

Diplomarbeit

Messung der peripheren Zirkulation und Oxyge-
nierung beim Neugeborenen – Analyse bei
Patienten mit Asphyxie

eingereicht von

Andrea Gaster

Mat.Nr.: 0210722

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde/
Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Berndt Urlesberger

Zweitbetreuer: Priv. Doz. Dr. Gerhard Pichler

Graz, Mai 2008

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

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

Graz, Mai 2008

Andrea Gaster

DANKSAGUNG

Zunächst danke ich meiner Familie, die mich auf meinem bisherigen Weg liebevoll und unerschütterlich unterstützt hat. Ihr möchte ich meine Arbeit widmen.

Ich danke dem Klinikvorstand der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde und Leiter der Klinischen Abteilung für Neonatologie, Herrn Univ. Prof. Dr. W. Müller für die Möglichkeit, an der Klinischen Abteilung für Neonatologie Arbeiten im Zuge dieser Diplomarbeit durchführen zu können.

Ich möchte Univ. Prof. Dr. Berndt Urlesberger für die Überlassung dieses spannenden Diplomarbeitsthemas, für seine kompetenten Ratschläge, motivierenden Gespräche und die freundliche Atmosphäre danken.

Herzlichen Dank auch an Priv. Doz. Dr. Gerhard Pichler für seine geduldige Unterstützung und seine vielen interessanten Anregungen und Diskussionen während der Durchführung der Diplomarbeit.

Weiterer Dank ergeht an Evelyn Ziehenberger für die liebevolle Unterstützung und die vielen Stunden gemeinsamer Arbeit.

Weiters bedanke ich mich bei Elisabeth Peichl für die tolle Zusammenarbeit und freundschaftliche Atmosphäre.

Auch dem ganzen Team der Neonatologie bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet.

Ganz besonders bedanke ich bei DI Christian Deinhammer, Prof. Mag. Hermut Lantzberg, Dagmar Pacher, Martina Ehgartner, Michaela Puntigam und allen anderen Freunden und Kollegen, die mir beim Layout und bei der Inhaltsgestaltung geholfen haben und mich während der ganzen Zeit moralisch unterstützt haben.

ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung: Ziel dieser prospektiven Studie war die Messung und Analyse der „peripher muskulären“ Oxygenierung bei Neugeborenen nach peripartaler Asphyxie mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS).

Methodik: Bei Neugeborenen (NG) mit und ohne peripartaler Asphyxie wurden innerhalb der ersten 48 Lebensstunden Messungen am Unterschenkel mit NIRS und venöser Okklusion in Ruhe durchgeführt. Die Diagnose Asphyxie wurde gestellt bei Apgar 5 ≤ 7 und NapH $\leq 7,15$. Neugeborene mit Asphyxie wurden mit Neugeborenen ohne Asphyxie gepaart nach Gestationsalter (GA; ± 2 Wochen) und postpartalem Alter (PA; ± 12 Stunden). „Oxygen delivery“ (DO_2), „Oxygen consumption“ (VO_2), „Tissue oxygenation index“ (TOI), venöse Sättigung (SvO_2) und „Fractional oxygen extraction“ (FOE) wurden bestimmt. Herzfrequenz (HF) und arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) wurden kontinuierlich mittels Pulsoxymetrie gemessen. Die Rekapillarisationszeit am Sternum und Unterschenkel, der arterielle Blutdruck (RR), die zentrale und periphere Temperatur wurden vor und nach der venösen Okklusion ermittelt.

Ergebnisse: Von 108 gemessenen NG hatten sieben eine Asphyxie (GA $37,1 \pm 2,7$, Geburtsgewicht (GG) 2830 ± 541 und PA $33,8 \pm 14,0$). Diese wurden mit sieben NG ohne Asphyxie (GA $35,7 \pm 2,5$, GG 2861 ± 4 und PA $25,4 \pm 13,5$) verglichen. In der Asphyxiegruppe waren DO_2 ($272,7 \pm 90,8$ vs. $529,6 \pm 143,5$ $\mu\text{mol/l/min}$), VO_2 ($88,6 \pm 20,4$ vs. $130,8 \pm 31,5$ $\mu\text{mol/l/min}$), TOI ($64,5 \pm 6,7$ vs. $75,1 \pm 3,8$) und SvO_2 ($0,64 \pm 0,06$ vs. $0,72 \pm 0,02$) signifikant niedriger; FOE war ($0,34 \pm 0,07$ vs. $0,25 \pm 0,03$) signifikant höher ($p < 0,05$). In der Asphyxiegruppe waren die sternale und periphere Rekapillarisationszeit ($3,4 \pm 0,9$ vs. $2,4 \pm 0,4$ sek. und $3,6 \pm 0,7$ vs. $2,5 \pm 0,4$ sek.) signifikant länger, zentrale und periphere Temperatur ($36,2 \pm 0,4$ vs. $36,8 \pm 0,4$ °C und $33,8 \pm 0,6$ vs. $34,9 \pm 1,2$ °C) signifikant niedriger ($p < 0,05$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es bei HF, RR und SaO_2 .

Schlussfolgerung: Bei Neugeborenen mit peripartaler Asphyxie waren DO_2 , VO_2 , TOI und SvO_2 reduziert; FOE war erhöht. NIRS in Kombination mit venöser Okklusion könnte somit zukünftig in der Evaluierung der peripheren Oxygenierung bei Neugeborenen mit peripartaler Asphyxie wichtig sein und eventuell zu einer frühzeitigen Schockdiagnostik beitragen.

ABSTRACT

Aim: The aim of the prospective study was to measure and to analyze peripheral muscular oxygenation with near infrared spectroscopy (NIRS) in neonates with peripartal asphyxia.

Methods: Neonates with and without asphyxia were measured on calf with NIRS and venous occlusion at rest within the first 48 hours after birth. Diagnosis of asphyxia was defined as Apgar score ≤ 7 at 5 minutes and umbilical arterial blood pH $\leq 7,15$. Neonates with asphyxia were matched for gestational age (GA; ± 2 weeks) and postnatal age (PA; ± 12 hours) to neonates without asphyxia. Oxygen delivery (DO_2), oxygen consumption (VO_2), tissue oxygenation (TOI), venous oxygen saturation (SvO_2) and fractional oxygen extraction (FOE) were measured. Heart rate (HR) and arterial oxygen saturation (SaO_2) were measured continuously by means of pulsoximetry. Capillary refill time assessed over the sternum and the calf, arterial blood pressure (RR), central and peripheral temperature were measured before and after venous occlusion.

Results: Seven out of 108 neonates had asphyxia (GA $37,1 \pm 2,7$; birth weight (BW) 2830 ± 541 and PA $33,8 \pm 14,0$). They were compared to seven neonates without asphyxia (GA $35,7 \pm 2,5$; BW $2861 \pm 4,5$ and PA $25,4 \pm 13,5$). DO_2 ($272,7 \pm 90,8$ vs. $529,6 \pm 143,5$ $\mu\text{mol/l/min}$), VO_2 ($88,6 \pm 20,4$ vs. $130,8 \pm 31,5$ $\mu\text{mol/l/min}$), TOI ($64,5 \pm 6,6$ vs. $75,1 \pm 3,8$) and SvO_2 ($0,64 \pm 0,06$ vs. $0,72 \pm 0,02$) were significantly lower in the asphyxia-group, FOE ($0,34 \pm 0,07$ vs. $0,25 \pm 0,03$) was significantly higher ($p < 0,05$). Capillary refill time assessed over the sternum and the calf ($3,4 \pm 0,9$ vs. $2,4 \pm 0,4$ sec and $3,6 \pm 0,7$ vs. $2,5 \pm 0,4$ sec) was significantly longer and central and peripheral temperature ($36,2 \pm 0,4$ vs. $36,8 \pm 0,4$ C° and $33,8 \pm 0,6$ vs. $34,9 \pm 1,2$ C°) were significantly lowered in neonates with asphyxia ($p < 0,05$). No significant differences were observed concerning HR, RR and SaO_2 .

Conclusion: DO_2 , VO_2 , TOI and SvO_2 were reduced, FOE increased in neonates with peripartal asphyxia. These parameters demonstrate that NIRS in combination with venous occlusion may become important to evaluate peripheral oxygenation in neonates with peripartal asphyxia in the future. In addition it might contribute to enabling an early diagnosis of shock.

INHALTSVERZEICHNIS

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
1 EINLEITUNG	14
1.1 Vom Fetus zum Neugeborenen	15
1.1.1 Die fetale Zirkulation	15
1.1.2 Die respiratorische und zirkulatorische Anpassung bei Geburt	16
1.2 Peripartale Asphyxie	17
1.2.1 Problem der Definition.....	17
1.2.2 Der Apgar-Score	18
1.2.3 Ursachen der Asphyxie	20
1.2.4 Pathophysiologische Veränderungen bei Asphyxie	22
1.2.5 Versorgung des deprimierten Neugeborenen	23
1.2.6 Postasphyxiesyndrom	24
1.2.7 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	24
1.3 Die Nahinfrarotspektroskopie	27
1.4 Messung der peripheren Oxygenierung mit NIRS	28
1.5 Tissue Oxygenation	29
1.6 Methode zur Messung der peripheren Oxygenierung beim Neugeborenen	30
1.6.1 Messung der Rekapillarisationszeit.....	30

1.6.2	Messung des zentral-peripheren Temperaturgradienten	31
1.6.3	Beurteilung des Hautkolorits	32
1.6.4	NIRS.....	32
1.7	Zielsetzung	33
2	<i>MATERIAL UND METHODEN</i>.....	34
2.1	Lichtabsorption	34
2.1.1	Lambert-Beer'sches Gesetz.....	34
2.1.2	Hämoglobin	37
2.1.3	Cytochrom c Oxidase.....	38
2.1.4	Wasser	39
2.1.5	Myoglobin.....	39
2.1.6	Lipide – Fettgewebe.....	40
2.2	Lichtstreuung	40
2.2.1	Streuung im Gewebe	41
2.2.2	Einzelstreuung	41
2.3	Lichttransport im Gewebe.....	43
2.3.1	Strahlentransporttheorie.....	43
2.3.2	Diffusionsannäherung	44
2.3.3	Monte-Carlo-Simulation	46
2.4	Modifiziertes Lambert-Beer'sches Gesetz	46
2.5	DPF.....	48
2.5.1	Zeitaufgelöste Spektroskopie.....	48
2.5.2	Einflussfaktoren.....	50
2.6	Continuous wave	51
2.7	Messvolumen	52
2.8	Spatially Resolved Spektroskopie-Tissue Oxygenation.....	53
2.9	NIRO 300	55
2.9.1	Gerätedesign.....	56
2.10	Messung der peripheren Oxygenierung	57
2.10.1	Venöse Okklusion	57
2.10.2	Messaufbau.....	58
2.10.3	Ablauf einer Messung	59

2.10.4	NIRS-Messparameter	60
2.10.5	Auswertung der Daten	61
2.10.6	Kriterien.....	61
2.10.7	Statistische Analyse.....	62
3	<i>RESULTATE</i>	64
3.1	Patientengruppe	64
3.1.1	Asphyxiegruppe	64
3.1.2	Vergleichsgruppe	65
3.2	Geburtsdaten	66
3.3	Demographische Daten zum Zeitpunkt der Messung	67
3.4	NIRS-Messergebnisse	71
3.5	Regressionsanalyse	75
3.5.1	Sternale Rekapillarisationszeit	75
3.5.2	Periphere Rekapillarisationszeit.....	76
3.5.3	Zentrale Temperatur	78
3.5.4	Periphere Temperatur.....	79
3.5.5	Herzfrequenz.....	81
3.5.6	SaO ₂	81
3.5.7	Hämoglobin	81
3.6	DO₂ und VO₂	81
4	<i>DISKUSSION</i>	82
4.1	Erklärung	82
4.2	Hämoglobin	83
4.3	Temperatur, Rekapillarisationszeit und Umgebung	84
4.4	DPF	86
4.5	Myoglobin	87
4.6	Verteilung von Muskel und Fettgewebe	87
4.7	Venöse Okklusion vs. arterielle Okklusion	88
4.8	Patientengruppe	88
4.9	Einsatz im klinischen Bereich	89

4.10 Schlussfolgerung.....	89
<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	<i>91</i>
<i>LEBENS LAUF</i>	<i>100</i>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BF	Blutfluss	MFP	mean free pathlength
BW	birth weight	MLB	modified Lambert Beer
CPU	central processor unit	NapH	Nabelarterien-pH
CytOx	Cytochrom c Oxidase	NG	Neugeborene
DO ₂	oxygen delivery	NIRS	Nahinfrarot- spektroskopie
DP	differential pathlength	ns	nicht signifikant
DPF	differential pathlength factor	PA	postnatal age
FD	frequency domain	pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
FOE	fractional oxygen extraction	RR	Blutdruck
GA	gestational age	SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
GG	Geburtsgewicht	SD	Standardabweichung
Hbflow	Hämoglobinfluss	SNR	signal to noise ratio
HbO ₂	oxygenierte Hämoglobin	SRS	spatially resolved spectroscopy
Hbt	totale Hämoglobin	SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
HHb	deoxygenierte Hämoglobin	TD	time domain
HF	Herzfrequenz	TOI	Tissue oxygenation
HR	heart rate	VO ₂	oxygen consumption
LR	Lichtreaktion		
MAD	mittlerer arterieller Druck		

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Küvette; Licht tritt mit einer Intensität I_0 in die Küvette ein und tritt mit einer Intensität I wieder aus; (a) Licht wird total absorbiert, (b) Licht wird gestreut und vom Detektor nicht mehr erfasst, (c) Licht tritt ungestreut durch Küvette (Idealfall), (d) Licht wird gestreut und trifft auf Detektor</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 2: Spezifisches Absorptionsspektrum von Hämoglobin im nahinfraroten Wellenlängenbereich (58)</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 3: Spezifisches Differenzabsorptionsspektrum (aus oxidierte und reduzierte Form) von der Cytochrom c Oxidase im nahinfraroten Wellenlängenbereich (58)</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 4: Spezifisches Absorptionsspektrum von Wasser im NIR-Bereich (58)</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 5: Anisotropiefaktor, Vorwärtsstreuung, Rückwärtsstreuung, isotrope Streuung (65)</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 6: Schematische Darstellung der Time of Flight - Methode (74)</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 7: Das Prinzip der Frequency Domain Spektroskopie (74)</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 8: NIRS mit der Methode der Continuous Intensity (74)</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 9: Prinzip der Spatially Resolved Spektroskopie mit schematischer Darstellung von Sender, Detektor und Messvolumen (89)</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 10: Messplatte mit Optoden</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 11: Neugeborenes mit Pulsoximeter, Messplatte mit Optoden und peripherem Temperatursensor, Blutdruckmanschette; bei korrekter Lagerung des Kindes</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 12: NIRO 300</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 13: Analyse einer Messperiode (Okklusion), mit roten Linien wurde ein optimaler linearer Anstieg gekennzeichnet</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 14: Boxplot; NapH, mit signifikantem Unterschied in den Gruppen</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 15: Boxplot; Apgar 5, mit signifikantem Unterschied in den Gruppen ..</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 16: Boxplot; signifikante Verlängerung der sternalen Rekapillarisationszeit in der Asphyxiegruppe</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 17: Boxplot; signifikante Verlängerung der peripheren</i>	

Rekapillarisationszeit in der Asphyxiegruppe.....	69
Abbildung 18: Boxplot; signifikant reduzierte zentrale Temperatur in der Asphyxiegruppe	69
Abbildung 19: Boxplot, signifikant reduzierte periphere Temperatur in der Asphyxiegruppe	70
Abbildung 20: signifikant reduziertes Hämoglobin (g/dl) in der Asphyxiegruppe ..	70
Abbildung 21: signifikante Regressionsanalyse, Vergleich der sternalen/peripheren Rekapillarisationszeit und zentralen/peripheren Temperatur miteinander	71
Abbildung 22: signifikant reduzierter DO_2 in der Asphyxiegruppe	72
Abbildung 23: signifikant reduzierter VO_2 in der Asphyxiegruppe	73
Abbildung 24: signifikant reduzierter TOI in der Asphyxiegruppe	73
Abbildung 25: signifikant reduzierte SvO_2 in der Asphyxiegruppe	73
Abbildung 26: signifikant erhöhte FOE in der Asphyxiegruppe	74
Abbildung 27: signifikant reduzierter Hbflow in der Asphyxiegruppe	74
Abbildung 28: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (DO_2 , VO_2 , TOI, SvO_2) mit sternaler Rekapillarisationszeit.....	75
Abbildung 29: Regessionsanalyse, FOE und Hbflow mit sternaler Rekapillarisationszeit	76
Abbildung 30: Regressionsanalyse, DO_2 und VO_2 mit peripherer Rekapillarisationszeit	76
Abbildung 31: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (TOI, SvO_2 , FOE und Hbflow) mit peripherer Rekapillarisationszeit.....	77
Abbildung 32: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (DO_2 , VO_2 , TOI und SvO_2) mit zentraler Temperatur	78
Abbildung 33: Regressionsanalyse, FOE und Hbflow mit zentraler Temperatur..	79
Abbildung 34: Regressionsanalyse, DO_2 und VO_2 mit peripherer Temperatur.....	79
Abbildung 35: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (TOI, SvO_2 , FOE und Hbflow) mit peripherer Temperatur	80
Abbildung 36: signifikanter Zusammenhang zwischen VO_2 und DO_2	81

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Apgar-Score zur Beurteilung von Neugeborenen (15).....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 2: Ausmaß der Azidose anhand des Nabelarterien-pH (18)</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 3: Die wichtigsten Ursachen und Risikofaktoren einer peripartalen Asphyxie (8), (10) (Fortsetzung nächste Seite)</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf einer peripartalen Asphyxie (19)</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 5: Elemente der Neugeborenenreanimation (8).....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 6: Auswirkung der Asphyxie auf die Organe (10), (19)</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 7: Zeitlicher Ablauf einer geburtsassoziierten Enzephalopathie (11)</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 8: Schweregrad der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung nach Sarnat (23).....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 9: Modifizierte Koeffizienten aufgrund des wellenlängenabhängigen DPF (61).....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 10: Medikation in der Asphyxiegruppe während der Messung (Dormicum mg/kg/h, Nimbex mg/kg/h, Dopa/Dobutrex µg/kg/min, Aterenol µg/kg/min)</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 11: Medikation in der Vergleichsgruppe während der Messung</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 12: Geburtsdaten der Asphyxie-und der Kontrollgruppe.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 13: Details der 14 Früh-bzw. Neugeborenen zum Zeitpunkt der Messungen.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 14: NIRS-Messergebnisse.....</i>	<i>72</i>

1 EINLEITUNG

Periphere Oxygenierung ist ein Maß der Gewebeversorgung mit Sauerstoff. Ihr Ausmaß steht in Abhängigkeit zum kardiozirkulatorischen System. Wird seine Funktion durch Sauerstoffmangel, Blutverlust oder Schock gestört, erfolgt über kompensatorische Mechanismen eine Umverteilung des Blutvolumens aus der Peripherie. Mit dieser Zentralisierung des Kreislaufes kann eine ausreichende Sauerstoffversorgung der lebenswichtigen Organe, wie Gehirn und Herz, aufrechterhalten werden. Klinisch zeigen sich Veränderungen der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Sauerstoffsättigung und bei Blutverlust der Hämoglobinkonzentration. Sie sind Parameter für die systemische Oxygenierung, und Veränderungen treten meist erst dann auf, wenn schon Funktionsstörungen in den Organen bestehen. Hypotension bei Neugeborenen ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome der Neugeborenen in Morbidität und Mortalität hauptsächlich durch ischämische Hirnläsionen (1), (2). Ein optimales Management des Kreislaufes vor allem in den ersten 48 Stunden kann derartige Hirnläsionen verhindern und die Prognose verbessern (3).

Studien zeigten, dass die Muskeldurchblutung bei Schockpatienten schon im Frühstadium pathologisch verändert ist (4). Ein Monitoring der peripheren Sauerstoffversorgung könnte in diesen Fällen vor einem Kreislaufschock warnen und eine frühzeitige und adäquate therapeutische Intervention ermöglichen (5). Die peripartale Asphyxie zeigt in ihrer Symptomatik die typischen Zeichen eines Kreislaufschocks mit Zentralisation des Blutvolumens. Da sich das kardiozirkulatorische System eines Neugeborenen von dem eines Fetus deutlich unterscheidet, wird im folgenden Abschnitt genauer auf die Besonderheiten des fetalen und neonatalen Kreislaufsystems eingegangen.

1.1 Vom Fetus zum Neugeborenen

Bis zur Geburt steht der Fetus in Verbindung mit der Plazenta, die unter anderem den nötigen Gasaustausch gewährleistet und für eine ausreichende Ernährung, Isolierung und Ausscheidung sorgt. Der Übergang vom Fetus zum Neugeborenen geschieht in Folge einer Reihe komplexer physiologischer Veränderungen. Diese sind nötig, da das Neugeborene durch die Geburt nun selbst für Atmung, Kreislauf, Ernährung, Stoffwechsel, Ausscheidung, Thermoregulation sowie Infektabwehr sorgen muss.

1.1.1 Die fetale Zirkulation

Die Plazenta bildet über die Umbilicalvene und Umbilicalarterien mit dem Fetus gemeinsam ein zirkulatorisches System. Die Umbilicalvene transportiert sauerstoffreiches Blut mit einem pO_2 (Sauerstoffpartialdruck) von bis zu 35 mm Hg von der Plazenta zum Fetus (6). Der niedrige pO_2 ist physiologisch und lässt sich auf die hohe fetale Hämoglobinkonzentration mit 20 g/dl und auf die hohe Affinität des fetalen Hämoglobins zu Sauerstoff zurückführen (7). Dieser Umstand muss bei der Interpretation der Blutgasanalyse bei der Geburt berücksichtigt werden. Um eine adäquate Sauerstoffversorgung des fetalen Gewebes trotz niedriger Sauerstoffsättigung und der hohen Affinität des fetalen Hämoglobins zu Sauerstoff zu gewährleisten, ist die Herzrate in der fetalen Periode erhöht (8).

Das sauerstoffreiche, venöse Nabelschnurblut tritt über das Abdomen in den Körper des Fetus ein. Bis zu 80% des Blutes gelangen über den Ductus venosus in die Vena cava inferior, das restliche Blut passiert die Leber. Auf dem Weg zum Herzen wird das Nabelschnurblut teilweise mit dem aus der Peripherie kommenden, sauerstoffärmeren Blut vermischt. Im rechten Vorhof wird der Blutstrom durch die Crista dividens in zwei Ströme aufgeteilt. Die Crista dividens befindet sich im oberen Abschnitt des inkompletten Vorhofseptums. Der aus der Nabelschnur stammende Blutstrom wird direkt über das Foramen ovale in den linken Vorhof geleitet und perfundiert von dort aus über die Carotiden und Coronargefäße den Kopf und das Herz mit sauerstoffreichem Blut. Der zweite Blutstrom fließt in den rechten Ventrikel. Ihm wird das sauerstoffarme Blut der Vena cava superior aus

der oberen Körperhälfte beigemischt. Damit kann eine weitere Senkung der Sauerstoffsättigung im Nabelschnurblut durch Blut aus der Vena cava superior verhindert werden (7). Vom rechten Ventrikel gelangen etwa 80 Prozent des Blutes von der Pulmonalarterie über den Ductus arteriosus in die Aorta descendens. Nur 20 Prozent passieren durch den hohen Widerstand des Lungenkreislaufes die Lunge (7). Der niedrige pO_2 im Blut hilft den hohen pulmonalen Widerstand aufrecht zu halten (8). In der Aorta vermischt sich nun das sauerstoffreiche Blut aus dem linken Ventrikel mit dem sauerstoffärmeren Blut aus dem rechten Ventrikel und versorgt die restlichen Organe des Fetus. Über die Umbikalarterien wird Blut nun mit einem pO_2 von etwa 15-25 mm Hg zurück zur Plazenta transportiert (6). Die Plazenta stellt im zirkulatorischen System des Fetus den geringsten Widerstand dar (8).

1.1.2 Die respiratorische und zirkulatorische Anpassung bei Geburt

Wehen stellen für den Fetus durch einen Abfall des Blutflusses über die Plazenta eine gewisse Stresssituation dar. Es folgen eine vorübergehende Hypoxie und Hyperkapnie, die Zeichen für eine milden Asphyxie sind (8), (9). Adaptationsvorgänge des Neugeborenen während und nach der Geburt betreffen vorwiegend die Atmung und den Kreislauf. Mit der Geburt muss die Lunge als gut durchblutetes Organ für den Gasaustausch bereit sein. Dies ist ein komplexer Prozess, da in der fetalen Periode die Lunge mit Flüssigkeit gefüllt ist. Der Fetus wird aus einer Apnoe in Expirationstellung geboren. Unter normalen Bedingungen beginnt das Kind innerhalb von Sekunden zu atmen. Stimuli dafür sind vermutlich die milde Asphyxie sowie Kälte, Licht und Schwerkraft (10). Entgegen alten Studien zeigen jüngere Studien, dass der während einer vaginalen Entbindung ausgeübte Druck auf den Thorax nur geringen Einfluss auf die Lungenclearance ausübt (8). Mit einem inspiratorischen negativen Druck von ca. 30 mm Hg beginnt die Expansion der Lunge, und Luft strömt in die Lunge (9). Dabei wird die Produktion von Surfactant angeregt. Ein sehr hoher expiratorischer Druck hilft bei der Reinigung der Lunge und öffnet die oft noch geschlossene Glottis (8). Für den zweiten Atemzug sind viel geringere Druckunterschiede nötig. Eine normale Atmung besteht erst nach 40 Minuten nach der Geburt (9).

Durch die Ventilation der Lunge steigt die Lungendurchblutung. Grund dafür ist hauptsächlich der durch eingeatmete Luft steigende pO_2 . Dem Anstieg folgen eine reflektorische Vasodilatation und ein Sinken des pulmonalen Widerstandes. Gleichzeitig steigt der periphere Gefäßwiderstand, da durch die Abnabelung keine Verbindung zur Plazenta, als Ort des geringsten Widerstandes, im zirkulatorischen System des Neugeborenen mehr besteht (8). Die vermehrte Durchblutung der Lunge vermindert den Blutfluss durch den Ductus arteriosus, der erhöhte pO_2 ist für seinen Schluss nach Stunden bis Tagen verantwortlich (9). Zusätzlich besteht im linken Vorhof ein höherer Druck als im rechten Vorhof. Über das Foramen ovale fließt das Blut darum von links nach rechts. Dadurch werden die beiden noch nicht fusionierten Septen, die das Foramen ovale bilden, aneinander gepresst, und es kommt innerhalb von Tagen zum Verschluss (7). Die genauen Mechanismen des Verschlusses vom Ductus venosus sind ungeklärt. Eine Vaso-konstriktion der Umbikalvene kurz nach der Geburt wird vermutet (6). In den meisten Fällen erfolgen die Adaptationsprozesse komplikationslos. Sie reagieren aber empfindlich auf jede pathologische antepartale oder intrapartale Änderung der fetalen Situation mit der Folge einer Hypoxämie oder peripartalen Asphyxie.

