

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Frieze

und

aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im

Dr. von Haunerschen Kinderspital

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. D. Reinhardt

Nicht-invasive Evaluierung der Mikrozirkulation beim

Frühgeborenen mittels Nahinfrarotlicht-

Photoplethysmographie

vor und nach einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion

und

unter den Bedingungen der Neutraltemperatur und der

Komforttemperatur

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

vorgelegt von
Tamara Christine Seidl
aus München
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Christ

Prof. Dr. U. Pohl

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2008

Inhalt

1 Einleitung

2 Material und Methoden

2.1 Schriftliche Einverständniserklärung

2.2 Material und Methodik

2.3 Evaluierung der Mikrozirkulation beim Frühgeborenen vor und nach einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (Transfusionsstudie)

2.3.1 Versuchsprotokoll und Studienablauf

2.3.2 Patientengut

2.3.3 Statistische Auswertung

2.4 Evaluierung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen unter den Bedingungen der Neutraltemperatur und der Komforttemperatur (Temperaturstudie)

2.4.1 Versuchsprotokoll und Studienablauf

2.4.2 Patientengut

2.4.3 Statistische Auswertung

3 Ergebnisse

3.1 Transfusionsstudie

3.2 Temperaturstudie

4 Diskussion

4.1 Methodik

4.2 Transfusionsstudie

4.3 Thermostudie

5 Zusammenfassung

6 Abkürzungsverzeichnis

7 Literaturverzeichnis

8 Anhang

8.1 Studienprotokoll Transfusionsstudie

8.2 Studienprotokoll Temperaturstudie

9 Lebenslauf

1 Einleitung

Erstmals wurde 1937 von Hertzman und Spealman das Grundprinzip der Photoplethysmographie beschrieben (1), das in den folgenden Jahren hauptsächlich in der pulsoxymetrischen Bestimmung der Herzfrequenz Verwendung finden sollte. Obwohl Foster et al. bereits 1945 die digitale Plethysmographie als „Wegweiser“ zur Bestimmung der peripheren Durchblutung in diversen klinisch-relevanten Situationen postulierten (2), wurde der Volumenpuls nur in Ausnahmefällen parallel zur Herzfrequenz photoplethysmographisch bestimmt, da eine detaillierte Signalinterpretation in der Regel aufgrund einer unzureichenden kontinuierlichen Signalanzeige unmöglich war (3). 1993 konnten dann Blanc et al. zeigen, dass zu einem definierten Zeitpunkt photoplethysmographisch gewonnene Daten mit Hilfe eines Computer-unterstützten Verfahrens ausgewertet werden können (4), was einen routinemäßigen klinischen Einsatz deutlich vereinfacht hat.

Zur kontinuierlichen nichtinvasiven Messung der Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins können beim Erwachsenen Pulsoxymetersonden meist in Form eines Clips an einem Finger, am Ohrläppchen oder an einem Zeh angebracht werden. Diese Sensoren enthalten zwei lichtaussendende Dioden, die das Gewebe durchstrahlen. Das nicht durch das durchstrahlte Gewebe absorbierte Licht wird von Photodetektoren gemessen. Abschließend kann daraus die arterielle Sauerstoffsättigung errechnet und digital meist zusammen mit der plethysmographischen Pulskurve auf einem Bildschirm dargestellt werden.

Die Pulsoxymetrie stellt dabei eine Kombination von transkutaner spektrophotometrischer Messung der oxygenierten und reduzierten Anteile des Hämoglobins (Oxymetrie) mit einer photoelektrischen Arterienpulsregistrierung (Photoplethysmographie) zur kontinuierlichen

nichtinvasiven Messung der Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins dar. Die Kombination der Oxymetrie mit der photoelektrischen Volumen- bzw. Querschnittspulsregistrierung der kleinen Arterien (Photoplethysmographie) ist dabei unabdingbar, da mit der Oxymetrie alleine nicht zwischen arteriellem und venösem Blut unterschieden werden könnte.

Obwohl evidenz-basierte Daten über den Nutzen der Pulsoxymetrie in der perioperativen Phase oder auf der Intensivstation weitestgehend fehlen, besteht Konsens, dass die Pulsoxymetrie ein wertvolles Verfahren zur Überwachung kritisch kranker Patienten ist, wie z.B. Patienten mit mechanischer Unterstützung der Atmung oder bei diagnostischen Maßnahmen, die mit Hypoxie einhergehen könnten. Die Zahl arterieller Blutgasanalysen auf Intensivstationen konnte durch den routinemäßigen Einsatz der Pulsoxymetrie um bis zu 50% gesenkt werden (5).

Einen Überblick über Untersuchungen bezüglich des klinischen Nutzens der Photoplethysmographie in der Medizin beim Erwachsenen gibt Tabelle 1.

Christ et al. stellten dann 1996 das in der vorliegenden Arbeit verwendete Verfahren (Nahinfrarotlicht-Photoplethysmographie, NIRP) vor, das Volumenpulsationssignale Computer-unterstützt off-line analysieren und charakteristische Parameter des Volumenpulses bestimmen kann. Aufgrund der gleichzeitigen Aufzeichnung zeitdiskreter Parameter ist damit eine nicht-invasive, semi-quantitative Messung mikrozirkulatorischer Parameter möglich (3).

Die Evaluierung der Nahinfrarotlicht-Photoplethysmographie zur Messung der klinisch unauffälligen, aber auch der klinisch gestörten Mikrozirkulation beim Frühgeborenen erfolgte 1999 durch Müller et al. und Genzel-Boroviczény et al. (6,7). Darauf aufbauend entstand diese Arbeit zur Evaluierung des klinischen Nutzens der Nahinfrarotlicht-Photoplethysmographie als

nicht-invasives Verfahren des Mikrozirkulationsmonitoring beim Frühgeborenen in unterschiedlichen klinischen Situationen.

Überwachung und/oder Evaluation von
Herzfrequenzänderungen
Systolischem Blutdruck
Störungen der Hämodynamik
Elektro-mechanischer Entkoppelung
Herzrhythmusstörungen
Stressreaktionen auf physische und/oder psychische Reize
Effektivität einer Sedierung
Arterieller Vasospasmus
Sympathikusblockade
Änderungen des zentralvenösen Drucks
Peripherer Revaskularisierung
Steal-Syndrom aufgrund arterio-venöser Shunts

Tab. 1: Einsatzmöglichkeiten der Photoplethysmographie in der Medizin (4).

Aufgrund vieler diagnostischer Blutentnahmen beim kleinen und kleinsten Frühgeborenen muss bei diesen Patienten meist im Laufe des klinischen Aufenthaltes eine Substitution des entnommenen Blutvolumens mittels Fremdblut erfolgen (8). Anämische Kinder weisen in der Regel vor einer Bluttransfusion eine blasse Hautfarbe auf, die sich im Anschluss an die Substitution normalisiert. Das Kind wirkt klinisch wieder rosig.

Es stellte sich die Frage, ob die Blässe aufgrund des Hämoglobin-Mangels besteht, oder ob sich die periphere Durchblutung vor und nach einer Transfusion unterscheidet. Des Weiteren stellte sich die Frage, ob Mikrozirkulationsparameter helfen, den Zeitpunkt näher einzugrenzen, wann die Indikation zur EK-Gabe unumgänglich wird. Entsprechend wurden bei Frühgeborenen, die eine elektive Bluttransfusion erhielten, innerhalb eines festgelegten Zeitraums vor und nach erfolgter Bluttransfusion Mikrozirkulationsparameter mittels NIRP bestimmt und statistisch ausgewertet.

Darüber hinaus fiel bei kleinsten Frühgeborenen (Gestationsalter unter 30 SSW) mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation im Rahmen einer Arbeit zum Einfluss der Körpertemperatur auf die Spontanatmung bei diesen Frühgeborenen (9) auf, dass klinisch wie auch photoplethysmographisch eine deutliche Steigerung der peripheren Hautdurchblutung erreicht wird, wenn die kindliche Mikrozirkulation zuerst unter den Bedingungen der Neutraltemperatur (Körperkerntemperatur etwa $36,5^{\circ}\text{C}$) und anschließend unter denen der Komforttemperatur (Körperkerntemperatur $> 37^{\circ}\text{C}$) bestimmt wird.

Daraus resultierte die Frage, ob reifere Frühgeborene (FG nach der 30. Schwangerschaftswoche) ähnlich reagieren. Zum anderen stellte sich die Frage, ob bei Frühgeborenen mit klinisch manifester Mikrozirkulationsstörung (Definition siehe Tabelle 2) bedingt durch eine periphere Vasokonstriktion verglichen mit Frühgeborenen mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation eine deutlichere Steigerung der peripheren Hautdurchblutung nach Umstellung von Neutraltemperaturbedingungen auf Komforttemperaturbedingungen nachgewiesen werden kann.

Punktwert	0	1	2
kühle Akren	keine	Hände, Füße	Unterarme, -schenkel
kapilläre Füllungszeit	<2sec	≥2sec	≥3sec
Hautfarbe	rosig	marmoriert	blaß

Tab. 2: Tabelle zur Bestimmung des Mikrozirkulationsscores
(der endgültige Score ergibt sich aus der Summe der Punktwerte für kühle Akren,
kapilläre Füllungszeit und Hautfarbe; er wurde ab einem Wert ≥ 3 als pathologisch
gewertet).

2 Material und Methoden

2.1 Schriftliche Einverständniserklärung

Die Datenerhebung und die Durchführung sämtlicher Messungen wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

Sowohl für die Teilnahme an der Transfusionsstudie als auch an der Temperaturstudie erteilte stellvertretend für die Frühgeborenen mindestens ein Elternteil in schriftlicher Form die Einwilligung zur Durchführung der Untersuchung sowie zur Verwendung der Daten für wissenschaftliche Zwecke in anonymisierter Form.

2.2 Material und Methodik

Für die Messung der photoplethysmographischen Signale wurde das NIRP-Gerät der Firma Laumann Medizin Technik, Selb, Deutschland, verwendet, das aus einer PPG-Sonde und einem Standard-PC besteht. Die Aufzeichnung und Darstellung der PPG-Signale erfolgte mittels CMMD Version 1,4 (Microsoft, Minneapolis, USA). Die auf Datenträger gespeicherten Messergebnisse wurden unter Zuhilfenahme des NIRP-Analyzer 5,0 (10) an einem Standard-PC ausgewertet.

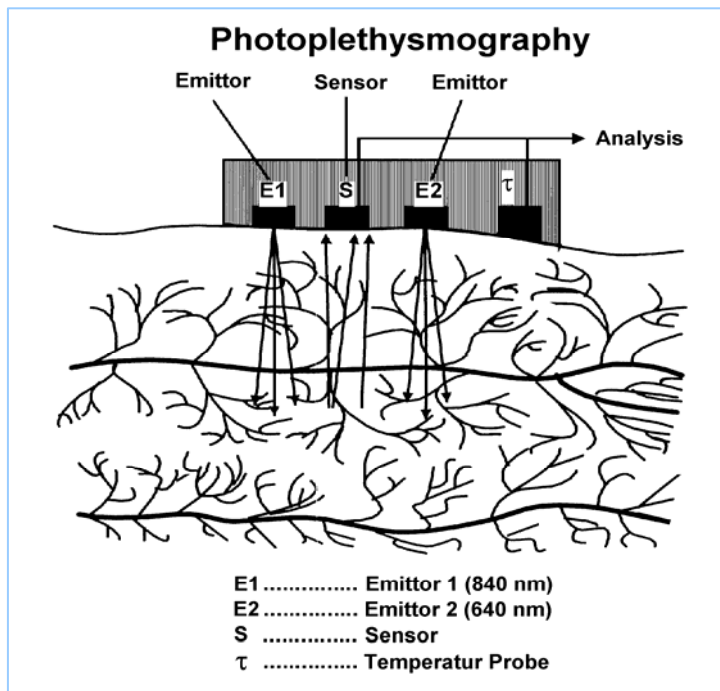
Die PPG-Sonde besteht aus zwei Leuchtdioden, wovon eine Nahinfrarotlicht mit einem Intensitätsmaximum bei 840 nm, die zweite Rotlicht mit einem Intensitätsmaximum bei 640 nm in das zu untersuchende Gewebe sendet, einem für beide Spektralbereiche empfindlichen Sensor und einem Temperatur-Sensor, der die Hauttemperatur im Bereich der Dioden misst (Abb. 1).

Abb. 1: PPG-Sonde.



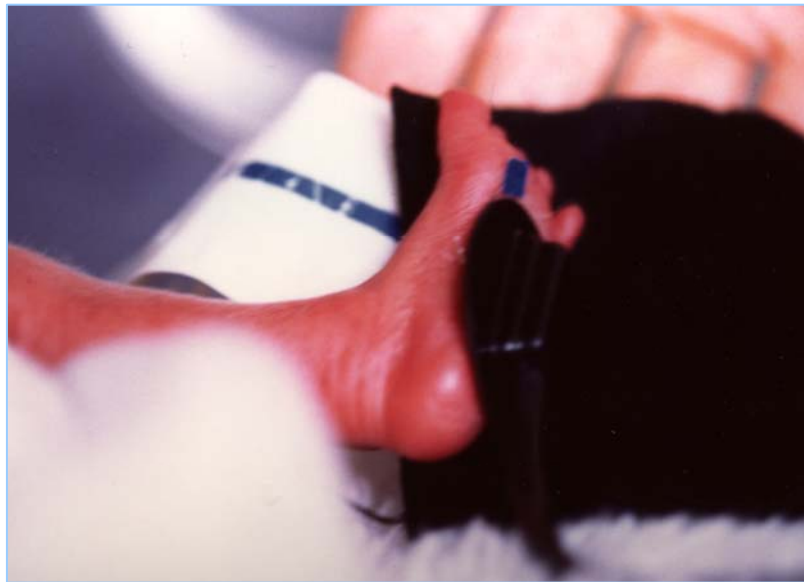
Das in das Gewebe emittierte Licht wird teilweise absorbiert, hauptsächlich jedoch von den Erythrozyten reflektiert. Das remittierte Signal wird von dem für beide Spektralbereiche sensiblen Sensor aufgenommen (Abb. 2), mittels eines Analog-Digital-Wandlers in Datenströme umgewandelt und an den PC zur Darstellung der entsprechenden Pulskurve am Monitor weitergeleitet.

Abb. 2: Prinzip NIRP (3).



Am Kind wird die PPG-Sonde zur Datengewinnung entweder an der rechten oder linken Fußsohle mittels eines Schaumstoffpflasters angebracht (Abb. 3). Um die Messung vor Lichtartefakten zu schützen, wurde der Fuß mit der Messsonde in schwarzen Filzstoff gehüllt. Anschließend erfolgte über fünf bis zehn Minuten die Aufzeichnung der Mikrozirkulation mittels NIRP-Gerät.

Abb. 3: Messung am Kind.



Mit Hilfe eines im Rahmen einer Dissertation aus der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität (10) entwickelten Auswertungsprogrammes lassen sich die Minima der Messkurve in der Regel gut markieren und somit die einzelnen Pulskurven voneinander trennen (Abb. 4). Der Vorgang muss dabei bei der Auswertung von in der Neonatologie gewonnenen Daten per Hand überprüft werden, da die einzelnen Signale für das Auswertprogramm teilweise nicht eindeutig zu beurteilen sind. Aufgrund dieser manuellen Korrektur werden Bewegungsartefakte aus der Datenerhebung entfernt.

