

**Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Tübingen
Abteilung IV
(Schwerpunkte: Neonatologie, Neonatologische Intensivmedizin)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets**

**Kann der Perfusionsindex (PI) zur Früherkennung
einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen
verwendet werden?**

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

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

**vorgelegt von
Natalia Opitz
aus
Pawlodar, Kasachstan**

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. U. Schumacher

Meinen lieben Eltern
Frank und Nina Opitz
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Early-onset-Infektion des Neugeborenen	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Erreger und Ätiologie.....	2
1.1.3	Risikofaktoren	2
1.1.4	Symptome.	3
1.1.5	Komplikationen.....	4
1.1.6	Diagnostik: etablierte Infektionsparameter.....	4
1.2	Pathophysiologie der Sepsis	6
1.2.1	Störung der Mikrozirkulation.....	7
1.3	Pulsoximetrie	8
1.3.1	Prinzip der Pulsoximetrie:.....	8
1.3.2	Der Perfusionindex (PI)	9
1.3.2.1	PI: Funktionsprinzip.....	9
1.3.2.2	PI: Referenzwerte.....	10
1.3.3	Anwendungsgebiete der Pulsoximetrie:	10
1.3.3.1	PI: klinische Anwendung.....	11
1.4	Zielsetzung der Studie	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Patienten und Parameter.....	13
2.1.1	Ethische Belange	13
2.1.2	Studienpopulation	13
2.1.3	Kriterien zur Studienteilnahme	13
2.1.4	Studienprotokoll	14
2.1.5	Gruppeneinteilung.....	15
2.2	Verwendete Geräte.....	17
2.2.1	Pulsoximeter	17
2.2.2	Vorteile der Masimo SET Technologie.	18
2.3	Studiendesign	18
2.4	Studienablauf	19
2.5	Auswertung	20

2.5.1	Auswertung der Messdaten.....	20
2.5.2	Datenbank	20
2.6	Statistik	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Studienprobanden	22
3.2	Perfusionsindex (PI)	24
3.2.1	PI: deskriptive Statistik	24
3.2.2	PI: statistische Signifikanz.....	24
3.2.3	PI: klinische Bedeutung.....	25
3.2.4	PI: Zusammenhang mit dem Lebensalter	27
4	Diskussion	28
4.1	Diskussion der Ergebnisse	28
4.1.1	Lebensalter	28
4.1.2	Geschlechterverteilung.....	29
4.1.3	Apgar-Score	29
4.1.4	Blutkulturen	29
4.1.5	Perfusionsindex	30
4.1.5.1	PI: Referenzwerte	30
4.1.5.2	PI: Lebensalterabhängigkeit.....	33
4.1.5.3	PI: ein Infektionsparameter.....	34
4.2	Diskussion der Fehlerquellen	36
4.2.1	Wahl des Studiendesigns.....	36
4.2.2	Wahl des verwendeten Gerätes	36
4.2.3	PI: Lebensalterabhängigkeit.....	37
4.2.4	Gruppeneiteilung.....	37
5	Zusammenfassung.....	39
6	Anhang	41
6.1	Abbildungsverzeichnis	41
6.2	Tabellenverzeichnis	41
6.3	Abkürzungsverzeichnis	42
7	Literaturverzeichnis	43

1 Einleitung

1.1 Die Early-onset-Infektion des Neugeborenen

Die Early-onset-Infektion des Neugeborenen (early onset bacterial infection, EOBI) ist eine Infektion, an welcher in den Industrieländern 1,0 bis 3,5 von 1.000 Lebendgeborenen erkranken (Schuchat et al., 2000, Baltimore et al., 2001). Trotz der relativ geringen Inzidenz trägt sie nach wie vor in hohem Maße zur Morbidität und Mortalität in der Neugeborenenperiode bei (Bizzaro et al., 2005, Fluegge et al., 2006, Betty et al., 2005, Stoll et al., 2003). Die klinischen Zeichen einer EOBI sind oft sehr subtil und unspezifisch und deshalb schwierig zu erkennen (Speer et al., 2001, Ng et al., 2004). Da die Early-onset-Infektion des Neugeborenen, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt wird, schnell einen fulminanten Verlauf nehmen und zu einer vitalen Bedrohung für das neugeborene Kind werden kann, ist ihre rechtzeitige Erkennung und Behandlung von großer Bedeutung für die Prognose (Mishra et al., 2006). Aufgrund des unreifen Immunsystems des Neugeborenen (Anderson et al., 1992, Holt et al., 1995) sind die herkömmlichen Entzündungsparameter jedoch oft nicht sensitiv und spezifisch genug (Mishra et al., 2006, Ng et al., 2006). Es bedarf neuer, idealerweise nicht invasiver Infektionsparameter, um die Diagnose einer EOBI frühzeitig und sicher stellen zu können.

1.1.1 Definition

Die Early-onset-Infektion ist eine bakterielle Infektion des Neugeborenen, die innerhalb der ersten Lebenstage auftritt. Die Definition ist nicht ganz einheitlich. Orlikowsky et al., 2006, Velaphi et al., 2003, Stoll et al., 1996, und Betty et al., 2005, definieren eine Early-onset-Infektion als eine bakterielle Infektion, die innerhalb der ersten 72 Lebensstunden beginnt. Andere Autoren bezeichnen eine Infektion mit Beginn innerhalb der ersten Lebenswoche oder der ersten 6 Lebenstage als EOBI (Schrag et al., 2006, Bromberger et al., 2000, Krohn et al., 1999).

1.1.2 Erreger und Ätiologie

Das Spektrum der für EOBI verantwortlichen Erreger wandelte sich in den letzten Jahrzehnten. So waren in den 30er und 40er Jahren Pneumokokken und Streptokokken der A-Gruppe in beinahe der Hälfte der Fälle für die Early-onset-Infektion des Neugeborenen verantwortlich (Bizzaro et al., 2005). Heute sind in den meisten Ländern der Welt die Streptokokken der Gruppe B (GBS) und E. coli, gefolgt von Staphylokokken, die bei einer EOBI am häufigsten isolierten Bakterien (Weisman et al., 1992, Fluegge et al., 2006, Schuchat et al., 2000, Hyde et al., 2002, Trijbels-Smeudels et al., 2007).

Die Early-onset-Infektion wird meist von der Mutter auf das Kind übertragen. 5-30% der kaukasischen Schwangeren weisen eine vaginale Besiedelung mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe B auf und bis zu 50% mit pathogenen E. coli (Isenberg et al., 1998). Die Infektion des Neugeborenen erfolgt in der Regel durch Aufsteigen der Erreger oder peripartal während der Passage des Kindes durch den Geburtskanal.

1.1.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine bakterielle Early-onset-Infektion wurden vielfach untersucht und in vielen Studien beschrieben. Als solche gelten:

- *Frühgeburtlichkeit* < 37 SSW (Wolf et al., 2000, Hakansson et al., 2006, Schrag et al., 2006, Schuchat et al., 1990, Baltimore et al., 2001)
- *niedriges Geburtsgewicht* (Kerur et al., 2006, Schuchat et al., 1990)
- *Amnioninfektionssyndrom* (Wolf et al., 2000, Adams et al., 1993, Schuchat et al., 1994, Baltimore et al., 2001)

Das Amnioninfektionssyndrom (AIS) wird definiert als Fieber der Mutter bei der Geburt > 38,0°C begleitet von mindestens 2 der folgenden Symptome: fetale ($\geq 160/\text{min.}$) oder mütterliche ($\geq 100/\text{min.}$) Tachykardie, fötides Fruchtwasser, Loslaßschmerz des Uterus, Erhöhung der

Leukozytenzahl im mütterlichen Blut auf $> 15.000/\text{mm}^3$ (Krohn et al., 1999)

- *Fieber der Mutter bei der Geburt* $\geq 38,0^\circ\text{C}$ (Hakansson et al., 2006, Schrag et al., 2006, Baltimore et al., 2001)
- *Vorzeitiger Fruchtblasensprung* $> 18\text{h}$ (Wolf et al., 2000, Hakansson et al., 2006, Baltimore et al., 2001)
- *Rectovaginale Kolonisation der Mutter mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe B* (Baltimore et al., 2001, Allardice et al., 1982., Boyer et al., 1983, Dillon et al., 1987)

1.1.4 Symptome

Die klinische Symptomatik der EOBI ist uncharakteristisch, variabel und oftmals sehr diskret. Deshalb ist sie für den Arzt manchmal nur schwer zu erkennen. In über 80% der Fälle erkranken die Neugeborenen bereits in den ersten 24 Lebensstunden (Bromberger et al., 2000, Boyer et al., 1985, Hakansson et al., 2006). Einer der wichtigsten Infektionshinweise ist das vom Kinderarzt oder von der Krankenschwester registrierte 'schlechte Aussehen' des Neugeborenen. Häufig werden Störungen der Atmungsfunktion wie Tachypnoe, Dyspnoe und Sauerstoffsättigungsabfälle beobachtet (Mussi-Pinhata et al., 2004, Fluegge et al., 2006, Kerur et al., 2006). Neben den Störungen der Atemfunktion gelten kardiovaskuläre Symptome im Sinne von Tachy- oder Bradykardie und Störungen der Temperaturregulation wie Hypo- oder Hyperthermie sowie Temperaturinstabilität $> 1,5^\circ\text{C}/3\text{h}$ als mögliche Zeichen einer Neugeboreneninfektion (Orlikowsky et al., 2004, Fluegge et al., 2006, Scherer et al., 1984). Neurologische Auffälligkeiten wie Apathie oder muskuläre Hypotonie oder auch gastrointestinale Symptome, wie zum Beispiel Trinkschwäche oder Erbrechen, können ebenfalls auf eine Infektion hinweisen (Bang et al., 2005). Hypo- und Hyperglykämien, manchmal sogar als das einzige Symptom der Early-onset-Infektion, sind beschrieben worden (Velaphi et al., 2003, Kao et al., 2006). Auch blasses oder graues Hautkolorit und eine schlechte Hautperfusion mit einer kapillären Füllungszeit > 2 Sek. sind mögliche Symptome einer EOBI (Orlikowsky et al., 2004, Verboon-Macicolek et al., 2006).

1.1.5 Komplikationen

Eine nicht frühzeitig behandelte Early-onset-Infektion des Neugeborenen kann fulminant verlaufen, sich schnell zu einer Sepsis entwickeln und sogar zum Tode führen (Fluegge et al., 2006). Meningitis, Pneumonie und nekrotisierende Kolitis sind weitere mögliche Komplikationen einer EOBI (Betty et al., 2005, Fluegge et al., 2006). Als Spätkomplikationen sind neurologische Schäden wie Spastik und psychomotorische Retardierung beschrieben worden (Adriaanse et al., 1996).

