

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Abteilung Neonatologie in der Frauenklinik Maistrasse
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Veränderung der Mikrozirkulation bei sehr unreifen Frühgeborenen in den
ersten 48 Lebensstunden**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität München

vorgelegt von
Florian Dominik Weber
aus Weilheim i. Obb.

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Lang
Prof. Dr. med. Peter Conzen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Stephan Hiedl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. hc. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2012

**NIHIL TAM DIFFICILE EST QUIN QUAERENDO
INVESTIGARI POSSIT. ***

*PUBLIUS TERENTIUS AFER,
HEAUTONTIMORUMENOS 675*

* Nichts ist so schwierig, dass es nicht erforscht werden könnte.

Widmung

meinen Eltern und meiner Oma

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	10
Graphikverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13

1 Wissenschaftliche Grundlagen der vorliegenden Untersuchung

1.1	Frühgeburtlichkeit	14
1.1.1	Das Frühgeborene	14
1.1.2	Zahlen für Bayern	14
1.1.3	Risikofaktoren für eine Frühgeburt	17
1.2	Physiologische Vorgänge beim Übergang zum extrauterinen Leben	17
1.2.1	Fetale Zirkulation	17
1.2.2	Fetale Oxygenierung	18
1.2.3	Kardiopulmonale Umstellungsreaktionen bei Geburt	19
1.2.4	Das Myokard des Neugeborenen	20
1.3	Der Blutdruck bei Frühgeborenen	20
1.3.1	Welcher Blutdruck ist für ein Frühgeborenes ausreichend?	20
1.3.2	Neonatale Hypotension	21
1.3.3	Hämodynamische Grundlagen	21
1.3.4	Detektion einer neonatalen Hypotension – Ansätze und ihre Grenzen	22
1.3.5	Risiken und Folgen einer neonatalen Hypotension	23
1.3.6	Therapiestrategien zur Behandlung einer Hypotension	24
1.3.7	Verfahren zur Messung des Blutdrucks bei Frühgeborenen	29
1.4	Mikrozirkulation des Menschen	30

1.5	Monitoring der Mikrozirkulation	31
1.5.1	Technische Verfahren zur Evaluation der dermalen Mikrozirkulation	31
1.5.2	Mikrozirkulatorische Parameter	33
1.5.3	Die kindliche Haut als idealer Repräsentant der neonatalen Mikrozirkulation	34
1.5.4	Kriterien einer aussagekräftigen Akquise und Bewertung von mikrozirkulatorischem Bildmaterial	35
1.5.5	EDV-gestützte Auswertung	36
1.6	Die Haut des Frühgeborenen	37
1.6.1	Entwicklung der kutanen Perfusion	37
1.6.2	Die Haut als Schockorgan des Kindes – Vorgänge bei persistierender Mikrozirkulationsstörung	37
1.7	Fragestellung der vorliegenden Studie	39
2	Material und Methodik	
2.1	Rahmenbedingungen der Studie	41
2.2	Einschlusskriterien der Studie	41
2.3	Studienprotokoll und Datenerhebung	41
2.3.1	Klinische Daten	42
2.4	Sidestream Dark Field Imaging (SDF)	43
2.4.1	Funktionsprinzip der SDF-Technik	44
2.4.2	Kriterien für die Sicherheit des Patienten	46
2.5	Hardware-Konfiguration und Kalibrierung	46
2.6	Durchführung des SDF-Messvorgangs	47
2.7	Datenauswertung	48
2.7.1	Microscan Analysis Software (MAS)	49
2.7.2	Auswertprocedere Schritt für Schritt	49

2.8	Statistik	53
3	Ergebnisse	
3.1	Patientenkollektiv	54
3.2	Deskriptive Statistik	56
3.2.1	Entwicklung der Blutdrücke	56
3.2.2	Entwicklung des Hämatokrit	60
3.2.3	Entwicklung der Herzfrequenz	60
3.2.4	Entwicklung der funktionellen Kapillardichte	61
3.2.5	Veränderung der Diameter	61
3.3	Antihypotensive Intervention	64
3.3.1	Effekte einer Intervention mit Katecholaminen/Hydrocortison auf den Blutdruck	64
3.3.2	Effekte der Intervention mit Volumenboli auf den Blutdruck	67
3.3.3	Effekte einer antihypotensiven Therapie mit Katecholaminen und Hydrocortison auf die Mikrozirkulation	68
3.3.4	Effekte einer Volumentherapie auf die FVD	69
3.3.5	Einfluss der antihypotensiven Therapie auf MAD, FVD und Diameter	70
3.4	Beziehung zwischen Mikrozirkulation und systemischem Blutdruck	72
3.5	Korrelative Statistik für die FVD	74
3.5.1	Einfluss des C-reaktiven Proteins auf die Studienergebnisse	74
3.5.2	PDA in der Studienpopulation	74
3.5.3	Beziehung zwischen Hämoglobin-Gehalt und FVD	75
3.5.4	Beziehung zwischen Herzfrequenz und FVD	75
3.5.5	Beziehung zwischen Körpertemperatur und FVD	76
3.5.6	Beziehung zwischen Gestationsalter/Geburtsgewicht und FVD	76
3.5.7	Beziehung zwischen Gestationsalter/Geburtsgewicht und MAD	76
3.5.8	Abhängigkeit der FVD vom kindlichen Geschlecht	77

4	Diskussion	
4.1	Rolle des systemischen Blutdrucks für die Mikrozirkulation	78
4.2	Entwicklung der Mikrozirkulation	80
4.3	Dynamische Veränderungen der Gefäßdurchmesser	83
4.4	Effekte einer antihypotensiven Intervention auf den systemischen Blutdruck	85
4.5	Effekte einer antihypotensiven Intervention auf die neonatale Mikrozirkulation	85
4.6	Einfluss von Gestation und Geburtsgewicht auf die Mikrozirkulation	87
4.7	Herzfrequenz und FVD	88
4.8	Einfluss des kindlichen Geschlechts auf die Mikrozirkulation	88
4.9	Konsensuskonferenz bezüglich der methodisch-technischen Erstellung mikrozykulatorischen Bildmaterials – Diskussion für die vorliegende Arbeit	89
4.10	Echokardiographische Perfusionskontrolle	90
4.11	PDA in der Studienpopulation	90
4.12	Artefakte und Artefaktreduktion	91
4.13	Bildqualität	92
4.14	Limiten der SDF-Technik	92
4.15	Microscan Analysis Software (MAS)	93
4.16	Klinische Praktikabilität und Ausblick	94
5	Zusammenfassung	95
6	Literaturverzeichnis	98
7	Appendix	
7.1	Datenblatt zur SDF-Messung	114
7.2	Klinische Daten des Patientenkollektivs	115
7.3	Datenblatt zur Erstversorgung im Kreißsaal	116

7.4	Erweiterte Maske zur Dokumentation klinischer Datensätze während des stationären Aufenthaltes	117
7.5	Einwilligungserklärung	118
8	Danksagung	119
9	Lebenslauf	120

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Verteilung des Geburtsgewichts. Quelle: BAQ, Jahresauswertungen 2006 ¹
Abbildung 1.2	Beatmete Kinder versus Gestationsalter. Quelle: BAQ, Jahresauswertungen 2006 ¹
Abbildung 1.3	Verstorbene Kinder versus Geburtsgewicht. Quelle: BAQ, Jahresauswertungen 2006 ¹
Abbildung 1.4	Fetaler Kreislauf und Umstellungsvorgänge nach Geburt ².
Abbildung 2.1	Sidestream Dark Field Imaging versus Orthogonal polarization spectral imaging. Quelle: Bezemer 2008 ³
Abbildung 2.2	MicroScan Kamera in Betrieb. Quelle: Schwepcke & Weber 2007
Abbildung 2.3	Prinzip des Sidestream Dark Field Imaging [a]. Quelle: Ince 2005 ⁴ SDF-Sequenz der Haut eines Frühgeborenen [b]. Quelle: Weber 2007
Abbildung 2.4	Versuchsaufbau des Sidestream Dark Field Imaging. Quelle: mod. nach Schwepcke & Weber 2007
Abbildung 2.5	Frühgeborenes während des SDF-Messvorgangs. Quelle: Weber & Schwepcke 2007
Abbildung 2.6	Microscan Analysis Software, Arbeitsoberfläche mit eingespielter Sequenz. Quelle: Weber 2007
Abbildung 2.7	Microscan Analysis Software mit markierten Gefäßklassen. Quelle: Weber 2007
Abbildung 2.8	Microscan Analysis Software Ergebnisreport I. Berechnete L/A ratio und Gefäßklassenverteilung. Quelle: Weber 2007
Abbildung 2.9	Microscan Analysis Software Ergebnisreport II. Qualitative velocity classification zur Berechnung des MFI. Quelle: Weber 2007
Abbildung 3.1	Original SDF-Messesequenz in 5-facher Vergrößerung. Haut eines Frühgeborenen im Alter von 6 Stunden [a] und 48 Stunden [b]. Quelle: Weber 2007

Graphikverzeichnis

Graphik 3.1	Blutdruckkonstanz während der SDF-Messung.
Graphik 3.2	Verlauf von Systole, Diastole und MAD.
Graphik 3.3	Verlauf der Druck-Amplitude.
Graphik 3.4	Entwicklung des Hämatokrit.
Graphik 3.5	Entwicklung der funktionellen Kapillardichte.
Graphik 3.6	Entwicklung der Diameter.
Graphik 3.7	Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf den MAD.
Graphik 3.8	Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf den MAD.
Graphik 3.9	Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf die Systole.
Graphik 3.10	Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf die Diastole.
Graphik 3.11	Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf die FVD.
Graphik 3.12	Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf die FVD.
Graphik 3.13	Verlauf des MAD der nicht-therapierten Kinder.
Graphik 3.14	FVD-Entwicklung der nicht-therapierten Kinder.
Graphik 3.15	Abhängigkeit von FVD und MAD.
Graphik 3.16	Abhängigkeit von FVD und systolischem Wert.
Graphik 3.17	Abhängigkeit von FVD und diastolischem Wert.
Graphik 3.18	Einfluss eines PDA zur Stunde 48 auf die FVD.
Graphik 3.19	Beziehung zwischen Hämoglobingehalt und FVD.
Graphik 3.20	Beziehung zwischen Herzfrequenz und FVD.
Graphik 3.21	Beziehung zwischen Geburtsgewicht und MAD.
Graphik 3.22	Beziehung zwischen Gestationsalter und MAD.

Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1	Therapievarianten der neonatalen Hypotension.
Tab. 3.2	Mütterliche und fetale Ursachen der Frühgeburt. Komplikationen.
Tab. 3.3	Systole, Diastole, MAD, Amplitude, Hämatokrit, Herzfrequenz zur Lebensstunde 1-48.
Tab. 3.4	Entwicklung der FVD sowie der Diameter small, medium, large.
Tab. 3.5	Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf MAD, Systole, Diastole.
Tab. 3.6	Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf den MAD.
Tab. 3.7	Effekt einer Volumentherapie auf den MAD.
Tab. 3.8	Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf die FVD.
Tab. 3.9	Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf die FVD.
Tab. 3.10	Effekt einer Volumentherapie auf die FVD.
Tab. 3.11	MAD, FVD, Diameter small, medium, large, der nicht antihypotensiv therapierten Kinder.
Tab. 3.12	Beziehung CRP und FVD. CRP (+): CRP \geq 0,5 mg/dl.
Tab. 3.13	Abhängigkeit der FVD zur Stunde 48 von einem PDA.
Tab. 7.2	Klinische Daten des Patientenkollektivs.

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom	NIRS	Nah-Infrarot Spektroskopie
APGAR	Score zur Vitalitätsbeurteilung p.p.	NO	Stickstoffmonoxid
ATP	Adenosintriphosphat	NSpH	Nabelschnur-pH
BE	Base Excess	O ₂	Sauerstoff
BGA	Blutgasanalyse	OPS	orthogonal polarization spectral imaging
BPD	bronchopulmonale Dysplasie	p-Wert	probability (engl.): Wahrscheinlichkeit
BZ	Blutglukose [mg/dl]	pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
CAF	Fluß im Truncus coeliacus	pCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxid- Partialdruck
cAMP	cyclo-Adenosinmonophosphat	PDA	persistierender Ductus arteriosus
CI	Konfidenzintervall [%]	PEEP	positive endexpiratory pressure
cm	Zentimeter	pH	pondus hydrogenii, -log [H ⁺]
CPAP	continous positive airway pressure	PIP	positive inspiratory pressure
CRP	C-reaktives Protein [mg/dl]	p.m.	post menstruationem
CTG	Kardiotokogramm	p.p.	post partum
Dia	kapillärer Gefäßdurchmesser [µm]	PVH	periventrikuläre Hämorrhagie
Diast	diastolischer Blutdruckwert [mmHg]	PVL	periventrikuläre Leukomalazie
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung	r	Korrelationskoeffizient
DXM	Dexamethason	RR	systemischer Blutdruck [mmHg]
EDRF	endothelium derived relaxing factor	RKZ	Rekapillarierungszeit [s]
EK	Erythrozytenkonzentrat	ROI	region of interest
ELBW	extremely low birth weight (< 1000 g)	RVO	right ventricular output
engl.	englisch	s	Sekunde
FFTS	fetofetales Transfusionssyndrom	SDF	Sidestream Dark Field Imaging
FG	Frühgeborenes	SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
FiO ₂	inspira O ₂ -konzentration [%]	SSW	Schwangerschaftswoche
FRC	funktionelle Residualkapazität	SVC	superior vena cava flow
FVD	functional vessel density [cm/cm ²]	Syst	systolischer Blutdruckwert [mmHg]
g	Gramm	T°	Temperatur [°Celsius]
GFR	glomeruläre Filtrationsrate [ml/min]	TK	Thrombozytenkonzentrat
h	Stunde(n)	TPR	total peripheral resistance
HELLP	haemolysis, evlevated liver enzymes, low platelets	µm	Mikrometer
HetIndex	Heterogenitätsindex	VLBW	very low birth weight (1000 - 1500 g)
HbF	fetales Hämoglobin		
HF	Herzfrequenz [1/min]		
Hb	Hämoglobingehalt [g/dl]		
Hk	Hämatokrit [%]		
HZV	Herzzeitvolumen		
IABP	invasive arterial blood pressure		
i.d.R.	in der Regel		
i.e.L.	in erster Linie		
IVM	Intravitalmikroskopie		
IUGR	intrauterine growth retardation		
KG	Körpergewicht		
KHK	koronare Herzkrankheit		
LBW	low birth weight (1500 – 2500 g)		
LDF	Laser-Doppler-Fluxmetrie		
LED	light emitting diodes		
LST	Lebensstunde		
LVO	left ventricular output		
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]		
MAP	mean arterial pressure		
MAS	Microscan Analysis Software		
MFI	microcirculatory flow index		
NEC	nekrotisierende Enterokolitis		
NIBP	non-invasive arterial blood pressure		
nm	Nanometer		
ml	Milliliter		
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule		
n	Anzahl		
NaCl	Natriumchlorid 0,9%, Kochsalz		

1 Wissenschaftliche Grundlagen der vorliegenden Untersuchung

1.1 Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Das Frühgeborene

Per definitionem ist ein Kind ein Frühgeborenes, wenn es vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem geboren wurde. Die Frühgeburtlichkeit ist neben kongenitalen Anomalien in der westlichen Welt der Hauptgrund für perinatale Mortalität und Morbidität. Frühgeborene werden, bezogen auf ihr Geburtsgewicht, drei Gruppen zugeteilt: Ein Frühgeborenes zählt zur Gruppe „low birth weight“ (LBW), falls das Geburtsgewicht zwischen 2500 g und 1500 g liegt. Ein Frühgeborenes zwischen 1500 g und 1000 g Geburtsgewicht wird der Gruppe „very low birth weight“ (VLBW) zugeordnet. Alle Frühgeborene, die mit weniger als 1000 g zur Welt kamen, gehören zur Gruppe „extremely low birth weight“ (ELBW). Gerade bei Frühgeborenen zwischen der 24. und 25. Schwangerschaftswoche ist auf Grund der Fortschritte in der Neonatalmedizin die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Zusammen mit den verbesserten Überlebenschancen der ELBW-Infants hat allerdings auch die Anzahl der Kinder mit nosokomialen Infektionen, Retinopathien, intrazerebralen Blutungen, dem Atemnotsyndrom und einer NEC zugenommen^{5, 6, 7, 8}.

1.1.2 Zahlen für Bayern

Im Jahr 2006 wurden bayernweit 13.980 Kinder in der Bayerischen Neonatalerhebung, Deskriptive Neonatalstatistik, erfasst¹. Davon hatten 36 % ein Geburtsgewicht unter 2500 g. 8 % der Kinder wogen unter 1500 g. Zur Gruppe der ELBW-Infants mit weniger als 1000 g Geburtsgewicht zählten 3 % der Neugeborenen (☞ Abb. 1.1).

86 % aller Geburten waren Einlingsgeburten, 13 % Zwillingsgeburten und 1 % Drillingsgeburten. Vergleicht man die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit zwischen Einlingen und Mehrlingen, so zeigte sich bei einer Mehrlingsschwangerschaft eine signifikante Zunahme des Risikos für eine Frühgeburt: 34,3% der Einlinge waren Frühgeborene. Dem gegenüber stehen 83,5% der Zwillinge und 100 % der Drillinge, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche p. m. zur Welt kamen.

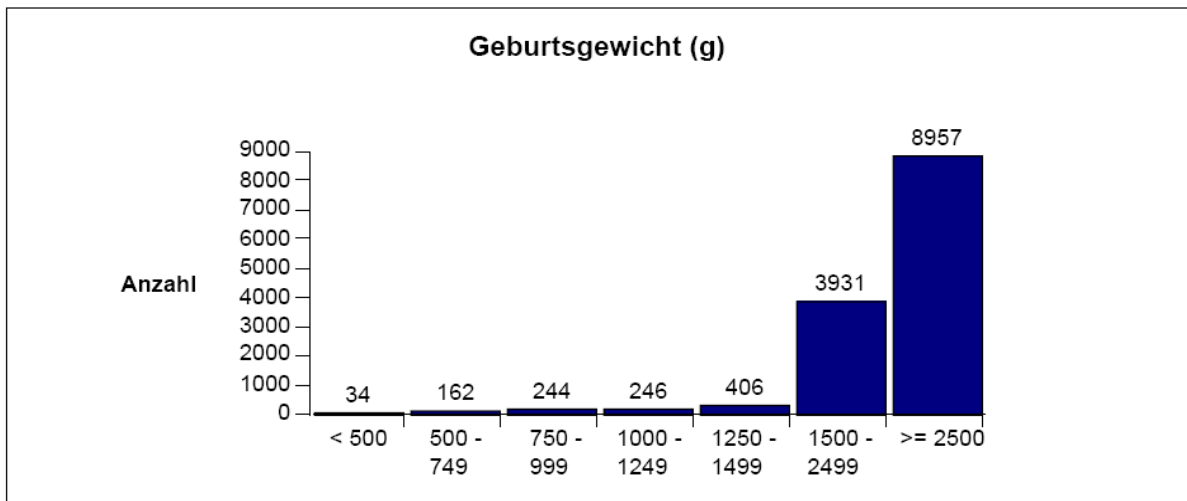


Abbildung 1.1: Verteilung des Geburtsgewichts.
Quelle: BAQ, Jahresauswertungen 2006 ¹

Ein großer Anteil der Frühgeborenen brauchte zumindest kurzzeitig maschinelle Atemunterstützung. Vergleicht man dabei die Beatmungspflichtigkeit mit dem Gestationsalter, so zeigt sich, dass 88 % der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen sowie 37 % zwischen 29 und 36 Wochen maschinell beatmet werden mussten (☞ Abb. 1.2). 13 % der Frühgeborenen zeigten klinisch-radiologische Zeichen einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD).

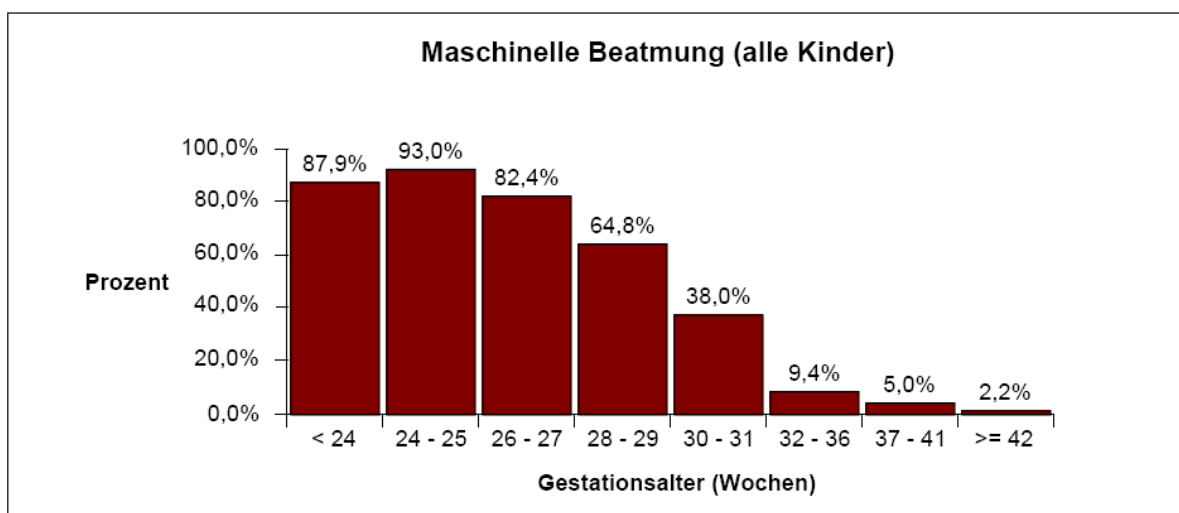


Abbildung 1.2: Beatmete Kinder versus Gestationsalter.
Quelle: BAQ, Jahresauswertungen 2006 ¹

158 Kinder verstarben im Jahr 2006 in der Neonatalperiode. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,1 Prozent. 56 % der verstorbenen Kinder waren Jungen. Abbildung 1.3 macht die Abhängigkeit von Mortalität und Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht deutlich.

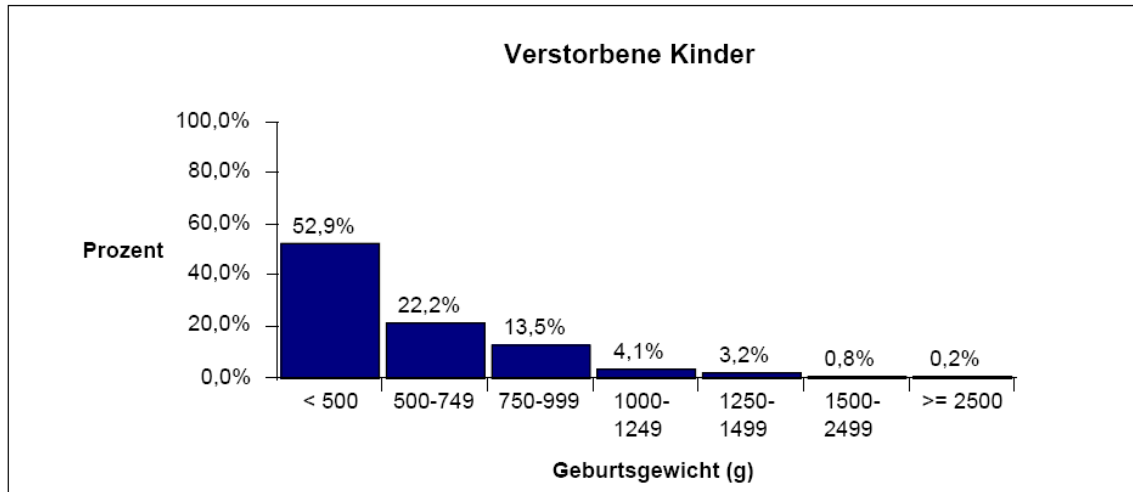


Abbildung 1.3: Verstorbene Kinder versus Geburtsgewicht.

Quelle: BAQ, Jahresauswertungen 2006 ¹

1.1.3 Risikofaktoren für eine Frühgeburt

Eine medizinische Indikation zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung kann verschiedenste Ursachen haben: Anzuführen sind mütterliche Erkrankungen, z. B. aus dem Formenkreis der Gestationshypertonie, der Präeklampsie und Eklampsie sowie das HELLP-Syndrom, ein maternales Lungenödem oder ein akutes Organversagen. Den Feten betreffend sind z. B. eine IUGR, Hydrops fetalis, Plazentainsuffizienz, fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS) oder ein pathologisches CTG zu erwähnen.

Die Mehrzahl der Frühgeburten beruhen jedoch auf einem vorzeitigen Blasensprung oder einer vorzeitigen Wehentätigkeit. Dieses Risiko wird weiter erhöht durch eine Chorioamnionitis, eine vorangegangene Frühgeburt, ein Hydramnion, eine Mehrlingsschwangerschaft, Uterusfehlbildungen oder durch vorangegangene Operationen an der Cervix uteri. Darüber hinaus werden auch sozioökonomische Faktoren diskutiert ⁶.

1.2 Physiologische Vorgänge beim Übergang zum extrauterinen Leben

1.2.1 Fetale Zirkulation

Das fetale Herz beginnt mit dem 28. Entwicklungstag zu schlagen. Gegen Ende des zweiten Entwicklungsmonats tritt der Plazentakreislauf an die Stelle des Dottersackkreislaufs. Intrauterin wird der Nährstoff- und Sauerstoffbedarf über die mütterliche Plazenta reguliert: Über die Umbilikalvene erhält der Fetus Sauerstoff und Nährstoffe. Kohlenstoffdioxid und andere Stoffwechselabfälle werden dagegen über die beiden Umbilikalarterien rückgeführt. Die Diffusion der Atemgase erfolgt im Bereich der Plazentazotten. Charakteristisch für den fetalen Blutkreislauf ist der niedrige Gefäßwiderstand in der Plazenta sowie der hohe Gefäßwiderstand der flüssigkeitsgefüllten fetalen Lunge. So erklärt es sich, dass ungefähr 40% der kardialen Ejectionsfraktion in die Plazenta gelangen, aber nur ca. 10% die fetalen Lungen perfundieren. Der systemische Blutdruck ist intrauterin verhältnismäßig niedrig. Aus diesen Druckverhältnissen resultieren die zwei Rechts-Links-Shunts des Fetus: Über das Foramen ovale gelangt das Blut aus dem rechten Atrium direkt in das linke Atrium. Der Ductus arteriosus Botalli speist unter Umgehung der fetalen Lungen das Blut aus der A. pulmonalis direkt in die Aorta. Ein weiterer Shunt, der Ductus venosus Arantii, leitet den Hauptteil des sauerstoffreichen Blutes aus der Umbilikalvene unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs direkt in die V. cava inferior ^{2,9} (☞ Abb. 1.4).

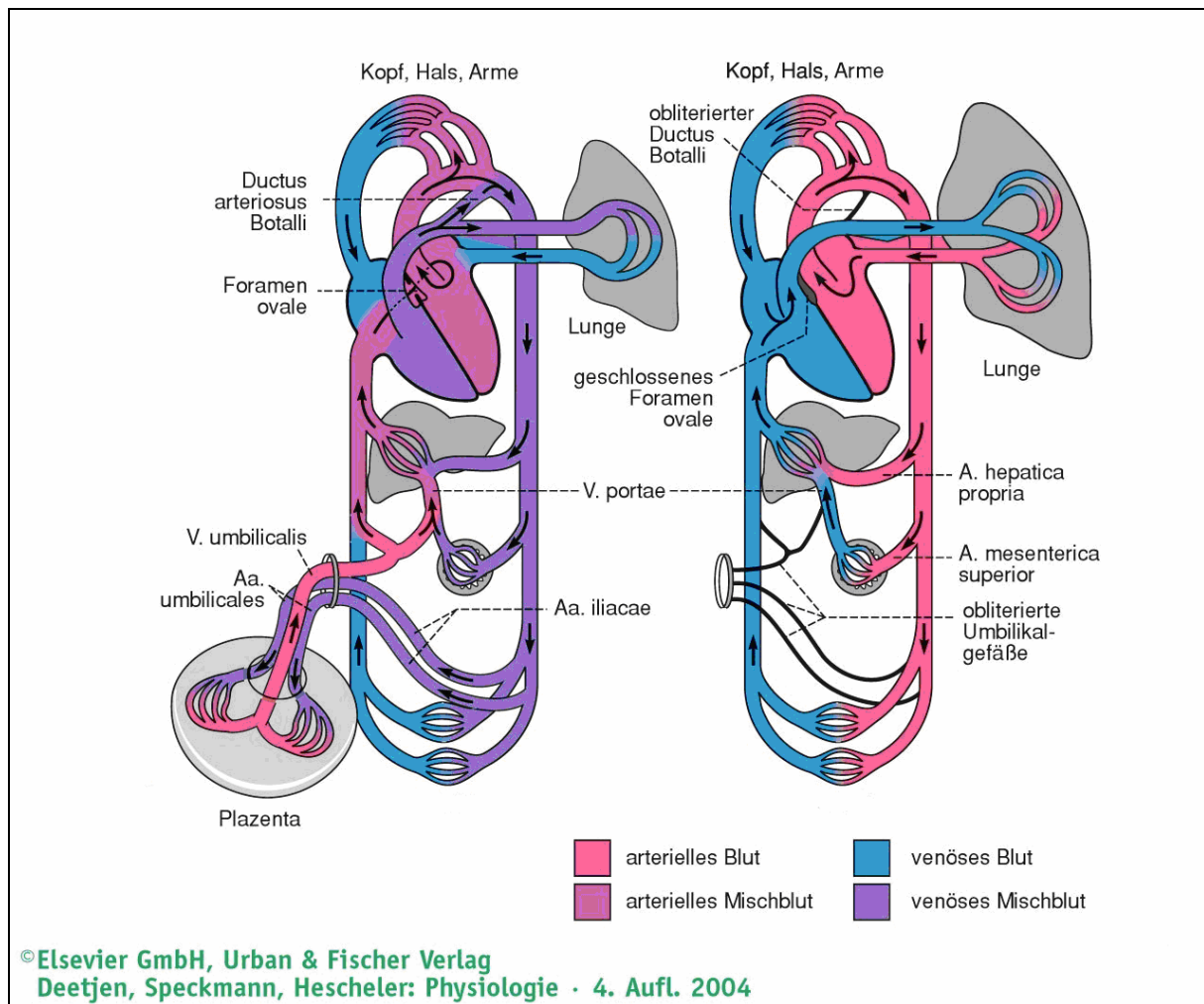


Abbildung 1.4: Fetaler Kreislauf und Umstellungsvorgänge nach Geburt ².

1.2.2 Fetale Oxygenierung

Der intrauterine Sauerstoffgehalt ist verglichen mit extrauterinen Verhältnissen signifikant niedriger. In der Umbilikalvene und damit auch im fetalen Gehirn kann noch ein Sauerstoffpartialdruck von 55 ± 7 mmHg nachgewiesen werden. Dagegen hat das Blut in den Umbilikalarterien nur mehr einen PO_2 von 15-25 mmHg. Durch die höhere Sauerstoffaffinität des fetalen Hämoglobins (HbF), die geringere Sauerstoffutilisation in fetalen Geweben und der zu vernachlässigenden Thermoregulation des fetalen Organismus ist der niedrige Sauerstoffpartialdruck dennoch ausreichend. Dieser erniedrigte pO_2 hat direkten Einfluss auf die fetale Zirkulation: Die pulmonalarteriellen Gefäße erhalten das Signal zur Vasokonstriktion. Dadurch bleibt der pulmonale Gefäßwiderstand hoch und hält die beiden Rechts-Links-Shunts aufrecht ¹⁰.

1.2.3 Kardiopulmonale Umstellungsreaktionen bei Geburt

Da die vorliegende Studie speziell die Änderung der Mikrozirkulation in den ersten Stunden und Tagen nach Geburt behandelt, soll an dieser Stelle auf die physiologischen kardiopulmonalen Umstellungsvorgänge in den ersten Stunden nach der Geburt eingegangen werden („transition period“) (☞ Abb. 1.4).

Das Neugeborene muss möglichst rasch die notwendigen kardiopulmonalen Umstellungsvorgänge bewältigen. Dazu gehören in erster Linie die Clearance der Flüssigkeit aus den Alveolen, die Entfaltung der Lungen sowie, als Reaktion auf die erhöhte pulmonale Perfusion, die Steigerung des systemischen Blutdrucks mit resultierendem Verschluss der Shuntwege. Durch die Entfaltung der Lungen wird die Sekretion von oberflächenaktivem Surfactant aus den Typ II-Pneumozyten stimuliert. Dadurch kann die pulmonale Compliance verbessert sowie eine ausreichende funktionelle Residualkapazität (FRC) erreicht werden.

Durch die Reduktion des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstands wird i. d. R. der Rechts-Links-Shunt im Ductus arteriosus Botalli immer mehr verkleinert. Dadurch kommt es zu einer Zunahme der pulmonalen Perfusion. Die daraus resultierende Erhöhung der Sauerstoffsättigung fördert im Sinne einer positiven Rückkopplung zusätzlich den Verschluss der Shuntwege. Der pulmonalvenöse Einstrom in den linken Vorhof sowie der linksatriale Druck nehmen zu. Sobald der linksatriale Druck den rechtsatrialen Druck überschreitet, kommt es im Normalfall zum Verschluss des Foramen ovale und damit zum Verschluss des fetalen Shunts. Die initiale Herzfrequenz liegt i. d. R. zwischen 150 und 180 Schlägen/min¹¹⁻¹⁴.

Ursachen eines erschwerten oder pathologischen Umstellungsprozesses können respiratorische Adaptationsstörungen des Neugeborenen speziell durch Blockade der Atemwege oder durch eine nicht ausreichende Lungenfunktion sein. Aber auch ein persistierender erhöhter Lungengefäßwiderstand sowie eine Erkrankung oder Fehlbildung im Bereich des Herzens oder der Lunge können den Adaptationsprozess gefährden.

Die Etablierung einer suffizienten Atmung, einer an die extrauterinen Verhältnisse angepassten Zirkulation sowie eines ausreichenden systemischen Blutdrucks ist für jedes Neugeborene ein komplexer Vorgang unmittelbar nach Geburt. Die bisweilen extreme Unreife des Frühgeborenen und die damit verbundene eingeschränkte Fähigkeit zum Umstellungsprozess erhöhen die Inzidenz lebensgefährlicher postnataler Komplikationen. Ungefähr 90 % aller Neugeborenen sind in der Lage, die nötigen Umstellungsvorgänge vom intrauterinen zum extrauterinen Leben ohne Hilfestellung zu bewältigen. Dagegen benötigen

10 % der Kinder entsprechende Unterstützung, bei ca. 1 % der Kinder sind Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich ¹⁵.

1.2.4 Das Myokard des Neugeborenen

Auf zellulärer Ebene weist das Myokard des Neugeborenen einige Besonderheiten auf, die essentiell zum Verständnis von postnataler Umstellungsreaktion und Grenzen medikamentöser Intervention sind: Histologisch ist das weitgehende Fehlen des sarkoplasmatischen Retikulums sowie das noch nicht ausgereifte T-Tubulus-System auffällig. Die Myofibrillen sind vergleichsweise kurz, die Anzahl der Mitochondrien im Herzmuskel extrem hoch. Auffallend ist die noch eher gering ausgeprägte sympathische Innervation.

Trotz dieser Unreife arbeitet das neonatale Myokard auf einem extrem hohen Leistungslevel mit einem in Relation deutlich höheren „cardiac output“ und einer viel höheren Herzfrequenz im Vergleich zum erwachsenen Herzmuskel. Charakteristisch sind die nur geringe kontraktile Reservekapazität sowie die begrenzte Fähigkeit zur Steigerung des Schlagvolumens, vor allem auch bei inotroper Medikation oder Volumengabe. Viele blutdruckwirksame Medikamente steigern auch den Afterload, hierdurch kann das Schlagvolumen trotz inotroper Medikation wieder abfallen. Man spricht von einer „inotropic/afterload imbalance“ ¹⁶.

1.3 Der Blutdruck bei Frühgeborenen

1.3.1 Welcher Blutdruck ist für ein Frühgeborenes ausreichend?

Da die spezifische Organperfusion innerhalb eines Organismus schwierig zu ermitteln ist, gilt im klinischen Alltag der Blutdruck als das wichtige Maß für eine adäquate systemische Blutzirkulation. Ein systemischer Blutdruck ist physiologisch gesehen immer dann ausreichend, wenn er in der Lage ist, die Zellen des menschlichen Organismus, insbesondere die Zellen des Gehirns, suffizient mit Blut zu versorgen. Diese Definition erfährt in der klinischen Praxis allerdings dahingehend ihre Grenzen, als es bislang speziell bei Frühgeborenen nicht zufriedenstellend möglich ist, die metabolische Bedarfssituation des Organismus präzise zu bestimmen. Es gibt trotz jahrelanger intensiver Forschung noch immer keine, auf wissenschaftlicher Grundlagenforschung basierende verbindliche, einheitliche und praktikable Definition, ab wann der systemische Blutdruck eines Frühgeborenen als hypotensiv zu gelten hat. In diesem Zusammenhang wird in der Literatur v. a. das Fehlen von Absolutwerten diskutiert ¹⁷. So ist nicht bekannt, ab welchem hypotonen Wert und in welchem Zeitfenster mit welcher Wahrscheinlichkeit welche organischen Schäden zu

erwarten sind. Somit erfolgt die Behandlung einer neonatalen Hypotension in den meisten Zentren mehr nach Erfahrungswerten, Leitlinien, Referenzwerten sowie nach klinischen Untersuchungen und Postulaten als im fundierten Wissen um das organische Korrelat einer durch Hypotension ausgelösten Minderperfusion der neonatalen Gewebe.

