

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets**

**Läßt sich die Pulsoximetrie zur Erkennung einer
Neugeboreneninfektion verwenden?
Ergebnisse einer prospektiven Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Lena Ursula Fröhling
aus
Bonn**

2006

Dekan: Professor Dr. C.D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schwarze

Meinen Eltern
Dr. Jürgen und Magdalene Fröhling
in großer Dankbarkeit
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | <i>Einleitung und Problemstellung</i> | 1 |
| 1.1 | Hintergrund | 1 |
| 1.1.1 | Die Neugeboreneninfektion | 1 |
| 1.1.2 | Physiologie von Atmung und Oxygenierung | 1 |
| 1.2 | Pulsoximetrie | 2 |
| 1.2.1 | Pulsoximetrische Sauerstoffsättigung | 3 |
| 1.2.1.1 | Normalwerte | 3 |
| 1.2.1.2 | SpO ₂ -Werte und Hypoxämien bei Risikoneugeborenen | 4 |
| 1.2.2 | Perfusionsindex (PI)..... | 5 |
| 1.2.2.1 | Grundlagen | 5 |
| 1.2.2.2 | Der Perfusionsindex – ein Früherkennungsparameter? | 6 |
| 1.3 | Problemstellung | 7 |
| 2 | <i>Patienten und Methoden</i> | 8 |
| 2.1 | Studienpopulation | 8 |
| 2.1.1 | Allgemein | 8 |
| 2.1.2 | Definition der Erkrankungen | 8 |
| 2.2 | Pulsoximeter und sonstige Geräte | 10 |
| 2.3 | Studiendesign | 12 |
| 2.4 | Studienablauf | 12 |
| 2.5 | Auswertung | 14 |
| 2.5.1 | Eventauswertung | 14 |
| 2.5.1.1 | Manuelle Auswertung | 14 |
| 2.5.1.2 | Eingabe in die Datenbank..... | 17 |
| 2.5.2 | Trendauswertung (Softwaregestützte Auswertung) | 17 |
| 2.6 | Statistik | 18 |
| 3 | <i>Ergebnisse</i> | 19 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.1 | Perfusionsindex- Referenzwerte..... | 19 |
| 3.1.1 | Demographie der Population | 19 |
| 3.1.2 | Referenzwerte für den Perfusionsindex (PI) | 25 |
| 3.1.3 | Einfluß des Alters auf den Perfusionsindex | 27 |
| 3.2 | Vergleich der akut an einer Infektion erkrankten Neugeborenen mit den anderen Neugeborenen | 28 |
| 3.2.1 | Demographie der Population | 28 |
| 3.2.2 | Vergleich der Ergebnisse von Kindern auf der neonatologischen Station 30 | |
| 4 | <i>Diskussion</i> | 32 |
| 4.1 | Diskussion der Fehlerquellen | 32 |
| 4.1.1 | Studienpopulation | 32 |
| 4.1.2 | Auswahl der Patienten/Probanden..... | 33 |
| 4.1.3 | Wahl des Studiendesigns | 33 |
| 4.1.4 | Methoden und Geräte | 34 |
| 4.1.5 | Auswertungen | 35 |
| 4.2 | Diskussion der Ergebnisse | 36 |
| 4.2.1 | Perfusionsindex | 36 |
| 4.2.2 | Mediane SpO ₂ und Hypoxämien..... | 40 |
| 4.2.3 | Vergleich der Ergebnisse zwischen der neonatologischen Station und den geburtshilflichen Stationen | 43 |
| 4.2.4 | Einfluß des Alters auf die untersuchten Parameter..... | 43 |
| 5 | <i>Zusammenfassung</i> | 45 |
| 6 | <i>Anhang</i>..... | 47 |
| 6.1 | Abbildungsverzeichnis..... | 47 |
| 6.2 | Tabellenverzeichnis | 48 |
| 7 | <i>Literaturverzeichnis</i> | 49 |
| 8 | <i>Danksagung</i>..... | 53 |
| 9 | <i>Angaben zur Person</i> | 54 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| AF | Atemfrequenz |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CRF | Capillary Refill Time |
| IQR | Inter Quartile Range (zwischen 25. und 75. Perzentile) |
| LT | Lebenstag |
| NG | Neugeborene |
| PF | Perfusion |
| PI | Perfusionsindex |
| PW | Pulswelle |
| SD | Standard Deviation = Standardabweichung |
| SIG IQ | Signalqualitätsmerkmal von Masimo als Maß für die Verlässlichkeit der aufgezeichneten Daten |
| SpO ₂ | Pulsoximetrische Sauerstoffsättigung |
| SSW | Schwangerschaftswoche |

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Hintergrund

1.1.1 Die Neugeboreneninfektion

In Westeuropa und den USA erkranken 1- 4 von 1000 Lebendgeborenen an einer in den ersten Lebenstagen auftretenden Neugeboreneninfektion. Risikofaktoren für das Auftreten einer solchen Infektion sind vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, Fieber und Bakteriämie der Mutter sowie die Frühgeburtlichkeit. Zur Diagnose führen klinische Zeichen wie Temperaturinstabilität, Atemstörungen, gastrointestinale Symptome, zirkulatorische Insuffizienz und neurologische Störungen sowie laborchemische Parameter wie erhöhte Entzündungswerte, eine Leukozytose sowie ein Erregernachweis (Speer et al. 2001). Oft verlaufen solche Infektionen jedoch klinisch zunächst inapparent, sind deshalb schwer zu erkennen und können dann einen fulminanten Verlauf mit vitaler Gefährdung des Kindes nehmen. Deshalb ist es wichtig, die Infektionen bei Neugeborenen frühzeitig festzustellen und antibiotisch zu behandeln.

1.1.2 Physiologie von Atmung und Oxygenierung

Neugeborene können auf Beeinträchtigungen ihres Zustandes mit Störungen der Atemregulation reagieren. Die Physiologie der Atmung und ihre Besonderheiten im Neugeborenenalter werden im Folgenden beschrieben.

Die Aufrechterhaltung konstanter arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckwerte (paO_2 , $paCO_2$) wird im menschlichen Körper durch einen Regelkreis gewährleistet, bestehend aus einem zentralen Atemzentrum, zentralen und peripheren Chemo- und Mechanorezeptoren und der Atemmuskulatur. Zentral wird der Atemzyklus und sein Rhythmus induziert, während die Chemo- und Mechanosensoren des Gefäßsystems und der Atemmuskulatur die Atemfrequenz und -tiefe an CO_2 - und O_2 -Gehalt des

Blutes anpassen. So reagieren Erwachsene und Säuglinge auf einen Anstieg des paCO_2 um 1 mmHg oder auf ein Absinken des paO_2 unter Werte von 50-60 mmHg mit einem Anstieg des Atemminutenvolumens.

Die Hypoxieantwort beim Neugeborenen läuft initial ähnlich wie beim Erwachsenen ab. Zunächst steigt das Atemminutenvolumen, um dann nach wenigen Minuten in eine zentral ausgelöste Atemdepression mit Apnoe überzugehen. Diese unreife Hypoxieantwort resultiert aus der Fetalzeit, wo das Ungeborene in utero über die Plazenta mit sauerstoffreichem Blut versorgt wurde und die Atembewegungen zur Reifung der Lunge, nicht aber zum Atmen notwendig waren. Der Fetus reagierte auf einen Sauerstoffmangel mit einem Bewegungsstop als Energiesparmaßnahme, um somit den Sauerstoffverbrauch zu verringern. Postpartal muss sich der Organismus des Neugeborenen erst an das höhere Sauerstoffangebot und den größeren Energieverbrauch gewöhnen (Poets 1999b). Gelegentliche hypoxische Episoden oben beschriebener Art sind somit bis zum 6. Lebensmonat normal (Poets 1999a).

Ein physiologisches Atemmuster von Neugeborenen und besonders auch Frühgeborener ist die periodische Atmung. Charakteristisch für diese Atmungsform ist ein Wechsel zwischen einigen Atemzügen und kurzen Atempausen (4-10 Sek.). Studien haben gezeigt, dass Neugeborene besonders in diesen Phasen unregelmäßiger Atmung hypoxische Episoden auch unabhängig von Apnoen zeigen (Stebbens et al. 1991; O'Brien et al. 2000). Die klinische Bedeutung häufiger Hypoxämien in diesem Alter ist bislang nicht vollständig geklärt.

1.2 Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie ist eine nicht-invasive Methode zur kontinuierlichen Messung von O_2 -Sättigung (SpO_2), Pulsfrequenz und Perfusion. Pulsoximeter werden seit ihrer Markteinführung Anfang der 80er Jahre zunehmend auf Intensiv- und Überwachungsstationen eingesetzt (Brouillette et al. 1997; Aoyagi et al. 2002;

Urschitz et al. 2003). Besonders im pädiatrischen Bereich ist die Pulsoximetrie wegen ihrer konstanten, nicht-invasiven, einfachen Technik bei der Überwachung des kardiorespiratorischen Status von Früh- und Neugeborenen oder Kindern mit chronischen Atemwegserkrankungen nicht mehr weg zu denken. Manche Autoren gehen sogar so weit, die Pulsoximetrie als „Fünftes Vitales Zeichen“ zu bezeichnen (Neff 1988).

Viele Arbeitsgruppen haben sich mit dem Einfluss klinischer Parameter auf die Sauerstoffsättigung, dem Einfluß der Atemregulation auf die Blut-Gas-Homöostase und mit der Qualität unterschiedlicher Pulsoximeter beschäftigt (Poets et al. 1991; Thilo et al. 1991; Beebe et al. 1994; Poets et al. 1995; Brouillette et al. 1997; Bauer et al. 2002; Sahni et al. 2003; Urschitz et al. 2003; Robertson et al. 2004).

1.2.1 Pulsoximetrische Sauerstoffsättigung

1.2.1.1 Normalwerte

Die *SpO₂-Baseline* bezeichnet den durchschnittlichen Sauerstoffsättigungswert des Blutes in ruhigem Schlaf. Sie wird auch „basale Sättigung“ genannt.

Als *Hypoxämie* bezeichnet man generell einen erniedrigten Sauerstoffgehalt des Blutes (Pschyrembel 1998). Hypoxämien treten wesentlich häufiger bei Frühgeborenen als bei Neugeborenen auf und nehmen mit zunehmendem Lebensalter ab (Poets et al. 1991; Poets et al. 1992). Man nimmt an, dass SpO₂-Werte < 80 % keine ausreichende Sauerstoffversorgung des Körpergewebes gewährleisten, weshalb in bisherigen Studien Entsättigungen auf ≤ 80% SpO₂ als pathologisch gewertet wurden (Hay 1987; O'Brien et al. 2000).

Nach bisherigen Studien liegen SpO₂-Baseline-Werte im Durchschnitt für Frühgeborene um die 37. Woche bei 99,4%, im ersten Lebensmonat zwischen 97,6- 98,2% und bei älteren Säuglingen zwischen 99,6-99,9%. Die Anzahl der Hypoxämien schwankt zwischen 0-4/Std. in der gesamten Altersstufe (Poets et al. 1991; Stebbens et al. 1991; Poets et al. 1992; Poets et al. 1996; O'Brien et al. 2000).

1.2.1.2 SpO₂-Werte und Hypoxämien bei Risikoneugeborenen

Leichte Hypoxämien sind klinisch schwer erkennbar, da sie im Gegensatz zu schweren Hypoxämien nicht mit auffälligen Zyanosezeichen vergesellschaftet sind (Mower et al. 1997).

Im Gegensatz zu Frühgeborenen, bei denen ausgeprägte hypoxämische Reaktionen auf körperlichen und psychischen Stress nachgewiesen wurden (Poets et al. 1992), gibt es für kranke Reifgeborene in der Literatur bisher keine einheitlichen Aussagen über Sauerstoffsättigungswerte oder Desaturationsraten.

Eine italienische Arbeitsgruppe fand tendenziell niedrigere, aber nicht signifikant unterschiedliche Sauerstoffsättigungswerte bei kranken im Vergleich zu gesunden Neugeborenen (93,3% (SD 5,4%) versus 95.1% (SD 3,9%)) (De Felice et al. 2002).

In einer Studie aus Papua Neuguinea in 1000-2000 Metern Höhe wiesen hingegen Neugeborene, die unter einer Septikämie, einem niedrigen Geburtsgewicht, einer Asphyxie oder einer kongenitalen Syphilis litten, signifikant niedrigere mediane SpO₂-Werte auf als die gesunden Neugeborenen. Die niedrigsten Werte wiesen Kinder mit einer Infektion der tieferen Luftwege auf (Duke et al. 2002).

Auch die in der Studie von Poets et al. untersuchten Säuglinge mit Infektionen der unteren oder oberen Luftwege wiesen signifikant niedrigere SpO₂-Baseline-Werte auf als einige Zeit später im gesunden Zustand (99,6% versus 100%, $p < 0,01$). Die Anzahl der Desaturationen $\leq 80\%$ SpO₂ hingegen wies keinen signifikanten Unterschied auf (1,3/Std. versus 1,9/Std., $p > 0.05$). Betont wurde, dass sich keines der Kinder klinisch als hypoxämisch darstellte, auch bei einer medianen SpO₂-Baseline von nur 84,3% (Poets et al. 1992).

Zwar scheint die SpO₂-Baseline durch Erkrankungen z.B. der Luftwege beeinflusst zu werden, doch gibt es bisher wenig genaue Untersuchungen der Desaturationsraten bei kranken Neugeborenen

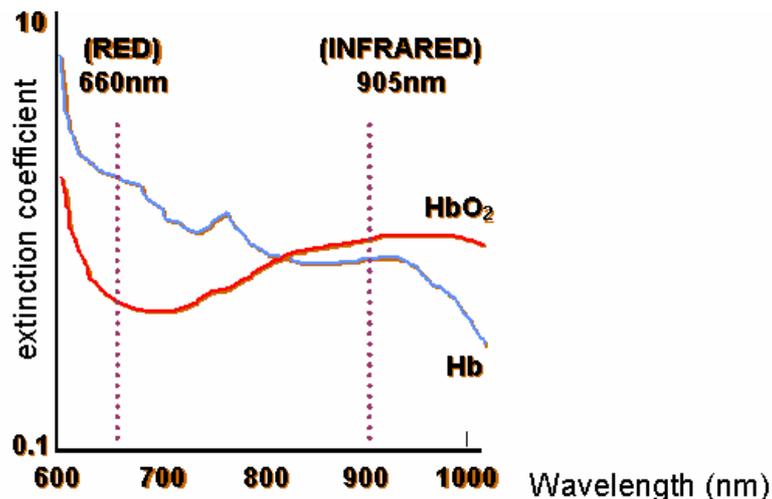
1.2.2 Perfusionsindex (PI)

1.2.2.1 Grundlagen

Das Wort *Perfusion* stammt von dem lateinischen Wort *perfundere* (= über-, durchströmen) und bedeutet übersetzt „Durchströmung, z. B. des Körpers oder einzelner Organe“ (Pschyrembel 1998).