1.1.6 Diagnostik: etablierte Infektionsparameter

Zu den bei der Diagnostik der Early-onset-Infektion des Neugeborenen heute etablierten Parametern gehören die Blutkultur, die Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein (CRP), das Interleukin-8 (IL8) und der I/T-Quotient. Hinweise auf eine Infektion ergeben sich bei folgenden Werten:

- Leukozytenzahl: >30.000/ μ l (1. Lebenstag)/ >20.000/ μ l (ab 2. Lebenstag) oder < 5.000/ μ l (Da Silva et al., 1995, Insenberg et al., 1998)
- IL-8: > 60 pg/ml (Orlikowsky et al., 2004)
- CRP: > 1,0 mg/dl (Mathers et al., 1987, Franz et al., 1999)
- I/T-Quotient: > 0,2 (Franz et al., 1999)

1. Blutkultur

Der Erregernachweis mittels Blutkultur ist nach wie vor der Goldstandard bei der Diagnosestellung einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen (Sabui et al., 1999). Die Ergebnisse der Blutkulturen erhält man jedoch frühestens 24 h nach der Blutabnahme. Aus diesem Grund sind Blutkulturen nicht als Früherkennungsparameter einer EOBI geeignet und haben in der Regel nur eine die Verdachtsdiagnose bestätigende Funktion. Außerdem haben die heute bei Risikokonstellationen häufig angewendete peripartale antibiotische Therapie (Schrag et al., 2000), das geringe Blutvolumen (Li et al., 1994, Tenney et al.,

1982) und die oft nur transiente Bakteriämie bei Neugeborenen (Stoll et al., 2003) eine niedrige Sensitivität der Blutkulturen zufolge.

II. Leukozytenzahl

Die Leukozyten sind ein Teil des angeborenen Immunsystems. Sie werden in Granulozyten (60-70%), Lymphozyten (20-30%) und Monozyten (2-6%) eingeteilt. Die Leukozytenzahlerhöhung als eine unspezifische Reaktion auf einen Entzündungsreiz gehört seit langem zu den etablierten Entzündungsparametern in der Infektionsdiagnostik bei Kindern, Erwachsenen und auch bei Neugeborenen. Die starken physiologischen Schwankungen der Leukozytenzahl in den ersten Lebensstunden bis -tagen beschränken jedoch die Verwertbarkeit dieses hämatologischen Parameters in der Infektionsdiagnostik einer EOBI (Insenberg et al., 1998).

III. Interleukin-8

Das Interleukin-8 (IL8) gehört zu der Gruppe der Zytokine und wird vor allem von Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen als Antwort auf eine systemische Infektion oder Inflammation produziert (Baggiolini et al., 1989). Es gehört zu den `frühen` diagnostischen Markern einer Early-onset- Infektion: Die IL8-Konzentration im Serum steigt nach dem Kontakt mit dem Infektionserreger schnell an und hat kurz nach der Infektion eine Sensitivität von > 80% und eine Spezifität von > 90% (Franz et al., 1999, Franz et al., 2001, Orlikowsky et al., 2004). Interleukin-8 hat jedoch nur eine sehr kurze Halbwertszeit, und die Sensitivität fällt bereits 12-24h nach dem Infektionsbeginn rapide ab (Volante et al., 2004, Franz et al., 2001, Orlikowsky et al., 2004). In der Regel wird bei Neugeborenen mit einer Infektion der IL8- Anstieg mit 12-24h Zeitverzögerung vom CRP-Anstieg gefolgt (Franz et al., 2001).

IV. C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein endogenes Peptid und wird hauptsächlich in der Leber produziert. Es gehört zu der Gruppe der Akute Phase Proteine. Die CRP-Produktion beginnt ca. 6-8 h nach der Exposition mit dem infektiösen Antigen und steigt dann langsam an. Die Sensitivität des CRP zu Beginn der

Infektion liegt bei nur 60% (Ng et al., 1997). Ca. 24-48 h nach Infektionsbeginn erreicht das CRP eine Sensitivität von > 80% (Ng et al., 1997). Die Spezifität des CRP erreicht in den Studien bis zu 100% (Ng et al., 1997). Es gehört somit zu den 'späten', jedoch 'spezifischen' Markern einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen (Ng et al., 1997, Vigushin et al., 1993, Berger et al., 1995).

V. I/T-Quotient

Der I/T-Quotient wird als Quotient aus der Gesamtzahl der unreifen Granulozyten zu der Gesamtzahl aller Granulozyten definiert (Speer et al., 2001). Er ist der quantitative Ausdruck einer Linksverschiebung im Differentialblutbild. In Studien ist er als ein sensitiver Früherkennungsparameter einer Neugeboreneninfektion beschrieben worden (Manroe et al., 1979, Rodwell et al., 1988, Engle et al., 1997). Da die Granulozyten jedoch auch von nicht-infektiösen Ereignissen beeinflusst werden und es so zu einer Erhöhung des I/T-Quotienten ohne des Vorhandenseins einer bakteriellen Infektion kommen kann, hat er mit < 50% eine niedrige Spezifität (Franz et al., 1999, Franz et al., 2001).

Miteinander kombiniert besitzen die beschriebenen Parameter eine recht gute Sensitivität und Spezifität. Nichts desto trotz kann keiner dieser Infektionsparameter oder ihre Kombination als der Goldstandard bei der frühen Diagnose einer EOBI betrachtet werden. Es bestehen nach wie vor diagnostische Lücken zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung. Es bedarf neuer, idealerweise nicht invasiver Infektionsmarker, um die Diagnose einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen frühzeitig und sicher stellen zu können.

1.2 Pathophysiologie der Sepsis

In der Pathogenese der Sepsis sind mehrere Faktoren bedeutsam. Da eine regelrechte Mikrozirkulation die Voraussetzung für eine adäquate Organdurchblutung und somit für eine adäquate Organfunktion ist, spielt die

Störung der Mikrozirkulation neben anderen Faktoren eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis (Bauer et al., 2005, Spronk et al., 2004).

1.2.1 Störung der Mikrozirkulation

Unter Mikrozirkulation versteht man die Durchblutung und den Stoffaustausch in den Blutgefäßen mit einer Größe $< 100 \mu\text{m}$, also in den Kapillaren, den Arteriolen und den Venolen.

Die regionale Durchblutung auf Mikrozirkulationsebene wird durch lokale intrinsische (Autoregulation über endotheliale Dehnungsrezeptoren) und extrinsische Faktoren (autonomes Nervensystem und neurohumorale Faktoren) geregelt. Diese Mechanismen sind im Rahmen einer Sepsis stark gestört (Ince et al., 2005). Während einer Sepsis kommt es zum verminderten Perfusionsdruck, zu einer verminderten Verformbarkeit der roten Blutzellen (Baskurt et al., 1997, Piagnerelli et al., 2003), zu einem Verstopfen der mikrokapillären Strombahn durch 'Sludge' und zirkulierende obstruktive Fragmente (schlecht verformbare Zellen und Hb), zu konstringierten Arteriolen (Werdan et al., 2005) sowie zur fehlerhaften Funktion der Endothelzellen (Vallet et al., 2002). Durch die Adhärenz der Blutzellen an die Endothelzellen von Kapillaren und Venolen wird der Strömungswiderstand zusätzlich erhöht (Werdan et al., 2005). Daraus resultiert eine verminderte Kapillardurchblutung in der Sepsis, welche in Studien als das früheste Stadium eines beginnenden Multiorganversagens postuliert wurde (Ince et al., 1999).

Eine neue Methode, die Perfusion objektiv zu erfassen, bietet die Pulsoximetrie mit dem Perfusionsindex (PI).

1.3 Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie ist ein spektralphotometrisches Verfahren zur nicht-invasiven, kontinuierlichen Ermittlung der arteriellen Sauerstoffsättigung des Blutes. Das Verfahren beruht auf 2 Grundlagen:

- der Hämoglobin-Extinktion bei Lichtabsorption und
- der Plethysmographie (Schöller, B., 2000).

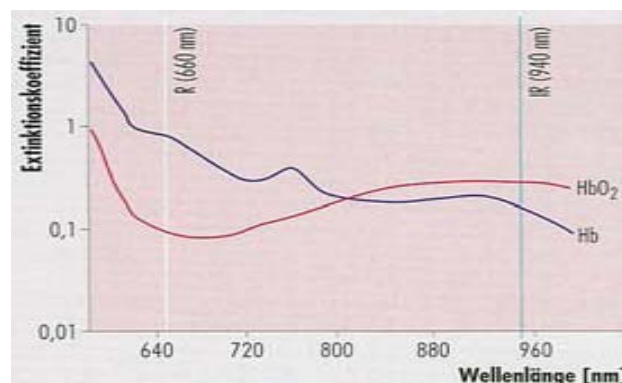
Erfunden wurde dieses Verfahren in den frühen 70er Jahren in Japan durch einen Ingenieur namens Takuo Aoyagi (Aoyagi et al., 2002, Makajima et al. 1975). In den frühen 80er Jahren wurde in den USA das erste Pulsoximeter produziert (Colice et al., 1998). Das Gerät war so erfolgreich, dass es wenige Jahre später, in den späten 80er Jahren, bereits 29 Firmen gab, die 45 verschiedene Pulsoximeter in der Produktion hatten (Berlin et al., 1988).

1.3.1 Prinzip der Pulsoximetrie

Mittels Pulsoximetrie wird die Substanz Hämoglobin analysiert. Rotes und infrarotes Licht wird mit Hilfe eines speziellen Sensors durch ein Kapillarbett (Finger, Fuß, Ohrläppchen) gestrahlt, die Änderungen der Lichtabsorption während des Pulszyklus werden dabei gemessen. Leuchtioden dienen dabei als Lichtquelle und Photoiode als gegenüber eingebrachter Empfänger.

Hämoglobin absorbiert mehr rotes (660 nm Wellenlänge) und Oxyhämoglobin mehr infrarotes (905 nm Wellenlänge) Licht (Abbildung 1).

Abbildung 1: Absorptionsspektrum für Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO₂) im roten und infraroten Lichtfrequenzbereich (nm).



Aus dem Verhältnis zwischen dem absorbierten roten und infraroten Licht errechnet das Pulsoximeter einen Wert, welcher dem prozentualen Anteil der gesättigten roten Blutkörperchen (HbO₂) entspricht. Dieser Wert wird als die Sauerstoffsättigung SpO₂ bezeichnet.

1.3.2 Der Perfusionindex (PI)

1.3.2.1 PI: Funktionsprinzip

Der Perfusionsindex (PI) ist ein neuer Parameter, der neben der Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz durch manche Pulsoximeter miterfasst wird. Er ist ein Maß für die periphere Perfusion des Gewebes. Der PI wird vom photoelektrischen plethysmographischen Signal des Pulsoximeters abgeleitet und als Quotient der pulsatilen (arterielle Komponente) und der nicht-pulsatilen (anderes Gewebe) Komponente des infraroten Lichtes, welches am Empfänger ankommt, definiert. Die nicht-pulsatile Komponente (Gewebe) bleibt stets konstant, während sich die arterielle Komponente ändert, so dass Volumenveränderungen im jeweiligen Gefäßbett erfasst werden, welche der Perfusion in diesem Gewebeabschnitt entsprechen (Abbildung 2). Das Signal des infraroten Lichts wird primär vom Blutfluss und nicht vom arteriellen Oxyhämoglobingehalt des Blutes an der Sensorstelle beeinflusst und wird somit unabhängig von der Sauerstoffsättigung berechnet (Lima et al., 2005, De Felice et al., 2006).

