

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
-Allgemeine Kinderheilkunde-
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms-

Spektroskopische Messung in der Haut Frühgeborener
mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

vorgelegt von:
Nienhaus, Annika
aus Oberhausen

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. H. Rabe

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
-Allgemeine Kinderheilkunde-

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms-

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Rabe

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Zusammenfassung

Spektroskopische Messung in der Haut Frühgeborener
mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung

Nienhaus, Annika

In der vorliegenden Studie untersuchten wir spektroskopisch die Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung (CNLD). Die Fragestellung war, wie sich die Vasomotion der Blutgefäße der Haut bei Kindern mit dieser Erkrankung verhält und ob die Reflektionsspektroskopie als zukünftiges Monitoring-Verfahren zur Messung der Gewebeoxygenierung eingesetzt werden könnte. Mit Hilfe eines Reflektionsspektroskop war es möglich das Hämoglobin und die Oxygenierung in der Haut non-invasiv zu bestimmen. Die Messung wurden bei 30 Frühgeborenen mit CNLD durchgeführt von denen 10 sich zum Messzeitpunkt noch in stationärer Behandlung befanden und 20 bereits in ambulanter Behandlung waren. Ausgewertet wurden die Oszillationen des Hämoglobins und der Oxygenierung vor und nach Druckstimulation, die die Vasomotion der Gefäße widerspiegeln. Die Frequenzanalyse der stationären CNLD-Patienten zeigte ein Frequenzspektrum im oberen Bereich. Es traten vorwiegend hohe Frequenzen zwischen 8 und 15 cpm auf. Nach der Druckstimulation kam es zu einer Linksverschiebung bis 4 cpm. Bei den ambulanten Patienten war ein gegenüber den stationären Patienten verbreitetes Frequenzspektrum sichtbar. Die Druckstimulation führte zu einer Verschiebung der Frequenzmaxima zu niedrigeren Frequenzen. Die spektroskopisch ermittelten Werte der Oxygenierung liegen deutlich unter den Pulsoxymeterwerten, da die Reflektionsspektroskopie die Oxygenierung in den Kapillaren misst und das Pulsoxymeter die arterielle Oxygenierung von Hämoglobin bestimmt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Vermutung, dass bei Frühgeborenen mit CNLD eine Minimalstversorgung der Haut erfolgt, die sich im Verlauf der Erkrankung zunehmend normalisiert.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2005

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Historische Einleitung	1
1.2. Grundlagen	2
1.2.1. Frühgeborene	2
1.2.2. Bronchopulmonale Dysplasie und chronisch-neonatale Lungenerkrankung	3
1.2.2.1. Definition	4
1.2.2.2. Inzidenz	5
1.2.2.3. Ätiologie	6
1.2.2.4. Pathogenese	7
1.2.2.5. Pathologie	8
1.2.2.6. Klinischer Verlauf	8
1.2.2.7. Komplikationen	8
1.2.2.8. Prävention und Therapie	9
1.2.2.9. Prognose	10
1.2.3. Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen	11
1.2.4. Techniken zur Messung der Mikrozirkulation	16
1.2.4.1. Laser Doppler	16
1.2.4.2. Kapillaroskopie	17
1.2.4.3. Orthogonale Polarisations-spektrale Bildgebung (OPS)	18
1.2.4.4. Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	19
1.2.4.5. Reflektionsspektroskopie	19
1.2.5. Überwachung der Sauerstoffversorgung	20
1.2.5.1. PaO ₂ -Katheter	21
1.2.5.2. transkutane PO ₂ -Messung	21
1.2.5.3. Pulsoxymetrie	22
1.2.5.4. Reflektionsspektroskopie	22
1.3. Fragestellung der Studie	23
2. PATIENTEN UND METHODEN	24
2.1. Patienten	24
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.2. Methoden	25
2.2.1. Physikalisches Messprinzip	25
2.2.2. Messvorgang	26
2.3. Aufzählung der benutzten Geräte	29

2.4.	Zielgrößen	29
2.5.	Statistik	30
2.6.	Ethikkommission	31
3. ERGEBNISSE		32
<hr/>		
3.1.	Patientendaten	32
3.2.	Darstellung der spektroskopischen Messung	34
3.3.	Unterschiede der Frequenzanzahlen vor und nach Druck	35
3.3.1.	Auswertung der Messungen an der Wange der stationären Patienten	36
3.3.2.	Auswertung der Messungen der stationären Patienten (Unterarm)	39
3.3.3.	Auswertung der Messung der ambulanten Patienten (Unterarm)	42
3.4.	Vergleich der 1. und 2. Messung vor und nach Druck	45
3.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Frequenzanalyse	47
3.6.	Vergleich der intrakutanen Messung der Oxygenierung mit den Werten des Pulsoxymeters	48
4. DISKUSSION		51
<hr/>		
4.1.	Vergleich der Reflektionsspektroskopie (Mediscan-Gerät) mit bisher bekannten Methoden zur Messung der Mikrozirkulation	51
4.2.	Mikrozirkulation bei CNLD-Kindern	53
4.2.1.	Mikrozirkulation in der Akutphase der Erkrankung	53
4.2.2.	Die Reaktion auf lokale Ischämie	54
4.2.3.	Mikrozirkulation im Verlauf der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung	56
4.3.	Die Reflektionsspektroskopie als Monitoring-Verfahren	58
4.4.	Fehlermöglichkeiten	60
4.5.	Ausblick	62
5. LITERATURVERZEICHNIS		64
<hr/>		
6. DANKSAGUNG		79
<hr/>		

7. LEBENSLAUF	80
----------------------	-----------

8. ANHANG	I
------------------	----------

1. EINLEITUNG

1.1. Historische Einleitung

Die Erforschung der Mikrozirkulation geht auf das 17. Jahrhundert zurück. William Harvey beschrieb 1628 als erster die Zirkulation des Blutes ohne dabei die Kapillaren zu entdecken. Aber schon 1661 erkannte Marcello Malpighi diese kleinsten Gefäße, die das Blut vom arteriellen in das venöse System leiten. Erst zwei Jahrhunderte später beschrieb Jones rhythmische Veränderungen des Durchmessers kleinster Blutgefäße des Fledermausflügels. Über die spontane arterielle Vasomotion berichtete Schiff 1854 als erster, der an der Hauptarterie des Kaninchenohres die Ausbreitung der Konstriktionen in Form peristaltischer Wellen entdeckte. Er verglich die Arterien mit einem akzessorischen Herz und schrieb ihnen eine Pumpfunktion zu. Beim Menschen beobachtete Hagen 1925 spontane Vasomotion zunächst am Nagelfalz [33].

Verschiedene Techniken sind seither entwickelt worden, um die Mikrozirkulation der Haut des Menschen zu studieren. Zu den wichtigsten non-invasiven Methoden, die auch eine Aussage über die Vasomotion zulassen, gehören der Laser Doppler und die Kapillaroskopie. Der Laser Doppler registriert vornehmlich Signale aus tieferen Schichten der Haut, die von den nicht ernährenden arteriovenösen Shunts ausgehen. Mit der Kapillaroskopie kann man den oberflächlichen, ernährenden Blutfluss der Kapillaren am Nagelfalz beobachten [13].

Für die hiesige Studie wurde versucht, mit Hilfe der Reflektionsspektroskopie die Mikrozirkulation in der Haut zu messen. Dieses Verfahren erfasst an jeder beliebigen Körperstelle quantitativ und non-invasiv die Schwankungen von Hämoglobin und der Oxygenierung in den Kapillaren der Haut, in denen der Flüssigkeits- und Stoffaustausch stattfindet.

Veränderungen der Mikrozirkulation sind schon bei vielen verschiedenen Erkrankungen, wie zum Beispiel Gefäßerkrankungen und Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, untersucht worden [25, 111]. Noch nie zuvor hat jemand bei Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung untersucht, ob die Lungenerkrankung mit Veränderungen der Mikrozirkulation einhergeht. Dabei ist eine Störung der Mikrozirkulation oft das erste Anzeichen eines gestörten

Sauerstofftransportes von der Lunge bis hin in die Kapillaren [58]. In dieser Studie wird die Fragestellung bearbeitet, wie die Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung ist.

1.2. Grundlagen

1.2.1. Frühgeborene

Neugeborene, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt gekommen sind, werden als Frühgeborene bezeichnet [69].

Die Ursachen von Frühgeburten sind in mütterlichen Erkrankungen (Allgemeinkrankheiten wie Gestose oder Infektion, Stress, vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz), plazentaren Störungen und fetalen Erkrankungen (Infektionen, Fehlbildungen) zu suchen [10, 101].

Frühgeborene werden in Abhängigkeit ihres Gestationsalter durch eine anatomische und physiologische Unreife ihres Organismus beeinträchtigt. Um das Überleben dieser Frühgeborenen zu gewährleisten ist eine ihrerseits aggressive Therapie wie zum Beispiel eine längerfristige Beatmung notwendig, die das Frühgeborene zusätzlich beeinträchtigt. Muss ein Frühgeborenes mit unreifen Lungen über längere Zeit beatmet werden, kann durch eine multifaktorielle Genese, insbesondere aber durch das Barotrauma und die Sauerstofftoxizität, die chronisch-neonatale Lungenerkrankung entstehen.

Frühgeborene können unterteilt werden in Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht, sog. „low-birth-weight infants“ (Geburtsgewicht kleiner als 2500 g), Neugeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, sog. „very-low-birth-weight infants“ (Geburtsgewicht kleiner als 1500 g) und Neugeborene mit sehr sehr niedrigem Geburtsgewicht (Geburtsgewicht kleiner als 1000 g) [9]. In den letzten Jahren ist die Überlebensrate der kleinen Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500 g) stark gestiegen. Während 1986 nur ca. 47 % dieser Risikopatienten die Neonatalperiode überlebten, war dieser Anteil 8 Jahre später auf 70 % angestiegen [114]. Dies war zurückzuführen auf eine kontinuierliche Verbesserung der neonatalen Versorgung und insbesondere auf die

Einführung der Surfactant-Therapie. Parallel zum drastischen Absinken der Mortalitätsrate kam es durch ein geringeres Gestationsalter der überlebenden Frühgeborenen und durch den Bedarf therapeutischer Interventionen zu einem Anstieg der Morbidität. Die Konsequenz war ein Anstieg der absoluten Anzahl der Patienten mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung [30].

1.2.2. Bronchopulmonale Dysplasie und chronisch-neonatale Lungenerkrankung

Die Erkrankung der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) bei frühgeborenen Kindern wurde zum ersten Mal vor 35 Jahren von Northway et al. (1967) in der Literatur beschrieben [79]. Er beobachtete, dass seit der Einführung der mechanischen Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen, die zu einer höheren Überlebensrate von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom führte, sich im Anschluss in einigen Fällen eine chronische Lungenerkrankung entwickelte, die er als bronchopulmonale Dysplasie bezeichnete. Nach klinischen, radiologischen und pathologischen Befunden hat er vier Stadien dieser Erkrankung beschrieben [79]:

- Stadium 1: Initiale Phase der akuten respiratorischen Störung, verursacht durch ein schweres Atemnotsyndrom infolge von Surfactant Mangel
(0- 3 Tage nach der Geburt)

- Stadium 2: Regenerationsphase, die kontinuierlich respiratorische Unterstützung mit mechanischer Beatmung und Sauerstoffgabe notwendig macht.
(4.- 10. Tag)

- Stadium 3: Übergangsphase zur chronischen Erkrankung:
kontinuierlicher Sauerstoffbedarf trotz möglicher Entwöhnung von mechanischer Beatmung während der zweiten und dritten Lebenswoche, wegen chronischer respiratorischer Störung sichtbar an der kompensierten respiratorischen Azidose der arteriellen Blutgasanalyse
(10.- 20. Tag)

Stadium 4: Phase der chronischen Erkrankung

Fortschreiten der Erkrankung zur bronchopulmonalen Dysplasie oder chronisch-neonatalen Lungenerkrankung in der vierten Lebenswoche.

(älter als 1 Monat)

Seit der Einführung von antenatalen Steroiden, der Surfactant-Therapie und modernen Beatmungsmethoden ist diese Form der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung selten geworden und durch eine mildere Form ersetzt worden, an der viele der sehr kleinen Frühgeborenen erkranken, die in immer größerer Anzahl überleben. Sie haben initial meist nur ein mildes Atemnotsyndrom und müssen aufgrund von Apnoe und einer nicht ausreichenden Atemleistung beatmet werden [95]. Diese Kinder werden keinen hohen Beatmungsdrücken und hohen Sauerstoffkonzentrationen ausgesetzt, den Hauptrisikofaktoren für die ursprüngliche, von Northway beschriebene Form der BPD. Die Abgrenzung der beiden Begriffe bronchopulmonale Dysplasie und chronisch-neonatale Lungenerkrankung wird in der Literatur unterschiedlich gehandhabt. Früher wurde als bronchopulmonale Dysplasie die schwere, originale, von Northway beschriebene Form der chronischen Lungenerkrankung bezeichnet und die neuere mildere Form als chronisch-neonatale Lungenerkrankung. [7]. Ein von den National Institutes of Health unterstützter Workshop hat beschlossen, diese Erkrankung wieder bronchopulmonale Dysplasie zu nennen [52]. Im europäischen Sprachraum wird allerdings meist von chronisch-neonataler Lungenerkrankung gesprochen. Diese Bezeichnung wird deshalb auch in dieser Arbeit verwendet.

1.2.2.1. Definition

Seit der Beschreibung von Northway et al. (1967) gab es viele verschiedene Definitionen der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung [8, 117]. Die wichtigsten seien hier erwähnt. Greenough (1999) schließt Kinder ein, die eine variable Zeit nach der Geburt mechanisch beatmet werden müssen, nach dem 28. Lebenstag noch Sauerstoffbedarf haben und eine respiratorische Insuffizienz aufweisen [36].

In der Annahme, dass kleine Frühgeborene aufgrund ihrer Lungenunreife und nicht aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung über einen längeren Zeitraum Sauerstoff benötigen, hat Shennan (1988) vorgeschlagen, dass die Sauerstoffabhängigkeit nach der

36. Schwangerschaftswoche post conceptionem plus einem Sauerstoffbedarf von mehr als 28 Tagen ein besseres Kriterium für die Definition der CNLD ist. Diese Definition hat einen besseren positiven Vorhersagewert für die Langzeitprognose der Erkrankung [104]. Wenn man diese Kriterien zugrunde legt, sind allerdings die Inzidenzen der CNLD in den unterschiedlichen Gestationsaltern annähernd gleich. Das Risiko einer Lungenschädigung ist bei niedrigem Gestationsalter aber signifikant höher. Dies zeigt, dass diese Definition die Inzidenz der CNLD für Kinder mit niedrigem Gestationsalter korrigiert, aber eine zu hohe Inzidenz für reifere Kinder angibt [7]. In einem neueren Versuch, die CNLD nach Schweregraden einzuteilen, wurden die beiden in den vorherigen Definitionen genannten Kriterien über die Länge des Sauerstoffbedarfs in einer Klassifikation vereint. Sie werden nur für Kinder, die vor der 32. SSW geboren wurden verwendet. Es werden drei Schweregrade der Erkrankung unterschieden [52]:

- a) Milde CNLD: Sauerstofftherapie bis zum 28. Lebenstag aber nicht bis zur 36. SSW oder bis zur Entlassung
- b) Mittelschwere CNLD: Sauerstofftherapie bis zum 28. Lebenstag und O₂-Bedarf < 30 % in der 36. SSW oder bei Entlassung
- c) Schwere CNLD: Sauerstofftherapie bis zum 28. Lebenstag und O₂-Bedarf > 30 % oder notwendige Beatmung in der 36. SSW oder bei Entlassung

In dieser Studie sollten unter anderem die Auswirkungen der Frühphase der CNLD auf die Mikrozirkulation zu erfasst werden. Die in dieser Studie gemessenen Kinder aus dem stationären Bereich hatten ein Durchschnittsalter von weniger als 36 SSW. Aus diesem Grund sind in dieser Arbeit die Kriterien von Greenough (1999) mit einem Sauerstoffbedarf bis mindestens zum 28. Lebenstag als Definition der CNLD zugrunde gelegt worden.

1.2.2.2. Inzidenz

Die in der Literatur beschriebene Inzidenz der CNLD variiert von Autor zu Autor erheblich. Dies ist vor allem auf die uneinheitlichen Definitionen der Erkrankung zurückzuführen [7]. Zwischen 1976 und 1990 ist die Inzidenz der CNLD bei “very-low-

birth-weight“ Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500 g) von ungefähr 10 % auf 30 % gestiegen. Die meisten von den neu aufgetretenen Fällen werden durch eine verbesserte Überlebensrate erklärt [60, 85]. In den Jahren 1995 und 1996 ist in 14 Zentren des National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network in den USA bei 23 % der VLBW-Frühgeborenen eine CNLD - definiert als Sauerstoffabhängigkeit bis zur 36. Schwangerschaftswoche post menstruationem - aufgetreten. Die Inzidenz der CNLD ist in dieser Untersuchung seit 1991 konstant geblieben [61]. Berger et al. (2004) registrierten trotz der stark verbesserten Überlebensraten kleiner Frühgeborener einen Abfall der Inzidenz der mittelschweren und schweren BPD von 11 % zwischen 1986 und 1990 auf 2 % zwischen 2000 und 2001 [12].

1.2.2.3. Ätiologie

Es gibt nicht eine Ursache für die Erkrankung, vielmehr entsteht sie durch eine multifaktorielle Genese.

Die vier wichtigsten Risikofaktoren sind [78]:

- Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht
- Akute respiratorische Insuffizienz verursacht durch
 - Unreife der Lungen
 - Atemnotsyndrom
 - Mekoniumaspirationssyndrom
 - Neonatale Pneumonie
 - Dekompensierte Herzinsuffizienz
 - Kongenitale Zwerchfellhernie
- Sauerstofftoxizität
- Barotrauma / Volutrauma durch mechanische Beatmung

Bei der originalen von Northway beschriebenen Form standen die Effekte der Beatmung und Sauerstofftoxizität im Vordergrund bei Pathogenese der BPD. Mit der Zeit hat sich die Bedeutung der Risikofaktoren geändert. Durch das Einführen weniger invasiver Beatmungsstrategien mit niedrigen Sauerstoffkonzentrationen konnte der Einfluss dieser Risikofaktoren auf ein Minimum beschränkt werden. Die wichtigsten Faktoren zur Voraussage der neuen Form der BPD sind heute: niedriges Geburtsgewicht, Sepsis und ein persistierender Ductus arteriosus [95].

Weitere Risikofaktoren sind [23, 24, 64, 95, 119] :

- pulmonale Komplikationen wie ein interstitielles Lungenemphysem, ein Pneumothorax oder ein Lungenödem
- nosokomiale Infektion
- Infektion mit Ureaplasma urealyticum
- vaginale Entbindung
- männliches Geschlecht
- weiße Rasse
- perinatale Faktoren?
- fetale Lungenentwicklung?
- Atopie?
- Andere genetische Faktoren?

1.2.2.4. Pathogenese

Die Lungenunreife des Frühgeborenen zusammen mit ungenügender Surfactant-Produktion führen zu Atelektasen und einem gestörten Ventilations-Perfusions-Gleichgewicht. Die Möglichkeit, die Atemarbeit zu erhöhen, ist limitiert durch das unreife Atemzentrum und die noch sehr nachgiebige Thoraxwand. Steigender Sauerstoffbedarf und Beatmung werden benötigt, um eine adäquate Oxygenierung zu gewährleisten. Dies führt zu ansteigenden entzündlichen Veränderungen in dem Patienten mit einer Aktivierung von Thrombozyten, neutrophilen Granulozyten und Makrophagen [88]. Proinflammatorische Zytokine (TNF, IL-1, IL6), Eicosanoide und Chemokine (IL8, inflammatorisches Protein aus Makrophagen) werden zusätzlich zu freien Sauerstoffradikalen, Elastase und Fibronectin freigesetzt [83]. Pneumozyten vom Typ 2, die Surfactant produzieren, werden inhibiert. Die Unreife des intrazellulären

antioxidativen Systems und das Ungleichgewicht des Elastase- α 1-Proteinase-Inhibitors führt zu weiterer Lungenschädigung. Dann folgt ein reparativer Prozess mit Suppression der inflammatorischen Kaskade durch Rückkopplungsschleifen und Änderungen der Höhe der antiinflammatorischen Mediatoren [57, 83].

1.2.2.5. Pathologie

Postmortale Untersuchungen ergaben, dass Kinder mit CNLD im Vergleich zu Kindern ohne diese Erkrankung ein vermindertes Lungenvolumen aufweisen. Es besteht eine Hypertrophie der glatten Muskulatur der Bronchien und Bronchiolen und eine Hyperplasie der Glandulae bronchiolae. Die Anzahl der Alveolen ist reduziert, und sie haben einen größeren mittleren Durchmesser mit einer verminderten Gasaustauschfläche [63]. Die postnatale Lungenentwicklung ist durch die Lungenerkrankung gehemmt [54].

1.2.2.6. Klinischer Verlauf

Die CNLD entsteht in Frühgeborenen, die aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz, meist hervorgerufen durch ein protahiertes Atemnotsyndrom, mechanische Beatmung und Sauerstofftherapie benötigen. Einige von ihnen fallen dadurch auf, dass sie länger als andere Kinder mechanisch beatmet werden müssen. Die Mehrzahl der Patienten kann von der Beatmung entwöhnt werden. Sie weisen aber eine chronische respiratorische Insuffizienz auf und bedürfen einer Sauerstofftherapie über einen Zeitraum von einigen Wochen bis Monaten, die unter Umständen nach Entlassung zu Hause fortgeführt wird. Klinische Zeichen schließen Tachypnoe, interkostale Einziehungen und Hypoxämie mit kompensierter respiratorischer Azidose ein [24].

1.2.2.7. Komplikationen

Ein persistierender Ductus arteriosus kann sowohl ein auslösender Faktor für eine BPD sein als auch als Folge der Lungenschädigung auftreten und zeigt sich klinisch durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf. In Kindern mit persistierender Hypoxämie kann eine pulmonale Hypertension entstehen, die im schlimmsten Fall in zu einem Cor pulmonale mit Rechtsherzinsuffizienz führen kann [24].

Virale Infektionen, besonders mit Respiratory-Syncytial-Virus, sind häufige Ursachen für einen steigenden Sauerstoffbedarf und erneute stationäre Aufnahme [38].

1.2.2.8. Prävention und Therapie

Zur Prävention der CNLD gehört der Versuch, die Risikofaktoren zu minimieren. Bei einer drohenden Frühgeburt kann schon pränatal durch Glukokortikoide, die mindestens 48 Stunden vor der Geburt der Mutter gegeben werden, die Lungenreife beschleunigt werden, die Surfactant-Produktion verstärkt werden und so die Schwere des postnatalen Atemnotsyndroms vermindert werden [53, 62, 108]. Auch die zusätzliche pränatale Gabe des Thyreotropin-Releasing-Hormons soll einen positiven Effekt auf die Lungenreife haben [4]. Die Behandlung mit exogenem Surfactant direkt nach der Geburt kann das Auftreten eines Atemnotsyndroms verhindern oder die Symptome mindern. Die Überlebensrate der Frühgeborenen ohne CNLD hat seit Einführung der Surfactant-Therapie zugenommen [6]. Zur Prävention der CNLD gehören auch der Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus mit Indomethacin und die Antibiotikatherapie bei Infektionen [78].

Für die Therapie der Frühgeborenen mit CNLD ist es in erster Linie wichtig eine ausreichende Sauerstoffaufnahme über die Lungen zu gewährleisten. Die Sauerstoffgabe sollte so dosiert sein, dass die arterielle Sauerstoffsättigung möglichst immer über 92 % liegt. Werte zwischen 94 und 96 % werden angestrebt [59]. Die Beatmung der Frühgeborenen sollte so schonend und so kurz wie möglich erfolgen. Inspiratorische Spitzendrücke sollten so gering wie möglich gehalten werden. Der postexpiratorische Enddruck bis 6 cm H₂O verbessert die Oxygenierung, ohne die CO₂ Eliminierung zu beeinflussen. Nach der ersten Woche sind hohe PaCO₂ Level bis 13.3 kPa tolerabel. Die Frühgeborenen sollten so schnell wie möglich von der Beatmung entwöhnt werden und stattdessen CPAP erhalten [116].

Bei der Ernährung von CNLD-Kindern ist darauf zu achten, dass sie einen 20 - 40 % höheren Kalorienbedarf haben als gleichaltrige Kinder ohne Lungenerkrankung [93]. Es wird angenommen, dass ein Mangel an Vitamin A, Vitamin E und Inositol die CNLD verstärken kann. Deshalb könnte es von Vorteil sein, diese Substanzen zu substituieren [27, 39, 103].

