

Dissertation

**Der Einfluss von hämodynamischen Parametern auf die zerebrale
Oxygenierung bei Frühgeborenen mit und ohne arterieller
Hypotonie während des ersten Lebensstages.**

**Influence of haemodynamic parameters on cerebral tissue
oxygenation in preterm infants with and without arterial
hypotension on the first day of life.**

eingereicht von

Dr.med.univ. Corinna Binder- Heschl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Medizinischen Wissenschaft

(Dr.sci.med.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

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

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Berndt Urlesberger

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Christa Einspieler

2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und abgefasst, und jene Personen und Institutionen, die am Zustandekommen der Forschungsdaten beteiligt waren, namentlich genannt habe. Andere als die angegebenen Quellen habe ich nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht. Die Dissertation und daraus entstandene Publikationen wurden gemäß den Regeln der „Good Scientific Practice“ durchgeführt.

Melbourne, am 30.09.2014

Hinweis:

Um die Lesbarkeit des vorliegenden Textes zu erleichtern, wird im Folgenden das generische Maskulinum gebraucht, das gleichermaßen männliche und weibliche Personen umfasst. Die Entscheidung für diese Schreibweise beruht allein auf praktischen und nicht auf inhaltsbezogenen Erwägungen.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Allen voran danke ich meinen Dissertationsbetreuern, Assoz.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Gerhard Pichler, Univ.-Prof. Dr.med.univ. Berndt Urlsberger und Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Christa Einspieler, für die kompetente Betreuung bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt dabei meinem Hauptbetreuer Assoz.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Gerhard Pichler, der sich während der letzten Jahre viele Stunden Zeit genommen hat um mir das wissenschaftliche Arbeiten näherzubringen und stets bemüht war das Beste aus dieser Studie herauszuholen.

Ein weiterer besonderer Dank geht an Univ.-Prof.Dr.med.univ. Berndt Urlsberger, der sowohl als Dissertationsbetreuer aber auch als klinischer Abteilungsleiter der Neonatologie Graz immer bemüht war ein offenes Ohr für meine Anliegen zu haben.

Generell möchte ich dem gesamten Team, sowohl den Ärzten aber vor allem auch dem diplomierten Pflegepersonal der Neonatologie Graz, für ihre tolle Unterstützung danken. Hier richtet sich mein Dank noch speziell an DKKS Evelyn Ziehenberger, ohne sie wären viele unserer Studien nicht durchführbar.

Ebenfalls geht ein großes Dankeschön an Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Köstenberger, der mir die Echokardiografie in der Neonatologie näher gebracht hat und mir bei Problemen stets tatkräftig zur Seite stand.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei den Eltern unserer kleinen Patienten, die durch ihr Vertrauen in uns und unsere Studien einen wesentlichen Beitrag zur Weiterentwicklung der Forschung im Bereich der Neonatologie liefern.

Zu guter Letzt bedanke ich mich noch bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets in meinen Vorhaben unterstützen, immer für mich da sind und ohne die ich nicht da wäre wo ich heute bin.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	11
Zusammenfassung.....	12
Abstract.....	15
1 Einleitung.....	18
1.1 Das Neugeborene und die Gehirnentwicklung	19
1.2 Der Kreislauf vor und nach der Geburt.....	20
1.2.1 Der fetale Kreislauf.....	20
1.2.2 Kreislaufumstellung von intra zu extrauterinem Leben	23
1.3 Die zerebrale Gewebsoxygenierung	24
1.4 Überwachung der Vitalfunktionen von Neugeborenen	28
1.4.1 Nahinfrarotspektroskopie.....	28
1.4.1.1 Messprinzip der Nahinfrarotspektroskopie	30
1.4.1.2 Das Beer-Lambert-Gesetz	32
1.4.1.3 Berechnung von hämodynamischen Parametern	34
1.4.1.4 NIRS- Geräte	34
1.4.1.4.1 „Time resolved“ Nahinfrarotspektroskopie	35
1.4.1.4.2 „Phase resolved“ Nahinfrarotspektroskopie	35
1.4.1.4.3 „Continuous wave“ Nahinfrarotspektroskopie	35
1.4.1.4.4 „Continuous wave spatially resolved“ Nahinfrarotspektroskopie	35
1.4.2 Das Pulsoxymeter	36
1.4.3 Der Blutdruck.....	36
1.4.3.1 Therapie einer Hypotonie.....	38

1.4.4	Die Herzfrequenz	39
1.5	Parameter zur Beurteilung der Hämodynamik	40
1.5.1	NT-proBNP	40
1.5.2	Echokardiografie auf der neonatologischen Intensivstation	40
2	Methoden.....	42
2.1	Patientenkollektiv	42
2.1.1	Einschlusskriterien	42
2.1.2	Ausschlusskriterien	42
2.1.3	Studienabbruch	43
2.2	Zielsetzung.....	43
2.2.1	Zielgrößen	43
2.2.1.1	Hauptzielgröße.....	43
2.2.1.2	Nebenzielgröße.....	43
2.3	Hypothesen	44
2.3.1	Haupthypothese	44
2.3.2	Nebenhypothese 1	44
2.3.3	Nebenhypothese 2	44
2.4	Gruppierung	44
2.5	Studienaufbau	45
2.5.1	Kontinuierliche Messparameter.....	45
2.5.1.1	Nahinfrarotspektroskopie	45
2.5.1.2	Pulsoxymetrie	48
2.5.1.3	Elektrokardiogramm.....	48
2.5.1.4	Blutdruckmessung	49
2.5.2	Punktuelle Messparameter.....	49
2.5.2.1	Echokardiografie	49
2.5.2.2	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide.....	50

2.5.3	Anamnestische und demographische Daten	51
2.5.4	Berechnete Parameter	51
2.5.4.1	Berechnung der zerebralen fractional tissue oxygen extraction ..	51
2.5.5	Zeitliche Abfolge der einzelnen Studienpunkte.....	51
2.6	Auswertung und Datenanalyse	53
2.6.1	Überprüfung der Haupthypothese	54
2.6.1.1	Auswertung hypotoner Phasen	54
2.6.2	Überprüfung der Nebenhypothesen	56
2.6.2.1	Auswertung der 24-Stunden Werte	56
2.6.2.2	Auswertung der punktuellen Parameter (Echokardiografie und NT-proBNP)	56
3	Ergebnisse.....	57
3.1	Demografische Daten.....	58
3.1.1	Beschreibung der hypotonen Phasen	60
3.1.2	Ergebnisse der kraniellen Ultraschälle	60
3.2	Ergebnisse bezüglich der Haupthypothese	60
3.2.1	Zerebrale Oxygenierung und arterielle Hypotonie bei Frühgeborenen am ersten Lebenstag	60
3.2.2	Verlauf des Blutdrucks	62
3.2.2.1	Verlauf des mittleren Blutdrucks	62
3.2.2.2	Verlauf des systolischen Blutdrucks.....	63
3.2.2.3	Verlauf des diastolischen Blutdrucks	64
3.2.3	Verlauf der zerebralen Gewebsoxygenierung	65
3.3	Ergebnisse der Nebenhypothesen	66
3.3.1	Verlauf der Herzfrequenz	66
3.3.2	Verlauf der peripher-arteriellen Sauerstoffsättigung	67
3.3.3	Verlauf der zerebralen „fractional tissue oxygen extraction“	68
3.3.4	N-terminal pro brain natriuretic Peptid.....	69

3.3.5	Echokardiografische Daten	71
3.3.5.1	Echokardiografie 1	71
3.3.5.2	Echokardiografie 2	72
3.3.5.3	Korrelationen zwischen den echokardiografischen Parametern und der zerebralen Gewebsoxygenierung zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie	72
3.3.5.3.1	Zerebrale Gewebsoxygenierung und Duktusdurchmesser	72
3.3.5.3.2	Zerebrale Gewebsoxygenierung und tricuspid annular plane systolic excursion	73
3.3.5.3.3	Zerebrale Gewebsoxygenierung und left ventricular ejection fraction.....	74
3.3.5.4	Korrelationen zwischen den echokardiografischen Parametern und der zerebralen Gewebsoxygenierung zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie	75
3.3.5.4.1	Zerebrale Gewebsoxygenierung und Duktusdurchmesser	75
3.3.5.4.2	Zerebrale Gewebsoxygenierung und tricuspid annular systolic excursion	76
3.3.5.4.3	Zerebrale Gewebsoxygenierung und left ventrikular ejection fraction.....	77
4	Diskussion	79
4.1	Limitationen.....	85
4.2	Zusammenfassung.....	87
	Literaturverzeichnis	89

Abkürzungsverzeichnis

brain natriuretic Peptid	BNP
bzw.	beziehungsweise
desoxygeniertes Hämoglobin	Hb
diastolischer Blutdruck	RRdia
differential pathlength factor	DPF
Duktus arteriosus	DA
Elektrokardiogramm	EKG
fractional tissue oxygen extraction	FTOE
Herzfrequenz	HF
linksventrikuläre Funktion	LVEF
mittlerer arterieller Blutdruck	RRmean
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Nahinfrarotspektroskopie	NIRS
Nanometer	nm
N-terminal pro brain natriuretic Peptid	NT-proBNP
oxygeniertes Hämoglobin	HbO ₂
peripher-arterielle Sauerstoffsättigung	SpO ₂
persistierenden Ductus arteriosus	PDA
regionale Sauerstoffsättigung	rSO ₂
Schwangerschaftswoche	SSW
systolischer Blutdruck	RRsys
tricuspid annular plane systolic excursion	TAPSE
zerebrale Gewebsoxygenierung	zrSO ₂
zerebrale „fractional tissue oxygen extraction“	zFTOE
zerebraler Blutfluss	CBF
zerebrales Blutvolumen	CBV

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der fetale Kreislauf und seine Kurzschlussverbindungen.....	21
Abbildung 2: Die physiologischen Zusammenhänge zur Aufrechterhaltung der zrSO ₂	26
Abbildung 3: Autoregulation der Gehirndurchblutung.....	27
Abbildung 4: NIRS Absorptionsmaxima für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin bzw. Myoglobin (HbO ₂ / MbO ₂) und Cytochrom aa ₃ (CtOx)	31
Abbildung 5: Wegstrecke der Photonen durch das Gewebe am Beispiel eines Gehirns	33
Abbildung 6: Invos 5100™ Cerebral/Somatic Oximeter Monitor (Covidien, Dublin, Irland).....	46
Abbildung 7: Neonatal OxyAlert™ NIRSensor zur Messung der zrSO ₂ bei Neugeborenen.	47
Abbildung 8: Vergleich der zrSO ₂ von Frühgeborenen während einer hypotonen Phase zu zwei Stunden vor bzw. danach.....	55
Abbildung 9: Vergleich der zrSO ₂ von Frühgeborenen während einer hypotonen Phase, mit mindestens zwei aufeinanderfolgenden niedrigen Blutdruckwerten, zu zwei Stunden davor bzw. danach.	55
Abbildung 10: Flussdiagramm der inkludierten Neugeborenen.....	58
Abbildung 11: Die zrSO ₂ bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der hypotonen, pre- hypotonen und post-hypotonen Phase.....	61
Abbildung 12: Die zrSO ₂ der einzelnen Phasen bei jenen Frühgeborenen mit mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden der Hypotonie.....	62
Abbildung 13: Verlauf des mittleren Blutdrucks in allen Gruppen.....	63
Abbildung 14: Verlauf des systolischen Blutdrucks in allen Gruppen.....	64
Abbildung 15: Verlauf des diastolischen Blutdrucks in allen Gruppen.....	65
Abbildung 16: Verlauf der zrSO ₂ in allen Gruppen.	66
Abbildung 17: Verlauf der Herzfrequenz in allen Gruppen.	67
Abbildung 18: Verlauf der SpO ₂ in allen Gruppen.	68
Abbildung 19: Verlauf der zFTOE in allen Gruppen.	68
Abbildung 20: Die NT-proBNP Werte aller Gruppen.	70

Abbildung 21: Korrelation zwischen NT-proBNP und der zrSO ₂ zum Zeitpunkt der Blutabnahme in der Gesamtgruppe.	71
Abbildung 22: Korrelation zwischen der zrSO ₂ und dem Duktusdurchmesser zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie.	73
Abbildung 23: Korrelation zwischen der zrSO ₂ und der TAPSE zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie.	74
Abbildung 24: Korrelation zwischen der zrSO ₂ und der LVEF zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie.	75
Abbildung 25: Korrelation zwischen der zrSO ₂ und dem Duktusdurchmesser zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie.	76
Abbildung 26: Korrelation zwischen der zrSO ₂ und der TAPSE zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie.	77
Abbildung 27: Korrelation zwischen der zrSO ₂ und der LVEF zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie.	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitlicher Ablauf der Studie.....	52
Tabelle 2: Anzahl der Kinder in den unterschiedlichen Gruppen.....	57
Tabelle 3: Klinische und demografische Parameter der inkludierten Kinder	59
Tabelle 4: NT-proBNP und zrSO ₂ aller Gruppen zum Zeitpunkt der Blutabnahmen	69

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Blutdrucktherapie in der Neonatologie ist ein kontrovers diskutiertes Thema, wobei es keinen Konsens gibt bei welchen Blutdruckwerten eine Therapie eingeleitet werden sollte. Besonders bei Frühgeborenen (FG) gibt es, unabhängig von der Definition des normalen Blutdruckes, bei grenzwertig erniedrigten Blutdruckwerten kein einheitliches Vorgehen. Bekannt ist, dass starke Blutdruckschwankungen, welche zu einer Hypo- aber auch Hyperperfusion des Gehirngewebes führen, schädlich sein können und daher vermieden werden sollten. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ermöglicht ein kontinuierliches Monitoring der zerebralen Gewebsoxygenierung ($zrSO_2$), welches Rückschlüsse auf die zerebrale Autoregulation und Perfusion im Rahmen hypotoner Phasen ermöglichen könnte.

Zielsetzung:

Ziel dieser Studie war es daher, Neugeborene kontinuierlich über 24 Stunden hinsichtlich der $zrSO_2$ und der Vitalparameter zu überwachen und den Einfluss einer arteriellen Hypotonie (HT) auf die $zrSO_2$ zu untersuchen.

Methoden:

Neugeborene wurden innerhalb der ersten 30 Lebensstunden, für 24 Stunden, monitoriert, wobei folgende Parameter kontinuierlich erhoben wurden: $zrSO_2$, peripher-arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2), Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (RRsys, RRdia, RRmean). Anschließend wurde für jedes Neugeborene die zerebrale fractional tissue oxygen extraction ($zFTOE$) berechnet. Zu Beginn und am Ende des 24-Stunden Monitorings wurde eine Echokardiografie zur Beurteilung der Herzfunktion (Messung der tricuspid annular plane systolic excursion, left ventricular ejection fraction) und Evaluierung eines offenen Duktus arteriosus (DA) durchgeführt. Am Ende des Monitorings wurde Blut zur Bestimmung des NT-proBNP abgenommen, welches als Marker der Herzfunktion dient.

Die Kinder wurden in FG und Reifgeborene (RG) bzw. anhand ihrer Blutdruckwerte in Gruppen mit und ohne HT unterteilt. Für FG wurde ein mittlerer Blutdruck unter dem Gestationsalter in Schwangerschaftswochen und für RG

unter 36mmHg als hypoton definiert. Die Veränderung der zrSO₂ während hypotoner Phasen und die Unterschiede in den kontinuierlichen Parametern (zrSO₂, SpO₂, RRsys, RRdia, RRmean, HF, zFTOE) zwischen den Gruppen wurden mittels ANOVA und anschließend Bonferroni Post-Hoc Test verglichen. Um mögliche Zusammenhänge zwischen dem Blutmarker NT-proBNP bzw. den echokardiografisch erhobenen Parametern und der zrSO₂ zu untersuchen wurden Korrelationen nach Spearman durchgeführt.

Ergebnisse:

Auf Grund einer zu geringen Fallzahl an RG mit HT wurden zur statistischen Auswertung nur 3 Gruppen herangezogen: FG mit HT, FG ohne HT und RG ohne HT. Insgesamt konnten somit 56 Kinder in die Datenanalyse inkludiert werden, wovon 17 FG mit HT (33.4±1.9SSW, 2016.5±548.5g), 29 FG ohne HT (33.3±1.3SSW, 1924.7±451.9g) und 10 RG ohne HT (39.5±0.9SSW, 3539.0±471.4g) waren.

In der Gruppe FG mit HT wurden pro Kind durchschnittlich 1.6±1.2 Stunden einer HT mit durchschnittlich 2.2±0.9mmHg unter dem Normwert (Gestationsalter in SSW) aufgezeichnet. Dabei betrug die mittlere zrSO₂ 75±11%, zwei Stunden davor (pre-hypotone Phase) 76±10% und zwei Stunden danach (post-hypotone Phase) 77±10%. Zwischen den einzelnen Phasen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der zrSO₂. Auch bei anhaltender Hypotonie, von mehr als einer Stunde, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Phasen beobachtet werden.

Hinsichtlich der mittleren 24-Stunden zrSO₂ gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den FG mit HT und den FG ohne HT (77.0±2.2% vs. 76.2±1.9%). RG ohne HT hatten, gegenüber den anderen beiden FG-Gruppen, eine signifikant niedrigere mittlere 24-Stunden zrSO₂ (69.2±2.6%).

In der mittleren 24-Stunden SpO₂ konnte zwischen den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die mittlere 24-Stunden HF war in der Gruppe FG mit HT signifikant niedriger als in der Gruppe FG ohne HT (141.1±5.4bpm vs. 145.7±7.0bpm) ein weiterer signifikanter Unterschied konnte zwischen FG ohne HT und RG ohne HT dargestellt werden (145.7±7.0bpm vs. 139.2±4.0bpm).

Hinsichtlich der mittleren 24-Stunden zFTOE gab es zwischen den FG mit HT und den FG ohne HT ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, hier konnte nur ein Unterschied zwischen FG mit HT bzw. FG ohne HT und RG ohne HT beobachtet werden (0.2 ± 0.02 bzw. 0.2 ± 0.31 vs. 0.27 ± 0.02).

Das mediane NT-proBNP in der Gesamtgruppe betrug 3868pg/mL (1087-16450pg/mL), zwischen den einzelnen Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied. Es konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen dem NT-proBNP und der zrSO₂ festgestellt werden ($p=0.003$, $r= -0.453$).

Zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie waren alle, bis auf ein, DA offen und zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie war der DA bei 21 Neugeborenen offen und bei 35 geschlossen. Zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen der zrSO₂ und dem Duktusdurchmesser ($p= 0.018$; $r= -0.36$) festgestellt werden. Alle echokardiografischen Parameter lagen im Normbereich.

Schlussfolgerung:

In der vorliegenden Studie wurden hauptsächlich milde, kurzzeitige hypotone Phasen beobachtet, in welchen es, entgegen unserer Hypothese, zu keiner Veränderung der zrSO₂ kam. Weiters konnte auch kein Unterschied zwischen FG mit und ohne Hypotonie hinsichtlich der mittleren 24-Stunden zrSO₂, SpO₂ und zFTOE beobachtet werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die zerebrale Autoregulation bei Frühgeborenen mit milder, kurzzeitiger Hypotonie intakt ist und das Neugeborene so vor zerebralen Gewebsschädigungen schützt.

Eine Berücksichtigung der zrSO₂ im Management der Blutdrucktherapie wäre möglicherweise von großem Benefit, vor allem bei grenzwertig niedrigen Blutdruckwerten und könnte die Entscheidung, ab wann eine Therapie eingeleitet werden sollte, erleichtern.

Weiters konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Blutmarker NT-proBNP und der zrSO₂ beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass die zrSO₂ bei echokardiografischen Parameter im Normalbereich von der Herzfunktion beeinflusst wurde.

Abstract

Background:

In neonates blood pressure therapy is discussed controversial, however there is no common consensus about the definition itself and when to initiate treatment, especially in preterm infants with mild hypotension. It is known, that rapid alterations in blood pressure can be harmful due to hypo- or hyperperfusion, therefore they should be minimized. Nearinfrared-spectroscopy (NIRS) is a method of measuring cerebral tissue oxygenation (crSO₂) continuously and a promising tool for monitoring cerebral autoregulation and perfusion during hypotension indirectly.

Aim of the study:

The aim of this study was to monitor the crSO₂ and vital signs of newborn infants continuously for 24 hours and to analyze the influence of arterial hypotension (HT) on crSO₂.

Methods:

Within the first 30 hours of life of newborn infants crSO₂, peripheral arterial oxygenation (SpO₂), heart rate (HR) and blood pressure (systolic, diastolic and mean) were monitored continuously for 24 hours. Furthermore cerebral fractional tissue oxygen extraction (cFTOE) was calculated for each infant. An echocardiographic examination (measuring the tricuspid annular plane systolic excursion, the left ventricular ejection fraction and, if open, the diameter of the ductus arteriosus (DA)) was conducted in each infant at the beginning and end of the 24-hour measurement. A blood sample to analyze NT-proBNP, a marker of cardiac function, was taken at the end of the 24-hour measurement as well.

For further analyses the infants were grouped into preterm and term infants with and without HT. In preterm infants HT was defined as a mean arterial blood pressure under the gestational age in weeks and in term infants HT was defined as a mean arterial blood pressure below 36mmHg.

Alterations in crSO₂ during HT and differences in continuously measured parameters (crSO₂, SpO₂, RRsys, RRdia, RRmean, HR, cFTOE) within the groups were analysed using statistical ANOVA and Bonferroni Post-Hoc test.

To investigate possible correlations between NT-proBNP or echocardiographic parameters and crSO₂ Spearman correlations were calculated.

Results:

Due to an insufficient number of term infants with HT only three groups (preterm infants with HT, preterm infants without HT and term infants without HT) could be included in the analysis. In total 56 infants were analyzed, 17 preterm infants with HT (33.4±1.9weeks, 2016.5±548.5g), 29 preterm infants without HT (33.3±1.3weeks, 1924.7±451.9g) and 10 term infants without HT (39.5±0.9weeks, 3539.0±471.4g).

In the group of preterm infants with HT a mean of 1.6±1.2 hours of HT per infant was recorded with a mean decrease of 2.2±0.9mmHg. The mean crSO₂ during HT was 75±11%, in the two hours prior to that 76±10% and 77±10% in the two hours after HT. There was no significant difference between these three time periods concerning the crSO₂.

Persistent HT of more than one hour also did not result in significant differences of crSO₂ between these time periods.

There was no significant difference in mean 24-hour crSO₂ between preterm infants with and without HT (77.0±2.2% vs. 76.2±1.9%). Only term infants without HT had a significant lower crSO₂ (69.2±2.6%) compared to the other groups.

Concerning the SpO₂ no differences between the three groups could be detected.

Mean 24-hour HR of preterm infants with HT was significant lower compared to preterm infants without HT (141.1±5.4bpm vs. 145.7±7.0bpm) and mean 24-hour HR of preterm infants without HT differed significantly to that of term infants without HT (145.7±7.0bpm vs. 139.2±4.0bpm).

Moreover there was no significant difference in the 24-hour cFTOE between preterm infants with and without HT. A difference in cFTOE could be observed between preterm infants with and without HT and term infants without HT (0.2±0.02 or 0.2±0.31 vs. 0.27±0.02).

Mean NT-proBNP of all groups was 3868pg/mL (1087-16450pg/mL) and there was no difference between each group. A significant negative correlation between NT-proBNP and crSO₂ could be observed (p=0.003, r= -0.453).

At the time of the first echocardiography in all, except for one, infants DA was open and at the second echocardiography 21 infants had an open DA.

A significant negative correlation between $crSO_2$ and diameter of DA could be observed at the time of the first echocardiography ($p= 0.018$; $r= -0.36$). All parameters evaluated by echocardiography were within normal ranges.

Conclusion

In this study mostly moderate, short-term hypotension could be observed, which, contrary to our hypothesis, did not result in $crSO_2$ alterations. Furthermore we found no significant differences in mean 24-hour $crSO_2$, SpO_2 and cFTOE between preterm infants with and without HT.

These results suggest that the cerebral autoregulation is maintained in case of moderate, short-term hypotension in preterm infants and protects neonates from cerebral injury.

Thus the measurement of $crSO_2$ in blood pressure management could be beneficial, especially in deciding when to initiate a blood pressure therapy in preterm infants with moderate hypotension.

Furthermore a negative correlation between NT-proBNP and $crSO_2$ could be observed. That indicates that $crSO_2$ was influenced by cardiac function, although echocardiographic parameters were within normal range.

1 Einleitung

Das Fachgebiet der Neonatologie und hier vor allem die Phase von der Geburt bis hin zu den ersten Lebenstagen ist ein Bereich der Medizin, welcher in den letzten Jahren ein enormes Interesse geweckt hat. Viele Forschungsgruppen befassen sich mit den physiologischen Veränderungen während der sogenannten Perinatalperiode, welche ab der 29. Schwangerschaftswoche (SSW) beginnt und eine Woche nach der Geburt endet.⁽¹⁾ Während dieser Zeit ist die Morbidität und Mortalität bei Früh- und Neugeborenen am höchsten, jedoch konnte in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang der Mortalität vernommen werden.⁽¹⁾ Weiters hat sich in den letzten Jahrzehnten die potenzielle Überlebensfähigkeit von Frühgeborenen, gerechnet in SSW, deutlich verändert, ein Überleben ist momentan, unter guten Voraussetzungen, ab der 24.SSW möglich.⁽²⁾

Eine problemlose Schwangerschaft dauert im Mittel 40 Wochen, Neugeborene welche vor der vollendeten 37.SSW auf die Welt kommen werden als Frühgeborene bezeichnet und Neugeborene welche nach der vollendeten 42.SSW geboren werden gelten als übertragen. Somit kommt ein reifes Neugeborenes zwischen der vollendeten 37. und 42.SSW zur Welt.⁽³⁾

Die Rate der Frühgeburtlichkeit liegt in etwa bei 7%, wobei es in etwa 1,5% der Fälle zu einer sehr frühzeitigen Geburt vor der 32.SSW kommt.⁽³⁾

Die Überlebensrate frühgeborener Kinder ist dank neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und Fortschritte deutlich angestiegen, so liegt sie bei Frühgeborenen von der 25. bis zur 28.SSW bei über 80% und nach der 28.SSW bei über 90%.⁽³⁾

Vor allem bei Frühgeborenen ist das Gehirn ein äußerst sensibles und vulnerables Organ, welches während der gesamten Anpassungsvorgänge, während und nach der Geburt, immer ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden muss. In der Phase der postnatalen Adaptation kann es zu Kreislaufregulationsstörungen kommen, wodurch sich Blutdruckveränderungen ergeben können. Diese Blutdruckveränderungen sind potenzielle Gefahrenquellen für das Gehirn von Frühgeborenen, da es zu einer Sauerstoffunterversorgung und einer daraus resultierenden Gewebsschädigung kommen kann.

Eine Möglichkeit die Sauerstoffversorgung des Gehirns zu messen bzw. zu überwachen ist die sogenannte Nahinfrarotspektroskopie (NIRS). Mit dieser

Methode ist eine kontinuierliche und nicht-invasive Messung der zerebralen Gewebsoxygenierung (zrSO₂) möglich.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob es während einer arteriellen Hypotonie zu Veränderungen in der zrSO₂ kommt bzw. ob Frühgeborene mit einer arteriellen Hypotonie eine andere zrSO₂ aufweisen als reife Neugeborene oder Frühgeborene mit einem „normalen“ Blutdruck.

1.1 Das Neugeborene und die Gehirnentwicklung

Die Gehirnentwicklung eines Embryos beginnt bereits innerhalb der ersten Schwangerschaftswochen, indem sich das Ektoderm zum sogenannten Neuralrohr formt. Dies ist der Vorläufer unseres Zentralnervensystems, dem Rückenmark und dem Gehirn. Aus dem vorderen Teil des Neuralrohrs entsteht das Prosenzephalon, Mesencephalon und Rhombenzephalon, welche sich in weiterer Folge zum Großhirn, Kleinhirn, Zwischenhirn und Hirnstamm entwickeln. Aus dem hinteren Teil des Neuralrohrs entsteht das Rückenmark.