Der prognostische Wert dieser mitunter etwas willkürlich gesetzten Norm- und Richtwerte für makrozirkulatorische Parameter wird durch Studien nur unzureichend belegt. Viele Studien umfassen relativ kleine Patientenkollektive: Dieser Umstand ist z. B. nicht zuletzt bei den Arbeiten von Vermold, Tan und Kittermann kritisch zu diskutieren¹⁸⁻²⁰. Weitere methodische Schwächen verschiedener Studien umfassen eine problembehaftete retrospektive Datenerhebung, uneinheitliche Ausschlusskriterien schwerkranker Kinder sowie uneinheitliche und meist nichtinvasiv durchgeführte Blutdruckmessungen mit entsprechenden Ungenauigkeiten der Ergebnisse. Wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich der postulierten Verbesserung der Gewebsperfusion auf mikrozirkulatorischer Ebene nach antihypotensiver Intervention liegen nicht vor. Zuverlässige Erhebungen im Sinne von Nachfolgestudien, in denen Richtwerte im Hinblick auf das spätere Outcome der Kinder prospektiv beleuchtet werden, gibt es nicht^{17, 21, 22, 23}.

1.3.2 Neonatale Hypotension

Bei ca. 30 % bis 40 % der beatmeten unreifen Frühgeborenen (< 30. SSW) wird – meist in den ersten 24 Lebensstunden – eine Hypotension diagnostiziert. Im klinischen Alltag sind in erster Linie zwei Ansätze der Referenzmethodik gebräuchlich: Barr et al.²⁴ fordern, dass bei einem Frühgeborenen (> 31. SSW bzw. > 1000 g) der mittlere arterielle Blutdruck (MAD bzw. engl. MAP) nicht unter 30 mmHg absinken darf.

Der zweite Ansatz, 1992 auch durch die British Association of Perinatal Medicine bestätigt, berücksichtigt das Gestationsalter: Danach hat die tolerierbare Untergrenze des mittleren arteriellen Blutdrucks mindestens dem jeweiligen Gestationsalter (in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen) zu entsprechen. Ist der MAD niedriger als das entsprechende Gestationsalter, so ist das Kind per definitionem hypotensiv, es muss interveniert werden^{17, 25}.

1.3.3 Hämodynamische Grundlagen

Der systemisch-arterielle Blutdruck ist das Produkt aus der kardialen Ejektion und dem systemischen Gefäßwiderstand. Dabei ist die Systole ein Maß für die Auswurfleistung des linken Ventrikels, die Diastole ein Maß für den peripheren Widerstand. Der mittlere arterielle Druck (MAD) ist per definitionem das Mittel des Druckverlaufs während des gesamten

Herzzyklus und lässt sich durch Integration der Kurve des arteriellen Druckverlaufes errechnen. Er ist abhängig vom Herzzeitvolumen (HZV) sowie vom systemischen peripheren Gefäßwiderstand und damit auch ein Maß für die Nachlast des linken Ventrikels.

Die Ejektionsfraktion wiederum ist abhängig vom intravasalen Blutvolumen sowie von der myokardialen Kontraktilität.

Der systemische Gefäßwiderstand wird vom peripheren Vasotonus – einschließlich des Widerstandes im Ductus arteriosus und im pulmonal-arteriellen System – sowie von den rheologischen Eigenschaften des Blutes beeinflusst²³.

Kluckow et al. wiesen bei Frühgeborenen mit keinem oder hämodynamisch nicht relevantem Ductus arteriosus eine schwach-signifikante Korrelation zwischen Blutdruck und linksventrikulärer Auswurffraktion nach²⁶.

Hypotensive Frühgeborene haben zu 75 % eine physiologisch normale bis erhöhte linksventrikuläre Ejektion. Diese Kinder zeigen dafür oft einen niedrigen systemischen Gefäßwiderstand, zudem bisweilen auch einen hämodynamisch relevanten Links-Rechts-Shunt. Selten findet sich bei hypotensiven Frühgeborenen die inverse Variante mit niedriger linksventrikulärer Ejektion und gesteigertem systemischem Widerstand. Echokardiographisch kann bei vielen Frühgeborenen auch eine unzureichende Myokardfunktion mit einer shortening fraction von unter 30 % nachgewiesen werden. Es gelang allerdings bislang nicht hinreichend, eine Kausalbeziehung zwischen unreifebedingter unzureichender Myokardfunktion und einer Hypotension zu beweisen^{26, 27, 28}.

Eine Beziehung zwischen Blutvolumen und Blutdruck konnten Pladys et al. in ihrer Arbeit nicht sicher nachweisen²⁹. Aus den zitierten Ergebnissen lässt sich folgern, dass der arterielle Blutdruck eines Frühgeborenen in erster Linie vom systemisch-arteriellen Gefäßwiderstand abhängig ist und erst nachgeordnet von Myokardkontraktilität, Rheologie und Blutvolumen.

1.3.4 Detektion einer neonatalen Hypotension – Ansätze und ihre Grenzen

Im Einzelfall ist es mitunter schwierig, trotz einer kontinuierlichen apparativen Überwachung des neonatalen Blutdrucks, zu entscheiden, ob der aktuelle Blutdruck für den Organismus ausreicht. Bei einem klinisch stabilen Frühgeborenen werden eher niedrige MADs akzeptiert als bei instabilen Frühgeborenen.

Unstrittig ist, dass letztlich der regionale wie auch der systemische Blutfluss und damit die gesicherte O₂-Versorgung die essentielle hämodynamische Zielgröße sein muss^{30, 31}.

Die Beobachtung klinischer Symptome birgt neben einer gewissen Subjektivität das Problem, dass Symptome verzögert auftreten können und damit wenig sensitiv für eine akut aufgetretene zelluläre Hypoxie sind. Die Klinik „hinkt“ nicht selten dem organischen Korrelat

hinterher. Klassische klinische Symptome für eine Minderperfusion sind eine sichtbar schlechte Hautdurchblutung mit mäßiger bis schlechter kapillärer Füllungszeit, ein Anstieg der Herzfrequenz oder ein Rückgang der Urinausscheidung. Allerdings kann eine zunächst akzeptable Hautdurchblutung auch durch die Unreife des alpha-2-adrenergen Systems simuliert werden oder die ohnehin schon hohe Herzfrequenz eines Frühgeborenen eine beginnende Hypoxie verschleiern. Ferner ist bekannt, dass in den ersten Lebenstagen die Urinausscheidung eines Frühgeborenen, v. a. bei einem Atemnotsyndrom, schlecht mit der renalen Perfusion korreliert^{32, 33}.

Niedrige Bikarbonatkonzentrationen, eigentlich ein sicherer Indikator für eine metabolische Azidose, können beim Frühgeborenen auch durch die herabgesetzte Bikarbonatschwelle und die damit erhöhte renale Ausscheidung begründet sein. Ein hoher Laktatspiegel im Blut ist ein passabler Indikator für Gewebshypoxie, Minderperfusion und Sauerstoffschuld. Studien konnten eine Beziehung zwischen erhöhten Laktatwerten und erhöhter Mortalität belegen. Allerdings wurde in keiner Studie der Laktatwert als Richtwert zur Diagnose der neonatalen Hypotension herangezogen. Ein erhöhtes Blutlaktat muss in keiner Weise ausschließlich die Folge einer systemischen Hypotension sein sondern kann auch lokal-begrenzt entstanden sein^{17, 34, 35, 36}.

Nicht selten weist ein Frühgeborenes mit arterieller Hypotension auch eine echokardiographisch erkennbar reduzierte myokardiale Kontraktilität auf. Das Problem hierbei ist aber die Unterscheidung von Ursache und Wirkung: Ist die Herzinsuffizienz Folge eines v. a. in der Diastole zu niedrigen Blutdrucks mit konsekutiver unzureichender Koronarperfusion – zumal da eine koronare Autoregulation beim Frühgeborenen noch umstritten ist? Oder hat die primäre Herzinsuffizienz den Blutdruck und damit die Koronarperfusion abgesenkt?³⁷.

1.3.5 Risiken und Folgen einer neonatalen Hypotension

Die mittel- und langfristige Prognose eines Frühgeborenen wird, neben einigen anderen Faktoren, auch ganz entscheidend von der Funktion des zentralen Nervensystems beeinflusst. Ein wichtiger Parameter ist dabei eine ausreichende Perfusion des Gehirns, will man in der sensiblen Neonatalphase Schädigungen verhindern. Bei Absinken des Blutdrucks unter den zerebralen Autoregulationsbereich wird die Gehirndurchblutung nur mehr von dem gegenwärtigen arteriellen Mitteldruck aufrechterhalten. Ein Ausfall oder ein Unterschreiten der Autoregulation führt also zu einer rein druckpassiven Zerebralperfusion. Hier führt eine systemische Hypotension folglich zu einer verminderten Gehirndurchblutung. Dies wird für das neurologische Outcome der Kinder umso bedeutsamer, wenn sich die Sauerstoff-

Extraktion nicht mehr kompensatorisch steigern lässt. Tsuji et al. zeigten, dass Frühgeborene mit einer Fehlfunktion der zerebralen Autoregulation (Bayliss-Effekt) durch die damit verbundene erhebliche Hypoxie oder gar Ischämie ein erhöhtes Risiko für schwere periventrikuläre Hämorrhagie (PVH) und periventrikuläre Leukomalazie (PVL) aufweisen³⁸. Die erhöhte Inzidenz von PVH und PVL bei Kindern mit erniedrigten mittel-arteriellen Drücken wurde von diversen Studien bestätigt³⁹⁻⁴¹. Allerdings gilt es kritisch zu bedenken, dass eine statistische Beziehung nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang bedeuten muss: Hypotension und v. a. PVH sind isoliert betrachtet häufigere Komplikationen extrem unreifer Frühgeborener^{42, 43, 44, 45, 46, 47, 48}.

Dass selbst Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 34 SSW über eine Autoregulation der zerebralen Gefäße im Bereich zwischen 26-52 mmHg bzw. 23,7-39,3 mmHg verfügen, konnte in zwei Studien gezeigt werden^{49, 50}. Andere Studien zeigten allerdings auch, dass es nur eine bestenfalls schwache Korrelation zwischen Blutdruck und zerebraler Perfusion gibt, da auch lokal-metabolische und autoregulative Mechanismen in die Steuerung eingebunden sind. In diesem Zusammenhang zweifelt die Mehrzahl aller Arbeiten eine Beziehung zwischen einer systemischen Hypotension und einer Schädigung der weißen Substanz an^{51, 50, 52, 53}. Die Arbeit von Kissack et al. zeigte allerdings auch, dass das Gefäßbett des Kortex beim hypotensiven Frühgeborenen evtl. auf Grund der Unreife nur nachgeordnet perfundiert wird. Eine Hypotonie könnte in diesem Bereich deswegen eher mit einer Konstriktion denn mit einer Dilatation beantwortet werden, was eine reduzierte zerebrale Perfusion bei evtl. sogar noch akzeptablen systemischen Blutdrücken zur Folge hätte⁵⁴. Goldstein et al. bewiesen einen Zusammenhang zwischen Dauer der neonatalen Hypotension und einer verlangsamten neurophysiologischen Entwicklung der Kinder im Alter von 2 Jahren⁵⁵. Mattia et al. zeigten, dass in Scores gegliederte niedrige neonatale Blutdrücke mit erniedrigten psychomotorischen Scores sowie mit einer vergleichsweise eingeschränkten Sprachbildung einhergehen⁵⁶. Eine weitere Studie zur Evaluierung von neurologischen Langzeitfolgen bei hypotensiven Frühgeborenen unter 1000 g (ELBW) konnte eine signifikante Korrelation zwischen Hypotension und verlangsamter motorischer Entwicklung sowie von Hörschäden nachweisen. Letztere werden entweder auf eine Ischämie des Nucleus cochlearis oder auf eine den Hörnerv beschädigende Hämorrhagie zurückgeführt²¹.

1.3.6 Therapiestrategien zur Behandlung einer Hypotension

Die Therapiestrategien variieren zwischen einzelnen neonatologischen Zentren. Das Ziel einer jeden Therapieform ist es, eine ausreichende Gewebepfusion und Gewebeoxygenierung

speziell im zerebralen Bereich wiederherzustellen und das Risiko für zerebral-hypoxische Schäden zu minimieren.

Als Erstintervention bei hypotensiven Frühgeborenen wird i. d. R. zunächst eine *Volumentherapie* durchgeführt – trotz der neueren Erkenntnis, dass eine Hypovolämie selbst ein eher seltenes Problem des Frühgeborenen ist. Man erhofft sich durch Volumengabe eine Steigerung der kardialen Ejektion sowie, vermittelt durch den Frank-Starling-Mechanismus, eine Erhöhung des Blutdrucks⁵⁷. Allerdings gilt es, eine exzessive Volumenbelastung zu vermeiden, v. a. bei Kindern mit bestehender kardialer Fehlfunktion. Unkontrollierte Volumengabe, v. a. in Form von kolloidalen Infusionen, wird mit erhöhter Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht^{58, 59, 60 61}. Eine aktuelle Studie zeigte, dass Frühgeborene mit einer Volumengabe von mehr als 30 ml/kg/KG ein höheres Mortalitätsrisiko aufwiesen als solche mit einer Volumengabe von unter 30 ml/kg/KG⁶².

Kontrovers diskutiert werden die Möglichkeiten der Volumenexpansion, v. a. NaCl 0,9 % versus kolloidaler 5% Humanalbumin-Infusion. Für die direkte Steigerung des Blutdrucks ist das Volumen der wichtigere Parameter verglichen mit dem Kolloidgehalt⁶³. So et al. zeigten in der neonatalen Population, dass 5%iges Humanalbumin hinsichtlich einer Blutdrucksteigerung keinen Vorteil gegenüber einer 0,9 %igen NaCl-Infusion erbrachte⁶⁴.

Demgegenüber stehen die Bedenken, dass kolloidale Infusionen ein Protein-induziertes Leck in das Interstitium erzeugen, das den respiratorischen Status weiter verschlechtern kann⁶⁴. Zudem sind kolloidale Produkte teurer und bergen das - wenn auch geringe Risiko - einer Blutprodukt-assoziierten Infektion mit den üblichen Erregern⁶⁵.

Dopamin und Dobutamin sind die am besten erforschten vasoaktiven und inotropen Substanzen zur medikamentösen Therapie einer Hypotonie beim Frühgeborenen. Allerdings konnte für die Katecholamintherapie bei Frühgeborenen eine Verringerung der Mortalität oder eine Verbesserung des mittel- und langfristigen Outcomes nicht direkt nachgewiesen werden^{22, 66, 67}.

Dopamin (3,4-dihydroxyphenylethylamin) gehört zu den endogenen Katecholaminen und wird als vasoaktives Sympathomimetikum zur Behandlung einer neonatalen Hypotension eingesetzt.

Dosisabhängig wirkt es auf α - und β -adrenerge sowie auf serotonerge und dopaminerge Rezeptoren – sowohl durch direkte Rezeptorstimulation wie auch indirekt im Falle der

adrenergen Rezeptoren durch die Umwandlung in Norepinephrin in den sympathischen Nervenendigungen^{23, 68}.

Niedrige Dopamindosen haben v. a. einen dopaminergen Effekt, höhere Dosen dagegen zunehmend α - und β -adrenerge Effekte.

Dopamin erhöht den systemischen Gefäßwiderstand durch periphere Vasokonstriktion, ferner den Afterload (diskret auch den Preload), die myokardiale Kontraktilität und die Herzfrequenz. Dadurch kann der systemische Blutdruck gesteigert werden. Desweiteren hat Dopamin einen stimulierenden Effekt auf den renalen Blutfluss, die GFR sowie die Natrium-, Phosphat- und Wasserausscheidung^{23, 68-70}. Randomisierte Studien zeigen, dass die meisten Kinder auf Dosierungen zwischen 2,5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ansprechen^{61, 71-76}. Di Sessa et al. wiesen in einer placebo-kontrollierten Arbeit bei reifen asphyktischen Kindern unter niedrig-dosierter Dopamintherapie eine Steigerung der linksventrikulären Kontraktilität nach, ferner auch eine Steigerung von systolischem Blutdruck und renaler Durchblutung⁷⁷. Seri et al. zeigten, dass Dopamin auch bei normotensiven Kindern durch regional-vasodilatatorische Effekte die renale Perfusion zu steigern vermag⁷⁸.

Der pulmonalarterielle Fluß unter Dopamintherapie ist abhängig von der Balance zwischen dopaminerg-vermittelter Vasodilatation und alpha-adrenerg vermittelter Vasokonstriktion^{68, 79}. In diesem Zusammenhang ist eine 2002 von Liet et al. publizierte Arbeit anzuführen: Diese zeigte bei einigen hypotensiven Frühgeborenen mit hämodynamisch wirksamem PDA unter Dopamingabe eine Zunahme des Quotienten von pulmonalarteriellen Druck zu mittlerem systemischem Blutdruck mit einer Shuntumkehr bei 2 Kindern⁸⁰.

Eine hochdosierte Dopamintherapie über 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hinaus wird bei Frühgeborenen nach Möglichkeit vermieden, um keine exzessive alpha-adrenerg vermittelte periphere Vasokonstriktion mit resultierendem reduziertem kardialen Auswurf zu erzeugen⁷⁵.

Dobutamin (4-[2-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-propyl]aminoethyl]benzene-1,2-diol) ist ein synthetisches Amin und wirkt v. a. kardioselektiv, aber auch mäßig vasoaktiv. Seine sympathomimetische Wirkung wird über α - und β -adrenerge Rezeptoren vermittelt, wobei die β 1-Selektivität überwiegt. Im Gegensatz zu Dopamin besteht keine Abhängigkeit zu den endogenen Katecholaminspeichern^{73, 75, 81-85}. Ein dopaminerg Effekt konnte nicht nachgewiesen werden. Dobutamin wirkt i. e. L. positiv inotrop sowie begrenzt chronotrop. Im Gegensatz zu Dopamin senkt Dobutamin durch Vasodilatation den peripheren Widerstand. Deswegen ist hier bei bestehender pathologischer Vasodilatation (v. a. bei Sepsis) Vorsicht geboten. Beim Erwachsenen ist eine verbesserte Koronarperfusion und damit eine verbesserte

myokardiale Sauerstoffversorgung nachgewiesen^{22, 66}. Studien zeigten, dass bei Frühgeborenen ab einer Dosis von 5-10 µg/kg/min zuverlässig von einer Verbesserung der linksventrikulären Aktivität ausgegangen werden kann, der systemische Blutdruck allerdings i. d. R. erst ab 10-20 µg/kg/min merklich ansteigt^{84, 86-90}. Fünf wichtige randomisiert-kontrollierte Studien bezüglich der vergleichenden Blutdruckwirksamkeit von Dopamin und Dobutamin in der neonatalen Population wurden publiziert^{72, 75, 76, 91, 92}. Danach ist Dobutamin weniger blutdrucksteigernd als Dopamin. In der Steigerung des linksventrikulären Auswurfs dagegen ist Dobutamin überlegen.

Epinephrin (4-(1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl)benzene-1,2-diol), ein weiterer Vertreter der endogenen Katecholamine, wird als Stressantwort aus dem Nebennierenmark freigesetzt. In niedrigen Konzentrationen wirkt Epinephrin in erster Linie auf β_1 - und β_2 Rezeptoren. Hieraus resultiert eine positiv inotrope Wirkung sowie eine periphere Vasodilatation. Durch höhere Konzentrationen werden zusätzlich die α -Rezeptoren stimuliert, was über eine periphere Vasokonstriktion den systemischen Gefäßwiderstand erhöht²³. Trotz eher dürftiger Datenlage bezüglich Effektivität und Sicherheit in der Anwendung bei Frühgeborenen findet Epinephrin v. a. in der neonatalen Reanimation sowie zur Behandlung einer therapierefraktären Hypotension in vielen Zentren breite Anwendung. Allerdings müssen auch mögliche schwere Nebenwirkungen sorgfältig bedacht werden. Hier ist v. a. die Tachyarrhythmie sowie eine exzessive periphere Vasokonstriktion anzuführen. Letztere kann über eine Abnahme des Schlagvolumens schließlich zu einer unzureichenden Gewebsperfusion führen^{93, 94}.

Norepinephrin (4-(2-Amino-1-hydroxyethyl)benzene-1,2-diol), ein Neurotransmitter aus den sympathischen Nervenendigungen, wird eher bei Erwachsenen sowie in der pädiatrischen Intensivmedizin eingesetzt, v. a. bei zeitgleichem Auftreten von nicht beherrschbarer peripherer Vasodilatation und Hypotension (z. B. septischer Schock). Derleth et al. berichten als bislang einzige Arbeit über die Anwendung von Norepinephrin bei 29 Frühgeborenen⁹⁵. Die klinische Erfahrung sowie die Datenlage sind gegenwärtig allerdings noch unzureichend.

Hydrocortison (11,17,21-trihydroxy-(11beta)-pregn-4-ene-3,20-dione) ist mittlerweile zu einer häufigen antihypotensiven Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf Katecholamine bzw. zur Entwöhnung von eben dieser Behandlung geworden^{96, 97}.

Eine absolute oder relative Nebenniereninsuffizienz wurde zunehmend auch in der neonatalen Population als Ursache einer Hypotension erkannt^{98, 99}. Besonders kranke und VLBW-Frühgeborene haben einen geringen Nabelschnur-Cortisolspiegel sowie eine nur unzureichende Fähigkeit zur gesteigerten Cortisolproduktion in Stresssituationen¹⁰⁶. Zudem wird eine reduzierte hypothalamische Sensitivität für Stressreize vermutet. Der Cortisolspiegel ist besonders niedrig bei gleichzeitiger Gabe von positiv inotropen Substanzen (s. o.)¹⁰⁰.

Prospektive, doppelgeblindete Studien belegen, dass eine Hydrocortisontherapie mit 0,1 – 6,0 mg/kg/d nicht nur die kumulative Katecholamin- und Volumentherapie zu reduzieren vermag sondern, richtig dosiert und umgehend verabreicht, ähnlich potent wie Dopamin wirken kann^{101-103 104}. Ebenso war in diesen Arbeiten der Blutdruck bei der Steroid-therapierten Gruppe signifikant und anhaltend höher. Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, Infektionen, negative Auswirkungen auf die zerebrale Entwicklung oder intestinale Perforationen (v.a. in Kombination mit Indometacin) wurden nicht beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass die frühzeitige Gabe von Hydrocortison einer Abnahme der Sensitivität und einer Down-Regulation von Katecholaminrezeptoren und des second-messenger Systems vorbeugt, die Expression von β -adrenergen Rezeptoren aktiviert, eine direkt-stimulierende mineralocorticoide Wirkung auf Myokard und Gefäßbett hat, die Prostacyclin-Synthese inhibiert sowie den Reuptake von Norepinephrin in den sympathischen Nervenendigungen fördert^{66, 105}. Zudem gilt es als gesichert, dass v. a. VLBW-Frühgeborene über eine unzureichende endogene Kortisolproduktion verfügen¹⁰³.

Dexamethason (DXM), ein hochpotentes Steroid, wurde mit Erfolg in einigen Studien bei hypotensiven Frühgeborenen verabreicht. Indikation war ein Nicht-Ansprechen auf das übliche Therapieprotokoll mit Volumen, Hydrocortison und Pressoren (= Nonresponder)¹⁰⁶. Die Wirkungsweise ist auf biochemischer Ebene mit der weiter oben ausgeführten Hydrocortisontherapie vergleichbar. Die Blutdrücke besserten sich unter DXM zügig und signifikant bei gleichzeitiger Einsparung der antihypotensiven Basismedikation. Speziell in der neonatalen Population wird über mögliche steroidbedingte Risiken derzeit noch diskutiert^{107, 108}. Shinwell et al. berichten in ihrer Arbeit bezüglich des „early postnatal dexamethasone treatment“ von einer signifikant erhöhten Inzidenz infantiler Zerebralpareesen, spastischer Diplegien sowie tendenziell auch von einer erhöhten Inzidenz einer periventrikulären Leukomalazie¹⁰⁹.

Folgende Therapiestrategien werden bei Neu- und Frühgeborenen, wenn überhaupt, nur zurückhaltend angewendet:

Milrinon ist ein Phosphodiesterase III Inhibitor. Über die Erhöhung des cAMP im Intrazellularraum verbessert es die Myokardfunktion v. a. auch diastolisch. Allerdings ist die Datenlage nur für Frühgeborene mit angeborenem Herzvitium befriedigend²².

Vasopressin wurde bislang nur bei einer begrenzten Anzahl von hypotensiven Frühgeborenen nach vasodilatativem Schock in Folge eines herzchirurgischen Eingriffs angewandt. In der Neonatologie wird ansonsten auf Grund mangelnder Erfahrung und möglichen heftigen Nebenwirkungen anderen Therapiestrategien der Vorzug gegeben⁶⁶.

Methylen Blau, ein Guanylatcyclasen-Inhibitor, kann die exzessive Synthese von Stickstoffmonoxid vermindern, welche mit neonataler Hypotension und septischem Schock assoziiert ist. Driscoll et al. berichten über die erfolgreiche Anwendung von Methylen Blau bei fünf septischen Neonaten mit therapierefraktärer Hypotension¹¹⁰. Auf Grund der unbefriedigenden Datenlage hat diese Substanz aber bislang keine Verbreitung gefunden.

Dopexamin ist ein relativ neues synthetisches Katecholamin mit β -adrenerger und dopaminerger Wirkungsweise. Einige Studien berichten über Steigerung des Blutdrucks und der Urinausscheidung im neonatalen und pädiatrischen Patientenkollektiv^{111, 112}.

1.3.7 Verfahren zur Messung des Blutdrucks bei Frühgeborenen

In der Neonatologie finden invasive und nicht-invasive Methoden der Blutdruckmessung Anwendung. Die nicht-invasive Bestimmung des Blutdrucks (NIBP) erfolgt in den meisten Zentren mittels Oszillometrie. Diese Methode basiert auf dem Prinzip der Plethysmographie (Druckmanschette). Hierbei wird die pulsatile Druckänderung (Oszillation) in einer Arterie aufgezeichnet¹¹³. Das bekannteste Gerät dieser Art ist der im Jahre 1976 auf den Markt gekommene DINAMAP-Monitor (GE Healthcare Technologies, Tampa, FL, USA). Wichtige Vorteile der oszillometrischen Methode sind die gleichzeitige Aufzeichnung des Pulses, die geringere Interobservervariation, die Genauigkeit sowie die gute Praktikabilität im klinischen Alltag^{114, 115}. Die Exaktheit der Messung und damit die Reliabilität dieses Verfahrens wurde in zahlreichen Studien über viele Jahre hinweg dokumentiert. Dabei wurden nicht-invasive Werte mit dem Goldstandard, der invasiven arteriellen Messung (IABP), verglichen. Insgesamt war die Korrelation zufriedenstellend^{116-119, 114, 120-125}. Allerdings wurden Abweichungen bei der Gruppe der hypotensiven VLBW-Frühgeborenen beschrieben. Als mögliche Ursachen werden unpassende Cuff-Größen oder eine unzureichende Kalibrierung diskutiert. Sonneson et al. zeigten, dass die häufig beobachtete Inzidenz falsch-hoher NIBP-

Drücke bei hypotensiven sehr kleinen Frühgeborenen besonders bei einer Cuff-Größe mit einer Ratio von $< 0,44$ zu $0,55$ (Cuff-Breite zu Armumfang) zunimmt. Damit kommt der richtigen Cuff-Größe eine essentielle Bedeutung zu ¹²⁶. Diprose et al. beschrieben in ihrer Studie bei VLBW-Kindern eine gute Korrelation von NIBP zu IABP ¹²⁷. Die korrekt durchgeführte invasiv-arterielle Blutdruckmessung bleibt bezogen auf die Reliabilität dennoch der Goldstandard und wird deswegen bei Frühgeborenen mit dem Risiko einer Hypotension bevorzugt ^{128, 129}.

1.4 Mikrozirkulation des Menschen

Die kleinste funktionelle Einheit des kardiovaskulären Systems ist die Mikrozirkulation. Hier finden vielfältige Diffusions- und Filtrationsvorgänge zwischen intra- und extravasalen Räumen statt. In diesem Zusammenhang ist vor allem die Oxygenierung sowie die Ver- und Entsorgung mit Nähr- und Mineralstoffen sowie mit Volumen und Stoffwechselabfallprodukten zu nennen, aber auch die Weiterleitung von Botenstoffen und der Wärmeaustausch ¹³⁰.

„Die Mikrozirkulation besteht aus den kleinsten Gefäßen des Körpers (Durchmesser $< 300 \mu\text{m}$) und stellt die größte endotheliale Oberfläche ($> 0,5 \text{ km}^2$) des menschlichen Körpers dar. Verschiedenste Zelltypen wie Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, Erythrozyten und Leukozyten interagieren in diesem funktionellen System“ ¹³¹.

Bereits 1919 unterstrich Krogh die Bedeutung des Kapillarierungsgrades für die nutritive Versorgung der Gewebe ¹³².

Die Austauschgefäße des Organismus zwischen Blut und Gewebe sind die Kapillaren und die Venolen. Terminale Arteriolen dienen dabei als Regulatoren des präkapillären Widerstandes, Venolen sind postkapilläre Widerstandsgefäße. Durch entsprechende sympathoadrenerg vermittelte Tonusänderungen steuern Arteriolen aktiv den Durchstrom des Blutes. Terminale Arteriolen, Kapillaren und Venolen sind damit die Gefäße der Mikrozirkulation. Im Bereich der Kapillaren ist der Gefäßbaum maximal verzweigt. Die daraus resultierende große Gesamtoberfläche bietet optimale Voraussetzungen für die Austauschvorgänge. Durch die Parallelschaltung der einzelnen Kapillargefäße sind die Einzelwiderstände deutlich niedriger als z. B. der Widerstand in einer Arterie. Am totalen peripheren Widerstand (TPR) ist die Mikrozirkulation mit ca. 25 % beteiligt. Der kapilläre Blutfluss wird vom jeweiligen Perfusionsdruck, vom Tonus der Widerstandsgefäße sowie von rheologischen Parametern beeinflusst ^{133, 9}.

Zell-Zell-Kontakte, NO und die induzierbare NO-Synthetase (iNOS) sind für die mikrovaskuläre Autoregulation essentiell ¹³⁴. Zwischen dem Grad der Oxygenierung und der Adenosintriphosphat-Freisetzung aus den Erythrozyten besteht eine lineare Beziehung. ATP scheint als potenter Vasodilatator eine wichtige Rolle bei der Regulation der lokalen Perfusion zu spielen ¹³⁵.

Eine Fehlfunktion des mikrozirkulatorischen Systems ist assoziiert mit Zelluntergang und Gewebsischämien bis hin zu Sepsis und Organversagen ^{136, 137}. Aber auch Diabetes mellitus sowie chronisch-ischämische Erkrankungen des älteren Menschen wie Ulcus cruris, KHK oder pAVK sind eng mit einer Mikrozirkulationsstörung verbunden. Fagrell et al. bezeichneten zu Recht das Verständnis der Vorgänge im mikrozirkulatorischen Netzwerk als einen einzigartigen Zugang zum Krankheitsprozess ¹³⁸.

Auf Grund ihrer begrenzten Fähigkeit zur Kompensation und ihrer Unreife sind gerade Frühgeborene besonders sensibel gegenüber einer mikrozirkulatorischen Fehlfunktion ¹³⁹. So ist z. B. die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ein schweres klinisches Krankheitsbild des Frühgeborenen mit dem pathophysiologischen Korrelat einer inadäquaten Mikrozirkulation.

1.5 Monitoring der Mikrozirkulation

1.5.1 Technische Verfahren zur Evaluation der dermalen Mikrozirkulation

Mangels einer zuverlässigen Visualisierungstechnik war die Mikrozirkulation lange Zeit das „vernachlässigte Organ des Menschen“ ¹⁴⁰. So wurden in der intensivmedizinischen Routine ausschliesslich makrozirkulatorische Parameter wie Schlagvolumina oder Sauerstoffsättigungen ins Monitoring einbezogen, obwohl der mikrozirkulatorische Sauerstofftransport nur näherungsweise aus global-hämodynamischen Parametern vorausgesagt werden kann. Eine mikrozirkulatorische Überwachung ist vor allem deswegen ein sinnvoller Ansatz, da Studien belegt haben, dass eine Störung auf kapillärer Ebene nicht nur die Basis vieler Erkrankungen und Komplikationen ist, sondern dem klinischen, makrozirkulatorischen oder auch laborchemischen Korrelat zeitlich vorausereilen kann. Die Evaluation der Mikrozirkulation kann somit eine frühzeitigere therapeutische Intervention ermöglichen.

Eine Möglichkeit zur optischen Darstellung von vitalen Vorgängen *in vivo* ist die fluoreszenzabhängige Intravitalmikroskopie (IVM). Sie erlaubt die Evaluation der Mikrozirkulation. Das zu beobachtende Gewebe muss dazu entweder mittels Transillumination, Epiillumination oder durch phosphorylierende Stoffe belichtet werden. Die

Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen ist allerdings für Untersuchungen am Menschen nicht zugelassen^{141, 142}.

Riva et al. stellten 1992 eine neue Methode zur Messung der Geschwindigkeit des Blutflusses im Bereich des N. opticus und der Retina vor¹⁴³. Diese sog. Laser-Doppler Fluxmetrie (LDF) bedient sich verschiedener optischer Reflexionsphänomene, die mittels Frequenzanalyse (Dopplerprinzip) integriert eine Aussage über mikrozirkulatorische Vorgänge liefern. In den folgenden Jahren wurde diese Technik weiter modifiziert und verfeinert. Die Anwendung dieser Methodik wird allerdings durch die erhebliche Variabilität der Messwerte bei fehlenden Absolutwerten sowie durch die geringe Eindringtiefe des Laserstrahls limitiert^{144, 145, 146}.

Die Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) verwendet monochromatische Lichtquanten im Wellenlängenbereich von 770 – 910 nm. Sie erlaubt durch Quantenabsorption die semiquantitative Berechnung des Gehalts an oxygeniertem Hämoglobin sowie von Cytochrom- α 3. Auf diese Weise kann der Grad der zellulären Oxygenierung nichtinvasiv bestimmt werden. Diese Methodik findet nicht nur in der fetalen und neonatalen Forschung Anwendung, sondern auch in der klinischen Anästhesie. Die gute, auch transkranielle Eindringtiefe macht diese Technik besonders interessant für das Monitoring von zerebralem Oxygenierungsgrad und damit der zerebralen Perfusion bei Feten und Neugeborenen unmittelbar nach Geburt. Eine fehlende Kalibrierung erlaubt allerdings nur die Wiedergabe relativer Änderungen des Oxygenierungsgrades und schmälert die klinische Praktikabilität^{145, 147}.

Die orthogonale polarisierte spektrale Bildgebung (OPS) wurde 1999 von Groner et al. beschrieben¹⁴⁸. Mittels OPS kann die Mikrozirkulation von Haut und Schleimhäuten nicht-invasiv sowie ohne Kontrastmittelapplikation visualisiert werden. Man erhält eine vergrößerte Darstellung des Kapillarnetzes in Echtzeit. Die Eindringtiefe dieser Technik in das Gewebe beträgt *in vivo* 0,2-0,3 mm. Für den Einsatz am menschlichen Probanden wurde die OPS-Technik in ein handliches Mikroskop, das sog. CytoscanTM A/R (Cytometrics, Philadelphia, PA, U.S.A.) integriert^{131, 149-154}.

Die Auswertung erfolgt offline z. B. mit Hilfe der Analyse-Software CapiScope® (KK Technologies, UK). Hier können die Kapillargefäße in ihrer Länge, Dichte und in ihrem Durchmesser vermessen und verschiedene Parameter der Mikrozirkulation berechnet werden. Durch diese zunächst am Tiermodell etablierte Form des kapillären Monitorings lassen sich mikrodynamische Zielgrößen wie Gefäßdichte, Gefäßdurchmesser und Flussgeschwindigkeiten der Erythrozyten bestimmen. Intraoperative *in vivo* Studien am

menschlichen Kolon, Herzen und Gehirn sowie an der Leber gaben erstmals Echtzeit-Einblicke in die *in vivo* - Mikrozirkulation vieler Organe^{141, 142, 147, 149, 152, 155-171}. Weitere OPS-Studien beschrieben eine pathologisch reduzierte Mikrozirkulation bei Patienten mit Sepsis. Das Outcome korrelierte direkt mit der Schwere und der Dauer der mikrozirkulatorischen Dysfunktion¹⁷²⁻¹⁷⁶.