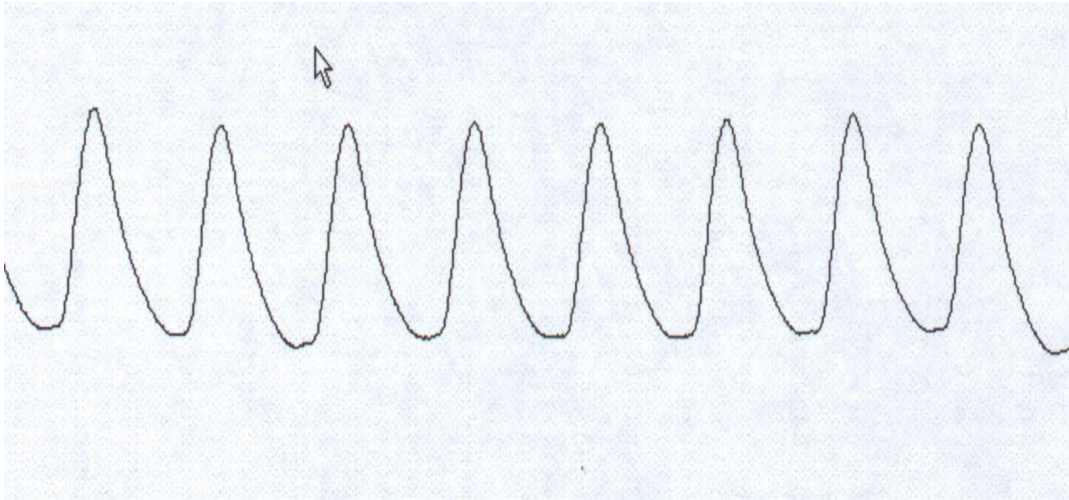


Abb. 4: Darstellung einer Pulskurve.

Das Programm bestimmt dann die Fläche unter der Kurve (AUC, Area Under the Curve). Dabei handelt es sich um die Fläche zwischen dem Graphen der Funktion und der Verbindungslinie zwischen Anfangspunkt und Endpunkt des Volumenpulses (Abb. 5).

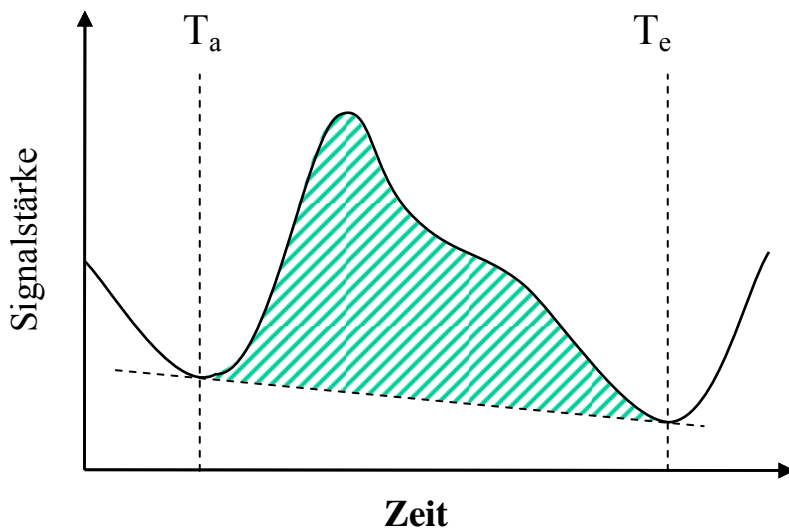


Abb. 5: Fläche unter der Kurve – AUC.

Neben der AUC wurde noch Flux - die maximale Steilheit der Funktion zwischen Pulsanfang und Pulsgipfel (Abb. 6) - berechnet.

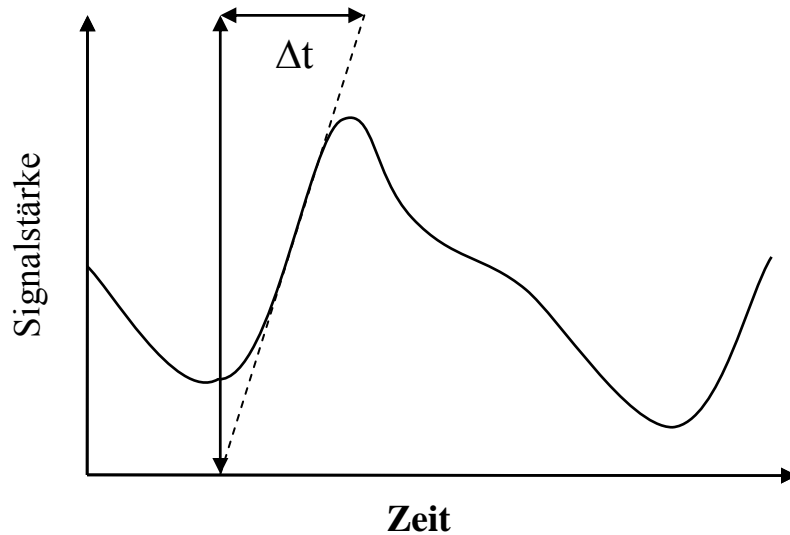


Abb. 6: Flux.

Ebenfalls aufgezeichnet wurden im Rahmen der Transfusionsstudie während der Erhebung des Volumenpulssignals der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung und die Hauttemperatur des Kindes. Dazu gingen die von der Überwachungseinheit über die gesamte Dauer der Datenerhebung jeweils im Abstand von einer Minute gespeicherten Werte für Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und kindlicher Hauttemperatur gemittelt in die statistische Auswertung ein. Des Weiteren wurde die Anzahl der Bradykardien (Herzfrequenz unter 100 Schläge/Minute) und der Episoden mit einer Sauerstoffsättigung unter 85% innerhalb von vier Stunden vor der ersten Messung und innerhalb der ersten 24 Stunden nach erfolgter Transfusion anhand der Patientenkurve bestimmt.

Abschließend wurde noch die durchschnittliche Gewichtszunahme über einen Zeitraum von sieben Tage vor und nach Transfusion festgehalten.

Für die Temperaturstudie wurde während der Datenerhebung die jeweils durchschnittliche Inkubatorinnentemperatur, die Temperatur am Fuß des Kindes, die Temperatur oberhalb der Leber des Kindes, die Herzfrequenz, der Blutdruck und der MAD notiert.

Die klinische Beurteilung der kindlichen Hautdurchblutung erfolgte vor jeder photoplethysmographischen Untersuchung anhand des in Tabelle 2 dargestellten Mikrozirkulationsscores. Dazu beurteilte der Untersucher subjektiv die Temperatur und Hautfarbe der Akren. Zusätzlich wurde die kapilläre Füllungszeit (KFZ) mit Fingerdruck auf die untere Extremität im Bereich der Tibia überprüft. Jedem Befund wurde gemäß Tabelle 2 ein entsprechender Punktwert zugeordnet. Die Summe der einzelnen Punktwerte ergab letztlich den klinischen Mikrozirkulationsscore, welcher ab einem Wert größergleich drei als auffällig definiert war.

2.3 Evaluierung der Mikrozirkulation beim Frühgeborenen vor und nach einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (Transfusionsstudie)

2.3.1 Versuchsprotokoll und Studienablauf

Gemäß dem vor Beginn der Untersuchung ausgearbeiteten Studienprotokoll „Evaluierung der Mikrozirkulation beim Frühgeborenen vor und nach einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion“ (siehe 7.1) sollten Messungen zur Evaluierung der Hautdurchblutung vor und nach Transfusion ausschließlich an Frühgeborenen unter der 36. Schwangerschaftswoche ohne kongenitale Fehlbildungen erfolgen. Dazu wurde das Volumenpulssignal nach dem Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses, das durch den diensthabenden Arzt der neonatologischen Intensivstation von mindestens einem Erziehungsberechtigten einzuholen war, mittels NIRP erstmals maximal vier Stunden vor der geplanten EK-Gabe aufgezeichnet.

Zusätzlich erfasst wurden vor Aufzeichnung des Volumenpulssignals der Mikrozirkulationsscore (Tabelle 2), während der Datenerhebung der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Hauttemperatur des jeweiligen Frühgeborenen. Dieses Procedere wurde zwei und 24 Stunden nach Beenden der Transfusion wiederholt.

Darüber hinaus wurde anhand der Einträge in der Patientenkurve sowohl die Zahl der Bradykardien ($HF < 100/\text{min}$) als auch die Zahl der Episoden mit einer Sauerstoffsättigung unter 85% in den vier Stunden vor und den 24 Stunden nach EK-Gabe erfasst. Abschließend sollte noch die durchschnittliche Gewichtszunahme über sieben Tage vor und nach Transfusion festgehalten werden.

Die Bestimmung der Mikrozirkulationsparameter Flux und AUC wie unter 2.2 beschrieben erfolgte ebenso wie die statistische Auswertung der erhobenen Parameter erst nach Erhalt sämtlicher Daten.

2.3.2 Patientengut

In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 34 Frühgeborene, davon 24 Mädchen und 10 Jungen, mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen (SSW) ohne kongenitale Fehlbildungen, die wegen einer Anämie eine elektive Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (EK-Transfusion) erhielten.

Statistisch ausgewertet wurden die Daten von 30 Frühgeborenen, davon 22 Mädchen und 8 Jungen.

Bei drei Kindern konnte die Aufzeichnung der Pulskurve aufgrund technischer Probleme (Systemfehler) nicht erfolgen. Bei einem weiteren entfiel die Transfusion.

2.3.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 10,0 für Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) ausgewertet. Vergleiche der Mittelwerte vor und nach Transfusion erfolgten ausschließlich mittels zweiseitigem Student-t-Test für verbundene Stichproben. Bei allen Berechnungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent zugrunde gelegt. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte \pm eine Standardabweichung dargestellt.

2.4 Evaluierung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen unter den Bedingungen der Neutraltemperatur und der Komforttemperatur (Temperaturstudie)

2.4.1 Versuchsprotokoll und Studienablauf

Zur Evaluierung des Einflusses der Umgebungstemperatur auf die Hautdurchblutung bei Frühgeborenen sollte das Volumenpulssignal bei insgesamt 56 Frühgeborenen innerhalb der ersten 96 Lebensstunden aufgezeichnet werden. Die vor Studienbeginn festgelegten Ausschlusskriterien können Tabelle 3 entnommen werden.

Ausschlusskriterien
Kongenitale Fehlbildung
Arterielle Hypotonie
<u>Def.:</u> bei $FG \leq 30$ SSW $MAD < 30$ mmHg bei $FG > 30$ SSW $MAD < 35$ mmHg
Beginn einer Katecholamintherapie während der Datenerhebung
Beginn/Änderung einer Katecholamintherapie innerhalb sechs Stunden vor Datenerhebung
Beginn einer Volumentherapie während der Datenerhebung
Beginn/Änderung einer Volumentherapie innerhalb sechs Stunden vor Datenerhebung

Tab. 3: Ausschlußkriterien Temperaturstudie.

Um den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Hautdurchblutung beim Frühgeborenen mit klinisch unauffälliger und gestörter Mikrozirkulation zu erhalten, erfolgte eine Gruppenbildung:

- Gruppe 1: Frühgeborene mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation (U)
Def.: Mikrozirkulationsscore < 3 (siehe Tabelle 2)
- Gruppe 2: Frühgeborene mit klinisch manifester Störung der Mikrozirkulation (G)
Def.: Mikrozirkulationsscore ≥ 3 (siehe Tabelle 2)

Die Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer sollte erreicht werden, indem beide Gruppen nochmals entsprechend dem Gestationsalter unterteilt wurden:

- Gruppe 1.1: Frühgeborene > 25 SSW und ≤ 30 SSW mit unauffälliger Mikrozirkulation
- Gruppe 1.2: Frühgeborene > 30 SSW und ≤ 36 SSW mit unauffälliger Mikrozirkulation
- Gruppe 2.1: Frühgeborene > 25 SSW und ≤ 30 SSW mit gestörter Mikrozirkulation
- Gruppe 2.2: Frühgeborene > 30 SSW und ≤ 36 SSW mit gestörter Mikrozirkulation

Zur Evaluierung des Einflusses der Umgebungstemperatur auf die Mikrozirkulation beim Frühgeborenen sollte die Aufzeichnung des Volumenpulssignals bei den Teilnehmern der Gruppen 1.1 bis 2.2 erst unter Neutraltemperatur und dann unter Komforttemperatur oder umgekehrt erfolgen.

Die Reihenfolge der Thermointervention wurde anhand einer mittels Graph Pad Stat Rate (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) erstellten Randomisierungsliste sowohl für Gruppe 1 als auch für Gruppe 2 (siehe Anhang Punkt 7.2) bereits vor Studienbeginn festgelegt.

Somit ergab sich entsprechend der jeweiligen Randomisierungsliste letzten Endes folgende Gruppeneinteilung:

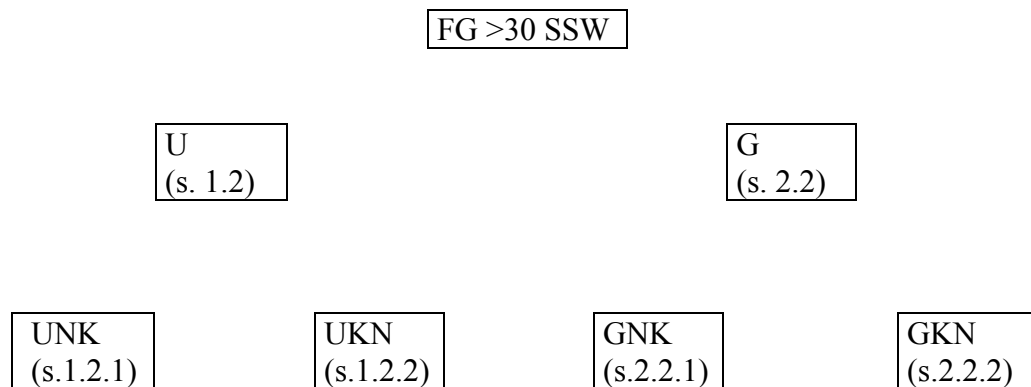
- Gruppe 1.1.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur bei Frühgeborenen > 25 SSW und ≤ 30 SSW mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation
- Gruppe 1.1.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur bei Frühgeborenen > 25 SSW und ≤ 30 SSW mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation
- Gruppe 1.2.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur bei Frühgeborenen > 30 SSW und ≤ 36 SSW mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation (UNK)
- Gruppe 1.2.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur bei Frühgeborenen > 30 SSW und ≤ 36 SSW mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation (UKN)
- Gruppe 2.1.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur bei Frühgeborenen > 25 SSW und ≤ 30 SSW mit klinisch gestörter Mikrozirkulation
- Gruppe 2.1.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur bei Frühgeborenen > 25 SSW und ≤ 30 SSW mit klinisch gestörter Mikrozirkulation
- Gruppe 2.2.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur bei Frühgeborenen > 30 SSW und ≤ 36 SSW mit klinisch gestörter Mikrozirkulation (GNK)
- Gruppe 2.2.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur bei Frühgeborenen > 30 SSW und ≤ 36 SSW mit klinisch gestörter Mikrozirkulation (GKN)

In die Studie sollten wie oben erwähnt ursprünglich 56 Frühgeborene (28 FG unter 30 SSW und ebenso viele FG über 30 SSW) aufgenommen werden, damit jede Untergruppe mindestens sieben Probanden zählt und eine statistische Auswertung möglich wird.

Letztlich konnten insgesamt nur 40 Frühgeborene in die Studie aufgenommen werden, da das Messgerät während der 41. Datenerhebung keinerlei Aufzeichnungen mehr ermöglichte und sich auch im Verlauf nicht mehr neu starten ließ. Ähnliche Probleme bei der Datenerhebung traten zu Beginn der durchgeführten Studien auf, die jedoch im Gegensatz zu der letzten Messung eindeutig auf einem Anwenderfehler beruhten.

Eine Reparatur des NIRP-Gerätes konnte nicht erfolgen, ein Tausch des Gerätes war ebenfalls nicht möglich, da es sich um einen Proto-Typ handelte.

Folglich konnten die Mikrozirkulationsparameter Flux und AUC nur für die Volumenpulssignale der bereits komplett erfassten 28 Frühgeborenen größer 30 SSW ausgewertet werden. Die entsprechende Gruppenbildung kann Tabelle 4 entnommen werden.



Tab. 4: Gruppenbildung für $FG > 30$ SSW und ≤ 36 SSW.