Die Entwicklung des Gehirns ist jedoch nicht mit der Geburt abgeschlossen, das menschliche Gehirn entwickelt sich noch bis mehrere Jahre nach der Geburt.⁽⁴⁾ Während der ersten drei postnatalen Monate eines reifen Neugeborenen kommt es zu einer besonders hohen neuronalen Aktivität, vor allem in der weißen Substanz und in der Großhirnrinde.

Dies bedeutet, dass vor allem das Gehirn eines Frühgeborenen, welches per se schon unreif ist, noch eine enorme Entwicklung vor sich hat und daher besonders vulnerabel ist.

Das Neugeborene, bzw. vor allem das Frühgeborene ist nach der Geburt etlichen Risiko-Faktoren ausgesetzt, welche Einfluss auf das weitere Leben und somit auf das Kurz- bzw. Langzeitoutcome haben. So treten bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g zu 4% schwere neurologische Schäden auf und in 8% kommt es zu einem leichten neurologischen Defizit.⁽²⁾

Jedoch nicht nur das Gehirn des Neu- bzw. Frühgeborenen hat noch eine große Entwicklung vor sich, auch das Kreislaufsystem hat sich noch nicht vollständig entwickelt. Vor allem die Umstellung vom intrauterinen zum extrauterinen Leben,

ein Prozess welcher als Adaptationsphase bezeichnet wird, stellt für den Körperkreislauf eine besonders große Herausforderung dar.^(5,6)

Um das Gehirn vital zu halten, muss das Blut einerseits ausreichend oxygeniert sein und andererseits muss ein ausreichender Blutfluss zum Gehirn gewährleistet sein. Bei Kreislaufregulationsstörungen, welche häufig zu Blutdruckschwankungen führen können, ist die Gefahr einer Gehirnschädigung durch eine Hyperperfusion oder eine Hypoperfusion besonders hoch.

1.2 Der Kreislauf vor und nach der Geburt

1.2.1 Der fetale Kreislauf

Die zwei wichtigsten Komponenten des menschlichen Körperkreislaufs stellen das Herz und die Lunge dar, wobei das Herz seine Funktion weitaus früher ausübt als die Lunge. Bereits zu Beginn der Schwangerschaft, in etwa ab der 4.SSW sind erste Herzschläge zu beobachten und ab der 8.SSW ist das Herz vollkommen entwickelt.⁽¹⁾

Die Lunge hingegen ist erst weitaus später funktionsfähig, ab der 24.SSW ist ein Gasaustausch über die Alveolen prinzipiell möglich, jedoch beginnen erst zu dieser Zeit spezialisierte Lungenzellen, die sogenannten Typ-II-Pneumozyten, mit der Bildung von Surfactant, einer oberflächenaktiven Substanz, welche die Oberflächenspannung in den Alveolen herabsetzt und somit ein Kollabieren der Alveolen am Ende der Expiration verhindert. Ab der 34.SSW kann man von einer ausreichenden Produktion an Surfactant ausgehen, kommt es davor zu einer Geburt, leiden die Frühgeborenen meist an einem Atemnotsyndrom, welches auf einen Surfactantmangel zurückzuführen ist.⁽⁷⁾

Ab der 11. SSW ist der fetale Körperkreislauf ausgebildet und unterscheidet sich zum extrauterinen Körperkreislauf hauptsächlich durch die Umgehung der, in Utero, funktionslosen Lunge und im Vorhandensein der Plazenta, welche während dieser Zeit die Funktion der Lunge übernimmt.⁽⁸⁾

Weiters verfügt der fetale Kreislauf über 3 Kurzschlussverbindungen, auch „Shunts“ genannt, welche den Körperkreislauf parallel anstatt in Serie schalten. All diese Verbindungen schließen sich physiologischerweise nach der Geburt.

- Ductus venosus: Diese Verbindung liegt zwischen der Vena umbilicalis und der Vena cava inferior und leitet einen Großteil des oxygenierten Blutes von der Plazenta direkt, unter Umgehung der Leber, in die Vena cava inferior.
- Foramen Ovale: Durch diese Verbindung gelangt das Blut direkt vom rechten Vorhof in den linken Vorhof und dient der Umgehung des Lungenkreislaufs.
- Ductus arteriosus (DA): Dieser Shunt liegt zwischen der Arteria pulmonalis und der Aorta und dient ebenfalls der Umgehung des Lungenkreislaufs.

Abbildung 1 zeigt den fetalen Kreislauf und dessen Kurzschlussverbindungen.

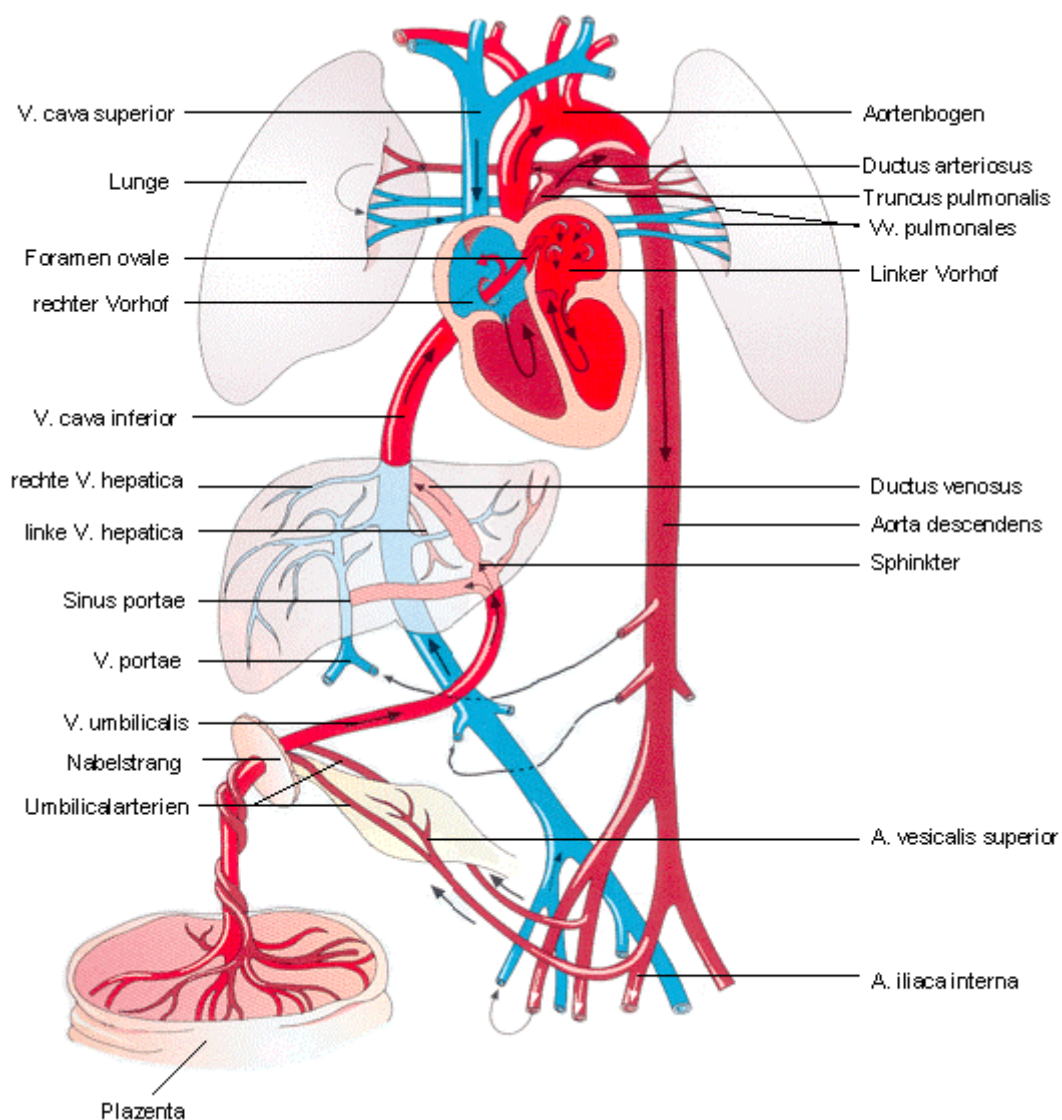


Abbildung 1: Der fetale Kreislauf und seine Kurzschlussverbindungen.(9)

Die Plazenta liefert oxygeniertes Blut über die Nabelvene, unter Umgehung des Leberkreislaufs über den Ductus venosus, in die Vena cava inferior. Ca. 80% des oxygenierten Blutes umgehen den Leberkreislauf, das restliche Blut durchfließt die Leber und gelangt über die Lebervenen ebenfalls in die Vena cava inferior. Das oxygenierte Blut in der Vena cava inferior mischt sich mit dem desoxygenierten Blut aus der unteren Körperhälfte und fließt in den rechten Vorhof, wo es sich mit dem desoxygenierten Blut aus der Vena cava superior nur zum Teil mischt. Über das Foramen ovale gelangt ein Großteil des Blutes, vor allem jener Teil aus der Vena cava inferior, unter Umgehung des rechten Ventrikels und des Lungenkreislaufs, in den linken Vorhof und weiter in die linke Herzkammer. Von dort aus wird das Blut in die Aorta gepumpt und versorgt somit die obere Körperhälfte mit Blut, welches einen verhältnismäßig hohen Sauerstoffanteil besitzt. Das restliche Blut, welches nicht durch das Foramen ovale fließt und hauptsächlich aus der Vena cava superior stammt, gelangt vom rechten Vorhof in die rechte Kammer und wird von dort aus in die Arteria pulmonalis gepumpt. Der Strömungswiderstand im Lungenkreislauf ist, bedingt durch die nicht entfaltete Lunge und die, aufgrund der niedrigen Sauerstoffkonzentration, engen Gefäße sehr hoch, weshalb ein Großteil des Blutes den Weg des geringsten Widerstandes nimmt und über den DA in die Aorta fließt und somit die untere Körperhälfte mit Blut versorgt. Über die beiden Nabelarterien gelangt ein Großteil des Blutes wieder zurück zur Plazenta und kann dort erneut mit Sauerstoff angereichert werden.^(6,8,10,11)

Das oxygenierte Blut, welches die fetalen Organe mit Sauerstoff versorgt, hat eine wesentlich niedrigere Sauerstoffsättigung und einen niedrigeren Sauerstoffpartialdruck gegenüber dem oxygenierten Blut im extrauterinen Kreislauf. Die höchste Sauerstoffsättigung liegt bei ca. 60% und der höchste Sauerstoffpartialdruck liegt bei 35mmHg. Diese Verhältnisse können im oxygenierten Blut, von der Plazenta kommend, in der Umbilicalvene gemessen werden.⁽⁸⁾ Um trotzdem eine ausreichende Oxygenierung zu erzielen, liegt die Hämoglobinkonzentration im fetalen Blut bei ca. 20g/dl und die Sauerstoffaffinität des fetalen Hämoglobins liegt über jener des maternalen Blutes.⁽¹²⁾

Darüber hinaus ist der Sauerstoffverbrauch des Feten, bedingt durch den verminderten Metabolismus, wesentlich niedriger. Außerdem kommt es in Utero

zu einer unterschiedlichen Blutverteilung des oxygenierten Blutes im Körper der Feten, wobei das Gehirn und das Herz mit dem am höchsten oxygenierten Blut versorgt werden.⁽⁶⁾

1.2.2 Kreislaufumstellung von intra zu extrauterinem Leben

Die Phase der Umstellung vom intrauterinen zum extrauterinen Leben wird im Allgemeinen als „Transition-Period“ oder Adaptation bezeichnet und ist durch viele physiologische Umstellungsprozesse, welche sich rasch nach der Geburt einstellen müssen, gekennzeichnet. Intrauterin benötigt der Fetus die Plazenta, um mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt zu werden. Im fetalen Kreislauf ist der placentare Gefäßwiderstand relativ gering, verglichen mit dem restlichen Kreislauf. Der Widerstand im Lungenkreislauf liegt, wie bereits oben erwähnt, deutlich höher, was zu einem rechts-links-Shunt über den DA führt.⁽⁶⁾

Unmittelbar nach der Geburt muss es in der Lunge zu einer Klärung der Lungenflüssigkeit kommen und im weiteren Verlauf müssen sich die Lungenflügel entfalten. Dies gelingt mit dem ersten Atemzug des Neugeborenen, welcher mit enormer Atemarbeit verbunden ist. Faktoren, die den ersten Atemzug triggern, sind Hypoxie, Hyperkapnie, Kälte und Hautstimulation. Damit Luft in die Alveolen einströmen kann, muss ein negativer Druck im Intrapleuralspalt erzeugt werden. Kommt es anschließend zur Expiration verhindert das zuvor produzierte Surfactant ein Kollabieren der Alveolen, womit es bei der nächsten Inspiration deutlich weniger Atemarbeit bedarf.⁽¹³⁾

Mit der eingeatmeten Luft kommt es, bedingt durch den höheren Sauerstoffpartialdruck, zu einer Erweiterung der Lungengefäße, wodurch der pulmonale Widerstand sinkt und die Lunge besser perfundiert wird. Infolgedessen wird der Druck sowohl in der Arteria pulmonalis als auch im rechten Vorhof bzw. Ventrikel geringer. Durch das Abnabeln und dem daraus resultierenden Wegfall der Plazenta kommt es außerdem zum Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes, wodurch der Druck im Bereich des linken Auswurftraktes (Aorta, linker Vorhof und linker Ventrikel) steigt.⁽¹⁴⁾

Durch die veränderten Druckverhältnisse kommt es zur sogenannten Shuntumkehr über dem Foramen ovale. Das Blut fließt nun von links nach rechts,

was zu einem Verschluss des Foramen ovale führt. Septen am Foramen ovale werden zusammengepresst und dichten die Öffnung in Richtung des rechten Vorhofs ab. Während der ersten Lebenstage bis Wochen kommt es so, bei der Mehrheit der Kinder, zu einem vollständigen und permanenten Verschluss des Foramen ovale.⁽¹⁴⁾

Eine weitere Shuntumkehr findet über den DA statt. Solange sich dieser nicht vollkommen verschließt, was durch eine Sauerstoffanreicherung des Blutes und das Absinken der Prostaglandinkonzentration getriggert wird, wodurch sich die Gefäßwand kontrahiert, fließt das oxygenierte Blut von der Aorta über die Pulmonalarterie in den Lungenkreislauf.^(11,15)

Wenige Stunden nach der Geburt kommt es schließlich auch zum Verschluss des Ductus venosus.⁽¹⁴⁾

Von nun an ist der Lungen- und Körperkreislauf des Neugeborenen nicht mehr parallel, sondern in Serie geschaltet.

Die Mehrheit der Neugeborenen bewältigen diese Anpassungsvorgänge ohne jeglicher Probleme, jedoch kann es, bedingt durch Risikofaktoren, wie z.B. die Frühgeburtlichkeit, zu Komplikationen und Anpassungsstörungen während und auch Stunden bis Tage nach der Geburt kommen.⁽¹⁶⁾

Ziel dieser Umstellungsvorgänge nach der Geburt ist es, den Körper und das Gehirn mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen. Ein wichtiges Tool spielt dabei die zerebrale Autoregulation, welche für eine kontinuierliche Gewebsoxygenierung des Gehirns sorgen sollte.

1.3 Die zerebrale Gewebsoxygenierung

Die $zrSO_2$ ist von Parametern wie der Sauerstoffanlieferung, dem Sauerstoffbedarf und dem Sauerstoffverbrauch abhängig, wobei diese Parameter unter physiologisch konstanten Bedingungen zueinander ausgeglichen sind.

Die Sauerstoffanlieferung zum Gehirn hängt einerseits vom arteriellen Sauerstoffgehalt als auch vom zerebralen Blutfluss ab.⁽¹⁷⁾ Kommt es zu einer unzureichenden Sauerstoffanlieferung wird das Gehirngewebe einer Hypoxie

ausgesetzt, was zur Gewebsschädigung führen kann. Eine Hypoxie kann in drei Arten unterteilt werden:⁽¹⁷⁾

- die hypoxische Hypoxie
- die anämische Hypoxie
- die ischämische Hypoxie

Eine hypoxische Hypoxie entsteht durch eine verminderte Sauerstoffanreicherung des Blutes, dies führt zu einer reduzierten Sauerstoffanlieferung, obwohl der zerebrale Blutfluss unverändert bleibt. Kompensiert kann dies mit einem Anstieg des zerebralen Blutflusses werden.

Die anämische Hypoxie entsteht durch eine verminderte Hämoglobinkonzentration bzw. durch eine unzureichende Anzahl an Erythrozyten im Blut. Frühgeborene haben, aufgrund der häufigen Blutabnahmen, welche medizinisch oft notwendig sind und einer noch unreifen Hämatopoese, ein erhöhtes Risiko eine anämische Hypoxie zu bekommen.⁽¹⁸⁾

Die ischämische Hypoxie entsteht durch einen verminderten zerebralen Blutfluss. Der zerebrale Blutfluss ist einerseits von der kardialen Auswurfleistung und andererseits vom zerebralen Gefäßwiderstand abhängig. Durch die zerebrale Autoregulation kann der zerebrale Blutfluss über weite Strecken konstant gehalten werden. Durch eine Vasokonstriktion bzw. eine Vasodilatation lässt sich der zerebrale Blutfluss steuern.

Abbildung 2 zeigt die physiologischen Zusammenhänge der $zrSO_2$.



Abbildung 2: Die physiologischen Zusammenhänge zur Aufrechterhaltung der zrSO₂.

Ist die zerebrale Autoregulation beeinträchtigt, können Blutdruckschwankungen eine Änderung des zerebralen Blutflusses bewirken. So kann es während einer Hypotonie zu einer zerebralen Unterperfusion bzw. während einer Hypertonie zu einer zerebralen Überperfusion kommen. Als Folge dieser Perfusionsveränderungen können Gewebsschädigungen im Gehirn auftreten.

Eine bedeutende Rolle in der Steuerung der zerebralen Autoregulation spielt der arterielle CO₂- und O₂-Gehalt.⁽¹⁹⁾

Kommt es zu einer Hypoperfusion des Gehirns, kann einerseits die Sauerstoffextraktion aus dem Blut in das Gewebe erhöht werden oder andererseits kann es zu einer Steigerung des zerebralen Blutflusses kommen.⁽²⁰⁾

Bei einer Hyperkapnie kommt es durch den hohen CO₂ Gehalt im Blut zur Relaxation der Muskelzellen in den Zerebralarterien, was in einer Vasodilatation und einem dadurch ansteigenden zerebralen Blutfluss resultiert.^(21,22)

Abbildung 3 zeigt die zerebrale Autoregulation der Gehirndurchblutung, wobei es unterhalb des Autoregulationsbereiches durch den Blutdruckanstieg zu einer passiven Erweiterung der Gefäße kommt und somit die Perfusion in den Gefäßen

steigt. Ist die Autoregulation intakt, so nimmt der Gefäßdurchmesser mit steigendem Blutdruck aktiv ab, wodurch der Strömungswiderstand ansteigt und die zerebrale Gefäßperfusion konstant gehalten werden kann. Geht die zerebrale Autoregulation bei zu hohen Blutdrücken verloren, nimmt der Gefäßdurchmesser passiv wieder zu, wodurch auch die zerebrale Perfusion steigt.⁽²³⁾

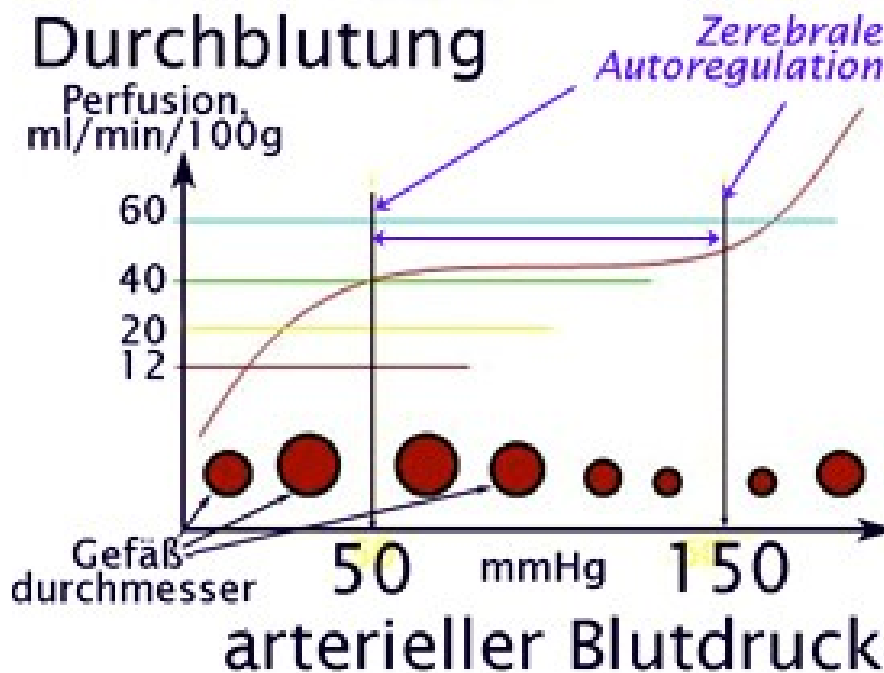


Abbildung 3: Autoregulation der Gehirndurchblutung.⁽²³⁾

Ab welchen Blutdruckwerten die zerebrale Autoregulation verloren geht, ist nicht genau bekannt, laut Studien nimmt man jedoch an, dass der mittlere arterielle Blutdruck (RRmean) nicht unter 28-30mmHg absinken sollte.^(20,24)

Kann trotz eines Anstieges des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Sauerstoffextraktion keine ausreichende $zrSO_2$ erzielt werden, kommt es zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gewebes. Schwankungen der $zrSO_2$ sollten so gut wie möglich verhindert werden, da sie zu zerebraler Gewebsschädigung führen können und somit zu zerebralen Pathologien beitragen können.⁽²⁵⁻²⁸⁾ Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie beispielsweise entsteht durch Hypoxie des Gehirngewebes und geht oft mit einer periventrikulären Leukomalazie einher. Periventrikuläre Echodensitäten, welche länger als 7 Tage nach der Geburt noch im Ultraschall zu sehen sind, werden als periventrikuläre

Leukomalazie Grad I bezeichnet. Kommt es im weiteren Verlauf zu einer Zystenbildung in diesem Bereich, wie bei einer periventrikulären Leukomalazie Grad II-IV, liegt der Krankheitswert deutlich höher, das Resultat können Zerebralpareesen, Plegien, Sprachstörungen oder Entwicklungsstörungen sein.^(4,29) Laut Studien besteht für kranke Frühgeborene gegenüber Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko für eine beeinträchtigte zerebrale Autoregulation. Dies könnte im Fall einer Hypotonie zu einer verminderten zerebralen Gewebserfusion und daraus resultierenden zerebralen Ischämien bzw. Blutungen führen.^(30,31)

1.4 Überwachung der Vitalfunktionen von Neugeborenen

Auf den Intensivstationen der westlichen Länder ist ein umfassendes Monitoring zur Beurteilung der Vitalfunktionen von Neugeborenen vorhanden. So können die arterielle Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Körpertemperatur und die Atmung kontinuierlich überwacht werden.⁽³²⁻³⁴⁾ Einige dieser Parameter, wie z.B. die Herzfrequenz, der Blutdruck oder die arterielle Sauerstoffsättigung, lassen Rückschlüsse, bzw. Vermutungen über die zerebrale Perfusion und der damit verbundenen zerebralen Oxygenierung anstellen.⁽³³⁻³⁵⁾ Jedoch liefert keines dieser Routineverfahren eine wirklich adäquate und kontinuierliche Überwachung der $zrSO_2$. Hier ist ein nicht-invasives Monitoringverfahren, welches einfach durchzuführen ist und am Bett des Patienten anzuwenden ist, notwendig. Ein solches Tool stellt die NIRS dar.

1.4.1 Nahinfrarotspektroskopie

Im Jahr 1977 wurde die NIRS erstmal als Monitoringverfahren zur nicht-invasiven Messung der Oxygenierung in verschiedenen Gewebsregionen, wie z.B. Gehirn, Niere, Intestinaltrakt, und Muskel von Frans F. Jöbsis eingeführt.⁽³⁶⁾ Im Bereich der Neonatologie wurde diese Methode das erste Mal 1985 von Brazy et al. angewandt.⁽³⁷⁾ Im Laufe der Jahre hat es um das Gebiet der NIRS zahlreiche Studien gegeben und in der Forschung ist dieses Monitoringverfahren nicht mehr wegzudenken, einen Einzug in den klinischen Alltag einer neonatologischen

Intensivstation als „bedside“ Routinemonitoring hat es jedoch noch nicht gegeben.⁽³⁸⁾

Mittlerweile stellt die NIRS jedoch eine vielversprechende Technik zur Messung der zerebralen Perfusion von Früh- und Reifgeborenen dar. Mit der Messung der $zrSO_2$ kann der zerebrale Blutfluss indirekt beurteilt werden.⁽³⁹⁻⁴⁷⁾

Auf dem Gebiet der Neonatologie wurden bereits zahlreiche Studien zur Erhebung der $zrSO_2$ mithilfe der NIRS bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen durchgeführt.^(38,48-52)

Unsere Studiengruppe untersuchte bisher die Veränderungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen im Rahmen von periodischer Atmung und im Rahmen von Apnoen.^(46,53-55) In weiteren Studien untersuchten wir den Effekt von Kippmanövern auf die zerebrale Hämodynamik bei reifen Neugeborenen und bei Frühgeborenen mit und ohne periventrikulärer Leukenzephalomalzie.^(56,57)

Eine Beobachtungsstudie während der Adaptationsphase von Reifgeborenen nach Sectioge-burt untersuchte die zerebrale und prä- bzw. postduktale peripher-muskuläre Sauerstoffsättigung.⁽⁵⁸⁾

Eine andere Arbeit beschäftigte sich mit den Unterschieden der $zrSO_2$ bei reifen Neugeborenen nach Sectioge-burten und nach vaginalen Geburten.⁽⁵⁹⁾ Weiters konnten wir in einer Studie Unterschiede in der $zrSO_2$ zwischen Frühgeborenen mit und ohne milder Atemunterstützung während der Adaptationsphase feststellen.⁽⁶⁰⁾

Die meisten Studien auf dem Gebiet der NIRS auf einer neonatologischen Intensivstation beschäftigten sich mit den Veränderungen der $zrSO_2$ zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Adaptationsphase, beginnend von den ersten Minuten postnatal mit und ohne Atemunterstützung^(58,61,62) über den ersten Lebenstag⁽⁴⁵⁾ bis hin zur ersten Lebenswoche.^(42,63-65)

Mittlerweile wurden von unserer Forschungsgruppe Perzentilen der $zrSO_2$ von Neu- und Frühgeborenen für die ersten 15 Lebensminuten erstellt, welche im Rahmen der Adaptationsphase eine Hilfestellung zur Beurteilung der Sauerstoffanlieferung zum Gehirn darstellen sollten um somit Hypoxien und iatrogene Hyperoxien vermeiden zu können.⁽⁶⁶⁾

1.4.1.1 Messprinzip der Nahinfrarotspektroskopie

Die Technik der NIRS basiert auf dem Prinzip, dass biologisches Gewebe für Nahinfrarotlicht relativ durchlässig ist. Das verwendete Licht liegt in einem Wellenlängenbereich von 700-1000 Nanometer (nm).^(36,49) Das Licht wird vom Gewebe reflektiert, absorbiert oder gestreut.

Die Reflexion ist von der Geweboberfläche und vom Einfallswinkel des Lichtes abhängig und kann mit steigender Wellenlänge reduziert werden.