1.2 Peripartale Asphyxie

1.2.1 Problem der Definition

Unter peripartaler Asphyxie (Asphyxie: griechisch, Pulslosigkeit) versteht man den schweren Sauerstoffmangel des Feten bzw. Neugeborenen. Sie setzt sich im Wesentlichen aus drei Komponenten zusammen: Hypoxie, Hyperkapnie und metabolische Azidose. Laut ICD10 wird eine schwere Asphyxie mit einem Apgar nach 1 Minute von 0 bis 3 und eine leichte Asphyxie mit einem Apgar 1 von 4 bis 7 definiert. Dabei ist der Apgar 1 oft nur Ergebnis einer vorübergehenden Depression. International wird darum der Apgar 5 zur Beurteilung des Schweregrades der Asphyxie herangezogen. Bis heute konnte man sich aber auf keine klare Definition der peripartalen Asphyxie einigen. Grund dafür sind die schweren Folgen einer peripartalen Asphyxie. Erstmals 1862 wurde von dem Orthopäden W. J. Little vermutet, dass komplizierte Geburten, Frühgeburten und peripartale Asphyxie

Hirnschäden mit geistigen und motorischen Entwicklungsstörungen wie einer Zerebralparese im Kindesalter zur Folge haben (11). Eine Analyse zeigte, dass in nur 8% der Fälle mit Zerebralparese eine peripartale Asphyxie als Ursache identifiziert wurde (12). Eine weitere Arbeit konnte feststellen, dass in über 70% der Zerebralparese-Fälle eine peripartale Asphyxie als Ursache ausgeschlossen werden konnte (13). Eine genaue Klärung der Ursache von Enzephalopathien und deren Folgen muss sowohl für das Wohl der Kinder durchgeführt werden, als auch um bei Haftpflichtprozessen die Frage zu klären, ob Komplikationen nach einer Geburt durch Beeinträchtigungen des Fetus während der Schwangerschaft oder während der Geburt, mitunter durch eine schlechte medizinische Versorgung, verursacht wurden. Bestimmte Bedingungen, bei denen eine peripartale Asphyxie als Ursache neurologischer Defizite wahrscheinlich ist, wurden veröffentlicht (14):

1. ausgeprägte Azidose (NapH <7,0)
2. Persistenz von Apgar <3 über 5 Minuten
3. neurologische Auffälligkeiten, Entwicklung einer hypoxisch ischämischen Enzephalopathie
4. Multiorgandysfunktion innerhalb der ersten 24 Stunden

1.2.2 Der Apgar-Score

Zur Beurteilung eines Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt hat sich das Bewertungsschema nach Apgar (Tabelle 1) international durchgesetzt (15). Dabei werden Hautfarbe, Atmung, Herzaktion, Muskeltonus und Reflexe beim Absaugen nach 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten mit 0 bis 2 Punkten beurteilt. Der Apgar 1 dient dazu, das Neugeborene zu erkennen, das sofortige Hilfe benötigt (Apgar 1 von 0 bis 6). Der Apgar 5 gilt als Prognosefaktor für spätere Morbidität und Mortalität. Retrospektiv zeigte sich aber, dass für eine langfristige Prognose der Apgar 5 ungeeignet ist und eine geringe Korrelation mit dem neurologischen Outcome besteht (16). In Studien stellte man fest, dass auch nach einem 5-Minuten Apgar von 0 bis 3 sich mehr als 90% der Kinder normal entwickeln (10). Die Zuverlässigkeit des Apgar-Schemas sinkt mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter (16). Medikamente, kongenitale Anomalien, Traumen etc. haben zusätzlich Einfluss auf den Apgar-Score (10). Bei Frühgeborenen unter 1500g kommt der CRIB-Score (clinical risk index for babies) für die Beurteilung in Frage (17). Das Apgar-

Schema unterscheidet derzeit noch nicht zwischen spontan atmenden Kindern und Kindern, die während der Beurteilung wiederbelebt wurden. Die Änderung im Apgar-Score zwischen 1 und 5 Minuten an sich zeigt das Ansprechen des Neugeborenen auf die Reanimation (16). Der Apgar-Score alleine ist ungeeignet, um als Definition der peripartalen Asphyxie herangezogen zu werden.

Tabelle 1: Apgar-Score zur Beurteilung von Neugeborenen (15)

Beurteilung: 9-10 P normal, 5-8 P gelten als gefährdet, unter 5 P Lebensgefahr

<i>Zeichen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
Hautfarbe	blau oder weiß	Akrozyanose	rosig
Atmung	keine	langsam, unregelmäßig	ungestört
Herzaktion	keine	<100	>100
Muskeltonus	schlaff	träge Flexion	aktive Bewegung
Reflexe beim Absaugen	keine	herabgesetzt, u.a. Grimassieren	Schreien

Eine weitere Abschätzung des Sauerstoffmangels kann auch anhand der Blutgaswerte, im Speziellen durch den pH-Wert, getroffen werden. Eine metabolische Azidose ist mit einer hohen Morbidität oder Mortalität verbunden (11). Neben dem Apgar-Score ist für die Diagnose einer Asphyxie der pH-Wert der Nabelarterien (Tabelle 2) nötig.

Tabelle 2: Ausmaß der Azidose anhand des Nabelarterien-pH (18)

<i>pH</i>	<i>Bezeichnung</i>
≥ 7,30	Normacidität
7,20-7,29	Geringe bis mittelgradig erhöhte Azidität
7,10-7,19	Leichte bis mittelgradige Azidose
7,00-7,09	Fortgeschrittene Azidose
≤ 7,00	Schwere Azidose

Ein gleichzeitiges Auftreten von niedrigen Apgar-Werten und pH-Werten findet sich bei stark deprimierten Neugeborenen.

1.2.3 Ursachen der Asphyxie

Unterschiedliche Faktoren können zu einer peripartalen Asphyxie führen. Dazu gehören Erkrankungen der Mutter, welche z.B. eine verminderte Durchblutung der Plazenta zur Folge haben. Weiters zählen dazu auch Probleme der Plazenta, die den lebensnotwendigen Gasaustausch entscheidend verschlechtern. Auch Komplikationen mit der Nabelschnur und Erkrankungen des Fetus selbst können eine peripartale Asphyxie verursachen. Tabelle 3 zeigt die wichtigsten Ursachen und Risikofaktoren einer peripartalen Asphyxie.

**Tabelle 3: Die wichtigsten Ursachen und Risikofaktoren einer peripartalen Asphyxie (8), (10)
(Fortsetzung nächste Seite)**

Mutter:

- Gestose, Hypertension, Diabetes,
- Infektion, Schock, Herzinsuffizienz, Hypotension
- Sedativa, Nikotin, Alkohol, Drogen

Uterus:

- uterine Tetanie
- Uterusruptur
- Oligo/Polyhydramnie

Plazenta:

- Übertragung
 - Plazentainsuffizienz
 - Plazenta praevia
 - vorzeitige Plazentalösung
 - fetofetale Transfusion
-

Nabelschnur:

- Prolaps
- Kompression
- Umschlingung
- Knoten

Fetus:

- Frühgeborenenes, Mangelgeborenes
- Hämolyse
- Anämie
- Hydrops
- parox. Tachykardie
- Herzinsuffizienz
- Schock
- sept. Infektion
- Makrosomie
- Lageanomalien
- schwere Fehlbildungen

Besonderheiten der Geburt:

- Sedierung, Narkose, operative Entbindung
- lange oder schwierige Geburt

Weitere Ursachen:

- mangelhafte Versorgung des Neugeborenen (wenig geschultes Personal)
- längerer Transport schwerkranker Neugeborener

Die Ursachen sind meist vorhersehbar, aber nur teilweise verhinderbar oder behandelbar.

1.2.4 Pathophysiologische Veränderungen bei Asphyxie

Der Fetus bzw. das Neugeborene reagiert auf eine Asphyxie mit einer typischen Sequenz. Der pO_2 und der pH sinken als Zeichen der Hypoxie und der Azidose. Gleichzeitig steigt der pCO_2 an. Diese Blutgaskonstellation führt beim Neugeborenen zu einer Persistenz des fetalen Kreislaufs. Der pulmonale Gefäßwiderstand bleibt hoch, sodass aufgrund des niedrigen Drucks der Rechts-Links Shunt über dem Ductus arteriosus und dem Foramen ovale bestehen bleibt (8). Aufgrund der Minderdurchblutung der Lunge wird die Hypoxie des Neugeborenen verschlimmert und kann durch Beatmung mit Sauerstoff oft nur schwer behoben werden (19). Um in dieser Lage die Durchblutung von Herz und Gehirn zu garantieren, kommt es zu einer Umverteilung des Blutvolumens im Körper mit Erhöhung des peripheren Widerstands und Blutdrucks. Im Gegensatz zu Kindern und Erwachsenen reagiert das Neugeborene nur kurzzeitig mit einer verstärkten Atmung und Tachykardie. Bei länger bestehender Asphyxie folgen Blutdruckabfall, Apnoe, Bradykardie und ischämische Läsionen der Organe (19), (20).

Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf einer peripartalen Asphyxie (19)

Völlige Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr:

- Innerhalb 1 min Sistieren der Atmung
- Nach 2 min Abfall der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens
- Nach 3-4 min Absinken des Blutdrucks und der Hirndurchblutung
- Nach 5 min, Sauerstoffgehalt fällt rapide ab, CO_2 bei 80 mm Hg, pH auf 7,0
- Nach 10 min pH auf 6,75, Asystolie, bleibende Schäden des Gehirns und anderer Organe

Tabelle 4 stellt klar, wie wichtig die Kenntnis über den Zeitpunkt des Beginns einer Asphyxie ist. Ein niedriger Apgar 5 und eine metabolische Azidose zeigen, dass es zu einem fetalen Sauerstoffmangel gekommen ist. Mit einer einfachen Blutgasanalyse können der Beginn, die Dauer und die Schwere aber nicht genau eruiert werden (21). Es muss davon ausgegangen werden, dass das Kind schon vor der Geburt mit Sauerstoffmangel zu kämpfen hatte. Deswegen ist bei jedem

deprimierten Kind sofortiges Handeln notwendig (8).

1.2.5 Versorgung des deprimierten Neugeborenen

Entscheidend für den Erfolg einer Reanimation sind das Vorhersehen der Geburt eines reanimationsbedürftigen Kindes mit Hilfe der in Tabelle 3 aufgelisteten Risikofaktoren, die Anwesenheit eines gut geschulten und erfahrenen Reanimationsteams und die richtige Ausrüstung für die Neugeborenenreanimation (10). Der Neonatologe schätzt noch vor dem Apgar 1 den Zustand des Neugeborenen anhand von Hautfarbe, Atmung, Muskeltonus, Reflexen und Herzfrequenz ein und entscheidet das weitere Vorgehen (8). Die Versorgung eines deprimierten Neugeborenen erfolgt nach einem bestimmten Schema (Tabelle 5).

Tabelle 5: Elemente der Neugeborenenreanimation (8)

<p>1. Wärmemanagement: Neugeborenes sofort abtrocknen, Reanimation auf Reanimationstisch mit Wärmelampe</p> <p>2. Absaugen: Mund kurz absaugen (cave: Vagusreiz), Setzen eines taktilen Stimulus, um Atmung zu initiieren</p> <p>3. Beutel - Maskenbeatmung: Noch vor 1 min Apgar, mind 1-2 min</p> <p>4. Endotrachiale Intubation: Beutelbeatmung, aber auch maschinelle Beatmung möglich</p> <p>5. Herzmassage: Beatmungsfrequenz : Herzmassage 1:3-5</p> <p>6. Medikament: u.a. Midazolam, Tramadol vor Intubation, Bikarbonat, Adrenalin, Glukose 5%, NaCl 0,9%</p>

Meist kommen nur die ersten drei Punkte zum Einsatz, da sich die meisten Neugeborenen unter Maskenbeatmung gut erholen. Nur wenn Atemstörung und/oder

Bradykardie bestehen bleiben, muss das Kind nach der weiteren Reihenfolge des Reanimationsschemas behandelt werden (8), (19).

1.2.6 Postasphyxiesyndrom

Aufgrund der Hypoxie, metabolischen Azidose und Bradykardie kommt es zu einer Minderdurchblutung der Organe. Daraus folgen hypoxisch-ischämische Schäden in einem oder mehreren Organen gleichzeitig (Multiorganversagen). Näheres siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Auswirkung der Asphyxie auf die Organe (10), (19)

Gehirn	Zerebrale Hypoxie, Hirnödem, Krämpfe, ischämische Nekrose, intrazerebrale Blutung, hypoxisch ischämische Enzephalopathie
Lunge	Rechts-Links Shunt, persistierender erhöhter pulmonaler Hypertonus, Surfactant-Verbrauch (ARDS), Mekoniumaspiration, Lungenblutung
Herz	Ischämie und Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und Hypotension
Darm	Ulcera, Blutung, Ileus, nekrotisierende Enterokolitis, Darmperforation
Niere	Prärenales/intrarenales Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Nierenvenenthrombose
Stoffwechsel	Initial Hyperglykämie, danach infolge vermehrten Energieverbrauchs und anaerober Glykolyse Hypoglykämie; Laktatazidose, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie; Störung der Temperaturregulation
Gerinnung	Disseminierte intravasale Gerinnung, Blutungen

Die Spätkomplikationen nach einer Asphyxie können eine Zerebralparese, Epilepsie und mentale Retardierung sein (19).

1.2.7 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

Die klinischen Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie zeigen sich hauptsächlich innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Entbindungen, mit

sinkender Frequenz in den folgenden Lebenstagen (22). Eine typische kausale Abfolge klinischer Ereignisse macht die peripartale Asphyxie als Ursache einer HIE sehr wahrscheinlich. Die Sequenz ist in Tabelle 7 genau beschrieben.

Tabelle 7: Zeitlicher Ablauf einer geburtsassoziierten Enzephalopathie (11)

○ Zeichen eines fetalen Distresses wie Abgang von mekoniumhaltigem Fruchtwasser oder pathologische CTG-Veränderungen; typisch ist ein zeitlicher Zusammenhang mit Nabelschnurvorfall, vorzeitiger Plazentalösung oder Uterusruptur
○ Metabolische Azidose (postpartal)
○ Depression der vitalen Parameter wie Atmung, Herzfrequenz, Muskeltonus, Reflexe und Hautfarbe
○ Neurologisches Durchgangssyndrom mit gestörtem Muskeltonus, Übererregbarkeit, Krämpfe, Koma, Apnoe, Bradykardie
○ Meist passagere hypoxische Funktionsstörungen anderer Organe (Niere, Leber, etc.)
○ Typische bildgebende Sequenz der Veränderungen im Gehirn (Genauerer siehe Text)
○ Neuromotorischer Restschaden mit beinbetonter spastischer Tetraparese

Die Hypoxie verursacht im Gehirn eine Schädigung der grauen sowie der weißen Substanz (Leukenzephalopathie), ischämische Nekrose und Infarkte. In den ersten Stunden ist in der Bildgebung eine erhöhte Echogenität mit Hirnschwellung und engen Ventrikeln sichtbar (11). Um die Schwere der Hirnschädigung einschätzen zu können, wird klinisch der Sarnat-Score (Tabelle 8) herangezogen (23).

Tabelle 8: Schweregrad der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung nach Sarnat (23)

<i>Schweregrad</i>	<i>Grad 1</i>	<i>Grad 2</i>	<i>Grad 3</i>
1. Bewusstsein	überwach	lethargisch	Lethargie, Koma
2. Neuromuskulär:			
Tonus	normal	leicht hypoton	schlaff
Haltung	distale Strecktendenz	distale Strecktendenz	Dezerebrationshaltung (zeitweilig)
Sehnenreflex	verstärkt	vermindert od. fehlend	vermindert od. fehlend
Lokale Myoklonien	vorhanden	vorhanden	fehlend
3. Komplexe Reflexe:			
Saugreflex	schwach	schwach od. fehlend	fehlend
Moro	heftig	schwach	fehlend
Okulovestibularreflex	normal	überschießend	schwach od. fehlend
Tonischer Nackenreflex	schwach	stark	fehlend
4. Autonome Funktionen:			
Pupillen	erweitert	verengt	wechselnd, schwache LR
Herzfrequenz	Tachykardie	Bradykardie	wechselnd
Speichelfluss	spärlich	vermehrt	wechselnd
Darmmotilität	normal	erhöht, Diarrhoe	wechselnd
5. Krämpfe	keine	häufig	selten, dezerbriert

Diagnostisch hilfreich können noch eine Schädelsonographie, eine Dopplerflussmessung der Hirnarterien sowie ein aEEG sein. Meist kann das Neugeborene nur symptomatisch therapiert werden, indem man im Allgemeinen durch minimales Handling die O₂-Versorgung sicherstellt, kontinuierlich die Temperatur misst (großzügige Antipyrese), den Blutdruck stabilisiert, Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzierung kontrolliert, ausreichend Kalorien zuführt und den Blutzucker in einem Bereich von 60-150 mg/dl hält (24).

Die Prognose ist anfangs sehr schwer einzuschätzen, der Apgar-Score und der NapH alleine sind dafür nicht geeignet. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Schwere und Dauer der neurologischen Defizite mit der Prognose des Neugeborenen. Bei Beteiligung anderer Organsystemen (insbesondere

Niereninsuffizienz) sowie bei ungünstigen Ultraschallbefunden (ausgedehnte periventrikuläre Leukomalazie, Entwicklung von Zysten, Hirnatrophie, intraventrikuläre Blutung) ist die Prognose schlecht. Verschwinden die Symptome innerhalb von 1-2 Wochen ist die Prognose günstig (24).

1.3 Die Nahinfrarotspektroskopie

Im Jahre 1977 demonstrierte Franz Jöbsis, dass mit Licht im nahinfraroten Wellenlängenbereich (700-1000nm) der Oxygenierungsstatus von Gehirn und Myokard bestimmt werden kann (25). Das Prinzip der Nahinfrarotspektroskopie entspricht dem Prinzip der im klinischen Alltag eingesetzten Pulsoxymetrie, die Hämoglobin im oxygenierten und deoxygenierten Zustand im Blut misst. Beide Zustandsformen unterscheiden sich in ihrer Eigenschaft, Licht zu absorbieren. Das Ausmaß der Oxygenierung im Blut wird mit der Sauerstoffsättigung berechnet.

$$SaO_2 = \left\{ \frac{HbO_2}{HbO_2 + HHb} \right\} \cdot 100$$

HbO₂ ist das oxygenierte Hämoglobin und HHb wird als deoxygeniertes Hämoglobin bezeichnet. Im Gegensatz zur Messung der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut, bei der zusätzlich noch die Messung der Pulswelle nötig ist, wird bei der Nahinfrarotspektroskopie das HbO₂ und HHb im Gewebe, genauer gesagt in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen, bestimmt (26). Es wird die Haut mit dem darunter liegenden subkutanen Gewebe und die Muskulatur gemessen. Somit bietet die NIRS die Möglichkeit am Patienten kontinuierlich, noninvasiv die Gewebsoxygenierung zu untersuchen.

Zusätzlich zum Hämoglobin zeigen im nahinfraroten Wellenlängenbereich zwei weitere Moleküle unterschiedliche, jeweils von Sauerstoff abhängige Absorptionseigenschaften. Dazu gehören das Myoglobin und die Cytochrom c Oxidase. Während sich Myoglobin wie Hämoglobin verhält, ist es möglich mit der Methode der Nahinfrarotspektroskopie zwischen dem oxidierten und reduzierten Zustand der Cytochrom c Oxidase zu unterscheiden. Auf diese Weise erhält man genauere Informationen über den oxidativen Metabolismus in der Zelle (25).

Verschiedene optische Techniken im Rahmen der Nahinfrarotspektroskopie wurden entwickelt. Sie unterscheiden sich z.B. durch ihre Lichtquellen (Laser; Licht emittierende Dioden, kurz LED), die Art und Weise, wie Licht ausgesendet und empfangen wird (continuous wave, continuous wave spatially resolved, pulsed oder phase modulation), und die Anzahl und Auswahl der verwendeten Wellenlängen. Eine Standardisierung der Nahinfrarotspektroskopie wird dadurch erheblich erschwert.

1.4 Messung der peripheren Oxygenierung mit NIRS

Mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie können verschiedene Parameter bestimmt werden, die wichtige Informationen über die periphere Oxygenierung liefern. Dazu gehören der Blutfluss (BF), der Sauerstofftransport (DO_2) und -verbrauch (VO_2), der „Tissue oxygenation index“ (TOI), die venöse Sättigung (SvO_2) und die „Fractional oxygen extraction“ (FOE) im Gewebe.

BF, DO_2 , VO_2 , TOI, SvO_2 und FOE können derzeit nur über ihre Änderungen gemessen werden. BF kann durch Gabe eines Tracers, z.B. Indocyanine green (ICG) bestimmt werden. Diese Methode beruht auf dem Fick-Prinzip. Die Rate der Akkumulation des Tracers im Gewebe entspricht der Differenz der Rate des Zuflusses des Tracers zum Gewebe minus der Rate des Abflusses. Der Blutfluss wird berechnet aus dem Verhältnis der Tracerakkumulation im Gewebe zu der Menge des rasch applizierten Tracers über eine definierte Zeit (27). Auch die Änderung des oxygenierten Hämoglobins durch eine Änderung des Sauerstoffgehalts in der eingeatmeten Luft kann als Tracer angenommen werden (28).

Auch mit der Methode der venösen Okklusion kann der BF bestimmt werden. Während der Okklusionsperiode entspricht der Hämoglobinfluss (Hbflow) der Rate der gemessenen Hämoglobinakkumulation im Gewebe. Der BF errechnet sich aus dem Hbflow dividiert durch die Hämoglobinkonzentration. Mit Hilfe des Verhältnisses des Anstiegs des HbO_2 und HHb kann DO_2 , VO_2 , TOI, SvO_2 und FOE berechnet werden (5), (29).

Viele Studien wurden zur Messung der peripheren Oxygenierung durchgeführt, einige sollten an dieser Stelle angeführt und kurz beschrieben werden.

Die Messung der peripheren Oxygenierung erfolgte mit unterschiedlichen Methoden (arterieller oder venöser Okklusion) (30), mit oder ohne Applikation eines Tracers (27), (28), unter verschiedenen Bedingungen (in Ruhe, unter Belastung) (31) und mit einem Patientengut, das sich aufgrund ihrer Erkrankungen (pAVK, COPD, Herzfehler, Myopathien, Diabetes mellitus) unterscheidet (32). Zusätzlich variiert die Wahl des Messortes. Untersuchungen wurden unter anderem an den M. vastus lateralis, vastus medialis, brachioradialis, biceps brachii und an der Wade durchgeführt (32).

1.5 Tissue Oxygenation

Im Allgemeinen hängt die Durchblutung des Gewebes von zwei Faktoren ab, einerseits vom Herzzeitvolumen und andererseits vom peripheren vaskulären Widerstand. Um eine adäquate Gewebsoxygenierung zu gewährleisten, ist neben der Durchblutung auch ein ausreichender Sauerstoffgehalt des Blutes nötig. Eine Balance aus Transport des Sauerstoffes zum Gewebe (DO_2 , O_2 delivery) und dem Verbrauch des Sauerstoffes im Gewebe (VO_2 , O_2 consumption) bildet die Tissue Oxygenation. DO_2 wird beeinflusst durch den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und den Blutfluss. VO_2 ist die Rate des Sauerstoffverbrauches im Gewebe und stellt dadurch die metabolische Rate dar. VO_2 wird beeinflusst durch die Umgebungstemperatur, Körpertemperatur, physikalische Aktivität, BF und Ernährung (33). Nach dem Fick-Prinzip wird VO_2 durch das Produkt aus arterio-venösen Differenz und Blutfluss bestimmt (5). Das dynamische Verhältnis von VO_2 und DO_2 wird durch die „Fractional oxygen extraction“, kurz FOE, beschrieben. Die FOE stellt den Anteil des Sauerstoffes dar, der im Gewebe verbraucht wurde.

Die Gewebsoxygenierung (TOI, tissue oxygenation index) stellt ein sich immer wieder änderndes Verhältnis des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins dar. Die Messung erfolgt in einem regionalen Gewebsabschnitt mit einem gemischten Gefäßsystem. 70% bilden den venösen, 20% den arteriellen und 10% den kapillaren Anteil (26). NIRS ermöglicht die Messung des Oxygenierungszustandes in den Kapillaren kleiner als 1mm, da nur hier die Absorption so minimal ist, dass Änderungen der Chromophorkonzentration detektiert werden können. In größeren Gefäßen besteht verhältnismäßig eine

hohe molare Quantität des Blutes. Dies führt zu einer totalen Absorption (34). Die Gewebsoxygenierung gemessen mit NIRS stellt eine Momentaufnahme der Sättigung in einem 2 bis 6 cm³ großen Gewebsabschnitt dar (35) und entspricht somit nicht der venösen Sättigung im gesamten Körpersegment. Sie kann als gemischt venöse Gewebssättigung verstanden werden (26). Verschiedene Studien zeigten, dass die venöse Sauerstoffsättigung gut mit der O₂-Sättigung, mit NIRS gemessen, korreliert (36), (37).

Eine Ausnahme sollte an dieser Stelle erwähnt werden. Costes et al. untersuchten die Oxygenierung im M.quadrizeps mit NIRS unter Belastung (Radfahren) (31). Die Ergebnisse wurden mit der femoral venösen Sättigung verglichen. Unter normoxischen Bedingungen korrelierte die O₂-Sättigung, gut mit der venösen Sättigung. Unter hyper- und hypoxischen Bedingungen wurde festgestellt, dass die Gewebsoxygenierung nicht der venösen Sättigung folgte.

1.6 Methode zur Messung der peripheren Oxygenierung beim Neugeborenen

Die Beurteilung der peripheren Zirkulation bildet einen wichtigen Bestandteil der Einschätzung des Zustandes des Neugeborenen. Es gibt unterschiedliche Methoden dafür.

1.6.1 Messung der Rekapillarisationszeit

Es erscheint im ersten Moment einleuchtend, dass die Untersuchung der Rekapillarisationszeit für die Beurteilung der peripheren Perfusion herangezogen wird. Stozik et al. versuchten in ihrer Studie die Methode zur Messung der Rekapillarisationszeit bei Neugeborenen zu standardisieren (38), (39). Die Auswertung der Messungen zeigte, dass die Ergebnisse, abhängig vom Messort voneinander stark abweichen. Die Rekapillarisationszeiten gemessen am Kopf und am Thorax variierten beim selben Neugeborenen im Gegensatz zur Extremität kaum. Pressing times (= wie lange Untersucher auf gewählter Körperstelle mit Daumen oder Ähnlichem leichten Druck ausübt, um danach die Re-

kapillarisationszeit zu messen) in einem Bereich von 3 bis 7 Sekunden ergaben keine unterschiedlichen Ergebnisse (39). Ein Normalwert von unter 3 sec als Rekapillarisationszeit wurde ermittelt (38). In einer neueren Arbeit wurde dies aber widerlegt (40). Die Resultate werden durch die Raumtemperatur, im Speziellen durch den Inkubator und durch Phototherapie, beeinflusst (38). Die Rekapillarisationszeit scheint keine gute Methode zur Bestimmung des Schweregrades einer Hypovolämie zu sein (41). Jedoch korreliert sie gut mit dem Cardiac index (42). Die Beurteilung der Rekapillarisationszeit ist vom Untersucher abhängig, wobei dessen klinischen Erfahrung dabei keine Rolle spielt (38), (43). Auch ist bei niedriger Umgebungstemperatur die Rekapillarisationszeit von Kindern mit einem normalen kardiozirkulatorischen Status verlängert (43). Die Aussagekraft der Rekapillarisationszeit ist somit anzuzweifeln (44).