Das Studienprotokoll „Nicht-invasive Evaluierung des Einflusses der Umgebungstemperatur auf die Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit klinisch unauffälliger und gestörter Mikrozirkulation mittels Nahinfrarot-Photoplethysmographie (NIRP)“ ist im Anhang unter Punkt 7.2 im Originaltext zitiert.

Vor Beginn der Studie befanden sich alle Frühgeborenen in einem thermischen Gleichgewicht entsprechend der klinischen Routine (angestrebte Körperkerntemperatur zwischen 36,5°C und 37°C). Unter diesen Bedingungen wurde vor Studienbeginn ein Ausgangswert für den Mikrozirkulationsscore bestimmt, anhand dessen das zu untersuchende Kind entweder in die Gruppe mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation (Gruppe 1 bzw. U) oder in die Gruppe mit klinisch manifester Mikrozirkulationsstörung (Gruppe 2 bzw. G) eingruppiert wurde. Anschließend wurde entsprechend der vorgegebenen Randomisierungsliste festgelegt, ob die erste Messung unter Neutral- oder Komforttemperatur erfolgt.

Die relative Luftfeuchte im Inkubator wurde während der gesamten Untersuchungszeit konstant auf 70-80% eingestellt.

An einer Fußsohle des Kindes wurde eine Thermosonde zur Ableitung der peripheren Körpertemperatur angebracht, an der anderen Fußsohle die PPG-Sonde zur Aufzeichnung des Volumenpulssignals. Der Fuß mit der PPG-Sonde wurde zum Schutz vor Lichtartefakten mit einem schwarzen Filzstoff bedeckt. Eine zweite Thermosonde wurde an der vorderen Bauchwand über der Leber befestigt. Diese Temperaturelektrode leitet annähernd die Körperkerntemperatur ab. Die dritte Thermoelektrode zur Aufzeichnung der Umgebungstemperatur des Kindes wurde im Inkubator etwa 5 cm über dem Kopf des Frühgeborenen angebracht. Sofern im Rahmen der klinischen Routineversorgung keine kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung erfolgte, wurde an einem Unterschenkel eine Manschette zur peripheren Blutdruckmessung angebracht. Anschließend wurden die Inkubatorklappen geschlossen und während des Einregulierens der Messtemperatur möglichst nicht mehr geöffnet. Um Neutraltemperatur zu erreichen, wurde die Inkubatorinnentemperatur so eingestellt, dass die an der vorderen Bauchwand gemessene Temperatur etwa 36,5°C betrug. Komforttemperatur wurde entsprechend der Definition von

Lemburg (11) erreicht, wenn das Wärmeklima um das Kind so einreguliert war, dass die Temperaturdifferenz zwischen Körperkern (Leber) und Peripherie (Fuß) minimal bzw. kleiner 2°C war. Während dieser Stabilisierungsphase wurde die Herzfrequenz mithilfe des Datenspeichers der Überwachungseinheit kontinuierlich bestimmt und als Mittelwert notiert. Darüber hinaus wurden Apnoen, Bradykardien (HF < 100/min) und Abfälle der Sauerstoffsättigung unter 85% aufgezeichnet.

Die erste Aufzeichnung des Volumenpulssignals erfolgte nach Erreichen eines stabilen thermischen Gleichgewichts unter den Bedingungen der Neutral- oder Komforttemperatur. Während der Datenerhebung wurden kontinuierlich die Inkubatorinnentemperatur, die zentrale und die periphere Körpertemperatur des Kindes und die Herzfrequenz registriert und nach abgeschlossener Datenaufzeichnung als Mittelwerte notiert. Unmittelbar nach der Messung wurden erneut der Mikrozirkulationsscore, der Blutdruck und der MAD bestimmt. Nach Schluss der Inkubatorklappen wurden die entsprechend anderen Temperaturbedingungen gemäß dem bereits beschriebenen Vorgehen einreguliert.

Die Datenerhebung war nach erneuter Aufzeichnung des Volumenpulssignals beendet, das Kind wurde abschließend langsam wieder in ein thermisches Gleichgewicht der klinischen Routine gebracht.

2.4.2 Patienten

In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 44 Frühgeborene (FG) innerhalb ihrer ersten 96 Lebensstunden, davon 21 Mädchen und 23 Jungen, mit einem Gestationsalter unter 36 SSW. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Frühgeborene mit kongenitaler Fehlbildung. Weitere

Ausschlusskriterien stellten eine arterielle Hypotonie (gemäß Definition bei FG <30 SSW ein MAD <30 mmHg, bei FG >30 SSW ein MAD <35 mmHg) und der Beginn oder die Änderung einer bestehenden Katecholamin- und/oder Volumentherapie innerhalb von sechs Stunden vor der Datenerhebung bzw. unmittelbar während dieser dar.

Eine abgeschlossene Datenerhebung erfolgte bei insgesamt 40 Frühgeborenen (22 Mädchen und 18 Jungen); die restlichen 4 Kinder (3 Mädchen und 1 Junge) mussten aufgrund eines Systemfehlers bei der Datenaufzeichnung ausgeschlossen werden.

Die Datenerhebung erfolgte bei den Kindern (durchschnittliches Gestationsalter 31+3 Wochen, mittleres Geburtsgewicht 1612,75±274 g) in der Regel am zweiten oder dritten Lebenstag.

2.4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 10,0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Verglichen wurden nicht die Absolutwerte der einzelnen Parameter, sondern die Differenz der Absolutwerte unter Neutral- und Komforttemperatur. Das heisst die Differenz der Absolutwerte von Flux und AUC bei Neutral- und Komforttemperatur von Kindern mit ungestörter Mikrozirkulation und Messung erst unter Neutral-, dann unter Komforttemperatur oder umgekehrt wurde gegen die Differenz der Absolutwerte von Flux und AUC von Kindern mit gestörter Mikrozirkulation und Messung erst unter Neutral-, dann unter Komforttemperatur oder umgekehrt getestet. Der Vergleich der Mittelwerte der daraus resultierenden Differenzen erfolgte dann anhand des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Berechnungen auf fünf Prozent ($p \leq 0,05$) festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Transfusionsstudie

Die Durchführung der Erythrozytenkonzentrat-Substitution erfolgte im Mittel am 25 ± 15 . Lebenstag. Das mittlere Gestationsalter der transfundierten Frühgeborenen betrug 26 ± 3 Wochen bei einem mittleren Geburtsgewicht von 772 ± 220 g.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, bestand vor und nach einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion zwar ein geringer, jedoch statistisch nicht signifikanter Unterschied für Flux und AUC.

	4 h vor EK n=30	2 h nach EK n=30	24 h nach EK n=30
<i>Flux</i>	435 \pm 160	512 \pm 238	406 \pm 120
<i>AUC</i>	102 \pm 38	118 \pm 56	101 \pm 44

Tab. 5: Verlauf von AUC und Flux vier Stunden vor, zwei Stunden nach und 24 Stunden nach erfolgter Transfusion.

Tabelle 6 zeigt das Verhalten der Vitalparameter vor und 24 Stunden nach Transfusion. Die durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tag vor und nach Transfusion wurde dabei über einen Zeitraum von je sieben Tagen vor und nach Transfusion bestimmt.

	vor Transfusion n=30	24 h nach Transfusion n=30	p-Wert
Hb	8,4±0,9	12,0±1,6*	<0,05
MAD	41±7 mmHg	44±7 mmHg	0,164
FiO2	35±15%	33±12%	0,276
HF	167±11 Schläge/min	164±13 Schläge/min	0,200
Körpertemperatur	37,2±0,3°C	37,2±0,3°C	1,000
Mikrozirkulationsscore	1,3±1,2	0,63±0,5**	0,004
SpO2 <85% / h	1,8±1,6	1,3±1,3*	<0,05
Bradykardien / h	0,35±0,3	0,16±0,1*	<0,05
Gewichtszunahme / Tag	11,5±7,8 g/d	20,9±18,8 g/d*	<0,05

Tab. 6: Verhalten der zusätzlich zu den Mikrozirkulationsparametern erfassten Vitalparameter vor und 24 Stunden nach Transfusion.

* p<0,05 vs vor Transfusion; ** p<0,01 vs vor Transfusion

Nicht signifikant war somit die Änderung der zusätzlich erfassten Parameter MAD, FiO2, Herzfrequenz und kindliche Körpertemperatur.

Ein signifikanter Unterschied bestand - wie nach erfolgter Transfusion zu erwarten - für den Hb-Wert. Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied für den klinisch erfassten Mikrozirkulationsscore mit p=0,004 24 Stunden nach erfolgter Transfusion, für die Anzahl der Episoden mit einer Sauerstoffsättigung unter 85% pro Stunde wie auch für die Anzahl der bradykarden Episoden pro Stunde. Ebenfalls signifikant (p<0,05) erwies sich die durchschnittliche Gewichtszunahme nach erfolgter Transfusion verglichen mit der Gewichtszunahme vor EK-Gabe.

3.2 Temperaturstudie

Tabelle 7 und 8 zeigen die deskriptive Statistik aller klinisch erfassten Daten für Frühgeborene mit bzw. ohne Mikrozirkulationsstörung.

	Ausgangstemperatur	Neutraltemperatur	Komforttemperatur
Gestationsalter (SSW)	32+3 ± 1+2		
Geburtsgewicht (g)	1921±274		
Lebensalter (d)	2,6±0,5		
Inkubatortemp. (°C)	32,2±1,3	32,3±1,8	38,7±1,0
Temp. über Leber (°C)	36,4±0,4	36,3±0,2	37,5±0,3
Temp. Fuß (°C)	34,2±0,8	34,1±1,3	37,0±0,7
MAD (mmHg)	46±6	44±5	40±4
HF (Schläge/min)	148±20	131±16	147±16
AF (Atemzüge/min)	43±6	43±9	57±18

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der erfassten Parameter für UNK (n=7).

	Ausgangstemperatur	Neutraltemperatur	Komforttemperatur
Gestationsalter (SSW)	33+3 ± 1+2		
Geburtsgewicht (g)	1992±337		
Lebensalter (d)	1,6±0,5		
Inkubatortemp. (°C)	31,5±1,2	31,8±1,2	38,9±0,6
Temp. über Leber (°C)	36,6±0,4	36,3±0,1	37,9±0,3
Temp. Fuß (°C)	32,5±1,8	32,3±1,4	37,5±0,3
MAD (mmHg)	45±6	41±8	35±7
HF (Schläge/min)	132±14	133±15	145±22
AF (Atemzüge/min)	57±18	58±14	70±22

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der erfassten Parameter für GNK (n=7).

Tabelle 9 zeigt die deskriptive Statistik aller klinisch erfassten Daten für Frühgeborene mit unauffälliger Mikrozirkulation nun bei Beginn mit Komforttemperaturbedingungen, wohingegen Tabelle 10 die deskriptive Statistik der Frühgeborenen mit Mikrozirkulationsstörung zeigt.

	Ausgangstemperatur	Komforttemperatur	Neutraltemperatur
Gestationsalter (SSW)	32+3 ± 1+4		
Geburtsgewicht (g)	1965±506		
Lebensalter (d)	2,1±0,7		
Inkubatortemp. (°C)	34,8±1,6	38,7±0,6	31,4±1,0
Temp. über Leber (°C)	37,0±0,5	38,0±0,3	36,6±0,3
Temp. Fuß (°C)	35,6±1,2	37,6±0,3	35,1±1,3
MAD (mmHg)	42±7	43±13	43±5
HF (Schläge/min)	144±17	143±14	146±15
AF (Atemzüge/min)	52±13	62±12	48±13

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der erfassten Parameter für UKN (n=7).

	Ausgangstemperatur	Komforttemperatur	Neutraltemperatur
Gestationsalter (SSW)	33+3 ± 1		
Geburtsgewicht (g)	1846±407		
Lebensalter (d)	2,6±1,1		
Inkubatortemp. (°C)	35,7±1,4	38,6±0,7	31,5±1,0
Temp. über Leber (°C)	37,0±0,5	38,0±0,2	36,6±0,2
Temp. Fuß (°C)	35,1±1,8	37,6±0,3	35,0±0,9
MAD (mmHg)	41±5	42±5	44±6
HF (Schläge/min)	141±12	156±8	141±12
AF (Atemzüge/min)	61±13	55±14	51±13

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der erfassten Parameter für GKN (n=7).

Tabelle 11 zeigt, dass Kinder mit klinisch auffälliger Mikrozirkulation nach dem Einregulieren von Komforttemperaturbedingungen im Anschluss an Neutraltemperaturbedingungen gegenüber Frühgeborenen mit klinisch unauffälliger peripherer Durchblutung eine unterschiedliche mikrozirkulatorische Antwort zeigen. Eine statistische Signifikanz lässt sich dabei sowohl für die klinisch erfasste Änderung der peripheren Hautdurchblutung als auch für die gemessene Änderung von Flux und AUC unter Komforttemperatur belegen.

	Durchblutung unauffällig	Durchblutung gestört	p
Score Neutraltemperatur	1,3 \pm 1,0	3,1 \pm 0,9	0,007
Score Komforttemperatur	0 \pm 0	0,3 \pm 0,5	0,141
Flux Neutraltemperatur	310 \pm 136	282 \pm 76	
Flux Komforttemperatur	446 \pm 163	627 \pm 211	
Δ Flux	136 \pm 27	345 \pm 135	0,025
AUC Neutraltemperatur	93 \pm 58	73 \pm 47	
AUC Komforttemperatur	140 \pm 59	234 \pm 112	
Δ AUC	47 \pm 1	161 \pm 65	0,009

Tab. 11: Vergleich der absoluten Werte für Mikrozirkulationsscore, Flux und AUC von UNK und GNK.

Der mittlere Ausgangswert des Mikrozirkulationsscores beträgt für Kinder mit unauffälliger Mikrozirkulation 0,86 bei einem Score-Mittelwert von 3,57 bei Kindern mit klinisch gestörter Mikrozirkulation. Dies entspricht im Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben einem Signifikanzniveau von $p=0,001$. Unter den Bedingungen der Neutraltemperatur ist dieser

Unterschied weiterhin nachweisbar, wohingegen unter Komforttemperatur-Bedingungen kein wesentlicher Unterschied nachweisbar ist.

Aus Tabelle 11 geht darüber hinaus hervor, dass die photoplethysmographisch bestimmte qualitative Änderung der Mikrozirkulation dieses klinisch beobachtete Reaktionsmuster bestätigt. Bei Kindern mit gestörter Mikrozirkulation nimmt sowohl Δ Flux als auch Δ AUC signifikant stärker zu als bei Kindern mit unauffälliger Mikrozirkulation. Bei Übergang von Komfort- auf Neutraltemperatur verhalten sich beide Gruppen dahingegen gleich, obwohl auch hier ein mit $p=0,001$ signifikanter Unterschied der vor Beginn der Studie bestimmten Score-Ausgangswerte vorliegt. Δ Flux und Δ AUC sinken bei beiden Gruppen in gleichem Maße ab (siehe Tabelle 12).

	Durchblutung unauffällig	Durchblutung gestört	p
Score Komforttemperatur	0,3 \pm 0,8	0,9 \pm 1,0	0,259
Score Neutraltemperatur	1,4 \pm 1,1	2,4 \pm 1,0	0,165
Flux Komforttemperatur	462 \pm 239	364 \pm 93	
Flux Neutraltemperatur	293 \pm 77	272 \pm 56	
Δ Flux	169 \pm 162	92 \pm 37	0,456
AUC Komforttemperatur	145 \pm 76	114 \pm 42	
AUC Neutraltemperatur	77 \pm 40	78 \pm 28	
Δ AUC	68 \pm 36	36 \pm 14	0,259

Tab. 12: Vergleich der absoluten Werte für Mikrozirkulationsscore, Flux und AUC von UKN und GKN.