Die Streuung wird durch die Gewebszusammensetzung beeinflusst und die Absorption hängt von den einzelnen Moleküleigenschaften ab.^(36,67,68) Sogenannte Chromophore (Farbträger) zählen zu diesen Molekülen und können Licht von unterschiedlicher Wellenlänge absorbieren. Die für die NIRS wichtigsten Chromophore sind Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom aa₃, wobei oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin bzw. Myoglobin unterschiedliche Absorptionseigenschaften aufweisen, woraus sich für jedes einzelne ein bestimmtes Absorptionsspektrum bei unterschiedlichen Wellenlängen ergibt.^(17,38) Änderungen in der Konzentration dieser Chromophore führen zu Absorptionsänderungen des ausgesendeten Lichtes.⁽⁶⁹⁾

Abbildung 4 zeigt die unterschiedlichen Absorptionsmaxima und deren Wellenlängen für oxygeniertes/ desoxygeniertes Hämoglobin und Myoglobin und für Cytochrom aa₃.

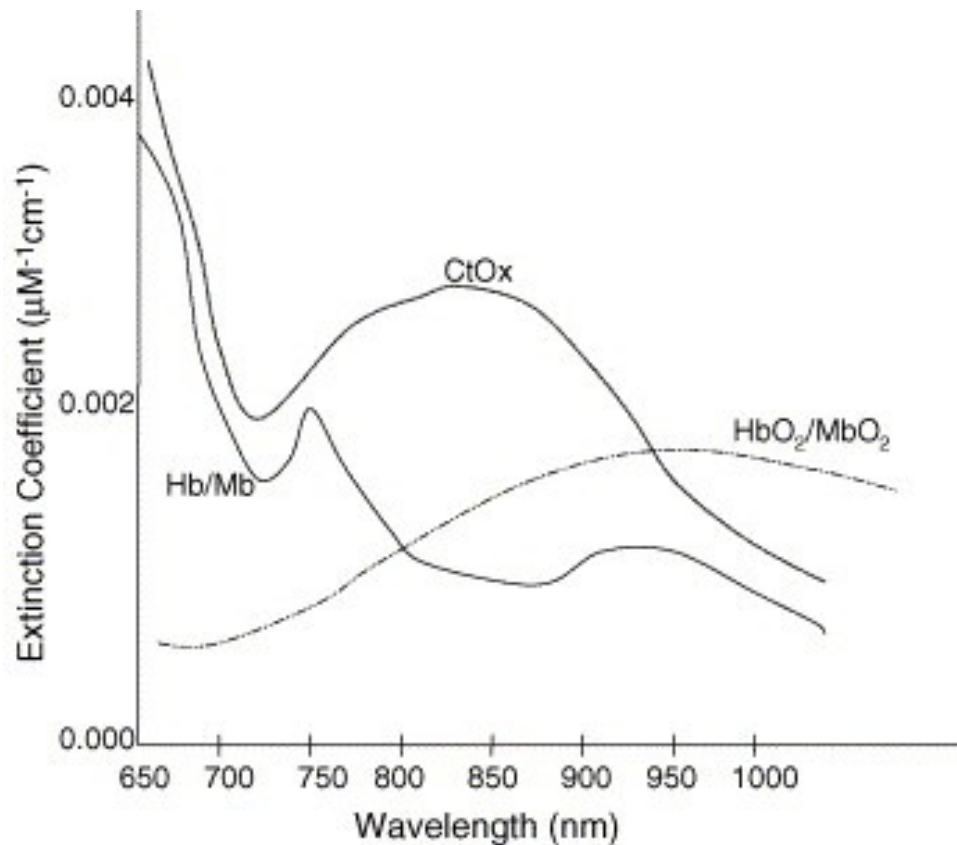


Abbildung 4: NIRS Absorptionsmaxima für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin bzw. Myoglobin (HbO₂/ MbO₂) und Cytochrom aa₃ (CtOx).⁽⁷⁰⁾

Das Absorptionsmaximum von oxygeniertem Hämoglobin liegt bei 920nm und jenes von desoxygeniertem Hämoglobin liegt bei 760nm. Da Hämoglobin und Myoglobin teilweise die gleichen Absorptionsspektren besitzen, und sich ihre Absorptionsmaxima dadurch überschneiden, ist es nicht möglich diese Stoffe zu differenzieren, jedoch ist die Absorption des Nahinfrarotlichts von Myoglobin zu vernachlässigen, da es nur etwa 10% ausmacht.⁽⁷¹⁾

Cytochrom aa₃, ein Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette und somit Teil der zellulären Energiegewinnung, hat sein Absorptionsmaximum bei 830nm, und absorbiert das Nahinfrarotlicht nur zu 2-5%, weshalb es für die NIRS eine untergeordnete Rolle spielt und ebenso vernachlässigt werden kann.^(37,49,71)

Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich damit eine optimale Wellenlänge von 700-1000nm. Wählt man eine kürzere Wellenlänge, beträgt die Eindringtiefe des Lichtes in das Gewebe nur noch 1cm, da die Absorption und Streuung von Hämoglobin zu stark wäre.^(36,72) Würde man eine Wellenlänge über 1000nm benutzen wäre die Absorption des Nahinfrarotlichtes durch Wasser zu hoch.⁽⁷²⁾

Wählt man eine Wellenlänge von 820nm, kann die totale Hämoglobinkonzentration gemessen werden, da es bei dieser Wellenlänge zu einer gleichwertigen Absorption von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin kommt.⁽⁶⁸⁾

Somit kann mittels der NIRS eine Veränderung der Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin und durch deren Summation auch eine Veränderung der Gesamthämoglobinkonzentration im Gewebe ermittelt werden.⁽⁴⁹⁾

1.4.1.2 Das Beer-Lambert-Gesetz

Die NIRS beruht auf dem Beer- Lambert-Gesetz, welches besagt, dass Licht beim Durchdringen eines, mit Chromophoren enthaltenen, Mediums absorbiert wird und es dadurch zu einer Abschwächung der Lichtintensität kommt.⁽⁷³⁾

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

A	Absorption
I_0	Lichtintensität des einfallenden Lichts
I	Lichtintensität des austretenden Lichts
ϵ	Extinktionskoeffizient
c	Konzentration
d	Schichtdicke

Zur Berechnung der Konzentration an Chromophoren ergibt sich, vorausgesetzt A, ϵ und d sind bekannt, folgende Formel:⁽⁷³⁾

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

Diese Formel kann jedoch nur bei einer homogenen Verteilung der Chromophore herangezogen werden.

Das Licht wird in biologischen Geweben absorbiert und gestreut, wobei das Ausmaß der Streuung nicht bekannt ist. Man geht jedoch davon aus, dass die Streuung während einer Messung konstant bleibt und somit vernachlässigbar ist. Somit kann eine Änderung der Lichtabschwächung durch eine Änderung der Absorption berechnet werden.⁽⁷³⁾

Zusätzlich ändert sich, durch die Streuung der Photonen, auch die optische Weglänge (Path-length), welche nun nicht mehr dem Interoptodenabstand entspricht. Die Photonen müssen beim Durchdringen des Gewebes einen deutlich längeren Weg durchqueren, als es durch den Abstand zwischen Sende und Empfängeroptode anzunehmen ist.⁽⁷⁰⁾ Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Photonen durch das Gewebe.

Die Photonen legen eine „bananenförmige“ Wegstrecke zurück, welche als „differential pathlength factor“ bezeichnet wird. Diese Wegstrecke liegt um den Faktor 3-6 über dem Interoptodenabstand.⁽⁴⁸⁾

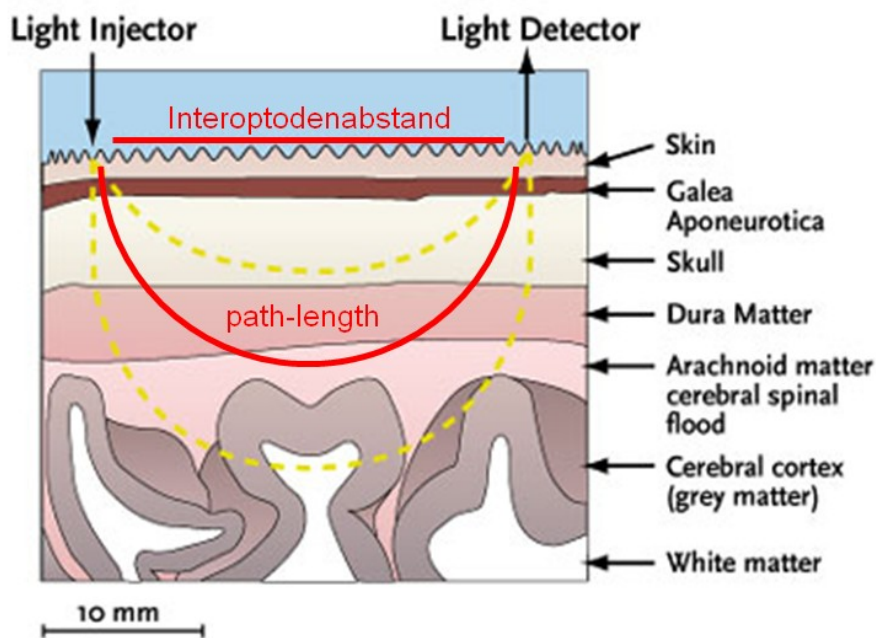


Abbildung 5: Wegstrecke der Photonen durch das Gewebe am Beispiel eines Gehirns.⁽⁷⁴⁾

Aus diesen Gründen musste das Beer-Lambert-Gesetz modifiziert werden:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot d \cdot \text{DPF} + G$$

A	Absorption
ϵ	spezifischer Extinktionskoeffizient
c	Konzentration der Chromophore
d	Interoptodenabstand
DPF	differential pathlength factor
G	Korrekturfaktor für den Verlust von zerstreutem Licht

Bis auf den DPF sind alle Variablen dieser Gleichung bekannt und auch der DPF ist für bestimmte biologische Gewebe bereits bekannt.⁽⁴⁹⁾ Jedoch kann sich der DPF von Gewebe zu Gewebe unterscheiden, weiters ist er auch von der verwendeten Wellenlänge abhängig.⁽⁷³⁾ Dies stellt ein großes Problem bei der Standardisierung der NIRS dar.^(48,49)

1.4.1.3 Berechnung von hämodynamischen Parametern

Mithilfe der gemessenen Veränderungen von oxygeniertem und nicht oxygeniertem Hämoglobin können weitere hämodynamische Parameter wie die regionale Sauerstoffsättigung (rSO_2), das zerebrale Blutvolumen (CBV) und der zerebrale Blutfluss (CBF) berechnet werden.

Die rSO_2 entspricht dem Verhältnis von oxygeniertem Hämoglobin (HbO_2) zum Gesamthämoglobin:

$$rSO_2 = HbO_2 / (HbO_2 + Hb) \quad (49)$$

Das CBV kann folgendermaßen berechnet werden:

$$CBV = HbO_2 - (HbO_2 + Hb) / (2 * SaO_2 * H * R)$$

Wobei SaO_2 der arteriellen Sauerstoffsättigung, H der Hämoglobinkonzentration und R dem Hämatokritverhältnis von zerebralen Gefäßen zu großen Gefäßen entspricht.⁽⁷⁵⁾

Der CBF kann folgendermaßen berechnet werden:

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

Wobei K_1 für eine Konstante des Molekulargewichts von Hämoglobin steht.⁽⁷⁶⁾

1.4.1.4 NIRS- Geräte

Es gibt vier NIRS-Techniken um die rSO_2 zu messen, wodurch es auch unterschiedliche Geräte am Markt gibt, welche mit verschiedenen Techniken arbeiten.

1.4.1.4.1 „Time resolved“ Nahinfrarotspektroskopie

Bei diesem Gerät wird jene Zeit gemessen, die ein picosekunden Lichtimpuls benötigt um ein Gewebe zu durchdringen. Diese Technik ermöglicht es die absolute Chromophorenkonzentration zu messen. Geräte mit dieser Technik werden derzeit kaum als „bedside“ Monitoring angewendet, da sie relativ groß sind und die aufwendige Technik sehr teuer ist.^(49,77)

1.4.1.4.2 „Phase resolved“ Nahinfrarotspektroskopie

Bei diesen Geräten wird die Amplitude und die Phasenverschiebung eines speziell frequenten Lichts gemessen. Dabei kann die absolute Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin gemessen werden, wobei eine Homogenität des gemessenen Gewebes angenommen werden muss.⁽⁷⁸⁾

1.4.1.4.3 „Continuous wave“ Nahinfrarotspektroskopie

Bei dieser Technik sendet ein Laser Licht unterschiedlicher Wellenlänge, welches vom Gewebe absorbiert und gestreut wird, aus. Anschließend kann mit der Hilfe eines Algorithmus die Konzentrationsänderung der Chromophore berechnet werden, diese Berechnung beruht auf der Absorptionsrate einer bestimmten Wellenlänge, wodurch es zu einem Verlust der Lichtintensität kommt.⁽⁴⁹⁾

Die exakte „path-length“ des Lichtes ist bei dieser Methode nicht bekannt, weshalb nur relative Konzentrationsänderungen, welche durch biochemische und hämodynamische Veränderungen im Gewebe entstehen, gemessen werden können.^(38,49)

1.4.1.4.4 „Continuous wave spatially resolved“ Nahinfrarotspektroskopie

Bei dieser Technik kann in unterschiedlichen Tiefen bzw. Gewebsschichten gemessen werden. Dies liegt daran, dass es mindestens zwei Lichtempfänger, welche in einem unterschiedlichen Abstand zum Lichtsender angeordnet sind, gibt. Da die Eindringtiefe der Photonen vom Interoptodenabstand zwischen Sender und des Empfänger abhängig ist, kann mit der Änderung des Interoptodenabstandes auch die Eindringtiefe variiert werden. Diese Methode eignet sich besonders gut, um oberflächliche Gewebsschichten, wie z.B. Haut, subkutanes Fettgewebe oder Knochen von tieferen Geweben zu differenzieren.^(39,72)

1.4.2 Das Pulsoxymeter

Mithilfe der Pulsoxymetrie, welche sich weltweit im medizinischen Routinebetrieb durchgesetzt hat, ist es möglich die partielle Sauerstoffsättigung nicht-invasiv und kontinuierlich zu messen. Ähnlich wie bei der NIRS wird die Absorption von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin gemessen. Ein Pulsoxymeter verwendet rotes Licht einer Wellenlänge von 660nm und nahinfrarotes Licht einer Wellenlänge von 940nm. Somit kann die Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin bei 660nm und die desoxygenierte Hämoglobinkonzentration bei 940nm gemessen werden, woraus sich die totale Hämoglobinkonzentration ermitteln lässt.⁽⁷⁹⁾ Durch die Änderung der Absorption des Lichtes während des pulsatilen und nicht pulsatilen Blutflusses kann die partielle Sauerstoffsättigung im Blut eruiert werden.⁽⁷⁰⁾ Sie ist ein prozentueller Wert und kann folgendermaßen berechnet werden:

$$SpO_2 (\%) = (HbO_2 / tHb) * 100$$

Das Pulsoxymeter besteht aus einer Lichtquelle und einem Fotosensor und kann beim Neugeborenen an der Hand, am Handgelenk und am Fuß angebracht werden, wobei das rechte Handgelenk bzw. die rechte Hand zu bevorzugen ist, da die dort gemessene Sauerstoffsättigung einem präduktalen Wert entspricht. In Studien konnte gezeigt werden, dass es nach der Geburt Unterschiede in der prä- und postduktalen Sauerstoffsättigung gibt, wobei die präduktale Sättigung signifikant höher liegt als die postduktale.⁽⁸⁰⁾ Weiters wurden Perzentilen für die partielle Sauerstoffsättigung von Früh- und Neugeborenen kurz nach der Geburt erstellt.⁽⁸¹⁾

Zum Unterschied zur NIRS misst die Pulsoxymetrie ausschließlich die Sauerstoffsättigung in pulsierenden Gefäßen und nicht im Gewebe, welches sich aus arteriellen, venösen und kapillären Anteilen zusammensetzt (70% venös, 20% kapillär und 10%arteriell).⁽⁷¹⁾

1.4.3 Der Blutdruck

Blutdruckveränderungen und hier vor allem die Hypotonie stellen ein bekanntes Problem im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin dar. Eine Hypotonie

wurde mit einem schlechteren Outcome und Hirnblutungen bzw. zerebralen Gewebsveränderungen in Zusammenhang gebracht.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾

Bis jetzt gibt es in der Literatur keine einheitlichen Standards, wie eine Hypotonie zu definieren ist und so kommt es auf den einzelnen neonatologischen Intensivstationen zu großen Unterschieden in der anti-hypotensiven Therapie.⁽⁸⁵⁾

Vor allem Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 28 SSW werden häufig bezüglich einer Hypotonie therapiert. In einer großen prospektiven multizentrischen Kohortenstudie (ELGAN Studie) konnte gezeigt werden, dass der Anteil an Neugeborenen mit einer anti-hypotensiven Therapie und das Gestationsalter indirekt proportional zueinander sind. Dabei erhielten 73% der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 27 SSW eine Blutdrucktherapie, wobei die einzelnen Behandlungsstrategien von Krankenhaus zu Krankenhaus sehr stark variierten. Die Follow-up-Daten zeigten schlussendlich jedoch keinen Benefit einer frühen und aggressiven anti-hypotensiven Therapie.^(86,87)

Der Blutdruck stellt in der Neonatologie zwar einen Marker für die Perfusion des Systemkreislaufs dar, jedoch konnte gezeigt werden, dass es einen nur schwachen Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und der Herzauswurfleistung gibt.⁽⁸⁸⁾ Aus diesem Grund sollte der Blutdruck nicht als einziger Parameter zur Beurteilung der Perfusion herangezogen werden. Eine Studie von Dempsey et al. verglich Neugeborene mit einem RRmean unter dem Gestationsalter in SSW und ohne Zeichen einer Hypoperfusion mit normotensiven Neugeborenen desselben Gestationsalters und konnte dabei keine Unterschiede im Kurzzeitoutcome feststellen.⁽⁸⁹⁾

Die Blutdruckmessung wird bei intensivpflichtigen Neugeborenen routinemäßig invasiv und kontinuierlich, über eine arterielle Leitung, gemessen, wobei dies den Gold-Standard darstellt. Sollte eine invasive arterielle Messung nicht möglich sein, wird nicht-invasiv, oszillometrisch, gemessen. Die oszillometrische Blutdruckmessung wird mittels einer Blutdruckmanschette, welche am Oberarm oder am Unterschenkel anzubringen ist, durchgeführt.⁽⁹⁰⁾ Die Ratio von der Manschettenbreite zum Extremitätenumfang sollte dabei zwischen 0,44 und 0,55 liegen.⁽⁹¹⁾ Vorausgesetzt, dass eine standardisierte Manschettenbreite verwendet wird, so scheint die Methode der oszillometrischen und der invasiven Blutdruckmessung vergleichbar zu sein.^(92,93)

Für Frühgeborene gelten mittlere arterielle Blutdruckwerte als hypoton, wenn sie unterhalb der 10. Perzentile, der für stabile Frühgeborene gemessenen Werte, liegen.⁽⁸²⁾ Diese werden bei nicht-invasiven Messungen durch eine Mittelung von mindestens 3 wiederholten Messungen erhoben.

Eine zweite Richtlinie besagt, dass in den ersten 48h der RRmean nicht unter dem Gestationsalter in Wochen liegen sollte (z.B.: Frühgeborenes mit 30 Schwangerschaftswochen: RRmean sollte über 30mmHg sein).⁽⁹⁴⁾

Bei Neugeborenen hängt der Blutdruck von mehreren Faktoren ab, wie dem Geburtsgewicht, dem Gestationsalter und dem postnatalen Alter, wobei es hier pro Woche zu einem Blutdruckanstieg von etwa 1-2mmHg innerhalb des ersten Lebensmonats kommt.⁽⁹⁵⁾

Über den arteriellen Blutdruck, in Zusammenhang mit der $zrSO_2$ bei Neugeborenen, gibt es in der Literatur keine einheitlichen Meinungen. Es gibt Studien in welchen gezeigt wurde, dass es eine enge Verbindung zwischen dem RRmean und der $zrSO_2$ bei Frühgeborenen gibt.⁽⁴⁵⁾ Andere Studien zeigten wiederum keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem RRmean und dem Blutfluss in der V. cava superior, der jedoch nicht der $zrSO_2$ gleichzusetzten ist.⁽⁹⁶⁾

1.4.3.1 Therapie einer Hypotonie

Das Ziel einer anti-hypotensiven Blutdrucktherapie ist es die adäquate Perfusion der Körperorgane aufrecht zu halten, um somit vor Gewebsschädigungen durch eine Hypoxie zu schützen. Bevor jedoch eine Therapie eingeleitet wird, sollte an Ursachen, welche eine Hypotonie auslösen können, gedacht werden und diese sollten wenn möglich vor jeglicher anti-hypotensiven Therapie behoben bzw. therapiert werden.

Folgende Ursachen sollten demnach zuvor ausgeschlossen werden:

- Blutverlust/ Hypovolämie
- Pneumothorax bzw. Spannungspneumothorax
- Sepsis
- offener DA
- Herzinsuffizienz
- erhöhter intrathorakaler Druck bei maschineller Beatmung

- Medikamente

Oftmals kann jedoch keine Ursache als Auslöser der Hypotonie erkannt werden und es muss mit einer Blutdrucktherapie begonnen werden. Viele neonatologischen Intensivstationen haben bereits Richtlinien zur Behandlung einer Hypotonie erstellt, welche meist einen Stufenplan, beginnend mit einer Volumentherapie, gefolgt von Inotropika und als Therapie der letzten Wahl Steroide, beinhalten.⁽⁹⁴⁾

1.4.4 Die Herzfrequenz

Die Herzfrequenz gehört zu den wichtigsten Vitalfunktionen des menschlichen Körpers und wird zur Beurteilung des physiologischen Status herangezogen. Vor allem in kritischen Situationen ist die Überwachung der HF unverzichtbar geworden. So gilt das Ansteigen der Herzfrequenz nach der Geburt als Zeichen einer suffizienten Adaptation, wobei man hier von einer normalen HF spricht, wenn sie über 100 Schläge pro Minute liegt. Aber auch zum kontinuierlichen Monitoring auf einer neonatologischen Intensivstation wird sie verbreitet eingesetzt.⁽⁹⁷⁾

Generell gilt, dass die HF mit steigendem Gestationsalter abnimmt, wobei die HF von Frühgeborenen zwischen 120 und 160 Schläge pro Minute liegt und jene von gesunden Reifgeborenen um die 100 Schläge pro Minute liegt.⁽⁹⁸⁾

Die HF kann mittels eines Pulsoxymeters oder eines Elektrokardiogramms (EKG) bestimmt werden. Die kontinuierliche kardiologische Monitorüberwachung auf der neonatologischen Intensivstation beinhaltet jedoch meist ein EKG, welches die elektrische Depolarisation des Myokards aufzeichnet. Dazu werden drei, speziell für Neugeborene angefertigte, EKG Elektroden am Thorax angebracht.

Mit dieser kontinuierlichen Überwachung auf der Intensivstation kann jedoch nur die HF beurteilt werden, da die Qualität der EKG-Kurve am Überwachungsmonitor nicht ausreicht um eine genaue Beurteilung der P Wellen, des Lagetyps oder der QT-Zeit zu gewährleisten.⁽⁹⁹⁾

1.5 Parameter zur Beurteilung der Hämodynamik

1.5.1 NT-proBNP

N-terminal pro brain natriuretic Peptid (NT-proBNP) ist ein kardiovaskuläres Hormon, welches vom menschlichen Körper produziert und bei vermehrtem kardialen Stress, wie z.B. einer Druck bzw. Volumsbelastung des Herzens, welche mit einer Überdehnung der muskulären Herzwand einhergeht, in das Blut sezerniert wird.⁽¹⁰⁰⁾ Hauptsächlich wird das Hormon in den Muskelzellen der Herzkammern produziert.⁽¹⁰⁰⁾

NT-proBNP und brain natriuretic Peptid (BNP) sind Spaltprodukte der biologisch inaktiven Vorstufe, dem proBNP, und haben eine Halbwertszeit von 20 bis 60 Minuten.⁽¹⁰¹⁾

Natriuretische Peptide können die Plazenta nicht passieren, weshalb deren Konzentrationsänderungen im fetalen, bzw. neonatalen Blut auf kardiale Veränderungen des Feten bzw. Neugeborenen zurückzuführen sind.⁽¹⁰²⁾

In Studien, welche bei Erwachsenen durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass NT-proBNP und BNP nützliche diagnostische Biomarker in der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz, dem akuten Koronarsyndrom und dem „acute respiratory distress syndrom“ sind. Weiters wurden sie als Prognoseparameter der Mortalität und Morbidität beschrieben.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾

Studien, die sich mit Neugeborenen befassten, konzentrierten sich hauptsächlich auf einen möglichen Zusammenhang zwischen NT-proBNP bzw. BNP und dem Vorhandensein eines offenen DA. In diesen Studien konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der NT-proBNP/ BNP Konzentration und dem Duktusdurchmesser dargestellt werden.⁽¹⁰⁶⁻¹¹⁰⁾ Ein offener DA hingegen wurde mit einer verminderten zrSO₂ in Zusammenhang gebracht.⁽⁴¹⁾

NT-proBNP ist ein Biomarker, welcher uns, bis zu einem gewissen Grad, die Herzfunktion bestimmen lässt.

1.5.2 Echokardiografie auf der neonatologischen Intensivstation

Die Rolle der Echokardiografie auf der neonatologischen Intensivstation hat sich während der letzten Jahre deutlich verändert. Wurden noch vor einigen Jahren beinahe alle echokardiografischen Untersuchungen von einem Kinderkardiologen

durchgeführt, so finden sich heutzutage immer öfter Neonatologen, welche ausreichende Fähigkeiten besitzen, um eine „funktionelle Echokardiografie“ am Bett des Patienten durchführen zu können.

Bei einer „funktionellen Echokardiografie“ handelt es sich um eine Ultraschalluntersuchung bei der hauptsächlich der hämodynamische Status eines Neugeborenen eingeschätzt wird. Dieser inkludiert die Beurteilung von intra bzw. extrakardialen Shunts, der Herzfunktion, des systemischen und pulmonalen Blutflusses und der Gewebsperfusion.^(111,112)

Parameter zur Beurteilung der Herzleistung sind unter anderem die „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) und die „left ventricular ejection fraction“ (LVEF).

Mit der TAPSE ist es möglich die systolische rechtsventrikuläre Herzfunktion zu bestimmen. Dieser Parameter wird hauptsächlich bei Erwachsenen mit und ohne Herzfehler untersucht.⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾ Jedoch auch in der Pädiatrie und Neonatologie wird die Verwendung dieses Parameters immer häufiger, so konnten Köstenberger et al. im Rahmen einer Studie bereits Referenzwerte für die TAPSE bei Früh und Neugeborenen bestimmen.⁽¹¹⁷⁾

Die LVEF ($EF = [(ED_{Vol} - ES_{Vol}) / ED_{Vol}] \times 100$) ist ein Parameter, welcher unter anderem mit der „biplane Simpson´s Formel“ berechnet werden kann und eine Aussage über die Auswurfleistung des linken Ventrikels liefert.⁽¹¹⁸⁾

Bei der Beurteilung von sogenannten Shunts (Kurzschlussverbindungen) liegt das Hauptaugenmerk auf dem DA. Wie bereits oben beschrieben, stellt dieser eine pränatale Verbindung zwischen der Arteria pulmonalis und der Aorta dar. Im fetalen Blutkreislauf dient dieser Shunt zur Umgehung des Lungenkreislaufes, indem das Blut von rechts nach links umgeleitet wird. Bei einem gesunden Neugeborenen verschließt sich der Duktus kurze Zeit nach der Geburt und zurück bleibt das Ligamentum arteriosum. Bleibt er offen, spricht man von einem persistierenden Duktus arteriosus (PDA).^(119,120)

Die Echokardiografie ist die Methode der Wahl um einen offenen DA festzustellen. Dabei wird der DA mithilfe des Farbdopplers aus einem hohen links-parasternalen Schnitt dargestellt und sein Durchmesser an der engsten Stelle ausgemessen. Die Flussgeschwindigkeit des Blutes durch den DA kann mithilfe des Doppler-Ultraschalls bestimmt werden.^(121,122)

2 Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie, welche im Zeitraum von September 2011 bis Juni 2013, an der neonatologischen Abteilung der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde LKH Graz, durchgeführt wurde. Vor dem Beginn dieser Studie wurde ein Ethikvotum der Medizinischen Universität Graz eingeholt, welches positiv beurteilt wurde (EK-Nummer 23-402 ex 10/11).