In dieser Arbeit wurde die sternale und periphere Rekapillarisationszeit zusätzlich zu den NIRS-Werten zur Beurteilung der peripheren Oxygenierung mitbestimmt.

1.6.2 Messung des zentral-peripheren Temperaturgradienten

Der zentral-periphere Temperaturgradient wird zur indirekten Diagnostik der peripheren Perfusion herangezogen. Es wird angenommen, dass bei einem großen zentral-peripheren Temperaturgradienten eine Störung der Hämodynamik ursächlich sein kann (5), (45).

Die periphere Temperatur, gemessen an der Zehe, und der gemeinsame Gradient mit der Umgebungstemperatur korrelierten gut mit dem kardiozirkulatorischen Outcome (46), (47). Andere Studien widerlegten diese Ergebnisse (48), (49). Bei Schockpatienten bestand kein Zusammenhang zwischen zentral/peripheren Temperaturgradienten und hämodynamischem Status (48). Vor allem bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g wird wahrscheinlich sowohl die zentrale als auch die periphere Temperatur in den ersten 3 Lebenstagen nur von der Raumtemperatur beeinflusst. Autoregulative Mechanismen zur Kontrolle der Körpertemperatur mit Hilfe von Vasokonstriktion scheinen in diesem Zeitraum unreif zu sein. Aber auch nach den ersten 3 Lebenstagen wird der Gradient eher durch thermale Reize (wie Phototherapie) als durch Hypovolämie verursacht (49). Damit wird der prediktive Wert des zentral-peripheren Temperaturgradienten für die Schockdiagnostik in Frage gestellt (50), (51).

Wie die Rekapillarisationszeit wurde auch die zentrale und periphere Temperatur

in dieser Arbeit bei den Neugeborenen mit untersucht.

1.6.3 Beurteilung des Hautkolorits

Die Beurteilung der Hautfarbe liefert erste Informationen über den Zustand des Neugeborenen, im Speziellen über die Qualität seiner peripheren Durchblutung. Wie das Hautkolorit interpretiert wird, hängt vom Untersucher und seiner Erfahrung ab. Mit den großen interindividuellen Unterschieden und der Komplexität der Haut wird die Evaluierung der Hautfarbe ungenau. Umgebungslicht und Kontrasteffekte beeinflussen die Interpretation der Hautfarbe. Erschwert wird die Beurteilung durch gleichzeitiges Auftreten unterschiedlicher pathologischer Veränderungen, die das Hautkolorit merklich verändern können. Dazu zählen z.B. Lebererkrankungen, Hypoxie, Infektion und Anämie.

Der Apgar-Score ist der einzige allgemein anerkannte Score, bei dem die Hautfarbe berücksichtigt wird. Er dient aber nur für die Beurteilung des Neugeborenen in der postpartalen Phase und liefert daher nur eingeschränkt Informationen. Die Erhebung erfolgt subjektiv. Bis jetzt gibt es keine standardisierte Methode zur Beurteilung der Hautfarbe.

De Felice et al. untersuchten den prediktiven Wert der Hautfarbe für den Schweregrad der klinischen Symptomatik mit einem Colorimeter (52). Es konnte ein Zusammenhang zwischen Hautfarbe und Schweregrad der klinischen Symptomatik in den ersten 24 Stunden bei schwerkranken Neugeborenen festgestellt werden. Wahrscheinliche Ursache ist eine lokalisierte Vasokonstriktion in der Haut.

1.6.4 NIRS

Die Nahinfrarotspektroskopie stellt mit der Möglichkeit der Messung von DO_2 , VO_2 , TOI, SvO_2 , FOE und Hbflow eine Methode zur Messung der peripheren Oxygenierung bei Neugeborenen dar. Spezielle Krankheitsbilder, die Veränderungen der peripheren Oxygenierung zur Folge haben, wurden bei Neugeborenen schon untersucht (53), (54). Dabei wurden bei hypotensiven Frühgeborenen erniedrigte DO_2 - und VO_2 -Werte festgestellt, die FOE war unauffällig (53). Symptomatische Frühgeborene mit Anämie hatten eine erhöhte FOE (54). Bei gesunden Neugeborenen nimmt im Laufe der ersten Lebenswoche

der VO_2 und die FOE zu, während der DO_2 unverändert bleibt (55). Messungen am Unterarm im Vergleich zu Messungen der Wade ergaben signifikant erhöhte Werte des DO_2 und des VO_2 im Bereich der Wade (56).

Zurzeit ist die Messung der peripheren Oxygenierung der Neugeborenen mit der Methode der Nahinfrarotspektroskopie noch kein Bestandteil der klinischen Routine auf einer neonatologischen Intensivstation, sondern sollte nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden.

1.7 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war mit NIRS die periphere Oxygenierung von Neugeborenen nach peripartaler Asphyxie zu analysieren und die untersuchten Daten mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Dieses Patientenkollektiv wurde unseres Wissens noch nie auf diese Weise (mit NIRS) untersucht. Dabei soll gezeigt werden, dass mit NIRS die gestörte periphere Durchblutung im Rahmen der Asphyxie gemessen werden kann und dass der Unterschied in den Gruppen so deutlich ist, dass die Ergebnisse auch diagnostischen Wert besitzen. Im Moment stehen dem Neonatologen zur Einschätzung von Neugeborenen mit beginnendem Kreislaufchock neben der Herzfrequenz, dem Blutdruck und der Sauerstoffsättigung, nur ungenaue Parameter wie die Rekapillarisationszeit, die Abschätzung des zentral-peripheren Temperaturgradienten und die Beurteilung des Hautkolorits zur Verfügung. Mit NIRS kann die periphere Durchblutung objektiv gemessen werden. Diese Arbeit soll zeigen, dass NIRS eine neue Methode der Diagnostik darstellt und in Zukunft auf einer neonatologischen Intensivstation einen berechtigten Platz einnehmen kann.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Nahinfrarotspektroskopie nutzt Licht im Wellenlängenbereich von 700 bis 1000nm um die Sauerstoffversorgung von Gewebe nichtinvasiv und kontinuierlich zu untersuchen. Diese optische Methode basiert auf zwei grundlegenden Tatsachen: Erstens, biologisches Gewebe hat in einem Wellenlängenbereich von 700 bis 1000nm eine gute Transparenz (25). Dieser Bereich wird auch nutzbares Fenster genannt, da es unter 700nm hauptsächlich durch Hämoglobin zu einer starken Absorption des Lichtes kommt und oberhalb von 1000nm das Licht hauptsächlich durch Wasser absorbiert wird. Nur im nahinfraroten Wellenlängenbereich können Messungen in einigen Zentimetern Tiefe durchgeführt werden. Zweitens, das für die Messung wichtige Hämoglobin hat je nach Oxygenierungszustand ein spezifisches Absorptionsspektrum, wobei die spezifischen Absorptionsmaxima im nahinfraroten Bereich zu finden sind.

Um die Technik, mit der die Nahinfrarotspektroskopie arbeitet, zu verstehen, ist es zunächst wichtig, die Art und Weise, wie Licht biologisches Gewebe durchdringt, genauer zu beschreiben.

2.1 Lichtabsorption

2.1.1 Lambert-Beer'sches Gesetz

Tritt ein Lichtstrahl durch ein nicht absorbierendes Medium, das eine Substanz (Chromophor) enthält, wird es durch das Chromophor absorbiert. Dabei reduziert sich die Intensität des Lichtes. Dieser Vorgang wird durch das Lambert-Beer'sche Gesetz beschrieben. Es besagt, dass das Ausmaß der Lichtabsorption mit der Konzentration des Chromophors und der optischen Weglänge zusammenhängt. Zum besseren Verständnis ist hier das idealisierte Küvettemodell hilfreich (Abbildung 1). Dabei befindet sich das Medium mit einem Chromophor in einer Glasküvette. Diese wird mit Licht einer bestimmten Ausgangsintensität I_0 und

Wellenlänge λ durchdrungen und an der Austrittsstelle die abgeschwächte Intensität I mit einem Detektor gemessen. Es wird mit jener Wellenlänge gemessen, bei der das Chromophor sein Absorptionsmaximum besitzt, L ist die optische Weglänge des Lichtes vom Sender zum Detektor.

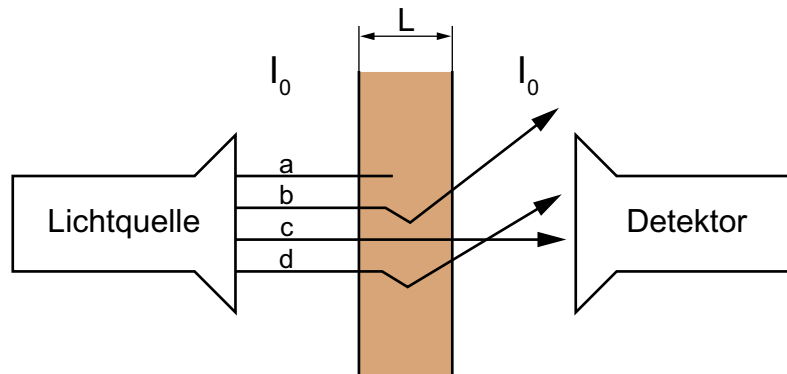


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Küvette; Licht tritt mit einer Intensität I_0 in die Küvette ein und tritt mit einer Intensität I wieder aus; (a) Licht wird total absorbiert, (b) Licht wird gestreut und vom Detektor nicht mehr erfasst, (c) Licht tritt ungestreut durch Küvette (Idealfall), (d) Licht wird gestreut und trifft auf Detektor

Das Lambert-Beer'sche Gesetz zeigt, wie I_0 , I , Konzentration c ($\mu\text{mol/L}$) und L (cm) in Beziehung stehen, und berücksichtigt, dass der Durchtritt von Licht durch ein Medium einer logarithmischen Funktion folgt.

$$I = I_0 e^{-\epsilon[c]L}$$

ϵ ist der Extinktionskoeffizient, der für jedes Chromophor bei einer bestimmten Wellenlänge spezifisch ist. Die Koeffizienten werden bestimmt in vitro mit Hilfe nicht streuender Lösungen, die das Chromophor enthalten, oder in vivo (57).

Durch Verwenden des Logarithmus lässt sich die Absorption als Verhältnis von Ausgangsintensität und Intensität nach Durchdringen des Mediums definieren.

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon[c]L$$

Die Einheit der Absorption wird in der optischen Dichte, OD, angegeben. Daraus ergibt sich die Einheit des Extinktionskoeffizienten ϵ mit OD $L/\mu\text{mol}\cdot\text{cm}$. Der

Absorptionskoeffizient μ_a lässt sich aus dem Produkt von ϵ und $[c]$ berechnen.

$$\mu_a = \epsilon[c]$$

μ_a ($\text{OD}\cdot\text{cm}^{-1}$) gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Lichtstrahl im Medium pro Längeneinheit absorbiert wird. Der reziproke Wert des Absorptionskoeffizienten wird als Absorptionsweglänge bezeichnet. Sie definiert die Weglänge des Lichtes, die es benötigt, damit die Intensität des Lichtstrahls auf e^{-1} der Ausgangsintensität abnimmt (58).

Die Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes ist sehr eingeschränkt. Das Medium, in dem das absorbierende Chromophor gelöst ist, darf nicht zur Abschwächung des Lichtes beitragen. Die reduzierte Intensität des Lichtes darf ausschließlich durch das Chromophor bedingt sein. Weiters muss der emittierte Lichtstrahl monochromatisch und kollimiert sein (58). Befinden sich mehrere Chromophore im Medium, wie es im biologischen Gewebe der Fall ist, so trägt jedes einzelne Additiv zur Lichtabsorption bei. Um die spezifische Änderung der Konzentrationen der jeweiligen Chromophore zu erhalten, muss man die Messungen mit unterschiedlichen Wellenlängen durchführen (59). Es wird mit Wellenlängen gemessen, bei denen die verschiedenen Chromophore ihr Absorptionsmaximum haben (60). Wenn z.B. drei Chromophore zur Lichtabschwächung beitragen, wird zur Berechnung der Konzentrationsänderungen mit drei unterschiedlichen Wellenlängen gemessen (in dieser Arbeit wurde noch eine vierte verwendet). Mit bekanntem ϵ wird die Lichtabschwächung über drei Formeln berechnet, sie werden als Matrix dargestellt (61):

$$\begin{pmatrix} \Delta A_{\lambda 1} \\ \Delta A_{\lambda 2} \\ \Delta A_{\lambda 3} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{1\lambda 1} \Delta[c]_1 + \epsilon_{2\lambda 1} \Delta[c]_2 + \epsilon_{3\lambda 1} \Delta[c]_3 \\ \epsilon_{1\lambda 2} \Delta[c]_1 + \epsilon_{2\lambda 2} \Delta[c]_2 + \epsilon_{3\lambda 2} \Delta[c]_3 \\ \epsilon_{1\lambda 3} \Delta[c]_1 + \epsilon_{2\lambda 3} \Delta[c]_2 + \epsilon_{3\lambda 3} \Delta[c]_3 \end{pmatrix} \cdot L$$

2.1.2 Hämoglobin

Hämoglobin befindet sich in den Erythrozyten und ist Trägersubstanz für Sauerstoff. Es ist dafür verantwortlich, dass Sauerstoff von der Lunge in den restlichen Körper gelangt und von dort das anfallende CO_2 wieder zum Abatmen zur Lunge zurücktransportiert. Es gibt somit genau Auskunft über den Oxygenierungszustand. Hämoglobin besteht aus vier Hämgruppen, die jeweils aus einem eisenhaltigen Porphyrinkomplex bestehen. Dieser bindet Sauerstoff und wird dabei selbst oxygeniert. Es entsteht eine Komplexverbindung, im Gegensatz zu einer chemischen Verbindung im Rahmen einer Oxidation. In Abhängigkeit davon, ob Sauerstoff an den Hämteil gebunden ist oder nicht, spricht man vom oxygenierten oder deoxygenierten Hämoglobin. Da es durch die Oxygenierung des Hämoglobins zu Strukturveränderungen im Protein kommt, ist bei gleicher Wellenlänge das Absorptionsverhalten von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin different. Sie haben unterschiedliche Absorptionsspektren (Abbildung 2) (57).

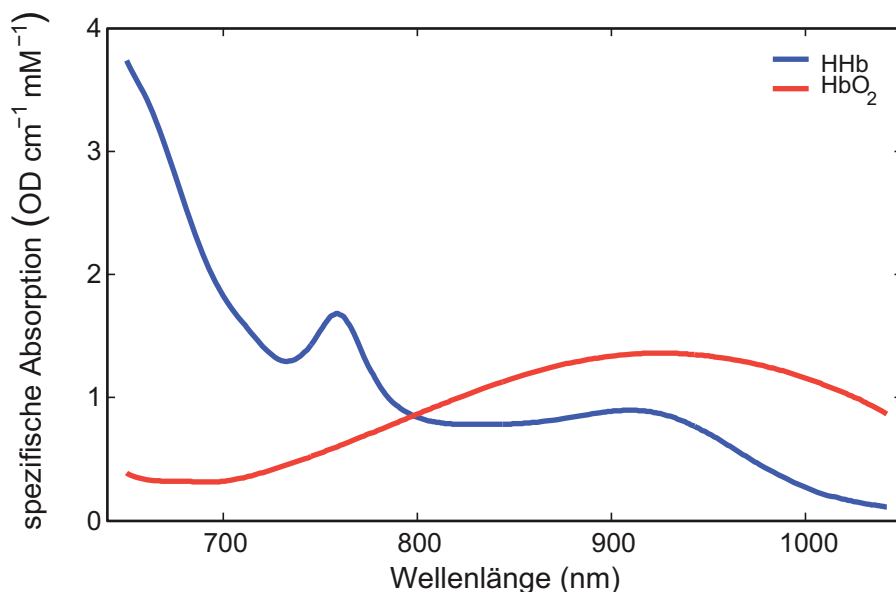


Abbildung 2: Spezifisches Absorptionsspektrum von Hämoglobin im nahinfraroten Wellenlängenbereich (58)

Das Absorptionsmaximum von oxygeniertem Hämoglobin liegt bei über 800nm, und bei Wellenlängen unter 800nm ist die Absorption des durchstrahlten Lichtstrahls bei deoxygeniertem Hämoglobin am größten. Dies erklärt auch die

unterschiedlichen Farben des arteriellen und venösen Bluts. Arteriell Blut ist zu 98% mit Sauerstoff gesättigt und erscheint hellrot, venöses Blut ist zu ca. 75% mit Sauerstoff gesättigt und dunkelrot gefärbt. Bei 800nm haben die beiden Absorptionsspektren ihren Schnittpunkt. Dieser Punkt wird auch isobestischer Punkt genannt (61). Um die Konzentrationsänderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins zu erhalten, muss das Gewebe mit unterschiedlichen Wellenlängen durchdrungen werden. Es werden je nach Absorptionsmaximum die Wellenlängen ausgewählt (59), (60).

2.1.3 Cytochrom c Oxidase

Die Cytochromoxidase c a/a₃ ist der terminale Elektronenakzeptor der Atmungskette und ist in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert. Das Enzym besteht aus vier optisch aktiven Redoxzentren, zwei Häm-Molekülen (Häm a und Häm a₃) und zwei Kupferzentren (CuA und CuB) (62). Das Enzym katalysiert die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser und ermöglicht somit den Transport von Protonen über die innere Mitochondrienmembran in den Intermembranraum. Dabei entsteht ein elektrochemisches Potenzial, das für die ATP-Bildung nötig ist. Der Elektronentransfer erfolgt stufenweise, wobei Sauerstoff über die Cytochrom c Oxidase die Elektronen aufnimmt und selbst zu Wasser reduziert wird (58). Jöbsis stellte 1977 fest, dass im nahinfraroten Wellenlängenbereich die Kupferatome für die Absorptionseigenschaft des Enzyms verantwortlich sind (25). Der Redoxstatus des Enzyms definiert das spezifische Absorptionsspektrum. Im oxidierten Zustand kommt es zur vermehrten Absorption von Licht bei einer Wellenlänge um 830nm (58). Im reduzierten Zustand ist die Absorption im sichtbaren Wellenlängenbereich zu finden. Da die Gesamtkonzentration der Cytochrom c Oxidase konstant bleibt, wird bei der Nahinfrarotspektroskopie die Änderung der Konzentrationen von CuA im reduzierten und im oxidierten Zustand gemessen, daraus ergibt sich das Differenzabsorptionsspektrum (Abbildung 3) (62). Die Messungen geben Auskunft über Sauerstoffangebot und Energiehaushalt in den Zellen (60), (61). Der Anteil des Enzyms an der gesamten Lichtabschwächung beträgt weniger als 5%. Darum wird derzeit die Aussagekraft der Cytochrom c Oxidase, gemessen mit NIRS, angezweifelt (26).

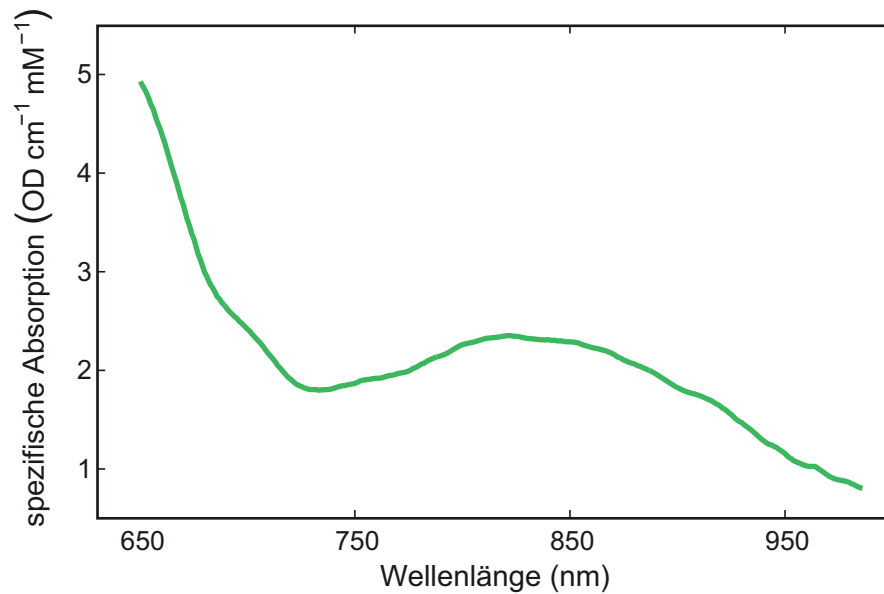


Abbildung 3: Spezifisches Differenzabsorptionsspektrum (aus oxidiertem und reduziertem Form) von der Cytochrom c Oxidase im nahinfraroten Wellenlängenbereich (58)

In der vorliegenden Arbeit wurden aus diesem Grund keine Messungen der Cytochrom c Oxidase durchgeführt.

2.1.4 Wasser

Biologisches Gewebe besteht zu einem großen Teil aus Wasser. Der Anteil variiert mit Gewebeart, Alter und Geschlecht. Damit stellt Wasser als eines der wichtigsten Chromophore einen limitierenden Faktor für die Gewebsspektroskopie dar. Im nahinfraroten Wellenlängenbereich ist die Absorption durch Wasser sehr gering (Abbildung 4). Erst im Bereich von 900 nm steigt diese an. Das Absorptionsmaximum befindet sich bei 970 nm. Darum kommen nur Wellenlängen kleiner als 900 nm in Frage, um eine möglichst große Eindringtiefe des Lichtes während der Messungen zu erreichen. Der Wellenlängenbereich zwischen 200 und 900 nm wird auch als Wasserfenster bezeichnet (62).

2.1.5 Myoglobin

Myoglobin findet man in den Zellen der Skelettmuskulatur. Sein Absorptionsspektrum ist dem des Hämoglobins sehr ähnlich. Derzeit kann mit NIRS zwischen den beiden nicht unterschieden werden. Da das Verhältnis Hämoglobin/Myoglobin zehn beträgt (35) und sich das Absorptionsspektrum von Myoglobin erst nach lan-

ger und schwerer Ischämie ändert (32), wird der Einfluss von Myoglobin im Allgemeinen vernachlässigt (37).

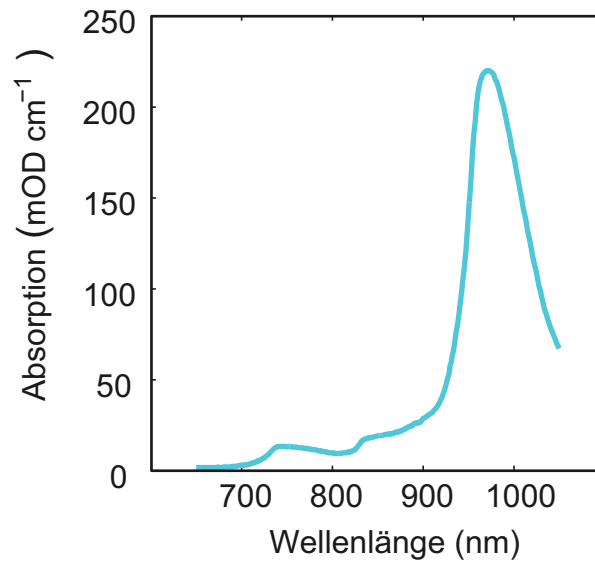


Abbildung 4: Spezifisches Absorptionsspektrum von Wasser im NIR-Bereich (58)

2.1.6 Lipide – Fettgewebe

Die Konzentration von Lipiden im biologischen Gewebe hängt stark von der Art des Gewebes ab und schwankt zwischen 10 bis 40% im subkutanen Gewebe. Lipide und Wasser haben ähnliche Absorptionsspektren und können im Gewebe als konstant angenommen werden (62). Neue Studien zeigten aber, dass die interindividuellen Unterschiede in der Dicke des subkutanen Fettgewebes einen signifikanten Einfluss auf die Messung haben (63). (Näheres siehe Diskussion).

2.2 Lichtstreuung

Wenn Licht biologisches Gewebe durchdringt, beeinflusst das Gewebe die Ausbreitung des Lichtes. Es kommt zu verschiedenen Interaktionen zwischen Photonen und dem Gewebe wie z.B. Absorption oder Streuung.

2.2.1 Streuung im Gewebe

Streuung im Gewebe geschieht aufgrund der vielen unterschiedlichen Brechungsindizes auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene. Gefäßwände, Zellen und ihre Bestandteile spielen dabei eine große Rolle. Zellmembranen, die Membrane der Organellen innerhalb der Zelle und die Membran des Zellkerns bilden unterschiedliche Grenzflächen. Extrazellulär- und Intrazellulärraum unterscheiden sich in ihren Brechungsindizes. Weiters haben auch die intrazellulären Bestandteile wie Mitochondrien (64), Ribosome und auch der Zellkern verschiedene Brechungsindizes und sind somit entscheidend an der Streuung des Lichtes in biologischem Gewebe beteiligt (62).

2.2.2 Einzelstreuung

Treffen Photonen auf Partikel, so werden die Photonen an ihnen gestreut. Die weitere Flugrichtung der Photonen wird als Winkelverteilung bezeichnet und ist abhängig von der Form der Partikel, der Wellenlänge des einstrahlenden Lichtes im Vergleich zur Größe des Partikels und vom Unterschied der Brechungsindizes im streuenden Medium, welches das Licht durchläuft. Bei der Einzelstreuung beeinflussen sich die streuenden Partikel untereinander nicht (58).

Die Winkelverteilung wird auch Phasenfunktion genannt. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Photon mit der Ausbreitungsrichtung \hat{s} in die Ausbreitungsrichtung \hat{s}' abgelenkt wird. In der Vergangenheit untersuchte man experimentell mehrere theoretische Ansätze für die Streuphasenfunktion. Der gebräuchlichste wurde von Henyey-Greenstein beschrieben (65):

$$p_{HG}(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2 \cos \theta)^{2/3}}$$

wobei g der Anisotropiefaktor ist und den mittleren Cosinus des Streuwinkels θ angibt. Streuwinkel θ ist der Winkel zwischen Ausbreitungsrichtung \hat{s} und abgelenkter Ausbreitungsrichtung \hat{s}' .

$$g = \int_{4\pi} p(\theta) \cdot \cos(\theta) \cdot d\omega$$

g nimmt einen Wert zwischen -1 und +1 an (Abbildung 5). Bei isotroper Streuung ist $g=0$ und damit für alle Winkel gleich. Bei $g<0$ ereignet sich eine Rückwärtsstreuung, bei $g>0$, wie es im biologischen Gewebe hauptsächlich der Fall ist, ist die Streuung vorwärts gerichtet. Dies bedeutet, dass das Licht nur zu einem geringen Anteil unter verschiedenen Winkeln gestreut wird (66).

