

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer**

Zerebrale Nahinfrarotspektroskopie bei Neugeborenen:

**Eine Untersuchung mit dem
„CRITIKON™ 2020 Cerebral RedOx Monitor“**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

vorgelegt von

**Andreas Jahn
aus Münchberg**

Würzburg, Juni 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. L. Schrod

Koreferent: Prof. Dr. med. Ch. P. Speer

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 2003

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2	GRUNDLAGEN	3
2.1	Theoretische Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie	3
2.2	Historischer Überblick	4
2.3	Quantitative Spektroskopie	6
2.3.1	Lichtweg und der „differential pathlength factor (DPF)“	6
2.3.2	Optodengeometrie	9
2.3.3	Zerebrales Blutvolumen (CBV) und zerebraler Blutfluss (CBF)	11
2.3.4	Regionale Sauerstoffsättigung (rSO ₂)	12
2.4	Validierung	13
2.5	Veröffentlichungen zur Nahinfrarotspektroskopie in der Neonatologie	13
3	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	15
3.1	Patienten und Beobachtungszeitraum	15
3.2	Der Critikon™ 2020 Cerebral RedOx Monitor	16
3.2.1	Zwei-Kanal-Anordnung	17
3.2.2	Dynamisches Kopplungs-Kompensations-System	18
3.2.3	Absorption durch Wasser und wellenlängenabhängige Streuung	19
3.2.4	Algorithmus zur Errechnung absoluter Chromophorenkonzentrationen	20
3.3	Durchführung der Messung	22
3.4	Statistik	24
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Signalqualität und Messergebnisse an den fünf Sensorpositionen	25
4.1.1	Vergleich der Signalstärke und der Anzahl fehlgeschlagener Messungen	25
4.1.2	Vergleich der Messwerte an den verschiedenen Sensorpositionen	26
4.2	Einfluss von spezifischen Parametern des Neugeborenen auf die Messergebnisse	30
4.2.1	Gestationsalter, Geburtsgewicht, Grösse, Kopfumfang und biparietaler Kopfdurchmesser	30
4.2.2	Hämoglobinkonzentration im Blut	33
4.2.3	Bilirubinkonzentration im Plasma	34

4.3	Entwicklung der Messergebnisse für das totale Hämoglobin und die regionale Sauerstoffsättigung in der ersten Lebenswoche und im ersten Lebensmonat	36
5	DISKUSSION	39
5.1	Signalqualität und Messergebnisse an den fünf Sensorpositionen	39
5.2	Einfluss von Gestationsalter, postnatalem Alter und Hämoglobinkonzentration im Blut auf die Messergebnisse	47
5.3	Einfluss der Bilirubinkonzentration im Plasma auf die Messergebnisse	54
6	ZUSAMMENFASSUNG	57
7	LITERATURVERZEICHNIS	59
8	ANHANG	71

1 Einleitung und Fragestellung

Eine adäquate und kontinuierliche Sauerstoffversorgung ist Voraussetzung für die Funktionserhaltung von Gewebezellen. Wird die Sauerstoffzufuhr für nur kurze Zeit unterbrochen, kann dies zum Zelluntergang führen. Ist das Gehirn betroffen, können schwere irreversible Funktionseinschränkungen die Folge sein. Gerade beim Neugeborenen ist die Aufrechterhaltung einer ausreichenden zerebralen Blut- und Sauerstoffversorgung entscheidend für die weitere Entwicklung (VOLPE 2001).

In der Neonatologie existieren im klinischen Alltag etablierte Monitoringsysteme hinsichtlich der Partialdrücke der Blutgase (transkutane Oxykapnometrie, HUCH 1980), der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie, SEVERINGHAUS et al. 1992) oder der Beatmungsparameter (exspiratorische CO_2 -Messung ($f_e\text{CO}_2$) / inspiratorische O_2 -Messung ($f_i\text{O}_2$), ARTHUR 1996).

Diese Parameter korrelieren aber nicht immer mit der Sauerstoffversorgung des zentralen Nervensystems. Daher ist eine Methode zur Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung wünschenswert, die verborgene Zustände zellulärer Hypoxie aufdeckt, aber auch die Einsicht in pathophysiologische Abläufe erleichtert. Die Nahinfrarotspektroskopie kann möglicherweise diese Daten liefern (JÖBSIS 1977). Untersuchungen zur zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung, mittels Erfassung der beiden Hauptparameter Hämoglobin und Cytochrom aa_3 , zeigen die Nahinfrarotspektroskopie auf dem Weg zu einem vielversprechenden klinischen Hilfsmittel (SIMONSON et al. 1996).

Mit der Entwicklung ging die Hoffnung einher, dass die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) mit der Erfassung des letzten Enzyms der Atmungskette, Cytochrom aa_3 , über einen zellulären Parameter hinsichtlich der Sauerstoffbereitstellung verfügen würde (EDWARDS et al. 1991). Die Kernspintomographie (MRT) und das Positronenemissionstomogramm (PET) bieten zwar Informationen über den zerebralen Metabolismus (WYATT et al. 1989), können aber im Gegensatz zur Nahinfrarotspektroskopie weder kontinuierlich, noch am Krankenbett verwendet werden.

Mit den ersten NIRS-Modellen war eine absolute Quantifizierung der Konzentration der beiden wichtigsten Chromophoren, Hämoglobin und Cytochrom aa₃, noch nicht möglich. Der Untersucher musste sich auf die Messung proportionaler Veränderungen beschränken (BRAZY et al. 1985). Die Hauptprobleme stellen die schwierige Abgrenzung der Absorption des Hintergrundgewebes und die exakte Bestimmung der Wegstrecke des Lichtes durch das Gewebe dar (DELPY und COPE 1997).

Die Firma Johnson & Johnson Medical Ltd. UK entwickelte 1995 mit dem „CRITIKON™ 2020 Cerebral RedOx Monitor“ (CRITIKON 2020) einen für den klinischen Alltag entworfenen NIRS-Monitor, der eine absolute Quantifizierung von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin, und damit dem totalen Hämoglobin, sowie der regionalen Sauerstoffsättigung ermöglichen sollte. Da die ebenfalls ermittelbaren Cytochrom aa₃ – Werte weiterhin nur als relative Veränderungen dargestellt werden können, wird der Parameter in dieser Studie nicht weiter berücksichtigt.

Die vorliegende Untersuchung geht der Frage der klinischen Anwendbarkeit des CRITIKON 2020 sowie den möglichen Einflussfaktoren auf dem Gebiet der Neonatologie nach.

Die Fragestellungen waren im einzelnen:

- Der Neonatalsensor des CRITIKON 2020 kann an verschiedenen Stellen des Kopfes angebracht werden. Wie wirken sich verschiedene Sensorpositionen auf die Qualität des NIRS - Signals aus ?
- Unterscheiden sich die Messergebnisse für die Hämoglobinparameter und die regionale Sauerstoffsättigung bei verschiedenen Sensorpositionen ?
- Haben neugeborenenenspezifische Parameter wie Gestationsalter und postnatales Alter oder Laborparameter wie Hämoglobin- und Bilirubinkonzentration im Blut einen Einfluss auf die Messergebnisse ?

2 Grundlagen

2.1 Theoretische Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie

Wenn Licht durch Gewebe tritt, wird es abhängig von den darin enthaltenen lichtaktiven Substanzen (Chromophoren) sowohl absorbiert als auch gestreut und reflektiert. Die Chromophoren in biologischen Geweben haben ein charakteristisches Absorptionsspektrum (BRUNORI et al. 1981, FERRARI et al. 1990, ZIJLSTRA et al. 1991). Der Absorptionskoeffizient variiert dabei abhängig von der Wellenlänge des Lichts und zeigt spezifische Absorptionsmaxima. Folglich lassen sich anhand der Analyse der Absorption von Licht bekannter Wellenlänge Rückschlüsse auf die Konzentration bestimmter, im Gewebe enthaltener Chromophoren gewinnen.

Die Anwendung von Licht aus dem Nahinfrarotbereich bietet zwei Vorteile. Einerseits ist neben Weichteilgewebe auch Knochen für elektromagnetische Wellen des Nahinfrarotspektrums (Wellenlänge 700 - 1000 nm) gut durchlässig. Andererseits haben gerade innerhalb dieses Wellenlängenbereiches nur zwei relevante biologische Komponenten sauerstoffabhängige Absorptionsspektren, nämlich Hämoglobin und Cytochrom aa₃ (JÖBSIS 1977). Wasser hingegen, als Hauptbestandteil biologischer Gewebe, zeigt gerade im Nahinfrarotlichtbereich eine geringe Lichtabsorption. Der Einfluss des Wassers darf jedoch nicht völlig unberücksichtigt bleiben (DOBBING et al. 1970).

Hämoglobin als sauerstoffbindendes Molekül in den roten Blutkörperchen hat im oxygenierten und deoxygenierten Zustand zwei unterschiedliche Absorptionsspektren. Dies gibt bei differenzierter Betrachtung der Absorption Hinweise auf den Grad der Blutoxygenierung und damit auf die Sauerstoffversorgung des untersuchten Gewebes.

Cytochrome sind als Enzyme in der Mitochondrienwand von entscheidender Rolle in der Atmungskette. Dieses aus sieben elektronenübertragenden Enzymen bestehende Reduktions-Oxydations-System (Redoxsystem) besitzt als letzten Baustein das Cytochrom aa₃, welches für mehr als 90% des zellulären Sauerstoffumsatzes verantwortlich ist. Unter H₂O-Abgabe überträgt Cytochrom aa₃ ein Elektron auf

Sauerstoff und wird dabei oxidiert. Es existiert also in einem reduzierten oder oxydierten Zustand mit jeweils unterschiedlichen Lichtabsorptionsspektren (JÖBSIS et al. 1987). Der Redox-Zustand ist sowohl von dem Elektronenfluss als auch von der Sauerstoffverfügbarkeit abhängig.

Kontinuierliche Messung beider Parameter mit spezifischen Wellenlängen in ihren Redox-Zuständen kann schnelle und direkte Aufschlüsse über Sauerstoffbereitstellung und -verbrauch und somit über Ischämie oder Hypoxie des betreffenden Gewebes geben (COPE und DELPY 1988 a, BUCHER 1992).

2.2 Historischer Überblick

Deoxygeniertes Blut erscheint dunkler als oxygeniertes. Diese Beobachtung hat im Laufe dieses Jahrhunderts zu immer neuen Ansätzen geführt, Systeme zur Darstellung des Sauerstoffsättigungsgrades des Blutes zu entwickeln. MATTHES (1935) zeigte, dass das Verhältnis der Abschwächung von Licht zweier unterschiedlicher Wellenlängen nach Gewebedurchtritt vom Oxygenierungsgrad des durchschienen Blutes abhängig ist. Das Ohroxymeter von MILLIKAN (1942) war die erste erfolgreiche klinische Anwendung zur Ermittlung der Blutoxygenierung. NAKAJIMA (1975) erkannte die Abhängigkeit der Absorptionskurve von der herzschlagabhängigen Blutvolumenänderung. Das meiste Licht wird in der Systole absorbiert, da hier mit dem anflutenden Blutstrom auch die Menge an oxygeniertem Hämoglobin am höchsten ist. YOSHIYA et al. (1980) verfeinerten diese Technik und entwickelten ein Instrument zur Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung unter Verwendung dieser pulsatilen Komponente. Damit hielt die Pulsoxymetrie Einzug in den klinischen Alltag.

Auch der Zugang zu nahinfrarotspektroskopischer Beobachtung des Cytochroms aa_3 (Cyt aa_3) wurde gesucht. CHANCE (1951) entwickelte eine Technik zur in vitro Messung des Absorptionsspektrums von Cyt aa_3 bei sichtbarem Licht. Die Absorption von Nahinfrarotlicht durch Cyt aa_3 in vitro wurde erstmals von GRIFFITH und WHARTON (1961) untersucht.

Die für die Nahinfrarotspektroskopie wegbereitende Veröffentlichung erschien 1977. Der Physiologe Frans JÖBSIS zeigte, dass Licht aus dem Wellenlängenbereich von 700 bis 1000 nm tiefer in Gewebe eindringt als sichtbares Licht (Wellenlängen kleiner 700 nm). Er proklamierte erstmals das Monitoring der Gewebekonzentration von oxygeniertem (O_2Hb) und deoxygeniertem (HHb) Hämoglobin, sowie für Cyt aa_3 mittels NIRS. Er veröffentlichte im Tiermodell ermittelte Absorptionsmaxima für HHb (ca. 760 nm) und Cyt aa_3 (820 - 840 nm).

WRAY et al. (1988) ermittelten *in vitro* für O_2Hb und HHb, sowie im Tiermodell für Cyt aa_3 spezifische Absorptionskoeffizienten. Die Absorptionsmaxima liegen für Cyt aa_3 bei ca. 835 nm, für O_2Hb bei ca. 910 nm und für HHb bei ca. 760 nm. Der isobestrische Punkt an dem beide Hämoglobinzustände den gleichen Absorptionskoeffizienten besitzen liegt bei 798 nm. Hier kann die Menge an totalem Hämoglobin (tHb), als Summe aus O_2Hb und HHb aus der Lichtabschwächung am besten ermittelt werden.

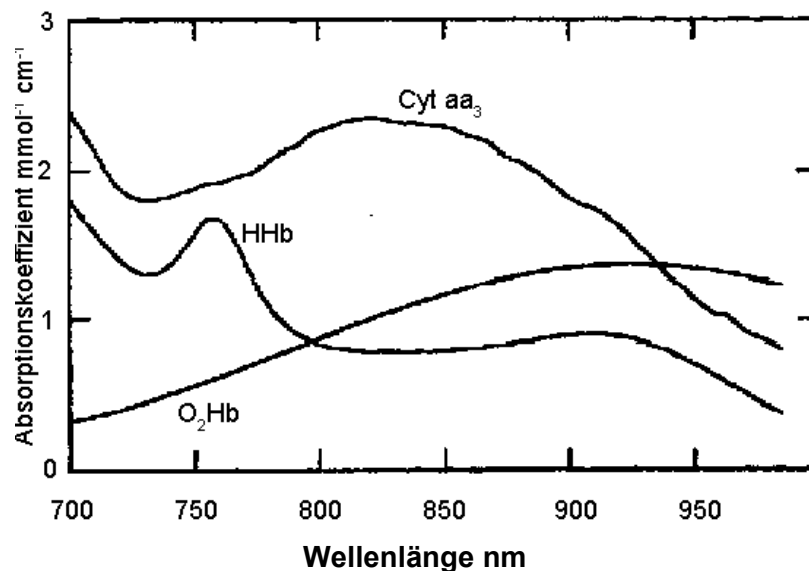


Abbildung 1: Absorptionsspektren von oxygeniertem (O_2Hb), deoxygeniertem (HHb) Hämoglobin und Cytochrom aa_3 (Cyt aa_3). (In Anlehnung an WAHR 1996)

2.3 Quantitative Spektroskopie

In der Nahinfrarotspektroskopie war lange Zeit eine absolute Quantifizierung der Chromophorenkonzentrationen nicht möglich. Der Untersucher war auf Messungen von Konzentrationsveränderungen beschränkt. Eine Hauptbedingung für die Berechnung von Absolutwerten, die klar definierten Absorptionsspektren von Hämoglobin und Cytochrom aa₃, war bald erfüllt (siehe Kapitel 2.2). Darüber hinaus muss allerdings die Länge der Wegstrecke des Lichtes im Gewebe („optical pathlength“) bekannt sein. Diese wird durch Streuung grösser als der Abstand zwischen Lichteintritts- und Austrittspunkt (Interoptodenabstand). Bei nicht-streuenden Medien können relative und absolute Chromophorenkonzentrationen durch Messung der Lichtabschwächung (Absorption) beim Durchlaufen einer definierten Strecke ermittelt werden (COPE et al. 1988 b). Zur Quantifizierung wird das Lambert-Beer-Gesetz herangezogen. Die Anwendung des Gesetzes für hochstreuende Medien, beispielsweise für biologisches Gewebe, benötigt eine modifizierte Form. Bei Mehrfachstreuung müssen der tatsächliche Lichtweg, Absorptions- und Streukoeffizienten von Hintergrundabsorbern, sowie die Auswirkung der Schichtung und lokale Inhomogenitäten des Gewebes berücksichtigt werden (HAMPEL et al. 1998). Die Lösung dieses zweiten Problems stellt das grösste Hindernis zur absoluten Quantifizierung dar.

2.3.1 Lichtweg und der „differential pathlength factor (DPF)“

In biologischen Geweben unterliegen die meisten Lichtphotonen der Streuung, weniger der Absorption. Im Nahinfrarot-Wellenlängenbereich ist der „Transport-Streukoeffizient“ 50 bis 200 mal grösser als der „Absorptions-Koeffizient“ (CHEONG et al. 1990). Streuung findet an vielen extra- und intrazellulären Grenzflächen statt. Streuung ist der Hauptgrund, warum die meisten Photonen längere Wegstrecken im Gewebe zurücklegen als die direkte Entfernung zwischen den Lichteintritts- (Emittor) und Austrittspunkten (Detektor).

Zur Durchführung quantitativer Messungen mit Hilfe einer modifizierten Form des Lambert-Beer-Gesetzes ist die genaue Angabe der Länge der optischen Wegstrecke des Lichts im Gewebe notwendig (zum Lambert-Beer-Gesetz und seine Umsetzung im CRITIKON 2020 siehe Kapitel 3.2.4). Das genaue Verhältnis zwischen Streuung und Absorption in biologischen Geweben und damit der Weg des Lichtes sind nur näherungsweise darstellbar. Die Wegstrecke der Lichtphotonen übersteigt den Interoptodenabstand um den Faktor 3 bis 6. Zur Ermittlung dieses, mit dem Interoptodenabstand zu multiplizierenden Faktors („differential pathlength factor“ (DPF)) gibt es verschiedene experimentelle Ansätze.

Wasser kommt in bestimmten, mit geringer Abweichung bekannten Konzentrationen im Gewebe vor. Es besitzt ein definiertes Absorptionsmaximum bei 975 nm. Bei dieser Wellenlänge kann man durch Division der gemessenen Absorption durch die bekannte Wasserkonzentration annäherungsweise einen DPF errechnen (WRAY et al. 1988, MATCHER et al. 1994). Dieser Faktor, der selbst bei Änderungen des Oxygenierungszustandes und Gewebetod konstant bleibt, wurde von WRAY et al. (1988) im Tiermodell mit $4,34 \pm 0,44$ angegeben.

Ein anderer Ansatz zur Schätzung des „optical pathlength“ sind sogenannte Flugzeit („time-of-flight (TOF)“) – Messungen. Laserlichtpulse aus dem Nahinfrarotbereich werden durch Gewebe geschickt und die Zeitverzögerung bis zum Eintreffen an einem Kamerasystem gemessen. Aus dieser Zeitverzögerung kann die Länge der von den Lichtimpulsen zurückgelegten Wegstrecke errechnet werden. Die Experimente wurden am Phantommodell und am Rattenkopf durchgeführt und ergaben einen DPF von $5,3 \pm 0,3$ (DELPY et al. 1988). WYATT et al. (1990 a) führten bei sechs Frühgeborenen post mortem ebenfalls „TOF“ - Messungen durch. Sie errechneten einen durchschnittlichen DPF von $4,39 \pm 0,28$. Säuglinge mit und ohne intraventrikulärer Hämorrhagie unterschieden sich dabei nicht. VAN DER ZEE et al. (1992) konnten zeigen, dass der DPF eine statistisch nicht signifikante Tendenz aufweist, mit zunehmendem Gestationsalter grösser zu werden. Anhand „TOF“-Messungen bestimmte er einen DPF von $3,85 \pm 0,57$ bei 10 verstorbenen Neugeborenen gegenüber $5,93 \pm 0,42$ bei Erwachsenen. Die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse wurden mit verschiedenen technischen Ansätzen, Wellenlängen und Patientenkollektiven begründet.

Der dritte Ansatz zur Bestimmung des DPF war die „phase-modulation“-Spektrometrie. Hier wird Licht hoher Frequenz zu definierten Zeitpunkten in seiner Amplitude verändert und mit einem speziellen Detektor die Phasenverschiebung zwischen emittiertem und empfangenen Licht gemessen (CHANCE et al. 1990, DELPY und COPE 1997).

DUNCAN et al. (1995) gelang es erstmals mit einer modifizierten tragbaren Form eines optischen Nahinfrarotspektroskops „bed-side“ bei einer grösseren Anzahl von Probanden spezifische DPF - Messungen vorzunehmen. Bei 35 gesunden, mehrheitlich reifen Neugeborenen und einem Interoptodenabstand von grösser als 4 cm ergab sich ein durchschnittlicher DPF von $4,99 \pm 9 \%$, verglichen mit einem DPF bei Erwachsenen von $6,26 \pm 14,1 \%$. Dieselbe Autorin zeigte bei 283 Patienten im Alter von 1 Tag bis 50 Jahre eine lineare Beziehung des DPF zum Alter (0,07 pro Lebensjahr) bei jedoch grosser Messwertstreuung. Sie formulierte für verschiedene Wellenlängen Regressionsgleichungen für den Zusammenhang zwischen Alter und DPF. So lässt sich beispielsweise die Korrelation bei Licht der Wellenlänge 744 nm wie folgt darstellen: $DPF_{744} = 5,11 + 0,106 * \text{Alter (Jahre)}^{0,723}$ (DUNCAN et al. 1996).

Weitere DPF-Werte wurden von BENARON et al. (1994) und COOPER et al. (1996) veröffentlicht. Wie schon bei den Voraufordern erfolgte der Hinweis auf eine sehr hohe intrinsische Variabilität.

Autor	DPF (λ)	Kollektiv
Wray et al. 1988	$4,34 \pm 0,44$ ($\lambda=975$ nm)	Tiermodell
Delpy et al. 1988	$5,3 \pm 0,3$ ($\lambda=783$ nm)	Tiermodell
Wyatt et al. 1990 a	$4,39 \pm 0,28$ ($\lambda=783$ nm)	Frühgeborene (n=6, Median 24 SSW).
Van der Zee et al. 1992	$3,85 \pm 0,57$ ($\lambda=783$ nm)	Frühgeborene (n=10, Median 31 SSW)
Duncan et al. 1995	$4,99 \pm 0,45$ ($\lambda=807$ nm)	Reifgeborene (n= 35, Median 40 SSW)
Benaron et al. 1994	$3,78 \pm 0,31$ ($\lambda=754$ nm)	Kinder (n=34, 1 Tag bis 3 Jahre)
	$3,71 \pm 0,30$ ($\lambda=816$ nm)	
Cooper et al. 1996	$4,66 \pm 1,01$ ($\lambda=730$ nm)	Neugeborene (n=19, 35-48 SSW)
	$3,91 \pm 0,75$ ($\lambda=830$ nm)	

Tabelle 1: Veröffentlichte Werte für den „differential pathlength factor (DPF)“ für Neugeborene und Kinder; Wellenlänge λ ; Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (SSW)

Der DPF ist aber keine statische Grösse. Er nimmt bei zunehmender Wellenlänge ab. Er hat ein lokales Minimum bei 760 nm, dem Absorptionsmaximum von HHb. (ESSENPREIS et al. 1993). Er variiert bei Veränderungen der Konzentration der relevanten Chromophoren (COPE et al. 1991), bei Veränderung des Winkels zwischen Lichtein- und Austrittspunkt (VAN DER ZEE et al. 1990), steigt bei Zunahme der Streuung (DELPY et al. 1988, MATCHER et al. 1994) und sinkt bei Zunahme der Absorption (VAN DER ZEE et al. 1992).

Diese Untersuchungen nähern sich der exakten optischen Wegstrecke nur an. Der letzte Schritt, der eine DPF-Bestimmung für jeden Patient zum Zeitpunkt der jeweiligen Messung ermöglicht, steht noch aus. Zukünftige NIRS - Geräte werden eine zeitgleiche Bestimmung von Lichtweg und Lichtabschwächung ermöglichen müssen (BENARON et al. 1994).

2.3.2 Optodengeometrie

Die Geometrie der Lichtoptoden, Lichtemittor und Lichtdetektor, entscheidet über die Art und das Volumen des vom Nahinfrarotlicht erfassten Gewebes. Anfangs wurde ausschließlich mit der Transmissionsmethode gearbeitet. Dabei werden Lichtemittor und Lichtdetektor an gegenüberliegenden Stellen des Kopfes angebracht. Die maximale Eindringtiefe des Nahinfrarotlichtes wurde mit 9 cm angegeben (COPE und DELPY 1988 a). Weil der biparietale Durchmesser der Probanden kleiner als 9 cm sein musste, beschäftigten sich die ersten klinischen Studien mit Frühgeborenen (BRAZY et al. 1986/1988, EDWARDS et al. 1990). Der grössere Kopfdurchmesser von Reifgeborenen oder Erwachsenen erfordert die Reflexionsmethode (Abbildung 2). Hier werden die Lichtoptoden in geringerem Abstand im Winkel zueinander angebracht. Auf diese Weise wird ein kleinerer, zwischen den Optoden liegender, annähernd halbelipsenförmiger Gehirnteil durch das ausgesendete Licht erfasst (COHEN und WADSWORTH 1972, TAKATANI et al. 1980). Photonenwanderungsmodelle deuteten darauf hin, dass die Tiefe des erfassten Gewebes direkt proportional zum Interoptodenabstand ist (CUI et al. 1991). In entsprechenden Versuchsreihen zeigten sich jedoch konstante Ergebnisse für den DPF im Reflexionsmodus bei einem Emittor-

Detektor-Abstand von mehr als 2,5 cm. Messungen zu DPF und Eindringtiefe von Nahinfrarotlicht in zerebrales Gewebe wiesen gerade bei Neugeborenen zwischen Reflexions- und Transmissionsmethode keine signifikanten Unterschiede auf (WYATT et al. 1990 a, FARIS et al. 1991, VAN DER ZEE et al. 1992).