4 Diskussion

4.1 Methodik

Bereits seit 1945 ist bekannt, dass die digitale Plethysmographie mittels kontinuierlicher Aufzeichnung des Volumenpulses eine Überwachung der peripheren Durchblutung beim Erwachsenen erlaubt. Die Möglichkeit, dieses Verfahren sowohl beim Termingeborenen als auch beim Frühgeborenen einzusetzen, wurde 1971 durch Berg und Celandier (12) evaluiert und seitdem von weiteren Arbeitsgruppen bestätigt (6, 7, 13). Besonders aufmerksam muss bei der Verwendung plethysmographischer Verfahren beim Säugling jedoch dessen allgemeiner Zustand beobachtet werden, da ein erhöhter Muskeltonus, zum Beispiel wenn ein Kind schreit, den totalen peripheren Blutfluss signifikant erhöhen kann (13).

In der vorliegenden Arbeit konnte die Aufzeichnung der Pulskurve aus technischen Gründen nicht sofort unterbrochen werden, wenn sich ein Kind bewegte. Deshalb wurden die entsprechenden Sequenzen bei der zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführten manuellen Auswertung der Kurven, noch vor der endgültigen Datenauswertung, gelöscht.

Wu et al. (13) fordern eben aufgrund dieser Anfälligkeit der Plethysmographie gegenüber Bewegungsartefakten, dass eine Aufzeichnung der Pulskurve möglichst in einem Zeitraum von 30 bis 90 Minuten nach Nahrungsaufnahme durchgeführt wird, was aufgrund des jeweiligen Studiendesigns in keiner der durchgeführten Studien berücksichtigt werden konnte. Jedoch konnten in den vorliegenden Arbeiten Bewegungsartefakte, wie bereits oben erläutert, vor der Datenauswertung eliminiert werden.

Bei gesunden Neugeborenen mit unauffälliger Körpertemperatur konnten Hey und Maurice (14) zeigen, dass bereits eine Änderung der Luftfeuchtigkeit eine vasoregulatorische Antwort zur Aufrechterhaltung des Temperaturngleichgewichts bewirken kann. Da mittlerweile der Nachweis erbracht werden konnte, dass auch Frühgeborene eine thermoregulatorische Antwort zeigen (15), wurde in den beiden vorliegenden Studien die relative Luftfeuchtigkeit während der Datenerhebung konstant gehalten.

4.2 Transfusionsstudie

In Abhängigkeit vom Geburtsgewicht und/oder der Schwere einer Erkrankung kann aufgrund von zu Diagnosezwecken verwendeten Blutabnahmen der Blutverlust beim Neugeborenen bereits in den ersten Lebenswochen bis zu 45 Prozent des zur Verfügung stehenden Blutvolumens betragen (8). Bei kleinen und kleinsten Frühgeborenen kann der iatrogene Blutverlust das totale Blutvolumen des Kindes durchaus auch übersteigen (16). Letztlich erhalten etwa 90 Prozent der Patienten in der Neonatologie Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen, um die durch Blutabnahmen für laborchemische Untersuchungen entnommenen Sauerstoffträger zu ersetzen (17). Darüber hinaus werden durch die EK-Gabe suffizient klinische Zeichen einer Anämie wie Blässe und Lethargie, Stagnation der Gewichtszunahme, Tachykardie und Tachypnoe, aber auch eine steigende Anzahl von bradykarden Ereignissen und/oder Apnoen (18) therapiert. Objektive Parameter aus evidence-basierten Studien, die zur EK-Gabe zwingen, fehlen weitestgehend.

Obwohl eine Anämie als Mangel an rotem Blutfarbstoff definiert ist, erhielten auch in der vorliegenden Arbeit Frühgeborene hauptsächlich aufgrund klinisch manifester Zeichen einer Anämie, vor allem aufgrund einer steigenden Zahl von bradykarden Episoden und/oder Apnoen, eine EK-Substitution, weniger aufgrund sinkender Hämoglobin- oder Hämatokrit-Werte.

Vor allem Wardle und Weindling (19) gehen davon aus, dass weder der Hämoglobin-, noch der Hämatokrit-Wert die Pathophysiologie einer Anämie annähernd wiedergeben kann. Es scheint, als wäre der bisher im klinischen Alltag routinemäßig verwendete Hb-Wert allenfalls ein schlechter Indikator für die Gewebeoxygenierung. Wardle et al. (20) konnten zeigen, dass die peripher am Unterarm nicht-invasiv mittels Nahinfrarotlichtspektroskopie gemessene fraktionierte Sauerstoffextraktion (FOE) bei Frühgeborenen mit symptomatischer Anämie höher

ist, als bei gesunden Kontrollen oder Frühgeborenen mit einer asymptomatischen Anämie und somit möglicherweise ein zuverlässigeres Entscheidungskriterium für oder gegen eine Transfusion darstellen könnte. Allerdings konnte diese Hypothese in einer Folgestudie (21) nicht bestätigt werden. Übereinstimmend damit konnten Tsai et al. (22) im Tiermodell zeigen, dass nach Reduktion der Blutviskosität durch die Gabe von 6%igem Dextran 70 die Gewebedestruktion weniger durch den Mangel an Sauerstoff, als durch die mittels Intravitalmikroskopie nachgewiesene Durchblutungsstörung entsteht. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei normovolämer Anämie hätte damit vor allem den Sinn, die Blutviskosität aufrecht zu erhalten (23). Eine mögliche Erklärung, dass der klinische Nutzen von auf Vorrat gelagerten Erythrozyten in der Regel unmittelbar nach erfolgter Transfusion beobachtet werden kann, obwohl ein Transport von Sauerstoff durch die transfundierten Erythrozyten frühestens zwei bis fünf Stunden nach der EK-Gabe erfolgt (24).

Darüber hinaus konnten Sakr et al. (25) bei erwachsenen Patienten mit septischem Schock einzig eine über 24 Stunden anhaltende Mikrozirkulationsstörung als unabhängigen Parameter nachweisen, der eine Aussagekraft hinsichtlich des Patientenoutcome hat.

Cabrales et al. (26) konnten nun im Tiermodell zeigen, dass offenbar tatsächlich im Rahmen einer normovolämen Anämie das Aufrechterhalten der Blutviskosität hauptverantwortlich ist für das Kompensieren der Anämie und nicht die Sauerstofftransportkapazität. Nach Absenken des Hämatokrits beim Hamster auf 18% erneut durch Applikation von 6%iger Dextran 70 – Infusion erfolgte im Anschluss entweder die erneute Gabe des Plasmaexpanders oder die Gabe von Erythrozyten, die statt Hämoglobin Methämoglobin (Met-Ery) enthielten. Nachdem damit in beiden Gruppen ein funktionaler Hämatokritwert von 11% simuliert werden konnte, zeigte sich, dass sowohl der Blutfluss in den Arteriolen, als auch die Sauerstoffabgabe an das perfundierte

Gewebe nach Met-Ery-Gabe trotz Reduktion der Sauerstofftransportkapazität erhöht war, nicht jedoch nach Gabe des Plasmaexpanders.

Trotz Vorliegen entsprechender Hinweise, dass auch in vivo beim Neugeborenen wie auch beim Frühgeborenen das Aufrechterhalten der Blutviskosität einen wesentlichen Einfluss auf die Mikrozirkulation hat (27), gibt es darüber hinaus möglicherweise Erythrozytenwirkungen, die von der Sauerstofftransportkapazität und der Blutviskosität unabhängig sind, wie z.B. die Freisetzung von ATP aus dem Erythrozyten selbst, die im Rahmen einer Hypoxie die Regulation der Durchblutung in der Mikrozirkulation wesentlich beeinflussen können.

Zur Evaluierung der Mikrozirkulation wurde von einigen Arbeitsgruppen (22-24, 26) unter anderem die funktionelle Kapillardichte (FCD) bestimmt, ein gut validierter (28) und zurzeit wohl einer der vielversprechendsten Mikrozirkulationsparameter überhaupt (29). Tsai und Intaglietta (23) konnten zeigen, dass im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks nicht die Gewebeoxygenierung entscheidend ist für das Überleben, sondern die Aufrechterhaltung der FCD. Eben dieser Parameter wurde nach Evaluierung von Cytoscan beim Frühgeborenen (30), einer neuen, nicht-invasiven Methode zur Bestimmung der FCD basierend auf dem Prinzip der orthogonalen polarisierten spektralen Bildgebung (31), in einer anderen Arbeit im Hause ebenfalls vier Stunden vor, zwei Stunden nach und 24 Stunden nach erfolgter Erythrozytenkonzentratgabe bestimmt (32). Dabei zeigte sich im Gegensatz zu den in der vorliegenden Arbeit bestimmten Mikrozirkulationsparametern Flux und AUC bereits zwei Stunden nach erfolgter Transfusion eine signifikante Zunahme der FCD, mit 24 Stunden nach EK-Gabe nochmals zusätzlichem signifikanten Anstieg.

Messort zur Ermittlung der FCD beim Frühgeborenen ist bei dieser Methode im Gegensatz zu NIRP die Axilla (30). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse nach

Transfusion könnte damit der unterschiedliche Applikationsort der Messsonde sein, sofern beim Frühgeborenen vergleichbar mit dem Erwachsenen sowohl palmar als auch plantar viele sympathisch regulierte arteriovenöse Anastomosen vorhanden sind, welche an Bauch und Unterarm und vielleicht auch in der Axilla nicht vorherrschend sind. Entsprechend dürfte Cytoscan verglichen mit NIRP weniger den sympathisch regulierbaren und damit beeinflussbaren Anteil der Hautdurchblutung widerspiegeln (33-35). Darüber hinaus ist bekannt, dass arteriovenöse Anastomosen in der menschlichen Haut tiefer liegen als das Kapillarnetzwerk an sich und letztendlich der oberflächliche Blutfluss hauptsächlich von eher kurzwelligem Licht erfasst werden kann, wohingegen Rotlicht vor allem größere tiefer in der Haut gelegene Gefäße und zum Teil sogar arteriovenöse Anastomosen erfasst (36). Cytoscan verwendet zur Erfassung der Mikrozirkulation grünes Licht mit einer Wellenlänge von 548 nm und hat eine maximale Eindringtiefe von 0,5 – 1 mm in die Haut und Schleimhaut (31), wohingegen NIRP rotes Licht mit einer Wellenlänge von 640 nm und 840 nm verwendet und damit eine Eindringtiefe von etwa 3-5 mm erreicht (37). Entsprechend muss davon ausgegangen werden, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendete Nahinfrarot-Photoplethysmographie und Cytoscan zwei grundverschiedene Kompartimente der Hautdurchblutung untersuchen. Eine mögliche Erklärung für die uneinheitlichen Ergebnisse von FCD auf der einen und Flux / AUC auf der anderen Seite könnte sein, dass sich der Blutfluss in die einzelnen Organe, ja sogar in einzelne Organbezirke, beim Frühgeborenen nach erfolgter Transfusion uneinheitlich verhält (38).

In der vorliegenden Studie zeigten die photoplethysmographisch erfassten Mikrozirkulationsparameter Flux und AUC einen tendenziellen Anstieg, sofern die Werte vor und zwei Stunden nach Transfusion verglichen wurden. Bei einem Vergleich der Werte vor und 24 Stunden nach Transfusion zeigte sich dahingegen tendenziell ein Absinken von Flux und AUC. Beides jedoch

ohne statistische Signifikanz. Das Verhalten der Mikrozirkulationsparameter vor und nach Transfusion zeigte darüber hinaus bei Betrachtung der einzelnen Probanden kein einheitliches Verhalten. Bei neun Frühgeborenen kam es nach EK-Substitution zu einem Abfall von Flux und AUC, während beim Rest der Probanden ein Anstieg der Mikrozirkulationsparameter zu verzeichnen war. Auffallend war lediglich, dass alle vier Studienteilnehmer, die aufgrund einer klinisch symptomatischen Anämie bereits zu einem Zeitpunkt transfundiert worden waren, bevor die eigentlichen Richtlinien für Frühgeborene erfüllt waren, durchweg einen Anstieg der Mikrozirkulationsparameter aufwiesen. Ansonsten konnten keine Unterschiede festgestellt werden bezüglich der Gruppe mit abfallenden und der Gruppe mit ansteigenden Mikrozirkulationsparametern.

Dagegen verbesserte sich der klinisch erfasste Mikrozirkulationsscore sowohl zwei Stunden wie auch 24 Stunden nach Transfusion verglichen mit den vor EK-Gabe erfassten Werten statistisch signifikant. Bei drohender Minderversorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff versucht der Organismus das sinkende Angebot an Sauerstoff zu kompensieren – die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen steigen an. Kann allein damit die cerebrale Sauerstoffversorgung nicht gewährleistet werden, wird die Durchblutung weniger lebenswichtiger Organe wie z.B. der Haut reduziert. Der Organismus zentralisiert die Durchblutung, die kapilläre Füllungszeit nimmt zu, das Hautkolorit wirkt nicht mehr rosig, sondern blaß, die Extremität fühlt sich kalt an, der in der vorliegenden Arbeit verwendete Mikrozirkulationsscore steigt an. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass mittels Cytoscan vor allem die kapilläre Durchblutung gemessen wird (36) und mit dieser Methode sehr wohl eine statistisch signifikante Zunahme der FCD unter vergleichbaren Studienbedingungen nach erfolgter Transfusion nachgewiesen werden konnte (32), legt nahe, dass der in der vorliegenden Arbeit verwendete klinische Score vor allem aufgrund der

Berücksichtigung der kapillären Füllungszeit und des Hautkolorits die oberflächlichen Kompartimente der Haut, in denen es zu einer Verbesserung der Perfusion nach EK-Gabe kommt, besser erfasst, als die Nahinfrarotlicht-Photoplethysmographie.

Letztlich kann die Nahinfrarotlicht-Photoplethysmographie keine Hilfestellung leisten, wann die Indikation zur elektiven Bluttransfusion beim Frühgeborenen gestellt werden sollte.

Neben dem Verhalten der Mikrozirkulationsparameter Flux und AUC vor und nach Transfusion wurde in der vorliegenden Arbeit noch das Verhalten weiterer Vitalparameter untersucht, welche nun nacheinander anhand einer Literaturübersicht diskutiert werden.

Nach Transfusion stieg der Hämoglobin-Wert erwartungsgemäß statistisch signifikant an. In der vorliegenden Arbeit wurde der Hämoglobin-Wert (Hb) regelhaft bestimmt. Eine weitere Blutabnahme war dafür nicht nötig, da er bereits in der routinemäßig mindestens einmal pro Tag durchgeführten Blutgasanalyse mitbestimmt wurde. Der Hb-Anstieg spiegelt jedoch nur den aus der Literatur bekannten Hkt-Anstieg wieder (16, 39, 40). Selten wurde in den bisherigen Arbeiten zum Thema Transfusion und deren Einfluss auf die verschiedenen Vitalparameter der mittlere arterielle Druck (MAD) als Zielgröße verwendet. Lediglich Joshi et al. (40) untersuchten den Einfluss von EK auf den MAD, welcher weder dort noch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden konnte. In weiteren Arbeiten wurde anstelle des MAD der systolische Blutdruck erfasst. Martini et al. (41) konnten beim Erwachsenen nach Anheben des Hämatokritwertes um 8-13% mittels Bluttransfusion und konsekutiver Steigerung der Blutviskosität einen Abfall des Blutdrucks um etwa 10 mmHG nachweisen, am ehesten bedingt durch eine gesteigerte Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus der Gefäßwand aufgrund veränderter Scherkräfte. Obladen et al. (16) fanden bei Frühgeborenen keine Änderung des systolischen Blutdrucks nach erfolgter Transfusion, wohingegen Bauer et al. (39) einen statistisch

signifikanten Anstieg nachweisen konnten. Allerdings untersuchten letztere ihre 14 Frühgeborenen durchschnittlich am dritten Lebenstag, also zu einem Zeitpunkt, an dem Parameter, wie der Hämatokrit, aber auch die Herz- und Atemfrequenz bereits unabhängig von hämatologischen Ursachen schwanken können (18).