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden reife Neugeborene und Frühgeborene, die stationär an der Frühgeborenenstation bzw. neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums LKH Graz zur Überwachung oder Therapie aufgenommen werden mussten und bei welchen, entweder bereits vor Geburt oder innerhalb der ersten 6 Lebensstunden, eine Aufklärung der Eltern durchgeführt werden konnte. Die Neugeborenen wurden erst nach einer positiven Einwilligung der Eltern in die Studie eingeschlossen, es wurde bei keinem der Kinder bereits vor der Einwilligung der Eltern mit der Messung begonnen.

Der Messbeginn musste innerhalb der ersten 6 Lebensstunden möglich sein.

Es wurden Kinder sowohl nach Geburt per Sectionem als auch nach Spontangeburt in die Studie eingeschlossen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Neugeborene mit kongenitalen Malformationen und Neugeborene, bei denen aufgrund zu starker Unruhe eine Messung nicht durchführbar war.

2.1.3 Studienabbruch

Ein Studienabbruch, auf elterlichen Wunsch, war möglich. Allen Eltern wurde zu Beginn der Studie mitgeteilt, dass sie die Studie jederzeit und ohne jegliche Angabe von Gründen beenden können, womit ihre Kinder automatisch aus der Studie ausschieden und ihre Daten nicht weiter analysiert wurden. Weiters wurde ihnen zugesichert, dass ihre Entscheidung keinen Einfluss auf die weitere Betreuung und medizinische Versorgung ihrer Kinder haben würde.

2.2 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, Neugeborene kontinuierlich über 24 Stunden hinsichtlich der zerebralen Oxygenierung und der Vitalparameter zu überwachen und den Einfluss einer arteriellen Hypotonie auf die zerebrale Oxygenierung zu untersuchen.

2.2.1 Zielgrößen

2.2.1.1 Hauptzielgröße

- zerebrale Gewebsoxygenierung; Analyse des Einflusses von arterieller Hypotonie auf die $zrSO_2$ am ersten Lebenstag bei Neugeborenen.

2.2.1.2 Nebenzielgröße

- Herzfrequenz; Verlauf und Analyse von Unterschieden in der HF bei Neugeborenen mit und ohne Hypotonie.
- Peripher-arterielle Sauerstoffsättigung (SpO_2); Verlauf und Analyse von Unterschieden in der SpO_2 bei Neugeborenen mit und ohne Hypotonie.
- Fractional tissue oxygen extraction (FTOE); Verlauf und Analyse von Unterschieden in der FTOE bei Neugeborenen mit und ohne Hypotonie.

- Echokardiografische Parameter (TAPSE, DA, LVEF); Analyse des Zusammenhanges zwischen den echokardiografischen Parametern und der zrSO₂.
- NT-proBNP; Analyse des Zusammenhangs zwischen NT-proBNP und der zrSO₂.

2.3 Hypothesen

2.3.1 Haupthypothese

Frühgeborene mit arteriell hypotonen Phasen am ersten Lebenstag zeigen einen Abfall der zrSO₂ während der hypotonen Phasen und unterscheiden sich hinsichtlich der zrSO₂ während des ersten Lebenstages von reifen Neugeborenen und Frühgeborenen ohne arterieller Hypotonie.

2.3.2 Nebenhypothese 1

Neugeborene mit einer arteriellen Hypotonie am ersten Lebenstag haben eine niedrigere SpO₂ und eine höhere HF, als Frühgeborene bzw. Reifgeborene ohne arterielle Hypotonie.

2.3.3 Nebenhypothese 2

Es gibt Zusammenhänge zwischen den echokardiographisch gemessenen Parametern (TAPSE, Durchmesser des DA und LVEF), dem Laborparameter NT-proBNP und der zrSO₂.

2.4 Gruppierung

Um die Hypothesen zu untersuchen wurden die Neugeborenen in 4 Gruppen unterteilt:

- | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| 1. Frühgeborene mit Hypotonie | → | Untersuchungsgruppe 1 |
| 2. Reifgeborene mit Hypotonie | → | Untersuchungsgruppe 2 |
| 3. Frühgeborene ohne Hypotonie | → | Kontrollgruppe |
| 4. Reifgeborene ohne Hypotonie | → | Referenzgruppe |

Ad 1.) Neugeborene <37SSW mit einem mittleren oszillometrisch gemessenen RRmean (Mittelwert aus 2 Blutdruckmessungen während einer Stunde) unter dem Gestationsalter in SSW am ersten Lebenstag.⁽⁹⁴⁾

Ad 2.) Neugeborene >37SSW mit einem mittleren oszillometrisch gemessenen RRmean (Mittelwert aus 2 Blutdruckmessungen während der Stunde) unter 36mmHg am ersten Lebenstag.

Ad 3.) Neugeborene <37SSW mit einem mittleren oszillometrisch gemessenen RRmean (Mittelwert aus 2 Blutdruckmessungen während einer Stunde) über dem Gestationsalter in SSW am ersten Lebenstag.

Ad 4.) Neugeborene >37SSW mit einem mittleren oszillometrisch gemessenen RRmean (Mittelwert aus 2 Blutdruckmessungen während einer Stunde) über 36mmHg am ersten Lebenstag.

2.5 Studienaufbau

2.5.1 Kontinuierliche Messparameter

Bei dieser Studie wurde die NIRS Messung mit einem kontinuierlichen Routinemonitoring der SpO₂, der HF und des Blutdrucks kombiniert.

- 1) NIRS (Invos 5100™ Cerebral/Somatic Oximeter monitor; Covidien, Dublin, Irland)
- 2) Pulsoxymetrie (IntelliVue MP50, Philips, Amsterdam, Niederlande)
- 3) Elektrokardiogramm (IntelliVue MP50, Philips, Amsterdam, Niederlande)
- 4) Blutdruckmessung (IntelliVue MP50, Philips, Amsterdam, Niederlande)

2.5.1.1 Nahinfrarotspektroskopie

Die NIRS Messungen wurden mit dem Invos 5100™ Cerebral/Somatic Oximeter Monitor (Covidien, Dublin, Irland) durchgeführt (Abbildung 6). Dieser Monitor ermöglicht die kontinuierliche Messung der rSO₂. Unmittelbar nach der Geburt bis spätestens 6 Lebensstunden postnatal wurde ein zerebraler Sensor (Neonatal OxyAlert™ NIRSsensor) rechts frontal mit der Hilfe eines selbsthaftenden

Verbandes angebracht (Abbildung 7). Die NIRS Messung erfolgte kontinuierlich über 24 Stunden und alle Studienpatienten wurden im Inkubator versorgt. Um das Neugeborene von möglichen Hautirritationen zu schützen wurde der Sensor alle 6 bis 8 Stunden neu positioniert und die darunterliegende Haut auf Rötungen bzw. Druckstellen inspiziert.



Abbildung 6: Invos 5100™ Cerebral/Somatic Oximeter Monitor (Covidien, Dublin, Irland) (123)



Abbildung 7: Neonatal OxyAlert™ NIRSensor zur Messung der rSO_2 bei Neugeborenen.

Das verwendete Gerät ist mit der sogenannten „spatially-resolved spectroscopy“ ausgestattet und ermöglicht somit eine genauere Messung der Oxygenierung in tiefer liegenden Gewebsschichten.⁽⁵¹⁾ Die verwendeten Sensoren bestehen aus einer Lichtdiode und zwei Detektoren, welche in unterschiedlichen Abständen zur Diode angebracht sind. Der Abstand von der Diode zum Empfänger beträgt dabei drei bis vier Zentimeter. Bei diesem Gerät werden zwei Wellenlängen im Nahinfrarotbereich erzeugt, 730 und 810nm und die Eindringtiefe des Signals ist mit der Änderung des Interoptodenabstandes variierbar und beträgt bei oben beschriebenem Abstand 1 bis 2cm. Die rSO_2 entspricht einem Prozentwert,

berechnet aus dem oxygenierten Hämoglobin dividiert durch das Gesamthämoglobin $[\text{HbO}_2/(\text{HbO}_2+\text{Hb})]$.

Die Abtastrate für die Messung der zrSO_2 betrug 8 Sekunden und pro Stunde wurden daher jeweils 565 Werte analysiert.

2.5.1.2 Pulsoxymetrie

Bei allen Kindern an der neonatologischen Intensivstation wird die SpO_2 routinemäßig mit einem Pulsoxymeter überwacht. D.h. für unsere Studie musste kein zusätzliches Monitoring der SpO_2 erfolgen. Die routinemäßig aufgezeichneten Daten der Pulsoxymetrie wurden in 5 Minuten Abständen gespeichert, somit erhielt man pro Stunde 12 Werte, die zur weiteren Analyse zur Verfügung standen. Laut Protokoll wurde das Pulsoxymeter präduktal, an der rechten Handfläche bzw. am rechten Handgelenk, angebracht. In Ausnahmefällen (entstandene Druckstellen, ödematöse Extremitäten, Hauteinschnürungen, liegender intravenöser Zugang, liegender arterieller Zugang) musste das Pulsoxymeter an einer anderen Extremität angebracht werden, bzw. musste zwischen den Extremitäten gewechselt werden.

2.5.1.3 Elektrokardiogramm

Zur Überwachung der Herzaktivität wird jedes Kind an der neonatologischen Intensivstation mit Hilfe von EKG-Elektroden mit einem EKG-Monitor verbunden, womit die HF kontinuierlich überwacht werden kann. Hierzu werden drei EKG-Elektroden am Thorax des Neugeborenen angebracht. D.h. auch zur Überwachung der HF wurde für unsere Studie kein zusätzliches Monitoring benötigt. Die routinemäßig aufgezeichneten Daten der HF wurden in 5 Minuten Abständen gespeichert, somit erhielt man pro Stunde 12 Werte, die zur weiteren Analyse zur Verfügung standen.

2.5.1.4 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte bei allen Kindern nicht-invasiv. Dazu wurde eine dem Extremitätendurchmesser entsprechende Blutdruckmanschette an einer Extremität angebracht (linker Oberarm, linker Unterschenkel oder rechter Unterschenkel).⁽⁹¹⁾ Das Messintervall der oszillometrischen Blutdruckmessung betrug 30 Minuten, d.h pro Stunde erhielt man zwei Blutdruckwerte. Während der Studiendauer wurden, falls es nicht medizinisch notwendig war, keine weiteren Blutdruckmessungen am Neugeborenen durchgeführt.

War aus medizinischen Gründen eine invasive kontinuierliche Blutdruckmessung notwendig, wurden diese Blutdruckdaten ebenfalls für unsere Studie herangezogen. In diesem Fall wurden die Blutdruckwerte in 5 Minuten Abständen gespeichert, somit erhielt man pro Stunde 12 Werte, die zur weiteren Analyse zur Verfügung standen.

2.5.2 Punktuelle Messparameter

2.5.2.1 Echokardiografie

Die Echokardiografie wurde mit dem Ultraschallgerät Vivid 7 Pro der Firma GE Medical Systems (Little Chalfont, Vereintes Königreich) (10MHz Schallkopf) am Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes durchgeführt. Um den Untersucher-Bias möglichst gering zu halten, wurde die Echokardiografie immer vom selben Untersucher (Dr. Binder- Heschl), nach Einschulung durch einen Kinderkardiologen (Prof. Martin Köstenberger), durchgeführt. Die Zeitpunkte der Echokardiografien wurden notiert und in einer Tabelle gespeichert.

Die Echokardiografie beinhaltete:

- i.) Die Beurteilung der LVEF ($EF = [(ED_{Vol} - ES_{Vol}) / ED_{Vol}] \times 100$).⁽¹¹⁸⁾
- ii.) Den Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung.
- iii.) Die Feststellung eines vorhandenen offenen DA und seines Flussmusters.

Die echokardiografische Darstellung des DA erfolgte mithilfe des Farbdopplers aus einem hohen links-parasternalen Schnitt. Dabei wurde der Duktusdurchmesser aus 3 Messwerten, welche an der engsten Stelle ausgemessen wurden, gemittelt.

Ein DA wurde als hämodynamisch signifikant gewertet, wenn folgende echokardiografischen Kriterien erfüllt waren:

- 1.) ein Duktusdurchmesser, gemessen an der engsten Stelle, >1.4mm/kgKG
- 2.) ein end-diastolischer Pulmonalarterienfluss >0.2m/s
- 3.) eine Ratio des linken Vorhofes zur Aortenwurzel von ≥ 1.4 .

iv.) die Messung der TAPSE

Zur Ausmessung der TAPSE wurde in einer 2 dimensionalen M-Mode Einstellung ein apikaler 4 Kammerblick eingestellt. Dabei wurde der Cursor auf die freie Seitenwand des Trikuspidalrings platziert und dessen maximale Auslenkung von der Enddiastole zur Endsystole bemessen.⁽¹¹⁷⁾ Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt und zur weiteren Analyse wurde aus diesen drei Werten ein Mittelwert berechnet.

2.5.2.2 N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

Zur Bestimmung des NT-proBNP wurde während der 24-Stunden Messdauer eine Blutmenge von ca. 0,5-1ml benötigt. Um dem Neugeborenen unnötigen Stress zu ersparen und dem Konzept des „Minimal-Handlings“ gerecht zu werden, wurde diese Abnahme im Rahmen einer routinemäßigen Blutabnahme durchgeführt. Dafür benötigte man ein Lithium-Heparin Röhrchen, in welchem das, bei einer venösen oder arteriellen Blutabnahme gewonnene Blut gesammelt wurde. Der genaue Zeitpunkt der Blutabnahme war von der routinemäßigen Versorgung des Neugeborenen durch die Ärzte/ das Pflegepersonal und vom Gesundheitszustand des Neugeborenen abhängig und wurde ebenfalls notiert und in einer Tabelle gespeichert.

Die Auswertung der Blutprobe erfolgte mit dem Gerät Cobas 8000 (Roche Diagnostik, Mannheim, Deutschland).

2.5.3 Anamnestische und demographische Daten

Für alle Patienten wurden folgende anamnestische Daten erhoben:

- Geburtsmodus (Geburt per Sectionem versus Spontangeburt)
- Geschlecht
- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Kopfumfang
- APGAR Werte (Minute 1, 5, 10)
- Ph-Wert der Nabelschnur (venös und arteriell)
- Notwendigkeit einer Atemunterstützung während der Messperiode
- Art der Atemunterstützung während der Messperiode (nasal continuous positive airway pressure (N-CPAP, Intubation oder beide Formen)
- Startzeit der NIRS-Messung
- Katecholaminbedarf während der Messperiode
- Kranieller Ultraschall am Ende der ersten Lebenswoche

2.5.4 Berechnete Parameter

2.5.4.1 Berechnung der zerebralen fractional tissue oxygen extraction

Mit der zFTOE kann beurteilt werden wie viel Sauerstoff aus dem Gewebe extrahiert wurde, zu diesem Zweck müssen die Werte der SpO_2 und der $zrSO_2$ vorliegen. Mithilfe folgender Formel kann anschließend die zFTOE berechnet werden: $[(SpO_2 - zrSO_2) / SpO_2]$.⁽¹²⁴⁾ In unserer Studie wurde stets ein 24-Stunden Mittelwert als auch ein Mittelwert für eine Stunde der zFTOE eines jeden Patienten berechnet. Dafür wurde jeweils der stündliche Mittelwert der $zrSO_2$ und der SpO_2 verwendet. D.h. pro Stunde erhielt man einen zFTOE Wert.

2.5.5 Zeitliche Abfolge der einzelnen Studienpunkte

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die durchgeführten Studienpunkte und zeigt deren zeitlichen Aufbau.

	Präpartal bis zur Geburt	Geburt bis 6h postnatal	Messbeginn bis 12h nach Messbeginn	12h nach Messbeginn bis Messende
Screening	x	x		
Elterneinwilligung	x	x		
anamnestische Daten		x		
Start der Messung (zrSO ₂ , HF, SpO ₂ , RR)		x		
Echokardiografie 1			x	
Echokardiografie 2				X
Blutabnahme			x	x

Tabelle 1: Zeitlicher Ablauf der Studie.

2.6 Auswertung und Datenanalyse

Alle Daten wurden in ihrer Rohform auf einen Computer übertragen und dort in anonymisierter Form gespeichert. Zur Auswertung der Daten wurde eine Datenbank mithilfe des Programms Microsoft Office Excel erstellt.

Für die Daten der kontinuierlichen Messungen (zrSO₂, SpO₂, RR, HF) wurden für jeden Patienten ein Mittelwert für jede Stunde und ein Mittelwert über die gesamte 24-Stunden Messdauer berechnet. Bei den Daten der NIRS Messung wurden alle Null-Werte vor der Berechnung des Mittelwertes gelöscht, da diese fehlerhafte Abnahmen darstellen.

In einer Diplomarbeit, welche im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurde, hat man die Artefaktanfälligkeit der zerebralen und peripheren NIRS-Messung bei Frühgeborenen und Reifgeborenen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die zerebrale Artefaktanfälligkeit bei ca. 8.1% liegt, es jedoch vor bzw. nach der Eliminierung der Artefakte zu keinem signifikanten Unterschied in der mittleren 24-Stunden zrSO₂ kommt. Aufgrund dieser Daten wurde eine weitere Berücksichtigung möglicher Artefakte und daraus resultierender ungültiger Werte nicht vorgenommen.⁽¹²⁵⁾

Die Daten der punktuellen Messungen (echokardiografische Daten, NT-proBNP) wurden in ihrer Rohform in die Excel-Datenbank übertragen.

Die statistische Auswertung der Daten und die Erstellung der Grafiken erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 20. (Armonk, New York, United States of America).

Nominal skalierte Daten wurden mit dem χ^2 -Test verglichen, alle weiteren Daten wurden auf ihre Normalverteilung geprüft, dies erfolgte mittels Shapiro-Wilk Test und Q-Q-Diagrammen. Alle normalverteilten Daten werden als Mittelwert± Standardabweichung und alle nicht normalverteilten Daten werden als Median (Range) angegeben.

Um die Gruppen hinsichtlich ihrer demografischen Daten zu unterscheiden wurde entweder eine ANOVA mit einem Bonferroni Post-Hoc Test für normalverteilte Werte bzw. ein Kruskal-Wallis Test mit anschließendem Man-Whitney U-Test für nicht normalverteilte Werte durchgeführt.

Die Vergleiche der kontinuierlichen und punktuellen Messparameter zwischen den Gruppen erfolgte mittels ANOVA mit einem Bonferroni Post-Hoc Test für normalverteilte Werte bzw. mittels einem Kruskal-Wallis Test mit anschließendem Man-Whitney U-Test für nicht normalverteilte Werte.

Für alle statistischen Verfahren wurde eine statistische Signifikanz bei einem $p < 0.05$ angenommen.

2.6.1 Überprüfung der Haupthypothese

2.6.1.1 Auswertung hypotoner Phasen

Um zu untersuchen, ob es bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt einer hypotonen Phase eine Veränderung der $zrSO_2$ gab, wurden alle hypotonen Phasen als Zeitpunkt Null deklariert und je zwei Stunden davor und danach als pre- bzw. post-hypotone Phase herangezogen (Abbildung 8).

Zusätzlich wurde dieselbe Auswertung nur mit jenen Frühgeborenen wiederholt, bei welchen die hypotone Phase länger als eine Stunde andauerte (Abbildung 9).

Um Unterschiede in der $zrSO_2$ zwischen den einzelnen Phasen (pre-hypoton, hypoton, post-hypoton) darzustellen, wurde für jede Phase ein Mittelwert der $zrSO_2$ berechnet. Danach wurden die Mittelwerte der $zrSO_2$ mittels ANOVA und anschließendem Bonferroni Post-Hoc Test verglichen.

	Pre-hypotone Phase			Hypotone Phase					Post-hypotone Phase			
	-2	-1	MW	1	2	3	4	5	MW	1	2	MW
Patient 1	77	78	77	87					87	86	87	86
Patient 1	86	87	86	87					87	85	84	85
Patient 2	64	63	63	63	61	59	65	74	64	74	74	74
Patient 3	68	66	67	59					59	59		59
Patient 3		59	59	63					63	73		73
Patient 4	89	90	89	88					88	89	90	89
Patient 5	90	88	89	92	93				93	91	84	87
Patient 5	82	85	84	84					84	88	86	87
Patient 6	77	75	76	75	75	74			75	75		75
Patient 6		75	75	77	75	76	82		78	85	84	85
Patient 7	76	75	76	76					76	77	79	78
Patient 7	79	76	78	79					79	78	82	80
Patient 8				67	67	70			68	69	71	70
Patient 8	71	71	71	70					70	68		68
Patient 8		68	68	70					70	71		71
Patient 8		71	71	71	73				72	73	73	73
Patient 8	76	77	77	78					78	78	86	82
Patient 9	88	88	88	89					89	91	86	89
Patient 9	86	93	90	91					91	90		90
Patient 9		90	90	92					92	91	90	91
Patient 10	91	66	79	53	65				59	68	65	67
Patient 11		84	84	81	80	80	80	81	80	81	81	81
Patient 12	64	58	61	59					59	58	65	62
Patient 13	84	85	85	86					86	88	87	88
Patient 13	94	84	89	79					79	78	85	82
Patient 14	66	64	65	64					64	65	65	65
Patient 15	63	66	65	64					64	65	64	65
Patient 16	58	68	63	63					63	63	72	68
Patient 17	80	77	79	74					74	73	75	74
Patient 17	75	74	75	71					71	68	68	68
Mittelwert			76						75			77

Abbildung 8: Vergleich der zrSO₂ von Frühgeborenen während einer hypotonen Phase zu zwei Stunden vor bzw. danach.

	Pre-hypotone Phase			Hypotone Phase					Post-hypotone Phase			
	-2	-1	MW	1	2	3	4	5	MW	1	2	MW
Patient 2	64	63	63	63	61	59	65	74	64	74	74	74
Patient 5	90	88	89	92	93				93	91	84	87
Patient 6	77	75	76	75	75	74			75	75		75
Patient 6		75	75	77	75	76	82		78	85	84	85
Patient 8				67	67	70			68	69	71	70
Patient 8		71	71	71	73				72	73	73	73
Patient 10	91	66	79	53	65				59	68	65	67
Patient 11		84	84	81	80	80	80	81	80	81	81	81
Mittelwert			77						74			76

Abbildung 9: Vergleich der zrSO₂ von Frühgeborenen während einer hypotonen Phase, mit mindestens zwei aufeinanderfolgenden niedrigen Blutdruckwerten, zu zwei Stunden davor bzw. danach.

2.6.2 Überprüfung der Nebenhypothesen

2.6.2.1 Auswertung der 24-Stunden Werte

Um Unterschiede in den 24-Stunden Werten darzustellen, wurde für jeden Patienten und jeden Messparameter (zrSO₂, SpO₂, HF, RRsys, RRdia, RRmean und zFTOE) ein Mittelwert über die gesamte 24-Stunden Messdauer berechnet. Anschließend wurden diese Mittelwerte unter den einzelnen Gruppen mittels einer ANOVA und anschließendem Bonferroni Post-Hoc Test verglichen.

2.6.2.2 Auswertung der punktuellen Parameter (Echokardiografie und NT-proBNP)

Um einen Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP und der zrSO₂ zum Zeitpunkt der Blutabnahme darzustellen wurde eine Korrelation nach Spearman durchgeführt.

Die echokardiografischen Parameter wurden ebenfalls mittels Korrelation nach Spearman zur zrSO₂ zum Zeitpunkt der Echokardiografie korreliert.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von September 2011 bis Juni 2013 konnten insgesamt 61 Kinder in unsere Studie eingeschlossen werden, davon waren 14 reifgeboren und 47 frühgeboren. Von den Frühgeborenen musste ein Kind aufgrund einer zystisch adenomatoiden Malformation (kongenitale Malformation) exkludiert werden.

Hinsichtlich ihrer Blutdruckwerte wurden die Kinder in 4 Gruppen unterteilt (Tabelle 2):

	n
Frühgeborene mit Hypotonie	17
Frühgeborene ohne Hypotonie	29
Reifgeborene mit Hypotonie	4
Reifgeborene ohne Hypotonie	10

Tabelle 2: Anzahl der Kinder in den unterschiedlichen Gruppen.

Die Gruppe der Reifgeborenen mit Hypotonie wurde aufgrund der geringen Fallzahl aus der weiteren Analyse ausgeschlossen und wurden nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

Somit standen 56 Kinder zur weiteren Datenanalyse zur Verfügung.

Abbildung 10 zeigt ein Flussdiagramm der inkludierten Kinder.⁽¹²⁶⁾

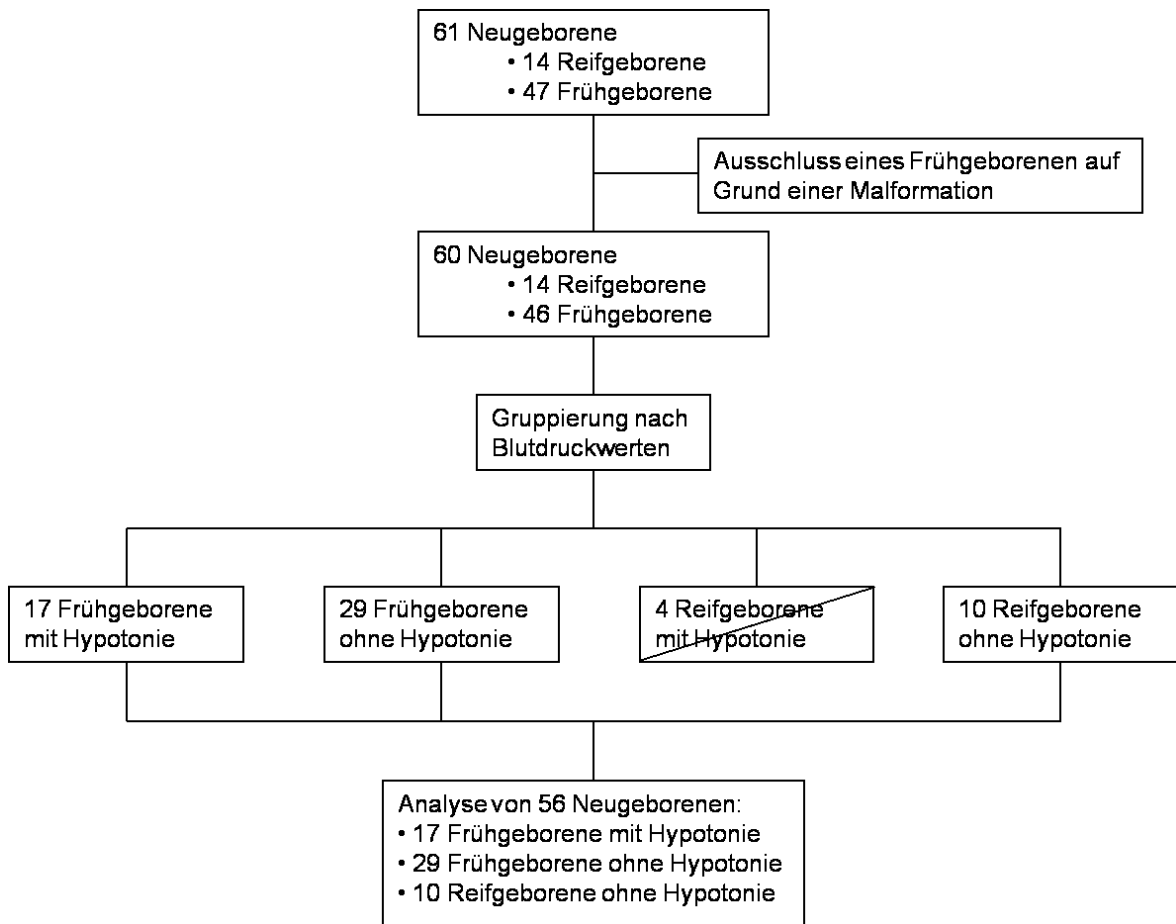


Abbildung 10: Flussdiagramm der inkludierten Neugeborenen.