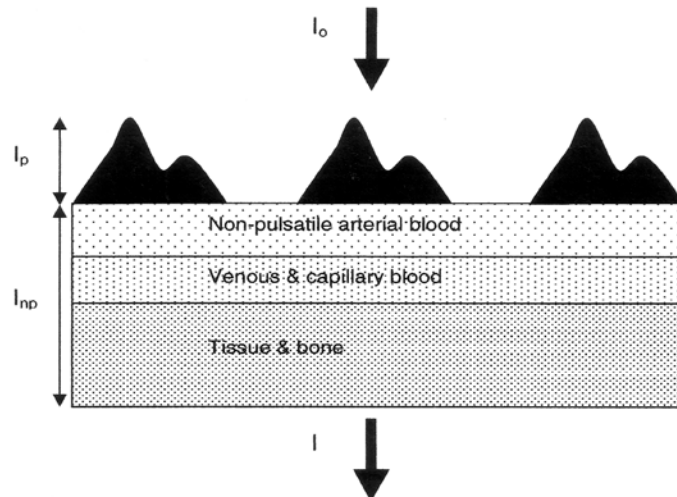


Abbildung 2: Die Pulsation des arteriellen Blutes verursacht eine Änderung des pulsierenden Volumens. Der Perfusionsindex wird aus dem Verhältnis der arteriellen pulsatilen Komponente (I_p) zu der nicht-pulsatilen Komponente (I_{np}) berechnet. I_0 : Lichtintensität an der Lichtquelle, I : Lichtintensität am Empfänger (Lima et al., 2005).

1.3.2.2 PI: Referenzwerte

Der Perfusionsindex wird in Prozent ausgedrückt. Die Grenzwerte schwanken abhängig vom Gerät zwischen 0,3 und 10% (Philips Medical System Viridia/56S) bis 0,02 und 20% (Masimo Radical SET). Da er ein relativ neuer Parameter ist, existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien, die versucht haben, Referenzwerte für den PI festzulegen: Lima et al., 2002, ermittelten in einer prospektiven Studie PI-Referenzwerte für Erwachsene und De Felice et al., 2002 und 2005, Zaramella et al., 2005, und Granelli et al., 2007, beschrieben PI-Referenzwerte für Neugeborene.

1.3.3 Anwendungsgebiete der Pulsoximetrie

Die blutige Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks (P_{aO_2}) ist nach wie vor die genaueste Methode, um die Sauerstoffsättigung des Blutes zu messen. (Poets et al., 1994). Die Pulsoximetrie bestimmt, im Vergleich zur Blutgasanalyse, die Sauerstoffsättigung ebenfalls sehr genau (Jennis et al., 1987, Southall et al., 1987, Mok et al., 1986). Im Gegensatz zur blutigen P_{aO_2} -Bestimmung bietet die Pulsoximetrie jedoch die Möglichkeit der kontinuierlichen, nicht invasiven

und zudem preisgünstigen Überwachung der Sauerstoffsättigung und der Vitalparameter und wird deshalb zunehmend im klinischen Alltag eingesetzt (Poets et al., 1994). Man verwendet sie heute in allen Situationen, in welchen hypoxische Zustände befürchtet werden, zum Beispiel in der Intensivmedizin, in Anästhesie und in Gynäkologie (Thurnheer, R., 2004). Auch in der Kinder- und Neugeborenenmedizin hat sich die Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie fest etabliert. (Urschitz et al., 2005, Urschitz et al., 2007, Valmari et al., 2007, Aamir et al., 2007)

1.3.3.1 PI: klinische Anwendung

Bis vor kurzem wurde der Perfusionsindex nur als ein Maß für die Qualität der Sauerstoffmessung verwendet: je höher der Perfusionsindex ist, desto verlässlicher sind die Messergebnisse. Kürzliche Studien haben gezeigt, dass der PI selbst als ein klinischer Überwachungsparameter bei der Überwachung von kritisch kranken Patienten von Bedeutung sein könnte:

- Der PI scheint ein sensitiver Parameter beim Monitoring der Wirksamkeit der Anästhesie mittels Epiduralkatheter zu sein (Kakazu et al., 2005, Uemura et al., 2006).
- Der PI erniedrigt sich signifikant auf Schmerzreiz, was neben der Herzfrequenz zur Überwachung bei der Tiefenanästhesie von Nutzen sein könnte (Hagar et al., 2004).
- Der Nutzen des PI bei der Früherkennung von angeborenen Herzfehlern wurde kürzlich untersucht: Der PI scheint ein vielversprechender neuer Parameter bei der Diagnostik von angeborenen Linksherzfehlern zu sein (Granelli et al., 2007).
- Der PI zeigte signifikant erniedrigte Werte bei kritisch kranken erwachsenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Lima et al., 2002).

- Schwer erkrankte Neugeborene hatten im Vergleich zu gesunden Neugeborenen signifikant niedrigere PI-Werte (De Felice et al., 2002).
- Bei Neugeborenen von Müttern mit einer subklinischen Chorioamnionitis traten signifikant niedrigere PI-Werte auf als bei Neugeborenen von Müttern ohne Chorioamnionitis (De Felice et al, 2005).

1.4 Zielsetzung der Studie

In einer der wenigen Studien zum Perfusionsindex bei Neugeborenen zeigte sich, dass bei Neugeborenen mit Vorhandensein einer subklinischen Chorioamnionitis im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern unmittelbar postpartal signifikant niedrigere PI-Werte auftraten (De Felice et al., 2005). Da jedoch nicht die mütterliche Erkrankung, sondern ihre mögliche Auswirkung auf das Neugeborene in Form einer Early-onset-Infektion rechtzeitig erkannt und behandelt werden muss, stellten wir uns die Frage, ob der Perfusionsindex auch zur frühzeitigen Differenzierung zwischen gesunden und krank werdenden Neugeborenen verwendet werden kann.

Unsere Arbeitshypothesen waren:

- Der Perfusionsindex ist bei Neugeborenen mit einer Early-onset-Infektion signifikant niedriger als bei gesunden Neugeborenen und kann somit als ein diagnostischer Parameter für eine EOBI verwendet werden.
- Der Perfusionsindex wird in den ersten Lebenstagen nicht durch das Lebensalter des Neugeborenen beeinflusst.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Perfusionsindex-Normalwerte für Neugeborene aufzustellen und sie mit anderen Studien zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Parameter

2.1.1 Ethische Belange

Die Durchführung der vorliegenden Studie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt.

2.1.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation dieser Arbeit umfasste reife Neugeborene, die in den Jahren 2004 bis 2006 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen geboren wurden und deren Eltern ihr mündliches und schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im o.g. Zeitraum in vorlesungsfreien Zeiten.

2.1.3 Kriterien zur Studienteilnahme

Einschlusskriterien waren:

- Elterliches Einverständnis
- Gestationsalter ≥ 37 Wochen
- Alter: 0.- 48. Lebensstunde bei der ersten Messung
- Vollständige respiratorische Anpassung nach der Geburt

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlendes elterliches Einverständnis
- Gestationsalter < 37 Wochen
- Unvollständige respiratorische Anpassung nach der Geburt
- Kongenitale Fehlbildungen

Abbruchkriterium war:

- Einverständniszug der Eltern in mündlicher oder schriftlicher Form

2.1.4 Studienprotokoll

Für jedes an der Studie teilnehmende Kind wurde ein Datenblatt angelegt.

Dieses beinhaltete Angaben zum Neugeborenen über Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, -länge und -kopfumfang, Geburtsmodus, Apgar, Nabelschnur-pH sowie über eine eventuelle Indikation zur Einleitung der Geburt und über bei der Geburt verabreichte Medikamente. Außerdem wurden auf dem Datenblatt Angaben zu Medikamenteneinnahme, Nikotin- und Alkoholabusus der Mutter sowie Angaben zum Vorhandensein von in 2.1.5 beschriebenen Risikofaktoren für eine EOBI erfasst.

Neben diesen demographischen Daten wurden zusätzlich Daten zu klinischer Untersuchung, zu Infektionsparametern (bei eventuellen Blutentnahmen und anderer erfolgter Infektionsdiagnostik) sowie zu einer evtl. erfolgten antibiotischen Therapie erfasst. Folgende Parameter wurden protokolliert:

Klinische Parameter:

- Kardiopulmonales System: Atem-, Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung
- Körpertemperatur: rektale Temperatur und Temperaturlabilität
- Gastrointestinales System: Angaben zum Magendarmtrakt, zur Nahrungsaufnahme und zum Lebertastbefund
- Metabolismus: Blutzuckerwerte in mg/dl
- Neurologischer Befund
- Hautbefund
- Lokale Befunde und sonstige Besonderheiten

Serologische Parameter:

Folgende Parameter wurden bei den Blutentnahmen protokolliert:

- Leukozytenzahl
- CRP
- IL8
- I/T-Quotient

Antibiotische Therapie:

Wenn ein Kind antibiotisch behandelt werden musste, wurden hier die Art und die Dauer der antibiotischen Therapie vermerkt. Die Wahl der antibiotischen Präparate erfolgte nach den Empfehlungen der durch die Fachgesellschaften veröffentlichten Leitlinien. Die Dauer der antibiotischen Therapie richtete sich nach dem Verlauf der Entzündungsparameter sowie nach dem klinischen Zustand der Neugeborenen.

2.1.5 Gruppeneinteilung

Die Studienpopulation wurde anhand der protokollierten Daten in drei Gruppen unterteilt. Die Gruppeneinteilung war verblindet bzgl. der Messergebnisse.

Gruppe 1: gesunde Neugeborene

Dieser Gruppe wurden alle Neugeborene zugeordnet, die keine der u.g. Risikofaktoren für eine Infektion hatten und nicht an einer Infektion erkrankten.

Gruppe 2: trotz Risikofaktoren gesunde Neugeborene

Dieser Gruppe wurden alle Neugeborenen zugeteilt, die trotz des Vorhandenseins von Risikofaktoren nicht an einer EOBI erkrankten.