Der Perfusionsindex (PI) ist ein Produkt der spektroskopischen Messung der Pulsoximetrie und ist definiert als Quotient der pulsatilen zur nicht-pulsatilen Komponente der Lichtabsorption im Infrarot-Wellenbereich. Er wird in Prozent ausgedrückt und kann Werte zwischen 0 und 20 annehmen.

Abbildung 1: Absorptionsspektrum für Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO₂) des roten und infraroten Lichtfrequenzbereiches (in nm) (Graybeal et al. 2005).



Während die Absorption im Rotbereich v. a. vom Anteil des O₂-gesättigten Hämoglobin (Hb) abhängt, wird sie im Infrarotbereich vornehmlich von der zu durchquerenden Wegstrecke bestimmt (siehe Abbildung 1)

Abbildung 1 Hier werden somit Volumenänderungen erfasst, die Auskunft über die Perfusion eines Gefäßabschnittes geben. Ozaki et al. führten den Begriff des Perfusionsindex (PI) 1993 erstmals ein (Ozaki et al. 1993). Bisher wurde dem PI keine große Bedeutung zugesprochen, weshalb er erst von wenigen Arbeitsgruppen untersucht wurde.

1.2.2.2 Der Perfusionsindex – ein Früherkennungsparameter?

Bisherige Studien untersuchten den PI bei unterschiedlichen Altersgruppen im Zusammenhang mit verschiedenen klinischen Parametern. So fanden sich signifikant niedrigere PI -Werte bei:

- sehr kranken im Vergleich zu weniger kranken Neugeborenen (0,86 SD 0,26 versus 2,02 SD 0,7; $P < 0,0001$) (De Felice et al. 2002),
- dem Vorhandensein einer subklinischen Chorioamnionitis (De Felice et al. 2005),
- erwachsenen Hochrisikopatienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Lima et al. 2002),
- Gabe bestimmter Anästhetika (Hager et al. 2003),
- Kälteexposition (Graybeal et al. 2005) .

Dass der PI als Früherkennungsparameter dienen kann, wurde nur von De Felice et al. postuliert. Die anderen Arbeitsgruppen untersuchten die Funktion des PI als Überwachungsparameter.

1.3 Problemstellung

Seit den 90er Jahren ist bekannt, dass die Rückenlage im Vergleich zur Seiten- und vor allem zur Bauchlage zusammen mit anderen Faktoren der Schlafumgebung einen wesentlichen Präventionsansatz für den plötzlichen Säuglingstod darstellt (Markestad et al. 1995; L'Hoir et al. 1998; Jeffery et al. 1999). Um einen möglichen nachteiligen Effekt dieser Lage auf die O₂-Sättigung auszuschliessen, wurde eine Studie an reifen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen durchgeführt.

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob die Rückenlage im Vergleich zur Seitenlage mit einer höheren Hypoxämiehäufigkeit beim Neugeborenen assoziiert ist.

Teilaspekt der Studie und Thema dieser Arbeit war die Frage, ob es einen Unterschied bezüglich der SpO₂ bei kranken versus gesunden Neugeborenen gibt. Außerdem wollten wir ermitteln, ob sich der Perfusionsindex akut kranker von dem anderer Kinder unterscheidet und somit möglicherweise als Früherkennungsparameter für Infektionen geeignet sein kann. Hierzu war die Erstellung von Referenzwerten für den Perfusionsindex notwendig.

Die Arbeitshypothesen waren:

1. Kranke Neugeborene weisen eine signifikant niedrigere SpO₂-Baseline und signifikant höhere Desaturationsraten auf als gesunde Neugeborene.
2. Der Perfusionsindex ist bei erkrankten Neugeborenen signifikant niedriger als bei gesunden Neugeborenen und kann somit als diagnostisches Kriterium dienen.
3. Das Alter der Neugeborenen hat einen signifikanten Einfluß auf die untersuchten Parameter.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Allgemein

Aufgenommen in die Studie wurden reife Neugeborene der Geburtsstationen und der neonatologischen Überwachungsstation der Universitätsfrauenklinik Tübingen in den Jahren 2002- 2005. Folgende Einschlusskriterien lagen der Teilnahme zugrunde:

- Vorliegen einer schriftlichen elterlichen Einverständniserklärung
- Gestationsalter bei der Geburt ≥ 37 SSW
- Alter des Kindes: > 12 h und < 120 h
- Vollständige kardiorespiratorische Anpassung nach der Geburt

Nicht in Frage für die Studie kamen Kinder, für die kein elterliches Einverständnis vorlag oder bei denen kongenitale Fehlbildungen nicht ausgeschlossen werden konnten.

2.1.2 Definition der Erkrankungen

Die Neugeborenen wurden den beiden Gruppen „gesund“ und „krank“ zugeteilt. Bei der Gruppe der kranken Kinder wurden mehrere Diagnosen unterschieden, die nach Ermessen des Stationsarztes sowie auf Basis der Leitlinien der Neonatologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Tübingen gestellt wurden:

- I. Zur Diagnose der *an einer Infektion erkrankten Neugeborenen* führte ein Zusammenkommen von klinischen Symptomen und infektionsspezifischen Parametern. Zu den klinischen Symptomen zählten Blässe, ein graues Munddreieck und grau-marmoriertes Hautkolorit,

Temperaturinstabilität, Tachypnoe mit einer AF > 60/min, Dyspnoe, Trinkschwäche, Erbrechen, periphere Mikrozirkulationsstörung, d.h. capillary refill > 2 Sek., Hyperexzitabilität oder Lethargie.

Zu den Laborparametern gehörten ein CRP > 1,0 mg/dl und/oder ein IL8 > 80 pg/ml (Plasma) und/oder eine Leukozytenzahl am 1. LT > 30000/ μ L, am 2. LT > 20000/ μ L, ab 3. LT > 15000/ μ L.

Retrospektiv wurde eine Untergruppe dieser Neugeborenen als „akut krank“ klassifiziert, wenn eine Antibiotika-Therapie im Zeitraum von 12 Stunden vor Beginn der Messung bis 12 Stunden nach Ende der Messung begonnen worden war.

- II. Eine *Hypoglykämie* lag vor, wenn der Blutzucker der Kinder am 1. LT < 35 mg/dl oder ab dem 2. LT < 45 mg/dl lag.
- III. Als *hypertroph* wurden Kinder, deren Geburtsgewicht über der 90. Perzentile lag, bezeichnet. Als *hypotroph* galt ein Neugeborenes, wenn es mit dem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile lag.
- IV. Als *Hypothermie* wurde eine rektale Temperatur von < 36,5° C festgelegt; die Kinder schliefen zur Temperaturstabilisierung im Wärmebett.
- V. Die Diagnose *Hyperbilirubinämie* wurde vom Stationsarzt nach den Kriterien der Fachgesellschaft gestellt (Bilirubinkurve).-

2.2 Pulsoximeter und sonstige Geräte

Für die Studie wurde das Pulsoximeter Vitaguard[®] VG 300, getemed AG, Teltow, Deutschland, mit neuer bewegungsresistenter Technologie (Masimo SET[®] = Signal Extraction Technology, Masimo Corp, Irvine, USA) verwendet.

Abbildung 2: Pulsoximeter Vitaguard[®] VG 300:



Dieses Pulsoximeter basiert auf den drei folgenden Prinzipien (MasimoSET-Info 04/ 2005):

1. Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin absorbieren rotes und infrarotes Licht unterschiedlich stark.
2. Im Verlauf des Pulszyklus verändert sich das Volumen des Blutflusses und somit auch dessen Lichtabsorption.
3. Da die Blutströme von den Arterien zu den Venen zeitlich sehr variabel sind, hängt die unterschiedliche Lichtabsorption zu einem großen Teil von Schwankungen im venösen Blut ab.

Um die Sauerstoffsättigung zu messen, sendet das Pulsoximeter mittels einer Leuchtdiode als Lichtquelle rotes und infrarotes Licht durch durchblutetes Gewebe und misst mit einer empfangenden Photodiode ihre Absorption.

Die Schwankungen der venösen Lichtabsorption bergen ein großes Störpotential für das Pulssignal. Daher wird in der neuen Masimo-Technologie das Absorptionssignal in ein arterielles und ein Rauschsignal getrennt. Dieses Störsignal wird in der späteren Berechnung extrahiert und dadurch die tatsächliche arterielle Lichtabsorption wesentlich genauer herausgefiltert. Der

Verhältniswert der beiden arteriellen pulsierenden Absorptionen (rotes und infrarotes Licht) ohne die Rauschkomponente wird verwendet, um aus empirisch kalibrierten Tabellen in der Pulsoximeter- Software den zugehörigen SpO₂-Wert auszulesen. Es ergeben sich rauscharme Ergebnisse.

Im Gegensatz zu früheren nur in der Forschung verwendeten Pulsoximetern, die im Beat-to-beat Modus messen (Stebbens et al. 1991), mittelt das Masimo-Pulsoximetergerät den SpO₂-Wert über mehrere Sekunden (Mittelungszeit 2-4s). So wird verhindert, dass sehr kurze artifizielle Enttächtigungen die Messungen fehlerhaft beeinflussen.

Sinkt der SpO₂-Wert während einer Messung unter 90%, speichert das Gerät dieses „Ereignis“ mit 60 Sekunden Vor- und Nachbetrachtung zusammen mit der Pulswelle sowie der Herzfrequenz (Samplerate von 64Hz) als *Event* ab. Innerhalb eines Events besteht somit die Möglichkeit, dass mehrere solcher Enttächtigungen auftreten. Die *Events* sowie die Aufzeichnung der gesamten Messung (*Trend*) können anschließend über eine eigene Software (VitaWin®) gesichert, dargestellt und analysiert werden.

Neben der Sauerstoffsättigung (SpO₂) und der Pulsrate pro Minute (bpm) ist das Gerät in der Lage, technische Daten wie die Signalqualität SIG IQ (Maß für die Verlässlichkeit der aufgezeichneten Daten), den Gerätestatus (Meldungen wie z.B. „Sensor off“- Klebesensor entfernt) und den Perfusionsindex PI (Maß für die Durchblutung an der Sensorstelle) kontinuierlich für 12 Stunden als *Trend*- Aufzeichnung intern abzuspeichern.

Der Perfusionsindex wird aus dem Verhältnis der pulsatilen zur nicht-pulsatilen Komponente des Infraroten Lichtes berechnet. Im Gegensatz zum roten Lichtsignal wird das Infrarotsignal primär vom Blutfluß und nicht vom arteriellen Oxyhämoglobingehalt des Blutes an der Applikationsstelle beeinflusst. Das bedeutet, dass sich Änderungen der „durchleuchteten“ Wegstrecke,

hervorgerufen u. a. durch die Stärke der arteriellen Pulsation und durch das venöse Blutvolumen, im Perfusionsindex widerspiegeln.

Der Perfusionsindex ist z.B. hilfreich bei der Suche nach einer guten Sensorapplikationsstelle. Je besser die Perfusion, desto besser kann die Sauerstoffsättigung auch bei Bewegung gemessen werden.

2.3 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine klinische prospektive Kohortenstudie mit einem Zwei-Phasen-cross-over-Design, bei der die Probanden zwei Gruppen 1 und 2 zugeteilt wurden. Die individuelle Zuteilung der Probanden in diese Gruppen erfolgte durch ein Randomisierungsschema (Zufallsliste aus Einsen und Zweien). Kinder der Gruppe 1 schliefen während der ersten Hälfte der Untersuchung in Rückenlage, während der zweiten Hälfte in Seitenlage. In Gruppe 2 war die Reihenfolge der Schlaflagen umgekehrt. Bei einer angestrebten Gesamtuntersuchungsdauer von 12 Stunden verbrachten die Kinder circa 6 Stunden in jeder Lage.

Das ursprüngliche Studiendesign war so angelegt, dass eine Probandenzahl von mindestens 485 Kindern als notwendig erachtet wurde, um einen Unterschied der Hypoxämiehäufigkeit $\leq 80\%$ im Bereich von 33% mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit nachzuweisen oder auszuschließen. Für die Fragestellungen dieser Arbeit wurde im Nachhinein aufgrund eines signifikanten Unterschieds zwischen Rücken- und Seitenlage bei jedem Kind nur die Aufzeichnungszeit in Rückenlage berücksichtigt.

2.4 Studienablauf

Nach schriftlicher Einwilligung der Eltern wurde für jeden Probanden ein Stammdatenblatt mit Name, fortlaufender Kodierung und Angaben zu Geburtsdatum, Geburtszeit, Datum der Messung, Rasse, Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, APGAR, Nabelarterien-pH, sowie

zum Gesundheitsstatus und zur eventuellen medikamentösen Behandlung erstellt. Des Weiteren wurde ein Protokollblatt mit der Lagenreihenfolge, den geplanten je nach Gegebenheit zu ändernden Start- und Endzeiten der Messung sowie dem Lagewechsel vorbereitet und den Nachtschwestern bzw. den Müttern zum Notieren der Fütterungs- und Stillzeiten oder sonstiger Ereignisse während der Nacht übergeben.

Die Messung sollte zwischen 18.00 Uhr und 21.00 Uhr begonnen werden. Zur Stabilisation der rechten oder linken Seitlage diente eine an den Rücken angelegte Handtuchrolle.

Gesunde Kinder wurden bei ihren Müttern auf den geburtshilflichen Stationen überwacht. Bei Kindern, die aufgrund einer Infektion, einer Hypo- oder Hypertrophie, einer Hyperbilirubinämie oder sonstiger Erkrankungen einer engmaschigen Beobachtung bedurften, wurde die Untersuchung auf der neonatologischen Überwachungsstation durchgeführt.