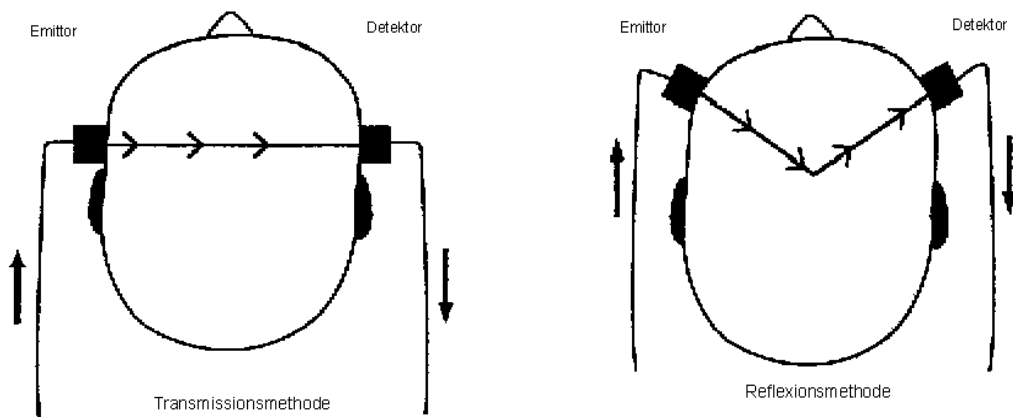


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Optodenposition bei der Transmissionsmethode und der Reflexionsmethode

Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren der Einfluss des extrazerebralen Gewebes (Haut, Muskulatur, Knochen) auf die NIRS-Messung heftig diskutiert (GERMON et al. 1994, OWEN-REECE et al. 1996 b, GRUBHOFER et al. 1997). Dieser zeigte sich bei Erwachsenen grösser als erwartet. Selbst bei einem Interoptodenabstand von 7 cm war noch ein Beitrag des extrakraniellen Blutflusses zum NIRS-Signal feststellbar (HARRIS 1994). Im Gegensatz zu Erwachsenen sollte die Lichtabsorption durch das extrazerebrale Gewebe beim Neugeborenen vernachlässigbar klein sein (DELPY et al. 1988, WYATT et al. 1990 a).

Eine Platzierung der Optoden im muskelarmen frontalen Kopfbereich, sowie ein Emittor-Detektor-Abstand von mehr als 2,5 cm erhöhten die Reliabilität des erhaltenen Signals (FERRARI et al. 1993, SIMONSON 1996). NIRS-Geräte mit einem Zwei-Kanal-System zur Elimination des Beitrags des extrazerebralen Gewebes wurden entworfen (GRUBHOFER et al. 1999). Dabei werden durch zwei Emittorfenster, mit unterschiedlichem Abstand zum Detektorfenster, Lichtwege mit unterschiedlicher

Eindringtiefe erzeugt. Die Absorption des Lichts, das weniger tief vordringt, geschieht überwiegend durch extrazerebrales Gewebe und kann bei der Ermittlung der Absorption von dem tiefer ins zerebrale Gewebe eingedrungenen Licht berücksichtigt werden. (Zur Umsetzung des Zwei-Kanal-Systems im CRITIKON 2020 siehe Kapitel 3.2.1.)

2.3.3 Zerebrales Blutvolumen (CBV) und zerebraler Blutfluss (CBF)

Veränderungen im CBV können direkt per NIRS erfasst werden, da das totale Hämoglobin (tHb), als Summe von oxygeniertem (O₂Hb) und reduziertem (HHb) Hämoglobin, sich direkt proportional dazu verändert. Eine absolute Quantifizierung ist möglich, wenn man die Reaktion der Konzentration von O₂Hb ([O₂Hb]) und HHb ([HHb]) bei geringen Veränderungen der arteriellen Sauerstoffsättigung beobachtet (WYATT et al. 1990 b). Unter der Annahme konstanter Werte für CBV, CBF und Sauerstoffverbrauch kann [tHb] wie folgt berechnet werden:

$$[tHb] = (\Delta[HbO_2] - \Delta[HHb]) \div (2 \times \Delta S_a O_2)$$

Gleichung 1: Berechnung der Konzentration für totales Hämoglobin ([tHb]) aus Veränderungen der Konzentrationen für O₂Hb ([O₂Hb]) und HHb ([HHb]) bei Veränderungen der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung S_aO₂

Das tHb ist wiederum direkt proportional zum CBV unter Berücksichtigung des Korrekturfaktors k. Dieser errechnet sich aus der Hämoglobinkonzentration im Blut [Hb], dem Verhältnis aus Hämatokrit in den zerebralen Gefäßen zu Hämatokrit in den grossen Gefäßen R („cerebral to large vessel haematocrit ratio“, R = 0,69) und dem spezifischen Gewicht für Gehirngewebe (1,05 g/ml):

$$k = 100 \div ([Hb] * R * 1,05)$$

Gleichung 2: Berechnung des Korrekturfaktors k für die Bestimmung des zerebralen Blutvolumens

$$CBV = k * [tHb]$$

Gleichung 3: Berechnung des zerebralen Blutvolumens (CBV in ml/100 g) aus der Konzentration für totales Hämoglobin ([tHb]) und dem Korrekturfaktor k

Das CBV bei Neugeborenen liegt mit $1,82 \pm 0,71 \text{ ml } 100\text{g}^{-1}$ (WOLF et al. 1996), $2,22 \pm 0,40 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1}$ (WYATT et al. 1990 b) und $3,7 \pm 1,1 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1}$ (BRUN et al. 1994) meist deutlich unter den angegebenen Werten für Erwachsene ($4,8 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1}$ (SAKAI et al. 1984); $3,6 \pm 0,82 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1}$ (VAN DEN VEN et al. 2001)).

Zur CBF-Bestimmung konnten Sauerstoff (EDWARDS et al. 1988, ELWELL et al. 1992, OWEN-REECE et al. 1996 a) oder Indocyanine-Grün (ROBERTS et al. 1993) als intravaskuläre Bestimmungssubstanzen („Tracer“) eingesetzt werden. Die ermittelten Werte zeigen mit $5 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ bis $30 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ eine weite Spannweite.

2.3.4 Regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂)

Setzt man die NIRS - ermittelten Veränderungen der Konzentration von tHb und O₂Hb zueinander ins Verhältnis, erhält man eine gemischte zerebrale Sauerstoffsättigung im erfassten Gebiet (rSO₂ in %):

$$rSO_2(\%) = \Delta O_2Hb \div \Delta([O_2Hb] + [HHb])$$

Gleichung 4: Berechnung der regionalen Sauerstoffsättigung rSO₂ (%) aus Veränderungen der Konzentration für O₂Hb ([O₂Hb]) und HHb ([HHb])

Innerhalb des erfassten zerebralen Gewebes befindet sich das Hämoglobin in drei verschiedenen Gefäßkompartimenten. Ungefähr 5% des Blutes befindet sich im arteriellen System (v.a. Arteriolen), 20 % in den Kapillaren und 70-80 % im venösen Gefäßbett (v.a. Venolen) (MCHEDLISHVILI 1986). Der überwiegende Teil des Hämoglobins befindet sich zum Zeitpunkt der Messung „post-zellulär“, so dass NIRS am ehesten eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung erfasst (in der Literatur oft als zerebral-venöse Sättigung beschrieben (CVsO₂)). Studien zeigten eine Spannweite für die rSO₂-Werte von 53 % bei Frühgeborenen (SKOV et al. 1993) bis 64 % bei Reifgeborenen (BUCHWALD et al 1999). Bei Kindern von 3 Monaten bis 14 Jahren ergaben sich durchschnittliche Werte von 60 % (YOXALL et al. 1995). Bei 94 Erwachsenen (18 bis 70 Jahre) betrug die regionale Sauerstoffsättigung 67%, unabhängig von Alter, Hautfarbe und Geschlecht (MISRA et al. 1998). Die NIRS-

ermittelten Sättigungswerte liegen damit höher als die venösen Sauerstoffsättigungswerte in der Jugularvene (MADSEN und SECHER 1999).

2.4 Validierung

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich um eine Validierung der Nahinfrarotspektroskopie bemüht. Gerade die Validierung quantitativer Messwerte gestaltet sich aufgrund eines fehlenden Goldstandards schwierig. Es gelang die Antwort des CBV auf Veränderungen der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung (S_aO_2) zu messen (CBV-Reaktivität (CBVR)). Es liessen sich sowohl Zusammenhänge zwischen CBF und S_aO_2 bei Erwachsenen (LASSEN 1974) und Neugeborenen (PRYDS et al. 1989) darstellen, als auch signifikant korrelierende Veränderungen von CBV und CBF als Antwort auf Veränderungen des Kohlendioxidpartialdrucks (p_aCO_2) (PRYDS et al. 1990). Die Reaktivität des CBV auf p_aCO_2 ist geringer als die von CBF (GREENBERG 1978). Ebenso fand sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der p_aCO_2 - Reaktivität und dem Gestationsalter (WYATT et al. 1991).

CBF-Messungen mittels NIRS wurden validiert durch Vergleiche mit der $^{133}Xenon$ -Clearance-Methode (PRYDS et al. 1990, SKOV et al. 1991, BUCHER et al. 1993). Die Übereinstimmung beider Methoden war akzeptabel. Studien mit der Venenverschlussplethysmographie oder Microspherentechnik zeigten eine gute Übereinstimmung mit NIRS-ermittelten Werten für CBF (GODDARD-FINEGOLD et al. 1998), CBV (WICKRAMASINGHE et al. 1992) und zerebral-venöser Oxyhämoglobin-Sättigung (YOXALL 1995).

2.5 Veröffentlichungen zur Nahinfrarotspektroskopie in der Neonatologie

Die klinische Forschung hat sich stark auf Säuglinge fokussiert, da deren extrazerebrales Gewebe zart ausgebildet ist. Der geringe Kopfdurchmesser eignet sich zur Anwendung der Transmissionsmethode. Veröffentlichungen gab es zu

Veränderungen zerebraler Oxygenierung und Hämodynamik während der Geburt (PEEBLES et al. 1992, SCHMIDT et al. 2001), bei Blutdruckschwankungen (BRAZY et al. 1986), beim Schreien (BRAZY et al. 1988), beim Absaugen (SKOV et al. 1992 a, SHAH et al. 1992, MOSCA et al. 1997 a), im Zusammenhang mit pflegerischen Massnahmen (GAGNON et al. 1999), bei medikamentöser Therapie mit Surfactant (FAHNENSTICH et al. 1991, EDWARDS et al. 1992), Aminophyllin (McDONNEL et al. 1992, DANI et al. 2000), Indomethacin (EDWARDS et al 1990), Allopurinol (VAN BEL et al. 1998) und Dexamethason (PELLICER et al. 1999). Neue Einblicke in pathophysiologische Zusammenhänge bei Hypoglykämie (SKOV et al 1992 b), Asphyxie (WYATT et al. 1993), zerebralen Krampfanfällen (WYATT et al. 1987), Apnoen (LIVERA et al. 1991) und persistierendem Ductus arteriosus (PDA) (MOSCA et al. 1997 b) wurden gesucht. Zyklische Schwankungen des CBV konnten beschrieben werden (URLESBERGER et al. 1998, VON SIEBENTHAL et al. 1999).

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten und Beobachtungszeitraum

Die nahinfrarotspektroskopischen Messungen wurden an 103 kleinen Patienten im Zeitraum von Oktober 1996 bis Januar 1998 auf der Früh- und Neugeborenenstation „Wolkennest“ sowie auf der Kinderintensivstation „Raumstation“ der Universitätskinderklinik Würzburg durchgeführt (Quelldaten Anhang Tabelle 16). Von den 103 Kinder waren 42 weiblich (40,8 %) und 61 (59,2 %) männlich. Das Gestationsalter reichte von 24 bis 42 SSW (Median 34 SSW), das Geburtsgewicht von 380 g bis 4.990 g (Median 1920 g).

Eingeschlossen wurden stationär aufgenommene Neugeborene, die im Rahmen postpartaler Komplikationen oder Anpassungsschwierigkeiten kinderärztliche, zum Teil auch intensivmedizinische Betreuung benötigten. Nicht untersucht wurden instabile, katecholaminpflichtige Neugeborene. Schweres Atemnotsyndrom („respiratory distress syndrom“) und intraventrikuläre Blutungen Grad III oder IV führten ebenfalls zum Ausschluss.

Zur erweiterten Auswertung wurde das Gesamtkollektiv in Altersklassen eingeteilt:

Alterklasse	n	weiblich	männlich	Gestationsalter (SSW)	Geburtsgewicht (g)
AK 1	29	13 (44,8 %)	16 (55,2 %)	24 - 31 (30)	380 – 1920 (1100)
AK 2	42	18 (42,9 %)	24 (57,1%)	32 - 36 (34)	645 – 3040 (1870)
AK 3	32	10 (31,3 %)	22 (68,7 %)	37 - 42 (40)	2230 – 4990 (3280)

Tabelle 2: Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen (SSW) mit Median), Geburtsgewicht (in Gramm (g) mit Median) und Geschlechtsverteilung der Patienten in den Altersklassen (AK) 1 bis 3

Die Untersuchung war in den normalen klinischen Alltag eingebettet. Neuaufnahmen, Entlassungen, Verlegungen, Todesfälle und aufgrund klinischer oder pflegerischer Bedenken nicht durchgeführte Messungen führten zu häufigen Veränderung des Gesamtkollektivs. Die Fallzahlen variierten daher von Untersuchungstag zu Untersuchungstag. Verlaufsbeobachtungen waren daher nicht in allen Fällen möglich.

Die Eltern wurden im voraus über die Untersuchungen informiert. Alle angewendeten Untersuchungsmethoden waren nicht-invasiv. Die Untersuchungen gingen mit keiner besonderen Belastung der Früh- und Neugeborenen einher. Das verwendete Gerät zur Nahinfrarotspektroskopiemessung, der „CRITIKON™ 2020 Cerebral RedOx Monitor“, war für den klinischen Einsatz offiziell zugelassen.

3.2 Der Critikon™ 2020 Cerebral RedOx Monitor

Die nahinfrarotspektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem „CRITIKON™ 2020 Cerebral RedOx Monitor“ der Firma Johnson & Johnson Medical Ltd. (UK) durchgeführt. Dieser wurde 1995 entwickelt und sollte im klinischen Alltag eine absolute Quantifizierung der zerebralen Oxygenierung ermöglichen.

Der CRITIKON 2020 besteht aus einer Zentraleinheit, die eine kohärente Lichtquelle und das Detektorsystem kontrolliert. Er besitzt vier Laserdioden der Wellenlängen 776.5, 819.0, 871.4, und 908.7 nm, die mikroprozessorgesteuert sequentielle Lichtimpulse von 100 ns Dauer mit einer Frequenz von 2,24 kHz erzeugen. Das Laserlicht wird durch ein flexibles optisches Faserbündel über einen Sensor in das Gewebe gesendet.

Der Neonatalsensor hat zwei Detektorkanäle, die 10 und 35 mm vom Emittorfenster entfernt sind (Interoptodenabstände) (Abbildung 3). Die Detektoren fangen das vom Emittor gesendete und durch Gewebestreueung reflektierte Nahinfrarotlicht wieder auf. Beim Gewebedurchtritt wird es durch Absorption in seiner Intensität gemindert. Die empfangene Lichtmenge wird in elektrische Impulse umgewandelt. Die Amplitude jeden Impulses wird nach Verstärkung digitalisiert und in einen Algorithmus zur Quantifizierung der Chromophorenkonzentration eingebracht. Die Ergebnisse werden auf dem Monitor dargestellt und können bei Bedarf auf Festplatte gespeichert werden.

Wird bei einem Messvorgang am Detektor des CRITIKON 2020 eine vergleichsweise geringe Lichtmenge empfangen, erscheint am Monitor die Warnmeldung „Schwachtes Signal“. Bei insgesamt ausreichender Lichtintensität werden dennoch Messwerte

errechnet. Unterschreitet die empfangene Lichtmenge einen Schwellenwert so unterbleibt die Angabe von Messwerten.

Der CRITIKON 2020 liefert nach Herstellerangaben „real-time“ und kontinuierlich absolute Messwerte mit einer zeitlichen Auflösung von 0,5 Sekunden für

- Oxyhämoglobin (O₂Hb) in Mikromolar (μM oder μmol/l)
- Deoxyhämoglobin (HHb) in Mikromolar (μM oder μmol/l)
- Totales Hämoglobin (tHb), als Summe von (O₂Hb) und (HHb) in Mikromolar (μM oder μmol/l)
- Regionale arterio-venös gemischte Sauerstoffsättigung (rSO₂) als Quotient aus (O₂Hb) und (tHb) in %

Die absolute Quantifizierung wird durch Berücksichtigung folgender Aspekte erreicht:

- Eine Zwei-Kanal-Anordnung
- Ein dynamischer Kopplungs-Kompensations-Mechanismus („matched detector coupling efficiencies“)
- Die Kompensation von Hintergrundabsorbern
- Ein Algorithmus, der auf quantifizierte Absorptionsspektren sowie einen optischen Wegstreckenfaktor (DPF) basiert

3.2.1 Zwei-Kanal-Anordnung

Veränderung der Lichtabsorption durch optische Eigenschaften der Weichteilgewebe, des Knochens, sowie des Hämoglobins in den extrazerebralen Blutgefäßen beeinflusst die Wertermittlung bei NIRS-Einkanalgeräten. Der CRITIKON 2020 begegnet diesem Problem mit einem Zweikanalsystem. Dieses besteht aus zwei Detektorsystemen in unterschiedlicher Entfernung zum Emittorfenster (10mm und 35mm). Photonen die am Detektor 1 empfangen werden, sind nach der Theorie des optischen Transports aufgrund

des geringeren Emittor-Detektor-Abstandes weniger tief in das zu beobachtende Gewebe eingedrungen (McCORMICK et al. 1991). Diese Photonen haben hauptsächlich Haut-, Muskel-, Schädelknochengewebe, Liquor und Meningen durchstrahlt. Photonen die am Detektor 2 empfangen werden, sind tiefer ins das Gewebe eingedrungen. Die dabei erfahrene Absorption repräsentiert die Abschwächung durch die relevante Chromophore Hämoglobin im zerebralen Gewebe. Durch Bildung eines Verhältnisses aus den an Detektor 1 und 2 empfangenen Lichtintensitäten kann der Beitrag des extrazerebralen Gewebes an der Absorption eliminiert werden (Gleichungen siehe Kapitel 3.2.4).

3.2.2 Dynamisches Kopplungs-Kompensations-System

Die Kopplung Haut - Detektor sollte an beiden Detektoren gleich gute Bedingungen für den Lichtdurchtritt schaffen („light-tissue-coupling“). Faktoren wie Schweiß, Auflagedruck und Sensorbewegungen können ungleiche Kopplungsbedingungen an den beiden Detektoren erzeugen. Die Intensität des an den Detektoren empfangenen Lichts kann dadurch beeinflusst werden. Um diesem Problem vorzubeugen, besitzt der CRITIKON 2020 ein dynamisches Kompensationssystem:

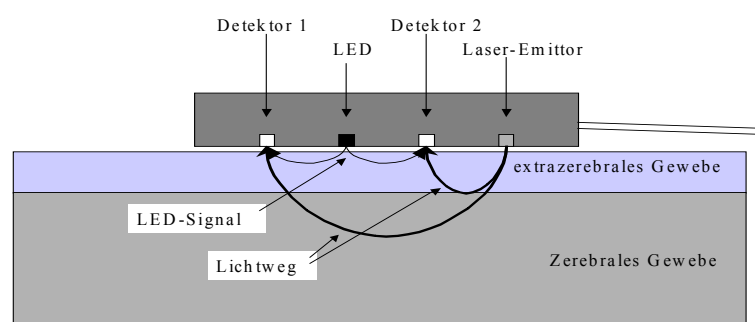


Abbildung 3: Geometrischer Aufbau des Sensors mit Kopplungs-Kompensations-System, LED = Leuchtdiode

In der Mitte zwischen beiden Detektoren befindet sich eine Leuchtdiode (LED). Die Intensität des ankommenden Leuchtdiodenlichts sollte an beiden Detektoren gleich sein. Werden unterschiedliche Intensitäten registriert, werden die NIRS-Eingangssignale an beiden Detektoren um den Quotienten q korrigiert und somit Ungleichgewichtungen ausgeglichen.

$$q = \frac{It_1}{It_2} * \frac{LED_2}{LED_1}$$

Gleichung 5: It_x = Laserlichtintensität am Detektor 1 (x=1) bzw. am Detektor 2 (x=2), LED_x = LED-Lichtintensität am Detektor 1 (x=1) bzw. am Detektor 2 (x=2)

3.2.3 Absorption durch Wasser und wellenlängenabhängige Streuung

Obwohl die Lichtabsorption von Wasser im Nahinfrarotlichtbereich gering ist, stellt es doch mit 85 % die Hauptgewebekomponente dar (DOBBING et al. 1970). Dieser Beitrag zur Absorption muss bei der Berechnung der Chromophorenkonzentration abgezogen werden. Der CRITIKON 2020 berücksichtigt bei seinen Berechnungen folgende zu subtrahierende Korrekturwerte:

	O (HHb)	O (O ₂ Hb)
Korrekturwert („Offset (O)“)	7,47 μ Mol	28,75 μ Mol

Tabelle 3: Korrekturwerte aufgrund von Lichtabsorption durch Wasser

Da die Lichtstreuung wellenlängenabhängig ist, werden darüber hinaus wellenlängenabhängige Streuungsfaktoren nach den Daten von ESSENPREIS et al. (1993) und THORNILEY et al. (1994) in den Algorithmus des CRITIKON 2020 integriert.

3.2.4 Algorithmus zur Errechnung absoluter Chromophorenkonzentrationen

Die Berechnung der Chromophorenkonzentrationen aus den emittierten und empfangenen Lichtintensitäten erfolgt auf Basis der von WRAY et al. (1988) und BRUNORI et al. (1981) ermittelten Absorptionskoeffizienten. Als DPF-Wert, der beim CRITIKON 2020 vor der Messung manuell eingegeben werden muss, wird in der hier vorliegenden Untersuchung 4,39 (WYATT et al. 1990 a) gewählt.

Die Berechnung der Konzentrationen von Chromophoren in nicht streuenden Medien basiert auf dem Lambert-Beer-Gesetz. Die direkte Anwendung ist erlaubt im Rahmen von in vitro Spektroskopie bei definiertem Volumen und bekannter optischer Geometrie. Die Lichtabsorption wird als „optical density (OD)“ ausgedrückt und ist definiert als:

$$OD_{\lambda_n} = -\lg A_{\lambda_n} = -\lg\left(\frac{I_x}{I_0}\right) = \alpha_{cr \lambda_n} * d * c_{cr}$$

Gleichung 6: A_{λ_n} = Absorption von Licht der Wellenlänge λ_n , I_0 = Lichtintensität des emittierten Lichtes, I_x = Lichtintensität des empfangenen Lichtes am Detektor x (x = 1 oder 2), $\alpha_{cr \lambda_n}$ = Absorptionskoeffizient ($\text{mM}^{-1} * \text{cm}^{-1}$) der Chromophore cr bei der Wellenlänge λ_n , c_{cr} = Chromophorenkonzentration (mM), d = optische Wegstrecke des Lichtes (cm)

Durch Streuung in biologischen Geweben entsteht ein veränderter Lichtweg. Dieser ist länger als der Interoptodenabstand. Er kann als Produkt dieses Abstandes mit dem dimensionslosen DPF ausgedrückt werden. Der DPF und ein die geometrischen Eigenschaften des durchstrahlten Gewebes ausdrückender Faktor G müssen in die Gleichung integriert werden, wenn das Lambert-Beer-Gesetz auch in streuendem Mehrschichtgewebe angewendet werden soll.

$$OD_{\lambda_n} = -\lg\left(\frac{I_x}{I_0}\right) = \alpha_{cr \lambda_n} * B * d * c_{cr} + G$$

Gleichung 7: B = die Streuung berücksichtigender Wegstreckenfaktor (DPF), G = geometrische Eigenschaften ausdrückender Faktor

Diese Betrachtung gilt für einen einzelnen Lichtkanal. Zieht man jetzt jeweils die Lichtintensitäten für die Detektoren 1 und 2 (Zweikanalsystem) heran, ergibt sich durch Division und einfaches Umformen die Chromophorenkonzentration:

$$c_{cr} = \frac{-1}{B * (d_2 - d_1)} * \alpha_{cr \lambda_n}^{-1} * \left(\lg \left(\frac{I_2}{I_1} \right) - (G_2 - G_1) \right)$$

Gleichung 8: d_x = Emittor –Detektor Abstand (x=1: Detektor 1, x=2: Detektor 2)

Unter Einbeziehung der Korrekturfaktoren („offsets“ (O)) für die Wasserabsorption kann der Geometriefaktor G gleich null gesetzt werden. Daraus ergibt sich der komplette verwendete Algorithmus wie folgt:

$$\begin{bmatrix} C_{HHb} \\ C_{O_2Hb} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} k_1 \lambda_1 & k_1 \lambda_2 & k_1 \lambda_3 & k_1 \lambda_4 \\ k_2 \lambda_1 & k_2 \lambda_2 & k_2 \lambda_3 & k_2 \lambda_4 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} \frac{-1000}{B \lambda_1 * (d_2 - d_1)} * \lg \left(\left(\frac{d_2}{d_1} \right)^2 * q_1 \right) \\ \frac{-1000}{B \lambda_2 * (d_2 - d_1)} * \lg \left(\left(\frac{d_2}{d_1} \right)^2 * q_2 \right) \\ \frac{-1000}{B \lambda_3 * (d_2 - d_1)} * \lg \left(\left(\frac{d_2}{d_1} \right)^2 * q_3 \right) \\ \frac{-1000}{B \lambda_4 * (d_2 - d_1)} * \lg \left(\left(\frac{d_2}{d_1} \right)^2 * q_4 \right) \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} O_{HHb} \\ O_{O_2Hb} \end{bmatrix}$$

Gleichung 9: k_x = Absorptionskoeffizient, λ_x = Wellenlänge des Lichts, B = pathlength factor, d_x =Interoptodenabstand, q_x = Kopplungs-Kompensationsfaktor, O_x = Offset

In der Folgezeit nach Vertriebsbeginn mussten die bis dahin gültigen Modelle über die Lichtausbreitung in Mehrschichtgewebe aufgrund der Veröffentlichungen von OKADA et al. (1995 a/b) und FIRBANK et al. (1996) modifiziert werden. Beide Autoren postulierten, dass die Lichtausbreitung im Kopf massgeblich von der Anwesenheit des

Liquors (zerebrospinale Flüssigkeitsschicht (CSF)) abhängt. Eine in vivo Studie von OWEN-REECE et al. (1996 a), die per NIRS den CBF bei erwachsenen Patienten untersuchte, zeigte zudem grossen Einfluss des extrazerebralen Gewebes. Dies nährte Zweifel an der Reliabilität der Methode.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurde der Einfluss der CSF wahrscheinlich deutlich unterschätzt. Diese Schicht scheint als Kurzschlussstrecke für das eintretende Licht zu fungieren, und mindert somit dessen Eindringtiefe. Nach Information der Firma Johnson & Johnson Medical Ltd. (UK) bestand nun die Annahme, dass die Elimination des extrazerebralen Gewebes nicht ausreichend durch den verwendeten CRITIKON 2020-Algorithmus gewährleistet wurde. Als Folge könnten die Konzentrationsänderungen der gemessenen Parameter unterschätzt werden. Die Firma kündigte weitere Forschungsprojekte zum Einfluss der CSF und des extrazerebralen Gewebes an. Anhand eines neonatalen Phantomkopfes und Polypropylen als Liquorimitat konnte mit einem getesteten zweiten Algorithmus, basierend auf Diffusionsschätzung, diese Unterbewertung reduziert werden (WOLF et al. 1999).

