™ NIRSensor (86).....	29
Abbildung 7 „Spatially resolved spectroscopy“ (87).....	29
Abbildung 8 Boxplot von der zrSO ₂ für den Parameter Präeklampsie im Gesamtkollektiv	34
Abbildung 9 Boxplot von der zrSO ₂ für den Parameter O ₂ -Anreicherung im Gesamtkollektiv	35
Abbildung 10. Signifikante Korrelation zwischen dem Hämatokrit und der zrSO ₂ im Gesamtkollektiv	37
Abbildung 11 Signifikante Korrelation von Geburtsgewicht und der zrSO ₂ bei Reifgeborenen	40
Abbildung 12 Boxplot von der zrSO ₂ für den Parameter O ₂ -Anreicherung bei Frühgeborenen	42
Abbildung 13 Signifikante Korrelation zwischen Gestationsalter und der zrSO ₂ bei Frühgeborenen	44
Abbildung 14 Signifikante Korrelation zwischen Geburtsgewicht und der zrSO ₂ bei Frühgeborenen	44
Abbildung 15 Signifikante Korrelation zwischen Körperlänge und der zrSO ₂ bei Frühgeborenen	45
Abbildung 16 Signifikante Korrelation zwischen Kopfumfang und der zrSO ₂ bei Frühgeborenen	45
Abbildung 17 Signifikante Korrelation zwischen Hämatokrit und der zrSO ₂ bei Frühgeborenen	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Apgar-Score zur postnatalen Beurteilung von Neugeborenen	12
Tabelle 2 Demographische und klinische Patientendaten.....	32
Tabelle 3 Einfluss von präpartalen Parametern auf die zrSO ₂ im Gesamtkollektiv	33
Tabelle 4 Einfluss von partalen Parametern auf die zrSO ₂ im Gesamtkollektiv.....	34
Tabelle 5 Einfluss von postnatalen Parametern auf die zrSO ₂ im Gesamtkollektiv	35
Tabelle 6. Klinische Parameter und deren Korrelation mit der zrSO ₂ im Gesamtkollektiv	36
Tabelle 7 Einfluss von präpartalen Parametern auf die zrSO ₂ bei Reifgeborenen	38
Tabelle 8 Einfluss von partalen Parametern auf die zrSO ₂ bei Reifgeborenen	38
Tabelle 9 Einfluss von postnatalen Parametern auf die zrSO ₂ bei Reifgeborenen.....	39
Tabelle 10 Klinische Parameter und deren Korrelation mit der zrSO ₂ bei Reifgeborenen	39
Tabelle 11 Einfluss von präpartalen Parametern auf die zrSO ₂ bei Frühgeborenen	41
Tabelle 12 Einfluss von partalen Parametern auf die zrSO ₂ bei Frühgeborenen	41
Tabelle 13 Einfluss von postnatalen Parametern auf die zrSO ₂ bei Frühgeborenen	42
Tabelle 14 Klinische Parameter und deren Korrelation mit der zrSO ₂ bei Frühgeborenen	43

1 Einleitung

Die perinatale Periode, die sich von Beginn der 29. Schwangerschaftswoche (SSW) bis zum vollendeten 7. Lebenstag erstreckt (1), ist ein wichtiger Zeitraum, in dem nicht nur sämtliche Stoffwechselforgänge von der maternalen Kontrolle auf die des kindlichen Organismus umgestellt werden, sondern vor allem kommt es durch die Abnabelung zum Übergang vom diaplazentaren zum pulmonalen Gasaustausch. Durch diese Umstellung verdreifacht sich der Bedarf an Sauerstoff (O₂) des Kindes postnatal innerhalb von wenigen Minuten. Intrauterin beträgt die Sauerstoffsättigung (SpO₂) 30-40%, nach der Geburt sind aufgrund des veränderten intrazellulären O₂-Bedarfs Sättigungswerte von über >90% notwendig.(2) Der Anstieg der Sättigungswerte wird in der Klinik routinemäßig mithilfe der Pulsoximetrie, einer nicht-invasiven Messmethode, überwacht. Gesunde Neugeborene erreichen die gewünschten Sättigungslevels in ca. 8 Minuten (3), wobei Neugeborene, die per Kaiserschnitt auf die Welt kommen, länger für die Adaptation der O₂-Versorgung benötigen.(4)

Im Rahmen dieser Umstellung und bereits während der Schwangerschaft können viele Faktoren beeinflussend auf die Sauerstoffversorgung, die kindliche Atmung und somit auf die Oxygenierung des Gehirns wirken.(5,6) Das Gehirn ist das sensibelste Organ bezüglich O₂-Mangel, eine Minderversorgung vor, während oder nach der Geburt kann zu bleibenden Schäden und damit zu Auswirkungen auf die weitere zerebrale Entwicklung führen. Viele Ursachen für einen O₂-Mangel kommen in Betracht, die teilweise verhinderbar oder kausal behandelbar, zumeist aber vorhersehbar sind. Deswegen ist es wichtig, bereits im Vorhinein diese Einflussfaktoren zu identifizieren, um Maßnahmen für eine ausreichende O₂-Versorgung des Gehirns während der perinatalen Adaptationsphase setzen zu können. Die Überwachung der zerebralen Gewebssättigung kann mit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)(7), welche eine nicht-invasive Messmethode darstellt, erfolgen. Einige Studien befassten sich bereits mit dem Einfluss von perinatalen Faktoren auf die zerebrale Oxygenierung in den ersten Lebensminuten.(8-13) Bisher gibt es aber noch keine Studien, welche die Auswirkungen von diesen Faktoren über einen längeren Zeitraum untersucht haben.

In der vorliegenden Arbeit wird dieser Untersuchungsgegenstand deshalb mit einem erweiterten Zeitraum, nämlich dem ersten Lebenstag, verbunden. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Studie an 60 Neugeborenen an der Neonatologie am LKH Graz durchgeführt. Das Primärziel war es, den Einfluss von perinatalen Parametern, sowohl fetalen, neonatalen als auch maternalen Ursprungs, auf die zerebrale Oxygenierung (zrSO₂) von Neugeborenen während des ersten Lebenstages zu untersuchen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich reife Neugeborene und Frühgeborene

hinsichtlich der perinatalen Parameter, welche möglicherweise einen Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung während des ersten Lebenstages haben, unterscheiden. Um die Ergebnisse der Studie besser verstehen und interpretieren zu können, wird zuvor auf den theoretischen Hintergrund des Themas näher eingegangen.

1.1 Physiologie des Fetus

In den ersten zwei bis drei Wochen nach der Einnistung der befruchteten Eizelle in der Gebärmutter kommt es zur Ausbildung der Plazenta, auch Mutterkuchen genannt. Sie ist das zentrale Verbindungsorgan zwischen maternalem und fetalem Kreislauf, zu dessen Aufgaben bis zur Geburt der Stoffaustausch (Sauerstoff, Kohlendioxid (CO₂) und Nährstoffe), die Entgiftung, eine immunologische Funktion und die Hormonproduktion zählen.(14) Erst mit der Geburt und dem Durchtrennen der Nabelschnur übernimmt der kindliche Organismus seine Funktionen selbstständig und sämtliche Adaptationsvorgänge an das extrauterine Leben finden statt, besonders das kardiopulmonale System erfährt starke Änderungen.

1.1.1 Diaplazentare Versorgung

Die Plazenta spielt eine entscheidende Rolle im fetalen Wachstum und der Entwicklung, da diese stark mit dem placentaren Gewicht korrelieren. Mit Zunahme der Plazentamasse kommt es zu einer Vergrößerung der Austauschfläche für Gastransport und fetale Ernährung, wodurch der maternale Blutfluss zum Uterus und der fetale Blutfluss zur Plazenta zunehmen. Das Plazentawachstum steigt bis circa 4 Wochen vor der Geburt linear an.(5) Ein Einflussfaktor auf das Plazentawachstum ist mütterlicher Nikotinabusus während der Schwangerschaft. Dieser führt abhängig von der konsumierten Zigarettenanzahl pro Tag zu Veränderungen in der Vaskularisation und im Membranaufbau der Plazenta und geht mit einem erhöhten Risiko für Fehl- und Frühgeburten, sowie für intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) einher.(15)

Im Gegensatz dazu werden verschiedene Krankheitsbilder, die zumeist im letzten Schwangerschaftsdrittel auftreten und unter der Bezeichnung „schwangerschaftsinduzierte Hypertonie“ zusammengefasst sind, durch eine inadäquate Plazentafunktion hervorgerufen. Man unterscheidet Gestationshypertonie, Präeklampsie (Gestationshypertonie + Proteinurie), Eklampsie (tonisch-klonische Krämpfe im Rahmen einer Präeklampsie), HELLP-Syndrom (Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie) und chronische Hypertonie. Infolge einer gestörten Trophoblastinvasion, mangelnder Dilatation der Spiralarterien und einer Endotheldysfunktion kommt es zu einer Minderperfusion und einem Vasospasmus in der Plazenta, was ebenfalls eine IUGR zur Folge haben kann.(16) Bei dieser sind fetales Wachstum und Entwicklung aufgrund der inadäquaten placentaren Versorgung stark reduziert, sodass das Geburtsgewicht je nach Definition nur unter der 3., 5. oder 10. Perzentile oder zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes für das entsprechende Gestationsalter liegt.(5)

1.1.2 Wachstum und Entwicklung

Im Rahmen der intrauterinen Entwicklung kann man zwei Phasen voneinander abgrenzen. In der Embryonalperiode, welche von der 3. bis zur 12. Woche dauert, kommt es zur Organentwicklung (Organogenese) mit teilweise beginnender Funktionsaufnahme. Zu Ende dieser Phase ist der Embryo ca. 10 cm lang und wiegt 100 g. In der anschließenden Fetalperiode reift der Fetus, die Organfunktionen differenzieren sich und erreichen gegen Ende dieser Phase eine Leistungsfähigkeit, die das postnatale Leben ermöglicht. Mit einem Gestationsalter von 20 Wochen ist der Fetus ca. 25 cm lang, bis zum Ende der Schwangerschaft erreicht er eine Länge von ca. 50 cm.⁽⁶⁾ Das Geburtsgewicht nimmt vor allem im letzten Trimester stark zu und liegt bei Geburt bei etwa 3500 g (3000-4300 g).⁽¹⁷⁾

1.1.3 Das fetale kardiopulmonale System

Die fetale Lungenentwicklung beginnt um den 24. Schwangerschaftstag. Die ersten Atembewegungen der in utero mit Alveolarsekret gefüllten fetalen Lunge können mittels Ultraschall gegen Ende des ersten Trimesters nachgewiesen werden. Sie sind vor allem durch Hypoxie und taktile Stimulation des Feten ausgelöst und annähernd über die Hälfte eines Tages verteilt.⁽⁵⁾ Gelegentlich können auch schnappende Atemmuster detektiert werden, besonders dann, wenn der Fetus einer Hyperkapnie infolge einer Plazentainsuffizienz oder einer Kompression der Nabelschnur ausgesetzt ist. Bis zur Geburt werden die Atembewegungen zunehmend regelmäßiger.⁽¹⁸⁾ Die Produktion der oberflächenaktiven Substanz Surfactant durch die Typ-II-Pneumozyten beginnt ab der 24. Schwangerschaftswoche.⁽⁶⁾

Das fetale Herz beginnt in der 4. Schwangerschaftswoche mit 65 Schlägen/min zu schlagen und erreicht bis zur Geburt eine Frequenz von 140/min.⁽¹⁹⁾ Bis zur 11. Schwangerschaftswoche ist das kardiovaskuläre System vollständig entwickelt, dessen größter Unterschied zu jenem bei Erwachsenen im Vorhandensein der Plazenta liegt. Sie übernimmt die Arbeit von Lunge, Gastrointestinaltrakt, Leber und Nieren, sodass diese Organe im fetalen Kreislauf geringer perfundiert werden.⁽⁵⁾ Zusätzlich verfügt das fetale Kreislaufsystem über drei wichtige Kurzschlussverbindungen, sogenannte Shunts. Das Foramen ovale liegt im Septum zwischen dem linken und rechten Vorhof, sodass ein direkter Weg des Blutes zwischen der unteren Hohlvene (Vena cava inferior) und dem linken Vorhof möglich ist. Der zweite Shunt ist der Ductus arteriosus, welcher eine direkte Verbindung zwischen der Pulmonalarterie und der Aorta darstellt. Die dritte Kurzschlussverbindung, der Ductus venosus, liegt zwischen der Umbilikalvene und der unteren Hohlvene und ermöglicht eine Umgehung des Leberkreislaufes. Alle diese Shunts

ermöglichen eine Parallelschaltung der fetalen Kreisläufe und schließen sich üblicherweise bei Geburt. Im Gegensatz dazu sind der Pulmonalkreislauf und der systemische Kreislauf beim Erwachsenen in Serie geschaltet.

Der Weg des Blutes im fetalen Kreislauf lässt sich somit folgendermaßen beschreiben:

Das sauerstoffreiche Blut, das einen Sauerstoffpartialdruck (pO_2) von 30-35 mmHg besitzt, gelangt von der Plazenta über die Nabelvene zur Leber. Ungefähr 80% dieses Blutes umgehen den Leberkreislauf indem sie direkt über den Ductus venosus in die untere Hohlvene strömen. Die restlichen 20% werden durch das Lebergewebe über die Lebervenen in die untere Hohlvene geleitet. Hier vermischt sich das sauerstoffreiche Blut von der Nabelvene mit dem sauerstoffarmen Blut der unteren Körperhälfte ($pO_2 = 27$ mmHg). Ein Großteil dieses Blutes gelangt nach der Einmündung der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof über das Foramen ovale in den linken Vorhof und anschließend in die aufsteigende Aorta um die obere Körperhälfte, hier vor allem das Gehirn, mit einem relativ hohem Sauerstoffgehalt ($pO_2 = \text{ca. } 25$ mmHg) zu versorgen. Das Blut aus der oberen Hohlvene hingegen wird durch eine Gewebeleiste am Foramen ovale vorbei und gemeinsam mit dem restlichen Teil des Blutes aus der unteren Hohlvene über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie ($pO_2 = 18-22$ mmHg) geleitet. Von dort gelangen aufgrund des hohen pulmonalen Strömungswiderstandes weniger als 20% des Blutes durch die Lungen in den linken Vorhof. Der hohe Widerstand resultiert aus einer hypoxischen Vasokonstriktion sowie Azidose und dem kollabierten Zustand der Atemwege. Der übrige Anteil des Blutes wird über den Ductus arteriosus in die absteigende Aorta ($pO_2 = 22$ mmHg) geleitet, wird dort mit dem Blut des Aortenbogens, das den Kopf und die obere Körperhälfte nicht perfundiert hat ($pO_2 = 25$ mmHg), vermischt und versorgt die untere Körperhälfte mit Sauerstoff ($pO_2 = 23$ mmHg). Über die paarweise angelegten Nabelarterien gelangt das deoxygenierte Blut ($pO_2 = 23$ mmHg) zum größten Teil wiederum zur Plazenta um dort erneut für die Versorgung des Fetus mit Sauerstoff angereichert zu werden.(5,18) In Abbildung 1 ist der fetale Kreislauf mit seinen Shuntverbindungen schematisch dargestellt.

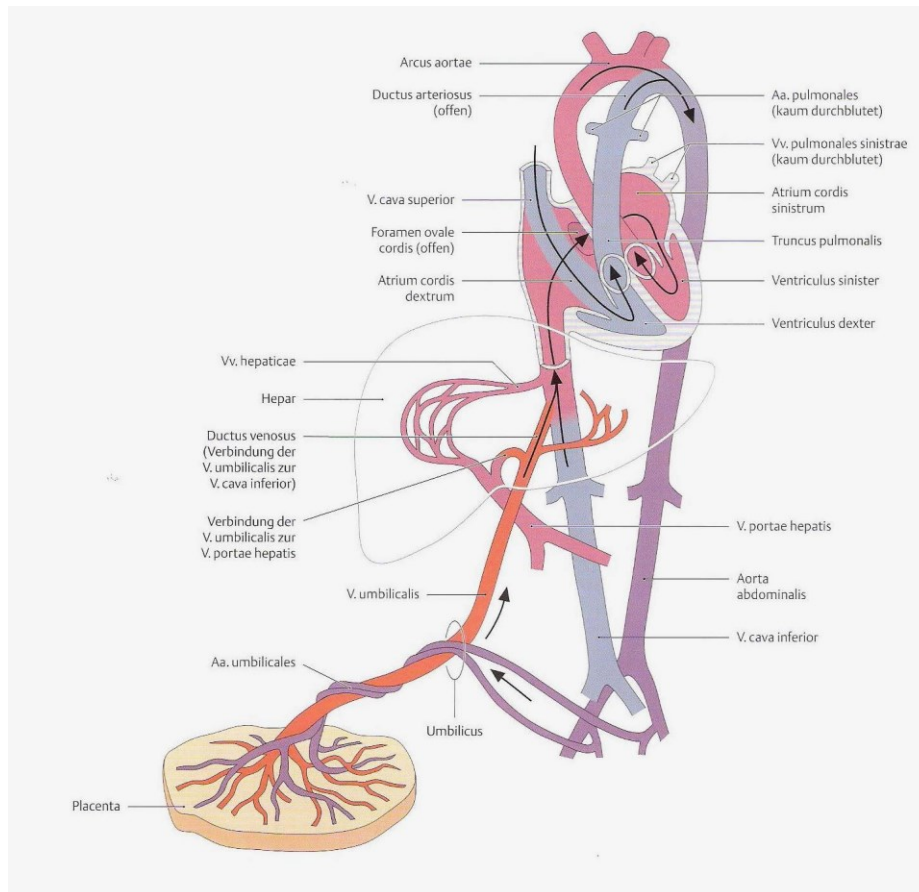


Abbildung 1 Fetales Herz-Kreislauf-System (20)

Das arterielle Blut hat eine Sauerstoffsättigung von etwa 60% und einen Hämoglobinanteil von 16 mg/dl.(18) Trotz des geringen pO_2 im Nabelvenenblut (30-35 mmHg) kann ausreichend Sauerstoff zum Fetus transportiert werden. Dies beruht darauf, dass der fetale Hämoglobingehalt höher ist als der maternale (20 g/dl versus 15 g/dl), die O_2 -Affinität des fetalen Hämoglobins (HbF) größer ist und es zu einer Linksverschiebung der O_2 -Bindungskurve infolge einer Alkalisierung des fetalen Blutes während der Plazentapassage und somit zu einer verbesserten O_2 -Sättigung kommt.(6)

1.1.4 Kardiotokographie

Durch eine erhebliche Abnahme der Plazentadurchblutung auf der mütterlichen Seite sinkt die O_2 -Transferrate, der O_2 -Druck und O_2 -Sättigung im Fetus nehmen ab. Es kommt zu einer O_2 -Minderversorgung der Mitochondrien und somit zu einer Hypoxie. Als Reaktion darauf sinkt die fetale Herzfrequenz (Bradykardie) und die Gefahr einer irreversiblen Gehirnschädigung steigt.(6) Um diese Veränderungen frühzeitig zu erkennen, werden während der Geburt kontinuierlich und simultan die fetale Herzfrequenz (HF) und die Uterusaktivität mittels Kardiotokographie (CTG) auf einem Papierstreifen aufgezeichnet. Die Herztöne werden mittels Ultraschall über einen Aufnahmekopf, der an der Bauchdecke der Mutter mittels elastischen Strumpfs fixiert ist, registriert und aus der