3.1 Demografische Daten

Die NIRS Messungen begannen 3.3 ± 2.6 Stunden postnatal und dauerten bei allen Kindern 24 Stunden. Eine vorzeitige Beendigung der Messung war bei keinem Neugeborenen notwendig.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die demografischen und klinischen Daten der eingeschlossenen Kinder.

Zwischen der Gruppe FG mit HT und FG ohne HT gab es in keinem Parameter einen signifikanten Unterschied.

	FG mit HT (1)	FG ohne HT (2)	RG ohne HT (3)	Signifikant zw.
N	17	29	10	-
Gestationsalter (SSW)	33.4±1.9	33.3±1.3	39.5±0.9	1-3/ 2-3
Geburtsgewicht (g)	2016.5±548.5	1924.7±451.9	3539.0±471.4	1-3/ 2-3
Kopfumfang (cm)	31.3±2.5	30.7±1.5	35.4±1	1-3/ 2-3
Geschlecht w:m	12:5	13:16	4:6	-
Geburt per Sectionem n (%)	12 (71%)	26 (90%)	8 (80%)	n.s.
Spontangeburt n (%)	5 (29%)	3 (10%)	2 (20%)	n.s.
Nabelarterien pH	7.29±0.05	7.27±0.09	7.22±0.07	1-3/ 2-3
Nabelvenen pH	7.37±0.04	7.32±0.10	7.31±0.07	n.s.
APGAR 1	8±2	7±2	8±1	n.s.
APGAR 5	9±1	9±1	9±1	n.s.
APGAR 10	9±1	9±1	9±1	n.s.
Atemunterstützung n (%)	9 (53%)	12 (41%)	0	1-3/ 2-3
Intubierte NG n (%)	3 (18%)	0	0	n.d.
am NCPAP n (%)	4 (24%)	12 (41%)	0	n.d.
Beide Formen der Atemunterstützung n (%)	2 (12%)	0	0	n.d.

Tabelle 3: Klinische und demografische Parameter der inkludierten Kinder. N.s.= nicht signifikant; n.d.= nicht durchführbar; p= <0.05

3.1.1 Beschreibung der hypotonen Phasen

Insgesamt wurden bei den FG 30 hypotone Phasen aufgezeichnet, wobei der mittlere Blutdruck durchschnittlich für 1.6 ± 1.2 Stunden mit 2.2 ± 0.9 mmHg unter dem Normwert (Gestationsalter in SSW) lag. Bei 6 FG kam es zu 8 Phasen einer anhaltenden Hypotonie von mehr als einer Stunde (dreimal 2 Stunden, zweimal 3 Stunden, einmal 4 Stunden und zweimal 5 Stunden). Im Durchschnitt dauerte die hypotone Phase somit 3.3 ± 1.3 Stunden. Dabei lag der mittlere Blutdruck durchschnittlich 2.6 ± 1.2 mmHg unter dem Normwert (Gestationsalter in SSW).

Bei 6 FG wurde ein mittlerer Blutdruck für durchschnittlich 2.5 ± 1.6 Stunden unter einem mittleren Blutdruck von 30 mmHg aufgezeichnet.

Somit konnten in der vorliegenden Studie nur grenzwertig hypotone Phasen gemessen und analysiert werden wobei es bei allen, außer einem FG, welches eine anti-hypotensive Therapie erhielt, zu einer spontanen Normalisierung ohne Therapie kam.

3.1.2 Ergebnisse der kraniellen Ultraschälle

Bei allen Neugeborenen wurde am Ende der ersten Lebenswoche ein kranialer Ultraschall laut Routine durchgeführt. Dabei wurde bei keinem eine pathologische Veränderung bzw. ein pathologischer Prozess beobachtet. Alle NG erhielten den Befund eines unauffälligen kranialen Ultraschalls am 8. Lebenstag.

3.2 Ergebnisse bezüglich der Haupthypothese

3.2.1 Zerebrale Oxygenierung und arterielle Hypotonie bei Frühgeborenen am ersten Lebenstag

Insgesamt kam es in der Gruppe FG mit HT (n=17) zu 30 hypotonen Phasen. Pro FG mit HT kam es somit im Mittel zu 1.6 ± 1.2 Stunden der Hypotonie. Die mittlere $zrSO_2$ betrug zum Zeitpunkt der Hypotonie $75 \pm 11\%$, zwei Stunden davor (pre-hypotone Phase) $76 \pm 10\%$ und zwei Stunden danach (post-hypotone Phase) $77 \pm 10\%$.

Zwischen den einzelnen Phasen (pre-hypoton, post-hypoton und hypoton) gab es hinsichtlich der $zrSO_2$ keinen signifikanten Unterschied, siehe Abbildung 11.

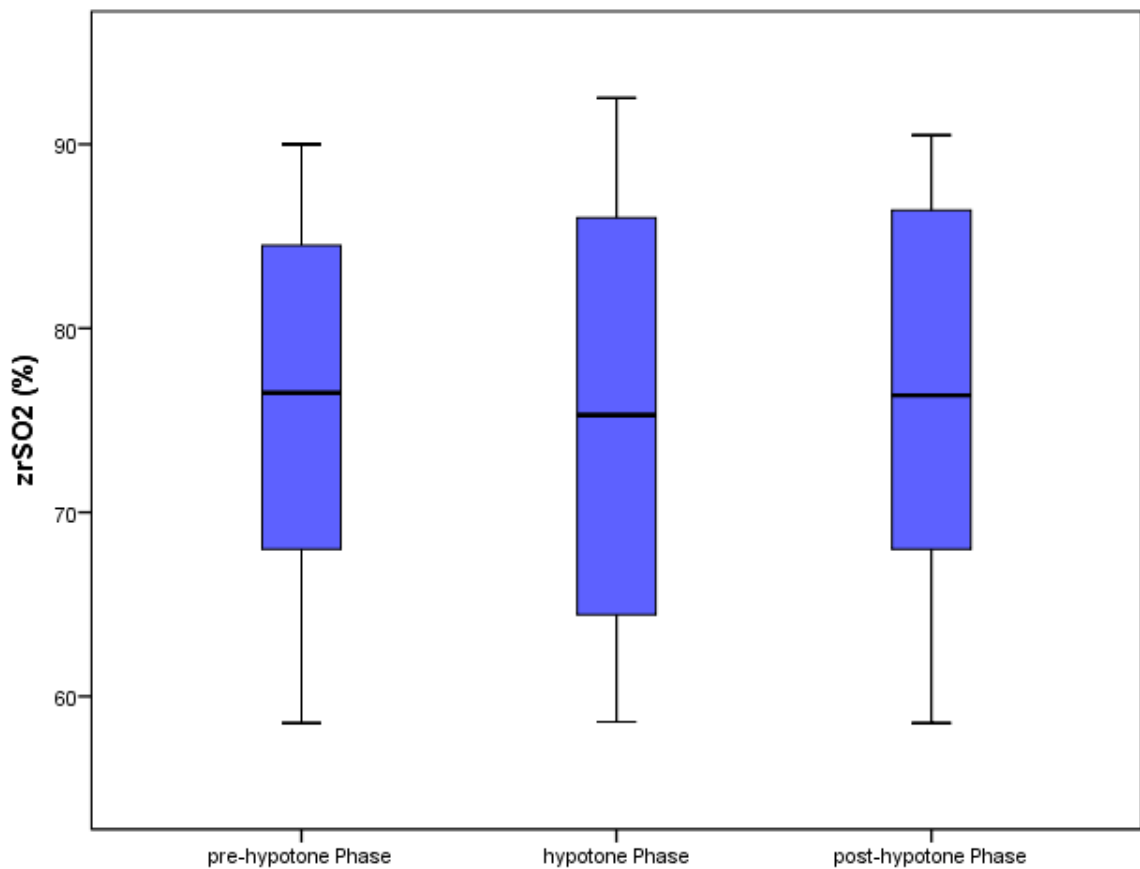


Abbildung 11: Die $zrSO_2$ bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der hypotonen, pre-hypotonen und post-hypotonen Phase.

Bei 6 Frühgeborenen kam es zu einer anhaltenden Hypotonie von mehr als einer Stunde. Die mittlere $zrSO_2$ betrug bei diesen Frühgeborenen zum Zeitpunkt der hypotonen Phase $74 \pm 10\%$, zwei Stunden davor (pre-hypotone Phase) $77 \pm 8\%$ und zwei Stunden danach (post-hypotone Phase) $76 \pm 7\%$. Auch hier gab es zwischen den einzelnen Phasen keinen signifikanten Unterschied in der $zrSO_2$, siehe Abbildung 12.

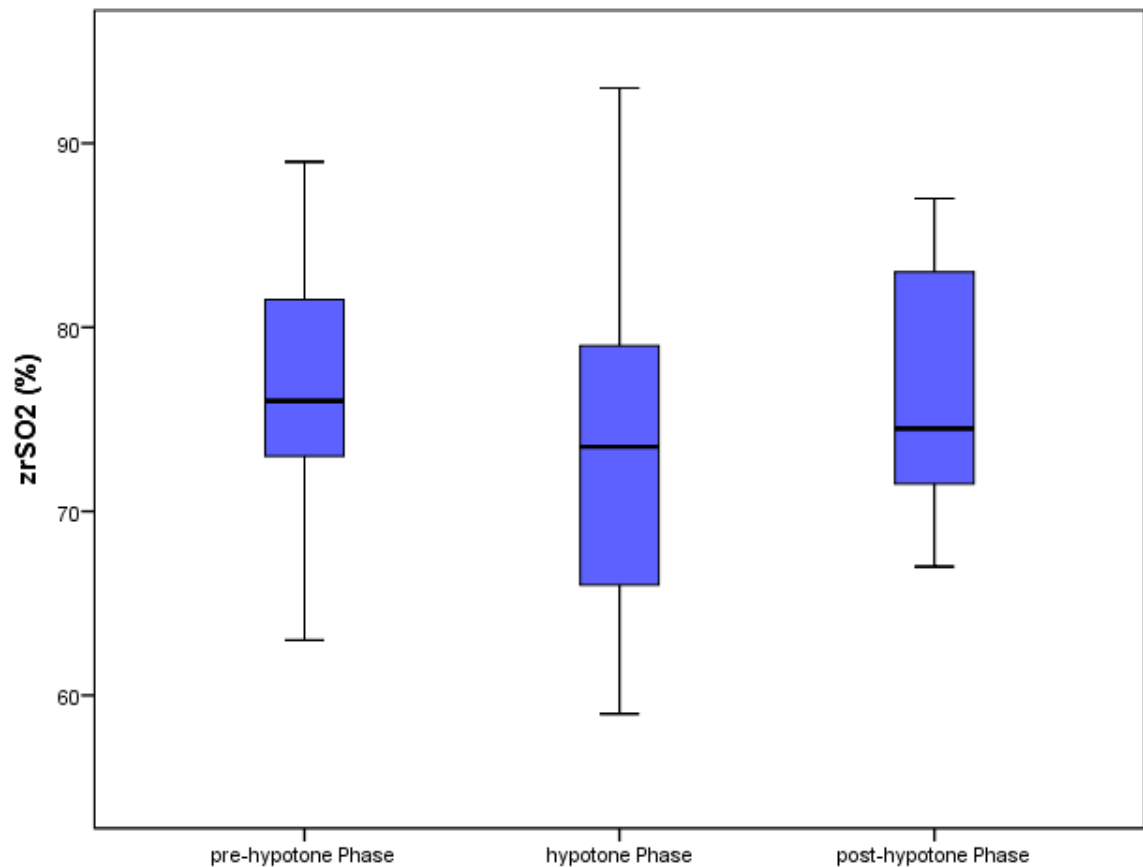


Abbildung 12: Die zrSO₂ der einzelnen Phasen bei jenen Frühgeborenen mit mindestens 2 aufeinanderfolgenden Stunden der Hypotonie.

3.2.2 Verlauf des Blutdrucks

3.2.2.1 Verlauf des mittleren Blutdrucks

Abbildung 13 zeigt den zeitlichen Verlauf des RRmean über die 24-Stunden Messdauer in allen Gruppen.

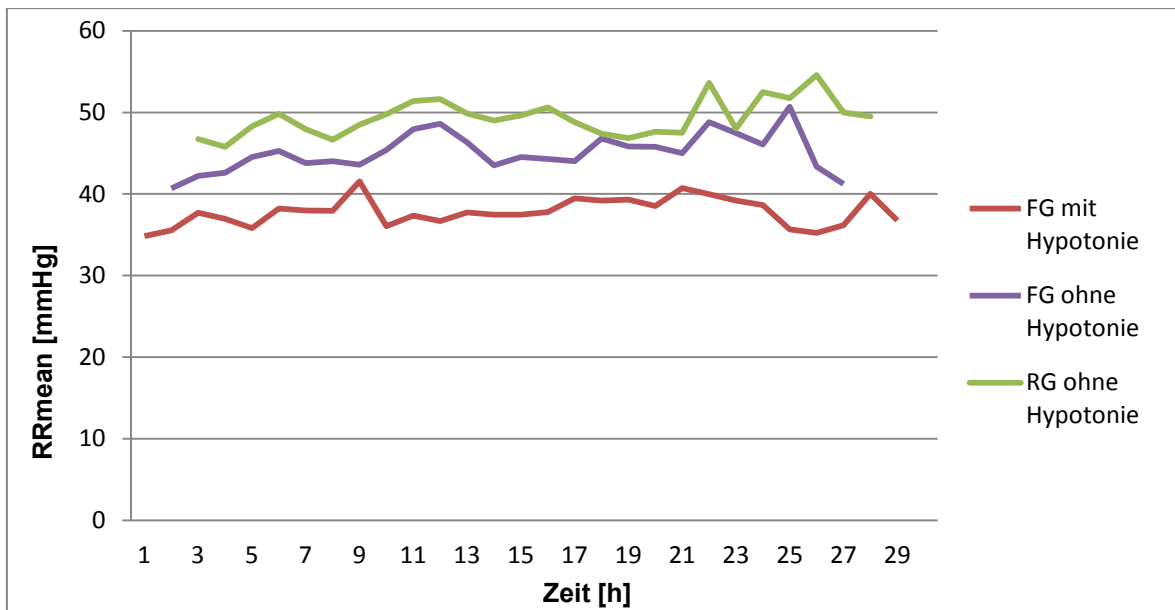


Abbildung 13: Verlauf des mittleren Blutdrucks in allen Gruppen.

Der mittlere 24-Stunden RRmean betrug in der Gruppe FG mit HT $37.9 \pm 1.6 \text{ mmHg}$, in der Gruppe FG ohne HT $45.5 \pm 2.4 \text{ mmHg}$ und in der Gruppe RG ohne HT $49.0 \pm 2.8 \text{ mmHg}$. Somit war der mittlere RRmean der Gruppe FG mit HT signifikant niedriger als jener der Gruppe FG ohne HT ($p=0.000$) und RG ohne HT ($p=0.000$). Auch zwischen den Gruppen RG ohne HT und FG ohne HT gab es einen signifikanten Unterschied ($p=0.000$), wobei hier die Gruppe FG ohne HT einen niedrigeren RRmean hatte.

3.2.2.2 Verlauf des systolischen Blutdrucks

Abbildung 14 zeigt den zeitlichen Verlauf des systolischen Blutdrucks (RRsys) über die 24-Stunden Messdauer in allen Gruppen.

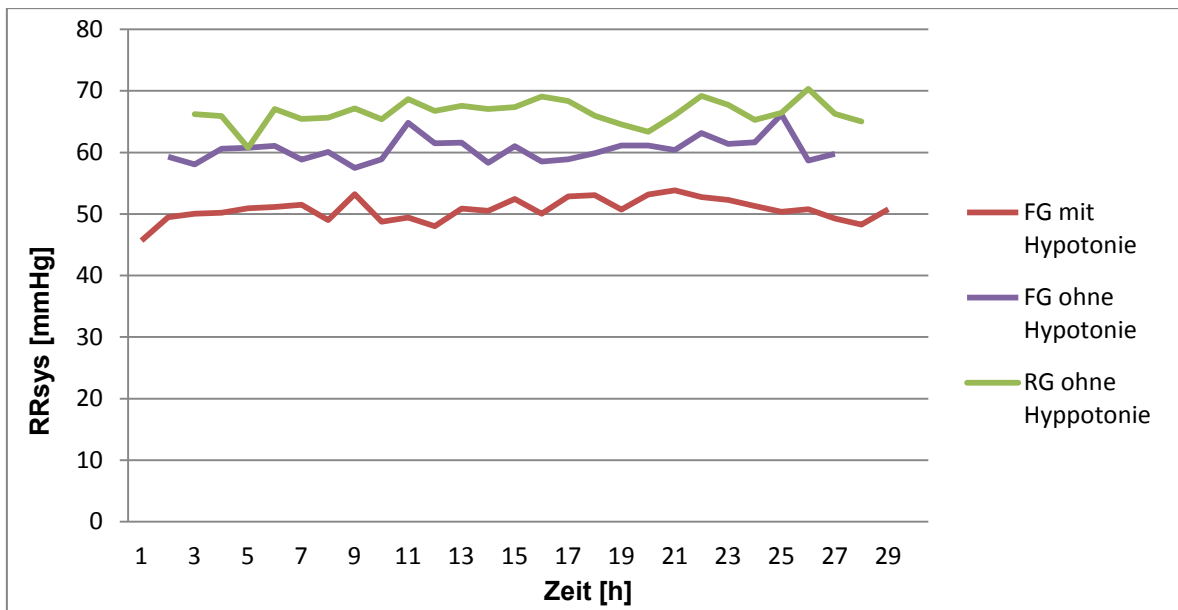


Abbildung 14: Verlauf des systolischen Blutdrucks in allen Gruppen.

Der mittlere 24-Stunden RRsys betrug in der Gruppe FG mit HT $51.1 \pm 1.6 \text{ mmHg}$, in der Gruppe FG ohne HT $60.5 \pm 2.0 \text{ mmHg}$ und in der Gruppe RG ohne HT $65.8 \pm 4.2 \text{ mmHg}$. Somit war der mittlere RRsys der Gruppe FG mit HT signifikant niedriger als jener der Gruppe FG ohne HT ($p=0.000$) und RG ohne HT ($p=0.000$). Auch zwischen den Gruppen RG ohne HT und FG ohne HT gab es einen signifikanten Unterschied ($p=0.000$), wobei hier die Gruppe FG ohne HT einen niedrigeren RRsys hatte.

3.2.2.3 Verlauf des diastolischen Blutdrucks

Abbildung 15 zeigt den zeitlichen Verlauf des diastolischen Blutdrucks (RRdia) über die 24-Stunden Messdauer in allen Gruppen.

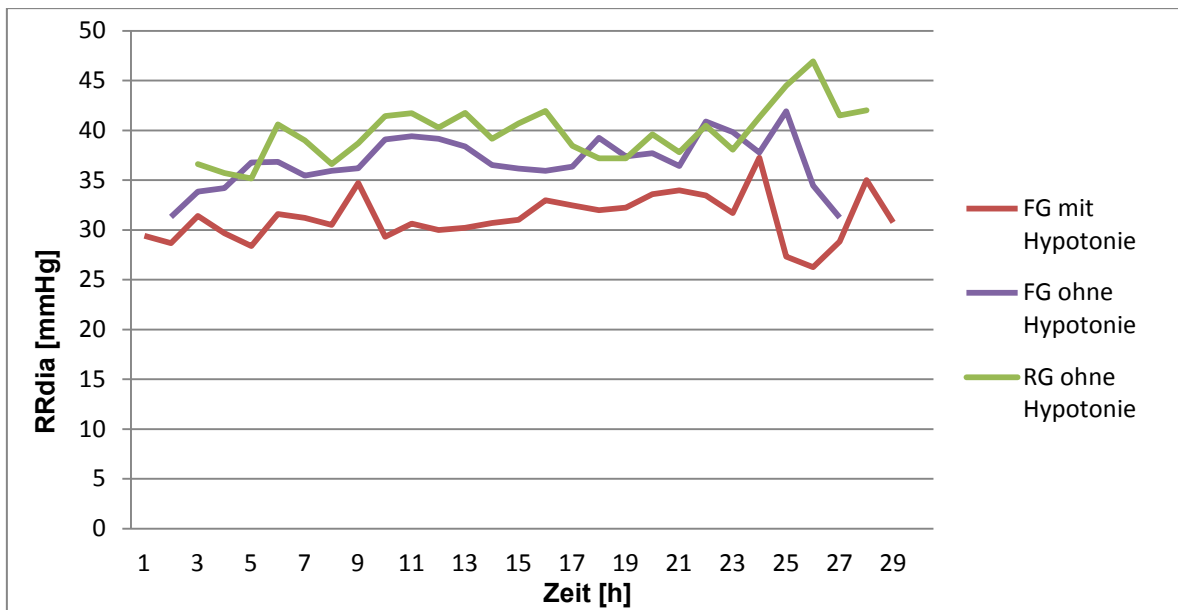


Abbildung 15: Verlauf des diastolischen Blutdrucks in allen Gruppen.

Der mittlere 24-Stunden RRdia betrug in der Gruppe FG mit HT $31.3 \pm 2.5 \text{ mmHg}$, in der Gruppe FG ohne HT $37.4 \pm 2.8 \text{ mmHg}$ und in der Gruppe RG ohne HT $39.6 \pm 2.8 \text{ mmHg}$. Somit war der mittlere RRdia der Gruppe FG mit HT signifikant niedriger als jener der Gruppe FG ohne HT ($p=0.000$) und RG ohne HT ($p=0.000$). Auch zwischen den Gruppen RG ohne HT und FG ohne HT gab es einen signifikanten Unterschied ($p=0.038$), wobei hier die Gruppe FG ohne HT einen niedrigeren RRdia hatte.

3.2.3 Verlauf der zerebralen Gewebsoxygenierung

Abbildung 16 zeigt den zeitlichen Verlauf der zrSO_2 über die 24-Stunden Messdauer von allen Gruppen.

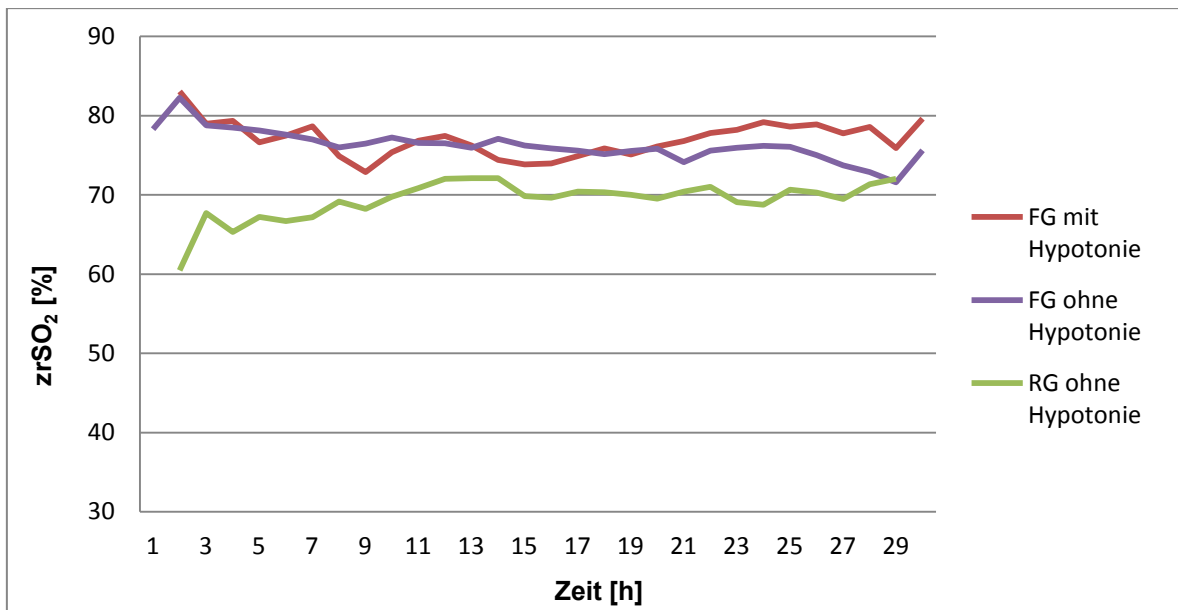


Abbildung 16: Verlauf der zrSO₂ in allen Gruppen.

Die mittlere 24-Stunden zrSO₂ betrug in der Gruppe FG mit HT 77.0±2.2%, in der Gruppe FG ohne HT 76.2±1.9% und in der Gruppe RG ohne HT 69.2±2.6%. Somit war die zrSO₂ in der Gruppe RG ohne HT signifikant niedriger gegenüber den Gruppen FG mit HT (p=0.000) und FG ohne HT (p=0.000). Zwischen den Gruppen FG mit HT und FG ohne HT gab es keinen signifikanten Unterschied.

3.3 Ergebnisse der Nebenhypothesen

3.3.1 Verlauf der Herzfrequenz

Abbildung 17 zeigt den zeitlichen Verlauf der HF über die 24-Stunden Messdauer von allen Gruppen.

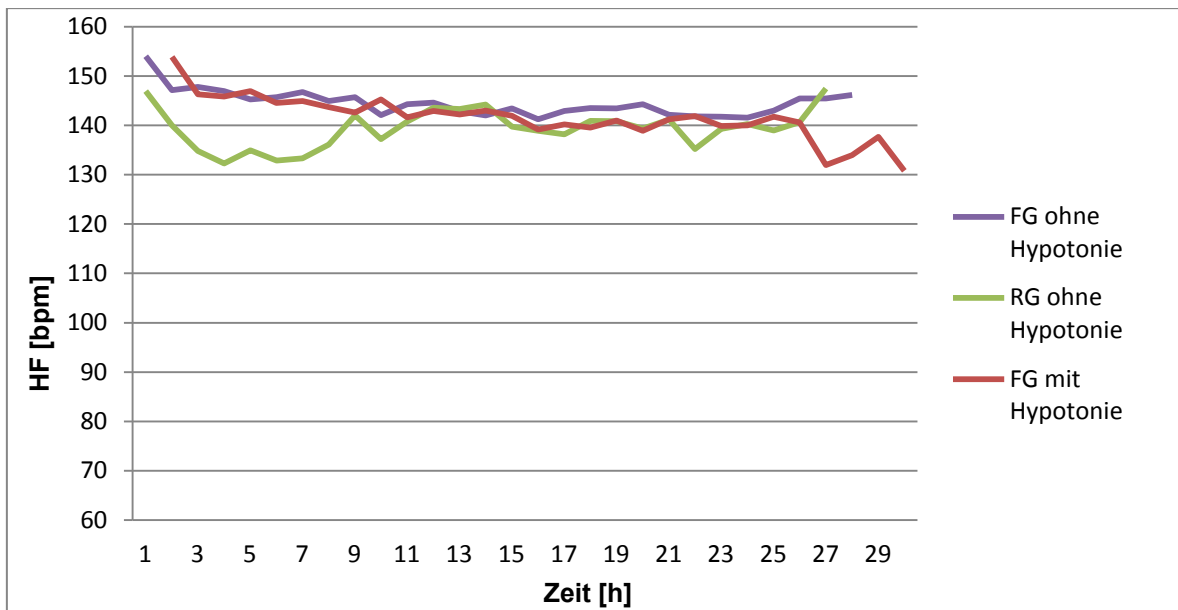


Abbildung 17: Verlauf der Herzfrequenz in allen Gruppen.

Die mittlere 24-Stunden HF betrug in der Gruppe FG mit HT 141.5 ± 4.5 bpm, in der Gruppe FG ohne HT 145.7 ± 7.0 bpm und in der Gruppe RG ohne HT 139.2 ± 4.0 bpm. Somit war die HF in der Gruppe FG ohne HT signifikant höher gegenüber den Gruppen FG mit HT ($p=0.017$) und RG ohne HT ($p=0.000$).