Als Risikofaktoren galten in Anlehnung an Orlikowsky et al., 2006, folgende klinische/serologische Befunde (Tabelle 1):

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine EOBI

Klinische Befunde	Amnioninfektionssyndrom
	fötides/ grünes Fruchtwasser
	mütterliches Fieber > 38°C
	vorzeitiger Blasensprung > 18 h
Mütterliche Laborbefunde	Leukozytose > 15.000/µl
	CRP > 1,0 mg/dl
	Nachweis von B-Streptokokken vaginal

Gruppe 3: kranke Neugeborene

Als EOBI definierten wir in Anlehnung an Orlikowsky et al., 2006, eine Erkrankung des Neugeborenen innerhalb der ersten 72 Lebensstunden. Dieser Gruppe wurden demzufolge all jene Neugeborene zugeteilt, bei welchen innerhalb der ersten 72 Lebensstunden mindestens einmalig ein CRP-Wert >1,0 und gemessen wurde und welche > 2 Tage antibiotisch behandelt werden mussten. Die Indikation zur antibiotischen Therapie wurde vom jeweils behandelnden Arzt gestellt, der die Ergebnisse der PI-Messung nicht kannte.

Das Vorhandensein klinischer Krankheitszeichen wurde bei der Gruppeneinteilung selbstverständlich mitberücksichtigt, war aber nicht zwingend notwendig für die Einteilung in die Gruppe der kranken Neugeborenen. Als klinische Zeichen für eine Early-onset-Infektion des Neugeborenen wurden folgende analog zu Orlikowsky et al, 2006, definiert, aber nicht systematisch erfasst (Tabelle 2):

Tabelle 2: klinische Zeichen einer EOBI

Atemfrequenz	Tachypnoe > 60/Min., Dyspnoe, z.B. Nasenflügeln, Einziehungen
Pulsfrequenz	Tachykardie > 160/Min., Bradykardie <100/Min.
SpO2	neu auftretende Abfälle auf < 80% SpO2
Temperatur (rektal)	Hyperthermie > 37,8°C, Hypothermie < 36,5°C, Temperaturlabilität ≥ 1,5°/ 3 h
Hautkolorit	grau, marmoriert
Kapilläres Refill	>2 Sek.
Metabolismus	Hyperglykämie > 200 mg/dl, Hypoglykämie < 45 mg/dl
Gastrointestinaltrakt	Erbrechen, Diarrhoe, geblähtes Abdomen
Nahrungsaufnahme	Trinkschwäche
Neurologie	Apathie, Muskelhypotonie

Als auffällige Laborparameter galten:

CRP > 1 mg/dl, IL8 > 80 pg/ml, Leukozytenzahl > 30.000/mm³ am 1. Lebenstag und/oder > 20.000/mm³ am 2. Lebenstag und ein I/T-Quotient > 0,2 analog den in unserer Klinik festgelegten Grenzwerten sowie eine positive Blutkultur.

2.2 Verwendete Geräte

2.2.1 Pulsoximeter

Für diese Studie verwendeten wir das Pulsoximeter VitaGuard VG 300 (Getemed AG, Teltow, Deutschland) mit neuartiger bewegungsresistenter Technologie (Masimo SET, Masimo Corp, Irvine, USA). Dieses Pulsoximeter bestimmt die Sauerstoffsättigung ebenso wie die traditionellen Pulsoximeter, indem rotes und infrarotes Licht durch durchblutetes Gewebe gestrahlt und die zugehörige Absorption gemessen wird.

Abbildung 3: Pulsoximeter VitaGuard VG 300



Die traditionelle Pulsoximetrie geht davon aus, dass alle Schwankungen der Lichtabsorption durch den arteriellen Pulszyklus verursacht werden. Das Pulsoximeter berechnet das Verhältnis der pulsierenden zur mittleren Absorption des Blutes bei beiden verwendeten Wellenlängen (660 nm und 940 nm). Masimo SET Pulsoximeter berücksichtigen im Gegensatz zu den traditionellen Pulsoximeter auch die venöse Komponente des pulsierenden Blutes. Die Veränderungen der venösen Absorption werden als eine bedeutende Quelle von Störungen des Pulssignals betrachtet. Das venöse

Signal wird als eine Rauschkomponente erfasst und herausgefiltert und die Sauerstoffsättigung nur aus den arteriellen Signalanteilen berechnet (Masimo SET-Info 04/2005).

Neben der Sauerstoffsättigung erfassen die Masimo SET Pulsoximeter die Pulsrate und den Perfusionsindex. Der PI kann bei den Masimo SET Pulsoximetern Werte zwischen 0,02% und 30% annehmen.

Außerdem sind die Masimo SET Pulsoximeter mit der Signal-IQ-Technologie ausgestattet. Der Signal-IQ ist ein Maß für die Zuverlässigkeit der Messung: je höher der Signal-IQ ist, desto besser ist die Messqualität.

2.2.2 Vorteile der Masimo SET Technologie

Die traditionelle Pulsoximetrie lässt sich durch viele Faktoren beeinflussen. Als größte Störfaktoren gelten Bewegung (Clayton et al., 1991, Langton et al., 1990, Tyler et al., 1985) und eine schlechte Perfusion an der Sensorstelle (Morris et al., 1989, Severinghaus et al., 1990). Die Folgen sind eine schlechte Messqualität und hohe Fehlalarmrate. Masimo SET Pulsoximeter sind bei Bewegung und schlechter Perfusion der traditionellen Pulsoximetrie signifikant überlegen (Barker, S.J., 2002, Clack, S.L., 2001, Shah et al., 2001, Barker et al., 1997). Mehrere Studien haben demonstriert, dass die Fehlalarmrate unter Verwendung von Masimo SET Pulsoximetern deutlich geringer ist als mit den traditionellen Geräten (Poets et al., 2002, Bohnhorst et al., 1998, Goldstein et al., 1998, Hay et al., 2002).

2.3 Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um Fallserien mit prospektiver Datenerhebung. Die Studienprobanden wurden nach vorab festgelegten und in 2.1.3 beschriebenen Kriterien ausgewählt. Der Perfusionsindex wurde in den

drei Probandengruppen (gesunde, trotz Risikofaktoren gesunde und kranke Neugeborene) einmalig untersucht.

2.4 Studienablauf

Die Studienprobanden wurden auf der geburtshilflichen Stationen Geb 3 sowie auf der neonatologischen Station Neo1 rekrutiert. Nach der Prüfung der Eignung der Neugeborenen für die Studie wurden die Eltern über das Ziel und den Ablauf der Studie aufgeklärt und eine mündliche sowie schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Bei jedem Kind wurde eine mindestens 5-minütige Messung mit dem Pulsoximeter VitaGuard VG300 durchgeführt. Ein hautfreundlicher Sensor wurde dazu an der lateralen Fußseite befestigt (Abbildung 4) und die Messung dadurch erfasst.



Abbildung 4: Sensor, an der lateralen Fußseite befestigt.

Bei den Kindern der Gruppe 1 (= gesund) und Gruppe 2 (= gesund trotz Risikofaktoren) erfolgte die PI-Messung an einem zufällig ausgewählten Zeitpunkt innerhalb der ersten 48 Lebensstunden. Die Neugeborenen, bei welchen klinisch der Verdacht auf eine Infektion gestellt wurde, erhielten die PI-Messung kurz vor oder kurz nach der Blutentnahme, d.h. zum Zeitpunkt des ersten Infektionsverdachtes. Außerdem erfolgte eine klinische Untersuchung der Neugeborenen. Die bei der Untersuchung vom zuständigen Arzt erhobenen Befunde wurden im Studienprotokoll notiert. Angaben im Stammdatenblatt wurden anhand der Krankenakten und der Befragungen der Mütter erhoben. Anhand der Studienprotokolle und der Stammdatenblätter wurde anschließend die Gruppeneinteilung durchgeführt. Die während der Messungen gespeicherten Messdaten wurden mit Hilfe einer speziellen Software VitaWin.8,

welche uns von der Firma Getemed freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde, auf einen Computer überführt, dort gespeichert und ausgewertet.

2.5 Auswertung

Die Stammdatenblätter, die Studienprotokolle sowie die im Computer gespeicherten Daten jedes einzelnen Probanden wurden mit einem 9-stelligen nicht sprechenden Code versehen, um die Blindung zu wahren und die Anonymität zu gewährleisten.

2.5.1 Auswertung der Messdaten

Die gespeicherten Messdaten wurden ohne Kenntnis des Gesundheitsstatus der Probanden mit einer selbst entwickelten automatischen Analyse-Software ausgewertet. Der von der Firma Getemed als ein Verlässlichkeitskriterium angegebene Signal-IQ wurde bei den Auswertungen mitberücksichtigt: die Abschnitte einer Messung, in welchen der Signal-IQ < 39 lag, wurden bei der Auswertung rausgeschnitten, da die Messqualität ab diesem Wert als nicht mehr zuverlässig gilt. Folgende Werte des Perfusionsindex wurden berechnet:

- der Median, der Mittelwert, das Minimum, das Maximum, die Standardabweichung (SD) sowie Perzentilen (5%, 25%, 50%, 75%, 95%).

2.5.2 Datenbank

Die Ergebnisse der ausgewerteten Messdaten und die im Stammdatenblatt und im Studienprotokoll erfassten Daten wurden manuell in eine DBF-Datenbank eingegeben (Software: Lotus Smart Approach). Nach der Überprüfung der Richtigkeit der eingegebenen Daten wurden diese in ein Statistikprogramm (s.u.) überführt und dort ausgewertet.

2.6 Statistik

Für die Statistik verwendeten wir SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), ein modular aufgebautes Analysesystem. Für die metrischen normal verteilten Variablen berechneten wir den Mittelwert \pm 1 Standardabweichung (SD). Für die nicht normal verteilten Variablen berechneten wir den Median mit Minimum und Maximum. Zur Prüfung der klinischen Bedeutung der Perfusionsunterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen wurden Box-Whisker-Plots erstellt. Die Überprüfung der Spezifität und Sensitivität des Perfusionsindex als diagnostischer Parameter einer EOBI erfolgte mittels ROC-Kurve. Um die Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Perfusionsindex zu überprüfen, wurden Streudiagramme erstellt. Die Testung der statistischen Signifikanzen der Perfusionsindices erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test, ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Es wurde keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienprobanden

Bei insgesamt 119 an der Studie teilnehmenden Kindern wurden Messungen des Perfusionsindex durchgeführt. Der Gruppe 1 (= gesunde Neugeborene) wurden 77 (64,7%) Kinder zugeordnet. Zu der Gruppe 2 (= trotz Risikofaktoren gesunde Neugeborene) zählten 30 Kinder (25,2%). 12 Kinder (10,1%) wurden der Gruppe 3 (= kranke Neugeborene) zugeordnet. Bei keinem der erkrankten Neugeborenen konnte in den Blutkulturen ein Erreger nachgewiesen werden. 60 (50,4%) der 119 Probanden wurden auf der neonatologischen Station Neo1, die restlichen Kinder auf der geburtshilflichen Station Geb3 rekrutiert. 74 (62,2%) der 119 Studienteilnehmer waren männlich. Die Geschlechterverteilung zugunsten der Jungen wurde in allen drei Gruppen beobachtet. Tabelle 3 zeigt die Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation.