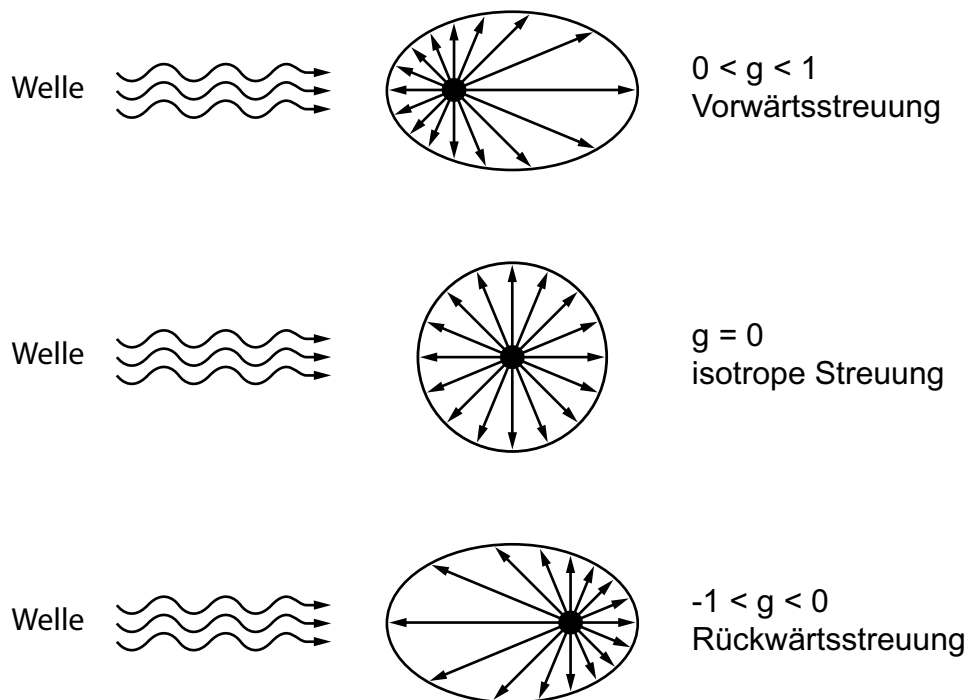


Abbildung 5: Anisotropiefaktor, Vorwärtsstreuung, Rückwärtsstreuung, isotrope Streuung (65)

Die abgeschwächte Lichtintensität im absorbierenden Medium kann im Falle der Einzelstreuung wie folgt definiert werden:

$$I = I_0 e^{-\mu_t L}$$

wobei μ_t der totale Schwächungskoeffizient ist:

$$\mu_t = \mu_a + \mu_s$$

μ_s ist der Streukoeffizient und gibt im Gegensatz zum Absorptionskoeffizienten die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Photon pro Weglänge gestreut wird. Der reziproke Wert des totalen Schwächungskoeffizienten gibt die mittlere freie Weglänge eines Photons an. In anderen Worten versteht man darunter die Distanz, die ein Photon zurücklegen muss, damit es zur Absorption oder Streuung kommt (58).

2.3 Lichttransport im Gewebe

Im biologischen Gewebe beträgt der Abstand zwischen zwei Einzelstreuungen unter 0,1 mm. Es kann daher nicht mehr davon ausgegangen werden, dass sich die benachbarten streuenden Partikel nicht beeinflussen. Aufgrund des geringen Abstandes werden die Photonen mehrfach gestreut, sodass nach einigen elastischen Einzelstößen die Einfallrichtung der Photonen nicht mehr bestimmbar ist und die Ausbreitung isotrop ist (66). Um nun das Ausmaß der Absorption und der Streuung bei dem Durchgang von Licht in Gewebe zu messen, muss bekannt sein, wie sich Licht im stark streuenden Medium ausbreitet.

2.3.1 Strahlentransporttheorie

Die Ausbreitung des Lichtes im Gewebe kann mathematisch mit der Maxwell-Theorie beschrieben werden. Sie ist eine phänomenologische Theorie und hochkomplex. Da sie zu aufwendig ist, wird sie nur in Spezialfällen angewandt. Vernachlässigt man die Welleneigenschaft des Lichtes und spricht nur von Intensitäten, lässt sich die Ausbreitung der Photonen im Gewebe vereinfacht beschreiben. Dieser Ansatz wird als Transporttheorie bezeichnet und die Grundgleichung lautet (67):

$$\frac{1}{c_n} \frac{\partial}{\partial t} + \hat{s} \cdot \nabla L(r, \hat{s}, t) = -\mu_t L(r, \hat{s}, t) + \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') \cdot L(r, \hat{s}', t) \cdot d\omega + S_0(r, \hat{s}, t)$$

$\hat{s} \cdot \nabla L(r, \hat{s}, t)$ beschreibt die Änderung der Strahldichte in einem Punkt r entlang der Ausbreitungsrichtung \hat{s} zu der Zeit t . $c_n = c_0/n$ ist die Lichtgeschwindigkeit im

Medium mit der Brechzahl n , μ_s und μ_t der Streuungs- und totale Schwächungskoeffizient, $p(\hat{s}, \hat{s}')$ ist die Streuphasenfunktion und $S_0(r, \hat{s}, t)$ beschreibt den Quellterm, der die Intensitätsverstärkung durch Lichtquellen im Medium berücksichtigt (68). Der erste Term der rechten Seite beschreibt die Abschwächung des Lichtes durch Absorption und Streuung aus der Ausbreitungsrichtung \hat{s} heraus. Der zweite Term berücksichtigt die Zunahme der Intensität durch Licht, dass durch Streuung aus einer anderen Raumrichtung ω wieder zurück in die Ausbreitungsrichtung \hat{s} gelenkt wird (65), (69).

2.3.2 Diffusionsannäherung

Die Lösung der Transporttheorie ist an wenige spezielle Geometrien gebunden. Um dieses Problem zu lösen, entwickelte man verschiedene analytische Annäherungen der Transportgleichung. Die gebräuchlichste ist die Diffusionsannäherung unter der Annahme, dass beim Durchtritt von Licht durch das Gewebe die Streuung gegenüber der Absorption überwiegt und dadurch die Ausbreitung der Photonen im Gewebe in jedem Punkt des Mediums (annähernd) isotrop ist (68).

Mathematisch wird die Strahlendichte $L(r, \hat{s}, t)$ in einen diffusen Anteil und einen kollimierten Anteil aufgeteilt (65):

$$L(r, \hat{s}, t) = L_{diff}(r, \hat{s}, t) + L_{koll}(r, \hat{s}, t)$$

Der kollimierte Anteil gehorcht dem Lambert-Beer'schen Gesetz, da er nur das ungestreute Licht enthält. Der diffuse Anteil der Strahlendichte setzt sich zusammen aus einem isotropen Anteil, dem diffusen Fluss und einem schwach gerichteten Anteil, dem anisotropen Anteil, wobei bei der Diffusionsannäherung nur der isotrope Anteil berücksichtigt wird. Über mehrere Rechenschritte ergibt sich daraus die Diffusionsgleichung (61):

$$\frac{1}{c_n} \frac{\partial}{\partial t} \Phi(r, t) + D \nabla^2 \Phi(r, t) + \mu_a \Phi(r, t) = \epsilon_0(r, t)$$

wobei $\Phi(r, t)$ die Photonendichte angibt,

$$\Phi(r, t) = \int_{4\pi} L(r, \hat{s}, t) \cdot d\omega$$

ε_0 ist der isotropische Quellterm und D der Diffusionskoeffizient,

$$D = \frac{1}{3\{\mu_a + (1-g)\mu_s\}}$$

g ist der Anisotropiefaktor.

Im Zusammenhang mit dem Anisotropiefaktor kann noch eine Größe definiert werden, der reduzierte Streukoeffizient μ'_s :

$$\mu'_s = \mu_s(1-g)$$

Der reduzierte Streukoeffizient μ'_s definiert die effektive Anzahl an isotropischen Streueignissen pro Längeneinheit (62). Somit wird die diffuse Ausbreitung von Licht durch zwei optische Konstanten, den Absorptionskoeffizienten μ_a und den reduzierten Streukoeffizienten μ'_s beschrieben. Im nahinfraroten Wellenlängenbereich ist der Absorptionskoeffizient μ_a von menschlichem Gewebe zirka zwei Größenordnungen kleiner als der reduzierte Streukoeffizient μ'_s (66). Dies ist eine Randbedingung der Diffusionsannäherung, damit eine diffuse Ausbreitung des Lichtes im Gewebe gewährleistet ist. Die Lichtausbreitung darf zusätzlich nur in solchen Abständen bewertet werden, die mindestens eine reduzierte freie Weglänge MFP' (mean free pathlength) von der Quelle betragen. MFP' kann wie die mittlere freie Weglänge verstanden werden.

$$MFP' = \frac{1}{\mu_a + \mu'_s}$$

In dieser Entfernung finden genügend Streuprozesse statt, dass die diffuse Lichtausbreitung garantiert ist (69).

2.3.3 Monte-Carlo-Simulation

Neben dem analytischen Ansatz kann die Transporttheorie auch numerisch ausgewertet werden, in Form der Monte-Carlo-Simulation. Hier wird mit Hilfe statistischer Berechnungen der Weg jedes einzelnen Photons durch das Gewebe mit dem Computer simuliert. Die Eingabeparameter sind normalerweise der Absorptionskoeffizient, der Streukoeffizient und die Phasenfunktion des Gewebes (58), (70). Komplizierte Schichtstrukturen werden simuliert (71). Da bei der Monte-Carlo-Simulation mit Wahrscheinlichkeiten gearbeitet wird, kommt es erst durch Verwendung hoher Photonenzahlen zu einer ausreichenden Genauigkeit. Der Rechenaufwand ist aber sehr hoch. Schon die Erstellung einer Simulation für Messungen mit Messzeiten im Sekundenbereich dauert mehrere Tage und ist sehr teuer (58).

2.4 Modifiziertes Lambert-Beer'sches Gesetz

Das Lambert-Beer'sche Gesetz muss aufgrund der Eigenschaft des biologischen Gewebes als stark streuendes Medium angepasst werden. Wenn Licht einer bestimmten Ausgangsintensität biologisches Gewebe durchdringt, wird die Lichtabschwächung nicht nur durch Absorption verursacht, sondern auch die Streuung der Photonen trägt wesentlich dazu bei. Die Abschwächung durch Streuung ist:

$$A = \log_{10} \left[\frac{I_0}{I} \right] = \mu_s \cdot L$$

Der Weg der Photonen wird verlängert, da die optische Weglänge größer ist als der geometrische Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor. Um trotzdem eine Konzentrationsbestimmung im Gewebe durchführen zu können, muss das Lambert-Beer'sche Gesetz $[c] = A \cdot \varepsilon \cdot L$ modifiziert werden, um den Effekt der Streuung auf die Lichtintensität und die optische Weglänge zu berücksichtigen.

$$L_o = DPF \cdot L$$

L_o ist die optische Weglänge oder auch Differential Pathlength, L der geometrische Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor und DPF der Differential Pathlength Factor

$$A = \varepsilon \cdot [c] \cdot L \cdot DPF + G$$

G ist der geometrische Faktor und berücksichtigt die Photonen, die durch Streuung das Messvolumen verlassen. Solange G unbekannt ist, kann man keine absoluten quantitativen Aussagen über das zu untersuchende Chromophor machen. Man geht aber davon aus, dass für jeden Patienten G konstant ist. Darum ist es möglich, Änderungen der Konzentrationen anhand der Änderungen der Lichtabschwächung in einer Messperiode zu berechnen. Somit lautet das modifizierte Lambert-Beer'sche Gesetz (61) :

$$\begin{pmatrix} \Delta A_{\lambda_1} \\ \Delta A_{\lambda_2} \\ \Delta A_{\lambda_3} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{1\lambda_1} \Delta[c]_1 + \varepsilon_{2\lambda_1} \Delta[c]_2 + \varepsilon_{3\lambda_1} \Delta[c]_3 \\ \varepsilon_{1\lambda_2} \Delta[c]_1 + \varepsilon_{2\lambda_2} \Delta[c]_2 + \varepsilon_{3\lambda_2} \Delta[c]_3 \\ \varepsilon_{1\lambda_3} \Delta[c]_1 + \varepsilon_{2\lambda_3} \Delta[c]_2 + \varepsilon_{3\lambda_3} \Delta[c]_3 \end{pmatrix} \cdot L \cdot DPF$$

vereinfacht

$$\Delta A = \Delta[c] \cdot \varepsilon \cdot L \cdot DPF$$

Nach Matrixinversion gilt:

$$\Delta[c] = \varepsilon^{-1} \cdot \Delta A / (L \cdot DPF) = \tilde{N} \cdot A / (DPF \cdot L)$$

\tilde{N} wird als NIR - Koeffizient bezeichnet. Genaueres siehe 2.5.2.

2.5 DPF

Die Messung von L als Abstand von Quelle und Detektor ist sehr einfach, hingegen erweist sich die Bestimmung des DPF als großes Problem.

2.5.1 Zeitaufgelöste Spektroskopie

Es gibt zwei gängige Methoden, um den Differential Pathlength im Gewebe zu bestimmen, die Frequency-Domain-Methode (FD-Methode) (72) und die Time-Domain-Methode (TD-Methode) (73).

Letztere arbeitet mit einem Picosekundenlaser und einem sehr schnellen Detektor, verbunden mit einer Streakkamera. Es wird ein kurzer Lichtimpuls (ca. 2-5 psec) durch das Gewebe geschickt und nach Durchtritt mit der Streakkamera detektiert (Abbildung 6). Unter der Annahme, die Photonen durchdringen das Gewebe mit einer konstanten Geschwindigkeit, ergibt sich eine mittlere Laufzeit \bar{t} der Photonen, aus der sich die mittlere Weglänge berechnen lässt.

$$\bar{L}_0 = \frac{c_v}{n_t} \bar{t}$$

mit \bar{L}_0 als mittlere optische Weglänge, c_v als Lichtgeschwindigkeit und n_t als Brechungsindex des Gewebes (62). Deswegen wird diese Methode auch Time of Flight - Methode genannt.

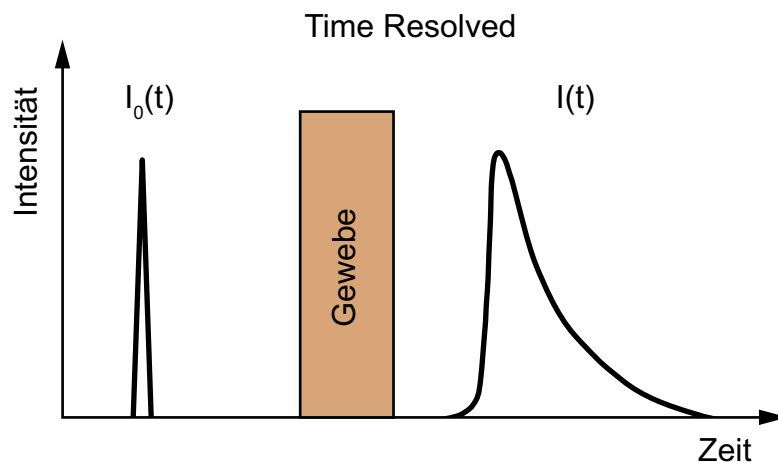


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Time of Flight - Methode (74)

Mit Berücksichtigung, dass die Abschwächung des Lichtes beim Durchtritt von Gewebe sowohl durch Absorption als auch durch Streuung verursacht wird, folgt daraus:

$$A = (\mu_a + \mu_s) \cdot L \cdot DPF$$

$$A = (\mu_a + \mu_s) \frac{c_v \bar{t}}{n_t}$$

Der Vorteil der TD-Spektroskopie ist, dass die aktuelle Weglänge gemessen werden kann und somit die Möglichkeit besteht, absolute Messwerte zu erfassen (60). Mit der TD-Methode können tiefe Schichten gemessen werden und dabei kann zwischen den verschiedenen Gewebsschichten unterschieden werden. Weiters erlaubt die Time of Flight-Methode eine besonders genaue Berechnung der Streuung und der Absorption. Das Problem bei dieser Methode besteht darin, dass die Messungen sehr zeitintensiv und teuer sind (74). Die TD-Spektroskopie ist derzeit auf Messungen mit verstorbenen Neugeborenen und Erwachsenen beschränkt (75), (76).

Im klinischen Bereich kommt derzeit die FD-Spektroskopie für die Messung des DP an Neugeborenen in Frage (Abbildung 7) (62). Die Intensität des emittierten Lichtstrahls besitzt eine modulierte Frequenz, meist um 100-150 MHz. Beim Durchtritt durch das Gewebe wird das Licht gedämpft und phasenverschoben.

$$I_0 = I_{dc} + I_{ac} \cdot \sin(2\pi ut - \Phi)$$

I_0 ist Quellenintensität, I_{dc} die mittlere Lichtintensität, I_{ac} die Modulationsamplitude, Φ die Phase des intensitätsmodulierten Lichtes und u ist die Modulationsfrequenz. Durch Messung der Phasenverschiebung kann die optische Weglänge bestimmt werden (62), (77):

$$L_0 = \frac{\Phi c_v}{2\pi u n_t}$$

c_v ist die Lichtgeschwindigkeit im Vakuum, n_t der Brechungsindex des Gewebes.

Durch Messung der geometrischen Distanz kann der DPF berechnet werden. In der Theorie ermöglicht die Technik die Messung von absoluten Werten und die Differenzierung von Gewebeschichten, wobei im Gegensatz zur TD-Methode nur zwischen zwei Schichten unterschieden werden kann (78). Auch ist messtechnisch die Berechnung der Absorption und der Streuung ungenauer als bei der Time of Flight-Methode (79). Der große Vorteil der FD-Spektroskopie ist der rasche Ablauf der Datengewinnung. Dies rechtfertigt somit ihren Einsatz im klinischen Bereich (80). Obwohl das System eine kontinuierliche Messung des DP ermöglicht, wird es derzeit hauptsächlich zur Messung des DPF eingesetzt.

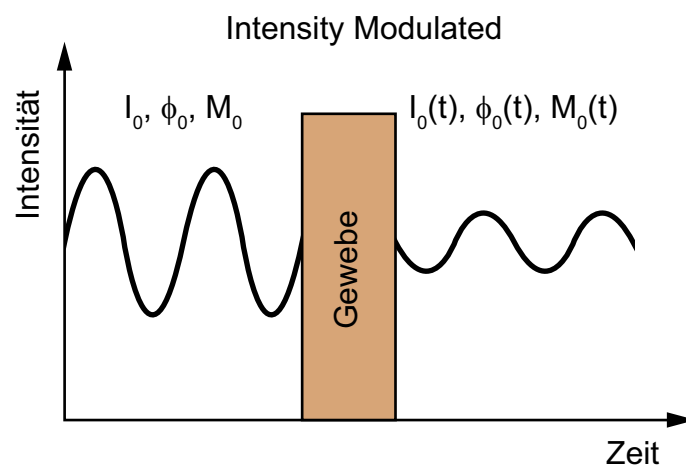


Abbildung 7: Das Prinzip der Frequency Domain Spektroskopie (74)

2.5.2 Einflussfaktoren

Der DPF ist von verschiedenen Faktoren abhängig, vorrangig von der Art des durchstrahlten Gewebes, von der Wellenlänge und der Optodengeometrie. Verschiedene Forschergruppen (73), (75), (76), (81) haben sich intensiv mit der Ermittlung des DPF beschäftigt und dabei erkannt, dass sich der DPF in verschiedenen Gewebearten wie Muskel oder Gehirn voneinander unterscheidet (4,99 im Gehirn eines Neugeborenen, 5,51 im Bein und 4,16 im Arm eines Erwachsenen) (81).

Weiters ist der DPF-Wert auch von der bei der Messung verwendeten Wellenlänge abhängig (82). Deswegen muss beim Angeben des DPF immer die Wellenlänge, bei der er gemessen wurde, zusätzlich genannt werden. Die Wel-

Wellenlängenabhängigkeit des DPF wird im Algorithmus für die Berechnung der Konzentrationsänderungen berücksichtigt. Dies erfolgt in Form einer Modifikation des inversen Matrixkoeffizienten \tilde{N} (siehe Tabelle 9) (61).

Tabelle 9: Modifizierte Koeffizienten aufgrund des wellenlängenabhängigen DPF (61)

Chromophor	Wellenlänge(nm)		
	<i>775</i>	<i>845</i>	<i>904</i>
HbO ₂	-1,157	0,081	1,776
HHb	1,642	-1,02	-0,221
Hbt	0,485	-0,939	1,555
Cytochrom a/a3 Oxidase	-0,014	0,635	-0,611

Computersimulationen haben gezeigt, dass der DPF von der Anordnung der Lichtquelle und des Detektors abhängig ist (71), (83). Der Winkel, den diese beiden bilden, ist entscheidend. Beträgt er weniger als 60 Grad, nimmt der DPF so weit ab, dass es bei der Bestimmung der Konzentration zu unvermeidlichen Fehlern kommen kann (83). Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass bei einem Interoptodenabstand ab 2,5 cm der DPF als konstant angenommen werden darf (75). Ob pathologische Situationen Einfluss auf den DPF haben, ist bis heute noch wenig erforscht. Bekannt ist, dass sich der DPF im Alter ändert (84). Weiters gibt es interindividuelle Unterschiede um bis zu 15% (81).

2.6 Continuous wave

Der am meisten verwendete Typ der Nahinfrarotspektroskopie ist die Continuous wave-NIRS (Abbildung 8). Dabei wird Licht unterschiedlicher Wellenlänge mit einer gleich bleibenden Intensität ausgestrahlt. Der konstante Photonenfluss durchdringt das Gewebe, wird gestreut und absorbiert und die verbleibende Licht-

intensität wird vom Detektorsystem des Gerätes aufgezeichnet. Mit dieser Information lassen sich die Konzentrationsänderungen der relevanten Chromophore in Abhängigkeit von der verwendeten Wellenlänge berechnen (74). Der große Vorteil dieser Methode ist die rasche und einfache technische Realisierung und ihre Preiswertigkeit. Ein Problem besteht darin, dass mit der Continuous wave-NIRS die genaue Weglänge unbekannt ist. Somit ist nur die Messung von Konzentrationsänderungen und nicht von absoluten Werten möglich (79). Weiters kann mit der Continuous wave-Methode der unterschiedlich große Anteil von Absorption und Streuung an der Intensitätsabschwächung nicht berechnet werden. Die Eindringtiefe ist auf zwei bis drei Zentimeter begrenzt, die Differenzierung verschiedener Gewebsschichten ist nicht möglich.

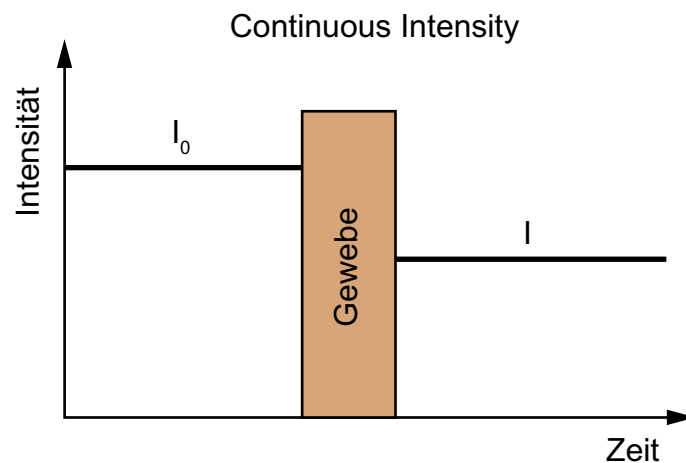


Abbildung 8: NIRS mit der Methode der Continuous Intensity (74)

Unter anderem kommt die Technik der Continuous wave bei den Methoden des modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetzes (modified Beer Lambert) und der Spatially Resolved Spektroskopie (siehe 2.8) zum Einsatz. Auf diese Weise wurde sie auch in dieser Arbeit eingesetzt.

2.7 Messvolumen

Grundsätzlich kann die Continuous wave-Technik entweder den Anteil des Lichtes messen, der nach Streuung und Absorption das Gewebe durchdringt und auf der gegenüberliegenden Seite detektiert wird, oder das Licht messen, das aufgrund

der starken Streuung wieder reflektiert wird. Die beiden Methoden werden Transilluminationsmodus und Reflektionsmodus genannt, wobei bei dieser Arbeit Letztere zum Einsatz kam. Der Transilluminationsmodus wird grundsätzlich bei der Messung des Gehirns bis zu einem Durchmesser von acht Zentimeter bei Neugeborenen angewendet (85). Beim Reflektionsmodus kann das stark abgelenkte Licht vom Detektor in einigen Zentimetern Entfernung vom Sender aufgenommen werden. Simulationen im Schichtmodell des Kopfes (86), (87), (88) zeigten einen „bananenförmigen“ oder sichelförmigen Weg des Lichtes durch das Gewebe. Wie aus Abbildung 9 ersichtlich, beeinflussen die geometrische Anordnung von Sender und Empfänger (83) sowie die optischen inhomogenen Eigenschaften des Gewebes die Eindringtiefe des Lichtes. Werden Sender und Detektor zu nahe nebeneinander platziert, nehmen nur die oberflächlichen, für die Messung nicht relevanten Gewebsanteile wie Haut oder Fett an der Messung teil. Mit zunehmendem Sender-Detektor Abstand steigt der Anteil des tiefen Gewebes am Messvolumen, dabei ergibt theoretisch die Hälfte des mittleren Interoptodenabstandes die Eindringtiefe (32). Der maximale Abstand wird terminiert durch die SNR (signal to noise ratio). Wird er überschritten, können keine genauen Informationen über die optischen Eigenschaften des Gewebes aufgezeichnet und verarbeitet werden (58). Bei dieser Arbeit wurde ein Interoptodenabstand von 3 cm verwendet. Mit einem DPF von 4,16 (81) ergibt sich eine optische Weglänge von 12,48 cm.