3.3 Durchführung der Messung

Die Untersuchung wurde nur durchgeführt, wenn sowohl pflegerisch als auch klinisch keine Argumente dagegensprachen, der Gesundheitszustand der kleinen Patienten also in keiner Weise negativ beeinflusst werden konnte. Die Applikation des Neonatalsensors erfolgte manuell unter Lichtabschluss an fünf definierten Stellen des Säuglingskopfes. Zur Vereinheitlichung der Sensorpositionen wurden zwei Hilfslinien herangezogen:

- Eine vertikale Linie kranial in Verlängerung der Nasenwurzel. Das Vorderhaupt des Kindes wird dadurch in zwei symmetrische Hälften links und rechts der Linie geteilt.
- Eine horizontale Linie über den Augenbrauen mit Verlängerung bis zur Oberkante der Ohrmuschel.

Es wurde eine zentrale Sensorposition (z) oberhalb des Schnittpunktes der beiden gedachten Linien in der Stirnmitte liegend definiert. Die beiden äusseren Sensorpositionen, parietal-links (pl) und parietal-rechts (pr), befanden sich oberhalb der horizontalen Linie auf Höhe der Ohrmuschel. Dazwischen, über den äusseren Augenbrauen auf der horizontalen Linie liegend, befanden sich die frontal-seitlichen Ableitungsstellen frontal-links (fl) und frontal-rechts (fr). Bei der parietalen Ableitung wurde versucht unter Belassung der Kopfbehaarung die Haare aus dem Sensorbereich zu streichen. Auf die Verwendung der mitgelieferten Klebepads wurde hinsichtlich des „minimal handling“ sowie zum Schutz der empfindlichen Haut bewusst verzichtet.

Eine Ruhephase, möglichst Schlafphase, des liegenden Kindes wurde abgewartet und der Sensor angebracht. Eine stabile Parameteranzeige, sowie das Fehlen von Warnmeldungen hinsichtlich der Signalstärke wurde als Indiz für eine gute Sensorlage und somit als Grundlage für eine korrekte Messung gewertet. Die entsprechenden Messwerte an den fünf Ableitungsstellen wurden im Erhebungsbogen (Anhang Abbildung 14) dokumentiert. Die Messungen wurden, wenn möglich am 1., 3., 5., 7., 10., 14., 21., 30., 40., 50. und 60. Lebenstag vorgenommen. Eine eventuell durchgeführte Phototherapie wurde zum Ausschluss möglicher Störeinflüsse für die Messzeit unterbrochen.

Zeitgleich wurden pulsoxymetrisch erhobene Werte für die periphere arterielle Sauerstoffsättigung festgehalten (Nellcor N-200). Routinemässig erhobene Daten zu Blutdruck, transkutaner pO_2/pCO_2 -Sättigung und Blutgasen wurden dokumentiert. Ferner wurden Gestationsalter, Geburtsgewicht, aktuelles Gewicht, Grösse, Kopfumfang, biparietaler Kopfdurchmesser, Hautkolorit und, soweit vorhanden, Beatmungsparameter im Erhebungsbogen erfasst.

Die bei Hyperbilirubinämie routinemässig bestimmte Konzentration für Bilirubin im Blutplasma und der Hämoglobingehalt im Blut wurden dokumentiert und auf einen Zusammenhang mit den NIRS-Messwerten untersucht. Zur weiteren Abklärung des Einflusses einer Hyperbilirubinämie wurden die Neugeborenen anhand ihres Hautkolorits in zwei Koloritklassen eingeteilt. Zu Koloritklasse 1 gehörten alle rosigen

bzw. blassen Neugeborenen. Koloritklasse 2 wurden alle Neugeborenen mit ikterischen Hautkolorit zugeteilt (Tabelle 12).

3.4 Statistik

Zur Sicherstellung ausreichend hoher Fallzahlen wurde die statistische Auswertung überwiegend auf die Lebensstage 1 bis 30 beschränkt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS (Version 6.0) und Excel (Version 5.0). Es kamen folgende statistische Tests zur Anwendung:

- Chi-Quadrat-Test
- Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Normalverteilung
- Korrelationskoeffizient nach Pearson bei normalverteilten und intervallskalierten Variablen
- Korrelationskoeffizient nach Spearman und Kendall, sobald mindestens eine Variable ordinalskaliert oder nicht normalverteilt ist
- Einfaktorielle ANOVA (Varianzanalyse) bei mehreren unabhängigen Variablen
- T-Test für abhängige und unabhängige Stichproben bei normalverteilten Variablen
- Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen, nicht normalverteilten Variablen oder kleinen Fallzahlen
- Wilcoxon-Test bei abhängigen, nicht normalverteilten Variablen oder kleinen Fallzahlen

4 Ergebnisse

4.1 Signalqualität und Messergebnisse an den fünf Sensorpositionen

4.1.1 Vergleich der Signalstärke und der Anzahl fehlgeschlagener Messungen

Die Ereignisse „Wertermittlung trotz schwachem Signal“ und „Keine Wertermittlung bei schwachem Signal“ wurden an den einzelnen Messtagen dokumentiert und die Häufigkeit des Auftretens zwischen den fünf Ableitungsstellen verglichen.

Der erste Lebenstag wies den grössten Anteil an Fehlermeldungen auf. Aufgrund schwachen Lichtsignals schlugen an den parietalen Ableitungsstellen links 28 von 64 (43,8 %) bzw. rechts 27 von 66 (40,9 %) Messungen fehl. Im Gegensatz dazu traten an der zentralen und den frontal-seitlichen Ableitungsstellen (3,0 % bis 4,8 %) signifikant weniger gescheiterte Messversuche auf ($p < 0,001$). Bei der Anzahl der trotz der Warnmeldung „Schwachem Signal“ errechneten Werte gab es zwischen den einzelnen Sensorpositionen keine signifikanten Unterschiede.

An den folgenden Lebenstagen nahm der relative Anteil der Fehlermeldungen bzw. der fehlgeschlagenen Messungen an der Gesamtzahl der Messungen ab. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1893 Messungen an den fünf Sensorpositionen durchgeführt. Dabei zeigten die zentrale und die frontal-seitlichen Ableitungen gegenüber den parietalen Ableitungen sowohl signifikant weniger fehlgeschlagene Wertermittlungen (durchschnittlich 2,3 % vs. 25,3 %, $p < 0,001$) als auch signifikant mehr Wertberechnungen bei guter Signalstärke (durchschnittlich 87,0 % vs. 57,7 %, $p < 0,001$) (Abbildung 4).

Die Anzahl der aufgrund eines schwachen Signals gescheiterten Messversuche bei parietaler Ableitung wurde zwischen der Gruppe der männlichen und der weiblichen Neugeborenen verglichen. Im gesamten Beobachtungszeitraum gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

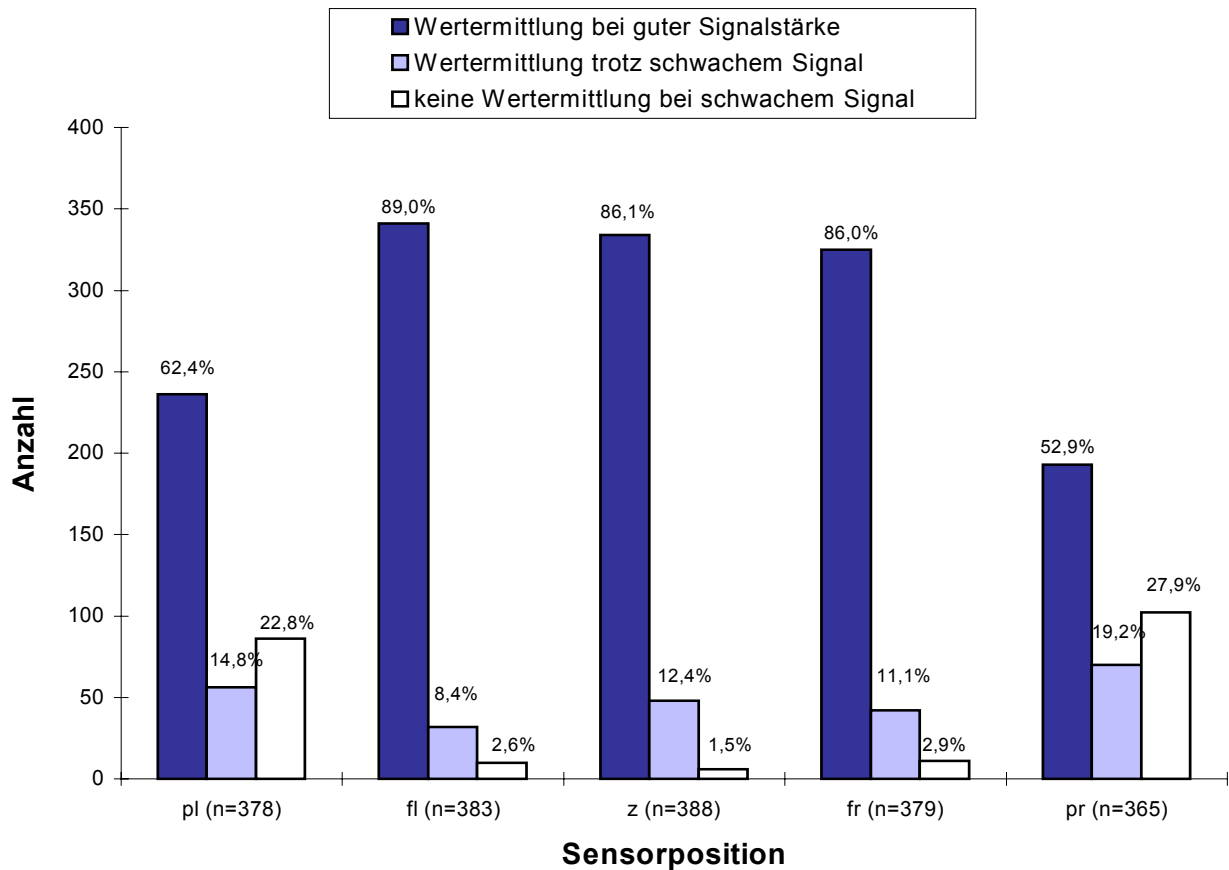


Abbildung 4: Anzahl und Prozentanteil der Messungen mit unterschiedlicher Signalstärke an den fünf Ableitungsstellen im Beobachtungszeitraum; (n) = Gesamtzahl der Messungen; pl = parietal-links, fl = frontal-links, z = zentral, fr = frontal-rechts, pr = parietal-rechts

4.1.2 Vergleich der Messwerte an den verschiedenen Sensorpositionen

Um Unterschiede im Niveau der beiden wichtigsten abgeleiteten Parameter tHb und rSO₂ an den verschiedenen Ableitungsstellen zu ermitteln, wurden die Mittelwerte der Messergebnisse von jeweils zwei verschiedenen Sensorpositionen gegenübergestellt. Die statistische Auswertung beschränkt sich zur Wahrung der Übersichtlichkeit und zur Vermeidung kleiner Fallzahlen auf die Lebensstage 1 bis 30.

Die Messwerte für die rSO₂ zeigten nur vereinzelt signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Sensorpositionen.

	Sensorposition 1	Sensorposition 2	n
Tag 1	zentral 67,85 ± 4,68	parietal-links 66,40 ± 6,56	(37)*
	zentral 67,67 ± 4,67	parietal-rechts 66,10 ± 6,39	(36)*
Tag 14	zentral 66,45 ± 2,47	frontal-rechts 65,13 ± 3,31	(36)**
	parietal-rechts 66,07 ± 3,23	frontal-rechts 65,00 ± 3,28	(31)*
Tag 21	parietal-links 65,61 ± 3,12	frontal-links 64,17 ± 4,53	(32)**
	parietal-rechts 65,58 ± 2,56	frontal-rechts 64,61 ± 3,20	(30)*
Tag 30	parietal-rechts 63,49 ± 3,35	frontal-rechts 61,07 ± 5,35	(18)*

Tabelle 4: Signifikante Mittelwertsunterschiede für die regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂ in % ±SD) zwischen zwei Sensorpositionen; *= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$

Am ersten Lebenstag lag die rSO₂ zentral signifikant über den parietal gemessenen Werten. Danach liessen sich erst ab dem 14. Lebenstag wieder signifikante Messwertunterschiede feststellen. Dabei wurden unter frontal-seitlichen Sensorpositionen signifikant geringere rSO₂-Werte gemessen als parietal. Zwischen der linken und rechten Kopfhälfte wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Messwerte für das tHb waren an den frontal-seitlichen Ableitungsstellen überwiegend signifikant niedriger als bei zentraler oder parietaler Ableitung (Abbildung 5). Parietale und zentrale Ergebnisse unterschieden sich nur am ersten Lebenstag. Dabei zeigten sich unter der zentralen Sensorposition signifikant höhere tHb-Werte als parietal-links (156,68 ± 61,66 µmol/l vs. 132,26 ± 63,83 µmol/l, n=37, $p < 0,001$). Fehlgeschlagene Messungen oder Unzugänglichkeit der Ableitungsstelle, z.B. durch intravenöse Zugänge, führten zu unterschiedlichen Fallzahlen an den verschiedenen Ableitungsstellen und beeinflussten damit die Mittelwertvergleiche.

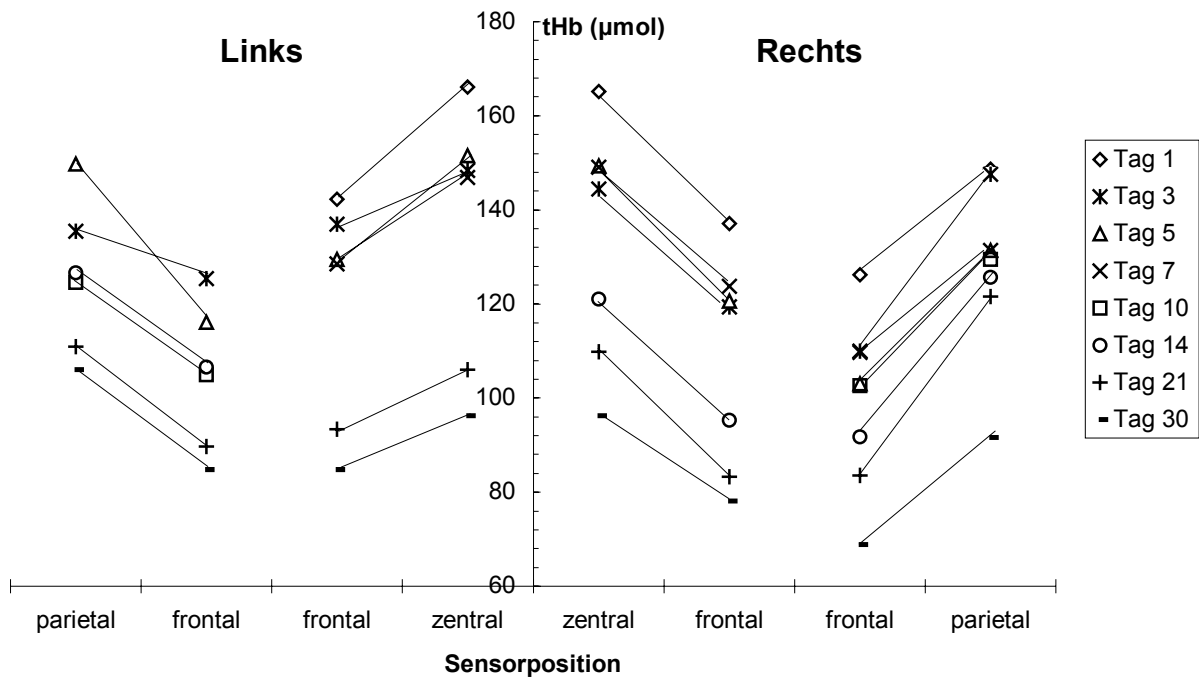


Abbildung 5: Darstellung der signifikanten Lokalisationsunterschiede für das totale Hämoglobin (tHb in µmol/l) an den Lebenstagen 1 bis 30 im Direktvergleich zwischen parietal und frontal, sowie zwischen frontal und zentral auf der linken und rechten Kopfseite (Quelldaten Anhang Tabelle 17)

Signifikante Seitendifferenzen zwischen entsprechenden Ableitungsstellen auf der linken bzw. rechten Kopfseite traten vereinzelt auf. Am 3., 14. und 21. Lebenstag zeigte im Gesamtkollektiv die frontal-linke Ableitung signifikant höhere tHb-Werte als die frontal-rechte (Anhang Tabelle 18).

Für die Parameter tHb und rSO₂ ergaben sich im gesamten Beobachtungszeitraum deutliche, hochsignifikante positive Korrelationen zwischen den an den verschiedenen Ableitungsstellen erhobenen Messwerten (Tabelle 5). Abbildung 6 zeigt exemplarisch den Zusammenhang zwischen den rSO₂-Messwerten unter der zentralen und der parietal-linken Sensorposition am ersten Lebenstag im Gesamtkollektiv.

	parietal-links	frontal-links	zentral	frontal-rechts	parietal-rechts	
parietal-links		0,83 (35)*	0,86 (37)*	0,80 (35)*	0,89 (30)*	rSO ₂
frontal-links	0,72 (35)*		0,86 (56)*	0,84 (57)*	0,77 (33)*	
zentral	0,83 (37)*	0,76 (56)*		0,73 (59)*	0,73 (36)*	
frontal-rechts	0,68 (34)*	0,69 (56)*	0,77 (58)*		0,78 (35)*	
parietal-rechts	0,82 (30)*	0,65 (33)*	0,82 (36)*	0,75 (34)*		
	tHb					

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen den Messwerten für das totale Hämoglobin (tHb) und die regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂) zwischen jeweils zwei verschiedenen Ableitungsstellen am ersten Lebenstag; Korrelationskoeffizient r; (n); * = p < 0,001

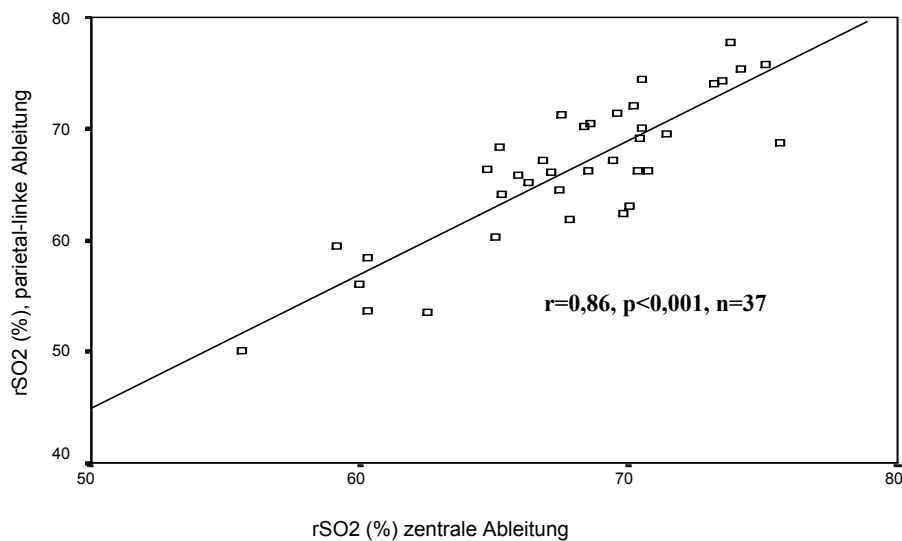


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen den Messwerten für die regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂ in %) bei zentraler und parietal-linker Ableitung am ersten Lebenstag; Korrelationskoeffizient r

4.2 Einfluss von spezifischen Parametern des Neugeborenen auf die Messergebnisse

4.2.1 Gestationsalter, Geburtsgewicht, Grösse, Kopfumfang und biparietaler Kopfdurchmesser

Die Parameter Gestationsalter, Geburtsgewicht, Grösse, Kopfumfang und biparietaler Durchmesser zeigten untereinander eine sehr starke ($r > 0,8$) Korrelation (Anhang Tabelle 19). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse wiesen tendenziell eine gleichgerichtete Abhängigkeit der NIRS-Messwerte von allen fünf Parametern auf. Die Signifikanzniveaus waren ebenfalls vergleichbar. Daher beschränkt sich die weitere Ergebnisdarstellung aufgrund des umfangreichen Datenmaterials auf den Parameter Gestationsalter. Es fanden sich vom ersten bis zum 30. Lebenstag überwiegend hochsignifikante mittlere ($0,4 < r \leq 0,6$) bis starke ($0,6 < r \leq 0,8$) positive Korrelationen zwischen dem Gestationsalter und den Hämoglobinparametern O_2Hb , HHb und tHb.

Lebenstag (n)	1. (59)	3. (58)	5. (47)	7. (43)	10. (39)	14. (36)	21. (35)	30. (22)
r HHb / GA	0,59 ^{***}	0,80 ^{***}	0,55 ^{***}	0,67 ^{***}	0,82 ^{***}	0,68 ^{***}	0,63 ^{***}	0,60 ^{**}
r O_2Hb / GA	0,59 ^{***}	0,78 ^{***}	0,54 ^{***}	0,58 ^{***}	0,75 ^{***}	0,57 ^{***}	0,59 ^{***}	0,54 ^{**}
r tHb / GA	0,59 ^{***}	0,82 ^{***}	0,57 ^{***}	0,62 ^{***}	0,78 ^{***}	0,61 ^{***}	0,61 ^{***}	0,58 ^{**}

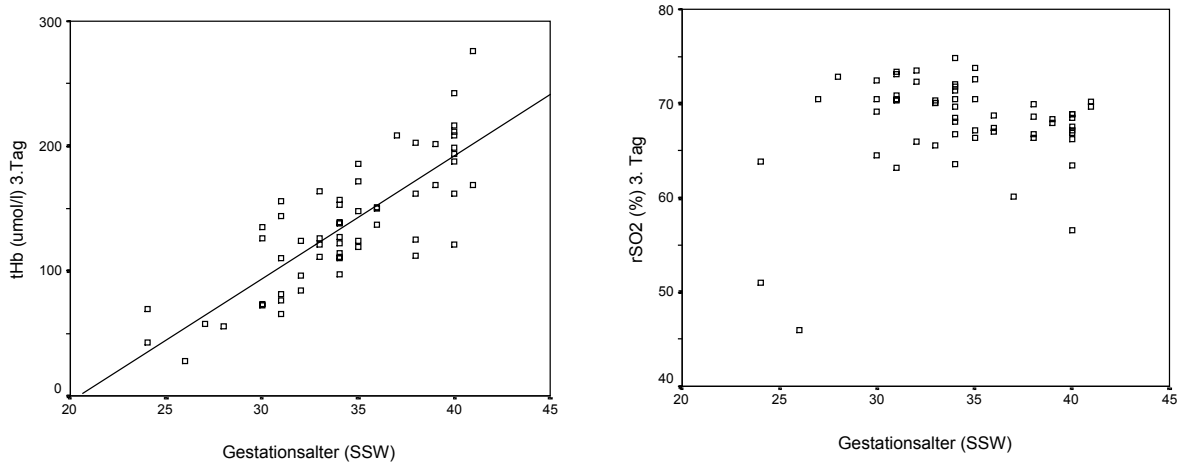
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter (GA) und den Hämoglobinparametern oxxygeniertes (O_2Hb), deoxygeniertes (HHb), totales Hämoglobin (tHb) bei frontal-linker Ableitung an den Lebenstagen 1 bis 30; Korrelationskoeffizient r; (n); **= $p < 0,01$, * = $p < 0,001$**

Das Gestationsalter und die rSO_2 -Messwerte zeigten keinen eindeutigen Zusammenhang.

Lebenstag (n)	1. (59)	3. (58)	5. (47)	7. (43)	10. (39)	14. (36)	21. (35)	30. (22)
r rSO_2 / GA	0,14	0,13	0,04	-0,07	0,26	-0,02	0,26	0,17

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter (GA) und der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO_2) bei frontal-linker Ableitung an den Lebenstagen 1 bis 30; Korrelationskoeffizient r; (n)

Alle Ableitungsstellen zeigten vergleichbare Ergebnisse. Am Beispiel des dritten Lebensstages werden die unterschiedlichen Zusammenhänge graphisch dargestellt.



Abbildungen 7 und 8: Scatterplots der Zusammenhänge zwischen totalem Hämoglobin (tHb in µmol/l) bzw. regionaler Sauerstoffsättigung (rSO₂ in %) und dem Gestationsalter (SSW) am dritten Lebenstag bei frontal-linker Ableitung

Um das Gesamtkollektiv hinsichtlich des Gestationsalters genauer differenzieren zu können, wurden die kleinen Patienten in drei Altersklassen (AK) eingeteilt (Tabelle 2). Am ersten Lebenstag ermittelte der CRITIKON 2020 für alle Hämoglobinparameter an allen Sensorpositionen in der AK 3 höhere Werte als in den AK 1 und 2, sowie in der AK 2 höhere Werte als in der AK 1. Bis auf eine Ausnahme (O₂Hb frontal-linke Ableitung AK 2 vs. AK 3) waren alle Unterschiede signifikant bis überwiegend hochsignifikant.

tHb	Altersklasse 1	Altersklasse 2	Altersklasse 3
parietal-links	68,87 ± 38,26 (11)	130,08 ± 36,37 (15) ^{lll}	198,62 ± 45,61 (11) ^{lll††}
frontal-links	87,89 ± 31,85 (13)	145,23 ± 41,84 (28) ^{lll}	178,63 ± 50,00 (18) ^{lll†}
zentral	88,49 ± 30,93 (16)	166,28 ± 44,73 (28) ^{lll}	215,66 ± 32,03 (19) ^{lll†††}
frontal-rechts	83,24 ± 25,49 (14)	133,83 ± 48,48 (27) ^{lll}	182,94 ± 46,91 (20) ^{lll††}
parietal-rechts	84,01 ± 44,95 (11)	137,86 ± 26,59 (11) ^{ll}	205,61 ± 47,41 (14) ^{lll†††}

Tabelle 8: Mittelwerte der Altersklassen 1 bis 3 für das totale Hämoglobin (tHb in µmol/l ± SD) an den fünf verschiedenen Ableitungsstellen am ersten Lebenstag; (n); vs. AK 1: ^l=p<0,05, ^{ll}= p<0,01, ^{lll}=p<0,001; vs. AK 2: [†]=p<0,05, ^{††}=p<0,01, ^{†††}=p<0,001

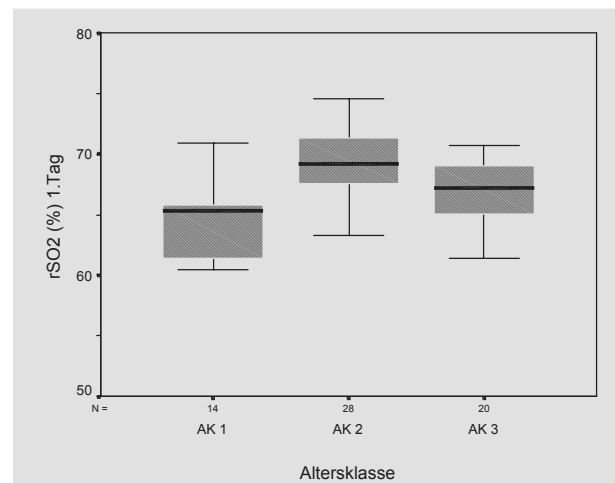
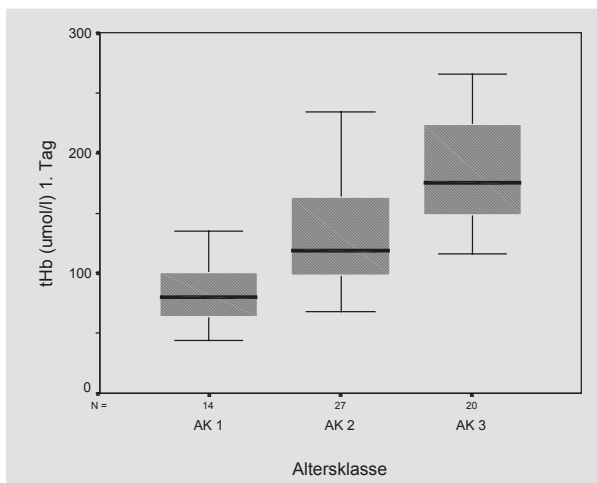
Die Wertetabellen für O₂Hb und HHb sind im Anhang zu finden (Tabellen 20 und 21).