Tabelle 3: Geschlechterverteilung bei der Studienpopulation

Geschlecht	Gruppe1: gesund n (%)	Gruppe2: gesund trotz Risikofaktoren n (%)	Gruppe3: krank n (%)	Gesamt n (%)
männlich	46 (59,7)	19 (63,3)	9 (75,0)	74 (62,2)
weiblich	31 (40,3)	11 (36,7)	3 (25,0)	45 (37,8)
gesamt	77 (100,0)	30 (100,0)	12 (100,0)	119 (100,0)

66 (55,5%) Kinder wurden spontan entbunden. Weitere 19 Kinder (15,9%) wurden ebenfalls auf natürlichem Wege entbunden, es wurden jedoch Hilfsmittel wie Vakuumextraktion oder Forceps notwendig. 34 (28,6%) der Probanden kamen per Sektio auf die Welt. Die genaue Verteilung der Geburtsmodi veranschaulicht Tabelle 4.

Tabelle 4: Verteilung der Geburtsmodi bei der Studienpopulation

Geburtsmodus	Gruppe1: gesund n (%)	Gruppe2: gesund trotz Risikofaktoren n (%)	Gruppe3: krank n (%)	Gesamt n (%)
vaginal	41 (53,2)	18 (60,0)	7 (58,3)	66 (55,5)
Vakuum	12 (15,6)	5 (16,7)	1 (8,3)	18 (15,1)
Forceps	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	1 (0,8)
Sektio	24 (31,2)	6 (20,0)	4 (33,3)	34 (28,6)
gesamt	77 (100,0)	30 (100,0)	12 (100,0)	119 (100,0)

Das mittlere Alter der Studienprobanden bei der Messung betrug 13,56 h, wobei die Kinder der Gruppe 3 (= krank) mit 23,92 h wesentlich älter waren, als die Kinder der beiden anderen Gruppen (12,06 h und 13,27 h). Das Gestationsalter lag im Schnitt bei 39,16 SSW. Es gab keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des Gestationsalters zwischen den drei Studiengruppen. Das mittlere Geburtsgewicht betrug bei unserer Studienpopulation 3340 g. Der Nabelarterien-pH lag im Schnitt bei 7,25. In der Gruppe der Kinder, die an einer Infektion erkrankten, war der Nabelarterien-pH im Durchschnitt etwas niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Tabelle 5 zeigt die genaue Verteilung der einzelnen Variablen in der Studienpopulation.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik weiterer demographischen Variablen der Studienpopulation

	Gruppe1: gesund	Gruppe2: gesund trotz Risikofaktoren	Gruppe3: krank	Gesamt
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Alter bei der Messung (h)	12,06 ± 5,84	13,27 ± 8,71	23,92 ± 16,63	13,56 ± 8,78
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	39,00 ± 1,31	39,20 ± 1,27	40,08 ± 0,99	39,16 ± 1,30
Nabelarterien-pH	7,26 ± 0,07	7,25 ± 0,80	7,23 ± 0,97	7,25 ± 0,78
Geburtsgewicht (g)	3287,9 ± 464,0	3415,9 ± 416,0	3493,4 ± 416,9	3340,0 ± 481,0

108 (90,8%) Kinder aus der Studienpopulation hatten nach 5 Minuten einen Apgar-Score ≥ 8 . Kein Proband hatte einen Apgar-Score ≤ 5 , weder nach 5 Minuten noch bei den Apgar-Bestimmungen nach 1 und 10 Minuten. Von den drei Kindern, die nach 5 Minuten einen Apgar-Wert von 6 hatten, gehörten zwei zu der Gruppe 2 (= gesund trotz Risikofaktoren) und eins zu der Gruppe 1 (= gesund). Die Verteilung des Apgar-Scores in der Studienpopulation veranschaulicht Tabelle 6.

Tabelle 6: Verteilung des 5-Minuten Apgar-Scores bei der Studienpopulation

Apgar	Gruppe1: gesund	Gruppe2: gesund trotz Risikofaktoren	Gruppe3: krank	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
6	1 (1,3)	2 (6,7)	0 (0)	3 (2,5)
7	6 (7,8)	1 (3,3)	1 (8,3)	8 (6,7)
8	9 (11,7)	3 (10,0)	2 (16,7)	14 (11,8)
9	34 (44,2)	14 (46,7)	7 (58,3)	55 (46,2)
10	27 (35,1)	10 (33,3)	2 (16,7)	39 (32,8)
Gesamt	77 (100,0)	30 (100,0)	12 (100,0)	119 (100,0)

3.2 Perfusionsindex (PI)

3.2.1 PI: deskriptive Statistik

Bei 119 Neugeborenen wurde je eine Messung des Perfusionsindex durchgeführt. Alle Messungen konnten für die Statistik verwendet werden. Aufgrund der sehr schiefen Verteilung der Variablen (Skewness > 1) bestimmten wir den Perfusionsindex-Median und nicht den -Mittelwert. Tabelle 7 zeigt die Verteilung des PI-Medians, PI-Maximums und der PI-Standardabweichung bei den drei Studiengruppen.

Tabelle 7: Verteilung der Perfusionsindex-Variablen bei den Studiengruppen

PI-Variable	Gruppe 1: gesund (n=77)	Gruppe 2: gesund trotz Risikofaktoren (n=30)	Gruppe 3: krank (n=12)
	Median (Minimum-Maximum)		
Median	1,1 (0,4-6,0)	0,8 (0,4-2,2)	1,1 (0,4-2,4)
Maximum	3,8 (3,7-20,0)	1,65 (0,7-20,0)	3,05 (1,2-9,1)
SD	0,45 (0,04-3,59)	0,19 (0,05-2,07)	0,31 (0,08-1,64)

3.2.2 PI: statistische Signifikanz

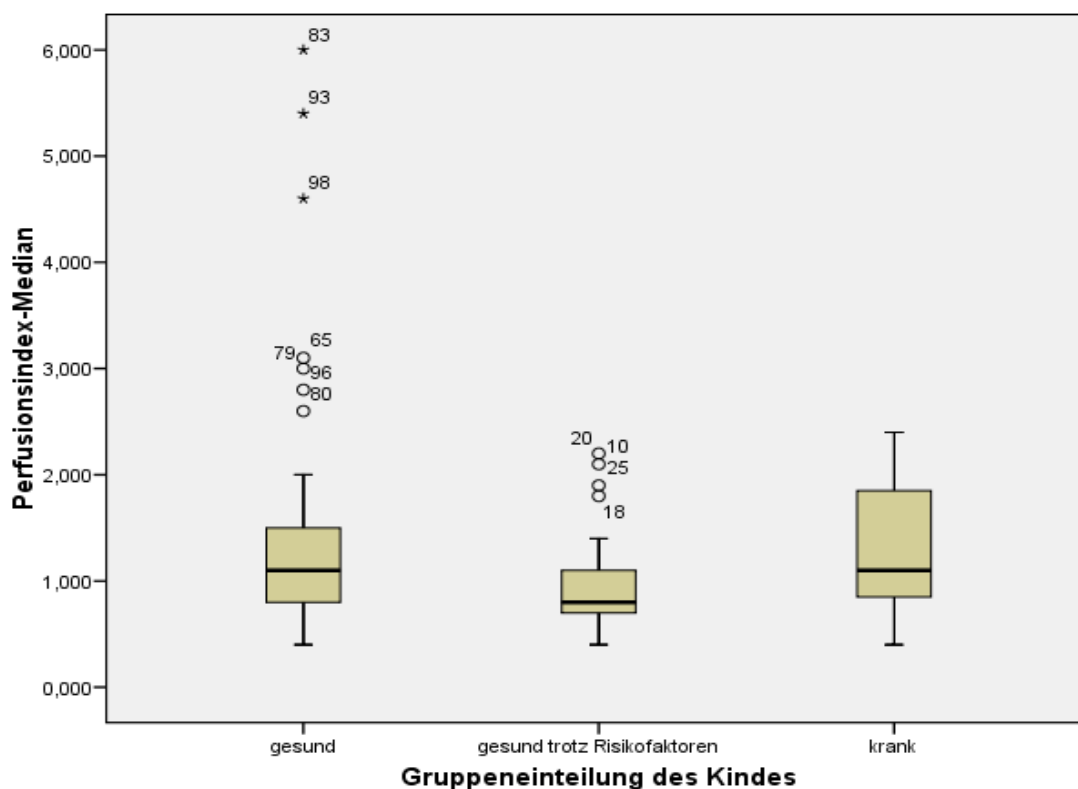
Unsere Arbeitshypothese war, dass der Perfusionsindex bei Neugeborenen mit einer Early-onset-Infektion signifikant niedriger ist als bei gesunden Neugeborenen. Wir überprüften diese Hypothese mit dem Kruskal-Wallis-Test, indem wir den PI-Median, das -Maximum und die -Standardabweichung der drei Studiengruppen miteinander verglichen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied des PI-Medians ($p = 0,022$), sowie des PI-Maximums

($p = 0,021$) und der PI-Standardabweichung ($p = 0,025$) zwischen den Studiengruppen.

3.2.3 PI: klinische Bedeutung

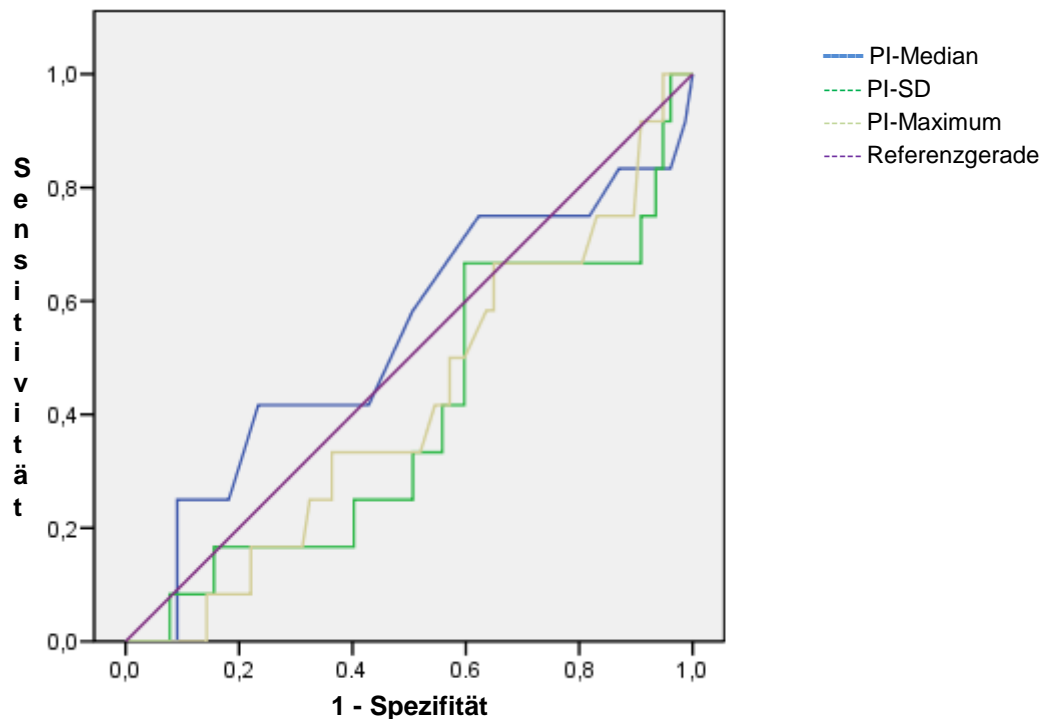
Um zu überprüfen, ob der statistisch signifikante Unterschied des Perfusionsindex eine klinische Relevanz hat, erstellten wir Boxplot-Diagramme. Wir verglichen die PI-Mediane, -Maxima und -Standardabweichungen der drei Studiengruppen. Abbildung 5 zeigt das Boxplot-Diagramm bezüglich der Verteilung des PI-Medians: Bis auf die größere Streuung des PI-Medians in der Studiengruppe 1 (= gesund), lassen sich keine wesentlichen Unterschiede dieser Variablen in den einzelnen Gruppen erkennen. Die Boxplot-Diagramme bezüglich der Verteilung der PI-Maxima und -Standardabweichungen unterscheiden sich nicht wesentlich von dem hier dargestellten Diagramm, so dass hier auf ihre Darstellung verzichtet wurde.