Im Jahre 2002 setzten Genzel-Boroviczény et al. diese Form des Intravitalmonitorings erstmals bei Früh- und Neugeborenen zur Berechnung von Gefäßdicke und Fließgeschwindigkeiten ein. Studien der gleichen Gruppe untersuchten den Effekt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten für die Mikrozirkulation und beobachteten die Veränderung der Mikrozirkulation bei kindlichen Infektionen^{150, 151 154}.

Eine Weiterentwicklung der OPS-Methodik ist die Sidestream-Dark-Field Imaging-Technik (SDF). In der vorliegenden Studie wurde zur Visualisierung und zur Berechnung der Mikrozirkulation ausschließlich die SDF-Technik eingesetzt. Deswegen soll zur weiteren Erläuterung dieser Technik auf den Methodenteil der vorliegenden Arbeit verwiesen werden. Das Auswertprogramm CapiScope® wurde mittlerweile von der Microscan Imaging Software (MAS) abgelöst, das im Methodenteil dieser Arbeit näher dargelegt wird.

1.5.2. Mikrozirkulatorische Parameter

Die Mikrozirkulation kann durch verschiedene Parameter beschrieben werden.

Folgende mikrozirkulatorische Daten können dabei mittels SDF- sowie OPS - Technik erhoben werden:

Von besonderer Aussagekraft zur Quantifikation des kapillären Gefäßbetts ist die funktionelle Kapillardichte (FVD). Sie errechnet sich aus der Summe der Länge aller Kapillaren pro beobachtetem Bildausschnitt und wird in der Einheit cm/cm^2 angegeben. Der Terminus „funktionell“ erklärt sich in dem Wissen, dass im Regelfall nie alle anatomisch verfügbaren Kapillaren perfundiert werden. Sogenannte Reservekapillaren dienen dem Organismus als Rekrutierungsoption für extreme O₂-Bedarfssituationen; normalerweise befinden sie sich im „Stand-by-Modus“ und partizipieren nicht an der Mikrozirkulation^{2, 9}. Die funktionelle Kapillardichte ist damit ein Maß für die tatsächlich an der Mikrozirkulation teilnehmenden Austauschgefäße und erlaubt näherungsweise einen Rückschluss auf die Sauerstoffversorgung des beobachteten Gewebes.

Über SDF lässt sich ebenfalls die von Gefäßen bedeckte Fläche pro Bildausschnitt bestimmen. Diese sog. Area hat sich als Begriff in der Literatur noch nicht etabliert. Deswegen soll in der vorliegenden Arbeit der funktionellen Kapillardichte der Vorrang gegeben werden.

Mittels SDF können desweiteren die verschiedenen Gefäßdurchmesser erfasst werden. Der cut-off für Kapillardurchmesser wurde dabei mit 20 µm angenommen¹⁴⁰. Dabei unterscheidet man kleine Kapillaren mit einem Durchmesser < 10 µm und mittlere Kapillaren mit einem Durchmesser von 10-20 µm. Gefäße > 20 µm sind i. d. R. Venolen und können ebenfalls via SDF detektiert werden.

1.5.3 Die kindliche Haut als idealer Repräsentant der neonatalen Mikrozirkulation

Beim erwachsenen Menschen wird als Messstelle für die Mikrozirkulationsmessungen auf Grund der physiologisch höheren Hautdicke i. d. R. die sublinguale Schleimhaut gewählt^{131, 155, 156}. Die Hautmikrozirkulation des Neugeborenen ist dagegen auf Grund der geringen dermalen Schichtdicke einer transdermalen Darstellung gut zugänglich.

Die Haut ist nicht nur das größte und schwerste Organ des Menschen. Beim Neu- und Frühgeborenen ist die Haut ein bedeutendes Schockorgan.

Das Frühgeborene hat mit seiner hohen Ruheherzfrequenz nur eine begrenzte Reserve zur Erhöhung des kardialen Schlagvolumens. Dies kann in gewissen Grenzen durch Zentralisation und herabgesetzte Hautperfusion kompensiert werden. Solche Vorgänge können ein frühzeitiger Marker für eine Fehlfunktion der Mikrozirkulation sein. Die Haut ist als Schockorgan des Kindes somit ein wichtiger Repräsentant der systemischen mikrozirkulatorischen Perfusionsverhältnisse. Das Monitoring der dermalen Kapillarperfusion kann damit wichtige Informationen über die Funktion des gesamten kindlichen Organismus liefern. So kann eine blass-gräuliche Haut des Kindes mit verlängerter kapillärer Füllungszeit z. B. der Vorbote einer schweren Infektion oder einer Sepsis sein.

Genzel-Boroviczény et al. zeigten, dass die nicht-invasive Darstellung der Hautmikrozirkulation von Neu- und Frühgeborenen an zahlreichen Stellen des kindlichen Körpers möglich ist. Die Innenseite des Oberarms sowie die Axilla wurden als optimalster Messort beschrieben^{150, 151}. Diese Bereiche weisen in der Regel weniger Lanugobehaarung und weniger Messartefakte durch atemabhängige Thoraxexkursionen auf. Vor allem aber sind diese Körperregionen in der klinischen Praxis am schonensten zugänglich.

1.5.4 Kriterien einer aussagekräftigen Akquise und Bewertung von mikrozykulatorischem Bildmaterial

Unabhängig von der angewandten Methodik ist jede Mikrozykulationsmessung nur so viel wert wie ihre valide Auswertung. Mittlerweile haben sich aber verschiedene Interpretationssysteme etabliert¹⁷⁷. Hierdurch wird ein Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien erschwert.

Im November 2006 organisierten De Backer et al. ein Rundtischgespräch mit dem Ziel eines gemeinsam getragenen Konsensus bezüglich der methodisch-technischen Erstellung mikrozykulatorischen Bildmaterials sowie der entsprechenden Auswertung durch verschiedene Scoring-Systeme¹⁴⁰. Hierbei wurden fünf entscheidende und allgemeingültige Punkte für die zuverlässige Erforschung und Evaluation mikrozykulatorischer Daten formuliert:

- *Mehrfachmessung*: Pro untersuchtem Organ bzw. pro untersuchter Hautregion sollten idealerweise an fünf verschiedenen Stellen die Messungen durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt werden. Dies trägt der intrinsischen Variabilität der Mikrozykulation in verschiedenen Organbereichen Rechnung^{173, 176}.
- *Optischer Zoom*: Bei *in vivo* Untersuchungen am Menschen sollte mit einer 5-fachen optischen Vergrößerung gearbeitet werden. Ein zu großer optischer Fokus erlaubt zwar eine bessere mikroskopische Auflösung, verkleinert aber dadurch den Bildausschnitt (region of interest, ROI). Dadurch würde aber wiederum die Heterogenität der Mikrozykulation nicht adäquat berücksichtigt, was auf Kosten der Messgenauigkeit geht. Eine zu starke Vergrößerung erhöht ferner den Einfluss von Bewegungsartefakten.
- *Druckartefakte*: Die Perfusion von Kapillaren und Venolen ist extrem sensibel für exogenen Druck. Durch das Mikroskop zu stark ausgeführter Druck auf das mikrozykulatorische Gefäßbett führt zu herabgesetztem Fluss^{176, 178}. Da größere Venolen mit einem Durchmesser $> 30 \mu\text{m}$ i. d. R. auch bei einer intrinsischen Störung der Mikrozykulation (z. B. bei Sepsis) akzeptabel perfundiert werden, bieten sie sich zur Detektion von Druckartefakten besonders an: Wird hier ein verlangsamter, alternierender, gestoppter oder gar ein retrograder Fluss gesehen, dann muss der durch das Mikroskop ausgeübte Druck entsprechend verringert werden.
- *Technische Ausrüstung*: Zur späteren offline-Auswertung der Datenmengen empfiehlt sich die Aufnahme der Messungen auf Videokassette oder DVD-Speichermedien. Eine Messung sollte zwischen 10 und 20 Sekunden dauern. Alle Daten sollten als

DV-AVI-Formate abgespeichert werden, um sie später Einheit für Einheit evaluieren zu können. Dies setzt ausreichende Leistungsressourcen bezüglich der EDV voraus. Um eine hohe Auflösung zu gewährleisten, müssen hochwertige Bildschirme zum Einsatz kommen. Eine digitale Kompression der Datenmengen ist zu vermeiden¹⁴⁰.

- *Auswertung der Messungen:* Hier gilt es, eine manuelle von einer EDV-gestützten semimanuellen oder automatischen Auswertung zu unterscheiden. Bei der manuellen, ausschließlich vom Auge des Untersuchers abhängigen Auswertung empfiehlt sich die Aufteilung des Bildschirms in 4 oder 9 Quadranten zur besseren Berücksichtigung der Heterogenität.

Eine gute Auswertung beleuchtet verschiedene Aspekte der Mikrozirkulation: Bei jeder Auswertung muss in einem ersten Schritt die Differenzierung von Kapillaren und Venolen erfolgen, da letztlich der Anteil der perfundierten Kapillaren die Organdurchblutung repräsentiert. Als cut-off zwischen Kapillaren und Venolen gilt näherungsweise ein Durchmesser von 20 µm. Die funktionelle Kapillardichte (functional capillary density, FCD oder FVD) repräsentiert die Dichte der perfundierten Gefäße (perfused vessel density, PVD). Die FVD errechnet sich aus der Gesamtlänge aller perfundierten Gefäße pro beobachtetem Bildausschnitt. Die Beurteilung und die Bedeutung der Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten ist umstritten. Die Verwendung eines Flussindex (microcirculatory flow index, MFI) ermöglicht für jedes Gefäß die Einteilung in die Qualitäten normaler Fluss, verstärkter Fluss, verlangsamter Fluss, intermittierender Fluss („stop and go“) oder kein Fluss. Dies ist vor allem bei der Beurteilung der pathologischen Mikrozirkulation wichtig und trägt der verstärkten mikrozirkulatorischen Heterogenität bei verschiedenen Erkrankungen und beim Schock Rechnung. Trzeciak et al. etablierten deswegen zusätzlich einen Heterogenitätsindex (HetIndex): Er errechnet sich aus dem höchsten minus dem niedrigsten MFI dividiert durch die mittlere Flussgeschwindigkeit aller beobachteten Gefäße¹⁴⁰.

1.5.5 EDV-gestützte Auswertung

Mehrere Softwareprogramme zur Auswertung mikrozirkulatorischer Daten werden gegenwärtig angewandt. Das Programm CapImage (Dr. Zeintl Software Engineering, Heidelberg, DE) wurde für die Intravitalmikroskopie entwickelt und ist damit auch für die OPS- und SDF-Technik geeignet. Allerdings ist diese Software ausschließlich für geradeverlaufende Gefäßsegmente validiert^{152, 168, 179}.

Die CapiScope Software (KK Technology; Honiton, UK) wurde speziell für die OPS-Technik entwickelt. Sie berechnet semimanuell die FVD, die Gefäßdurchmesser und Flussgeschwindigkeiten. Das modernste Programm auf dem Markt ist die Microscan Analysis Software (MAS) von MicroVision Medical, Amsterdam¹⁴⁰. Es ist sehr gut kompatibel mit der SDF-Technik und wurde in der vorliegenden Studie eingesetzt. Es wird im Methodenteil dieser Arbeit ausführlich erläutert.

1.6 Die Haut des Frühgeborenen

1.6.1 Entwicklung der kutanen Perfusion

Im ersten Trimenon wird die fetale Haut ausschließlich durch Diffusion aus subkutanen Gefäßen versorgt. Erst Ende des vierten Schwangerschaftsmonats lässt sich ein oberflächlicher kapillärer Gefäßplexus zur Versorgung der Epidermis von einem tiefen Plexus zur Ernährung der Dermis unterscheiden. Bis zur 28. SSW gleicht sich die feto-kutane Gefäßarchitektur zwar mehr und mehr der Erwachsenenform an, die endgültige Differenzierung findet aber erst in den ersten Lebenswochen statt.

Charakteristisch für das Neugeborene sind dichte subepidermale Gefäßplexus, die bis in die mittlere und tiefe Dermis reichen können. Die regionale Variabilität ist eher gering.

Das typische Bild der adulten kapillären Schlingenformation, sog. capillary loops, lässt sich bei Neugeborenen unmittelbar nach Geburt - wenn überhaupt - nur palmar, plantar und am Nagelbett nachweisen. Die adulten Loops reichen vorwiegend senkrecht zur Hautoberfläche in tiefere Hautschichten. Das neonatale Kapillarnetzwerk hat dagegen einen mehr horizontalen Verlauf, was in sehr dünnen Hautregionen bereits zu einem Transparenzphänomen führen kann.

Ab der 4. Lebenswoche nimmt die adulte kapilläre Schlingenformation zu und kann ab der 14. bis 17. Lebenswoche generalisiert nachgewiesen werden. Ungefähr ab dem 3. Lebensmonat entspricht die kindliche Hautmikrozirkulation weitgehend der adulten Form^{150, 180, 181-183, 184}.

1.6.2 Die Haut als Schockorgan des Kindes – Vorgänge bei persistierender Mikrozirkulationsstörung

Frühgeborene besitzen auf Grund ihrer Unreife und ihrer ohnehin schon hohen Ruhefrequenz nur eine begrenzte Fähigkeit zur Steigerung von Herzfrequenz und myokardialer Kontraktilität (Inotropie) und damit ihres Schlagvolumens.

Ausgeprägter als beim Erwachsenen vermögen die Früh- und Neugeborenen im Falle eines generalisierten O₂-Defizits die kutane Perfusion durch Vasokonstriktion zu Gunsten der zerebralen und kardialen Durchblutung im Sinne einer Zentralisation zu reduzieren¹⁸⁵. Die Haut des Kindes erscheint marmoriert bis blass-grau, die kapilläre Füllungszeit ist verlängert. Solche Vorgänge können ein frühzeitiger Hinweis für eine Fehlfunktion der kindlichen Mikrozirkulation sein¹⁵⁷. Dabei können Veränderungen der Mikrozirkulation zeitlich gesehen vor einer relevanten Klinik und vor einer laborchemischen Änderung nachgewiesen werden¹⁸⁶.

Sepsis und Schock sind Symptomkomplexe, die vielfältige ätiologische oder pathophysiologische Ursachen haben und in unterschiedlichen Stadien vorliegen können. Als gemeinsame Endstrecke münden sie in eine Fehlfunktion der Mikrozirkulation^{131, 155, 156, 173, 178}.

Im Falle einer Sepsis des Frühgeborenen findet in allen Geweben, v. a. aber auch in der Haut des Kindes eine charakteristische Ereigniskette statt, die in den Zusammenbruch der kutanen Mikrozirkulation mündet. Dabei kommt es zunächst durch die sympathoadrenerg vermittelte Konstriktion der terminalen Arteriolen und der postkapillären Venolen zu einer Störung des für die Mikrozirkulation so wichtigen Druckgradienten. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes sinkt, der Stoffaustausch wird behindert. Bei anhaltender Schocksituation kommt es zu einem Refraktärprozess der präkapillären Gefäße gegenüber endogenen Katecholaminen, die Gefäße dilatieren zunehmend. Der konstriktive Tonus der Venolen dagegen bleibt gleich. Dadurch erhöht sich der hydrostatische Druck in den Kapillaren signifikant, es kommt zur pathologischen Auswärtsfiltration von Flüssigkeit, Ionen und Makromolekülen. Proinflammatorische Mediatoren erhöhen zusätzlich die Kapillarpermeabilität und begünstigen die Entstehung einer sekundären Hypovolämie. Durch die progrediente intrakapilläre Hämokonzentration aggregieren Erythrozyten und Thrombozyten und obstruieren im Sinne eines Sludge-Phänomens Teile des Kapillarbetts. Charakteristisch ist eine extrem heterogene funktionelle Kapillardichte: Neben den minderperfundierten oder statischen Regionen des Kapillarbetts finden sich, v. a. EDRF- bzw. cGMP- vermittelt, auch hyperperfundierte Areale, die aber im Sinne eines Shunting zum Großteil eine Mikrozirkulation ohne ausreichende nutritive Funktion repräsentieren. Als Summe resultiert eine Minderversorgung der Zellen mit Nähr- und Sauerstoff sowie eine Akkumulation saurer Metaboliten im Sinne einer „hidden acidosis“. Die jeweiligen Organe können aufs Schwerste geschädigt werden^{133, 142 187}.

Genzel-Boroviczény et al. beschrieben in ihrer Arbeit den günstigen Effekt von Erythrozytenkonzentraten auf die Gewebsperfusion¹⁵¹. Dies erlaubt den Rückschluss, dass auch bei Frühgeborenen die Kapillaren der Haut im Falle einer relevanten Anämie in einem reversiblen Konstriktionszustand sind, um die extrem hypoxiesensiblen Organe besser mit Sauerstoff versorgen zu können. Insgesamt ist dies als weiterer Beweis für die Bedeutung der Haut als Schockorgan des Kindes zu interpretieren.

1.7 Fragestellung der vorliegenden Studie

Mit der vorliegenden Studie sollen mikrozirkulatorische Vorgänge der Haut bei Frühgeborenen während der ersten 48 Lebensstunden nach Geburt untersucht werden. Die hierfür eingesetzte Methodik des Sidestream Dark Field Imaging (SDF) liefert nichtinvasiv einzigartige Realtime-Einblicke in die mikrozirkulatorischen *in vivo* Vorgänge des Frühgeborenen und wird im Kapitel Material und Methodik näher erläutert.

Die Grundidee der Untersuchung ist die Tatsache, dass die Haut als gut zugängliches Schockorgan des Kindes einen wichtigen Repräsentanten der mikrozirkulatorischen Perfusion des gesamten Organismus darstellt.

Die Analyse der kutanen Perfusion ist somit ein direkt-proportionales Näherungskonstrukt für die zeitgleichen mikrozirkulatorischen Verhältnisse in allen hypoxiegefährdeten Organen des Kindes.

Das wichtigste Ziel dieser Studie ist es zu klären, ob die Mikrozirkulation Frühgeborener in den ersten 48 Lebensstunden nach Geburt unverändert bleibt oder aber einer signifikanten Dynamik unterliegt. Inwieweit reagieren auch mikrozirkulatorische Parameter auf die vielfältigen Vorgänge bei der Umstellung zur extrauterinen Zirkulation? Eine aktuelle Studie berichtete von einer signifikanten Abnahme der mikrozirkulatorischen Gefäßdichte im ersten Lebensmonat¹⁵³. Die ersten Lebenstage wurden dabei allerdings nicht untersucht.

Dabei soll besonderes Augenmerk auf die Rolle des systemischen Blutdruckes für mikrozirkulatorische Vorgänge gelegt werden.

In der klinischen Praxis wird ein zu niedriger Blutdruck des Frühgeborenen (s. o.) in erster Linie mit Volumen, Hydrocortison, Dopamin und Dobutamin therapiert. Dabei ist es allerdings bislang offen, ob diese Intervention nun wie beabsichtigt wirklich auch den kapillären Blutfluss und die Mikrozirkulation zu verbessern und damit den Sauerstofftransport zu hypoxiegefährdeten Geweben zu steigern vermag. Mit der hier angewandten optischen Methode ist es möglich, den kapillären Blutfluss vor und nach antihypotensiver Intervention

zu bestimmen und so eine etwaige Änderung der mikrozirkulatorischen Parameter im Kapillarnetz der Haut zu visualisieren.

Knapp zusammengefasst sind damit folgende Fragen die Grundlage der vorliegenden Untersuchung:

- Unterliegt die Mikrozirkulation Frühgeborener in den ersten 48 Lebensstunden einer signifikanten Dynamik oder handelt es sich um einen konstanten Prozess?
- Verändern sich in diesem Zeitraum die Gefäßdichte und die Verteilung der Gefäßdurchmesser? Welche qualitative Rolle spielt dabei eine antihypotensive Intervention?
- Wird die Mikrozirkulation vom systolischen, diastolischen oder vom mittleren arteriellen Blutdruck beeinflusst?
- Inwieweit ist die SDF-Technik für die Visualisierung der Mikrozirkulation geeignet? Wo liegen ihre Grenzen, welche Verbesserungen sind erforderlich oder wünschenswert?

2 Material und Methodik

2.1 Rahmenbedingungen der Studie

Die Untersuchung wurde am Perinatalzentrum Innenstadt der 1. Universitätsfrauenklinik der LMU München durchgeführt. Die eigentlichen *in vivo* - Messreihen fanden von Oktober 2006 bis Oktober 2007 statt.

Die entsprechende Genehmigung wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU-München erteilt.

2.2 Einschlusskriterien der Studie

Zu den Einschlusskriterien der Studie zählte ein Geburtsgewicht kleiner als 1500 g. Die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung durch die Eltern war eine Grundvoraussetzung.

Ausschlusskriterien waren eine Sepsis sowie schwere angeborene Störungen des Herz-Kreislaufsystems, des Urogenitaltraktes, des zentralen Nervensystems, der Lunge, des Gastrointestinaltraktes und der Haut. Desweiteren zählten ein Hämatokrit $< 35\%$, ein CRP $> 3,0$ mg/dl innerhalb der ersten 48 Lebensstunden sowie eine klinisch begründete Unzumutbarkeit einer Messreihe für das Kind zu den Ausschlusskriterien.

Jede Einzelmessung wurde nur dann durchgeführt, wenn der momentane Gesundheitszustand des Kindes von dem behandelnden Ärzteteam als ausreichend stabil eingestuft wurde.

2.3 Studienprotokoll und Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte gemäß dem im Studienprotokoll fixierten Zeitraster. Dabei fanden für jedes Kind insgesamt 4 SDF-Messzyklen zu folgenden definierten Zeitpunkten statt:

- Lebensstunde 6 (LST 6)
- Lebensstunde 12 (LST 12)
- Lebensstunde 24 (LST 24)
- Lebensstunde 48 (LST 48)

Auf Grund organisatorischer, technischer oder klinischer Ursachen wurde eine Abweichung vom berechneten Messzeitpunkt von ± 1 Stunde akzeptiert.

Die SDF-Messungen wurden ausnahmslos am rechten Arm durchgeführt. Grund ist die größere Unabhängigkeit von einem potentiellen PDA. Eine aktuelle Studie konnte

diesbezüglich signifikante Unterschiede im Flussprofil von rechtem und linkem Arm bei Kindern mit einem PDA nachweisen¹⁸⁸.

Als Messstelle wurde die Innenseite des rechten Oberarms in Höhe des Bauches des M. biceps brachii gewählt. Dieser Ort war bereits von Genzel-Boroviczény et al. als idealer Messort in der neonatalen Population beschrieben worden^{150, 151}. Eine sublinguale Applikation der SDF-Messsonde ist bei Frühgeborenen wegen des Saugreflexes nicht praktikabel.

Für eine optimale spätere Auswertbarkeit wurden pro Kind und Messzeitpunkt mindestens 10 Messesequenzen mit einer Mindestdauer von 10 sec. erstellt (für die genaue Messdurchführung vgl. Kapitel 2.6).

Bei insgesamt 18 Kindern konnten die kompletten Datensätze, bestehend aus 4 Einzelmessreihen, erstellt werden. Aus klinischen und organisatorischen Gründen wurden bei den restlichen 7 Kindern lediglich drei oder weniger Messreihen durchgeführt.

Alle Kinder befanden sich zum Zeitpunkt der SDF-Messung im Inkubator. Zur weiteren Verbesserung der Messgenauigkeit sowie zur Reduktion von Artefakten fanden weder Manipulationen am Kind (Lageveränderungen) noch an den Umgebungsbedingungen (T° , Feuchte, Beatmung, Medikation über den Perfusor) statt. So konnte v. a. eine unbeabsichtigte Hyperämisierung der Haut rund um die Messstelle mit konsekutiv falsch-hohen Werten für die Mikrozirkulation ausgeschlossen werden.

2.3.1 Klinische Daten

Messsynchron wurden pro Kind und Messzeitpunkt alle relevanten klinischen Daten dokumentiert. Zur Orientierung ist dem Appendix eine entsprechende Datenmaske beigelegt. Zur Erfassung der klinischen Daten gehörte die Speicherung aller systolischen und diastolischen Blutdrücke sowie der MADs 5 Minuten vor der Messung, während der Messreihe, 5 Minuten nach der Messung. Die korrespondierenden Trendwerte der vergangenen 6 Stunden wurden ebenfalls protokolliert. Die Drücke wurden dabei entweder invasiv über einen Nabelarterienkatheter (Becton Dickinson Critical Care Systems, kombiniert mit Ohmeda Statham® Transducer, Singapore) oder oszillometrisch (Dinamap™ Critikon Vital Data Monitor, Norderstedt, Germany) ermittelt.

Dabei wurden die Blutdruckwerte während der Messung [RR_{Mess}], 5 min vor der Messung [RR_{-5}] und 5 min nach der Messung [RR_{+5}] gemittelt und zum durchschnittlichen Blutdruck während eines Messzyklus verrechnet [RR_{Average}].

Desweiteren wurde die Blutdruckamplitude als Differenz von systolischem Druck und diastolischem Druck für jedes Kind/Messzeitpunkt berechnet.

Über weitere Sonden wurden die Vitalparameter aufgezeichnet und dokumentiert (Herzfrequenz, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung).

Alle aktuellen Beatmungsparameter, der aktuellste Astrup, Befunde der klinischen Chemie und Hämatologie, die Inkubator-Einstellungen, die aktuelle Medikation (inklusive der vor Messung verabreichten vasoaktiven Medikation), Volumensubstitution sowie die Ernährung wurden für die spätere Auswertung protokolliert.

Falls bereits vorliegend, konnten auch die echokardiographischen Befunde in die Datensammlung aufgenommen werden.

Zusätzlich wurden alle relevanten Kindsdaten, Interventionen im Kreißsaal sowie das Aufnahmelabor festgehalten.

2.4 Sidestream Dark Field Imaging (SDF)

Sidestream Dark Field Imaging ist eine Weiterentwicklung der früher verwendeten OPS-Technik (Orthogonal polarization spectral imaging) und wird seit 2006 von der Firma MicroVisionMedical aus Amsterdam, Niederlande, vertrieben (www.microvisionmedical.com). SDF ermöglicht die optisch gestützte nichtinvasive Echtzeitanalyse der Mikrozirkulation der Haut.

Im Vergleich zur früheren OPS-Technik kann eine verbesserte Bildqualität durch innovative Ausleuchtung des Kapillarnetzes, eine bessere Gewebepenetration und die Reduktion von Reflexionsartefakten erreicht werden. Desweiteren ist SDF über einen eingebauten Akkumulator vielfältiger und sicherer einsetzbar und mit dem zusätzlichen Equipment deutlich handlicher. Über SDF gewonnene Datensätze können umgehend digitalisiert und auf einer Festplatte gespeichert werden.

Zur Validierung von SDF publizierten Bezemer et al. 2008 eine Vergleichsstudie zwischen OPS- und SDF-Technik³: Anhand von sublingualen Messreihen sowie am Nagelbett wurden vergleichbare quantitative Ergebnisse für Kapillardurchmesser und Erythrozytenfliessgeschwindigkeiten aufgezeigt. In den Punkten Bildschärfe, Kontrastverhalten sowie bei der Beurteilung der venösen Gefäße konnten durch die SDF-Technik, speziell durch das integrierte Stroboskopverfahren, signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden (vgl. Abbildung 2.1).

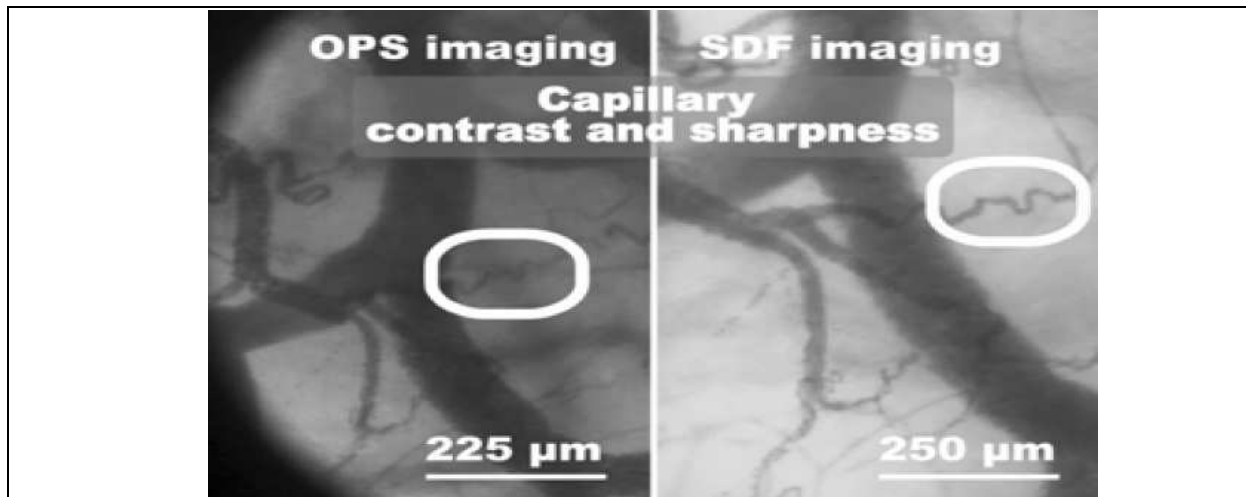


Abbildung 2.1: Sidestream Dark Field Imaging (rechts) versus Orthogonal polarization spectral imaging (links). Vergleich von Kapillarkontrast und Bildschärfe.
Quelle: Bezemer 2008³

2.4.1 Funktionsprinzip der SDF-Technik

Zentrale Einheit der SDF-Technik ist die portable MicroScan TM Kamera, ungefähr mit den Abmessungen eines Haarföhns vergleichbar: Dabei ist eine zentrale Lichtquelle konzentrisch von LEDs (light emitting diodes) umgeben (vgl. Abb. 2.2). In die Kamera ist ein Mikroskop integriert, welches eine individuelle Fokussierung über einen Drehkranz erlaubt und alle optischen Informationen 5-fach vergrößert.



Abbildung 2.2: MicroScan Kamera in Betrieb.

Quelle: Schwepcke & Weber 2007

Aufgesetzt auf den zu untersuchenden Hautbezirk emittieren die LEDs Licht im Absorptionsspektrum des Hämoglobins (530 nm). Diese Wellenlänge wurde gewählt, da sie zwischen dem Wert der maximalen Lichtabsorption des Hämoglobins bei 420 nm und der besten Lichteindringtiefe ins Gewebe bei 810 nm liegt. Damit kann bei gutem

Kontrastverhalten gleichzeitig ein optimales Eindringen (bis 3 mm) ins Gewebe erzielt werden¹⁸⁹.

Das Licht wird im Gefäßbett vom Hämoglobin der Erythrozyten absorbiert, vom umgebenden Gewebe dagegen reflektiert.

Das reflektierte Licht wird nun von den korrespondierenden Halbleitern der Kamera aufgenommen und integriert. Über die Lage- und Tiefeninformation der detektierten (hämoglobinhaltigen) Erythrozyten wird rechnergesteuert eine negativ-kontrastierte Darstellung des mikrozirkulatorischen Gefäßbetts mit dem dynamischen Erythrozytenfluss in Kapillaren, Venolen und Arteriolen errechnet und auf einem angeschlossenen Monitor in Echtzeit präsentiert (vgl. Abb. 2.3 a). Der Untersucher erhält eine nichtinvasive *in vivo* - Videosequenz der Mikrozirkulation des beobachteten Gewebebezirks und damit eine quantitative und qualitative Übersicht über die kapilläre Perfusion¹⁹⁰ (vgl. Abb. 2.3 b).

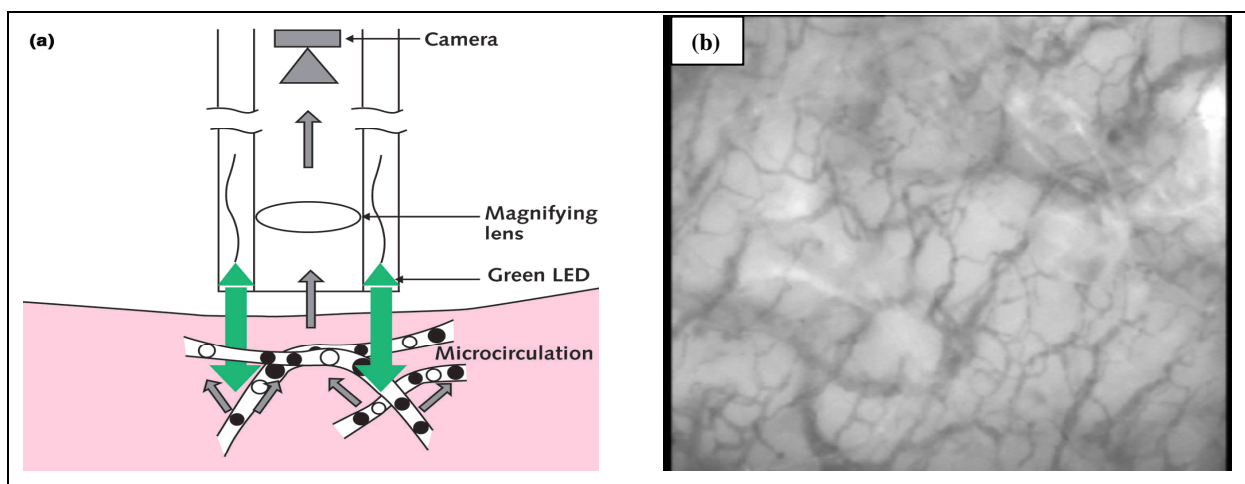


Abbildung 2.3: Prinzip des Sidestream Dark Field Imaging [a].

Quelle: Ince 2005⁴

SDF-Sequenz der Haut eines Frühgeborenen in 5-facher Vergrößerung [b].

Quelle: Weber 2007

Die negative Kontrastierung bedeutet, dass Gefäße und die darin gut sichtbaren Erythrozyten im Vergleich zum umliegenden Gewebe dunkler dargestellt werden.

Allerdings müssen die Mikrogefäße eine Erythrozytensäule aufweisen, um durch SDF erkannt werden zu können. Reservekapillaren oder kollabierte Gefäße können nicht oder nur schwach visualisiert werden.

Reflexionsartefakte können dadurch reduziert werden, dass im Gegensatz zur früheren OPS-Technik emittierte und reflektierte Lichtquanten über voneinander unabhängige Halbleiter geführt werden.

2.4.2 Kriterien für die Sicherheit des Patienten

Das Betreiben der MicroScan Kamera ist ausschließlich über den in einer Battery Unit untergebrachten leistungsstarken Akkumulator möglich. Ein Betrieb der Kamera direkt über den Netzstrom ist nicht möglich und wird vom System verhindert. Dies hat neben der besseren Handbarkeit vor allem den Vorteil, dass das Kind während des Messzyklus nie mit dem Netzstrom in Verbindung kommen kann.

Die MircoScan Kamera ist angelehnt an die OPS-Technik so konstruiert, dass im Bereich der LEDs keine Wärmeentwicklung entsteht, eine thermische Verletzung des Kindes ist damit ausgeschlossen.

Als nicht-invasive Methode ist die SDF-Technik ein für das Kind hervorragend geeignetes und zugleich schonendes Verfahren.

2.5 Hardware-Konfiguration und Kalibrierung

Der Versuchsaufbau zu Generierung von Datensätzen für die vorliegende Studie sah wie folgt aus (vgl. Abb. 2.4):

Die MicroScan Kamera [1] ist über ein optisches Kabel mit der Basisstation, der sog. Battery Unit [2] verbunden. Die Basisstation wiederum ist mit dem Canopus [3] konnektiert (ADVC110-Analog-DV-Konverter, GV grass valley), einem elektronischen Adapter, der die eingehenden analogen Videosignale im PAL-Videoformat digitalisiert. Das Canopus wiederum wurde mit einem Notebook (Genuive Intel ® CPU, 1,66 GHz, 2,0 GB RAM Arbeitsspeicher) [4] verbunden.

Jede aufgenommene Messequenz konnte so direkt während der Messung beobachtet, auf ihre Güte untersucht und auf einer Festplatte direkt abgespeichert werden.

Vor den Messreihen wurde einmalig mit der MicroScan Calibration Unit die Kalibrierung der Kamera bzw. des integrierten Mikroskops vorgenommen. Zur Kontrolle wurde die Kalibrierung mit dem Micrometer-Lineal bestätigt.