Im Rahmen der klinischen Routine wird auf neonatologischen Intensivstationen die Atemluft im Inkubator bei spontan atmenden Frühgeborenen oftmals mit Sauerstoff angereichert, um eine Reintubation zu vermeiden. Inwieweit die zusätzliche Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff (FiO_2) nach einer Transfusion verändert werden kann, untersuchten bisher vor allem Obladen et al. (16). In ihrer Arbeit teilten sie insgesamt 60 Frühgeborene in drei Gruppen ein. Die 19 Kinder der ersten Gruppe atmeten spontan, die 20 Neonaten der zweiten Gruppe litten unter geringen Atemproblemen, sie wurden zumindest postnatal beatmet, litten jedoch im Gegensatz zu den 21 Probanden der dritten Gruppe nicht an einem manifesten Atemnotsyndrom (RDS). Vergleichbar den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hatte eine Bluttransfusion bei den Kindern der ersten und zweiten Gruppe keinen Einfluss auf die FiO_2 . Lediglich bei den Frühgeborenen mit manifestem RDS konnte die zusätzliche Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff statistisch signifikant nach EK-Gabe reduziert werden.

Im Rahmen einer Anämie steigt physiologisch zur Kompensation der drohenden Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff die Herzfrequenz an. So kann eine Tachykardie auch als klinisches Zeichen einer Anämie gewertet werden (18). Und dennoch sank die Herzfrequenz, wie in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (16, 18, 42), nach erfolgter EK-Substitution in der vorliegenden Studie innerhalb von 24 Stunden nur unwesentlich ab. Dahingegen Berichten Joshi et al. (40) und Westkamp et al. (43) in ihren Arbeiten von einer statistisch signifikanten Abnahme der Herzfrequenz nach Transfusion, bei den anderen Arbeiten

durchaus vergleichbar kreislaufstabilen, spontan atmenden Frühgeborenen. Der Vollständigkeit halber sei hier noch aufgeführt, dass auch Obladen et al. (16) eine signifikante Abnahme der HF nach Transfusion beobachteten, jedoch ausschließlich bei den Kindern mit manifestem RDS.

Ebenso kontrovers wie die bereits diskutierten klinischen Parameter MAD, FiO₂ und HF wird der Einfluss einer EK-Substitution auf das Auftreten von Apnoen, Bradykardien aber auch die Gewichtsentwicklung nach erfolgter Transfusion in der Literatur diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit nahm die Anzahl der Bradykardien pro Zeiteinheit ebenso, wie die Anzahl der Episoden mit einer Sauerstoffsättigung unter 85 Prozent pro Zeiteinheit statistisch signifikant ab.

Weitere Arbeitsgruppen (40, 44) konnten in ihren Studien ebenfalls einen statistisch signifikanten Rückgang an Apnoen und Bradykardien nach erfolgter EK-Gabe zeigen. Dahingegen können weder Poets et al. (42), Westkamp et al. (43), noch Keynes et al. (18) diese Ergebnisse in ihren Arbeiten bestätigen. Wobei die 11 Probanden der letztgenannten Arbeit allerdings ausnahmslos mit dem positiv chronotropen, das Atemzentrum stimulierenden Theophyllin behandelt worden waren. Obladen et al. (16) konnten ebenfalls in keiner der drei von ihnen untersuchten Gruppen einen Einfluss einer EK-Substitution auf das Auftreten von Apnoen nachweisen, wobei wie bereits erwähnt hauptsächlich die Frühgeborenen der Gruppen eins und zwei dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv entsprechen. Die Indikation zur EK-Gabe wurde in dieser Arbeit im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit bereits bei einem mittleren venösen Hk von 39,7 Prozent (Gruppe 1) bzw. 38,7 Prozent (Gruppe 2) gestellt. Ebenfalls bei einem wesentlich höheren Hk als in der vorliegenden Studie erfolgten die Bluttransfusionen in den Arbeiten von Poets et al. (42) und Keynes et al. (18). Darüber hinaus muss eben auch bei diesen Studien

kritisch angemerkt werden, dass die Auswertung der entscheidenden Ereignisse lediglich anhand der Dokumentation in der Patientenkurve erfolgte.

Letztendlich konnte in der vorliegenden Arbeit noch eine statistisch signifikante Gewichtszunahme pro Tag nach erfolgter Bluttransfusion nachgewiesen werden. Eine Beobachtung, die bereits mehrfach veröffentlicht worden ist (16, 45, 46). So konnten Stockman und Clark (45) einen signifikanten Anstieg der täglichen Gewichtszunahme bei sechs transfundierten Frühgeborenen mit einem Ausgangs-Hb unter 7,5 g/dl im direkten Vergleich mit sieben EK-substituierten Frühgeborenen mit einem initialen Hb über 7,5 g/dl verzeichnen. Auch Meyer et al. (46) beschreiben eine signifikante Zunahme des pro Tag bestimmten Gewichtszuwachses, wenn Frühgeborene, die zur Aufrechterhaltung des Hkt über 35 Prozent transfundiert worden sind, mit solchen verglichen wurden, die keine Blutübertragung erhalten hatten. Allerdings kann diese Arbeitsgruppe keine genauen Angaben bezüglich der täglichen Energiezufuhr machen. Diesen nun mehrfach aufgezeigten positiven Effekt einer Transfusion auf die Gewichtszunahme können weder Wardle et al. (21), noch Böhler et al. (47) bestätigen. Die Transfusionsindikation wurde in beiden Arbeiten ähnlich der vorliegenden Studie aufgrund eines niederen Hb-Wertes und/oder klinisch fassbarer Symptome einer Anämie gestellt.

Somit stehen basierend auf den Ergebnissen der hier dargelegten Studie den in der Literatur ausführlichst beschriebenen Risiken, die eine Fremdblutgabe in sich birgt, eine geringfügige Abnahme der Anzahl bradykarder Episoden sowie eine geringe Abnahme der Episoden mit einer Sauerstoffsättigung unter 85 Prozent und ein mäßiger Anstieg der täglichen Gewichtszunahme gegenüber. Positive Effekte, die darüber hinaus, wie oben ausführlich erläutert, ausgesprochen kontrovers in der Literatur diskutiert werden.

Als potentielle Risiken gelten die Gefahr der Übertragung viraler Erkrankungen (16, 17, 48-51), wie zum Beispiel Hepatitis B und/oder C, HIV oder CMV, mit zum Teil tödlichem Ausgang beim Frühgeborenen (52), aber auch die Möglichkeit der Blutgruppenunverträglichkeit (16, 40, 48-51, 53) oder bereits die Sensibilisierung immunologischer Zellen (16, 40, 48, 50). Um letzteres Risiko gering zu halten, wurden die hier untersuchten Frühgeborenen der neonatologischen Intensivstation möglichst in ein sogenanntes Single-donor-Projekt aufgenommen, was heißt, dass ein Frühgeborenes stets Fremdblut von nur einem Spender erhält. Darüber hinaus erhielten unsere Probanden ausschließlich mit mindestens 15 Gray bestrahltes Blut, um eine potentiell mögliche Graft-versus-host-Reaktion (16, 48, 49) zu vermeiden (48). Weitere Gefahren stellen eine aus der EK-Gabe resultierende Hypervolämie (16, 48, 50, 53), eine metabolische Entgleisung, zum Beispiel in Form einer Hyperglykämie oder Hyperkaliämie (16, 48, 50) oder eine Überladung des Organismus mit Eisen (48, 53) dar. Des Weiteren kann es aufgrund der Substitution adulter Erythrozyten durchaus zu Störungen der peripheren Durchblutung kommen, da diese verglichen mit fetalen Erythrozyten weniger gut kleinste Gefäße passieren können (54). Darüber hinaus bedingt die Vermischung fetaler Erythrozyten mit solchen des Erwachsenen eine Rechtsverschiebung der Sauerstoff-Bindungskurve, was wiederum eine erleichterte Sauerstoff-Abgabe ins Gewebe und somit auch in die Retina nach sich zieht. Des Weiteren ist bekannt, dass Erythrozytenkonzentrate bis zu 1 mg Eisen pro ml Erythrozytenkonzentrat enthalten. Folglich konnten bei einigen Frühgeborenen nach Erythrozytenkonzentrat-Gabe Plasma-Ferritin-Spiegel gemessen werden, welche denen von Patienten mit Hämochromatose ähnlich waren (55). Ebenfalls bekannt ist, dass das Eisenbindende Transferrin, welches als Schutz vor freien Eisenionen dient, beim Frühgeborenen noch kaum vorhanden ist (56). Somit können freie Eisenionen Reaktionen katalysieren, welche die Freisetzung freier Radikale nach sich ziehen, und

diese stehen neben Sauerstoff in Verdacht, die Gefahr der Ausbildung einer Frühgeborenen-Retinopathie zu erhöhen (16, 50, 51, 53, 57, 58, 59).

Demzufolge muss bezweifelt werden, ob das geringe Absinken der bradykarden Episoden oder die gesteigerte Gewichtszunahme im Anschluss an eine Transfusion den großzügigen Einsatz von Blutprodukten beim Frühgeborenen rechtfertigen. Aufgrund oben zitierter, zwar in der Regel äußerst selten auftretender, aber potentiell immer möglicher Gefahren muss im klinischen Alltag weiterhin individuell für jeden einzelnen kleinen Patienten das Kosten-Nutzen-Risiko einer Bluttransfusion neu diskutiert werden, da weiterhin evidence-basierte Transfusionskriterien beim Frühgeborenen fehlen.

4.3 Temperaturstudie

Die klinische Routineversorgung strebt bisher für Frühgeborene postnatal eine sogenannte Thermoneutralpflege an. Das heißt, die Umgebungstemperatur im Inkubator oder unter der Wärmelampe wird so reguliert, dass der Organismus mit dem minimalsten Energieumsatz und somit bei geringstem Sauerstoffverbrauch eine stabile Körperkerntemperatur aufrechterhalten kann (60). Um ein Kind sicher innerhalb der Thermoneutralzone zu versorgen, muss dessen Körpertemperatur im Normbereich entsprechend bei $36,7-37,3^{\circ}\text{C}$ Körperkerntemperatur und stabil gehalten werden. Als stabil gilt eine Körpertemperatur, sofern die Temperaturschwankungen pro Stunde weniger als $0,2-0,3^{\circ}\text{C}$ betragen (61). Die Definition bezieht sich somit ausschließlich auf die Körperkerntemperatur, ohne den Zustand peripherer Körperpartien, wie zum Beispiel die Temperatur der Extremitäten, zu berücksichtigen.

Eben darin liegt der Unterschied zu der in neueren Arbeiten empfohlenen Versorgung von Frühgeborenen unter Komforttemperatur (62). Diese gilt als erreicht, sobald die Differenz zwischen der zentralen Temperatur, gemessen über der Bauchwand und der peripheren Temperatur, gemessen an den Extremitäten weniger als 2°C beträgt. In der Regel entspricht dies einer Körperkerntemperatur von $37,0-37,5^{\circ}\text{C}$ (62) und erreicht damit annähernd die intrauterin vorherrschende Temperatur von $37,9^{\circ}\text{C}$ (63). Wobei Lemburg bei 14 beatmeten Frühgeborenen ohne offensichtliche Beeinträchtigung der peripheren Durchblutung aber auch Körperkerntemperaturen von bis zu $38,5^{\circ}\text{C}$ unter den Bedingungen der Komforttemperatur beobachten konnte (11).

Kritiker der Methode befürchten ein Verlassen der Thermoneutralzone und damit die Gefahr, dass der kindliche Organismus die Körpertemperatur nur mithilfe eines gesteigerten

Energieumsatzes stabil halten kann oder gar überwärmt wird. Folgen einer solchen Hyperthermie könnten letztendlich ein gesteigerter Flüssigkeitsverlust und/oder Sauerstoffverbrauch, ein Anstieg des Serum-Natriums, der Osmolarität, des Bilirubins, aber auch ein vermehrtes Auftreten von Atemregulationsstörungen, eine Gewichtsabnahme und eine erhöhte Sterblichkeit sein (60). Wobei eine Cochrane Analyse mittlerweile zeigen konnte, dass ein Überleben der Frühgeborenen weniger von der Art des Temperaturmanagements abhängt, als von der Tatsache, dass die Körperkerntemperatur möglichst stabil gehalten wird (64). Die bisher allgemeingültige Definition der Hyperthermie, der Anstieg der Rektaltemperatur über 37,5°C (60, 65), kann sich jedoch unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse von Lemburg durchaus als problematisch erweisen, da die Überwachung der Rektaltemperatur an sich unzuverlässige Werte liefern kann. Dabei stellt bereits die exakte Lokalisation der Messsonde im Rektum ein methodisches Problem dar. Darüber hinaus handelt es sich um ein invasives Verfahren, das bis zur Darmperforation führen kann (66-69). Abhängig von der Entfernung der Messsonde vom Anus konnten Schwankungen der gemessenen Rektaltemperatur von bis zu 3°C beobachtet werden. Eine gesteigerte Darmmotorik kann zur Dislokation der Messsonde führen, eine starke periphere Vasokonstriktion einen Unterschied von bis zu 1°C zwischen Rektal- und Körperkerntemperatur bedingen (11). Daher erachten Lyon und Oxley die gleichzeitige Überwachung von zentraler und peripherer Körpertemperatur beim Frühgeborenen und/oder die kontinuierliche Überwachung des Temperaturgradienten zentral-peripher als zwingend notwendig, um frühzeitig Hinweise zu erhalten, ob ein Kind nun durch Hypo- oder Hyperthermie unter Stress gesetzt wird. Sie empfehlen dabei die Aufzeichnung der zentralen Körpertemperatur zwischen den Schulterblättern, da diese gemäß von ihnen noch nicht veröffentlichten Daten weitestgehend mit der im Ösophagus bestimmten Körperkerntemperatur übereinstimmt (62). Neben der zwischen

den Schulterblättern gemessenen Temperatur zeigt auch die über der Leber abgeleitete Temperatur eine enge Korrelation zur Körperkerntemperatur. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass die über der Leber bestimmten Werte durchschnittlich $0,5^{\circ}\text{C}$ über denen der eigentlichen Körperkerntemperatur liegen (11).

In der vorliegenden Arbeit wurde aus oben genannten Gründen auf die Bestimmung der Rektaltemperatur gänzlich verzichtet. Die zentrale Temperatur wurde über der Leber, die periphere, wie in der Literatur empfohlen (62), von der Fußsohle abgeleitet.

Wie bereits unter Punkt 4.1 ausführlich beschrieben, wurde die relative Luftfeuchtigkeit im Inkubator während der gesamten Datenerfassung konstant gehalten, um einen gemäß Hey und Maurice durchaus möglichen Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf die periphere Vasomotorik (70) und damit die Mikrozirkulation zu vermeiden.

Um für die stets zwischen zwei Pflegerunden erfolgte Datenerfassung stabile Neutral- und Komforttemperaturbedingungen zu gewährleisten, konnte in der vorliegenden Arbeit der zeitliche Abstand zwischen photoplethysmographischer Aufzeichnung der Mikrozirkulationsparameter und zuletzt erfolgter Nahrungsaufnahme nicht berücksichtigt werden. Dadurch möglicherweise vermehrt auftretende Bewegungsartefakte wurden, wie ebenfalls bereits unter 4.1 erläutert, im Rahmen der manuellen Auswertung der Pulskurve noch vor der endgültigen Datenerhebung gelöscht und konnten somit die Ergebnisse nicht beeinträchtigen. Ebenfalls keine Berücksichtigung fanden Hinweise, dass bereits beim Neugeborenen nach Nahrungsaufnahme eine Umverteilung des Blutpools in das Splanchnikus-Gebiet stattfindet und somit der periphere Blutfluss 30 Minuten postprandial reduziert, jedoch 120-180 Minuten nach Nahrungsaufnahme erhöht ist (71).