2.8 Spatially Resolved Spektroskopie-Tissue Oxygenation

Die Spatially Resolved Spektroskopie ermöglicht die Messung der Oxygenierung im Gewebe in Form des TOI (tissue oxygenation index). Sie nutzt die Tatsache, dass ein Teil des Lichtes vom Gewebe reflektiert oder rückwärts gestreut (back scatter) wird. Das Licht wird an mehreren Punkten mit unterschiedlichem Abstand zum Sender detektiert (Abbildung 9). Die Werte der Lichtabschwächung an den Detektionspunkten unterscheiden sich, da die Photonen unterschiedliche Bereiche des Gewebes durchdringen (89). (siehe 2.7)

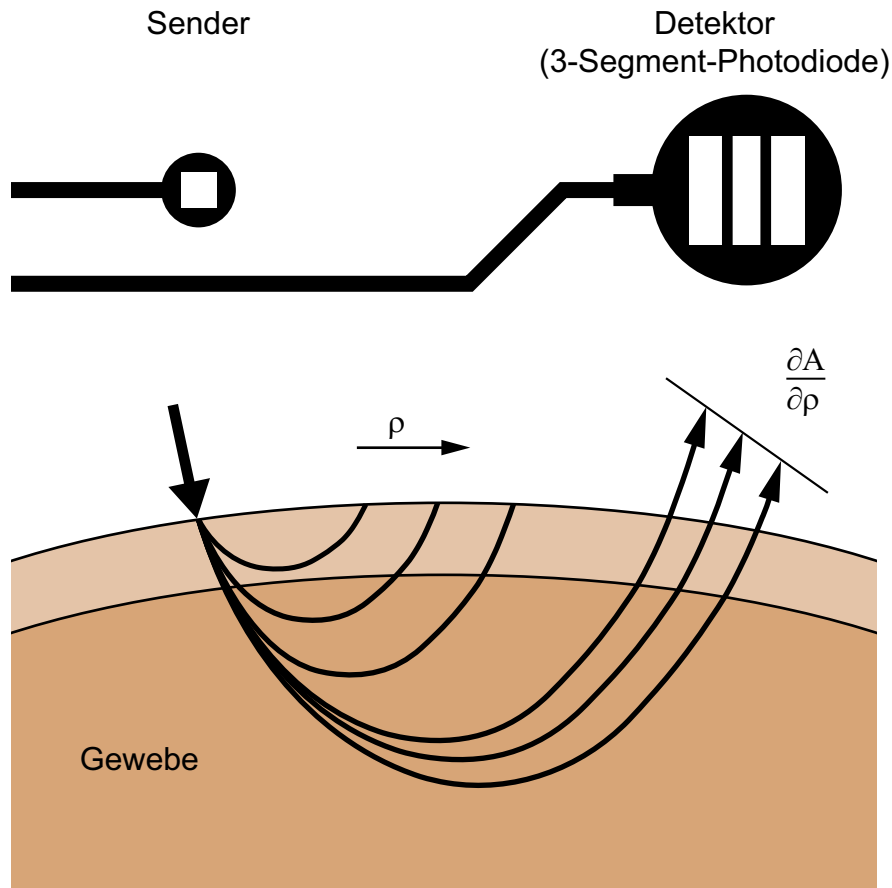


Abbildung 9: Prinzip der Spatially Resolved Spektroskopie mit schematischer Darstellung von Sender, Detektor und Messvolumen (89)

Daraus ergibt sich ein Abschwächungsgradient A , der im Verhältnis mit dem Sender-Detektor-Abstand ρ durch Anwendung der Diffusionstheorie über mehrere Rechenschritte den TOI ergibt (61):

$$\frac{\partial A}{\partial \rho} = \frac{1}{\ln 10} \left(\sqrt{3\mu_a \cdot \mu'_s} + \frac{2}{\rho} \right)$$

Das Produkt $\mu_a(\lambda) \cdot \mu'_s(\lambda)$, gemessen mit Licht dreier unterschiedlicher Wellenlängen, lässt sich aus der Gleichung berechnen. $\mu'_s(\lambda)$ kann im nahinfraroten Wellenlängenbereich als Konstante k bezeichnet werden. Daraus ergibt sich ein relativer Absorptionskoeffizient $k \cdot \mu_a(\lambda)$, durch den sich die relativen Konzentrationen $k \cdot HbO_2$ (oxygenierte Hb) und $k \cdot HHb$ (deoxygenierte Hb) berechnen lassen (89).

$\mu'_s(\lambda)$ nimmt mit der Wellenlänge gering ab. Um die Genauigkeit der Messungen

zu garantieren, lautet die Definition von $\mu'_s(\lambda)$:

$$\mu'_s = k \cdot (1 - h \cdot \lambda)$$

h stellt den korrigierenden Anstieg des reduzierten Streuungskoeffizienten mit der Wellenlänge dar und beträgt $6,3 \times 10^{-4} (\text{mm}^{-1}/\text{nm})$ (89), (90).

$k \cdot \mu_a(\lambda)$ definiert sich so:

$$k \cdot \mu_a = \frac{1}{3(1 - h \cdot \lambda)} \cdot \left(\ln 10 \cdot \frac{\partial A(\lambda)}{\partial \rho} - \frac{2}{\rho} \right)$$

Somit lautet die Bestimmung der relativen Konzentrationen $k \cdot \text{HbO}_2$ und $k \cdot \text{HHb}$:

$$\begin{bmatrix} k \cdot \text{HbO}_2 \\ k \cdot \text{HHb} \end{bmatrix} = [\varepsilon_{i,j}]^{-1} \cdot \begin{bmatrix} k \cdot \mu_a(\lambda_1) \\ k \cdot \mu_a(\lambda_2) \\ k \cdot \mu_a(\lambda_3) \end{bmatrix}$$

$i = \text{HbO}_2, \text{HHb}$

$j = \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$

Der Definition der Gewebsoxygenierung (TOI) lautet:

$$TOI = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{HHb}}$$

2.9 NIRO 300

Mit der Entwicklung des in dieser Arbeit verwendeten NIRO 300 (Hamamatsu, Japan) 1998 wurde es möglich, Gewebe mit Continuous wave sowohl mit der modified Beer Lambert - Technologie (MBL) als auch mit Hilfe der Spatially Resolved Spektroskopie zu untersuchen. Die Methode der MBL wurde schon im NIRO 500 verwirklicht. Sie misst die Konzentrationsänderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔHbO_2), des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb), des

Gesamthämoglobins im Gewebe ($\Delta Hbt = \Delta HbO_2 + \Delta HHb$) und des Redoxstatus der Cytochrom c Oxidase ($\Delta CytOx$) mit unterschiedlichen Wellenlängen (89). Die Berechnung geschieht mit Hilfe eines speziellen Algorithmus, der die Messung mit Licht aller vier Wellenlängen miteinbezieht. Der NIRO 500 hat den großen Vorteil, dass er kostengünstig und praktisch im klinischen Gebrauch ist. Ein Problem ergibt sich, dass nur Konzentrationsänderungen, ausgehend von einer willkürlich bestimmten Nulllinie, berechnet werden können. Die neu entwickelte Spatially Resolved Spektroskopie ermöglicht die Messung der Gewebsoxygenierung als absoluten Wert und ergibt zusammen mit der Technologie des NIRO 500 in Form des NIRO 300 eine neue Untersuchungsmöglichkeit der Gewebsoxygenierung.

2.9.1 Gerätedesign

Gepulste Laserdioden in den Wellenlängen 775, 810, 850 und 905nm werden als Lichtquelle verwendet. Das monochromatische Licht wird mit einer Frequenz von 2 kHz gepulst, wobei die Pulsdauer etwa 100ns beträgt. Mit einer durchschnittlichen Leistung von 1mW wird das eingestrahlte Licht als Class 1 laser light (IES 825) klassifiziert und garantiert somit die Sicherheit von Neugeborenen während der Messungen und schützt vor Schäden oder Verletzungen bei Langzeitmonitoring sowie bei versehentlichem Laserkontakt mit dem Auge (89).

Von den Laserdioden wird das Licht über flexible Glasfaserkabel zur Haut des Probanden geleitet, und über die zweite Optode werden die aufgenommenen Photonen über ein zweites Glasfaserkabel zum Detektor geleitet, wo sie einen elektrischen Impuls erzeugen (91).

Im Falle des NIRO 300 wird als Detektor eine Photodiode mit drei Sensoren verwendet (Abbildung 9), wobei der mittlere Sensor für die Messung der Konzentrationsänderungen ($\mu\text{mol/L}$) verwendet wird. Der TOI ($\partial A / \partial \rho$) wird durch Verwendung aller drei Sensoren ermittelt. Jeder elektrische Impuls an der Photodiode wird verstärkt, danach akkumulieren die Daten in der CPU (central processor unit) für eine vorgegebene Periode. Nach Kalkulation der Daten erscheinen die Resultate (ΔHbO_2 , ΔHHb , ΔHbt , $\Delta CytOx$, TOI) auf einer Zeitachse am Display (89).

Um eine hohe Sensitivität der Messung sicherzustellen, sollte der Sender-Detektor Abstand so groß wie möglich gewählt werden, um eine ausreichende Eindringtiefe zu erreichen. Dabei kann der Detektor vom Sender bis zu fünf Zentimeter entfernt

sein, um für die Berechnungen ausreichend viele Photonen aufzunehmen. Die Fläche der Photodiode beträgt selbst nur 8x8mm. Dies ermöglicht genauere Messungen, da die Photodiode durch die kleine Fläche von ungleichförmigen Oberflächen geschützt ist und kaum von der Körperform des Messobjektes beeinträchtigt wird (89). Um eine Verzerrung der Daten an der Photodiode zu verhindern, dient eine fiberoptische Platte als Fenster des Detektors, um Licht ohne Störfaktoren von der Hautoberfläche zu den Sensoren zu leiten (92).

2.10 Messung der peripheren Oxygenierung

In dieser Arbeit wurde mit der Methode der Nahinfrarotspektroskopie die periphere Oxygenierung im peripheren Gewebe, bestehend aus Haut, aus subkutanem Gewebe und aus Muskulatur, am Unterschenkel von Früh- bzw. Neugeborenen in Kombination mit der venösen Okklusion gemessen.

2.10.1 Venöse Okklusion

Allgemein kommt es zur Änderung der Konzentrationen von HbO₂, HHb und Hbt im Gewebe durch den Zufluss aus den Arterien, den Sauerstoffverbrauch im Gewebe und den Abfluss über die Venen.

Die in dieser Arbeit verwendete Methode der venösen Okklusion mit einem Druck unter dem diastolischen arteriellen Druck und über dem venösen Druck ermöglicht den ungehinderten arteriellen Zufluss und Sauerstoffverbrauch im Gewebe, aber verhindert einen venösen Abfluss des Blutes während der Okklusionsdauer. Es wurden in Abhängigkeit der gemessenen Blutdruckwerte entweder ein Okklusionsdruck von 20 mm Hg oder 30 mm Hg verwendet. Der Okklusionsdruck sollte mindestens 10 mm Hg unter dem diastolischen Wert liegen. Die Okklusionsperiode hat eine Konzentrationsänderung von HbO₂, HHb und Hbt in Form eines linearen Anstieges der Konzentrationen zur Folge. Aus diesen Werten konnten die weiteren NIRS-Parameter ermittelt werden.

Die venöse Okklusion hat gegenüber der arteriellen Okklusion den Vorteil der Bestimmung der SvO₂ und des Hbflow bzw. des BF. Damit können zusätzlich DO₂, VO₂ und FOE gemessen werden (53). Die arterielle Okklusion ermöglicht die Messung des VO₂ über die Rate der Umwandlung des HbO₂ zu HHb. Denn

während einer arteriellen Okklusionsperiode bleibt durch den Stopp des arteriellen Zuflusses der Hbt konstant. Es kommt in dieser Zeit ausschließlich zur Umwandlung von HbO₂ zu HHb (5). Zusätzlich stellt die venöse Okklusion im Vergleich zur arteriellen Okklusion eine Methode dar, die klinisch akzeptabler und leichter zu wiederholen ist (35). Die Belastung für das Neugeborene ist gering.

2.10.2 Messaufbau

In dieser Arbeit wurden für die Messung der NIRS-Parameter die zwei Optoden am lateralen Teil des Unterschenkels knapp unter dem Knie im Reflektionsmodus befestigt. Die Optoden selbst wurden davor in einer speziellen Messplatte mit einer doppelseitig klebenden Folie fixiert, nur der Bereich der Optoden war frei vom Klebeband (Abbildung 10). Diese Konstruktion sollte Änderungen des Interoptodenabstandes (3cm) und der Weglänge verhindern



Abbildung 10: Messplatte mit Optoden

Durch gleichmäßigen und sanften Druck konnte ein optimales Haften der Messplatte am Unterschenkel und eine Minimierung des Lichtverlustes nach außen erreicht werden. In einigen Fällen war eine zusätzliche Lichtabschirmung in Form einer selbsthaftenden Binde (Pehahaft®) nötig. Auf die Gefahr einer zirkulären Fixierung wurde geachtet. Bezüglich der Gültigkeit des Reflektionsmodus darf der Interoptodenabstand nicht den Durchmesser des Unterschenkels überschreiten.

Weiters wurde über einen rektalen Sensor die zentrale Temperatur und über einen an der Messplatte befestigten Sensor die periphere Temperatur gemessen. Für die Messungen des Blutdrucks und für die venöse Okklusion wurde eine passende

Blutdruckmanschette am Oberschenkel jenes Beines angelegt, an dem auch am Unterschenkel die NIRS-Messungen erfolgten. Die Inflationszeit der Blutdruckmanschette betrug weniger als eine Sekunde.

An dem entsprechenden Fuß wurden mit Hilfe eines Pulsoximeters die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz kontinuierlich während des ganzen Messvorganges aufgezeichnet.

Mit einem Plastikspatel wurde die Rekapillarisationszeit am Sternum und am entsprechenden Unterschenkel aus jeweils 2 Messungen gemittelt. Bei jeder Messung wurde darauf geachtet, dass der Unterschenkel knapp oberhalb des Sternums (Herzhöhe) gelegen war (Abbildung 11). Aus dieser Lagerung ist der venöse Abfluss nach Okklusion erleichtert. Gekippte Betten wurden während der Messung in eine waagrechte Position gebracht.



Abbildung 11: Neugeborenes mit Pulsoximeter, Messplatte mit Optoden und peripherem Temperatursensor, Blutdruckmanschette; bei korrekter Lagerung des Kindes

2.10.3 Ablauf einer Messung

Der Zeitpunkt der Messung wurde nach den Fütterungsmahlzeiten gewählt, um die Bewegungsartefakte der Neugeborenen zu minimieren. Vor jeder NIRS-Messung wurden die sternale und periphere Rekapillarisationszeit (Pressing Time 5 sec), die zentrale und die periphere Temperatur und der Blutdruck gemessen. Die Temperaturen und der Blutdruck wurden auch nach den drei Okklusionen ermittelt und der Mittelwert der Ergebnisse vor und nach den Okklusionen errechnet. Die eigentliche Messung der NIRS-Parameter erfolgte nach einer Ruhephase des Kindes nach 3 Minuten ohne sichtbare Bewegungen. Daraufhin wurde der Druck

am Oberschenkel mit der Blutdruckmanschette auf 20 bzw. 30 mm Hg gesteigert. Am NIRS-Monitor zeigte sich in der Regel ein linearer Anstieg des HbO₂, HHb und Hbt. Die venöse Okklusionsperiode dauerte 20 Sekunden und wurde insgesamt dreimal durchgeführt. Zwischen den Okklusionen wurde eine Pause von mindestens einer Minute eingehalten und die nächste Okklusionsperiode erst nach einer ausreichenden Ruhephase des Kindes gestartet. Eine ausreichende Ruhephase war definiert, wenn die Werte am Display wieder den Level vor der Okklusion erreichten. Bei Bewegungen des Kindes wurde die Messung abgebrochen und nach einer Ruhephase von mindestens 3 Minuten wieder mit der Okklusion begonnen.

2.10.4 NIRS-Messparameter

Der NIRO 300 ermöglicht die Messung von Konzentrationsänderungen des HbO₂, HHb, Hbt (Hbt = HbO₂ + HHb), CytOx (in dieser Studie nicht berücksichtigt) mit Hilfe des MBL-Gesetzes und vom TOI mit der SRS-Technologie. Die periphere Oxygenierung kann noch durch weitere Parameter genauer beschrieben werden. Sie lassen sich aus den gemessenen NIRS-Daten berechnen. Es können bestimmt werden:

- *DO₂ (Oxygen delivery) beschreibt die Menge an Sauerstoff, die ins Gewebe transportiert wird, [$\mu\text{mol/l/min}$]*

$$DO_2 = \text{Hbflow} \times 4 \times \text{SaO}_2 \text{ (Pulsoximeter),}$$

- *VO₂ (Oxygen consumption) gibt den Sauerstoffverbrauch im Gewebe an und kann mit Hilfe des Fick-Prinzips (siehe Kapitel 1.5) berechnet werden, [$\mu\text{mol/l/min}$]*

$$VO_2 = \text{Hbflow} \times 4 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2)$$

die Notwendigkeit des Faktors 4 erklärt sich dadurch, dass 1 mol Hämoglobin 4 mol Sauerstoff binden kann.

- *Bei der venösen Okklusion entspricht die regionale Sättigung der venösen Sättigung SvO₂*

$$SvO_2 = \Delta HbO_2 / \Delta Hbt \quad (29)$$

- FOE (fractional oxygen extraction) stellt die Ratio zwischen VO_2 und DO_2 dar (53)

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

- Hbflow (Hämoglobinfluss) wird definiert als der Anstieg des Hbt während einer Okklusion (53), in einem Abschnitt mit einem mindestens 7 Sekunden langen linearen Anstieg, (Näheres siehe Kapitel 2.10.6), [$\mu\text{mol/l/min}$]

$$Hbflow = \int \Delta Hbtdt$$

2.10.5 Auswertung der Daten

Die mit dem NIRO 300 (Abbildung 12) gemessenen Daten (HbO_2 , HHb, Hbt und TOI) wurden auf einen Computer übertragen, und mit Microsoft® Excel 2002 konnten gemeinsam mit den Informationen des Pulsoximeters DO_2 , VO_2 , SvO_2 und FOE nach den oben genannten Formeln aus den drei Okklusionen ermittelt werden.

Von allen Eltern wurde nach Information eine schriftliche Zustimmung (informed consent) eingeholt, und das Projekt wurde vom lokalen Ethikkomitee genehmigt.

2.10.6 Kriterien

In dieser prospektiven Studie wurden Neugeborene nach peripartaler Asphyxie mit Neugeborenen ohne Asphyxie verglichen. Die Kriterien für die Asphyxie waren ein Apgar $5 \leq 7$ und ein NapH-Wert $\leq 7,15$. Das maximale Alter der Neugeborenen war 48 Stunden. Berücksichtigt wurden nur jene Daten, die bei der Analyse der Okklusionsperiode einen linearen Anstieg (Korrelationskoeffizient $r^2 > 0,95$) von HbO_2 , HHb und Hbt über mindestens 7 Sekunden zeigten (Abbildung 13). Die ersten 2 bis 3 Sekunden wurden nicht für die Auswertung herangezogen, da in diesem Intervall Artefakte durch die Inflation der Blutdruckmanschette häufig sind.

Messungen, bei denen sich das Neugeborene bewegte, wurden nicht ausgewertet.



Abbildung 12: NIRO 300

2.10.7 Statistische Analyse

Die beiden Gruppen wurden nach Gestationsalter und postpartalen Alter gepaart. Die Normalverteilung der Gruppe wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Aus den erhobenen und gemessenen Daten der jeweiligen Gruppen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Der Vergleich zwischen den Gruppen wurde mithilfe des t-Tests für abhängige Stichproben und

McNemar-Tests durchgeführt. Dabei wurde ein p-Wert $<0,05$ als signifikant gewertet. Mit Hilfe linearer Regressionsanalysen wurden die erhobenen Daten miteinander verglichen. Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Statview 4.5 Software durchgeführt.

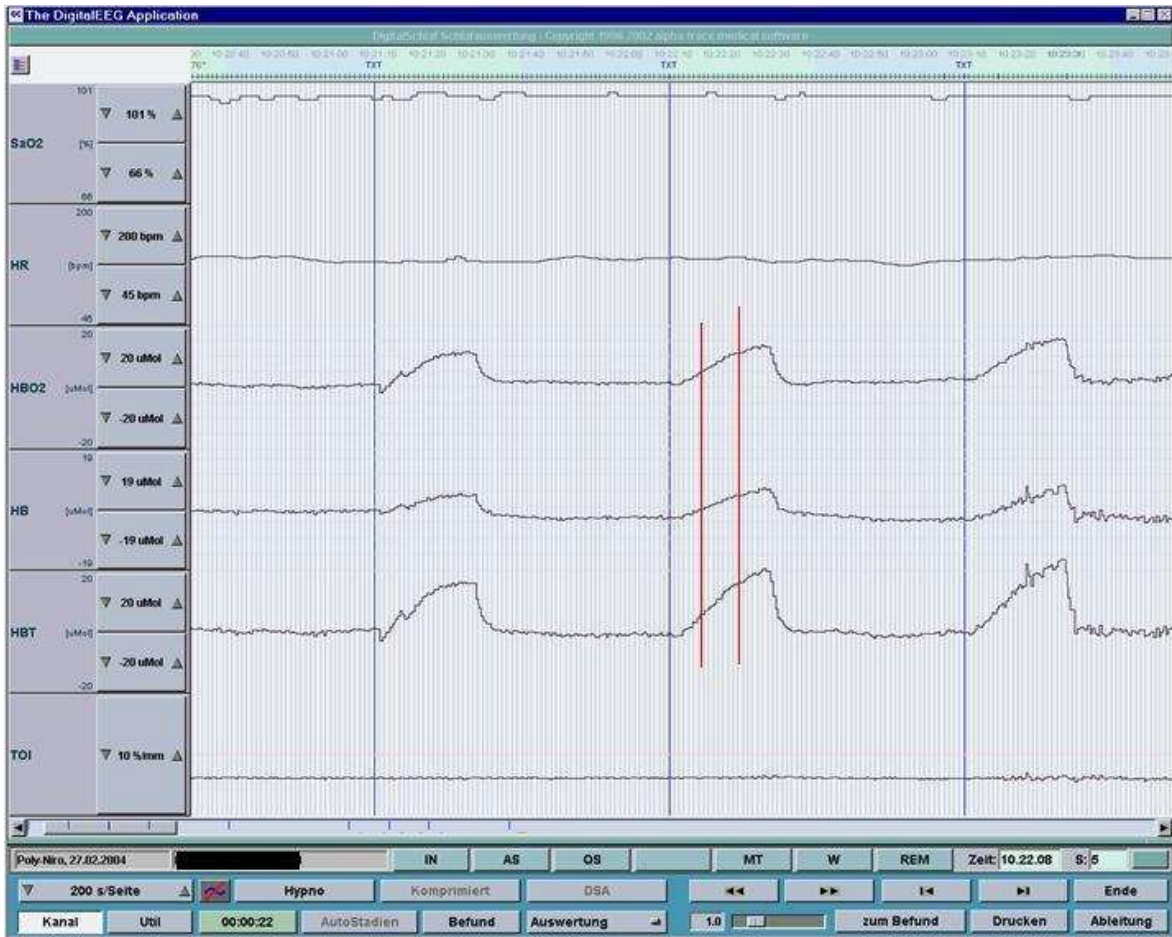


Abbildung 13: Analyse einer Messperiode (Okklusion), mit roten Linien wurde ein optimaler linearer Anstieg gekennzeichnet

3 RESULTATE

3.1 Patientengruppe

In einem Zeitraum von 22 Monaten wurde auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz bei 108 Früh- bzw. Neugeborenen mit dem NIRO 300 die periphere Oxygenierung gemessen.

Für die Studie wurden sieben Früh- bzw. Neugeborene mit Asphyxie (Apgar $5 \leq 7$ und pH-Wert $\leq 7,15$) identifiziert, und mit sieben Früh- bzw. Neugeborenen ohne einer Asphyxie wurden matched pairs gebildet. Die Kriterien zur Bildung von matched pairs waren Gestationsalter (± 2 Wochen) und postpartales Alter (± 12 Lebensstunden). Im folgenden Abschnitt werden die beiden Gruppen genauer beschrieben.

3.1.1 Asphyxiegruppe

Die Asphyxiegruppe bestand aus 7 Früh- bzw. Neugeborenen mit folgenden Gestationsalter: 31-39 SSW. Vier aus der Gruppe sind weiblich, drei männlich. Sechs der Kinder kamen per sectio auf die Welt, eines wurde vaginal entbunden. Am ersten Lebenstag wurden zwei Kinder aus der Gruppe gemessen, am zweiten Lebenstag fünf Kinder. Jedes Früh- bzw. Neugeborene wurde innerhalb der ersten 48 Lebensstunden einmal gemessen. In der Asphyxiegruppe wurde im Verlauf bei drei Kindern eine hypoxisch ischämische Enzephalopathie (Grad I, II und III) festgestellt, wobei das Neugeborene mit einer HIE Grad III auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz aufgrund der massiven cerebralen Schäden leider verstarb. Während der Messung wurden sechs Kinder über SIMV beatmet. Die Medikationen siehe Tabelle 10. Zusätzlich wurde bei einem Kind eine bakterielle Infektion (CRP 15) diagnostiziert.

Tabelle 10: Medikation in der Asphyxiegruppe während der Messung (Dormicum mg/kg/h, Nimbex mg/kg/h, Dopa/Dobutrex µg/kg/min, Arterenol µg/kg/min)

1 Kind	Dormicum	Nimbex	Dopa/Dobutrex	Arterenol
1 Kind	Dormicum	Nimbex	-	-
1 Kind	Dormicum	-	-	-
1 Kind	-	Nimbex	-	-
3 Kinder	-	-	-	-

3.1.2 Vergleichsgruppe

Die Vergleichsgruppe bestand aus 7 Früh- bzw. Neugeborenen mit folgenden Gestationsalter: 31,6-38,6 SSW. Vier aus der Gruppe sind weiblich und drei männlich. Vier aus dieser Gruppe wurden vaginal entbunden, drei wurden per sectio geboren. Am ersten Lebenstag wurde 1 Kind gemessen, am zweiten Lebenstag 6 Kinder. In allen Fällen zeigte sich bei der Geburt eine verzögerte Adaptation. Während der Messung wurden zwei Kinder über SIMV beatmet, bei einem Säugling wurde die Atmung durch NCAP unterstützt. Folgende Medikation erhielten die Kinder in der Vergleichsgruppe:

Tabelle 11: Medikation in der Vergleichsgruppe während der Messung

1 Kind	Dormicum	Dopa/Dobutrex
3 Kinder	Dormicum	-
3 Kinder	-	-

3.2 Geburtsdaten

In den Geburtsdaten (Tabelle 12) unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant in den Apgarwerten nach 1, 5 und 10 Minuten und im NapH-Wert. In den übrigen Daten bestand kein Unterschied.

Tabelle 12: Geburtsdaten der Asphyxie- und der Kontrollgruppe

	<i>Asphyxie</i> (n=7)	<i>Kontrollgruppe</i> (n=7)	<i>p-Wert</i>
Gestationsalter	37,11 ± 2,73	35,71 ± 2,46	ns
Lebensstunden	33,79 ± 14,01	25,40 ± 13,54	ns
Geburtsgewicht (g)	2829,71 ± 541,23	2861 ± 4,48	ns
Länge (cm)	48,86 ± 3,80	47,71 ± 3,82	ns
Kopfumfang (cm)	33,73 ± 1,72	33,46 ± 2,78	ns
NapH	7,08 ± 0,12	7,26 ± 0,09	0,01
Apgar 1	4,75 ± 3,10	8,57 ± 0,53	0,02
Apgar 5	6,14 ± 1,21	9,00 ± 0,82	< 0,00
Apgar 10	6,86 ± 1,35	9,33 ± 0,82	0,03
Mittelwerte ± SD ns = nicht signifikant			

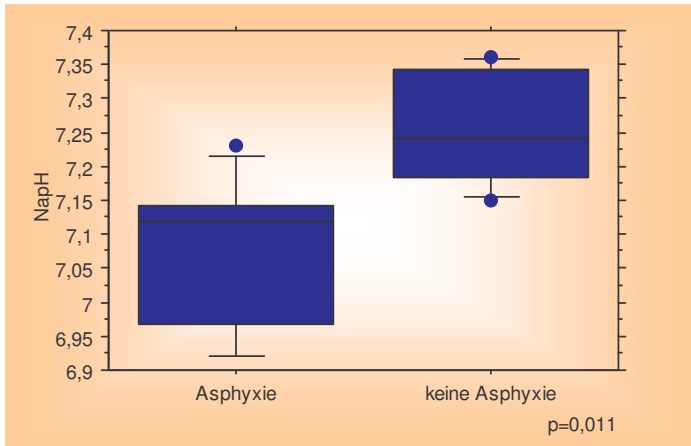


Abbildung 14: Boxplot; NapH, mit signifikantem Unterschied in den Gruppen

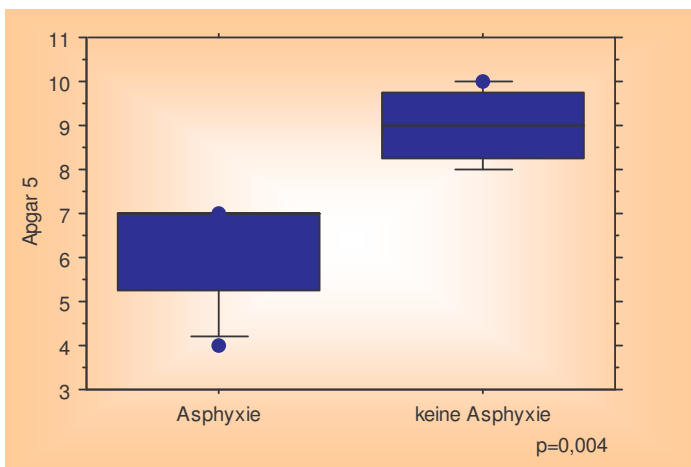


Abbildung 15: Boxplot; Apgar 5, mit signifikantem Unterschied in den Gruppen

3.3 Demographische Daten zum Zeitpunkt der Messung

Die bei der Messung erhobenen Daten sind in Tabelle 13 beschrieben. Dabei waren das im Blut gemessene Hämoglobin, die sternale und periphere Rekapillarisationszeit, die zentrale und periphere Temperatur signifikant unterschiedlich. Weiters ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Beatmungsmodus und in der Medikation in den Gruppen feststellen.