Für die Messung wurden die Neugeborenen mittels eines hautschonenden Klebesensors, der an der lateralen Fußkante befestigt wurde, an das Pulsoximeter VitaGuard VG 300 (Abbildung 2) angeschlossen. Nach der 12-stündigen Aufzeichnung wurden die aufgenommenen Daten mit Hilfe einer speziellen Software der Firma Masimo (VitaWin) auf einen Laptop geladen und ausgewertet.

Um zusätzlich zu den Messdaten epidemiologische sowie soziale Zusammenhänge erfassen zu können, füllten die Mütter der an der Studie teilnehmenden Kinder einen Fragebogen aus, der sie zum Kind, zur Schwangerschaft, zur Familie und zu ihrem sozialen Status befragte.

Die Studie war der Ethikkommission der Universität Tübingen vorgelegt und von ihr genehmigt worden.

2.5 Auswertung

Um eine geblindete Auswertung durchführen zu können, wurden die Protokolle der einzelnen Probanden mit einem 7-stelligen Code versehen. Dieser Code gab Auskunft über das Datum der Messung und das verwendete Gerät. Die Auswertung gliederte sich in zwei Abschnitte, einen manuellen Teil mit Softwareunterstützung und einen allein durch eine Software ausgewerteten Teil.

2.5.1 Eventauswertung

2.5.1.1 Manuelle Auswertung

Für die Eventauswertung, die Auswertung der von VitaWin® herausgefilterten grenzwertunterschreitenden Sättigungsabfälle einer Untersuchung, wurden drei Kriterien überprüft, bevor die Entsättigung als „echt“ eingestuft werden konnte:

- **Signal IQ (SI IQ)- Kriterium:** Der SIG IQ mußte innerhalb der der Entsättigung vorangehenden 7 Sek größer als 43 sein; fiel der SIG IQ während der Entsättigung unter 43, wurde diese Zeitspanne aus der Hypoxämie-Dauer herausgenommen.

Der SIG IQ- Grenzwert wird von der Firma Masimo als Verlässlichkeitskriterium angegeben.

- **Perfusions (PF)- Kriterium:** Der Perfusionsindex mußte $> 0,05$ sein; (Dieser Grenzwert wird ebenfalls von der Firma Masimo als Kriterium für die Durchblutungsstärke vorgegeben.)
- **8%- Entsättigung:** Fiel die SpO₂ innerhalb 1 Sek um $\geq 8\%$ (absolut), z.B. von 95% auf 87%, so wurde die Entsättigung als artifizielle Entsättigung nicht gewertet. Innerhalb einer Entsättigung wurde ein plötzlicher 8%-Abfall als Ende der Entsättigung gewertet.

Die folgenden Messausschnitte zeigen beispielhaft die Herzfrequenz, die SpO₂ und die Pulswelle im zeitlichen Verlauf (Zeitfenster 30 Sekunden).

Abbildung 3: Entsättigung auf 86% mit gutem SIG IQ und regelmäßiger Pulswelle

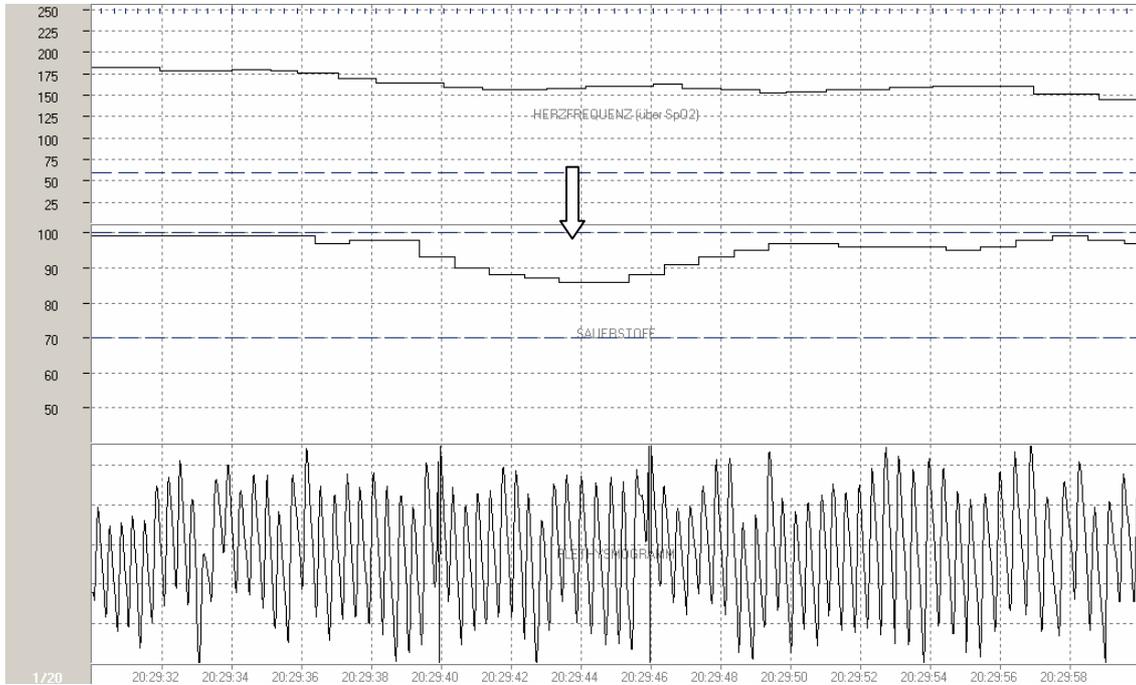


Abbildung 4: Artificielle Entsättigung bei einem SIG IQ von 26

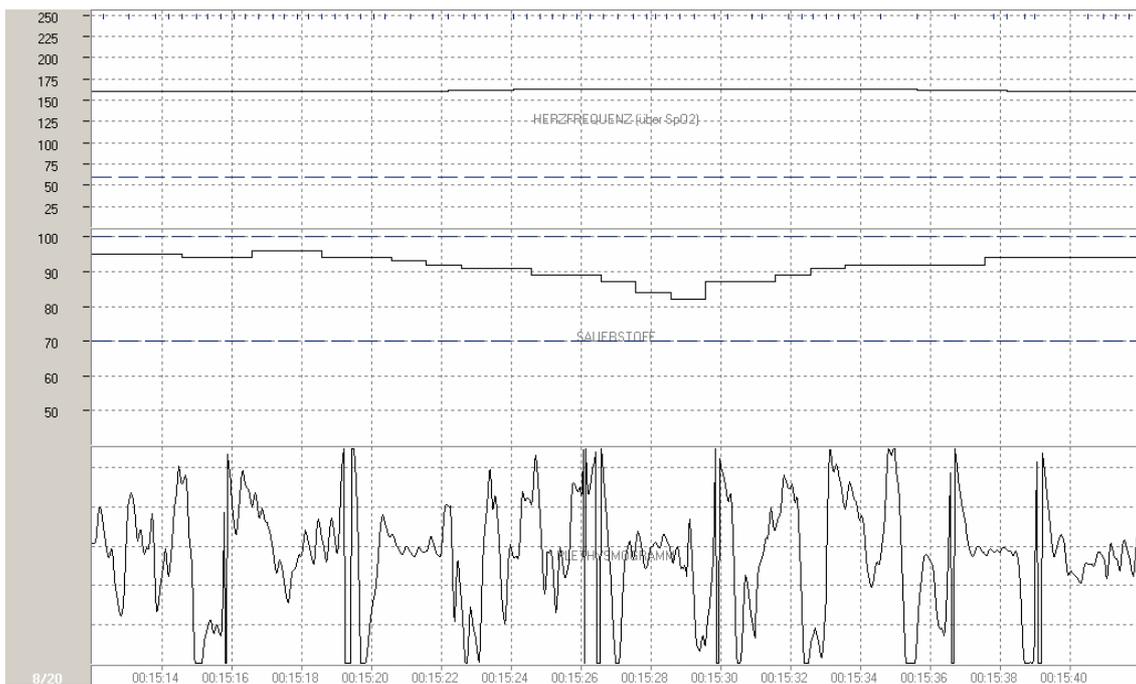
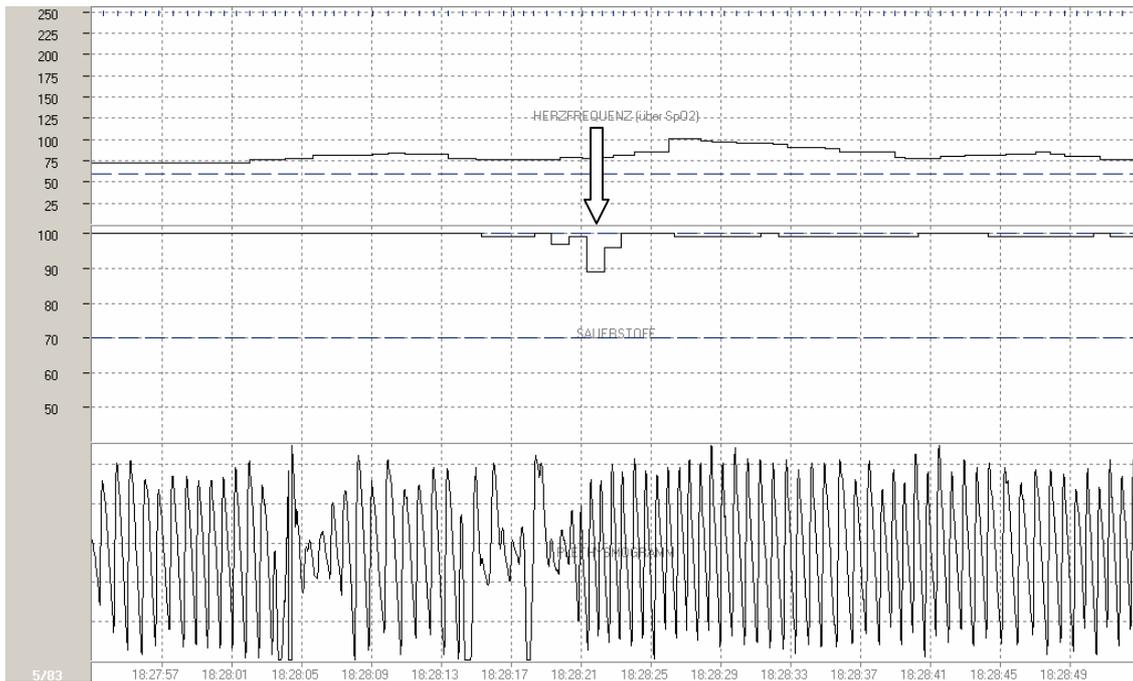


Abbildung 5: Artifizielle-Entsättigung (hier Entsättigung von 99% auf 89% in 1 Sek)



Sodann folgten weitere Auswertungsschritte:

- Bestimmung der Anzahl und der jeweiligen Dauer der einzelnen SpO₂-Abfälle < 90% (1), < 85% (2), < 80% (3) mit einer minimalen Dauer von einer Sekunde. Ein SpO₂-Anstieg auf ≥ 90% beendete die einzelne Entsättigung.
- **Minimale O₂-Sättigung (MinSpO₂):** Bestimmung des niedrigsten SpO₂-Wertes während einer Entsättigung.
- **Ereignisse:** Konnte mit Hilfe des Protokolls ein Ereignis mit einer Entsättigung in Zusammenhang gebracht werden, so wurde dieses notiert.
- Bei Eventübergängen, d.h. bei Andauern eines Events über die aufgezeichnete Nachbetrachtungszeit hinaus und somit Beginn eines neuen Events, musste zur Berechnung der Eventdauer die Zeitlücke von etwa 4 Sek beachtet werden, die durch das Abspeichern der Events entstand.
- Lag eine Entsättigung am Anfang einer Eventaufzeichnung vor, so

wurde, auch wenn keine vollen 7 Sek. Vorbetrachtung möglich war, die Entsättigung mit der gegebenen (mindestens 1 Sekunde) Vorbetrachtung gewertet.

- Um die einzelnen Entsättigungen aussagekräftig werten zu können, musste die SpO₂-Baseline der Trendaufzeichnung bei mindestens 93% liegen (siehe Trendauswertung).

Die ebenfalls aufgezeichnete Herzfrequenz und somit eventuell auftretende Bradykardien wurden für die Auswertung der Studie nicht berücksichtigt.

2.5.1.2 Eingabe in die Datenbank

Die oben beschriebenen manuell ermittelten Parameter wurden anschließend in die Datenbank eingegeben. Innerhalb der Datenbank erfolgte dann die Berechnung der Anzahl der echten Entsättigungen aus beiden Lagen, sowie der Auswertungszeit T in Lage 1 und Lage 2 in Minuten.

2.5.2 Trendauswertung (Softwaregestützte Auswertung)

Unabhängig von der manuellen Eventauswertung erfolgte eine softwaregestützte Auswertung der kompletten Aufzeichnungszeit im Trendmodus (Matlab[®], MathSoft Inc.; Cambridge, MA). Auch hier wurden Bereiche mit einem SIG IQ ≤ 43 aus den Berechnungen herausgenommen. Es erfolgte eine Bestimmung des SpO₂-Mittelwertes, des SpO₂-Medians, der SpO₂-Standardabweichung, des medianen Pulses, der mittleren Perfusion, der medianen Perfusion, der Standardabweichung der Perfusion und der gesamten Trendzeit mit einem SIG IQ > 43 für Lagen 1 und 2.

2.6 Statistik

Für die Erhebung der Perfusions-Referenzwerte wurden für die metrischen normalverteilten Variablen Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen (SD) und für die nicht normalverteilten Variablen die Perzentilen des Parameters erhoben.

Die Testung der Signifikanz erfolgte für normalverteilte Variablen wie z.B. dem medianen SpO₂-Wert mit dem T-Test, für nicht normalverteilte Variablen wie z.B. der mediane Perfusionsindex mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests.

Zunächst war geplant, die Referenzwerte aus dem gesamten Studienkollektiv zu erheben. Da der Lagenvergleich jedoch signifikant höhere Hypoxämieraten in Rückenlage versus Seitenlage ergab ($p < 0,001$, gepaarter T-Test) und die Rückenlage aufgrund früherer Studien die allgemein empfohlene Lage ist, wurden die Referenzwerte im weiteren Verlauf nur für die Rückenlage erhoben. Da auch die zwischen der neonatologischen und den geburtshilflichen Stationen ermittelten Ergebnisse unterschiedlich waren, wurden die Referenzwerte anhand der Ergebnisse der gesunden Kinder der geburtshilflichen Stationen ermittelt, während der Vergleich zwischen den akut an einer Infektion erkrankten Kindern und den nicht akut kranken Kindern auf der neonatologischen Station erhoben wurde.