Physiologisch beeinflusst wird der periphere Blutfluss zum einen durch die Reife eines Neugeborenen, zum anderen aber auch vom Lebensalter. So gibt es Hinweise, dass der periphere Blutfluss am dritten Lebenstag höher ist als am ersten Tag (72). Die Datenerhebung erfolgte in der vorliegenden Arbeit zwischen dem ersten und dritten Lebenstag.

Vielfach in der Literatur beschrieben worden sind die Mechanismen der Thermoregulation beim Erwachsenen (60, 73-76).

Wärmeproduktion erfolgt danach beim Erwachsenen vor allem durch Muskelzittern, weniger durch Lipolyse, da kaum mehr plurivakuoläres, also „braunes“ Fettgewebe vorhanden ist. Potentester Mechanismus zur Wärmeabgabe ist das Schwitzen. Wärmeverlust durch Konvektion, Konduktion, Verdunstung und/oder Strahlung zu kalten Körpern in der Umgebung spielt aufgrund der durch den Erwachsenen selbst ergriffenen Vorsorgemaßnahmen nur eine untergeordnete Rolle.

Im Gegensatz dazu kann selbst beim gesunden Neugeborenen keine Wärme durch Muskelzittern gebildet werden. Auch kann unmittelbar nach der Geburt keine Wärmeabgabe über Schweißsekretion erfolgen, da dieser Wärmeregulationsmechanismus erst in den ersten Lebenstagen ausgebildet wird. Wärmeproduktion erfolgt fast ausschließlich durch Lipolyse im „braunen“ Fettgewebe, was bereits beim gesunden Neugeborenen kaum ausreicht, um den postnatalen Wärmeverlust auszugleichen (60). Folgen einer resultierenden Hypothermie können eine metabolische Azidose, ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch, Hypoxien, Hypoglykämien, Gewichtsverlust, die Inaktivierung von Surfactant, aber auch ein vermehrtes Auftreten von Hirnschäden und letztlich eine erhöhte Sterblichkeit sein (60). Noch gravierender unterscheiden sich die Mechanismen der Thermoregulation von Erwachsenen und Frühgeborenem. Wärmeproduktion durch Muskelzittern findet nicht statt. Der Bestand an plurivakuolärem

Fettgewebe ist im Vergleich zum gesunden Neugeborenen deutlich reduziert. Das subkutane Fettgewebe als eine Art Isolierschicht ist ebenfalls stark vermindert, wohingegen das Verhältnis der Körpermasse zur Körperoberfläche äußerst ungünstig gestaltet ist und somit ein deutlich gesteigerter Wärmeverlust durch Konvektion, Strahlung und ähnlichem zu erwarten ist (60). Wesentlicher Unterschied bezüglich der Wärmeabgabe bei Hyperthermie ist wie bei allen Neugeborenen, dass die Möglichkeit des Schwitzens nicht vom ersten Lebenstag an besteht, sondern während der ersten Lebensstage abhängig vom Entstehen und der Funktionalität der Schweißdrüsen, aber auch der Reifung des Nervensystems erst entwickelt wird (74).

Jahnukainen et al. (15) konnten in ihrer Arbeit an 18 Reif- und 17 Frühgeborenen die bereits 1971 von Berg und Celander (12) vorgelegten Ergebnisse bestätigen, dass selbst beim Frühgeborenen bereits eine vasomotorische Antwort auf Temperaturreize erfolgt. Diese ist bereits während der ersten 12 Lebensstunden allen voran an der Ferse nachweisbar, jedoch noch weniger stark ausgeprägt als mit zunehmendem Lebensalter (12, 77). Damit trifft die allgemeingültige Aussage, dass oberflächliche Gefäße und dabei hauptsächlich die der Extremitäten, unter Wärmeeinfluss dilatieren und sich bei Kälte konstringieren (78) auch auf Frühgeborene zu und somit auch beim Frühgeborenen mittels Vasodilatation die Wärmeabgabe gesteigert und durch Vasokonstriktion reduziert werden kann (79). Hyman et al. (80) konnten am Arm des Erwachsenen zeigen, dass ein Anstieg der Körpertemperatur um $0,5-1^{\circ}\text{C}$ die Hautdurchblutung auf das Dreifache erhöhen kann.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Zunahme der peripheren Durchblutung mit steigender Körperkerntemperatur auch für kleine und kleinste Frühgeborene nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigten Frühgeborene mit einer initial klinisch offensichtlich eingeschränkten

Mikrozirkulation einen statistisch signifikanten Anstieg der Mikrozirkulationsparameter, verglichen mit Frühgeborenen mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation, sofern die

Aufzeichnung von Flux und AUC zuerst unter Neutral- und anschließend daran unter Komforttemperaturbedingung erfolgte. Mögliche Ursache der Mikrozirkulationsstörung könnte bei den betroffenen Frühgeborenen zum einen eine Vasokonstriktion als Folge einer Infektion, zum anderen aber auch eine Vasokonstriktion als Folge eines Kältestresses unter Neutraltemperaturbedingungen sein. Beide Situationen bedingen eine Zunahme des Temperaturgradienten zentral zu peripher, um einen zusätzlichen Wärmeverlust so gering wie möglich zu halten (79, 81, 82). Gegen eine Infektion als Ursache spricht allerdings die statistisch signifikante Zunahme von Flux und AUC bei FG mit Mikrozirkulationsstörung verglichen mit FG mit unauffälliger Durchblutung nach externer Wärmezufuhr. Physiologischerweise bedingt nämlich eine externe Wärmezufuhr eine Vasodilatation, um Wärme abzugeben, während bei Sepsis eine Konservierung von Wärme im Vordergrund steht (82) und folglich eine extensive Vasodilatation kontraproduktiv wäre.

Folglich kann, entsprechend den Beobachtungen von Lemburg (11), die periphere Vasokonstriktion mit Mikrozirkulationsstörung als Zeichen eines Kältestresses unter Neutraltemperaturbedingungen gewertet werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte darüber hinaus ein statistisch signifikanter Anstieg der klinisch (Mikrozirkulationsscore) und semi-quantitativ (Flux und AUC) erfassten Mikrozirkulationsparameter bei Frühgeborenen mit Mikrozirkulationsstörung verglichen mit Frühgeborenen mit unauffälliger peripherer Durchblutung nachgewiesen werden, sofern die Messung erst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur erfolgte. Dahingegen konnte bei umgekehrten Temperaturbedingungen, also Komfort- gefolgt von Neutraltemperatur, weder für den Score, noch für Flux und AUC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen gefunden werden, was als „carry-over-Effekt“ interpretiert worden ist. Das

heißt, dass bereits bei einer geringeren Temperaturänderung eine nachhaltige Änderung der Mikrozirkulation zumindest in der Gruppe mit klinisch auffälliger peripherer Durchblutung hätte erreicht werden können. Unterstützt wird diese Theorie in der 2001 von Lyon und Oxley (62) veröffentlichten Definition der Hyperthermie unter Komforttemperatur, welche in der vorliegenden Arbeit noch keine Berücksichtigung finden konnte. Danach droht eine Überwärmung der Frühgeborenen, sofern die Körperkerntemperatur $37,5^{\circ}\text{C}$ übersteigt und gleichzeitig die Temperaturdifferenz zentral zu peripher unter 1°C sinkt, was während den Messungen unter Komforttemperaturbedingungen in der vorliegenden Studie regelhaft der Fall war. Bedenkt man darüber hinaus die Tatsache, dass bei externer Wärmezufuhr eine vasodilatative Reaktion eine vermehrte Wärmeabgabe bedingt (82), muss in der vorliegenden Arbeit sogar davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Frühgeborenen mit klinisch gestörter Mikrozirkulation bereits unter Wärmestress zu leiden hatte. Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit die einzelnen Daten genauer, so sieht man in der Tat, dass Frühgeborene mit ungestörter Mikrozirkulation unabhängig davon, ob erst Neutraltemperatur und dann Komforttemperatur oder umgekehrt einreguliert wurde, ähnliche Mikrozirkulationswerte erreichten bei etwa vergleichbaren peripheren Temperaturwerten gemessen am Fuß (siehe Tabelle 7 und 9). Betrachtet man dahingegen die einzelnen Werte bei gestörter Mikrozirkulation, so fällt auf, dass trotz Vorliegen vergleichbarer Patientendaten hinsichtlich Gestationsalter, Geburtsgewicht, Lebenstag zum Zeitpunkt der Datenerhebung und klinischem Ausgangsscore (GNK $3,57 \pm 0,79$ versus GKN $3,43 \pm 0,53$) sowohl Flux, als auch AUC, sofern erst Neutral- und dann Komforttemperatur einreguliert wurde, wesentlich höhere Werte erreichten (Flux 627 ± 211 , AUC 274 ± 112), als wenn erst Komfort- und dann Neutraltemperatur einreguliert wurde (Flux 364 ± 93 , AUC 114 ± 42). Betrachtet man dazu parallel die peripher am Fuß abgeleiteten Temperaturdaten, so fällt auf, dass

diese bei Frühgeborenen, bei denen erst Neutral- und dann Komforttemperatur einreguliert wurde, unter Neutraltemperaturbedingungen wesentlich kleiner war ($32,3 \pm 1,4^\circ\text{C}$), als bei Frühgeborenen, bei denen erst Komfort- und dann Neutraltemperatur einreguliert wurde ($35,0 \pm 0,9^\circ\text{C}$) bei vergleichbaren Temperaturwerten am Fuß unter Komforttemperaturbedingungen (GNK $37,5 \pm 0,3^\circ\text{C}$ versus GKN $37,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$).

Inwieweit die während dieser potentiellen Wärmestressphase vermehrte Durchblutung der Haut zu Ungunsten der Durchblutung anderer Organgebiete erfolgt ist und möglicherweise einen Kreislaufstress für das Frühgeborene bedingt hat, kann in der vorliegenden Arbeit nicht sicher abgeschätzt werden, da Messungen der Mikrozirkulation in der Haut keine Aussagekraft bezüglich der Mikrozirkulation in anderen Organen haben. Allerdings wurden die in dieser Untersuchung neben den Mikrozirkulationsparametern erfassten Vitalparameter Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung unter 85 Prozent trotz einer durchschnittlichen Zunahme der Körperkerntemperatur um $1,4^\circ\text{C}$ entgegen den bisher in der Literatur veröffentlichten Beobachtungen (9, 15, 64, 71, 83-86) nicht statistisch signifikant beeinflusst. Der Anstieg der Herz- und Atemfrequenz und die Abnahme des mittleren arteriellen Druckes waren nicht signifikant. Mögliche Erklärung der Diskrepanz zu den bisherigen in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen könnte sein, dass in der vorliegenden Arbeit sofort nach Aufzeichnung der Mikrozirkulationsparameter unter Komforttemperatur die Körperkerntemperatur der Frühgeborenen schrittweise wieder auf Neutraltemperatur gesenkt und damit die Wärmestresssituation bereits wieder beendet wurde. Dies kam eventuell Kompensationsmechanismen des Kreislaufs zuvor.

5 Zusammenfassung

NIRP ist ein Verfahren, das auch in der Neonatologie problemlos bei kleinen und kleinsten Frühgeborenen zur Beurteilung der peripheren Durchblutung eingesetzt werden kann.

Es bietet jedoch keine Hilfestellung bei der Evaluierung des „optimalen“ Zeitpunkts für eine Bluttransfusion, da die mittels NIRP abgebildete periphere Hautdurchblutung beim Frühgeborenen durch eine Erythrozytenkonzentrat-Substitution nicht nachhaltig beeinflusst wird.

Weder die aufgezeigte Abnahme bradykarder Episoden, noch das Absinken der Anzahl der Episoden mit einer Sauerstoffsättigung unter 85 Prozent, noch die gesteigerte Gewichtszunahme nach erfolgter Bluttransfusion dürfte in Anbetracht der multiplen, wenn auch in der Regel selten auftretenden, jedoch stets drohenden Risiken eine unkritische Indikationsstellung zur Fremdblutgabe rechtfertigen.

Selbst kleine und kleinste Frühgeborene sind in der Lage, im Sinne einer vasomotorischen Antwort ihre periphere Durchblutung entsprechend den jeweiligen Temperaturbedingungen zu verändern. So kann ihr Organismus unter Kältestress einen Wärmeverlust mittels Vasokonstriktion reduzieren und bei Hitze mittels Vasodilatation erhöhen.

Im Rahmen der aktuell empfohlenen Versorgung von Frühgeborenen unter den Bedingungen der Neutraltemperatur können diese durchaus Anzeichen von Kältestress aufweisen. Dagegen kann bei einer Versorgung unter Komforttemperaturbedingungen eine Überwärmung nachweisbar sein, weshalb Lyon und Oxley 2001 eine Erweiterung der Definition der Hyperthermie empfohlen haben (62).

Ein statistisch signifikanter Einfluss einer Körperkerntemperaturerhöhung um durchschnittlich 1,4°C auf die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, den mittleren arteriellen Druck oder die Episoden

mit einer Sauerstoffsättigung unter 85 Prozent konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

AF	–	Atemfrequenz
AUC	–	Fläche unter der Kurve
EK	–	Erythrozytenkonzentrat
FCD	–	funktionelle Kapillardichte
FG	–	Frühgeborene
FiO ₂	–	Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff
G	–	manifeste Störung der Mikrozirkulation
Hb	–	Hämoglobin
HF	–	Herzfrequenz
K	–	Komforttemperatur
KFZ	–	kapilläre Füllungszeit
MAD	–	mittlerer arterieller Druck
N	–	Neutraltemperatur
NIRP	–	Nahinfrarotlich-Photoplethysmographie
PPG	–	Photoplethysmographie
SpO ₂	–	Sauerstoffsättigung
SSW	–	Schwangerschaftswoche
Temp	–	Temperatur
U	–	unauffällige Mikrozirkulation

7 Literaturverzeichnis

1. Hertzman AB, Spealman CR. Observations on the finger volume pulse recorded photo-electrically. *Am J Physiol* 1937; 119: 334-5
2. Foster AD, Neumann C, Rovenstine EA. Peripheral circulation during anesthesia, shock and hemorrhage; the digital plethysmograph as a clinical guide. *Anesthesiology* 1945; 6: 246-57.
3. Christ F, Athelougou M, Niklas M, Baschnegger H, Moser CM, Peter K, Messmer K. Time discrete, near infrared photoplethysmography (NIRP) for non-invasive investigation of the volume pulse in man. *Eur J Med Res* 1995/96; 1: 237-243
4. Blanc VF, Haig M, Troli M, Sauv e B. Computerized photo-plethysmography of the finger. *Can J Anaesth* 1993; 40/3: 271-278
5. Pasch T, Spahn DR. Kardiorespiratorisches Basismonitoring. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M. *AINS, Intensivmedizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001: 231/232
6. Müller C, Genzel-Boroviczény O, Rieger-Fackeldey E, Christ F. Messung der Mikro-zirkulation bei Frühgeborenen (FG) mittels Nahinfrarotlicht-Photoplethysmographie (NIRP). *Z Geburtsh Neonatol (Abstract)* 1999; 203: 22
7. Genzel-Boroviczény O, Müller C, Rieger-Fackeldey E, Christ F. Messung der gestörten Mikro-zirkulation bei Frühgeborenen (FG) mittels Nahinfrarotlicht-Photoplethysmographie (NIRP). *Z Geburtsh Neonatol (Abstract)* 1999; 203: 26
8. Nexo E, Christensen NC, Olesen H. Volume of Blood Removed for Analytical Purposes during Hospitalization of Low-Birthweight Infants. *Clin Chem* 1981; 27/5: 759-761
9. Rieger-Fackeldey E, Schaller-Bals S, Schulze A. Effect of Body Temperature on the Pattern of Spontaneous Breathing in Extremely Low Birth Weight Infants Supported by Proportional Assist Ventilation. *Pediatr Res* 2003 ; 54: 332-336
10. Abicht JM: Computer-unterst utzte Analyse von photoplethysmographischen Signalen. Medizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München. 2000
11. Lemburg P. Thermal Monitoring of very Preterm Infants. Which Temperature should be Measured? In: Okken A, Koch J. *Thermoregulation of Sick and Low Birth Weight Neonates*. Springer, Berlin New York 1995: 65
12. Berg K, Celander O. Circulatory adaptation in the thermoregulation of full term and premature newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 278
13. Wu PYK, Wong WH, Guerra G, Miranda R, Godoy RR, Preston B, Schoentgen S, Levan NE. Peripheral blood flow in the neonate. 1. Changes in total, skin, and muscle blood flow with gestational and postnatal age. *Pediatr Res* 1980; 14: 1374-1378
14. Hey EN, Maurice NP. Effect of humidity on production and loss of heat in the newborn baby. *Arch Dis Childh* 1968; 43: 166-171
15. Jahnukainen T, van Ravenswaaij-Arts C, Jalonen J, Välimäki I. Dynamics of vasomotor thermoregulation of the skin in term and preterm neonates. *Early Human Dev* 1993; 33: 133-143
16. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 399-404