Messung der Abstände zweier Herztöne wird die Herzfrequenz berechnet. Die Uteruskontraktionen werden über einen Druckaufnehmer über der Bauchdecke aufgezeichnet. Somit lassen sich die Basalfrequenz, Fluktuationen der Herzfrequenz nach oben und unten (Bandbreite, Maxima und Minima der HF) genauso wie Herzfrequenzalterationen (Tachykardie und Bradykardie) detektieren. Die Beurteilung des CTG erfolgt immer in Zusammenschau aller Parameter und im Zusammenhang mit der klinischen Situation. Es lassen sich ein normales, ein suspektes und ein pathologisches CTG unterscheiden. Zu den möglichen Ursachen eines suspekten bzw. pathologischen CTG zählen fetale Bewegungen oder Schlafphasen, frühes Schwangerschaftsalter, Uteruskontraktionen, Stress, Hypotonie oder Medikamenteneinnahme. Zur Behandlung werden Maßnahmen wie Lagewechsel, O₂-Gabe der Mutter, eine Wehenhemmung (Tokolyse) oder ein Weckversuch des Fetus durchgeführt. Eine fetale Mikroblutuntersuchung, die nur bei eröffneter Fruchtblase möglich ist, kann zur Klärung von CTG-Veränderungen beitragen. Besteht eine schwere Hypoxiebradykardie jedoch weiterhin, ist eine sofortige Geburtsbeendigung mittels Kaiserschnitt indiziert.(21)

1.2 Vom intra- zum extrauterinem Leben

Die Geburt stellt den Übergang vom intrauterinen fetalen Leben zum extrauterinen neonatalen Leben dar. Die normale Schwangerschaftsdauer beträgt 38 Wochen (± 10 Tage) gerechnet ab der Konzeption (p.c.), in der Klinik spricht man jedoch von einer mittleren Schwangerschaftsdauer von 40 Wochen, gerechnet vom ersten Tag der letzten Menstruation (p.m.). Reife Neugeborene kommen zwischen der 37. und 42. SSW zur Welt. Als Frühgeborene werden Kinder bezeichnet, die vor der vollendeten 37. SSW, als Übertragene jene, die nach der 42. SSW geboren werden.(22)

Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht (<2500 g) werden als „low birth weight infant“, Neugeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (<1500 g) als „very low birth weight infant“ bzw. bei <1000 g als „extremely low birth weight infant“ bezeichnet. Eine zusätzliche Einteilung des Neugeborenen erfolgt nach dem Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter. Ein Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile wird als eutrophes Neugeborenes oder „appropriate for gestational age“ (AGA) bezeichnet. Liegt das Geburtsgewicht hingegen unter der 10. Perzentile gilt das Neugeborene als hypotroph oder „small for gestational age“ (SGA/ small for date (SFD)), bei einem Geburtsgewicht >90. Perzentile als hypertroph oder „large for gestational age“ (LGA).(17)

Nach dem Geburtsmodus lassen sich eine Spontan- oder Vaginalgeburt und ein Kaiserschnitt oder Sectio caesarea unterscheiden. Grundsätzlich gilt, dass eine

Spontangeburt die natürlichere Methode ist und diese eine Dauer von ca. 13 Stunden bei Erstgebärenden und 9 Stunden bei Mehrgebärenden hat. Der normale Geburtsverlauf lässt sich in eine Eröffnungs-, Austreibungs- und Nachgeburtsperiode einteilen. Die Eröffnungsperiode dauert vom Wehenbeginn bis zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes, hier kommt es definitionsgemäß zum rechtzeitigen Blasensprung. Von einem vorzeitigen Blasensprung spricht man, wenn die Blase vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehentätigkeit springt. Anschließend folgt die Austreibungsperiode bis zur Geburt des Kindes, die Nachgeburtsperiode dauert bis zur Ausstoßung der Plazenta. Etwa 30% der Neugeborenen (23) in Österreich kommen per Sectio auf die Welt. Indikationen dafür sind zum Beispiel eine vitale Gefährdung von Mutter/Kind, eine drohende intrauterine Hypoxie oder geburtsunmögliche Kindslagen (Beckenendlage). Die Schmerzfreiheit der Mutter wird durch ein allgemein- oder regionalanästhetisches Verfahren erzielt. Um einen diaplazentaren Übertritt der Medikamentenwirkung zu vermeiden, erfolgt die Entbindung des Kindes innerhalb weniger Minuten.(21)

1.3 Perinatale Adaptation

Als „perinatale Adaptation“ wird die Gesamtheit der bei der Geburt ablaufenden Umstellungsvorgänge zur Anpassung an das extrauterine Leben bezeichnet. Die Abnabelung und der Beginn der regelmäßigen Lungenatmung führen zu einer verbesserten O₂-Versorgung, eine adäquate Lungenperfusion setzt mit der Umstellung des Herz-Kreislaufes ein. Die verminderte Thermoregulation ist ein großes Risiko für das Neugeborene, eine Hypothermie mit Folgeschäden zu erleiden. Nach der Geburt kommt es zu einem Anstieg des Energieumsatzes, der vorerst aus endogenen Reserven gedeckt wird. Für das weitere Wachstum müssen die körpereigenen Verdauungs- und Ausscheidungsfunktionen aktiviert werden.

1.3.1 Lunge

Der erste Atemzug ist mit großer Anstrengung für das Neugeborene verbunden. Um die Oberflächenspannung der Alveolen zu überwinden und sie das erste Mal mit Luft zu füllen, muss ein enormer negativer Druck (60 mmHg) im Intrapleuralspalt erzeugt werden. Sind die Alveolen einmal geöffnet, verhindert das bereits in der Schwangerschaft produzierte Surfactant ein Kollabieren der kleinen Lungenbläschen bei der Ausatmung, zusätzlich sorgt es für eine Erhöhung der Lungendehnbarkeit (Compliance), sodass für die nächste Inspiration weniger Atemarbeit nötig ist. Atemphysiologisch lässt sich bereits bei der ersten Expiration ein kleines Restvolumen in der Lunge feststellen, das sogenannte Residualvolumen, das lebenslang bestehen bleibt und ein vollständiges Zusammenfallen der Lunge verhindert. Triggerfaktoren für den ersten Atemzug sind das

Vorhandensein von Hypoxie (pO_2 -Abfall) und Hyperkapnie (pCO_2 -Zunahme) infolge von Nabelschnurkompression und Minderperfusion der Plazenta, taktile Stimulation und eine reduzierte Hauttemperatur. Beginnt das Neugeborene nicht innerhalb weniger Sekunden zu atmen, nehmen Hyperkapnie und Hypoxie zu und führen so zu einem verstärkten Atemantrieb.(18)

Bereits wenige Tage vor der Geburt erfolgt eine Umkehr des Flüssigkeitsstromes in der Lunge, anstatt eines Flüssigkeitseinstromes in die Alveolen beginnt eine Flüssigkeitsresorption. Während es bei einer vaginalen Geburt durch die Thoraxkompression zu einer zusätzlichen Verschiebung dieser Flüssigkeit nach außen kommt, entfällt dieser Vorgang bei Kaiserschnittgeburten, sodass eine verzögerte Flüssigkeitselimination und eine transitorische Tachypnoe (erhöhte Atemfrequenz) des Neugeborenen resultieren. Der in den Lungen verbleibende Flüssigkeitsfilm wird meist innerhalb weniger Stunden über Lymph- und Blutgefäße abtransportiert.(1)

1.3.2 Herz und Kreislauf

Mit dem Beginn der Eigenatmung des Neugeborenen stellt sich das Kreislaufsystem so um, dass das Blut auch den zuvor minderperfundierten Lungenkreislauf durchströmt. Die Alveolenbelüftung und das daraus resultierende erhöhte O_2 -Angebot führen zu einer pulmonalen Vasodilatation sowie einer Zunahme der Lungenbelüftung. Infolgedessen sinkt der Lungengefäßwiderstand um das Fünffache ab, es kommt zu einer Abnahme des Pulmonalarteriendruckes genauso wie des Druckes im rechten Ventrikel und Vorhof. Durch den Wegfall der Plazentaperfusion, verdoppelt sich der systemische Gefäßwiderstand, was zu einer Zunahme des Druckes in der Aorta, des linken Ventrikels und des Vorhofes führt.(19) Wegen des höheren Druckes im linken Vorhof kommt es zur Shuntumkehr am Foramen ovale und die kleine Klappe, die oberhalb des Foramen an der linken Seite des Septums liegt, wird gegen die Öffnung gedrückt. Innerhalb weniger Monate verschmelzen Klappe und Septum permanent miteinander. Am Ductus arteriosus erfolgt aufgrund des Druckanstieges in der Aorta ebenfalls eine Shuntumkehr. Durch den Anstieg des pO_2 und durch Muskelkontraktion verschließt sich der Ductus innerhalb weniger Stunden funktionell. Das Absinken der Konzentration des vasodilatierend wirkenden Prostaglandins ist ein begünstigender Faktor.(5) Ein bis drei Stunden postnatal schließt sich der Ductus venosus ebenfalls durch Muskelkontraktion, wodurch der Portalvenendruck von 0 auf 6-10 mmHg ansteigt.(19) All diese Vorgänge bewirken, dass Lungen- und Körperkreislauf nun in Serie geschaltet sind. Abbildung 2 zeigt den postnatalen Kreislauf nach diesen Umstellungsvorgängen.

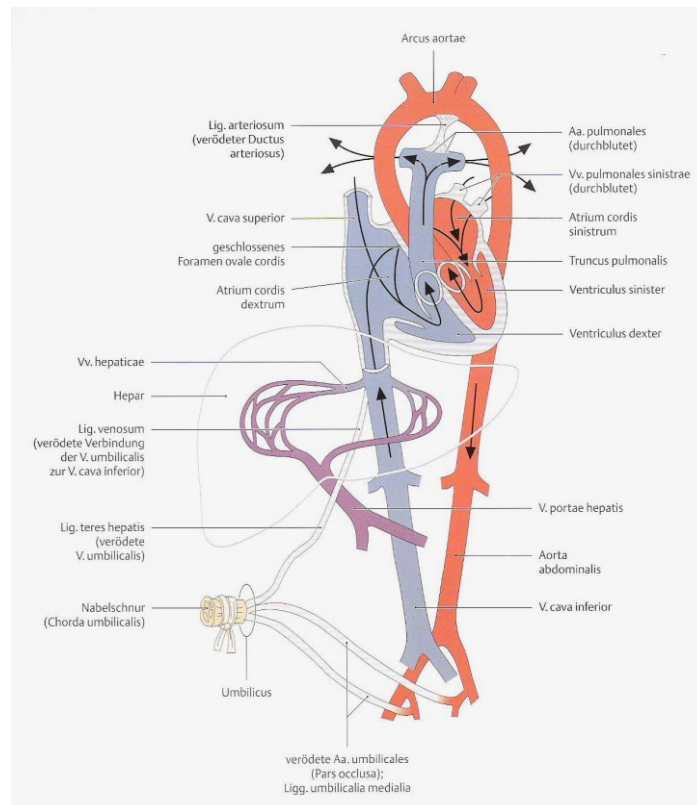


Abbildung 2 Postnataler Kreislauf (20)

1.3.3 Thermoregulation

Das Neugeborene hat eine große Körperoberfläche im Verhältnis zum Körpervolumen und ist stark gefährdet eine Unterkühlung zu erleiden. Wärmeverluste entstehen entweder durch Wärmeabstrahlung an die Umgebung (kühle Raumwände), durch Konvektion (Wärmeabgabe durch kühle „Zugluft“) oder Verdunstung von Fruchtwasser auf der Haut. Die Kompensation der Wärmeverluste erfolgt nicht wie beim Erwachsenen durch Wärmezittern, sondern durch Vasokonstriktion und Wärmebildung im braunen Fettgewebe, das zwischen den Schulterblättern und in den Axillen, im Mediastinum und im Retroperitoneum zu finden ist.(6) Die „zitter-freie Thermogenese“ ist mit einem hohen O₂-Verbrauch verbunden und kann zusammen mit einem starken Körperkerntemperaturabfall (Hypothermie, <36°C) zu einer Gewebshypoxie und einer metabolischen Azidose führen.(1)

1.3.4 Besonderheiten bei Frühgeborenen

Die Grundprobleme von Frühgeborenen liegen einerseits in der Unreife von Organsystemen und –funktionen, andererseits in der Instabilität von Homöostasesystemen, die zu einer Reihe von akuten Erkrankungen und chronischen pulmonalen und neurologischen Folgeschäden führen können.(24)

Das Respirationssystem Frühgeborener weist eine verminderte Vitalkapazität und funktionelle Residualkapazität wegen der unvollständigen Alveolenbildung auf, auch die Surfactantproduktion ist reduziert oder vollkommen fehlend.(19) Das hat ein Atemnotsyndrom („Respiratory Distress Syndrome“) zur Folge, welches durch die pränatale Corticosteroidgabe an die Mutter („Lungenreifung“), postnatale Substitution oder maschinelle Beatmung behandelt werden kann.(6) Das häufigste kardiovaskuläre Problem stellt ein hämodynamisch wirksamer persistierender Ductus arteriosus dar. Wegen des ausbleibenden Spontanverschlusses kommt es zu einem anhaltenden Links-Rechts-Shunt, sodass einerseits der Lungenkreislauf überperfundiert und andererseits die untere Körperhälfte minderperfundiert wird. Der Verschluss kann entweder medikamentös oder operativ erfolgen.(24) Durch den Mangel an braunem Fettgewebe und den verzögerten postnatalen Stoffwechselanstieg sind Frühgeborene besonders gefährdet eine Hypothermie zu erleiden. Daher spielt die Wärmetherapie (Behandlung unter Wärmelampen, Pflege im Inkubator) eine entscheidende Rolle.(6)

1.4 Versorgung des Neugeborenen

Nach dem Abnabeln wird das Neugeborene mit warmen Tüchern zur Vermeidung von Wärmeverlusten durch Verdunstung und zur Stimulation des Atemtriebs abgetrocknet. Bei einer Spontangeburt und bei Unauffälligkeit des Kindes wird es anschließend zur Förderung der Mutter-Kind-Beziehung und zur Vermeidung von weiteren Wärmeverlusten auf den Bauch der Mutter gelegt und mit einem warmen Tuch abgedeckt. Bei einer Sectioge-burt wird das Kind an einen reanimationsgeeigneten Platz gebracht, abgetrocknet und unter der Wärmelampe untersucht. Die Neugeborenenuntersuchung, auch als U1 bezeichnet, wird in den ersten 4 Lebensstunden durchgeführt und umfasst die Überprüfung der postnatalen Adaptation, die Auskultation von Herz und Lunge, die Untersuchung von Kopf bis Fuß sowie die Beurteilung der Neurologie und von Reifezeichen, worauf hier aber nicht näher eingegangen wird.

Bereits sofort nach der Geburt sollte die erste Einschätzung des Vitalitätszustandes des Neugeborenen durch den behandelnden Arzt erfolgen und wenn nötig, die notwendigen Reanimationsmaßnahmen eingeleitet werden.(25)

1.4.1 Vitalitätsbeurteilung mit Apgar-Score

Ein Schema zur Zustandsbeurteilung des Neugeborenen, das sich international durchgesetzt hat, ist der Apgar-Score.(26) Er wurde im Jahr 1953 von der amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar entwickelt, um Neugeborene zu identifizieren, die postnatal deprimiert waren und eine sofortige Hilfe benötigten. Die Kriterien Hautkolorit, Herzfrequenz, Reaktion auf Absaugen, Muskeltonus und Respiration werden 1, 5 und 10

Minuten nach der Geburt beurteilt. Je Kriterium werden 0 bis 2 Punkte vergeben, womit sich eine maximale Punkteanzahl von 10 pro Beurteilungszeitpunkt ergibt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die bewerteten Kriterien.

Beurteilung	0	1	2
Aussehen (Kolorit)	Blass/blau	Stamm rosig, Extremitäten blau	Rosig
Puls (Herzfrequenz)	Fehlt	< 100/min	> 100/min
Gesichtsbewegungen (Reflexerregbarkeit)	Keine Reaktion	Schwache Reaktion, Grimasse	Husten oder Niesen
Aktivität	Schlaff	Mittel, träge Flexionsbewegungen	Gut, normale Spontanbewegung
Respiration	Fehlt	Schnappatmung, unregelmäßig	Regelmäßig, kräftig schreiend

Tabelle 1 Apgar-Score zur postnatalen Beurteilung von Neugeborenen

Ein Wert von 9-10 Punkten gilt als optimal, bei Werten von 5-8 gilt das Neugeborene als gefährdet und ein Wert von <5 gilt als Anlass für unmittelbar durchzuführende Reanimationsmaßnahmen.(1) Der Apgar-Wert nach 1 Minute und 5 Minuten dient besonders dazu, diejenigen Neugeborenen herauszufiltern, die sofortige Hilfe benötigen und um den Grad der Asphyxie abzuschätzen.(27) Bei der Beurteilung von Frühgeborenen ist der Apgar-Score nur eingeschränkt anwendbar, da die bewerteten Kriterien Atmung, Muskeltonus und Reflexerregbarkeit von Gestationsalter und Geburtsgewicht des Kindes abhängig sind.(28) Der Apgar-Score hat nur eine beschränkte prognostische Bedeutung, da er ein kleines Zeitfenster beurteilt und subjektive Komponenten miteinfließen.(27) Um die Diagnose Asphyxie zu stellen, ist der Apgar-Score alleine unzureichend und wird deshalb mit einem objektiven Bewertungskriterium des postnatalen Zustands, der Bestimmung des Nabelarterien-pH, kombiniert.

1.4.2 Bestimmung des Nabelarterien-pH

Der Nabelschnur-pH gibt Aufschluss über den Säuregehalt (Azidität) des Blutes und damit indirekt über die O₂-Versorgung des Kindes zum Geburtsende. Nach der Abnabelung wird hierfür die Nabelschnur mittels zwei Nabelschnurklemmen abgeklemmt und Blut aus den Nabelschnurgefäßen (Arterie und Vene) zur Bestimmung des pH-Wertes, des Basenexzess (BE) und des pCO₂ entnommen. Bei Risikoneugeborenen kann gleichzeitig eine Blutprobe zur Bestimmung des Hämatokrit zum Ausschluss einer Anämie, der Blutgruppe des Neugeborenen und der Infektionsparameter Leukozyten, C-reaktives Protein, Interleukin-6 und Procalcitonin abgenommen werden.