Resultate

Tabelle 13: Details der 14 Früh-bzw. Neugeborenen zum Zeitpunkt der Messungen

	<i>Asphyxie</i> (n=7)	<i>Kontrollgruppe</i> (n=7)	<i>p-</i> <i>Wert</i>
Sternale Rekapillarisationszeit (sec)	3,35 ± 0,88	2,36 ± 0,37	0,048
Periphere Rekapillarisationszeit (sec)	3,60 ± 0,68	2,47 ± 0,41	0,02
Zentrale Temperatur (°C)	36,17 ± 0,35	36,83 ± 0,37	<0,00
Periphere Temperatur (°C)	33,77 ± 0,59	34,89 ± 1,20	0,03
Gewicht bei Messung (g)	2811,33 ± 590,49	2970,5 ± 1100,6	ns
HF (bpm)	121,56 ± 24,57	123,26 ± ,8,69	ns
MAD mm Hg	41,57 ± 5,65	39,07 ± 5,91	ns
SaO ₂ (%)	95,15 ± 2,05	96,27 ± 1,65	ns
Hb (g/dl)	14,79 ± 1,46	17,83 ± 1,92	0,01
Mittelwerte ± SD ns = nicht signifikant			

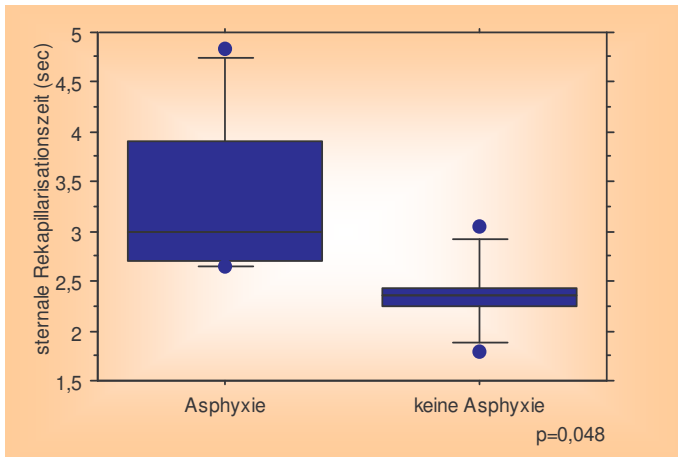


Abbildung 16: Boxplot; signifikante Verlängerung der sternalen Rekapillarisationszeit in der Asphyxiegruppe

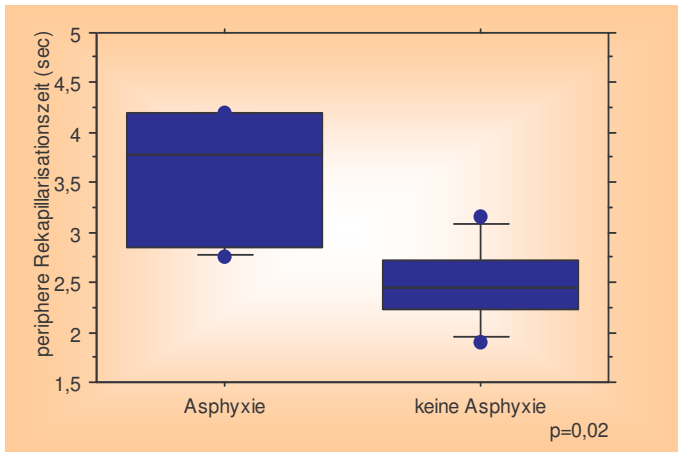


Abbildung 17: Boxplot; signifikante Verlängerung der peripheren Rekapillarisationszeit in der Asphyxiegruppe

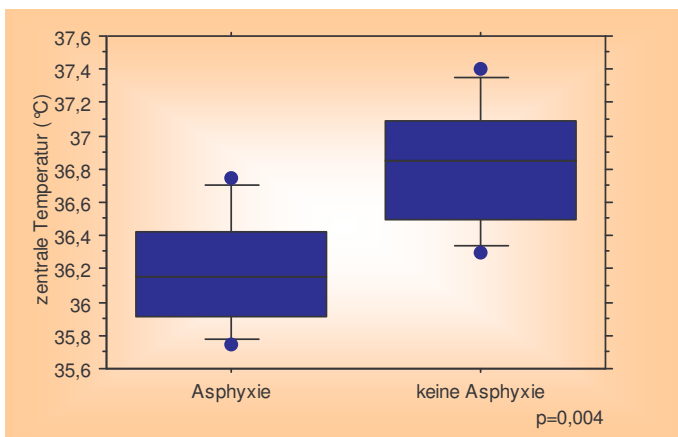


Abbildung 18: Boxplot; signifikant reduzierte zentrale Temperatur in der Asphyxiegruppe

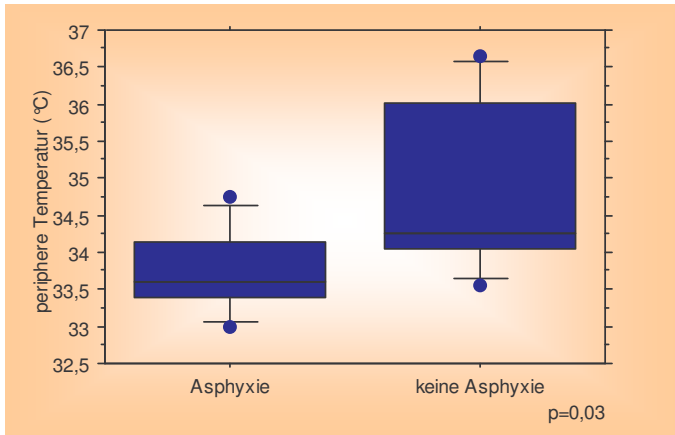


Abbildung 19: Boxplot, signifikant reduzierte periphere Temperatur in der Asphyxiegruppe

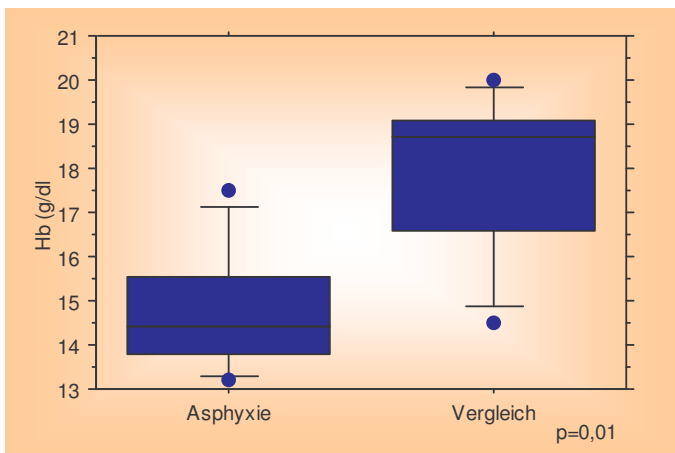


Abbildung 20: signifikant reduziertes Hämoglobin (g/dl) in der Asphyxiegruppe

Die Regressionsanalysen der sternalen Rekapillarisationszeit mit der peripheren Rekapillarisationszeit, der zentralen Temperatur mit der peripheren Temperatur und der peripheren Temperatur mit der peripheren Rekapillarisationszeit waren signifikant (Abbildung 21).

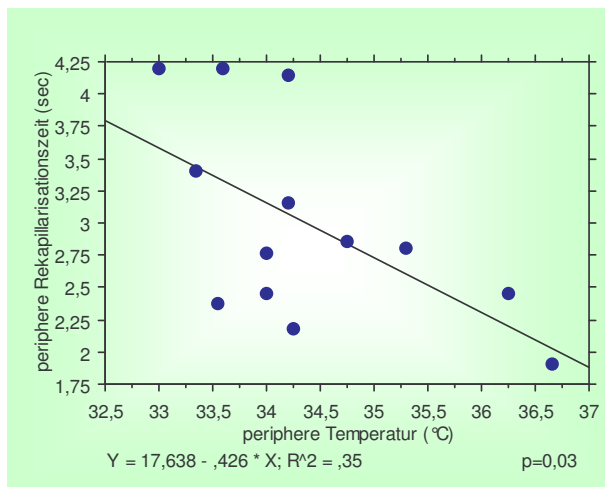
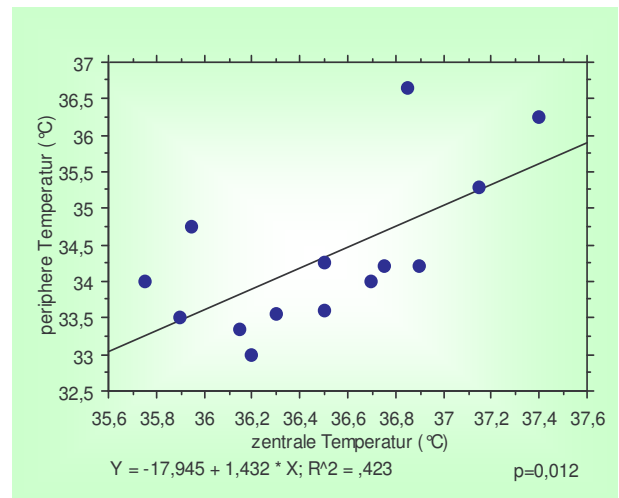
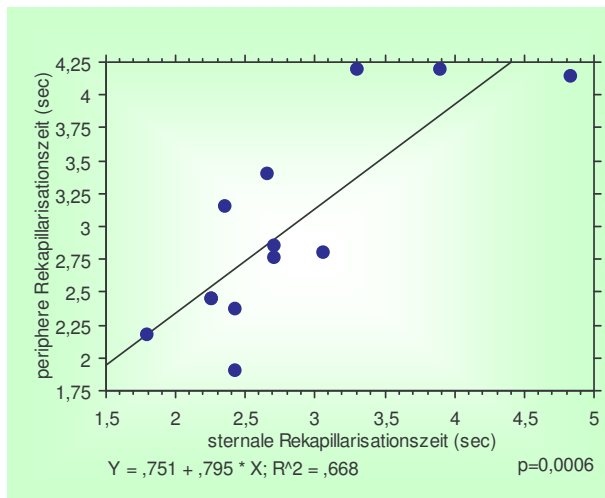


Abbildung 21: signifikante Regressionsanalyse, Vergleich der sternalen/peripheren Rekapillarisationszeit und zentralen/peripheren Temperatur miteinander

3.4 NIRS-Messergebnisse

Die Ergebnisse der NIRS-Messung sind in Tabelle 14 dargestellt.

Alle gemessenen und errechneten Daten unterscheiden sich signifikant in den beiden Gruppen. Außer der FOE, welcher höher ist, sind alle Werte der

Asphyxiegruppe niedriger als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 14: NIRS-Messergebnisse

	<i>Asphyxie</i> (n=7)	<i>Kontrollgruppe</i> (n=7)	<i>p-Wert</i>
DO ₂ (μmol/l/min)	272,68 ± 90,75	529,62 ± 143,52	< 0,00
VO ₂ (μmol/l/min)	88,60 ± 20,35	130,84 ± 31,53	< 0,00
TOI (%)	64,49 ± 6,66	75,05 ± 3,79	< 0,00
SvO ₂ (%)	0,64 ± 0,06	0,72 ± 0,02	0,015
FOE	0,34 ± 0,07	0,25 ± 0,03	0,02
Hbflow (μmo/l)	70,79 ± 22,99	137,87 ± 39,05	< 0,00
Mittelwerte ± SD			
ns = nicht signifikant			

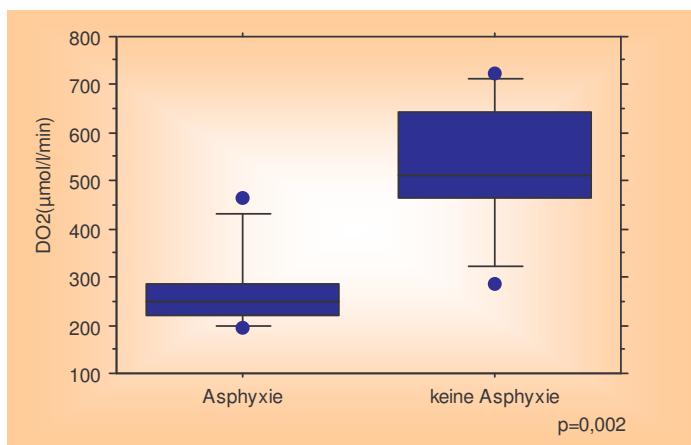


Abbildung 22: signifikant reduzierter DO₂ in der Asphyxiegruppe

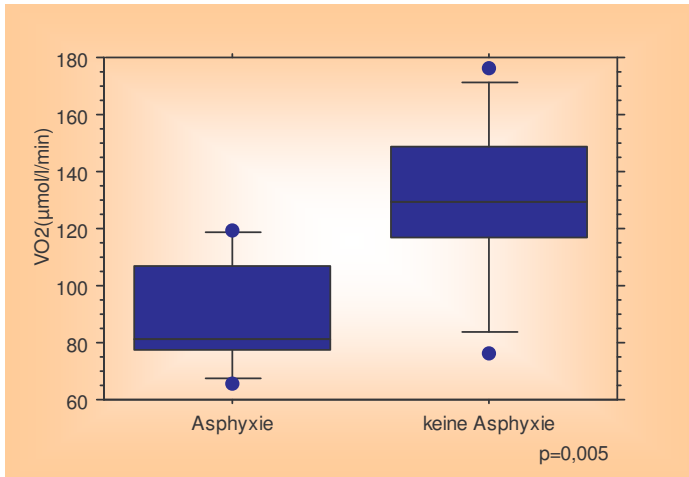


Abbildung 23: signifikant reduzierter VO₂ in der Asphyxiegruppe

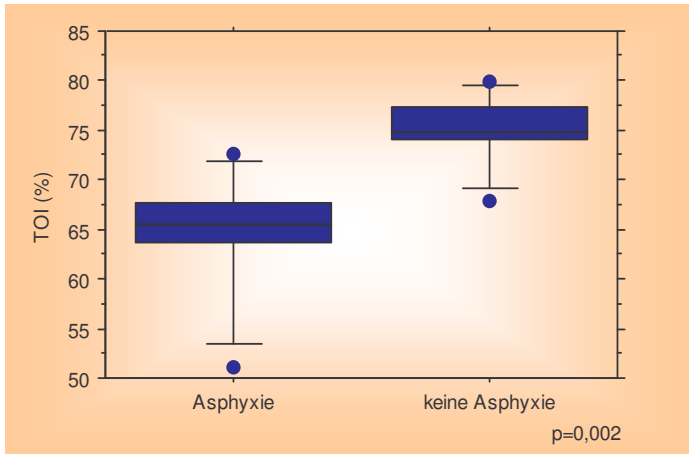


Abbildung 24: signifikant reduzierter TOI in der Asphyxiegruppe

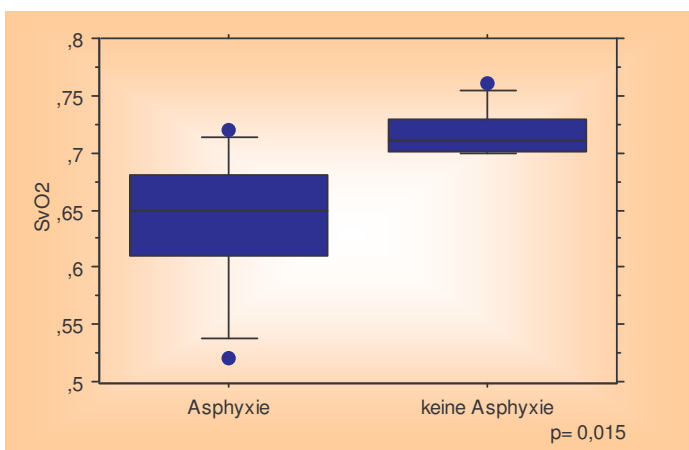


Abbildung 25: signifikant reduzierte SvO₂ in der Asphyxiegruppe

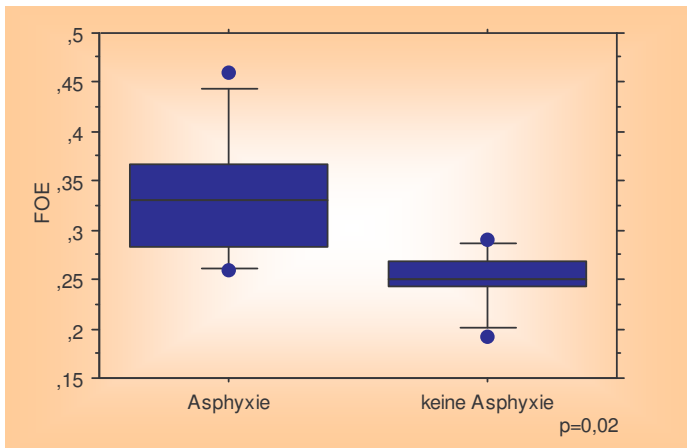


Abbildung 26: signifikant erhöhte FOE in der Asphyxiegruppe

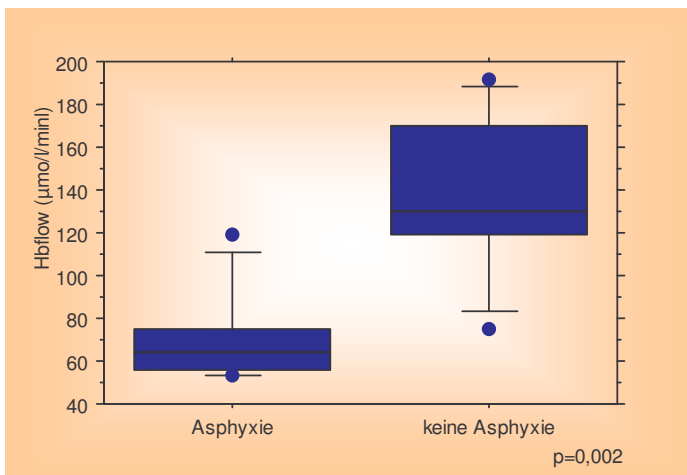


Abbildung 27: signifikant reduzierter Hbflow in der Asphyxiegruppe

3.5 Regressionsanalyse

3.5.1 Sternale Rekapillarisationszeit

Die Regressionsanalysen der sternalen Rekapillarisationszeit mit TOI, SvO₂ und FOE konnten als signifikant gewertet werden ($p < 0,05$) (Abbildung 28, Abbildung 29). Hingegen bestanden bei DO₂, VO₂ und Hbflow keine signifikanten Zusammenhänge.

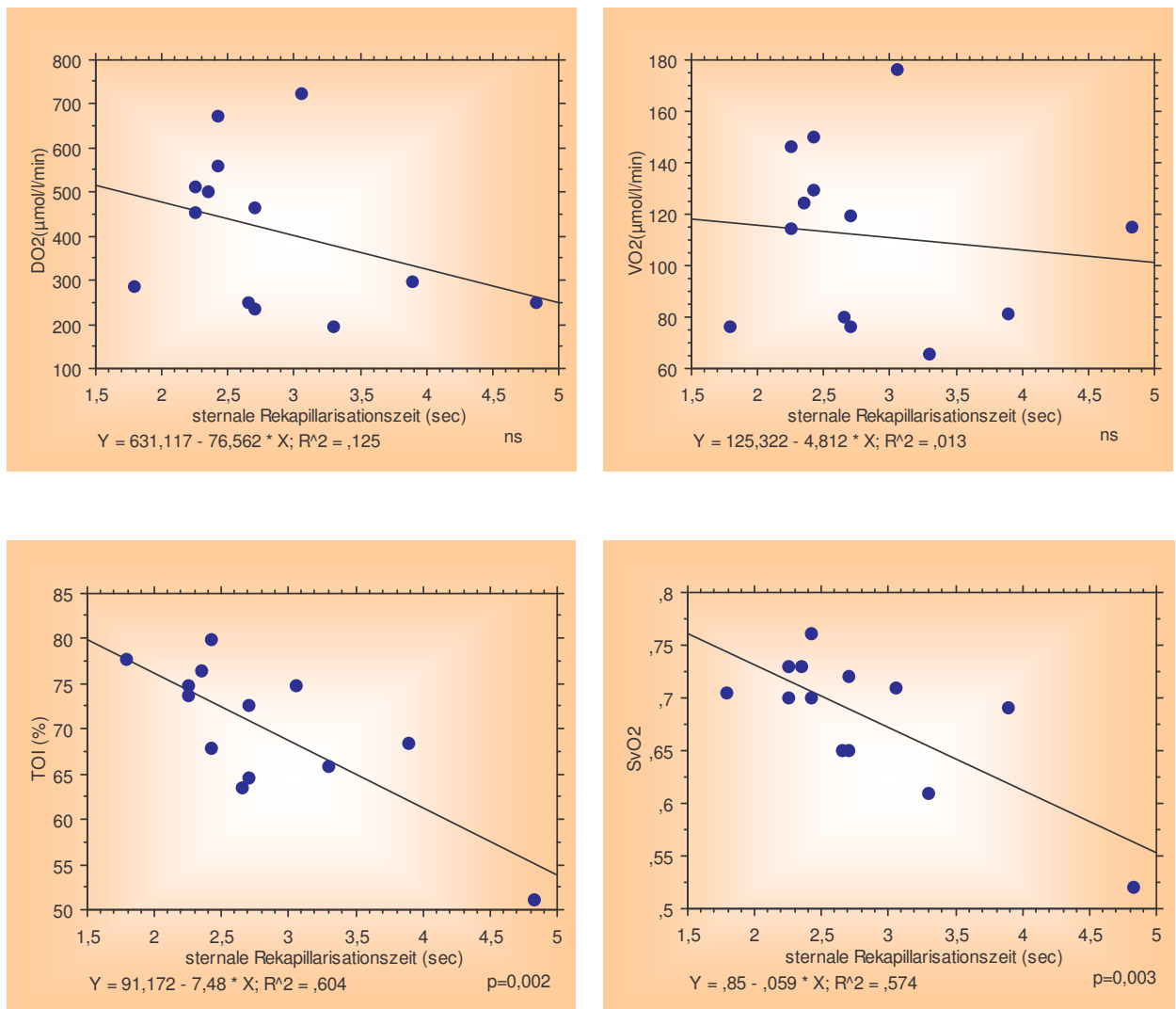


Abbildung 28: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (DO₂, VO₂, TOI, SvO₂) mit sternaler Rekapillarisationszeit

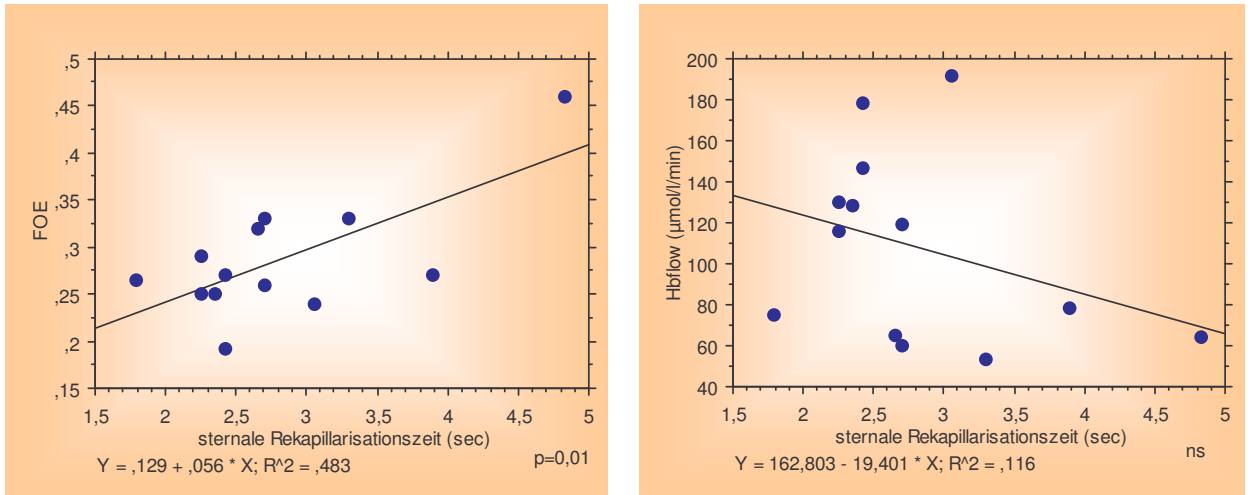


Abbildung 29: Regessionsanalyse, FOE und Hbflow mit sternaler Rekapillarisationszeit

3.5.2 Periphere Rekapillarisationszeit

Die periphere Rekapillarisationszeit zeigte signifikante Regessionsanalysen mit DO_2 , TOI, SvO_2 , FOE und Hbflow (Abbildung 30, Abbildung 31). Kein signifikanter Zusammenhang bestand mit VO_2 .