3.3.2 Verlauf der peripher-arteriellen Sauerstoffsättigung

Abbildung 18 zeigt den zeitlichen Verlauf der SpO_2 über die 24-Stunden Messdauer in allen Gruppen.

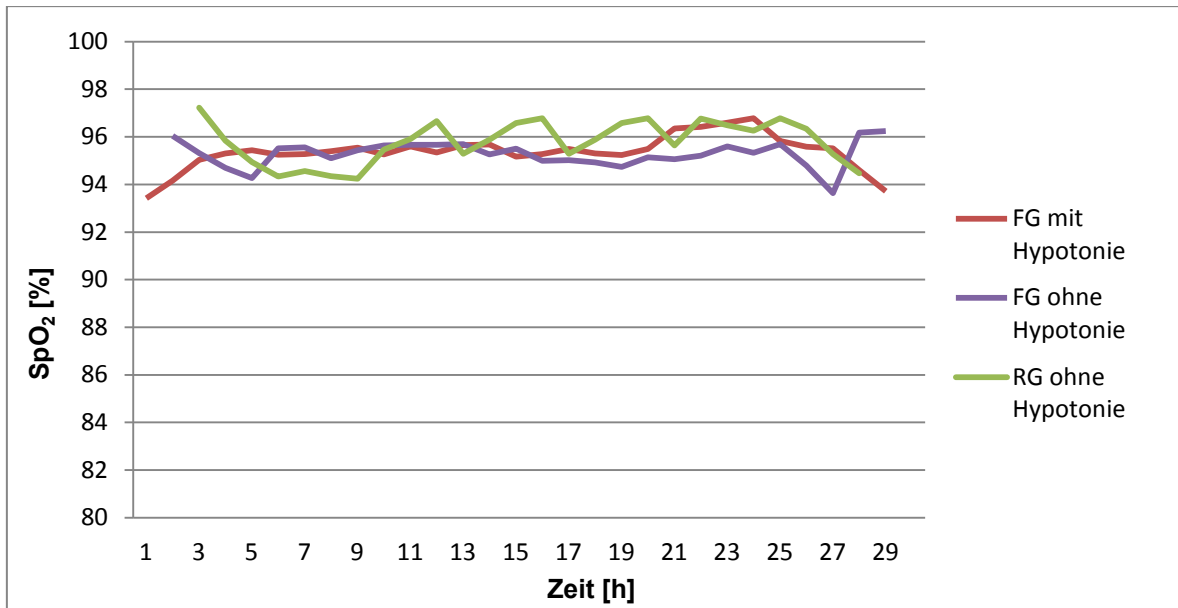


Abbildung 18: Verlauf der SpO₂ in allen Gruppen.

Die mittlere 24-Stunden SpO₂ betrug in der Gruppe FG mit HT 95.5±0.6%, in der Gruppe FG ohne HT 95.2±0.3% und in der Gruppe RG ohne HT 95.9±0.9%. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

3.3.3 Verlauf der zerebralen „fractional tissue oxygen extraction“

Abbildung 19 zeigt den zeitlichen Verlauf der zFTOE über die 24-Stunden Messdauer in allen Gruppen.

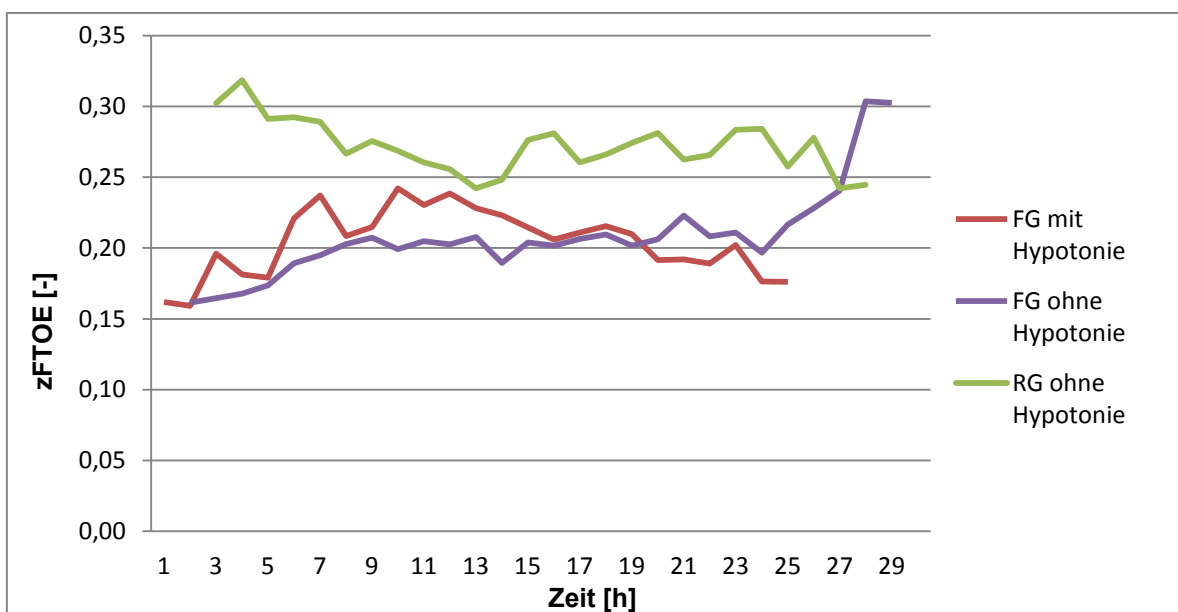


Abbildung 19: Verlauf der zFTOE in allen Gruppen.

Die mittlere 24-Stunden zFTOE betrug in der Gruppe FG mit HT 0.20 ± 0.02 , in der Gruppe FG ohne HT 0.20 ± 0.31 und in der Gruppe RG ohne HT 0.27 ± 0.02 . Somit war die zFTOE der Gruppe RG ohne HT signifikant höher als jene der Gruppe FG ohne HT ($p=0.000$) und FG mit HT ($p=0.000$). Zwischen der Gruppe FG mit HT und FG ohne HT gab es keinen signifikanten Unterschied.

3.3.4 N-terminal pro brain natriuretic Peptid

Die Blutproben, um NT-proBNP zu analysieren, wurden nach 24.8 ± 8.1 Stunden postnatal abgenommen. Das mediane NT-proBNP aller Gruppen betrug 3868 (1087-16450)pg/ml.

Tabelle 4 zeigt die NT-proBNP Werte und die $zrSO_2$ zum Zeitpunkt der Blutabnahmen in allen Gruppen.

	RG ohne HT	FG ohne HT	FG mit HT	p
NT-proBNP, pg/ml	3440±1460	6832±4285	5947±3271	n.s.
zrSO₂, %	64.0±6.8	73.4±7.4	82.4±9.2	s.
Stunden postnatal	24±2	26±11	25±5	n.s.

Tabelle 4: NT-proBNP und $zrSO_2$ aller Gruppen zum Zeitpunkt der Blutabnahmen. (n.s.= nicht signifikant; s.= signifikant, bei $p < 0.05$)

Zwischen den einzelnen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede im NT-proBNP Wert und im Zeitpunkt der Blutabnahme (Stunden postnatal). Einen signifikanten Unterschied gab es hinsichtlich der $zrSO_2$, die Gruppe der RG ohne HT hatte eine signifikant niedrigere $zrSO_2$ als die Gruppe der FG ohne HT ($p=0.026$) und FG mit HT ($p=0.003$). Zwischen der Gruppe FG mit HT und FG ohne HT gab es keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 20 zeigt die NT-proBNP Werte der Gruppen dargestellt als Box-Plots.

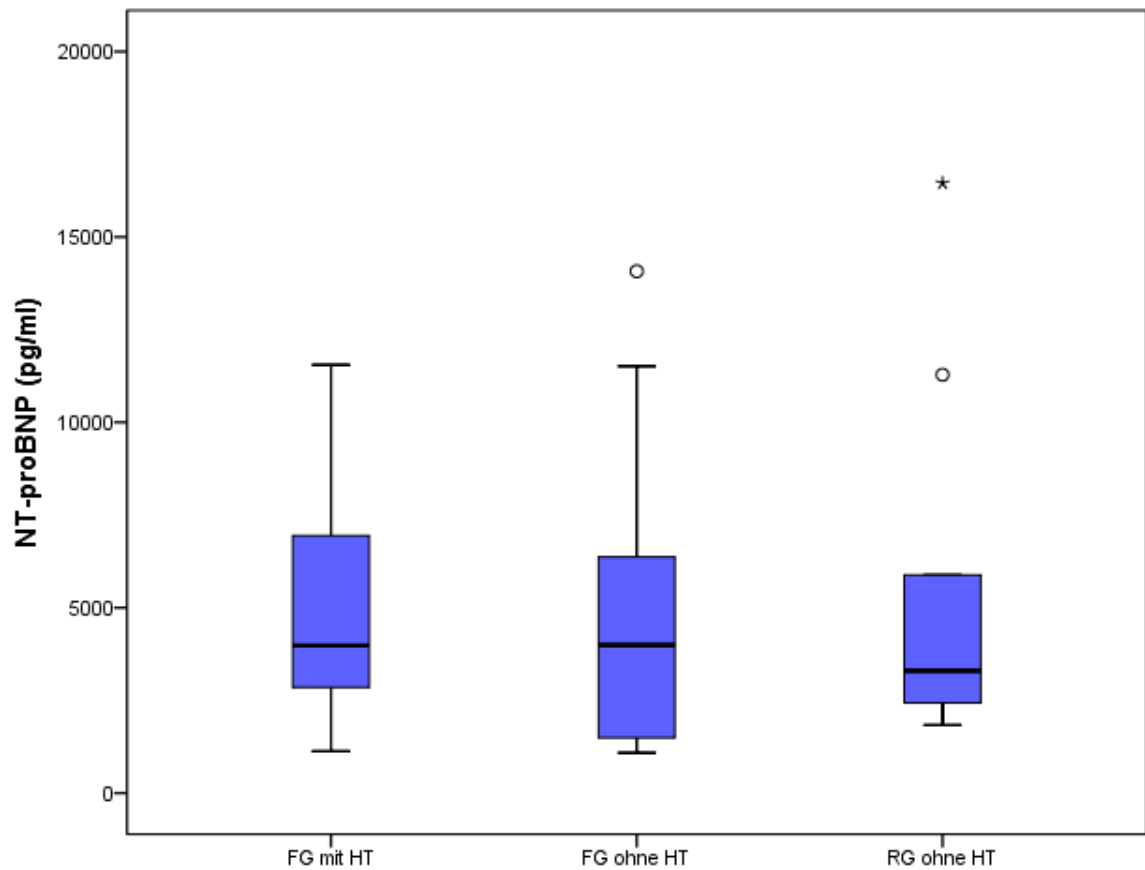


Abbildung 20: Die NT-proBNP Werte aller Gruppen.

Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem NT-proBNP und der $zrSO_2$ zum Zeitpunkt der Blutabnahme zeigte sich eine signifikant negative Korrelation ($p=0.003$, $r= -0.453$) zwischen diesen Parametern, siehe Abbildung 21.

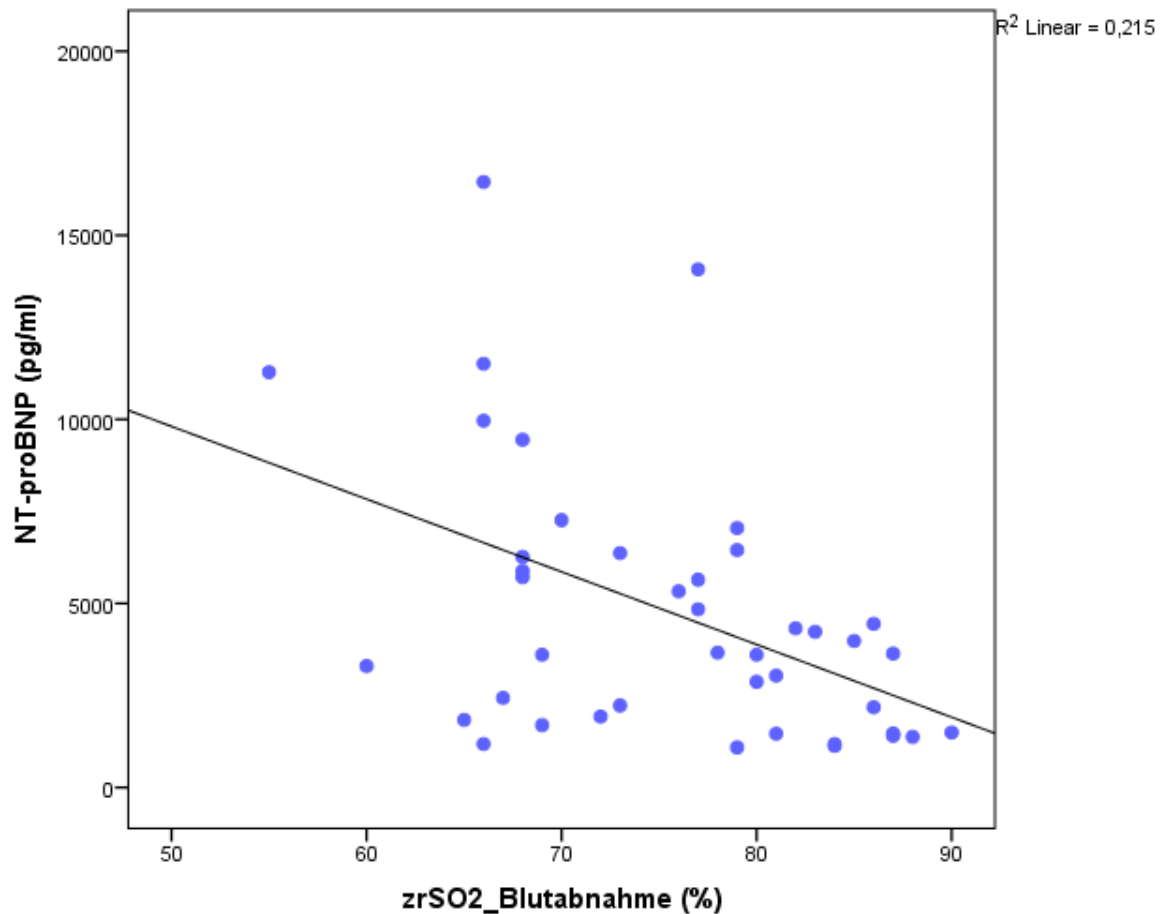


Abbildung 21: Korrelation zwischen NT-proBNP und der zrSO₂ zum Zeitpunkt der Blutabnahme in der Gesamtgruppe.

3.3.5 Echokardiografische Daten

Die Echokardiografie wurde zwei Mal während der Messdauer durchgeführt, am Beginn und am Ende der NIRS Messung. Die erste Echokardiografie erfolgte durchschnittlich nach 4.1 ± 2.2 und die zweite 25.4 ± 4.6 Stunden postnatal.

3.3.5.1 Echokardiografie 1

Zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie war der DA bei allen Neugeborenen, außer bei einem FG ohne HT, offen. In drei Fällen gab es eine bidirektionale Shuntrichtung, einmal einen rechts-links-Shunt und die restlichen 52 Neugeborenen hatten einen links-rechts-Shunt.

Der mittlere Duktusdurchmesser betrug 1.59 ± 0.37 mm, das entspricht einem, auf das Körpergewicht korrigierten Duktusdurchmesser, von 0.73 ± 0.41 mm. Keiner unserer Patienten hatte einen hämodynamisch wirksamen DA.

Die mittlere TAPSE betrug 6.46 ± 1.47 mm und die mittlere LVEF betrug $63.8 \pm 7.1\%$.

3.3.5.2 Echokardiografie 2

Zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie war der DA bei 21 Neugeborenen offen und bei 35 Neugeborenen geschlossen. Hinsichtlich der Shuntrichtung konnte bei allen Neugeborenen mit einem offenen DA ein links-rechts-Shunt festgestellt werden.

Der mittlere Duktusdurchmesser betrug 1.31 ± 0.36 mm, das entspricht einem auf das Körpergewicht korrigierten Durchmesser von 0.64 ± 0.21 mm. Auch zu diesem Zeitpunkt war bei keinem Neugeborenen der DA hämodynamisch wirksam.

Die mittlere TAPSE betrug 6.42 ± 1.29 mm und die mittlere LVEF betrug $62.56 \pm 6.02\%$.

Alle echokardiografisch gemessenen Parameter, sowohl der ersten, als auch der zweiten Echokardiografie, liegen in einer normalen Bandbreite und keines unserer Neugeborenen hatte eine echokardiografisch beeinträchtigte Herzfunktion.

3.3.5.3 Korrelationen zwischen den echokardiografischen Parametern und der zerebralen Gewebsoxygenierung zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie

3.3.5.3.1 Zerebrale Gewebsoxygenierung und Duktusdurchmesser

Zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie gab es eine signifikant negative Korrelation ($r = -0.36$; $p = 0.018$) zwischen der $zrSO_2$ und dem Duktusdurchmesser des DA (Abbildung 22).

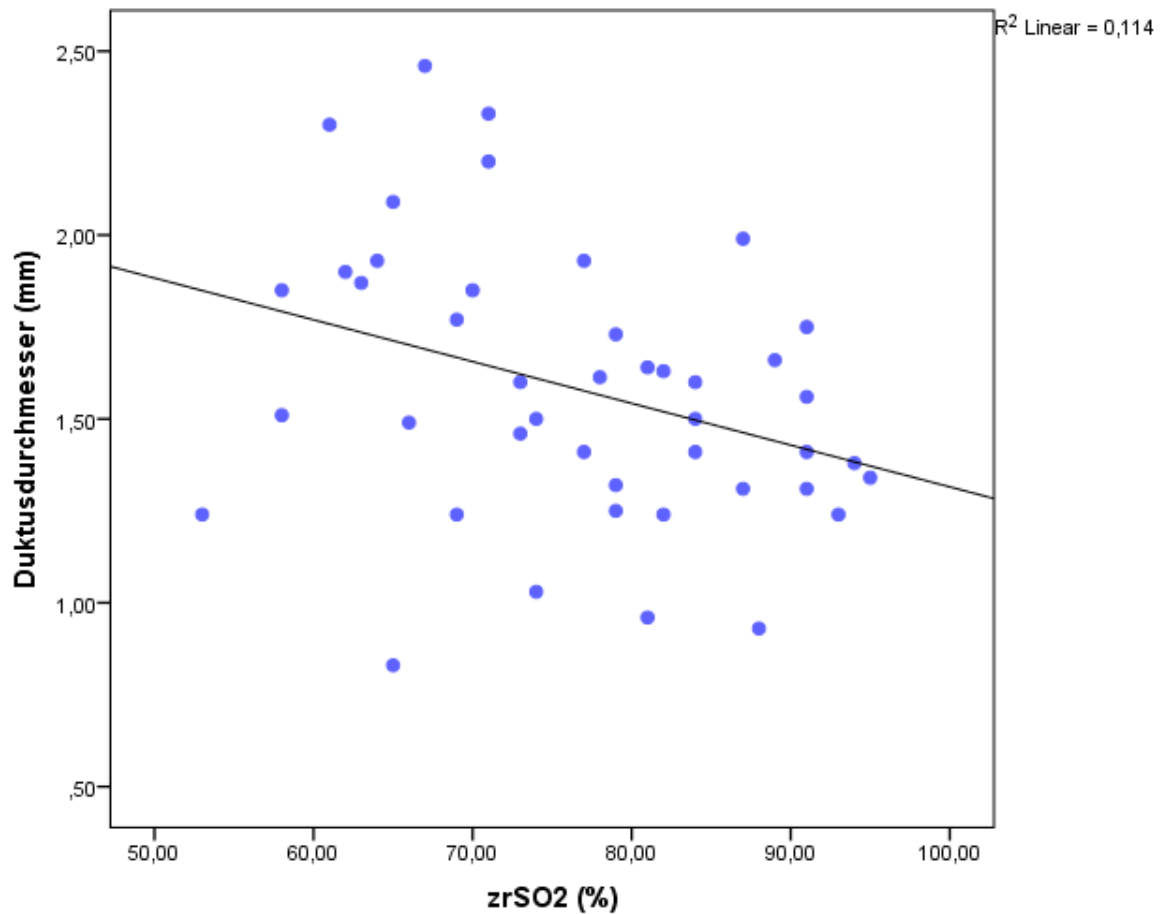


Abbildung 22: Korrelation zwischen der zrSO₂ und dem Duktusdurchmesser zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie.

3.3.5.3.2 Zerebrale Gewebsoxygenierung und tricuspid annular plane systolic excursion

Zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie gab es keine signifikante Korrelation ($r = -0.02$; $p = 0.88$) zwischen der zrSO₂ und der TAPSE (Abbildung 23).

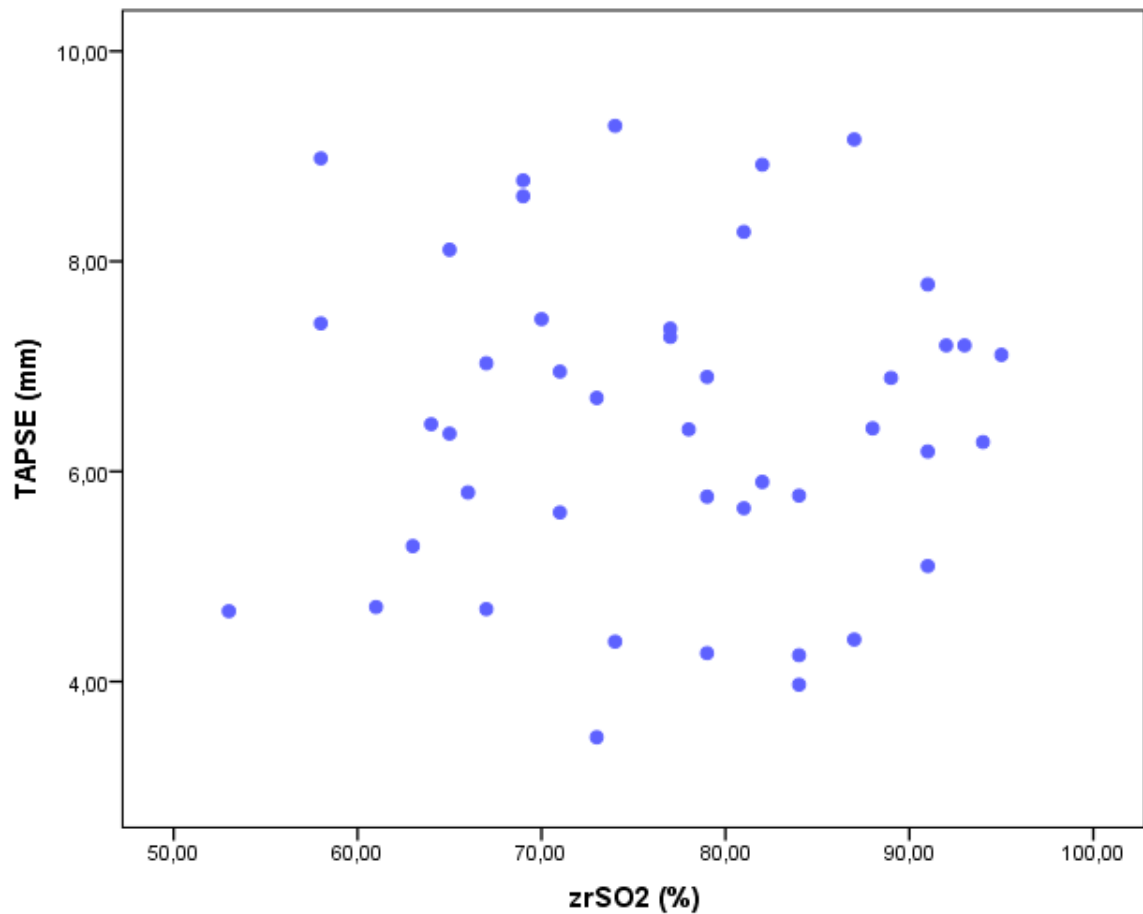


Abbildung 23: Korrelation zwischen der zrSO₂ und der TAPSE zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie.

3.3.5.3.3 Zerebrale Gewebsoxygenierung und left ventricular ejection fraction

Zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie gab es keine signifikante Korrelation ($r= 0.04$; $p= 0.80$) zwischen der zrSO₂ und der LVEF (Abbildung 24).

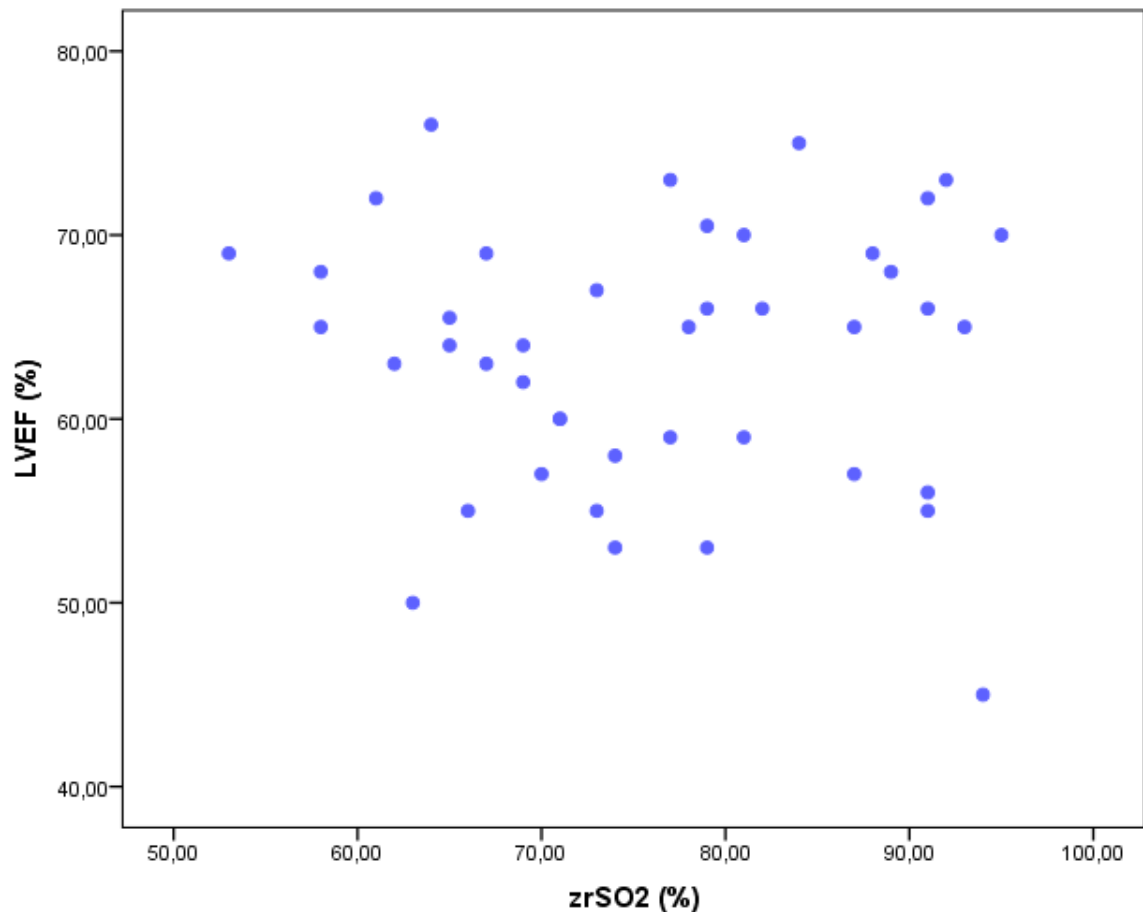


Abbildung 24: Korrelation zwischen der zrSO₂ und der LVEF zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie.

3.3.5.4 Korrelationen zwischen den echokardiografischen Parametern und der zerebralen Gewebsoxygenierung zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie

3.3.5.4.1 Zerebrale Gewebsoxygenierung und Duktusdurchmesser

Zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie gab es bei den Neugeborenen mit offenem Duktus keine signifikante Korrelation ($r = -0.06$; $p = 0.82$) zwischen der zrSO₂ und dem Duktusdurchmesser des DA (Abbildung 25).