3 Ergebnisse

Beim Lagenvergleich ergaben sich für die Rückenlage im Vergleich zur Seitenlage signifikant höhere mediane SpO₂-Werte (97,6% vs. 97,2%, $p < 0.001$, gepaarter T-Test). Aufgrund der allgemeinen Empfehlung der Rückenlage als Schlafposition wurden zur weiteren Auswertung und der Erstellung der Referenzwerte für die Perfusion nur die Werte in dieser Lage verwendet.

In die Studie wurden 609 Neugeborene aufgenommen; bei 522 Kindern lagen ausreichend lange Trendzeiten in Rückenlage von jeweils mindestens 180 Minuten vor. 255 (48,8%) dieser Kinder lagen auf den geburtshilflichen Stationen und 267 (51,15%) auf der Neonatologischen Überwachungsstation.

3.1 Perfusionsindex- Referenzwerte

3.1.1 Demographie der Population

Da sowohl die mediane SpO₂ sowie die mediane Pulsrate auf der neonatologischen im Vergleich zu den geburtshilflichen Stationen signifikant höher waren (mediane SpO₂: 97,7% versus 97,4%, $p = 0,005$; mediane Pulsrate: 120 bmp versus 117 bmp, $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test) und zudem die mediane Perfusion auf der neonatologischen Station signifikant niedriger war (8 versus 9; $p = 0,002$; T-Test), wurden zur Evaluation der Referenzwerte für den Perfusionsindex nur die Ergebnisse der 255 Kinder der Geburtsstationen herangezogen. Die Überlegung hierbei war, dass der Gesundheitszustand der Kinder und die Umgebung am ehesten den Normalbedingungen zu Hause bzw. den Bedingungen eines Schlaflabors entsprachen.

Zum Zeitpunkt der Studie betrug das mittlere Alter der Neugeborenen 1,9 Tage (Min.-Max. 0-5 Tage). Der überwiegende Teil der Neugeborenen war kaukasischer (95,3%), zwei Kinder waren afrikanischer, drei asiatischer und sieben gemischter oder anderer Herkunft. Es wurden 250 (98,0%) Einlinge

untersucht. Bei fünf Kindern existierte darüber keine Angabe. Das mittlere Alter der Mütter betrug 31,5 Jahre (SD 10,2 Jahre). Tabelle 1 zeigt die Schulabschlüsse der Eltern der Probanden.

Tabelle 1: Schulabschluß der Probandeneltern

| Schulabschluss in Prozentanteilen | Mütter (n=243) | Väter (n=238) |
|--|-----------------------|----------------------|
| Keinen | 0,4% | 0,4% |
| Volks-/Hauptschulabschluss | 15,3% | 21,6% |
| Realschulabschluss | 38,4% | 21,2% |
| Abitur/Fachabitur | 16,9% | 13,3% |
| Abgeschlossenes (Fach-) Hochschulstudium | 24,3% | 36,9% |
| Fehlend | 4,7% | 6,7% |
| Gesamtanzahl | 100,0% | 100,0% |

Der Vergleich der Studienpopulation mit der Geburtenstatistik der Frauenklinik aus dem Zeitraum 01.10.2002- 01.04.2004 zeigte keine wesentliche Verzerrung in der Verteilung der wichtigsten demographischen Variablen.

Im Folgenden ist der Vergleich der Studienpopulation mit der Geburtenstatistik der Frauenklinik tabellarisch und grafisch dargestellt.

Tabelle 2: Vergleich der Gesamt- mit der Studienpopulation (Angaben in %- Anteilen bis auf Gesamtanzahl)

| | | FRAUENKLINIK* | STUDIENPOPULATION |
|--|-------------------|------------------------------------|-------------------|
| Geschlecht | Jungen | 1996 (51,9%) | 129 (51,0%) |
| | Mädchen | 1847 (48,1%) | 126 (49,4%) |
| | Gesamtzahl | 3843 | 255 |
| Geburtsgewicht (Abbildung 6) | < 1000g | 1,3 | 0,0 |
| | 1000 - 1499 g | 1,6 | 0,0 |
| | 1500 - 1999 g | 3,1 | 0,0 |
| | 2000 - 2499 g | 6,1 | 0,4 |
| | 2500 - 2999 g | 16,2 | 17,2 |
| | 3000 - 3499 g | 36,1 | 44,4 |
| | 3500 - 3999 g | 26,1 | 30,6 |
| | 4000 - 4499 g | 7,6 | 7,8 |
| | ≥ 4500 g | 1,3 | 0,0 |
| | ohne Angabe | 0,7 | 0 |
| | Gesamtzahl | 3824 | 255 |
| Geburtsmodus (Abbildung 7) | Spontangeburt | 57,9 | 65,9 |
| | Per Sectio | 34,2 | 29,4 |
| | Vakuumextraktion | 6,4 | 4,3 |
| | Forcepsextraktion | 1,3 | 0,4 |
| | Andere | 0,2 | 0,0 |
| | Gesamtzahl | 3824 | 255 |
| Einling/Zwilling | Einlinge | 93,0 | 98,0 |
| | Zwillinge | 6,3 | 0,0 |
| | Drillinge | 0,6 | 0,0 |
| | Fehlende Angabe | 0,0 | 2,0 |
| | Lebendgeborene | 100 | 100 |
| | Gesamtzahl | 3805 (ohne Totgeborene) | 255 |

| | | FRAUENKLINIK* | | | STUDIENPOPULATION | | |
|------------------------------|-------------------|---------------|-------------|------------|-------------------|------------|-----------|
| Tragzeit | < 32 SSW | 4,0 | | | 0 | | |
| | 32-36 SSW | 10,5 | | | 0 | | |
| | 37- 41 SSW | 82,5 | | | 99,6 | | |
| | > 41 SSW | 3,0 | | | 0,4 | | |
| | ohne Angabe | 0 | | | 0 | | |
| | Gesamtzahl | 3824 | | | 255 | | |
| Para (Abbildung 8) | 1 | 50,0 | | | 47,2 | | |
| | 2 | 35,3 | | | 34,1 | | |
| | 3 | 10,8 | | | 15 | | |
| | 4 | 2,7 | | | 3,3 | | |
| | 5 und mehr | 1,2 | | | 0,4 | | |
| | Gesamtzahl | 3849 | | | 255 | | |
| Apgar | | 1 | 5 | 10 | 1 | 5 | 10 |
| | 1 | 0,3 | 0,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0,7 | 0,0 | 0 | 0,4 | 0,0 | 0,0 |
| | 4 | 1,0 | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 2,3 | 0,1 | 0,0 | 0,4 | 0,0 | 0,0 |
| | 6 | 4,6 | 0,9 | 0,1 | 3,1 | 0,0 | 0,0 |
| | 7 | 11,8 | 2,9 | 0,6 | 7,5 | 1,2 | 0,0 |
| | 8 | 28,0 | 12,9 | 5,7 | 26,7 | 9,4 | 2,0 |
| | 9 | 47,2 | 37,1 | 20,3 | 56,5 | 32,9 | 17,6 |
| | 10 | 3,6 | 45,8 | 72,9 | 5,5 | 56,5 | 80,4 |
| Fehlende Angaben | 0,0 | 0,2 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| Gesamtzahl | 3711 | 3711 | 3711 | 255 | 255 | 255 | |

*aus der Perinatalerhebung vom 01.10.2002- 01.04.2004 der Universitätsfrauenklinik Tübingen

Abbildung 6: Vergleich Geburtsgewicht

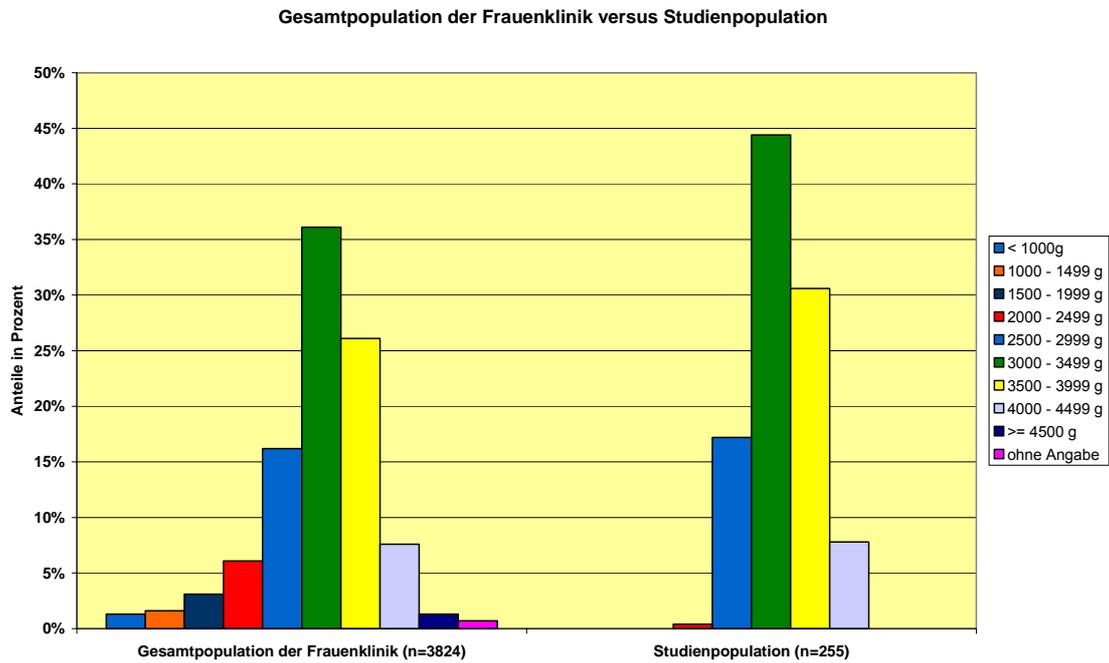


Abbildung 7: Vergleich Geburtsmodus

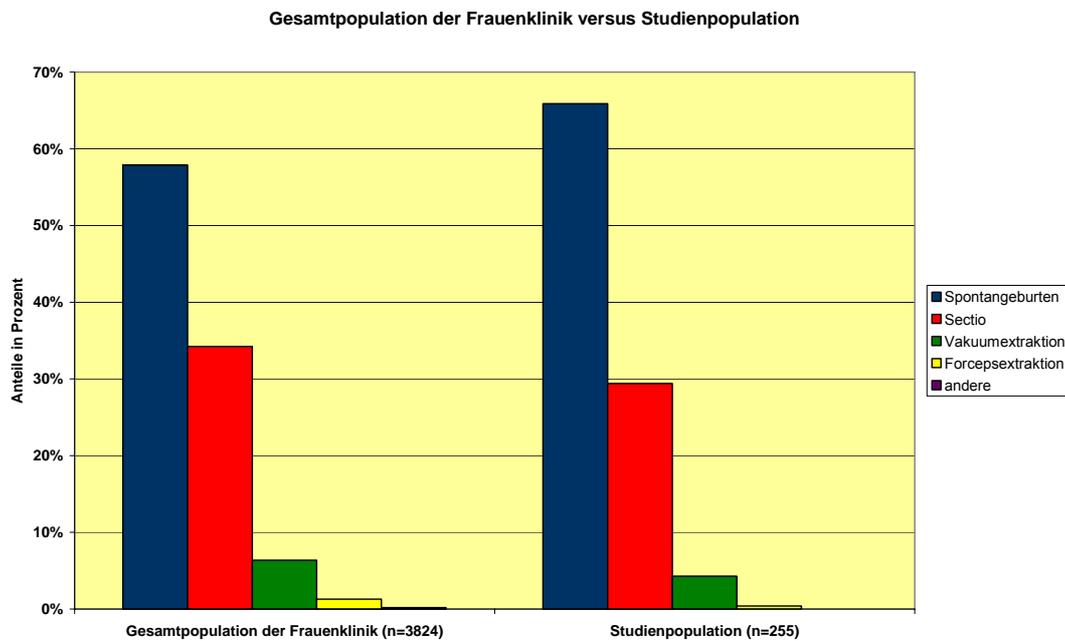
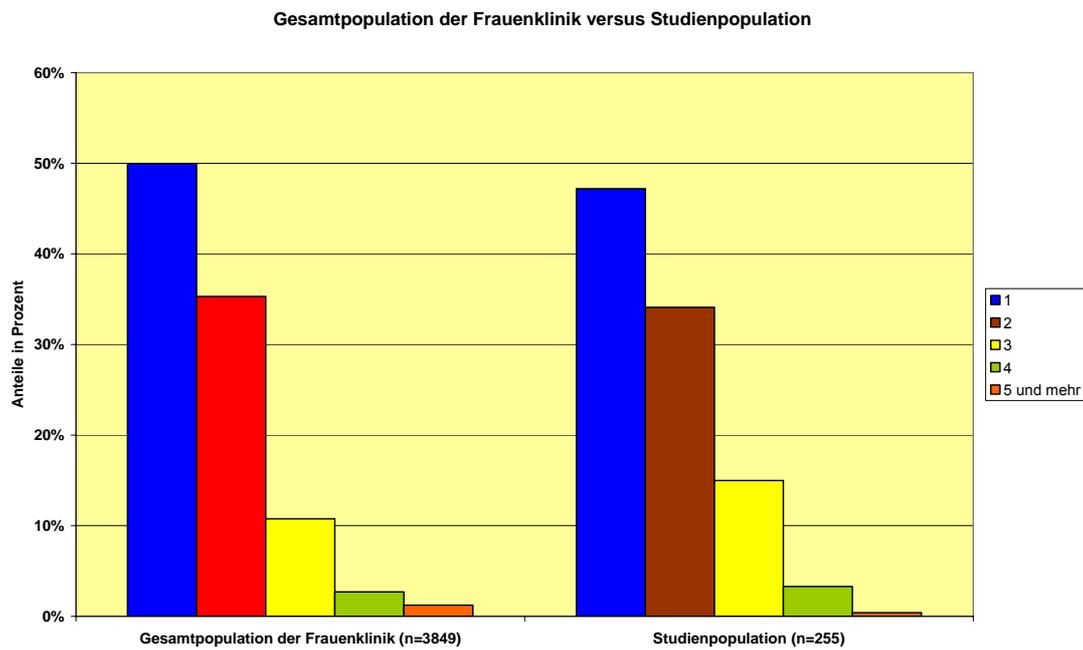


Abbildung 8: Vergleich der Parität



Aufgrund der Einschlusskriterien und der für die Referenzwerte selektierten Betrachtung der Kinder der Geburtsstationen wurden Risikoneugeborene von vorneherein von der Studie ausgeschlossen. Deshalb fehlen im obigen Vergleich auf der Seite der Studienpopulation Frühgeborene und Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht; gleichzeitig enthält die Studienpopulation spontan geborene, weniger per Sectio entbundene Neugeborene und kein Zwillingsgeborenes.