Dagegen wurden in der AK 2 für die rSO₂ unter allen Sensorpositionen die höchsten Werte ermittelt. An vier von fünf Sensorpositionen lagen die Messwerte in der AK 2 signifikant über denen der AK 1 und 3.

rSO ₂	Altersklasse 1	Altersklasse 2	Altersklasse 3
parietal-links	63,55 ± 7,21 (11)	69,46 ± 5,19 (15) ^{⊥ †}	65,07 ± 6,36 (11)
frontal-links	64,69 ± 6,16 (13)	69,81 ± 2,92 (28) ^{⊥ ⊥ †}	66,66 ± 4,88 (18)
zentral	66,32 ± 5,14 (16)	70,15 ± 2,86 (28) ^{⊥ ⊥ † †}	66,62 ± 3,80 (19)
frontal-rechts	65,34 ± 5,81 (14)	69,22 ± 2,87 (28) ^{⊥ ⊥ †}	66,75 ± 3,25 (20)
parietal-rechts	62,13 ± 9,25 (11)	68,37 ± 3,70 (11) [⊥]	67,43 ± 3,76 (14)

Tabelle 9: Mittelwerte der Altersklassen 1 bis 3 für die regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂ in % ±SD) an den fünf verschiedenen Ableitungsstellen am ersten Lebenstag; (n); vs. AK 1: [⊥]= p<0,05, ^{⊥⊥}=p<0,01; vs. AK 3: [†]= p<0,05, ^{††}=p<0,01

Die graphische Gegenüberstellung verdeutlicht die unterschiedlichen Zusammenhänge:



Abbildungen 9 und 10: Boxplots der Unterschiede zwischen den Altersklassen 1 bis 3 hinsichtlich totalem Hämoglobin (tHb in µmol/l) und regionaler Sauerstoffsättigung (rSO₂ in %) am ersten Lebenstag bei frontal-rechter Ableitung

Am dritten Lebenstag lagen die Messwerte der Hämoglobinparameter in der AK 1 an allen Ableitungsstellen signifikant niedriger als in den AK 2 und 3. In der überwiegenden Anzahl der Messungen (neun von fünfzehn, vor allem in der zentralen und den frontal-seitlichen Ableitungen) wurden wieder für die AK 3 signifikant höhere Werte erhoben als für die AK 2. In den Folgetagen und -wochen (5. bis 30. Lebenstag) setzte sich die Tendenz der ersten beiden Messtage fort. Jedoch fielen im Verlauf mit der Fallzahl n die Anzahl der signifikanten Gruppenunterschiede sowie die Signifikanzniveaus (Anhang Tabelle 22).

Am dritten Lebenstag ergaben sich für die rSO_2 nur unter den frontal-seitlichen und der zentralen Sensorpositionen signifikante Gruppenunterschiede zwischen der AK 2 und der AK 3 (Anhang Tabelle 23). Am fünften Lebenstag lagen die Werte für rSO_2 in der AK 2 wieder signifikant höher als in den beiden anderen Altersklassen. Im weiteren Verlauf wurden bis zum 30. Lebenstag für die rSO_2 im wesentlichen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersklassen mehr ermittelt.

4.2.2 Hämoglobinkonzentration im Blut

Die routinemässig bestimmten Hämoglobinkonzentrationen im Blut (Hb in g/dl) der Säuglinge stellten sich im Verlauf wie folgt dar:

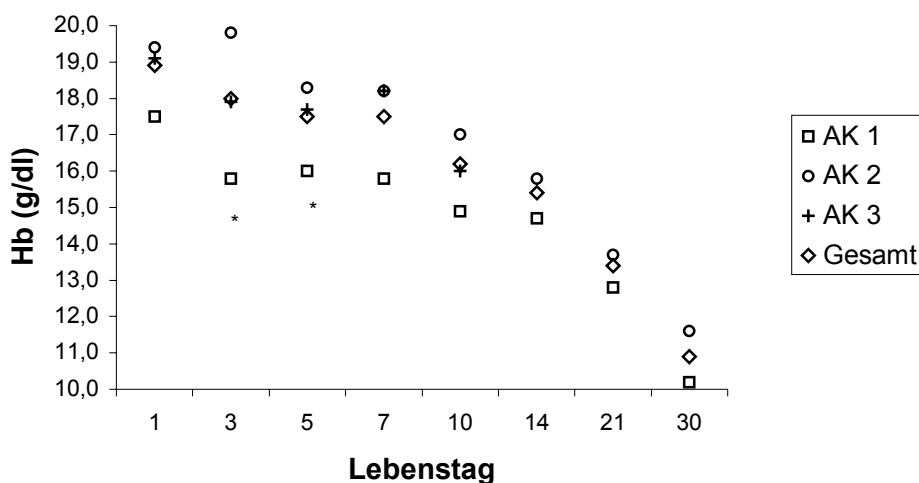


Abbildung 11: Mittelwerte der Hämoglobinkonzentration im Blut (Hb in g/dl) an den Lebenstagen 1 bis 30; *= AK1 vs. AK 2, $p < 0,05$ (Quelldaten Anhang Tabelle 24)

Die AK 1 zeigte tendenziell die niedrigsten Hb-Werte. Statistische Signifikanz ergab sich jedoch nur an den Lebenstagen 3 und 5 gegenüber der AK 2. Die tendenziell höchsten Hb-Werte fanden sich in der AK 2.

Die Hb-Konzentration im Blut wurde auf einen Zusammenhang mit den NIRS-Messwerten für tHb und rSO₂ untersucht. Das tHb wies vor allem ab dem dritten Lebenstag statistisch signifikante mittlere bis vereinzelt starke positive Korrelationen zur Hb-Konzentration im Blut im Gesamtkollektiv auf (Anhang Tabelle 25).

Die rSO₂, als Quotient aus O₂Hb und tHb, wies ab dem fünften Lebenstag weniger deutlich ausgeprägt mittlere bis vereinzelt starke positive Korrelationen zum Hb-Gehalt auf (Anhang Tabelle 26).

4.2.3 Bilirubinkonzentration im Plasma

Für die Bilirubinkonzentrationen im Blutplasma ergaben sich an den Lebenstagen 1 bis 21 im Gesamtkollektiv folgende Mittelwerte:

Lebenstag (n)	1 (9)	3 (44)	5 (39)	7 (25)	10 (13)	14 (9)	21 (6)
Bilirubin	5,5	10,1	10,4	10,3	9,2	8,2	6,9
(mg/dl)	(4,3-6,9)	(3,5-25,8)	(0,4-25,1)	(2,0-15,4)	(2,6-14,1)	(0,5-13,0)	(1,6-11,0)

Tabelle 10: Darstellung der Mittelwerte (Spannweite) für die Bilirubinkonzentration (in mg/dl) im Blutplasma an den Lebenstagen 1 bis 21 im Gesamtkollektiv; (n)

Die Zusammenhänge zwischen oben genannten Werten und den Messwerten für HHb, O₂Hb, tHb und rSO₂ wurden nur für die zentrale und die frontal-seitlichen Ableitungsstellen analysiert.

Am fünften Lebenstag konnten frontal-seitlich signifikante schwache positive ($0,2 < r \leq 0,4$) Korrelationen zwischen der Bilirubinkonzentration und HHb, sowie bei frontal-rechter Ableitung eine signifikante schwache negative Korrelation zwischen der Bilirubinkonzentration und rSO₂ festgestellt werden.

Ableitung	r	n	p
HHb 5.Tag frontal-links	0,37	37	0,023*
HHb 5.Tag frontal-rechts	0,36	34	0,034*
rSO ₂ 5.Tag frontal-rechts	- 0,37	35	0,027*

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen der Bilirubinkonzentration im Blutplasma und deoxygeniertem Hämoglobin (HHb) bzw. regionaler Sauerstoffsättigung (rSO₂) am fünften Tag im Gesamtkollektiv; Korrelationskoeffizient r;

Die Koloritklassen (KK) 1 (nicht-ikterisch) und 2 (ikterisch) zeigten an den Lebenstagen 3, 5 und 7 folgende Struktur:

Lebenstag	KK	n	Gestationsalter
3.	1	18	34 (24 - 41)
	2	35	34 (27 - 41)
5.	1	11	38 (27 -41)
	2	27	34 (27 - 41)
7.	1	17	35 (27 - 41)
	2	18	33 (30 - 39)

Tabelle 12: Alterstruktur der Koloritklassen (KK) 1 und 2; Gestationsalter in SSW (Median mit Spannweite)

Zwischen den beiden Koloritklassen gab es hinsichtlich der Anzahl der fehlgeschlagenen Messversuche keine signifikanten Unterschiede. Die NIRS-Messwerte betreffend, ergab sich am dritten Lebenstag nur bei frontal-rechter Ableitung für HHb bei den ikterischen Säuglingen ein signifikant niedrigeres Ergebnis als in der Gruppe der nicht-ikterischen Säuglinge ($34,32 \pm 11,26 \mu\text{mol/l}$ vs. $43,64 \pm 18,09$, $p=0,032$).

4.3 Entwicklung der Messergebnisse für das totale Hämoglobin und die regionale Sauerstoffsättigung in der ersten Lebenswoche und im ersten Lebensmonat

Im Gesamtkollektiv konnten im Verlauf der ersten sieben Lebenstage 17 Neugeborene lückenlos nach dem Zeitschema untersucht werden (Gestationsalter Median 34 (27 - 41) SSW). Die NIRS-ermittelten tHb-Werte verzeichneten in diesem Zeitraum einen Abfall. Der tHb-Rückgang vom ersten und dritten Lebenstag zum fünften Lebenstag war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Zur Gewährleistung einer hohen Messwertqualität wurde nur die frontal-linke Ableitungsstelle betrachtet.

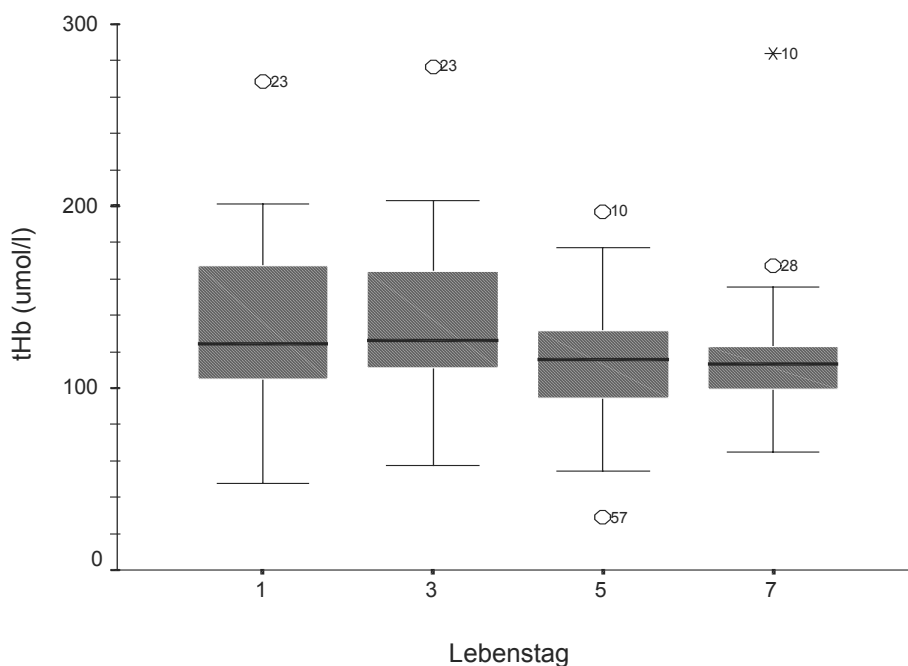


Abbildung 12: Verlauf der NIRS-ermittelten Werte für das totale Hämoglobin (tHb in µmol/l) in der ersten Lebenswoche (n=17) bei frontal-linker Ableitung; (Details zu Ausreisser- und Extremwerte siehe Patientendaten Tabelle 16 Anhang)

Fünf kleine Patienten, mit einem langen stationären Aufenthalt, standen zur Verlaufsbeobachtung der gesamten ersten dreissig Lebenstage zur Verfügung. Mit einem Gestationsalter (Median) von 32 (27 - 34) SSW gehörten sie ausnahmslos der Gruppe der Frühgeborenen an. In diesem Zeitraum kam es zu einem tendenziellen Abfall der NIRS-ermittelten tHb-Werte. Der Rückgang vom dritten und zehnten Lebenstag zum dreissigsten Lebenstag war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei zwei verbleibenden Langzeitpatienten bestand dieser Trend abgeschwächt bis zum 60. Lebenstag fort.

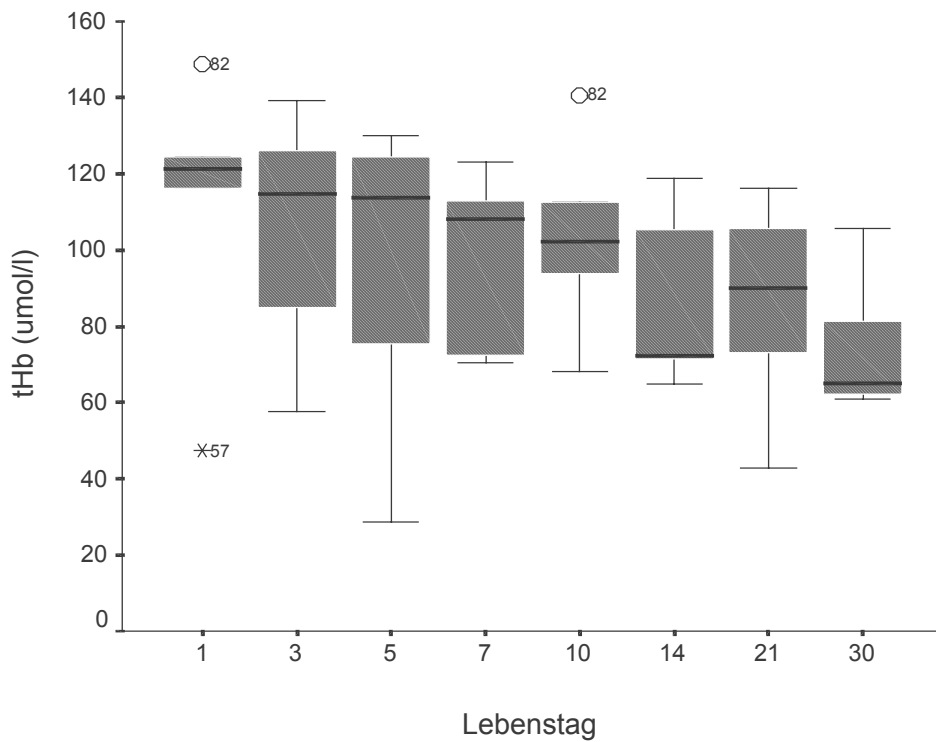


Abbildung 13: Verlauf der NIRS-ermittelten Werte für das totale Hämoglobin (tHb in $\mu\text{mol/l}$) im ersten Lebensmonat ($n=5$) bei frontal-linker Ableitung

Die $r\text{SO}_2$ zeigte in der ersten Lebenswoche keine signifikanten Veränderungen.

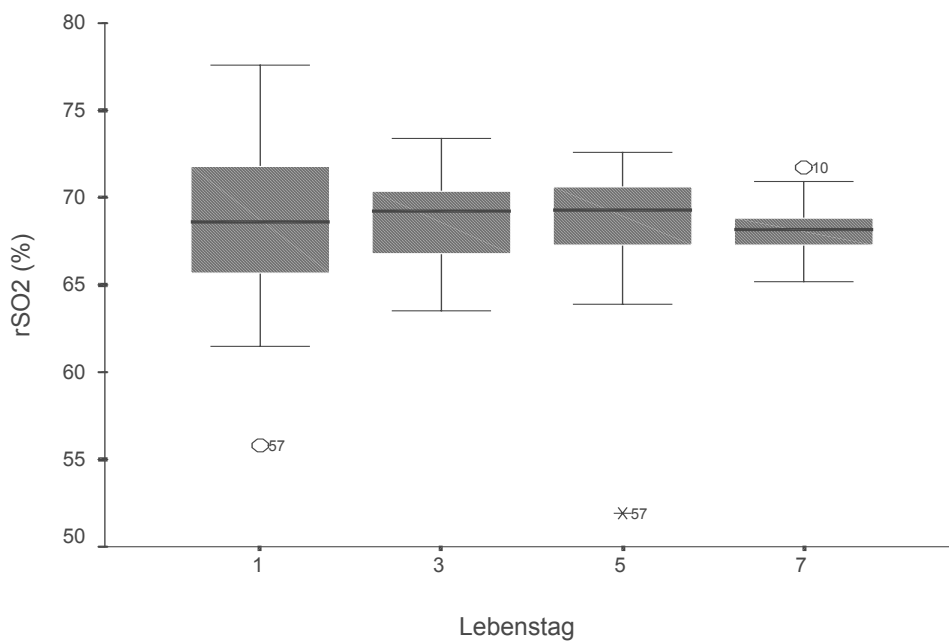


Abbildung 14: Verlauf der NIRS-ermittelten Werte für die regionale Sauerstoffsättigung ($r\text{SO}_2$ in %) in der ersten Lebenswoche ($n=17$) bei frontal-linker Ableitung

Im Verlauf des ersten Lebensmonats fiel die rSO_2 unter Schwankungen tendenziell ab. Statistisch signifikant war der rSO_2 -Rückgang vom dritten zum dreissigsten Lebenstag ($p < 0,05$).

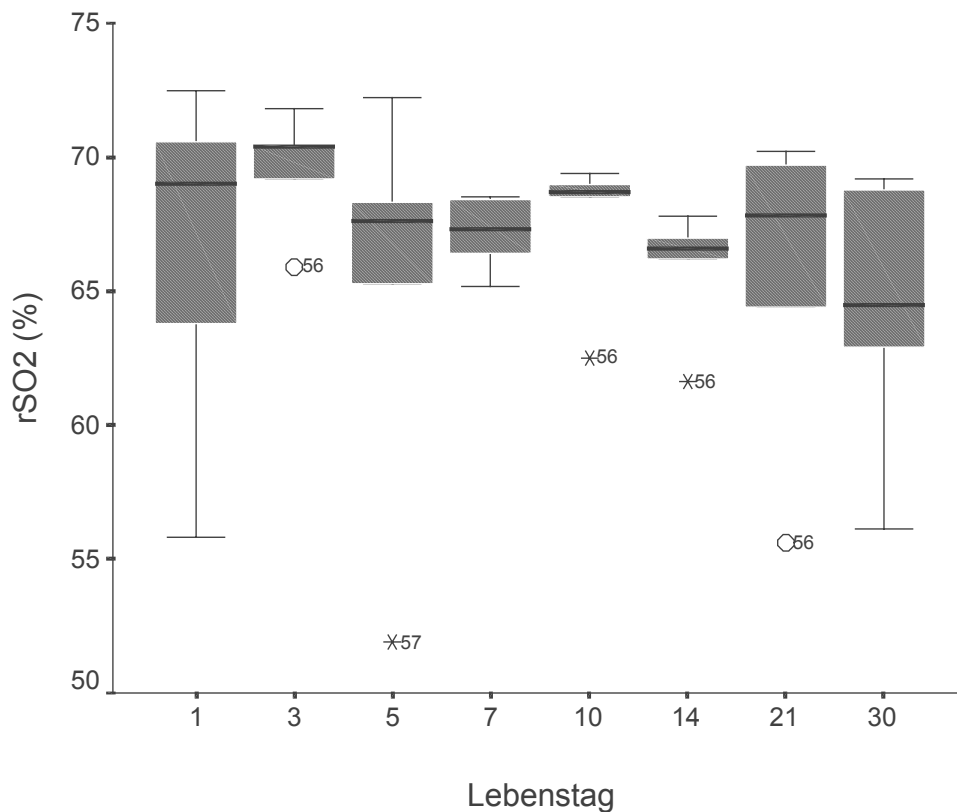


Abbildung 15: Verlauf der NIRS-ermittelten Werte für die regionale Sauerstoffsättigung (rSO_2 in %) im ersten Lebensmonat ($n=5$) bei frontal-linker Ableitung

Im Gesamtkollektiv korrelierte der Rückgang des Hämoglobingehaltes im Blut im ersten Lebensmonat stark mit dem Rückgang der NIRS-ermittelten rSO_2 -Werte ($r=0,81$, $p < 0,05$). Die mittlere Korrelation zwischen dem Rückgang des Hämoglobingehaltes im Blut und dem Abfall der NIRS-ermittelten tHb-Konzentration war statistisch nicht signifikant ($r=0,52$, $p=0,180$).

5 Diskussion

5.1 Signalqualität und Messergebnisse an den fünf Sensorpositionen

Die Validität der NIRS-Messungen von Hämoglobinparametern und der regionalen Sauerstoffsättigung im Reflexionsmodus ist bei Erwachsenen umstritten (HARRIS und BAILEY 1993, GOPINATH 1994, COLIER et al. 1995, NEWTON et al. 1997). Bei der Reflexionstechnik muss sich der Wegstrecke, den die Photonen im Gewebe zurücklegen, mittels komplexer Methoden genähert werden (HIRAOKA et al. 1993, OKADA et al. 1995 a, DELPY und COPE 1997). Entscheidend für eine stabile und fehlerarme Ermittlung von Veränderungen der zerebralen Oxygenierung ist darüber hinaus die Wahl der Sensorposition (SMIELEWSKI et al. 1995).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, unterschiedliche Ableitungsstellen am Kopf des Neugeborenen auf eine stabile und zuverlässige Wertermittlung hin zu untersuchen. Im Messzeitraum dieser Studie wurden hoch signifikant mehr fehlgeschlagene Messungen an den parietalen Sensorpositionen festgestellt. Die Fehlerquote lag parietal-links bei 22,8 % und parietal-rechts bei 27,9 %. Bei den frontal-seitlichen und zentralen Ableitungen scheiterten nur zwischen 1,5 % (zentral) und 2,9 % (frontal-rechts) der Messversuche.

Der CRITIKON 2020 zeigte dagegen in vorangegangenen Studien bei erwachsenen Probanden zum Teil deutlich höhere Anteile an gescheiterten Messversuchen. Die Fehlerrate lag bei gesunden Probanden und frontal-seitlicher Sensorposition zwischen 23 % (Durchschnittsalter 53 Jahre) (PIAZZA et al. 1997) und 44 % (Durchschnittsalter 23 Jahre) (McKEATING et al. 1997). Bei Patienten einer neurochirurgischen Intensivstation mit schweren Schädel-Hirn-Traumen und einem Durchschnittsalter von 39 Jahren scheiterten 46 % der Versuche eines NIRS-Langzeitmonitoring mit nicht näher beschriebenen Ableitungsstellen (BÜCHNER et al. 2000). Vergleichsweise hohe rSO_2 -Werte wurden bei komatösen und hirntoten Patienten ermittelt. Dies liess sowohl Zweifel an der Elimination des Beitrags des extrazerebralen Blutflusses als auch an der

Qualität des empfangenen Signals aufkommen (PIAZZA et al. 1997). Eine weitere Studie mit dem CRITIKON 2020 berichtete von drei gescheiterten Messversuchen bei 45 Patienten, die sich einer Thrombendarteriektomie der A. carotis interna unterziehen mussten (WILLIAMS et al. 1999). Als Hauptfehlerquellen nannten die Autoren die Entwicklung einer feuchten Kammer zwischen Sensor und Haut durch Schweiß, Intoleranz des CRITIKON 2020 gegenüber geringsten Sensorbewegungen und Beeinflussung der Messung durch schwierige und unvollständige Abschottung des Umgebungslichts.

In vielen NIRS-Studien wurde auf eine hohe intra- und interpersonelle Variabilität der Messergebnisse hingewiesen. Ein unterschiedlich grosses Ausmass an Streuung des Nahinfrarotlichts in der vielschichtigen Schädelkalotten- und Gehirnanatomie, sowohl zwischen den Individuen als auch an verschiedenen Stellen des Kopfes einer Person, liegen diesem Sachverhalt zugrunde (WILLIAMS et al. 1989, HARRIS 1995, LEVY 1997). Die Ursachen für die unterschiedlich hohen Fehlerquoten des CRITIKON 2020 bei Erwachsenen und Neugeborenen liegen am ehesten in den unterschiedlich komplexen anatomischen Verhältnissen mit ihren Auswirkungen auf die entsprechenden optischen Eigenschaften. Säuglinge haben einen wesentlich geringeren Kopfumfang als Schulkinder oder Erwachsene.