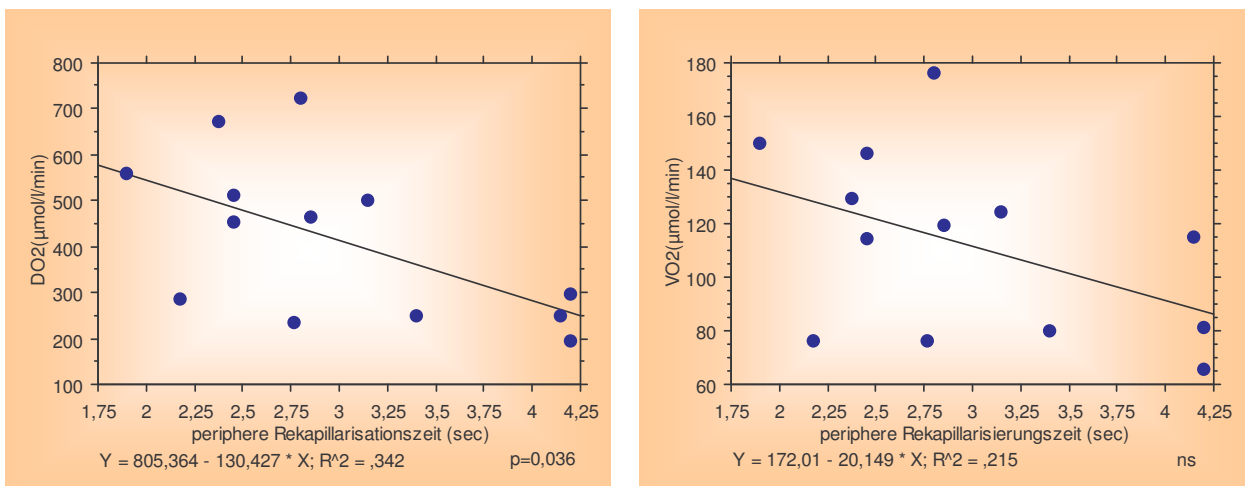


Abbildung 30: Regessionsanalyse, DO_2 und VO_2 mit peripherer Rekapillarisationszeit

Resultate

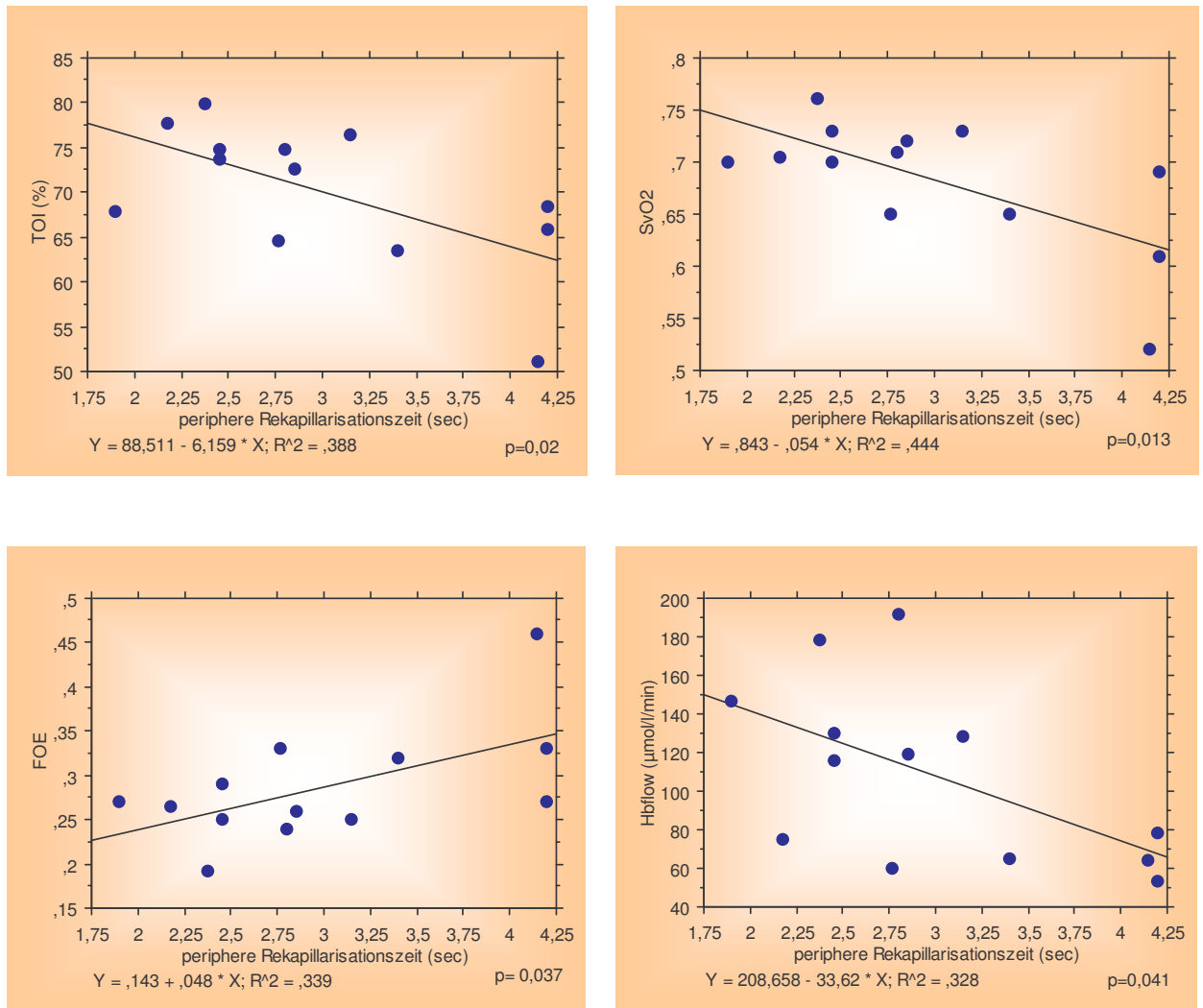


Abbildung 31: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (TOI, SvO₂, FOE und Hbflow) mit peripherer Rekapillarisationszeit

3.5.3 Zentrale Temperatur

Die Regressionsanalysen der zentralen Temperatur mit DO_2 , VO_2 und Hbflow konnten als signifikant gewertet werden (Abbildung 32, Abbildung 33). Die Analysen mit TOI, SvO_2 und FOE waren nicht signifikant.

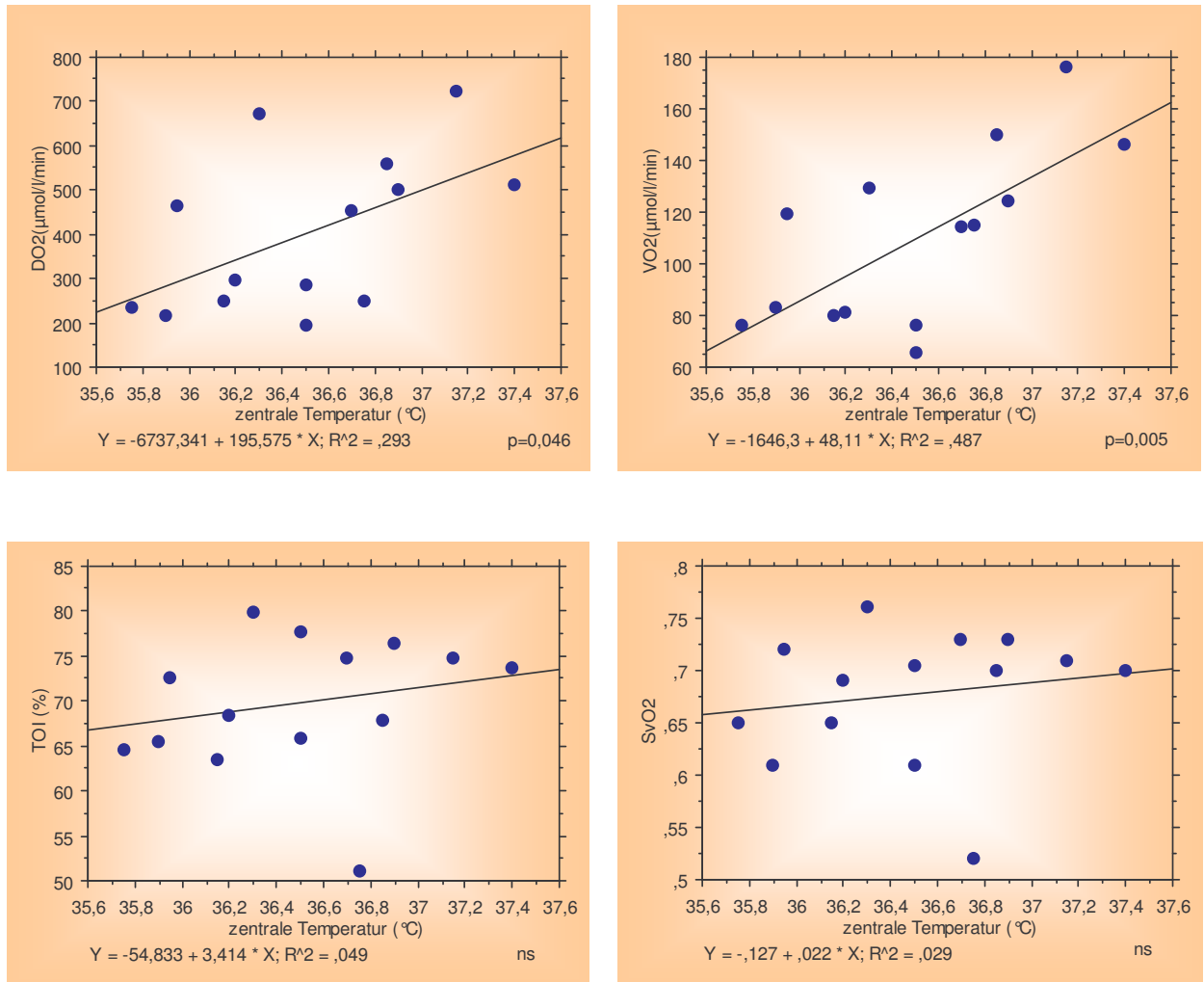


Abbildung 32: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (DO_2 , VO_2 , TOI und SvO_2) mit zentraler Temperatur

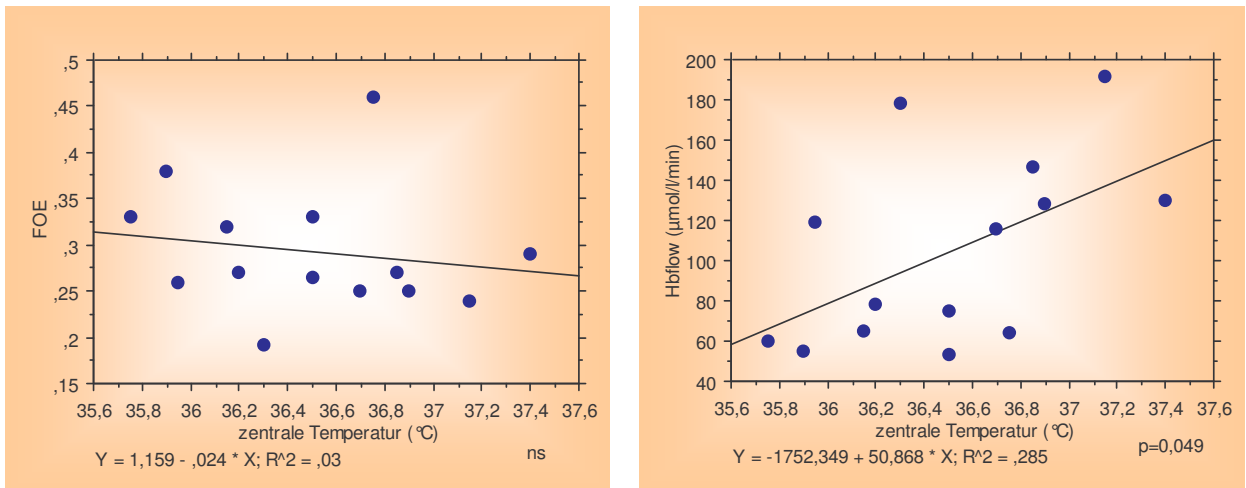


Abbildung 33: Regressionsanalyse, FOE und Hbflow mit zentraler Temperatur

3.5.4 Periphere Temperatur

Die periphere Temperatur zeigte signifikante Regressionsanalysen mit DO_2 , VO_2 und Hbflow. Kein signifikanter Zusammenhang bestand mit TOI, SvO_2 und FOE (Abbildung 34, Abbildung 35).

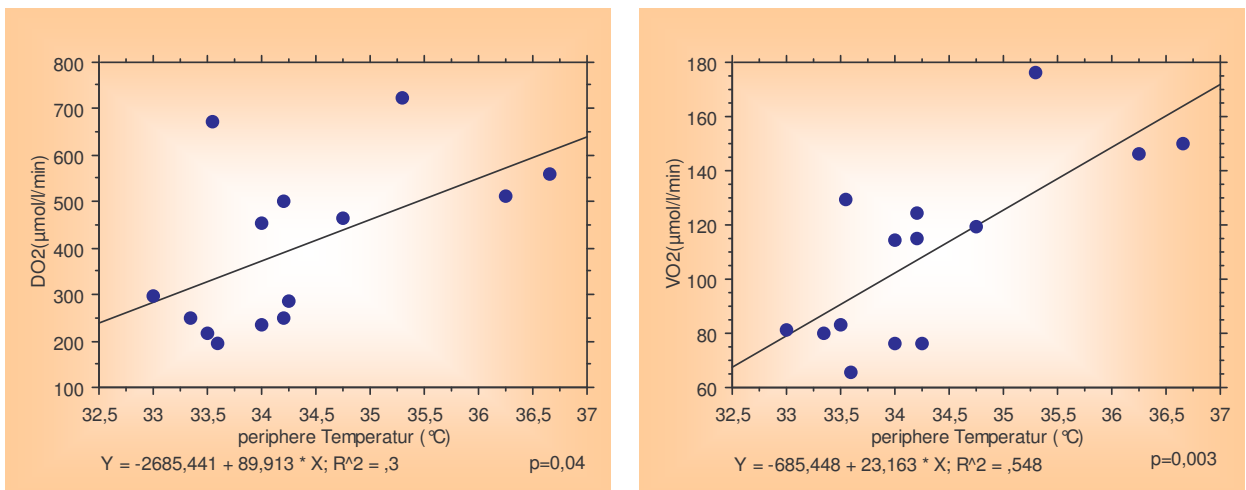


Abbildung 34: Regressionsanalyse, DO_2 und VO_2 mit peripherer Temperatur

Resultate

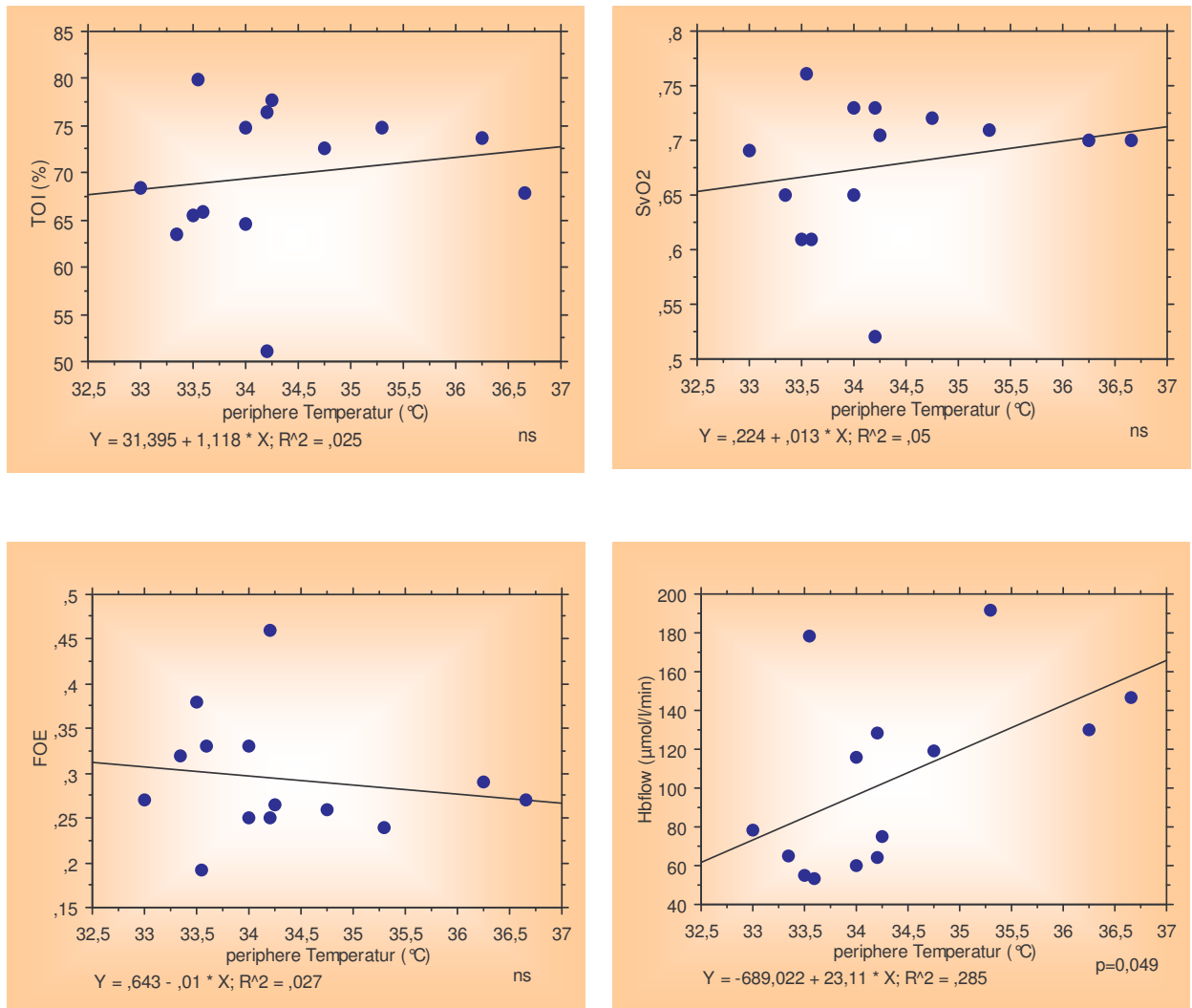


Abbildung 35: Regressionsanalysen der NIRS-Parameter (TOI, SvO₂, FOE und Hbflow) mit peripherer Temperatur

3.5.5 Herzfrequenz

Die Regressionsanalysen der Herzfrequenz mit DO_2 , VO_2 , TOI, SvO_2 FOE und Hbflow waren nicht signifikant

3.5.6 SaO_2

Die arterielle Sauerstoffsättigung zeigte keine signifikanten Zusammenhänge mit DO_2 , VO_2 , TOI, SvO_2 FOE und Hbflow.

3.5.7 Hämoglobin

Das im Blut bestimmte Hämoglobin zeigte signifikante Regressionsanalysen mit DO_2 , VO_2 , TOI, SvO_2 , FOE und Hbflow.

3.6 DO_2 und VO_2

Eine signifikante Regressionsanalyse ergab sich zwischen DO_2 und VO_2 (Abbildung 36).

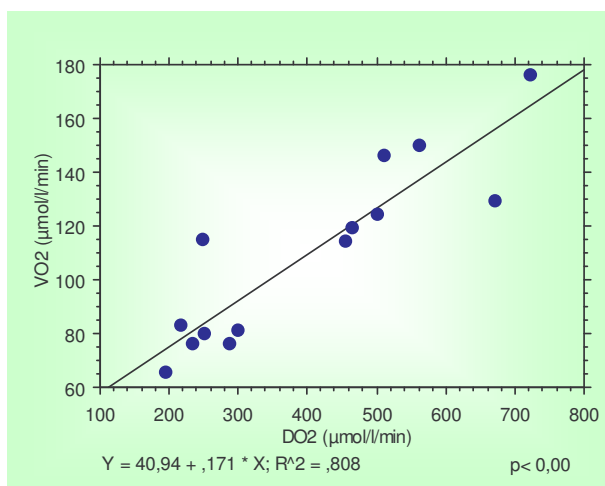


Abbildung 36: signifikanter Zusammenhang zwischen VO_2 und DO_2

4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde die Analyse der peripheren Oxygenierung bei Neugeborenen nach Asphyxie in den ersten 48 Lebensstunden beschrieben. Die Daten wurden mit Messdaten einer Kontrollgruppe von Neugeborenen ohne Asphyxie verglichen. Die Messung erfolgte mit der Methode der Nahinfrarotspektroskopie und venösen Okklusion. Zusätzlich wurden bei allen Patienten während bzw. vor und nach der NIRS-Messung sowohl die Herzfrequenz, der Blutdruck und die arterielle Sauerstoffsättigung gemessen, als auch die sternale und periphere Rekapillarisationszeit und die zentrale und periphere Temperatur mitbestimmt.

Diese Arbeit ist die erste, die periphere Oxygenierungsparameter, gemessen mit NIRS, von Neugeborenen mit Asphyxie mit den Ergebnissen von Neugeborenen ohne Asphyxie vergleicht.

4.1 Erklärung

Die Arbeit zeigte, dass zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in allen gemessenen NIRS-Daten besteht. In der Asphyxiegruppe sind der DO_2 und der Hbflow im Vergleich zur Gruppe ohne Asphyxie um fast 50% vermindert. Dieser Unterschied stellte den deutlichsten aller gemessenen Werte dar. VO_2 und der TOI zeigten einen etwas geringeren Abfall. Eine Zunahme in einem ähnlichen Ausmaß in der FOE im Gewebe konnte in der Asphyxiegruppe festgestellt werden. Für diese Beobachtung gibt es unter Berücksichtigung der komplexen Mechanismen der peripheren Oxygenierung unterschiedliche Erklärungen.

Wardle et al. beschrieben den Zusammenhang zwischen DO_2 , VO_2 und FOE im Gewebe, der sich auch in der Berechnung ihrer Werte widerspiegelt (53). Unter normalen Umständen ist VO_2 konstant und unabhängig vom DO_2 . Ein Abfall des DO_2 bewirkt eine Erhöhung der FOE. Erreicht der Abfall einen kritischen Punkt, ist

die FOE erschöpft und kann nicht mehr weiter erhöht werden. VO_2 sinkt im Gewebe. Zu diesem Zeitpunkt ist der VO_2 vom Ausmaß des DO_2 abhängig. Grund für das verminderte DO_2 kann eine Umverteilung des Blutvolumens aus der Peripherie sein, um vitale Organe wie Herz und Gehirn ausreichend mit Blut zu versorgen. Die Zentralisation des Blutvolumens ist Zeichen einer gestörten Kardiozirkulation und stellt Zeichen eines Kreislaufschocks dar.

Dass ein Zusammenhang zwischen DO_2 und VO_2 in unserer Arbeit bestand, zeigte die signifikante Regressionsanalyse. DO_2 ist abhängig vom Hbflow, daher bestand auch ein enger Zusammenhang zwischen VO_2 und Hbflow.

Kein signifikanter Zusammenhang der Werte bestand mit der arteriellen Sauerstoffsättigung. Für unsere Beobachtungen bedeutet dies, dass der O_2 -flow im Gewebe vermindert war und somit kein konstanter Sauerstoffumsatz gewährleistet werden konnte. Auch die kompensatorische Erhöhung der FOE war nicht ausreichend, um VO_2 aufrecht zu halten. Der kritische Punkt wurde in diesem Fall überschritten (5). Der einfache Zusammenhang zwischen den drei Parametern kann unsere Beobachtungen nur teilweise erklären, da weitere Faktoren wie Hämoglobin, Temperatur und Rekapillarisationszeit Einfluss auf die periphere Oxygenierung ausüben.

4.2 Hämoglobin

Der aus dem Blut erhobene Hämoglobinwert zeigte in der Asphyxiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen um 3 g/dl (17%) niedrigeren Wert. Mit dem Hämoglobinunterschied fand sich in der Asphyxiegruppe ein um fast 50% reduzierter DO_2 und ein um 32% reduzierter VO_2 im Vergleich zur Gruppe ohne Asphyxie, der FOE war um 36% erhöht. Unter Berücksichtigung, dass Hämoglobin eine wichtige Rolle in der peripheren Oxygenierung spielt, und der signifikanten Regressionsanalyse mit DO_2 und VO_2 können 32% Reduktion im Sauerstofftransport, 15% des Abfalls im Sauerstoffverbrauch und 19% in der Steigerung der Sauerstoffextraktion nicht durch den Hämoglobinunterschied erklärt werden.

Zum Teil könnte die Ursache des Hämoglobinunterschiedes auch in den hohen Werten der Kontrollgruppe zu finden sein. Von den sieben Neugeborenen hatten

drei einen Hämoglobinwert über 19g/dl.

In der einzigen Arbeit, die den Zusammenhang zwischen Hämoglobin und der peripheren Oxygenierung bei Neugeborenen bzw. Frühgeborenen untersuchte, wurde bei Frühgeborenen mit erniedrigten Hämoglobinwerten (12,7g/dl) der DO_2 , VO_2 und FOE vor und nach einer Bluttransfusion mit einem signifikanten Hämoglobinanstieg auf 15,5 g/dl (18%) gemessen (54). Dabei blieb der FOE unverändert. Ein signifikanter Anstieg des DO_2 um bis zu 33% und ein Anstieg von VO_2 um 30% wurden gemessen.

Für einen aussagekräftigen Vergleich unterscheiden sich die Studien zu deutlich. In unserer Arbeit wurden neben Frühgeborenen auch Reifgeborene gemessen. Zur Messung am Unterarm wurde im Gegensatz zu unserer Arbeit der Transilluminationsmodus gewählt. Damit hat das Messvolumen keine „Bananenform“, sondern wird bestimmt durch die einander gegenüberliegenden Optoden am Unterarm. Weiters unterscheiden sich die Arbeiten auch teilweise in Berechnung der venösen Sättigung und durch das verwendete Messprotokoll. Trotz der Unterschiede zeigte die Arbeit die Tendenz eines Anstiegs des DO_2 und VO_2 bei steigendem Hämoglobin wie auch in unserer Arbeit.

4.3 Temperatur, Rekapillarisationszeit und Umgebung

Bei einer korrekt durchgeführten Beurteilung der peripheren Oxygenierung muss die Körpertemperatur des Neugeborenen und ihr Einfluss auf die Messergebnisse berücksichtigt werden. Darum wurden in dieser Arbeit während der NIRS-Messung auch die zentrale Temperatur rektal und die periphere Temperatur am Unterschenkel gemessen. Sie unterschieden sich signifikant in den beiden Gruppen. Die Ursache dafür und zugleich für die erniedrigten NIRS-Parameter liegt höchstwahrscheinlich in der durch die Zentralisation bedingten Vaskokonstriktion. Mit der verminderten Durchblutung der Peripherie sinkt die periphere Temperatur (46), (47). Der reduzierten peripheren Temperatur folgen eine weitere Gefäßverengung und Abnahme der Durchblutung in der Peripherie. Die beiden Größen beeinflussen einander gegenseitig. Die Regressionsanalysen zeigten einen signifikanten Zusammenhang der peripheren und zentralen Temperatur mit DO_2 und VO_2 . Der signifikante Unterschied in den Rekapillarisationszeiten (Ver-

längerung der Zeiten um 42% bzw. 40%) und die teilweise signifikanten Zusammenhänge der gemessenen Temperaturen, Rekapillarisationszeiten und NIRS-Parameter unterstützen diese Aussage. Ein gewisser Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Körpertemperatur (33) und die Rekapillarisationszeit (43) kann aber nicht ausgeschlossen werden. Autoregulative Mechanismen der Thermoregulation bei Frühgeborenen unter 1000g können in den ersten Lebenstagen unreif sein (49). Auf Veränderungen in der Umgebungstemperatur kann nicht adäquat reagiert. Mit den annähernd gleich großen Temperaturabfällen zentral um $0,7^{\circ}$ (2%) und peripher um $1,1^{\circ}$ (3%) ist die Wahrscheinlichkeit, dass Temperaturschwankungen in der Umgebung für die verminderten NIRS-Parameter verantwortlich sind, sehr gering.