Bei Frühgeborenen mit CNLD besteht die Tendenz, vermehrt interstitielle Flüssigkeit in der Lunge anzusammeln [5]. Deshalb sollte exzessive Flüssigkeitszufuhr vermieden werden [115]. Wenn es trotz Flüssigkeitsrestriktion zu einer Flüssigkeitsüberladung der Lunge kommt, können Diuretika angewendet werden. Sie verbessern die Lungencompliance und vermindern den Atemwegwiderstand und bewirken so im Ganzen eine verbesserte Lungenfunktion. Wegen ihrer schweren Nebenwirkungen wie Hypokaliämie, Alkalose und Hyperkalziurie mit möglicher Nephrokalzinose werden sie nicht als Langzeittherapeutikum eingesetzt [28, 74].

Theophyllin führt zu einer Verminderung der Frequenz und Dauer von Atempausen, verbessert die Zwerchfellfunktion, vermindert den arteriellen Druck im Lungenkreislauf und beschleunigt die Entwöhnung von der Beatmung. Diese Effekte treten allerdings nur bei Kindern auf, die weniger als 30 Tage alt sind. Es wird verabreicht, um die Extubation zu erleichtern und Apnoe-Episoden zu verhindern [36].

Der Gebrauch von Bronchodilatoren bei Patienten mit CNLD ist umstritten. Bisher konnte kein positiver Effekt auf die Anzahl der Beatmungstage und auf den Sauerstoffbedarf nachgewiesen werden [73]. Wenn pfeifende Atemgeräusche bei der Auskultation festgestellt werden und der klinische Verdacht auf eine reversible Atemwegsobstruktion besteht, kann eine intermittierende inhalative Anwendung indiziert sein [74].

Durch die Gabe von Glukokortikoiden zwischen der 2. und 4. Lebenswoche postnatal kann das Frühgeborene leichter von der Beatmung entwöhnt werden [84]. Ihre Anwendung ist wegen der möglichen Nebenwirkungen umstritten. Unter anderem können sie zu einer Beeinträchtigung des körperlichen und zerebralen Wachstums führen [65]. Deshalb sollte ihr Gebrauch auf kontrollierte klinische Studien und extreme klinische Situationen beschränkt bleiben [22]. Eine Alternative zu systemischen Glukokortikoiden könnte der Einsatz von inhalativen Glukokortikoiden sein [21].

1.2.2.9. Prognose

Kinder mit CNLD haben besonders in den ersten 4 bis 5 Lebensjahren eine erhöhte respiratorische Morbidität mit rezidivierenden bronchialen Infekten gefolgt von bronchialen Obstruktionen und einer mehr oder weniger ausgeprägten Hypoxämie [37]. Danach bessert sich die Erkrankung. Die meisten Patienten sind im weiteren Verlauf

klinisch asymptomatisch und zeigen keine körperliche Leistungseinschränkung [26, 50, 80]. Allerdings ist bis ins Erwachsenenalter eine pathologische Lungenfunktion nachweisbar mit einer verminderten expiratorischen Flussrate und Überblähung aufgrund von eingeschlossener Luft durch Kollaps der kleinen Alveolen. Das Verhältnis von Residualvolumen zu totaler Lungenkapazität ist erhöht. Bei einigen Patienten ist eine bronchiale Hyperreagibilität nachweisbar. Allerdings gibt es widersprüchliche Aussagen darüber, ob diese durch die Lungenschädigung selber oder durch familiäre Faktoren bedingt ist [57].

1.2.3. Mikrozirkulation bei Früh- und Neugeborenen

Der Aufbau der Mikrozirkulation der Haut des Menschen ändert sich mit dem Alter. Beim Erwachsenen ist unter der Epidermis ein superfizieller Gefäßplexus, der parallel zu der Hautoberfläche orientiert ist, ausgebildet. Von ihm gehen die regelmäßig vertikal angeordneten Kapillarschlingen ab, die in die Papillen zur epidermalen Grenze ziehen (siehe Abbildung 1 [31]) [14, 68].

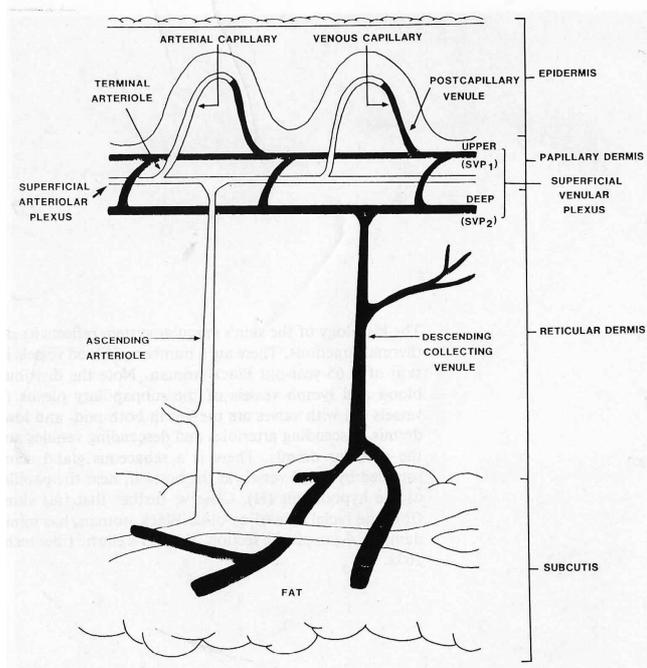
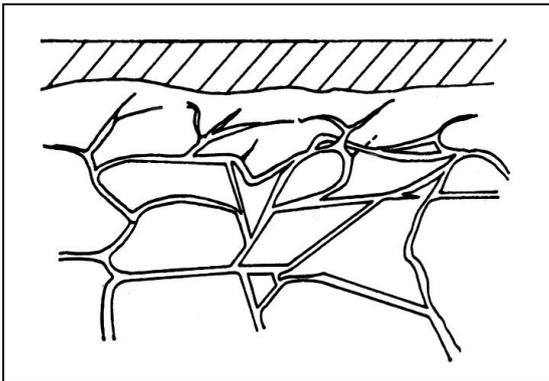


Abbildung 1: Mikrozirkulation der Haut des Erwachsenen

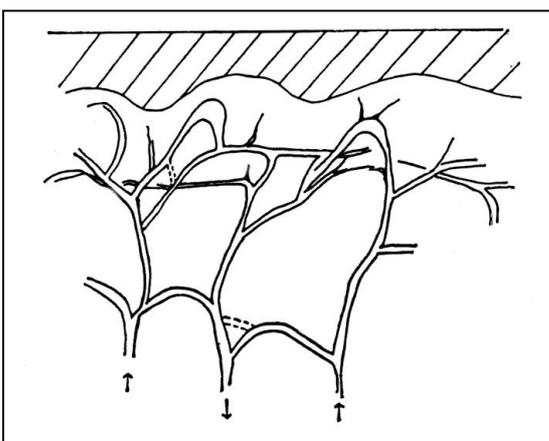
Die Hautarchitektur der Neugeborenen zeigt noch eine unreife Struktur. Zwar ist die Haut schon bei Geburt von einem dichten subepidermalen Plexus versorgt, aber dieser zeigt das Bild eines ungeordneten kapillären Netzwerks und papilläre Kapillarschlingen sind mit Ausnahmen der Handinnenfläche, der Fußsohle und der Nagelfalz noch nicht sichtbar (siehe Abbildung 2).



[87]

Abbildung 2: Unreife Kapillarstruktur der Haut Neugeborener bei Geburt

Am Ende der ersten Lebenswoche bekommt das Netzwerk eine geordnetere Struktur (siehe Abbildung 3). Papilläre Schlingen erscheinen als kleine oberflächliche Dilatationen oder Knospen. Diese Kapillarschlingen sind im Gegensatz zum Erwachsenen noch horizontal zur Oberfläche angeordnet.



[87]

Abbildung 3: Entwicklung der kapillären Schlingen und Organisation des subepidermalen Plexus

Der Aufbau der erwachsenen Mikrozirkulation ist an Händen und Füßen schon nach 10 Tagen erreicht, an Unterarmen und Beinen braucht diese Umstrukturierung einige Wochen länger. Bis zur 17. Lebenswoche ist die erwachsene Struktur in allen Hautarealen erreicht. Die einzige Ausnahme stellt die Gefäßstruktur der Wange dar, die sich nur wenig ändert und sogar im Erwachsenenalter noch einen vorwiegend horizontalen Gefäßplexus mit wenigen papillären Kapillarschlingen aufweist. Diese Zeitangaben beziehen sich auf reife Neugeborene.

Bei Beobachtungen an Frühgeborenen hat man festgestellt, dass das Erscheinen von Kapillarschlingen nicht mit dem Alter nach der Geburt korreliert, sondern eine Beziehung zum Gewicht aufweist. Bei Frühgeborenen ist das kapilläre Netzwerk dementsprechend noch viel unreifer und fragiler.

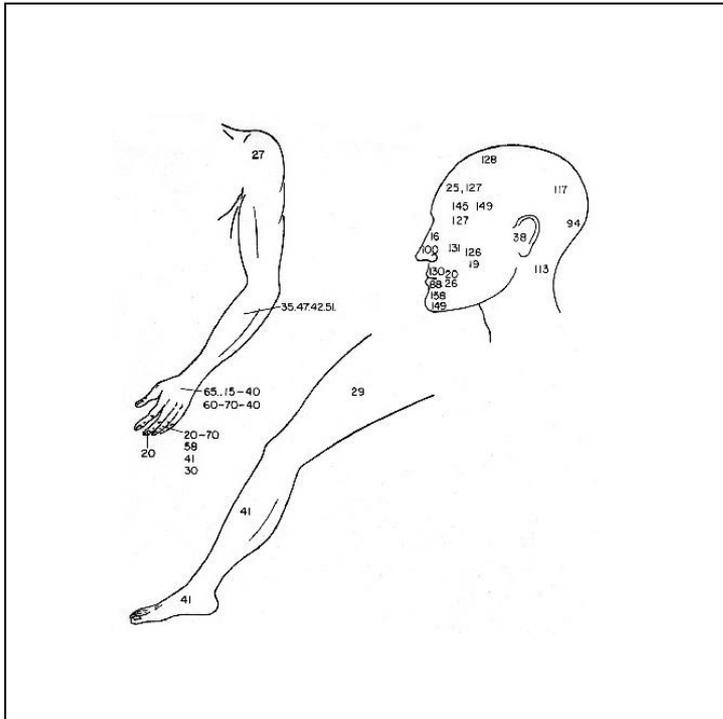
Die Entwicklung der Blutgefäße wird durch zahlreiche Faktoren wie zum Beispiel Kühlung der Haut, Vergrößerung der Hautoberfläche, erhöhte Blutviskosität und auch durch einen verminderten Sauerstoffpartialdruck im Blut positiv beeinflusst [66, 87, 97, 102].

Zur Mikrozirkulation werden kleine muskularisierte Arterien, Arteriolen, präkapilläre Sphinkteren, Kapillaren, Venulen, kleine Venen und arteriovenöse Kurzschlussgefäße gerechnet. In den Kapillaren findet der Flüssigkeits- und Substrataustausch mit dem Gewebe statt. Sie sind kleine, nicht muskularisierte Gefäße, deren Durchblutung über die präkapillären Sphinkteren reguliert wird. Ihre Anzahl variiert in verschiedenen Hautregionen. Abbildung 4 zeigt eine Schätzung der Kapillardichte in verschiedenen Hautarealen. Auffällig ist, dass in der Wange ein viel dichteres Kapillarnetz besteht als im Unterarm [17, 97].

Die kleinen Arterien (Durchmesser kleiner als 100 μm) und Arteriolen der Haut und auch anderer Gewebe zeigen periodische Vasokonstriktionen und Vasodilatationen. Diese Aktivität der kleinsten arteriellen Blutgefäße wird spontane arterioläre Vasomotion genannt. Dies ist ein bekanntes physiologisches Phänomen, dass in verschiedenen Spezies und Geweben auftritt. Diese rhythmischen Veränderungen der Gefäßdurchmesser sind verbunden mit Veränderungen der kapillären Blutfluss-Geschwindigkeit, dem Druckgradienten und dem Hämatokrit [100].

Die periodische Vasomotion kann durch ihren Einfluss auf Volumen und Druck der Perfusion in präkapillären Gefäßen wesentliche Funktionen der Endstrombahn

beeinflussen. Sie ist wahrscheinlich wichtig für die Aufrechterhaltung des kapillären Blutflusses, der Regulation des transkapillären Flüssigkeitsaustausches und der Flüssigkeitsbewegung im Gewebe [33].



[97]

Abbildung 4: Kapillardichte der einzelnen Hautregionen

Die Blutflussveränderungen in der Haut, die durch Vasomotion hervorgerufen werden, könnten eine Stase des Blutflusses bei einer durch Kälte hervorgerufenen Vasokonstriktion verhindern [48].

Die Mechanismen der Initiation und Modulation der Vasomotion sind noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die spontane Vasomotion auf der Fähigkeit glatter Muskelzellen beruht, sich spontan zu depolarisieren. Dies könnte laut Mulvany (1983) auf oszillatorischen Schwankungen der Glykolyse beruhen, die zu Veränderungen des intrazellulären ATP Spiegels führen und somit Aktivitätsschwankungen der Na/K-ATPase hervorrufen könnten. Dies hätte Oszillationen des Membranpotentials zur Folge, die Schwankungen des Kalzium-Einstroms hervorriefen, das wiederum zu Schwankungen im Kontraktionszustand der glatten Muskelzelle führen würde [71]. Es ist wahrscheinlich, dass diese spontanen Depolarisationen in glatten Muskelzellen an Aufzweigungen des arteriellen

Gefäßbaumes entstehen, die somit eine Art Schrittmacherfunktion übernehmen [33, 49]. Die Kontraktion breitet sich dann entlang des Gefäßes von proximal nach distal aus. Dabei wird die Geschwindigkeit der Fortpflanzung und die relative Amplitude der Kaliberschwankungen mit abnehmendem Kaliber größer. Auch die Frequenz der Vasomotion nimmt von den Arterien bis hin zu den präkapillären Arteriolen zu [20, 29, 98, 105]. In der Rückenhaut des Hamsters sind in den kleinen Arterien (Durchmesser: 40 - 100 μm) Frequenzen von 1 - 5 cpm, in den Arteriolen (Durchmesser: 20 – 40 μm) Frequenzen von 3 - 7 cpm und in den terminalen Arteriolen (Durchmesser < 20 μm) Frequenzen von 5 – 18 cpm gemessen worden [20]. Misst man die Mikrozirkulation allerdings in der Peripherie, so enthält das Muster der Vasomotion auch immer die langsameren Aktivitäten der weiter proximal davon liegenden Gefäßabschnitte.

Die spontane Vasomotion kann durch verschiedene Faktoren moduliert werden. Dabei spielen zentrale, humorale, lokale sowie myogene Regulationsmechanismen eine Rolle. Für die zentrale Regulation spricht die zu 60 % synchrone Vasomotion an beiden Armen. Synchrones Verhalten an unterschiedlichen Hautstellen an einem Arm deutet auf einen lokalen Schrittmacher oder auch auf eine zentrale Regulation hin. Asynchronie spricht für eine Möglichkeit der Unterbrechung dieser Regulation [99]. Weiterhin weist die Synchronisation der Vasomotion an der Stirnhaut eines Probanden mit einem thermalen Stimulus an seinem Bein auf eine neurale Steuerung hin [51]. Auch bei Neu- und Frühgeborenen ist dieser neurale Kontrollmechanismus schon ausgebildet. Bei den Kindern sinkt der Blutfluss der Haut durch Kühlung um 8 – 45 % ab [11].

Mögliche lokale Regelgrößen sind Metabolite des Energiestoffwechsels, zirkulierende Vasokonstriktoren, extrazelluläres Kalzium, Thromboxane oder der Sauerstoffdruck [33]. Höper et al. (1997) haben nachgewiesen, dass ein verminderter Sauerstoffpartialdruck zuerst zu einer lokalen Umverteilung des Blutes im Gefäßsystem führt und, wenn diese nicht ausreichen sollte, zu einem Anstieg des gesamten Blutflusses [47].

Sowohl reife Neugeborene als auch Frühgeborene zeigen eine myogene Kontrolle des Blutflusses der Haut. Nach einer lokalen Ischämie durch Verschluss des arteriellen Blutflusses steigern beide ihren Blutfluss der Haut. Die Frühgeborenen steigerten dabei ihren Blutfluss stärker als die reifen Neugeborenen, eine größere Anzahl der reifen

Neugeborenen zeigte Vasomotion. Auf lokale Erwärmung steigerten reife Neugeborene und Frühgeborene ihren Blutfluss gleich stark [11].

Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung aller Organe und Gewebe zu gewährleisten, müssen der arterielle Sauerstoffgehalt und der kardiale Output ausreichend sein, die Blutverteilung muss adäquat sein, und die Regulation des kardialen Outputs und des verteilenden Netzwerkes muss auf den sich ändernden metabolischen Bedarf des Organismus abgestimmt sein. Jede Störung des Sauerstofftransportes führt zu einer Störung der peripheren Sauerstoffversorgung, die somit meist das erste Zeichen einer pathologischen Alteration ist [58].

Auch die chronische neonatale Lungenerkrankung könnte durch die eingeschränkte Lungenfunktion die Sauerstoffversorgung der Organe beeinflussen und dadurch die Mikrozirkulation beeinträchtigen. Aber noch nie zuvor sind Untersuchungen der Mikrozirkulation an Kindern mit CNLD gemacht worden. Nach klinischen Erfahrungen haben jedoch Babys mit dieser Erkrankung oft eine blasse Haut, obwohl sie keine Sepsis haben. Dies deutet auf eine Störung der Mikrozirkulation bei dieser Erkrankung hin.

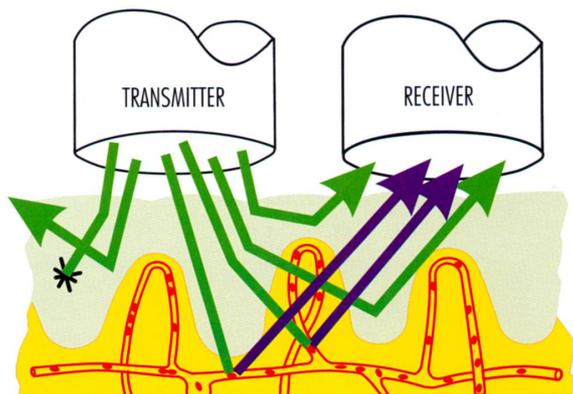
1.2.4. Techniken zur Messung der Mikrozirkulation

Das Phänomen der Vasomotion ist wegen der leichten Zugänglichkeit vor allem in der Haut untersucht worden [118]. Der Blutfluss der Haut in Neugeborenen ist schon mittels Wärmeleitfähigkeit [16], Hauttemperaturunterschieden [81], Elektrokapazitäts-Plethysmographie [124], transkutaner Sauerstoffdruck-Messung [118], Laser Doppler [109], Kapillarmikroskopie [77], OPS [34] und konventioneller Nahinfrarotspektroskopie untersucht worden [121]. Die wichtigsten Methoden, die auch eine Aussage über die Vasomotion der Gefäße der Haut zulassen, werden im Folgenden beschrieben.

1.2.4.1. Laser Doppler

Der Laser-Doppler misst die temporären Variationen des Blutflusses im subpapillären Plexus. Diese Methode benutzt die Frequenzverschiebung von Laser-Licht, das durch

sich bewegende Partikel, vor allem durch die Erythrozyten, gestreut wird, um die Geschwindigkeit von diesen Partikeln zu bestimmen. Zurückgestreutes verschobenes und nicht verschobenes Licht produziert ein Frequenzspektrum von Intensitätsfluktuationen, die abhängig von der mittleren Geschwindigkeit und der Anzahl der Erythrozyten sind. Die Oszillationen der Erythrozytengeschwindigkeit lassen Rückschlüsse auf die Vasomotion zu [75, 113].



Principle of laser Doppler measurements.

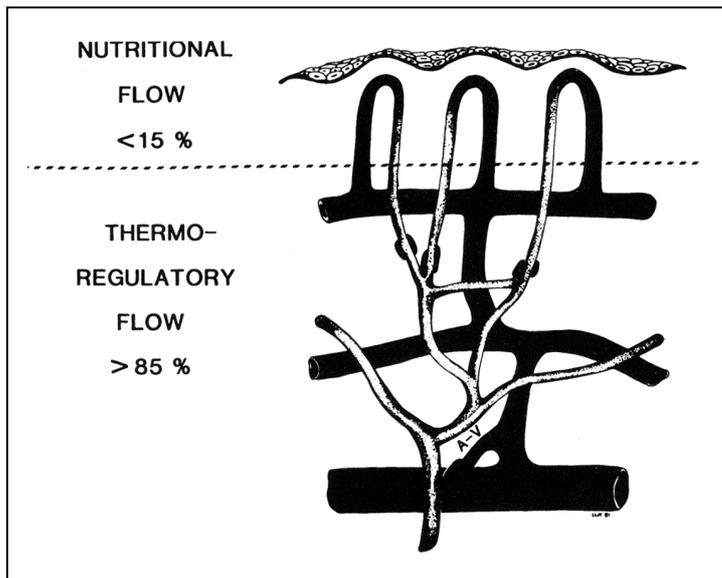
Abbildung 5: Schema des Laser Dopplers

Diese Technik gibt uns Informationen über die hämodynamischen Gegebenheiten im Bereich der arteriovenösen Shunts, die im Wesentlichen für die Temperaturregulation wichtig sind.

1.2.4.2. Kapillaroskopie

Der Blutfluss der oberflächlichen ernährenden Kapillaren kann mit Hilfe der Kapillaroskopie visualisiert werden. Dabei wird die Passage von Erythrozyten und Leukozyten mit einem Mikroskop beobachtet. Am einfachsten ist es die Kapillaren am Nagelfalz zu beobachten, da sie dort parallel zur Oberfläche verlaufen und so über eine hinreichend lange Strecke überschaubar sind. Dazu wird der zu untersuchende Finger unter dem Mikroskopobjektiv befestigt und unter einem Winkel von ca. 45° beleuchtet. Die Kapillaren werden mit Hilfe einer auf das Mikroskop montierten Fernsehkamera sichtbar gemacht. Diese Methode, die eine morphologische Analyse der Kapillaren erlaubt, ist durch Techniken erweitert worden, die es möglich machen, die

Fließgeschwindigkeit von Erythrozyten quantitativ zu erfassen. Dieses Verfahren nutzt die unterschiedliche optische Dichte von Erythrozyten, Leukozyten und Plasmalücken



[13]

Abbildung 6: Ernährungs- und thermoregulatorischer Blutfluss der Haut

in der Kapillare. Zwei von einem video-photometrischen Detektor erzeugte Bildfenster werden über unterschiedliche Stellen der zu untersuchenden Kapillare gebracht. Es wird die Zeit bestimmt, die die Blutzellen brauchen, um durch die Kapillare von dem einen zum anderen Bildfenster zu gelangen. Aus der Zeit kann mit Hilfe eines Kreuzkorrelators die Geschwindigkeit errechnet werden. Schwankungen in der Fließgeschwindigkeit der Blutzellen mit einer Frequenz von 5 – 8 cpm sind Ausdruck der präkapillären Vasomotion. Durch intravenöse Gabe eines fluoreszierenden Farbstoffes können zusätzlich Informationen über die kapilläre Diffusion und Permeabilität und über die Homogenität der Kapillarperfusion gewonnen werden [13, 77, 82].

1.2.4.3. Orthogonale Polarisationspektrale Bildgebung (OPS)

Bei der OPS wird durch Spezialoptiken eine virtuelle Lichtquelle mit einer Tiefe von ungefähr 1 mm im Gewebe geschaffen. Das Licht, das durch das Gewebe zurückscheint, wird von Hämoglobin absorbiert, und liefert ein Bild von erleuchteten Gefäßen in negativem Kontrast in Echtzeit. Mit einem speziellen Programm kann der

Gefäßdurchmesser, die Gefäßdichte und die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen berechnet werden [34].

1.2.4.4. Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarotspektroskopie ermöglicht die Messung von Veränderungen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins und der Absolutwerte des Gewebe-Oxygenations-Index und des Gewebe-Hämoglobin-Index. Mit dieser Methode lassen sich nur relative Veränderungen des Hämoglobins darstellen, die somit nur auf den jeweiligen Probanden zutreffen und keinen Vergleich zu anderen Probanden zulassen. Die Lichtquelle und der Sensor werden in 4 cm Abstand voneinander auf die Haut geklebt. Dadurch misst dieses Verfahren mit einer Eindringtiefe von 1-2 cm. Gut erfassbar sind somit Messungen an tieferen Strukturen wie Muskulatur und Gehirn [120, 121].