Abbildung 5: Boxplot-Diagramm zur Verteilung der PI-Mediane bei den drei Studiengruppen.



Die Spezifität und Sensitivität des PI als diagnostischem Parameter einer Neugeboreneninfektion wurden mittels einer ROC-Kurve (=Receiver-Operating-Characteristic-Kurve) geprüft (Abbildung 6). Dazu verglichen wir die PI-Mediane, -Maxima und -Standardabweichungen der Studienpopulationen der Gruppe 1 (= gesund) und der Gruppe 3 (= krank). Da die PI-Werte der Gruppe 2 (= gesund trotz Risikofaktoren) keinen klinisch relevanten Unterschied im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zeigten, wurden sie bei der Darstellung der ROC-Kurve nicht miteinbezogen. Der AUC (= Area-Under-the-Curve)-Wert war 0,536 für den PI-Median, 0,396 für die PI-Standardabweichung und 0,418 für das PI-Maximum. Die Spezifität und Sensitivität des Perfusionsindex als diagnostischem Parameter im Rahmen einer Neugeboreneninfektion waren somit ungenügend.

Abbildung 6: ROC-Kurve zu PI-Median, -Maximum und -Standardabweichung.



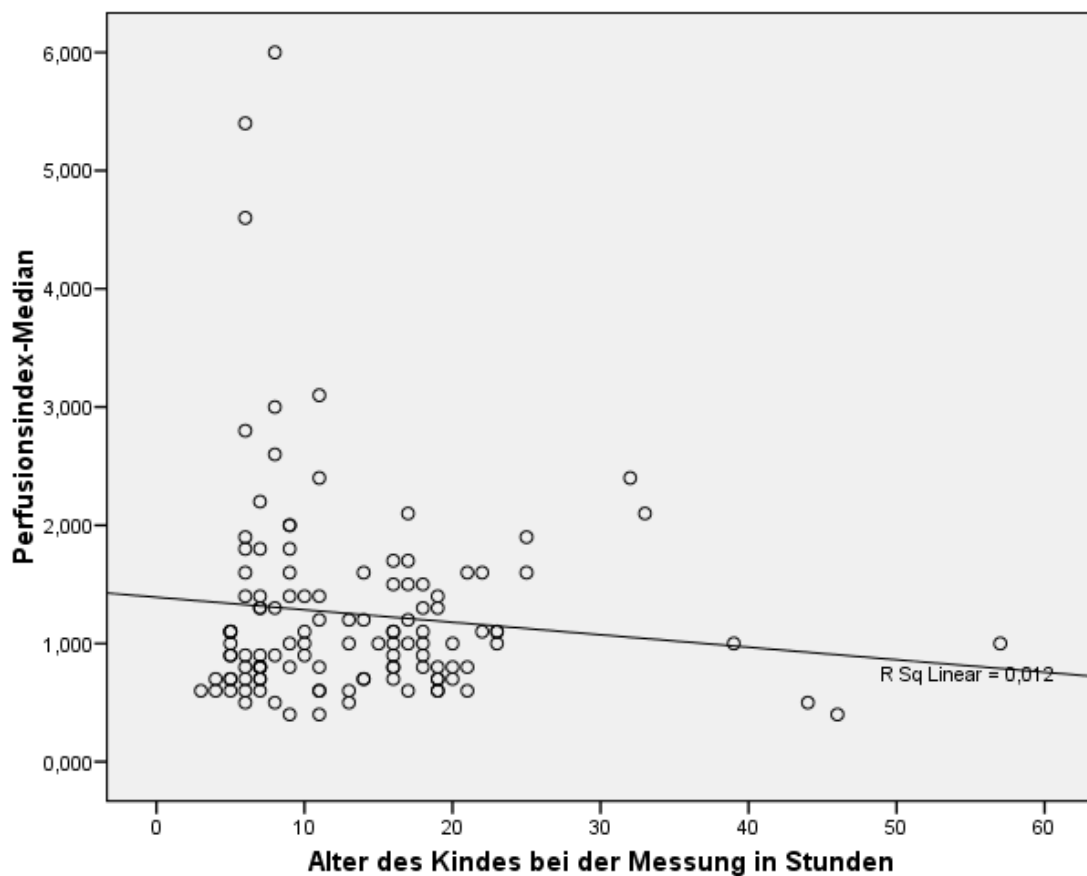
Unseren Ergebnissen zufolge gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied des Perfusionsindex zwischen gesunden, kranken und trotz Risikofaktoren gesunden Neugeborenen (PI-Median $p = 0,022$; PI-Maximum $p = 0,021$; PI-SD

$p = 0,025$). Diese statistische Signifikanz hat jedoch keine klinische Bedeutung. Der PI ist somit nicht als Parameter zur Diagnosestellung einer EOBI geeignet.

3.2.4 PI: Zusammenhang mit dem Lebensalter

Des Weiteren prüften wir unsere Arbeitshypothese, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf den Perfusionsindex hat. Dazu erstellten wir ein Streudiagramm, welches den Zusammenhang zwischen dem PI-Median und dem Lebensalter veranschaulicht (Abbildung 7). Es zeigten sich eine niedrige negative Steigung der Regressionsgeraden sowie ein niedriger R-Koeffizient (0,012) als Folge der breiten Streuung der Variablen. Unsere Arbeitshypothese bestätigte sich somit: bei Neugeborenen wird der PI in den ersten Lebenstagen nicht durch das Lebensalter beeinflusst.

Abbildung 7: Streudiagramm welches den Zusammenhang zwischen dem PI-Median und dem Lebensalter (h) veranschaulicht.



4 Diskussion

Der Nutzen des Perfusionsindex als ein klinischer Überwachungs- bzw. als ein diagnostischer Parameter hinsichtlich unterschiedlicher Erkrankungen wurde bereits untersucht (Hagar et al., 2004, Lima et al., 2002, De Felice et al., 2002, De Felice et al., 2005, Granelli et al., 2007).

Das Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob der Perfusionsindex bei Neugeborenen mit einer Early-onset-Infektion signifikant niedriger ist als in der gesunden Kontrollgruppe und somit als ein Parameter zur Früherkennung einer EOBI verwendet werden kann.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Lebensalter

Das durchschnittliche Lebensalter unserer Studienprobanden betrug bei der Messung 13,56 h. Die Kinder der Gruppe 3 (= krank) waren mit 23,92 h im Durchschnitt älter als die Kinder der anderen beiden Gruppen (Gruppe 1: 12,06 h, Gruppe 2: 13,27 h). Die Kinder der beiden Kontrollgruppen wurden zu einem beliebigen Zeitpunkt bis zum Alter von 48 Lebensstunden untersucht und die Messung erfolgte zufälligerweise im Schnitt in der 13. bzw. 14. Lebensstunde. Bei Neugeborenen der Gruppe 3 (= krank) wurde der Perfusionsindex erst zum Zeitpunkt des Verdachts auf eine Infektion gemessen. Der Zeitpunkt der Messung konnte also nicht frei gewählt werden und spiegelt das durchschnittliche Erkrankungsalter der Neugeborenen bei einer EOBI wieder. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Neugeborenen in unserer Studie entspricht dem von Bizzarro et al. beschriebenen Erkrankungsalter bei einer Early-onset-Infektion (Bizzarro et al., 2005).

4.1.2 Geschlechterverteilung

Bei 119 Neugeborenen erfolgte die Messung des Perfusionsindex. Es fiel auf, dass innerhalb der Studienpopulation das männliche Geschlecht mit durchschnittlich 62,2% überwog. Diesen überdurchschnittlich hohen Jungenanteil beobachteten wir in allen 3 Studiengruppen (Gruppe 1: 59,7%, Gruppe 2: 63,3%, Gruppe 3: 75,0%). Die Ursache für die ungleiche Geschlechterverteilung bleibt unklar. Vermutlich ist sie rein zufällig entstanden.

4.1.3 Apgar-Score

Ein niedriger 5-Minuten Apgar-Score korreliert mit der Schwere einer EOBI, mit dem möglichen Auftreten von Folgeerscheinungen und mit der Sterblichkeitsrate (Adriaanse et al., 1996). In unserer Studie hatte keines der Kinder aus der Gruppe 3 (= krank) einen Apgar-Score < 7. Es sind in dieser Gruppe, entsprechend den Studienergebnissen von Adriaanse et al. keine besonders schweren Krankheitsverläufe oder Komorbiditäten beobachtet worden. 2 Neugeborene aus der Gruppe 2 (= gesund trotz Risikofaktoren) hatten einen 5-Minuten Apgar-Score von 6. Keines dieser Kinder entwickelte in der postnatalen Periode eine Early-onset-Infektion oder wurde auf irgendeine Weise auffällig. Über die Entwicklung dieser 2 Kinder nach der Entlassung aus dem Krankenhaus stehen uns keine Daten zur Verfügung.

4.1.4 Blutkulturen

Bei 11 der 12 Neugeborenen aus der Gruppe 3 (= krank) wurden Blutkulturen entnommen. Keine dieser 11 entnommenen Blutkulturen war positiv, es gab in unserem Studienkollektiv also keinen Fall einer gesicherten Early-onset Infektion. Andere Studien zeigen bezüglich der Positivität der Blutkulturen ähnliche Ergebnisse (Orlikowsky et al., 2006, Ottolini et al., 2003, Stoll et al., 2003).