3.1.2 Referenzwerte für den Perfusionsindex (PI)

Mit Ausnahme des Perfusionsindex-Minimums lag für den Perfusionsindex keine Normalverteilung vor, so dass die PI-Referenzwerte in Perzentilen des Medians angegeben werden.

Im Folgenden sind die Referenzwerte des Perfusionsindex tabellarisch und graphisch dargestellt.

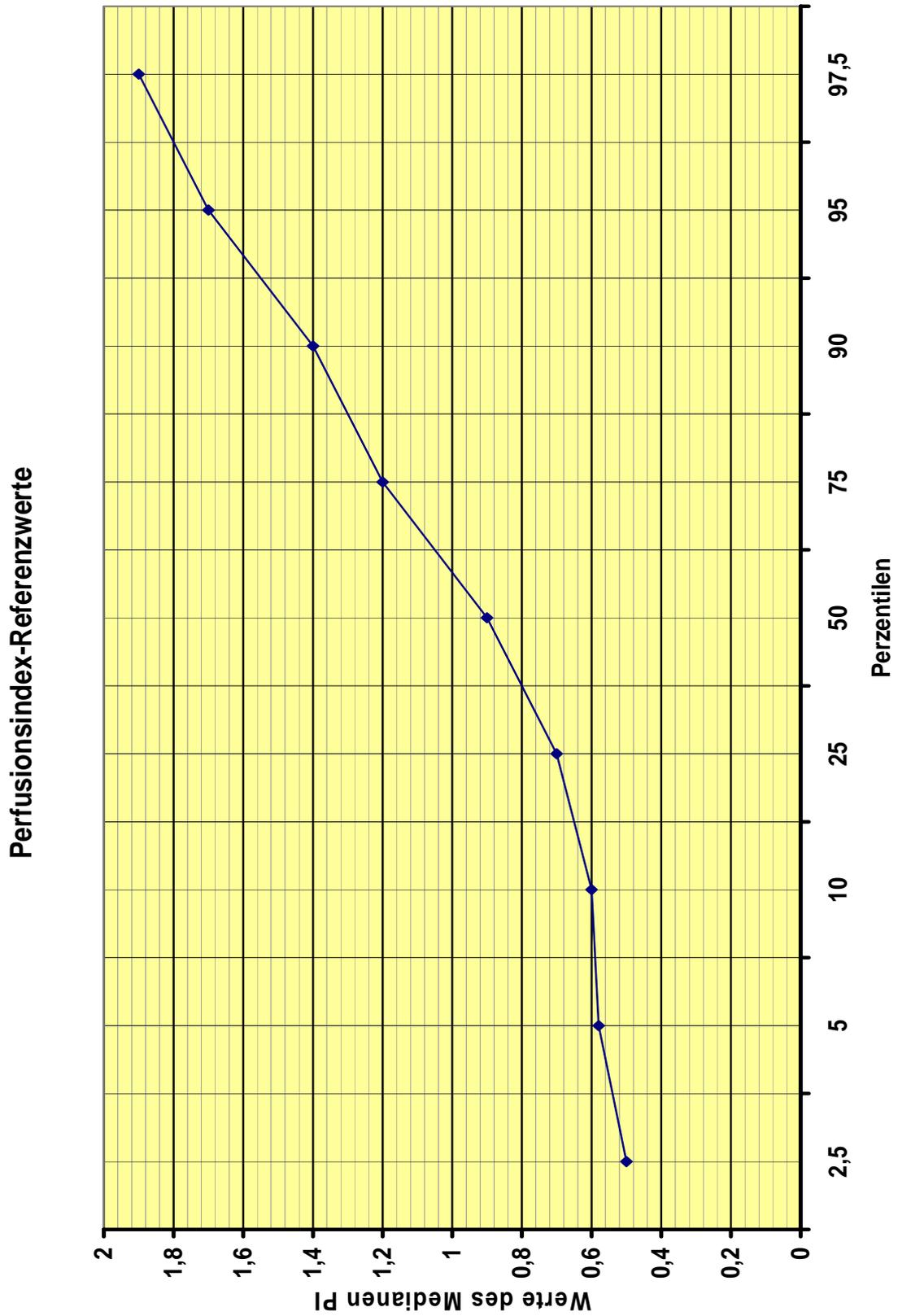
Tabelle 3: Median Perfusions-Referenzwerte

| | Perzentilen | Medianer Perfusionsdex |
|---------------------------|-------------|------------------------|
| Standardabweichung | | 0,34 |
| Minimum | | 0,4 |
| Maximum | | 0,21 |
| | 2,5 | 0,5 |
| | 5 | 0,58 |
| | 10 | 0,6 |
| | 25 | 0,7 |
| | 50 | 0,9 |
| | 75 | 1,2 |
| | 90 | 1,4 |
| | 95 | 1,7 |
| | 97,5 | 1,9 |

In einer Referenzpopulation werden nach der Gaußschen Verteilungskurve 95% des betrachteten Kollektivs als *normal* betrachtet. Das bedeutet für unsere Referenzwerte, dass der Normbereich zwischen der 2,5%- und der 97,5%-Perzentile liegt, da sowohl ein zu hoher wie auch ein zu niedriger Perfusionsindex als *abnorm* gelten.

Nach unseren Ergebnissen lagen demnach normale Perfusionsindexwerte zwischen 0,5 und 1,9 und der Mittelwert des Perfusionsindex-Minimums betrug 0,35 (SD 0,24).

Abbildung 9: Graphische Darstellung der Perfusionsindex-Referenzwerte (n=255)



3.1.3 Einfluß des Alters auf den Perfusionsindex

Die Hypothese, dass das Alter der Kinder einen signifikanten Einfluß auf den Perfusionsindex oder die anderen Parameter haben könnte, bestätigte sich nicht. Zwischen den Kategorien „0-1 Tage alt“, „2 Tage alt“, „3-5 Tage alt“ ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den medianen Perfusionsindex feststellen ($p = 0,184$ Kruskal-Wallis-Test), die mediane SpO_2 (97,3% versus 97,3% versus 97,6%; $p > 0,05$; Kruskal-Wallis-Test) oder den medianen Puls (117,7 bpm versus 116,1 bpm versus 118,9 bpm; $p > 0,05$; Kruskal-Wallis-Test).

3.2 Vergleich der akut an einer Infektion erkrankten Neugeborenen mit den anderen Neugeborenen

3.2.1 Demographie der Population

Für den Vergleich zwischen den akut kranken und den übrigen Kindern wurden die Messwerte der 267 Kinder der Neonatologischen Station evaluiert.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der neonatologischen Population: Metrische Variablen

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|-----------------------------------|-----|---------|---------|------------|--------------------|
| Schwangerschaftswoche | 267 | 37 | 42 | 39,1 | 1,4 |
| Geburtsgewicht in g | 267 | 1890 | 5350 | 3252,6 | 582,2 |
| Nabelarterien-pH | 260 | 6,97 | 7,46 | 7,26 | 0,1 |
| Alter der Mutter in Jahren | 251 | 18 | 42 | 31,2 | 5,1 |

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der neonatologischen Population: Kategoriale Variablen

| | | Häufigkeit | Prozent |
|---------------------|--------------------|------------|------------|
| Geschlecht | Junge | 159 | 59,6 |
| | Mädchen | 108 | 40,4 |
| | Gesamtzahl | 267 | 100 |
| Geburtsmodus | Vaginal | 133 | 49,8 |
| | Sectio | 101 | 37,8 |
| | Forceps | 7 | 2,6 |
| | Vakuum | 26 | 9,7 |
| | Gesamtzahl | 267 | 100 |
| Rasse | Kaukasisch | 251 | 94,0 |
| | Afrikanisch | 2 | 0,7 |
| | Asiatisch | 3 | 1,1 |
| | Andere | 11 | 4,1 |
| | Gesamtzahl | 267 | 100 |

| Schulabschluß | Häufigkeit | | Prozent | |
|----------------------------|------------|------------|--------------|--------------|
| | Mütter | Väter | Mütter | Väter |
| Keinen | 3 | 3 | 1,1 | 1,1 |
| Volks-/Hauptschulabschluss | 28 | 48 | 10,5 | 18,0 |
| Realschulabschluss | 95 | 67 | 35,6 | 25,1 |
| Abitur/Fachabitur | 45 | 31 | 16,9 | 11,6 |
| (Fach-)Hochschulstudium | 70 | 86 | 26,2 | 32,2 |
| Gesamtzahl | 267 | 267 | 100,0 | 100,0 |

Die mittlere Aufzeichnungszeit betrug 4,9 Std. (SD 1,8 Std.) bei einem Minimum von 3 Std. und einem Maximum von 7,3 Std.

3.2.2 Vergleich der Ergebnisse von Kindern auf der neonatologischen Station

Der Vergleich der Kinder mit verschiedenen Erkrankungen (Neugeboreneninfektion(n=72), Hypoglykämie (n=20), Hypotrophie (n=46), Hypothermie(n=32), Hyperbilirubinämie (n=3), andere Erkrankungen (n=22) mit den gesunden Kindern (n=72) der Station ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der medianen Perfusion (Mann-Whitney-U-Test), des DI85 und DI80 (Mann-Whitney-U-Test), der medianen SpO₂ (T-Test) und der medianen Pulsrate (T-Test). Daher wurden die akut an einer Infektion erkrankten Neugeborenen, d.h. die „akut Kranken“ mit der Gesamtgruppe der übrigen Kinder verglichen.

Tabelle 6: Ergebnisse der akut Kranken im Vgl. zu den übrigen Kindern der neonatologischen Station

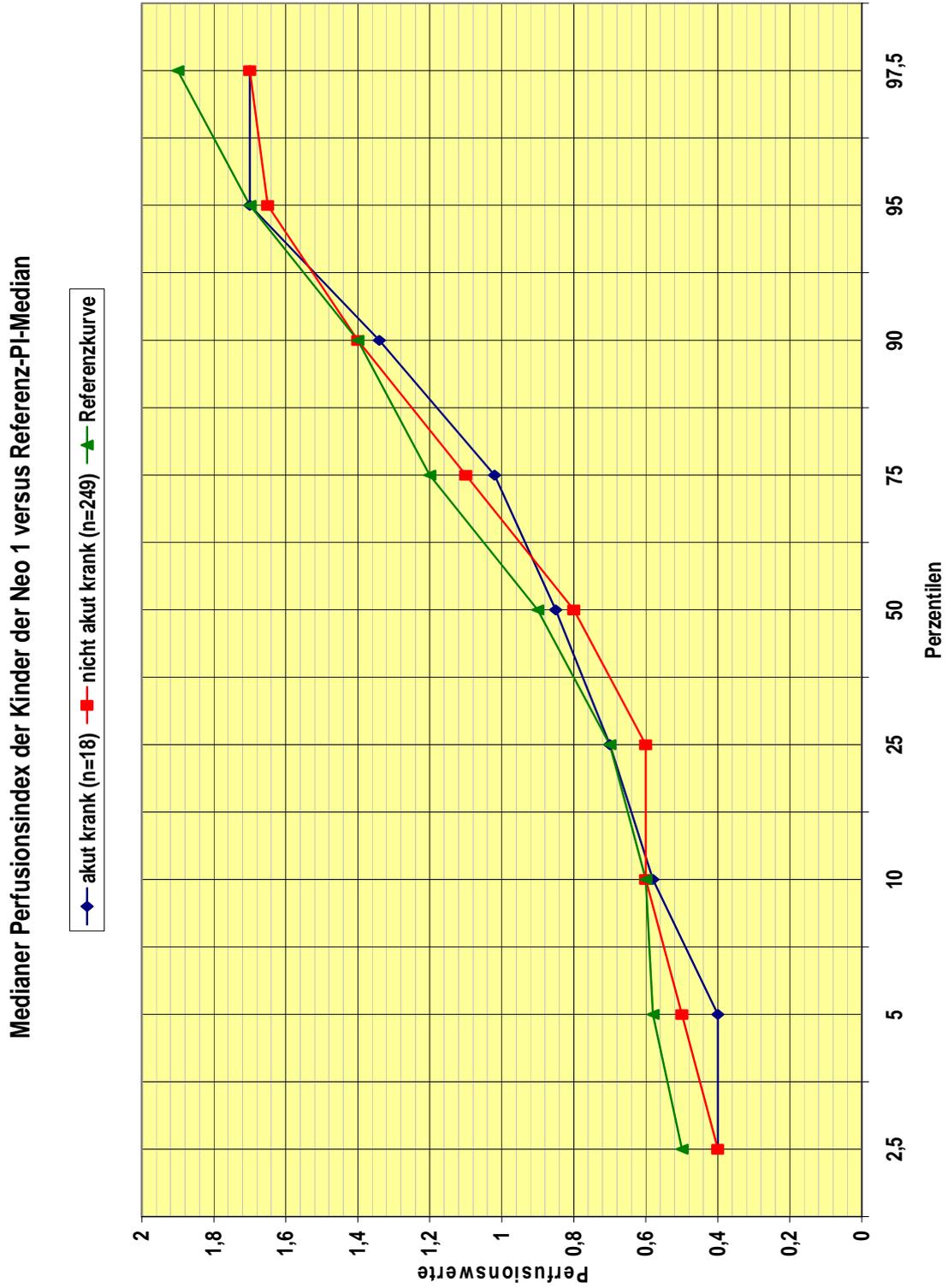
| Kinder | N (in %) | DI85 ¹ | DI80 ¹ | Median SpO ₂ ² | Median Perfusion ¹ | Median Puls ² |
|-------------------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Gesamt | 267 | 0,0 (0-5,1) | 0,0 (0-3,1) | 97,7 (SD 1,5) | 0,8 (0,4-3,0) | 120,6 (SD 9,7) |
| Nicht akut krank | 249 (93,3) | 0,0 (0-5,1) | 0,0 (0-3,1) | 97,8 (SD 1,5) | 0,8 (0,4-3,0) | 120,8 (SD 9,8) |
| Akut krank | 18 (6,7) | 0,2 (0-1,0); | 0,0 (0-0,6) | 97,2 (SD 1,4) | 0,9 (0,4-1,7) | 118,6 (SD 7,7) |

¹Median (min-max), ²Mittelwert (SD)

Der Vergleich der Kinder mit akuter und ohne akute Infektion ergab weder für den medianen SpO₂ noch für die Hypoxämieraten noch für den medianen Perfusionsindex oder für den medianen Puls einen signifikanten Unterschied.