Der normale Blut-pH beträgt >7.30. Eine leichte Azidose liegt bei einem pH von 7.19-7.10 vor, eine fortgeschrittene Azidose bei Werten von 7.09-7.00. Von einer schweren Azidose spricht man ab einem pH-Wert <7.0.(1) Um zwischen einer respiratorischen und einer

metabolischen Azidose zu unterscheiden, wird der BE herangezogen. Beim gesunden Neugeborenen liegt dieser in der Nabelschnur bei einem Wert von 4-5 mmol/l.(29) Für eine klinisch bedeutsame metabolische Azidose wird ein Basendefizit von ≥ 12 mmol/l veranschlagt. Durch eine Ausschöpfung sämtlicher Möglichkeiten (Perfusionsumstellung, Aktivitätsminderung) der O₂-Reduktion entgegenzuwirken, kommt es zur metabolischen Azidose mit einem erhöhten Risiko einer neurologischen Schädigung.(30)

Das gemeinsame Vorkommen von Hypoxie und Azidose sowie einer Hyperkapnie (pCO₂↑) wird als Asphyxie bezeichnet. Dieses Krankheitsbild liegt vor, wenn der Nabelarterien pH <7.00 beträgt, der Apgar für mehr als 5 Minuten bei Werten von 0-3 liegt, neurologische Auffälligkeiten und Multiorgandysfunktion vorliegen. Das gleichzeitige Auftreten von niedrigen Apgar- und pH-Werten ist Hinweis auf eine ausgeprägte Depression des Neugeborenen. Eine Depression ohne Azidose kann Folge einer mütterlichen Sedierung im Rahmen einer Sectio sein.(31)

1.5 Reanimation des Neugeborenen

Bei den meisten Neugeborenen verlaufen die postnatalen Adaptationsvorgänge ohne Beeinträchtigungen, bei etwa 10% sind allerdings postnatal unterstützende Stabilisierungs- bzw. Reanimationsmaßnahmen erforderlich. Während 2/3 dieser Neugeborenen bereits pränatal als Risikokollektiv identifiziert werden können, tritt bei einem Drittel die Reanimationssituation völlig unerwartet auf. Aus diesem Grund soll bei jeder Geburt in der Neugeborenenreanimation ausgebildetes Personal leicht verfügbar sein.(17)

Respiratorische Anpassungsstörungen aufgrund verzögerter Flüssigkeitsresorption können durch die relativ einfache Maßnahme einer Maskenbeatmung behoben werden. Einerseits kann ein zu langes Abwarten eine progrediente Verschlechterung des Neugeborenen bewirken, andererseits kann eine zu rasche Anwendung unnötiger Maßnahmen, wie z.B. ausgedehntes Absaugen, iatrogen eine Verschlechterung herbeiführen. Die Reanimationsmaßnahmen dürfen nach sorgfältiger Einschätzung des kindlichen Zustandes weder zu spät noch zu früh eingeleitet werden.(24)

Der Algorithmus der Neugeborenenreanimation nach den Richtlinien des European Resuscitation Council ist in Abbildung 3 dargestellt.

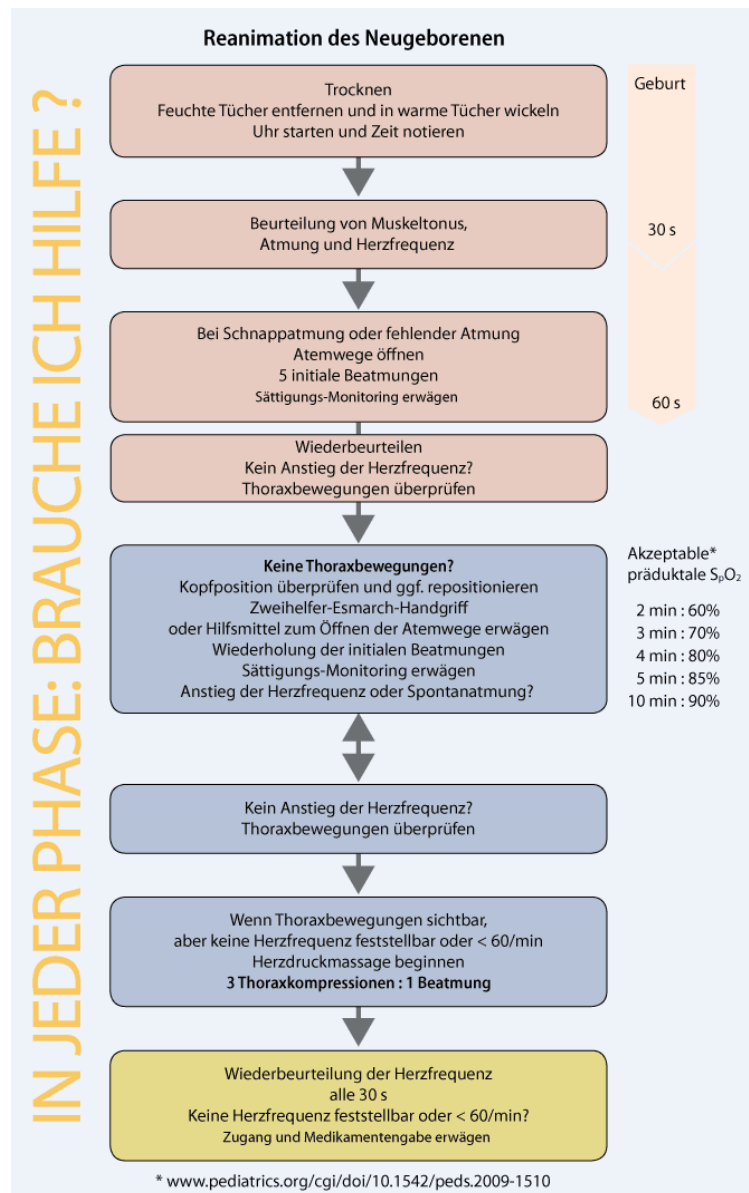


Abbildung 3 Algorithmus der Neugeborenenreanimation (32)

Nach der Geburt des Kindes ist es wichtig, für ausreichenden Wärmeschutz zu sorgen. Durch Abtrocknen, Einwickeln in warme Tücher und Platzieren des Neugeborenen unter einer Wärmelampe soll einer Unterkühlung entgegengewirkt werden. Bei Frühgeborenen vor der 28. SSW soll die Raumtemperatur zusätzlich bei 26°C liegen, auch das Einhüllen der Frühgeborenen in eine Plastikfolie ohne sie vorher abzutrocknen und das anschließende Platzieren unter dem Wärmestrahler wird empfohlen.(32)

1.5.1 Initiale Beurteilung

Die initiale Beurteilung des Neugeborenen erfolgt mit dem Apgar-Score. (siehe Kapitel 1.4.1) Zur Überprüfung der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung wird ein Pulsoximeter an der rechten Hand (präduktal) angelegt. Die Parameter Atmung,

Hautkolorit und Muskeltonus können während des Abtrocknens und der taktilen Stimulation zur Anregung der Spontanatmung beurteilt werden.

1.5.2 Atemwege und Atmung

Das Neugeborene wird in Rückenlage mit dem Kopf in Neutralposition gelegt. Eine Verlegung der Atemwege kann durch Mekonium (missfarbiges Fruchtwasser), Blutkoagel, zähem Schleim oder Vernix (Käseschmiere) bedingt sein und ein Absaugen erforderlich machen. Da Neugeborene ausschließlich über die Nasenwege atmen, wird der Mund vor der Nase abgesaugt, andernfalls könnte es zu einer Aspiration des vorhandenen Sekretes kommen. Ein zu heftiges Absaugen mit einem Sog von >200 mbar kann durch eine Vagusstimulation zu einer Bradykardie führen, die Schleimhaut verletzen und damit die Situation verschlechtern.(33) Bei einer zentralen Zyanose wird dem Neugeborenen Sauerstoff über eine Maske vor Mund und Nase geleitet. Über den verwendeten Sauerstoffgehalt während der Reanimation gibt es verschiedene Meinungen. Das European Resuscitation Council empfiehlt bei Reifgeborenen mit Raumluft (21%) zu beginnen, bei nicht zufriedenstellendem HF-Anstieg oder Zunahme der peripheren Sättigung trotz suffizienter Eigenatmung, kann die O₂-Konzentration stufenweise erhöht werden (32), wobei eine Hyperoxygenierung (SpO₂ >93%) zu vermeiden ist.(17) Frühgeborene sollen mithilfe eines Sauerstoff-Raumluft-Mischers versorgt werden, steht dieser nicht zur Verfügung, soll die Reanimation mit Raumluft begonnen werden.(32) Ein zu hoher O₂-Gehalt kann bei Frühgeborenen zu einer Stimulation der Vaskularisation in der Netzhaut und damit zu Blindheit führen.(19)

Bei Früh- und Neugeborenen die nach 30 sek weiterhin eine unregelmäßige oder fehlende Atmung, einer Herzaktion <100/min und einen fehlenden Muskeltonus aufweisen, wird nun die Atmungsfunktion durch eine Beutel-Masken-Beatmung hergestellt. Dabei werden initial 5 Beatmungshübe mit einem hohen inspiratorischen Beatmungsdruck (ca. 30-40 cmH₂O) und einer langen Inspirationszeit (ca. 2-3 sek) verabreicht.(32) Dadurch wird versucht die intraalveoläre Lungenflüssigkeit in das Gefäß- und Lymphsystem zu pressen und somit eine funktionelle Residualkapazität herzustellen. Bei den meisten Neugeborenen kommt es innerhalb von 30 sek zu einem HF-Anstieg.(17) Eine nicht suffiziente Spontanatmung wird mit einer Beatmungsfrequenz von 30/min weiterbehandelt, wobei die Inspirationszeit während der Beatmung bei 1 sek liegen soll.(32) Besonders bei sehr kleinen Frühgeborenen ist die Beatmungsform anzupassen – zu hohe Atemzugsvolumina und Beatmungsdrücke können zu folgenschweren Lungenverletzungen führen.(24)

1.5.3 Herz-Kreislauf-Unterstützung

Da Bradykardien bei Neugeborenen in der Regel durch eine Hypoxie verursacht werden, sind die meisten Kreislaufprobleme mit einer suffizienten Oxygenierung behebbar.(17) Bleibt ein Neugeborenes bradykard (<60/min), so sind weitere Maßnahmen wie endotracheale Intubation, Herzdruckmassage, Medikamenten- und Volumengabe indiziert. Herzdruckmassage (Frequenz von ca. 120/min) und Beatmung werden in einem Verhältnis von 3:1 durchgeführt. Alle 30 sek wird die Herzfrequenz reevaluiert, liegt sie bei >60/min kann die Herzdruckmassage beendet und die Beatmung allein fortgeführt werden.(32)

Eine Bradykardie kann zusätzlich durch die Gabe von Adrenalin mit einer i.v.-Dosis von 10-30 µg/kgKG über einen periphervenösen Zugang oder einen Nabelvenenkatheter behandelt werden. Bei akutem schweren Blutverlust oder Zeichen eines Schocks (Blässe, schlechte periphere Durchblutung, schwache Pulse) wird unverzüglich eine Volumensubstitution mit einer Notfallkonserve oder mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt.(32) Die Gabe von Natriumbikarbonat ist der Behandlung einer schwersten protrahierten metabolischen Azidose vorbehalten und sollte wegen der Gefahr einer Hirnblutung nur verdünnt und langsam intravenös injiziert werden.(34) Bei fehlendem Atemantrieb ist zudem an eine maternale Opiatgabe unter der Geburt und einem diaplazentaren Übertritt zu denken. Die Wirkung dieses Medikaments kann mit dem Wirkstoff Naloxon antagonisiert werden.(24)

1.5.4 Weitere Betreuung

Da die Gefahr besteht, dass sich trotz anfänglicher Stabilisierung nach einer Reanimation der Zustand des Neugeborenen im weiteren Verlauf erneut klinisch verschlechtert, muss das Neugeborene adäquat überwacht werden. Das Neugeborene wird in einem Inkubator oder Wärmebettchen versorgt, das Standardmonitoring besteht aus einer Pulsoximetrie zur kontinuierlichen Überwachung der arteriellen O₂-Sättigung (86-94% werden angestrebt), nicht-invasiven Blutdruckmessungen, Elektrokardiogramm (EKG) und Atmungsmonitor. Weiters werden Blutzucker, Hämatokrit, pH und pCO₂ (40-60 mmHg) regelmäßig kontrolliert.(34)

In der Neonatologie fand in den letzten Jahren eine neue Methode zur Überwachung der zerebralen O₂-Sättigung vermehrt Einsatz – die Nahinfrarotspektroskopie.

1.6 Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) wurde erstmals 1977 von Jöbsis (7) als eine nicht-invasive, optische Methode zur kontinuierlichen Überwachung der regionalen Oxygenierung und Hämodynamik wie zum Beispiel in Gehirn- und Muskelgewebe beschrieben.

Obwohl NIRS-Geräte sehr handlich und leicht zu bedienen sind und für Forschungszwecke auf neonatologischen Intensivstationen, in Operationssälen und klinischen Abteilungen verwendet werden, ist der Einsatz von NIRS als klinisches Routinemonitoring selten.(35)

Aufgrund ihrer nicht-ionisierenden Strahlung und ihrer nicht-invasiven und schmerzlosen Anwendung eignet sich NIRS sehr gut zur Langzeitmessung der zerebralen Oxygenierung, sowohl bei Reif-, als auch Frühgeborenen und stellt hiermit eine gute Methode dar, um den Einfluss von perinatalen Parametern auf die Sauerstoffsättigung zu untersuchen. Durch die Ausgabe von Echtzeitwerten sind zudem Rückschlüsse auf den zerebralen Blutfluss und das zerebrale Blutvolumen möglich.(36,37)

1.6.1 Messprinzip

Die Nahinfrarotspektroskopie beruht auf der Tatsache, dass biologisches Gewebe relativ durchlässig für Licht im Nahinfrarotbereich ist. Das bei der NIRS verwendete kurzwellige Infrarotlicht, welches dem sichtbaren Licht am nächsten ist, liegt im Wellenlängenbereich von 700-1000 nm.(38) Bei kürzeren Wellenlängen hingegen, im sichtbaren Spektrum (450-700 nm), ist die Absorption und Streuung durch Hämoglobin so groß, dass die Eindringtiefe bei nur 1 cm liegt. Bei Wellenlängen jenseits von 900 nm ist die Absorptionsfähigkeit von Wasser sehr stark. Daraus ergibt sich ein optimales Wellenlängenfenster im Nahinfrarotbereich zwischen 650 und 900 nm.(39)

In diesem NIR-Spektrum wird das Licht für jeden Zentimeter zusätzlichen Abstandes zwischen der Lichtquelle und dem Detektor um den Faktor 10 bis 100 abgeschwächt, weswegen ein Abstand von mehr als 5 cm nicht empfohlen wird. Durch die zufällige Ausbreitung des Lichts im Gewebe beträgt die Messtiefe selten mehr als 2-3 cm (40). Diese ist jedoch ausreichend um Gewebe wie Haut, Weichteile und Knochen, vor allem dünnes Gewebe und den Schädel von Neugeborenen zu durchdringen und Signale im neonatalen Gehirn zu messen.(38)

Beeinflusst wird diese Ausbreitung durch eine Kombination von Reflexions-, Streuungs- und Absorptionseigenschaften von Photonen. Die Reflexion hängt vom Einfallswinkel des Lichtkegels und von der Oberflächenbeschaffenheit ab. Sowohl Streuung als auch

Absorption hängen von der verwendeten Wellenlänge ab. Streuung sinkt mit zunehmender Wellenlänge, weshalb Nahinfrarotlicht dem sichtbaren Licht vorgezogen wird. Zusätzlich wird die Streuung durch die Gewebszusammensetzung und Grenzflächen zwischen den einzelnen Schichten beeinflusst, wohingegen die Absorption durch die Moleküleigenschaften im Strahlengang festgelegt ist.(41)

Diese Moleküle sind chemische Gruppen und werden als Chromophore (Farbträger) bezeichnet. Die meisten Chromophore weisen eine konstante Konzentration und eine daraus resultierende konstante Streuung und konstante Absorption, die zur Lichtschwächung beitragen, auf. Hierzu zählen zum Beispiel Knochen, Melanin, Bilirubin, Fett und Wasser.(41,42) Das bisher am häufigsten untersuchte Molekül ist jedoch Hämoglobin, aber auch Cytochrom aa3 und Myoglobin spielen eine wichtige Rolle bei der NIRS, da sich ihre Konzentration mit der Zeit und ihre Absorption mit ihrem Oxygenierungsgrad ändern. Daraus ergibt sich für jede dieser Molekülarten ein bestimmtes Absorptionsspektrum bei unterschiedlichen Wellenlängen.(35)

So liegt das Absorptionsspektrum der nicht oxygenierten Form des Hämoglobins, Deoxyhämoglobin (HHb oder Hb), im Bereich von 650 bis 1000 nm mit einem Maximum bei 760 nm, das des oxygenierten Hämoglobins (Oxyhämoglobin, O₂Hb oder HbO₂) bei 700 bis 1150 nm mit einem Maximum bei 920 nm.(43,44) Das Absorptionsmaximum von Myoglobin (Mb) überschneidet sich teilweise mit jenem von Hämoglobin, sodass keine genaue Unterscheidung zwischen den beiden Molekülen möglich ist. Da die Absorption des NIRS-Lichts durch das Myoglobin im Muskelgewebe nur etwa 10% beträgt, kann es vernachlässigt werden.(45)

Cytochrom aa3 (Caa3), auch Cytochrom-c-Oxidase (CytO₂) genannt, hat sein Absorptionsspektrum im Bereich von 820 bis 840 nm.(44) Es ist das terminale Enzym der mitochondrialen Transportkette und eine wichtige Komponente in der zellulären Energieproduktion, ist es doch der letzte Elektronengeber für den molekularen Sauerstoff. Oxydiertes Caa3 gibt Aufschluss über die intrazelluläre Oxygenierung und die ATP-Umwandlungsrate.(46) Der Effekt von Caa3 auf die Absorption des NIRS-Lichts ist zehnmal kleiner als der von Hämoglobin und spielt deswegen eine geringe Rolle.(41) Abbildung 4 zeigt die Absorptionsspektren für Oxyhämoglobin (HbO₂), Deoxyhämoglobin (Hb), Caa3 und Wasser (H₂O).