Hassan et al. untersuchten in einer Arbeit die Stärke des Einflusses der peripheren Temperatur auf den Sauerstoffumsatz im Gewebe (33). Dabei wurde der Arm, an dem die Messoptoden befestigt waren, der Raumluft für 15 bis 20 min ausgesetzt. Vor und nach der Exposition wurden unter anderem die periphere Temperatur und der VO_2 mit NIRS gemessen. Die Extremität kühlte um $2,2^{\circ}$ (6,7%) ab. Gleichzeitig sank der VO_2 um 19,6%. Diese Ergebnisse sind gut mit unseren Beobachtungen vereinbar. Dabei muss wieder darauf hingewiesen werden, dass sich die Arbeiten in einigen Punkten ihrer Durchführung unterscheiden. Die Messungen am Unterarm wurden mittels arterieller Okklusion durchgeführt, die nur eine Untersuchung des Sauerstoffverbrauches ermöglicht. Eine andere Berechnung des VO_2 , unterschiedliche Messprotokolle und NIRS-Einheiten erschweren den Vergleich der Messergebnisse mit unserer Arbeit.

Dieselbe Forschergruppe untersuchte den Einfluss des metabolischen Gesamtumsatzes auf die periphere metabolische Rate, im Speziellen auf den VO_2 (3). Dabei wurde eine NIRS-Messung vor und nach dem postnatalen Bad durchgeführt. Das Bad stellte einen ausreichenden Stimulus zur Steigerung der globalen metabolischen Rate, gemessen mit einem Kalorimeter, dar. Trotz eines signifikanten Abfalls der peripheren Temperatur um 1,8% stieg der VO_2 um 23,1% an. Der Unterschied der globalen metabolischen Rate war mit 30,7% noch deutlicher. Diese Arbeit weist darauf hin, dass bei erhöhtem metabolischem Umsatz das Neugeborene aufgrund kalter Umgebung, nasser Haut, Schreien oder Manipulationen einen erhöhten peripheren Sauerstoffumsatz besitzen kann. Weitere Studien zeigten einen deutlichen Anstieg des VO_2 bei Muskelarbeit (93). Diese

äußeren Faktoren müssen gemeinsam mit der Temperatur bei jeder Messung genau dokumentiert werden, um die Messergebnisse korrekt interpretieren zu können.

In unserer Arbeit wurde neben dem Einsatz von Temperatursensoren genau darauf geachtet, dass ein ausreichendes Intervall zwischen Anlegen der Optoden und Beginn der Okklusion besteht, damit sich das Kind von der Manipulation erholen kann. Jede Messung, bei der das Neugeborene unruhig wurde und sich bewegte, wurde abgebrochen und nach einer adäquaten Pause wieder neu gestartet. Auf diese Weise versuchten wir den Anteil an äußeren Störfaktoren an unseren Messergebnissen möglichst gering zu halten.

4.4 DPF

Ein bekanntes Problem der NIRS ist der interindividuelle Unterschied des DPF um bis zu 15% (81) und der noch nicht ausreichend erforschte Effekt pathologischer Situationen auf die optische Weglänge. Durch das Matchen der Neugeborenen konnten interindividuelle Unterschiede im DPF entscheidend minimiert werden.

Es wird vermutet, dass bei Bewegungen geometrische oder strukturelle Veränderungen im Gewebe entstehen (79). Eine 7%ige Reduktion der optischen Weglänge konnte nach 3 Minuten venöser Okklusion festgestellt werden (34). Unsere Okklusionsperioden hatten nur eine Dauer von 20 Sekunden. Deswegen können Veränderungen der optischen Eigenschaft im Gewebe mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden.

Eine Schwierigkeit bei der Anwendung der NIRS bei Neugeborenen zur Messung der peripheren Oxygenierung stellen die noch nicht veröffentlichten Werte des DPF für Arm und Bein dar. Derzeit verwenden die meisten Forschergruppen die Ergebnisse aus Studien, in denen der DPF-Wert einer Extremität bei Erwachsenen bestimmt wurde. Dadurch, dass es keinen einheitlichen Wert gibt, unterscheiden sich die Messergebnisse in den Arbeiten mit Neugeborenen schon aus dem Grund, da verschiedene DPF - Werte zur Kalkulation verwendet wurden.

4.5 Myoglobin

Hämoglobin und Myoglobin haben ein gleiches Absorptionsspektrum (35). Zwischen den beiden Chromophoren kann mit der Methode der NIRS nicht unterschieden werden. Über die Größe des Anteils des Myoglobins an den Messergebnissen konnte bis jetzt noch keine einheitliche Aussage getroffen werden. Die meisten Forschergruppen gehen davon aus, dass der Einfluss des Myoglobins auf das NIRS-Signal unter 10% liegt und unter ruhenden Bedingungen die Konzentration des oxygenierten und deoxygenierten Myoglobin als konstant angenommen werden darf, jedoch nicht bei schwerer Arbeit der Muskulatur (28). Unsere Untersuchungen wurden in Ruhe durchgeführt. Somit gehen wir davon aus, dass das Myoglobin einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Messergebnisse ausübte.

4.6 Verteilung von Muskel und Fettgewebe

NIR-Licht wird bei schlanken Probanden zu 5% von Haut und subkutanem Fettgewebe absorbiert (26). Aber das relative Verhältnis zwischen subkutanem Fett und Muskel bzw. die Dicke des Fettgewebe (63) kann interindividuell variieren. Damit sollte der Effekt des Blutflusses im subkutanen Gewebe nicht unterschätzt werden. Studien ergaben eine erhöhte venöse Sättigung im oberflächlichen Gewebe einschließlich Fettgewebe durch einen erniedrigten Sauerstoffverbrauch im Vergleich zum tiefen Gewebe. Weiters konnte festgestellt werden, dass unter pathologischen Bedingungen die Sauerstoffsättigung im subkutanem Gewebe unverändert hoch bleibt (94). Die ATT (adipose tissue thickness) hat einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die NIRS (63). Ein ausreichend weit gewählter Interoptodenabstand von 3 cm zur Messung der tiefen Gewebsschichten sollte den Anteil an Fettgewebe an unserem Messvolumen minimiert haben. Das Matchen unserer untersuchten Neugeborenen ermöglicht den Vergleich zwischen den Gruppen, ohne dabei auf die Fett/Muskel-Ratio Rücksicht zu nehmen. In Zukunft könnte eine zusätzliche Messung der subkutanen Fettschicht mittels Ultraschall die Interpretation der Messergebnisse aus den verschiedenen Arbeiten deutlich erleichtern.

4.7 Venöse Okklusion vs. arterielle Okklusion

Die Methode der venösen Okklusion in der NIRS wird von vielen Forschergruppen bevorzugt (29), (54), (95). Es wird laufend diskutiert, ob sie der arteriellen Okklusion vorzuziehen ist (30), (34). Dabei fiel vor allem die geringe Reproduzierbarkeit des VO_2 , gemessen mit der venösen Okklusion, auf (30). Grund dafür könnten eine Änderung des Blutflusses aufgrund Blutdruckschwankungen im Bein und/oder die Reaktivität der lokalen Gefäße sein (34). Aber schon allein die Berechnung der NIRS-Parameter kann eine Fehlerquelle darstellen. Die Kalkulation des VO_2 hängt von Hbt, SO_2 und SvO_2 ab (30). Bei der arteriellen Okklusion ist für die Bestimmung von VO_2 nur die Änderung von HbO_2 nötig. Hassan et al. zeigten einen fast um 50% erhöhten VO_2 mit der venösen Methode. VO_2 ist bei der arteriellen Okklusion aber auch der einzige Parameter, der gemessen werden kann. Dabei kann durch einen bleibenden Blutfluss während der Okklusion über die Durchblutung im Knochen ein fehlerhaftes Messergebnis entstehen (30). Der Nachteil dieser Methode liegt jedoch hauptsächlich in der unangenehmen bis schmerzhaften Okklusion. In diesem Punkt findet sich auch der große Vorteil der venösen Okklusion. Sie ist einfach durchzuführen, wiederholbar und stellt eine minimale Störung des Neugeborenen dar (5). Zusätzlich können auch mehrere Parameter gemessen werden, die genauer Aufschluss über die periphere Oxygenierung geben. Aus diesen Gründen zogen wir die venöse Methode der arteriellen vor.

4.8 Patientengruppe

Die Auswahl der Patientengruppe erfolgte nach den Kriterien, die in Kapitel 2.10.6 genau beschrieben wurden.

Die Einschlusskriterien für die Asphyxiegruppe mit Apgar $5 \leq 7$ und NapH $\leq 7,15$ unterscheiden sich von der internationalen Definition einer schweren Asphyxie mit NapH < 7 , Apgar $5 < 3$, bei der ein neurologisches Defizit zu erwarten ist. Die von uns gewählte Definition entspricht einer milden Asphyxie im klinischen Alltag. Auf das Problem des Apgar-Schemas, das keinen Unterschied zwischen reanimierten und spontan atmenden Neugeborenen zulässt, wurde im Kapitel 1.2.2 genauer

eingegangen. In unserer Arbeit kann darum bei den intubierten und beatmeten Neugeborenen in der postnatalen Phase eine schwere Asphyxie nicht ausgeschlossen werden. Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass bei drei der sieben deprimierten Neugeborenen eine HIE unterschiedlichen Grades im Laufe des Krankenhausaufenthaltes festgestellt wurde.

In der Vergleichsgruppe sind Neugeborene mit Adaptationstörungen zu finden. Die jeweiligen Apgar- und NapH-Werte in den Gruppen zeigen den signifikanten Unterschied zwischen den Neugeborenen mit Asphyxie und den Neugeborenen ohne Asphyxie.

4.9 Einsatz im klinischen Bereich

Einige Probleme machen derzeit einen routinemäßigen Einsatz der NIRS am Krankenbett noch nicht möglich. Die im Vergleich kostengünstigste, aber trotzdem noch teure und am häufigsten verwendete Continuous wave-Methode ist auf die Messung von Konzentrationsänderungen limitiert. Für die Messung sind Okklusionen erforderlich und die Auswertung der Daten benötigt viel Zeit. Darum ist ihre Anwendung im Vergleich zum Standardmonitoring auf einer neonatologischen Intensivstation noch zu aufwendig. Zusätzlich reagiert die NIRS sensibel auf Bewegungsartefakte und besitzt eine große Variabilität bei wiederholten Messungen. Damit ist auch ihre Genauigkeit eingeschränkt. Weitere Forschung muss betrieben werden, um eine Verbesserung der Methodik zu entwickeln und einen dauerhaften Einsatz am Krankenbett zu ermöglichen.

4.10 Schlussfolgerung

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass alle mit NIRS gemessenen Parameter der peripheren Oxygenierung, außer die FOE, welcher in der Asphyxiegruppe erhöht war, bei Neugeborenen nach Asphyxie im Vergleich zu Neugeborenen ohne Asphyxie reduziert waren. Es konnte gezeigt werden, dass die Messergebnisse großteils mit den weiteren Parametern der peripheren Zirkulation (Rekapillarisationszeit, Temperatur) gut korrelieren. Dabei zeigten die

Herzfrequenz, der Blutdruck und die arterielle Sauerstoffsättigung keine Unterschiede. Einzig die Hb Konzentration war in der Gruppe mit Asphyxie deutlich niedriger. Somit stellt die NIRS in Kombination mit der venösen Okklusion eine hilfreiche und objektive Methode dar, genaue Informationen über die periphere Oxygenierung eines Neugeborenen zu liefern und Kreislaufstörungen anzuzeigen. Damit kann eventuell schon früh mit einer adäquaten Therapie begonnen und die Erfolgsrate gesteigert werden. Weitere Studien sind aber erforderlich, um die komplexe Natur der peripheren Oxygenierung und seine Einflussfaktoren zu erforschen. Weiters ist eine Standardisierung der Messungen für eine genaue Evaluierung und eine Einführung der NIRS in den klinischen Alltag nötig. Die NIRS könnte in nähere Zukunft einen festen Bestandteil an einer neonatologischen Intensivstation darstellen und dabei unter anderem zur Schockdiagnostik bei Asphyxie beitragen und als Verlaufskontrolle dienen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child*. 1987 Oct;62(10):1068-9.
2. 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):607-14.
3. Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. Effect of a change in global metabolic rate on peripheral oxygen consumption in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Mar;88(2):F143-6.
4. Beerthuizen GI, Goris RJ, Kreuzer FJ. Early detection of shock in critically ill patients by skeletal muscle PO₂ assessment. *Arch Surg*. 1989 Jul;124(7):853-5.
5. Wardle SP, Weindling AM. Peripheral oxygenation in preterm infants. *Clin Perinatol*. 1999 Dec;26(4):947-66.
6. Jones EE, DeCherney AH. Fetal and Neonatal Physiology. In: Boron WF, Boulpaep EL, editor. *Medical Physiology*. Updated Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1190-208.
7. Pocock G, Richards CD. Fetal and neonatal physiology. In: Pocock G, Richards CD, editors. *Human Physiology: The Basis of Medicine*. 3th ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 479-93.
8. Bloom RS. Delivery Room Resuscitation. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997. p. 376-402.
9. Guyton AC, Hall JE. Fetal and Neonatal Physiology. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 1042-52.
10. Obladen M. Gestörte postnatale Adaptation. In: Obladen M, Maier RF, editor. *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*. 7th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 21-45.
11. Schneider H. [Birth asphyxia - an unsolved problem of perinatal medicine]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2001 Nov-Dec;205(6):205-12.
12. Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. *J*

- Pediatr. 1988 Apr;112(4):515-9.
13. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton P R, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998 Dec 5;317(7172):1554-8.
 14. AAP Committee on Fetus and Newborn, ACOG Committee on Obstetric Practice. Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics*. 1996 Jul;98(1):141-2.
 15. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953 Jul-Aug;32(4):260-7.
 16. AAP Committee on Fetus and Newborn, ACOG Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1444-7.
 17. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet*. 1993 Jul 24;342(8865):193-8.
 18. Kachel W. Vitalitäts- und Reifebeurteilung von Neugeborenen. In: Niessen KH, editor. *Pädiatrie*. 5th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 1999. p. 92-5.
 19. Linderkamp O. Asphyxie und deren Folgen. In: Niessen KH, editor. *Pädiatrie*. 5th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 1999. p. 115-20.
 20. Anslow P. Birth asphyxia. *Eur J Radiol*. 1998 Jan;26(2):148-53.
 21. Low JA. The role of blood gas and acid-base assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Nov;159(5):1235-40.
 22. Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 May;176(5):957-9.
 23. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*. 1976;33(10):696-705.
 24. Obladen M. Hypoxisch-ischämische Hirnschädigung (HIE). In: Obladen M, Maier RF, editor. *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*. 7th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 420-1.
 25. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977 Dec 23;198(4323):1264-7.
 26. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M.

- Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2001 Aug;11(4):213-22.
27. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Nowak M, Simonsen L, Bülow J, et al. Regional blood flow during exercise in humans measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Appl Physiol*. 2000 Nov;89(5):1868-78.
28. Edwards AD, Richardson C, van der Zee P, Elwell C, Wyatt JS, Cope M, et al. Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*. 1993 Oct;75(4):1884-9.
29. Yoxall CW, Weindling AM. The measurement of peripheral venous oxyhemoglobin saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Pediatr Res*. 1996 Jun;39(6):1103-6.
30. Hassan IA, Spencer SA, Wickramasinghe YA, Palmer KS. Measurement of peripheral oxygen utilisation in neonates using near infrared spectroscopy: comparison between arterial and venous occlusion methods. *Early Hum Dev*. 2000 Mar;57(3):211-24.
31. Costes F, Barthelemy JC, Feasson L, Busso T, Geysant A, Denis C. Comparison of muscle near-infrared spectroscopy and femoral blood gases during steady-state exercise in humans. *J Appl Physiol*. 1996 Apr;80(4):1345-50.
32. Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt*. 2007 Nov-Dec;12(6):062105 1-15.
33. Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. Effect of limb cooling on peripheral and global oxygen consumption in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Mar;88(2):F139-42.
34. Mireille CP, Van Beekvelt MC, Colier WN, Wevers RA, Van Engelen BG. Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2001 Feb;90(2):511-9.
35. Ferrari M, Binzoni T, Quaresima V. Oxidative metabolism in muscle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997 Jun 29;352(1354):677-83.
36. Boushel R, Pott F, Madsen P, Radegran G, Nowak M, Quistorff B, et al.

- Muscle metabolism from near infrared spectroscopy during rhythmic hand-grip in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998 Dec;79(1):41-8.
37. Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol.* 1994 Dec;77(6):2740-7.
38. Strozik KS, Pieper CH, Roller J. Capillary refilling time in newborn babies: normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 May;76(3):F193-6.
39. Strozik KS, Pieper CH, Cools F. Capillary refilling time in newborns--optimal pressing time, sites of testing and normal values. *Acta Paediatr.* 1998 Mar;87(3):310-2.
40. LeFlore JL, Engle WD. Capillary refill time is an unreliable indicator of cardiovascular status in term neonates. *Adv Neonatal Care.* 2005 Jun;5(3):147-54.
41. Schriger DL, Baraff LJ. Capillary refill--is it a useful predictor of hypovolemic states? *Ann Emerg Med.* 1991 Jun;20(6):601-5.
42. Wodey E, Pladys P, Betremieux P, Kerebel C, Ecoffey C. Capillary refilling time and hemodynamics in neonates: A Doppler echocardiographic evaluation. *Crit Care Med.* 1998 Aug;26(8):1437-40.
43. Gorelick MH, Shaw KN, Baker MD. Effect of ambient temperature on capillary refill in healthy children. *Pediatrics.* 1993 Nov;92(5):699-702.
44. Anderson B, Kelly AM, Kerr D, Clooney M, Jolley D. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med.* 2008 Jan;26(1):62-5.
45. Murdoch IA, Qureshi SA, Mitchell A, Huggon IC. Core-peripheral temperature gradient in children: does it reflect clinically important changes in circulatory haemodynamics? *Acta Paediatr.* 1993 Sep;82(9):773-6.
46. Henning RJ, Wiener F, Valdes S, Weil MH. Measurement of toe temperature for assessing the severity of acute circulatory failure. *Surg Gynecol Obstet.* 1979 Jul;149(1):1-7.
47. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation.* 1969 Jan;39(1):131-8.
48. Woods I, Wilkins RG, Edwards JD, Martin PD, Faragher EB. Danger of using core/peripheral temperature gradient as a guide to therapy in shock. *Crit Care Med.* 1987 Sep;15(9):850-2.

49. Lyon AJ, Pikaar ME, Badger P, McIntosh N. Temperature control in very low birthweight infants during first five days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997 Jan;76(1):47-50.
50. Butt W, Shann F. Core-peripheral temperature gradient does not predict cardiac output or systemic vascular resistance in children. *Anaesth Intensive Care.* 1991 Feb;19(1):84-7.
51. Ryan CA, Soder CM. Relationship between core/peripheral temperature gradient and central hemodynamics in children after open heart surgery. *Crit Care Med.* 1989 Jul;17(7):638-40.
52. De Felice C, Flori ML, Pellegrino M, Toti P, Stanghellini E, Molinu A, et al. Predictive value of skin color for illness severity in the high-risk newborn. *Pediatr Res.* 2002 Jan;51(1):100-5.
53. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res.* 1999 Mar;45(3):343-9.
54. Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E, Weindling AM. Peripheral oxygenation and anemia in preterm babies. *Pediatr Res.* 1998 Jul;44(1):125-31.
55. Pichler G, Grossauer K, Klaritsch P, Kutschera J, Zotter H, Müller W, et al. Peripheral oxygenation in term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Jan;92(1):51-2.
56. Pichler G, Heinzinger J, Kutschera J, Zotter H, Müller W, Urlesberger B. Forearm and calf tissue oxygenation in term neonates measured with near-infrared spectroscopy. *J Physiol Sci.* 2007 Oct;57(5):317-9.
57. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EOR. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa 3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochimica et biophysica acta.* 1988 Mar 30;933(1):184-92.
58. Hollis VS. Non-invasive Monitoring of Brain Tissue Temperature by Near-infrared Spectroscopy [Dissertation]: University of London; 2002.
59. Cope M, Delpy DT, Reynolds EOR, Wray S, Wyatt J, van der Zee P. Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Med Biol.* 1988;222:183-9.
60. Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-Infrared Spectroscopy in the Fetus and Neonate. *Clinics in Perinatology.* 2006;33(3):707-28.
61. Rolfe P. IN VIVO NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY. *Annual Review of*

- Biomedical Engineering. 2000;2:715-54.
62. Biomedical Optics Research Laboratory. London: UCL, Department of medical physics and bioengineering; c1999-2005 [updated 1999 Jan 6; cited 2008 April 7]; Near-Infrared Spectroscopy; [about 1 screens] Available from: www.medphys.ucl.ac.uk/research/borl/research/NIR_topics/nirs.htm.
63. van Beekvelt MC, Borghuis MS, van Engelen BG, Wevers RA, Colier WN. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jul;101(1):21-8.
64. Beauvoit B, Evans SM, Jenkins TW, Miller EE, Chance B. Correlation Between the Light Scattering and the Mitochondrial Content of Normal Tissues and Transplantable Rodent Tumors. *Analytical Biochemistry*. 1995 Mar;226(1):167-74.
65. Willmann S. Streulichtspektroskopie mit Hilfe von Photonendichtewellen [Dissertation]: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 1999.
66. Steinbrink J. Nahinfrarotspektroskopie am Kopf des Erwachsenen mit Pikosekunden-Zeitauflösung [Dissertation]: Freie Universität Berlin; 2000
67. Chandrasekhar S. The equation of transfer. In: Chandrasekhar S, editor. *Radiative Transfer*. New York: Courier Dover Publications; 1960. p. 1-53.
68. Schweiger M, Arridge SR, Hiraoka M, Delpy DT. The finite element method for the propagation of light in scattering media: Boundary and source conditions. *Medical Physics*. 1995 Nov;22:1779-92.
69. Schmitz C. Spektroskopische und strukturelle Untersuchungen gewebeähnlicher Substanzen mit der gepulsten photothermischen Radiometrie [Dissertation]: Universität Hannover; 1998.
70. Firbank M, Arridge SR, Schweiger M, Delpy DT. An investigation of light transport through scattering bodies with non-scattering regions. *Phys Med Biol*. 1996;41(4):767-83.
71. Hiraoka M, Firbank M, Essenpreis M, Cope M, Arridge SR, van der Zee P, et al. A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol*. 1993;38(12):1859-76.
72. Duncan A, Whitlock TL, Cope M, Delpy DT. Multiwavelength, wideband, intensity-modulated optical spectrometer for near-infrared spectroscopy and imaging. *Proceedings of SPIE*. 1993 Sep;1888:248-57.

73. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol.* 1988;33(12):1433-42.
74. Delpy DT, Cope M. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1997 Jun 29;352(1354):649-59.
75. van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, et al. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol.* 1992;316:143-53.
76. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, van der Zee P, Arridge S, Edwards AD, et al. Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants. *Dev Neurosci.* 1990;12(2):140-4.
77. Arridge SR, Cope M, Delpy DT. The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis. *Phys. Med Biol.* 1992;37(7):1531–60.
78. Obrig H. Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns [Habilitationsschrift]: Humboldt-Universität Berlin; 2002.
79. Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt.* 2007 Nov-Dec;12(6):062104 1-14.
80. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996 Apr;10(3):406-18.
81. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczuk L, Cope M, et al. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol.* 1995;40(2):295–304.
82. Essenpreis M, Cope M, Elwell CE, Arridge SR, van der Zee P, Delpy DT. Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.* 1993;333:9-20.
83. van der Zee P, Arridge SR, Cope M, Delpy DT. The effect of optode positioning on optical pathlength in near infrared spectroscopy of brain. *Adv Exp Med Biol.* 1990;277:79-84.

84. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, et al. Measurement of Cranial Optical Path Length as a Function of Age Using Phase Resolved Near Infrared Spectroscopy. *Pediatr Res*. 1996 May;39(5):889-94.
85. 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;68(3):1086-91.
86. Gratton G, Maier JS, Fabiani M, Mantulin WW, Gratton E. Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. *Psychophysiology*. 1994 Mar;31(2):211-15
87. Okada E, Firbank M, Schweiger M, Arridge SR, Cope M, Delpy DT. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl Opt*. 1997 Jan;36(1):21-31.
88. Firbank M, Okada E, Delpy DT. A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses. *Neuroimaging*. 1998;8:69-78
89. Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y. A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proceedings of SPIE*. 1999 Jan;3597:582-92.
90. Matcher SJ, Cope M, Delpy DT. In vivo measurements of the wavelength dependence of tissue-scattering coefficients between 760 and 900nm measured with time resolved spectroscopy. *Appl Opt*. 1997 Jan;36(1):386-96
91. Hirth C. Nichtinvasives optisches Mapping und Spektroskopie zur funktionellen Untersuchung des Gehirns: Räumliche, zeitliche und physiologische Aspekte lokaler Veränderungen der Blutoxygenierung bei funktioneller Aktivierung [Dissertation]: Humboldt-Universität Berlin; 1998.
92. Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2492-500.
93. De Blasi RA, Ferrari M, Natali A, Conti G, Mega A, Gasparetto A. Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*. 1994 Mar;76(3):1388-93.
94. McKinley BA, Marvin RG, Cocanour CS, Moore FA. Tissue hemoglobin O₂

- saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. *J Trauma*. 2000 Apr;48(4):637-42.
95. Bay-Hansen R, Elfving B, Greisen G. Use of near infrared spectroscopy for estimation of peripheral venous saturation in newborns: comparison with co-oximetry of central venous blood. *Biol Neonate*. 2002;82(1):1-8.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

- Name: Gaster
- Vorname: Andrea
- Geburtsdatum: 27.07.1984 in Judenburg

Schulbildung:

- 1990-1994 Volksschule Trieben
- 1994-2002 BG/BRG Stainach

Hochschulbildung/Famulaturen:

- ab Wintersemester 2002/03 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
- 2003 Abschluss des ersten Studienabschnittes
- 2004 Famulatur an der Abteilung für Chirurgie am LKH Rottenmann und an der Abteilung für Psychiatrie an der Universitätsklinik Graz
- 2005 Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin am Krankenhaus Barmherzige Brüder Graz-Eggenberg
- 2006 Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin, an der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH Rottenmann und an der Abteilung für Chirurgie am Krankenhaus Barmherzige Brüder Graz
- seit 2006 wissenschaftliche Mitarbeit an der Abteilung für Neonatologie an der Universitätsklinik Graz und Diplomandin bei Prof. Dr. B. Urlesberger
- 2007 Famulatur an der Abteilung für Chirurgie und an der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am LKH Rottenmann
- 2007 Abschluss des zweiten Studienabschnittes
- seit 2007 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Graz

Spezielle Studienmodule:

- Klinisch-topografische Anatomie der Kopf-Hals-Region
- Klinische und molekulare Humangenetik
- Klinische Endokrinologie – eine multidisziplinäre Erfahrung
- Der Krebspatient im interdisziplinären Betreuungskonzept
- Erkrankungen des Knochens und der Gelenke