17. Strauss RG, Sacher RA, Blazina JF, Blanchette VS, Schloz LM, Butch SH, Hume H, Levy GJ, McMican A, Sotelo-Avila C. Commentary on small-volume red cell transfusions for neonatal patients. *Transfusion* 1990; 30: 565-570
18. Keyes WG, Donohue PK, Spivak JL, Jones, Jr D, Oski FA. Assessing the need for transfusion of premature infants and role of hematocrit, clinical signs, and erythropoietin level. *Pediatrics* 1989; 84: 412-417
19. Wardle SP, Weindling AM. Peripheral fractional oxygen extraction and other measures of tissue oxygenation to guide blood transfusions in preterm infants. *Seminars in Perinatology* 2001; 25: 60-64
20. Wardle SP, Crawley E, Yoxall CW, et al. Peripheral oxygenation and anaemia in preterm babies. *Pediatr Res* 1998; 44: 125-131
21. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, Weindling AM. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F22-F27
22. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, Intaglietta M. Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skin fold model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 275: H 2170-H2180
23. Tsai AG, Intaglietta M. High viscosity plasma expanders: Volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger. *Biorheology* 2001; 38: 229-237
24. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44: 1626-1634
25. 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; 32: 1825-1831
26. Cabrales P, Martini J, Intaglietta M, Tsai AG. Blood viscosity maintains microvascular conditions during normovolemic anemia independent of blood oxygen-carrying capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H581-H590
27. Linderkamp O, Stadler AA, Zilow EP. Blood viscosity and optimal hematocrit in preterm and full-term neonates in 50- to 500- μ m tubes. *Pediatr Res* 1992; 32: 97-102
28. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. Quantitative analysis of orthogonal polarization spectral images: validation in the hamster dorsal skinfold chamber. In: Messmer K. *Progress in Applied Microcirculation*. Karger, Basel 2000: 21-31
29. Nolte D, Zeintl H, Steinbauer M, Pickelmann S, Messmer K. Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *Int J Microcirc Clin Exp* 1995; 15: 244-249
30. Genzel-Boroviczény O, Strötgen 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; 51: 386-391
31. 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* 2000; 5: 1209-1213
32. Genzel-Boroviczény O, Christ F, Glas V. Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants. *Pediatr Res* 2004; 56: 751-755

33. Hales JRS, Molyneux GS. Control of cutaneous arteriovenous anastomoses. In: Vanhoutte PM. Vasodilatation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves and Endothelium. New York: Raven Press, Ltd. 1986: 321-332
34. Nijboer JA, Dorlas JC. Comparison of plethysmograms taken from finger and pinna during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 531-534
35. Ugnell H, Öberg PA. The time-variable photoplethysmographic signal dependence of heart synchronous signal on wavelength and sample volume. *Med Eng Phys* 1995; 17: 571-578
36. Hales JRS, Roberts RGD, Westerman RA, Stephans FRN, Fawcett AA. Evidence for skin microvascular compartmentalization by laser-Doppler and photoplethysmographic techniques. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993; 12: 99-104
37. Niklas M, Moser U, Buehrer A, Valentin R, Abicht J, Baschnegger H, Christ F. Attenuation of near-infrared and red photoplethysmographic signal by different depth of tissues. *Eur J Med Res* 1998; 3: 241-248
38. Nelle M, Höcker C, Zilow EP, Linderkamp O. Effects of red cell transfusion on cardiac output and blood flow velocities in cerebral and gastrointestinal arteries in premature infants. *Arch Dis Child* 1994; 71: F45-F48
39. Bauer K, Linderkamp O, Versmold HAT. Short-term effects of blood transfusion on blood volume and resting peripheral blood flow in preterm infants. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1029-1033
40. Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics* 1987; 80: 79-84
41. Martini J, Carpentier B, Negrete AC, Frangos JA, Intaglietta M. Paradoxical hypotension following increased hematocrit and blood viscosity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H 2136-H2143
42. Poets CF, Pauls U, Bohnhorst B. Effect of blood transfusion on apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 311-316
43. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate* 2002; 82: 228-232
44. Stute H, Greiner B, Linderkamp O. Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants. *Arch Dis Child* 1995; 72: F194-F196
45. Stockman III JA, Clark DA. Weight gain: A response to transfusion in selected preterm infants. *AJDC* 1984; 138: 828-830
46. Meyer J, Sive A, Jacobs P. Empiric red cell transfusion in asymptomatic preterm infants. *Acta Paediatr* 1993; 82: 30-34
47. Böhler T, Janecke A, Linderkamp O. Blood transfusion in late anemia of prematurity: Effect on oxygen consumption, heart rate, and weight gain in otherwise healthy infants. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21: 376-379
48. Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. *AJDC* 1991; 145: 904-911
49. Donovan EF. Practice variation: Implications for neonatal red blood cell transfusions. *J Pediatr* 1998; 133:589-590
50. Lang DJ, Valeri CR. Hazards of blood transfusion. *Adv Pediatr* 1977; 24: 311-338

51. Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J, Mangurten HH, Benawra RS, Puppala BL. The role of RBC transfusion in the premature infant. *AJDC* 1984; 138: 831-833
52. Yaeger AS, Grumet FC, Aaffleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion – acquired cytomegalovirus infection in newborn infants. *J Pediatr* 1981; 98: 281-287
53. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz III ID, Shah B, Rubin LP. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. *J Pediatr* 1998; 133: 601-607
54. Zilow EP, Linderkamp O. Viscosity reduction of red blood cells from preterm and full-term neonates and adults in narrow tubes (Fahraeus-Lindqvist Effect). *Pediatr Res* 1989; 25: 595-599
55. Shaw JCL. Iron absorption by premature infant: the effect of transfusion and iron supplements on serum ferritin levels. *Acta Paediatr Scand* 1982; 299: 83-89
56. Siimes MA, Addiego JE, Dallman PR. Ferritin in serum, diagnosis of iron deficiency and overload in infants and children. *Blood* 1974; 43: 581-590
57. Cooke RWI, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1993; 152: 833-836
58. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidants and the “oxygen radical disease of prematurity”. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1341-1344
59. Shohat M, Reisner SH, Krikler R. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 2000; 72: 159-163
60. Obladen M. Thermoregulation. In: Obladen M. *Neugeborenenintensivpflege*. Springer, Berlin, New York: 40-46
61. Sauer PJJ, Dane HJ, Visser HKA. New standards for neutral thermal environment of healthy very low birthweight infants in week one of life. *Arch Dis Childh* 1984; 59: 18-22
62. Lyon AJ, Oxley C. Heat balance, a computer program to determine optimum incubator air temperature and humidity. A comparison against nurse settings for infants less than 29 weeks gestation. *Early Human Dev* 2001; 62: 33-41
63. Thomas K. Thermoregulation in neonates. *Neonatal Network* 1994; 13(2): 15-22
64. Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36°C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001074
65. Versmold HT, Roos R, Proquitté H. Wärmeregulation und Überwachung. In: Roos R, Proquitté H, Genzel O. *Neo-ABC*. Städtisches Krankenhaus München Harlaching 1999: 66
66. Fonkalsrud EW, Clatworthy H, William J. Accidental perforation of the colon and rectum in newborn infants. *N Engl J Med* 1965; 272(21): 1097-1100
67. Greenbaum EI, Carson M, Kincannon WN, O’Loughlin BJ. Rectal thermometer-induced pneumoperitoneum in the newborn. *Pediatrics* 1969; 44(4): 539-542
68. Merenstein GB. Rectal perforation by thermometer. *Lancet* 1970; 1: 1007
69. Wolfson JJ. Rectal perforation in infant by thermometer. *Am J Dis Child* 1966; 111: 197-200
70. Hey EN, Maurice NP. Effect of humidity on production and loss of heat in the newborn baby. *Arch Dis Childh* 1968; 43: 166-171

71. Yao AC, Wallgren CG, Sinha SN, Lind J. Peripheral circulatory response to feeding in the newborn infant. *Pediatrics* 1971; 47: 378-383
72. Wu PYK, Wong WH, Hodgman JE, Levan N. Changes in blood flow in the skin and muscle with phototherapy. *Pediatr Res* 1974; 8: 257-262
73. Rutter N, Hull D. Response of term babies to a warm environment. *Arch Dis Childh* 1979; 54: 178-183
74. Harpin VA, Rutter N. Sweating in preterm babies. *J Pediatr* 1982; 100(4): 614-618
75. Harpin VA, Chellappah G, Rutter N. Responses of the newborn infant to overheating. *Biol Neonate* 1983; 44: 65-75
76. Wheldon AE, Hull D. Incubation of very immature infants. *Arch Dis Childh* 1983; 58: 504-508
77. Pöschl J, Weiss T, Diehm C, Linderkamp O. Periodic variations in skin perfusion in full-term and preterm neonates using laser doppler technique. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 999-1007
78. Glaser EM, Berridge FR, Prior KM. Effects of heat and cold on the distribution of blood within the human body. *Clin Sc* 1950; 9: 181-187
79. Perlstein PH, Hersh C, Glueck CJ, Sutherland JM. Adaptation to cold in the first three days of life. *Pediatrics* 1974; 54: 411-415
80. Hymen C, Greeson T, Clem M, Winsor D. Capacitance plethysmograph method for separating blood flow in muscle and skin in the human forearm. *Am Heart J* 1964; 68: 508ff
81. Messaritakis J, Anagnostakis D, Laskari H, Katerelos C. Rectal-skin temperature difference in septicaemic newborn infants. *Arch Dis Childh* 1990; 65: 380-382
82. Weinberg JR, Boyle P, Thomas K, Murphy K, Tooke JE, Guz A. Capillary blood cell velocity is reduced in fever without hypotension. *Int J Microcirc: Clin Exp* 1991; 10: 13-19
83. Day RL, Caliguiri L, Kamenski C, Ehrlich F. Body temperature and survival of premature infants. *Pediatrics* 1964; 34: 171-181
84. Perlstein PH, Edwards NK, Sutherland JM. Apnea in premature infants and incubator-air-temperature changes. *N Engl J Med* 1970; 282: 461-466
85. Yashiro K, Adams FH, Emmanouilides GC, Mickey MR. Preliminary studies on the thermal environment of low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1973; 82: 991-994
86. Wu PYK, Hodgman JE. Insensible water loss in preterm infants: Changes with postnatal development and non-ionizing radiant energy. *Pediatrics* 1974; 54: 704-712

8 Anhang

8.1 Studienprotokoll Transfusionsstudie

11.02.2000

NIRP: Protokoll
für
eine Supplementstudie

***Evaluierung der Mikrozirkulation bei Frühgeborenen vor und nach
Bluttransfusion***

Einschlusskriterien: Frühgeborene <36 SSW

Ausschlusskriterien: Kongenitale Fehlbildungen

Protokoll

1. Einholen der Einwilligung
2. Durchführung: Registrierung der Mikrozirkulation zwei Stunden vor, zwei Stunden und 24 Stunden nach Durchführung einer Bluttransfusion. Dazu wird den Kindern ein Sensor mit konstantem Anpressdruck von 32 mmHg auf die Fußsohle aufgebracht, der mit einer Diode Nahinfrarotlicht (840 nm) und Rotlicht (640 nm) wenige mm in die Cutis emittiert. Eine weitere Diode empfängt das zurückkehrende Signal, das nach Filterung an einen Computer weitergeleitet wird.
3. Aufzeichnung des Volumenpulsationssignals. Gleichzeitige Registrierung von Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Hauttemperatur.

8.2 Studienprotokoll Temperaturstudie

10.06.2000

NIRP: Protokoll für eine Supplementstudie

*Nicht-invasive Evaluierung des Einflusses der Umgebungstemperatur
auf die Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit klinisch unauffälliger
und gestörter Mikrozirkulation mittels Nahinfrarotlicht-
Photoplethysmographie (NIRP)*

Protokoll

Geplante Teilnehmerzahl:

Insgesamt etwa 56 Frühgeborene

Einschlusskriterien:

Frühgeborene <36 SSW innerhalb der ersten 96 Lebensstunden.

Ausschlusskriterien:

Kongenitale Fehlbildungen

Arterielle Hypotonie.

Def.: bei FG <30 SSW MAD <30 mmHg

bei FG >30 SSW u.<36 SSW MAD <35 mmHg

Beginn einer Katecholamintherapie während der Datenerhebung.

Beginn oder Änderung einer bestehenden Katecholamintherapie innerhalb der sechs Stunden vor Datenerhebung.

Beginn einer Volumentherapie während der Datenerhebung.

Beginn oder Änderung einer bestehenden Volumentherapie innerhalb der sechs Stunden vor Datenerhebung.

Gruppenbildung

Die Studienteilnehmer werden eingeteilt in

- Gruppe 1: Frühgeborene mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation

Def.: Mikrozirkulations-Score (siehe unten) < 3

- Gruppe 2: Frühgeborene mit klinisch manifester Störung der Mikrozirkulation.

Def.: Mikrozirkulations-Score (siehe unten) > 3

SCORE	0	1	2
kühle Akren	keine	Hände, Füße	Unterarm, -schenkel
kapilläre Füllungszeit	<2sec	>2sec	>3sec
Hautfarbe	normal	marmoriert	blaß

Die zwei Gruppen werden anschließend gemäß ihrem Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (SSW) weiter unterteilt in

- Gruppe 1.1: Frühgeborene >25 SSW u. ≤30 SSW
- Gruppe 1.2: Frühgeborene >30 SSW u. ≤36 SSW
- Gruppe 2.1: Frühgeborene >25 SSW u. ≤30 SSW
- Gruppe 2.2: Frühgeborene >30 SSW u. ≤36 SSW

Innerhalb dieser Gruppen werden die Kinder nochmals entsprechend ihrer Randomisierungsliste (siehe Anhang) unterteilt in

- Gruppe 1.1.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur
- Gruppe 1.1.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur
- Gruppe 1.2.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur
- Gruppe 1.2.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur
- Gruppe 2.1.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur
- Gruppe 2.1.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur
- Gruppe 2.2.1: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur
- Gruppe 2.2.2: Aufzeichnung der Mikrozirkulation zuerst unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur

Definition Neutraltemperatur:

Körpertemperaturbereich, bei dem die Sauerstoffkonsumption ein Minimum erreicht, i.d.R. entsprechend einer an der vorderen Bauchwand gemessenen Temperatur von 36,5°C.

(Obladen, M. Thermoneutralpflege. In: Obladen, M. Neugeborenenintensivpflege. Springer, Berlin New York, 44ff)

Definition Komforttemperatur:

Wärmeklima, das so um das Kind eingestellt ist, dass die Temperaturdifferenz zwischen Körperkern und Peripherie ein Minimum erreicht bzw. weniger als 2°C beträgt; i.d.R. entspricht dies einer Körperkerntemperatur $>37^{\circ}\text{C}$. (Lemburg, P. Thermal Monitoring of very Preterm Infants. Which Temperature should be Measured ? In: Okken, A., Koch, J. Thermoregulation of Sick and Low Birth Weight Neonates. Springer, Berlin New York, 63)

Randomisierung

Registrierung der Mikrozirkulation zuerst unter Normaltemperatur und anschließend unter Komforttemperatur oder umgekehrt.