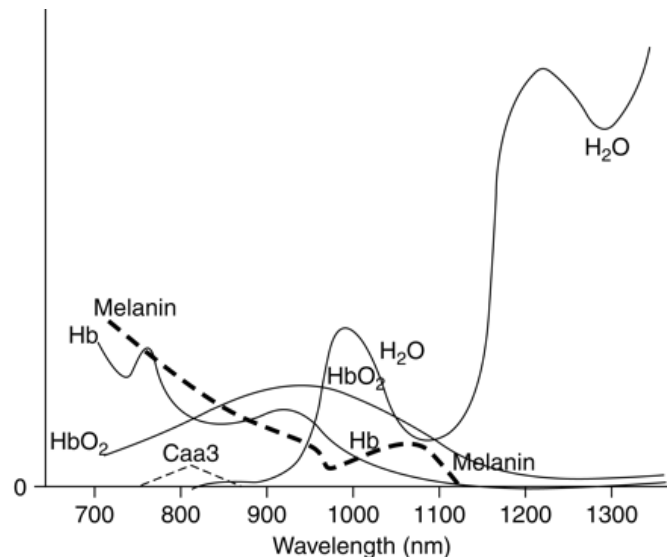


Abbildung 4 Absorptionsspektren für HbO₂, Hb, Caa3 und H₂O (44)

Beim Monitoring der Gewebsoxygenierung mittels Nahinfrarotspektroskopie sind vor allem die Chromophoren Deoxy- und Oxyhämoglobin von großem Interesse. Sie sind für den Transport, Anlieferung und Beseitigung von O₂ und CO₂ im menschlichen Körper verantwortlich.(41)

NIRS-Geräte verwenden je nach Gerät zwei bis sechs Wellenlängen (36), welche den maximalen Absorptionswellenlängen der einzelnen Chromophoren entsprechen.(38) Meist liegen die Wellenlängen zwischen 700 und 850 nm, das ist jener Bereich in dem sich die Absorptionsspektren von Deoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin maximal voneinander unterscheiden und es eine geringe Überschneidung mit Wasser gibt. Der „isobest point“ für HHb/O₂Hb ist jene Wellenlänge bei der die Absorption von Deoxy- und Oxyhämoglobin gleich ist – sie liegt bei 810 nm.(44) Durch die Summation dieser beiden Chromophoren kann die totale zerebrale Hämoglobinkonzentration (tHb) bestimmt werden [tHb=HHb+O₂Hb].(37)

Die physikalische und mathematische Grundlage der Nahinfrarotspektroskopie bildet das Beer-Lambert-Gesetz. Dieses besagt, dass Licht beim Durchdringen einer Lösung mit einer Chromophore durch Absorption und Streuung abgeschwächt wird. Diese Abschwächung des Lichts steht in Beziehung zur Konzentration der Chromophore im Gewebe und kann durch folgende Formel dargestellt werden:

$$A = \log (I_0/I) = \epsilon * C * d$$

A steht für die Abschwächung des Lichts, angegeben als Logarithmus aus Verhältnis von zwei Intensitäten, nämlich die des einfallenden Lichts (I_0) und die des ausgetretenen Lichts (I). ϵ ist der Extinktionskoeffizient ($\mu\text{molar}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$), der die optischen

Absorptionscharakteristika einer Chromophore bei einer bestimmten Wellenlänge beschreibt. C steht für die Chromophorenkonzentration ($\mu\text{mol/L}$) und d für die Schichtdicke (cm) oder „path length“, das ist jene Distanz zwischen Sende- und Empfängeroptode, also der Interoptodenabstand oder die geometrische Distanz.(41)

Um die Konzentration der Chromophore berechnen zu können, kann man die Formel folgendermaßen umformen:

$$C = A / (\epsilon * d)$$

Die Berechnung kann allerdings nur unter der Voraussetzung erfolgen, dass die Werte für A, ϵ und d bekannt sind. Fotometer verwenden dieses Prinzip seit langer Zeit.(43)

Für die spektroskopische Messung von biologischem Gewebe kann das Beer-Lambert-Gesetz in dieser Form nicht angewandt werden. Man müsste die absolute Lichtschwächung wissen um die absolute Chromophorenkonzentration messen zu können. Da Gewebe aber inhomogen ist, wird Licht nicht nur durch Absorption, sondern auch durch Streuung geschwächt. Die Menge an Licht, welche durch Streuung verloren geht, ist unbekannt. Man kann allerdings annehmen, dass die Geometrie des Gewebes während der kurzen NIRS-Messung gleichbleibend ist und sich somit der Grad der Streuung nicht ändert.(39) Diese Tatsache kann man durch Hinzufügen eines additiven Terms in der Berechnung berücksichtigen.(38) Daraus ergibt sich, dass die Änderung der Lichtschwächung mithilfe der Änderung der Absorption berechnet werden kann.(39)

Durch Streuung werden die Photonen zusätzlich von ihrem linearen Weg zwischen der Sende- und der Empfängeroptode durch das Gewebe abgelenkt, so dass ihre effektive optische Wegstrecke länger als der Interoptodenabstand ist.(43) Um diese verlängerte Distanz, die das Licht durch die Ablenkung zurücklegen muss, auszudrücken, wurde der „differential pathlength factor“ (DPF) eingeführt. Zur Berechnung der tatsächlichen optischen Wegstrecke, wird die lineare Verbindung mit dem DPF, der etwa 3-6 beträgt, multipliziert.(47) Der DPF ist bereits für sämtliche biologische Gewebearten wie z.B. Gehirn, Bein oder Arm bekannt (39), er variiert aber mit der verwendeten Wellenlänge und dem Interoptodenabstand. Ist dieser Abstand größer als 2.5 cm, kann der DPF als konstant angenommen werden.(47)

Um diese Gegebenheiten zu berücksichtigen, wurde das Beer-Lambert-Gesetz wie folgt modifiziert:

$$A = \epsilon * C * d * DPF + G$$

A steht für die Abschwächung des Lichts, ϵ für den spezifischen Extinktionskoeffizienten der Chromophore bei einer bestimmten Wellenlänge ($\mu\text{molar}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$), C für die

Chromophorenkonzentration in Gewebe ($\mu\text{mol/L}$), d für den Interoptodenabstand, DPF für den „differential pathlength factor“ und G ist ein additiver Term, der für den Streuungskoeffizienten und die Geometrie der Optoden steht.(38,41)

Alle Variablen außer dem DPF sind konstant oder können gemessen werden. Da der DPF zwischen Versuchsobjekten bzw. Patienten variiert und von einigen Variablen (Gewebe, Wellenlänge, Interoptodenabstand) abhängig ist, stellt die genaue Berechnung der Wegstrecke eines der grundlegenden Probleme der NIRS dar. Dadurch ist die Standardisierung von NIRS-Parametern schwierig.(36,38)

1.6.2 Messanordnung

Ein NIRS-Gerät besteht aus einer Lichtquelle, die Licht mit einer bekannten Intensität und spezifischen Wellenlängen erzeugt, einem fiberoptischen Kabel zum Signaltransport von Lichtquelle zu Messsonde bzw. Messsonde zu Computer, einer Messsonde, die eine Optode zur Lichtemission (Sendeoptode) und eine Optode, die die Intensität des hindurchgetretenen Lichts misst (Empfängeroptode), beinhaltet und einer Photondetektions-Hardware wie z.B. einem Photomultiplier zur Signalverstärkung. Ein Computersystem rechnet schließlich die Minderung des Lichtsignals in die Konzentrationsänderung der Chromophoren um.(48)

Je nach Platzierung der Optoden zur Messung der zerebralen Hämodynamik kann man zwischen einer Transmissions- und einer Reflexionsmethode unterscheiden.

Bei der *Transmissionsmethode* werden die Sendeoptode auf der einen und die Empfängeroptode auf der gegenüberliegenden Kopfseite positioniert. Da hierbei das Lichtsignal durch den gesamten Kopf gestrahlt wird, ist diese Methode vor allem bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht und einem biparietalen Durchmesser von 6-8 cm geeignet. Mit dieser Messanordnung kann ein großer Teil des neonatalen Gehirns gemessen werden und die Ergebnisse können als global angesehen werden.(36)

Bei größeren Neugeborenen und bei Erwachsenen wird die *Reflexionsmethode* angewandt. Hierbei werden die Sende- und die Empfängeroptode in einem Abstand von ein paar Zentimetern und in einem bestimmten Winkel auf der ipsilateralen Seite des Kopfes platziert. Durch diese geometrische Anordnung wird ein kleinerer Gehirnteil gemessen, weshalb man diese Methode verwenden kann, um regionale Ergebnisse zu erhalten.(36,39) Es ist bekannt, dass das Licht in einem kugelförmigen Körper einen ellipsoiden Weg beschreibt und die Eindringtiefe ins Gewebe proportional zum Abstand der Optoden um den Faktor $1/3$ ist.(49) Je geringer der Interoptodenabstand ist, desto oberflächlicher und begrenzter ist der gemessene Gehirnteil. Außerdem entfällt somit

ein relativ großer Anteil des Messsignals auf extrazerebrales Gewebe, weswegen ein Interprotodenabstand kleiner als 4 cm nicht empfohlen wird.(36)

1.6.3 NIRS-Techniken

Verwendete NIRS-Techniken beruhen entweder auf der Änderung der Absorption („Continuous wave (CW) NIRS“), der Änderung von Phase, Amplitude und Modulationstiefe („Spatially resolved“, „Phase-resolved“) oder der Änderung in Pulsbreite und Passagezeit („Time-resolved (TR) NIRS“).

1.6.3.1 Continuous wave

Die meisten NIRS-Geräte arbeiten mit der „Continuous wave“-Methode, bei der Laser Nahinfrarotlicht verschiedener Wellenlängen generieren. Dieses Licht wird im Gewebe durch Photonen gestreut und absorbiert und anschließend an die Lichtquelle zurückgeschickt. Durch die Umrechnung der Absorption der verschiedenen Wellenlängen mittels Algorithmus kann auf die Konzentrationsänderung der relevanten Chromophoren rückgeschlossen werden.(38) Der Nachteil ist, dass aufgrund der unbekanntenen optischen Wegstrecke die Konzentrationsänderungen der Chromophoren, welche durch biochemische und hämodynamische Veränderungen im Gewebe verursacht werden, zwar identifiziert, jedoch nicht quantifiziert werden können.(50,51)

1.6.3.2 Spatially resolved

Die „spatially resolved spectroscopy“ (SRS) wird auch „multidistance spectroscopy“ genannt und beruht darauf, dass die Tiefe des Photoneneintritts in das Gehirngewebe von der Distanz zwischen Lichtquelle und Sensoren abhängig ist. Um den Einfluss des Oberflächengewebes (Haut und Schädelknochen) auf die Messwerte zu reduzieren, werden die Empfänger in unterschiedlichen Abständen von der Lichtquelle entfernt platziert. Der nähere Empfänger misst in ca. 3 cm die oberflächlichen Signale, der weiter entfernte (ca. 4 cm) misst hingegen die tiefen Signale. Durch Subtraktion der nahen von den fernen Signalen erhält man Messwerte, welche für das tieferliegende Gewebe spezifisch sind.(52) Mit Hilfe dieser Methode kann man die absoluten Konzentrationen von HHb und O₂Hb messen und daraus in weiterer Folge die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung, auch cTOI („cerebral tissue oxygenation index“) genannt, berechnen.(41)

1.6.3.3 Phase-resolved

Die „phase-resolved spectroscopy“ ist auch unter den Begriffen „intensity modulated“ oder „frequency domain spectroscopy“ bekannt. Die Amplitude und die Phasenverschiebung von kohärentem Licht werden gemessen, um die Zeit, die das Licht für den Durchtritt des Gewebes benötigt, zu bestimmen. Diese Methode ermöglicht die Bestimmung absoluter

Werte von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin, sowie der Sauerstoffsättigung.(53)
Diese Berechnungen beruhen auf der Annahme der Homogenität des gemessenen Gewebes.(54)

1.6.3.4 Time-resolved

Time-resolved-NIRS-Geräte messen die Zeit, die ein picosekunden Lichtimpuls benötigt, um das Gewebe zu durchdringen. Der Computer berechnet anschließend die Wegstrecke der Photonen und die Absorptions- und Streukoeffizienten um auf die absolute Chromophorenkonzentration rückschließen zu können. Diese Technik ist aufgrund der Verwendung von Lichtquellen mit mehreren Wellenlängen und der schnellen Singlephoton-Detektoren sehr teuer, benötigt zudem sehr viel Platz, weshalb sie selten als Bedside-Messmethode eingesetzt wird.(55,56)

1.6.4 Berechnete hämodynamische Parameter

NIRS-Geräte können die absoluten Konzentrationsänderungen von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin direkt messen, daraus können weitere hämodynamische Parameter, die von klinischer Relevanz sind, berechnet werden.(38)

Die für unsere Studie wichtigste Variable ist die regionale Sauerstoffsättigung des Gehirns. Je nach Gerätehersteller wird sie entweder als zerebrale Gewebsoxygenierung (zrSO₂, INVOS, Somanetics, USA) oder als „cerebral tissue oxygenation index“ (cTOI, Hamamatsu, Japan) bezeichnet.(37)

Sie lässt sich aus dem Verhältnis des Oxyhämoglobins zum Gesamthämoglobin berechnen und beruht auf folgender Formel:

$$\text{zrSO}_2 / \text{cTOI} = \text{O}_2\text{Hb} * k / \text{tHb} * k * 100(\%)$$

(k steht für die Streuungskonstante und kann weggelassen werden)

Sowohl zrSO₂, als auch cTOI werden mit Hilfe der SRS-Technik bestimmt. Da sie absolute und verlässliche Werte der zerebralen Gewebsoxygenierung von 0 bis 100 % liefern, sind sie weniger abhängig von Bewegungsartefakten.(57) Die Methode zur Absorptionsmessung des NIR-Lichts ist jedoch unterschiedlich gestaltet. Bei der Berechnung von cTOI wird die Absorption an drei verschiedenen nahe gelegenen Punkten mittels Diffusionsgleichung gemessen, im Gegensatz dazu wird für die Berechnung von zrSO₂ der Absorptionswert an der ersten Optode (2 cm) gemessen und anschließend von dem Wert der zweiten Optode (4 cm) subtrahiert. Die gemessenen Werte spiegeln die Summe der Sauerstoffsättigungen in Venen (70-80%), Kapillaren (5%) und Arterien (20-25%) wider. Referenzwerte basierend auf Studien an Erwachsenen,

Reif- und extremen Frühgeborenen liegen zwischen 60 und 75% zerebraler Oxygenierung.(58)

Einige Studien befassten sich mit der Frage nach der Vergleichbarkeit der beiden Variablen. Es wurden sowohl ähnliche Basiswerte für cTOI und zrSO₂ (64.9±5.1% versus 62.3±6.0%) (59), als auch signifikante Unterschiede zwischen den Sättigungswerten (zrSO₂: 78.3±9.2% versus cTOI 69.5±7.0%, p<0.0001) nachgewiesen.(60) Aufgrund unterschiedlicher Technik und Algorithmen der Geräte sind zrSO₂ und cTOI nur als Trendmonitore im klinischen Alltag vergleichbar.(58)

1.6.5 Vergleich mit Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie ist eine routinemäßig eingesetzte nicht-invasive Methode zur kontinuierlichen Überwachung der arteriellen Hämoglobinsauerstoffsättigung (SpO₂). In der Pädiatrie findet sie sowohl auf klinischen Stationen wie z.B. Intensivstationen, als auch in der Notaufnahme, zur perioperativen Überwachung, aber auch im Kreissaal zur Überwachung der postpartalen Adaptation Gebrauch.(61)

Genauso wie die Nahinfrarotspektroskopie basiert die Pulsoximetrie auf den Absorptionseigenschaften von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin um den Prozentsatz des oxygenierten Hämoglobins zu bestimmen, die Messmethoden unterscheiden sich aber stark voneinander. Pulsoximetrie beruht auf der Annahme, dass die einzige pulsatile Absorption zwischen Photodetektor und Lichtquelle durch arterielles Blut verursacht wird.(43)

Der Pulsoximeter besteht aus einer Computereinheit und einem Sensor, der entweder auf einem Finger, einem Zeh oder am Ohr läppchen positioniert wird. Bei Neugeborenen und Kindern wird der Sensor an Hand, Handgelenk, Fuß oder Fußgelenk platziert, wobei das Messen am rechten Handgelenk empfohlen wird. Einige Studien haben gezeigt, dass dies dem prädiktalen Sättigungswert entspricht und dieser kurz nach Geburt signifikant höher ist als der postduktale Wert (Fußgelenk). Zusätzlich sind prädiktale Messungen repräsentativer für die zerebrale Oxygenierung.(2)

Zur Messung wird Licht mit zwei unterschiedlichen Wellenlängen generiert: 650-660 nm (rotes Licht) und 910-940 nm (infrarotes Licht). Die Absorptionseigenschaften von Oxy- und Deoxyhämoglobin für diese Wellenlängen sind charakteristisch. Oxygeniertes Hämoglobin absorbiert mehr Infrarotlicht und lässt mehr rotes Licht durchtreten, deoxygeniertes Hämoglobin dagegen absorbiert mehr rotes Licht und mehr Infrarotlicht kann passieren. (62) Durch eine Analyse der Absorptionsänderungen bei verschiedenen Wellenlängen während des arteriellen, pulsatilen Flusses und der nicht pulsatilen Komponente des Signals kann der Oxygenierungsgrad des arteriellen Blutes ermittelt

werden. Die funktionelle Sättigung, die dem Verhältnis von Oxyhämoglobin (O₂Hb) zum Gesamthämoglobin (tHb) entspricht, wird mit folgender Formel dargestellt:

$$\text{SpO}_2 = \text{O}_2\text{Hb} / \text{tHb} * 100(\%)$$

Die Sättigung wird mit einem akustischen Signal grafisch als Pulswelle, die dem arteriellen Blutfluss entspricht, dargestellt. Der angezeigte Sättigungswert entspricht dem Mittelwert der Messungen der letzten 3-6 Sekunden, wobei alle 0.5 bis 1 Sekunden gemessen wird.(61)

Die Normwerte bei Neugeborenen liegen nach einer Minute bei 60% und nach 10 Minuten bei >90%.(2) Im Vergleich dazu beträgt die SpO₂ bei gesunden Erwachsenen und Kindern 94-100%.(62)

Verglichen mit NIRS zeigen sich drei wesentliche Unterschiede zwischen diesen zwei Messverfahren: Erstens werden unterschiedliche Wellenlängen zur Messung der Sättigung verwendet. Licht höherer Wellenlängen, wie es bei NIRS generiert wird, hat eine höhere Eindringtiefe in das Gewebe als das erzeugte Licht in der Pulsoximetrie. Zweitens beruhen die Sättigungswerte der Pulsoximetrie nur auf Messungen des arteriellen pulsatilen Anteils. Das Verhältnis von Oxyhämoglobin zum Gesamthämoglobin während der pulsatilen Komponente entspricht der SpO₂. Die NIRS hingegen liefert globale Oxygenierungswerte des Gewebes, welches sich aus arteriellen, venösen und kapillären Anteilen zusammensetzt. Drittens verwendet NIRS eine größere Anzahl an Wellenlängen als die Pulsoximetrie und kann somit mehr Chromophoren im Blut differenzieren und charakterisieren. Aufgrund dieser Tatsachen kann man die Messwerte von Pulsoximetrie und NIRS nicht direkt miteinander vergleichen.(39,43)

1.6.6 Bisherige NIRS-Studien

Die erste Anwendung der NIRS-Technologie zur Untersuchung von Änderungen der Oxygenierung und Hämodynamik des neonatalen Gehirns erfolgte 1985 durch Brazy et al. (63) In dieser Studie wurden drei Neugeborene mit Verdacht auf Hypoxämie untersucht. Ein Jahr später wurden die ersten quantitativen Messungen an Neugeborenen von Wyatt et al. (64) durchgeführt.

Seit der Erstbeschreibung vor mehr als 30 Jahren wurde die Nahinfrarotspektroskopie in verschiedensten Forschungsbereichen zum Monitoring der zerebralen Oxygenierung und Hämodynamik verwendet. Hierzu zählen Studien bei Früh- und Reifgeborenen (63,65-67), in der Chirurgie bei Kindern und Erwachsenen (68,69), in der Traumatologie (43) und in der Sportmedizin (70).