1.2.4.5. Reflektionsspektroskopie

Die Reflektionsspektroskopie ist ein Verfahren, das zum ersten Mal ermöglicht das Hämoglobin und die Hämoglobin-Oxygenierung quantitativ und non-invasiv zu erfassen. Der Sensor strahlt ein weißes Halogenlicht aus, das in die Haut eindringt und dort entweder reflektiert, absorbiert oder gestreut wird. Das reflektierte Licht wird von dem Sensor wieder aufgenommen und in seine spektralen Anteile zerlegt. Das oxygenierte und das desoxygenierte Hämoglobin absorbieren Licht einer bestimmten Wellenlänge, das dann im reflektierten Licht umgekehrt proportional zur Konzentration dieser Stoffe weniger vorhanden ist. Die Methode beruht auf einer abgewandelten Form des Lambert-Beerschen Gesetzes, das in vivo Messungen möglich macht.

Reflektionsoptische Methoden verwenden verschiedene Wellenlängenbereiche. Die Nahinfrarot-Spektroskopie verwendet Welllängen mit einer Penetrationstiefe von einigen Millimetern [45, 122]. Daher wird nicht nur die Dermis, sondern auch das darunter liegende Gewebe gemessen.

Der Gebrauch von Reflektionsphotometrischen Methoden, die mit sichtbarem Licht (ca. 500nm) arbeiten, führt dazu, dass die Penetrationstiefe geringer ist (0,5-0,9mm) und die Haut gemessen werden kann [3, 67].

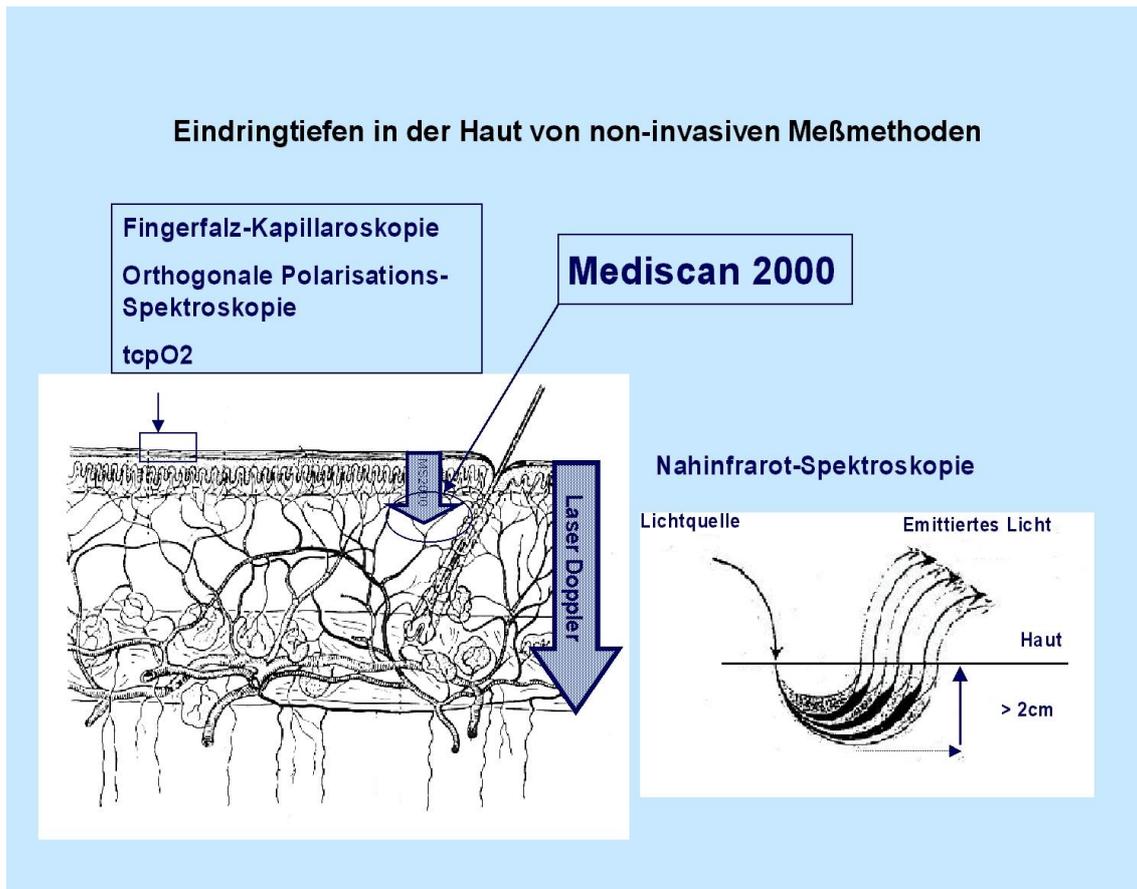


Abbildung 7: Eindringtiefen in die Haut von non-invasiven Messmethoden

1.2.5. Überwachung der Sauerstoffversorgung

Die Routine-Überwachung der Sauerstoffversorgung bei Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung ist eine sehr wichtige Aufgabe, da sowohl eine Hypoxie als auch eine Hyperoxie gravierende Folgen haben können. Aus einer chronisch intermittierenden Hypoxie kann eine pulmonäre Hypertension mit anschließender Rechtsherzinsuffizienz resultieren. Prävention und Therapie eines pulmonalen Hochdrucks bestehen in erster Linie in einer ausreichenden Gabe von Sauerstoff [1]. Ist die Sauerstoffgabe allerdings zu hoch, entsteht eine Hyperoxie, die zu einer Verschlimmerung der CNLD und zur Entstehung der Frühgeborenenretinopathie führen kann [42]. Es ist also von großer Bedeutung eine zu hohe und eine zu niedrige ($\leq 92\%$) arterielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins zu vermeiden. Das Ziel sollte sein, einen Wert zwischen 94 und 96 % zu erreichen [59]. Nicht nur in der Klinik, sondern auch

nach der Entlassung ist die Überwachung der Sauerstoffsättigung bei sauerstoffpflichtigen CNLD-Kindern unabdingbar. Bei einer Umfrage in Großbritannien und Irland gaben 100% der Pädiater die Höhe der Sauerstoffsättigung als ein Maß für das Absetzen oder Weiterführen der Sauerstofftherapie an. Dabei sind sie sich uneinig darüber, welcher Wert der Sauerstoffsättigung erreicht werden sollte, um die Sauerstoffgabe zu beenden [107].

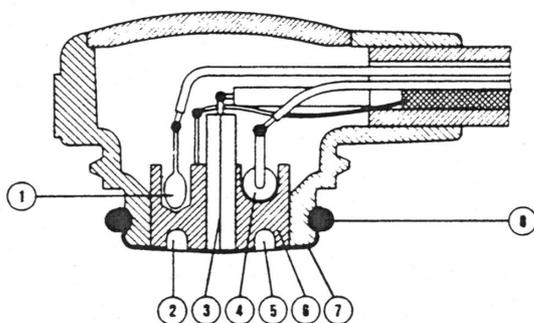
Die Sauerstoffversorgung wird zusätzlich zu intermittierenden Blutgasanalysen durch ein kontinuierliches Monitoring überwacht. Es gibt drei verschiedene Techniken, die momentan Anwendung im klinischen Bereich finden: der kontinuierliche PaO₂-Katheter, die transkutane PO₂-Messung und die Pulsoxymetrie.

1.2.5.1. PaO₂-Katheter

Bei dieser invasiven Methode ist eine sehr kleine PaO₂-Elektrode in die Spitze eines doppelumigen Umbilikkatheters eingebaut. Die Elektrodenspitze besteht aus einer Silber/Silberchlorid-Elektrode bedeckt mit Kaliumchlorid und einer gasdurchlässigen Membran. Diese Elektrode generiert einen messbaren Strom, der proportional zum Sauerstoffdruck ist [35, 89].

1.2.5.2. transkutane PO₂-Messung

Die transkutane PO₂-Messung beruht auf dem Prinzip, dass der Partialdruck von Sauerstoff in dem auf 44°C erhitzten Gewebe annähernd dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck entspricht. Gemessen wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck mit einer flachen Version der Clark polarographischen PO₂ sensitiven Elektrode, die auf der Haut befestigt wird (Abbildung 8) [94].



- (1) NTC-Widerstand zur Kontrolle der Elektrodentemperatur
- (2) Elektrolyt, der die Oberfläche der Elektrode bedeckt
- (3) Platinkathode
- (4) Wärmeelement
- (5) Elektrolytkammer
- (6) Silberanode – umgibt die Kathode
- (7) Sauerstoffdurchlässige Membran
- (8) O-Ring – sichert die Membran
(nach Firmenangaben)

Abbildung 8: Transkutane PO₂-Elektrode

Das Wärmeelement der Elektrode erzeugt eine Temperatur von 44 °C, die über die Silberanode auf die Hautoberfläche übertragen wird. Die Wärme führt zu einer lokalen Vasodilatation und steigert die Sauerstoffdurchlässigkeit der Haut. Nach einigen Minuten stellt sich ein Äquilibrium zwischen der Sauerstoffspannung der Zentralarterien und der der Hautkapillaren sowie des umliegenden Gewebes ein. Die Sauerstoffspannung des Gewebes kann durch die transkutane Sauerstoffelektrode gemessen werden [32].

1.2.5.3. Pulsoxymetrie

Im Gegensatz zu den anderen Methoden, die den arteriellen Sauerstoffpartialdruck bestimmen, misst das Pulsoxymeter die arterielle Sauerstoffsättigung von Hämoglobin. Das Messprinzip beruht auf den unterschiedlichen Absorptionseigenschaften von desoxygeniertem und oxygeniertem Hämoglobin für rotes und infrarotes Licht. Während oxygeniertes Hämoglobin bei 940 nm ein Absorptionsmaximum hat, absorbiert desoxygeniertes Hämoglobin mehr Licht der Wellenlänge von 660 nm. Aus dem Vergleich der Absorption dieser beiden Wellenlängen kann das Verhältnis von oxygeniertem Hämoglobin und Gesamthämoglobin und somit die arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt werden. [70] Der Messsensor besteht aus einer Lichtquelle, die rotes und infrarotes Licht emittiert, und einem Detektor, der der Lichtquelle gegenüber liegt. Er nimmt das Licht der Lichtquelle, das beim Durchtritt durch das Gewebe nicht absorbiert worden ist, auf und wertet es aus.

1.2.5.4. Reflektionsspektroskopie

Mit Hilfe des Reflektionsspektroskops Mediscan, das in dieser Arbeit verwendet wurde, kann das Gesamthämoglobin, das oxygenierte und desoxygenierte Hämoglobin in den Kapillaren der Haut bestimmt werden. Daraus lässt sich analog zur Pulsoxymetrie die lokale periphere Gewebeoxygenierung berechnen.

Um die Anwendung des Mediscan als zukünftiges Monitoring-Verfahren zur Überwachung der Sauerstoffsättigung zu prüfen, wurden in dieser Arbeit die reflektionsspektroskopischen Messwerte mit den Messwerten der Pulsoxymetrie verglichen. Die Praktikabilität der Anwendung des Mediscan wurde mit den oben genannten Methoden zur Überwachung der Sauerstoffversorgung verglichen.

1.3. Fragestellung der Studie

In der Studie wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Welche Vorteile bietet die Reflektionsspektroskopie im Vergleich zu schon bekannten Methoden zur Messung der Mikrozirkulation?
2. Zur Mikrozirkulation bei Kindern mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung:
 - 2.1 Wie ist die vasomotorische Aktivität der Blutgefäße der Haut bei Frühgeborenen mit CNLD?
 - 2.2 Welche Reaktion zeigen die Blutgefäße auf eine lokale Ischämie?
 - 2.3 Gibt es Veränderungen der Mikrozirkulation im Verlauf der Erkrankung?
3. Könnte die Reflektionsspektroskopie ein zukünftiges Monitoring-Verfahren darstellen?

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patienten

Die Untersuchung umfasst eine Serie von 30 frühgeborenen Kindern mit der Diagnose einer chronisch-neonatalen Lungenerkrankung, die in der Zeit von Mai 2000 bis Juli 2001 in der Universitätsklinik in Münster in Behandlung waren.

Zum Zeitpunkt der Messung befanden sich 10 Frühgeborene mit CNLD in stationärer Behandlung. Sie wurden in einem Zeitraum von 7 bis 16,5 Wochen nach der Geburt gemessen mit einem durchschnittlichen Alter von 35,39 SSW. Von 10 Kindern wurden 7 zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal nachgemessen. Bei der 2. Messung waren sie zwischen 1,5 und 12,5 Monaten alt.

Die 20 übrigen Kinder hatten zum Messzeitpunkt ein korrigiertes mittleres Alter von 20,95 Monaten. Das Alter schwankte zwischen einem Monat und 5 Jahren und 10 Monaten. Sie waren wegen chronisch-neonataler Lungenerkrankung in ambulanter Behandlung.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Frühgeborene, die der folgenden Definition der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung entsprachen:

- 1) Die Kinder wurden über eine variable Zeit nach der Geburt mechanisch beatmet,
- 2) sie hatten nach dem 28. Lebenstag noch Sauerstoffbedarf,
- 3) sie wiesen am 28. Lebenstag eine pulmonale Insuffizienz auf.

Kinder mit folgenden Merkmalen wurden bei der Studie nicht berücksichtigt:

- Fehlbildung
- Sepsis
- labile Blutdruckwerte
- Fieber
- Auswirkung einer Anästhesie

2.2. Methoden

Um die Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung zu erfassen, wurde in dieser Studie der Mediscan 2000 (Reflektionsspektroskop, MBR Messtechnik GmbH, Herdecke, Deutschland) verwendet. Mit diesem Gerät war es zum ersten Mal möglich, Absolutwerte der Konzentration des Gesamthämoglobins, des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins und der Oxygenierung non-invasiv in der Haut zu erfassen [55, 56].

2.2.1. Physikalisches Messprinzip

Das weiße Licht einer Halogenlampe wird über einen aus Quarzglas bestehenden 2,95 m langen Lichtleiter zur Hautoberfläche geleitet. Das Licht, das in die Haut eindringt, hat die Form eines Kegelstumpfes mit einem Durchmesser am Sensor von 1 mm, einem maximalen Durchmesser im Gewebe von 3 mm und einer Höhe von 4 mm. Das entsprechende Volumen beträgt 13 μl . Ein Teil des Lichtes wird in der Haut reflektiert. Der Sensor nimmt das reflektierte Licht auf und ein optisches Gitter zerlegt es in seine spektralen Anteile. Mittels eines Breitbandscanners (CCD-Array) mit einer Auflösung von 0,5 nm werden diese Absorptionsspektren detektiert. Der gemessene Wellenlängenbereich reicht von 400 bis 1020 nm. Die Scan-Frequenz des optischen Systems beträgt 1000 Hz.

Die Auswertung basiert auf der FOG-Theorie, bei der das Entropie-Verteilungsmuster der reflektierten Photonen mit den Kalibrationsspektren verglichen wird. Für das Mediscan-System sind hier Vergleichsspektren für Hämoglobin (Präparationsverfahren nach Drabkin, 164, 703, 1946) und Cytochrom aa3 analysiert worden. Hämoglobin ist mit reinem Sauerstoff oxygeniert und mit Natriumdithionit desoxygeniert worden. Die spezifischen Absorptionsspektren sind aufgezeichnet worden und das Mediscan Gerät ist auf dieser Grundlage individuell kalibriert worden. Die Richtigkeit dieser Vergleichsspektren bestätigen atomphysikalische theoretische Berechnungen auf der Grundlage der „Extended Hückel-Method“ nach Weissbluth (1974).

Es ist hiermit möglich, ohne den Einsatz von „Real- Flight- Time- Messungen“ mittels einer Pico-Sekunden-Kamera Absolutwerte spektroskopisch zu messen. Hochleistungsrechner können die Daten im Echt-Zeit-Modus berechnen und graphisch darstellen.

Die physikalische und mathematische Grundlage der quantitativen Reflektionsspektroskopie ist eine abgewandelte Form des Lambert-Beerschen Gesetzes. Seine Herleitung und Entwicklung haben Jungmann (1998) und Jungmann et al. (1996) beschrieben [55, 56]. Aufgrund der räumlichen Anordnung der Fasern des Sensors beträgt die Eindringtiefe des Lichtes in die Haut ca. 0,5-0,9 mm [55].

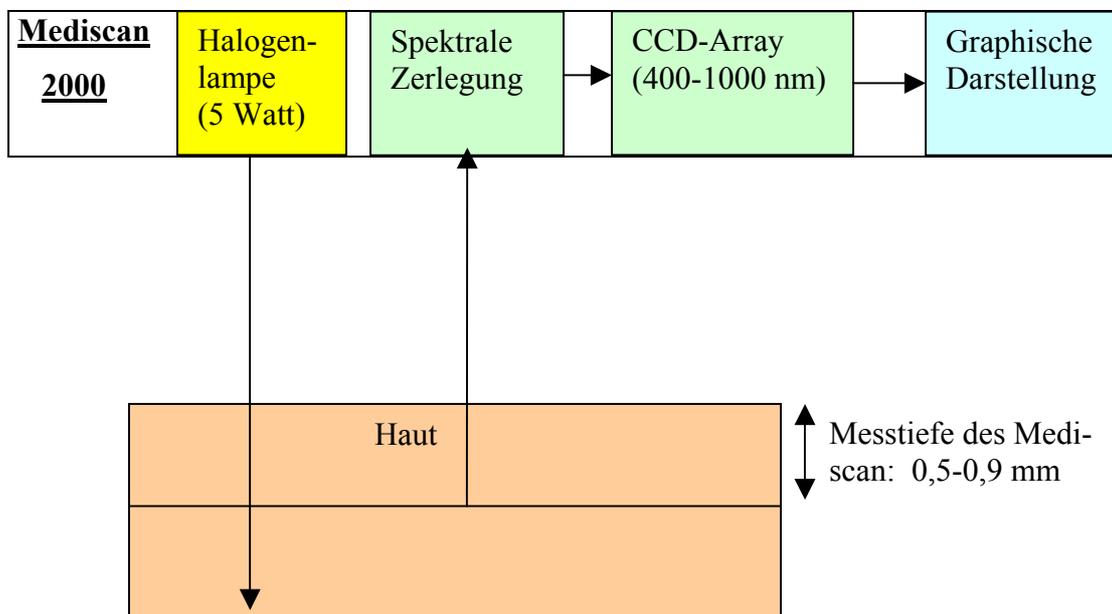


Abbildung 9: Schema des Mediscan 2000

2.2.2. Messvorgang

Vor dem eigentlichen Messvorgang wurde das Mediscan 2000 Gerät eingeschaltet und eine Vorlaufzeit von mindestens 30 Minuten eingehalten. Diese Aufwärmphase ist nötig, um die Halogenlampe zu stabilisieren, sodass reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden können. Vor jeder einzelnen Messung wurde das Gerät zudem neu kalibriert. Diese Kalibrierung fand in demselben Raum und unter identischen Beleuchtungsbedingungen statt wie die anschließende Messung. Dadurch wurden

störende Einflüsse der Umgebungsbeleuchtung eliminiert. Um die Referenz zu messen, wurde der Pencil-Sensor in eine dafür vorgesehene Halterung geschoben, sodass das Licht des Sensors auf eine rein weiße Oberfläche traf. Zur Kalibrierung des Offsets wurde der Sensor aus einem Abstand von mindestens 30 – 40 cm auf ein möglichst unbeleuchtetes, dunkles, in jedem Falle nicht reflektierendes Areal gerichtet. Die erhaltenen Messwerte wurden abgespeichert.

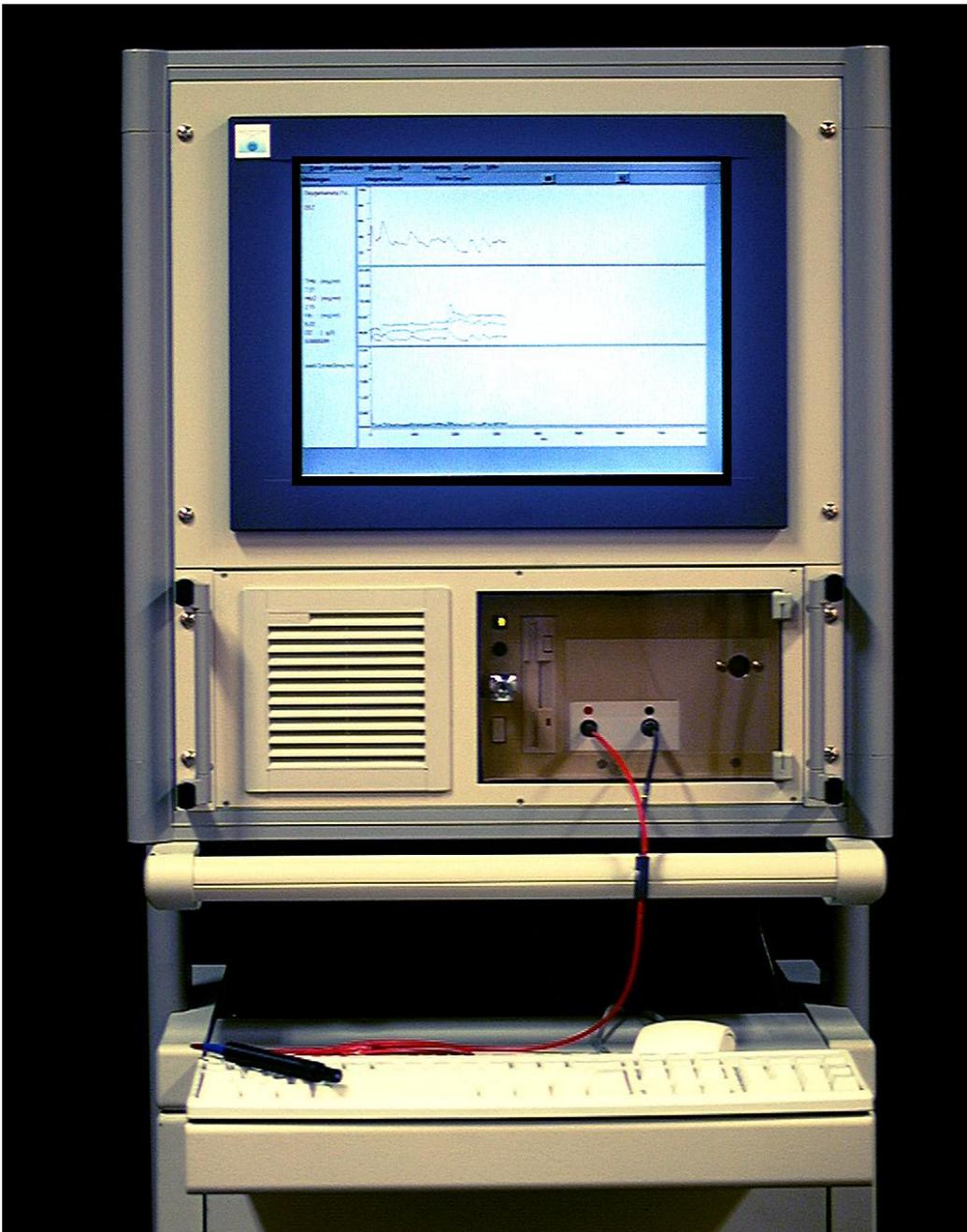


Abbildung 10: Der Mediscan 2000

Die stationären Frühgeborenen wurden auf der neonatologischen Station abends zwischen 18 Uhr und 22.30 Uhr gemessen. Es wurde eine Messung am Unterarm und eine Messung an der Wange durchgeführt.

Bei den ambulanten Patienten fand die Messung während des Tages nach der Sprechstunde in der pulmologischen Ambulanz statt. Die Kinder wurden am Unterarm gemessen. Eine Messung an der Wange war bei diesen Kindern nicht möglich, da sie während der Messung nicht ruhig genug waren.

Es wurde darauf geachtet, dass sich im Messareal keine großen, sichtbaren Gefäße befanden.

Der Pencil-Sensor wurde senkrecht, direkt auf das zu untersuchende Areal aufgesetzt (siehe Abbildung 11), um die Geometrie der Messsituation beizubehalten. Eine Messung, bei der der Sensor einen Abstand zum Hautareal gehabt hätte, hätte das Messareal vergrößert und somit zu artifiziell erhöhten Werten geführt. Der Sensor sollte zwar Kontakt zum Messareal haben, aber keinen Druck auf dieses ausüben.



Abbildung 11: Platzierung des Pencil-Sensors auf der Wange

Mit Beginn der Messung ist Folgendes aufgezeichnet worden: die Hämoglobin-Oxygenierung, die Konzentrationen des Gesamthämoglobins, des oxygenierten und

desoxygenierten Hämoglobins (siehe Abbildung 12). In den ersten 100 Sekunden wurde die Basallinie ermittelt. Danach wurde der Pencil-Sensor für 5 Sekunden mit ungefähr 5 Newton auf das Messareal gedrückt, um so eine Druckstimulation auszulösen. Die Folgen dieser Stimulation wurden aufgezeichnet. Insgesamt dauerte die Messung etwa 5 Minuten.