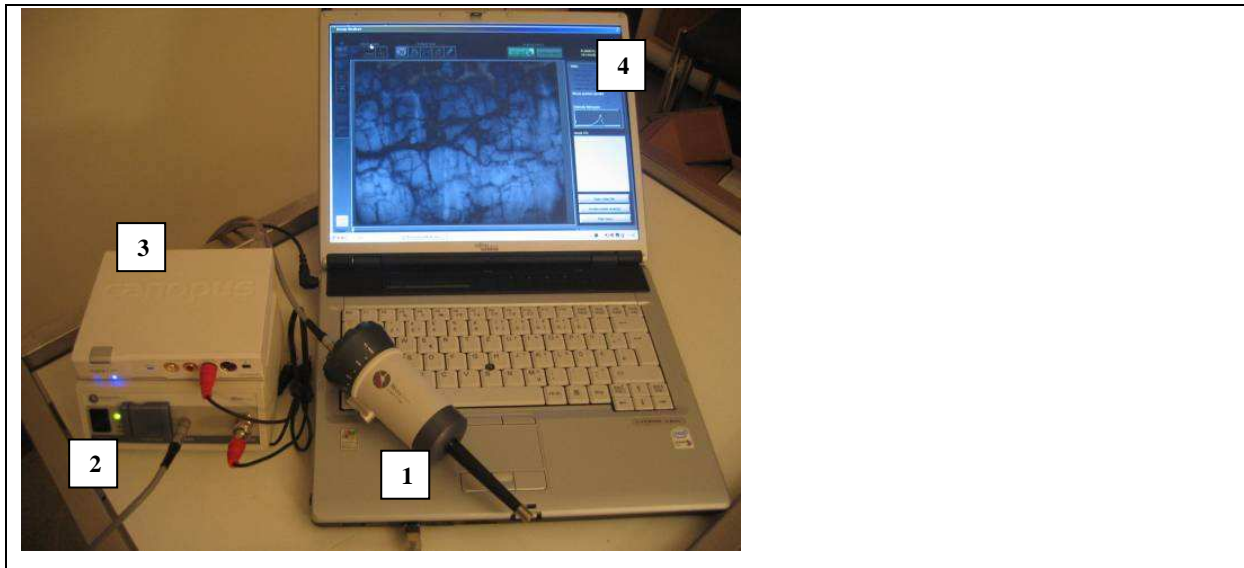


Abbildung 2.4: Versuchsaufbau des Sidestream Dark Field Imaging: MicroScan Kamera [1], Battery Unit [2], Canopus [3], Notebook [4]
Quelle: mod. nach Schwepcke & Weber 2007

2.6 Durchführung des SDF-Messvorgangs

Jede SDF-Messung fand nach dem gleichen, definierten Schema statt, um eine möglichst gute Standardisierung und Vergleichbarkeit der Messbedingungen zu gewährleisten.

Für einen verbesserten Kontakt zur Gewebsoberfläche wurde über eine 1 ml-Spritze in regelmäßigem Abstand ein Tropfen Aqua ad inject. auf die MicoScan Lens gegeben.

Nach Initialisierung der Videofunktion der MAS-Software (s. u.) wurde eine möglichst härfenfreie Stelle am rechten Oberarm des Frühgeborenen aufgesucht und jede weitergehende Manipulation vermieden. Dabei wurde die Kamera entweder horizontal zur Auflage des Kindes oder im 60°-Winkel zum Arm platziert und unter kontinuierlicher Bildkontrolle langsam Richtung Oberarm vorgeschoben (vgl. Abb. 2.5). Über einen Regler an der Kamera konnte bei Bedarf die Helligkeitseinstellung justiert werden. Sobald minimaler Kontakt zur Hautoberfläche bestand, wurde die Fokussierung der Kamera optimiert und ein möglichst artefaktfreies Kapillargebiet (region of interest, ROI) eingestellt. Wichtig hierbei ist die ständige Bildkontrolle, da ein zu geringer oder auch ein zu hoher Oberflächenkontakt mit bloßem Auge nicht einfach zu detektieren ist. Eine Verlangsamung, eine Flussumkehr oder ein Sistieren ist bis zum Beweis des Gegenteils kein endogenes Problem des Kindes sondern ein iatrogenes Messartefakt. Ein minimales Zurückziehen der Kamera mit dann wiederhergestelltem Kapillarfluss erbringt i. d. R. den Beweis für ein Artefakt.

Druckartefakte würden die Kapillardurchblutung kompressionsbedingt reduzieren, ein falsch niedriges Messergebnis bezüglich der funktionellen Kapillardichte wäre die Folge. Ein zu geringer Oberflächenkontakt würde ebenfalls ein falsch niedriges Resultat bedingen.

Pro Kind und Messzeitpunkt und abhängig von einer möglichen Unruhe des Kindes (Bewegungsartefakte, Hochfrequenzoszillation etc.) wurden ca. 10-20 auswertbare Messsequenzen à 10 sec. Mindestdauer erstellt und sofort auf der Festplatte abgespeichert.

Für jede Messung wurde ein neuer Gewebekontakt im Bereich des rechten M. biceps brachii hergestellt.

Während der Messungen fanden keine Änderungen bezüglich der Beatmungsparameter, der Lage des Kindes im Inkubator (Rücken- bzw. Bauchlage) oder der Inkubatoreinstellungen statt.



Abbildung 2.5: Frühgeborenes während des SDF-Messvorgangs.

Quelle: Weber & Schwepcke 2007

2.7 Datenauswertung

Von allen gespeicherten Daten wurden pro Kind und Messzeitpunkt die 6 qualitativ besten Sequenzen ausgewählt, nochmals überprüft und mit einem randomisierten Zahlencode verblindet. Bei 4 Messreihen pro Kind bedeutet dieser Modus insgesamt 24 auszuwertende Sequenzen/Kind. Insgesamt wurden über 500 verblindete Sequenzen ausgewertet, später wieder entblindet und entsprechend auf die zugehörigen Kinder rückverteilt. Alle Daten wurden in anonymisierter Form als Zahlen- und Buchstabencodes abgespeichert.

2.7.1 Microscan Analysis Software (MAS)

Die Auswertung der digitalisierten Sequenzen wurde offline mit dem neu eingeführten Programm Microscan Analysis Software (MAS) Version 1.0 durchgeführt (Copyright© 2006, by Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands). Das Programm lässt sich auf nahezu jedem modernen PC mit Windows XP Home/Professional-Betriebssystem einsetzen.

Es handelt sich um eine halbautomatische Software zur Auswertung von mikrozirkulatorischen Videodateien. Wichtige Innovationen optimieren dabei die Güte und die Zuverlässigkeit der Auswertung: So erlaubt MAS eine manuelle Kontrastoptimierung sowie eine Bildstabilisierung zur Reduktion von Bewegungsartefakten.

Als wichtigstes Feature bietet MAS die automatische Gefäßdetektion. Die gleichzeitige Farbcodierung ermöglicht einen schnellen Überblick über die jeweilige Größenverteilung der Gefäßdiameter. Eine manuelle Übersteuerung zur Korrektur ist möglich und auch nötig. Für jede Videodatei erstellt das Programm auf Befehl einen Analysereport mit der Berechnung der funktionellen Kapillardichte (FVD), der Diameterverteilung und des Flussindex.

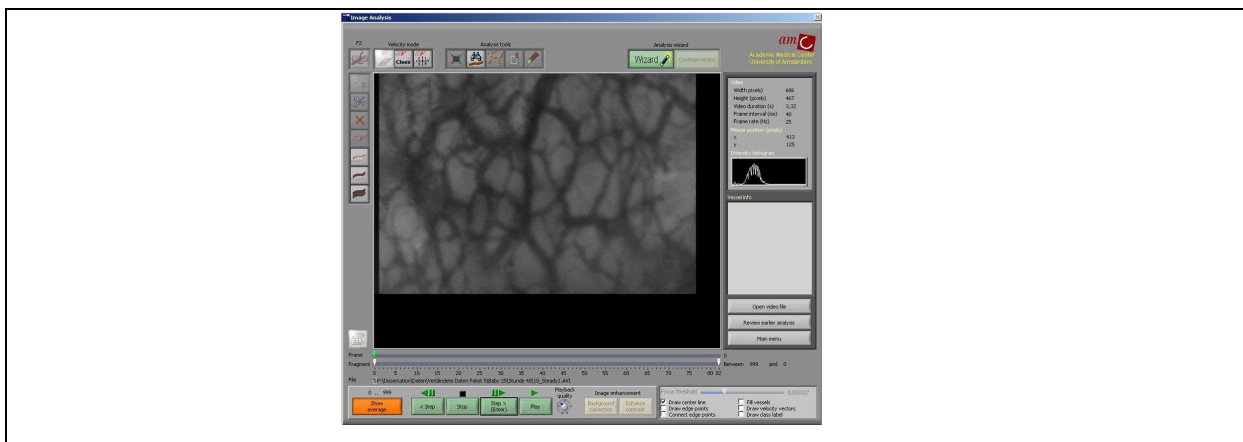


Abbildung 2.6: Microscan Analysis Software.
Arbeitsoberfläche mit eingespielter Sequenz.
Quelle: Weber 2007

2.7.2 Auswertprocedere Schritt für Schritt

Da bis dato wenig über die Handhabung von MAS publiziert wurde, soll im Folgenden ein kurzer Überblick über das Auswertprocedere einer fiktiven SDF-Sequenz gegeben werden:

- Nach Aufrufen der MAS-Arbeitsoberfläche (vgl. Abb. 2.6) und Auswahl der entsprechenden Video-Datei beginnt der Auswertvorgang über den Button „Analysis“.

Voraussetzung hierbei ist die einmalig getroffene benutzeradaptierte Grundeinstellung unter dem Befehl „Settings“.

- Über die Laufleiste erfolgt zunächst die Fragmentauswahl, in der vorliegenden Studie wurde wie erwähnt eine Mindestlänge von 10 sec. angestrebt. Über die Buttons „Background correction“ und „Enhance contrast“ können Bildschärfe und Kontrastfokus optimiert werden.
- Der Befehl „Stabilize video fragment“ (= movement correction), aufzurufen über die Leiste „Analysis tools“, reduziert das Ausmaß von z. B. atemabhängigen Bewegungsartefakten.
- In einem nächsten Schritt werden alle Einzel-Frames übereinandergelegt (= „combine frames in video fragment“). Der Untersucher bekommt damit das Bild der gemittelten mikrozirkulatorischen Aktivität zum Zeitpunkt der Messung.
- Der Button „Analyze vessel image“ in der Leiste „Analysis tools“ initiiert nun die eigentliche, automatische Vermessung und Berechnung der Videodatei: Der Untersucher erhält eine farbkodierte Analyse des kapillären Netzwerkes (vgl. Abb. 2.7). Dabei sind nun alle vorhandenen Gefäße bezogen auf ihren Diameter markiert. In der vorliegenden Studie sind Gefäße $< 10 \mu\text{m}$ gelb, Gefäße zwischen $10\text{-}20 \mu\text{m}$ blau sowie Gefäße $> 20 \mu\text{m}$ rot kodiert. Um das spätere Ergebnis nicht zu verfälschen, muss der Untersucher manuell etwaige Artefaktmarkierungen (z. B. Lanugohärchen, Kondenstropfen, Kristalle) demarkieren, sie gelangen damit nicht zur Auswertung. Ebenso müssen von der Automatik nicht oder unzureichend erfasste Gefäßbereiche korrigiert, nachgezeichnet oder verlängert werden.

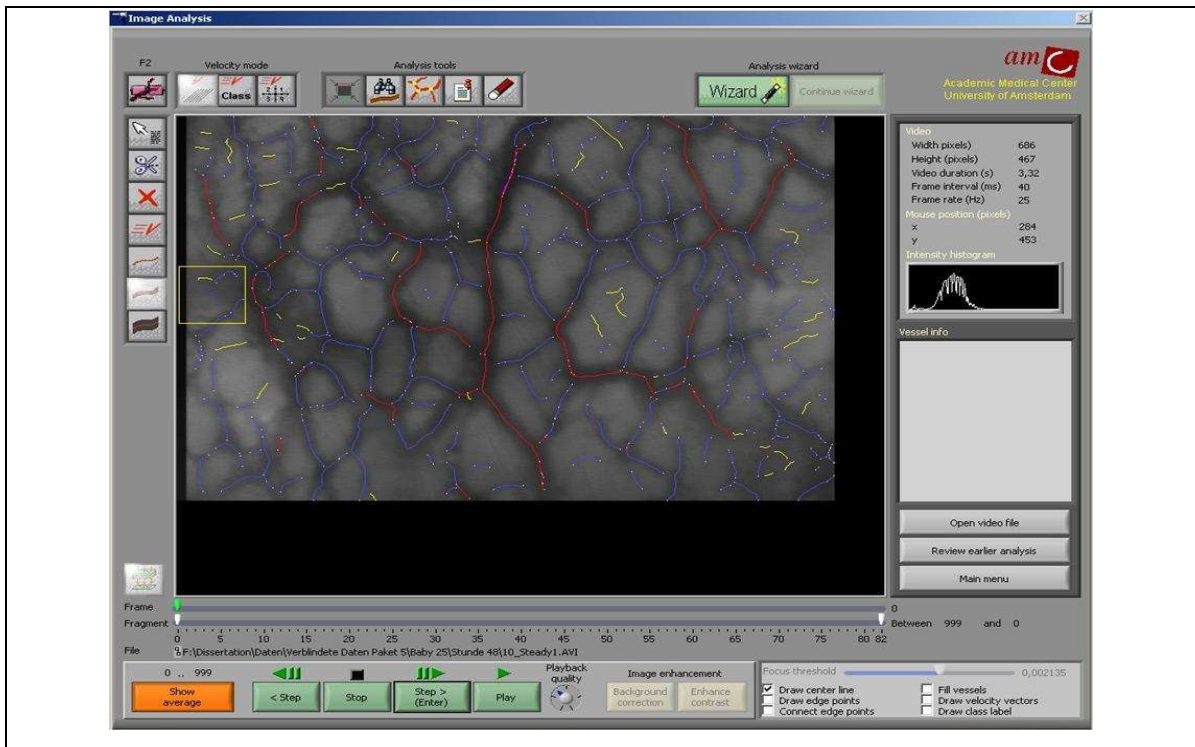


Abbildung 2.7: Microscan Analysis Software mit markierten Gefäßklassen.

gelb < 10 μm, blau 10-20 μm, rot > 20 μm.

Quelle: Weber 2007

- Sind alle manuellen Korrekturen durchgeführt, wird über den Button „Report“ in der Leiste „Analysis tools“ der sog. „Microcirculatory Report“ erstellt: Die wichtigsten Informationen sind dabei die „Length-width distribution“ (= Diameterverteilung in 10 μm-Schritten) sowie die L/A ratio. Letztere ergibt durch die Multiplikation mit der Zahl 10.000 den Wert für die funktionelle Kapillardichte (FVD) in cm/cm² (vgl. Abb. 2.8).
- Bei Bedarf kann in einem weiteren Schritt das beobachtete Gewebefeld (= region of interest, ROI) in vier Quadranten unterteilt werden. Über den Befehl „Quadrant velocity classification“ lässt sich semiquantitativ ein quadrantenspezifischer Analysereport bezüglich der Flussqualitäten erstellen. Jede Gefäßklasse gemäß ihres Durchmessers lässt sich dabei in folgende Klassifikationen einteilen:

- *continuous flow (3 Punkte)*
- *sluggish flow (2 Punkte)*
- *intermittend flow (1 Punkt)*
- *no flow (0 Punkte)*
- *hyperdynamic flow (optional)*

Im Analysereport wird hieraus der Flussindex (= microcirculatory flow index, MFI) berechnet (vgl. Abb. 2.9). Dieses MFI-Grading ist v. a. bei Patienten mit septisch-supprimierter Mikrozirkulation sowie bei Schockpatienten sinnvoll.

Eine mit MAS theoretisch realisierbare Berechnung der Erythrozytenflussgeschwindigkeit wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

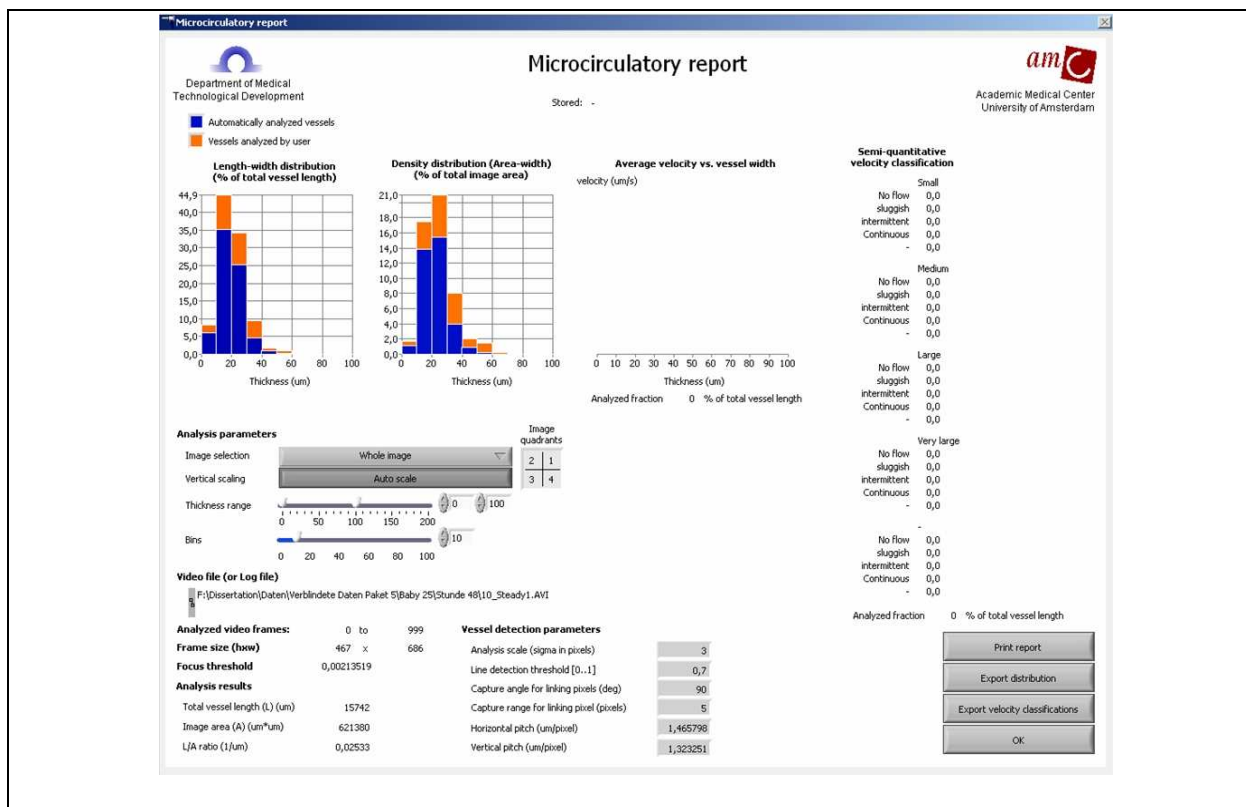


Abbildung 2.8: Microscan Analysis Software Ergebnisreport I. Berechnete L/A ratio und Gefäßklassenverteilung.
Quelle: Weber 2007



Abbildung 2.9: Microscan Analysis Software Ergebnisreport II. Qualitative velocity Classification zur Berechnung des MFI.
Quelle: Weber 2007

2.8 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software GraphPad Prism, Version 4.0 (GraphPad Software Inc, San Diego 2003, CA) durchgeführt.

Für alle Datensätze der Mikrozirkulationsparameter (FVD, Diameter) und der Blutdrücke wurden zunächst die Mittelwerte errechnet und auf ihre Normalverteilung hin überprüft (Gaussian Distribution). Bei bestätigter Normalverteilung sowie bei gleichem Kollektiv zu unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden die Datensets für die FVD (LST 6, LST 12, LST 24, LST 48, Vorher-Nachher-Interventionen) mit abhängigen T-Tests (paired-t-test) verglichen. Bei nicht-parametrischer Verteilung kam der Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon zum Einsatz. Analog wurde mit den Mittelwerten für Diameter und Blutdrücke verfahren.

Bei Vergleich von zwei oder mehr Items einer Gruppe wurde die interindividuelle Variabilität mittels Varianzanalyse (repeated-measures ANOVA) berechnet.

Für den Vergleich der FVD zwischen unterschiedlichen Patientengruppen wurde der unabhängige T-Test verwandt. Als Signifikanzniveau wurde bei 95%igem Konfidenzintervall die 5%-Marke äquivalent einem p-Wert von unter 0,05 angenommen.

Für Korrelationsberechnungen (z. B. FVD gegen MAD) fand der Pearson'sche Korrelationskoeffizient „r“ Anwendung. Bei ausschließlich linearen Beziehungen konnte auf den Korrelationskoeffizienten nach Spearman verzichtet werden.

Alle klinischen Daten sind als Einzelwerte für einen definierten Zeitpunkt zu verstehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 25 Frühgeborene (median [95% CI]: Gestationsalter 28 [27-29] Wochen, Geburtsgewicht 980 [849-1103] g) eingeschlossen, die zwischen Oktober 2006 und Oktober 2007 in der Frauenklinik Maistrasse zur Welt gekommen waren.

Das leichteste Kind wog bei Geburt 524 g. Das niedrigste Gestationsalter betrug 23+6 Schwangerschaftswochen.

Dabei handelte es sich um 11 Jungen und 14 Mädchen. 24 Kinder kamen durch eine Sectio caesarea auf die Welt. Insgesamt wurden in der Studie 5 Zwillingspärchen erfasst.

Alle relevanten Kindsdaten sind Tabelle 7.2 im Anhang zu entnehmen.

3 Kinder verstarben noch innerhalb der ersten Lebenswoche auf der Intensivstation. Da sie alle Einschlusskriterien für die vorliegende Studie erfüllten, wurden sie in die Auswertung mit aufgenommen.

Bei niedrigen mittelarteriellen Drücken erhielten 12 Kinder noch im Kreißsaal eine Volumentherapie mit NaCl 0,9 % i. v. als einmalige oder wiederholte Bolustherapie. Soweit bestimmt betrug der Median des niedrigsten gemessenen mittelarteriellen Druckes dabei 27 [23-32] mmHg (vgl. Tab. 7.2 im Anhang).

Alle Kinder befanden sich zum Zeitpunkt der SDF-Messreihen im Inkubator. 16 Kinder waren tracheal intubiert. Berücksichtigt man den gesamten 48-stündigen Beobachtungszeitraum und die Einzelitems aller Kinder, so lag die FiO₂ (Median) bei 21 [21-24] Vol%, der PEEP bei 4,1 [4,0-4,4] und der PIP bei 13 [12-15].

12 Kinder wurden auf Grund eines Atemnotsyndroms mit Surfactant (Curosurf®) behandelt. 24 Kinder hatten noch intrauterin wenigstens eine Singledosis Celestan® zur Lungenreifungsinduktion erhalten.

3 Kinder wurden innerhalb der ersten 48 Lebensstunden einmalig mit einem Thrombozytenkonzentrat (TK) transfundiert, 2 Kinder einmalig mit einem Erythrozytenkonzentrat (EK), ein weiteres Kind erhielt während der ersten 48 Lebensstunden eine EK-Mehrfachtransfusion.

Eine initiale neonatale Hypotension machte bei 8 Kindern innerhalb der ersten 48 Lebensstunden eine Intervention zur Steigerung des MAD erforderlich.

Tabelle 3.1 gibt einen Gesamtüberblick bezüglich der individuellen antihypotensiven Therapie innerhalb der ersten 48 Lebensstunden. Die einzelnen Therapiemodi liefen dabei nicht notwendigerweise gleichzeitig ab. Vielmehr wurde die jeweilige Therapie entsprechend des klinischen Verlaufes des Kindes beibehalten, geändert oder gestoppt.

Eine alleinige Volumentherapie ($\geq 10\text{ml/kgKG}$ 0,9% NaCl) erhielten insgesamt 2 Kinder. Kolloide wurden nicht verabreicht.

Intervention	Frühgeborenes (FG 1-25)
Dopamin + Dobutamin + Hydrocortison	FG 1; FG 23
Dobutamin	FG 20
Dopamin + Hydrocortison	FG 24
Dopamin + Dobutamin + Hydrocortison + Volumen ($\geq 10\text{ml/kgKG}$ 0,9% NaCl)	FG 8
Dobutamin + Hydrocortison	FG 11
Volumen ($\geq 10\text{ml/kgKG}$ 0,9% NaCl)	FG 3; FG 12

Tab. 3.1: Therapievarianten der neonatalen Hypotension

Bei 17 Kindern ließ sich im Verlauf echokardiographisch ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) darstellen. In der Regel erfolgte das Herzecho zwischen den Lebensstunden 24 bis 72 und damit teilweise außerhalb des durch SDF-Analyse beobachteten Messzeitraumes. Medikamentöse oder chirurgische Interventionen zum Verschluss fanden ausnahmslos nach dem Messzeitraum von 48 Stunden statt.

Das Alter der Mütter betrug 34 [29-37] Jahre (median [95% CI]).

Die Gründe, die eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft erforderlich machten, waren vielfältig. Oft führten auch zwei oder mehr Faktoren zur Indikation einer umgehenden Schnittentbindung (vgl. Tab. 3.2).

Indikation zur vorzeitigen Entbindung / Komplikationen	n (Anzahl der Fälle)
vorzeitige Wehentätigkeit	10
Amnioninfektionssyndrom (AIS)	10
HELLP	3
Patholog. Doppler/CTG	11
Blutungen in der Schwangerschaft	2
Vorzeitige Plazentalösung	0
Mehrlings-Schwangerschaften	5
Wachstumsretardierung	4
Vorzeitiger Blasensprung	7
Plazentainsuffizienz	3
Nabelschnurvorfall	2

Tab. 3.2: Mütterliche und fetale Ursachen der Frühgeburt. Komplikationen.

3.2 Deskriptive Statistik

Im folgenden Abschnitt soll die dynamische Entwicklung von Blutdruck, FVD, Diametern sowie von klinischen Parametern in den ersten 48 Lebensstunden der Frühgeborenen dargestellt werden.

3.2.1 Entwicklung der Blutdrücke

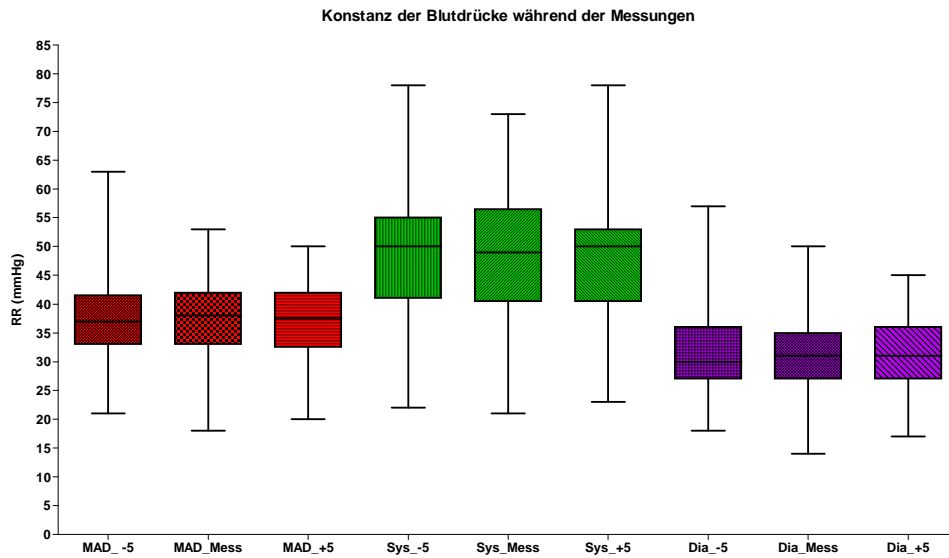
Blutdruckkonstanz während der SDF-Messung

Für eine möglichst präzise Bestimmung des Blutdrucks und der mikrozirkulatorischen Parameter war es wichtig, die SDF-Messung für das Kind extrem behutsam durchzuführen.

Um die Unabhängigkeit der Messprozedur für den aktuellen Blutdruck zu untersuchen, wurde während der Messung [RR_{Mess}], 5 min vor der Messung [RR₋₅] und 5 min nach der Messung [RR₊₅] der Blutdruck protokolliert. Dass es weder für die systolischen noch für die diastolischen oder für die mittleren arteriellen Drücke zu relevanten messsynchronen Steigerungen oder Abfällen kam, ist Graphik 3.1 zu entnehmen.

Am Beispiel des gemittelten, zur Lebensstunde 6 aufgezeichneten MAD bedeutet dies für [MAD₋₅] zu [MAD_{Mess}] ein Median von 37 [33-42] zu 38 [33-42], $p > 0,91$. Für [MAD_{Mess}] zu [MAD₊₅] ergibt sich ein Median von 38 [33-42] zu 38 [33-42], $p > 0,33$.

Somit kann die Aufzeichnung des Blutdrucks als artefaktfrei gewertet werden. Der ermittelte Blutdruck wurde nicht signifikant durch den SDF-Messvorgang beeinflusst.



Graphik 3.1: Blutdruckkonstanz während der SDF-Messung.

Die ersten Blutdrücke wurden noch bei der Erstversorgung im Kreißsaal erhoben. Alle Einzelitems waren normalverteilt.

Systolische Werte

Die systolischen Drücke blieben in den ersten 48 Lebensstunden konstant (☞ Tabelle 3.3; Graphik 3.2).

Diastolische Werte

Die diastolischen Drücke erhöhten sich in den ersten 48 Stunden als Ausdruck des gestiegenen peripheren Widerstandes signifikant ($p < 0,035$). Der größte Anstieg war dabei zwischen den Lebensstunden 1 und 12 zu verzeichnen ($p < 0,0001$) (☞ Tabelle 3.3; Graphik 3.2).

Mittlerer arterieller Druck

Der MAD erhöhte sich in den ersten 48 Lebensstunden als Korrelat des gestiegenen Systemwiderstandes signifikant ($p < 0,02$). Die Signifikanz des Druck-Anstiegs war dabei zwischen den Lebensstunden 1 und 12 am größten ($p < 0,0004$) (☞ Tabelle 3.3; Graphik 3.2).

Druckamplitude

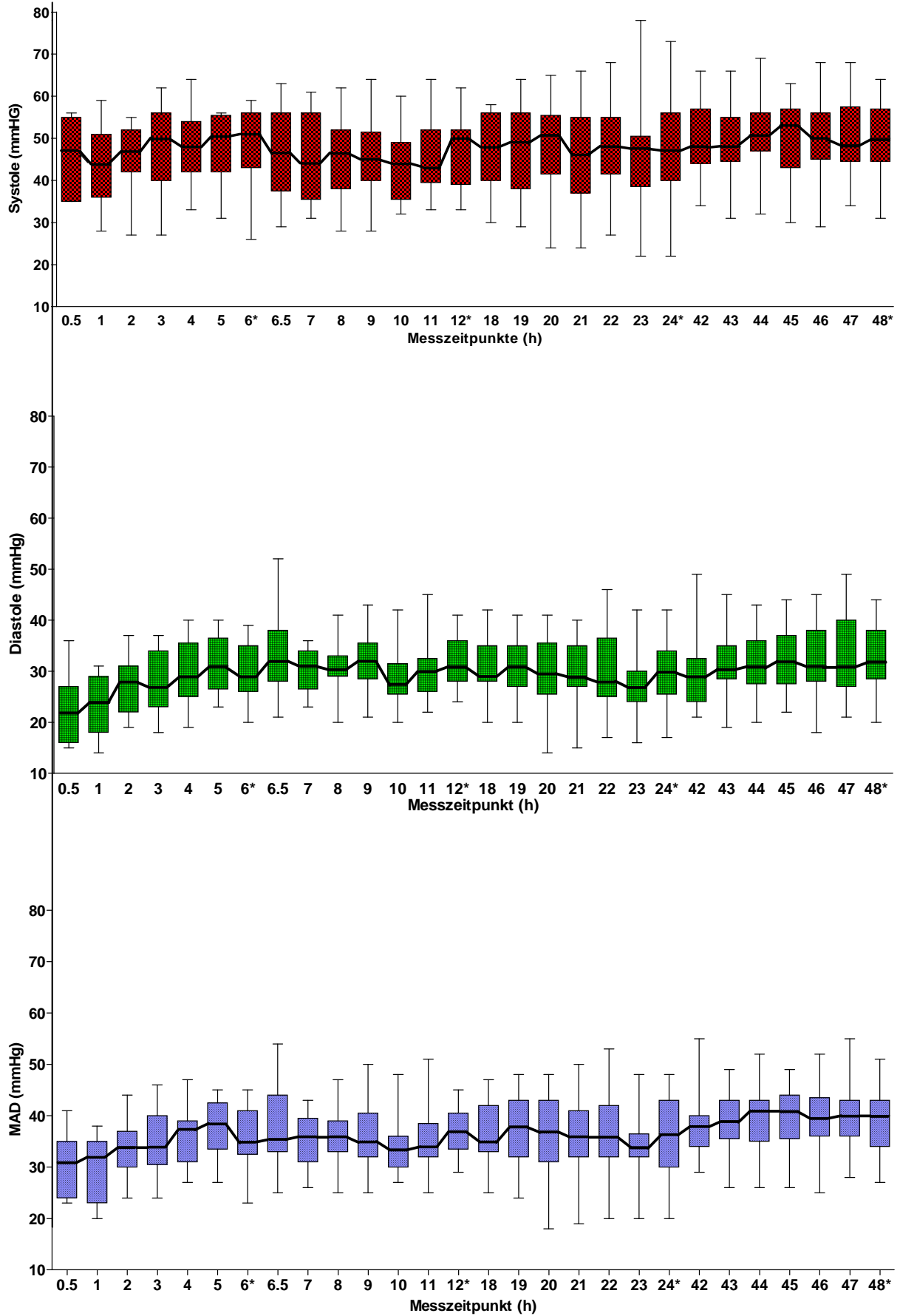
Die Druckamplitude als Differenz von systolischem und diastolischem Wert blieb in den ersten 48 Lebensstunden insgesamt konstant ($p > 0,35$). Zwischen den Lebensstunden 1 und

12 kam es entsprechend der o. g. systolischen und diastolischen Entwicklung zu einem signifikanten Abfall der Amplitude ($p < 0,02$) (☞ Tabelle 3.3; Graphik 3.3).

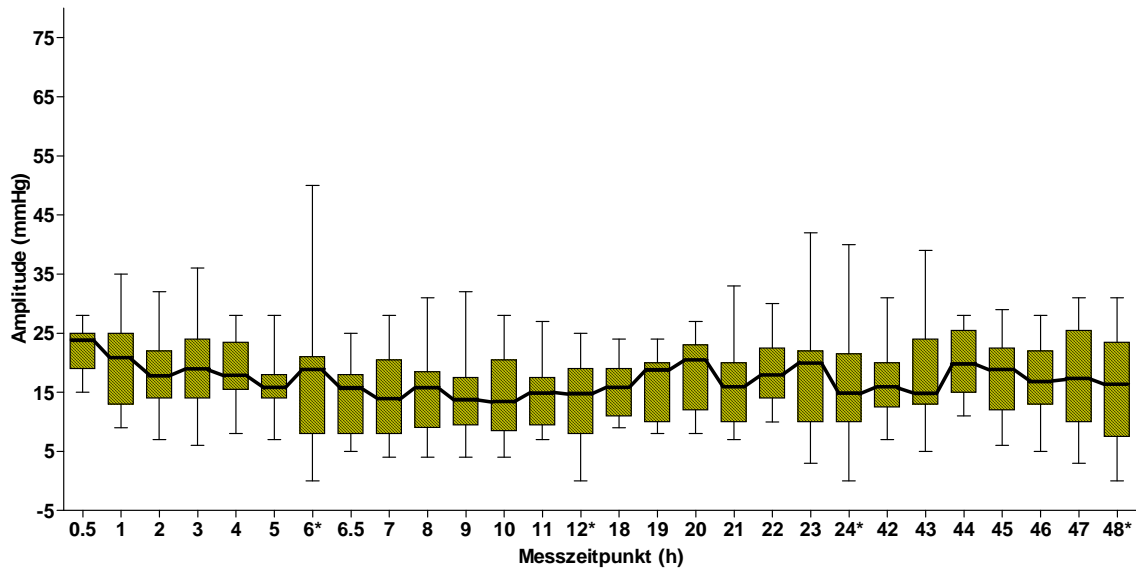
	LST 1	LST 6	LST 12	LST 24	LST 48	
Systole** [mmHg]	47 [35-55]	51 [43-56]	50 [39-52]	47 [40-56]	50 [45-57]	$p_{(LST_1/LST_{48})} = 1$
Diastole** [mmHg]	22 [18-29]	29 [26-35]	31 [28-36]	30 [26-34]	32 [29-38]	$p_{(LST_1/LST_{48})} < 0,035$ $p_{(LST_1/LST_{12})} < 0,0001$
MAD** [mmHg]	32 [23-25]	35 [33-41]	37 [34-41]	37 [30-43]	40 [34-43]	$p_{(LST_1/LST_{48})} < 0,02$ $p_{(LST_1/LST_{12})} < 0,0004$
Amplitude** [mmHg]	21 [13-25]	19 [8-21]	15 [8-19]	15 [10-22]	17 [8-24]	$p_{(LST_1/LST_{48})} > 0,35$ $p_{(LST_1/LST_{12})} < 0,02$
Hämatokrit	---	0,50 [0,44-0,54]	0,53 [0,48-0,58]	0,48 [0,40-0,50]	0,40 [0,37-0,48]	$p_{(LST_6/LST_{48})} < 0,0003$
Herz- frequenz [1/min]	---	152 [142-169]	154 [148-168]	156 [148-165]	155 [150-163]	$p_{(LST_6/LST_{48})} > 0,75$

Tab. 3.3 Systole, Diastole, MAD, Amplitude, Hämatokrit, Herzfrequenz zur Lebensstunde 1-48. (Median [95% CI]).