Gestationsalter (SSW)	24	26	30	34	38	42							
Lebensalter (Jahre)							0,08	0,5	1	2	6	10	19
Kopfumfang (cm)	23,0	25,1	29,1	32,7	33,4	34,5	36,4	42,7	45,8	48,3	51,1	52,1	54,3

Tabelle 13: Mittelwert des Kopfumfanges (cm) in Abhängigkeit von Gestationsalter (SSW) und Lebensalter. Nach Daten von LARGO et al. (1980) und NIKLASSON et al. (1991)

Der geringere Kopfumfang geht einher mit einer grösseren Oberflächenkrümmung. Dadurch kann das ausgesendete Licht tiefer in den Neugeborenenkopf eindringen. Der relative Anteil des extrazerebralen Gewebes an der Veränderung des NIRS-Signals ist dadurch kleiner. Noch deutlichere Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen gibt es in der Dicke der Schädelknochen und der Weichteilstrukturen (ROBETTI et al. 1982, ROSS et al. 1998). Die durchschnittliche temporale Knochendicke eines 8-

jährigen Kindes ist schon fast doppelt so stark wie die eines einmonatigen Säuglings (5,7 mm vs. 3,1 mm) (NALIN et al. 1978). Die Streuung durch das knöcherne Kopfskelett, wie es am Beispiel des für frontale Messungen relevanten Os frontale gezeigt werden konnte, war grösser als erwartet (DUNCAN et al. 1995). Knochendicke und Knochenaufbau des Os temporale wiederum zeigen völlig andere Eigenschaften (SPECTOR 1984). Jedoch ist der Streuungskoeffizient von Knochen deutlich kleiner als der von weisser und leicht kleiner als der von grauer Gehirns substanz (FIRBANK et al. 1993). Deren anteilige Zusammensetzung variiert ebenfalls von Region zu Region (LEE et al. 1983) ebenso wie Liquormenge, Binde- und Muskelgewebe (HARRIS et al. 1994, LITSCHER und SCHWARZ 1998).

Am Rattenmodell trug das extrazerebrale Gewebe nur 10 % zum DPF bei (DELPY et al. 1989, NEWTON et al. 1997). Bei einem Interoptodenabstand von 49 mm betrug der Anteil des Neugeborenen-Gehirns an den Absorptionsveränderung des NIRS-Signals im Modell 75 %. In vivo sollte dieser Anteil höher ausfallen (OKADA et al. 1996). Im Gegensatz dazu wurde bei erwachsenen Probanden der zerebrale Blutfluss (CBF) per NIRS durch die intakte Schädelkalotte um den Faktor 3 zu niedrig ermittelt, im Vergleich zu Messungen, bei denen der Sensor direkt auf die Dura mater aufgebracht wurde (OWEN-REECE et al. 1996 a). Das extrazerebrale Gewebe trägt durch seine Streuung bei Erwachsenen 60 - 70 % zur optischen Wegstrecke bei, das Hirngewebe nur 30 – 40 % (HIRAOKA et al. 1993). Veränderungen im Blutfluss der Kopfhaut hatten aber keinen Einfluss auf das NIRS-ermittelte CBV und den DPF (OWEN-REECE et al. 1996 b). Der durchschnittliche DPF samt Streuungsparameter fällt bei Neugeborenen kleiner aus als bei Erwachsenen. Dies reflektiert geringere Streuungskoeffizienten und eine grössere Homogenität des Neugeborenengehirns aufgrund geringerer Differenzierung zwischen der grauen und weissen Hirns substanz (DUNCAN et al. 1995). Die CBF-Bestimmung bei Neugeborenen mittels NIRS konnte in zwei Studien durch die intakte Kopfhaut gegen die ¹³³Xenon-Clearance-Methode validiert werden (BUCHER et al. 1993, SKOV et al. 1991).

Hinsichtlich des speziellen anatomischen Aufbaus des Kopfes waren im einzelnen die Einflüsse von Skalp (OWEN-REECE et al. 1996 b, OKADA et al. 1997), Schädelknochen (FIRBANK et al. 1993) und Blutgefässe (LIU et al. 1995, FIRBANK

et al. 1997) auf die Ausbreitung von Nahinfrarotlicht Gegenstand von Studien gewesen. Untersuchungen von OKADA et al. (1995) und FIRBANK et al. (1996) richteten das Interesse auf den Liquor (Zerebrospinale Flüssigkeitsschicht (CSF)). Dessen Einfluss auf den Lichtweg und die Lichtverteilung ist trotz niedriger Absorptions- und Streukoeffizienten grösser als bisher angenommen. Er kann als Kurzschlussstrecke für die eingedrungenen Photonen wirken. Bei Neugeborenen schien jedoch, anders als es sich im Phantommodell dargestellt hat (WOLF et al. 1999 a / 2000), die Liquorschicht einen geringen oder gar keinen Einfluss auf die NIRS-Messungen zu haben (FRANCESCHINI et al. 1998).

Eine frontal-seitliche Sensorposition, d.h. seitlich der Mittellinie der Stirn und ca. 2 cm über den Augenbrauen und dem supraorbitalen Knochenwulst, die sich auch in der vorliegenden Studie als die zuverlässigste gezeigt hat, wurde bereits in vorangegangenen Untersuchungen empfohlen, um Störeinflüsse durch Binde- und Weichteilgewebe gering zu halten. (HARRIS et al. 1994, LITSCHER und SCHWARZ 1998). Somit wird ebenfalls einer möglichen Verfälschung der Messwerte durch den venösen Blutstrom des Sinus sagittalis vorgebeugt (FERRARI et al. 1993, DUJOVNY et al. 1994). Die Stirnhöhle kann nach voller Pneumatisierung als weitere Kurzschlussstrecke für das eingetretene Licht fungieren. Sie wird im Rahmen dieser Untersuchung ausser Betracht gelassen, da sie nur bei 1,5 % der Neugeborenen bei Geburt bereits angelegt ist, noch nicht pneumatisiert ist (SPAETH et al. 1997), und die volle Ausbildung erst im 4.- 6. Lebensjahr stattfindet (WEIGLEIN et al. 1992).

Bei den parietalen Ableitungen musste die Kopfbehaarung als mögliche Störgrösse in Betracht gezogen werden. Auf deren Entfernung wurde in der vorliegenden Untersuchung verzichtet. Photonen können zwischen den Haaren Kurzschlusswege laufen. Unterschiedliche Haardichte kann darüber hinaus zu unterschiedlichen Auflagebedingungen führen. Am Phantommodell konnte jedoch gezeigt werden, dass nur sehr dicke schwarze Haare einen geringen abschwächenden Effekt auf das ausgesendete Nahinfrarotlicht (maximal 20 %) haben (KEEL et al. 1999).

Die Faktoren Schweissbildung, Bewegungen des Probanden und Umgebungslicht können jede NIRS-Untersuchung beeinträchtigen und müssen daher minimiert werden.

Ihr Einfluss ist bei Langzeitmessungen höher einzuschätzen. Mängel im Sensordesign müssen ebenfalls diskutiert werden. Nach den praktischen Erfahrungen im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit weist der parietale Kopfbereich eine weniger plane Oberfläche auf als der frontale. Der Neonatalsensor des CRITIKON 2020 kann dies möglicherweise nur unzureichend ausgleichen.

Bei Messungen mit dem CRITIKON 2020 war die Fehlerrate bei erwachsenen Männern signifikant höher als bei erwachsenen Frauen (McKEATING et al. 1997, PIAZZA et al. 1997). Als Ursache wurden anatomische Unterschiede zwischen den Geschlechtern diskutiert. So haben erwachsene Frauen kleinere und dünnere Schädelknochen als Männer (KEEN 1950). Daneben gibt es Unterschiede bei speziellen Konturen, beispielsweise den supraorbitalen Knochenwülsten. Die Menge des am Detektor empfangenen Nahinfrarotlichtes bei definiertem Interopodenabstand war bei Frauen grösser als bei Männern (HARRIS 1995). Der DPF unterschied sich jedoch weder signifikant zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen (DUNCAN et al. 1995) noch zwischen männlichen und weibliche Erwachsenen (VAN DER ZEE et al. 1992). In der vorliegenden Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der gescheiterten Messversuche zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen nachgewiesen werden.

Das extrazerebrale Gewebe des Neugeborenen ist deutlich zarter ausgebildet als das des Erwachsenen. In der Zusammenschau kann der Beitrag zur Lichtabschwächung vor allem im Stirnbereich als gering betrachtet werden. Trotzdem bleibt ein kaum zu bestimmender Einfluss auf Absorption und Streuung bestehen. Die vorliegenden Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die frontalen Sensorpositionen aufgrund der geringeren Störeinflüsse und der belegten höheren Zuverlässigkeit bevorzugt werden sollten. Die erwähnten Einschränkungen für die zentrale Ableitungsstelle über der Mittellinie des Os frontale bei Erwachsenen (dicker supraorbitaler Knochenwulst, pneumatisierte Stirnhöhle) können beim Neugeborenen nicht nachvollzogen werden. Nur im Rahmen anderer spezieller Fragestellungen wird zur selektiven Erfassung des Stromgebietes der Arteria cerebri media eine laterale Sensorposition empfohlen (WILLIAMS et al. 1994).

Neben der Qualität des NIRS-Signals war auch ein Vergleich des Einflusses der fünf Sensorpositionen auf die erhobenen quantitativen Messwerte für das tHb und die rSO₂ von Interesse. Wie oben beschrieben differieren die regionalen anatomischen Eigenschaften des Kinderkopfes bezüglich Behaarung, Knochen- und Weichteilgewebe, Liquorschicht, Hirngewebe und Vaskularisierung. Dies führt zu unterschiedlichen optische Bedingungen an den verschiedenen Ableitungsstellen. Zusätzlich müssen regionale physiologische Unterschiede betrachtet werden.

Mittels Positronenemissionstomographie (PET) konnte bei Erwachsenen ein höheres CBV in Regionen mit überwiegend grauer Substanz gefunden werden. Dies wurde mit einer höheren Dichte an Kapillargefäßen und einem höheren CBF in Verbindung gebracht (GRUBB et al. 1978). In Regionen der linken Kopfseite wurde bei erwachsenen Rechtshändern ein höheres CBV gefunden (SAKAI et al. 1985). LEENDERS et al. (1990) zeigten mittels PET, bei hoher intra- und interindividueller Variabilität, ebenfalls unterschiedliche Werte für CBV und CBF in Regionen mit überwiegend grauer und Regionen mit überwiegend weisser Substanz bei Erwachsenen. Die Unterschiede zwischen der Frontalkortexregion und der temporo-parietalen Region variierten je nach Schichtebene.

Bei Säuglingen wurden niedrigere CBV-Werte ermittelt als bei Erwachsenen. Dies wurde auf die Dominanz der geringer vaskularisierten weissen Substanz bei Säuglingen zurückgeführt. Der Anteil der grauen Substanz am Neugeborenenhirn ist sehr klein (10%), wies jedoch einen acht- bis zehnfach höheren Blutfluss auf als die weisse Substanz (BUCHER et al. 1993, SKOV et al. 1991). Der CBF war bei Früh- und Reifgeborenen in der fronto-temporalen und parietalen Region höher als frontal (YOUNKIN et al. 1988, BORCH und GREISEN 1998). Dies wurde als Ausdruck anatomischer und funktioneller Unterschiede der Gehirnregionen zu diesem frühen Lebenszeitpunkt gewertet. Obwohl CBF und tHb nicht direkt zu vergleichen sind, zeigten sie doch unter bestimmten Bedingungen eine gewisse Korrelation (PRYDS et al. 1990).

In der vorliegenden Untersuchung konnten fast durchgehend signifikant niedrigere Konzentrationen für das tHb frontal-seitlich gemessen werden als parietal oder zentral.

Zwischen den parietal und zentral über der Stirn erhobenen tHb-Konzentrationen fand sich lediglich am ersten Lebenstag ein signifikanter Unterschied (zentral > parietal-links, Tabelle 17). Insgesamt zeigten die hier erhobenen Daten eine gute Übereinstimmung mit Ergebnissen von KEEL et al. (1999), die ihrerseits bei 10 Frühgeborenen (Gestationsalter 25 – 35 SSW) mit dem CRITIKON 2020 bei abnehmender Signalqualität beidseits kontinuierlich steigende Absolutwerte für das tHb von frontal nach parietal feststellten. Ein zweites Plateau mit erhöhten tHb-Werten beschrieben sie zentral über der Stirnmitte. Dieser Sachverhalt könnte durch das erhöhte Blutvolumen im miterfassten venösen Sinus sagittalis erklärt werden (DUJOVNY et al. 1994).

Hinsichtlich der rSO₂ zeigten die Messung der hier vorliegenden Arbeit am ersten Lebenstag zentral signifikant höhere Sättigungswerte als parietal. Dies spricht jedoch gerade gegen einen überproportionalen Einfluss des zentral gelegenen venösen Sinus sagittalis auf das NIRS-Signal. Ab der zweiten Lebenswoche wurden tendenziell frontal-seitlich (frontal-links und frontal-rechts) die geringsten Werte gemessen. Die Unterschiede von 1 – 2 % absolut waren jedoch sehr gering ausgeprägt (Tabelle 4).

Sowohl bei der rSO₂ als auch beim tHb scheint die Vaskularisierung, vor allem die zerebralen arteriellen Gefäße Arteria cerebri anterior und Arteria cerebri media mit ihren Strömungsgebieten das NIRS-Signal zu beeinflussen. LITSCHER et al. (1998) fanden bei erwachsenen Probanden eine Durchschnitts-rSO₂ von 69,4 ± 7,0 %. Bei Ableitung fronto-temporal zeigten sich verminderte Sättigungswerte (durchschnittlich minus 6 %). Bei Applikation des Sensors über der frontalen Mittellinie (Sagittallinie) wurden durchschnittlich 9,3 % höhere Werte für die rSO₂ ermittelt. Liegt der Sensor über der Sagittallinie werden nicht mehr nur Gewebe- und Gefätsstrukturen einer Hemisphäre erfasst. Eine hohe arterielle Versorgungsdichte zentral durch beide Aa. cerebri anteriores und ihren Äste trägt zu den höheren rSO₂- und tHb-Werten bei. In der temporo-parietalen Region konnte neben der grosse Hämoglobinmengen transportierenden Arteria cerebri media selbst ein Einfluss der Arteria temporalis auf das NIRS-Signal dargestellt werden (FERRARI et al. 1993, HARRIS et al. 1994). Die niedrigen Messwerte für rSO₂ und tHb an den frontal-seitlichen Sensorpositionen im

Rahmen der hier vorliegenden Untersuchung beruhten zum überwiegenden Teil auf dem relativ grossen Abstand zu A. cerebri media und A. cerebri anterior.

Ebenso sind technische Einflüsse auf die unterschiedlichen Messergebnisse zu diskutieren. Der vom CRITIKON 2020 verwendete Algorithmus setzt als gegeben voraus, dass Hämoglobin für die gesamte Lichtabsorption verantwortlich ist. Aber ein nicht bestimmbarer Teil der Absorption ist von Hämoglobin unabhängig. Dieser Anteil könnte zwischen den verschiedenen Ableitungsstellen variieren. Aufgrund der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse differiert unter den verschiedenen Sensorpositionen die Wegstrecke des Lichts und damit der DPF. Diese unterschiedlichen optischen Gegebenheiten finden beim CRITIKON 2020 keine Berücksichtigung. Der DPF muss vor der Messung manuell vom Untersucher in das Gerät eingegeben werden. Der Untersucher kann sich dabei nur an den in Tabelle 1 vorgestellten Studien orientieren. In der vorliegenden Arbeit wurde ein DPF von 4,39 (WYATT et al. 1990 a) gewählt, bei einer beträchtlichen Spannweite der Studienergebnisse von 3,85 (VAN DER ZEE et al. 1992) bis 4,99 (DUNCAN et al. 1995).

In der Zusammenschau zeigten sich die frontal-seitlichen und die zentrale Ableitung hinsichtlich der Signalqualität als zuverlässig. Die optischen Eigenschaften unter den verschiedenen Sensorpositionen variieren. Deutlichen Einfluss auf die Messwerte scheint die arterielle Vaskularisierung zu haben. Die zentrale Ableitungsstelle erfasst dabei grosse Gefässe beider Hemisphären und sollte gemieden werden. Bei frontal-seitlicher Ableitung sind demnach niedrigere Messwerte sowohl für das tHb als auch für die rSO₂ zu erwarten. Trotz aller lokaler Unterschiede zeigten die Messwerte für beide Parameter an den fünf Messstellen untereinander starke bis sehr starke positive Korrelationen (Tabelle 5).

5.2 Einfluss von Gestationsalter, postnatalem Alter und Hämoglobinkonzentration im Blut auf die Messergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass technische und patientenspezifische Faktoren die Qualität der NIRS-Messungen sowie die Messwerte beeinflussen. Für eine genauere Betrachtung von Eigenschaften des Patientenkollektivs und deren mögliche Auswirkungen auf die Messdaten wurden die Parameter Gestationsalter und Geburtsgewicht, sowie Kopfumfang und biparietaler Kopfdurchmesser herangezogen. Diese zeigten untereinander erwartungsgemäss sehr starke positive Korrelationen. Eine Abgrenzung des Einflusses eines einzelnen Parameters ist daher nicht möglich und muss im Zusammenhang mit den anderen Grössen diskutiert werden. In der Ergebnisdarstellung wurde sich auf den Parameter Gestationsalter beschränkt. Die Zusammenhänge zwischen den anderen genannten Faktoren und den NIRS-Messwerten fielen aber vergleichbar aus. Der Einfluss der Konzentration der Hauptchromophore Hämoglobin im Blut auf die Messergebnisse wurde ebenfalls betrachtet.

Mit steigendem Gestationsalter stiegen in der vorliegenden Untersuchung entsprechend einer signifikanten positiven Korrelation auch die Messwerte für alle drei Hämoglobinparameter. Dagegen wiesen die Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 32 bis 36 SSW (AK 2) in den ersten Lebenstagen die höchsten rSO_2 -Werte unter dem Sensor auf. In den hier erhobenen Daten fand sich ebenso wie bei WOLF et al. (2000) kein linearer Zusammenhang zwischen rSO_2 und dem Gestationsalter.

Betrachtete man die postnatalen Veränderungen und Trends der erhobenen Werte für das tHb und die rSO_2 im Gesamtkollektiv war beiden Parametern ein Abfall im ersten Lebensmonat gemeinsam.

Die Messunterschiede und Verlaufsbeobachtungen könnten einerseits auf physiologischen Unterschieden und Anpassungsprozessen beruhen. Andererseits besitzt das zerebrale Gewebe von Säuglingen unterschiedlichen Gestations- und Lebensalters unterschiedliche optische Eigenschaften mit entsprechenden Einflüssen auf die Absorption von Nahinfrarotlicht. Den vorliegenden Beobachtungen liegt am ehesten eine Kombination aus beiden Erklärungsmodellen vor.

Wichtige physiologische Parameter variieren abhängig von Gestationsalter und postnatalem Alter. Die Konzentration der Hauptchromophore Hämoglobin im Blut (Hb) ist von besonderem Interesse. Der Hämoglobingehalt im Blut des Säuglings beträgt bei Geburt durchschnittlich 16,5 g/dl und zeigt einen Anstieg auf 18,5 g/dl im Kapillarblut in den ersten drei Lebenstagen. Die Werte nach einer Woche, zwei Wochen und einem Monat sind rückläufig (17,5 g/dl, 16,5 g/dl, 14,0 g/dl (DALLMAN 1977)).

Verschiedene Autoren beobachteten die Beeinflussung von NIRS-Messungen durch Veränderungen der Hb-Konzentration im Blut. Hämodilution oder Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei Säuglingen veränderten das tHb-Signal, obwohl das CBV weitgehend konstant bleiben sollte (BRAZY et al. 1991). Der Einfluss von fetalem Hämoglobin auf die NIRS-Messungen war vernachlässigbar klein. Sein Absorptionsspektrum wich nur leicht von dem des adulten Hämoglobins ab (WICKRAMASINGHE et al. 1993). Die Länge der optischen Wegstrecke von Nahinfrarotlicht und damit der DPF waren vom Hämatokrit unabhängig (BENARON et al. 1995). Bei Messungen mit dem CRITIKON 2020 ergab sich bei 20 Neugeborenen (Gestationsalter Median 34 SSW) eine lineare positive Korrelation zwischen dem tHb und dem Hämatokrit (WOLF et al. 1997). Die hier vorliegenden Daten zeigten einen vergleichbaren positiven Zusammenhang zwischen den NIRS-ermittelten tHb-Werten und der Hämoglobinkonzentration im Blut. Der unterschiedliche Hb-Gehalt reicht jedoch zur Erklärung der grossen Spannweite der Messwerte für die NIRS-Hämoglobinparameter in den drei Altersklassen nicht aus.

Die bisher einzige veröffentlichte längerfristige Verlaufsbeobachtung bei Neugeborenen zeigte einen parallelen Abfall der Hämoglobinkonzentration im Blut und der NIRS-Messwerte für tHb und rSO₂ im ersten Lebensmonat (KUSAKA et al. 1998). Bei 15 Neugeborenen (Gestationsalter Mittelwert 38,2 ± 1,5 SSW) wurden zu den Zeitpunkten 12 Stunden, 24 Stunden, 2., 5., 30. Lebenstag frontal-seitlich tHb- und rSO₂-Werte ermittelt. Gesunde Neugeborene zeigten nach einem Abfall in den ersten 12 Lebensstunden konstante tHb-Werte über 5 Tage. Nach einem Monat wurde ein signifikant niedrigeres Niveau erreicht. Die rSO₂-Werte blieben bei gesunden Kindern in den ersten fünf Tagen konstant (61,0 % - 67,7 %), sanken dann aber innerhalb des ersten Lebensmonats signifikant ab (51,1 %). Die Messwerte für tHb und rSO₂ waren

bei Neugeborenen mit milder oder schwerer Asphyxie erhöht. Dies führten die Autoren auf einen erhöhten CBF zurück.

Die hier vorliegende Arbeit erbrachte in Übereinstimmung mit KUSAKA et al. (1998) ebenfalls rückläufige Messwerte für tHb und rSO₂ im ersten Lebensmonat. Parallel dazu zeigte sich der erwartete Rückgang der Hämoglobinkonzentration im Blut. Der Rückgang des Hb-Gehaltes im Blut bedeutet eine Verringerung der Sauerstofftransportkapazität und könnte über eine Verschiebung der Signalbeiträge von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin den Rückgangs des rSO₂-Wertes im ersten Lebensmonat mitverursachen. Der rSO₂-Rückgang fiel im eigenen Patientenkollektiv (Gestationsalter Median 34 SSW) jedoch geringer aus, wobei insgesamt die klinische Relevanz von Sättigungsunterschieden von wenigen Prozentpunkten eher klein sein dürfte.

Andere Studien über den postnatalen Verlauf zerebraler Hämodynamikparameter umfassten kurze Zeiträume und konzentrierten sich meist auf den CBF als möglichen Einflussfaktor bei der Entstehung perinataler Hirnschäden (FRIIS-HANSEN 1985, MEEK et al. 1999). Widersprüchliche Daten gab es zum CBV-Verlauf während der ersten 24 Lebensstunden (VAN BEL et al 1993, PELLICER et al. 2001). Bei sehr früh Geborenen stieg der CBF unabhängig vom arteriellen Blutdruck in den ersten drei Lebenstagen signifikant an (MEEK et al. 1998). Sowohl beim CBF als auch bei der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) waren ab dem vierten Lebenstag rückläufige Werte zu verzeichnen (SANKARAN et al. 1981, VAN BEL et al. 1987).

Veränderung in der Morphologie und damit auch in den optischen Eigenschaften des Gehirns während der embryonalen und postnatalen Zeit als zweiter wichtiger Einflussfaktor sind evident. SVAASAND und ELLINGSON (1983) zeigten eine abnehmende Penetrationstiefe von Nahinfrarotlicht mit zunehmender Reife des Gehirns. Die Eindringtiefe von Nahinfrarotlicht war bei Früh- und Reifgeborenen ca. zwei- bis dreimal so gross wie bei Erwachsenen. Die ermittelten Werte waren beim Frühgeborenen wellenlängenabhängig bis zum Faktor zwei (Wellenlängenbereich 660 – 710 nm) höher als beim Reifgeborenen. Der unterschiedliche Grad der Myelinisierung wird dafür verantwortlich gemacht. Die Anwesenheit von Myelin erhöht die Streuung

des einfallenden Lichts. Myelin hat im Gegensatz zum Hämoglobin eine geringe Fähigkeit Nahinfrarotlicht zu absorbieren.

EGGERT und BLAZEK (1987) zeigten für die weisse Gehirns substanz eine im Vergleich zur grauen Substanz halb so grosse Eindringtiefe. Die weisse Substanz besitzt einen hohen Reflektions- und niedrigen Absorptionsgrad. Ihr Streuungskoeffizient sinkt jedoch deutlich bei Wellenlängen grösser 600 nm. VAN DER ZEE et al. (1993) konnten zeigen, dass die Absorption von Nahinfrarotlicht durch das zerebrale Gewebe beim Frühgeborenen mit 28 SSW relativ gering ist, mit erhöhten Werten im Absorptionsmaximum von Hämoglobin. Makroskopisch war kaum eine Differenzierung zwischen weisser und grauer Substanz möglich. Im Gestationsalter von 40 SSW waren weisse und graue Substanz optisch gut abgrenzbar. Sie besaßen aber kaum Unterschiede im Streuungsverhalten. Die Gesamtstreuung des zerebralen Gewebes nahm mit steigendem Gestationsalter zu. Der DPF hatte eine statistisch nicht signifikante Tendenz mit höherem Gestationsalter grösser zu werden (VAN DER ZEE et al. 1992). BENARON et al. (1995) sahen eine schwache positive Korrelation zwischen Gestationsalter, Kopfumfang, Gewicht und dem DPF. Die Altersspannweite ihres Probandenkollektivs war jedoch sehr gross. DUNCAN et al. (1995) konnten bei einem Gestationsalter kleiner 35 SSW oben genannten Zusammenhang nicht nachweisen.

Mittels Kernspintomographie konnte eine Spannweite des Hirnvolumens Neugeborener von 150 ml (29 Wochen postkozeptionelles Alter) bis 400 ml (volle Reife) gezeigt werden. Innerhalb der ersten beiden Lebenswochen stieg das totale Hirnvolumen fast linear um 22 ml pro Woche. Bei Frühgeborenen unter 36 SSW war die unmyelinisierte weisse Substanz die dominante Gewebeklasse. Zwischen der 35. und 41. Woche kam es zu einer abrupten Zunahme der myelinisierten weissen Substanz auf das ca. fünffache des Ausgangsvolumens. Die graue Substanz nahm vor allem ab der 30. Woche mit 15 ml pro Woche überproportional zu. Sie verdreifachte ihr Volumen bis zur 40. Woche. Dagegen veränderte sich das Volumen des extra- und intrazerebralen Liquors kaum. Die Entwicklung der Gyri schritt im letzten Drittel der Gestation aufgrund der neuronalen Differenzierung besonders schnell voran (HÜPPI et al. 1998). Mit der Zunahme der Gehirnmasse ging eine Zunahme des Kopfumfanges und des biparietalen Durchmessers

einher (RAYMOND et al. 1994). Der Blutfluss in der grauen Substanz war zwei- bis viermal höher als in der weissen Substanz. Für Kinder und Reifgeborene erhielt man aufgrund der deutlich ausgeprägteren grauen Substanz höhere CBF-Werte als für Frühgeborene (FRIS-HANSEN 1985).