Die folgende Abbildung zeigt die Perzentilen des medianen Perfusionsindex der zwei untersuchten Gruppen der neonatologischen Station mit zwei Graphen (akut krank= blauer Graph, nicht akut krank = roter Graph) zusammen mit der auf den geburtshilflichen Stationen ermittelten Referenzkurve des Perfusionsmedians (grüner Graph). Die Graphen der Gruppen der neonatologischen Station verlaufen beide knapp unterhalb des Referenzmedians und zeigen im Vergleich keine signifikanten Abweichungen.

Abbildung 10: Darstellung des medianen PI der akut kranken NG und der nicht akut kranken NG sowie der Referenzwerte des medianen PI.



4 Diskussion

Die Pulsoximetrie ist ein weit verbreitetes standardisiertes Überwachungs- und Messverfahren auf neonatologischen Intensiv- und Überwachungsstationen.

Neben der Überwachung von SpO₂ und Pulsfrequenz bietet sie die Möglichkeit, die Perfusion, ein Maß für die Stärke der Durchblutung, aufzuzeichnen. Dieser Parameter fand bisher kaum klinische Anwendung, könnte aber das Potential haben, eine periphere Minderdurchblutung z.B. im Anfangsstadium einer Neugeboreneninfektion frühzeitig zu erfassen. Um diesen Parameter hierfür nutzbar zu machen, erhoben wir anhand der aufgezeichneten Daten Referenzwerte auf.

Im Anschluß daran überprüften wir die Hypothese, ob sich die Perfusionswerte von akut an einer Infektion erkrankten Neugeborenen signifikant von denen gesunder Neugeborener unterscheiden, was jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Auch der Vergleich der akut kranken mit den nicht akut kranken Kindern bezüglich der medianen Sättigung sowie der Desaturationsindices DI85 und DI80 ergab keinen signifikanten Unterschied.

Außerdem zeigte sich, dass das Alter der Kinder (1.-5. Lebenstag) keinen Einfluss auf die oben beschriebenen Parameter hatte.

4.1 Diskussion der Fehlerquellen

4.1.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation zeigt im Vergleich zur Gesamtpopulation der Frauenklinik keine wesentliche Verzerrung bezüglich der wichtigsten demographischen Daten. Geringe Unterschiede lassen sich durch den studiendesign-bedingten Ausschluß der Risikoneugeborenen und Frühgeborenen erklären.

Da von der Gesamtpopulation keine Angaben zu Beruf oder Schulabschluß vorlagen, kann keine Aussage zur Repräsentativität der Studienpopulation diesbezüglich gemacht werden. Da die vorliegenden demographischen Daten

der Frauenklinik denen der Studienpopulation sehr ähneln, bleibt zu vermuten, dass auch der soziale Status keine ungewöhnlichen Abweichungen zeigt. Ein Vergleich mit dem Durchschnitt gesamtdeutscher Eltern zeigt hingegen, dass das Studienkollektiv mit einem studierten Anteil von 36,5% der Väter und 24,3% der Mütter weit über dem normalen akademischen Anteil der deutschen Bevölkerung liegt (10,6% mit Fach-/Hochschulabschluß bei 65185 Befragten aus dem Jahre 2004; Statistisches Bundesamt 2005, www.destatis.de).

Ob der soziale Status einen Einfluß auf die von uns untersuchten Parameter hat, ist nicht erwiesen. Es gibt Studien, die besagen, dass z.B. die Häufigkeit des Plötzlichen Kindstodes mit dem sozialen Status korreliert (Daltveit et al. 1998). Ob Kinder aus sozial schwachen Familien häufiger Hypoxämien erleiden oder niedrigere Perfusionswerte aufweisen, bleibt zu untersuchen. Ein Faktor der diesbezüglich eine Rolle spielen könnte, ist z.B. das Rauchen während und nach der Schwangerschaft.

4.1.2 Auswahl der Patienten/Probanden

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte nach Absprache mit den jeweiligen Stationsschwestern. Der Gesundheitszustand der Kinder führte vor Beginn der Rekrutierung zu einer Selektion. Sehr kranke und pflegeintensive Neugeborene kamen aus Gründen der Zumutbarkeit meist nicht in Frage. Messungen, in deren Verlauf eine antibiotische Therapie begann, wurden mehrfach abgebrochen und somit des öfteren verworfen. Dies führte zu einer verminderten Anzahl akut kranker Kinder innerhalb der Studie und zu einer geringeren Repräsentativität dieser Gruppe.

4.1.3 Wahl des Studiendesigns

Das Studiendesign wurde für den Vergleich der Desaturationsraten in Seiten- und Rückenlage konzipiert. Für den Vergleich der kranken mit gesunden Neugeborenen wären zum einen ein größeres Kollektiv kranker Neugeborener, zum anderen besser definierte Kriterien wie z.B. der in anderen Studien

verwendete SNAP- Score (Score For Neonatal Acute Physiology) als Maß für die Morbidität sinnvoll gewesen (Gray et al. 1992; Richardson et al. 1992).

4.1.4 Methoden und Geräte

Die in der Forschung verbreiteten Beat-to-beat-Modus Pulsoximeter, die jeden Pulsschlag mit einem SpO₂-Wert belegen, sind und waren auf dem kommerziellen Markt nicht erhältlich und stehen damit auch nicht im klinischen Gebrauch. Bisherige Referenzwerte bezogen sich demnach auf Pulsoximeter, mit denen nur geforscht wurde. Da unsere Studie auch den Zweck hatte, klinisch anwendbare Referenzwerte für die Sauerstoffsättigung und den Perfusionsindex zu ermitteln, bot sich ein Masimo-Gerät mit Mittelungszeit nicht nur wegen der hochentwickelten Technologie, sondern auch wegen der Vergleichbarkeit an.

Für dieses Pulsoximeter sprach zudem, dass die neue MasimoSET-Technologie im Vergleich zu anderen Pulsoximetern wesentlich weniger falsche Desaturationen, falsche Bradykardien, weniger Datenausfälle und eine wesentlich bessere Erkennung echter Entsättigungen und Bradykardien aufwies (Hay et al. 2002).

Bei den Pulsoximetern mit Beat-to-beat-Modus wurde eine Desaturation als ein Abfallen des SpO₂-Wertes unter 80% mit einem Mindestdauerkriterium von ≥ 4 Sek. definiert. Dies diente dazu, Ein-Sekunden-Artefakte herauszufiltern. Aufgrund der Bewegungsresistenz und der Mittelungszeit unseres Pulsoximeters konnten wir eine Desaturation schon bei einer Mindestdauer von 1 Sek. werten.

Viele bisherige Studien unterschieden während der pulsoximetrischen Messung die Überwachungszeit nach Schlafstadien (REM- und NON-REM-Schlaf), Atemmustern („regular breathing pattern“- „non regular breathing pattern“) oder Unruhephasen (Poets et al. 1996; Horemuzova et al. 2000; O'Brien et al. 2000). Dies war u.a. notwendig, um möglichst artefaktfreie Daten zu gewinnen, da die Technologie früherer Pulsoximeter bewegungssensibel und damit artefaktanfällig war. In dieser Studie konnte aufgrund der bewegungsresistenten

Masimo-SET-Technologie auf die Erfassung von Atemmustern und anderen Atemparametern verzichtet werden.

Um Enttächtigungen während der Stillzeit auszuschließen, war den Müttern und Stationsschwestern zum Notieren dieser Zeiten ein Protokoll gegeben worden. Da die Qualität der Protokollierung nicht überprüft werden konnte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass in manchen Aufzeichnungen Enttächtigungen, die durch Stillen oder durch Füttern entstanden, fälschlicherweise in die Auswertung miteinbezogen wurden. Dies könnte bei der Referenzwerterhebung zu einer geringen Verfälschung der Werte geführt haben, dürfte jedoch auf den Vergleich verschiedener Untergruppen miteinander keinen Einfluß haben.

4.1.5 Auswertungen

Die Eventaufzeichnungen wurden von verschiedenen Personen manuell und geblindet ausgewertet. Die Beurteilung bot wenig subjektive Einflussmöglichkeiten, da die Auswertekriterien für eine echte Enttäftung (Perfusion > 0,05, SIG IQ > 43, kein abrupter SpO₂-Abfall um 8%) klar definiert waren und keinen Interpretationsspielraum ließen. In Anbetracht der Menge der auszuwertenden Messungen können jedoch vereinzelt Übertragungsfehler aufgetreten sein.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Perfusionsindex

Einige Studien haben den Perfusionsindex als einen möglichen neuen Früherkennungs- und Überwachungsparameter propagiert (De Felice et al. 2002; De Felice et al. 2005; Graybeal et al. 2005). Würden sich die Annahmen dieser Autoren bestätigen, könnte der Perfusionsindex in Zukunft ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel z. B. zur Erkennung von Infektionen darstellen.

Da es bisher keine Referenzwerte für den Perfusionsindex bei Neugeborenen gab, erhoben wir diese, um erstens Vergleichswerte für die Zukunft aufzustellen und zweitens einen Vergleich zwischen den Risikoneugeborenen und den gesunden Neugeborenen vornehmen zu können. Der von uns durchgeführte Vergleich zwischen den akut an einer Infektion erkrankten Neugeborenen und gesunden Neugeborenen ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Bisherige Studien beschäftigten sich in unterschiedlicher Weise mit dem Perfusionsindex:

Lima et al. untersuchten den PI bei erwachsenen Hochrisikopatienten auf einer Intensivstation. Es ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Werten der schwer kranken Patienten und dem Durchschnittswert gesunder Probanden. Trotzdem bestärkte der PI klinische Indikatoren, die auf Veränderungen der aktuellen peripheren Perfusion hinwiesen (Lima et al. 2002).

In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem PI und Sevoflurane bei sieben Patienten während eines viszeralchirurgischen Eingriffes untersucht. Die Arbeitsgruppe fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PI und dem end-expiratorischen Sevoflurane-Level, aber der PI-Gradient zwischen Unterarm und Fingerspitzen zeigte keine Korrelation. Die Schlussfolgerung war, dass der PI gut geeignet sei für die Überwachung der peripheren Durchblutung besonders bei Gabe von Anästhetika (Hager et al. 2003).

In einer anderen Studie zeigte sich, dass der Perfusionsindex sehr genau Änderungen der peripheren Durchblutung auf thermische Reize widerspiegelt. Die Untersucher setzten jeweils eine Hand der acht adulten Probanden einer sehr kalten Umgebungstemperatur aus und untersuchten die Veränderungen der pulsatilen und der nicht-pulsatilen Anteile der Perfusionsmessung im Vergleich zur warmgehaltenen Hand. Beide Parameter änderten sich durch Vasokonstriktion, was sich wiederum in signifikant niedrigeren Perfusionsindizes niederschlug (Graybeal et al. 2005).

In zwei Studien wurde der Perfusionsindex wie in der vorliegenden Studie auch bei Neugeborenen untersucht:

Zaramella et al. verglichen die Korrelation zwischen der Durchblutung der Wade und dem Perfusionsindex. Bei 43 gesunden Reifgeborenen (mittleres Geburtsgewicht 3475g (SD 467g), mittleres Gestationsalter von 39 Wochen (SD eine Woche) ergaben sich mittlere PI-Werte von 1,26 (SD 0,39) (Zaramella et al. 2005).

Die zweite mit unserer Studie in Kollektiv, Messtechnologie und Fragestellung vergleichbare Arbeit über den PI stammt von De Felice. In einer ersten Phase wurde bei Neugeborenen die histologisch eine Chorioamnionitis aufwies, sowie bei einer gesunden Kontrollgruppe der Perfusionsindex 1 Minute und 5 Minuten nach Geburt erhoben. Die so retrospektiv ermittelten Werte für den Perfusionsindex wurden in einer zweiten Phase an einer weiteren Gruppe Neugeborener prospektiv getestet. Ergebnis dieser Studie war, dass Neugeborene mit Chorioamnionitis gleich nach der Geburt signifikant niedrigere Perfusionsindex-Werte aufwiesen als die Neugeborenen ohne Chorioamnionitis ($p < 0,0001$) und somit frühzeitig therapiert werden konnten.

In der folgenden Tabelle sind unsere Studienergebnisse denen von De Felice gegenübergestellt:

Tabelle 7: Vergleich verschiedener Studienergebnisse

| Vorliegende Studie | Akut an einer Infektion erkrankte NG | Nicht akut kranke NG |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Medianer PI | 0,8 (0,4-1,7)** | 0,8 (0,4-3,0)** |

| De Felice et al., 2005 | Phase 1/ Phase 2*** bei Neugeborenen | |
|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Histologische CA | Ja | Nein |
| 1 Min. Perfusionsindex | 1,7 (SD 0,3)/ 1,5 (SD 1,0)* | 4,5 (SD 0,8)/ 4,0 (SD 1,2)* |
| 5 Min. Perfusionsindex | 2,18 (1,02)/ 1,98 (1,0)* | 4,42 (2,1)/ 4,02 (2,14)* |

*Mittelwert (SD); **Median (Min-Max), ***Phase 1: Evaluierung der PI-Werte bei retrospektiver Zuordnung zu Probanden mit und ohne Choriomnionitis anhand der Histologie, Phase 2: prospektive Zuordnung eines weiteren Kollektivs in Neugeborene mit und ohne Chorioamnionitis anhand der in Phase 1 ermittelten PI-Werte mit Überprüfung durch die Histologie.