Blutkulturen haben mit 0-15% generell eine niedrige Sensitivität (Benitz et al., 1998, Orlikowsky et al., 2006, Ottolini et al., 2003, Schumann et al., 1994). Die

Sensitivität wird durch die peripartale antibiotische Therapie der Frauen mit Risikofaktoren für eine Early-onset-Infektion noch weiter erniedrigt (Ottolini et al., 2003). In unserer Studie wurden die Mütter von 3 der 12 kranken Neugeborenen peripartal antibiotisch behandelt. Das geringe Volumen der entnommenen Blutproben (Li et al., 1994, Tenney et al., 1982) und die bei einer EOBI oft nur transiente Bakteriämie (Polin et al., 2003) erschweren zusätzlich die Diagnostik der Neugeboreneninfektion mittels Blutkulturen.

4.1.5 Perfusionsindex

4.1.5.1 PI: Referenzwerte

Das Ziel dieser Studie war es unter anderem PI-Referenzwerte für gesunde reife Neugeborene aufzustellen. Wir verglichen diese Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen:

Lima et al. untersuchten in einer prospektiven Studie den Perfusionsindex von gesunden erwachsenen Probanden im Vergleich zu kranken Patienten auf der Intensivstation (Lima et al., 2002). Der PI-Median in der Gruppe der gesunden Probanden betrug 1,4. Ferner fanden sie heraus, dass der Perfusionsindex mit dem Temperaturunterschied vom Körperkern zur Körperperipherie korreliert: Probanden aus der Gruppe der kritisch erkrankten Patienten mit einem hohen Kern-zu-Peripherie-Temperaturunterschied hatten einen signifikant niedrigeren medianen PI als Probanden derselben Studiengruppe ohne hohen Temperaturunterschied zwischen Körperkern und Extremitäten ($p < 0,001$).

Da Neugeborene vor allem an den Extremitäten schnell auskühlen, wären bei ihnen den Ergebnissen dieser Studie zufolge etwas niedrigere PI-Werte zu erwarten.

In unserer Studienpopulation lag der PI-Median der gesunden Kontrollgruppe bei 1,1 (SD \pm 0,45). Er lag somit wie erwartet unter dem PI-Median der gesunden Probanden-Gruppe von Lima et al..

Zaramella et al. verglichen die Korrelation zwischen der Durchblutung der Wade und dem Perfusionsindex bei reifen Neugeborenen. Der PI wurde in dieser Studie, wie auch in unserer Studie, am Fuß gemessen. Der durchschnittliche PI war mit einem Median von 1,26 (SD \pm 0,39) ähnlich den durchschnittlichen PI-Werten aus unserer Studie (Zaramella et al., 2005).

Granelli et al. untersuchten in einer großen Studie mit 10.009 reifen Neugeborenen die Korrelation des Perfusionsindex mit dem Vorhandensein von angeborenen Herzfehlern. Der Perfusionsindex von 10.000 gesunden reifgeborenen Probanden und 9 Probanden mit angeborenem Herzfehler wurde in der 0. bis 120. Lebensstunde gemessen. Der mediane PI der gesunden Studienpopulation lag mit 1,71 (Min. 0,02 – Max. 16,20) etwas höher als in unserer gesunden Studienpopulation (Granelli et al., 2007).

De Felice et al. verglichen 2002 den PI von gesunden Neugeborenen, die zwischen 0 und 24 h alt waren, also im selben Alter wie die Neugeborenen aus unserer Studie, mit dem PI von kritisch erkrankten Neugeborenen. Der mittlere PI-Wert lag in dieser Studie bei 1,54 (SD \pm 0,80), also ebenfalls etwas höher als der mediane PI in unserer Studie (De Felice et al., 2002).

In einer weiteren Studie untersuchten De Felice et al. den PI von gesunden Reifgeborenen im Vergleich zu dem PI von reifgeborenen Kindern mit subklinischem Amnioninfektionssyndrom (De Felice et al., 2005). Die mittleren PI-Werte der gesunden Probanden waren in dieser Studie mit einem PI von 4,5 (SD \pm 0,83) 1 Minute nach der Geburt und einem PI von 4,42 (SD \pm 2,10) 5 Minuten nach der Geburt wesentlich höher als die medianen PI-Werte in unserer Studie (De Felice et al., 2005), aber auch um Einiges höher als die mittleren PI-Werte in ihrer eigenen Studie von 2002 (De Felice et al., 2002).

Die Abweichungen der medianen Perfusionsindices zwischen unserer Studie und den Studienergebnissen der o.g. Arbeitsgruppen könnten folgende Ursachen haben:

Zaramella et al. beobachteten, dass die PI-Veränderungen mit der körperlichen Aktivität korrelieren. Eine höhere Aktivität führt zu einer erhöhten Pulsfrequenz und besseren Extremitätendurchblutung, was sich im höheren Perfusionsindex widerspiegelt (Zaramella et al., 2005). In unserer Studie wurde der Aktivitätszustand nicht protokolliert. Es wäre denkbar, dass der unterschiedliche Aktivitätszustand unserer Probanden und der Probanden von Zaramella et al. sowie Granelli et al. für die unterschiedlichen medianen PI-Werte mitursächlich ist.

Die mittleren Perfusionswerte, die von De Felice et al. im Jahr 2005 präsentiert wurden, waren deutlich höher als die mittleren Perfusionswerte unserer gesunden Neugeborenen (Mittelwert = $4,5 \pm 0,83$ nach 1 Min. bzw. $4,42 \pm 2,10$ nach 5 Min. in der Studie von De Felice et al. vs. dem Median von $1,1 \pm 0,45$ in unserer Studie). Zwar verwendeten wir für unsere Statistik den PI-Median und De Felice et al. den PI-Mittelwert; diese ausgeprägten Unterschiede lassen sich jedoch nicht allein durch die Verwendung dieser unterschiedlichen Variablen erklären. Auch die Schwankungen des durchschnittlichen PI-Wertes aufgrund des unterschiedlichen körperlichen Aktivitätszustands können unserer Meinung nach nicht solch große Unterschiede der mittleren bzw. medianen Perfusionsindices verursachen.

Die Perfusionsmessungen in der Studie von De Felice et al, 2005, fanden 1 und 5 Minuten nach der Geburt statt, in unserer Studie waren die gesunden Probanden ohne Risikofaktoren durchschnittlich 12,06 h alt. Unmittelbar postpartal findet im neugeborenen Organismus eine Vielzahl von Veränderungen statt, unter anderem auf kardiovaskulärer Ebene, wie zum Beispiel der Verschluss des Ductus arteriosus. Es ist zu diskutieren, ob im Rahmen der postpartalen Umstellung die periphere Perfusion ebenfalls stark beeinflusst wird und diese Veränderungen sich in dem beschriebenen hohen mittleren Perfusionsindex widerspiegeln. Diese Vermutung wird durch die Tatsache bekräftigt, dass dieselbe Arbeitsgruppe in ihrer Studie von 2002, in deren Rahmen der PI von 0-24 h alten Neugeborenen erfasst wurde, wesentlich niedrigere mittlere PI-Werte präsentiert hat, als in ihrer Studie von 2005 ($1,54 \pm$

0,80 bei Neugeborenen, die zwischen 0 und 24 h alt waren in der Studie von 2002 vs. $4,5 \pm 0,83$ in der ersten bzw. $4,42 \pm 2,10$ in der fünften Lebensminute in der Studie von 2005).

Die Ursache für die unterschiedlichen Studienergebnisse bezüglich der PI-Referenzwerte bleibt dennoch unklar. Es bedarf weiterer Studien, die den Perfusionsindex an einer großen Anzahl von Probanden bestimmen und die Unterschiede des Perfusionsindex zwischen unterschiedlichen Altersgruppen sowie die Veränderungen des Perfusionsindex ab der unmittelbaren postnatalen Periode über längere Zeit kontinuierlich untersuchen.

4.1.5.2 PI: Lebensalterabhängigkeit

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war es zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Perfusionsindex vorhanden ist. In unserer Arbeitshypothese nahmen wir an, dass kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem PI besteht. Diese Arbeitshypothese bestätigte sich durch die Ergebnisse unserer Studie. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Granelli et al. (Granelli et al., 2007). In einer anderen Studie überprüften Raju et al. den Zusammenhang zwischen dem kapillären Refill, welches ebenfalls ein Maß für die periphere Perfusion darstellt, und dem Lebensalter der Neugeborenen in der 1. bis 120. Lebensstunde (Raju et al., 1999). Auch in dieser Studie wurde kein Zusammenhang der peripheren Perfusion mit dem Lebensalter gefunden.

Gegensätzliche Ergebnisse wurden von der Arbeitsgruppe um De Felice präsentiert. In ihrer Studie konnten sie lebenszeitabhängige Veränderungen des Perfusionsindex beobachten (De Felice et al., 2005). Warum die Arbeitsgruppe von De Felice, im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen, eine lebenszeitliche Abhängigkeit der peripheren Perfusion feststellte, bleibt unklar. Im Gegensatz zu unserer Studie und den Studien von Granelli et al. und Raju et al. waren die Kinder aus der Studienpopulation von De Felice 1 bzw. 5 Minuten alt. Möglicherweise kommt es unmittelbar nach der Geburt aufgrund der in 4.2.1

genannten postpartalen Umstellungen zu kurzzeitigen Veränderungen der peripheren Perfusion, was eine Erklärung für die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe sein könnte.

4.1.5.3 PI: ein Infektionsparameter

Das wesentliche Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob der Perfusionsindex als ein diagnostischer Frühparameter einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen verwendet werden kann.

In unserer Studie gab es keinen klinisch bedeutsamen Unterschied der PI-Werte zwischen den gesunden und den an einer EOBI erkrankten Kindern (PI-Median = 1,1 (SD \pm 0,45) in der gesunden Gruppe vs. PI-Median = 1,1 (SD \pm 0,31) in der Gruppe mit der Early-onset-Infektion). Der Perfusionsindex kann somit nicht als Frühmarker zur Diagnostik einer Early-onset-Infektion verwendet werden. Auch zwischen den Kindern mit Risikofaktoren für eine Early-onset-Infektion wie z.B. eine klinische Chorioamnionitis im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe gab es im Gegensatz zu De Felice et al. keinen klinisch bedeutsamen Unterschied bezüglich des PI-Medians (Felice et al., 2005).