Die Randomisierung innerhalb Gruppe 1 und Gruppe 2 erfolgt entsprechend der jeweiligen Randomisierungsliste (siehe Anhang), die mit Hilfe eines Computerprogramms (Graph Pad Stat Rate) erstellt worden ist.

Einholen der Einwilligung

Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung der Eltern (Aufklärungsbogen siehe Anhang) wird das betreffende Kind in die Studie aufgenommen.

Messmethoden

Bestimmung der Mikrozirkulation mittels NIRP:

Den Kindern wird ein Sensor auf die Fußsohle aufgebracht und mit doppeltem Schaumband fixiert. Der Sensor emittiert mit einer Diode Nahinfrarotlicht (840 nm) und Rotlicht (640 nm) wenige mm in die Cutis. Eine weitere Diode empfängt das zurückkehrende Signal, das nach Filterung an einen Computer weitergeleitet wird. Parallel werden während der Messung weitere klinische Parameter (siehe Datenbogen ‘‘Thermointervention‘‘ im Anhang) notiert.

Ableitung der Temperatur mittels Thermosonden:

Die Sonden werden wie folgt mittels doppeltem Schaumband platziert

- Sonde 1 an einem Fuß des Kindes

➔ Aufzeichnung der peripheren Körpertemperatur

- Sonde 2 an der vorderen Bauchwand über der Leber
 - ➔ Aufzeichnung der Körperkerntemperatur, wobei diese i.d.R. 0,5°C mehr als die hierbei abgeleitete Temperatur beträgt (Lemburg, P. Thermal Monitoring of very Preterm Infants. Which Temperature should be Measured ? In: Okken, A., Koch, J. Thermoregulation of Sick and Low Birth Weight Neonates. Springer, Berlin New York, 65)
- Sonde 3 im Inkubator etwa 5 cm über dem Kopf des Kindes
 - ➔ Aufzeichnung der Umgebungstemperatur des Kindes

Durchführung

Klinische Versorgung vor und während der Messung:

Alle an der Studie teilnehmenden Kinder werden in einem doppelwandigen Inkubator versorgt und in ein thermisches Gleichgewicht entsprechend der klinischen Routine gebracht. Die relative Luftfeuchte im Inkubator wird während der gesamten Untersuchungszeit konstant auf 70 - 80% eingestellt.

Einregulieren der Messtemperatur:

- Neutraltemperatur:

Die Inkubatorinnentemperatur wird so eingestellt, dass die an der vorderen Bauchwand gemessene Körpertemperatur 36,5°C beträgt.

- Komforttemperatur:

Die Inkubatorinnentemperatur wird so eingestellt, dass die Differenz zwischen der an der vorderen Bauchwand und der an einem Fuß gemessenen Temperatur kleiner ist als 2°C.

Zeitlicher Ablauf der Messung:

Gruppe 1.1.1, Gruppe 1.2.1, Gruppe 2.1.1, Gruppe 2.2.1:

Die erste Messung der Mikrozirkulation erfolgt nach Erreichen einer stabilen Neutraltemperatur gemäß deren Definition frühestens 30 Minuten nach Beendigung der pflegerischen Maßnahmen und Klappenschluss.

Anschließend erfolgt das Einregulieren der Messtemperatur gemäß der Definition auf Werte der Komforttemperatur. Frühestens 30 Minuten nach Erreichen einer stabilen Komforttemperatur erfolgt die zweite Aufzeichnung der Mikrozirkulation.

Gruppe 1.1.2, Gruppe 1.2.2, Gruppe 2.1.2, Gruppe 2.2.2:

Die erste Messung der Mikrozirkulation erfolgt nach Erreichen einer stabilen Komforttemperatur gemäß deren Definition frühestens 30 Minuten nach Beendigung der pflegerischen Maßnahmen und Klappenschluss.

Anschließend erfolgt das Einregulieren der Messtemperatur gemäß der Definition auf Werte der Neutraltemperatur. Frühestens 30 Minuten nach Erreichen einer stabilen Neutraltemperatur erfolgt die zweite Aufzeichnung der Mikrozirkulation.

Gemessene Parameter

Vor Beginn der Studie:

- Inkubatorinnentemperatur
- Temperatur am Fuß des Kindes
- Temperatur an überhalb der Leber des Kindes
- Mikrozirkulations-Score
- durchschnittliche Herzfrequenz
- Blutdruck und MAD

Während dem Einregulieren der Messtemperatur:

- Aufzeichnung der durchschnittlichen Herzfrequenz im Abstand von 5 Minuten
 - Anzahl der Phasen mit einer Sauerstoffsättigung $< 85\%$
 - Anzahl bradykarder Episoden
- Def.: Herzfrequenz < 100 Schläge/Minute
- Anzahl der Apnoen

Während der Mikrozirkulations-Messung:

- Inkubatorinnentemperatur
- Temperatur am Fuß des Kindes
- Temperatur an überhalb der Leber des Kindes
- Mikrozirkulations-Score
- durchschnittliche Herzfrequenz
- Blutdruck und MAD
- Flux - entsprechend der Pulsanstiegsgeschwindigkeit
- AUC - entsprechend der Fläche unter der Messkurve

ANHANG:

Randamisierungslisten

Aufklärungsbogen für Eltern

Datenbogen für die Registrierung der Mikrozirkulation unter

Neutral- und Komforttemperatur

Datenbogen Thermointervention

Einwilligung _____

Laufende Nummer		Random-Nummer	
------------------------	--	----------------------	--

Datum		Beginn		Ende	
--------------	--	---------------	--	-------------	--

Ausgangsparameter

Temp. Inku		durchschnittl. HF	
Temp. Fuß		RR	
Temp. Bauchwand		MAD	
Akren		Ort der Ableitung	re. Fuß / li Fuß
Kap. Füllungszeit		Verstärkungsfaktor	
Hautkolorit		Messfiles	
Mikro-Score		Uhrzeit	

Neutraltemperatur

Stabilisierungsphase:

durchschnittl. HF		bradykarde Phasen	
Phasen SpO2 <85%		Apnoephasen	

Meßphase:

Temp. Inku		durchschnittl. HF	
Temp. Fuß		RR	
Temp. Bauchwand		MAD	
Akren		Ort der Ableitung	re. Fuß / li Fuß
Kap. Füllungszeit		Verstärkungsfaktor	
Hautkolorit		Messfiles	
Mikro-Score		Uhrzeit	

Ergebnis:

Flux		AUC	
------	--	-----	--

Komforttemperatur

Stabilisierungsphase:

durchschnittl. HF		bradykarde Phasen	
Phasen SpO2 <85%		Apnoephasen	

Meßphase:

Temp. Inku		durchschnittl. HF	
Temp. Fuß		RR	
Temp. Bauchwand		MAD	
Akren		Ort der Ableitung	re. Fuß / li Fuß
Kap. Füllungszeit		Verstärkungsfaktor	
Hautkolorit		Messfiles	
Mikro-Score		Uhrzeit	

Ergebnis:

Flux		AUC	
-------------	--	------------	--

Notizen zum Kind

Einverständniserklärung

Vorab: **HERZLICHEN GLÜCKWUNSCH ZUR GEBURT IHRES KINDES !**

Liebe Eltern,

Frühgeborene haben seit einigen Jahren eine hohe Überlebenschance, doch trotzdem sind noch einige Fragen offen, die die tägliche Versorgung Ihrer Kinder betreffen, da kaum wissenschaftliche Daten zu dieser Patientengruppe vorliegen.

Wir wissen, dass die Aufrechterhaltung einer günstigen Körpertemperatur nicht nur für das Wohlbefinden Ihres Kindes wichtig ist, sondern auch entscheidende Bedeutung für ein gesundes Überleben hat.

Unsere Untersuchung soll feststellen, welche Körpertemperatur für die Durchblutung Ihres Kindes am vorteilhaftesten ist.

Im allgemeinen wird eine an der vorderen Bauchwand gemessene Temperatur von 36,5°C angestrebt, da hier der Stoffwechsel des Kindes die geringste Wärmemenge erzeugen muss („Neutraltemperatur“).

Ein neueres Konzept befürwortet hingegen die sogenannte „Komforttemperatur“ als erstrebenswertes Ziel. Dabei wird das Wärmeklima um das Kind so eingestellt, dass die Temperaturdifferenz zwischen dem Körperinneren und den Füßen bzw. Händen möglichst gering gehalten wird. Die dabei erzielte Körperkerntemperatur liegt höher als die unter „Neutraltemperatur“. Sie ist nahe der kindlichen Temperatur im Mutterleib.

Ziel der Untersuchung ist ein Vergleich der Hautdurchblutung an der Fußsohle Ihres Kindes bei „Neutral-“, und bei „Komforttemperatur“.

Dazu wird die Hautdurchblutung Ihres Kindes innerhalb der ersten vier bis fünf Lebenstage unter „Neutraltemperatur“ und unter „Komforttemperatur“ aufgezeichnet.

Dafür kleben wir Ihrem Baby einen kleinen Messfühler auf die Haut am Fuß. Aus diesem Sensor wird rotes Licht und Naheinfrarotlicht in das umliegende Gewebe abgegeben, das wenige mm tief eindringt. Das zurückkehrende Signal wird in einem Computer analysiert und gibt Aufschluss über die Hautdurchblutung.

Naheinfrarotlicht und rotes Licht werden seit Jahren zur Messung der Sauerstoffsättigung angewendet und sind unschädlich.

Die Untersuchung ist ohne Risiko und beeinträchtigt Ihr Kind nicht.

Es werden ausschließlich für die Behandlung Frühgeborener zugelassene und bereits längerfristig praktizierte Verfahren zum Einsatz kommen. Die vorgesehenen Änderungen der Körpertemperatur liegen innerhalb des Bereiches, der in der klinischen Routine ohnehin verwendet wird und als Standard gilt. Die Betreuung Ihres Kindes bleibt unverändert, da die Messdaten zwischen den Versorgungsrunden gewonnen werden, wenn Ihr Kind schläft.

Eine medizinisch notwendige Behandlung Ihres Babys wird nicht verändert oder verzögert. Die Erkennung einer Störung der Hautdurchblutung kann für Ihr Kind sogar von Nutzen sein.

Darüber hinaus untersuchen wir mit der oben beschriebenen Methode die Veränderung der Hautdurchblutung vor und nach einer aus medizinischen, von der Studie völlig unabhängigen Gründen notwendigen Bluttransfusion.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie Ihre Zustimmung zur Teilnahme an unserer Studie geben würden.

Bei einer Nichtteilnahme entstehen Ihnen und Ihrem Kind keine Nachteile.

Sie haben auch jederzeit das Recht, Ihre einmal gegebene Einwilligung zurückzuziehen.

Sollten Sie noch Fragen haben, so wenden Sie sich bitte an unsere Oberärztin, Frau PD Dr. Genzel (Tel: 7095-2808, Funk 320) oder an Frau Dr. Fackeldey (Tel: 7095-2803 oder -2807).

Ich wurde aufgeklärt durch und bin mit der Durchführung der Untersuchung bei meinem Kind sowie der Verwendung der Daten für wissenschaftliche Zwecke in anonymisierter Form einverstanden.

München, den

Unterschrift Mutter / Vater

Randomisierungsliste für Gruppe 1

Kinder mit klinisch unauffälliger Mikrozirkulation

Entsprechend einem Mikrozirkulations-Score <3

Subjekt	Gruppe	Subjekt	Gruppe
1	1	8	1
2	2	9	1
3	1	10	2
4	2	11	2
5	1	12	2
6	2	13	1
7	2	14	1

Gültig für: Frühgeborene >25 SSW u. ≤30 SSW

Frühgeborene >30 SSW u. ≤36 SSW

Randomisierungsliste für Gruppe 2

Kinder mit klinisch auffälliger Mikrozirkulation

Entsprechend einem Mikrozirkulations-Score >3

Subjekt	Gruppe	Subjekt	Gruppe
1	2	8	2
2	2	9	2
3	2	10	1
4	1	11	2
5	1	12	2
6	1	13	1
7	1	14	1

Gültig für: Frühgeborene >25 SSW u. ≤30 SSW

Frühgeborene >30 SSW u. ≤36 SSW

1 = zuerst Aufzeichnung der Mikrozirkulation unter Neutraltemperatur, dann unter Komforttemperatur

2 = zuerst Aufzeichnung der Mikrozirkulation unter Komforttemperatur, dann unter Neutraltemperatur

9 Lebenslauf

Name: Tamara Christine Seidl

Geburtsdatum: 22.12.1976

Geburtsort: München

Anschrift: Wertherstr. 35
33615 Bielefeld

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung: 1983-1996 Grundschule und Gymnasium, München

Studium: 1996-2002 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Beruflicher Werdegang: 12/02-06/04 Ärztin im Praktikum
in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

07/04-06/05 Assistenzärztin
Chirurgie I, Franziskus Hospital Bielefeld

Seit 07/05 Assistenzärztin
Chirurgie II, Franziskus Hospital Bielefeld

Promotionsthema: Nicht-invasive Evaluierung der Mikrozirkulation beim
Frühgeborenen mittels Nahinfrarotlicht-
Photoplethysmographie

Publikationen:

Seidl T, Maier M, Refior HJ, Veihelmann A.
Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis.
Kasuistik einer 25-jährigen Patientin mit
sternospondylärem
Befall. Orthopäde 2003; 32: 535-540.

Seidl T, Genzel-Boroviczény O, Abicht J, Christ F.
Does red blood cell transfusion change the near infra
red photoplethysmography signal in infants?
Intensive Care Med 2004; 30: 1602-1606.

Genzel-Boroviczény O, Seidl T, Rieger-Fackeldey E,
Abicht J, Christ F.
Influence of incubator temperature on the microcirculation
of sick preterm infants with reduced microcirculation
assessed non-invasively with Near Infra Red and Red
Photoplethysmography. Submitted 2006.

Kongressbeiträge:

Seidl T, Genzel-Boroviczény O, Rieger-Fackeldey E,
Abicht J, Christ F.
Effect of Incubator Temperature on Microcirculation.
Z Geburtsh Neonatol 2001; 205: 40.

Seidl T, Genzel-Boroviczény O, Abicht J, Christ F.
Ändert sich die Mikrozirkulation nach elektiver
Bluttransfusion bei Frühgeborenen?
Monatsschrift Kinderheilkunde 2001; 149: 138.

Seidl T, Maier M, Refior HJ, Veihelmann A.
Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
(CRMO) mit Beteiligung der Wirbelsäule.
Z Orthop 2002; 140: 132.

Seidl T, Lieb A, Refior HJ, Veihelmann A.
Pamidronat zur Therapie des Knochenschmerzes bei
multifokalen Osteonekrosen nach Polychemotherapie –
Kasuistik einer 16-jährigen Patientin.
Süddeutscher Orthopäden-Kongress 2004 Baden-Baden.

Seidl T, Lieb A, Refior HJ, Birkenmaier C.
Innenmeniskusallgraft – Fallbericht 17 Jahre nach
Implantation.
Süddeutscher Orthopäden-Kongress 2004 Baden-Baden.

Seidl T, Trouillier H.H.
Einsatz von Bisphosphonaten beim Knochenmark-
ödemsyndrom (KMÖS).
Norddeutscher Orthopäden-Kongress 2006 Hamburg.

Seidl T, Trouillier H.H.
Intravenöse Gabe von Bisphosphonaten – Eine weitere
Therapieoption beim schmerzhaften Knochenmarködem
neben Anbohrung und Iloprost.
29. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für
Orthopädie und Orthopädische Chirurgie 2007 Wien.

Sonstige Kenntnisse:	1995-1999	Ehrenamtliche Tätigkeit, Kinder- und Jugendarbeit, Caritas und Katholische Jugendfürsorge, München
	2000-2003	Redaktionsmitarbeit, Via medici online, Thieme-Verlagsgruppe