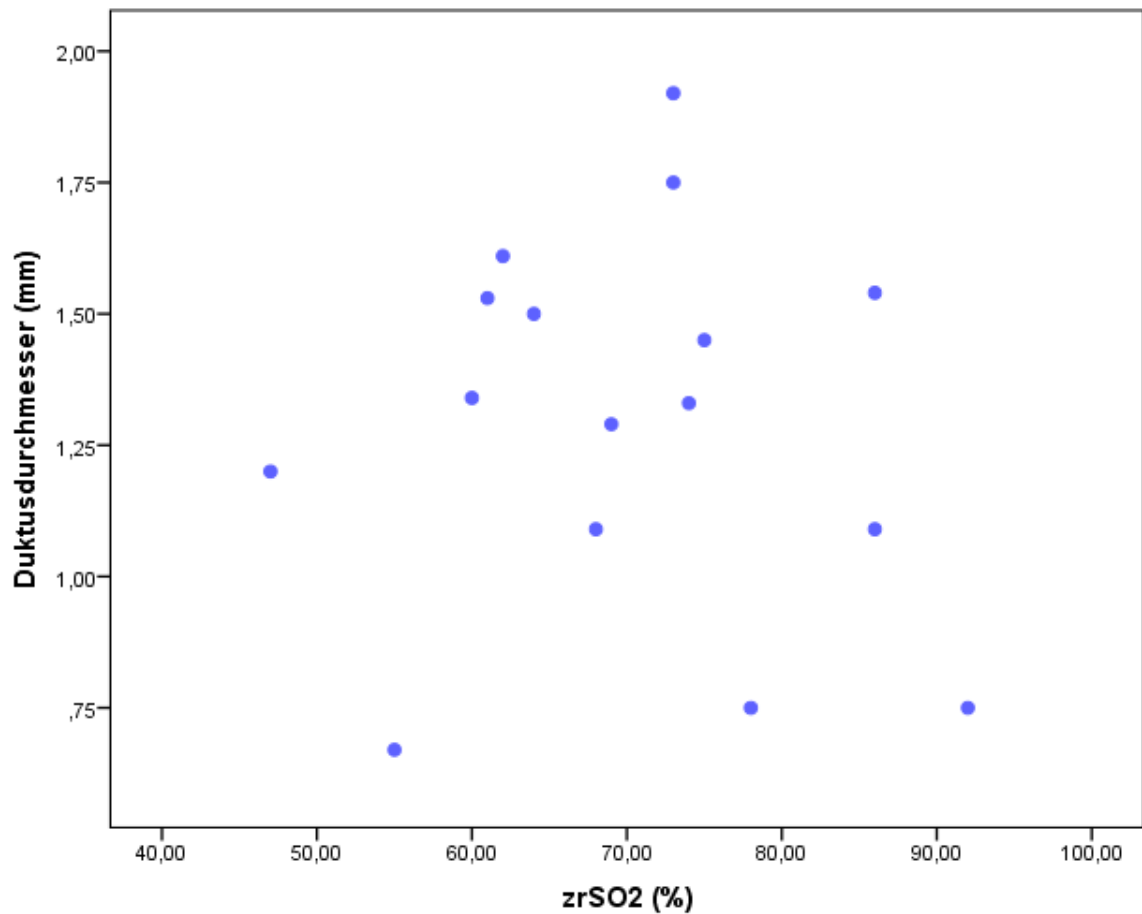


Abbildung 25: Korrelation zwischen der zrSO₂ und dem Duktusdurchmesser zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie.

3.3.5.4.2 Zerebrale Gewebsoxygenierung und tricuspid annular systolic excursion

Zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie gab es keine signifikante Korrelation ($r = -0.03$; $p = 0.80$) zwischen der zrSO₂ und der TAPSE (Abbildung 26).

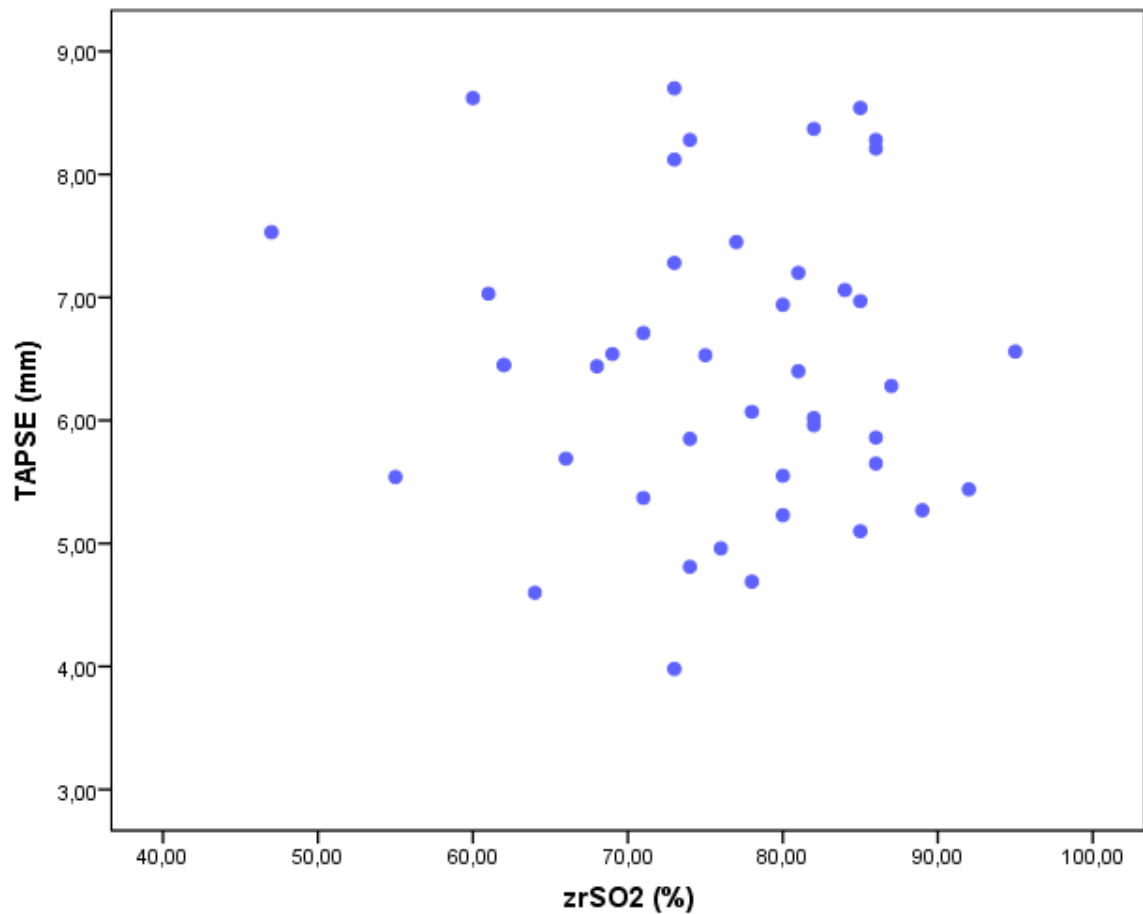


Abbildung 26: Korrelation zwischen der zrSO₂ und der TAPSE zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie.

3.3.5.4.3 Zerebrale Gewebsoxygenierung und left ventrikular ejection fraction

Zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie gab es keine signifikante Korrelation ($r= 0.22$; $p= 0.15$) zwischen der zrSO₂ und der LVEF (Abbildung 27).

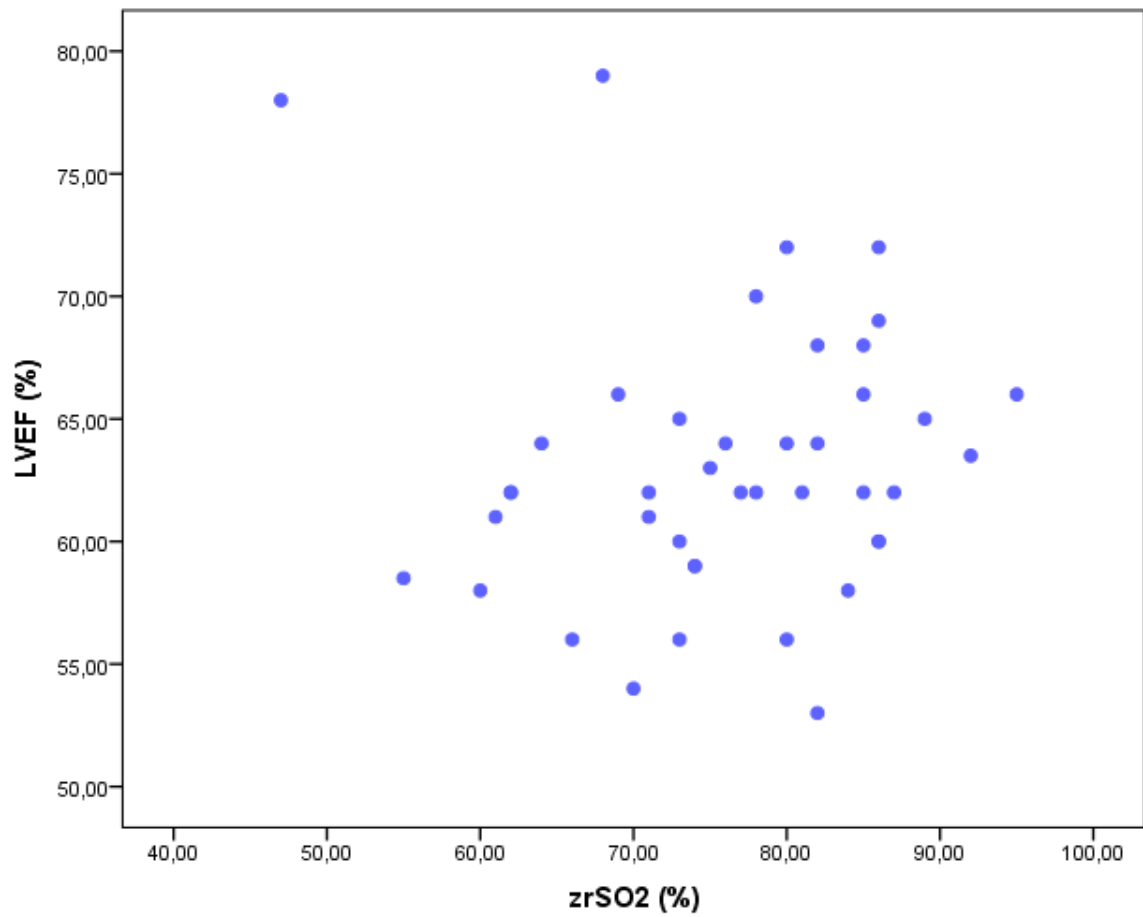


Abbildung 27: Korrelation zwischen der zrSO₂ und der LVEF zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie.

4 Diskussion

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt einer kurzzeitigen, mäßiggradigen Hypotonie, definiert als der RRmean unter dem GA in SSW, am ersten Lebenstag zu keinem gleichzeitigen Absinken der zrSO₂ kommt. Weiters zeigte unsere Studie keinen Unterschied in der mittleren 24-Stunden zrSO₂ des ersten Lebenstages zwischen Frühgeborenen mit und ohne Hypotonie, hier konnte lediglich ein Unterschied zwischen Frühgeborenen mit und ohne Hypotonie und Reifgeborenen ohne Hypotonie festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die zerebrale Autoregulation bei Frühgeborenen mit mäßiggradiger Hypotonie aufrechterhalten bleibt und es dadurch zu keiner verminderten zrSO₂ und kommt.

Das adäquate Blutdruckmanagement in der Neonatologie ist ein schwieriges und häufig diskutiertes Thema. Es konnte bis jetzt nicht geklärt werden, ab welchem Blutdruck eine anti-hypotensive Therapie eingeleitet werden sollte. Dies liegt vor allem daran, dass es keinen Konsens über die Definition einer systemischen Hypotonie gibt.⁽¹²⁷⁾ Es ist schwierig normale Blutdruckwerte für Frühgeborene während der ersten Lebensstage zu erheben, da sich viele dieser sehr Frühgeborenen, vor allem innerhalb der ersten Woche nach der Geburt, oft in einem klinisch kritischen Zustand befinden.^(87,128-130) Außerdem ist jene untere Blutdruckgrenze, welche noch eine ausreichende Perfusion der Organe gewährleistet, nicht bekannt⁽¹²⁷⁾, es gibt lediglich die Empfehlung eine untere Blutdruckgrenze von 28-30mmHg nicht zu unterschreiten, um die zerebrale Autoregulation aufrecht zu halten.^(20,24,131)

In unserer Studie lag der mittlere 24-Stunden RRmean in der Gruppe FG mit HT bei 37.9±1.6mmHg und somit deutlich über dieser unteren Blutdruckgrenze, jedoch gab es durchaus Phasen, in welchen der mittlere RRmean unter 30mmHg abfiel, aber auch während dieser Zeit kam es zu keinem signifikanten Abfall der zrSO₂. Der mittlere 24-Stunden RRmean der Gruppe FG ohne HT lag bei 45.5±2.4mmHg und war somit signifikant höher als jener der Gruppe FG mit Hypotonie.

In unserer Studie erhielt keines, außer eines, der inkludierten Frühgeborenen eine anti-hypotensive Therapie und keines hatte klinisch Zeichen einer

Gewebshypoperfusion. Dieses Vorgehen wird als permissive Hypotonie bezeichnet, wobei eine Hypotonie akzeptiert bzw. vorerst nur beobachtet wird, ohne weitere intensivmedizinische Therapiemaßnahmen einzuleiten.⁽⁸⁹⁾

Garner et al. untersuchten die $zrSO_2$ von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und einem Blutdruck unter 30mmHg und deren Ansprechen auf eine anti-hypotensive Therapie innerhalb der ersten 3 Lebenstage. Dabei konnten sie nach eingeleiteter Blutdrucktherapie nur eine Steigerung des Blutdruckes, nicht jedoch der $zrSO_2$ feststellen.⁽¹³²⁾ In dieser Studie betrug die $zrSO_2$ vor einer Volumstherapie $73.2\pm 7.4\%$ und vor einer Therapie mit Dopamin $69.6\pm 8.1\%$. Diese Werte sind, verglichen mit der mittleren $zrSO_2$ während der hypotonen Phase in unserer Studie ($75\pm 11\%$), etwas niedriger, wobei lediglich eines unserer Kinder eine anti-hypotensive Therapie mit Dobutamin erhielt.

Alderliesten et al. beobachteten anti-hypotensiv therapierte Frühgeborene unter der 32.SSW und konnten einen Zusammenhang zwischen der $zrSO_2$ und dem neurologischen Outcome feststellen. Frühgeborene, bei welchen die $zrSO_2$ für längere Zeit unter 50% lag, zeigten in ihrer Studienpopulation das schlechteste neurologische Outcome, wohingegen sich zwischen jenen Kindern mit und ohne anti-hypotensiver Therapie kein Unterschied feststellen ließ. Weiters zeigte sich in dieser Studie kein Unterschied zwischen den therapierten und nicht therapierten Frühgeborenen hinsichtlich der $zrSO_2$, der zFTOE oder der SpO_2 .⁽¹³³⁾ In unserer Studie wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen FG mit und ohne HT hinsichtlich der mittleren 24-Stunden $zrSO_2$, der SpO_2 oder der zFTOE feststellen.

In Anbetracht der derzeitigen Studienergebnisse stellt sich somit die Frage, ob bei einer milden/mäßiggradigen arteriellen Hypotonie eine anti-hypotensive Therapie eingeleitet werden muss, solange von einer ausreichenden Perfusion der Organe ausgegangen werden kann. Einige Studien haben bereits angedeutet, dass die derzeit verwendeten Definitionen einer Hypotonie womöglich zu keiner adäquaten Blutdrucktherapie führen.^(87,89,134,135) Limperopoulos et al. konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen Pathologien im kranialen Ultraschall und den derzeitigen Definitionen einer Hypotonie finden.⁽¹³⁴⁾ Eine weitere Studie zeigte keine Assoziation zwischen einer permissiven Hypotonie und dem neurologischen

Kurzzeitoutcome, verglichen mit Neugeborenen desselben Alters ohne Hypotonie.⁽⁸⁹⁾ In einer großen Studie, mit 945 teilnehmenden Neugeborenen, von welchen ein Drittel eine Blutdrucktherapie erhielt, konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypotonie innerhalb der ersten 24 Stunden und einer kognitiven Beeinträchtigung im Alter von 24 Monaten festgestellt werden.⁽⁸⁷⁾ Es scheint, dass eine anti-hypotensive Therapie zwar zu einer Steigerung des Blutdrucks führt ^(136,137), es jedoch keine ausreichende Evidenz für einen therapeutischen Benefit hinsichtlich dem neurologischen Outcome gibt.^(87,89,138-142)

In einigen Studien wird sogar ein möglicher gesundheitlicher Nachteil durch eine anti-hypotensive Therapie diskutiert.⁽¹⁴²⁻¹⁴⁹⁾ Der erste therapeutische Schritt bei der Behandlung einer Hypotonie auf der neonatologischen Intensivstation ist meist die Verabreichung eines Volumenbolus, welcher in einer Studie als Risikofaktor für eine intrakranielle Blutung bei Frühgeborenen identifiziert werden konnte.⁽¹⁵⁰⁾ Als nächster therapeutischer Schritt wird meist Dopamin, ein Inotropikum, eingesetzt, welches zu endokrinologischen Veränderungen, wie z.B. einem sekundären Hypothyreoidismus, führen kann, welcher als Risikofaktor für ein schlechtes neurologisches Langzeitoutcome gilt.⁽¹⁴⁷⁾ Zusätzlich führt Dopamin bei Neugeborenen hauptsächlich zu einer Vasokonstriktion, wodurch ein Blutdruckanstieg erzielt wird, es jedoch auch gleichzeitig zu einer verminderten Perfusion des Gewebes kommt.^(151,152)

In den derzeitigen „Richtlinien“ des Blutdruckmanagements ist ein Monitoring der zerebralen Perfusion bzw. Hämodynamik nicht vorgesehen, jedoch stellt sich die Frage, ob es, unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage, nicht von großem Vorteil sein könnte. Eine Möglichkeit die zerebrale Perfusion indirekt zu beurteilen wäre die NIRS, bei der die zrSO₂ nicht-invasiv und kontinuierlich, sowohl bei Reifgeborenen als auch bei sehr Frühgeborenen, überwacht werden kann. Dabei dient die zrSO₂ als Marker für den zerebralen Blutfluss.^(39,153,154)

In unserer Studie konnte kein Unterschied in der zrSO₂ von Frühgeborenen mit und ohne Hypotonie festgestellt werden, die mittlere 24-Stunden zrSO₂ von FG mit HT betrug 77.0±2.2% und von jenen ohne HT 76.2±1.9%. Auch direkt zum Zeitpunkt einer hypotonen Phase wurde kein Abfall der zrSO₂ beobachtet,

76±10% zu 75±11%. Eine zusätzliche Analyse, bei der nur Frühgeborene herangezogen wurden, bei welchen die Hypotonie länger als eine Stunde anhielt, zeigte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der zrSO₂, 77±8% zu 74±10%. Zu einem ähnlichen Ergebnis sind Petrova et al. in einer ihrer Studien gekommen, sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der rSO₂ und der Dauer einer Hypoxie und Veränderungen der hämodynamischen Parameter in Frühgeborenen. Dabei konnte kein Einfluss einer milden Hypotonie auf die zrSO₂, sehr wohl jedoch auf die renale rSO₂ festgestellt werden. Weiters zeigte sich eine deutliche Reduktion der zrSO₂ und der renalen rSO₂ bei einer anhaltenden Hypoxie, unter einem SpO₂ Wert von 85%, von mehr als 30 Sekunden.⁽⁶⁴⁾

Bei all unseren inkludierten Kindern wurde ein kranialer Ultraschall laut Routine durchgeführt und bei keinem zeigte sich am achten Lebenstag eine zerebrale Auffälligkeit. Die Ergebnisse der zrSO₂ und die Beobachtungen im kranialen Ultraschall führen zur Annahme, dass FG mit und ohne HT eine ähnliche zerebrale Perfusion aufwiesen und die zerebrale Autoregulation beider Gruppen somit intakt war.

Die zerebrale Autoregulation dient zur Aufrechterhaltung der zerebralen Gewebsperfusion und bewirkt, im Fall einer verminderten Sauerstoffanlieferung, bedingt durch einen reduzierten zerebralen Blutfluss, eine Vasodilatation. Somit kann die zrSO₂ bis zu einem gewissen Grad konstant gehalten werden. Ist es mithilfe der zerebralen Autoregulation nicht mehr möglich die Veränderungen der zrSO₂ ausreichend zu korrigieren, so kommt es zu einer vermehrten Sauerstoffextraktion aus dem Blut in das Gewebe, dies bedeutet die zFTOE steigt an.⁽¹⁵⁵⁾ In unserer Studie hatten FG mit und ohne HT eine ähnliche mittlere 24-Stunden zFTOE (0.2±0.02 bzw. 0.2±0.31), was auf eine vergleichbare zerebrale Perfusion schließen lässt.

Im Vergleich mit anderen Studien, welche ein ähnliches Patientenkollektiv untersuchten, liegt die zFTOE unserer Kinder ähnlich hoch. Verhagen et al. berichtete von einer medianen zFTOE von 0.23 in Frühgeborenen mit einem medianen Gestationsalter von 29.1 SSW.⁽¹⁵⁶⁾ In einer anderen Studie der selben Autorin, in welcher ebenfalls Frühgeborene eines ähnlichen Gestationsalters untersucht wurden, lag die mediane zFTOE am ersten Lebenstag mit 0.13 etwas niedriger.⁽¹⁵⁷⁾ Eine Studie, welche gesunde Reifgeborene nach der

Adaptationsphase untersuchte, berichtete von einem mittleren zFTOE Wert von 0.21 ± 0.08 .⁽¹⁵⁸⁾

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Blutmarker NT-proBNP und der $zrSO_2$ / zFTOE, wobei bei Neugeborenen mit hohen NT-proBNP Werten niedrige $zrSO_2$ und hohe zFTOE Werte nachgewiesen werden konnten. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie die diesen Zusammenhang darstellen konnte und ein Hinweis dafür, dass die $zrSO_2$ durchaus von der Herzfunktion beeinflusst wird.

Die NT-proBNP Level schwanken sehr stark nach der Geburt, bis sie etwa am 3. bis 4. Lebenstag ein Plateau erreichen und danach wieder bis zu einem stabilen Wert im Kindesalter absinken.⁽¹⁰²⁾ Nir et al. etablierten Referenzwerte, basierend auf Daten von vier Studien⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾, für Säuglinge und Kinder und berichteten von einem medianen NT-proBNP Wert innerhalb der ersten zwei Lebenstage von 3183pg/ml (260-13224pg/ml).⁽¹⁶³⁾ In unserer Studie lag das mediane NT-proBNP mit 3868 (1087-16450)pg/ml eine Spur höher, wobei die angegebenen Referenzwerte auf Studien basieren, deren Zeitpunkte der Blutabnahmen stark variieren, weshalb ein exakter Vergleich der Werte schwer möglich ist.

Eine Vielzahl an Studien untersuchten bei Neugeborenen den Effekt eines offenen DA auf die NT-proBNP Werte.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾ Flynn et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der Größe des DA und dem BNP Level darstellen, wobei es mit steigendem Duktusdurchmesser zum Anstieg des BNP kam.⁽¹⁰⁶⁾ Weiters konnte in Studien festgestellt werden, dass es nach einer medikamentösen Therapie eines offenen DA und anschließendem Verschluss desselben zu einem Absinken der NT-proBNP und BNP Werte kommt.^(110,164-166)

Ein offener DA beeinflusst nicht nur das NT-proBNP, sondern auch die $zrSO_2$, so konnte Lemmers et al. bei Neugeborenen mit einem offenen DA signifikant niedrigerer $zrSO_2$ Werte und kompensatorisch erhöhte zFTOE Werte darstellen, verglichen mit Neugeborenen bei welchen der DA bereits geschlossen war. Nach einer medikamentösen Therapie zum Verschluss des DA konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied mehr hinsichtlich der $zrSO_2$ und der zFTOE festgestellt werden.⁽⁴¹⁾ Diese Ergebnisse stimmen mit jenen unserer Studie überein, auch wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Duktusdurchmesser zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie und der $zrSO_2$ darstellen, wobei es mit

steigendem Durchmesser zu einem Abfall der $zrSO_2$ kam. Zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie konnte dieser Zusammenhang nicht mehr dargestellt werden, was womöglich an der niedrigen Anzahl an vorhandenen Daten liegt. Zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiografie war der DA bei 21 Neugeborenen offen, jedoch war davon in nur 16 Fällen eine zugehörige $zrSO_2$ vorhanden. Weiters zeigte der DA zu diesem Zeitpunkt bei einigen Neugeborenen bereits ein Verschluss-Muster, welches mittels einer Flussmessung über dem DA beurteilt werden kann.⁽¹⁶⁷⁾ Während des Verschlussvorganges des DA kommt es zu Änderungen im Shuntverhalten, was sich möglicherweise in einer Veränderung der $zrSO_2$ bzw. der SpO_2 widerspiegelt.

Unsere Studie ergänzt das vorhandene Wissen, indem nun ein Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP und der $zrSO_2$ dargelegt werden konnte. Dieser Zusammenhang wird möglicherweise hauptsächlich durch einen offenen DA beeinflusst. All unsere Neugeborenen, außer einem, hatten zum Zeitpunkt der ersten Echokardiografie einen offenen DA, bei keinem war er jedoch hämodynamisch signifikant.

Wir nehmen an, dass der Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP und der $zrSO_2$ durch eine verminderte kardiale Auswurfleistung am ersten Lebenstag bedingt ist. Noori et al. berichteten von Veränderungen der kardialen Funktion, der zerebralen Hämodynamik und der $zrSO_2$ innerhalb der ersten Lebensstunden und suggerierten, dass der zerebrale Blutfluss von Veränderungen der Herzfunktion beeinflusst wird.⁽¹⁵⁸⁾

In der vorliegenden Studie wurden hohe NT-proBNP Werte beobachtet, welche auf einen gewissen kardialen Stress hindeuten. Dieser kardiale Stress wird möglicherweise durch eine Volumsbelastung des linken Ventrikels, bedingt durch einen links-rechts Shunt über den DA, verursacht und resultiert in einer reduzierten Herzauswurfleistung und einem damit verbundenen verminderten zerebralen Blutfluss.

Es muss jedoch betont werden, dass all unsere echokardiografisch gemessenen Parameter innerhalb der normalen Bandbreite lagen und es sich daher nur um einen minimalen kardialen Stress handeln kann. Darüber hinaus lagen die mittleren 24-Stunden $zrSO_2$ Werte dieser Studie in einem Bereich der als normal angesehen werden kann (FG mit HT $77.0 \pm 2.2\%$, FG ohne HT $76.2 \pm 1.9\%$, RG

ohne HT $69.2 \pm 2.6\%$). In anderen Studien wurden ähnliche, zum Teil auch etwas niedrigere, Werte beobachtet. Noori et al. berichteten von einer mittleren $zrSO_2$ von 78% in gesunden Reifgeborenen kurz nach der Geburt.⁽¹⁵⁸⁾ Im Gegensatz dazu betrug die mediane $zrSO_2$ in einer Studie von Verhagen et al. 82% in gesunden Frühgeborenen unter der 32.SSW.⁽¹⁵⁷⁾ Zwei weitere Studien, welche bei sehr kleinen Frühgeborenen durchgeführt wurden, berichteten von einer mittleren $zrSO_2$ von 57%⁽⁶⁵⁾ und 65%⁽¹⁶⁸⁾ innerhalb des ersten Lebensstages.