In der Zusammenschau der genannten Veröffentlichungen erfährt die Struktur des Neugeborenengehirns zwischen der 25. und 42. postkonzeptionellen Woche tiefgreifende Veränderungen. Der Anstieg des Hirnvolumens, die Veränderung der Kopfgeometrie und der Aufbau einer gut vaskularisierten grauen Substanz führen zu deutlichen Veränderungen der optischen Eigenschaften des zerebralen Gewebes. Die zunehmende Myelinisierung erhöht den Anteil der Streuung und damit auch die für den Reflexionsmodus notwendige Rückstreuung. Das Volumen und die Zusammensetzung des mit dem Neonatalsensors des CRITIKON 2020 erfassten Gewebes differiert zwischen Säuglingen unterschiedlichen Gestationsalters und trägt damit zu den Messwertunterschieden bei. Der DPF-Faktor zur Berechnung der optischen Wegstrecke scheint aber allenfalls eine geringe positive Korrelation zum Gestationsalter zu haben. Die Zunahme der Streuung als auch der Absorption haben einen entgegengesetzten Einfluss auf den DPF. Er zeigt jedoch eine weite Spannweite. 95% der in verschiedenen Studien untersuchten Säuglinge und Kinder hatten einen DPF zwischen 2,7 und 5,9 (Tabelle 1). Während also die Veränderung der optischen Eigenschaften des Neugeborenengehirns und deren Einfluss auf die Nahinfrarotspektroskopie schwer zu konkretisieren sind, ist der Zusammenhang zwischen den NIRS-Parametern und der Konzentration der Hauptchromophore Hämoglobin im Blut doch offensichtlich.

Die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Absolutwerte für tHb (Tabellen 8,17,22,23) liegen im Bereich der von KEEL et al. (1999) ebenfalls mit dem CRITIKON 2020 ermittelten Werte bei 10 Frühgeborenen (Gestationsalter 25 - 35 SSW, tHb zwischen 87 (zentral-seitlich) und 173 $\mu\text{mol/l}$ (lateral)). Bei 20 Neugeborenen (Gestationsalter 28 - 44 SSW) errechneten WOLF et al. (1997) mit dem CRITIKON 2020 ein mittleres tHb von $98,8 \pm 35,0 \mu\text{mol/l}$ bei frontaler Ableitung. Die hohe interpersonelle Variabilität wurde physiologischen Faktoren zugeschrieben.

Bei Neu- und Frühgeborenen konnte durch Veränderung der Oxygenierung des Blutes mittels NIRS das CBV bestimmt werden, woraus sich entsprechende tHb-Werte ableiten liessen (siehe Kapitel 2.3.3). So ergaben sich für die fünf unten genannten CBV-Studien tHb-Werte bei Neugeborenen zwischen 40 und 82 $\mu\text{mol/l}$.

Autor	n	Gestationsalter	CBV	tHb
Wyatt et al. 1990 b	12	29	$2,2 \pm 0,4$	49
Brun et al. 1994	8	30	$3,7 \pm 1,1$	82
Wolf et al. 1996	9	28 3/7	$1,8 \pm 0,7$	40
Wolf et al. 1997	9	27 2/7	$2,5 \pm 0,9$	55
Pellicer et al. 2001	35	29	$2,7 \pm 0,3$	60

Tabelle 14: NIRS-ermitteltes zerebrales Blutvolumen (CBV in ml/100g \pm SD), sowie das daraus errechnete totale Hämoglobin (tHb in $\mu\text{mol/l}$) bei Neugeborenen; Gestationsalter in SSW

Die tHb-Werte der AK 1 der vorliegenden Untersuchung (Tabellen 8,22,23), deren Altersstruktur den Probandenkollektiven der Tabelle 14 am ehesten entspricht, lagen über dem Durchschnitt von 58 $\mu\text{mol/l}$ der aufgelisteten CBV-Studien. Der Median des Gestationsalters der AK 1 lag jedoch mit 30 SSW etwas höher.

WOLF et al. (1997) führten als Argument für ihre ebenfalls erhöht liegenden tHb-Werte an, dass der CRITIKON 2020 den Einfluss des extrazerebralen Gewebes gut reduziert, und somit die von OWEN-REECE et al. (1996 a) beschriebene Unterbestimmung zerebraler Hämodynamikparameter weniger deutlich ausfällt. Betrachtet man hingegen die hier ermittelten tHb-Werte für reife Neugeborene (AK 3, Tabellen 8,22,23), würde sich ein CBV errechnen, dass weit über den mit anderen Methoden ermittelten Werten für Erwachsene liegt (SAKAI et al. 1985, LEENDERS et al. 1990, VAN DEN VEN et al. 2001). Die bei Erwachsenen mit dem CRITIKON 2020 erhobenen Messwerte für CBV korrelierten ebenfalls nicht mit den im MRI erhobenen Werten, wobei die Ursache unklar blieb (WOLF et al. 1999 b).

Die bisher mit dem CRITIKON 2020 erhobenen und veröffentlichten durchschnittlichen Werte für die rSO₂ bei Neugeborenen lagen zwischen 64,7 ± 7,2 % (Gestationsalter 25 - 36 SSW) (WOLF et al. 2000) und 66,3 ± 4,4 % (Gestationsalter 28 - 44 SSW) (WOLF et al. 1997). Der systematische Messfehler wurde mit 7 % angegeben. Ein auf einem Diffusionsmodell basierender Alternativalgorithmus errechnete einen Durchschnittswert für die rSO₂ im erstgenannten Probandenkollektiv von 71,4 ± 11,0 %. Korrelierte man die rSO₂-Werte mit beatmungstechnisch induzierten Veränderungen der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung, so unterschätzte der CRITIKON 2020 - Algorithmus systematisch die rSO₂-Veränderungen. Weitere Zweifel am CRITIKON 2020-Algorithmus liess eine Untersuchung an einem neonatalen Kopfphantom aufkommen. Die liquorimitierende Schicht führte zu einer deutlichen Unterbestimmung sowohl der Hämoglobinkonzentration als auch der Sauerstoffsättigung (WOLF et al. 1999). Die mit anderen NIRS-Apparaten ermittelten rSO₂-Werte zeigt die folgende Tabelle 15.

Autor	n	Alter	rSO ₂
Skov et al. 1993	10	38,1 SSW	67,3 ± 9,4
	9	28,4 SSW	53,4 ± 15,4
Buchwald et al. 1999	8	38 – 41 SSW	64,1 ± 4,6
Abdul-Khaliq et al. 2000	30	5 Tage bis 16 Jahre	59,7 ± 11.6

Tabelle 15: NIRS-ermittelte regionale Sauerstoffsättigung (rSO₂ in % ± SD bei Neugeborenen (Median bzw. Spannweite des Gestationsalters) und Kindern (Lebensalter));

Die Messwerte der hier vorliegenden Untersuchung für die rSO₂ lagen im Bereich der Ergebnisse der oben genannten Studien. Die ermittelten rSO₂-Werte zeigten ebenfalls eine deutliche Messwertstreuung, die tendenziell an den parietalen Ableitungsstellen höher ausfiel (Tabelle 9). Die grosse interindividuelle Variabilität, Zweifel am verwendeten CRITIKON 2020 - Algorithmus sowie grundsätzliche methodische Bedenken (LITSCHER und SCHWARZ 1997) stellen jedoch die Validität der quantitativen NIRS-Messungen mit dem CRITIKON 2020 in Frage. Eine zeitgleich mit dem Messvorgang individuell stattfindende DPF-Bestimmung wäre wünschenswert (BENARON et al. 1995).

5.3 Einfluss der Bilirubinkonzentration im Plasma auf die Messergebnisse

Auf dem Weg durch das Gewebe treffen die Lichtphotonen neben den Chromophoren Hämoglobin und Cytochrom aa_3 auf eine Vielzahl von Substanzen, die zur Abschwächung der Lichtintensität beitragen können. Die Frage nach dem Einfluss von Hautfarbe und Hautpigmentierung auf NIRS-Messungen fand dabei immer wieder Beachtung.

In einer Untersuchung mit 94 Erwachsenen (18 - 70 Jahre) zeigten Alter, Gewicht, Geschlecht und Hautfarbe keinen signifikanten Einfluss auf die Messwerte für rSO_2 (MISRA et al. 1998). Bei 96 Probanden eines vergleichbaren Altersspektrums fanden sich keine Unterschiede für rSO_2 und Lichtwegmessungen zwischen Gruppen verschiedener Hautfarbe (LEVY 1997). Der DPF wies bei 35 Neugeborenen zwischen den Gruppen mit heller oder dunkler Hautfarbe keine signifikanten Unterschiede auf (DUNCAN et al. 1995). Das Hautpigment Melanin absorbiert hauptsächlich Licht aus dem Wellenlängenbereich unter 650 nm und damit ausserhalb des Nahinfrarotbereiches (DELPY und COPE 1997). Zudem liegt es in Hautoberfläche konzentriert, die nur einen geringen Teil des gesamten Lichtweges repräsentiert und vom Nahinfrarotlicht schnell durchdrungen wird.

In der Neonatologie rückt Bilirubin, ein Abbauprodukt des Hämoglobins, als Chromophore in den Blickpunkt. Mehr als die Hälfte aller Neugeborenen entwickelt zwei bis drei Tage nach Geburt einen physiologischen Ikterus. Dieser erreicht meist am vierten bis fünften Lebenstag seinen Höhepunkt. Bei Frühgeborenen kann diese Erscheinung ausgeprägter sein. Der Neugeborenenikterus fällt in der Regel bei Bilirubinkonzentrationen im Plasma von mehr als 5mg/dl auf (SPEER 1994).

Durch Spektrophotometrie kann die Konzentration von Bilirubin transkutan (HANNEMANN et al. 1979) oder in einer Laborkapillare (THOMAS 2000) gemessen werden. Das verwendete Licht entstammt dem Wellenlängenbereich 420 bis 540 nm. Untersuchungen zeigten aber, dass Bilirubin das Potential besitzt, auch bei grösseren Wellenlängen durch Absorption NIRS-Messungen zu beeinflussen. Optische

Eigenschaften ikterisch verfärbten zerebralen Gewebes von verstorbenen Patienten mit Lebererkrankungen schienen durch Bilirubin verändert (STERENBORG et al. 1989).

Eine systematische Beeinflussung der zerebralen Hämodynamik durch erhöhte Bilirubinspiegel im Blutplasma war nicht nachzuweisen (SKAK et al. 1997). Der Sauerstoffmetabolismus im Gehirn im Tiermodell war bei Normoxie von Bilirubin unabhängig (IVES et al. 1988). Die Pulsoxymetrie wurde durch Hyperbilirubinämie nicht beeinflusst (VEYCKEMANS et al. 1989). Die Messung von Hämoglobin-Derivaten durch Mehrwellenlängenoxymetrie im gemischt-venösen Blut wurde dagegen durch eine Hyperbilirubinämie beeinträchtigt (LAMPERT et al. 1993). Bei Ratten verursachte eine Hyperbilirubinämie keine oder allenfalls einen geringen Rückgang von NIRS - ermittelten Werten für O₂Hb und tHb (WU et al. 1989).

Bilirubin lagert sich, anders als Gallensalze, nicht in der Cutis ab. Daher scheinen vorrangig assoziierte Gewebeschromophoren wie Biliverdin zusätzlich zur erhöhten Absorption durch intravasal vorkommendes Bilirubin für den Einfluss auf die NIRS-Messung verantwortlich. Andere Gewebeschromophoren, wie Zerebrocuprein und Erythrocuprein zeigten keine Absorption im Nahinfrarotbereich (GILTVEDT et al. 1984).

Aufgrund einer Hyperbilirubinämie (Bilirubinkonzentration 695 µmol/l) misslangen bei einer ikterischen Patientin mit Leberversagen NIRS-Messungen, trotz deutlicher Änderungen im CBF (NIELSEN und LARSEN 2000). Bei 48 ikterischen Erwachsenen (Bilirubinkonzentration Median 71 (6 - 619) µmol/l) mit Erkrankungen der Leber oder des Gallengangsystems, die sich einer Lebertransplantation unterziehen mussten, zeigte sich eine deutliche systematische Erniedrigung der mittels NIRS gemessenen rSO₂ durch Bilirubin (negative Korrelation: $r = - 0,67$, $p < 0,05$) (MADSEN et al. 2000). Zwei Patienten mit hohen Bilirubinspiegeln zeigten sogar rSO₂-Werte unter 15%. Bei einem Patient mit anhaltendem ikterischen Hautkolorit aber deutlich rückläufigen Bilirubinkonzentrationen im Plasma nach Lebertransplantation erhöhten sich die gemessenen rSO₂-Werte im Verlauf nicht.

Im Vergleich zu den Daten von MADSEN et al. (2000) zeigte sich im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit bei den Neugeborenen allenfalls ein schwacher negativer Zusammenhang zwischen der Bilirubinkonzentration im Blutplasma und rSO_2 , obwohl die mittleren Bilirubinkonzentrationen bei den Säuglingen höher lagen (Median 10,3 mg/dl x Faktor 17,104 = 176 $\mu\text{mol/l}$). Auch lagen die rSO_2 -Werte der in dieser Studie eingeschlossenen Neugeborenen mit einem Minimum von 50,2 % weit entfernt von den oben beschriebenen Minimalwerten. Ikterische und nicht-ikterische Säuglingen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl gescheiterter Messversuche. Die Ergebnisse hinsichtlich des deoxygenierten Hämoglobins (HHb) waren widersprüchlich. Der Einfluss einer Hyperbilirubinämie auf NIRS-Messungen mit dem CRITIKON 2020 bei Neugeborenen kann nach den hier vorliegenden Ergebnissen allenfalls als gering bezeichnet werden.

6 Zusammenfassung

Frühgeborene und schwerkranke Neugeborene haben ein hohes Risiko für eine zerebrale Schädigung durch Hypoxie und Ischämie. Mit der Entwicklung der Nahinfrarotspektroskopie kam die Hoffnung auf, eine nicht-invasive, kontinuierliche Überwachungsmethode der zerebralen Perfusion und Oxygenierung zu erhalten. Der „CRITIKON™ 2020 Cerebral RedOx Monitor“ wurde als ein Nahinfrarotspektroskopie-Gerät für den klinischen Einsatz zugelassen, welches erstmals die Möglichkeit einer Quantifizierung der Messparameter regionale Sauerstoffsättigung, sowie reduziertes und oxygeniertes Hämoglobin garantieren sollte. Letztere sollten die Bestimmung der Konzentration des gesamten Hämoglobins als Perfusionsparameter ermöglichen.

In der vorliegenden Studie wurde an 103 Früh- und Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 42 Wochen und einem Geburtsgewicht zwischen 380 und 4990 Gramm untersucht, ob sich Signalqualität und Messwerte bei unterschiedlichen Sensorpositionen am kindlichen Kopf unterscheiden und welche Einflüsse das Lebensalter bei den Verlaufsuntersuchungen zwischen dem 1. und 30. Lebenstag sowie die sich verändernden Bilirubin- und Hämoglobinkonzentrationen auf die Messergebnisse haben. Hierzu wurden insgesamt 1893 Messungen ausgewertet.

Die Position des Sensors war entscheidend für eine erfolgreiche Messung. Die Ableitung der Messwerte auf der Stirn führte zu signifikant weniger gescheiterten Messversuchen als bei parietaler Sensorposition (2,3 % vs. 25,3 %; $p < 0,001$). Das Anbringen des Sensors seitlich der Mittellinie der Stirn (Sagittallinie) ca. 2 cm über den Augenbrauen erwies sich am geeignetsten um nicht Gefäßstrukturen beider Hemisphären zu erfassen. In den ersten dreissig Lebenstagen wurden bei frontal-seitlicher Sensorposition, vor allem für die Hämoglobinparameter, signifikant niedrigere Messwerte ermittelt als zentral oder parietal (1. Lebenstag tHb ($\mu\text{mol/l}$) frontal-seitlich links vs. zentral: $142,23 \pm 52,93$ vs. $166,06 \pm 58,64$; $p < 0,001$). Als Hauptursache ist der relativ grosse Abstand sowohl zu den grossen intrakraniellen Blutgefässen der temporo-parietalen Region als auch zur Arteria cerebri anterior und dem venösen Sinus sagittalis im Frontalkortexbereich anzusehen. Die optischen Eigenschaften des zerebralen und

extrazerebralen Gewebes differieren zwischen den Kopfregionen und beeinträchtigten vor allem parietal signifikant die Signalqualität. Der Einfluss des extrazerebralen Gewebes auf das NIRS-Signal scheint bei Neugeborenen, im Gegensatz zu erwachsenen Patienten, vor allem im Stirnbereich vernachlässigbar.

Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Gestationsalter und den Messergebnissen für die NIRS-Hämoglobinparameter ($0,54 \leq r \leq 0,82$; $p < 0,01$). Hierfür könnten Verschiebungen zwischen den unterschiedlich vaskularisierten Gewebeklassen im Gehirn des Neugeborenen zwischen der 25. und 42. postkonzeptionellen Woche und ihre Auswirkungen auf die optischen Eigenschaften mitverantwortlich sein.

Sowohl das totale Hämoglobin als auch die regionale Sauerstoffsättigung zeigten einen tendenziellen Rückgang im Verlauf des ersten Lebensmonats. Gruppen- und parameterspezifisch konnten signifikante Abnahmen zum 5. und 30. Lebenstag ($p < 0,05$) dargestellt werden. Die im Verlauf abfallende Hämoglobinkonzentration im Blut könnte dazu beitragen. Sie korreliert signifikant mit der Abnahme der NIRS-Messwerte für die regionale Sauerstoffsättigung ($r = 0,81$; $p < 0,05$). Die Bilirubinkonzentration im Blutplasma hat bei Neugeborenen allenfalls geringen Einfluss auf das NIRS-Signal.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass in den meisten Fällen Messungen des totalen Hämoglobins und der regionalen Sauerstoffsättigung bei Früh- und Neugeborenen mit dem „CRITIKON™ 2020 Cerebral RedOx Monitor“ bereits in den ersten Lebenstagen zu reproduzierbaren Ergebnissen führen, ohne dabei die Patienten zu beeinträchtigen. Klinische Folgerungen aus den quantifizierten Angaben sollten jedoch derzeit mit Vorsicht gezogen werden, da die Ergebnisse neben möglichen weiteren nicht untersuchten Einflüssen bereits alleine durch die Sensorposition, das Gestations- und Lebensalter, sowie den individuellen Hämoglobinwert nicht unerheblich beeinflusst werden. Weiterführende Studien und die Erarbeitung von Normwerttabellen sind notwendig. Bis dahin empfehlen sich für die klinischen Anwendungen nur Messungen relativer Unterschiede wie beispielsweise bei Verlaufsstudien einzelner Patienten unter Einfluss therapeutischer Massnahmen.

7 Literaturverzeichnis

Abduhl-Kahliq H., Troitzsch D., Berger F., Lange P.E.: Regionale transkranielle Oxymetrie mit Nahinfrarot-Spektroskopie im Vergleich zur Messung der Sauerstoffsättigung im Bulbus jugularis bei Säuglingen und Kindern als Monitoring der zerebralen Oxygenierung. *Biomed Tech* 45 (2000): 328-32

Arthur D.S.: Paediatric anaesthesia and intensive care. In: *Textbook of anaesthesia*, 3rd edition, Aitkenhead A.R., Smith G. (Ed.), Churchill Livingstone, New York (1996): 551-70

Benaron D.A., Stevenson D.K.: Resolution of near-infrared time of flight brain oxygenation imaging. *Adv Exp Med Biol* 345 (1994): 609-17

Benaron D.A., Kurth C.D., Steven J.M., Delivoria-Papadopoulos M., Chance B.: Transcranial optical pathlength in infants by near-infrared phase-shift spectroscopy. *J Clin Monit* 11 (1995): 109-17

Borch K., Greisen G.: Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res* 43 (1998): 28-33

Brazy J.E., Lewis D.V., Mitnick M.J., Jöbbsis-VanderVliet F.F.: Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants : preliminary observations. *Pediatrics* 75 (1985): 217-25

Brazy J.E., Lewis D.V.: Changes in cerebral blood volume and cytochrome aa₃ during hypertensive peaks in preterm infants. *J Pediatr* 108 (1986): 983-7

Brazy J.E.: Effects of crying on cerebral blood volume and cytochrome aa₃. *J Pediatr*. 112 (1988): 457-61

Brazy J.E.: Near-Infrared Spectroscopy. *Clin Perinatol* 18 (1991): 519-34

Brun N.C., Moen A., Borch K., Saugstad O.D., Greisen G.: Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets. *Am J Physiol* 273 (1997): H682-6

Brunori M., Antonini E., Wilson M.T.: Cytochrom C Oxidase: An overview of recent work. In: *Metal Ions in Biological Systems XXIII*, Siegel H. (Ed.), Marcel Dekker, New York (1981): 187-228

Bucher H.U.: Detection of cellular hypoxia by monitoring cytochrome oxidase with near infrared spectrophotometry. In: *Clinical oxygen pressure measurement III*, Ehrly A.M., Fleckenstein W., Landgraf M. (Ed.), Blackwell Wissenschaft, Berlin (1992): 15-24

Bucher H.U., Edwards A.D., Lipp A.E., Duc G.: Comparison between near infrared spectroscopy and ¹³³Xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critically ill preterm infants. *Pediatr Res* 33 (1993): 56-60

Buchwald F.F., Kesje K., Greisen G.: Measurement of cerebral oxyhaemoglobin saturation and jugular blood flow in term healthy infants by near-infrared spectroscopy and jugular venous occlusion. *Biol Neonate* 75 (1999): 97-103

Büchner K., Meixensberger J., Dings J., Roosen K.: Near-infrared spectroscopy - not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. *Zentralbl Neurochir* 61 (2000): 69-73

Chance B.: *Rev Sci Instr* 22 (1951): 634-8

Chance B., Maris M., Sorge J., Zhang M.Z.: A phase modulation system for dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin deoxygenation in tissues. *Proc SPIE* 1204 (1990): 481-91

Cheong W.F., Prah S.A., Welch A.J.: A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE J Quantum Electron* 26 (1990): 2166-85

Cohen A., Wadsworth N.: A light emitting diode skin reflectance oximeter. *Med Biol Eng* 10 (1972): 385-91

Colier W.N.J.M., van Haren N.J.C.W., Oeseburg B.: A comparative study of two near infrared spectrometers for the assessment of cerebral hemodynamics. *Acta Anaesthesiol Scand* 39 (1995): 101-5

Cooper C.E., Elwell C.E., Meek J.H., Matcher S.J., Wyatt J.S., Cope M., Delpy D.T.: The noninvasive measurement of absolute deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 39 (1996): 32-8

Cope M., Delpy D.T.: System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput* 26 (1988 a): 289-94

Cope M., Delpy D.T., Reynolds E.O.R., Wray S., Wyatt J.S., van der Zee P.: Methods of quantitating near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Med Biol* 222 (1988 b): 183-9

Cope M., van der Zee P., Essenpreis M., Arridge S.R., Delpy D.T.: Data analysis methods for near infrared spectroscopy of tissue: Problems in determining cytochrome aa₃ concentration. *Proc SPIE* 1431 (1991): 251-62

Cui W., Kumar C., Chance B.: Experimental study of migration depth for the photons measured at sample surface. *Proc SPIE* 1431 (1991): 180-91

Dallman P.R.: Hematologic Values. In *Pediatrics*, 16th Edition, Rudolph A. (Ed.), Appleton-Century-Crofts (1977): 1111

Dani C., Bertini G., Reali M.F., Tronchin M., Wiechmann L., Martelli E., Rubaltelli F.F.: Brain hemodynamic changes in preterm infants after maintenance dose caffeine and aminophylline treatment. *Biol Neonate* 78 (2000): 27-32

Delpy D.T., 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* 33 (1988): 1433-42

Delpy D.T., Arridge S.R., Cope M., Edwards D., Reynolds E.O.R., Richardson C.E., Wray S., Wyatt J., van der Zee P.: Quantitation of pathlength in optical spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 247 (1989): 41-6

Delpy D.T., Cope M.: Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Phil Trans R Soc Lond B* 352 (1997): 649-59

- Dobbing J., Sands J.: Growth and development of the brain and spinal cord of the guinea pig. *Brain Res* 17 (1970): 115-23
- Dujovny M., Slavin K.V., Cui W., Lewis G., Ausman J.I.: Somanetics Invos 3100 Cerebral Oximeter. *Neurosurgery* 34 (1994): 935-6
- Duncan A., Meek J.H., Clemence M., Elwell C.E., Tyszczyk L., Cope M., Delpy D.T.: Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol* 40 (1995): 295-304
- Duncan A., Meek J.H., Clemence M., Elwell C.E., Fallon P., Tyszczyk L., Cope M., Delpy D.T.: Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 39 (1996): 889-94
- Edwards A.D., Wyatt J.S., Richardson C., Delpy D.T., Cope M., Reynolds E.O.R.: Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet* II (1988): 770-1
- Edwards A.D., Wyatt J.S., Richardson C., Potter A., Cope M., Delpy D.T., Reynolds E.O.R.: Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics on very preterm infants. *Lancet* 335 (1990): 1491-5
- Edwards A.D., Brown G.C., Cope M.: Quantification of concentration changes in neonatal human cerebral oxidized cytochrom oxidase. *J Appl Physiol* 71 (1991): 1907-13
- Edwards A.D., McCormick D.C., Roth S.C., Elwell C., Peebles D.M., Cope M., Wyatt J.S., Delpy D.T., Reynolds E.O.R.: Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 32 (1992): 532-6
- Eggert H.R., Blazek V.: Optical properties of human brain tissue, meninges and brain tumors in the spectral range of 200 to 900 nm. *Neurosurgery* 21 (1987): 459-64
- Elwell C.E., Cope M., Edwards A.D., Wyatt J.S., Reynolds E.O.R., Delpy D.T.: Measurement of cerebral blood flow in adult humans using near infrared spectroscopy – methodology and possible errors. *Adv Exp Med Biol* 317 (1992): 235-45
- Essenpreis M., Cope M., Elwell C.E., Arridge S.R., van der Zee P., Delpy D.T.: Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time resolved tissue spectroscopy. In: *Optical Imaging of Brain Function and Metabolism*, Dirnagl U. (Ed.), Plenum Press, New York (1993): 9-20
- Fahnenstich H., Schmidt S., Spaniol S., Kowalewski S.: Relative changes in oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and intracranial blood volume during surfactant replacement therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Dev Pharmacol Ther* 17 (1991): 150-3
- Faris F., Thorniley M., Wickramasinghe Y., Houston R., Rolfe P., Livera N., Spencer A.: Non-invasive in vivo near-infrared optical measurement of the penetration depth in the neonatal head. *Clin Phys Physiol Meas* 12 (1991): 353-8
- Ferrari M., Hanley D.F., Wilson D.A., Traystman R.J.: Cerebral cytochrome-c-oxidase copper band quantification in perfluorocarbon exchange transfused cats. *Adv Exp Med Biol* 277 (1990): 85-93