Die Tabelle veranschaulicht die Differenz zwischen den Ergebnissen der italienischen Arbeitsgruppe und unseren Ergebnissen. Die gesunden NG der De Felice- Studie zeigten insgesamt wesentlich höhere PI-Werte als die gesunden NG der neonatologischen Station und der geburtshilflichen Station. Den von der italienischen Studie suggerierten diagnostischen Wert des PI bei der Unterscheidung von gesunden und krank werdenden Neugeborenen konnten unsere Ergebnisse nicht bestätigen.

Ein Grund für die Differenz der Studienergebnisse könnte zum einen das unterschiedliche Aktivitätsniveau der Probanden gewesen sein. In unserer Studie erfolgte die Messung im Schlaf, in den beiden anderen im Wachzustand. Da der Wachzustand mit einer erhöhten Aktivität einhergeht, kann man von einer höheren Pulsfrequenz, einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und somit möglicherweise einer stärkeren Durchblutung als im Schlaf ausgehen. Dies könnte sich in einem höheren Perfusionsindex widerspiegeln (Zaramella et al. 2005).

Dass die unterschiedlichen Geräte Ursache für die weit auseinander liegenden Werte sein könnten, ist eher unwahrscheinlich, da das in der De Felice- Studie verwendete Masimo Radical Pulsoximeter sowie das in der vorliegenden Studie verwendete Vitaguard Pulsoximeter beide mit der MasimoSET-Technologie arbeiten.

Nach Firmenangaben kann der Perfusionsindex bei unterschiedlichen Altersgruppen variieren, was ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der De Felice-Studie und unserer Studie darstellen könnte. De Felice et al. betrachteten in ihrer Studie Neugeborene, die zwischen 5 und 10 Minuten alt waren im Gegensatz zu den mindestens 12 Stunden alten NG der vorliegenden Studie. Gegen einen Alterseinfluß spricht eine Studie von Raju et al. Sie fanden bei der Capillary Refill Time (CRT), einem anderen Maß für die periphere Durchblutung, innerhalb der ersten 120 Lebensstunden bei Neugeborenen keinen signifikanten Einfluß des Alters (Raju et al. 1999).

Ein Vergleich der gemessenen PI-Werte mit einem Erwachsenenkollektiv weist ebenfalls große Unterschiede auf.

Tabelle 8: Perfusionsindex bei erwachsenen Patienten (Lima et al., 2002)

| | Intensivpatienten (70 J, SD 13 J) | | Gesunde Erwachsene (30 J, SD 9 J) |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Peripherer PI | Abnormaler ¹ PI | Normaler ² PI | |
| (am Finger gemessen) | 0,7 (SD 0,1)* | 3,6 (SD 0,3)* | 1,4 (0,7-3,0)** |

*Mittelwert (SD); **Median (25. –75. Perz.); ¹Core-to-toe-Temperatur $\geq 7^{\circ}\text{C}$ und CRT > 2 Sek.; ² Core-to-toe Temp. $< 7^{\circ}\text{C}$ und CRT ≤ 2 sec.

Lima et al. nahmen die Messungen am Finger vor, was ebenfalls eine Ursache für die Abweichungen zu unseren Ergebnissen sein könnte (Graybeal et al. 2005).

Gegen eine Vergleichbarkeit von Perfusionswerten erwachsener Probanden und denen von Kindern sprechen auch die Studien von Bailey et al. und Tibby et al. Im Gegensatz zu Erwachsenen einer Studie, bei denen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Capillary-refill-time, „central-to-toe“-Temperatur und globalem hämodynamischen Status festgestellt wurde (Bailey et al. 1990), gab es bei an einer Sepsis erkrankten Kindern hierbei nur eine schwache und bei gesunden Neugeborenen keinerlei Korrelation (Tibby et al. 1999).

Unseren Ergebnissen zufolge weist der Perfusionsindex innerhalb des von uns betrachteten Kollektivs keine klinisch verwertbare Aussagekraft bezüglich des

Erkrankungsgrades Neugeborener auf. Möglicherweise waren die kranken Neugeborenen zum Zeitpunkt der Messung schon zu weit fortgeschritten in ihrer Erkrankung, nicht krank genug oder suffizient anbehandelt, so dass sich die Infektion nicht mehr in einer Perfusionsstörung widerspiegelte.

Warum die Perfusionswerte der vorliegenden Studie wesentlich niedriger als die anderer vergleichbarer Studien sind, bleibt unklar. Um diesen Parameter der Perfusionsänderung hilfreich in die klinische Diagnostik miteinbeziehen zu können, bedarf es weiterer klinischer Studien.

4.2.2 Mediane SpO₂ und Hypoxämien

Der Vergleich der medianen Sättigung sowie der Hypoxämieraten (DI85, DI80) der akut kranken Neugeborenen mit denen der gesunden Neugeborenen wies keine signifikanten Unterschiede auf. Somit konnte die zweite Hypothese ebenfalls nicht bestätigt werden.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte der medianen SpO₂ der gesunden Kinder der neonatologischen Station stimmen mit den Ergebnissen früherer vergleichbarer Studien überein. So fanden Poets et al. bei gesunden Neugeborenen in der ersten Lebenswoche mittels Beat-to-beat-Pulsoximetrie (Nellcor200) einen medianen SpO₂-Baseline-Wert von 97,6% (Min.- Max. 92-100%) (Poets et al. 1996). Eine andere Arbeitsgruppe ermittelte bei Reifgeborenen in den ersten 24 Lebensstunden eine etwas höhere mediane SpO₂-Baseline von 98,3% (Min-Max 88,7-100) ebenfalls mit einem Nellcor200-Pulsoximeter (O'Brien et al. 2000). Die mediane SpO₂-Baseline einer Gruppe von im Median 39 Tage alten Kindern innerhalb der ersten Lebenswoche betrug 97.6% (Min.-Max. 92-100), im Gegensatz zur SpO₂-Baseline von 98% (Min.-Max. 86.6-100) im Alter von 2–4 Wochen (Stebbens et al.1991).

Auch die im Jahre 1991 durchgeführten Untersuchungen von Poets et al. zeigten bei Säuglingen im Verlauf des ersten Lebensjahres keine signifikant

unterschiedlichen SpO₂-Baseline-Werte. Die mit sechs Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten untersuchten Kinder wiesen alle Werte von 97.3% oder höher auf. Demnach ermittelten die Pulsoximeter im Beat-to-beat-Modus ähnliche Werte für dieses Alter wie das in unserer Studie verwendete Pulsoximeter mit MasimoSET-Technologie und Mittelungszeit.

Die Ergebnisse der akut kranken Neugeborenen unterscheiden sich hingegen von den im Folgenden aufgeführten Studienergebnissen anderer Gruppen. Bei uns betrug die mediane SpO₂-Sättigung 97,1% (SD 2,8%) und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen gesunden und akut kranken Neugeborenen. De Felice et al. 2002 ermittelten innerhalb einer Gruppe von Früh- und Neugeborenen (medianes Gestationsalter 34,7 (SD 4 Wochen)) einen signifikant niedrigeren medianen SpO₂-Wert bei den als „schwer krank“ definierten im Gegensatz zu den „leicht kranken“ Kindern (93,3% (SD 5,4%) versus 95,1% (SD 3,9%)) mittels eines Masimo-SET Radical Pulsoximeters (De Felice et al. 2002). Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand des klinischen Allgemeinzustandes sowie mithilfe des SNAP-Scores beurteilt und definiert.

Eine Studie aus Papua Neu Guinea (1600m Höhe) ermittelte für kranke im Gegensatz zu gesunden Neugeborenen ebenfalls eine niedrigere Baseline (medianer SpO₂ bei kranken Neugeborenen mit Acute lower respiratory infection (ALRI) 88% (IQR 66-94), kranke Neugeborene ohne ALRI 90% (IQR 72-96) versus gesunde Neugeborene 94% (IQR 92-95)) und einen höheren Prozentsatz der kranken Kinder, die Hypoxämien < 86% aufwiesen (43,2% und 36,5% versus 1,5%). Die im Ganzen wesentlich niedrigeren SpO₂-Werte dieser Studie sind auf die Höhe zurückzuführen. Ein begrenzender Faktor dieser Studie war die sehr geringe Messzeit von jeweils 1 Minute pro Proband (Duke et al. 2002).

Als Ursache der konträren Angaben zu den SpO₂-Werten der Studienkollektive käme zum einen die Teilnahme von Frühgeborenen an der De Felice-Studie in

Betracht. Gesunde Frühgeborene weisen zwar grundsätzlich keine niedrigeren SpO₂-Baseline-Werte auf, doch reagieren sie auf Stresssituationen wesentlich empfindlicher mit hypoxämischen Reaktionen (Richard et al. 1993), die wiederum die basale O₂-Sättigung senken können. Desweiteren wurden die Neugeborenen nach genau festgelegten Kriterien, in diesem Fall anhand des SNAP-Scores, in „schwer krank“ und „leicht krank“ eingeteilt. Dieser SNAP-Score umfasst Kriterien wie Temperatur, Serum Kreatinin, Serum-pH etc (Richardson et al. 1992). Die weniger genaue Diagnose „akut krank“ beruhte bei dem vorliegenden Studienkollektiv auf klinischen Parametern, die oben bereits beschrieben wurden. Es bleibt zu vermuten, dass zumindest die als „schwer krank“ bezeichneten Kinder der De Felice-Studie wesentlich schlechtere Vitalparameter aufwiesen als die hier untersuchte Population.

Eine weitere Studie beschäftigte sich auf andere Art und Weise mit dem diagnostischen Wert der Sauerstoffsättigung. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass pulsoximetrische Routinediagnostik bei Kindern in einer Notaufnahme dazu führte, dass im Vergleich zu Aufnahmen ohne Pulsoximetrie vermehrt selektive Diagnostik wie Röntgenaufnahmen des Thorax, vermehrt medikamentöse Therapien wie Antibiotika und vermehrt Sauerstoffvorlagen angeordnet wurden. Zwölf Prozent der 50 Kinder, bei denen eine Pneumonie festgestellt wurde, waren erst nach der pulsoximetrischen Diagnostik diagnostiziert worden. Somit wiesen die kranken NG ebenfalls schlechtere Werte auf als die gesunden Neugeborenen (Mower et al. 1997).

Ob Neugeborene abhängig von dem Grad ihrer Erkrankung niedrigere SpO₂-Baselines aufweisen, konnte durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden und bedarf weiterer speziell auf diese Fragestellung ausgerichteter Studien.

4.2.3 Vergleich der Ergebnisse zwischen der neonatologischen Station und den geburtshilflichen Stationen

Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Stationen sind schwer zu erklären. Eine Erklärung, warum z.B. die basale Sättigung auf der neonatologischen Station signifikant höher ist, als die auf der geburtshilflichen Station, könnte im Handling der Kinder liegen. Auf der neonatologischen Station werden die Kinder frühzeitig in Schlafsäcke gelegt. Die Kinder, die bei den Müttern liegen, werden meist unter dicke Bettdecken gelegt oder sie liegen auf dem Bauch der Mutter. Studien haben gezeigt, dass Wärme z.B. bei Frühgeborenen gehäuft Desaturationen und Bradykardien auslösen kann (Bohnhorst et al. 2001; Bohnhorst et al. 2004). Zwar gibt es bei den Desaturationsindices keinen Unterschied, doch könnten Desaturationen < 90% die basale Sättigung bereits senken.

Die oben genannten Studienergebnisse würden auch die signifikant niedrigere Pulsrate der Kinder der geburtshilflichen Station erklären können.

Warum sich die Perfusionswerte signifikant unterscheiden, bleibt unklar.

4.2.4 Einfluß des Alters auf die untersuchten Parameter

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei einem Altersdurchschnitt von 1,9 Tagen weder ein signifikanter Einfluss des Alters auf den Perfusionsindex, noch auf die mediane SpO₂, den DI85 oder den DI80.

Aus Gründen der extrauterinen Adaptation wurden die Neugeborenen erst ab der zwölften Lebensstunde gemessen. Eine Studie über die Sauerstoffsättigung der ersten 24 Lebensstunden wies weder einen signifikanten Unterschied der basalen Sättigung noch der Desaturationsraten in den ersten 20 Lebensstunden auf. Zwischen der 20. und 24. Lebensstunde sank der SpO₂ signifikant im Vergleich zu den ersten 20 Lebensstunden ($p < 0,03$) (O'Brien et al. 2000). Da O'Brien die Neugeborenen nach Alter in Stunden aufteilte und zudem nur die ersten 24 Std. betrachtete, in der vorliegenden Studie die Kinder

dagegen nach Alter in Tagen aufgeteilt wurden, bleibt ein Vergleich der beiden Studien bezogen auf den Alterseinfluss schwierig. Obwohl Neugeborene, die jünger als 12 Stunden waren, nicht an der vorliegenden Studie teilgenommen haben, kann man dennoch nach der O'Brien Studie annehmen, dass durch dieses Auschlusskriterium keine maßgeblichen altersabhängigen SpO₂-Schwankungen ausgeschlossen wurden.

Eine andere Studie aus Boston untersuchte die basale Sättigung von 718 Neugeborenen gleich nach der Geburt, 24 Stunden post partum und bei Entlassung. Sie fanden einen statistischen aber keinen klinisch relevanten Anstieg der basalen Sättigung mit zunehmendem Alter (0,17% nach jeweils 24 Stunden, p=0,0001, t-Test). Der SpO₂-Median der untersuchten Gruppe lag bei 97% (Levesque et al. 2000).

Zusammenfassend kann man vermuten, dass das Alter in den ersten Lebenstagen keinen wesentlichen Einfluß, zumindest keinen klinisch relevanten, auf die SpO₂-Werte hat.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob sich die SpO₂-Sättigung, die Anzahl von Hypoxämien und der Perfusionsindex akut kranker Neugeborener von gesunden Neugeborenen derselben Altersgruppe signifikant unterscheiden.

Diese prospektive Studie umfaßte 609 reife Neugeborene der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Alter von 12 Stunden bis 5 Tagen. Während die Neugeborenen für eine Nacht jeweils 6 Std. in Rücken- und Seitenlage schlafen gelegt wurden, erfolgte eine kontinuierliche pulsoximetrische Messung mittels eines Getemed VG300 Pulsoximeters mit bewegungsresistenter MasimoSE-Technologie.