** In Tabelle 3.3 sind (neben der 1. Lebensstunde) lediglich die SDF-messynchronen Blutdrücke berücksichtigt.



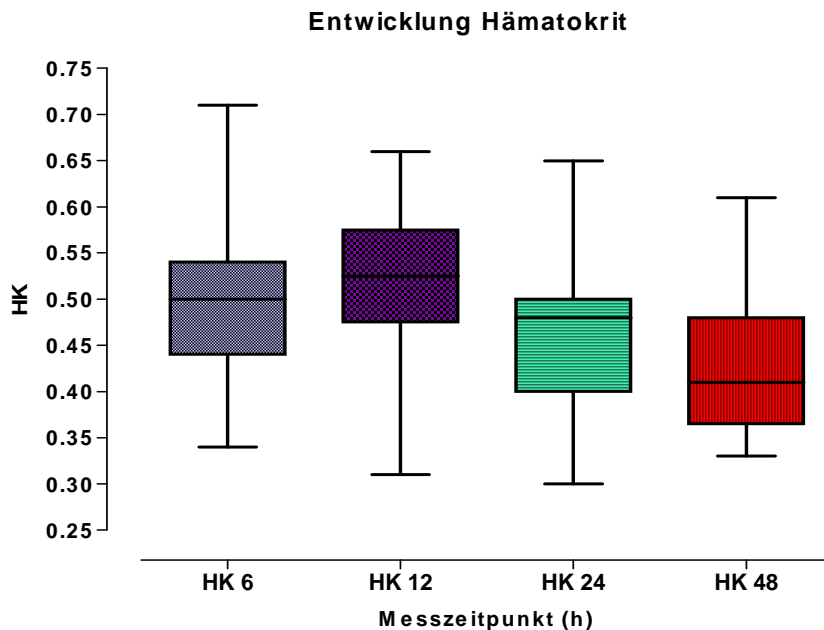
Graphik 3.2 Verlauf von Systole, Diastole und MAD (Median [95% CI]).



Graphik 3.3 Verlauf der Druck-Amplitude.

3.2.2 Entwicklung des Hämatokrit

Im Verlauf der ersten 48 Lebensstunden kam es zu einem signifikanten Abfall des Hämatokrit ($p < 0,0003$) (☞ Tabelle 3.3; Graphik 3.4).



Graphik 3.4: Entwicklung des Hämatokrit.

3.2.3 Entwicklung der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz der Frühgeborenen blieb in den ersten 48 Lebensstunden konstant ($p > 0,75$) (☞ Tabelle 3.3).

3.2.4 Entwicklung der funktionellen Kapillardichte

Der Median der über alle 48 Lebensstunden gemittelten Einzelwerte für die FVD betrug 215 [202-223] cm/cm². Der geringste gemessene Wert für die FVD lag bei 169 cm/cm², der höchste erhobene Einzelwert bei 263 cm/cm².

In den ersten 48 Lebensstunden kam es zu einem signifikanten Anstieg der FVD ($p < 0,018$). Dabei war die Zunahme der FVD zwischen den Lebensstunden 12 und 48 am ausgeprägtesten ($p < 0,001$) (☞ Tabelle 3.4; Graphik 3.5).

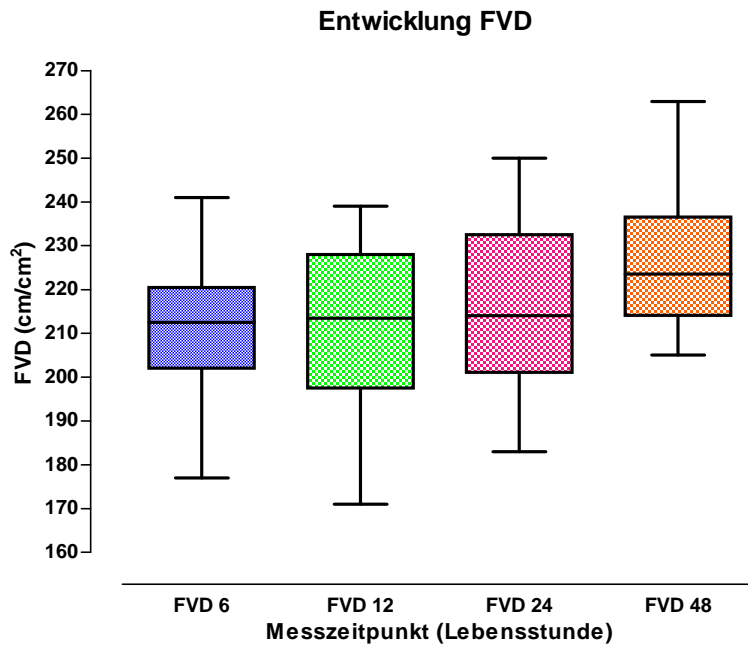
3.2.5 Veränderung der Diameter

Mit dem Anstieg der FVD zeigte sich eine signifikante Verschiebung des prozentualen Anteils der Gefäßgrößen (☞ Tabelle 3.4; Graphik 3.6):

Hierbei kam es zu einer Zunahme der sehr kleinen Kapillaren (Durchmesser $< 10 \mu\text{m}$); $p < 0,025$. Der Anteil der größeren Gefäße, v. a. Venolen mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$, reduzierte sich signifikant; $p < 0,001$. Der Prozentsatz an mittleren Kapillaren mit einem Durchmesser von 10-20 μm zeigte keine signifikante Verschiebung; $p > 0,27$.

	LST 6	LST 12	LST 24	LST 48	
FVD [cm/cm ²]	212 [202-221]	214 [198-228]	214 [201-233]	224 [214-237]	$p_{(LST_6/LST_48)} < 0,018$ $p_{(LST_12/LST_48)} < 0,001$
DiaSmall [%-Anteil]	31 [28-42]	31 [25-37]	34 [21-45]	40 [36-43]	$p_{(LST_6/LST_48)} < 0,025$
DiaMed [%-Anteil]	57 [53-62]	61 [56-65]	58 [50-64]	54 [52-59]	$p_{(LST_6/LST_48)} > 0,27$
DiaLar [%-Anteil]	8 [7-11]	8 [5-12]	7 [4-12]	6 [5-8]	$p_{(LST_6/LST_48)} < 0,001$

Tab. 3.4 Entwicklung der FVD sowie der Diameter small ($< 10 \mu\text{m}$), medium (10-20 μm), large ($> 20 \mu\text{m}$). (Median [95% CI]).



Graphik 3.5: Entwicklung der funktionellen Kapillardichte.

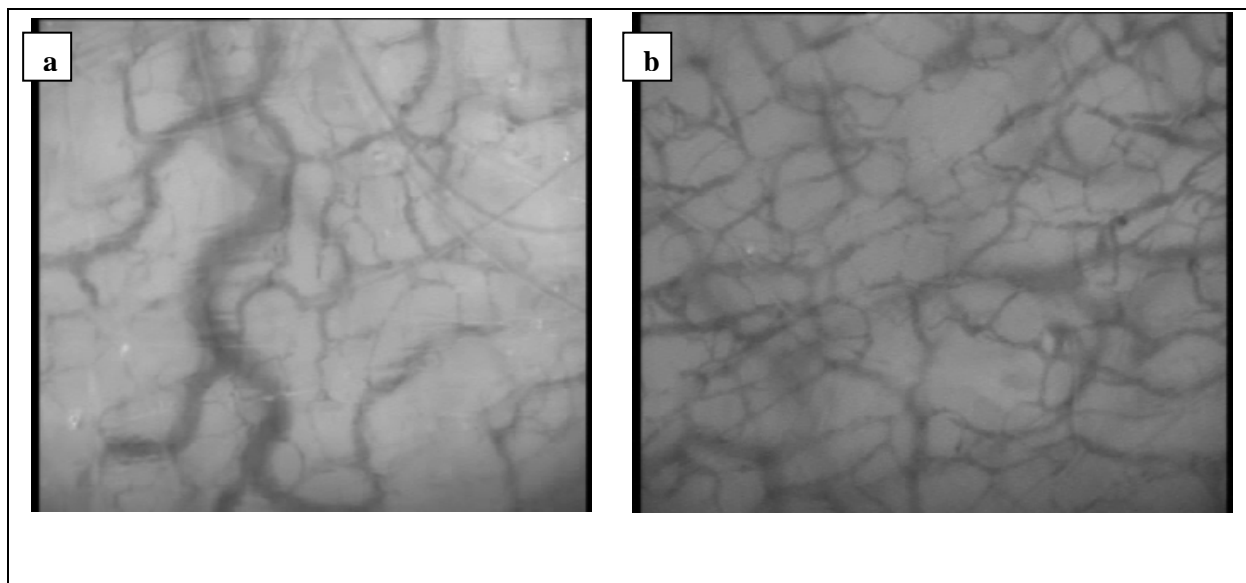
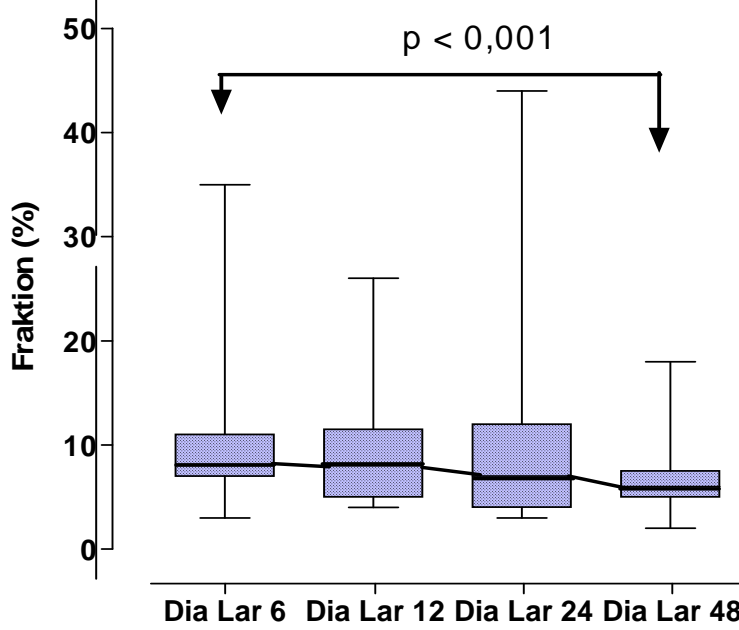
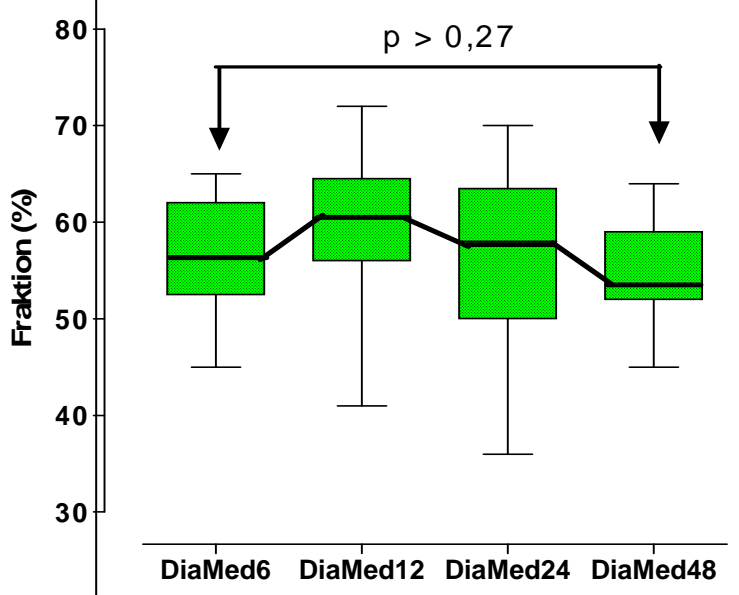
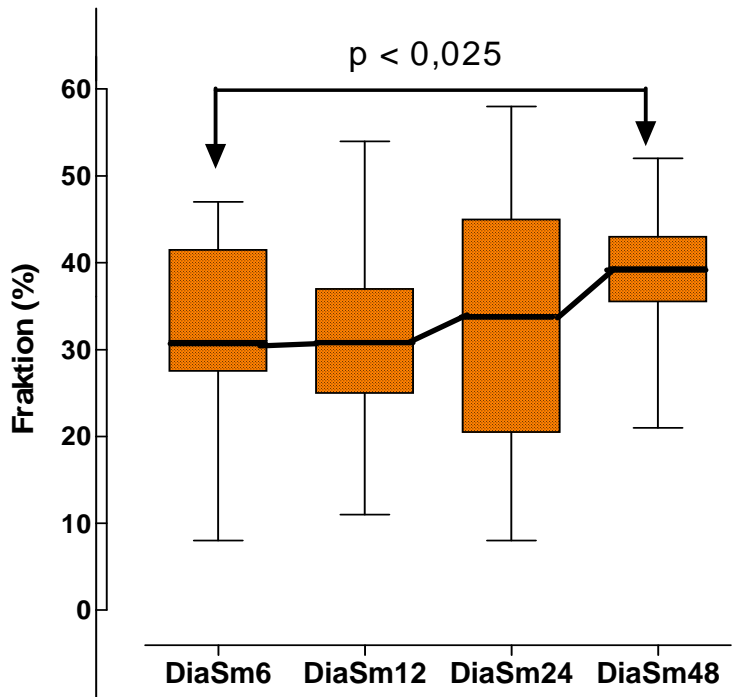


Abbildung 3.1: Original SDF-Messesequenz in 5-facher Vergrößerung. Haut eines Frühgeborenen im Alter von 6 Stunden [a] und 48 Stunden [b].
Quelle: Weber 2007

Die Abbildungen 3.1 a + b stellen die relative Zunahme der Gefäßdichte innerhalb der ersten 48 Lebensstunden dar. Hierbei handelt es sich um zwei Original-SDF-Messesequenzen in 5-facher Vergrößerung zu den Lebensstunden 6 und 48.



Graphik 3.6 Entwicklung der Diameter.

3.3 Antihypotensive Intervention

Acht Kinder wurden auf Grund einer Hypotension in den ersten 48 Lebensstunden antihypotensiv behandelt. Die verschiedenen Therapieschemata sind Tabelle 3.1 zu entnehmen. Der mittlere MAD betrug zum Zeitpunkt der Erstintervention 27 mmHg.

Die antihypotensive Therapie fand nicht immer messsynchron statt. Vielmehr wurde sie bei einigen Kindern über zwei oder mehr definierte SDF-Messzeitpunkte hinweg fortgeführt. Die im Zuge der SDF-Messungen erhobenen Blutdrücke entsprachen dabei nicht notwendigerweise den hypotensiven Werten, die eine Therapie indiziert hatten.

Durch antihypotensive Mehrfachintervention zwischen den einzelnen definierten SDF-Messzeitpunkten ergaben sich insgesamt 8 Vorher-Nachher-Vergleichspaare für das Kollektiv mit einer Katecholamintherapie, 2 Vergleichspaare für eine kombinierte Katecholamintherapie und Hydrocortisontherapie, sowie 3 Vergleichspaare für die Kristalloidbolus-Gruppe.

3.3.1 Effekte einer Intervention mit Katecholaminen/Hydrocortison auf den Blutdruck

Mittlerer arterieller Druck

Die Intervention mit Katecholaminen und Hydrocortison ($n = 10$, inklusive Mehrfachinterventionen) vermochte den mittleren arteriellen Druck (MAD) signifikant zu steigern; $p < 0,013$ (☞ Tabelle 3.5; Graphik 3.7).

Systolischer Blutdruck

Der systolische Druck konnte durch die Intervention mit Katecholaminen und Hydrocortison ($n = 10$, inklusive Mehrfachinterventionen) signifikant gesteigert werden; $p < 0,015$ (☞ Tabelle 3.5; Graphik 3.9).

Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Druck wurde durch die Intervention mit Katecholaminen und Hydrocortison ($n = 10$, inklusive Mehrfachinterventionen) nicht signifikant beeinflusst; $p > 0,49$ (☞ Tabelle 3.5; Graphik 3.10).

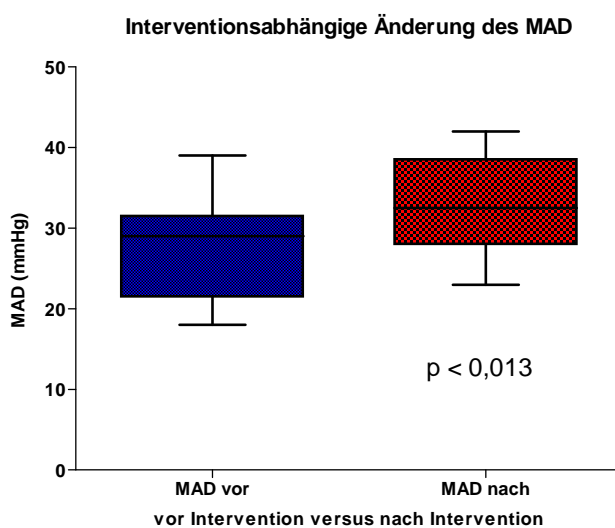
	<u>vor</u> Katecholaminen/Hydrocortison	<u>nach</u> Katecholaminen/Hydrocortison	
MAD [mmHg]	29 [22-32]	33 [28-39]	p < 0,013
Systole [mmHg]	33 [26-39]	35 [32-44]	p < 0,015
Diastole [mmHg]	26 [19-31]	29 [24-33]	p > 0,49

Tab. 3.5 Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf MAD, Systole, Diastole. (Median [95% CI]).

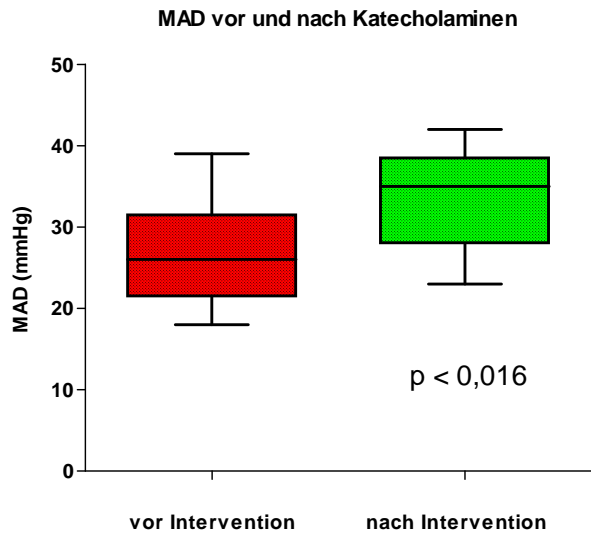
Betrachtet man nun **ausschließlich** die Katecholamin-Interventionen (n = 8, inklusive Mehrfachinterventionen), also **ohne** Berücksichtigung der Hydrocortisongaben, so zeigt sich ebenfalls eine signifikante Zunahme des MAD; p < 0,016 (☞ Tabelle 3.6; Graphik 3.8).

	<u>vor</u> Katecholaminen	<u>nach</u> Katecholaminen	
MAD [mmHg]	26 [22-32]	35 [28-39]	p < 0,016

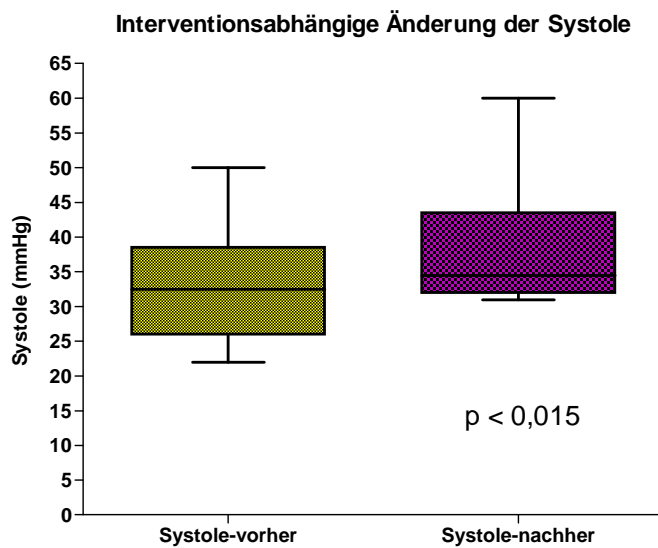
Tabelle 3.6 Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf den MAD. (Median [95% CI]).



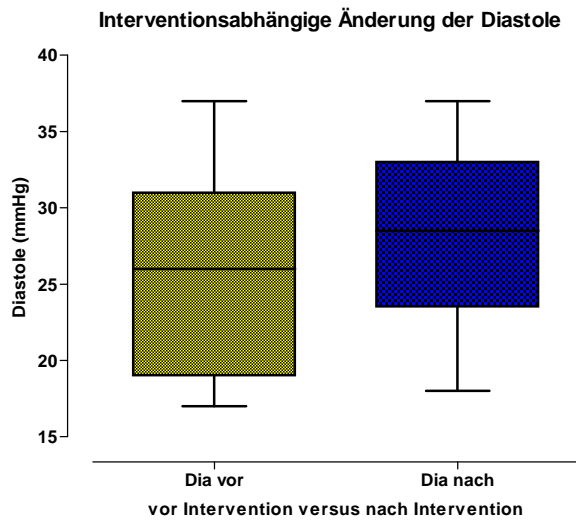
Graphik 3.7: Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf den MAD.



Graphik 3.8: Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf den MAD.



Graphik 3.9: Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf die Systole.



Graphik 3.10: Effekt einer kombinierten Katecholamin-/Hydrocortisontherapie auf die Diastole.

3.3.2 Effekte der Intervention mit Volumenboli auf den Blutdruck

Mittlerer arterieller Druck

Der MAD stieg nach Volumentherapie ($\geq 10\text{ml/kgKG}$ 0,9% NaCl) ($n = 3$) an. Wegen der geringen Zahl an Patienten erfolgte keine statistische Auswertung (☞ Tabelle 3.7).

	vor Volumen	nach Volumen	
MAD [mmHg]	31	37	

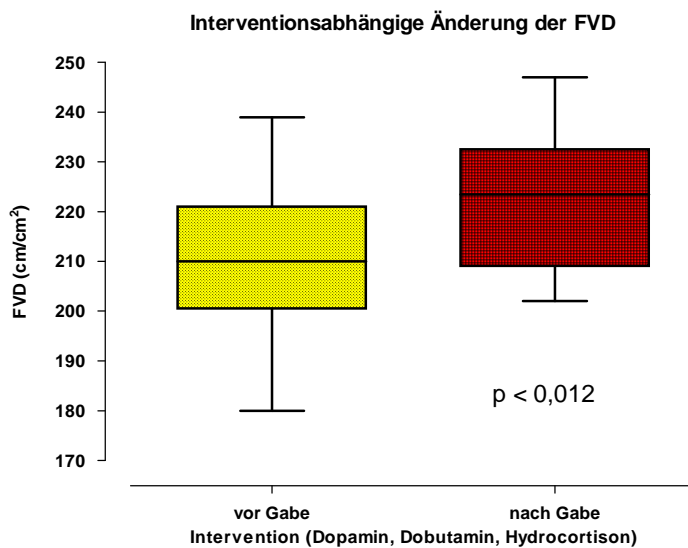
Tab. 3.7 Effekt einer Volumentherapie auf den MAD. (Median).

3.3.3 Effekte einer antihypotensiven Therapie mit Katecholaminen und Hydrocortison auf die Mikrozirkulation

Die funktionelle Kapillardichte und damit die Mikrozirkulation konnte durch die Intervention mit Katecholaminen und Hydrocortison (n = 10, inklusive Mehrfachinterventionen) signifikant verbessert werden; $p < 0,012$ (☞ Tabelle 3.8; Graphik 3.11).

	vor Intervention	nach Intervention	
FVD [cm/cm ²]	210 [201-221]	224 [209-233]	$p < 0,012$

Tab. 3.8 Effekt einer kombinierten Katecholamin- und Hydrocortisontherapie auf die FVD.
(Median [95% CI]).

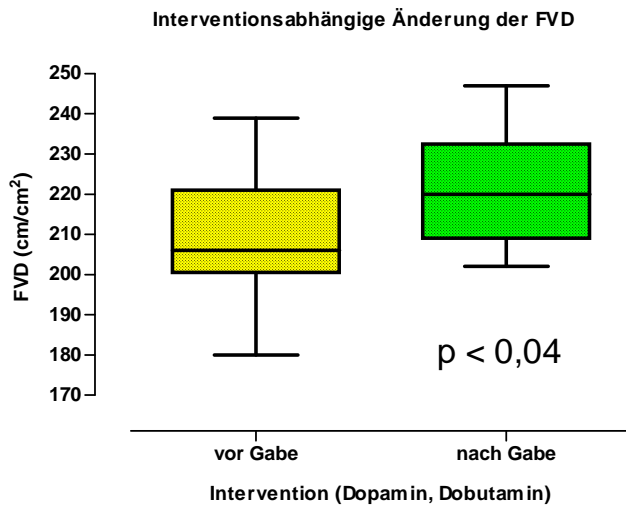


Graphik 3.11: Effekt einer kombinierten Katecholamin-/ Hydrocortisontherapie auf die FVD.

Betrachtet man nun auch hier die **ausschließlichen** Katecholamin-Interventionen (n = 8, inklusive Mehrfachinterventionen), wiederum also **ohne** Berücksichtigung der Hydrocortisongaben, so erhält man einen signifikanten Anstieg der FVD; $p < 0,04$ (☞ Tabelle 3.9; Graphik 3.12).

	vor Katecholaminen	nach Katecholaminen	
FVD [cm/cm ²]	206 [201-221]	220 [209-233]	p < 0,04

Tab. 3.9: Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf die FVD. (Median [95% CI]).



Graphik 3.12: Effekt einer ausschließlichen Katecholamintherapie auf die FVD.

3.3.4 Effekte einer Volumentherapie auf die FVD

Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit Volumen-Intervention (≥ 10 ml/kgKG 0,9% NaCl) (n = 3) erfolgte keine statistische Auswertung (☞ Tabelle 3.10).

	vor Volumen	nach Volumen	
FVD [cm/cm ²]	211	207	

Tab. 3.10 Effekt einer Volumentherapie auf die FVD (Median).

3.3.5 Einfluss der antihypotensiven Therapie auf MAD, FVD und Diameter

Acht Kinder wurden während der ersten 48 Lebensstunden mit Katecholaminen, Hydrocortison und Volumenboli antihypotensiv therapiert. Untersucht man die Daten der Kinder, die ohne eine Intervention einen ausreichenden Blutdruck halten konnten, so erhält man für den MAD und die FVD folgende Beziehungen:

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Der MAD der nicht-therapierten Kinder nahm zwischen den Lebensstunden 1 und 48 signifikant zu; $p < 0,03$ (☞ Tabelle 3.11; Graphik 3.13).

Funktionelle Kapillardichte (FVD)

Die FVD der nicht-therapierten Kinder nahm ab der Lebensstunde 12 bis zur Lebensstunde 48 signifikant zu; $p < 0,009$. Zwischen den Stunden 6 und 12 zeigte die FVD noch einen konstant-bleibenden Verlauf; $p > 0,7$ (☞ Tabelle 3.11; Graphik 3.14).

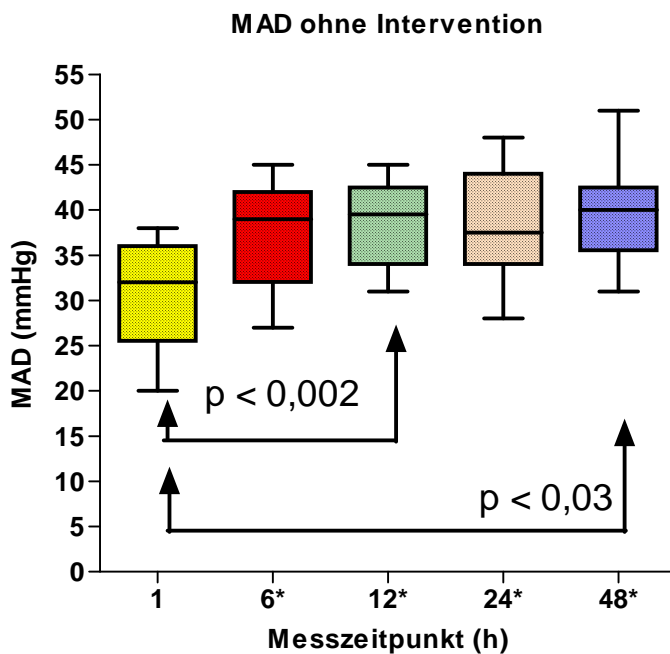
Diameter

Untersucht man die Gefäßumverteilung aller nicht-antihypotensiv therapierten Kinder ($n = 17$) innerhalb der ersten 48 Lebensstunden, so erhält man identische statistische Beziehungen verglichen mit dem Gesamtkollektiv ($n = 25$) (☞ Tabelle 3.11):

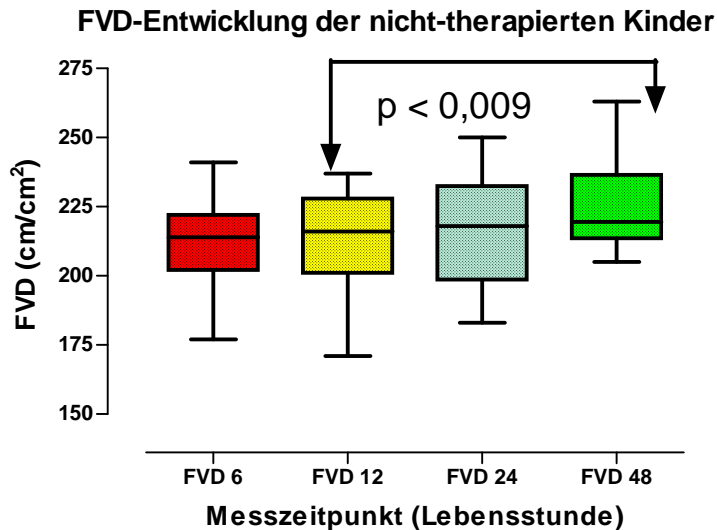
Es kam zu einer Zunahme der sehr kleinen Kapillaren (Durchmesser $< 10 \mu\text{m}$) ($p < 0,035$). Der Anteil der größeren Gefäße, v. a. Venolen mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$, reduzierte sich signifikant ($p < 0,05$). Der Prozentsatz an mittleren Kapillaren mit einem Durchmesser von $10\text{-}20 \mu\text{m}$ zeigte keine signifikante Verschiebung ($p > 0,15$).

	LST 1	LST 6	LST 12	LST 24	LST 48	
MAD [mmHg]	32 [26-36]	39 [32-42]	40 [34-43]	38 [34-44]	40 [36-43]	$p_{(LST_1/LST_{48})} < 0,03$ $p_{(LST_1/LST_{12})} < 0,002$
FVD [cm/cm ²]	---	214 [202-222]	216 [201-228]	218 [199-233]	220 [214-237]	$p_{LST_{12}/LST_{48}} < 0,009$ $p_{LST_6/LST_{12}} > 0,7$
DiaSmall [%-Anteil]	---	31 [27-39]	34 [23-38]	36 [23-44]	40 [34-43]	$p_{(LST_6/LST_{48})} < 0,035$
DiaMed [%-Anteil]	---	57 [55-63]	60 [56-65]	56 [51-64]	53 [52-61]	$p_{(LST_6/LST_{48})} > 0,15$
DiaLar [%-Anteil]	---	8 [7-11]	7 [5-12]	6 [4-10]	5 [5-7]	$p_{(LST_6/LST_{48})} < 0,05$

Tab. 3.11 MAD, FVD, Diameter small (< 10 µm), medium (10-20 µm), large (> 20 µm) der nicht antihypotensiv therapierten Kinder. (Median [95% CI]).



Graphik 3.13 Verlauf des MAD der nicht-therapierten Kinder.

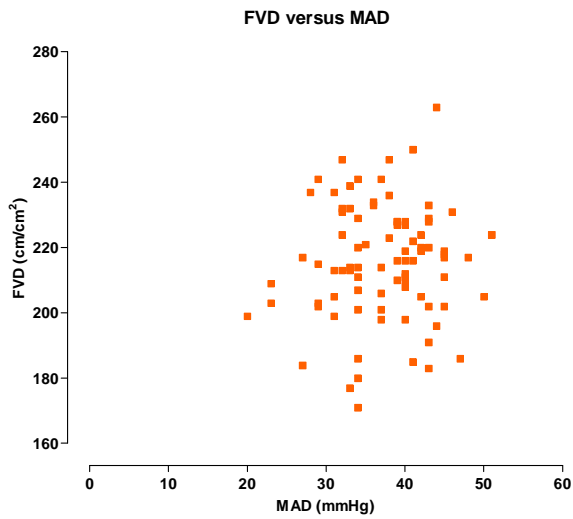


Graphik 3.14 FVD-Entwicklung der nicht-therapierten Kinder.

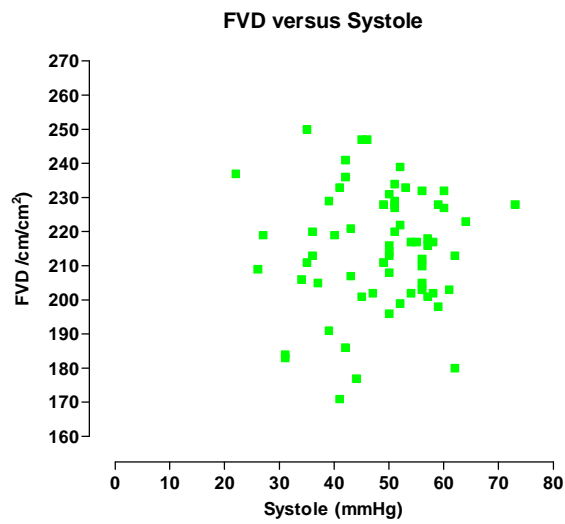
3.4 Beziehung zwischen Mikrozirkulation und systemischem Blutdruck

Um die Abhängigkeit der FVD und damit der Mikrozirkulation vom aktuellen systemischen Blutdruck zu untersuchen, wurden alle Items des mittleren arteriellen Drucks den Items der Mikrozirkulation gegenübergestellt und der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r berechnet. Hierbei zeigte sich keine Beziehung zwischen MAD und FVD. Gleiches gilt für die systolischen und diastolischen Drücke (☞ Graphik 3.15 - 3.17):

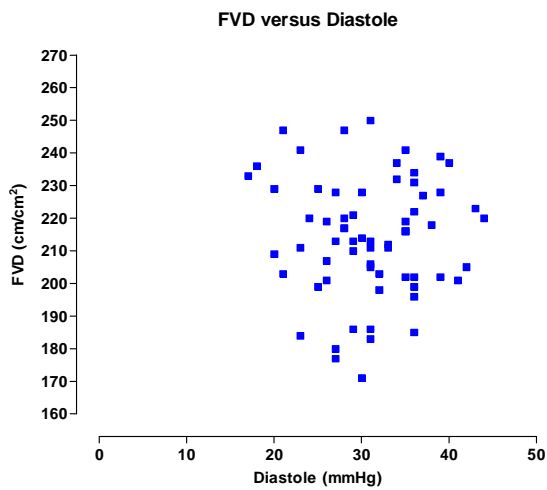
- Korrelation MAD zu FVD: $r = 0,06337$, $r^2 = 0,004016$, $p > 0,56$
- Korrelation Systole zu FVD: $r = 0,05127$, $r^2 = 0,002628$, $p > 0,69$
- Korrelation Diastole zu FVD: $r = -0,01365$, $r^2 = 0,0001863$, $p > 0,91$



Graphik 3.15: Abhängigkeit von FVD und MAD.



Graphik 3.16: Abhängigkeit von FVD und systolischem Wert.



Graphik 3.17: Abhängigkeit von FVD und diastolischem Wert.

3.5 Korrelative Statistik für die FVD

3.5.1 Einfluss des C-reaktiven Proteins auf die Studienergebnisse

Während der ersten 48 Lebensstunden hatten 8 Kinder ein CRP > 0,5 mg/dl. Das maximal bei einem Kind bestimmte CRP lag bei 3,0 mg/dl (im Alter von ca. 3 Stunden). Der Median [95 % CI] bzgl. des CRP bei allen 25 Kindern lag bei 0,0 [0,0-0,36].

Bezüglich der FVD unterschieden sich die Kinder mit einem CRP von 0,5 - 3,0 mg/dl nicht signifikant von den Kindern mit einem CRP < 0,5 mg/dl ; $p > 0,24$ (☞ Tabelle 3.12).

	CRP (+) (0,5-3 mg/dl) n = 8	CRP (-) (< 0,5 mg/dl) n = 17	
FVD [cm/cm ²]	219 [206-228]	214 [203-229]	p > 0,24

Tab. 3.12 Beziehung CRP und FVD. CRP (+): CRP ≥ 0,5 mg/dl. (Median [95% CI]).