In der Neonatologie beschäftigten sich einige Forschungsgruppen mit der Untersuchung der zerebralen Sauerstoffsättigung während der postnatalen Adaptation bei gesunden Früh- und Reifgeborenen.(8,66,71,72) Diese Werte sollen nähere Kenntnisse über die Änderungen der zerebralen Hämodynamik in den ersten Minuten bis 72 Stunden nach der Geburt bringen und dienen als Referenzwerte für viele weitere Messungen, aber auch für Studien, welche bisher durchgeführt wurden um den Einfluss verschiedener perinataler Faktoren auf die zerebrale Oxygenierung und Hämodynamik von Früh- und Reifgeborenen zu analysieren.

So konnte etwa in einer Studie an 60 Frühgeborenen gezeigt werden, dass Neugeborene, deren Mütter einen Nikotinabusus in der Schwangerschaft (n=14) pflegten, eine niedrigere zerebrale Oxygenierung und eine höhere Sauerstoffausschöpfung an den ersten beiden Tagen postpartum hatten, als Frühgeborene ohne pränatale Nikotinexposition.(73)

Der Zusammenhang zwischen der zerebralen Sättigung und dem Gestationsalter war auch bereits Forschungsgegenstand von NIRS-Studien. Tina et al. (12) konnten eine Abnahme der Sättigungswerte mit zunehmendem Gestationsalter nachweisen, wohingegen Roche-Labarbe et al. (74) nur eine Korrelation zwischen dem chronologischen Alter und der zrSO₂, nicht jedoch zwischen dem Postmenstruationsalter und der zrSO₂ feststellen konnten.

Ein weiteres Einsatzgebiet der Nahinfrarotspektroskopie ist die Untersuchung des Einflusses des Geburtsmodus auf die zerebrale Oxygenierung. Einige Studien befassten sich mit den Sättigungswerten von Reifgeborenen in den ersten zehn Minuten nach Sectioge-burt (75), in den ersten 15 Minuten nach vaginaler Geburt (10) und mit den Unterschieden der zerebralen Oxygenierung zwischen Reifgeborenen nach Sectioge-burt und jenen nach vaginaler Entbindung (4,9).

Andere Studien befassten sich mit der Auswirkung von mechanischer Beatmung auf die zerebrale Oxygenierung während der Adaptationsphase in den ersten 10 bis 15 Lebensminuten (76,77) bzw. am ersten Lebenstag (78), oder mit dem Vergleich von verschiedenen Beatmungsformen und deren Auswirkung auf den zerebralen Blutfluss und das Blutvolumen (79). Auch der Effekt von Absaugmanöver (80) und Surfactantapplikation wurde in Studien untersucht (81,82).

Weitere NIRS-Messungen befassten sich mit den zerebralen Sättigungswerten nach Asphyxie während der Geburt und dem neurologischen Outcome (83,84) sowie mit den Änderungen der zerebralen Hämodynamik bei Patienten mit Atemnotsyndrom (IRDS) (85).

Bei diesen Studien handelt es sich um Kurzzeitmessungen, die über einige Minuten oder punktuell durchgeführt wurden. Bis jetzt gibt es noch keine veröffentlichte Studie, die den

Einfluss perinataler Parameter kontinuierlich über den gesamten ersten Lebenstag untersuchte.

1.7 Ziel der Studie

Das Primärziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss von perinatalen Parametern, sowohl fetalen, neonatalen als auch maternalen Ursprungs, auf die zerebrale Oxygenierung (zrSO₂) von Neugeborenen während des ersten Lebenstages zu untersuchen. Die zrSO₂ wurde im Rahmen einer 24h-NIRS Messung kontinuierlich aufgezeichnet.

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich reife Neugeborene und Frühgeborene hinsichtlich der perinatalen Parameter, welche einen möglichen Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung während des ersten Lebenstages haben, unterscheiden.

2 Material und Methoden

Diese retrospektive Datenanalyse wurde an der klinischen Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz von Mai bis August 2013 durchgeführt. Zusätzlich zu den bereits vorhandenen Messwerten aus einer 24h-NIRS Messung während des ersten Lebenstages, wurden perinatale Parameter aus den Patientenakten erhoben. Für die Durchführung dieser retrospektiven Arbeit gab es ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Ek-Nummer: 25-316 ex 12/13).

2.1 Patientenkollektiv

Alle Neugeborenen, welche an der Studie „Der Einfluss von hämodynamischen Parametern auf die zerebrale Oxygenierung bei Frühgeborenen mit und ohne arterieller Hypotonie während des ersten Lebenstages“ (Ek-Nummer: 23-402 ex 10/11) teilgenommen hatten, wurden in diese retrospektive Datenanalyse eingeschlossen. Hierbei war bei insgesamt 60 Patienten, von denen 14 Reifgeborene und 46 Frühgeborene gewesen waren, im Zeitraum von Juli 2011 bis April 2013 die zrSO₂ über einen Zeitraum von 24h mittels NIRS gemessen worden. Die stationäre Aufnahme dieser Patienten an der klinischen Abteilung für Neonatologie war aufgrund einer klinischen Indikation erfolgt.

Nach Aufklärung und Einwilligung der Eltern hatten die Messungen innerhalb der ersten sechs Lebensstunden begonnen. Patienten mit kongenitalen Malformationen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Sonst gab es keine weiteren Ein- und Ausschlusskriterien.

2.2 Invos™ Cerebral/Somatic Oximeter

Die 24h NIRS-Messung der zrSO₂ erfolgte mit dem Invos™ Cerebral/Somatic Oximeter Monitor (Covidien, USA, siehe Abbildung 5).



Abbildung 5 Invos™ Cerebral/Somatic Oximeter (86)

Der Invos Cerebral Oximeter verwendet die „spatially-resolved spectroscopy“ und erzeugt zwei Wellenlängen im Nahinfrarot-Bereich, 730 und 810 nm. Die Eindringtiefe des Signals in das Gewebe beträgt abhängig von dem verwendeten Interoptodenabstand 1-2cm.(86)
Für die Messung wurden Sensoren (OxyAlert™ NIR Sensors), welche speziell zur Verwendung an Neugeborenen geeignet sind, verwendet.



Abbildung 6 Infant/Neonatal OxyAlert™ NIR Sensor (86)

Diese bestehen aus einer Lichtquelle (LED) und zwei Empfängern, die 30 und 40 mm von der Lichtquelle entfernt positioniert werden. Die oberflächlichen Signale des proximalen Empfängers werden von den tiefen Signalen des distalen Empfängers subtrahiert und man erhält einen Oxygenierungswert, der für das tiefe Gewebe spezifisch ist. Das Gerät berechnet die zerebrale Gewebssättigung, welche dem Prozentsatz des oxygenierten Hämoglobins entspricht ($O_2Hb/(O_2Hb+HHb)$). (52,86)

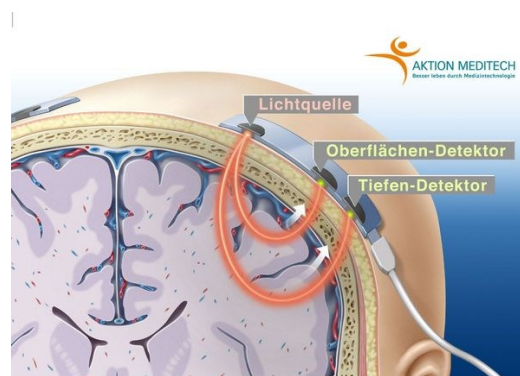


Abbildung 7 „Spatially resolved spectroscopy“ (87)

Da das relative Verhältnis von arteriellem zu venösem Blut ständigen physiologischen Veränderungen unterliegt, wird dieses mit einem Verhältnis von 25:75% angenommen. Aus diesem Grund stellen die Messwerte nur Trend- und keine Absolutwerte dar. (86)

2.3 Durchführung

2.3.1 Anamnestische Datenerhebung

Für jeden Patienten wurden folgende perinatale Parameter aus den Fieberkurven und geburtshilflichen Protokollen aus dem Patientenverwaltungsprogramm MEDOCS erhoben und zur weiteren Datenanalyse codiert in einer Excel-Tabelle gespeichert:

Präpartale Parameter

- Anamnestische Daten der Mutter (Nikotinabusus in der Schwangerschaft)
- Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen (Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Gestationsdiabetes (GDM))
- Durchführung einer pränatalen Lungenreifung
- Wachstumsretardierung des Feten

Partale Parameter

- Einteilung nach dem Gestationsalter (GA)
- Zeitpunkt des Blasensprungs
- CTG-Auffälligkeiten
- Mehrlingsgeburt
- Geburtsmodus (Spontangeburt, Geburt per Sectionem)
- Art der Anästhesie unter einer Geburt per Sectionem (Vollnarkose, Spinalanästhesie)

Postnatale Parameter

- Geschlecht
- SFD
- Erstversorgung (O₂-Gabe, inspiratorische O₂-Konzentration (FiO₂), Surfactantapplikation, Antibiotikagabe)

Klinische Parameter

- Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang
- APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten
- Laborwerte (Hämatokrit (Hkt), Leukozyten, CRP: aus der ersten Blutabnahme postnatal, Procalcitonin und IL-6 aus dem Nabelschnurblut)

2.3.2 Kontinuierliche Datenerhebung

In der durchgeführten Studie waren zur kontinuierlichen Erfassung der zerebralen Gewebsoxygenierung die Messsensoren des Invos™ Cerebral/Somatic Oximeter links frontoparietal angebracht und mithilfe eines Verbandes fixiert worden. Die Messungen waren in den ersten 6 h nach der Geburt begonnen worden und hatten 24 h gedauert. Um eine Hautirritation zu vermeiden, waren die Sensoren alle 6-8 h repositioniert worden. Zusätzlich zu den zerebralen NIRS-Messungen waren im Falle einer maschinellen Beatmung die Beatmungsparameter aufgezeichnet und ebenfalls in einer Excel-Tabelle gespeichert worden. Das Routinemonitoring bestehend aus Pulsoximetrie zur Überwachung der arteriellen O₂-Sättigung, EKG, Blutdruck- und Temperaturmessung über den gesamten Messzeitraum sei der Vollständigkeit halber erwähnt, wird in dieser Arbeit jedoch nicht näher beleuchtet.

2.4 Datenauswertung und Datenanalyse

Alle erhobenen Daten und Messwerte wurden zur weiteren Bearbeitung in eine Excel-Tabelle übertragen, die anschließende statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 20.

Für jeden Patienten wurden ein Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) von zrSO₂ links der 24-h NIRS-Messung berechnet. Zur Untersuchung, ob der Einfluss der perinatalen Parameter in Bezug auf das Gestationsalter unterschiedlich ist, wurde das Gesamtkollektiv in weiterer Folge in zwei Gruppen unterteilt: Reifgeborene und Frühgeborene.

Die Normalverteilung der Parameter im Gesamtkollektiv, in der Gruppe der Reifgeborenen und in der Gruppe der Frühgeborenen wurde anhand des Shapiro-Wilk Tests überprüft. Bei Normalverteilung des einzelnen perinatalen Parameters erfolgte die Analyse des Einflusses auf die zrSO₂ mittels t-Test für unabhängige Stichproben, bei Nicht-Vorliegen einer Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die in den Tabellen angegebenen Werte sind bei Normalverteilung Mittelwerte \pm SD bzw. bei Nicht-Normalverteilung Medianwerte (Range). Der Einfluss von metrisch skalierten Parametern (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Kopfumfang, Laborwerte) auf die zerebrale Oxygenierung wurde mittels Korrelation nach Pearson analysiert.

Ein p-Wert von < 0.05 wird als signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Patientendaten

Das gesamte Patientenkollektiv bestand aus 60 Patienten, wobei 14 reifgeboren und 46 frühgeboren waren. Die demographischen und klinischen Patientendaten der einzelnen Gruppen wurden in Tabelle 2 zusammengefasst, wobei die Werte von Körperlänge und Kopfumfang eines Reifgeborenen nicht vorhanden waren.

Die mittlere zerebrale Sättigung am ersten Lebenstag betrug $77\pm 8\%$ beim Gesamtkollektiv, $74\pm 7\%$ bei Reifgeborenen und $78\pm 8\%$ bei Frühgeborenen.

	Gesamtkollektiv	Reifgeborene	Frühgeborene
Patientenanzahl	60 (100%)	14 (23%)	46 (77%)
Gestationsalter (Wochen)	34.7 \pm 2.9	39.1 \pm 1.0	33.3 \pm 1.6 *
Geburtsgewicht (g)	2297 \pm 788	3409 \pm 512	1959 \pm 486 *
Körperlänge (cm)	45.5 \pm 4.1	51 \pm 2.5	43.9 \pm 3.0 *
Kopfumfang (cm)	31.7 \pm 2.6	35.1 \pm 1.3	30.8 \pm 2.0 *
männlich	29 (48%)	8 (57%)	21 (46%)
weiblich	31 (52%)	6 (43%)	25 (54%)
Spontangeburt	10 (17%)	2 (14%)	8 (17%)
Geburt per Sectionem	50 (83%)	12 (86%)	38 (83%)
Notwendigkeit einer Atemunterstützung während der 24h Messdauer	23 (38%)	2 (14%)	21 (46%)
keine Atemunterstützung während der 24h Messdauer	37 (62%)	12 (86%)	25 (54%)
Mittlere zrSO ₂ am 1. Lebenstag (%)	77 \pm 8	74 \pm 7	78 \pm 8

Tabelle 2 Demographische und klinische Patientendaten.

(Die mit * gekennzeichneten Parameter weisen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Reifgeborenen und Frühgeborenen auf, $p < 0.05$).

3.2 Einfluss perinataler Parameter auf die zrSO2-Werte im Gesamtkollektiv

In den folgenden Tabellen (Tabelle 3 bis Tabelle 6) sind die einzelnen Parameter mit ihrem Einfluss auf die zrSO2 im Gesamtkollektiv aufgelistet.

3.2.1 Präpartale Parameter

Präpartal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO2_Gr1	zrSO2_Gr 2	p
Nikotinabusus während der Schwangerschaft	ja	nein	5	55	79±10	77±8	0.683
Präeklampsie	ja	nein	5	55	87 (72-92)	77 (64-90)	0.049
HELLP-Syndrom	ja	nein	4	56	81±12	77±7	0.276
GDM	ja	nein	7	53	78 (71-83)	77 (64-92)	0.875
Pränatal durchgeführte Lungenreifung	erhalten	nicht erhalten	30	30	77±9	77±7	0.899
Wachstumsretardierung	ja	nein	12	48	77±9	77±8	0.885

Tabelle 3 Einfluss von präpartalen Parametern auf die zrSO2 im Gesamtkollektiv

Es zeigte sich, dass eine mütterliche Präeklampsie mit einer höheren zrSO2 bei Neugeborenen am ersten Lebenstag assoziiert war, verglichen mit Neugeborenen ohne mütterliche Präeklampsie. Abbildung 8 zeigt die zrSO2-Wert-Verteilung der beiden Gruppen als Boxplot.

Die Parameter Nikotinabusus während der Schwangerschaft, HELLP-Syndrom, GDM, präpartal durchgeführte Lungenreifung und Wachstumsretardierung zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die zrSO2.

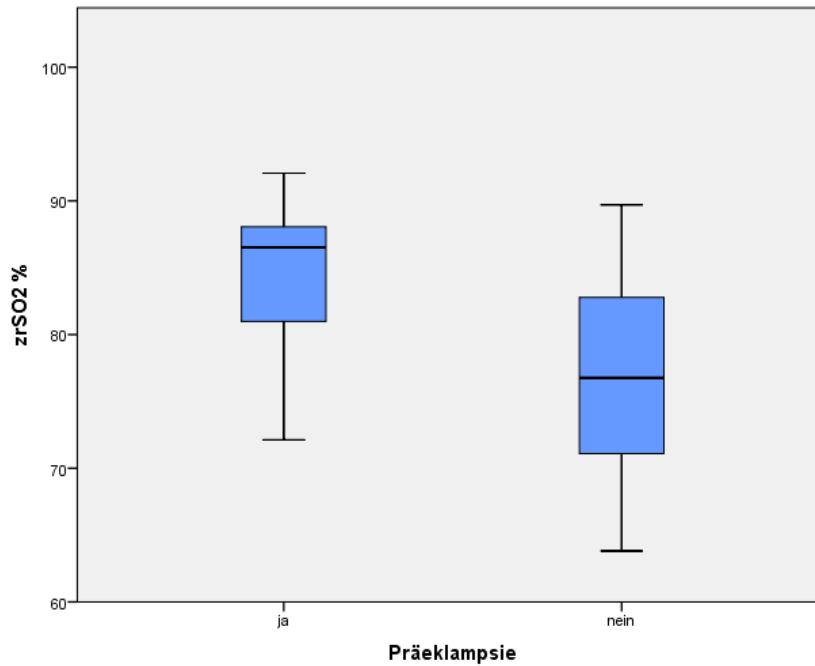


Abbildung 8 Boxplot von der zrSO2 für den Parameter Präeklampsie im Gesamtkollektiv

3.2.2 Partale Parameter

Partal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO2_Gr 1	zrSO2_Gr 2	p
Einteilung nach GA	frühgeboren	reifgeboren	46	14	78±8	74±7	0.109
Vorzeitiger Blasensprung	ja	nein	15	45	76±7	77±8	0.597
CTG-Pathologien	ja	nein	13	47	77±8	77±8	0.915
Mehrlingsgeburt	ja	nein	17	43	78 (69-90)	77 (64-92)	0.363
Geburtsmodus	Spontan	Sectio	10	50	80±7	77±8	0.195
Anästhesie	Vollnarkose	Spinalanästhesie	12	38	75±8	77±8	0.571

Tabelle 4 Einfluss von partalen Parametern auf die zrSO2 im Gesamtkollektiv

Die erhobenen partalen Parameter wie Einteilung nach Gestationsalter, vorzeitiger Blasensprung, CTG-Pathologien, Mehrlingsgeburt, Geburtsmodus und Anästhesie zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung der Neugeborenen am ersten Lebenstag.

3.2.3 Postnatale Parameter

Postnatal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO2_Gr 1	zrSO2_Gr 2	p
Geschlecht	männlich	weiblich	29	31	79±8	75±7	0.063
SFD	ja	nein	13	47	78±8	77±8	0.495
O2-Anreicherung	ja	nein	44	16	76±7	81±7	0.015
FiO2	≤ 30%	>30%	18	23	78 (65-88)	75 (64-90)	0.227
Surfactant-Applikation	ja	nein	5	55	77 (64-78)	78 (64-92)	0.196
Antibiotikagabe	ja	nein	17	43	75±7	78±8	0.169

Tabelle 5 Einfluss von postnatalen Parametern auf die zrSO2 im Gesamtkollektiv

Bei den postnatalen Parametern hatten Neugeborene, die im Rahmen der Erstversorgung eine Sauerstoffgabe benötigten, eine signifikant niedrigere zrSO2 am ersten Lebenstag als jene ohne Sauerstoffgabe. Abbildung 9 zeigt die zrSO2-Wert-Verteilung der beiden Gruppen als Boxplot.

Keinen statistischen Einfluss gab es bei den Parametern Geschlecht, SFD, FiO2, Surfactant-Applikation und Antibiotikagabe.