2.3. Aufzählung der benutzten Geräte

- Mediscan 2000, Reflexionsspektroskop, MBR Messtechnik GmbH, Herdecke, Deutschland
- Pulsoxymeter
- EKG-Monitor

2.4. Zielgrößen

Bei den Kindern wurde mit Hilfe des Mediscan 2000 Gerätes eine spektroskopische Messung in der Haut durchgeführt. Der Mediscan 2000 ist ein Gerät zur non-invasiven Bestimmung von Hämoglobin mittels Reflektionsspektroskopie, das folgende Parameter in der Haut ermittelt:

- Gesamthämoglobin (mg/ml Gewebe) [tHb]
- Oxygeniertes Hämoglobin (mg/ml Gewebe) [oHb]
- Desoxygeniertes Hämoglobin (mg/ml Geweben) [doHb]
- Sauerstoffsättigung (%) [SaO₂], die nach folgender Formel aus den Messwerten des Hämoglobins berechnet wird:

$$[SaO_2] = \frac{[oHb]}{[oHb + doHb]} \times 100$$

2.5. Statistik

Die erhobenen Patientendaten wurden in EXCEL- Tabellen zusammengestellt. Es wurden jeweils Mittelwert und Standardabweichung getrennt für stationäre und ambulante Patienten errechnet von dem Schwangerschaftsalter bei Geburt, dem korrigierten Alter bei der Messung, dem Geburtsgewicht, dem Gewicht zum Zeitpunkt der Messung und den Pulsoxymeterwerten.

Die spektroskopischen Daten wurden mit Hilfe von EXCEL in Abbildungen umgewandelt (Abbildung 12).

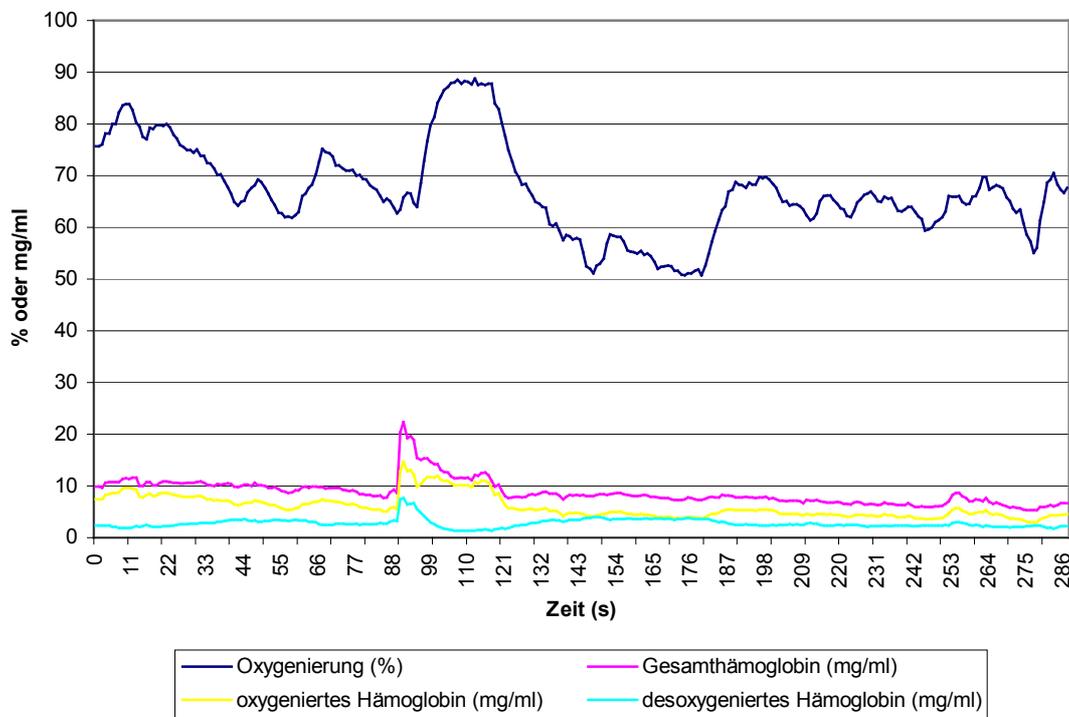


Abbildung 12: Veranschaulichung der spektroskopischen Daten mit EXCEL

Auf den spektroskopischen Kurven wurden Punkte so definiert, dass die Basallinie und die Reaktion auf die Druckstimulation getrennt betrachtet werden konnten.

Mit Hilfe der adaptierten Fourier Transformations-Analyse wurden die Frequenzen vor und nach Druckstimulation analysiert. Die Analyse wurde jeweils für das Gesamthämoglobin, das oxygenierte Hämoglobin, das desoxygenierte Hämoglobin und die Sauerstoffsättigung und getrennt nach stationären Patienten und ambulanten

Patienten an Wange und Unterarm durchgeführt. Sie wurden mit dem z-Test auf Signifikanz überprüft, dessen 0-Hypothese lautet, dass die Frequenzen vor und nach Druckstimulation gleich sind.

Die Pulsoxymeterwerte wurden den spektroskopisch bestimmten Werten der Sauerstoffsättigung gegenübergestellt und mit dem t- Test mit verbundenen Stichproben auf Signifikanz geprüft. Ebenso wurden die wiederholten Messungen mit den ersten Messungen verglichen und mit dem t-Test mit verbundenen Stichproben geprüft.

2.6. Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt. Die Eltern der Kinder, die an der Studie teilgenommen haben, haben vor der Messung schriftlich eingewilligt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientendaten

Tabelle 1: Basisdaten der stationären Patienten

N oder Mittelwerte mit SD	
Anzahl (n)	10
Männlich/weiblich (n)	5/5
Schwangerschaftswoche bei Geburt (SSW)	26,23 +/-1,44
Geburtsgewicht (g)	834 +/-236
Korrigiertes Alter bei der Messung (SSW)	35,39 +/-1,74
Gewicht bei der Messung (g)	1537 +/-403
Inhalation (n)	10
Sauerstoffbedarf (n)	5
Pulsoxymeter (%)	92 +/-4

Tabelle 2: Basisdaten der ambulanten Patienten

N oder Mittelwerte mit SD	
Anzahl (n)	20
Männlich/weiblich (n)	14/6
Schwangerschaftswoche bei Geburt (SSW)	28,62 +/-3,62
Geburtsgewicht (g)	1184 +/-737
Korrigiertes Alter bei der Messung (M)	20,95 +/-19,34
Gewicht bei der Messung (g)	8774 +/-3739
Inhalation (n)	17
Sauerstoffbedarf (n)	1

In den oben aufgeführten Tabellen 1 und 2 sind die Anzahl n oder die Mittelwerte mit deren Standardabweichung der Patientendaten getrennt nach ambulanten und stationären Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung dargestellt. Als Definition für die CNLD wurde der Sauerstoffbedarf bis zum 28. Lebenstag als Kriterium herangezogen. Bei den älteren ambulanten Patienten ist die Anzahl der Patienten mit Sauerstoffbedarf deutlich geringer, allerdings besteht auch in dieser Gruppe noch ein großer Bedarf an Inhalation (85%).

Tabelle 3: Basisdaten der CNLD-Patienten, die zweimal gemessen worden sind

N oder Mittelwerte mit SD	1. Messung	2. Messung
Anzahl (n)	7	
Männlich/weiblich (n)	3/4	
Schwangerschaftswoche bei Geburt (SSW)	26,47 +/- 1,67	
Geburtsgewicht (g)	940 +/- 195	
Korrigiertes Alter bei der Messung (SSW oder M)	35,88 +/- 1,81 SSW	6,64 +/- 3,7 m
Gewicht bei der Messung (g)	1685 +/- 384	5600 +/- 1598
Inhalation (n)	7	7
Sauerstoffbedarf	3	0
Pulsoxymeter	94 +/- 3	--

In Tabelle 3 sind die Daten der Patienten mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung, die zweimal gemessen wurden, dargestellt. Bei der 1. Messung waren die Patienten kurz nach ihrer Geburt in stationärer Behandlung. Durch die 2. Messung in einem Alter von 1,5 bis 12,5 Monaten wird es möglich, im gleichen Patientenkollektiv die Auswirkung des Krankheitsverlaufs auf die Mikrozirkulation zu beurteilen.

3.2. Darstellung der spektroskopischen Messung

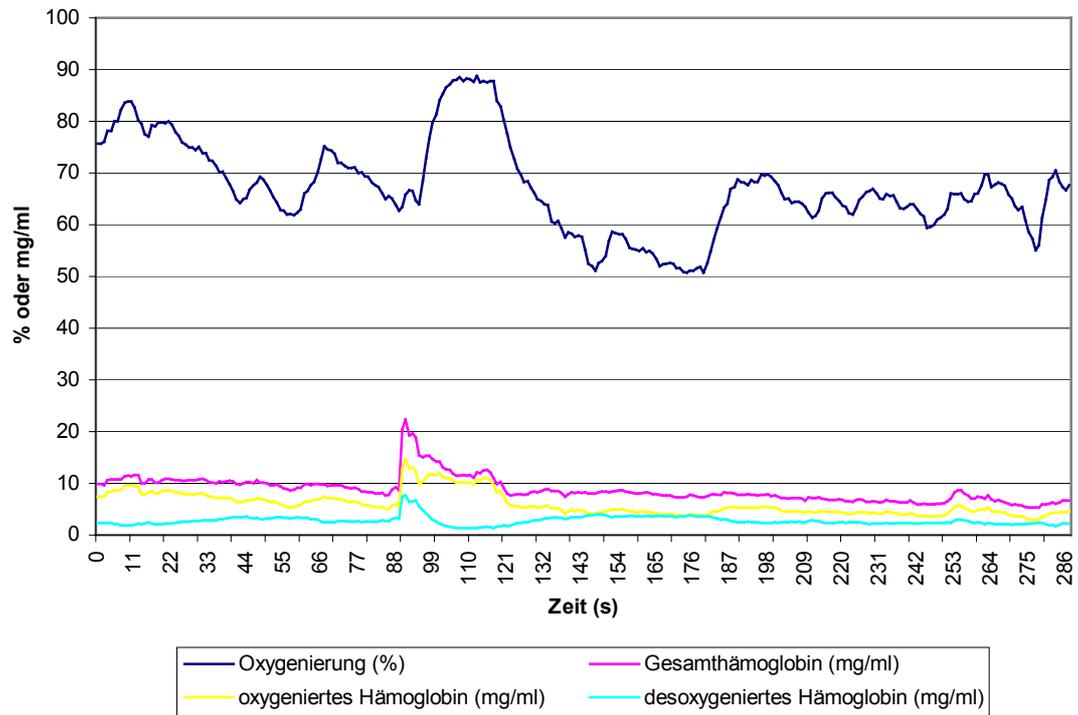


Abbildung 13: Beispiel für eine Messung mit dem Mediscan-Gerät

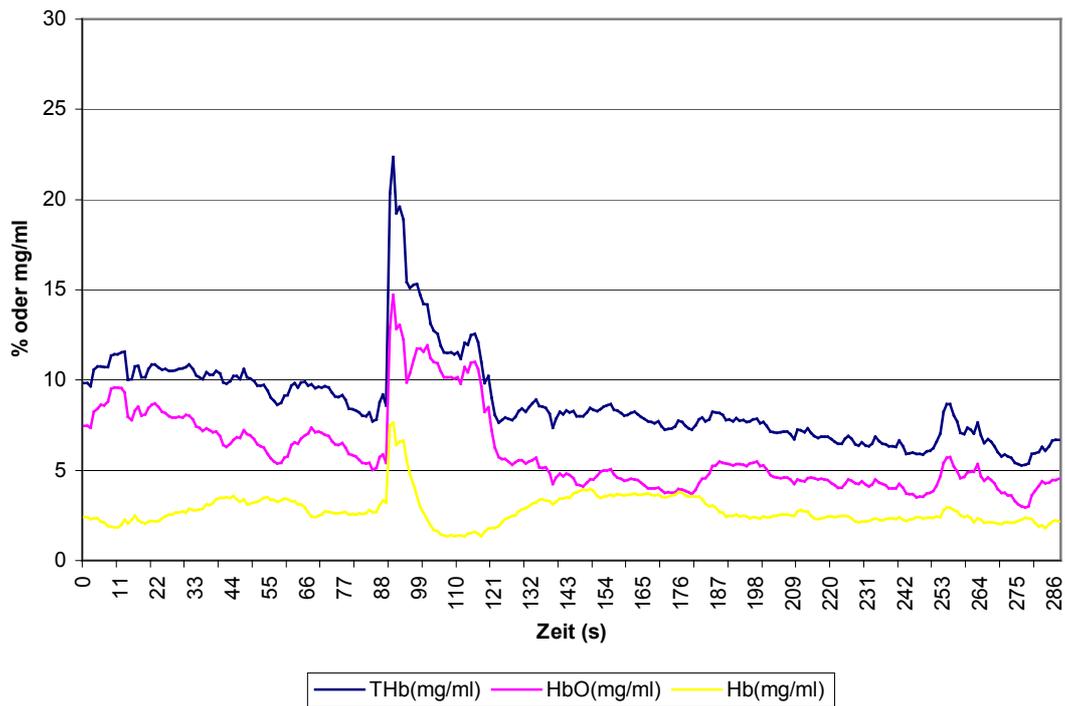


Abbildung 14: Darstellung der Hämoglobinwerte

Die mit dem Mediscan-Gerät aufgenommenen Daten konnten mit Hilfe von EXCEL anschaulich dargestellt werden. In Abbildung 13 sieht man die Darstellung aller Messwerte, in Abbildung 14 ist zur besseren Darstellung der Hämoglobinwerte die Oxygenierung weggelassen worden. In den ersten 100 Sekunden wurde der Sensor ohne Druckausübung auf das Messareal gehalten und so die Basallinie bestimmt. Bei ca. 100 s wurde das Messareal durch Aufdrücken des Sensors für 5 s komprimiert. Dadurch wurde in dem Messareal ein lokales Sauerstoffdefizit erzeugt, das sich bei der oben abgebildeten Messung als ein gleichzeitiges Ansteigen des Hämoglobins und der Oxygenierung darstellt (siehe Abbildung 13). Nach der Druckstimulation wurde die Reaktion auf das lokale Sauerstoffdefizit aufgezeichnet.

3.3. Unterschiede der Frequenzanzahlen vor und nach Druck

In den folgenden Histogrammen sind die Frequenzen der periodischen Veränderungen der Oxygenierung, des Gesamthämoglobins, des oxygenierten und desoxygenierten

Hämoglobins anschaulich dargestellt. Sie wurden getrennt betrachtet für die stationären Patienten an der Wange, für die stationären Patienten am Unterarm und für die ambulanten Patienten am Unterarm. Auf der Ordinate ist die Häufigkeit der auftretenden Frequenzen in der jeweiligen Patientengruppe aufgetragen. Die Abszisse enthält die Frequenzen in Zyklen pro Minute (cpm). Bei allen Ergebnissen treten Frequenzen zwischen 4 und 15 cpm auf. Frequenzen von 1 bis 3 cpm sind in keiner Messung vorhanden. In der Rückenhaut des Hamsters wurde gezeigt, dass die Frequenz der Vasomotion von den größeren Arterien bis hin zu den Kapillaren zunimmt [20]. Es ist also wahrscheinlich, dass die niedrigen Frequenzen Ausdruck der Oszillationen der größeren Arteriolen der Haut sind und die höheren Frequenzen eher von den terminalen Arteriolen und Kapillaren stammen.

Es wurde die Anzahl der verschiedenen Frequenzen vor und nach Druckstimulation betrachtet. Durch den Druck des Sensors auf das Messareal wurde in diesem ein Sauerstoffdefizit erzeugt. Nach der Erzeugung dieser lokalen Ischämie wurden die Reaktionen der Gefäße hierauf registriert und es wurde ausgewertet, ob es Unterschiede im Auftreten verschiedener Frequenzen gab. Wenn $Z \geq 1,96$ ist der Unterschied zu 97,5 % signifikant.

3.3.1. Auswertung der Messungen an der Wange der stationären Patienten

Oszillationen der Oxygenierung sind an der Wange der stationären CNLD-Patienten vor Druck nicht nachweisbar. Auch nach der Druckstimulation ist das normalerweise breite Frequenzspektrum der Vasomotion nicht zu sehen. Es ließen sich nur zwei verschiedene Frequenzen feststellen.

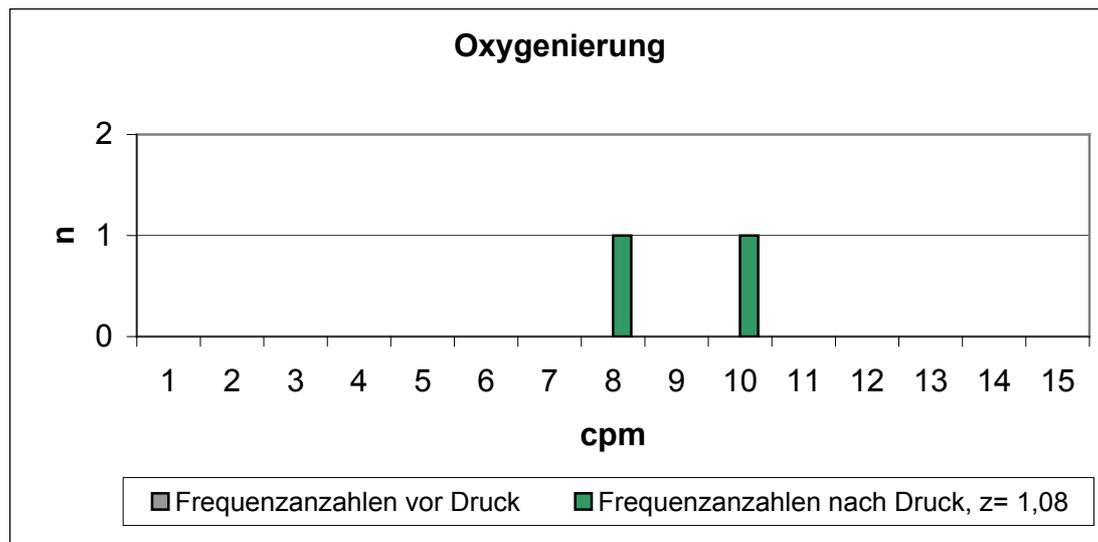


Abbildung 15: Frequenzanalyse der Oxygenierung der stationären Patienten (Wange)

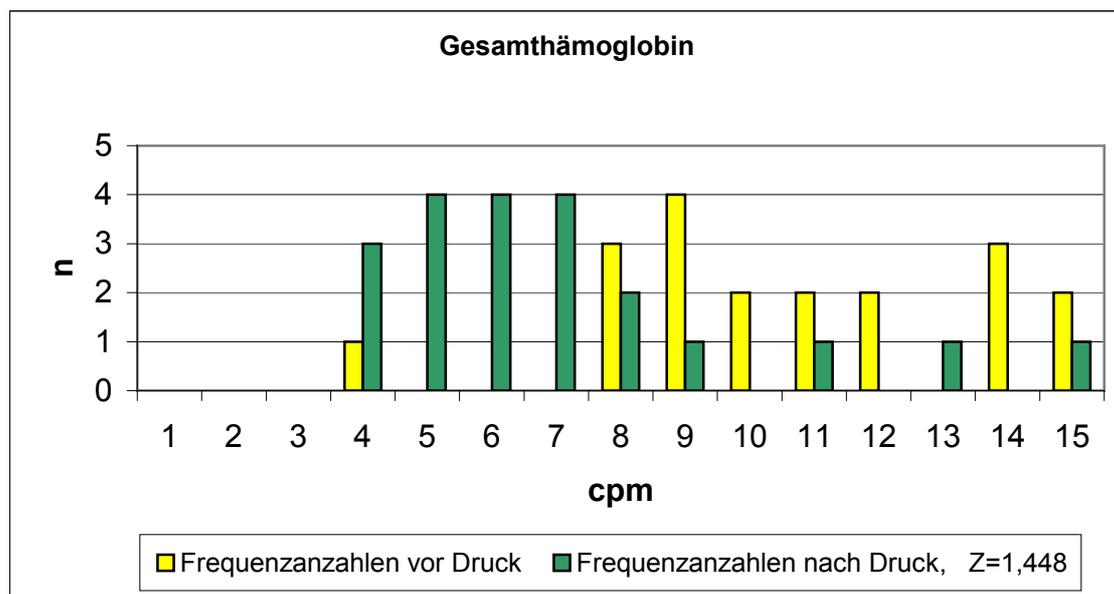


Abbildung 16: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der stationären Patienten (Wange)

Beim Gesamthämoglobin sind mit Ausnahme des einmaligen Auftretens der Frequenz 4 cpm vor Druck keine niedrigen Frequenzen unter 8 cpm zu sehen. Nach Druck tritt ein breites Frequenzspektrum von 4 bis 15 cpm auf. Im Gegensatz zu der Oxygenierung

besteht beim Gesamthämoglobin sowohl ein größeres Spektrum verschiedener Frequenzen als auch eine größere Häufigkeit der Oszillationen. Dieser Unterschied kommt durch größere Schwankungen des desoxygenierten Hämoglobin zustande.

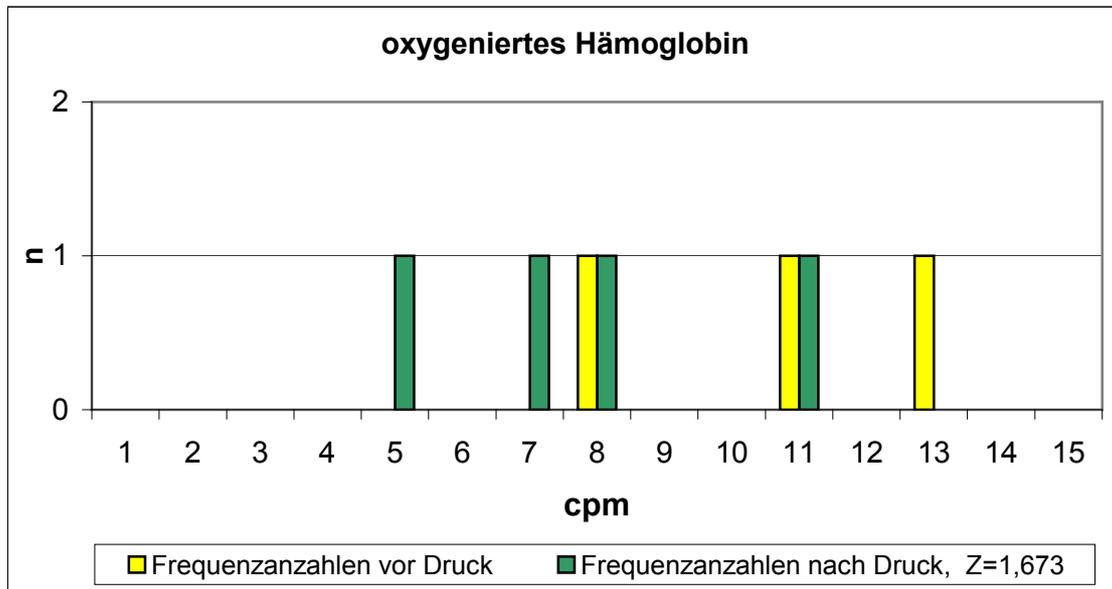


Abbildung 17: Frequenzanalyse des oxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Wange)

Das oxygenierte Hämoglobin zeigt wie die Oxygenierung ein geringes Frequenzspektrum.

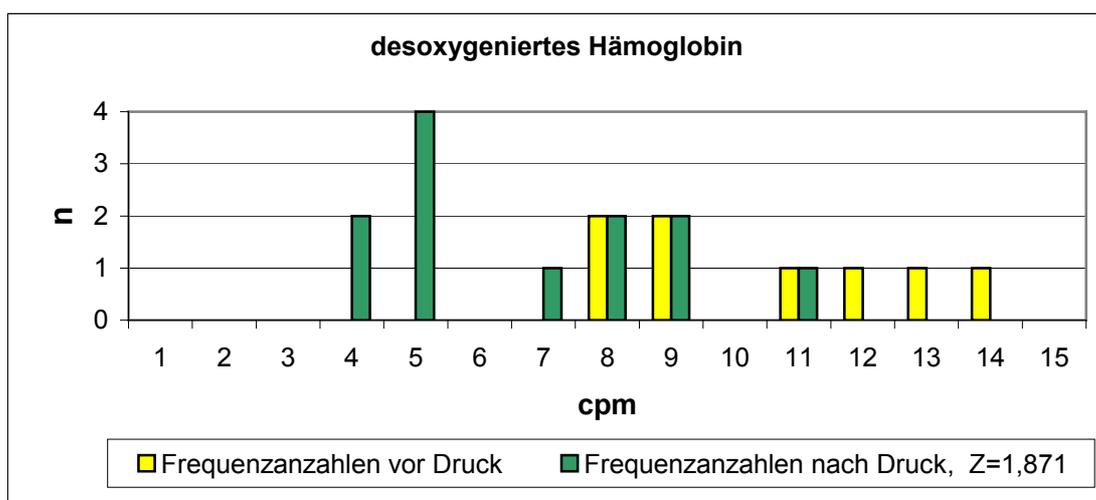


Abbildung 18: Frequenzanalyse des desoxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Wange)

Die relativ hohe Frequenzvariabilität des desoxygenierten Hämoglobins erklärt das größere Frequenzspektrum und die höhere Frequenzanzahl des Gesamthämoglobins im Vergleich zur Oxygenierung.