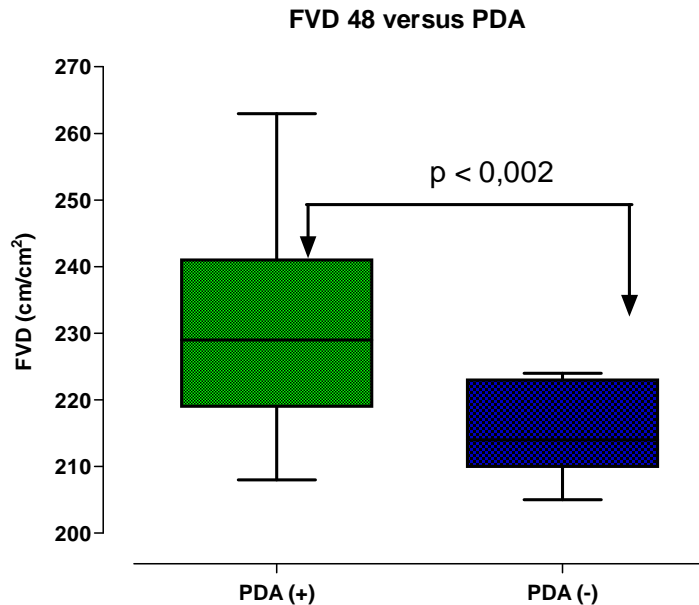
3.5.2 PDA in der Studienpopulation

Vergleicht man die Kinder mit später nachgewiesenem PDA (n = 17) mit den Kindern ohne PDA (n = 8) bezogen auf den **gesamten** 48-stündigen Beobachtungszeitraum, so zeigt sich keine Abhängigkeit der FVD von diesem fetalen Shunt: 219 [211-229] cm/cm² versus 207 [186-223] cm/cm² (Median [95% CI]); $p > 0,15$.

Untersucht man dagegen die Beziehung zur FVD für die einzelnen Lebensstunden, so zeigt sich zur **Stunde 48** ein signifikanter Unterschied in der FVD der Kinder mit PDA (n = 17) zu den Kindern ohne PDA (n = 8) ($p < 0,002$) (☞ Tabelle 3.13; Graphik 3.18):

	PDA (+) (LST 48)	PDA (-) (LST 48)	
FVD [cm/cm ²]	229 [219-241]	214 [210-223]	p < 0,002

Tab. 3.13 Abhängigkeit der FVD zur Stunde 48 von einem PDA. PDA(+): echokardiographisch verifizierter PDA. (Median [95% CI]).

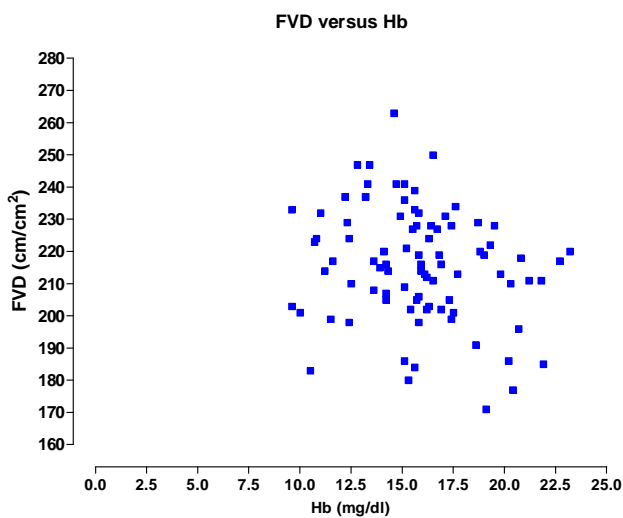


Graphik 3.18: Einfluss eines PDA zur Stunde 48 auf die FVD.

3.5.3 Beziehung zwischen Hämoglobin-Gehalt und FVD

Die funktionelle Kapillardichte korrelierte signifikant mit dem Hämoglobingehalt (Hb) (Graphik 3.19):

Korrelation FVD zu Hb: $r = -0,2065$, $r^2 = 0,04264$, $p < 0,05$

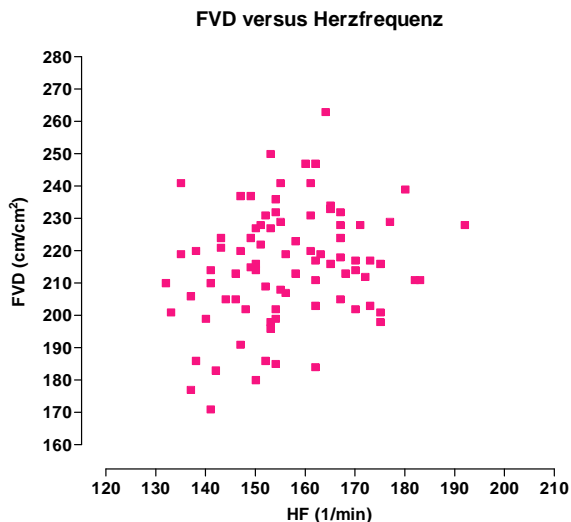


Graphik 3.19: Beziehung zwischen Hämoglobingehalt und FVD.

3.5.4 Beziehung zwischen Herzfrequenz und FVD

Die funktionelle Kapillardichte korrelierte signifikant mit der kindlichen Herzfrequenz (Graphik 3.20):

FVD zu HF: $r = 0,2327$, $r^2 = 0,05415$, $p < 0,031$



Graphik 3.20: Beziehung zwischen Herzfrequenz und FVD.

3.5.5 Beziehung zwischen Körpertemperatur und FVD

Zwischen der rektal bestimmten kindlichen Körpertemperatur und der funktionellen Kapillardichte zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit:

T° zu FVD: $r = -0,04940$, $r^2 = 0,002440$, $p > 0,65$

3.5.6 Beziehung zwischen Gestationsalter/Geburtsgewicht und FVD

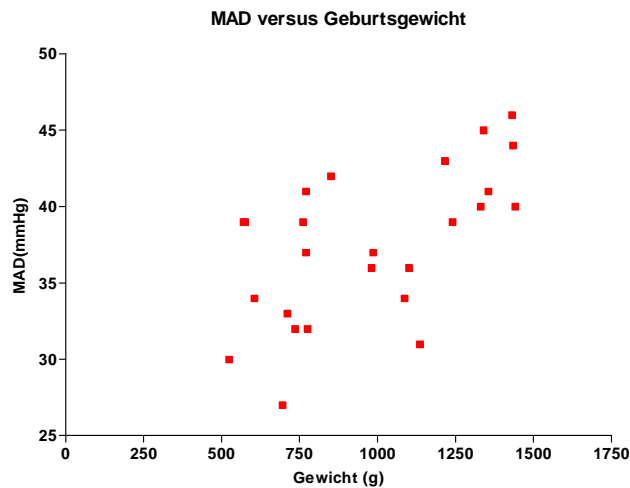
Um eine potentielle Abhängigkeit der funktionellen Kapillardichte von der kindlichen Reife zu untersuchen, wurden die Items für Gewicht und Gestation der über alle Lebensstunden gemittelten FVD gegenübergestellt und nach Pearson berechnet. Hierbei ergaben sich weder für das Gewicht noch für das Gestationsalter eine signifikante Beziehung mit der FVD:

- FVD versus Geburtsgewicht: $r = -0,1735$, $r^2 = 0,03010$, $p > 0,41$
- FVD versus Gestation: $r = -0,1947$, $r^2 = 0,03791$, $p > 0,35$

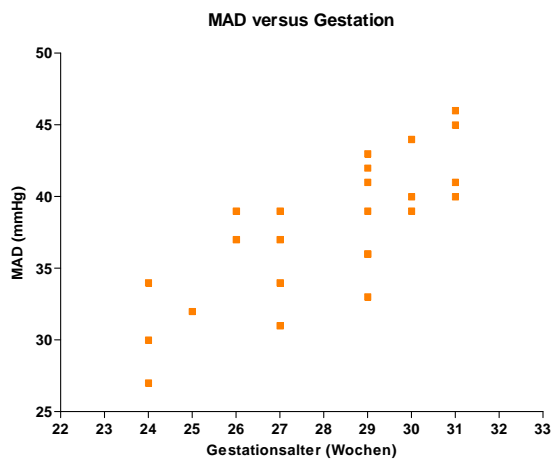
3.5.7 Beziehung zwischen Gestationsalter/Geburtsgewicht und MAD

Der über alle 48 Lebensstunden gemittelte mittlere arterielle Druck (MAD) zeigte sich als signifikant abhängig vom Geburtsgewicht sowie als hochsignifikant abhängig vom Gestationsalter (☞ Graphik 3.21 – 3.22):

- MAD zu Gewicht: $r = 0,5908$, $r^2 = 0,3490$, $p < 0,002$
- MAD zu Gestation: $r = 0,7897$, $r^2 = 0,6237$, $p < 0,0001$



Graphik 3.21: Beziehung zwischen Geburtsgewicht und MAD.



Graphik 3.22: Beziehung zwischen Gestationsalter und MAD.

3.5.8 Abhängigkeit der FVD vom kindlichen Geschlecht

Die FVD war weder bei den Jungen und Mädchen der Gesamtpopulation noch bei den Kindern, die keine Katecholamin- bzw. Hydrocortisontherapie benötigten, signifikant unterschiedlich: 212 [204-224] cm/cm² versus 216 [204-228] cm/cm² ; p > 0,49 bzw. 214 [205-228] cm/cm² versus 218 [211-234] cm/cm² ; p > 0,46 ; (Median [95% CI]).

4 Diskussion

4.1 Rolle des systemischen Blutdrucks für die Mikrozirkulation

In der vorliegenden Arbeit wurde die Beziehung von systemischem Blutdruck zu mikrozirkulatorischer Gefäßperfusion untersucht.

Der mittlere arterielle Druck (MAD) erhöhte sich in den ersten 48 Lebensstunden als Korrelat des gestiegenen Systemwiderstandes signifikant. Diese Steigerung ließ sich sowohl für das Gesamtkollektiv (n = 25) wie auch für die Gruppe der normotensiven Frühgeborenen (n = 15) bestätigen. Es konnte bestätigt werden, dass der mittlere arterielle Druck hochsignifikant vom Geburtsgewicht und vom Gestationsalter abhängig ist. So waren es auch in dieser Studie v. a. die sehr unreifen Kinder, die wegen eines zu niedrigen MAD therapiert werden mussten.

Es zeigte sich eine statistische Unabhängigkeit sowohl des mittleren arteriellen Drucks wie auch von Systole und Diastole zur funktionellen Gefäßdichte. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie, die bei Kindern im ersten Lebensmonat ebenfalls keine Korrelation zwischen Mikrozirkulation und Blutdruck zeigen konnte¹⁵³.

Die vorliegende Studie konnte desweiteren aufzeigen, dass die postnatale Umverteilung der Kapillargefäßgrößen unabhängig von einer antihypotensiven Therapie zur Steigerung des MAD war. Diese Beobachtung ist als weiterer wichtiger Beweis für die weitgehende Unabhängigkeit von Mikrozirkulation und systemischem Blutdruck zu werten.

Ein Grund für die fehlende Beziehung in der aktuellen Studie mag zwar die geringe Streubreite der Blutdruckwert-Items insgesamt sein. Zum ersten Mal konnte aber durch direkte Visualisierung der kindlichen *in vivo* - Perfusionsverhältnisse der in vielen Studien beschriebene wenig prädiktive Wert des aktuellen Blutdrucks für die Perfusionsverhältnisse auch für den unmittelbar postnatalen Zeitraum bestätigt werden.

Es zeigte sich deutlich, dass ein niedriger systemischer Blutdruck mit guten Werten für die Mikrozirkulation einhergehen kann. Die neonatale Mikrozirkulation ist somit nicht signifikant abhängig vom systemischen Blutdruck. Es lässt sich folgern, dass die kindliche Organperfusion und damit die Sauerstoffversorgung hypoxiegefährdeter Gewebe von vielen weiteren Parametern wie z. B. dem vaskulären Widerstand ganz entscheidend beeinflusst wird. Die vorgelegte Arbeit kann das Ergebnis anderer Studien dahingehend bestätigen, dass für die klinische Praxis die alleinige Beobachtung des systemischen Blutdrucks zur Beurteilung der kindlichen Perfusionsverhältnisse nicht ausreichend ist¹⁹¹. Dies rückt auch

den Wert und die Indikation einer antihypotensiven Therapie erneut in den Fokus der Betrachtung. Die Bedeutung der gegenwärtigen Therapiestrategien zur Behandlung der neonatalen Hypotension wird auch in Zukunft Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussion sein müssen¹⁷.

Viele Untersuchungen vertreten die Meinung, dass ein erniedrigter systemischer Blutdruck ursächlich für vielfältige Schädigungen des hypoxieanfälligen neonatalen Organismus sein kann. Ab welcher exakten mmHg-Marke der Blutdruck Frühgeborener als nicht mehr suffizient angesehen werden kann, ist umstritten¹⁷.

Eine Hypotension stellt mit einer Inzidenz von ca. 33% ein relativ häufiges Problem in der neonatalen Population dar. Bis zu 40 % der betroffenen Kinder werden mit einer vasoaktiven Medikation behandelt¹⁹².

Allerdings ist die systemische Perfusion abhängig von rheologischen Parametern und vom systemischen Gefäßwiderstand. Deswegen ist der alleinige Fokus auf den systemischen Blutdruck kein alleingültiger Marker für die Perfusionsbeurteilung hypoxiegefährdeter kindlicher Organe¹⁹³. Dies gilt besonders, nachdem Kluckow et al. lediglich eine schwache Korrelation zwischen systemischem Blutdruck und linksventrikulärem Auswurf (LVO) beschrieben haben²⁶. Zudem ist auch nur eine schwache Beziehung zwischen systemischem Blutdruck und dem Fluss in der V. cava superior als Maß für die zerebrale Perfusion bekannt^{194, 195}. Dempsey et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass ein MAD niedriger als das Gestationsalter nicht in jedem Fall therapiert werden muss, um ein gutes Outcome der Kinder zu gewährleisten. In ihrer Arbeit über „permissive hypotension“ plädieren sie für einen eher zurückhaltenden Einsatz von Katecholaminen – solange äußere Zeichen einer guten (Mikro)Zirkulation (z. B. kapilläre Füllungszeit) beobachtet werden können¹⁹⁶.

Eine zentrale Rolle für die Oxygenierungsvorgänge spielt eine intakte Mikrozirkulation. Dabei ist eine zuverlässige Adaptation an extrauterine Verhältnisse essentiell^{197, 198}.

Eine aktuelle Arbeit von El-Khuffash et al. untersuchte die Relation von Blutdruck und dem Fluss im Truncus coeliacus (CAF) als Maß für die abdominelle Organperfusion^{191, 199}. Hier zeigte sich eine lediglich schwache Korrelation von MAD und rechtsventrikulärem Auswurf (RVO) sowie eine fehlende Beziehung zwischen MAD und LVO, CAF und RVO im Lebensalter von 48 Stunden und damit dem letzten Beobachtungszeitpunkt der SDF-Studie. Dagegen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Gefäßwiderstand und Blutfluss. Groves et al. verglichen in einer Studie den systemischen Blutdruck mit LVO, RVO, superior vena cava flow (SVC) und dem Fluss der Aorta descendens. Bei mäßiger, aber inverser

Korrelation postulierten sie, dass Neonaten mit reduziertem systemischem Fluss zu normalen oder gar erhöhten Blutdrücken in den ersten Lebensstunden neigen, da der hohe Gefäßwiderstand zu reduziertem Fluss führe²⁰⁰.

Aus diesen Arbeiten kann man folgern, dass die systemische Perfusion und damit die Gewebsoxygenierung neben dem Blutdruck von weiteren Parametern wie z. B. dem systemischen Gefäßwiderstand entscheidend beeinflusst wird.

Um die Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, ist eine intakte Mikrozirkulation entscheidend. Eine Fehlfunktion der Mikrozirkulation ist assoziiert mit Zelluntergang und Gewebischämien bis hin zum Organversagen^{4, 176, 178, 201-203}.

4.2 Entwicklung der Mikrozirkulation

Funktionelle Kapillardichte (FVD)

In der vorliegenden Studie wurden die Rolle und die Entwicklung der Mikrozirkulation in den ersten zwei Lebenstagen beschrieben.

Es konnte aufgezeigt werden, dass die Parameter der Mikrozirkulation keine Konstante sind, sondern unter dem Einfluss der postnatalen Umstellungsvorgänge einer Dynamik unterliegen: Die veränderten Anforderungen an die Gewebsoxygenierung resultierten am Beispiel der kindlichen Haut ab Lebensstunde 6 in einer signifikanten Zunahme des kapillären Netzwerkes. Besonders deutlich wurde der Anstieg der FVD dabei nach Lebensstunde 12.

Diese signifikante Zunahme zeigte sich nicht nur beim Gesamtkollektiv (n = 25). Betrachtet man gezielt nur das nicht-antihypotensiv therapierte Teilkollektiv (n = 17), so bestätigt sich der FVD-Anstieg ebenfalls, hier allerdings erst ab Lebensstunde 12. Es lässt sich folgern, dass die Mikrozirkulation Frühgeborener in den ersten 48 Lebensstunden unabhängig von einer vasoaktiven Medikation zunimmt. Diese Zunahme wurde ab Lebensstunde 12 signifikant, bei antihypotensiv behandelten Frühgeborenen schon zur Stunde 6 nach Geburt.

Zur Bewältigung der kardiovaskulären postnatalen Umstellungsvorgänge ist es demnach für den kindlichen Organismus essentiell, die Kapillarperfusion noch am ersten Lebenstag zu steigern.

Die Haut ist ein wichtiger Repräsentant der Perfusionsverhältnisse des gesamten kindlichen Organismus. Somit lässt sich postulieren, dass das hier vorgestellte Ergebnis zumindest näherungsweise auch für andere neonatale Organsysteme diskutiert werden kann.

Kroth et al. berichten in ihrer OPS-Studie von einer signifikanten Abnahme der mikrozirkulatorischen Gefäßdichte ab Tag 7 bis Tag 28¹⁵³. Die ersten Lebenstage wurden dabei allerdings nicht untersucht.

Weidlich et al. zeigten bei Frühgeborenen mit laborchemisch nachgewiesener Infektion einen signifikanten Abfall der FVD als Korrelat einer sich verschlechternden Mikrozirkulation¹⁵⁴. Da in der dargelegten Studie Kinder mit erhöhtem CRP (CRP > 3,0 mg/dl innerhalb der ersten 48 Lebensstunden) ausgeschlossen wurden, ist dieser beschriebene FVD-Abfall hier nicht von Relevanz.

Einfluss der Körpertemperatur auf die Mikrozirkulation

Die in der Studie gewonnenen Daten für die funktionelle Kapillardichte zeigten keine Abhängigkeit von der rektal bestimmten Körpertemperatur der Kinder.

Hierfür ursächlich ist sicherlich die Konstanzhaltung der Körperkerntemperatur während der ersten 48 Lebensstunden durch die entsprechende Anpassung der Inkubatorverhältnisse wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit: Im Mittel lag die kindliche Körpertemperatur bei 37,0°C zu den Stunden 6 und 12 sowie bei 36,9°C zu den Stunden 24 und 48. Hieraus lässt sich folgern, dass die in dieser Studie präsentierten Ergebnisse nicht signifikant von den Inkubatorumgebungsbedingungen beeinflusst wurden.

Im Falle einer stärkeren Auskühlung oder Erwärmung eines Kindes ist dagegen mit einer Änderung der FVD durch veränderten Vasotonus zu rechnen. Genzel-Boroviczény et al. konnten in ihrer Arbeit darlegen, dass durch eine Erhöhung der Inkubatortemperatur auch die Kapillarperfusion verbessert werden kann²⁰⁴.

Gefäßarchitektur

Dem Untersucher präsentierte sich im gesamten 48-stündigen Beobachtungszeitraum die in der Literatur beschriebene neonatale Gefäßarchitektur^{182, 183}: Die Kapillargefäße zeigten einen weitgehend horizontalen Verlauf und konnten auch oberflächennah gut dargestellt werden. Adulte kapilläre Schlingenformationen, sog. capillary loops, wurden in keiner Messequenz nachgewiesen. Deren Fehlen ist als weiterer Beweis für den noch nicht vollendeten Reifeprozess der dargestellten Hautgefäße zu werten.

Einfluss des Hämoglobin-Gehaltes auf die FVD

In dieser Studie fielen Hämatokrit und Hämoglobin innerhalb der ersten 48 Lebensstunden signifikant ab. Neben der physiologischen Reduktion kann der iatrogene Blutverlust ein weiterer wichtiger Faktor gewesen sein¹⁵³.

FVD und Hämoglobin korrelierten signifikant, aber invers. Die statistische Signifikanz war schwach ($p < 0,05$). Kroth et al. berichten dagegen von einer hochsignifikanten positiven Korrelation von FVD und Hb ($p < 0,0001$) in den ersten Lebenswochen¹⁵³.

Bei einem Abfall des Hämoglobin ist eigentlich auch eine niedrigere FVD zu erwarten, da das Hämoglobin für die SDF-Technik eine zentrale Zielgröße darstellt. Eine ansteigende FVD bei gleichzeitig sinkendem Hb scheint dagegen zunächst ein Widerspruch zu sein.

Es lässt sich postulieren, dass der Grund dieser Diskrepanz im Beobachtungszeitraum der Studie, also in der direkt postnatalen Phase zu suchen ist. Ein geringer Hämoglobin-Abfall von 16 [15-19] g/dl auf 14 [12-16] g/dl hat eventuell direkt postnatal eine untergeordnete Bedeutung für die Mikrozirkulation. Die postnatale Umstellung vom fetalen auf den adulten Kreislauf ist vermutlich der bestimmende Faktor für die Mikrozirkulation.

Hierfür muss der kindliche Organismus die Mikrozirkulation in einem deutlichen Maße steigern, was sich an der signifikanten Zunahme der Kapillardichte zeigt. Die initiale Rekrutierung des Kapillarsystems scheint bei Frühgeborenen dabei in einem derart starken Ausmaß abzulaufen, dass der gleichzeitige Hämoglobin-Abfall zwar isoliert nachgewiesen werden kann, aber nur einen verhältnismäßig kleinen Effekt auf die Mikrozirkulation hat: Die Entwicklung von Hämoglobin und FVD scheinen in diesem Zeitfenster entkoppelt zu sein und unterliegen keiner streng-linearen Beziehung. Der Effekt des Hb-Abfalls auf die FVD könnte damit in der direkt postnatalen Phase durch die gesteigerten Anforderungen an das kardiovaskuläre System maskiert worden sein: Der kindliche Organismus muss die Mikrozirkulation zur Bewältigung der postnatalen Umstellung deutlich steigern. Dies geschieht zeitgleich und unabhängig vom fallenden Hb. Somit stehen FVD und Hb in keiner positiven Korrelationsbeziehung. Das schwache Signifikanzverhalten in der Arbeit erklärt sich durch die zeitgleich ablaufende aber inverse Entwicklung des FVD-Anstiegs und der Hämoglobin-Reduktion.

Es lässt sich in Anlehnung an die Arbeit von Kroth et al. durchaus annehmen, dass sich nach Abschluss der postnatalen Umstellungsvorgänge auch in der untersuchten Studienpopulation ein positives und höher-signifikantes Korrelationsverhalten zwischen FVD und Hämoglobin ergeben hätte¹⁵³.

Schaudig et al. zeigten anhand von Messreihen bei kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, dass mikrozirkulatorische Messungen vom gegenwärtigen Hämoglobingehalt abhängig sind¹⁷⁰. Dies ist für die SDF-Technik wie auch für die OPS-Technik insofern von Bedeutung, als das Funktionsprinzip auf der lichtabhängigen Absorption und Reflexion hämoglobinhaltiger Gefäßstrukturen basiert. Die unmittelbar

postnatale Phase nimmt dabei eine Sonderstellung ein; dies wurde weiter vorne in dieser Arbeit ausführlich dargelegt.

Genzel-Boroviczény et al. beschrieben in einer Studie den steigenden Effekt von Erythrozytenkonzentraten auf die funktionelle Kapillardichte bei Frühgeborenen¹⁵¹.

Aber auch jede Form von absolutem (Verlust, Bildungsstörung) oder relativem (Dilution) Abfall des roten Blutfarbstoffes würde ab einem bestimmten Punkt die Mikrozirkulation signifikant beeinflussen. Harris et al. zeigten in ihren Arbeiten unter Verwendung von OPS-Technik und Intravitalmikroskopie im Tiermodell, dass sich die mikrozirkulatorischen Parameter ab einem Hb-Abfall von mehr als 25 % des Ausgangswertes deutlich verschlechtern^{152, 160}. Ähnliches berichten Schaudig et al. in ihrer Arbeit¹⁷⁰.

In der dargelegten Studie lag der Hb zur Lebensstunde 6 bei 16 [15-19] g/dl, zur Lebensstunde 48 bei 14 [12-16] g/dl. Der Hb-Abfall war damit deutlich geringer als die von Harris beschriebene kritische 25 Prozent-Marke: Dies schließt eine falsch-niedrig berechnete Mikrozirkulation auf Grund eines übermäßigen Hb-Verlustes als Störfaktor für die Studie aus. Damit ist der systematische Ergebnisfehler nach Harris für die aktuelle Arbeit widerlegt.

Kroth et al. bestätigen in ihrer Arbeit an einem vergleichbaren Patientenkollektiv den Hb-Abfall ab Geburt als Folge der Frühgeburtlichkeit und des iatrogenen Blutverlustes. Der systematische Ergebnisfehler spielte auch hier keine Rolle¹⁵³.

4.3 Dynamische Veränderungen der Gefäßdurchmesser

In der vorliegenden Studie wurde außer der Gefäßdichte (FVD) auch die Verteilung und Entwicklung der nach Durchmesser gegliederten mikrozirkulatorischen Gefäße untersucht. Der Gefäßdurchmesser errechnet sich aus der Höhe der Erythrozytensäule im beobachteten Gefäß.

Es zeigte sich im Verlauf eine signifikante Verschiebung der Gefäßverteilung hin zu einer verstärkten Perfusion der *kleinen* Kapillaren unter 10 Micrometern Durchmesser. Dagegen kam es bei nicht signifikanter Änderung der *mittleren* Kapillaren (10-20 µm) zur relevanten Perfusionsreduktion der *großen* Austauschgefäße (> 20 µm).

In den ersten Lebensstunden wurden die kleinen Kapillaren dabei zunächst in einem konstanten Verhältnis perfundiert. Die signifikant gesteigerte Durchblutung zeigte sich erst ab Lebensstunde 24.

Die mittleren Kapillaren zeigten nur zwischen den Stunden 6 und 12 eine Mehrperfusion, allerdings ohne statistische Signifikanz. Danach blieb das Durchblutungsmuster wieder homogen.

Die reduzierte Perfusion der großen Kapillaren wurde erst nach Stunde 24 deutlich. Am ersten Lebenstag war die Durchblutung der großen Austauschgefäße dagegen noch konstant.

Durch die Gabe von Katecholaminen, Hydrocortison und Volumen wurde die Entwicklung der oben aufgezeigten Verteilungsrelation nicht verändert. Die Intervention zur Steigerung des MAD hatte damit weder einen Einfluss auf die oben beschriebene Zunahme der kleinen perfundierten Gefäße noch auf die Reduktion der großen Austauschgefäße in den ersten 2 Lebenstagen. Die konstante Entwicklung der mittleren Kapillaren blieb ebenfalls hiervon unbeeinflusst.

Damit kann postuliert werden, dass die postnatale Verteilung der 3 Gefäßklassen ein vom systemischen Blutdruck unabhängiger Vorgang ist.

Hier lässt sich postulieren, dass zur Bewältigung der „transition period“ vor allem die niedriglumigeren kapillären Strukturen von Bedeutung sind. Da eine so kurzfristige Angiogenese sehr unwahrscheinlich ist und in der Literatur auch nicht beschrieben wird, kann man davon ausgehen, dass der kindliche Organismus nach Geburt vermehrt die niedriglumigen Reservekapillaren perfundiert ².

Anhand der Daten für die Lebensstunden 6 und 12 lässt sich ferner vermuten, dass intrauterin tendenziell vermehrt die großen Austauschgefäße (> 20 µm) perfundiert werden.

Kroth et al. konnten in ihrer Arbeit innerhalb des ersten Lebensmonats bei Frühgeborenen keine Verschiebung der Gefäßdurchmesser erkennen ¹⁵³. Es ist also anzunehmen, dass die oben beschriebene Umverteilung zu Gunsten der kleinen Gefäße bereits am 2. Lebenstag abgeschlossen ist und im ersten Lebensmonat nicht mehr verändert wird.

In der vorliegenden Studie wurden Austauschgefäße bis 25 µm berücksichtigt. Eine Differenzierung der Gefäße in Arteriolen, Kapillaren und postkapilläre Venolen war auf Grund der geringen Größe nur sehr eingeschränkt möglich. Für die zu bearbeitenden Fragestellungen hatte dies keine Konsequenz.

Gefäße mit einem Durchmesser von mehr als 30 µm werden meist nur noch unscharf dargestellt, da sie sich normalerweise in tieferen Dermissschichten befinden. Auf Grund möglicher Fehlmessungen blieben diese größeren Gefäße für das Gesamtergebnis unberücksichtigt.

Harris et al. zeigten, dass auf Grund eines technisch bedingten systematischen Messfehlers OPS-ermittelte Diameter im Vergleich zu intravitalmikroskopisch bestimmten Diametern um einen Wert von 4-5 μm falsch-niedrig berechnet wurden. Dies erklärt sich dadurch, dass die Intravital Fluoreszenz Videomikroskopie (IFM) den Gefäßdurchmesser zwischen 2 streng gegenüberliegenden Endothelzellen der Gefäßwand bestimmt, OPS dagegen die Höhe der Erythrozytensäule im Gefäß berechnet.

Da SDF erfolgreich gegenüber OPS validiert wurde, lässt sich folgern, dass dieser unvermeidbare systematische Fehler auch bei SDF-Messungen auftritt und die tatsächlichen Diameter gemäß den anatomischen Verhältnissen entsprechend höher anzusetzen sind^{159, 160}. Die vorliegende Studie wird von diesem Problem nicht tangiert, da sie nicht Absolutwerte sondern Relationen und Entwicklungen erläutert.

4.4 Effekte einer antihypotensiven Intervention auf den systemischen Blutdruck

Die dargelegte Studie untersuchte zusätzlich den Effekt einer antihypotensiven Therapie mit Volumensubstitution, Dobutamin, Dopamin und Hydrocortison auf den Blutdruck und die Mikrozirkulation. Es zeigte sich eine signifikante Steigerung des mittleren arteriellen Drucks (MAD) sowohl nach der kombinierten Intervention mit Katecholaminen und Hydrocortison wie auch mit Katecholaminen alleine. Dieses Ergebnis entspricht sowohl der klinischen Beobachtung und Intention wie auch der Literatur.

Die Volumengabe konnte dagegen keinen anhaltend signifikant-verbesserten MAD erreichen. Als mögliche Begründung für den fehlenden Effekt ist das sehr kleine Einzelkollektiv ($n = 3$) anzuführen.

Der Vermeidung einer hypotensiven Episode beim Frühgeborenen wird in der klinischen Praxis wie auch in vielen Studien eine zentrale Bedeutung beigemessen – trotz fehlendem fundiertem Wissen um das exakte organische Korrelat eines niedrigen systemischen Blutdrucks in dieser Population^{17, 23, 205}.

4.5 Effekte einer antihypotensiven Intervention auf die neonatale Mikrozirkulation

In der vorliegenden Studie gelang es erstmals, den Effekt einer antihypotensiven Intervention auf die Mikrozirkulation direkt zu visualisieren: Die Gabe von Katecholaminen und Hydrocortison vermochte neben dem MAD auch die funktionelle Kapillardichte (FVD)

signifikant zu steigern. Untersucht man die Kinder, die ausschließlich mit Dopamin und Dobutamin behandelt wurden, so bestätigt sich die Zunahme der FVD ebenfalls.

Der beobachtete Effekt ließ sich mindestens 6 bis 12 Stunden nach Intervention noch beobachten.

Die Intervention mit Volumenboli ($\geq 10\text{ml/kgKG}$ 0,9% NaCl) zeigte bei sogar tendenziell reduzierter FVD nach Intervention keinen signifikanten Effekt auf die Mikrozirkulation.

Ursächlich für die verbesserte Mikrozirkulation kann nicht allein der verbesserte MAD sein, zumal, wie weiter oben beschrieben, die Mikrozirkulation nicht signifikant abhängig vom systemischen Blutdruck ist. Es lässt sich folgern, dass die Intervention mit Katecholaminen und Hydrocortison einen direkt pro-mikrozirkulatorischen Effekt auszuüben vermag. Dabei ist anzunehmen, dass speziell die vasoaktive und positiv-inotrope Potenz der Katecholamine für dieses signifikante Ergebnis verantwortlich zeichnet.

Kritisch muss angemerkt werden, dass aus klinisch-organisatorischen Gründen keine Differenzierung bezüglich der Einzelwirkung der verabreichten Substanzen durchgeführt werden konnte. Hier ist insbesondere zu erwähnen, dass Dopamin den systemischen Gefäßwiderstand durch periphere Vasokonstriktion erhöht. Dieser Einzeleffekt müsste bezüglich der Perfusion des rechten Armes also eher zu einer herabgesetzten Mikrozirkulation führen. Allerdings steigert Dopamin ebenfalls den Afterload, den Preload, die myokardiale Kontraktilität und die Herzfrequenz, so dass die Bedeutung einer Betrachtung von Einzeleffekten relativiert werden muss^{23, 68-70}. Eine französische Studie berichtet von einem Anstieg von MAD und Blutfluss (SVC) bei dopaminbehandelten Frühgeborenen mit PDA und Hypotension²⁰⁶. Als Ursache diskutiert diese Studie einen herabgesetzten links-rechts Shunt über den PDA, hervorgerufen durch einen dopamininduziert gesteigerten pulmonalarteriellen Widerstand. Dieser Effekt könnte auch bei den Kindern in der vorliegenden Studie die Mikrozirkulation verbessert haben und das Ergebnis erklären.

Die Pharmakokinetik von Dobutamin zeigt dagegen v. a. eine Kardioselektivität ohne relevante periphere Wirkung auf den Tonus der Widerstandsgefäße^{73, 75, 82}. Isoliert betrachtet würde die periphere Mikrozirkulation also tendenziell verbessert, was sich mit dem Gesamtergebnis der Studie in Einklang bringen lässt.

Für Hydrocortison in der Einzelbetrachtung ist die Up-Regulation von Katecholaminrezeptoren sowie des second-messenger Systems, die Expression von β -adrenergen Rezeptoren und eine direkt-stimulierende mineralocorticoide Wirkung auf

Myokard und Gefäßbett vorbeschrieben^{66, 71, 105, 207, 208}. Die gezeigte, vermutlich i. e. L. indirekte pro-mikrozirkulatorische Wirkung ist also gut nachvollziehbar.

Zu erwähnen ist allerdings auch, dass Dubin et al. in ihrer Arbeit eine gegensätzliche Meinung vertreten: Bei 20 *erwachsenen* Intensivpatienten führte hier eine Steigerung des MAD mit Norepinephrin tendenziell zu einer gleichbleibenden bis verschlechterten sublingualen Kapillarperfusion, ebenfalls bestimmt mit der SDF-Technik²⁰⁹. Hier ist kritisch anzumerken, dass es sich dabei um Patienten mit einer Sepsis und damit mit ohnehin reduzierter Kapillarperfusion handelte. Es müsste zunächst geprüft werden, inwieweit hier Frühgeborene als ein sehr spezielles Patientenkollektiv unmittelbar nach Geburt mit Erwachsenen zu vergleichen sind. Es ist ferner zu vermuten, dass die verschlechterte Kapillarperfusion in erster Linie durch die Fehlfunktion der Mikrozirkulation infolge der Grunderkrankung erzeugt wurde als durch die Katecholamingabe.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Triple-Therapie, bestehend aus Dopamin, Dobutamin und Hydrocortison, den systemischen Blutdruck potent zu steigern vermochte. Zur Einzelanalyse der drei Substanzen und ihrer Dosisbeziehung bezüglich ihrer Wirkung auf die Mikrozirkulation müssen weitere Studien durchgeführt werden.

Außerdem konnte erstmals die direkte positive Wirkung dieser antihypotensiven Medikation auf das Kapillarnetz visualisiert werden: Angesichts des nachgewiesenen pro-mikrozirkulatorischen Effekts sollte diese Triple-Intervention unabhängig von den arteriellen Blutdrücken insbesondere zur Therapie einer mikrozirkulatorischen Fehlfunktion bei Frühgeborenen diskutiert werden. Dies könnte bei Kindern mit einer Sepsis oder bei Kindern mit einer NEC als wichtiges Beispiel einer i. e. L. mikrozirkulatorischen Problematik einen günstigen Effekt auf das Outcome haben. Es ist zu diskutieren, ob dieser Therapie-Modus außerhalb des angestammten Einsatzgebietes der Antihypotension in der neonatalen Population auch bei primär mikrozirkulatorisch bedingten pathologischen Prozessen indiziert sein kann.

4.6 Einfluss von Gestation und Geburtsgewicht auf die Mikrozirkulation

Die funktionelle Kapillardichte stand in der vorliegenden Arbeit weder zum Gestationsalter noch zum Geburtsgewicht der Kinder in einer statistisch signifikanten Beziehung. Auch ein verhältnismäßig reifes Kind konnte eine niedrige FVD zeigen, dagegen gab es extrem unreife

Kinder mit einer vergleichsweise guten Gefäßdicke. Dieses Ergebnis steht mit einer anderen aktuellen Arbeit in Einklang¹⁵³.