4.1 Limitationen

Die primäre Limitation dieser vorliegenden Studie ist die zum Teil geringe Fallzahl in den Untergruppen, die auch dazu führte dass eine Analyse der RG mit HT nicht möglich war. Das Hauptproblem diesbezüglich war die schwierige Rekrutierung von Neugeborenen. Es konnten in dem Zeitraum von September 2011 bis Juni 2013 insgesamt 61 Kinder in die Studie eingeschlossen werden, das bedeutet im Durchschnitt wurden pro Monat 2.7 Neugeborene inkludiert. Laut dem Studienprotokoll mussten die Eltern vor dem Start der Messungen ihre Einwilligung schriftlich bekannt geben, dies bedeutete, die Elternaufklärung fand bereits vor der Geburt oder innerhalb der ersten 6 Lebensstunden statt.

Die Geburt eines Frühgeborenen ist aber für die Eltern ein äußerst emotionales und belastendes Ereignis, was ein Aufklärungsgespräch bezüglich einer Studienteilnahme oftmals erschwert. Zusätzlich steht die Mutter kurz nach der Geburt teilweise noch unter Medikamenteneinfluss, bedingt durch eine Allgemeinnarkose, was eine Studienaufklärung unmöglich macht. Prinzipiell ist eine pränatale Einwilligung zu bevorzugen, da man den Eltern mehr Zeit lässt über ihre Entscheidung nachzudenken, jedoch stellt es natürlich auch eine zusätzliche Belastung für sie dar.

Die Rekrutierung von Frühgeborenen ist weiters erschwert durch den Umstand, dass diese meist, aufgrund einer medizinischen Indikation, per Notsectio und nicht im geplanten Tagesprogramm auf die Welt kommen. D.h. Neugeborene, welche in der Nacht geboren wurden, konnten nur bedingt in unsere Studie eingeschlossen werden, da sie am nächsten Morgen meist älter als sechs Stunden waren und somit laut Protokoll nicht mehr in die Studie eingeschlossen werden konnten. Aus

diesem Grund konnte bei vielen Frühgeborenen und reifen Neugeborenen, bei denen ausführliche Aufklärungsgespräche durchgeführt wurden und auch positive Einwilligungen vorlagen, keine Messungen erfolgen.

Eine weitere Limitation dieser Studie betrifft die neurologischen Outcomedaten. Im Rahmen der Studie wurde zwar bei jedem inkludierten Kind ein kranialer Ultraschall laut Routine durchgeführt, welcher bei keinem Neugeborenen einen pathologischen Befund am achten Lebenstag ergab, jedoch wurden unsererseits danach keine weiteren neurologischen Daten erhoben. Laut den Stationsrichtlinien wird jedes Frühgeborene unter 1500g Geburtsgewicht bzw. jedes Frühgeborene und Reifgeborene mit einer komplizierten Neonatalperiode nach korrigiert vier Monaten in unserer neonatologischen Nachsorgeambulanz nachkontrolliert. Von dort aus erfolgt die weitere Betreuung dieser Kinder hinsichtlich ihrer motorischen, sprachlichen und kognitiven Entwicklung. Das bedeutet, die meisten unserer inkludierten Kinder wurden in das Nachsorgeprogramm eingeschleust, jedoch gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch keine neurologische Langzeitoutcomedaten. Eine Erhebung und Auswertung dieser Daten ist jedoch zu einem späteren Zeitpunkt, wenn für alle Kinder ein aussagekräftiger Bayley Test vorliegt, geplant.

Weiters ist bei dieser Studie zu beachten, dass nur die $zrSO_2$ der Neugeborenen gemessen und analysiert wurde und über die Oxygenierung anderer Organen, wie Niere, Darm oder Muskel keine Aussage getroffen werden kann.

Bezüglich der NT-proBNP Messung und deren Zusammenhang mit der $zrSO_2$ ist zu erwähnen, dass NT-proBNP Werte innerhalb der ersten Lebensstage stark variieren und von Parametern wie dem Geschlecht, dem Gestationsalter, der Art der Blutabnahme (arteriell vs. venös) und dem verwendeten Analyseverfahren beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist ein Vergleich von NT-proBNP Werten zwischen einzelnen Studien nur bedingt durchführbar.

Hinsichtlich der NIRS gibt es generelle Limitationen, die zu beachten sind, um adäquate Aussagen treffen zu können.

Die $zrSO_2$ im menschlichen Gehirn kann regionale Unterschiede aufweisen. Lemmers et al. beobachtete, vor allem während instabilen Phasen der arteriellen Sauerstoffsättigung, Unterschiede zwischen der rechten und linken Hemisphäre.⁽⁴⁷⁾ Um diese Fehlerquelle des Messverfahrens möglichst gering zu

halten wurden die NIRS Sensoren in unserer Studie deshalb immer an derselben Stelle, rechts frontoparietal, angelegt.

Weiters sind Vergleiche von absoluten Werten der rSO_2 , wenn unterschiedliche Geräte mit unterschiedlichen Techniken eingesetzt werden, ebenfalls nur bedingt möglich, wobei die NIRS eher als Trendmonitoring zu verwenden ist und punktuelle Messungen eine noch erhöhte Test-Retest Variabilität aufweisen können.^(39,169,170) Die zwei am häufigsten eingesetzten NIRS Geräte sind der INVOS 5100, welcher auch in unserer Studie verwendet wurde, und der NIRO 300. Pocivalnik et al. analysierte die $zrSO_2$, gemessen mit dem INVOS 5100, und den tissue oxygenation index, gemessen mit dem NIRO 300 und konnte signifikant unterschiedliche Werte am selben Patienten feststellen, wobei die Werte des NIRO 300 deutlich niedriger waren.⁽¹⁶⁹⁾

Bei der Interpretation der zFTOE muss bedacht werden, dass dies ein berechneter Wert ist, welcher von der $zrSO_2$ und von der SpO_2 beeinflusst wird.

Bezüglich der Echokardiografie ist zu erwähnen, dass sie vom Untersucher abhängig ist. Um die Fehlerquelle gering zu halten wurde sie immer vom selben Untersucher (Dr. Binder-Heschl) durchgeführt. Da ich zu Studienbeginn jedoch keine echokardiografische Erfahrung hatte, erhielt ich von einem Kinderkardiologen, Prof. Köstenberger, eine Einschulung für das verwendete Ultraschallgerät und die, für meine Studie, notwendigen echokardiografischen Untersuchungen.

4.2 Zusammenfassung

Bei dieser Studie wurde die $zrSO_2$ bei Neugeborenen mit und ohne Hypotonie am ersten Lebenstag untersucht. Bei den eingeschlossenen FG wurden in der Mehrzahl nur milde/mäßiggradige, kurzzeitige hypotone Phasen beobachtet, wobei es, entgegen unserer Hypothese, zu keiner Veränderung der $zrSO_2$ zum Zeitpunkt der hypotonen Phasen kam. Weiters konnte auch kein Unterschied zwischen FG mit und ohne milder/mäßiggradiger Hypotonie hinsichtlich der mittleren 24-Stunden $zrSO_2$, SpO_2 und zFTOE beobachtet werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die zerebrale Autoregulation, zur

Aufrechterhaltung der $zrSO_2$, bei Frühgeborenen mit milder/mäßiggradiger Hypotonie intakt ist und das Neugeborene vor zerebralen Gewebsschädigungen schützt. Aufgrund unserer Beobachtungen und den Ergebnissen bereits vorhandener Studien, wäre es daher möglicherweise von großem Benefit die NIRS, zur Messung der $zrSO_2$, in das Management der Blutdrucks und der Indikationsstellung von anti-hypotensiver Therapien miteinzubeziehen.

Weiters konnte in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Blutmarker NT-proBNP und der $zrSO_2$ am ersten Lebenstag beobachtet werden, wobei es mit steigenden NT-proBNP Werten zu einem Absinken der $zrSO_2$ kam. Dies deutet darauf hin, dass die $zrSO_2$ von der Herzfunktion beeinflusst wurde, obwohl die echokardiografischen Parameter, welche zur Beurteilung der Herzleistung herangezogen wurden, im Normalbereich lagen.

Literaturverzeichnis

- (1) Sitzmann F. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Pädiatrie, Band 2 Stuttgart: Georg Thieme; 2007. p. 91-156.
- (2) Muntau A. Neonatologie. Intensivkurs Pädiatrie. 5th ed. München: Urban & Fischer; 2009. p. 1-34.
- (3) Kerbl R, Kurz, R., Roos, R., Wessel L. Checkliste Pädiatrie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2011. p. 215-235.
- (4) Volpe J. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2008.
- (5) Lee LA, Kimball TR, Daniels SR, Khoury P, Meyer RA. Left ventricular mechanics in the preterm infant and their effect on the measurement of cardiac performance. J Pediatr 1992 Jan;120(1):114-119.
- (6) Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. Clin Perinatol 2009;36(4):723-36.
- (7) Wauer R. Surfactanttherapie: Grundlagen, Diagnostik, Therapie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2004. p. 6-8.
- (8) Jones EE. Fetal and Neonatal Physiology. In: Boron WF BE, editor. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005. p. 1190-1208.
- (9) Merz E editor. Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe, Band 2. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2002.
- (10) Moore KL, Vidhya T, Persaud N. Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik. 5th ed. München: Urban & Fischer; 2007. p. 595.
- (11) Sadler TW, Langman J. Medizinische Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 11th ed. Stuttgart: Thieme; 2008. p. 530.

- (12) Bell SG. An introduction to hemoglobin physiology. Neonatal Netw 1999 Mar;18(2):9-15.
- (13) Guyton AC, Hall JE. Fetal and Neonatal Physiology. In: Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 1042-1052.
- (14) Guyton AC, Hall JE. Fetal and Neonatal Physiology. In: Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1019-1028.
- (15) Jones EE. Fetal and neonatal physiology. In: Boron WF BE, editor. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. p.1193-1210.
- (16) Askin DF. Complications in the transition from fetal to neonatal life. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2002 May-Jun;31(3):318-327.
- (17) Gunnar Nauelaers. Non- invasive measurement of the neonatal cerebral and splanchnic circulation by near-infrared spectroscopy. Leuven University; 2003.
- (18) Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. Semin Fetal Neonatal Med 2008 Aug;13(4):239-247.
- (19) Kety SS, Schmidt CF. The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men. J Clin Invest 1948 Jul;27(4):484-492.
- (20) Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. Early Hum Dev 2005 May;81(5):423-428.
- (21) Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. Physiol Rev 1996 Jan;76(1):193-244.
- (22) Aalkjaer C, Poston L. Effects of pH on vascular tension: which are the important mechanisms? J Vasc Res 1996 Sep-Oct;33(5):347-359.

- (23) Hinghofer-Szalkay HG. Energiestoffwechsel des Nervengewebes (Hirnstoffwechsel). Available at: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/V.5.htm>. Accessed 09/01, 2014.
- (24) Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004 Dec;114(6):1591-1596.
- (25) Greisen G. Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn. *Clin Perinatol* 1997 Sep;24(3):531-546.
- (26) Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7(1):56-64.
- (27) Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1983 Jul 28;309(4):204-209.
- (28) Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 May;82(3):F188-94.
- (29) de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992 Jul 31;49(1):1-6.
- (30) Panerai RB, Kelsall AW, Rennie JM, Evans DH. Cerebral autoregulation dynamics in premature newborns. *Stroke* 1995 Jan;26(1):74-80.
- (31) Pryds O, Edwards AD. Cerebral blood flow in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996 Jan;74(1):F63-9.
- (32) Liem KD, Walther FJ. Monitoring of neonatal haemodynamics: light shining at the end of the tunnel? *Early Hum Dev* 2010 Mar;86(3):135.
- (33) de Boode WP. Clinical monitoring of systemic hemodynamics in critically ill newborns. *Early Hum Dev* 2010 Mar;86(3):137-141.

- (34) Weindling M, Paize F. Peripheral haemodynamics in newborns: best practice guidelines. *Early Hum Dev* 2010 Mar;86(3):159-165.
- (35) Soleymani S, Borzage M, Seri I. Hemodynamic monitoring in neonates: advances and challenges. *J Perinatol* 2010 Oct;30 Suppl:S38-45.
- (36) Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977 Dec 23;198(4323):1264-1267.
- (37) Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jobsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics* 1985 Feb;75(2):217-225.
- (38) Nicklin SE, Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Jul;88(4):F263-8.
- (39) van BF, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology* 2008;94(4):237-244.
- (40) Lemmers PM, 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 Aug;173(3):458-467.
- (41) Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008 Jan;121(1):142-147.
- (42) Naulaers G, Morren G, Van HS, 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.
- (43) Petrova A, Mehta R. Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2006 Sep;7(5):449-454.

- (44) Sorensen LC, Greisen G. The brains of very preterm newborns in clinically stable condition may be hyperoxygenated. *Pediatrics* 2009;124(5):e958-63.
- (45) Wong FY, Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics* 2008;121(3):e604-11.
- (46) Pichler G, Urlesberger B, Müller W. Impact of bradycardia on cerebral oxygenation and cerebral blood volume during apnoea in preterm infants. *Physiol Meas* 2003 Aug;24(3):671-680.
- (47) Lemmers PM, van BF. 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.
- (48) Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 Dec;11(6):498-502.
- (49) Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. *Clin Perinatol* 2006 Sep;33(3):707-28, viii.
- (50) Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O, Weiss M. Reproducibility of cerebral oxygenation measurement in neonates and infants in the clinical setting using the NIRO 300 oximeter. *Pediatr Crit Care Med* 2005 May;6(3):344-347.
- (51) Wolf M, von Siebenthal K, Keel M, Dietz V, Baenziger O, Bucher HU. Comparison of three methods to measure absolute cerebral hemoglobin concentration in neonates by near-infrared spectrophotometry. *J Biomed Opt* 2002 Apr;7(2):221-227.
- (52) Sorensen LC, Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Biomed Opt* 2006;11(5):054005.

- (53) Urlesberger B, Pichler G, Gradnitzer E, Reiterer F, Zobel G, Müller W. Changes in cerebral blood volume and cerebral oxygenation during periodic breathing in term infants. *Neuropediatrics* 2000 Apr;31(2):75-81.
- (54) Pichler G, Schmölzer G, Müller W, Urlesberger B. Body position-dependent changes in cerebral hemodynamics during apnea in preterm infants. *Brain Dev* 2001 Oct;23(6):395-400.
- (55) Urlesberger B, Kaspirek A, Pichler G, Müller W. Apnoea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume. *Neuropediatrics* 1999 Feb;30(1):29-33.
- (56) Pichler G, Urlesberger B, Schmölzer G, Müller W. Effect of tilting on cerebral haemodynamics in preterm infants with periventricular leucencephalomalacia. *Acta Paediatr* 2004 Jan;93(1):70-75.
- (57) Pichler G, van Boetzelar MC, Müller W, Urlesberger B. Effect of tilting on cerebral hemodynamics in preterm and term infants. *Biol Neonate* 2001;80(3):179-185.
- (58) 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 Nov;157(5):740-744.
- (59) Urlesberger B, Kratky E, Rehak T, Pocivalnik M, Avian A, Czihak J, et al. Regional oxygen saturation of the brain during birth transition of term infants: comparison between elective cesarean and vaginal deliveries. *J Pediatr* 2011 Sep;159(3):404-408.
- (60) 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 Aug;163(2):394-399.
- (61) Fuchs H, Lindner W, Buschko A, Almazam M, Hummler HD, Schmid MB. Brain oxygenation monitoring during neonatal resuscitation of very low birth weight infants. *J Perinatol* 2011.

- (62) Fauchere JC, Schulz G, Haensse D, Keller E, Ersch J, Bucher HU, et al. Near-infrared spectroscopy measurements of cerebral oxygenation in newborns during immediate postnatal adaptation. *J Pediatr* 2010;156(3):372-376.
- (63) Grossauer K, Pichler G, Schmölzer G, Zotter H, Mueller W, Urlesberger B. Comparison of peripheral and cerebral tissue oxygenation index in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(2):F156.
- (64) Petrova A, Mehta R. Regional tissue oxygenation in association with duration of hypoxaemia and haemodynamic variability in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(3):F213-9.
- (65) Naulaers G, Morren G, Van HS, Casaer P, Devlieger H. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87(3):F189-92.
- (66) Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmölzer GM, Urlesberger B. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr* 2013 Dec;163(6):1558-1563.
- (67) Pellicer A, Bravo Mdel C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011 Feb;16(1):42-49.
- (68) Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009 Dec;103 Suppl 1:i3-13.
- (69) Al-Rawi PG. Near infrared spectroscopy in brain injury: today's perspective. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:453-457.
- (70) Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Turner J, Pittman R, Filho IP, et al. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation* 2006 Jan;68(1):27-44.
- (71) Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001 Aug;11(4):213-222.

- (72) Wolf M, Greisen G. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Clin Perinatol* 2009 Dec;36(4):807-34.
- (73) Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 1999 Mar;82(3):418-426.
- (74) Focosi D. *Molecular Medicine*. Available at: http://www.ufrgs.br/imunovet/molecular_immunology/invivo.html. Accessed 23.07.2014.
- (75) Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Edwards AD, Wray S, et al. Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1990 Mar;68(3):1086-1091.
- (76) Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Delpy DT, Cope M, Reynolds EO. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet* 1988 Oct 1;2(8614):770-771.
- (77) Chance B, Nioka S, Kent J, McCully K, Fountain M, Greenfeld R, et al. Time-resolved spectroscopy of hemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle. *Anal Biochem* 1988 Nov 1;174(2):698-707.
- (78) Chance B, Maris M, Sorge J, Zhang M. Phase modulation system of dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle. *Proc SPIE* 1990;1204:481-491.
- (79) Duke T, Subhi R, Peel D, Frey B. Pulse oximetry: technology to reduce child mortality in developing countries. *Ann Trop Paediatr* 2009 Sep;29(3):165-175.
- (80) Mariani G, Dik PB, Ezquer A, Aguirre A, Esteban ML, Perez C, et al. Pre-ductal and post-ductal O₂ saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr* 2007;150(4):418-421.
- (81) Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010;125(6):e1340-7.

- (82) Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1989 May;19(2):103-110.
- (83) Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987 Oct;62(10):1068-1069.
- (84) Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, et al. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1990 Oct;117(4):607-614.
- (85) Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 Feb;13(1):16-23.
- (86) Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Van Marter LJ, Bednarek F, et al. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics* 2007 Feb;119(2):273-280.
- (87) Logan JW, O'Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, et al. Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among extremely low gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Sep;96(5):F321-8.
- (88) Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996 Oct;129(4):506-512.
- (89) Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 Jul;94(4):F241-4.
- (90) Rahiala E, Tikanoja T. Non-invasive blood pressure measurements and aortic blood flow velocity in neonates. *Early Hum Dev* 1997 Sep 19;49(2):107-112.
- (91) Sonesson SE, Broberger U. Arterial blood pressure in the very low birthweight neonate. Evaluation of an automatic oscillometric technique. *Acta Paediatr Scand* 1987 Mar;76(2):338-341.

- (92) Kimble KJ, Darnall RA,Jr, Yelderman M, Ariagno RL, Ream AK. An automated oscillometric technique for estimating mean arterial pressure in critically ill newborns. *Anesthesiology* 1981 May;54(5):423-425.
- (93) Dellagrammaticas HD, Wilson AJ. Clinical evaluation of the Dinamap non-invasive blood pressure monitor in pre-term neonates. *Clin Phys Physiol Meas* 1981 Nov;2(4):271-276.
- (94) Dasgupta SJ, Gill AB. Hypotension in the very low birthweight infant: the old, the new, and the uncertain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Nov;88(6):F450-4.
- (95) Fanaroff JM, Wilson-Costello DE, Newman NS, Montpetite MM, Fanaroff AA. Treated hypotension is associated with neonatal morbidity and hearing loss in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):1131-1135.
- (96) Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. *Eur J Pediatr* 2009;168(7):809-813.
- (97) Morley CJ, Davis PG. Advances in neonatal resuscitation: supporting transition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 Sep;93(5):F334-6.
- (98) Jorch G, Hübler A. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. *Neonatologie: Medizin des Früh- und Reifgeborenen*: Georg Thieme; 2010.
- (99) Jorch G, Hübler A. Neonatale Überwachung und interventionelle Techniken. *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*: Georg Thieme; 2010.
- (100) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998 Jul 30;339(5):321-328.
- (101) Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004 Mar 15;6(3):257-260.
- (102) Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and

aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003 Oct;112(4):896-899.

(103) Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005 Feb 17;352(7):666-675.

(104) Maeder M, Ammann P, Rickli H, Diethelm M. Elevation of B-type natriuretic peptide levels in acute respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly* 2003 Sep 26;133(37-38):515-518.

(105) de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001 Oct 4;345(14):1014-1021.

(106) Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005 Jul;147(1):38-42.

(107) Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001 Feb;90(2):184-191.

(108) Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, et al. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology* 2012;101(4):260-266.

(109) Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol* 2005 Nov;25(11):709-713.

- (110) Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005 Mar;115(3):e255-61.
- (111) Kluckow M, Seri I, Evans N. Echocardiography and the neonatologist. *Pediatr Cardiol* 2008 Nov;29(6):1043-1047.
- (112) Kluckow M, Seri I, Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. *J Pediatr* 2007 Feb;150(2):125-130.
- (113) Gupta S, Khan F, Shapiro M, Weeks SG, Litwin SE, Michaels AD. The associations between tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), ventricular dyssynchrony, and ventricular interaction in heart failure patients. *Eur J Echocardiogr* 2008 Nov;9(6):766-771.
- (114) Dini FL, Conti U, Fontanive P, Andreini D, Banti S, Braccini L, et al. Right ventricular dysfunction is a major predictor of outcome in patients with moderate to severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2007 Jul;154(1):172-179.
- (115) Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000 Apr 1;85(7):837-842.
- (116) Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Richard C, Chemla D. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007 Dec;33(12):2143-2149.
- (117) Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Urlesberger B, Raith W, Avian A, et al. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology* 2011;100(1):85-92.
- (118) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional

echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989 Sep-Oct;2(5):358-367.

(119) Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. Orphanet J Rare Dis 2009;4:17.

(120) Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. Circulation 2006;114(17):1873-1882.

(121) Condo M, Evans N, Bellu R, Kluckow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011.

(122) Tavera MC, Bassareo PP, Biddau R, Montis S, Neroni P, Tumbarello R. Role of echocardiography on the evaluation of patent ductus arteriosus in newborns. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22 Suppl 3:10-13.

(123) Covidien. Available at: <http://www.covidien.com/rms/>. Accessed 26.08. 2014.

(124) Naulaers G, Meyns B, Miserez M, Leunens V, Van HS, Casaer P, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. Neonatology 2007;92(2):120-126.

(125) Schmitz J, Pichler G, Schwabegger B, Urlesberger B, Baik N, Binder C. Feasibility of long-term cerebral and peripheral regional tissue oxygen saturation measurements. Physiol Meas 2014 Jul;35(7):1349-1355.

(126) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol 2008 Apr;61(4):344-349.

(127) Short BL, Van Meurs K, Evans JR, Cardiology Group. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. Pediatrics 2006 Mar;117(3 Pt 2):S34-9.

- (128) Cordero L, Timan CJ, Waters HH, Sachs LA. Mean arterial pressures during the first 24 hours of life in $<$ or $=$ 600-gram birth weight infants. *J Perinatol* 2002 Jul-Aug;22(5):348-353.
- (129) Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev* 1999 Dec;56(2-3):151-165.
- (130) Lee J, Rajadurai VS, Tan KW. Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 Nov;81(3):F168-70.
- (131) Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of periventricular haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 1987 Oct;29(5):601-614.
- (132) Garner RS, Burchfield DJ. Treatment of presumed hypotension in very low birthweight neonates: effects on regional cerebral oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 Mar;98(2):F117-21.
- (133) Alderliesten T, Lemmers PM, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJ, Baerts W, et al. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2014 May;164(5):986-991.
- (134) Limperopoulos C, Bassan H, Kalish LA, Ringer SA, Eichenwald EC, Walter G, et al. Current definitions of hypotension do not predict abnormal cranial ultrasound findings in preterm infants. *Pediatrics* 2007 Nov;120(5):966-977.
- (135) Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabanas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: impact on neurodevelopment. *Pediatrics* 2009 May;123(5):1369-1376.
- (136) Lundstrom K, Pryds O, Greisen G. The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 2000 Feb;57(2):157-163.

- (137) Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006 Feb;117(2):367-375.
- (138) Dempsey EM, Barrington KJ. Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant. *J Perinatol* 2006 Nov;26(11):677-681.
- (139) Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol* 2007 Feb;24(2):107-115.
- (140) Batton B, Zhu X, Fanaroff J, Kirchner HL, Berlin S, Wilson-Costello D, et al. Blood pressure, anti-hypotensive therapy, and neurodevelopment in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2009 Mar;154(3):351-7, 357.e1.
- (141) Logan JW, O'Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, et al. Early postnatal hypotension is not associated with indicators of white matter damage or cerebral palsy in extremely low gestational age newborns. *J Perinatol* 2011 Aug;31(8):524-534.
- (142) Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol* 2007 Aug;27(8):469-478.
- (143) Finer NN, Powers RJ, Ou CH, Durand D, Wirtschafter D, Gould JB, et al. Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1-year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):704-713.
- (144) Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003 Apr;17(2):180-186.

- (145) Greenough A, Cheeseman P, Kavvadia V, Dimitriou G, Morton M. Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2002 Jun;161(6):319-323.
- (146) De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr Res* 1993 Nov;34(5):642-645.
- (147) Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Rossi S, Cecchi A, Santoro C. Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: endocrine effects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Sep;92(5):F367-71.
- (148) Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK, Canadian NICU Network. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2001 Apr;138(4):525-531.
- (149) Hall RW, Kronsberg SS, Barton BA, Kaiser JR, Anand KJ, NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN trial. *Pediatrics* 2005 May;115(5):1351-1359.
- (150) Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Pediatr* 1980 Jun;96(6):1060-1063.
- (151) Zhang J, Penny DJ, Kim NS, Yu VY, Smolich JJ. Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 Sep;81(2):F99-F104.
- (152) Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002 Feb;140(2):183-191.
- (153) Caicedo A, De Smet D, Naulaers G, Ameye L, Vanderhaegen J, Lemmers P, et al. Cerebral tissue oxygenation and regional oxygen saturation can be used

to study cerebral autoregulation in prematurely born infants. *Pediatr Res* 2011 Jun;69(6):548-553.

(154) Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke* 2010 Sep;41(9):1951-1956.

(155) Weindling AM, Kissack CM. Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):241-245.

(156) Verhagen EA, Hummel LA, Bos AF, Kooi EM. Near-infrared spectroscopy to detect absence of cerebrovascular autoregulation in preterm infants. *Clin Neurophysiol* 2014 Jan;125(1):47-52.

(157) 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 Jul;124(1):294-301.

(158) Noori S, Wlodaver A, Gottipati V, McCoy M, Schultz D, Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr* 2012 Jun;160(6):943-948.

(159) Albers S, Mir TS, Haddad M, Laer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):80-85.

(160) Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004 May;93(5):603-607.

(161) Rauh M, Koch A. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem* 2003 Sep;49(9):1563-1564.

- (162) Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 2005 Jun;94(6):399-404.
- (163) Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009 Jan;30(1):3-8.
- (164) Attridge JT, Kaufman DA, Lim DS. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 May;94(3):F178-82.
- (165) Hsu JH, Yang SN, Chen HL, Tseng HI, Dai ZK, Wu JR. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2010 Jul;157(1):79-84.
- (166) Czernik C, Lemmer J, Metze B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatr Res* 2008 Sep;64(3):286-290.
- (167) Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 Jul;77(1):F36-40.
- (168) Sirc J, Dempsey EM, Miletin J. Cerebral tissue oxygenation index, cardiac output and superior vena cava flow in infants with birth weight less than 1250 grams in the first 48 hours of life. *Early Hum Dev* 2013 Jul;89(7):449-452.
- (169) Pocivalnik M, Pichler G, Zotter H, Tax N, Müller W, Urlsberger B. Regional tissue oxygen saturation: comparability and reproducibility of different devices. *J Biomed Opt* 2011 May;16(5):057004.
- (170) Gagnon RE, Macnab AJ, Gagnon FA, Blackstock D, LeBlanc JG. Comparison of two spatially resolved NIRS oxygenation indices. *J Clin Monit Comput* 2002;17(7-8):385-391.