Wie bei den anderen Diagrammen der Wange sind die Oszillationen vor Druck größer als 8 cpm. Die einzige Ausnahme ist eine Frequenz von 4 cpm vor Druck beim Gesamthämoglobin. Niedrigere Frequenzen bis zu 4 cpm sind nur durch Druckstimulation zu erzeugen. Die Unterschiede zwischen der Frequenzverteilung vor und nach Druck sind allerdings bei allen gemessenen Größen nicht signifikant, da Z immer kleiner als 1,96 bleibt. Dies könnte auf ein reduziertes Ansprechen der Hautgefäße der Wange auf eine lokale Ischämie hindeuten.

3.3.2. Auswertung der Messungen der stationären Patienten (Unterarm)

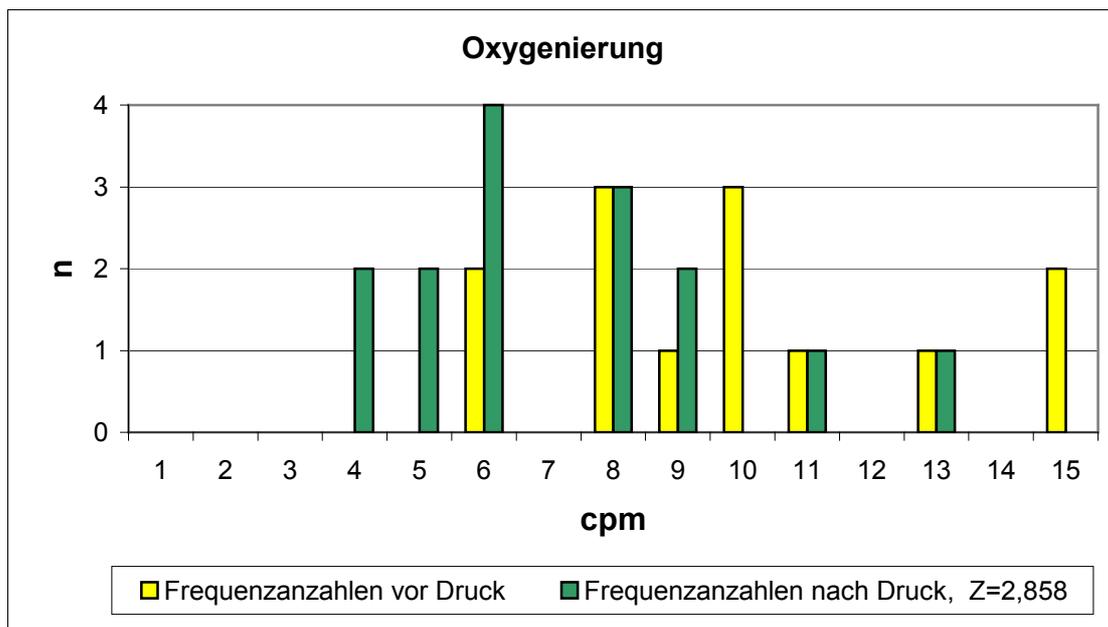


Abbildung 19: Frequenzanalyse der Oxygenierung der stationären BPD-Patienten (Unterarm)

Am Unterarm zeigt die Oxygenierung ein breiteres Frequenzspektrum als an der Wange. Vor Druckstimulation sind Frequenzen von 6 cpm und mehr gemessen worden. Nach Druck kommt es zu einer signifikanten Linksverschiebung der Frequenzen.

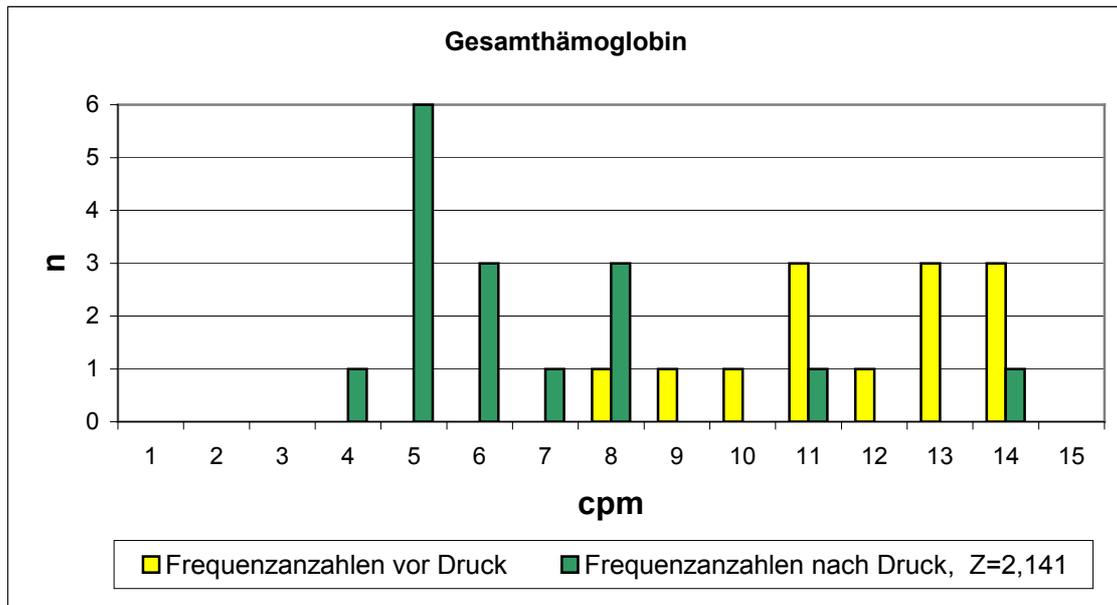


Abbildung 20: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der stationären Patienten (Unterarm)

Bei der Messung des Gesamthämoglobins am Unterarm zeigt das Frequenzspektrum wenig Überlappung.

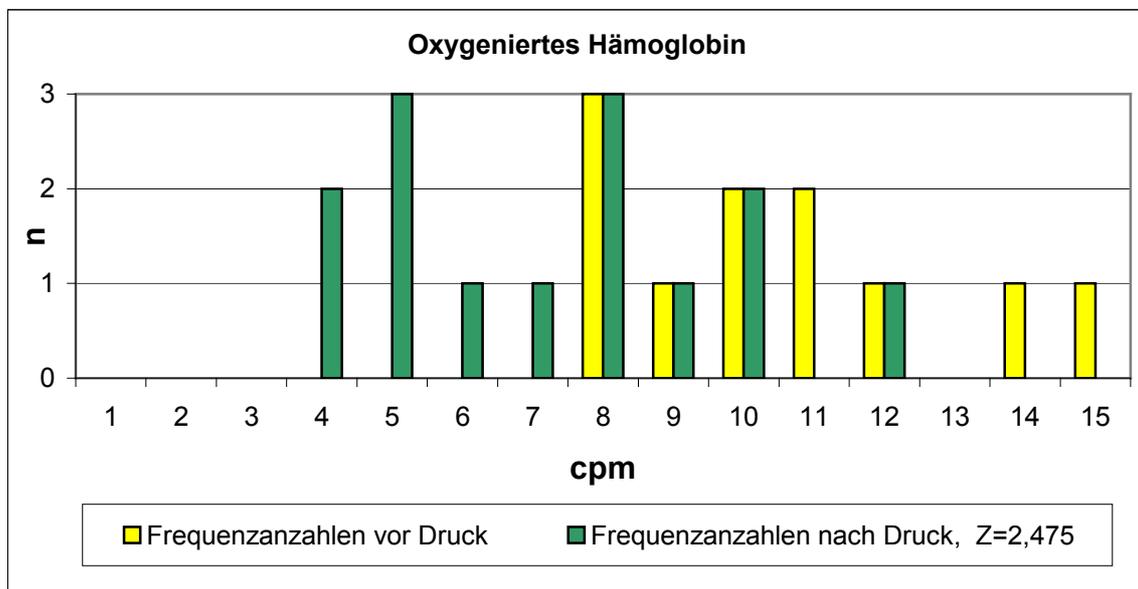


Abbildung 21: Frequenzanalyse des oxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Unterarm)

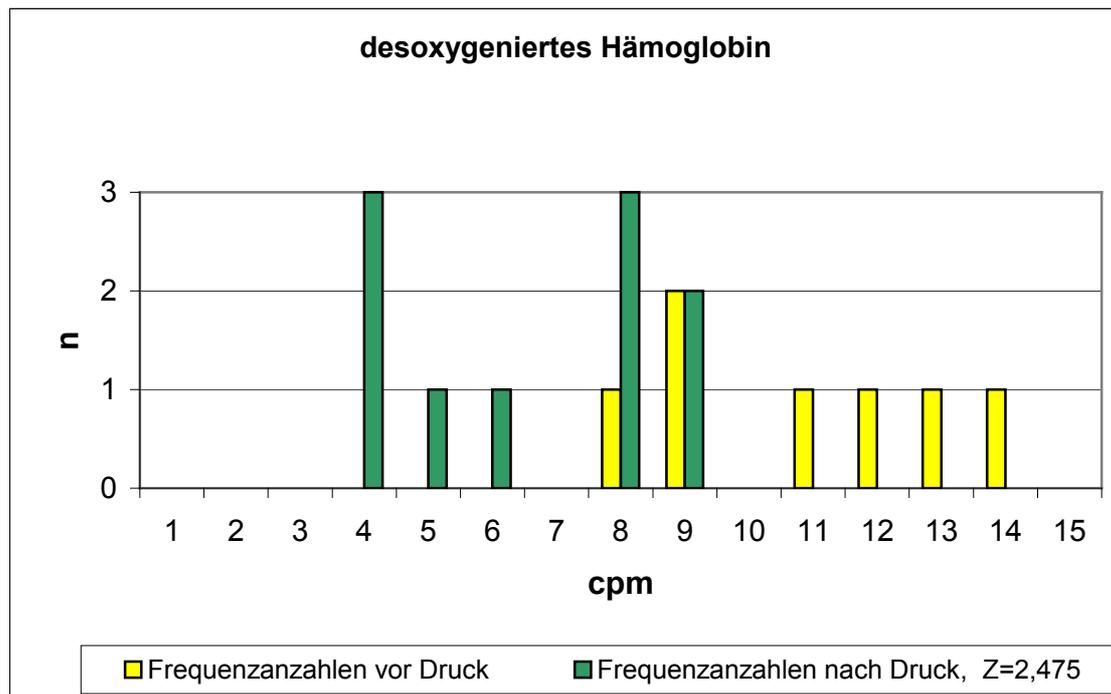


Abbildung 22: Frequenzanalyse des desoxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Unterarm)

Mit Ausnahme der Oxygenierung sind auch die Frequenzen vor Druck am Unterarm kleiner als 8 cpm. Diese Histogramme veranschaulichen, dass stationäre CNLD-Patienten mit schwerer Lungenbeteiligung an den beiden Messarealen Unterarm und Wange ein eingeschränktes Frequenzspektrum der Vasomotion aufweisen.

Frequenzen kleiner als 8 cpm wurden nach Druckstimulation messbar. Die Unterschiede zwischen den Frequenzen vor und nach Druck waren am Unterarm überall signifikant. Dabei kam es nach Druck zu einer Verschiebung des Frequenzspektrums zu den niedrigeren Frequenzen. Die Gefäße zeigten eine deutliche Reaktion auf das Sauerstoffdefizit, das durch die Druckstimulation entstanden ist. Die größeren Arteriolen erzeugten Vasomotion mit niedrigeren Frequenzen. Dies lässt annehmen, dass die Hautgefäße des Unterarms besser auf ein lokales Sauerstoffdefizit reagieren als die der Wange.

3.3.3. Auswertung der Messung der ambulanten Patienten (Unterarm)

Um die Mikrozirkulation im Verlauf der chronisch neonatalen Lungenerkrankung beurteilen zu können, sind außer den stationären Kindern mit zum Messzeitpunkt schwerer Lungenbeteiligung 20 ambulante Kinder in einem Alter zwischen 1 Monat und fast 6 Jahren gemessen worden. Sie befanden sich in einem späteren Stadium der Erkrankung.

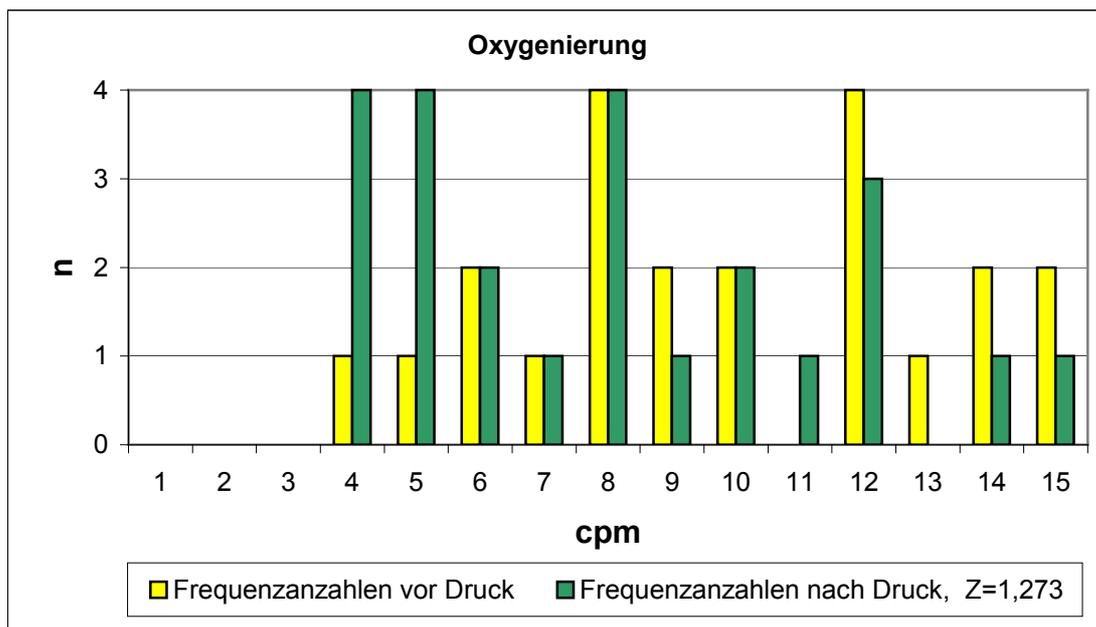


Abbildung 23: Frequenzanalyse der Oxygenierung der ambulanten Patienten (Unterarm)

Bei der Oxygenierung der ambulanten Patienten sieht man im Gegensatz zu den Messungen an den stationären Patienten ein sehr viel breiteres Frequenzspektrum. Während bei den stationären Kindern an der Wange vor Druck kaum eine Vasomotion messbar ist und am Unterarm das Frequenzspektrum nicht tiefer als 6 cpm geht, sieht man bei den ambulanten Kindern schon vor der Druckstimulation das gesamte Frequenzspektrum von 4 bis 15 cpm. Aber auch nach Druck sind Oszillationen im gesamten Bereich bis 15 cpm messbar. Der Unterschied zwischen den Frequenzen vor und nach Druck ist nicht signifikant.

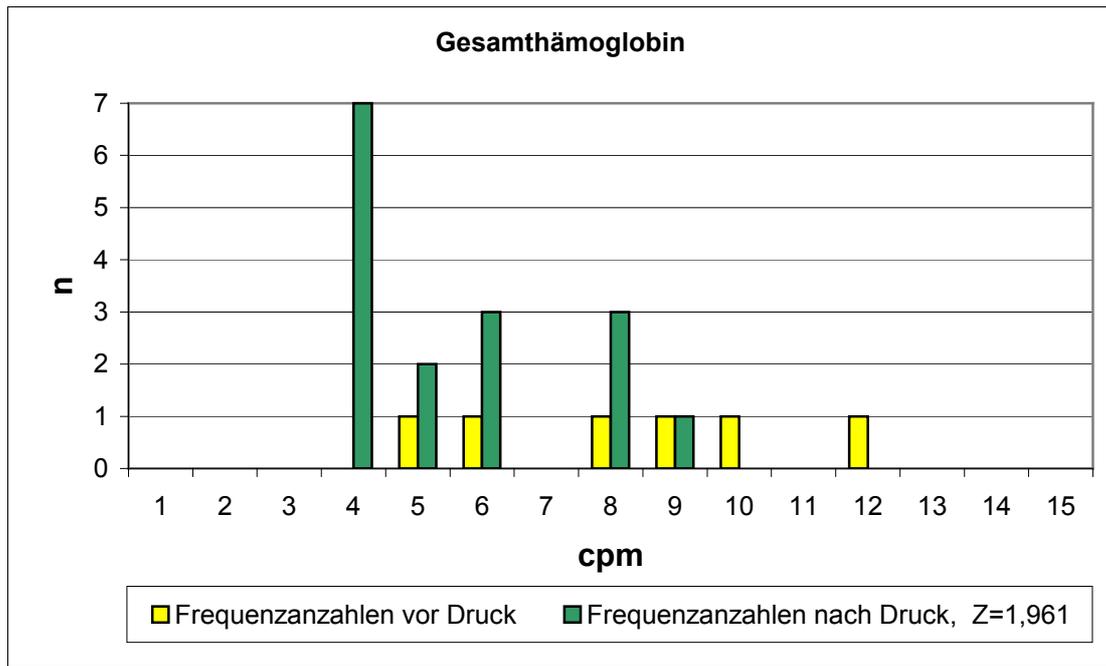


Abbildung 24: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der ambulanten Patienten (Unterarm)

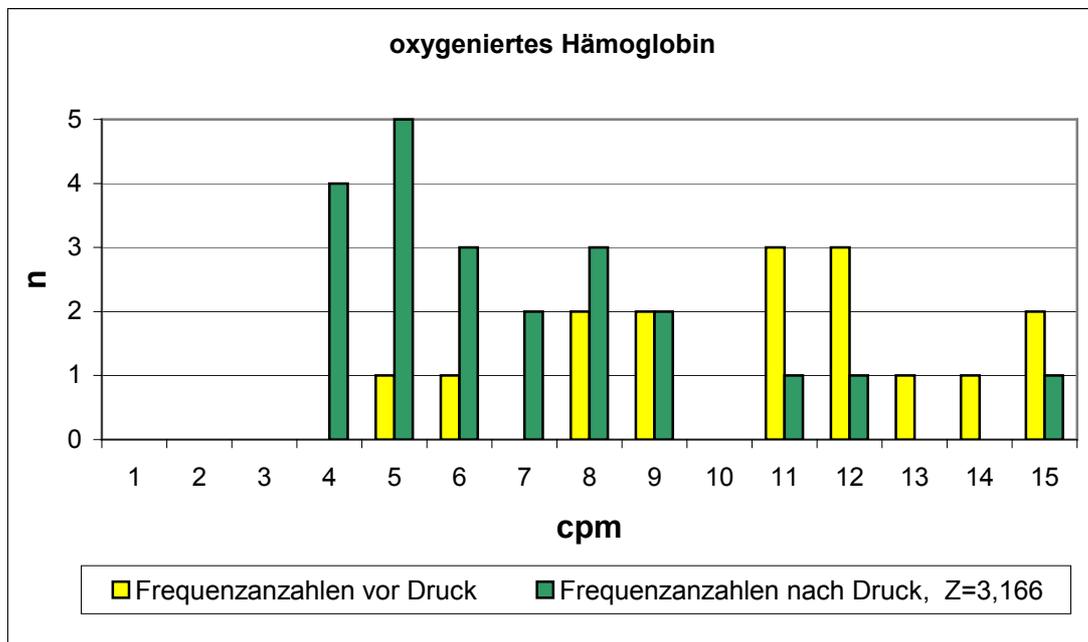


Abbildung 25: Frequenzanalyse des oxygenierten Hämoglobins der ambulanten Patienten (Unterarm)

Beim Gesamthämoglobin sieht man ein geringes Frequenzspektrum, aber vor Druck sind Frequenzen bis zu 5 cpm nachweisbar. Der Unterschied der Frequenzen vor und nach Druck ist signifikant.

Das oxygenierte Hämoglobin zeigt wie die Oxygenierung ein breites Frequenzspektrum.

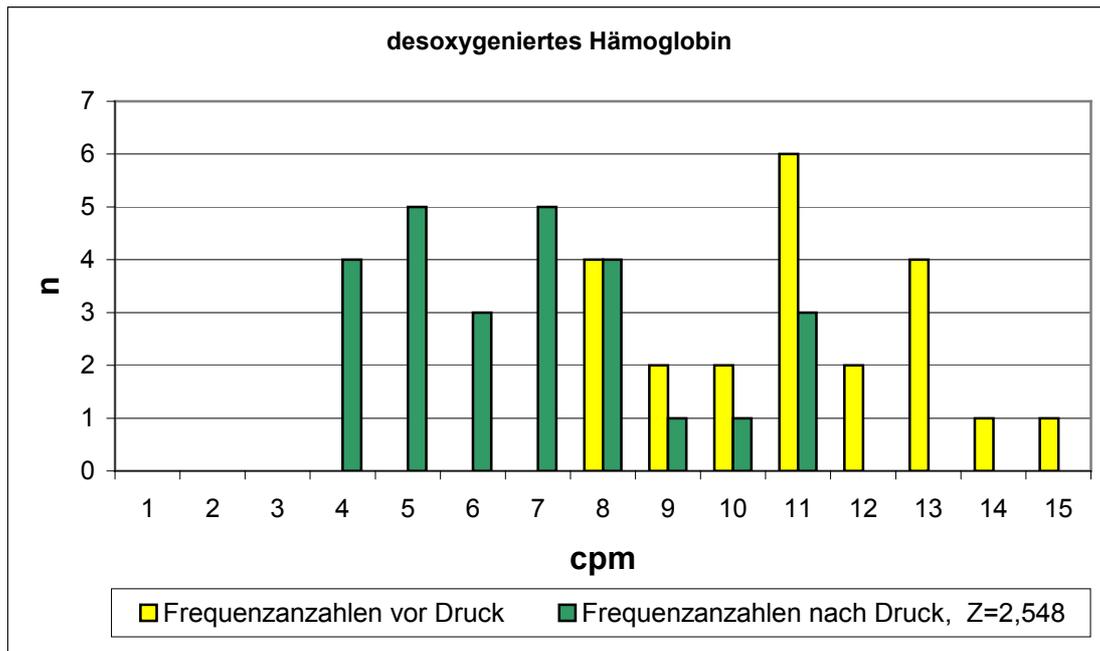


Abbildung 26: Frequenzanalyse des desoxygenierten Hämoglobins der ambulanten BPD-Patienten (Unterarm)

Beim desoxygenierten Hämoglobin sieht man vor Druck keine Frequenzen, die kleiner als 8 cpm sind. Nach Druck sind alle registrierten Frequenzen kleiner als 11 cpm. Die Frequenzen zeigen vor und nach Druck wenig Überlappung und ähneln einer Gauß-Verteilung. Der Unterschied vor und nach Druck ist signifikant.

Insgesamt kann man bei den ambulanten Patienten mit Ausnahme des Gesamthämoglobins ein viel größeres Frequenzspektrum sowohl vor als auch nach Druck sehen. Dieses breite Frequenzspektrum zeigt, dass unterschiedlich dimensionierte Versorgungsgefäße an der Blutverteilung teilnehmen. Dies könnte für eine Rückkehr zur Norm sprechen und somit für eine Erholung der Gefäße. Mit Ausnahme der Oxygenierung ist der Unterschied vor und nach Druckstimulation signifikant.

3.4. Vergleich der 1. und 2. Messung vor und nach Druck

Um die Mikrozirkulation im Verlauf der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung noch besser beurteilen zu können, wurde bei 7 von den 10 stationären Patienten die Mikrozirkulation am Unterarm zu einem späteren Zeitpunkt erneut gemessen. Die folgenden Histogramme zeigen die Frequenzanalyse der 1. Messung dieser Patienten als diese noch in stationärer Behandlung waren und die der 2. Messung, als diese zu einem späteren Zeitpunkt in ambulanter Behandlung waren.