Es lässt sich also folgern, dass Anatomie und Dichte des kapillären Netzwerkes bei Geburt von anderen, noch unbekanntem Faktoren determiniert werden.

4.7 Herzfrequenz und FVD

Die kindliche Herzfrequenz korrelierte in der dargelegten Arbeit signifikant mit der funktionellen Kapillardichte.

Das Herzminutenvolumen (HMV) ist das Produkt aus Herzfrequenz (1/min) und Schlagvolumen (ml). Die Steigerung der Herzfrequenz ermöglicht somit die Erhöhung des HMV. Allerdings ist eine Steigerung der Herzfrequenz auf Grund der ohnehin schon hohen Ruhefrequenz in der neonatalen Population nur bedingt möglich.

Kroth et al. berichten von einer inversen Korrelation zwischen FVD und Herzfrequenz ab dem 7. Lebenstag¹⁵³. Im Beobachtungszeitraum der dargelegten Studie wurde dagegen ein direkt-proportionales Verhältnis aufgezeigt.

Eine mögliche Erklärung für die direkt-proportionale Beziehung ergibt sich in dem Wissen, dass der Körper die Herzfrequenz gemäß den Leistungserfordernissen erhöhen oder erniedrigen kann. Nach dem gleichen Prinzip verfährt der Körper bei der Rekrutierung von Kapillaren und Reservekapillaren. So ist anzunehmen, dass über humorale, nervale und hormonelle Faktoren sowie über den Druckpuls Herzfrequenz und Kapillardurchblutung synchron entsprechend den Anforderungen des Organismus gesteuert werden.

4.8 Einfluss des kindlichen Geschlechts auf die Mikrozirkulation

In der vorliegenden Studie wurde die funktionelle Kapillardichte nicht signifikant vom Geschlecht des Kindes beeinflusst. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv wie auch für die Gruppe der nicht-therapierten Kinder.

Das männliche Geschlecht in der neonatalen Population gilt als prädisponierend für eine höhere Morbidität und Mortalität^{210, 211, 212}. Hierfür werden u. a. auch eine pathologische Vasoregulation mit einer tendenziellen Vasodilatation im kapillären Gefäßbett verantwortlich gemacht. Eine aktuelle Studie von Stark et al. zeigte einen geschlechtsspezifischen Unterschied des mit Laserdoppler-Flowmetrie bestimmten mikrozirkulären Blutflusses: Männliche Frühgeborene zeigten bis zur Lebensstunde 72 einen vergleichsweise erhöhten Blutfluss im Kapillargebiet²¹³. Als mögliche Ursachen für diese Dysregulation des Vasotonus werden eine relative Unempfindlichkeit der Acetylcholinrezeptoren sowie ein unreifes sympathoadrenerges System bei männlichen Frühgeborenen diskutiert.

Mittels SDF-Technik konnte in der vorliegenden Arbeit eine solche Dysregulation nicht nachgewiesen werden.

4.9 Konsensuskonferenz bezüglich der methodisch-technischen Erstellung mikrozirkulatorischen Bildmaterials – Diskussion für die vorliegende Arbeit

De Backer et al. forderten in einer Konsensuskonferenz 5 sog. Key-Points, die bei der Erstellung mikrozirkulatorischen Bildmaterials zu berücksichtigen sind ¹⁴⁰ (vgl. Einleitung).

Die dargelegte Studie konnte allen fünf Key-Points gerecht werden:

- Mehrfachmessung: Pro Kind und Messzeitpunkt wurden mindestens 10 Sequenzen mit einer Mindestdauer von 10 sec. erstellt. Die 6 qualitativ besten Sequenzen wurden offline ausgewertet und deren Ergebnisse gemittelt. Es ist anzunehmen, dass sich durch letztere Maßnahme die Präzision der Gesamtergebnisse verbessern ließ, da ein potentiell ungenauer Einzelwert eine vergleichsweise niedrige statistische Relevanz bedeutete. Untersucht wurde ausschließlich der Hautbezirk des rechten M. biceps brachii, allerdings wie gefordert nie die exakt gleiche Stelle mehrmals. Hiermit konnte der intrinsischen Variabilität der Mikrozirkulation in verschiedenen Organbereichen Rechnung getragen werden ^{173, 176}.
- Optischer Zoom: Die SDF-Technik wurde wie gefordert mit 5-facher optischer Vergrößerung eingesetzt.
- Druckartefakte: Durch entsprechende Handhabung der MicroScan Kamera, Messung unter ständiger Bildkontrolle und Mehrfachauswertung konnten Druckartefakte weitgehend vermieden bzw. frühzeitig erkannt werden.
- Technische Ausrüstung: Die fertigen Datensätze zur späteren offline-Auswertung wurden als AVI-Formate auf DVD-Speichermedien abgesichert. Ein leistungsstarker Rechner sowie ein großer hochauflösender Bildschirm kamen zum Einsatz. Eine digitale Kompression der Datenmengen wurde vermieden.
- Auswertung der Messungen: Es erfolgte unter Zuhilfenahme der halbautomatischen Software MAS sowohl die kapilläre Größeneinteilung wie auch die Differenzierung von Kapillaren und Venolen. Desweiteren wurde der Algorithmus zur Berechnung der funktionellen Kapillardichte FVD eingesetzt.

4.10 Echokardiographische Perfusionskontrolle

Die australische Arbeitsgruppe um Kluckow und Evans hatte in einigen aktuellen Studien echokardiographisch hämodynamische Prozesse bei Frühgeborenen untersucht. Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Fluss in der V. cava superior als wichtigem Repräsentant (ca. 80% des Flussvolumens) der zerebralen Perfusionsverhältnisse^{194, 195}.

Eine solche echokardiographische Untersuchung der hämodynamischen Größen in Relation zur SDF-evaluierten Mikrozirkulation könnte das Verständnis für eine Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge schärfen.

Der Versuch der Integration echokardiographischer Untersuchungen in die vorliegende Studie musste allerdings verworfen werden. Im Jahr 2006 wurde in Zusammenarbeit mit der Kinderkardiologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, München, eine Versuchsreihe zur Bestimmung des Flusses beider Vv. cavae, der Myokardfunktion (shortening fraction) sowie des Flusses über die Aortenklappe gestartet. Es zeigte sich jedoch, dass unabhängig von einem bedeutenden technischen und organisatorischen Aufwand für die Bestimmung des Flusses der V. cava sup. (SVC) gemäß Kluckow et al. eine extreme Reklination des kindlichen Kopfes nötig ist, was für ein instabiles Frühgeborenes ein nicht tolerables Risiko bedeuten würde. Zur guten Darstellung der oberen Hohlvene müsste der Schallkopf in der Medianlinie in Höhe des Jugulums platziert werden.

Der Fluss der V. cava inf. (IVC) als Näherungsmaß der abdominellen Perfusion zeigte trotz eines sehr erfahrenen Untersuchers im Ergebnis eine hohe intraindividuelle Abweichung von bis zu 80%. Der alleinige Fokus auf den Fluss über die Aortenklappe als Maß für die Ejektion ist gerade in der neonatalen Population durch das eventuelle Vorhandensein bzw. den noch nicht vollständig erfolgten Verschluss fetaler Shunts ein unzureichender Parameter zur Evaluation hämodynamischer Absolutwerte. Es war in der vorliegenden Studie aus o. g. Gründen damit nicht möglich, Kluckows Versuchsansatz wie auch seine Ergebnisse zu reproduzieren.

4.11 PDA in der Studienpopulation

In der dargelegten Studie wird die Wirkung des PDA auf die Mikrozirkulation *nach* Lebensstunde 36 relevant (LST 36): Es zeigte sich bei der SDF-Messung zur Lebensstunde 48 eine erhöhte FVD in der PDA-positiven Gruppe. Eine mögliche physiologische und anschauliche Erklärung wäre die postulierte Hyperperfusion des rechten präduktalen Armes bei gleichzeitig bestehender PDA-induzierter Minderperfusion des linken postduktalen Armes, also der direkt PDA-abhängigen Extremität.

Die hier aufgezeigten Ergebnisse stehen zunächst im Gegensatz zu einer aktuell publizierten Studie bezüglich des Einflusses eines PDA auf die Mikrozirkulation: Hiedl, Schwepcke et al. beschreiben eine reduzierte FVD in der PDA-Gruppe¹⁸⁸.

Der wahrscheinlichste Grund hierfür liegt in der methodischen Zuordnung des Patientenkollektivs zu den Einzelgruppen: Die vorliegende Studie macht weder einen Unterschied zwischen hämodynamischer Relevanz, zwischen eines medikamentösen oder chirurgischen PDA-Verschlusses noch eines Spontanverschlusses: Eine solche Entwicklung ist in den ersten 48 Lebensstunden in der Regel nicht absehbar. Vielmehr wurde bei echokardiographisch nachgewiesenem PDA in den ersten 2 Lebenstagen oder im späteren Verlauf das Frühgeborene der PDA-positiven Gruppe zugeteilt.

Hiedl, Schwepcke et al. konnten in ihrer Studie dagegen ihr Patientenkollektiv nach o. g. Kriterien in verschiedene PDA-positive Gruppen unterteilen und diese zudem in einem längeren Beobachtungszeitraum auswerten. Das Ergebnis von Hiedl, Schwepcke et al. beschreibt die FVD von PDA-Frühgeborenen, die auch behandelt wurden.

Die in der vorliegenden Studie aufgezeigten Ergebnisse konnten nachweisen, dass der PDA frühestens ab einem Alter von 37 Stunden signifikante Effekte auf die neonatale Mikrozirkulation ausübt, da sich bis Lebensstunde 36 die Kinder *mit* im Verlauf diagnostiziertem PDA von Kindern *ohne* PDA hinsichtlich der funktionellen Kapillardichte nicht signifikant unterschieden.

4.12 Artefakte und Artefaktreduktion

Sowohl Bewegungs- als auch Druckartefakte können die Präzision der Mikrozirkulationsmessung empfindlich beeinflussen.

Bewegungsartefakte lassen sich auf Seiten des Untersuchers durch die physiologische minimale Ruheaktivität der Muskulatur erklären sowie durch das relevante Gewicht der Kamera. Aber auch eine kindliche Ätiologie durch Atemexkursionen, vor allem bei hochfrequenter Oszillation, sowie bei kindlicher Unruhe als Reaktion auf die iatrogene Manipulation, wurde festgestellt. Bewegungsartefakte sind insofern zu diskutieren, als sie bisweilen zu einer verkürzten oder unvollständigen digitalen Aufnahme der Mikrozirkulation führen. Desweiteren resultieren aus Bewegungsartefakten häufig Druckartefakte im Sinne eines zu starken Anpressdruckes der SDF-Sonde auf das untersuchte Gewebe. Dadurch wird die kapilläre Perfusion kompressionsbedingt vermindert, ein falsch-niedriger Wert für die FVD ist die Folge. Sobald der Untersucher also eine auffällig reduzierte Kapillarperfusion

wahrnimmt, muss er den Druck der SDF-Sonde unter Bildkontrolle entsprechend reduzieren. Bei starkem Druck erhöht sich durch den reduzierten Abstand von Lichtquelle und Gewebe konsekutiv zudem die Helligkeitsstufe des beobachteten Gewebeabschnitts, was vom Untersucher als Warnzeichen angesehen werden muss¹⁴⁰.

Eine vollständige Ausschaltung der Artefaktentstehung bzw. die Gewährleistung eines absolut einheitlichen Versuchsaufbaus ließe sich nur durch eine optimale Druckkontrolle im Sinne einer definierten Kontaktstärke zwischen MicroScan-Lens und Haut realisieren. Uhl et al. demonstrierten bei intraoperativen mikrozykulatorischen Messungen im Bereich der Neurochirurgie die Artefaktreduktion durch die Integration der Kamera (OPS-Technik) in den stereotaktischen Ring²¹⁴. Hier konnte ein durchgehend konstanter 2 mm - Abstand zwischen Sonde und Gewebe beibehalten werden. Thomale et al. bedienten sich bei der Mikrozykulationsbestimmung (im Tierversuch) von gesundem und traumatisiertem Gewebe im Bereich der Pia mater desselben Ansatzes²¹⁵.

Für die *in vivo* - Anwendung bei Frühgeborenen ist angesichts der engen Verhältnisse im Inkubator eine solche Technik zwar vorstellbar aber momentan v. a. hinsichtlich Sicherheit und Praktikabilität noch nicht zufriedenstellend entwickelt. Bewegungsartefakte können durch die Stabilisierungsoption von Microscan Analysis Software (MAS) dagegen zufriedenstellend kompensiert werden.

Durch sorgfältige offline-Selektion der Datensätze sowie durch den Auswertungsmodus von 6 berechneten Sequenzen pro Kind/Messzeitpunkt konnte ferner die statistische Relevanz eines potentiell unbemerkten Artefakts bedeutend reduziert werden.

4.13 Bildqualität

Die SDF-Technik lieferte in der vorliegenden Studie hochauflösende und kontrastreiche Abbilder des mikrozykulatorischen Gefäßbetts. Im Vergleich zur früheren OPS-Technik konnte eine verbesserte Bildqualität durch präzisere Ausleuchtung des Kapillarbettes sowie eine bessere Gewebepenetration und eine Reduktion von Reflexionsartefakten erreicht werden. Einen bedeutenden Anteil daran hat das eingesetzte Stroboskop-Verfahren.

Es gilt: Je besser die Bildqualität der Datensätze ist, desto präziser kann das Kapillarbett in der Auswertung vermessen werden. Artefakte werden dadurch zuverlässiger identifiziert und die Notwendigkeit zur manuellen Korrektur verringert.

4.14 Limiten der SDF-Technik

Analog zur Vorgängertechnik ist es auch durch SDF nicht möglich, im Verlauf der Messungen ein identisches Gefäß bzw. eine identische Kapillarregion in der Haut des

Frühgeborenen wiederholt aufzusuchen. Dies liegt in erster Linie an der fehlenden Möglichkeit einer entsprechenden Markierung. Eine Verlaufskontrolle einer definierten Geweberegion ist damit im Gegensatz zu anderen Formen der Intravitalmikroskopie nicht möglich^{159, 216, 217}. Für die Zielvorgabe und Fragestellung dieser Studie ist die Beobachtung eines definierten Gefäßes allerdings nicht erforderlich. Vielmehr wurden alle Datensätze ausschließlich in der beschriebenen Region des rechten Oberarms vorgenommen und repräsentieren die mikrozirkulatorische Entwicklung zu jedem definierten Messzeitpunkt.

4.15 Microscan Analysis Software (MAS)

Alle Datensätze der vorliegenden Studie wurden mit der MAS-Software, Version 1.0, ausgewertet. Als Nachfolger des Programms CapiScope® eingesetzt bewährte es sich durch prinzipiell gute Bedienbarkeit, vielfältige Optionen und gute graphische Auflösung. Durch die automatische Gefäßdetektion erspart es dem Untersucher theoretisch die zeitaufwendige manuelle Markierung der Gefäße mit evtl. problematischer Unterscheidung der Gefäßklassen. In der Praxis mussten dagegen doch regelmäßig manuelle Korrekturen oder Erweiterungen der Anzeichnung des Gefäßbetts erfolgen. Eine geringe Subjektivität lässt sich in diesem Arbeitsgang nicht vermeiden.

Es gilt auch zu erwähnen, dass die automatische Gefäßdetektion einer Sequenz erst gestartet werden kann, nachdem vom Untersucher jeweils bereits verschiedene manuelle Schritte vorgenommen worden sind. Deswegen kann man die Microscan Analysis Software lediglich als semiautomatische Software bezeichnen. Eine weitere Arbeitserleichterung für den Untersucher im Sinne einer Vollautomatisierung wäre hinsichtlich des sehr zeitaufwendigen Prozederes (ca. 15-20 Minuten pro Einzelsequenz à 10 sec.) wünschenswert. Dies könnte zudem die Objektivität der Auswertung durch Wegfall der interindividuellen Variabilität steigern.

Dennoch konnte MAS speziell durch den Bewegungsstabilisator, die Kontrastoptimierung und die Präsentation des mikrozirkulatorischen Ergebnisberichtes überzeugen. Die integrierte Berechnung des mikrozirkulatorischen Flußindex (MFI) kann je nach Fragestellung ein weiteres wichtiges Feature sein. Die Anwendung der Geschwindigkeitsmessung für Erythrozyten dagegen konnte die Erwartungen auf Grund einer immensen intraindividuellen Variabilität der Ergebnisse nicht erfüllen.

Zusammenfassend lässt sich die Microscan Analysis Software, Version 1.0, als eine hochwertige, aber noch nicht ausgereifte Software zur Berechnung mikrozirkulatorischen Datenmaterials bezeichnen.

4.16 Klinische Praktikabilität und Ausblick

Eine kontinuierliche Überwachung des Kapillarbetts durch eine kutan applizierte SDF-Dauersonde könnte wichtige Informationen über den mikrozirkulatorischen Status des gesamten kindlichen Organismus liefern. Theoretisch ließen sich iatrogene Manipulationen und invasiv-diagnostische Maßnahmen in der sehr vulnerablen Frühgeborenenphase reduzieren. Die gute Verträglichkeit der SDF-Technik für diese Population konnte in der vorliegenden Arbeit verdeutlicht werden. Gerade auch als Therapiekontrolle bei antihypotensiver Therapie könnte mit der SDF-Technik ein schonendes Diagnostikum zum Einsatz kommen. Bei einem geübten Untersucher sollte die Artefaktproblematik nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Praktikabilität im klinischen Alltag wird allerdings durch den zeitlich noch sehr aufwendigen Mess- und v. a. Auswertungsvorgang limitiert. Zwar ist es möglich, sich durch kutane Messungen einen schnellen qualitativen Überblick über die mikrozirkulatorischen Verhältnisse zu schaffen. Eine exakte quantitative Auswertung würde dagegen sicherlich einen Zeitaufwand von ca. 15-20 Minuten für eine einzelne, ca. 1 Stunde für wenigstens 4 zusammenhängende Messungen bedeuten. Dies wird in der klinischen Praxis bis auf weiteres nicht realisierbar sein.

Für eine kontinuierliche Dauerapplikation von Sidestream Dark Field Imaging im klinischen Alltag wäre deswegen ein erweiterter Algorithmus zur schnellen, komplett-automatisierten Auswertung der Datensätze erforderlich.

5 Zusammenfassung

Die Mikrozirkulation hat als kleinste funktionelle Einheit des kardiovaskulären Systems eine zentrale Funktion für Austauschvorgänge zwischen Blutbahn und Interstitium. Eine Fehlfunktion der Mikrozirkulation ist assoziiert mit Zelluntergang, Gewebeschämie bis hin zum Organversagen.

Das Schockorgan des Kindes ist die Haut. Deswegen ist die Analyse der Hautdurchblutung ein wichtiger Indikator für die mikrozirkulatorischen Perfusionsverhältnisse des gesamten kindlichen Organismus. Zentralisation und herabgesetzte Hautperfusion können ein frühzeitiger Marker für eine Fehlfunktion der Mikrozirkulation sein.

Die Hautmikrozirkulation des Neugeborenen ist auf Grund der geringen dermalen Schichtdicke einer transdermalen Darstellung gut zugänglich. Mittels Sidestream Dark Field Imaging (SDF) kann die Mikrozirkulation der Haut noninvasiv visualisiert werden.

Die vorliegende Studie untersuchte die Entwicklung der Mikrozirkulation Frühgeborener in den ersten 48 Lebensstunden. Dabei sollte besonders die Beziehung zwischen mikrozirkulatorischen Parametern und systemischem Blutdruck erforscht werden.

Eine Hypotension stellt mit einer hohen Inzidenz ein relativ häufiges Problem in der neonatalen Population dar. Da die spezifische Organperfusion innerhalb eines Organismus schwierig zu ermitteln ist, gilt im klinischen Alltag der systemische Blutdruck als das wichtige Maß für eine adäquate systemische Blutzirkulation.

Die Behandlung einer neonatalen Hypotension erfolgt in den meisten Zentren mehr nach Erfahrungswerten, Leitlinien und Referenzwerten als im fundierten Wissen um das organische Korrelat einer hypotensionsinduzierten Minderperfusion der neonatalen Gewebe.

In der vorliegenden Studie wurden deswegen zusätzlich die Effekte einer antihypotensiven Therapie mit Volumen, Katecholaminen und Hydrocortison auf die Mikrozirkulation untersucht.

In der vorliegenden Studie wurde die SDF-Messung bei allen Frühgeborenen definiert zur Lebensstunde 6, 12, 24 und 48 durchgeführt. Wegen seiner weitgehenden Unabhängigkeit von einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) wurde als idealer Messort der rechte Oberarm an seiner Innenseite gewählt. Messsynchron wurden invasiv oder oszillometrisch der systemische Blutdruck in Form von Systole, Diastole und mittlerem arteriellem Druck sowie alle relevanten klinischen Kindsdaten protokolliert.

In die Studie waren 25 Frühgeborene (median [95% CI]: Gestationsalter 28 [27-29] Wochen, Geburtsgewicht 980 [849-1103] g) eingeschlossen, die zwischen Oktober 2006 und Oktober 2007 in der Frauenklinik Maistrasse zur Welt gekommen waren.

Zu den Ausschlusskriterien zählten ein Gewicht über 1500 g, schwere angeborene Fehlbildungen, ein CRP über 3 mg/dl, ein Hämatokrit von weniger als 35% sowie ein fehlendes Einverständnis der Eltern.

Die Datenauswertung mit der semiautomatischen Software Microscan Analysis Software (MAS) erfolgte offline. Alle Videosequenzen wurden aufwändig verblindet, sechs Sequenzen kamen pro Messzeitpunkt und Kind zur Auswertung.

Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

Betrachtet man das Gesamtkollektiv von 25 Kindern, so stieg die funktionelle Kapillardichte in den ersten 48 Lebensstunden signifikant an. Der deutlichste Anstieg fand dabei zwischen den Lebensstunden 12 und 48 statt. Dieser Anstieg zeigte sich ab Lebensstunde 12 als unabhängig von der vasoaktiven Therapie mit Katecholaminen. Es ließ sich zeigen, dass der kindliche Organismus zur Bewältigung der direkten postnatalen Umstellungsvorgänge zunächst mit einer Steigerung der Mikrozirkulation reagiert, ehe sich diese im ersten Lebensmonat analog zu anderen Studienergebnissen auf einen niedrigeren Erhaltungswert einpendelt.

Im Verlauf der ersten 48 Lebensstunden kam es zu einer signifikant zunehmenden Perfusion der kleinen Kapillaren. Der Anteil der perfundierten mittleren Kapillaren zeigte keine statistisch signifikante Veränderung. Die perfundierten großen mikrozirkulatorischen Gefäße nahmen in ihrer Häufigkeit signifikant ab. Diese Beobachtung bestätigte sich auch für die Kinder, die keine antihypotensive Therapie erhalten hatten. Aus diesem Ergebnis lassen sich drei Schlussfolgerungen ableiten: Zur Bewältigung der postnatalen Umstellungsreaktionen (transition period) sind vor allem die kleinen kapillären Strukturen von Bedeutung. Intrauterin liegt dagegen tendenziell eher eine Verteilungsrelation zu Gunsten der mittleren und größeren Gefäßstrukturen vor. Da Maßnahmen zur Steigerung des MAD keine Auswirkung auf die Perfusionsverteilung der Kapillargefäße hatten, scheint die Mikrozirkulation unabhängig vom systemischen Blutdruck zu sein.

Der mittlere arterielle Druck (MAD) stieg in den ersten 48 Lebensstunden signifikant an. Dies gilt sowohl für das antihypotensiv therapierte Kollektiv wie auch für die nicht-therapierten Kinder.

Eine Korrelation zwischen funktioneller Kapillardichte und dem mittleren arteriellen Blutdruck wurde dabei nicht nachgewiesen. Damit konnte durch Visualisierung der kindlichen *in vivo* - Perfusionsverhältnisse speziell auch für den direkt postnatalen Zeitraum der in vielen Studien beschriebene wenig prädiktive Wert des systemischen Blutdrucks

bestätigt werden. Das Gesamtergebnis beweist, dass die Mikrozirkulation nicht signifikant abhängig vom systemischen Blutdruck ist. Hieraus ist zu folgern, dass die kindliche Organperfusion und damit die Sauerstoffversorgung hypoxiegefährdeter Gewebe von vielen weiteren Parametern wie dem vaskulären Widerstand und der Rheologie des Blutes ganz entscheidend beeinflusst wird.

Bezogen auf die Kinder, die antihypotensiv behandelt werden mussten, zeigte sich, dass sich der mittlere arterielle Druck nach ausschließlicher Intervention mit Katecholaminen sowie nach Intervention mit Katecholaminen und Hydrocortison signifikant verbessert hatte.

Erstmals konnte der direkte Effekt einer antihypotensiven Intervention auf das Kapillarnetz visualisiert werden: Sowohl die alleinige Gabe von Katecholaminen wie auch die kombinierte Gabe von Katecholaminen und Hydrocortison vermochte die funktionelle Kapillardichte (FVD) signifikant zu steigern.

Es konnte desweiteren bestätigt werden, dass die funktionelle Kapillardichte und damit die Mikrozirkulation statistisch unabhängig von Geburtsgewicht und Gestationsalter ist. Ebenso wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede für das kapilläre Gefäßnetzwerk gefunden. Männliche und weibliche Frühgeborene unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich mikrozirkulatorischer Parameter.

Die wichtigsten Kernaussagen der vorliegenden Arbeit lauten demnach wie folgt:

Die Entwicklung der kutanen Mikrozirkulation Frühgeborener unterliegt in den ersten 48 Lebensstunden einer signifikanten Dynamik. Die funktionelle Gefäßdichte nimmt dabei zu, die Gefäßdurchmesser verschieben sich zu Gunsten der kleinen Kapillaren. Vom systemischen Blutdruck wird die Mikrozirkulation nicht signifikant beeinflusst, wohl aber von Herzfrequenz, Hämoglobingehalt und einem Ductus arteriosus Botalli. Die Gabe von Katecholaminen und Hydrocortison führt nicht nur zu einer signifikanten Steigerung des mittleren arteriellen Drucks sondern bewirkt auch eine signifikante Verbesserung der Mikrozirkulation.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Bayerische Neonatalerhebung, Deskriptive Neonatalstatistik 2006, in: Jahresauswertungen 2006, Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung:3-7.
- (2) Deetjen P, Speckmann EJ, Heschler J. Physiologie, 4. Auflage, München-Jena 2005: 716-721.
- (3) Bezemer R, Goedhart P, Khalizada M, Ince C. Sidestream dark-field imaging versus orthogonal polarization spectroscopic imaging: a comparative study. *Critical Care* 2008, 12(Suppl 2):P63doi:10.1186/cc6284.
- (4) Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005;9(Suppl 4):13-19.
- (5) Mandy GT. Premature infant, Official reprint from UpToDate, Version 15.3, 2007: 1-2.
- (6) Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe, München-Jena 2007, 1. Auflage: 409-411.
- (7) Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Aney-Black V, Yolton KA, Fleisher BE, Papile LA, Kaplan MD. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000 June;105(6):1216-1226.
- (8) Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005 September;116(3):635-643.
- (9) Braun T, Röhler gen. Riemer A, Weber F. Kurzlehrbuch Physiologie, 1. Auflage, München-Jena 2006:83-85.
- (10) Soothill PW, Nicolaidis KH, Rodeck CH, Gamsu H. Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstet Gynecol* 1986 August;68(2):173-176.
- (11) Bland RD, Nielson DW. Developmental changes in lung epithelial ion transport and liquid movement. *Annu Rev Physiol* 1992;54:373-394.
- (12) O'Brodovich HM. Immature epithelial Na⁺ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians* 1996 September;108(5):345-355.
- (13) Olver RE, Walters DV, Wilson M. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol* 2004;66:77-101.

- (14) Vyas H, Field D, Milner AD, Hopkin IE. Determinants of the first inspiratory volume and functional residual capacity at birth. *Pediatr Pulmonol* 1986 July;2(4):189-193.
- (15) 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation guidelines. *Pediatrics* 2006; 117:e1029.
- (16) Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007 October 30.
- (17) Stopfkuchen H. What is a Sufficient Blood Pressure in the Preterm Newborn? *Klin Pediatrics* 2003 January;215(1):16-21.
- (18) Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH. Aortic blood pressure in normal newborn infants during the first 12 hours of life. *Pediatrics* 1969 December;44(6):959-968.
- (19) Tan KL. Blood pressure in very low birth weight infants in the first 70 days of life. *J Pediatr* 1988 February;112(2):266-270.
- (20) Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH, Gregory GA, Tooley WH. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 1981 May;67(5):607-613.
- (21) Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol* 2006 June;30(3):151-155.
- (22) Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005 May;81(5):405-411.
- (23) Subhedar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol* 2003 December;8(6):413-423.
- (24) Barr PA, Bailey PE, Sumners J, Cassady G. Relation between arterial blood pressure and blood volume and effect of infused albumin in sick preterm infants. *Pediatrics* 1977 September;60(3):282-289.
- (25) Cunningham S. What is an adequate blood pressure in the preterm newborn? Hansen, TN, N. McIntosh. *Current Topics in Neonatology Number 3*. W.B. Saunders, London, 1999.
- (26) Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996 October;129(4):506-512.
- (27) Pladys P, Wodey E, Beuchee A, Branger B, Betremieux P. Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr* 1999 October;158(10):817-824.
- (28) Gill AB, Weindling AM. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1993 January;68(1 Spec No):17-21.

- (29) Pladys P, Wodey E, Betremieux P, Beuchee A, Ecoffey C. Effects of volume expansion on cardiac output in the preterm infant. *Acta Paediatr* 1997 November;86(11):1241-1245.
- (30) Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000 February;20(2):272-279.
- (31) Weindling AM, Kissack CM. Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):241-245.
- (32) Lyon AJ, Pikaar ME, Badger P, McIntosh N. Temperature control in very low birthweight infants during first five days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 January;76(1):F47-F50.
- (33) Cuevas L, Yeh TF, John EG, Cuevas D, Plides RS. The effect of low-dose dopamine infusion on cardiopulmonary and renal status in premature newborns with respiratory distress syndrome. *Am J Dis Child* 1991 July;145(7):799-803.
- (34) Cheung PY, Finer NN. Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994 November;125(5 Pt 1):763-768.
- (35) Beca JP, Scopes JW. Serial determinations of blood lactate in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1972 August;47(254):550-557.
- (36) Deshpande SA, Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 January;76(1):F15-F20.
- (37) Hausdorf G, Hellwege HH. Influence of positive end-expiratory pressure on cardiac performance in premature infants: a Doppler-echocardiographic study. *Crit Care Med* 1987 July;15(7):661-664.
- (38) Tsuji M, Saul JP, du PA, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, Volpe JJ. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000 October;106(4):625-632.
- (39) Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, Magill HL, Runyan W, III, Simes GW, Clark FC, . Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1990 October;117(4):607-614.
- (40) Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2001 April;138(4):525-531.
- (41) Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1989 May;19(2):103-110.
- (42) Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987 October;62(10):1068-1069.

- (43) Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early Hum Dev* 1999 December;56(2-3):151-165.
- (44) Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 March;86(2):F86-F90.
- (45) Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Ishihara N, Kubota T, Suzuki M, Sato Y, Kuno K, Watanabe K. Hypocarbia in preterm infants with periventricular leukomalacia: the relation between hypocarbia and mechanical ventilation. *Pediatrics* 2001 March;107(3):469-475.
- (46) Pladys P, Beuchee A, Wodey E, Treguier C, Lassel L, Betremieux P. Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leucomalacia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001 March;90(3):309-315.
- (47) Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI, Rutter N. Clinical risk factors and periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child* 1988 January;63(1):17-22.
- (48) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996 June;97(6 Pt 1):822-827.
- (49) Pryds O, Andersen GE, Friis-Hansen B. Cerebral blood flow reactivity in spontaneously breathing, preterm infants shortly after birth. *Acta Paediatr Scand* 1990 April;79(4):391-396.
- (50) Tyszczyk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS. Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics* 1998 August;102(2 Pt 1):337-341.
- (51) Meek JH, Tyszczyk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 July;81(1):F15-F18.
- (52) Dammann O, Allred EN, Kuban KC, Van Marter LJ, Pagano M, Sanocka U, Leviton A. Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2002 February;44(2):82-90.
- (53) Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, Spitzer AR. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996 November;98(5):918-924.
- (54) Kissack CM, Garr R, Wardle SP, Weindling AM. Cerebral fractional oxygen extraction in very low birth weight infants is high when there is low left ventricular output and hypocarbia but is unaffected by hypotension. *Pediatr Res* 2004 March;55(3):400-405.
- (55) Goldstein RF, Thompson RJ, Jr., Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995 February;95(2):238-243.

- (56) Mattia FR, deRegnier RA. Chronic physiologic instability is associated with neurodevelopmental morbidity at one and two years in extremely premature infants. *Pediatrics* 1998 September;102(3):E35.
- (57) Gewitz MH, Philips JB. Fetal and neonatal cardiovascular physiology. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*, 2nd ed Philadelphia: W.B. Saunders, 2003;793-1032.
- (58) Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990 June;116(6):942-949.
- (59) Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 September;83(2):F91-F96.
- (60) Greenough A, Cheeseman P, Kavvadia V, Dimitriou G, Morton M. Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2002 June;161(6):319-323.
- (61) Lundstrom K, Pryds O, Greisen G. The haemodynamic effects of dopamine and volume expansion in sick preterm infants. *Early Hum Dev* 2000 February;57(2):157-163.
- (62) Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003 April;17(2):180-186.
- (63) Emery EF, Greenough A, Gamsu HR. Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1992 October;67(10 Spec No):1185-1188.
- (64) So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 January;76(1):F43-F46.
- (65) Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Comparison of the effect of two fluid input regimens on perinatal lung function in ventilated infants of very low birthweight. *Eur J Pediatr* 1999 November;158(11):917-922.
- (66) Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol* 2001 February;6(1):85-95.
- (67) Evans N, Seri I. Cardiovascular compromise in the newborn infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's diseases in the newborn*. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. p. 398-409.
- (68) Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995 March;126(3):333-344.
- (69) Barrington KJ. Circulatory effects of dopamine in neonates. *J Pediatr* 1995 November;127(5):843-844.

- (70) Zhang J, Penny DJ, Kim NS, Yu VY, Smolich JJ. Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 September;81(2):F99-F104.
- (71) Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997 May;76(3):F174-F178.
- (72) Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993 November;152(11):925-927.
- (73) Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ, Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1994 July;125(1):117-122.
- (74) Lopez SL, Leighton JO, Walther FJ. Supranormal cardiac output in the dopamine- and dobutamine-dependent preterm infant. *Pediatr Cardiol* 1997 July;18(4):292-296.
- (75) Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993 July;69(1 Spec No):59-63.
- (76) Ruelas-Orozco G, Vargas-Origel A. Assessment of therapy for arterial hypotension in critically ill preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17(2):95-99.
- (77) DiSessa TG, Leitner M, Ti CC, Gluck L, Coen R, Friedman WF. The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatr* 1981 November;99(5):772-776.
- (78) Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr* 1998 December;133(6):728-734.
- (79) Kliegman R, Fanaroff AA. Caution in the use of dopamine in the neonate. *J Pediatr* 1978 September;93(3):540-541.
- (80) Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C, Gournay V, Debillon T, Roze JC. Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2002 March;140(3):373-375.
- (81) Bhatt-Mehta V, Nahata MC. Dopamine and dobutamine in pediatric therapy. *Pharmacotherapy* 1989;9(5):303-314.
- (82) Bhatt-Mehta V, Nahata MC, McClead RE, Menke JA. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40(6):593-597.
- (83) Keeley SR, Bohn DJ. The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988 September;15(3):467-489.
- (84) Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992 January;89(1):47-51.

- (85) Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH. Dobutamine: a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N Engl J Med* 1979 January 4;300(1):17-22.
- (86) Kisson N. Dobutamine: empirical generalizations vs. age appropriate evidence. *Crit Care Med* 1999 March;27(3):466-467.
- (87) Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002 February;140(2):183-191.
- (88) Stopfkuchen H, Schranz D, Huth R, Jungst BK. Effects of dobutamine on left ventricular performance in newborns as determined by systolic time intervals. *Eur J Pediatr* 1987 March;146(2):135-139.
- (89) Stopfkuchen H, Queisser-Luft A, Vogel K. Cardiovascular responses to dobutamine determined by systolic time intervals in preterm infants. *Crit Care Med* 1990 July;18(7):722-724.
- (90) Stopfkuchen H, Racke K, Schworer H, Queisser-Luft A, Vogel K. Effects of dopamine infusion on plasma catecholamines in preterm and term newborn infants. *Eur J Pediatr* 1991 May;150(7):503-506.
- (91) Hentschel R, Hensel D, Brune T, Rabe H, Jorch G. Impact on blood pressure and intestinal perfusion of dobutamine or dopamine in hypotensive preterm infants. *Biol Neonate* 1995;68(5):318-324.
- (92) Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001242.
- (93) Barrington KJ, Finer NN, Chan WK. A blind, randomized comparison of the circulatory effects of dopamine and epinephrine infusions in the newborn piglet during normoxia and hypoxia. *Crit Care Med* 1995 April;23(4):740-748.
- (94) Heckmann M, Trotter A, Pohlandt F, Lindner W. Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 2002;91(5):566-570.
- (95) Derleth DP. Clinical experience with norepinephrine infusions in critically ill newborns. *Pediatr Res* 1997, 40:145A.
- (96) Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001 May;107(5):1070-1074.
- (97) Seri I. Hydrocortisone and vasopressor-resistant shock in preterm neonates. *Pediatrics* 2006 February;117(2):516-518.
- (98) Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH, Wong E. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 March;84(2):F122-F124.
- (99) Watterberg KL. Adrenal insufficiency and cardiac dysfunction in the preterm infant. *Pediatr Res* 2002 April;51(4):422-424.