Anschließend wurden manuell die software-unterstützt herausgefilterten, den Grenzwert unterschreitenden Sättigungsabfälle anhand definierter Kriterien auf ihre Echtheit geprüft und in eine Datenbank eingegeben. Der mediane Puls, die SpO₂-Baseline sowie der mediane Perfusionsindex wurden mithilfe einer eigens dafür weiterentwickelten Software (Matlab[®], MathSoft Inc.; Cambridge, MA) für alle Aufzeichnungen berechnet. Da die medianen SpO₂-Werte in Rückenlage signifikant höher als in Seitenlage waren ($p < 0,001$; gepaarter T-Test) und die Rückenlage studienbasiert für diese Altersgruppe empfohlen wird, wurden für die vorliegende Arbeit ausschließlich die Messwerte der Rückenlage betrachtet.

Zunächst wurden bei gesunden Neugeborenen Referenzwerte für den Perfusionsindex, ein pulsoximetrisch erfasstes Maß für die Stärke der Durchblutung, erhoben. Für gesunde Neugeborene ergab sich im Schlaf ein medianer Perfusionsindex von 0,9 (95%-Konfidenzintervall 0,5-1,9).

Danach wurden die pulsoximetrischen Parameter der 18 akut an einer Infektion erkrankten Neugeborenen mit den 249 anderen Neugeborenen der Neugeborenenstation verglichen.

Die erkrankten Neugeborenen zeigten anders als angenommen keine signifikant niedrigere basale Sättigung, keine signifikant höheren Desaturationsindices $\leq 85\%$ und $\leq 80\%$ für ≥ 1 Sekunde im Vergleich zu den gesunden Neugeborenen.

Desweiteren zeigten die erkrankten Neugeborenen entgegen einer zweiten Hypothese auch keine signifikant niedrigeren Perfusionindices als die gesunden Neugeborenen (0,85 versus 0,9; $p= 0,933$; Mann-Whitney-U-Test). Entgegen früherer Studien kann der PI nach unseren Ergebnissen somit hierbei nicht als diagnostisches Kriterium dienen.

Die Annahme, dass das Alter der Neugeborenen einen Einfluß auf die gemessenen Parameter haben könnte, bestätigte sich ebenfalls nicht.

6 Anhang

6.1 *Abbildungsverzeichnis*

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Absorptionsspektrum für Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO ₂) des roten und infraroten Lichtfrequenzbereiches (in nm) (Graybeal et al. 2005). | 5 |
| Abbildung 2: Pulsoximeter Vitaguard® VG 300:..... | 10 |
| Abbildung 3: Entsättigung auf 86% mit gutem SIG IQ und regelmäßiger Pulswelle | 15 |
| Abbildung 4: Artificielle Entsättigung bei einem SIG IQ von 26 | 15 |
| Abbildung 5: Artificielle-Entsättigung (hier Entsättigung von 99% auf 89% in 1 Sek)..... | 16 |
| Abbildung 6: Vergleich Geburtsgewicht..... | 23 |
| Abbildung 7: Vergleich Geburtsmodus | 23 |
| Abbildung 8: Vergleich der Parität | 24 |
| Abbildung 9: Graphische Darstellung der Perfusionsindex-Referenzwerte (n=255)..... | 26 |
| Abbildung 10: Darstellung des medianen PI der akut kranken NG und der nicht akut kranken NG sowie der Referenzwerte des medianen PI. | 31 |

6.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Schulabschluß der Probandeneltern..... | 20 |
| Tabelle 2: Vergleich der Gesamt- mit der Studienpopulation (Angaben in %- Anteilen bis auf Gesamtanzahl) | 21 |
| Tabelle 3: Median Perfusions-Referenzwerte..... | 25 |
| Tabelle 4: Deskriptive Statistik der neonatologischen Population: Metrische Variablen..... | 28 |
| Tabelle 5: Deskriptive Statistik der neonatologischen Population: Kategoriale Variablen..... | 28 |
| Tabelle 6: Ergebnisse der akut Kranken im Vgl. zu den übrigen Kindern der neonatologischen Station | 30 |
| Tabelle 7: Vergleich verschiedener Studienergebnisse..... | 38 |
| Tabelle 8: Perfusionsindex bei erwachsenen Patienten (Lima et al., 2002) | 39 |

7 Literaturverzeichnis

- Aoyagi, T. and K. Miyasaka (2002). "Pulse oximetry: its invention, contribution to medicine, and future tasks." *Anesth Analg* 94(1 Suppl): S1-3.
- Bailey, J. M., J. H. Levy, et al. (1990). "Relationship between clinical evaluation of peripheral perfusion and global hemodynamics in adults after cardiac surgery." *Crit Care Med* 18(12): 1353-6.
- Bauer, J., R. Hentschel, et al. (2002). "Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure." *Pediatrics* 110(6): e69.
- Beebe, S. A., L. B. Heery, et al. (1994). "Pulse oximetry at moderate altitude. Healthy children and children with upper respiratory infection." *Clin Pediatr (Phila)* 33(6): 329-32.
- Bohnhorst, B., D. Gill, et al. (2004). "Bradycardia and Desaturation During Skin-to-Skin care: No Relationship to Hyperthermia." *Journal of pediatrics*: 499-502.
- Bohnhorst, B., T. Heyne, et al. (2001). "Skin-to-skin (kangaroo) care, respiratory control, and thermoregulation." *J Pediatr* 138(2): 193-7.
- Brouillette, R. T. and D. H. Waxman (1997). "Evaluation of the newborn's blood gas status. National Academy of Clinical Biochemistry." *Clin Chem* 43(1): 215-21.
- Daltveit, A. K., L. M. Irgens, et al. (1998). "Sociodemographic risk factors for sudden infant death syndrome: associations with other risk factors. The Nordic Epidemiological SIDS Study." *Acta Paediatr* 87(3): 284-90.
- De Felice, C., A. Del Vecchio, et al. (2005). "Early postnatal perfusion index changes in term newborns with subclinical chorioamnionitis." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.
- De Felice, C., G. Latini, et al. (2002). "The pulse oximeter perfusion index as a predictor for high illness severity in neonates." *Eur J Pediatr* 161(10): 561-2.
- Duke, T., A. J. Blaschke, et al. (2002). "Hypoxaemia in acute respiratory and non-respiratory illnesses in neonates and children in a developing country." *Arch Dis Child* 86(2): 108-12.
- Gray, J. E., D. K. Richardson, et al. (1992). "Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index." *Pediatrics* 90(4): 561-7.

- Graybeal, J., M. Petterson, et al. 2005, from www.anestech.org/Publications/Annual_2005/Graybeal.pdf.
- Hager, H., D. Reddy, et al. (2003). "Perfusion Index-a valuable tool to assess changes in peripheral perfusion caused by sevofluran?" *Anesthesiology* 99: A593.
- Hay, W. W., Jr., D. J. Rodden, et al. (2002). "Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients." *J Perinatol* 22(5): 360-6.
- Hay, W. W., Jr. Theme (1987). "Physiology of oxygenation and its relation to pulse oximetry in neonates." *J Perinatol* 7(4): 309-19.
- Horemuzova, E., M. Katz-Salamon, et al. (2000). "Breathing patterns, oxygen and carbon dioxide levels in sleeping healthy infants during the first nine months after birth." *Acta Paediatr* 89(11): 1284-9.
- Jeffery, H. E., A. Megevand, et al. (1999). "Why the prone position is a risk factor for sudden infant death syndrome." *Pediatrics* 104(2 Pt 1): 263-9.
- L'Hoir, M. P., A. C. Engelberts, et al. (1998). "Risk and preventive factors for cot death in The Netherlands, a low-incidence country." *Eur J Pediatr* 157(8): 681-8.
- Levesque, B. M., P. Pollack, et al. (2000). "Pulse oximetry: What's normal in the newborn nursery?" *Pediatr Pulmonol.* 30: 406-412.
- Lima, A. P., P. Beelen, et al. (2002). "Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion." *Crit Care Med* 30(6): 1210-3.
- Markestad, T., B. Skadberg, et al. (1995). "Sleeping position and sudden infant death syndrome (SIDS): effect of an intervention programme to avoid prone sleeping." *Acta Paediatr* 84(4): 375-8.
- MasimoSET-Info (04/ 2005). "www.inspiration-medical.de."
- Mower, W. R., C. Sachs, et al. (1997). "Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign." *Pediatrics* 99(5): 681-6.
- Neff, T. A. (1988). "Routine oximetry. A fifth vital sign?" *Chest* 94(2): 227.
- O'Brien, L. M., V. A. Stebbens, et al. (2000). "Oxygen saturation during the first 24 hours of life." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83(1): F35-8.
- Ozaki, M., D. I. Sessler, et al. (1993). "Pulse oximeter-based flow index correlates well with fingertip volume plethysmography." *Anesthesiology* 79: A: 542.

- Poets, C. F. (1999b). Atemregulation. Pädiatrische Pneumologie. C. In: Rieger, von der Hardt, H, Sennhauser, FH, Wahn, U, Zach, M (Hrsg.). Heidelberg, Springer Verlag: 29-32.
- Poets, C. F., A. Rudolph, et al. (1995). "Arterial oxygen saturation in infants at risk of sudden death: influence of sleeping position." *Acta Paediatr* 84(4): 379-82.
- Poets, C. F., V. A. Stebbens, et al. (1992). "Arterial oxygen saturation in preterm infants at discharge from the hospital and six weeks later." *J Pediatr* 120(3): 447-54.
- Poets, C. F., V. A. Stebbens, et al. (1992). "Hypoxaemia in infants with respiratory tract infections." *Acta Paediatr* 81(6-7): 536-41.
- Poets, C. F., V. A. Stebbens, et al. (1996). "Arterial oxygen saturation in healthy term neonates." *Eur J Pediatr* 155(3): 219-23.
- Poets, C. F., V. A. Stebbens, et al. (1991). "Arterial oxygen saturation and breathing movements during the first year of life." *J Dev Physiol* 15(6): 341-5.
- Poets, C. F. T. (1999a). "Assessing oxygenation in healthy infants." *J Pediatr* 135(5): 541-3.
- Pschyrembel, W. (1998). *Klinisches Wörterbuch*. W. DeGruyter. Berlin. 259. Auflage: p764.
- Raju, N. V., M. J. Maisels, et al. (1999). "Capillary refill time in the hands and feet of normal newborn infants." *Clin-Pediatr-(Phila)*. 38(3): 139-44.
- Richard, D., C. F. Poets, et al. (1993). "Arterial oxygen saturation in preterm neonates without respiratory failure." *J Pediatr* 123(6): 963-8.
- Richardson, D. K., J. E. Gray, et al. (1992). "Neonatal therapeutic scoring intervention scoring systems: a therapy-based severity of illness index." *Pediatrics* 90: 561-567.
- Robertson, F. A. and G. M. T. Hoffman (2004). "Clinical evaluation of the effects of signal integrity and saturation on data availability and accuracy of Masimo SE and Nellcor N-395 oximeters in children." *Anesth Analg* 98(3): 617-22, table of contents.
- Sahni, R., A. Gupta, et al. (2003). "Motion resistant pulse oximetry in neonates." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88(6): F505-8.
- Speer, C. and M. Gahr (2001). *Pädiatrie*. Heidelberg Berlin 7: 226.

- Stebbens, V. A., C. F. Poets, et al. (1991). "Oxygen saturation and breathing patterns in infancy. 1: Full term infants in the second month of life." *Arch Dis Child* 66(5): 569-73.
- Thilo, E. H., B. Park-Moore, et al. (1991). "Oxygen saturation by pulse oximetry in healthy infants at an altitude of 1610 m (5280 ft). What is normal?" *Am J Dis Child* 145(10): 1137-40.
- Tibby, S. M., M. Hatherill, et al. (1999). "Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients." *Arch Dis Child* 80(2): 163-6.
- Urschitz, M. S., A. Guenther, et al. (2003). "Snoring, intermittent hypoxia and academic performance in primary school children." *Am J Respir Crit Care Med* 168(4): 464-8.
- Zaramella, P., F. Freato, et al. (2005). "Foot pulse oximeter perfusion index correlates with calf muscle perfusion measured by near-infrared." *Journal of Perinatology* 25(6): 417-22.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mir bei der Entstehung und der Erstellung dieser Arbeit zur Seite standen, für die umfassende und vielseitige Hilfe herzlich bedanken.

Danken möchte ich

allen Eltern und Kindern, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen;
Herrn Prof. Dr. med. C. F. Poets nicht nur für die Überlassung des interessanten Themas der Promotion, sondern auch für seine fachliche Unterstützung und seine Begleitung während der Studie;
meiner Betreuerin Dr. med. Anette von Bodman für ihre aufopferungsvolle Hilfe bei der gesamten Studie;
Frau Dr. med. C. Sokollik für die administrative Hilfe;
Herrn Dr. med. M. Urschitz für die Betreuung in den Anfängen der Studie, der gesamten Schwesternschaft der Neonatologischen Überwachungsstation, die mir während der Messungen auf Station mit Rat und Tat zur Seite standen und die mir gezeigt haben, wie man Kinder wickelt;
Herrn Dr. med. H. Abele, dass er unserer Arbeitsgruppe die Daten der Perinatalerhebung der Universitätsfrauenklinik zur Verfügung gestellt hat; ;
Frau Kruck und Frau Bay nicht nur für ihre Hilfe bei der Suche archivierter Kurven,
der Firma Getemed für die freundliche Überlassung der Pulsoximeter und der Sensoren;
meinen Mitdoktoranden für ihre guten Ideen und die gegenseitige Hilfe,
und allen, die ich jetzt nicht namentlich erwähnt habe.

Herzlich danken möchte ich Christian Kascholke für seine unendliche Geduld und seine seelische Unterstützung.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und Geschwistern für ihren Rückhalt und die hartnäckigen Aufmunterungen, die Arbeit zu Ende zu bringen.

9 Angaben zur Person

Name: Lena Ursula Fröhling
Anschrift: Michaelstr. 10; 72070 Tübingen
E-Mail: l.froehling@gmx.de
Geburtsdatum: 06.12.1978
Geburtsort: Bonn
Familienstand: ledig
Nationalität: Deutsch

Ausbildung/ Universität:

1985-1989 Grundschule Langenhain und Gemeinschaftsgrundschule
Sieglar

1989-1998 Gymnasium der Ursulinenschule Hersel

1998-2001 Studium der Humanmedizin an der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

2001-2005 Fortsetzung und Beendigung des Studiums an der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen

2005/05/10 3. Staatsexamen

seit 2005/10 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der
Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung I.