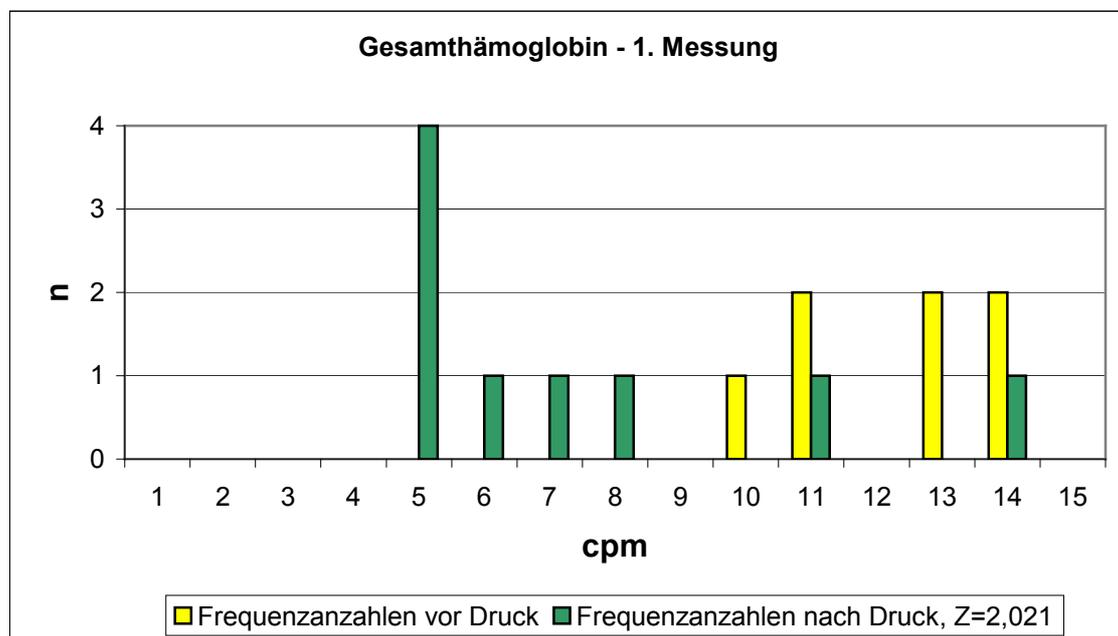


Abbildung 27: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der 1. Messung

Bei der 1. Messung, als die Kinder noch mit schwerer Lungenerkrankung stationärer Behandlung bedurften, zeigt das Gesamthämoglobin vor Druckstimulation ein geringes Frequenzspektrum. Es wurden nur Frequenzen im oberen Frequenzbereich größer als 10 cpm aufgezeichnet. Nach Druckstimulation war das Frequenzspektrum breiter.

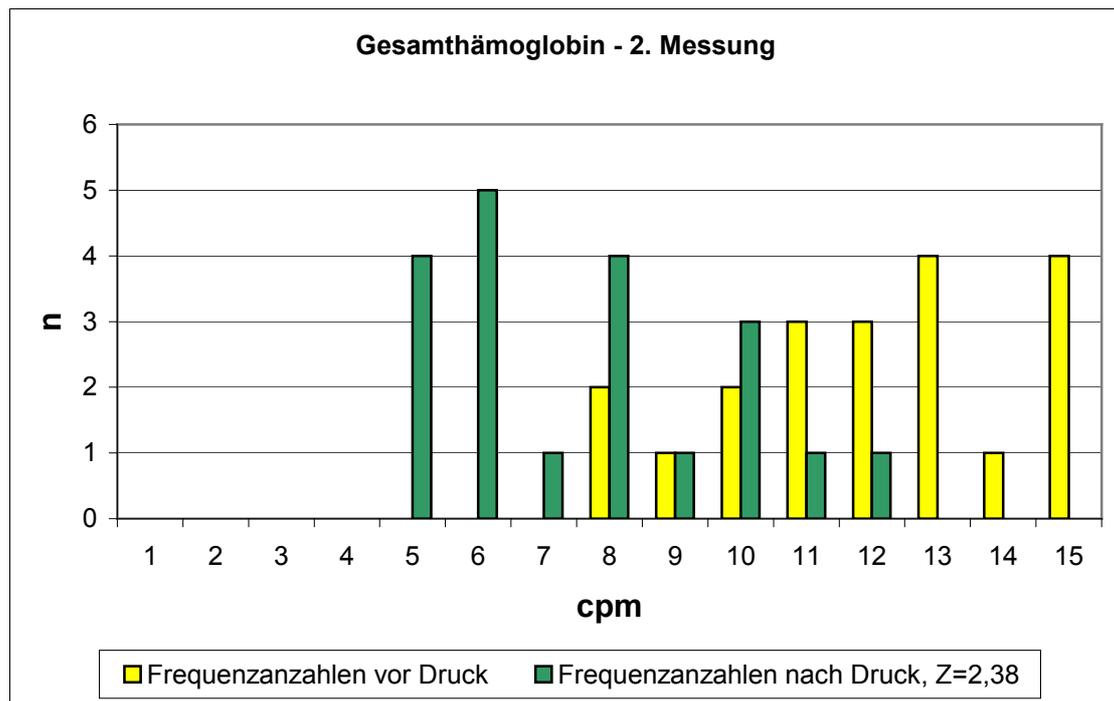


Abbildung 28: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der 2. Messung

Bei der 2. Messung, als die CNLD-Patienten schon etwas älter waren, fand man bei der Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins eine größere Variabilität der Oszillationen vor Druck. Es traten Frequenzen zwischen 8 und 15 cpm auf.

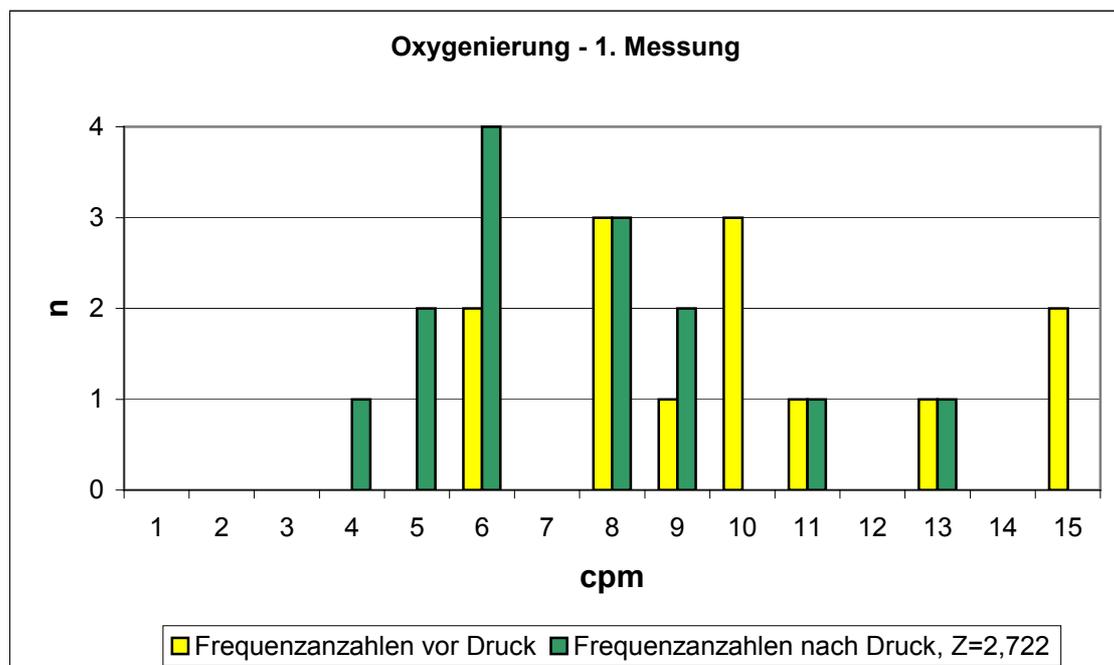


Abbildung 29: Frequenzanalyse der Oxygenierung der 1. Messung

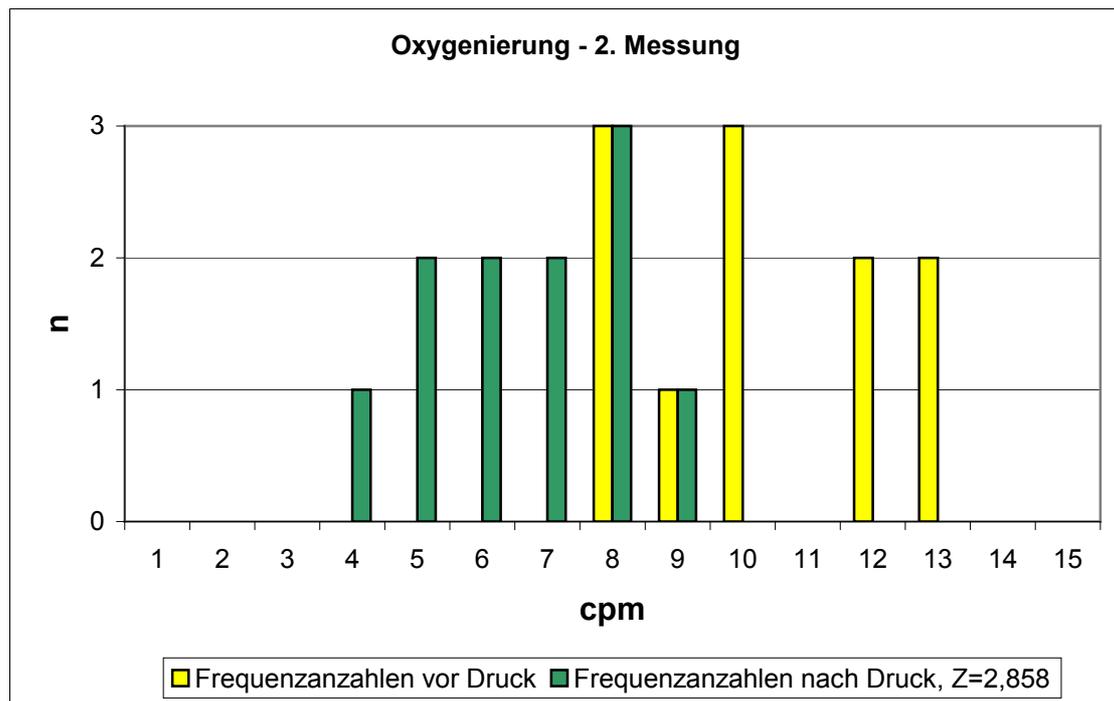


Abbildung 30: Frequenzanalyse der Oxygenierung der 2. Messung

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Gesamthämoglobins zeigt die Oxygenierung bei der 1. Messung eine größere Variabilität der Oszillationen. Bei der 2. Messung überlappen sich die Frequenzen vor und nach Druck nur wenig. Vor Druck sind die Frequenzen größer gleich 8 cpm, nach Druck fanden sich keine Frequenzen, die größer als 9 cpm waren.

3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der Frequenzanalyse

Z-Werte	Stationäre Patienten an der Wange	Stationäre Patienten am Unterarm	Ambulante Patienten am Unterarm	1. Messung	2. Messung
SaO ₂	1,08	2,858	1,273	2,722	2,858
Hb	1,448	2,141	1,961	2,021	2,38
oHb	1,673	2,475	3,166	3,5	1,557
doHb	1,871	2,475	2,548	2,075	1,673

Tabelle 4: Übersicht der Z-Werte der Frequenzanalyse

3.6. Vergleich der intrakutanen Messung der Oxygenierung mit den Werten des Pulsoxymeters

Bei den 10 stationären CNLD-Patienten wurden zu Beginn jeder Messung mit dem Mediscan-Gerät die Pulsoxymeterwerte notiert. Diese können jetzt mit den Mittelwerten der spektroskopisch gewonnenen Werte für die Oxygenierung verglichen werden.

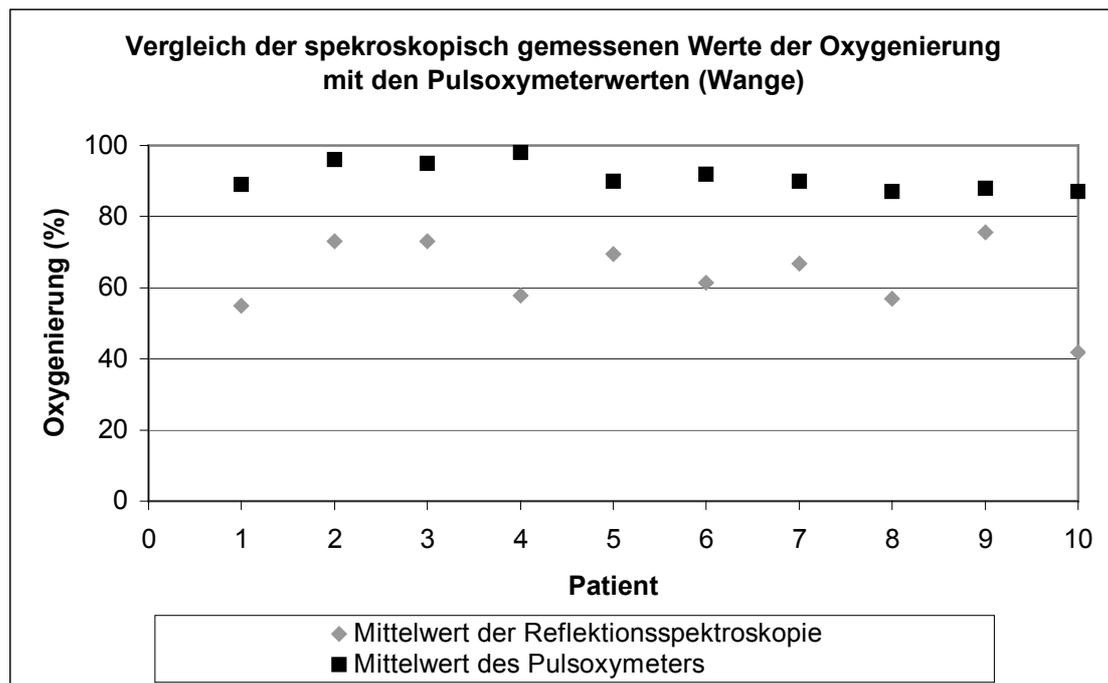


Abbildung 31: Vergleich der spektroskopisch an der Wange gemessenen Werte der Oxygenierung mit den Pulsoxymeterwerten

An der Wange liegt bei jedem Patient der mittels Reflektionsspektroskopie gewonnene Wert der Oxygenierung unter dem Mittelwert des Pulsoxymeters.

Zweistichproben t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Mittelwert	63,073	91,2
Varianz	110,765779	15,28888889
Beobachtungen	10	10
Gepolte Varianz	63,0273339	
Hypothetische Differenz der Mittelwerte	0	
Freiheitsgrade (df)	18	
t-Statistik	-7,92216616	
P(T<=t) einseitig	1,408E-07	
Kritischer t-Wert bei einseitigem t-Test	1,73406306	
P(T<=t) zweiseitig	2,8161E-07	
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test	2,10092367	

Tabelle 5: Zweistichproben-t-Test zwischen den spektroskopisch an der Wange gemessenen Werten der Oxygenierung und den Pulsoxymeterwerten (Signifikanzniveau: 5 %)

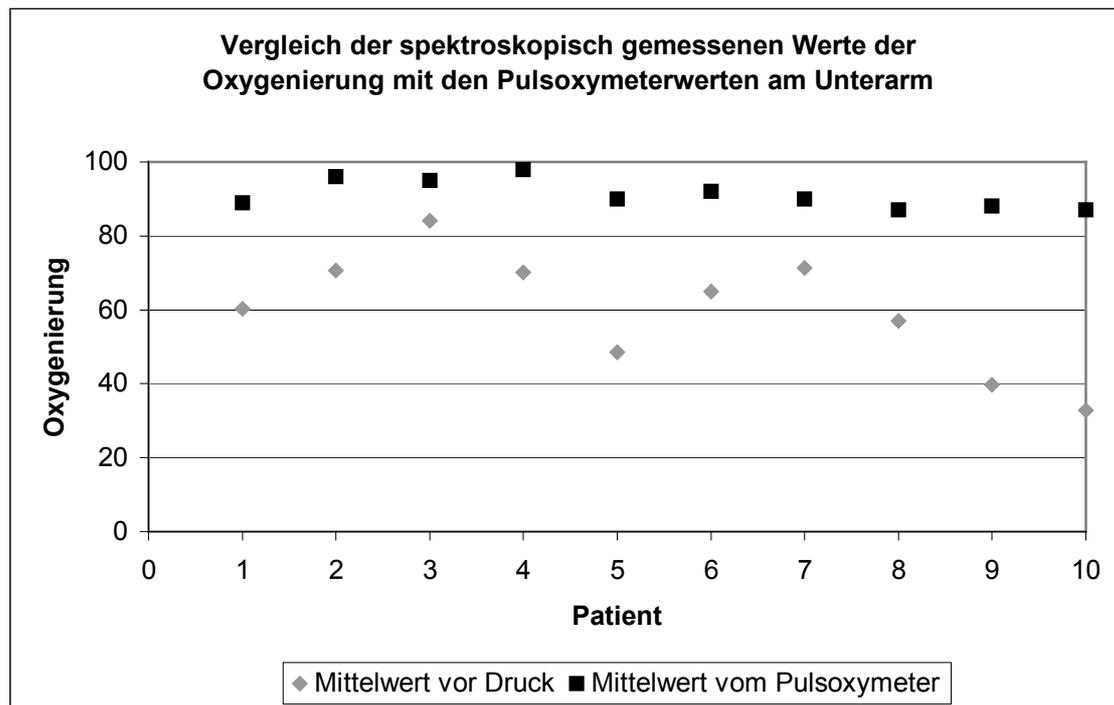


Abbildung 32: Vergleich der spektroskopisch am Unterarm gemessenen Werte der Oxygenierung mit den Pulsoxymeterwerten

Auch am Unterarm ist die Oxygenierung mittels spektroskopischer Messung geringer als mittels Pulsoxymetrie.

Zweistichproben t-Test unter der Annahme gleicher Varianzen

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Mittelwert	59,926	91,2
Varianz	248,5576044	15,28888889
Beobachtungen	10	10
Gepolte Varianz	131,9232467	
Hypothetische Differenz der Mittelwerte	0	
Freiheitsgrade (df)	18	
t-Statistik	-6,088464366	
P(T<=t) einseitig	4,70358E-06	
Kritischer t-Wert bei einseitigem t-Test	1,734063062	
P(T<=t) zweiseitig	9,40716E-06	
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test	2,100923666	

Tabelle 6: Zweistichproben-t-Test zwischen den spektroskopisch am Unterarm gemessenen Werten der Oxygenierung und den Pulsoxymeterwerten (Signifikanzniveau 5 %)

Die spektroskopischen Werte der Oxygenierung sind niedriger als die der Pulsoxymetrie, da die spektroskopische Messung im Gegensatz zur Pulsoxymetrie in einem mehr peripheren Anteil des Kreislaufsystems stattfindet. Sie misst vor allem die Oxygenierung in den Kapillaren, in denen schon ein Teil des Sauerstoffaustausches stattgefunden hat.

Die Mittelwerte für die Wange, den Unterarm und die Pulsoxymetrie waren wie folgt:

	SaO ₂ (%)	P (versus Pulsoxymetrie)
Wange	63 +/- 11	P < 0.001
Unterarm	60 +/- 16	P < 0.001
Pulsoxymetrie	91 +/- 4	

Zwischen den Werten am Unterarm und an der Wange besteht kein signifikanter Unterschied.

4. DISKUSSION

4.1. Vergleich der Reflektionsspektroskopie (Mediscan-Gerät) mit bisher bekannten Methoden zur Messung der Mikrozirkulation

In der vorliegenden Studie wurden mit Hilfe des Reflektionsspektroskop Mediscan (MBR Messtechnik GmbH, Herdecke, Deutschland) non-invasive Messungen in der Haut Frühgeborener mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung durchgeführt. Das Reflektionsspektroskop misst die Absolutwerte vom Gesamthämoglobin, oxygenierten Hämoglobin und desoxygenierten Hämoglobin in der Haut mit einer Invasionstiefe von 0,5 – 0,9 mm und berechnet daraus die Oxygenierung. Mit spezieller Software konnten die Frequenzen der Oszillationen des Hämoglobins und der Oxygenierung ausgewertet werden. Diese lassen Rückschlüsse auf die Vasomotion der Gefäße zu.

Zu den bisher bekannten nicht-invasiven Verfahren zur Messung der Mikrozirkulation, die auch die Vasomotion miterfassen können, gehören die Nahinfrarotspektroskopie, der Laser Doppler, die Kapillarmikroskopie und die OPS (orthogonale polarisationsspektrale Bildgebung).

Die Nahinfrarotspektroskopie kann im Gegensatz zur Reflektionsspektroskopie keine Absolutwerte des Gewbehämoglobins messen, sondern nur Veränderungen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins angeben. Mit ihrer Messtiefe von 1-2 cm werden diese Werte nicht in der Haut, sondern in den darunter liegenden Geweben, wie zum Beispiel in Muskulatur oder Gehirn, bestimmt [121].

Um die Mikrozirkulation der Haut beurteilen zu können sind der Laser Doppler, die Kapillaroskopie und die OPS als Methode geeignet. Aber auch der Laser Doppler kann keine Absolutwerte messen, sondern erfasst die relativen Veränderungen des Blutflusses im Zeitverlauf. Dabei dringt das Signal so tief in die Haut ein, dass man Informationen über den Bereich der arteriovenösen Shunts erhält. Dieser Anteil der Mikrozirkulation ist für die Temperaturregulation wichtig. Es können keine Aussagen zum ernährenden Blutfluss der Haut getroffen werden [113].

Die Kapillaroskopie und die OPS messen wie das Mediscan-Gerät in den oberflächlichen Hautschichten, im Bereich des ernährenden Blutflusses.

Die Kapillaroskopie ist eine kostengünstige Methode, für die lediglich ein Lichtmikroskop mit Kaltlichtquelle benötigt wird. Untersucht werden können aber nur die Kapillaren am Nagelfalz. Die Beurteilung anderer Hautareale ist nur eingeschränkt möglich. Auch beim Neugeborenen sind schon Untersuchungen mit der Kapillaroskopie durchgeführt worden [77]. Die Durchführung ist aber nicht einfach und deshalb auch für Kinder nur bedingt geeignet, da die Kinder bei der Messung ihre Finger ruhig halten müssen.

Die OPS liefert Bilder von Gefäßen der Haut in negativem Kontrast. Quantitativ können Gefäßdurchmesser, Gefäßdichte und Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen dargestellt werden. Diese Werte müssen aber mit einem speziellen Programm nachträglich ermittelt werden und sind nicht sofort zugänglich. Der Sensor macht Messungen an kleinen Frühgeborenen im Inkubator möglich. Die Messung ist hautfreundlich, für das Neugeborene nicht schädlich, aber ein Langzeit-Monitoring ist nicht möglich [34].

Das Mediscan-Gerät kann als einziges Messverfahren die Absolutwerte des Gesamthämoglobins, des oxygenierten Hämoglobins und des desoxygenierten Hämoglobins bestimmen. Diese Messwerte werden schon während der Messung angezeigt. Deshalb ist es praktisch in der Anwendung und macht Langzeitmessungen möglich. Durch seinen kleinen und handlichen Sensor sind auch Messungen bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von nicht mehr als 23-24 Wochen im Inkubator möglich. Man hat Zugang zu vielen verschiedenen Hautarealen und kann die Mikrozirkulation nahezu überall messen. Da die Lichtquelle das normale Licht einer Halogenlampe ausstrahlt und bei der Messung auch nicht heiß wird, wird die Haut der Kinder bei der Messung weder beschädigt noch erwärmt.

Im Vergleich zu den schon gebräuchlichen Methoden der Messung der Mikrozirkulation ist das Mediscan-Gerät die einfachste und beste Methode zur Messung der Mikrozirkulation in den oberflächlichen Hautschichten bei Neugeborenen.