- Ferrari M., Wei Q., de Blasi R.A., Quaresima V., Zaccanti G.: Variability of human brain and muscle optical pathlength in different experimental conditions. *Proc SPIE* 1888 (1993): 466-72
- Firbank M., Hiraoka M., Essenpreis M., Delpy D.T.: Measurement of the optical properties of the skull in the wavelength range 650-950 nm. *Phys Med Biol* 38 (1993): 503-10
- Firbank M., Arridge S.R., Schweiger M., Delpy D.T.: An investigation of light transport through scattering bodies with non-scattering regions. *Phys Med Biol* 41 (1996): 767-83
- Firbank M., Okada E., Delpy D.T.: Investigation of the effect of discrete absorbers upon the measurement of blood volume with near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 42 (1997): 465-77
- Franceschini M.A., Fantini S., Paunescu L.A., Maier J.S., Gratton E.: Influence of a superficial layer in the quantitative spectroscopy study of strongly scattering media. *Appl Opt* 37 (1998): 7667-58
- Friis-Hansen B.: Perinatal brain injury and cerebral blood flow in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 74 (1985): 323-31
- Gagnon R.E., Leung A., Macnab A.J.: Variations in regional cerebral blood volume in neonates associated with nursery care events. *Am J Perinatol* 16 (1999): 7-11
- Germon T.J., Kane N.M., Manara A.R., Nelson R.J.: Near-infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 73 (1994): 503-6
- Giltvedt J., Sira A., Helme P.: Pulsed multifrequency photoplethysmographie. *Med Biol Engl Comp* 22 (1984): 212-5
- Goddard-Finegold J., Louis P.T., Rodriguez D.L., David Y., Contant C.F., Rolfe P.: Correlation of near infrared spectroscopy cerebral blood flow estimations and microsphere quantitation in newborn piglets. *Biol Neonate* 74 (1998): 376-84
- Gopinath S.P.: Somanetics Invos 3100 Cerebral Oxymeter (letter). *Neurosurgery* 35 (1994): 796
- Greenberg J.H., Alavi A., Reivich M., Kuhl D., Uzzel B.: Local cerebral blood volume response to carbon dioxide in man. *Circ Res* 43 (1978): 324-31
- Griffiths D.E., Wharton D.C.: Studies of the electron transport system. XXXV: Purification and properties of cytochrome oxidase. *J Biol Chem* 236 (1961): 1850-6
- Grubb R.L., Raichle M.E., Higgins C.S., Eichling J.O.: Measurement of regional cerebral blood volume by emission tomography. *Ann Neurol* 4 (1978): 322-8
- Grubhofer G., Lassnigg A., Manlik F., Marx E., Trubel W., Hiesmayr M.: The contribution of extracranial blood oxygenation on near-infrared spectroscopy during carotid thrombendarterectomy. *Anaesthesia* 52 (1997): 116-20
- Grubhofer G., Tonninger W., Keznickl P., Skyllouriotis P., Ehrlich M., Hiesmayr M., Lassnigg A.: A comparison of the monitors INVOS 3100 and NIRO 500 in detecting changes in cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* 43 (1999): 470-5

- Hampel U., Hildebrandt G., Freyer R.: In-vitro-Bestimmung von Sauerstoffkonzentrationen in streuenden Medien mit Methoden der NIR-Laser-Remissionsspektroskopie. *Biomed Tech* 43 (1998): 116-7
- Hannemann R.E., Dewitt D.P., Hanley E.J., Schreiner R.L., Bonderman P.: Determination of serum bilirubin by skin reflectance: effect of pigmentation. *Pediatr Res* 13 (1979): 1326-9
- Harris D.N.F., Bailey S.M.: Near infrared spectroscopy in adults. Does the Invos 3100 really measure intracerebral oxygenation? *Anaesthesia* 48 (1993): 694-6
- Harris D.N.F., Cowans F.M., Wertheim D.A.: NIRS in the temporal region – strong influence of external carotid artery. *Adv Exp Med Biol* 345 (1994): 825-8
- Harris D.N.F.: Editorial: Near infrared spectroscopy. *Anaesthesia* 50 (1995): 1015-6
- Hiraoka M., Firbank M., Essenpreis M., Cope M., Arridge S.R., Van der Zee P., Delpy D.T.: A monte carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 38 (1993): 1859-76
- Huch A., Huch R., Schneider H., Peabody J.: Experience with transcutaneous pO₂ (tcpO₂) monitoring of mother, fetus and newborn. *J Perinat Med* 8 (1980): 51-72
- Hüppi P.S., Warfield S., Kikins R., Barnes P.D., Zientara G.P., Jolesz F.A., Tsuji M.K., Volpe J.J.: Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol* 43 (1998): 224-35
- Ives N.K., Cox D.W., Gardiner R.M., Bachelard H.S.: The effects of bilirubin on brain energy metabolism during normoxia and hypoxia: an in vitro study using ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 23 (1988): 569-73
- Jöbsis F.F.: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198 (1977): 1264-7
- Jöbsis-Vandervliet J.J., Fox E., Sugioka K.: Monitoring of cerebral oxygenation and cytochrome aa₃ Redox state. *Intern Anesth Clin* 25 (1987): 209-29
- Keel M., Wolf M., Baenziger O., Dietz V., von Siebenthal K., Bucher H.U.: Regional differences of cerebral hemoglobin concentration in preterm infants measured by near infrared spectrophotometry. *Tech Health Care* 7 (1999): 63-73
- Keele C. A., Neil E.: *Samson Wright's Applied Physiology*, 12th edition, University Press, London (1971)
- Keen J.A.: A study of the differences between male and female skulls. *Am J Phys Anthropol* 50 (1950): 1015-6
- Kusaka T., Isobe K., Kawada K., Ohtaki Y., Itoh S., Hirao K., Onishi S.: Postnatal changes in the cerebral oxygenation in normal and asphyxiated neonates. *Photon Propagation in tissues III*, Benaron A., Chance B., Ferrari M. (Ed.), *Proc SPIE* 3194 (1998): 92-102
- Lampert R., Brandt L.: Einfluss einer Hyperbilirubinämie auf die Messung von oxygeniertem Hämoglobin (O₂Hb), Carboxyhämoglobin (COHb) and Methämoglobin (MetHb) im gemischt-venösen Blut. *Anaesthesist* 42 (1993): 702-9

Largo R.H., Walli R., Duc G., Fanconi A., Prader A.: Evaluation of perinatal growth. Presentation of combined intra- and extrauterine growth standards for weight, length and head circumference. *Helv Paediatr Acta* 35 (1980): 419-36

Lassen N.A.: Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res* 34 (1974): 749-60

Lee B.C., Kneeland B., Knowles R.J., Cahill P.T.: Quantification of grey / white matter in neonates and adults. *Am J Neuroradiol* 4 (1983): 692-5

Leenders K.L., Perani D., Lammertsma A.A., Heather J.D., Buckingham P., Healy M.J.R., Gibbs J.M., Wise R.J.S., Hatazawa J., Herold S., Beaney R.P., Brooks D.J., Spinks T., Rhodes C., Frackowiak R.S.J., Jones T.: Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. *Brain* 113 (1990): 27-47

Levy W.J.: The influence of demographic factors on phasemodulated spectroscopy in adults. *Phil Trans R Soc Lond B* 352 (1997): 751-4

Litscher G., Schwarz G.: Near-infrared spectroscopy and multivariable monitoring. In: *Transcranial Cerebral Oximetry*, Litscher G., Schwarz G. (Ed.), Pabst Science Publishers, Lengerich (1997): 10-61

Liu H., Chance B., Hielscher A.H., Jaques S.L., Tittel F.K.: Influence of blood vessels on the measurement of hemoglobin oxygenation as determined by time-resolved reflectance spectroscopy. *Med Phys* 22 (1995): 1209-17

Livera N.L., Spencer A.S., Thorniley M.S., Wickramasinghe Y.A.B.D., Rolfe P.: Effects of hypoxaemia and bradycardia on neonatal cerebral hemodynamics. *Arch Dis Child* 66 (1991): 376-80

Madsen P.L., Secher N.H.: Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol* 58 (1999): 541-60

Madsen P.L., Skak C., Rasmussen A., Secher N.H.: Interference of cerebral near-infrared oximetry in patients with icterus. *Anesth Analg* 90 (2000): 489-93

Matcher S.J., Cope M., Delpy D.T.: Use of the water spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 39 (1994): 177-96

Matthes K.: *Arch Exp Path Pharmacol* 179 (1935): 698-711

McDonnell M., Ives E.S., Hope P.L.: Intravenous aminophylline and cerebral blood flow in preterm infants. *Arch Dis Child* 67 (1992): 416-18

McKeating E.G., Monjardino J.R., Signorini D.F., Souter M.J., Andrews P.J.D.: A comparison of the Invos 3100 and the Critikon 2020 near-infrared spectrophotometers as monitors of the cerebral oxygenation. *Anaesthesia* 52 (1997): 136-40

Mchedlishvili G.: Cerebral arterial behavior providing constant cerebral blood flow, pressure and volume. In: *Arterial Behavior and blood circulation in the brain*, Bevan J.A. (Ed.), Plenum Press, New York (1986): 42-95

Meek J.H., Tuszczyk L., Elwell C.E., Wyatt J.S.: Cerebral blood flow over the first three days of life in extremely preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 78 (1998): 33-7

- Millikan G.A.: Oximeter, an instrument for measuring continuously the oxygen saturation of arterial blood in man. *Rev Sci Instru* 13 (1942): 434
- Misra M., Stark J., Dujovny M., Widman R., Ausman J.I.: Transcranial cerebral oxymetry in random normal subjects. *Neurol Res* 20 (1998): 137-41
- Mosca F., Colnaghi M., Lattantio M., Bray M., Pugliese S., Fumagalli M.: Closed versus open endotracheal suctioning in preterm infants: effects on cerebral oxygenation and blood volume. *Biol Neonate* 72 (1997 a): 9-14
- Mosca F., Bray M., Lattantio M., Fumagalli M., Tosetto C.: Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 131 (1997 b): 549-54
- Nakajima S.: *Kokyo To Junkan* 23 (1975): 709-13
- Nalin A., Della Giustina E., Ferrari F., Alvisi C.: Ultrasonic evaluation of the cranial theca thickness through the growth period in infancy and childhood. *J Nucl Med Allied Sci* 22 (1978): 21-3
- Newton C.R.J.C., Wilson D.A., Gunnoe E., Wagner B., Cope M., Traystman R.J.: Measurement of cerebral blood flow in dogs with near infrared spectroscopy in the reflectance mode in invalid. *J Cereb Blood Flow Metab* 17 (1997): 695-703
- Nielsen H.B., Larsen F.S.: Cerebral oximetry and hyperbilirubinemia. *Anesth Analg* 93 (2001): 245-6
- Niklasson A., Ericson A., Fryer J.G., Karlberg J., Lawrence C., Karlberg P.: An update of the swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand* 80 (1991): 756-62
- Okada E., Firbank M., Delpy D.T.: The effect of overlying tissue on the spatial sensitivity profile of near infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 40 (1995 a): 2093-108
- Okada E., Firbank M., Schweiger M., Arridge S.R., Cope M., Delpy D.T.: A theoretical and experimental investigation of the effect of sulci on light propagation in brain tissue. *Proc SPIE* 2626 (1995 b): 2-7
- Okada E., Delpy D.T.: Effect of overlying tissue on near infrared spectroscopy in neonatal brain. *Adv Opt Imaging Photon Migration* 2 (1996): 338-43
- Okada E., Saito M., Firbank M., Delpy D.T.: Monte Carlo investigation of the effect of skull optical properties on optical pathlength in the brain. *Proc SPIE* 3194 (1997): 28-33
- Owen-Reece H., Elwell C.E., Harkness W., Goldstone J., Delpy D.T., Wyatt J.S., Smith M.: Use of near infrared spectroscopy to estimate cerebral blood flow in conscious and anaesthetized adult subjects. *Br J Anaesth* 76 (1996 a): 43-8
- Owen-Reece H., Elwell C.E., Wyatt J.S., Delpy D.T.: The effect of scalp ischaemia on measurement of cerebral blood volume by near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas* 17 (1996b): 279-86

- Peebles D.M., Edwards A.D., Wyatt J.S., Bishop A.P., Cope M., Delpy D.T., Reynolds E.O.R.: Changes in human fetal hemoglobin concentration and oxygenation during labor measured by near-infrared spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 166 (1992): 1369-73
- Pellicer A., Gay F., Stiris T.A., Quero J., Cabanas F.: Cerebral hemodynamics in preterm infants after exposure to dexamethasone. *Arch Dis Child* 79 (1998): 123-8
- Pellicer A., Valverde E., Gaya EF., Quero J., Cabanas F.: Postnatal adaption of brain circulation in preterm infants. *Pediatr Neurol* 24 (2001): 103-9
- Piazza O., Pennisi M.A., Gallizi F., Pietrangeli M., Della Corte F.: Critikon 2020: a clinical experience. *Proc SPIE* 3194 (1997): 495-7
- Pryds O., Greisen G., Skov L.L., Friis-Hansen B.: Carbon dioxide-related changes in cerebral blood volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates: Comparison of near infrared spectroscopy and ¹³³Xenon Clearance. *Pediatr Res* 27 (1990): 445-9
- Pryds O., Greisen G., Lou H., Friis-Hansen B.: Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 115 (1989): 638-45
- Raymond G.V., Holmes L.B.: Head circumferences standards in neonates. *J Child Neurol* 9 (1994): 63-6
- Roberts I., Fallon P., Kirkham F.J., Lloyd-Thomas A., Cooper C., Maynard R., Elliot M., Edwards A.D.: Estimation of cerebral blood flow with near infrared spectroscopy and indocyanine green. *Lancet* 342 (1993): 1425
- Robetti I., Iorio M., Mascaro V.: The thickness of the soft tissue of the face for person identification. *Z Rechtsmed* 89 (1982): 119-24
- Ross A.H., Jantz R.L., McCormick W.F.: Cranial thickness in american females and males. *J Forensic Sci* 43 (1998): 267-72
- Sakai F., Nakazawa K., Tazaki Y., Ishii K., Hino H., Igarashi H, Kanda T.: Regional cerebral blood volume and hematocrit measured in normal human volunteers by single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 5 (1985): 207-13
- Sankaran K., Peters K., Finer N.: Estimated cerebral blood flow in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 15 (1981): 1415-8
- Schmidt S., Schwaerzler C.M., Sierra F., Meyer-Wittkopf M., Rolfe P.: Blutvolumenänderung und Oxygenation bei Wehentätigkeit – eine laserspektroskopische Analyse. *Z Geburtsh Neonat* 205 (2001): 33-7
- Severinghaus J.W., Kelleher J.F.: Recent developments in pulse oxymetry. *Anesthesiology* 76 (1992): 1018-38
- Shah A.R., Kurth C.D., Gwiazdowski S.G., Chance B., Delivoria-Papadopoulos M.: Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during endotracheal suctioning in premature infants. *J Pediatr* 120 (1992):769-74
- Simonson S.G., Piantadosi C.A.: Near-infrared spectroscopy - clinical applications. *Crit Care Clin* 12 (1996): 1019-29

- Skak C., Rasmussen A., Kirkegaard P., Secher N.H.: Cerebral oxygen saturation and blood flow during liver transplantation. *Anesth Analg* 84 (1997): 730-3
- Skov L., Pryds O., Greisen G.: Estimating cerebral blood flow in newborn infants: Comparison of near infrared spectroscopy and ¹³³Xe clearance. *Pediatr Res* 30 (1991): 570-3
- Skov L., Ryding J., Pryds O., Greisen G.: Changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume during endotracheal suctioning in ventilated neonates. *Acta Paediatr* 81 (1992 a): 389-93
- Skov L., Pryds O.: Capillary recruitment for preservation of cerebral glucose influx in hypoglycaemic, preterm newborns: evidence for a glucose sensor? *Pediatrics* 90 (1992b): 193-5
- Skov L., Pryds O., Greisen G., Lou H.: Estimation of cerebral venous saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 33 (1993): 52-5
- Smielewski P., Kirkpatrick P., Minhas P., Pickard J.D., Czosnyka M.: Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy. *Stroke* 26 (1995): 2285-92
- Spaeth J., Krigelstein U., Schloendorff G.: The paranasal sinuses in CT-imaging from birth to age 25. *Intern J Ped Otorhinol* 71 (1998): 250-4
- Spector G.J.: Developmental temporal bone anatomy and its clinical significance. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 112 (1984): 101-9
- Speer C.P.: Neonatologie. In: Pädiatrie, Gahr M. (Hrsg.), de Gruyter Verlag, Berlin (1994): 44-96
- Sterenborg H.J.C.M., Van Gemert M.J.C., Kamphorst W., Wolbers J.G., Hogervorst W.: The spectral dependence of the optical properties of human brain. *Lasers Med Sci* 4 (1989): 221-7
- Svaasand L.O., Ellingson R.: Optical properties of human brain. *Photochem Photobiol* 38 (1983): 293-9
- Takatani S., Cheung P.W., Ernst E.A.: A noninvasive tissue reflectance oximeter. An instrument for measurement of tissue hemoglobin oxygen saturation in vivo. *Ann Biomed Eng* 8 (1980): 1-15
- Thorniley M., Lane N.J., Manek S., Green C.J.: Non-invasive measurement of respiratory chain dysfunction following hypothermic renal storage and transplantation. *Kidney Intern* 45 (1994): 1489-96
- Thomas L.: Bilirubin. In: Labor und Diagnose, Thomas L. (Hrsg.). TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, München (2000): 197-208
- Urlesberger B., Trip K., Ruchti J.J., Kerbl R., Reiterer F., Müller W.: Quantification in cyclical fluctuations in cerebral blood volume in healthy infants. *Neuropediatrics* 29 (1998): 208-11
- van Bel F., van de Bor M., Stijnen T., Baan J., Ruys J.H.: Cerebral blood flow velocity pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study. *Eur J Pediatr* 146 (1987): 461-7
- van Bel F., Dorrepaal C.A., Benders M.J.N.L., Zeeuwe P.E.M., van de Bor M., Berger H.M.: Changes in cerebral hemodynamics and oxygenation in the first 24 hours after birth asphyxia. *Pediatrics* 92 (1993): 365-72

van Bel F., Shadid M., Moison R.M., Dorrepal C.A., Fontijn J., Monteiro L., van de Bor M., Berger H.M.: Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics and electrical brain activity. *Pediatrics* 101 (1998): 185-93

van de Ven M.J., Colier W.N., van der Sluijs M.C., Walraven D., Oeseburg B., Folgering H.: Can cerebral blood volume be measured reproducibly with an improved near infrared spectroscopy system? *J Cereb Blood Flow Metab* 21 (2001): 110-3

van der Zee P., Arridge S.R., Cope M., Delpy D.T.: The effect of optode positioning on optical pathlength in near infrared spectroscopy of brain. *Adv Exp Med Biol* 277 (1990): 79-84

van der Zee P., Cope M., Arridge S.R., Essenpreis M., Potter L.A., Edwards A.D., Wyatt J.S., McCormick D.C., Roth S.C., Reynolds E.O.R., Delpy D.T.: Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of interoptode spacing. *Adv Exp Med Biol* 316 (1992): 143-53

van der Zee P., Essenpreis M., Delpy D.T.: Optical properties of brain tissue. *Proc SPIE* 1888 (1993): 454-65

Veyckemans F., Baele P., Guillaume J.E., Willems E., Robert A., Clerbaux T.: Hyperbilirubinemia does not interfere with hemoglobin saturation measured by pulse oximetry. *Anaesthesiology* 70 (1989): 118-22

Volpe J.J.: *Neurology of the newborn*, 4th Edition, Saunders, New York (2001): 45-428

von Siebenthal K., Keel M., Wolf M., Dietz V., Bucher H.U.: Cyclic fluctuations in cerebral blood volume (CBV) and mean arterial blood pressure (MAP) in preterm infants. *Pediatr Res* 36 (1994): 37A

von Siebenthal K., Beran J., Wolf M., Keel M., Dietz V., Kundu S., Bucher H.U.: Cyclical fluctuations in blood pressure, heart rate and cerebral blood volume in preterm infants. *Brain Dev* 21 (1999): 529-34

Wahr J.A., Tremper K.K., Samra S., Delpy D.T.: Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10 (1996): 406-18

Weiglein A., Anderhuber W., Wolf G.: Radiologic anatomy of the paranasal sinuses in the child. *Surg Radiol Anat* 14 (1992): 335-9

Williams D.J., Lawa P., Imray C., Lamber A.W., Horrocks M.: Vascular surgical society of great britain and ireland: near-infrared spectroscopic monitoring of patients undergoing carotid endarterectomy under locoregional anaesthesia. *Br J Surg* 86 (1999): 692

Williams I.M., Picton A.J., Hardy S.C., Mortimer A.J., McCollum: Cerebral hypoxia detected by near infrared spectroscopy. *Anaesthesia* 49 (1994): 762-6

Williams P.L., Warwick R., Dyson M., Bannister L.H., editors: *Gray's Anatomy*, London, Churchill Livingstone, 1989

Wolf M., Bucher H.U., Keel M., von Siebenthal K., Duc G.: Estimation of cerebral blood volume and transit time in neonates from quick oxygen increases measured by near-infrared spectrophotometry. *Adv Exp Med Biol* 388 (1996): 93-9

Wolf M., Evans P., Bucher H.U., Dietz V., Keel M., Strebel R., von Siebenthal K.: Measurement of absolute cerebral hemoglobin concentration in adults and neonates. *Adv Exp Med Biol* 428 (1997): 219-27

Wolf M., Keel M., Dietz V., von Siebenthal K., Bucher H.U., Baenziger O.: The influence of a clear layer on near-infrared spectrophotometry measurements using a liquid neonatal head phantom. *Phys Med Biol* 44 (1999 a): 1743-53

Wolf M., Weber O., Keel M., Golay X., Scheidegger M., Bucher H.U., Kollias S., Boesiger P., Baenziger O.: Comparison of cerebral blood volume measured by near infrared spectroscopy and contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Adv Exp Med Biol* 471 (1999 b): 767-73

Wolf M., von Siebenthal K., Keel M., Dietz V., Baenziger O., Bucher H.U.: Tissue oxygen saturation measured by near infrared spectrophotometry correlates with arterial oxygen saturation during induced oxygenation changes in neonates. *Physiol Meas* 21 (2000): 481-91

Wray S., Cope M., Delpy D.T., Wyatt J.S., Reynolds E.O.R.: Characterisation of the near infrared absorption spectra of cytochrom aa₃ and haemoglobin for non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochem et Biophys Acta* 933 (1988): 184-92

Wrickramasinghe Y.A.B.D., Livera L.N., Spencer S.A., Rolfe P., Thorniley M.S.: Plethysmographic validation of near infrared spectroscopic monitoring of cerebral blood volume. *Arch Dis Child* 67 (1992): 407-11

Wrickramasinghe Y.A.B.D., Palmer K.S., Houston S., Spencer S.A., Rolfe P., Thorniley M.S., Oeseburg B., Colier W.: Effects of fetal hemoglobin on the determination of neonatal cerebral oxygenation by near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 34 (1993): 15-7

Wu P.Y.K., Jöbbsis F.F., Sylvia A.L.: Cerebral changes in cytochrome aa₃ as an indicator of bilirubin uncoupling of oxidative phosphorylation. *Pediatr Res* 29 (1991): 240A

Wyatt J.S., Cope M., Delpy D.T., Wray S., Reynolds E.O.R.: Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet II* (1986): 1063-66

Wyatt J.S., Edwards A.D., Azzopardi D., Reynolds E.O.R.: Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Arch Dis Child* 64 (1989): 953-64

Wyatt J.S., Cope M., Delpy D.T., van der Zee P., Arridge S., Edwards A.D., Reynolds E.O.R.: Measurement of optical pathlength for cerebral near infrared spectroscopy in newborn infants. *Dev Neurosci*. 12 (1990 a): 140-4

Wyatt J.S., Cope M., Delpy D.T., Richardson C.E., Edwards A.D., Wray S., Reynolds E.O.R.: Quantification of cerebral blood volume in human infants by near infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 68 (1990 b): 1086-91

Wyatt J.S., Edwards A.D., Cope M., Delpy D.T., McCormick D.C., Potter A., Reynolds E.O.R.: Response of cerebral blood volume to changes in arterial carbon dioxide tension in preterm and term infants. *Pediatr Res* 29 (1991): 553-7

Wyatt J.S.: Near-infrared spectroscopy in asphyxial brain injury. *Clin Perinatol* 20 (1993): 369-78

Yoshiya I., Shimada Y., Tanaka K.: Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip. *Med Biol Eng Comput* 18 (1980): 27-32

Younkin D., Delivoria-Papadopoulos M., Reivich M., Jaggi J., Obrist W.: Regional variations in human newborn cerebral blood flow. *J Pediatr* 112 (1988): 104-8

Yoxall C.W.: Measurement of cerebral venous oxyhemoglobin saturation. *Pediatr Res* 38 (1995): 319-23

Zijlstra W.G., Buursma A., Meeuwsen - van der Roest W.P.: Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, carboxyhemoglobin and methemoglobin. *Clin Chem* 37 (1991): 1633-8