- (100) Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995 January;37(1):112-116.
- (101) Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993 November;92(5):715-717.
- (102) Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995 June;95(6):845-850.
- (103) Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 1998 September;25(3):723-40, xi.
- (104) Efird MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2005 February;25(2):119-124.
- (105) Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr* 2001 April;13(2):116-123.
- (106) Fauser A, Pohlandt F, Bartmann P, Gortner L. Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *Eur J Pediatr* 1993 April;152(4):354-356.
- (107) Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr* 1999 June;134(6):701-705.
- (108) Noori S, Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardesai S, Ramanathan R. Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. *Biol Neonate* 2006;89(2):82-87.
- (109) Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, Yurman S, Dolfen T, Kogan A, Dollberg S, Arbel E, Goldberg M, Gur I, Naor N, Sirota L, Mogilner S, Zaritsky A, Barak M, Gottfried E. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 November;83(3):F177-F181.
- (110) Driscoll W, Thurin S, Carrion V, Steinhorn RH, Morin FC, III. Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. *J Pediatr* 1996 December;129(6):904-908.
- (111) Booker PD, Pozzi M. A placebo-controlled study of the effects of dopexamine on gastric mucosal perfusion in infants undergoing hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2000 January;84(1):23-27.
- (112) Kawczynski P, Piotrowski A. Circulatory and diuretic effects of dopexamine infusion in low-birth-weight infants with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1996 January;22(1):65-70.
- (113) Dinamap PRO 100V3 Monitor Operation Manual, revision:2012093-001A 2003. Milwaukee, Wis: GW Medical Systems Information Technologies.

- (114) Nelson RM, Stebor AD, Groh CM, Timoney PM, Theobald KS, Friedman BA. Determination of accuracy in neonates for non-invasive blood pressure device using an improved algorithm. *Blood Press Monit* 2002 April;7(2):123-129.
- (115) Stebor AD. Basic principles of noninvasive blood pressure measurement in infants. *Adv Neonatal Care* 2005 October;5(5):252-261.
- (116) Gevers M, Hack WW, Ree EF, Lafeber HN, Westerhof N. Arterial blood pressure wave forms in radial and posterior tibial arteries in critically ill newborn infants. *J Dev Physiol* 1993 April;19(4):179-185.
- (117) Gevers M, Van Genderingen HR, Lafeber HN, Hack WW. Radial artery blood pressure measurement in neonates: an accurate and convenient technique in clinical practice. *J Perinat Med* 1995;23(6):467-475.
- (118) Gevers M, Van Genderingen HR, Lafeber HN, Hack WW. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement in critically ill neonates with reference to the arterial pressure wave shape. *Intensive Care Med* 1996 March;22(3):242-248.
- (119) Van Genderingen HR, Gevers M, Hack WW. Intra-arterial pressure measurement in neonates: dynamic response requirements. *Physiol Meas* 1995 February;16(1):55-61.
- (120) Chia F, Ang AT, Wong TW, Tan KW, Fung KP, Lee J, Khin K. Reliability of the Dinamap non-invasive monitor in the measurement of blood pressure of ill Asian newborns. *Clin Pediatr (Phila)* 1990 May;29(5):262-267.
- (121) Cullen PM, Dye J, Hughes DG. Clinical assessment of the neonatal Dinamap 847 during anesthesia in neonates and infants. *J Clin Monit* 1987 October;3(4):229-234.
- (122) Friesen RH, Lichtor JL. Indirect measurement of blood pressure in neonates and infants utilizing an automatic noninvasive oscillometric monitor. *Anesth Analg* 1981 October;60(10):742-745.
- (123) Kimble KJ, Darnall RA, Jr., Yelderman M, Ariagno RL, Ream AK. An automated oscillometric technique for estimating mean arterial pressure in critically ill newborns. *Anesthesiology* 1981 May;54(5):423-425.
- (124) Park MK, Menard SM. Accuracy of blood pressure measurement by the Dinamap monitor in infants and children. *Pediatrics* 1987 June;79(6):907-914.
- (125) Wareham JA, Haugh LD, Yeager SB, Horbar JD. Prediction of arterial blood pressure in the premature neonate using the oscillometric method. *Am J Dis Child* 1987 October;141(10):1108-1110.
- (126) Sonesson SE, Broberger U. Arterial blood pressure in the very low birthweight neonate. Evaluation of an automatic oscillometric technique. *Acta Paediatr Scand* 1987 March;76(2):338-341.
- (127) Diprose GK, Evans DH, Archer LN, Levene MI. Dinamap fails to detect hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1986 August;61(8):771-773.

- (128) Engle WD. Blood pressure in the very low birth weight neonate. *Early Hum Dev* 2001 May;62(2):97-130.
- (129) Dannevig I, Dale HC, Liestol K, Lindemann R. Blood pressure in the neonate: three non-invasive oscillometric pressure monitors compared with invasively measured blood pressure. *Acta Paediatr* 2005 February;94(2):191-196.
- (130) Ellis C, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Critical Care* 2005;9(Suppl 4):3-8.
- (131) Bauer A, Bruegger D, Christ F. Microcirculatory monitoring of sepsis. *Anaesthesist* 2005 December;54(12):1163-1175.
- (132) Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol* 1919 May 20;52(6):409-415.
- (133) *Chirurgie* Berchtold, Hrsg. Bruch H., Trentz O., 5. Auflage, München-Jena 2006:70-71.
- (134) Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002 September;28(9):1208-1217.
- (135) Jagger JE, Bateman RM, Ellsworth ML, Ellis CG. Role of erythrocyte in regulating local O₂ delivery mediated by hemoglobin oxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001 June;280(6):H2833-H2839.
- (136) Cryer HG. Therapeutic approaches for clinical ischemia and reperfusion injury. *Shock* 1997 July;8(1):26-32.
- (137) Messmer K, Kreimeier U. Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation* 1989;18 Suppl:S51-S61.
- (138) Fagrell B, Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Int Med* 1997;241:349-362.
- (139) Harrison MW, Connell RS, Campbell JR, Webb MC. Microcirculatory changes in the lung of the hypoxic and hypovolemic puppy: an electron microscope study. *Ann Surg* 1977 March;185(3):311-317.
- (140) De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Buchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I, Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 2007 September 10;11(5):R101.
- (141) Intaglietta M. *Intravital Microscopy: State of the Art*. Messmer K, ed. [24], 1-8. 2000. Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney, Karger. *Progress in Applied Microcirculation*. Messmer, K.
- (142) Schiessler C, Schaudig S, Harris AG, Christ F. Orthogonal polarization spectral imaging - a new clinical method for monitoring of microcirculation. *Anaesthesist* 2002 July;51(7):576-579.

- (143) Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonat RD. Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. *Exp Eye Res* 1992 September;55(3):499-506.
- (144) Altmeyer P, Hoffmann K, Stücker M (1997): Laser Doppler Anemometrie. In: *Kutane Mikrozirkulation*, Springer, Berlin Heidelberg New-York.
- (145) Christ F, Bauer A, Brugger D. Different optical methods for clinical monitoring of the microcirculation. *Eur Surg Res* 2002 January;34(1-2):145-151.
- (146) Fagrell B. Advances in microcirculation network evaluation: an update. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995;15 Suppl 1:34-40.
- (147) Biberthaler P, Langer S, Luchting B, Khandoga A, Messmer K. In vivo assessment of colon microcirculation: comparison of the new OPS imaging technique with intravital microscopy. *Eur J Med Res* 2001 December 17;6(12):525-534.
- (148) Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999 October;5(10):1209-1212.
- (149) Cerny V, Turek Z, Parizkova R. Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiol Res* 2007;56(2):141-147.
- (150) Genzel-Boroviczeny O, Stroetgen J, Harris AG, Messmer K, Christ F. Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS): A Novel Method to Measure the Microcirculation in Term and Preterm Infants Transcutaneously. *Pediatr Res* 2002 March;51(3):386-391.
- (151) Genzel-Boroviczeny O, Christ F, Glas V. Blood Transfusion Increases Functional Capillary Density in the Skin of Anemic Preterm Infants. *Pediatric Research* 2004 November 1;56(5):751-755.
- (152) Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 April;282(4):H1502-H1509.
- (153) Kroth J, Weidlich K, Hiedl S, Nussbaum C, Christ F, Genzel-Boroviczeny O. Functional vessel density in the first month of life in preterm neonates. *Pediatr Res* 2008 November;64(5):567-571.
- (154) Weidlich K, Kroth J, Nussbaum C, Hiedl S, Bauer A, Christ F, Genzel-Boroviczeny O. Changes in microcirculation as early markers for infection in preterm infants--an observational prospective study. *Pediatr Res* 2009 October;66(4):461-465.
- (155) Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care* 2005;9(6):R601-R606.
- (156) Boerma EC, van der Voort PH, Ince C. Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patient with catecholamine-resistant septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 October;49(9):1387-1390.

- (157) Christ F, Genzel-Boroviczény O, Schaudig S, Niklas M, Schiessler C, Stroetgen J, Eifert S, Reichenspurner H, Harris AG, Messmer K. Monitoring of the Microcirculation in Cardiac Surgery and Neonates using Orthogonal Polarization Spectral Imaging. Messmer K, ed. [24], 82-93. 2000. Basel, Karger. Progress in Applied Microcirculation. Messmer, K.
- (158) De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Use of Orthogonal Polarization Spectral Imaging in Intensive Care. Messmer K, ed. [24]. 2000. Basel, Karger. Progress in Applied Microcirculation. Messmer, K.
- (159) Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. Quantitative Analysis of Orthogonal Polarization Spectral Images: Validation in the Hamster Dorsal Skinfold Chamber. Messmer K, ed. [24], 21-31. 2000. Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney, Karger. Progress in Applied Microcirculation. Messmer, K.
- (160) Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. The Cytoscan Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy: comparison with the standard fluorescence method. *J Vasc Res* 2000;37(6):469-476.
- (161) Klyscz T, Junger M, Jung F, Zeintl H. Cap image-a new kind of computer-assisted video image analysis system for dynamic capillary microscopy. *Biomed Tech (Berl)* 1997 June;42(0013-5585):168-175.
- (162) Laemmel E, Tdayoni R, Sinitsina I, Boczkowski J, Vicaut E. Using Orthogonal Polarization Spectral Imaging for the Experimental Study of Microcirculation: Comparisons with Intravital Microscopy. Messmer K, ed. [24], 50-60. 2000. Basel Freiburg Paris London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney, Karger. Progress in Applied Microcirculation. Messmer, K.
- (163) Langer S, Hatz R, Harris AG, Hernandez-Richter T, Maiwald G, Messmer K. Assessing the microcirculation in a burn wound by use of OPS imaging. *Eur J Med Res* 2001 June 28;6(6):231-234.
- (164) Langer S, Harris AG, Biberthaler P, von Dobschuetz E, Messmer K. Orthogonal Polarization Spectral Imaging as a tool for the assessment of hepatic microcirculation. A validation study. *Transplantation* 71[9], 1249-1256.
- (165) Lindeboom JA, Mathura KR, Ince C. Orthogonal polarization spectral (OPS) imaging and topographical characteristics of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006 July;42(6):581-585.
- (166) Lindeboom JA, Mathura KR, Ramssoekh D, Harkisoen S, Aartman IH, van den Akker HP, Ince C. The assessment of the gingival capillary density with orthogonal spectral polarization (OPS) imaging. *Arch Oral Biol* 2006 August;51(8):697-702.
- (167) Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR. OPS imaging of human microcirculation: a short technical report. *J Vasc Res* 2002 July;39(4):368-372.
- (168) Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, de Graaff JC, Ubbink DT, Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol* 2001 July;91(1):74-78.

- (169) Pahernik S, Harris AG, Schmitt-Sody M, Krasnici S, Goetz AE, Dellian M, Messmer K. Orthogonal polarisation spectral imaging as a new tool for the assessment of antivasular tumour treatment in vivo: a validation study. *Br J Cancer* 2002 May;86(10):1622-1627.
- (170) Schaudig S, Dadasch B, Kellam KR, Christ F. Validation of analysis software for OPS-Imaging used in humans. 2001 Aug 19.
- (171) van den Oever HL, Dzoljic M, Ince C, Hollmann MW, Mokken FC. Orthogonal polarization spectral imaging of the microcirculation during acute hypervolemic hemodilution and epidural lidocaine injection. *Anesth Analg* 2006 August;103(2):484-7.
- (172) Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med* 2007 April;35(4):1055-1060.
- (173) De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 July 1;166(1):98-104.
- (174) Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004 September;32(9):1825-1831.
- (175) Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002 November 2;360(9343):1395-1396.
- (176) Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007 January;49(1):88-98, 98.
- (177) Dobbe JG, Streekstra GJ, Atasever B, van ZR, Ince C. Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Med Biol Eng Comput* 2008 July;46(7):659-670.
- (178) De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004 January;147(1):91-99.
- (179) Klyszcz T, Junger M, Jung F, Zeintl H. Cap image-a new kind of computer-assisted video image analysis system for dynamic capillary microscopy. *Biomed Tech (Berl)* 1997 June;42(0013-5585):168-175.
- (180) Johnson CL, Holbrook KA. Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. *J Invest Dermatol* 1989 August;93(2 Suppl):10S-17S.
- (181) Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983 March;102(3):419-425.

- (182) Rutter N. The dermis. *Semin Neonatol* 2000 November;5(4):297-302.
- (183) Rutter N. The newborn skin. *Semin Neonatol* 2000 November;5(4):271.
- (184) Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther* 2005 March;18(2):87-103.
- (185) Maayan C, Eyal F, Mandelberg A, Sapoznikov D, Lewis BS. Effect of mechanical ventilation and volume loading on left ventricular performance in premature infants with respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1986 October;14(10):858-860.
- (186) Fischer D, Veldman A, Schlösser RL, Bauer K: Messung der intestinalen Mikrozirkulation im LPS-induzierten septischen Schock beim neugeborenen Schwein mittels Intravitalmikroskopie (OPS-Imaging). *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004:208.
- (187) Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 1996 February 15;61(1):190-196.
- (188) Hiedl S, Schwepcke A, Weber F, Genzel-Boroviczeny O. Microcirculation in Preterm Infants: Profound Effects of Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr* 2009 October 19.
- (189) Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express* 2007 November 12;15(23):15101-15114.
- (190) Ince C, *Critical Care* 2005 9S1P101c. Sidestream dark field imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation.
- (191) El-Khuffash AF, Walsh K and Molloy EJ, Blood pressure correlates poorly with left ventricular output and celiac artery blood flow in preterm infants in the first 48 hours of life, *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 1 (2008), 37-41.
- (192) Al-Aweel I, Pursley DM, Rubin LP, Shah B, Weisberger S, Richardson DK. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol* 2001 July;21(5):272-278.
- (193) Evans JR, Lou SB, Van MK and Cheryl SH, Cardiovascular support in preterm infants, *Clin Ther* 28 (2006), 1366-1384.
- (194) Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 May;82(3):F188-F194.
- (195) Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 May;82(3):F182-F187.

- (196) Dempsey EM, Al HF, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 July;94(4):F241-F244.
- (197) Kluckow M, Evans N, Leslie G, Rowe J. Prostacyclin concentrations and transitional circulation in preterm infants requiring mechanical ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 January;80(1):F34-F37.
- (198) Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev* 2005 May;81(5):429-437.
- (199) El-Khuffash AF, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology* 2008;93(3):206-212.
- (200) Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 January;93(1):F29-F32.
- (201) De FC, Latini G, Parrini S, Bianciardi G, Toti P, Kopotic RJ, Null DM. Oral mucosal microvascular abnormalities: an early marker of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2004 December;56(6):927-931.
- (202) Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999 July;27(7):1369-1377.
- (203) Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care* 2005;9 Suppl 4:S20-S26.
- (204) Genzel-Boroviczeny O, Seidl T, Rieger-Fackeldey E, Abicht J, Christ F. Impaired microvascular perfusion improves with increased incubator temperature in preterm infants. *Pediatr Res* 2007 February;61(2):239-242.
- (205) Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol* 2006 May;26 Suppl 1:S8-13.
- (206) Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborcht M, Storme L. Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus: effects of dopamine. *J Pediatr* 2008 December;153(6):790-794.
- (207) Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, Chan HB, Lam CW, Lee BS, Fok TF. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006 February;117(2):367-375.
- (208) Subhedar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003662.
- (209) Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas F, Jr., Murias G, Moseinco MC, Kanoore E, V, Palizas F, Estensoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 2009;13(3):R92.

- (210) Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA, Evans NJ, Simpson JM, Wright I. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 January;91(1):F40-F45.
- (211) Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Donovan EF, Wright LL, Lemons JA, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 November;83(3):F182-F185.
- (212) Elsmen E, Hansen P, I, Hellstrom-Westas L. Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. *Acta Paediatr* 2004 April;93(4):529-533.
- (213) Stark MJ, Clifton VL, Wright IM. Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants. *Pediatr Res* 2008 April;63(4):415-419.
- (214) Uhl E, Lehmborg J, Steiger HJ, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery* 2003 June;52(6):1307-1315.
- (215) Thomale UW, Schaser KD, Unterberg AW, Stover JF. Visualization of rat pial microcirculation using the novel orthogonal polarized spectral (OPS) imaging after brain injury. *J Neurosci Methods* 2001 July 15;108(1):85-90.
- (216) Fagrell B, Bollinger A. *Clinical Capillaroscopy: A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice*. Hogrefe & Huber, 1990
- (217) Martino F, Agolini D, Aprigliano D, Guido F, Placanica G, Giardini O. Nailfold capillaroscopy in normal children between 0 and 16 years of age. *La capillaroscopia periungueale in soggetti normali di eta compresa tra 0 e 16 anni*. *Minerva Pediatr* 1997 May;49(5):197-201.

7 Appendix

7.1 Datenblatt zur SDF-Messung

Kind/Code		
Geburtsdatum		
Nummer und Datum der Messung		
Lebensstunde		
Blutdrücke	Blutdruck systolisch	
	Blutdruck diastolisch	
	Mittlerer arterieller Blutdruck	
	RR-Trendwerte	
Respirator	PEEP	
	PIP	
	MAD	
	FiO ₂	
	Beatmungsform	
Inku	Temperatur Inkubator	
	Feuchte	
Medikation	Katecholamine	
	Steroide	
	Volumen	
	Coffein	
	Antibiotika	
	Surfactant	
Blutgase	pCO ₂	
	pH	
	Lactat	
	BE	
	HCO ₃ ⁻	
Vitalparameter	SpO ₂ (%) Trend	
	HF (l/min)	
	AF (l/min)	
	Körpertemperatur (C°)	

7.2 Klinische Daten des Patientenkollektivs

	APGAR				Gestation		Gender	Geburts- gewicht	NspH	MAD min	Erstes Labor nach Geburt					Intervention		Beatmung		T°C Inkubator
	1 min	2 min	5 min	10 min	SSW	Tag					BE	HK	Hb	CRP	WBC	Kat. & Hyd.	Vol.	T_Int.	P_Int.	
Kind_1	8	8	10	10	25	5	♂	985	7,36	25	-5	45	14,7	0	7600			pcont.	35,0-36,0	
Kind_2	3	7	9	9	23	6	♂	695	7,46	24	-3	37	12,4	0	7100	X		ass.cont.	37,5-39,0	
Kind_3	8	9	10	10	30	0	♀	1330		28	0	65	21,6	0	11400		X	pcont.	35,0-35,5	
Kind_4	6	9	10	10	30	0	♀	1433	7,40	28	-2	66	21,8	0	9900			pcont.	35,0-35,7	
Kind_5	9	7	9	10	28	6	♂	1215	7,34		-2	37	12,9	0	14800			pcont.	34,0-34,5	
Kind_6	3	5	4	4	28	6	♂	570	7,24		-6	57	20,6	0	5100			simv	33,0-37,3	
Kind_7	4	5	8	8	26	6	♂	575	7,28	35	-6	45	15,1	0	2700			ass.cont.	34,5-35,0	
Kind_8	1	1	3	5	24	2	♀	524	7,05	28	-11	35	11,5	0	3300	X	X	ass.cont.	35,1-38,2	
Kind_9	9	10	10	10	29	4	♀	710	7,29		1	48	16,2	0	5100			pcont.	33,0-35,6	
Kind_10	7		6	9	26	5	♂	1086	7,37	25	-7	50	16,5	0	8500			hfo	35,0-36,8	
Kind_11	7	7	8	9	24	6	♂	735	7,37		-2	41	13,3	3		X		simv	36,8-37,0	
Kind_12	8	8	10	10	25	1	♀	775	7,42	26	-1	48	15,6	0	28300		X	pcont.	36,7-38,0	
Kind_13	8	9	10	10	29	2	♀	770	7,31	25	0	55	18,1	0	6300			hfo	33,9-34,1	
Kind_14	5	7	9	9	24	1	♂	605	7,38	27	-9	49	16,1	0	10400			simv	34,0-37,0	
Kind_15	6	7	9	9	30	2	♀	1240	7,19	22	-5	50	15,7	0	7600			simv	33,3-34,7	
Kind_16	8	9	10	10	31	3	♂	1355	7,23	32	-9	39	12,8	0	6200			simv	33,8-34,5	
Kind_17	5	5	9	9	31	3	♂	1430	7,00		-18	47	14,6	0	17400			simv	33,5-35,0	
Kind_18	9	9	10	10	28	5	♀	850	7,29	31	-7	63	21	0	5200			simv	33,7-35,5	
Kind_19	9	10	10	10	31	2	♀	1340	7,34	47	-2	38	12,9	0	12600			pcont.	33,0-35,2	
Kind_20	8	10	10	10	31	2	♀	1441	7,34	34	-2	40	13,7	0	9400	X		ass.cont.	29,8-34,4	
Kind_21	7	8	9	8	27	0	♀	1135	7,31		-2	42	13,9	0	14800			pcont.	35,2-36,8	
Kind_22	8	9	10	10	26	0	♀	760	7,32		-1	49	16	0	23100			pcont.	34,6-36,6	
Kind_23	1	1	6	7	29	0	♂	980	7,34	21	-3	41	13,2	0	4300	X		simv	34,3-35,9	
Kind_24	2	2	6	7	29	0	♀	1100	7,30	21	-6	39	12,7	0	6000	X		simv	34,5-35,8	
Kind_25	3	9	9	9	26	6	♀	770	7,32	21	-8	49	17,2	0	3900			simv	34,4-37,3	

CRP: C-reactive Protein [mg/dl]
 NspH: Nabelschnur-pH
 MAD_{min}: minimaler mittlerer arterieller Druck [mmHg]
 Hb: Hemoglobin [g/dl]
 HK: Hematocrit [%]
 T_Int.: Tracheale Intubation. ass.cont.: assistant controlled;
 simv: synchronized intermittend mandatory ventilation;
 hfo: high frequency oszillation;

WBC: Leukozyten [1/ μ L]
 Intervention: Kat. & Hyd.: Katecholamine & Hydrocortison;
 Vol.: Volumen (NaCl 0,9 %)
 P_Int: Pharyngeale Intubation: pcont.: pressure controlled

7.3 Datenblatt zur Erstversorgung im Kreißsaal

Kindsdaten	Name/Code			
	SSW			
	Tag der SSW			
	Geschlecht (weiblich=0, männlich=1)			
	Gewicht (g)			
	Länge (cm)			
	Kopfumfang (cm)			
Kreißsaal	Sectio (0=nein, 1=ja)			
	APGAR	1 min		
		2 min		
		5 min		
		10 min		
	Nabelschnur-pH (0=nicht gelungen)			
	BE			
	T-Intubation im Kreißsaal (1=Intubation)			
	Rachentubus im Kreißsaal (1=Tubus)			
	Celestan pränatal (n=Anzahl der Gaben)			
	Surfactant (0=keine Gabe, 1=Gabe)			
	minimaler MAD im Kreißsaal (mmHg)			
	Glucose 10 % (ml/h)			
	NaCl-Bolus (ml)			
Labor bei Aufnahme	pH			
	pCO ₂ (mmHg)			
	Hb (g/dl)			
	HK (%)			
	Leukozyten (ul)			
	Thrombozyten (ul)			
	CRP (0=unter der Nachweisgrenze)			
	Blutzucker (mg%)			

7.4 Erweiterte Maske zur Dokumentation klinischer Datensätze während des stationären Aufenthaltes

		Baby X			
Vitalparameter		LST 6	LST 12	LST 24	LST 48
HF	über 180 (5) 170-180 (4) 160-170 (3)				
	150-160 (2) unter 150 (1)				
HFabsolut					
SpO ₂	>90% (3) 85-90% (2) 80-85% (1)				
Körpertemperatur					
Beatmungsparameter					
Rachentubus/Kontrolliert					
Tracheal/SIMV					
Tracheal/Ass.Kontr.					
Tracheal/HFO					
FiO ₂ (Vol%)					
PIP					
PEEP					
MAD					
aktuellster Astrup					
<i>kapillär (1), venös (2), arteriell (3)</i>					
	pH				
	pCO ₂				
	pO ₂				
	BE				
	Lactat				
	HCO ₃ ⁻				
Klinische Chemie					
IL-6 (pg/ml)					
Leukozyten (G/l)					
Thrombozyten (G/l)					
CRP (mg/dl)					
Hb (g/dl)					
Hkt					
Bilirubin ges. (mg/dl)					
Inkubator-Umgebungsbedingungen					
Temperatur					
Phototherapie (2 unter Messung, 1 ja, 0 nein)					
Feuchte %					
vasoaktive Medikamente während der Messung					
Hydrocortison					
Dopamin					
Dobutamin					
vasoaktive Medikamente vor der Messung					
Hydrocortison					
NaCl-Bolus (ml)					
Dopamin					
Dobutamin					
NaCl-Bolus (ml, kurz vor Messung)					

7.5 Einwilligungserklärung

LMU
Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Fritsch

München
Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderhospital
Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Leitung der Neonatologie:
Prof. Dr. med. Orsolya Genetz-Borovicszény
Klinikum der Universität München • Straßburger Straße 11 • D-80337 München

Dr. Zischen Uwe Zischen Ansgar Spahrner Telefon 089-5100-4333 Telefax -4017 E-Mail genetz@med.uni-muenchen.de

Einwilligungserklärung

Name des Patienten (in Druckbuchstaben):

Geb. Datum: Patient Nr.:


Ich erkläre mich freiwillig bereit, dass mein Kind an der klinischen Untersuchung mit dem Titel:

Untersuchung der Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen

teilnimmt.

- Ich bin durch den Arzt/ die Ärztin.....in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die Untersuchung und den Studienablauf sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Untersuchung aufgeklärt worden.
- Ich habe darüber hinaus den Text des Informationsblattes für Eltern/Erziehungsberechtigte und diese Einwilligung gelesen und verstanden.

Anschrift: D-80337 München • Mainstraße 11 • Telefon (0 89) 51 60-0 (Vermittlung)
Internet: www.klinikum.uni-muenchen.de
Verkehrsmittel: U1, U2, U3, U6, U7, U8, U9, U17, U18, U19, U20, U21, U24, U25, U26, U27, U28, U29, U30, U31, U32, U33, U34, U35, U36, U37, U38, U39, U40, U41, U42, U43, U44, U45, U46, U47, U48, U49, U50, U51, U52, U53, U54, U55, U56, U57, U58, U59, U60, U61, U62, U63, U64, U65, U66, U67, U68, U69, U70, U71, U72, U73, U74, U75, U76, U77, U78, U79, U80, U81, U82, U83, U84, U85, U86, U87, U88, U89, U90, U91, U92, U93, U94, U95, U96, U97, U98, U99, U100
Verkehrsmittel: U1, U36 oder S8 bis Haltestelle Gieselerplatz



2 von 2

- Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt/ärztin verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.
- Ich habe das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme meines Kindes an der Prüfung zurückzuziehen, ohne dass mir und meinem Kind daraus Nachteile entstehen.
- Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Untersuchung erhobene Daten meines Kindes anonymisiert (d.h. ohne Nennung des Namens) aufgezeichnet werden, zur wissenschaftlichen Auswertung der klinischen Prüfung und zur Verwendung für weitere mit der Prüfung dieser Untersuchungen im Zusammenhang stehende wissenschaftlichen Fragestellungen weitergegeben werden, sowie zur Überprüfung an die zuständigen Überwachungsbehörden oder an die Ethikkommission übermittelt werden.
- Ferner erkläre ich mein Einverständnis, dass die Studienleitung und vorgenannte Fachleute und Beauftragte in personenbezogene Daten meines Kindes Einsicht nehmen. Dies dient einer vollständigen Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Untersuchung. Beim Umgang mit personenbezogenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzrechtes beachtet.

Datum:

Unterschrift des 1. Sorgeberechtigten:

Unterschrift des 2. Sorgeberechtigten:

Unterschrift des aufklärenden Studienarztes:

8 Danksagung

Mit „Frühchen“ und ihrer medizinischen Betreuung wurde ich erstmals während meines Pflegepraktikums in der Kinderklinik des Kreiskrankenhauses Starnberg konfrontiert. Die Möglichkeiten der Neonatologie faszinierten mich, obwohl ich als Student im 1. Semester nur wenig davon wusste. Mein Interesse für dieses medizinische Fachgebiet war jedenfalls geweckt.

Erfreulicherweise nahm mich im Jahr 2005 Frau Professor Dr. Orsoyla Genzel-Boroviczény, Leiterin des Perinatalzentrums am Klinikum Innenstadt der LMU, in ihre Doktorandengruppe auf. Sie ermunterte mich, eine wissenschaftliche experimentelle Studie in der Neonatologie im Rahmen ihres Forschungsgebietes der neonatologischen Mikrozirkulation zu erarbeiten. Großzügig ließ sie mich an ihren umfassenden Kenntnissen teilhaben und sensibilisierte mich für wichtige Fragestellungen, denen ich bei meinen Untersuchungen an 25 Frühgeborenen in der Frauenklinik Maistrasse nachging. Darüber hinaus motivierte sie mich, meine Ergebnisse auf Fachkongressen in Zürich, Budapest, München, Nizza und Mannheim zu präsentieren und zu diskutieren. Mein Dank gebührt daher an erster Stelle meiner Doktormutter für ihre vielfältigen Anregungen und Hilfestellungen, die der hier vorgelegten Studie zugute gekommen sind.

Unterstützend begleitet hat meine Arbeit auch Herr Oberarzt Dr. Stephan Hiedl, dem ich für vielfältige Ratschläge, fachliche Unterstützung, praktische Hinweise und ermunternde Gespräche sehr zu Dank verpflichtet bin. Das gilt auch für meine Kommilitoninnen der Doktorandengruppe, insbesondere für Alexandra Schwepcke und Irene Alba-Alejandre, mit denen ich gerne und produktiv zusammengearbeitet und über deren aufmunternde Worte ich mich immer gefreut habe.

Herzlich bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei allen Ärzten und Pflegekräften der neonatologischen Intensivstation sowie bei Herrn PD Dr. Dalla-Pozza für deren Unterstützung und Geduld. Mein besonderer Dank gebührt ferner auch allen Eltern, die in die Mikrozirkulations-Untersuchung ihrer Kinder eingewilligt haben.

Ein letztes Dankeswort gilt meinen Eltern, Monika und Dr. Jürgen Weber, die mir mein Studium ermöglicht haben und deren Interesse an meiner Arbeit mich anspornte, zumindest den Versuch zu unternehmen, in einer für eine Lateinlehrerin und einen Historiker verständlichen Sprache zu erklären, was ich denn erforscht habe.

9 Lebenslauf

Florian Weber

Lienhartstrasse 14

D - 82362 Weilheim, Obb.

geboren am 5. Mai 1981 in Starnberg

Schulbildung

1987– 1991 Grundschule am Hardt, Weilheim

1991 – 2000 Gymnasium Weilheim

Mai 2000 Abitur und Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

Wehrdienst/Zivildienst

2000-2001 Zivildienst beim Bayerischen Roten Kreuz in Weilheim

Hochschulbildung

2001-2002 Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

2002-2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

08/2004 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

04/2009 Medizinisches Staatsexamen

06/2009 Approbation zum Arzt

Famulaturen

03/2005 Innere Medizin Kreis Krankenhaus Weilheim

09/2005 Neonatalogie 1. Universitätsfrauenklinik, Maistrasse, München

04/2006 Pädiatrie Kinderarztpraxis München-Bogenhausen

03/2007 Gynäkologie Wodonga Regional Health Service, VIC, Australia

03/2008 Gynäkologie Kreis Krankenhaus Landshut

Praktisches Jahr

12/2007-3/2008 Kinderchirurgie Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut

4/2008-7/2008 Innere Medizin Universitätsspital Bern (Inselspital), Schweiz

8/2008-12/2008 Pädiatrie Klinikum Dritter Orden, Kinderklinik, München

Ärztliche Tätigkeit

07/2009-06/2010 Assistenzarzt in der Abteilung für Pädiatrie am Klinikum Traunstein

seit 07/2010 Assistenzarzt in der Abteilung für Pädiatrie am Klinikum Kempten

Wissenschaftliche Arbeiten

- 2006-2012 **Promotion**
Klinisch-experimentelle Doktorarbeit am Perinatalzentrum Innenstadt, Klinikum der LMU, Dr. v. Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München. Verantwortlich: Frau Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény
Thema: Veränderung der Mikrozirkulation bei sehr unreifen Frühgeborenen in den ersten 48 Lebensstunden
- 05/2008 **Kongressvortrag**
auf der 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in Zürich.
Thema: Sidestream Dark Field Imaging (SDF) zur Evaluation der postnatalen Mikrozirkulation der Haut bei extrem unreifen Frühgeborenen.
Weber F., Hiedl S. Genzel-Boroviczény O.
- 05/2008 **Posterpräsentation**
auf der 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in Zürich.
Thema: Persistierender Ductus arteriosus: Einfluß auf die Mikrozirkulation des Frühgeborenen.
Hiedl S., Schwepcke A., Weber F., Genzel-Boroviczény O.
- 08/2008 **Posterpräsentation**
25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary.
Thema: Blood pressure and Microcirculation postnatally in premature infants.
Weber F., Schwepcke A., Hiedl S., Genzel-Boroviczény O.
- 08/2008 **Posterpräsentation**
25th Conference of the European Society for Microcirculation, Budapest, Hungary.
Thema: Patent ductus arteriosus has profound effects on the microcirculation in preterm infants.
Schwepcke A., Hiedl S. Weber F., Genzel-Boroviczény O.
- 09/2008 **Posterpräsentation**
104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, München.
Thema: Sidestream Dark Field Imaging (SDF) zur Evaluation der postnatalen Mikrozirkulation der Haut bei extrem unreifen Frühgeborenen.
Weber F., Schwepcke A., Hiedl S., Genzel-Boroviczény O.
- 09/2008 **Posterpräsentation**
104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, München.
Titel: Persistierender Ductus arteriosus: Einfluß auf die Mikrozirkulation des Frühgeborenen.

Hiedl S., Schwepcke A., Weber F., Genzel-Boroviczény O.

10/2008 **Posterpräsentation**

2nd Congress of the European Academy of Paediatrics-EAP, Nice, France.

Thema: Sidestream Dark Field Imaging (SDF) to evaluate the Microcirculation postnatally in very premature infants.
Weber F., Schwepcke A., Hiedl S. Genzel-Boroviczény O.

05/2009 **Posterpräsentation**

2009 Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Baltimore, USA

Thema: Postnatal changes in the microcirculation in very premature infants.
Genzel-Boroviczény O., Weber F., Schwepcke A.

10/2009 **Fachpublikation; The Journal of Pediatrics**

Titel: Microcirculation in preterm infants: profound effects of a patent ductus arteriosus.
Hiedl S., Schwepcke A., Weber F., Genzel-Boroviczény O.

05/2011 **Postervortrag**

auf der 36. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in Mannheim.

Thema: Effect of catecholamines on the microcirculation of hypotensive premature infants.
Schwepcke A., Weber F., Mormanova Z., Cepissak B., Genzel-Boroviczény O.

Veröffentlichungen

2005 Florian Weber, Thomas Braun: Lernkarten Physiologie, Elsevier-Urban & Fischer, 3. Auflage, München-Jena, 2012 (Erstauflage 2005), 282 Seiten;

2006 Thomas Braun, Annette Röhler gen. Riemer, Florian Weber: Kurzlehrbuch Physiologie, Elsevier-Urban & Fischer, 1. Auflage, München-Jena, 2006, 345 Seiten;

2006 Thomas Braun, Annette Röhler gen. Riemer, Florian Weber: Prüfungstraining Physiologie, Elsevier-Urban & Fischer, 1. Auflage, München-Jena, 2006, 95 Seiten;

2009 Florian Weber, Thomas Braun: Anatomie, in: Das Physikum, hrsg. von Mark Buchta, Andreas Sönnichsen, Elsevier-Urban & Fischer, 2. Auflage, München-Jena, 2009, 250 Seiten