4.2. Mikrozirkulation bei CNLD-Kindern

4.2.1. Mikrozirkulation in der Akutphase der Erkrankung

Die akute Phase der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung in den ersten Wochen nach der Geburt ist besonders interessant, da die Patienten in dieser Zeitspanne am meisten von der Erkrankung beeinträchtigt sind. Bei den 10 stationären Patienten, die in dieser Phase der Erkrankung gemessen wurden, zeigt die Frequenzanalyse der Basallinie ein Frequenzspektrum im oberen Bereich mit Frequenzen zwischen 8 und 15 cpm. Bis auf Ausnahmen beim Gesamthämoglobin an der Wange und bei der Oxygenierung am Unterarm treten keine Oszillationen auf, die kleiner als 8 cpm sind. (s. Abbildungen 14-21)

Rabe et al. (2001) haben eine Studie mit dem Mediscan-Gerät an gesunden Frühgeborenen durchgeführt, die einen direkten Vergleich mit den CNLD-Kindern aus dieser Studie zulässt [91]. Das Alter der Gruppe 2 der gesunden Frühgeborenen zwischen $33 + 0/7$ bis $36 + 6/7$ Schwangerschaftswochen zum Messzeitpunkt korreliert am Besten mit dem Alter der CNLD-Patienten dieser Studie. In dieser Gruppe wurde auch wie in der vorliegenden Studie eine Frequenzanalyse der Basallinie durchgeführt. Die mittlere Frequenz betrug 11 cpm. In Tierstudien wurde erwiesen, dass die Höhe der Frequenz der Vasomotion mit der Größe des Gefäßdurchmessers korreliert. In der Rückenhaut des Hamsters sind in den kleinen Arterien (Durchmesser: 40 - 100 μm) Frequenzen von 1 - 5 cpm, in den Arteriolen (Durchmesser: 20 - 40 μm) Frequenzen von 3 - 7 cpm und in den terminalen Arteriolen und Kapillaren (Durchmesser < 20 μm) Frequenzen von 5 - 18 cpm gemessen worden [20]. Unter der Annahme, dass man diese Ergebnisse aus Tierstudien auch auf den Menschen übertragen kann, stammen die hohen Frequenzen der gesunden Frühgeborenen und der Frühgeborenen mit CNLD von den terminalen Arteriolen und Kapillaren. Anders als bei den Kindern mit Lungenerkrankung war das Spektrum bei Frühgeborenen ohne Lungenerkrankung allerdings breiter. Bei den gesunden Frühgeborenen sind also mehr Gefäße unterschiedlichen Kalibers an der Vasomotion beteiligt. Um eine gute Zirkulation des Blutes in der Haut zu gewährleisten, ist eine optimale Abstimmung der Vasomotion der

Gefäße unterschiedlicher Größe von Bedeutung. Bei Kindern mit CNLD ist diese Abstimmung offensichtlich nicht möglich, denn es beteiligen sich nur Gefäße mit einem sehr kleinen Durchmesser. Dies legt die Vermutung nahe, dass bei Kindern mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung eine Minimalstversorgung der Haut mit Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt.

In Zukunft könnte es möglich werden, die chronisch-neonatale Lungenerkrankung anhand der gestörten Mikrozirkulation in Stadien einzuteilen. Hierfür wäre es nötig Studien mit einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen und Einteilungen nach dem Alter und Sauerstoffbedarf zu treffen. Außerdem könnte es sinnvoll sein, Frühgeborene schon direkt nach der Geburt, bevor die Diagnose chronisch-neonatale Lungenerkrankung gestellt werden konnte, zu untersuchen. Somit wäre es vielleicht möglich, anhand der pathologischen Mikrozirkulation schon direkt postpartal die Kinder zu erkennen, die später an einer chronisch-neonatalen Lungenerkrankung erkranken.

4.2.2. Die Reaktion auf lokale Ischämie

Um festzustellen, ob eine lokale Ischämie des Messareals mit Veränderungen der Vasomotion einhergeht, wurde während der Messung eine Druckstimulation mit dem Sensor durchgeführt. Die durch die Druckstimulation entstandene Ischämie wurde durch eine angepasste Perfusion wieder ausgeglichen. Die Anpassungsreaktion hat sich in allen Auswertungen der stationären Patienten sowohl an der Wange wie auch am Unterarm durch eine Linksverschiebung des Frequenzspektrums ausgedrückt. Nach Druckstimulation sind erstmals auch Oszillationen zwischen 4 und 7 cpm detektierbar. Einige höhere Frequenzen, die größer als 10 cpm sind, sind zwar nachweisbar, aber sie treten deutlich seltener auf als vor Druckstimulation. Der Unterschied der Frequenzen vor und nach Stimulation ist bei den Messungen am Unterarm signifikant, nicht jedoch bei den Messungen an der Wange.

Die Reaktion der Mikrozirkulation der Haut auf eine lokale Ischämie ist eine bedeutende Fragestellung. In der Klinik ist die Bestimmung der kapillären Füllungszeit eine akzeptierte Methode, um sich einen Überblick über die Hautdurchblutung des

Patienten zu verschaffen [110]. Diese Methode ist aber stark vom Untersucher abhängig und kann nur eine grobe Übersicht über den Zirkulationsstatus bieten. Mit der Weißlichtspektroskopie (Mediscan 2000) ist es gelungen, die kapilläre Füllungszeit objektiv zu messen. Die lokale Ischämie wurde durch den Druck des Sensors auf das Messareal ausgelöst und die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Hämoglobinwertes wurde ermittelt [90]. Suichies et al. (1990) haben die Reaktion auf lokale Ischämie bei reifen Neugeborenen mit dem Laser Doppler untersucht [113]. Aber auch in dieser Studie ist nicht betrachtet worden, ob die Kompensation der Ischämie mit einer Änderung in den Frequenzen der Vasomotion einhergeht. Rabe et al. (2001) betrachteten die Vasomotion nach Ischämie bei gesunden Frühgeborenen. Die mittleren Frequenzen vor und nach Druck des Sensors auf das Messareal wurden in den verschiedenen Altersgruppen miteinander verglichen. Nach Druckstimulation kam es wie bei den CNLD-Kindern zu einer deutlichen Verschiebung der Frequenzen zu niedrigeren Werten [91]. Das Frequenzspektrum vor und nach Druck zeigte aber deutlich mehr Überlappung als bei den Kindern mit CNLD. Wir vermuten, dass die Minimalversorgung der Gefäße bei CNLD-Kindern unter Ruhebedingungen das lokale Sauerstoffdefizit nicht ausreichend schnell ausgleichen kann. Deshalb kommt es zu einer überschießenden Anpassungsreaktion mit Einsetzen der Vasomotion in größeren Gefäßen, die für die gemessenen Frequenzen im niedrigeren Bereich verantwortlich sind.

Am Unterarm zeigt sich nach lokaler Ischämie eine signifikante Verschiebung zu den niedrigeren Frequenzen. Nach Druckstimulation kommt es zur Vasomotion der größeren Arterien und Arteriolen um das lokale Sauerstoffdefizit möglichst rasch wieder auszugleichen. An der Wange hingegen ist der Unterschied in den Frequenzen vor und nach Druck nicht signifikant. Es könnte sein, dass der Druck, der mit dem Sensor ausgeübt worden ist, auf dem weichen, fettreichen Gewebe der Wange nicht so effektiv die Blutzirkulation unterbunden hat, wie am Unterarm. Somit wäre das Sauerstoffdefizit, das ausgeglichen werden musste, an der Wange auch nicht so groß wie am Unterarm und die Gegenregulation der Gefäße nicht so stark ausgeprägt. Norman et al. (1988) wiesen darauf hin, dass eine lokale Ischämie, die durch einen Sensor ausgelöst ist, nicht so effizient ist wie wenn sie durch einen Manschettendruck entsteht [76]. Andererseits ist klinisch aufgefallen, dass bei den gemessenen Kindern die

Wange blasser war als der Unterarm. Die Wange der Frühgeborenen wird weniger bewegt als die Extremitäten, da die Kaumuskulatur in diesem Alter gering ausgebildet ist. Die Haut der Wange wird also folglich nicht so oft einer natürlichen lokalen Ischämie ausgesetzt wie der Unterarm und man könnte annehmen, dass deswegen in diesem Bereich die postnatale Gefäßentwicklung langsamer verläuft. Die Vermutung, dass im Bereich der Wange eine unreifere Mikrozirkulation vorliegt als am Unterarm wird durch die anatomischen Besonderheiten gestützt. Die Gefäßstruktur, die direkt postnatal aus einem ungeordneten kapillären Netzwerk ohne papilläre Kapillarschlingen besteht, ändert sich im Bereich der Wange kaum und enthält selbst im Erwachsenenalter nur wenige papilläre Kapillarschlingen. Stücker et al. (1998) stellten fest, dass an der Wange nur 8 von 20 gesunden erwachsenen Probanden spontane Vasomotion zeigten, während an der Handinnenfläche dies 16 von den 20 Probanden taten [112].

4.2.3. Mikrozirkulation im Verlauf der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung

Um die Mikrozirkulation im Verlauf der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung zu beurteilen, führten wir inter- und intraindividuelle Vergleichsuntersuchungen durch. So verglichen wir zunächst 20 ambulante Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 20,95 Monaten mit den stationären Patienten. Die Auswertung der Basallinie ergab bei den ambulanten Patienten ein deutlich breiteres Frequenzspektrum als bei den stationären Patienten. Es ließen sich Frequenzen von 4 – 15 cpm nachweisen. Nach Druckstimulation kam es nicht zu einer Linksverschiebung des gesamten Frequenzspektrums, sondern vielmehr zu einer Linksverschiebung der Maxima der Frequenzanzahlen. Eine Ausnahme bildete das desoxygenierte Hämoglobin, bei dem auch eine deutliche Linksverschiebung des gesamten Spektrums zu sehen war. Der Unterschied der Frequenzen vor und nach Stimulation war auch hier überall signifikant. Zum intraindividuellen Vergleich wurden 7 der stationären Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erneut gemessen. Sie hatten zu diesem Zeitpunkt ein durchschnittliches Alter von 6,64 Monaten. Bei der 2. Messung zeigte die Basallinie beim Gesamthämoglobin ein breiteres Frequenzspektrum mit Frequenzen von 8 bis 15 cpm als bei der ersten Messung (Frequenzen von 10 bis 14 cpm). Bei der Oxygenierung zeigt die

Frequenzanalyse allerdings genau das Gegenteil. Bei der 2. Messung war das Frequenzspektrum mit Frequenzen von 8 bis 13 cpm schmäler als bei der 1. Messung.

Klinisch bessert sich die chronisch-neonatale Lungenerkrankung mit dem Älterwerden der Kinder. Nach Entlassung aus der Klinik und insbesondere bei bronchialen Infekten benötigen viele Patienten noch Sympathomimetika, Parasympatholytika und Kortison als Inhalation. Einige Kinder kommen auch nicht ohne Sauerstoff zu Hause aus [37]. Mit dem Älterwerden der Kinder vermindert sich der Bedarf an Sauerstoff und Inhalation und nach dem 4. bis 5. Lebensjahr ist ihre Verwendung nur sehr selten notwendig. Es kommt zu einer kontinuierlichen Besserung der Erkrankung, und im Erwachsenenalter sind die Patienten in der Regel symptomfrei [26, 50, 80].

Die Ergebnisse aus dem interindividuellen Vergleich legen die Vermutung nahe, dass dieser klinische Verlauf der Erkrankung sich auch in der Mikrozirkulation dieser Patienten widerspiegelt. Mit dem Älterwerden der Patienten und der Besserung der Symptome wird das Frequenzspektrum größer und die niedrigen Frequenzen unter 8 cpm nehmen zu. Dies könnte darauf hinweisen, dass neben den Arteriolen und Kapillaren auch noch kleine Arterien an der Vasomotion teilnehmen. Somit wäre eine feine Abstimmung der Gefäße verschiedener Größe möglich, die eine optimale Blutversorgung der Haut gewährleisten könnten.

Die Ergebnisse aus dem intraindividuellen Vergleich widersprechen scheinbar den Ergebnissen der ambulanten Patienten. Das Hämoglobin zeigt bei der 2. Messung zwar ein breiteres Frequenzspektrum als bei der ersten Messung. Bei der Oxygenierung ist das Frequenzspektrum aber bei der 1. Messung breiter. Das könnte allerdings dadurch zustande kommen, dass die Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 6,64 Monaten bei der 2. Messung deutlich jünger waren als die ambulanten Patienten. Somit liegt die Vermutung nahe, dass die Mikrozirkulation sich in diesem Stadium noch nicht erholt hat.

Aus dieser Studie ergeben sich Hinweise, dass die Mikrozirkulation sich im Verlauf der Erkrankung bessert. Für die Zukunft wäre es wichtig, Messungen an einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen und eine Einteilung nach dem Alter der Patienten vorzunehmen.

4.3. Die Reflektionsspektroskopie als Monitoring-Verfahren

Um zu untersuchen, ob die Reflektionsspektroskopie in Zukunft als Monitoring-Verfahren der Sauerstoffsättigung eingesetzt werden könnte, wurden in dieser Arbeit bei den stationären CNLD-Patienten die Messwerte des Mediscan mit den Pulsoxymeterwerten verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass die Sauerstoffsättigung, die mit dem Mediscan-Gerät registriert wurde, mit einem Mittelwert von 63 % an der Wange und 60 % am Unterarm deutlich niedriger war als die mittels Pulsoxymeter gemessene Sauerstoffsättigung (Mittelwert der $SaO_2 = 91 \%$). Die reflektionsspektroskopisch gemessenen Mittelwerte der Sauerstoffsättigung waren am Unterarm und an der Wange nicht signifikant unterschiedlich.

Folgende Monitoring-Verfahren finden aktuell im klinischen Alltag Anwendung: der kontinuierliche PaO_2 -Katheter, die transkutane PO_2 -Messung und die Pulsoxymetrie.

Beim PaO_2 -Katheter ist die PaO_2 -Elektrode in die Spitze eines Umbilikal Katheters eingebaut. Diese Methode ist sehr zuverlässig und reduziert die Anzahl der Blutgasanalysen auf ungefähr die Hälfte, aber sie ist als invasive Methode der Überwachung der Sauerstoffversorgung mit erheblichen Risiken verbunden [35, 89]. Eine mögliche Komplikation ist die direkte Verletzung des Gefäßes mit folgender Thrombose oder Okklusion der Arterie oder mit Perforation in die peritoneale Höhle. Auch kann es zu einer distalen Embolie und Ischämie kommen. Außerdem sind lokale Komplikationen an der Einstichstelle wie Hämatome, Hämorrhagien oder Infektionen möglich. Aus der lokalen Infektion kann sich eine systemische Sepsis entwickeln [18, 19, 46].

Bei der transkutanen PO_2 -Messung und der Pulsoxymetrie handelt es sich um nicht-invasive Methoden, die nicht mit den oben erwähnten Risiken verbunden sind und somit schonender für das Frühgeborene sind.

Die transkutane PO_2 -Messung führt zu einer Erhitzung der Messstelle auf $44^\circ C$. Dies kann besonders bei den empfindlichen Frühgeborenen zu Hautverbrennungen führen und hinterlässt an der Messstelle ein Erythem. Aus diesem Grund muss die Messstelle an der Haut alle vier Stunden gewechselt werden [32]. Die gemessenen Werte haben zwar eine gute Korrelation mit dem Sauerstoffpartialdruck [2, 86], aber vor allem bei höheren PaO_2 -Werten sind sie nicht sehr genau [123], so dass ihre Genauigkeit durch

intermittierende Blutgasanalysen überprüft werden muss [2, 40]. Insbesondere bei Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung wird der PO_2 mit der transkutanen Methode unterschätzt [92, 96]. Diese Methode ist für CNLD-Kinder folglich nicht geeignet.

Viel genauer und schonender hingegen ist die Pulsoxymetrie, die deshalb auch vorwiegend als Monitoring-Verfahren bei Kindern mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung angewendet wird [92, 106], [15, 43, 44]. Das Gerät ist im klinischen Alltag einfach in der Handhabung und kostengünstig. Er bedarf keiner in vivo Kalibrierung. Im Gegensatz zu der transkutanen PO_2 -Messung erhitzt sich der Sensor nicht und führt so nicht zu Hautverbrennungen oder Hautreizungen [94]. Die Sauerstoffsättigung mit Hilfe der Pulsoxymetrie wird bei fast jedem neonatologischen Patienten bestimmt [41] und ist generell neben Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck und Temperatur als 5. Vitalzeichen akzeptiert [72].

Bei diesen drei bisher verfügbaren Techniken der Sauerstoffüberwachung wird die arterielle Anreicherung mit Sauerstoff gemessen. Sie geben keine Auskunft über den Sauerstoffgehalt der Kapillaren, in denen der Substrataustausch mit dem Gewebe stattfindet. Mit Hilfe des Mediscan-Gerätes können das Gesamthämoglobin und das oxygenierte Hämoglobin in den Kapillaren der Haut bestimmt werden. Daraus lässt sich analog zur Pulsoxymetrie die lokale periphere Gewebeoxygenierung berechnen. Damit ist es jetzt möglich, die Sauerstoffversorgung in der Peripherie des Kreislaufsystems zu überwachen. Dies ist interessant, weil das Mediscan-Gerät dort misst, wo auch der Sauerstoff benötigt wird. Bei einer Zentralisation des Kreislaufs, zum Beispiel im Schock, kann die arterielle Sättigung noch im Normalbereich sein, während in der Peripherie durch Vasokonstriktion die periphere Gewebeoxygenierung der Haut vermindert ist. Die Werte für die periphere Gewebeoxygenierung liegen tiefer als die Pulsoxymeterwerte, da im Bereich der Kapillaren ein Teil des Sauerstoffs schon verbraucht wurde. Die Werte sind an verschiedenen Körperstellen wie Wange und Unterarm nicht signifikant unterschiedlich. Dies deutet darauf hin, dass das Gerät zuverlässig misst.

Wenn man die Praktikabilität der Anwendung mit den schon gebräuchlichen Monitoring-Verfahren vergleicht, bietet das Mediscan-Gerät ähnliche Vorteile wie das Pulsoxymeter. Die Reflektionsspektroskopie ist eine nicht-invasive, hautschonende

Methode. Sie birgt nicht die Gefahr der Hautverbrennung oder Hautreizung und kann schon an kleinen Frühgeborenen durchgeführt werden. Die Bedienung ist einfach und die Anwendung kostengünstig.

Diese Pilotstudie gibt erste Hinweise, dass das Mediscan-Gerät als neues Monitoring-Verfahren ein besseres Monitoring durch Messung der peripheren Gewebeoxygenierung ermöglichen könnte und zudem genau so praktikabel in Anwendung ist wie das Pulsoxymeter. In Zukunft wäre es sinnvoll, einen kleineren und handlicheren Sensor zu entwickeln, mit dem 24-Stunden-Messungen möglich wären. Es müsste ein großes Patientenkollektiv untersucht und Normalwerte für die periphere Gewebeoxygenierung ermittelt werden.

4.4. Fehlermöglichkeiten

Bei der klinischen Studie kann an folgenden Punkten der Methodik Kritik geübt werden.

Bei Untersuchungen an Patienten ist es immer eine schwierige Aufgabe, die Umwelteinflüsse so konstant wie möglich zu halten. Die Messungen erfolgten unter unterschiedlichen räumlichen Bedingungen. Während die stationären Patienten auf der Station gemessen wurden, erfolgte die Messung der ambulanten Patienten in einem Untersuchungszimmer der Kinderambulanz. Der Einfluss der unterschiedlichen Beleuchtungsbedingungen in diesen Räumen konnte durch eine Kalibrierung des Mediscan-Gerätes vor jeder Messung begrenzt werden. Die Umgebungstemperatur konnte allerdings nicht so leicht konstant gehalten werden. Die stationären Kinder befanden sich auch während der Messung im Inkubator oder Wärmebett und waren somit einer höheren Umgebungstemperatur ausgesetzt. Trotz dieser optimalen Bedingungen der stationären Patienten hatten diese Kinder eine gestörte Mikrozirkulation.

Auch sind Artefakte durch Bewegungen der Kinder entstanden, die, wenn sie nicht als diese erkannt wurden, in die Frequenzanalyse mit einbezogen wurden. Nach Druckstimulation sind die stationären Kinder häufig aufgewacht und haben insbesondere ihre Arme bewegt. Es war oft schwierig, die älteren ambulanten Kinder

ruhig zu halten, und der Messerfolg hing meist von der beruhigenden Wirkung der Mutter ab.

Die relativ kleinen Untersuchungsgruppen von 10 stationären und 20 ambulanten Patienten stellen keine repräsentativen Stichproben dar.

Die ambulanten Patienten waren hinsichtlich der Geschlechtsverteilung heterogener. Während es in der stationären Patientengruppe sowie in der Patientengruppe, die zweimal gemessen wurde, annähernd genau so viele weibliche wie männliche Patienten gab, war das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten bei den ambulanten Patienten eindeutig zu den männlichen Patienten hin verschoben (14 männliche Patienten von 20). Dies entspricht aber der Geschlechtsverteilung der Erkrankung, denn es erkrankten deutlich mehr Jungen als Mädchen. Auch bezüglich des Alters ist die ambulante Patientengruppe uneinheitlicher. Die stationären Patienten hatten zum Messzeitpunkt ein Alter von 35,39 +/- 1,74 Schwangerschaftswochen. Die ambulanten Patienten waren bei der Messung zwischen einem Monat und fast 6 Jahren alt. Auch die Patienten, die doppelt gemessen wurden, zeigen bei der 2. Messung eine größere Variabilität im Alter als bei der ersten Messung.

Die Frühgeburtlichkeit geht neben der chronisch-neonatalen Lungenerkrankung bei den meisten Patienten mit noch anderen Erkrankungen einher, die auch einen Einfluss auf die Mikrozirkulation nehmen könnten. Von diesen sind in dem Patientenkollektiv folgende vorgekommen:

- Kardiovaskuläre Erkrankungen: persistierender Ductus arteriosus, pulmonaler Hypertonus
- Zerebrale Erkrankungen: intraventrikuläre Hämorrhagie, periventrikuläre Leukomalazie
- Frühgeborenenanämie
- Nicht phototherapiepflichtiger Ikterus
- Neugeborenenapnoe

4.5. Ausblick

Mit dieser Studie wurde zum ersten Mal die Mikrozirkulation bei Frühgeborenen mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung untersucht. Die Patientenzahl mit 30 Patienten nicht groß. Deshalb kann diese Pilotstudie nur erste Anhaltspunkte dafür geben, dass bei Neugeborenen mit CNLD eine Störung der Mikrozirkulation vorliegt. Weitere systematische Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und einer Kontrollgruppe bestehend aus Frühgeborenen gleicher Altersgruppe ohne CNLD sind nötig, um allgemeingültige Aussagen über die Mikrozirkulation bei Kindern mit CNLD machen zu können. Es wäre sinnvoll, den unterschiedlichen Sauerstoffbedarf der einzelnen Patienten zu berücksichtigen und zu schauen, ob die Höhe des Sauerstoffbedarfs sich auf das Verhalten der Mikrozirkulation auswirkt. Um den Verlauf der CNLD auf die Mikrozirkulation beurteilen zu können, ist zu empfehlen, die Patienten nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung und nach ihrem Alter in Gruppen einzuteilen. Somit könnte man herausfinden, ob allein anhand der Messung der Mikrozirkulation auf das Ausmaß der CNLD geschlossen werden kann. Vielleicht könnte in Zukunft auch eine Klassifikation der CNLD gelingen, die nur auf Messungen der Mikrozirkulation basiert, analog zu der Einteilung von Xiu (1983) bei Kindern mit Meningitis [125]. Es wäre auch interessant, Frühgeborene direkt postpartal, vor der Diagnosestellung der CNLD, zu untersuchen, um möglicherweise anhand einer pathologischen Mikrozirkulation herauszufinden, ob die Patienten im Verlauf ein CNLD entwickeln oder nicht.

Des Weiteren könnte es möglich sein, mit Hilfe des Mediscans und des Pulsoxymeters oder einer Blutgasanalyse zum ersten Mal non-invasiv die Sauerstoffaufnahme im Gewebe zu messen. Dies ist bisher nur invasiv mit Silberelektroden möglich.