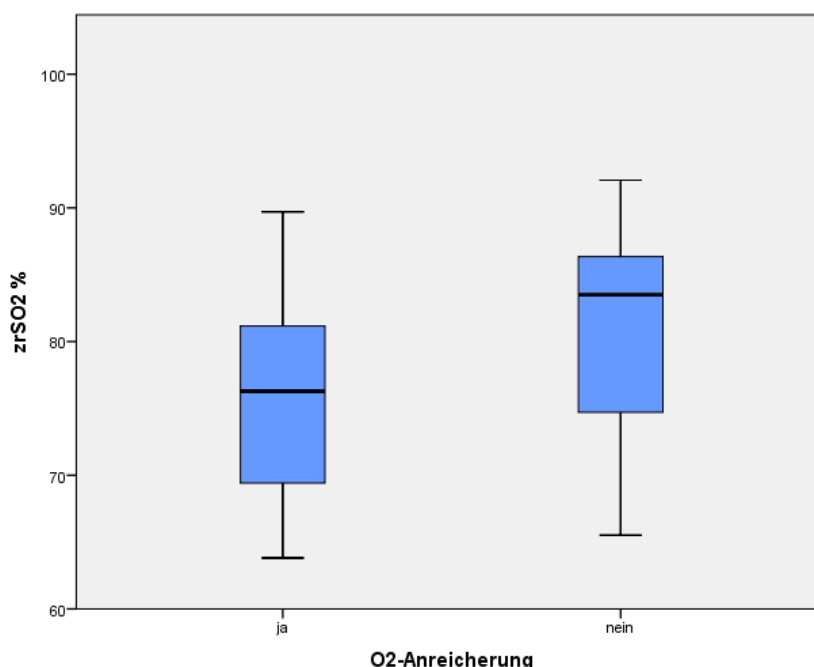


Abbildung 9 Boxplot von der zrSO2 für den Parameter O2-Anreicherung im Gesamtkollektiv

3.2.4 Klinische Parameter und deren Korrelation mit zrSO₂

	n	Mittelwert	SD	Median	Range	Pearson-Korrelation	p
Gestationsalter (Wochen)	60	34+5	2+6	34+0	33+0 – 35+6	0.078	0.553
Geburtsgewicht (g)	60	2297	788	2155	990-4300	0.062	0.639
Körperlänge (cm)	59	45.5	4.1	45	35-56	0.097	0.463
Kopfumfang (cm)	59	31.7	2.6	31.5	30-33.5	0.097	0.465
APGAR 1	60	8	2	8	1-9	0.115	0.383
APGAR 5	60	9	1	9	5-10	0.203	0.12
APGAR 10	60	9	1	10	7-10	0.087	0.51
Hämatokrit (Vol%)	46	46.81	6.18	46.45	34.1-67	0.542	0.000
Leukozyten / μ l	46	14885	5303.5	14585	6770-29880	-0.268	0.072
C-reaktives Protein	49	4.03	12.81	0.8	0-84	-0.263	0.068
Procalcitonin (ng/ml)	35	0.29	0.86	0.13	0.04-5.19	0.102	0.559
Interleukin-6 (pg/ml)	34	29.69	124.87	4.35	0-732.6	-0.327	0.059

Tabelle 6. Klinische Parameter und deren Korrelation mit der zrSO₂ im Gesamtkollektiv

Bei der Erhebung der klinischen Parameter war die Anzahl der vorhandenen Werte sehr unterschiedlich. Laborparameter wie Hämatokrit, Leukozyten und C-reaktives Protein waren nur bei knapp 75% (n=46, 46 bzw. 49) der Patienten vorhanden, Procalcitonin und Interleukin-6 sogar nur bei rund 57% der Patienten (n=35 bzw. 34).

Der Laborwert Hämatokrit zeigte eine signifikant positive Korrelation mit der zrSO₂. In Abbildung 10 ist dieser Zusammenhang grafisch dargestellt.

Die klinischen Parameter Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang sowie die nach 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt erhobenen APGAR-Werte und der Laborwert Procalcitonin korrelierten positiv mit den zerebralen Sättigungswerten, jedoch waren diese Zusammenhänge statistisch nicht signifikant.

Eine nicht signifikante negative Korrelation gab es zwischen den Leukozyten und der zrSO₂, dem C-reaktiven Protein und der zrSO₂, genauso wie dem Interleukin-6 und der zrSO₂.

3.3 Einfluss perinataler Parameter auf die zrSO₂-Werte bei Reifgeborenen

Aufgrund der zu geringen Patientenzahl in manchen Untergruppen konnte nicht bei jedem Parameter ein statistischer Test zur Untersuchung der Signifikanz durchgeführt werden. Eine zu geringe Stichprobengröße würde das Testergebnis verfälschen, weshalb erst ab einer Anzahl von 4 pro Untergruppe statistisch getestet wurde. In Tabelle 7 bis Tabelle 10 sind die erhobenen Werte bei Reifgeborenen ersichtlich.

3.3.1 Präpartale Parameter

Präpartal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO ₂ _Gr 1	zrSO ₂ _Gr 2	p
Nikotinabusus während der Schwangerschaft	ja	nein	0	14		74±7	nicht testbar
Präeklampsie	ja	nein	0	14		74±7	
HELLP-Syndrom	ja	nein	0	14		74±7	
GDM	ja	nein	3	11	76±2	74±8	
Präpartal durchgeführte Lungenreifung	erhalten	nicht erhalten	0	14		74±7	
Wachstumsretardierung	ja	nein	1	13	70	75±7	

Tabelle 7 Einfluss von präpartalen Parametern auf die zrSO₂ bei Reifgeborenen

Aufgrund der geringen Stichprobengröße in den Untergruppen konnte keine statistische Testung bei den präpartalen Parametern durchgeführt werden.

3.3.2 Partale Parameter

Partal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO ₂ _Gr 1	zrSO ₂ _Gr 2	p
Vorzeitiger Blasensprung	ja	nein	3	11	70±5	75±7	nicht testbar
CTG-Pathologien	ja	nein	3	11	73±7	74±7	
Mehrlingsgeburt	ja	nein	1	13	69	75±7	
Geburtsmodus	Spontan	Sectio	2	12	75 (66-85)	75 (64-84)	
Anästhesie	Vollnarkose	Spinalanästhesie	1	11	75	74±6	

Tabelle 8 Einfluss von partalen Parametern auf die zrSO₂ bei Reifgeborenen

Die partalen Parameter konnten ebenfalls wegen zu geringer Stichprobengröße nicht auf Signifikanz untersucht werden.

3.3.3 Postnatale Parameter

Postnatal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO ₂	zrSO ₂	p
Geschlecht	männlich	weiblich	8	6	76±6	72±7	0.21
SFD	ja	nein	1	13	70	75±7	
O ₂ -Anreicherung	ja	nein	11	3	74±6	75±10	
FiO ₂	≤ 30%	>30%	4	7	76±5	73±7	0.5
Surfactant-Applikation	ja	nein	1	13	78	74±7	
Antibiotikagabe	ja	nein	4	10	70±4	76±7	0.166

Tabelle 9 Einfluss von postnatalen Parametern auf die zrSO₂ bei Reifgeborenen

Bei den Parametern Geschlecht, FiO₂ und Antibiotikagabe erfolgte eine statistische Testung, diese ergab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit der zrSO₂. Bei den Parametern SFD, O₂-Anreicherung und Surfactant-Applikation waren zu wenige Patienten den einzelnen Untergruppen zugeteilt um eine statistische Testung durchführen zu können.

3.3.4 Klinische Parameter und deren Korrelation mit zrSO₂

	n	Mittelwert	SD	Median	Range	Pearson-Korrelation	p
Gestationsalter (Wochen)	14	39+1	1+0	38+6	38+3 – 40+1	0.348	0.223
Geburtsgewicht (g)	14	3409	512	3480	2430-4300	0.656	0.011
Körperlänge (cm)	13	51	2.5	51	46-56	0.471	0.104
Kopfumfang (cm)	13	35.1	1.3	35	34.5-36	0.396	0.180
APGAR 1	14	7	2	8	1-9	-0.029	0.923
APGAR 5	14	9	1	9	6-10	0.184	0.530
APGAR 10	14	9	1	9	8-10	0.066	0.823
Hämatokrit (Vol%)	11	41.34	4.49	41.1	34.1-46.8	0.335	0.314
Leukozyten /μl	11	19453.64	5742.45	18280	8670-29880	-0.423	0.195
C-reaktives Protein	11	5.99	9.51	2.4	0-32.7	0.139	0.684
Procalcitonin (ng/ml)	3	0.13	0.02	0.13	0.12-0.15	-0.702	0.505
Interleukin-6 (pg/ml)	3	16.93	22.95	4.8	2.6-43.4	0.112	0.929

Tabelle 10 Klinische Parameter und deren Korrelation mit der zrSO₂ bei Reifgeborenen

Eine signifikant positive Korrelation zeigte sich zwischen Geburtsgewicht und zrSO₂. Abbildung 11 zeigt diesen Zusammenhang als Grafik.

Eine nicht signifikant positive Korrelation gab es zwischen dem Gestationsalter und der zrSO₂, der Körperlänge und zrSO₂, dem Kopfumfang und der zrSO₂, dem 5-Min-APGAR und zrSO₂ und dem 10-Min-APGAR und zrSO₂. Auch die Laborparameter Hämatokrit,

C-reaktives Protein und Interleukin-6 zeigten eine nicht signifikant positive Korrelation mit zrSO₂.

Eine nicht signifikant negative Korrelation mit zrSO₂ zeigten der klinische Parameter 1-Min-APGAR und die Laborparameter Leukozyten und Procalcitonin.

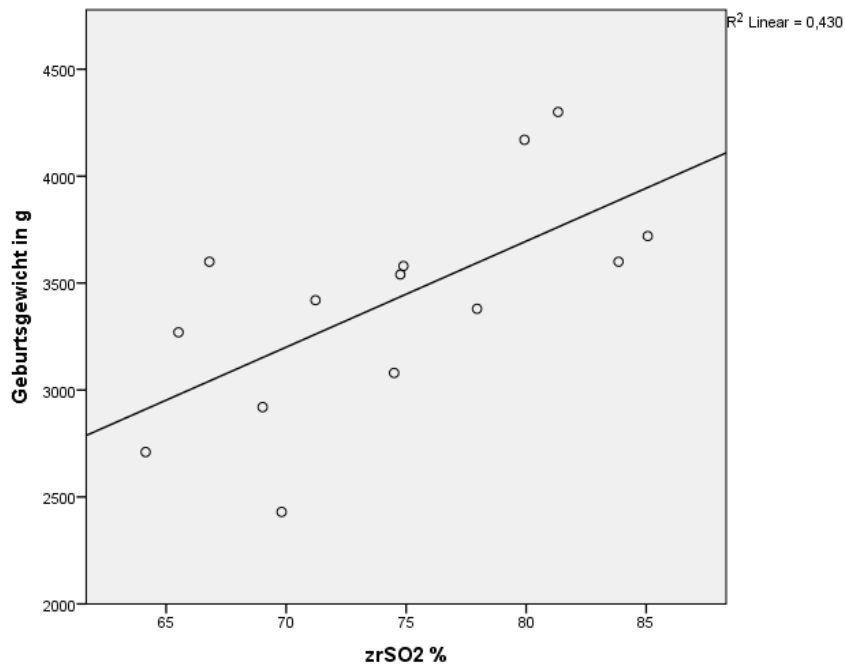


Abbildung 11 Signifikante Korrelation von Geburtsgewicht und der zrSO₂ bei Reifgeborenen

3.4 Einfluss perinataler Parameter auf die zrSO₂-Werte bei Frühgeborenen

Tabelle 11 bis Tabelle 14 zeigen die erhobenen Parameter und deren Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung bei Frühgeborenen.

3.4.1 Präpartale Parameter

Präpartal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO ₂	zrSO ₂	p
Nikotinabusus während Schwangerschaft	ja	nein	5	41	79±10	78±8	0.545
Präeklampsie	ja	nein	5	41	84±8	77±8	0.075
HELLP-Syndrom	ja	nein	4	42	81±12	78±8	0.399
GDM	ja	nein	4	42	78±5	78±8	0.91
Präpartal durchgeführte Lungenreifung	erhalten	nicht erhalten	30	16	77±9	80±6	0.236
Wachstumsretardierung	ja	nein	11	35	78±9	78±8	0.964

Tabelle 11 Einfluss von präpartalen Parametern auf die zrSO₂ bei Frühgeborenen

Keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen gab es bei den präpartalen Parametern Nikotinabusus während der Schwangerschaft, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, GDM, Präpartal durchgeführte Lungenreifung und Wachstumsretardierung.

3.4.2 Partale Parameter

Partal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO ₂	zrSO ₂	p
Vorzeitiger Blasensprung	ja	nein	12	34	78±7	78±8	0.842
CTG-Pathologien	ja	nein	10	36	79±8	78±8	0.826
Mehrlingsgeburt	ja	nein	16	30	79 (71-90)	79 (64-92)	0.58
Geburtsmodus	Spontan	Sectio	8	38	80 (75-92)	79 (64-90)	0.338
Anästhesie	Vollnarkose	Spinalanästhesie	11	27	75±8	78±8	0.262

Tabelle 12 Einfluss von partalen Parametern auf die zrSO₂ bei Frühgeborenen

Die erhobenen partalen Parameter Vorzeitiger Blasensprung, CTG-Pathologien, Mehrlingsgeburt, Geburtsmodus und Anästhesie hatten bei Frühgeborenen keinen statistisch markanten Einfluss auf die zrSO₂.

3.4.3 Postnatale Parameter

Postnatal							
	Gruppe 1	Gruppe 2	Anzahl (n)		zrSO2	zrSO2	p
Geschlecht	männlich	weiblich	21	25	81 (64-90)	77 (64-92)	0.059
SFD	ja	nein	12	34	79±8	78±8	0.566
O2-Anreicherung	ja	nein	33	13	76±8	83±7	0.013
FiO2	≤ 30%	>30%	14	16	79 (65-88)	76 (64-90)	0.423
Surfactant-Applikation	ja	nein	4	42	71±8	79±8	0.067
Antibiotikagabe	ja	nein	13	33	76±8	79±8	0.385

Tabelle 13 Einfluss von postnatalen Parametern auf die zrSO2 bei Frühgeborenen

Eine Sauerstoffanreicherung bei Frühgeborenen zeigte einen signifikanten Einfluss auf die zrSO2. Patienten, die Sauerstoff erhalten hatten, wiesen Werte von 76±8% auf, im Vergleich dazu hatten Patienten ohne Sauerstoffgabe eine zrSO2 von 83±7%. Abbildung 12 zeigt die zrSO2-Wert-Verteilung der beiden Gruppen als Boxplot.

Die Parameter Geschlecht, SFD, Sauerstoffgehalt, Surfactant-Applikation und Antibiotikagabe hatten in dieser Patientengruppe keine statistische Relevanz hinsichtlich der zerebralen Sättigung.

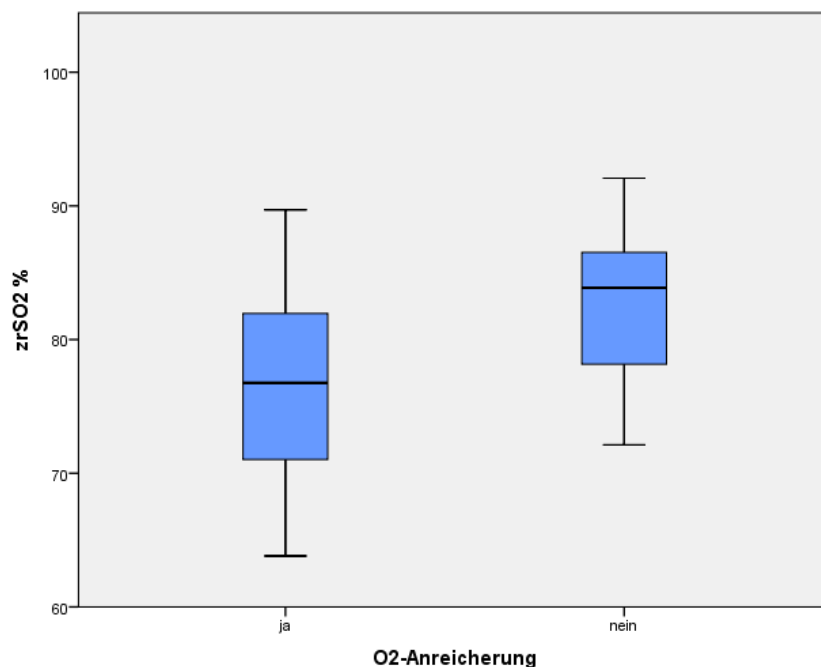


Abbildung 12 Boxplot von der zrSO2 für den Parameter O2-Anreicherung bei Frühgeborenen

3.4.4 Klinische Parameter und deren Korrelation mit zrSO₂

	n	Mittelwert	SD	Median	Range	Pearson-Korrelation	p
Gestationsalter (Wochen)	46	33+2	1+4	33+5	32+6 – 34+2	0.561	0.000
Geburtsgewicht (g)	46	1959	486	1974	990-3070	0.302	0.042
Körperlänge (cm)	46	43.9	3	44	35-51	0.391	0.007
Kopfumfang (cm)	46	30.8	2	31	29.5-32	0.387	0.008
APGAR 1	46	8	2	8	1-9	0.153	0.311
APGAR 5	46	9	1	9	5-10	0.205	0.171
APGAR 10	46	9	1	10	7-10	0.071	0.641
Hämatokrit (Vol%)	35	48.53	5.65	47.5	37.6-67	0.526	0.001
Leukozyten / μ l	35	13449.14	4318.93	12870	6770-22820	-0.117	0.502
C-reaktives Protein	38	3.46	13.68	0.7	0-84	-0.302	0.065
Procalcitonin (ng/ml)	32	0.31	0.9	0.13	0.04-5.19	0.092	0.618
Interleukin-6 (pg/ml)	31	30.93	130.76	4.1	0-732.6	-0.349	0.054

Tabelle 14 Klinische Parameter und deren Korrelation mit der zrSO₂ bei Frühgeborenen

Der klinische Parameter Gestationsalter, genauso wie die biometrischen Parameter Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang korrelierten signifikant positiv mit der zrSO₂.

Der Laborparameter Hämatokrit hatte ebenso eine statistisch relevante positive Korrelation mit zrSO₂. Diese Beziehungen sind in Abbildung 13 bis Abbildung 17 grafisch dargestellt.

Die APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten, sowie Procalcitonin zeigten eine positive Korrelation mit zrSO₂. Eine negative Korrelation gab es zwischen Leukozyten und zrSO₂, C-reaktives Protein und zrSO₂ und Interleukin-6 und zrSO₂. Alle diese Korrelationen waren jedoch nicht signifikant.