8 Anhang

Nr.		Gestations- alter (SSW)	Geburts- gewicht (g)	Kopf- umfang (cm)	Diagnose
1	O ₃	38	2740	35,0	Duodenalatresie
2	O ₃ +O ₃	31	1240	30,2	Dystrophie
3	O ₃	38	2970	34,0	Pneumonie
4	O ₃ +O ₃	39	3200	33,3	Überwachung
5	O ₃	29	1100	27,0	ANS, Icterus neonatorum
6	O ₃	35	2910	33,8	Rh-Inkompatibilität
7	O ₃	35	2240	32,5	Rh-Inkompatibilität.
8	O ₃	40	3260	36,0	Harnabflussstörung beidseits
9	O ₃	31	730	26,2	Anämie
10	O ₃ +O ₃	38	2470	33,0	Mekoniumaspiration
11	O ₃	40	3200	35,0	Pneumonie
12	O ₃	35	1730	30,0	Dystrophie, wet lung
13	O ₃ +O ₃	38	2700	31,7	Rh-Inkompatibilität
14	O ₃ +O ₃	40	3520	34,3	Überwachung
15	O ₃ +O ₃	33	1960	33,6	Pulmonalstenose
16	O ₃ +O ₃	33	860	25,0	Dystrophie, wet lung, Hypothyreose
17	O ₃	36	2780	32,2	Hyposspadie
18	O ₃	34	2300	32,0	Icterus neonatorum, Bradykardie, Apnoe
19	O ₃	32	1760	29,0	nekrotisierende Enterokolitis
20	O ₃	31	1580	28,0	neonatale Infektion
21	O ₃	32	2250	32,0	Bradykardie, ASD
22	O ₃	27	1080	26,0	ANS, PDA, Mekoniumileus
23	O ₃	41	4990	33,5	Mekoniumaspiration, Plexusparese
24	O ₃ +O ₃	35	1770	30,0	wet lung, Zwilling A1
25	O ₃	35	1750	32,0	Zwilling A2
26	O ₃ +O ₃	34	1720	30,5	Zwilling B1
27	O ₃	34	1970	30,9	Zwilling B2
28	O ₃	39	2230	32,5	Dystrophie, Polyglobulie
29	O ₃ +O ₃	40	4260	35,9	Mekoniumaspiration
30	O ₃	39	3320	34,5	Nierenfehlbildung
31	O ₃	40	3590	35,0	Pneumothorax
32	O ₃	31	1280	27,0	PDA, BPD, ANS, ASD, Sepsis
33	O ₃	33	2160	31,5	Zwilling C1
34	O ₃	33	1380	27,8	resp. Adaptationsstörung, Zwilling C2
35	O ₃ +O ₃	33	2140	30,7	neonatale Infektion
36	O ₃ +O ₃	35	1980	31,2	Icterus neonatorum
37	O ₃	40	3680	36,0	Icterus neonatorum
38	O ₃	34	3040	34,0	wet lung , Hypoglykämie
39	O ₃	38	2760	33,0	Ösophagusatresie
40	O ₃	25	620	22,7	ANS, IVH II°, Lungenhypoplasie
41	O ₃ +O ₃	33	1110	28,0	Hypothrophie
42	O ₃ +O ₃	40	3300	38,0	Aortenisthmusstenose, Jeune - Syndrom
43	O ₃	41	3240	34,4	Analatresie
44	O ₃ +O ₃	36	2040	30,8	Dystrophie
45	O ₃	31	1530	k.A.	Zwerchfellhernie
46	O ₃ +O ₃	40	4200	38,0	Vd. beg. Ventrikeldilatation
47	O ₃	42	3640	36,0	Pneumonie
48	O ₃ +O ₃	32	1050	27,6	Icterus neonatorum., Surfactantgabe
49	O ₃ +O ₃	34	1220	28,5	Dystrophie
50	O ₃	39	3600	35,0	neonatale Infektion
51	O ₃	38	2450	33,0	Gastroschisis, Ileus
52	O ₃	40	3550	36,0	Analatresie, Wirbelkörperdysplasie
53	O ₃	34	2150	31,8	Icterus neonatorum

54	O ₃	40	4430	35,6	Pneumonie
55	+ O	36	1760	31,4	Dystrophie
56	+ O	32	645	24,0	Surfactantgabe, Hypotrophie, Pneumothorax
57	O ₃ + O	27	660	23,0	BPD, Retinopathie, Leistenhernie
58	+ O	33	2250	30,5	Asphyxie, Amnioninfektionssyndrom, Sepsis
59	+ O	33	1330	28,0	Sepsis, Pneumonie
60	O ₃ + O	30	1490	27,9	wet lung
61	O ₃ + O	35	1750	31,1	neonatale Infektion, ASD, VSD
62	O ₃ + O	40	2860	34,5	neonatale Infektion
63	+ O	38	3050	33,5	Gastroschisis
64	+ O	24	570	20,5	Surfactantgabe, ANS, BPD, Anämie, Hypothyreose
65	O ₃ + O	30	1280	26,0	wet lung, Zwilling D1
66	O ₃ + O	30	1440	27,0	Sepsis, Icterus neonatorum, Zwilling D2
67	O ₃ + O	34	2160	32,0	Sepsis, Pneumonie, Jejunalatresie
68	O ₃ + O	37	3360	33,8	Rh-Inkompatibilität
69	+ O	30	940	25,0	Dystrophie, ANS, Asphyxie, Sepsis
70	O ₃ + O	31	1170	28,8	Icterus neonatorum, Zwilling E1
71	O ₃ + O	31	1920	31,4	Zwilling E2
72	+ O	28	830	23,5	ANS, Sepsis
73	+ O	39	2460	32,5	resp. Adaptionsstörung
74	O ₃ + O	35	2160	k.A.	Analatresie
75	+ O	40	2780	31,8	resp. Adaptionsstörung,
76	+ O	34	2200	31,8	Zwilling F1
77	O ₃ + O	34	1920	30,5	Zwilling F2
78	+ O	27	670	20,5	Asphyxie, ANS, Sepsis, BPD
79	O ₃ + O	34	1310	28,3	Rota-Enteritis, Wachstumsretardierung
80	O ₃ + O	34	1910	31,0	wet lung, Drilling G1
81	O ₃ + O	34	1830	31,0	wet lung, Drilling G2
82	O ₃ + O	34	1480	28,5	wet lung, Drilling G3
83	O ₃ + O	34	1080	27,0	IVH I-II°, Icterus neonatorum, Anämie
84	O ₃ + O	33	1700	30,2	wet lung
85	+ O	34	1480	28,1	transitorische Tachypnoe
86	O ₃ + O	34	1400	29,5	Sepsis, Hydrocele
87	+ O	27	795	23,0	ANS, Sepsis, wet lung
88	O ₃ + O	39	3510	34,6	Chiari II Malformation, Meningocystocele BWK 6/7
89	O ₃ + O	40	3580	35,5	resp. Adaptionsstörung
90	O ₃ + O	40	4180	36,7	neonatale Infektion
91	+ O	34	2810	33,4	Rh-Inkompatibilität, Icterus neonatorum
92	O ₃ + O	35	2220	32,0	resp. Adaptionsstörung
93	O ₃ + O	39	3240	34,2	Icterus neonatorum
94	+ O	30	1400	27,5	Surfactantgabe, LKG, ANS
95	+ O	26	1160	26,0	Amnioninfektionssyndrom, ANS, Icterus neonatorum
96	+ O	31	1275	27,8	Dystrophie
97	+ O	31	1180	27,5	ANS, Surfactantgabe
98	O ₃ + O	24	750	23,0	ANS, Bradykardie, BPD, neonatale Infektion
99	+ O	26	380	k.A.	Surfactantgabe, ANS, Dystrophie
100	O ₃ + O	31	810	26,0	Hypospadie
101	+ O	28	830	24,0	PDA, Surfactantgabe, ANS
102	O ₃ + O	24	590	21,3	Surfactantgabe, ANS, BPD
103	+ O	30	1190	27,0	Phokomelie

Tabelle 16: Patientenliste: ANS = Atemnotsyndrom, ASD = Atriumseptumdefekt, VSD = Ventrikelseptumdefekt, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie, LKG = Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, PDA = persistierender Ductus arteriosus, k.A. = keine Angaben

Datum:

Patient:

Geb.datum:

Wolkennest/Raumstation

Geburtsgewicht: g
Gewicht aktuell: g

Gestationsalter: Größe: cm
Lebenstag:

Kopfumfang: cm

Bip-Ø: cm

Hautkolorit:

Bilirubin: mg/dl

Blutbild: Hb: g/dl

Hk: % Thromb.: /ml

Echo: ja / nein

PDA: ja / nein Sedierung:

Beatmung: ja/nein

CPAP / IMV / HFO FiO₂: %

tc pO₂: mmHg

pO₂ art/cap/ven: mmHg

tc pCO₂: mmHg

pCO₂ art/cap/ven: mmHg

Pulsoxymetrie :

Uhrzeit:

RR:

mmHg

SO ₂ / %					
HF /min					

NIRS:

Uhrzeit:

Lokalisation	parietal li.	frontal li.	zentral	frontal re.	parietal re.
O ₂ Hb μM					
HHb μM					
tHb μM					
rSO ₂ %					
Caa3 (Δ)					

Diagnose/Bemerkungen:

rechts

links

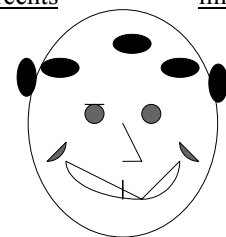


Abbildung 16: Erhebungsbogen: Bip-Ø = biparietaler Kopfdurchmesser, Hb = Hämoglobinkonzentration im Blut, Hk = Hämatokrit, Thromb = Thrombozyten, Echo = Echokardiographie, PDA = persistierender Ductus arteriosus, CPAP = continuous positive airway pressure-Beatmung, IMV = intermittend mandatory ventilation-Beatmung, HFO = Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung, tcPO₂/tcPCO = tanskutan gemessener Sauerstoff/Kohlendioxidpartialdruck, RR = Blutdruck, SO₂ = periphere arterielle Sauerstoffstoffsättigung, HF = Herzfrequenz;

Tag	Sensorposition 1 - Sensorposition 2	tHb (µmol/l) links (n)	tHb (µmol/l) rechts (n)
1	parietal - frontal-seitlich	133,40 ± 64,16 - 130,86 ± 49,70 (ns), (35)	148,63 ± 67,11 - 126,12 ± 55,68 **, (34)
	frontal-seitlich - zentral	142,23 ± 52,93 - 166,06 ± 58,64 ***, (56)	137,07 ± 57,61 - 165,12 ± 59,05 ***, (58)
	parietal - zentral	132,26 ± 63,83 - 156,68 ± 61,37***, (37)	147,76 ± 65,27 - 155,35 ± 64,18 (ns), (36)
3	parietal - frontal-seitlich	135,51 ± 61,72 - 125,33 ± 47,64*, (38)	147,96 ± 64,06 - 109,94 ± 38,95***, (34)
	frontal-seitlich - zentral	136,96 ± 50,79 - 148,35 ± 51,36*, (56)	119,36 ± 46,11 - 144,39 ± 50,61 ***, (56)
	parietal - zentral	129,36 ± 58,81 - 134,78 ± 57,53 (ns), (40)	147,48 ± 61,06 - 136,84 ± 54,78 (ns), (38)
5	parietal - frontal-seitlich	149,79 ± 70,47 - 116,07 ± 50,92 ***, (30)	131,43 ± 45,65 - 103,40 ± 39,94 ***, (27)
	frontal-seitlich - zentral	129,53 ± 58,36 - 151,49 ± 59,20 ***, (47)	120,62 ± 48,59 - 149,39 ± 63,43 ***, (45)
	parietal - zentral	143,90 ± 72,66 - 144,37 ± 66,66 (ns), (32)	128,13 ± 47,92 - 126,87 ± 57,80 (ns), (30)
7	parietal - frontal-seitlich	131,15 ± 51,24 - 114,81 ± 44,96 (ns), (28)	129,50 ± 48,23 - 109,70 ± 38,13 **, (26)
	frontal-seitlich - zentral	128,51 ± 51,97 - 146,87 ± 61,55 ***, (43)	123,72 ± 47,37 - 149,12 ± 61,23 **, (42)
	parietal - zentral	125,85 ± 54,10 - 127,44 ± 58,23 (ns), (31)	132,24 ± 49,38 - 127,49 ± 47,06 (ns), (27)
10	parietal - frontal-seitlich	124,50 ± 63,45 - 104,91 ± 47,99 *, (29)	129,52 ± 39,58 - 102,61 ± 37,72**, (22)
	frontal-seitlich - zentral	121,37 ± 46,93 - 129,46 ± 46,87 (ns), (36)	125,49 ± 57,03 - 133,98 ± 44,03 (ns), (35)
	parietal - zentral	126,33 ± 59,68 - 118,56 ± 45,07 (ns), (29)	125,77 ± 39,92 - 118,50 ± 40,28 (ns), (24)
14	parietal - frontal-seitlich	126,61 ± 51,86 - 106,62 ± 44,08 *, (32)	125,66 ± 47,90 - 91,75 ± 33,17 ***, (31)
	frontal-seitlich - zentral	108,70 ± 43,71 - 121,03 ± 46,18 (ns), (36)	95,28 ± 33,31 - 121,03 ± 46,18 ***, (36)
	parietal - zentral	126,04 ± 51,15 - 114,87 ± 44,36 (ns), (33)	125,07 ± 47,24 - 118,32 ± 47,14 (ns), (32)
21	parietal - frontal-seitlich	111,01 ± 42,06 - 89,68 ± 28,99 **, (32)	121,57 ± 40,44 - 83,59 ± 24,79 ***, (30)
	frontal-seitlich - zentral	93,32 ± 30,88 - 105,99 ± 43,09 *, (35)	83,28 ± 27,68 - 109,88 ± 41,14 ***, (33)
	parietal - zentral	111,01 ± 42,06 - 103,74 ± 43,74 (ns), (32)	122,08 ± 41,06 - 110,79 ± 39,02 (ns), (29)
30	parietal - frontal-seitlich	106,01 ± 48,67 - 84,73 ± 31,28 *, (22)	91,63 ± 29,21 - 68,81 ± 20,34 ***, (18)
	frontal-seitlich - zentral	84,73 ± 31,28 - 96,24 ± 36,82 **, (22)	78,10 ± 33,13 - 96,24 ± 36,82 **, (22)
	parietal - zentral	106,01 ± 48,67 - 96,24 ± 36,82 (ns), (22)	91,63 ± 29,21 - 88,17 ± 88,17 (ns), (18)

Tabelle 17: Vergleich der Mittelwerte für das totale Hämoglobin (tHb in µmol/l ± SD) zwischen zwei Sensorpositionen für den 1. bis 30. Lebensstag, jeweils für die linke und rechte Kopfhälfte; (ns) = nicht signifikant; * = p<0,05, ** = p<0,01, * = p<0,001; (n)**

Tag	Sensorpositionen	tHb (µmol/l)
3	frontal-links - frontal-rechts	133,07 ± 47,47 - 119,30 ± 42,85 ** (52)
14	frontal-links - frontal-rechts	108,70 ± 43,71 - 95,28 ± 33,01 * (36)
21	frontal-links - frontal-rechts	94,79 ± 30,77 - 83,28 ± 27,68 * (33)

Tabelle 18: Vergleich der Mittelwerte zweier symmetrischer Sensorpositionen für das totale Hämoglobin (tHb in µmol/l ± SD); * = p<0,05, ** = p<0,01; (n)

	Geburtsgewicht	Grösse	Kopfumfang	Biparietaler-Ø
Gestationsalter	0,879 (103) ^{***}	0,863 (100) ^{***}	0,906 (100) ^{***}	0,857 (99) ^{***}
Geburtsgewicht	-	0,917 (100) ^{***}	0,910 (100) ^{***}	0,896 (99) ^{***}
Grösse	-	-	0,928 (100) ^{***}	0,877 (99) ^{***}
Kopfumfang	-	-	-	0,928 (99) ^{***}

**Tabelle 19: Zusammenhang zwischen den Parametern Gestationsalter, Geburtsgewicht, Grösse, Kopfumfang und biparietaler Durchmesser bei stationärer Aufnahme; Korrelationsfaktor r; (n);
***=p<0,001**

O₂Hb	Altersklasse 1	Altersklasse 2	Altersklasse 3
parietal-links	45,98 ± 27,43 (11)	90,23 ± 24,27 (15) ^{lll}	128,65 ± 32,16 (11) ^{lll††}
frontal-links	57,75 ± 23,67 (13)	101,78 ± 30,57 (28) ^{lll}	118,88 ± 34,68 (18) ^{lll}
zentral	60,20 ± 24,21 (16)	116,31 ± 31,28 (28) ^{lll}	143,84 ± 23,84 (19) ^{lll††}
frontal-rechts	55,06 ± 19,96 (14)	91,94 ± 33,07 (28) ^{lll}	122,14 ± 32,76 (20) ^{lll††}
parietal-rechts	54,86 ± 31,68 (11)	94,43 ± 19,13 (11) ^{ll}	139,82 ± 36,43 (14) ^{lll††}

Tabelle 20: Mittelwerte für das oxygenierte Hämoglobin (O₂Hb in µmol/l ± SD) der Altersklassen 1 bis 3 an den fünf verschiedenen Ableitungsstellen am ersten Lebenstag; (n); vs. AK 1: ^l=p<0,05, ^{ll}=p<0,01, ^{lll}=p<0,001, vs. AK 2: [†]=p<0,05, ^{††}=p<0,01, ^{†††}=p<0,001

HHb	Altersklasse 1	Altersklasse 2	Altersklasse 3
parietal-links	23,07 ± 11,27 (11)	39,85 ± 14,56 (15) ^{ll}	69,97 ± 21,47 (11) ^{lll†††}
frontal-links	30,15 ± 10,30 (13)	43,45 ± 12,34 (28) ^{ll}	59,76 ± 18,35 (18) ^{lll†††}
zentral	28,32 ± 8,13 (16)	49,97 ± 14,53 (28) ^{lll}	71,82 ± 12,71 (19) ^{lll†††}
frontal-rechts	28,33 ± 7,60 (14)	41,16 ± 15,66 (28) ^{ll}	60,80 ± 15,55 (20) ^{lll†††}
parietal-rechts	29,15 ± 14,47 (11)	43,43 ± 9,27 (11) ^l	65,79 ± 12,85 (14) ^{lll†††}

Tabelle 21: Mittelwerte für das deoxygenierte Hämoglobin (HHb in µmol/l ± SD) der Altersklassen 1 bis 3 an den fünf verschiedenen Ableitungsstellen am ersten Lebenstag; (n); vs. AK 1: ^l=p<0,05, ^{ll}=p<0,01, ^{lll}=p<0,001, vs. AK 2: [†]=p<0,05, ^{††}=p<0,01, ^{†††}=p<0,001

AK	tHb ($\mu\text{mol/l}$)			rSO ₂ (%)		
	1	2	3	1	2	3
pl	87,39 \pm 43,68 (15)	131,75 \pm 43,95 (15) ^{⊥⊥}	194,10 \pm 47,53 (11) ^{⊥⊥⊥*}	65,37 \pm 11,81 (15)	70,87 \pm 6,38 (15)	66,65 \pm 4,30 (11)
fl	86,32 \pm 38,76 (15)	131,40 \pm 24,54 (25) ^{⊥⊥⊥}	187,22 \pm 41,86 (18) ^{⊥⊥⊥***}	66,81 \pm 8,20 (15)	69,53 \pm 2,88 (25)	66,77 \pm 3,53 (18) ^{††}
z	88,46 \pm 42,16 (16)	149,44 \pm 30,28 (28) ^{⊥⊥⊥}	192,40 \pm 38,20 (19) ^{⊥⊥⊥***}	66,46 \pm 8,63 (16)	70,26 \pm 2,18 (28)	66,35 \pm 3,71 (19) ^{†††}
fr	80,64 \pm 36,98 (14)	121,93 \pm 35,94 (27) ^{⊥⊥}	151,86 \pm 45,87 (15) ^{⊥⊥⊥*}	65,35 \pm 9,64 (14)	69,59 \pm 3,14 (27)	66,24 \pm 3,73 (16) ^{††}
pr	82,80 \pm 38,20 (12)	174,14 \pm 48,03 (17) ^{⊥⊥⊥}	183,38 \pm 37,30 (9) ^{⊥⊥⊥}	62,13 \pm 14,82 (12)	68,37 \pm 2,42 (17)	67,49 \pm 3,52 (9)

Tabelle 22: Mittelwerte für das totale Hämoglobin (tHb in $\mu\text{mol/l} \pm \text{SD}$) und die regionale Sauerstoffsättigung (in % $\pm \text{SD}$) an den Ableitungsstellen parietal-links (pl), frontal-links (fl), zentral (z), frontal-rechts (fr) und parietal-rechts (pr) für die Altersklassen (AK) 1 bis 3 am dritten Lebenstag; (n); vs. AK1 [⊥]= p<0,05, ^{⊥⊥}=p<0,01, ^{⊥⊥⊥}=p<0,001, vs. AK2 ^{††}= p<0,01, ^{†††}=P<0,001

Lebenstag	AK1	AK2	AK3
5	75,98 \pm 38,92 (10)	127,51 \pm 46,69(21) [⊥]	165,63 \pm 46,69 (16) ^{⊥⊥⊥*}
7	84,80 \pm 33,35 (8)	123,68 \pm 40,23 (25) [⊥]	175,53 \pm 56,58 (10) ^{⊥⊥⊥†*}
10	61,06 \pm 30,45 (11)	132,00 \pm 39,70 (21) ^{⊥⊥⊥}	161,92 \pm 19,36 (6) ^{⊥⊥⊥}
14	69,97 \pm 26,99 (10)	120,36 \pm 41,80 (22) ^{⊥⊥}	141,35 \pm 21,25 (4) ^{⊥⊥⊥}
21	69,34 \pm 26,31 (11)	102,72 \pm 26,01 (23) ^{⊥⊥⊥}	-
30	66,64 \pm 17,43 (8)	95,07 \pm 33,17 (14) [⊥]	-

Tabelle 23: Mittelwerte für das totale Hämoglobin (tHb in $\mu\text{mol/l} \pm \text{SD}$) der Altersklassen 1 bis 3 an frontal-linker Ableitungsstelle für die Lebensstage 5 bis 30; (n); vs. AK 1 [⊥]= p<0,05, ^{⊥⊥}= p<0,01, ^{⊥⊥⊥}= p<0,001, ^{*} vs. AK 2 p<0,05

Lebenstag	Gesamtkollektiv	AK 1	AK 2	AK 3
1	18,9 \pm 3,1 (66)	17,5 \pm 3,6 (16)	19,4 \pm 3,2 (30)	19,1 \pm 2,6 (20)
3	18,0 \pm 3,7 (47)	15,8 \pm 3,4 (14)	19,8 \pm 2,7 (17)	17,9 \pm 4,0 (16)
5	17,5 \pm 3,0 (40)	16,0 \pm 2,8 (11)	18,3 \pm 2,6 (14)	17,7 \pm 3,3 (15)
7	17,5 \pm 3,1 (27)	15,8 \pm 2,3 (8)	18,2 \pm 3,4 (11)	18,2 \pm 3,1 (8)
10	16,2 \pm 2,9 (31)	14,9 \pm 2,5 (11)	17,0 \pm 3,0 (17)	16,0 \pm 2,2 (3)
14	15,4 \pm 2,4 (14)	14,7 \pm 3,1 (5)	15,8 \pm 2,1 (8)	15,7 (1)
21	13,4 \pm 3,2 (20)	12,8 \pm 3,2 (6)	13,7 \pm 3,3 (14)	-
30	10,4 \pm 2,1 (11)	10,2 \pm 0,7 (5)	10,6 \pm 2,9 (6)	-

Tabelle 24: Hämoglobinkonzentration (g/dl $\pm \text{SD}$) im Blut im Gesamtkollektiv und den Altersklassen 1 bis 3 an den Lebenstagen 1 bis 30; (n);

Lebenstag	parietal-links	frontal-links	zentral	frontal-rechts	parietal-rechts
1	0,32 (31)	0,27* (53)	0,30* (56)	0,26* (56)	0,16 (30)
3	0,41* (24)	0,40** (36)	0,41** (39)	0,30 (34)	0,60** (23)
5	0,35 (23)	0,35* (36)	0,52** (38)	0,34* (34)	0,51* (22)
7	0,42 (15)	0,67*** (22)	0,59** (23)	0,60** (22)	0,46 (13)
10	0,39 (19)	0,59** (26)	0,62*** (26)	0,48* (26)	0,26 (16)
14	0,79** (13)	0,12 (14)	0,53 (14)	0,41 (14)	0,60* (13)
21	0,62* (15)	0,53* (17)	0,56* (17)	0,47* (17)	0,40 (16)
30	0,38 (10)	0,42 (10)	0,36 (10)	0,04 (10)	0,14 (9)

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen totalem Hämoglobin (tHb in $\mu\text{mol/l}$) und Hämoglobingehalt im Blut (in g/dl) an den Lebenstagen 1 bis 30; Korrelationskoeffizient r; (n); *= $p<0,05$, **= $p<,001$, *= $p<0,001$**

Lebenstag	parietal-links	frontal-links	zentral	frontal-rechts	parietal-rechts
1	0,16 (31)	0,22 (53)	0,27* (56)	0,04 (56)	0,16 (30)
3	0,35 (24)	0,28 (36)	0,39* (39)	0,19 (34)	0,32 (23)
5	0,38 (23)	0,59*** (36)	0,57*** (38)	0,33 (34)	0,28 (22)
7	0,75** (15)	0,24 (22)	0,13 (23)	0,02 (22)	0,65* (13)
10	0,57* (19)	0,54** (26)	0,45 (26)	0,51* (26)	0,12 (16)
14	0,44 (13)	0,46 (14)	0,47 (14)	0,38 (14)	0,75** (13)
21	0,38 (15)	0,43 (17)	0,58* (17)	0,43 (17)	0,49 (16)
30	0,59 (10)	0,76* (10)	0,88** (10)	0,19 (10)	0,50 (9)

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen regionaler Sauerstoffsättigung ($r\text{SO}_2$ in %) und Hämoglobingehalt im Blut (in g/dl) an den Lebenstagen 1 bis 30; Korrelationskoeffizient r; (n); *= $p<0,05$, **= $p<,001$, *= $p<0,001$**

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. L. Schrod danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche, konstruktive Betreuung und die Durchsicht des Manuskripts.

Den Pflegekräften und den Ärztinnen und Ärzten der Stationen „Wolkennest“ und „Raumstation“ danke ich für die freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Ch. P. Speer danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats, Herrn Prof. Dr. med. J. Dietl für die freundliche Übernahme der Aufgabe des Zweitprüfers.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre uneingeschränkte Unterstützung. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Lebenslauf

Name Andreas Jahn

Geburtsdatum 28. April 1970

Geburtsort Münchberg / Oberfranken

Schulbildung 1976 - 1980 Grundschule (Parkschule Münchberg)
1980 - 1989 Gymnasium Münchberg, abgeschlossen mit der allgemeinen Hochschulreife

Wehrdienst 06/1989 - 08/1990 als Sanitätssoldat in Regensburg und Weiden

Berufsausbildung 09/1990 - 08/1992 Ausbildung zum Bankkaufmann bei der Bayerischen Vereinsbank Hof / Saale

Studium 11/1992 - 05/1999 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
09/1994 Ärztliche Vorprüfung
08/1995 Erstes Staatsexamen
03/1998 Zweites Staatsexamen
03/1999 Drittes Staatsexamen

Praktisches Jahr 04/98 - 08/98 Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
08/98 - 11/98 Anästhesie, Universitätsklinik Würzburg
12/98 - 02/99 Chirurgie, Christian Medical College Vellore, Indien
03/99 Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg

Arzt im Praktikum 11/99 - 05/01 Klinik für Innere Medizin, Allgemeines Krankenhaus Celle
Vollapprobation erteilt von der Regierung von Unterfranken am 15. Mai 2001

Assistenzfähigkeit 09/01 - 04/02 Chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses Belzig als Weiterbildungsassistent für Allgemeinmedizin

08/02 - 10/02 Onkologische Schwerpunktpraxis C. Schelenz (Berlin) als Weiterbildungsassistent für Allgemeinmedizin

11/02 - 04/03 Kinderarztpraxis Dr. I. Ziethen (Berlin) als Weiterbildungsassistent für Allgemeinmedizin

Würzburg, Juni 2003