Der Vergleich des Mediscan mit dem Pulsoxymeter hat gezeigt, dass es eine enge Korrelation zwischen diesen beiden Messverfahren gibt. Der Vorteil des Mediscan besteht darin, die Sauerstoffsättigung in der Peripherie zu messen, dort wo der Sauerstoffaustausch stattfindet. Deshalb könnte der Mediscan ein besseres Monitoring als das Pulsoxymeter bieten. Weiterführende Studien sind notwendig, um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit des Mediscan als Monitoringverfahren zu prüfen. Für diese Studien wäre es wichtig einen neuen Sensor zu entwickeln, der kleiner und

handlicher ist und mit dem, im Gegensatz zu dem Sensor, der in dieser Studie benutzt wurde, auch ein kontinuierliches Monitoring über 24 Stunden möglich ist.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abman SH (2002) Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87: F15-18
2. American Academy of Pediatric (1989) Task Force on Transcutaneous Oxygen Monitors: Report of consensus meeting, December 5 to 6, 1986. *Pediatrics* 83: 122-126
3. Anderson RR, Parrish JA (1981) The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 77: 13-19
4. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK, Padbury J, Polk DH, Bracken M, Moya FR, Gross I (1992) Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. TRH Study Group. *Lancet* 339: 510-515
5. Bancalari E, Gerhardt T (1986) Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 33: 1-23
6. Bancalari E, del Moral T (2001) Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate* 80 Suppl 1: 7-13
7. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR (2003) Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 8: 63-71
8. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979) Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 95: 819-823
9. Bartmann P, Roos R (2002) Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Sitzmann FC (Hrsg) *Pädiatrie*. Thieme, Stuttgart, 2. Auflage. S. 71

10. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2004) Nelson Textbook of pediatrics. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 17. Auflage. S. 547-559
11. Beinder E, Trojan A, Bucher HU, Huch A, Huch R (1994) Control of skin blood flow in pre- and full-term infants. *Biol Neonate* 65: 7-15
12. Berger TM, Bachmann II, Adams M, Schubiger G (2004) Impact of Improved Survival of Very Low-Birth-Weight Infants on Incidence and Severity of Bronchopulmonary Dysplasia. *Biol Neonate* 86: 124-130
13. Bollinger A, Fagrell B (1990) Clinical Capillaroscopy. A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice. Hogrefe & Huber Publishers (Hrsg), Toronto, Lewiston, New York, Bern, Göttingen, Stuttgart
14. Braverman IM (2000) The cutaneous microcirculation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 5: 3-9
15. Brockway J, Hay WW Jr. (1998) Prediction of arterial partial pressure of oxygen with pulse oxygen saturation measurements. *J Pediatr* 133: 63-66
16. Brück K, Brück M, Lemtis H (1961) Temperature regulation in the newborn infant. *Biol Neonate* 3: 65-119
17. Burnstock G, Griffith SG (1983) Die Innervation der glatten Muskulatur terminaler Gefäße. In: Meßmer K, Hammersen F (Hrsg) Vasomotion und quantitative Kapillaroskopie: Berichte des 2. Bodensee-Symposiums über Mikrozirkulation, Konstanz/Bodensee, 1.-3. Juli 1983. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney, S. 19-41
18. The Castrillo Hospital Group(2000) Prospective evaluation of umbilical catheters in newborn infants. *An Esp Pediatr* 53: 470-478

19. Cilley RE (1992) Arterial access in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 1: 174-180
20. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M (1984) Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation. *Am J Physiol* 246: H508-517
21. Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL, Demissie S, Frantz ID 3rd (1999) Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 340: 1005-1010
22. Committee on Fetus and Newborn (2002) Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 109: 330-338
23. Cooke RW (1991) Factors associated with chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 66: 776-779
24. Currie AE, Kotecha S (1997) Chronic lung disease of prematurity. *Care of the Critically Ill* 13: 70-74
25. de Jongh RT, Clark AD, RG IJ, Serne EH, de Vries G, Stehouwer CD (2004) Physiological hyperinsulinaemia increases intramuscular microvascular reactive hyperaemia and vasomotion in healthy volunteers. *Diabetologia* 47: 978-986
26. Doyle LW, Ford GW, Olinsky A, Knoches AM, Callanan C (1996) Bronchopulmonary dysplasia and very low birthweight: lung function at 11 years of age. *J Paediatr Child Health* 32: 339-343
27. Ehrenkranz RA, Ablow RC, Warshaw JB (1982) Effect of vitamin E on the development of oxygen-induced lung injury in neonates. *Ann N Y Acad Sci* 393: 452-466

28. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA (1986) Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 109: 1034-1039
29. Fagrell B (1985) Dynamics of skin microcirculation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 Suppl 3: S53-58
30. Fenton AC, Mason E, Clarke M, Field DJ (1996) Chronic lung disease following neonatal ventilation. II. Changing incidence in a geographically defined population. *Pediatr Pulmonol* 21: 24-27
31. Fitzpatrick TB (1987) *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, New York, 3. Auflage. S. 358
32. Franklin ML (1995) Transcutaneous measurement of partial pressure of oxygen and carbon dioxide. *Respir Care Clin N Am* 1: 119-131
33. Funk W, Intaglietta M (1983) Spontane arterioläre Vasomotion. In: Meßmer K, Hammersen F (Hrsg) *Vasomotion und quantitative Kapillaroskopie: Berichte des 2. Bodensee-Symposiums über Mikrozirkulation*. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney, S. 74-93
34. Genzel-Boroviczeny O, Strotgen J, Harris AG, Messmer K, Christ F (2002) Orthogonal polarization spectral imaging (OPS): a novel method to measure the microcirculation in term and preterm infants transcutaneously. *Pediatr Res* 51: 386-391
35. Goddard P, Keith I, Marcovitch H, Robertson NR, Rolfe P, Scopes JW (1974) Use of a continuously recording intravascular oxygen electrode in the newborn. *Arch Dis Child* 49: 853-860

36. Greenough A (1999) Chronic lung disease in the newborn. In: Rennie JM, Roberten NRC (Hrsg) Textbook of neonatology. Churchill Livingstone, London, 3. Auflage. S. 608-630
37. Greenough A, Giffin FJ, Yuksel B (1996) Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr* 85: 772-777
38. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA (1988) Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 82: 199-203
39. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M (1992) Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 326: 1233-1239
40. Hamilton PA, Whitehead MD, Reynolds EO (1985) Underestimation of arterial oxygen tension by transcutaneous electrode with increasing age in infants. *Arch Dis Child* 60: 1162-1165
41. Hay WW Jr. (2000) Pulse oximetry: as good as it gets? *J Perinatol* 20: 181-183
42. Hay WW Jr., Bell EF (2000) Oxygen therapy, oxygen toxicity, and the STOP-ROP trial. *Pediatrics* 105: 424-425
43. Hay WW Jr., Brockway JM, Eyzaguirre M (1989) Neonatal pulse oximetry: accuracy and reliability. *Pediatrics* 83: 717-722
44. Hay WW Jr., Thilo E, Curlander JB (1991) Pulse oximetry in neonatal medicine. *Clin Perinatol* 18: 441-472
45. Heise HM (1997) Medical applications of infrared spectroscopy. *Mikrochem Acta Suppl* 14: 67-77

46. Henriksson P, Wesstrom G, Hedner U (1979) Umbilical artery catheterization in newborns. III. Thrombosis--a study of some predisposing factors. *Acta Paediatr Scand* 68: 719-723
47. Hoper J, Kessler M, Abi Raad R, Funk R (1997) Oxygen dependent regulation of capillary flow. Fact or fiction? *Adv Exp Med Biol* 428: 415-424
48. Intaglietta M (1981) Effects of vasomotion on fluid balance, tissue pressure and tissue fluid motion. *Bibl Anat* 20: 234-237
49. Intaglietta M (1983) Zur Charakterisierung des wellenförmigen Ablaufs der Vasomotion. In: Meßmer K, Hammersen F (Hrsg) *Vasomotion und quantitative Kapillaroskopie: Berichte des 2. Bodensee-Symposiums über Mikrozirkulation*. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney, S. 94-107
50. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, Davis GM, MacNeish CF, Hornby L, Riley SP, Outerbridge EW (1997) Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1925-1929
51. Jahnukainen T, Lindqvist A, Jalonen J, Valimaki I (1995) Skin blood flow oscillations respond more effectively to rhythmic thermal stimulation than to continuous or periodic breathing in newborn infants. *Early Hum Dev* 42: 195-207
52. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1723-1729
53. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH (1993) Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 168: 508-513

54. Jobe AJ (1999) The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 46: 641-643
55. Jungmann H (1998) Spektralphotometrie an der menschlichen Haut. *Kosm Med* 19: 264-269
56. Jungmann H, Heinrich U, Wiebusch M, Tronnier H (1996) Der Einsatz der Reflektionsspektroskopie in der Dermatologie am Beispiel des β -Carotins. *Kosm Med* 1: 50-57
57. Kennedy JD (1999) Lung function outcome in children of premature birth. *J Paediatr Child Health* 35: 516-521
58. Kessler M, Hoper J, Harrison DK, Skolasinska K, Klovekorn WP, Sebening F, Volkholz HJ, Beier I, Kernbach C, Rettig V, et al. (1984) Tissue O₂ supply under normal and pathological conditions. *Adv Exp Med Biol* 169: 69-80
59. Kotecha S, Allen J (2002) Oxygen therapy for infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87: F11-14
60. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J (2000) Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 106: 1070-1079
61. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK (2001) Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 107: E1

62. Liggins GC, Howie RN (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50: 515-525
63. Margraf LR, Tomashefski JF Jr., Bruce MC, Dahms BB (1991) Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 143: 391-400
64. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM (1999) Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 104: 1345-1350
65. Martin RJ, Walsh MC (2004) Pre- and postnatal factors in chronic lung disease: implications for management. *Paediatr Respir Rev* 5 Suppl A: S235-240
66. Mayer K (1921) Observation on the capillaries of the normal infant. *Am J Dis Child* 22: 381-387
67. Merschbrock U, Hoffmann J, Caspary L, Huber J, Schmickaly U, Lubbers DW (1994) Fast wavelength scanning reflectance spectrophotometer for noninvasive determination of hemoglobin oxygenation in human skin. *Int J Microcirc Clin Exp* 14: 274-281
68. Montagna W, Kligman AM, Carlisle KS (1992) *Atlas of normal human skin*. Springer, New York, Berlin, Heidelberg, S. 156-157
69. Moos MK (2004) Understanding prematurity. Sorting fact from fiction. *AWHONN Lifelines* 8: 32-37
70. Moyle JT (1996) Uses and abuses of pulse oximetry. *Arch Dis Child* 74: 77-80

71. Mulvany MJ (1983) Zur funktionellen Charakterisierung des glatten Gefäßmuskels. In: Meßmer K, Hammersen F (Hrsg) Vasomotion und quantitative Kapillaroskopie: Berichte des 2. Bodensee-Symposiums über Mikrozirkulation. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney, S. 4-18
72. Neff TA (1988) Routine oximetry. A fifth vital sign? *Chest* 94: 227
73. Ng GY, da S, Ohlsson A (2001) Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD003214
74. Nievas FF, Chernick V (2002) Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 41: 77-85
75. Nilsson GE, Tenland T, Obert PA (1980) A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy. *IEEE Trans Biomed Eng* 27: 12-19
76. Norman M, Martin H, Herin P (1995) Biological zero in laser Doppler perfusion measurements: studies in neonates. *Acta Paediatr* 84: 457-459
77. Norman M, Herin P, Fagrell B, Zetterstrom R (1988) Capillary blood cell velocity in full-term infants as determined in skin by videophotometric microscopy. *Pediatr Res* 23: 585-588
78. Northway WH Jr. (2001) Bronchopulmonary dysplasia: thirty-three years later. *Pediatr Pulmonol Suppl* 23: 5-7
79. Northway WH Jr., Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276: 357-368

80. Northway WH Jr., Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW, Jr. (1990) Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 323: 1793-1799
81. Oh W, Lind J (1967) Body temperature of the newborn infant in relation to placental transfusion. *Acta Paediatr Scand Suppl* 172:135+
82. Östergren J, Fagrell B (1986) Die Messung der Fließgeschwindigkeit der Blutzellen in den Hautkapillaren. In: Mahler F, Meßmer K, Hammersen F (Hrsg) *Methoden der klinischen Kapillaroskopie: Berichte des 5. Bodensee-Symposiums über Mikrozirkulation*. Karger, Basel, München, Paris, London, New Delhi, Singapore, New York, Tokyo, Sydney, S. 32-43
83. Ozdemir A, Brown MA, Morgan WJ (1997) Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 23: 292-306
84. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, Krause-Steinrauf H, Verter J, Korones SB, Lemons JA, Fanaroff AA, Stevenson DK (1998) A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 338: 1112-1118
85. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB (1992) Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 90: 663-668
86. Peabody JL, Gregory GA, Willis MM, Tooley WH (1978) Transcutaneous oxygen tension in sick infants. *Am Rev Respir Dis* 118: 83-87
87. Perera P, Kurban AK, Ryan TJ (1970) The development of the cutaneous microvascular system in the newborn. *Br J Dermatol* 82 Suppl: 86-91

88. Pierce MR, Bancalari E (1995) The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 19: 371-378
89. Pollitzer MJ, Soutter LP, Reynolds EO (1980) Continuous monitoring of arterial oxygen tension in infants: four years of experience with an intravascular oxygen electrode. *Pediatrics* 66: 31-36
90. Rabe H, Can A, Schellscheidt J, Frevel T, Hülskamp G, Rellensmann G, Harms E (2001) Capillary refilling time measured by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 49: 302 (abstr.)
91. Rabe H, Stupp N, Özgün M, Hörnig-Franz I, Hülskamp G, Harms E, Jungmann H (2001) Vasomotion in the capillary bed measured by tissue near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 50: 301 (abstr.)
92. Ramanathan R, Durand M, Larrazabal C (1987) Pulse oximetry in very low birth weight infants with acute and chronic lung disease. *Pediatrics* 79: 612-617
93. Reimers KJ, Carlson SJ, Lombard KA (1992) Nutritional management of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Nutr Clin Pract* 7: 127-132
94. Robertson NRC, Rennie JM (1999) Intensive care monitoring. In: Rennie JM, Robertson NRC (Hrsg) *Textbook of neonatology*. Churchill Livingstone, London, 3. Auflage. S. 361-372
95. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G (1995) Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 126: 605-610
96. Rome ES, Stork EK, Carlo WA, Martin RJ (1984) Limitations of transcutaneous PO₂ and PCO₂ monitoring in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 74: 217-220

97. Ryan TJ (1973) The blood vessels of the skin. Academic Press, New York, London, S. 577-801
98. Salerud EG, Tenland T, Nilsson GE, Oberg PA (1983) Rhythmical variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 2: 91-102
99. Schechner JS, Braverman IM (1992) Synchronous vasomotion in the human cutaneous microvasculature provides evidence for central modulation. *Microvasc Res* 44: 27-32
100. Schmid-Schönbein H, Klitzman B, Johnson PJ (1981) Vasomotion and blood rheology: Maintenance of blood fluidity in the microvessel by rhythmic vasomotion. *Bibl Anat* 20: 138-143
101. Schmidt-Matthiesen H, Hepp H (1998) Gynäkologie und Geburtshilfe Lehrbuch für Studium und Praxis. Schattauer, Stuttgart, 9. Auflage. S. S. 249-250
102. Schwalm H (1934) Die Hautkapillaren bei Neugeborenen. *Arch Kinderheilkd* 103: 129-137
103. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT (1987) Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 111: 269-277
104. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM (1988) Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 82: 527-532
105. Smits TM, Aarnoudse JG, Geerdink JJ, Zijlstra WG (1987) Hyperventilation-induced changes in periodic oscillations in forehead skin blood flow measured by laser Doppler flowmetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 6: 149-159

106. Solimano AJ, Smyth JA, Mann TK, Albersheim SG, Lockitch G (1986) Pulse oximetry advantages in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 78: 844-849
107. Solis A, Harrison G, Shaw BN (2002) Assessing oxygen requirement after discharge in chronic lung disease: a survey of current practice. *Eur J Pediatr* 161: 428-430
108. Spencer C, Neales K (2000) Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. We do not know whether repeated doses are better than a single dose. *BMJ* 320: 325-326
109. Stromberg B, Oberg PA, Sedin G (1983) Transepidermal water loss in newborn infants. X. Effects of central cold-stimulation on evaporation rate and skin blood flow. *Acta Paediatr Scand* 72: 735-739
110. Stozik KS, Pieper CH, Roller J (1997) Capillary refilling time in newborn babies: normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76: F193-196
111. Stucker M, Steinbrugge J, Memmel U, Avermaete A, Altmeyer P (2003) Disturbed vasomotion in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 38: 522-527
112. Stucker M, Steinbrugge J, Ihrig C, Hoffmann K, Ihrig D, Rochling A, Lubbers DW, Jungmann H, Altmeyer P (1998) Rhythmical variations of haemoglobin oxygenation in cutaneous capillaries. *Acta Derm Venereol* 78: 408-411
113. Suichies HE, Brouwer C, Aarnoudse JG, Jentink HW, de Mul FF, Greve J (1990) Skin blood flow changes, measured by laser Doppler flowmetry, in the first week after birth. *Early Hum Dev* 23: 1-8

114. Svenningsen NW, Bjorklund L, Lindroth M (1997) Changing trend in perinatal management and outcome of extremely low birthweight (ELBW) infants. *Acta Paediatr Suppl* 422: 89-91
115. Tammela OK (1995) Appropriate fluid regimens to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 154: S15-18
116. Thomson MA (2002) Continuous positive airway pressure and surfactant; combined data from animal experiments and clinical trials. *Biol Neonate* 81 Suppl 1: 16-19
117. Tooley WH (1979) Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 95: 851-858
118. Versmold HT, Linderkamp O, Holzmann M, Strohhacker I, Riegel KP (1978) Limits of tcPO₂ monitoring in sick neonates: relation to blood pressure, blood volume, peripheral blood flow and acid base status. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 68: 88-90
119. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD (1995) Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr* 127: 640-644
120. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM (1999) Peripheral oxygenation in hypotensive preterm babies. *Pediatr Res* 45: 343-349
121. Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E, Weindling AM (1998) Peripheral oxygenation and anemia in preterm babies. *Pediatr Res* 44: 125-131
122. Wilson BC, Jaques SL (1990) Optical reflectance and transmittance of tissues: Principles and applications. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 26: 2186-2199

123. Wimberley PD, Frederiksen PS, Witt-Hansen J, Melberg SG, Friis-Hansen B (1985) Evaluation of a transcutaneous oxygen and carbon dioxide monitor in a neonatal intensive care department. *Acta Paediatr Scand* 74: 352-359
124. Wu PY, Wong WH, Guerra G, Miranda R, Godoy RR, Preston B, Schoentgen S, Levan NE (1980) Peripheral blood flow in the neonate; 1. Changes in total, skin, and muscle blood flow with gestational and postnatal age. *Pediatr Res* 14: 1374-1378
125. Xiu RJ (1983) Vasomotion - ihr Aktivitätsmuster als klinisches Diagnostikum. In: Meßmer K, Hammersen F (Hrsg) *Vasomotion und quantitative Kapillaroskopie: Berichte des 2. Bodensee-Symposiums über Mikrozirkulation*. Karger, Konstanz, Basel München, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney, S. 147-158

6. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt:

- Frau Priv.-Doz. Dr. med. H. Rabe, die mich bei der Erstellung der vorliegenden Promotionsarbeit betreute und mir bei allen Fragen und Problemen eine hilfreiche Ansprechpartnerin war.
- Herrn Dr. H. Jungmann, der das Mediscan-Gerät entwickelt hat und bei allen technischen Problemen zur Verfügung stand.
- Herrn Dr. med. G. Hülskamp, der mir ermöglichte, die Patienten aus seiner pulmologischen Sprechstunde in die Studie mit einzubeziehen.
- Den Ärzten und Schwestern der Säuglings- und Frühgeborenenstation, die mir die Messungen auf der Station ermöglichten.
- Meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung meines Studiums und dieser Dissertation.
- Meinen ehemaligen Mitbewohnern Dirk und Gesa für den schönen Sommer 2002, der entscheidend zum Fortschreiten dieser Arbeit beigetragen hat.
- Den vielen Heinzelmännchen, die in den letzten Wochen beim Feinschliff dieser Arbeit eine großartige Hilfe waren.

7. LEBENSLAUF

Persönliche Angaben

Name: Nienhaus
 Vorname: Annika
 Geburtsdatum/-ort: 26.01.1978, Oberhausen

Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Religion: römisch-katholisch

Schulbildung

1984- 1988 Besuch der Tackenberg- Grundschule in Oberhausen
 1988- 1997 Besuch des Freiherr-vom-Stein-Gymnasiums in Oberhausen

1994 dreimonatiger Schulbesuch des John F. Ross College in Guelph, Canada im Rahmen eines Schüleraustausches

1997 Abitur

Studium

seit 1997 Studium der Humanmedizin an der WWU Münster

1999 Physikum (Note: gut)

2000 Beginn der klinischen Doktorarbeit zu der vorliegenden Dissertation an der Klinik für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Münster zum Thema: Spektroskopische Messung in der Haut Frühgeborener mit chronisch-neonataler Lungenerkrankung

1. Staatsexamen (Note: gut)

2001/2002 sechsmonatiges Studium an der Universität Paul-Sabatier in Toulouse (F)

2003 2. Staatsexamen (Note: gut)

2003-2004	Praktisches Jahr
1. Tertial	Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Münster
2. Tertial	Chirurgie, CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe (F)
3. Tertial	Innere Medizin, Universitätsklinikum Münster
Ende Mai 2004	3. Staatsexamen (Note: gut)

Berufstätigkeit

ab 10/2004	Tätigkeit als Assistenzärztin in der pädiatrischen Abteilung des Klinikum Dortmunds
------------	---

Medizinische Praktika

03/2000	Famulatur in der Allgemeinchirurgie, St. Clemens-Hospital, Oberhausen
03/2001	Famulatur in der Unfallchirurgie, Krankenhaus Kitzbühel, Österreich
08/2001	Famulatur in Bangalore, Indien
10/2001-03/2002	dreimonatige Praktika in der Kinderheilkunde und der Notaufnahme im Rahmen meines Studiums an der Université Paul-Sabatier in Toulouse (F)

Nebentätigkeiten

1999-2000	Tutorin am Physiologischen Institut der Uni Münster
2002-2003	Aushilfe in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Münster

Besondere Kenntnisse

Französisch:	fließend in Wort und Schrift, medizinisches Fachvokabular
Englisch:	fließend in Wort und Schrift, medizinisches Fachvokabular
Schwedisch:	Anfängerkurs

Latinum

EDV: Windows Office (Word, Excel, Powerpoint, Explorer)
gute Kenntnisse im Schreibmaschinenschreiben

Hobbys Klarinette, Tanzen, Joggen

8. ANHANG

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Basisdaten der stationären Patienten	32
Tabelle 2: Basisdaten der ambulanten Patienten	32
Tabelle 3: Basisdaten der CNLD-Patienten, die zweimal gemessen worden sind.....	33
Tabelle 4: Übersicht der Z-Werte der Frequenzanalyse	47
Tabelle 5: Zweistichproben-t-Test zwischen den spektroskopisch an der Wange gemessenen Werten der Oxygenierung und den Pulsoxymeterwerten (Signifikanzniveau: 5 %)	49
Tabelle 6: Zweistichproben-t-Test zwischen den spektroskopisch am Unterarm gemessenen Werten der Oxygenierung und den Pulsoxymeterwerten (Signifikanzniveau 5 %)	50

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Mikrozirkulation der Haut des Erwachsenen	11
Abbildung 2:	Unreife Kapillarstruktur der Haut Neugeborener bei Geburt.....	12
Abbildung 3:	Entwicklung der kapillären Schlingen und Organisation des subepidermalen Plexus	12
Abbildung 4:	Kapillardichte der einzelnen Hautregionen	14
Abbildung 5:	Schema des Laser Dopplers.....	17
Abbildung 6:	Ernährender und thermoregulatorischer Blutfluss der Haut.....	18
Abbildung 7:	Eindringtiefen in die Haut von non-invasiven Messmethoden	20
Abbildung 8:	Transkutane PO ₂ -Elektrode	21
Abbildung 9:	Schema des Mediscan 2000.....	26
Abbildung 10:	Der Mediscan 2000.....	27
Abbildung 11:	Platzierung des Pencil-Sensors auf der Wange	28
Abbildung 12:	Veranschaulichung der spektroskopischen Daten mit EXCEL.....	30
Abbildung 13:	Beispiel für eine Messung mit dem Mediscan-Gerät	34
Abbildung 14:	Darstellung der Hämoglobinwerte	35
Abbildung 15:	Frequenzanalyse der Oxygenierung der stationären Patienten (Wange)	37
Abbildung 16:	Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der stationären Patienten (Wange)	37
Abbildung 17:	Frequenzanalyse des oxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Wange)	38
Abbildung 18:	Frequenzanalyse des desoxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Wange)	38
Abbildung 19:	Frequenzanalyse der Oxygenierung der stationären BPD-Patienten (Unterarm)	39
Abbildung 20:	Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der stationären Patienten (Unterarm)	40
Abbildung 21:	Frequenzanalyse des oxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Unterarm)	40

Abbildung 22: Frequenzanalyse des desoxygenierten Hämoglobins der stationären Patienten (Unterarm)	41
Abbildung 23: Frequenzanalyse der Oxygenierung der ambulanten Patienten (Unterarm)	42
Abbildung 24: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der ambulanten Patienten (Unterarm)	43
Abbildung 25: Frequenzanalyse des oxygenierten Hämoglobins der ambulanten Patienten (Unterarm)	43
Abbildung 26: Frequenzanalyse des desoxygenierten Hämoglobins der ambulanten BPD-Patienten (Unterarm)	44
Abbildung 27: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der 1. Messung	45
Abbildung 28: Frequenzanalyse des Gesamthämoglobins der 2. Messung	46
Abbildung 29: Frequenzanalyse der Oxygenierung der 1. Messung.....	46
Abbildung 30: Frequenzanalyse der Oxygenierung der 2. Messung.....	47
Abbildung 31: Vergleich der spektroskopisch an der Wange gemessenen Werte der Oxygenierung mit den Pulsoxyneterwerten	48
Abbildung 32: Vergleich der spektroskopisch am Unterarm gemessenen Werte der Oxygenierung mit den Pulsoxymeterwerten	49

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CNLD	chronisch-neonatale Lungenerkrankung
SSW	Schwangerschaftswoche
tHb	Gesamthämoglobin
oHb	oxygeniertes Hämoglobin
doHb	desoxygeniertes Hämoglobin
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
OPS	Orthogonale polarisationsspektrale Bildgebung (OPS), auf Englisch: orthogonal polarization spectral imaging