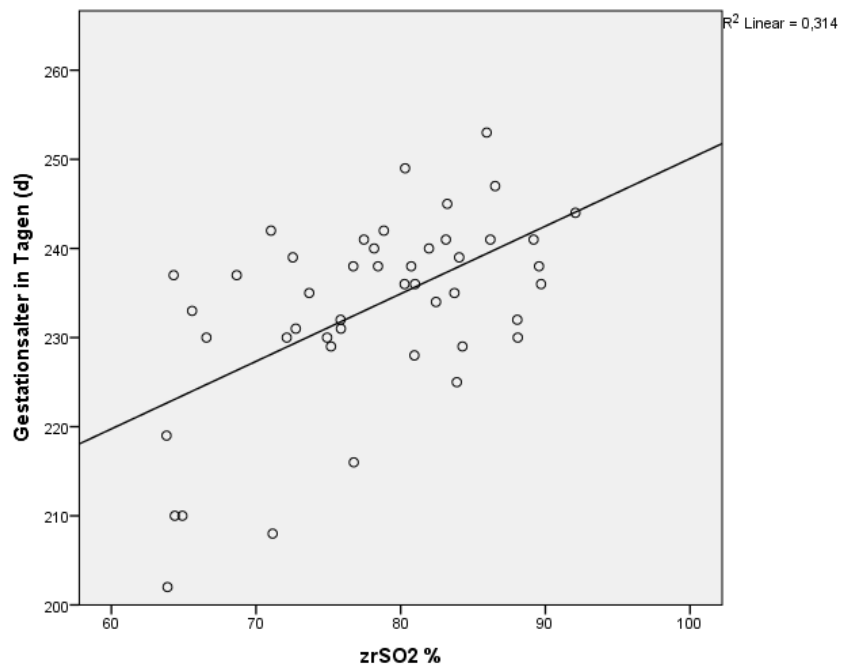


Abbildung 13 Signifikante Korrelation zwischen Gestationsalter und der zrSO2 bei Frühgeborenen

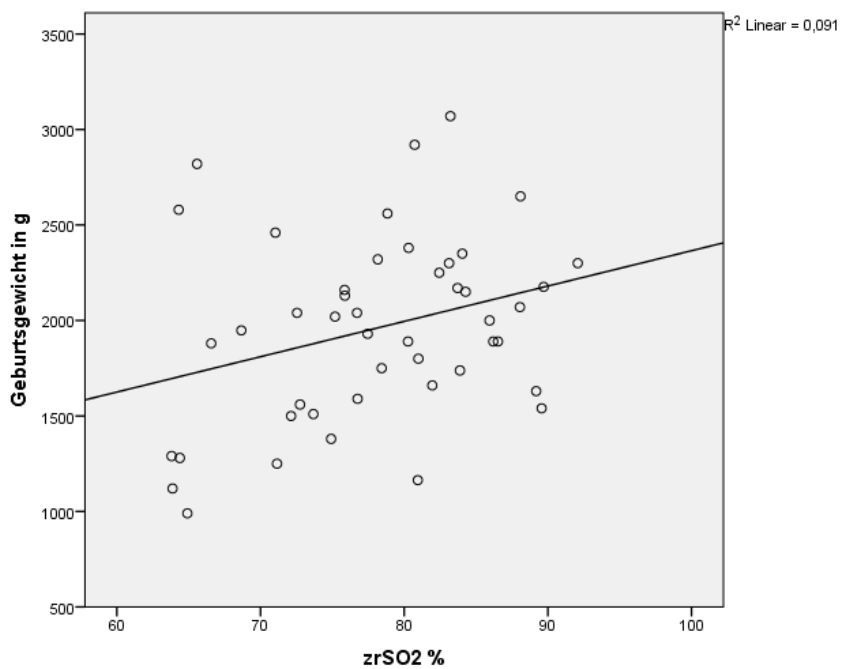


Abbildung 14 Signifikante Korrelation zwischen Geburtsgewicht und der zrSO2 bei Frühgeborenen

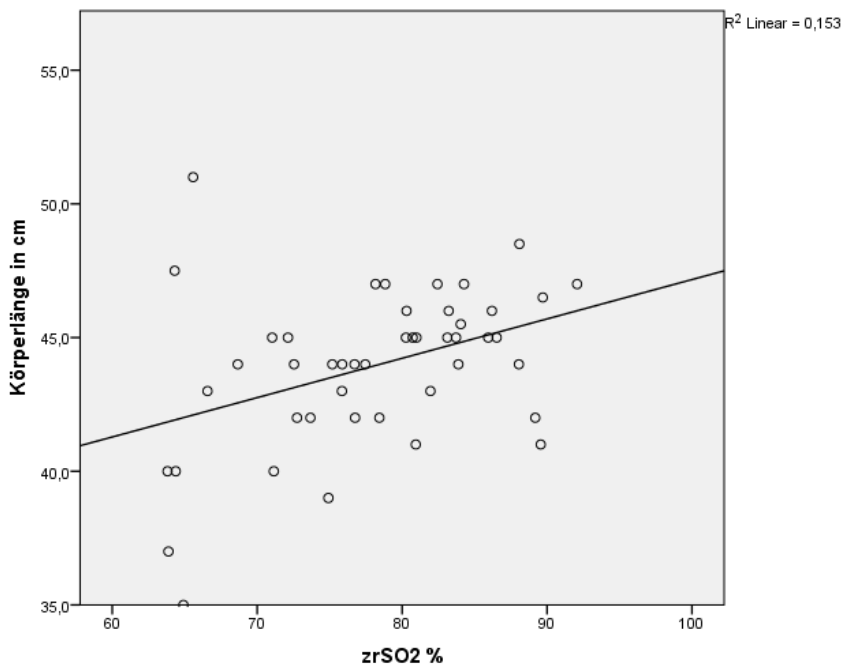


Abbildung 15 Signifikante Korrelation zwischen Körperlänge und der zrSO2 bei Frühgeborenen

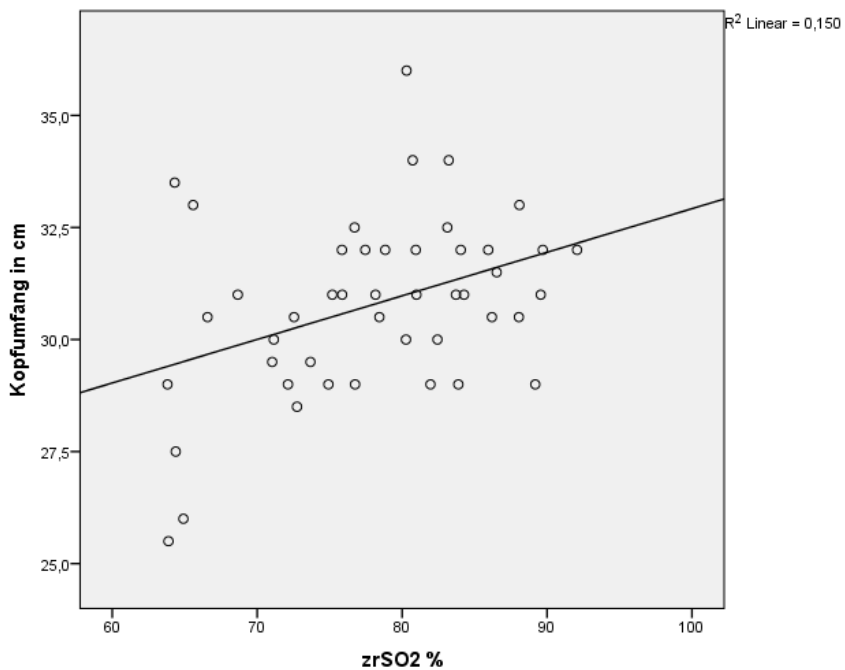


Abbildung 16 Signifikante Korrelation zwischen Kopfumfang und der zrSO2 bei Frühgeborenen

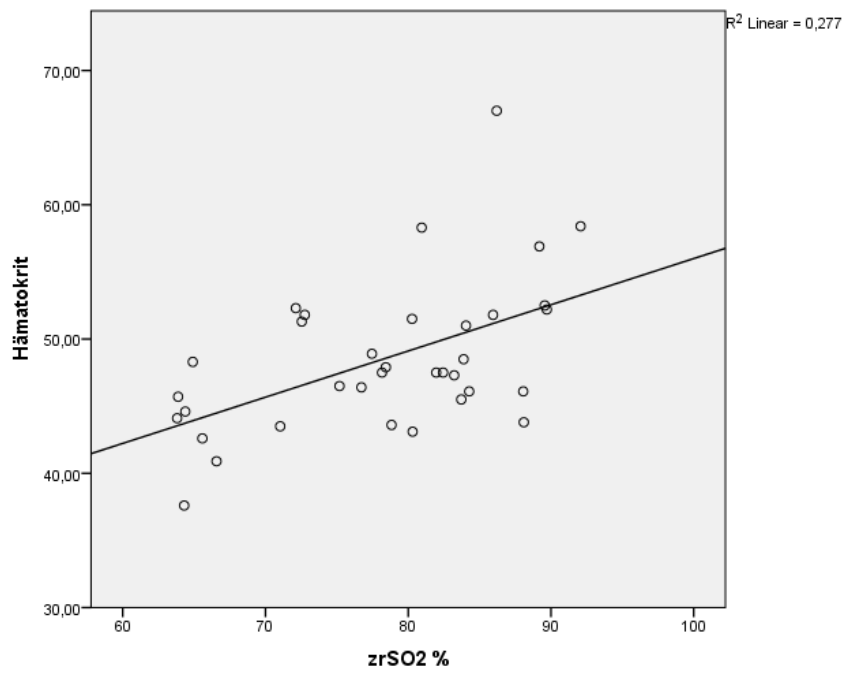


Abbildung 17 Signifikante Korrelation zwischen Hämatokrit und der zrSO2 bei Frühgeborenen

4 Diskussion

Mit dieser Studie ist es erstmals gelungen, den Einfluss von perinatalen Parametern auf die kontinuierlich gemessene zrSO₂ während des ersten Lebenstages in einem größeren Patientenkollektiv (n=60) zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine mütterliche Präeklampsie assoziiert ist mit der zrSO₂ im Gesamtpatientenkollektiv, ebenso hat eine O₂-Gabe während der postnatal durchgeführten Reanimation eine signifikante Assoziation mit der zrSO₂ sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Gruppe der Frühgeborenen. Weiters zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Hämatokrit und der zrSO₂ im Gesamtkollektiv und in der Gruppe der Frühgeborenen, in dieser Gruppe gab es zudem eine signifikante Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der zrSO₂. Von den biometrischen Daten korrelierte das Geburtsgewicht signifikant mit der zrSO₂ in der Gruppe der Reifgeborenen, genauso wie in der Gruppe der Frühgeborenen. Bei letzteren Patienten gab es auch eine signifikant positive Korrelation zwischen der Körperlänge und der zrSO₂ und dem Kopfumfang und der zrSO₂.

In der Literatur sind einige Studien zu finden, die die Veränderungen der zerebralen Oxygenierung und den Einfluss von verschiedenen peripartalen Faktoren in den ersten 24 Stunden postnatal untersucht haben (4,9-13,73,75-78,84), jedoch handelt es sich bei diesen Messungen um Kurzzeitmessungen oder punktuell durchgeführte Messungen über wenige Minuten oder Stunden. Bisher gibt es aber noch keine Studien, die den Einfluss von peripartalen Parametern auf die zrSO₂ über einen längeren Zeitraum kontinuierlich erhoben haben, weswegen es an vergleichbaren Daten mangelt.

Die Forschungsgruppe von Lemmers et al. beschäftigte sich mit dem Einfluss von klinischen Diagnosen wie Asphyxie und IRDS auf die zrSO₂ während der ersten 48 bzw. 72 Stunden.(83,85) Diese beiden Studien sind unserem Wissen nach die einzigen Studien, die eine kontinuierliche Messung der zrSO₂ während des ersten Lebenstages durchgeführt haben.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder, deren Mütter an Präeklampsie erkrankt waren, eine höhere zrSO₂ am ersten Lebenstag hatten als Kinder gesunder Mütter. Dieser signifikante Zusammenhang ist allerdings nur im Gesamtpatientenkollektiv (n=60) zu finden und nicht in den Untergruppen Frühgeborene und Reifgeborene. Da der Einfluss nur in einem heterogenen Patientengut zu finden war und die Patientenzahl von fünf zwar aussagekräftig, aber gering ist, sollte dieses Ergebnis durch eine Untersuchung an einem größeren homogenen Patientenkollektiv geprüft werden. Zwei

Studien gibt es in der Literatur, die einen Einfluss der Präeklampsie als klinische Patientenvariable auf die zrSO₂ nicht nachweisen konnten.(73,88) In einer Arbeit (88) erfolgte die Messung der zrSO₂ links an 49 Frühgeborenen <32 SSW mit transienten periventrikulären Echodensitäten während einer zweistündigen Periode jeweils an den ersten fünf Lebenstagen, am achten und am 15. Lebenstag. Zusätzlich wurden perinatale und neonatale Patientenvariablen wie z.B. GA, Geburtsgewicht, Beatmung, IUGR, Präeklampsie, vorzeitiger Blasensprung, die einen hämodynamischen Einfluss auf die zrSO₂ haben könnten, erhoben. In der statistischen Analyse konnte jedoch keiner dieser klinischen Parameter als verantwortlich für den unterschiedlichen Verlauf der zrSO₂ zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten identifiziert werden. Die andere Arbeit (73) beschäftigte sich mit dem Einfluss einer pränatalen Tabakexposition und deren Auswirkung auf die zrSO₂. Die NIRS-Messung an 60 Frühgeborenen <32 SSW war gleich aufgebaut wie bei der oben genannten Studie, auch die Erhebung der klinischen Variablen war ident. Von einer mütterlichen Präeklampsie war ein Patient in der Gruppe mit pränataler Tabakexposition (n=14) und zehn Patienten in der Gruppe ohne Tabakexposition (n=46) betroffen. Es konnte ein Unterschied zwischen der zrSO₂ in der Gruppe mit und ohne Tabakexposition gefunden werden (73% versus 81%, p=0.005), eine mütterliche Präeklampsie konnte dafür allerdings nicht als Einflussfaktor nachgewiesen werden. Aufgrund der zugrunde liegenden Krankheitsbilder und der wiederholten zweistündigen NIRS-Messungen an den ersten Lebenstagen kann man diese Studien jedoch nicht direkt mit unserer vergleichen.

Im Gegensatz zu unserer Arbeit konnte eine an 60 frühgeborenen Patienten durchgeführte NIRS-Studie (73), von denen 14 Patienten einem pränatalen mütterlichen Nikotinabusus ausgesetzt waren, nachweisen, dass es durch den Abusus zu einer Reduktion der zrSO₂ an den ersten beiden sowie am achten Lebenstag kommt. Die Messung der zrSO₂ erfolgte wie in unserer Studie mit dem INVOS Oximeter, jedoch nur während einer zweistündigen Periode an den ersten fünf Lebenstagen, am achten und am 15. Lebenstag, auch wurde der Nikotinkonsum nach der Anzahl der Zigaretten eingeteilt. In unserer Studie wurden weder die Anzahl der konsumierten Zigaretten noch das Rauchverhalten generell erhoben, es erfolgte nur die Einteilung nach vorhandenem oder nicht vorhandenem Nikotinabusus. Im Vergleich dazu konnten Pichler et al. (11) einen signifikanten Einfluss von Nikotinabusus auf die periphere Oxygenierung am ersten Lebenstag nachweisen. In dieser Studie wurden 15 gesunde Reifgeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 15 gesunden Reifgeborenen ohne mütterlichen Nikotinabusus und ähnlichem GA, Gewicht und postnatalem Alter verglichen. Die Messung von TOI am linken Unterarm

wurde mit dem NIRO 300 in Kombination mit drei venösen Okklusionen punktuell innerhalb der ersten zwei Lebenstage durchgeführt. Der TOI am ersten Lebenstag zeigte signifikant niedrigere Werte in der Gruppe mit Nikotinabusus verglichen mit der Gruppe ohne Nikotinabusus ($63.5 \pm 4.5\%$ versus $69.3 \pm 4.3\%$, $p=0.006$), am zweiten Lebenstag war kein Unterschied erkennbar (62.3 ± 6.5 versus $65.5 \pm 4.8\%$, $p=0.208$).

Erstmals konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer postpartalen O₂-Anreicherung in der Adaptationsperiode und der zrSO₂ während des ersten Lebenstages nachweisen. Sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe der Frühgeborenen hatten jene Patienten, die O₂ erhalten hatten, niedrigere zrSO₂-Werte. In der Gruppe der Reifgeborenen konnte aufgrund der kleinen Stichprobengröße keine statistische Testung durchgeführt werden. Um einen Einfluss des Gestationsalters auf diesen Parameter und die damit verbundene reduzierte zrSO₂ nachweisen zu können, sollte eine weitere NIRS-Messung an einer größeren Gruppe von Reifgeborenen mit Atemunterstützung erfolgen. Der Einfluss einer O₂-Anreicherung während der postnatal durchgeführten Reanimation war bereits Untersuchungsgegenstand unserer Forschungsgruppe. In einer kontinuierlichen NIRS-Messung (77) der zrSO₂ links frontoparietal während der ersten 15 Lebensminuten an 42 Frühgeborenen nach Sectioge-burt, wovon die Hälfte eine Atemunterstützung benötigte, konnte gezeigt werden, dass diese Patienten eine niedrigere zrSO₂ von der dritten bis zur zehnten Lebensminute hatten als jene ohne Atemunterstützung. Die O₂-Gabe wurde mit einem FiO₂ von 30 % begonnen. Um die synchron gemessene SpO₂ auf Sättigungswerte der 50. Perzentile zu halten, wurde der FiO₂ regelmäßig adaptiert. Auch die SpO₂ zeigte signifikant niedrigere Werte in der Gruppe mit Atemunterstützung als in der Gruppe ohne Atemunterstützung von der zweiten bis zur elften Lebensminute. In einer weiteren Arbeit (76) an 46 Neugeborenen ≥ 34 SSW (31 ohne und 15 mit Atemunterstützung) während der ersten 10 Lebensminuten nach Sectioge-burt zeigte sich in der Gruppe mit O₂-Gabe ebenfalls ein niedrigerer zrSO₂-Wert von der vierten bis zur achten Lebensminute, die SpO₂ zeigte dasselbe Verhalten. Hierbei erfolgte die gleichzeitige Aufzeichnung der zerebralen Aktivität mittels EEG und der zrSO₂ mittels NIRS während der neonatalen Reanimation nach den Richtlinien für das Management eines neonatalen Atemnotsyndroms.

Nun gelang erstmals ein Nachweis des Zusammenhanges einer postnatalen O₂-Zufuhr auf die zrSO₂. Diese hängt von dem O₂-Angebot, dem O₂-Verbrauch und dem Verhältnis zwischen dem arteriellen und dem venösen Blutvolumen ab. Gleichzeitig ist das O₂-Angebot wiederum von dem zerebralen Blutfluss, dem Bluthämoglobinwert und der SpO₂ abhängig.(78) Eine Reduktion der zrSO₂ kann nun entweder durch ein reduziertes O₂-Angebot oder einen erhöhten O₂-Verbrauch verursacht sein. Dargestellt wird dieser

Zusammenhang durch die berechnete „fractional tissue oxygen extraction“ (FTOE).(57) Da diese einzelnen Faktoren in unserer Studie allerdings nicht quantifiziert wurden, ist eine Aussage über den zugrundeliegenden Mechanismus der reduzierten zrSO₂ nicht möglich.

Ein weiterer perinataler Parameter, der einen Zusammenhang mit der zrSO₂ zeigte, war der Laborwert Hämatokrit. Darunter versteht man den Volumenanteil der Blutzellen pro Gesamtvolumen Blut. Da die Erythrozyten die Transportzellen des an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs sind und ca. 99% des Hämokrits ausmachen (89), ist ein Zusammenhang zwischen dem Hkt und der zrSO₂ naheliegend. Studien an anämischen Frühgeborenen, die sich mit dem Zusammenhang von Erythrozytensubstitution und der zrSO₂ beschäftigten, konnten zeigen, dass Erythrozytentransfusionen zu einer Erhöhung des Hkt und des Hämoglobins und zu einer daraus resultierenden Erhöhung der zrSO₂ führen.(90,91) Wir konnten eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Hkt und der zrSO₂ in der Gesamtgruppe und in der Frühgeborenenengruppe nachweisen. Die Höhe des Hkt liegt normalerweise bei 65%, eine Anämie kann durch Blutverluste (akute fetomaternale Blutung, Ruptur der Nabelschnur), eine verminderte Blutbildung oder eine Hämolyse bedingt sein. Erhöhte Hkt-Werte sind bei IUGR, chronischer fetaler Hypoxie, Neugeborenen nach später Abnabelung, Kinder diabetischer Mütter und bei angeborenen Erkrankungen zu finden. (24) Diese Umstände sind häufig bei einer Frühgeburtlichkeit zu finden, wodurch sich der Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit und der zrSO₂ erklären lässt.

Bei den klinischen Patientenvariablen war in beiden Gruppen, also Reif- und Frühgeborenen, eine signifikante Korrelation der zrSO₂ mit dem Geburtsgewicht, bei den frühgeborenen Patienten zusätzlich eine Korrelation mit dem Gestationsalter, der Körperlänge und dem Kopfumfang festzustellen. Diese Korrelation zwischen der zrSO₂ und den klinischen Daten könnte mit dem physiologischen fetalen Wachstum und der Unreife von Organen, wie Lunge und Gehirn, zusammenhängen. Je früher die Kinder geboren werden, umso leichter und kleiner sind sie und umso unreifer sind ihre Organe.(6)

Bisher gibt es noch keine veröffentlichten Studien, die den Zusammenhang zwischen den biometrischen Daten und der zrSO₂ bei gesunden Neugeborenen am ersten Lebenstag untersuchten. In Untersuchungen an Erwachsenen hingegen konnte kein Einfluss auf die zrSO₂ durch biometrische Daten wie Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang nachgewiesen werden.(92) Im Vergleich zu unserer Studie, konnten Tina et al. (12) in ihrer Studie eine negative Korrelation zwischen der zrSO₂ und dem Gestationsalter

nachweisen. Die zrSO₂-Messung wurde hierbei an 100 gesunden Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 30 bis 42 Wochen in den ersten sechs Lebensstunden durchgeführt. Zu einem anderen Ergebnis kam die Forschungsgruppe von Roche-Labarbe et al. (74). Eine Studie an 56 Neugeborenen, geboren mit einem GA von 24 bis 37 Wochen, während den ersten 15 Lebenswochen konnte keine Korrelation zwischen dem Postmenstruationsalter und der zrSO₂ nachweisen, jedoch korrelierte die zrSO₂ negativ mit dem chronologischen Alter.

Wie bereits unter Punkt 1.6 erwähnt, sind Messungen der zrSO₂ mithilfe der Nahinfrarotspektroskopie einigen Limitationen unterworfen. Vor allem in den ersten Lebenstagen können Unterschiede der zrSO₂-Werte zwischen der linken und der rechten Hemisphäre vorhanden sein.(93) Bei Verwendung unterschiedlicher Messgeräte dürfen die absoluten Werte der zerebralen Sättigung aufgrund unterschiedlicher Techniken und Algorithmen nur mit Vorsicht interpretiert und als Trendmonitore im klinischen Alltag verglichen werden.(58) In der vorliegenden Studie wurde immer mit dem selben Gerät auf der selben Seite (links frontal) gemessen, sodass die oben beschriebenen möglichen Limitationen keine Rolle spielten.

Unsere Studie hat jedoch folgende Limitationen: Mehrere Parameter konnten aufgrund der geringen Stichprobengröße in der Reifgeborenenengruppe statistisch nicht getestet werden. Zur Untersuchung des Einflusses dieser Parameter in diesem Patientenkollektiv sollte die zrSO₂-Messung an einer größeren Gruppe betroffener Reifgeborener und Frühgeborener wiederholt werden. Da nur ein Mittelwert der zrSO₂ über die Gesamtdauer berechnet wurde, ist es nicht möglich zu beurteilen, ob sich der Einfluss der perinatalen Parameter während des ersten Lebenstages ändert.

Da das Gehirn das sensibelste Organ bezüglich O₂-Mangel ist, ist es besonders wichtig die prädisponierenden Einflussfaktoren vor, während und nach der Geburt zu identifizieren, um Maßnahmen für eine ausreichende O₂-Versorgung des Gehirns während dieser sensiblen Phase setzen zu können.

Mit dieser Arbeit konnten wir erstmals zeigen, dass eine mütterliche Präeklampsie und die postnatale O₂-Anreicherung der Atemluft einen signifikanten Zusammenhang mit der zrSO₂ während des ersten Lebenstages hatten. Weiters zeigte sich eine Korrelation der zrSO₂ mit dem Hämatokrit, dem Geburtsgewicht, der Geburtslänge und dem Kopfumfang, wobei deren Einfluss auf die zrSO₂ in den Gruppen der Reifgeborenen und der Frühgeborenen unterschiedlich war.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Joppich I, Kachel W, Linderkamp O. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Niessen KH, editor. Pädiatrie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 91-156.
- (2) Dawson JA MC. Monitoring oxygen saturation and heart rate in the early neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(4):203-207.
- (3) Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010;125:e1340-e1347.
- (4) Urlesberger B, Kratky E, Rehak T, Pocivalnik M, Avian A, Czihak J, Müller W, Pichler G. Regional oxygen saturation of the brain during birth transition of term infants: comparison between elective cesarean and vaginal deliveries. *J Pediatr* 2011;159:404-408.
- (5) Jones EE. Fetal and neonatal physiology. In: Boron WF BE, editor. *Medical Physiology: A cellular and molecular approach*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1193-1210.
- (6) Leichtweiß HP, Schröder HJ, Singer D. Sexuallfunktion, Schwangerschaft und Geburt. In: Klinker R, Pape HC, Silbernagl S, editor. *Physiologie*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005. p. 561-588.
- (7) Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977;198:1264-1267.
- (8) Fauchere JC, Schulz G, Haensse D, Keller E, Ersch J, Bucher HU, Wolf M. Near-infrared spectroscopy measurements of cerebral oxygenation in newborns during immediate postnatal adaptation. *J Pediatr* 2010;156(3):372-376.
- (9) Isobe K, Kusaka T, Fujikawa Y, Okubo K, Nagano K, Yasuda S, Kondo M, Itoh S, Hirao K, Onishi S. Measurement of cerebral oxygenation in neonates after vaginal delivery and cesarean section using full-spectrum near infrared spectroscopy. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002;132(1):133-138.
- (10) Kratky E, Pichler G, Rehak T, Avian A, Pocivalnik M, Müller W, Urlesberger B. Regional cerebral oxygen saturation in newborn infants in the first 15 min of life after vaginal delivery. *Physiol Meas* 2012;33(1):95-102.
- (11) Pichler G, Heinzinger J, Klaritsch P, Zotter H, Müller W, Urlesberger B. Impact of smoking during pregnancy on peripheral tissue oxygenation in term neonates. *Neonatology* 2008;93(2):132-137.
- (12) Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S, Musmarra C, Tagliabue P, Li Volti G, Florio R, Gazzolo D. Near infrared spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Curr Neurovasc Res* 2009;6(3):148-154.
- (13) Yoxall CW WA. Measurement of cerebral oxygen consumption in the human neonate using near infrared spectroscopy: cerebral oxygen consumption increases with advancing gestational age. *Pediatr Res* 1998;44:283-290.

- (14) Wang Y ZS. Vascular Biology of the Placenta. In: Granger DN GJ, editor. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. 2nd ed. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. p. 1-98.
- (15) Jauniaux E BG. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Earl Hum Dev* 2007;83:699-706.
- (16) Rath W. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, editor. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 379-392.
- (17) Neonatologie. In: Speer CP GM, editor. *Pädiatrie*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 137-206.
- (18) Fetal and neonatal physiology. In: Pocock G RC, editor. *Human Physiology: The Basis of Medicine*. 3rd ed.: Oxford University Press; 2006. p. 481-492.
- (19) Guyton AC HJ. Fetal and Neonatal Physiology. In: Hall J, editor. *Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 1019-1028.
- (20) Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K editor. *Prometheus LernAtlas der Anatomie, Hals und Innere Organe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
- (21) Steller J. Geburt. In: Goerke K, Steller J, Valet A, editor. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. 7th ed. München: Urban&Fischer Verlag Elsevier GmbH; 2008. p. 293-354.
- (22) Roos R, Genzel-Boroviczény, Proquitté H. *Checkliste Neonatologie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
- (23) Statistik Austria. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html. Accessed Feb 15th, 2014.
- (24) Speer CP. Neonatologie. In: Koletzko B., editor. *Kinder- und Jugendmedizin*. 14th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 49-105.
- (25) Neonatologie. In: Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel LM, editor. *Checkliste Pädiatrie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011. p. 215-235.
- (26) Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260-267.
- (27) Committee on Obstetric Practice, ACOG, American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, ACOG. ACOG Committee Opinion. Number 333, May 2006 (replaces No. 174, July 1996): The Apgar score. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1209-1212.
- (28) Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N. The apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* 1998;101:77-81.
- (29) Krüger M SJ. Neonatologie. In: Goerke K, Steller J, Valet A, editor. *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. 7th ed.: Urban&Fischer Verlag Elsevier GmbH; 2008. p. 391-432.

- (30) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1319-1322.
- (31) Tonni G, Ferrari B, De Felice C, Ventura A. Fetal acid-base and neonatal status after general and neuraxial anesthesia for elective cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97:143-146.
- (32) Richmond S WJ. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010;81:1389-1399.
- (33) Carrasco M, Martell M, Estol PC. Oronasopharyngeal suction at birth: effects on arterial oxygen saturation. *J Pediatr* 1997;130(5):832-834.
- (34) Bartmann P, Berner R, Gortner L, Roos R. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Gortner L, Mayer S, Sitzmann FC, editor. *Duale Reihe: Pädiatrie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 94-143.
- (35) Nicklin SE, Hassan IA-A, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:263-268.
- (36) Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(6):498-502.
- (37) Wolf M, Naulaers G, van Bel F, Kleiser S, Greisen G. Review: A review of near infrared spectroscopy for term and preterm newborns. *J Near Infrared Spectrosc* 2012;20(1):43-55.
- (38) Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-Infrared Spectroscopy in the Fetus and Neonate. *Clin Perinatol* 2006;33:707-728.
- (39) Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999;82:418-426.
- (40) Wolf M GG. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Clin Perinatol* 2009;36:807-834.
- (41) Bakker A, Smith B, Ainslie P, Smith K (2012). *Near-Infrared Spectroscopy, Applied Aspects of Ultrasonography in Humans*, Prof. Philip Ainslie (Ed.), ISBN: 978-953-51-0522-0, InTech. Available at: <http://www.intechopen.com/books/applied-aspects-of-ultrasonography-in-humans/near-infrared-spectroscopy>.
- (42) Al-Rawi PG. Near infrared spectroscopy in brain injury: today's perspective. *Acta Neurochir* 2005;95:453-457.
- (43) Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Turner J, Pittman R, Filho IP, Spiess B. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation* 2006;68(1):27-44.
- (44) Murkin JM AM. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103:i3-i13.

- (45) Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001;11(4):213-222.
- (46) Edwards AD, Brown GC, Cope M, Wyatt JS, McCormick DC, Roth SC, Delpy DT, Reynolds EOR. Quantification of concentration changes in neonatal human cerebral oxidized cytochrome oxidase. *J Appl Physiol* 1991;71(5):1907-1913.
- (47) Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1996;39:889-894.
- (48) Simonson SG PC. Near-infrared spectroscopy. Clinical applications. *Crit Care Clin* 1996;12(4):1019-1029.
- (49) Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ, Wall P, Manara AR, Nelson RJ. Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. *Br J Anaesth* 1999;82:831-837.
- (50) Brown R, Wright G, Royston D. A comparison of two systems for assessing cerebral venous oxyhemoglobin saturation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesthesia* 1993;48(8):697-700.
- (51) Scholkmann F., Kleiser St., Metz AJ., Zimmermann R., Mata Pavia J., Wolf U., Wolf M. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage* 2013;<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.004>.
- (52) Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:605-625.
- (53) Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol* 1995;40:295-304.
- (54) Chance B, Maris M, Sorge J, et al. A phase modulation system for dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin deoxygenation in tissue. *Proc SPIE* 1990;1204:481-491.
- (55) Miwa M, Ueda Y, Chance B. Development of time-resolved spectroscopy system for quantitative noninvasive tissue measurement. *Proc SPIE* 1995;2389:142-149.
- (56) Chance B, Nioka S, Kent J, et al. Time resolved spectroscopy of haemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle. *Anal Biochem* 1988;174:698-707.
- (57) Toet MC LP. Brain monitoring in neonates. *Earl Hum Dev* 2009;85:77-84.
- (58) van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology* 2008;94(4):237-244.
- (59) Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 near infrared spectrophotometers. *Anaesthesia* 2002;57:999-1006.

- (60) Dullenkopf A, Frey B, Baenziger O, Gerber A, Weiss M. Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatr Anaesth* 2003;13(5):384-391.
- (61) Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MG. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics* 2011;128(4):740-752.
- (62) Duke T, Subhi R, Peel D, Frey B. Pulse oximetry: technology to reduce child mortality in developing countries. *Ann Trop Paediatr* 2009;29:165-175.
- (63) Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, et al. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics* 1985(75):217-225.
- (64) Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Wray S, Reynolds EOR. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *Lancet* 1986;2:1063-1066.
- (65) Von Siebenthal K, Bernert G, Casaer P. Near infrared spectroscopy in newborn infants. *Brain Dev* 1992;14:135-143.
- (66) Takami T, Sunohara D, Kondo A, Mizukaki N, Suganami Y, Takei Y, Miyajima T, Hoshika A. Changes in cerebral perfusion in extremely LBW infants during the first 72 h after birth. *Pediatr Res* 2010;68(5):435-439.
- (67) Adcock LM, Wafelman LS, Hegemier S, Moise AA, Speer ME, Contant CF, Goddard-Finegold J. Neonatal intensive care applications of near-infrared spectroscopy. *Clin Perinatol* 1999;26(4):893-903.
- (68) Dullenkopf A, Lohmeyer U, Salgo b, Gerber AC, Weiss M. Non-invasive monitoring of haemoglobin concentration in paediatric surgical patients using near-infrared spectroscopy. *Anesthesia* 2004;59:453-458.
- (69) Edmonds HL Jr, Ganzel BL, Austin EH 3rd. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8(2):147-166.
- (70) Quaresima V, Lepanto R, Ferrari M. The use of near infrared spectroscopy in sports medicine. *J Sports Med Phys Fitness* 2003;43:1-13.
- (71) Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Measurement of tissue oxygenation index during the first three days in premature born infants. *Adv Exp Med Biol* 2003;510:379-383.
- (72) Pellicer A, Valverde E, Gayá F, Quero J, Cabañas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. *Pediatr Neurol* 2001;24(2):103-109.
- (73) Verhagen EA, ter Horst HJ, Kooi EMW, Keating P, van den Berg P, Bos AF. Prenatal tobacco exposure influences cerebral oxygenation in preterm infants. *Earl Hum Dev* 2011;87:401-406.
- (74) Roche-Labarbe N, Fenoglio A, Aggarwal A, Dehaes M, Carp SA, Franceschini MA, Grant PE. Near-infrared spectroscopy assessment of cerebral oxygen metabolism in the developing premature brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(3):481-488.

(75) Urlesberger B, Grossauer K, Pocivalnik M, Avian A, Müller W, Pichler G. Regional oxygen saturation of the brain and peripheral tissue during birth transition of term infants. *J Pediatr* 2010;157:740-744.

(76) Pichler G, Avian A, Binder C, Zotter H, Schmölder GM, Morris N, Müller W, Urlesberger B. aEEG and NIRS during transition and resuscitation after birth: Promising additional tools; an observational study. *Resuscitation* 2013;84:974-978.

(77) Binder C, Urlesberger B, Avian A, Pocivalnik M, Müller W, Pichler G. Cerebral and peripheral regional oxygen saturation during postnatal transition in preterm neonates. *J Pediatr* 2013;163(2):394-399.

(78) Sorensen LC GG. The brains of very preterm newborns in clinically stable condition may be hyperoxygenated. *Pediatrics* 2009;124:958-963.

(79) Milan A, Freato F, Vanzo V, Chiandetti L, Zaramella P. Influence on ventilation mode on neonatal cerebral blood flow and volume. *Earl Hum Dev* 2009;85:415-419.

(80) Shah AR, Kurth CD, Gwiazdowski SG, Chance B, Delivoria-Papadopoulos M. Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during endotracheal suctioning in premature infants. *J Pediatr* 1992;120(5):769-774.

(81) Roll C, Knief J, Horsch S, Hanssler L. Effect of surfactant administration on cerebral haemodynamics and oxygenation in premature infants - a near infrared spectroscopy study. *Neuropediatrics* 2000;31:16-23.

(82) Edwards AD, McCormick DC, Roth SC, Elwell CE, Peebles DM, Cope M, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EOR. Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1992;32(5):532-536.

(83) Toet M, Lemmers PMA, van Schelven LJ, Van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 2006;117:333-339.

(84) van Bel F, Dorrepaal CA, Benders MJ, Zeeuwe PE, van de Bor M, Berger HM. Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. *Pediatrics* 1993;92(3):365-372.

(85) Lemmers PMA, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res* 2006;173:458-467.

(86) Covidien. Cerebral / Somatic Oximetry Pediatric and Infant Applications. Available at: <http://www.covidien.com/RMS/pages.aspx?page=OurProducts/Cerebral-SomaticOximetry/Pediatric-InfantApplications>. Accessed August, 2013.

(87) Aktion Meditech. Cerebral oximetry. 2014; Available at: <http://pictures.doccheck.com/en/photos/2/7850/cerebral-oximetry/>. Accessed Feb 24th, 2014.

(88) Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Martijn A, Bos AF. Cerebral oxygen saturation and extraction in preterm infants with transient periventricular echodensities. *Pediatrics* 2009;124:294-301.

(89) Bauer C WB. Blut: Ein flüssiges Organsystem. In: Klinker R, Pape HC, Silbernagl S, editor. Physiologie. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005. p. 223-254.

(90) van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010;95(5):352-358.

(91) Dani C, Pratesi S, Fontanelli G, Barp J, Bertini G. Blood transfusions increase cerebral, splanchnic, and renal oxygenation in anemic preterm infants. Transfusion 2010;50(6):1220-1226.

(92) Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. J Neurosurg Anesthesiol 2003;15(4):302-306.

(93) Lemmers PMA, van Bel F. Left-to-right differences of regional cerebral oxygen saturation and oxygen extraction in preterm infants during the first days of life. Pediatr Res 2009;65(2):226-230.