Eine fetale systemische inflammatorische Antwort infolge einer Chorioamnionitis ist in Studien beschrieben worden (Gomez et al., 1998, Dammann et al., 2002), ähnlich wie sie im Rahmen einer Sepsis beobachtet wird. Wie in 1.2.1 bereits beschrieben, spielt die Störung der Mikrozirkulation eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis (Werdan et al., 2005). Die lokale Konstriktion der Hautgefäße bzw. der Gefäße in der Peripherie erklärt am besten den von De Felice et al. beobachteten signifikant erniedrigten Perfusionsindex bei Vorhandensein einer subklinischen Chorioamnionitis (Felice et al., 2005). Warum der Perfusionsindex bei Vorhandensein einer subklinischen Chorioamnionitis in der Studie von De Felice erniedrigt war, in unserer Studie jedoch weder im Rahmen einer EOBI noch bei Vorhandensein von Risikofaktoren niedriger war als bei gesunden Kontrollen, bleibt unklar. Eine reaktive Hyperämie der Haut in Rahmen einer Sepsis bei Neugeborenen ist

beschrieben worden (Pöschl et al., 1994). Es kann im Rahmen einer Early-onset-Infektion daher einerseits zu einer peripheren Vasokonstriktion, andererseits jedoch auch zu einer reaktiven lokalen Gefäßerweiterung kommen, welche sich in höheren Perfusionsindices widerspiegeln könnte. Der zeitliche Verlauf des Perfusionsindex bei einer Infektion könnte also von Bedeutung sein. In unserer Studie wurde der PI bei an einer Early-onset-Infektion erkrankten Kindern einmalig zum Zeitpunkt des klinischen Infektionsverdachts gemessen. Möglicherweise erfolgte die Messung zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine Konstriktion der peripheren Gefäße erfolgt war oder bereits der Übergang zur reaktiven Hyperämie stattgefunden hatte.

Weder in unserer Untersuchung noch in den Studien von De Felice et al., 2002 und 2005, wurde die Abhängigkeit der peripheren Perfusion von anderen Faktoren geprüft. Die Überprüfung des kapillären Refills ist eine weitere Methode, um den peripheren Perfusionsstatus zu erfassen (Lima et al., 2005). Im Gegensatz zum Perfusionsindex wurde das kapilläre Refill schon vielfach untersucht (Tibby et al., 1999, Leonard et al., 2004, Raju et al., 1999, Schriger et al., 1988, Schriger et al., 1991). Seine Abhängigkeit von Parametern wie Alter, Geschlecht (Anderson et al., 2008, Schriger et al., 1991) Umgebungstemperatur und Hauttemperatur (Raju et al., 1999, Anderson et al., 2008) ist beschrieben worden. Der Zusammenhang zwischen dem kapillären Refill und dem PI wurde noch nicht untersucht, es ist jedoch denkbar, dass sie von denselben Faktoren beeinflusst werden, da beide die periphere Perfusion widerspiegeln. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien könnten in diesem Fall zum Teil durch die Einflussfaktoren bedingt sein.

Unseren Ergebnissen zufolge ist der Perfusionsindex bei Neugeborenen mit einer Early-onset-Infektion nicht signifikant erniedrigt und somit nicht als diagnostischer Parameter für die EOBI geeignet. Daher muss unsere Arbeitshypothese verworfen werden. Weshalb sich unsere Ergebnisse von den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von De Felice unterscheiden, bleibt ungeklärt. Die klinische Bedeutung des Perfusionsindex, seine Abhängigkeit von anderen Parametern wie Geschlecht, Alter und Körpertemperatur sowie sein Verhalten

unmittelbar nach der Geburt sollte in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

4.2 Diskussion der Fehlerquellen

4.2.1 Wahl des Studiendesigns

Für unsere Studie haben wir Fallserien mit prospektiver Datenerhebung gebildet. Der Nachteil dieses Designs ist die Beeinflussung des Perfusionsindex durch mögliche Störfaktoren wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Körper- und Hauttemperatur etc. Alternativ wäre für diese Studie ein Fall-Kontroll-Design denkbar gewesen. Es hätte das Ausschalten möglicher Einflussfaktoren zum Vorteil gehabt. Die Rekrutierung der Kontrollfälle wäre aufgrund der vielen in Frage kommenden Einflussfaktoren und der relativ niedrigen Inzidenz der Early-onset-Infektion jedoch sehr schwierig geworden, so dass wir uns für eine Studie mit Fallserien entschieden.

4.2.2 Wahl des verwendeten Gerätes

Das von uns für diese Studie verwendete Pulsoximeter VitaGuard VG 300 (Getemed AG, Teltow, Deutschland) mit seiner neuartigen Technologie (Masimo SET = Signal Extraction Technology, Masimo Corp, Irvine, USA) erwies sich in Studien gegenüber der Technologie der herkömmlichen Pulsoximeter als überlegen (Barker, S.J., 2002, Clack, S.L., 2001, Shah et al., 2001, Poets et al., 2002, Bohnhorst et al., 1998). Das Verwenden dieses Pulsoximeters bewährte sich auch in unserer Studie: keine der Messungen musste aufgrund einer schlechten Messqualität von der Datenerhebung ausgeschlossen werden.

Des Weiteren verwendeten wir dieses Gerät aufgrund der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit jenen anderer Studien: Die Mehrzahl der Studien, welche sich mit dem Perfusionsindex beschäftigten, verwendeten Geräte, die mit derselben Masimo Set Technologie ausgestattet waren (De Felice et al., 2005, Zaramella et al., 2005, Granelli et al., 2007). Ergebnisse der Studien, bei welchen eine

andere Technologie verwendet wurde, sind mit den Ergebnissen unserer Studie nur bedingt vergleichbar (Lima et al., 2002).

4.2.3 PI: Lebensalterabhängigkeit

Wir untersuchten in unserer Studie die Abhängigkeit des Perfusionsindex vom Lebensalter: analog zu Granelli et al., 2007, konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem PI feststellen. Die Arbeitsgruppe von De Felice et al., 2005, hingegen konnte in ihrer Studie lebenszeitabhängige Veränderungen des Perfusionsindex beobachten. Es ist also nach wie vor nicht auszuschließen, dass der Perfusionsindex möglicherweise vom Lebensalter abhängig ist. Da die Neugeborenen aus der Gruppe 3 (= krank) durchschnittlich 10,36 h älter waren als die Neugeborenen aus der Gesamtstudienpopulation, wäre es also denkbar, dass der Lebensaltersunterschied einen Einfluss auf unsere Studienergebnisse gehabt haben könnte. Es bedarf weiterer Studien, welche den Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern untersuchen, um den Einfluss des Lebensalters auf unsere Ergebnisse eindeutig ausschließen zu können.

4.2.4 Gruppeneinteilung

Unsere Studienpopulation wurde in 3 Gruppen unterteilt. Der Gruppe 3 (= krank) wurden all jenen Neugeborenen zugeordnet, welche mindestens einmalig einen CRP-Wert $> 1,0$ hatten und > 2 Tage antibiotisch behandelt werden mussten. Klinische und weitere laborchemische Auffälligkeiten wurden zwar bei der Diagnosestellung sowie bei der Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie berücksichtigt, waren aber kein zwingend notwendiges Kriterium. Keines der Neugeborenen aus der Gruppe 3 (= krank) hatte eine positive Blutkultur. An dieser Stelle sollte man sich fragen, ob wir im Rahmen unserer Studie die Diagnose einer EOBI zu großzügig gestellt haben, was wiederum Einfluss auf die Ergebnisse unserer Studie genommen haben könnte. Zwar präsentierten andere Arbeitsgruppen ähnliche Ergebnisse bezüglich der Positivität der Blutkulturen (Orlikowsky et al., 2006, Ottolini et al., 2003, Stoll et

al., 2003), die Erkrankungshäufigkeit wird in Studien jedoch als wesentlich niedriger angegeben (1,0 bis 3,5 von 1.000 Lebendgeborenen (Schuchat et al., 2000, Baltimore et al., 2001) vs. 12 von 119 Lebendgeborenen in unserer Studie). Ein großer Teil unseres Patientenkollektivs wurde auf der neonatologischen Station Neo1 rekrutiert. Auf dieser Station sind hauptsächlich Neugeborene untergebracht, welche Anpassungsschwierigkeiten nach der Geburt haben, bzw. welche auf irgendeine andere Art und Weise auffällig geworden sind. Man könnte sich vorstellen, dass unter diesen auffälligen Neugeborenen die Inzidenz einer EOBI höher ist und dass die Tatsache, dass ein Großteil der Messungen auf der Neo1 durchgeführt wurde, zu einer Selektion des Studienkollektivs geführt hat. Ob die Diagnose einer EOBI in unserer Klinik zu großzügig gestellt wird, oder ob die Erkrankungshäufigkeit aufgrund der Selektion des Patientenkollektivs höher ist, als in der Literatur beschrieben, lässt sich im Rahmen dieser Studie nicht eindeutig klären. Es bedarf Vergleichsuntersuchungen zwischen neonatologischen Abteilungen verschiedener Kliniken, um diese Frage eindeutig beantworten zu können.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die Early-onset-Infektion des Neugeborenen (EOBI) trägt nach wie vor in hohem Maße zur Morbidität und Mortalität in der Neugeborenenperiode bei. Die klinischen Zeichen einer EOBI sind oft sehr unspezifisch und subtil und deshalb schwierig zu erkennen. Ferner sind aufgrund des unreifen Immunsystems des Neugeborenen die herkömmlichen Entzündungsparameter oft nicht sensitiv und spezifisch genug. Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob der Perfusionsindex (PI) als diagnostischer Parameter zur Früherkennung einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen geeignet ist. Des Weiteren wollten wir die PI-Normwerte aufstellen und unsere Hypothese überprüfen, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf den Perfusionsindex hat.

Material und Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde bei reifen Neugeborenen im Alter zwischen 0 und 72 h einmalig für mind. 5 Minuten mit dem Pulsoximeter Viataguard VG 300 mit neuartiger Masimo SET Technologie der Perfusionsindex gemessen. Die Studienprobanden wurden nach vorher festgelegten Kriterien in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 = gesund, Gruppe 2 = gesund trotz Risikofaktoren und Gruppe 3 = krank. PI-Median, -Maximum und -Standardabweichung (-SD) der drei Studiengruppen wurden miteinander verglichen. PI-Referenzwerte wurden unter Verwendung der PI-Mediane der gesunden Probandengruppe erstellt. Die Abhängigkeit des PI vom Lebensalter wurde durch Erstellung eines Streudiagramms geprüft.

Ergebnisse: Bei insgesamt 119 Kindern wurde der Perfusionsindex erfasst (Gruppe 1: n = 77, Gruppe 2: n = 30, Gruppe 3: n = 12). Die PI-Unterschiede unter den drei Studiengruppen waren zwar statistisch signifikant (PI-Median: p = 0,022; PI-Maximum: p = 0,021; PI-SD: p = 0,025), es ließen sich jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede der Perfusionsindices zwischen den Studiengruppen erkennen. Die Spezifität und die Sensitivität des Perfusionsindex als diagnostischem Parameter zu Beginn einer EOBI waren für den Einsatz im klinischen Alltag nicht ausreichend (AUC = 0,536 für PI-Median;

0,418 für PI-Maximum; 0,396 für PI-SD). Die von uns ermittelten Referenzwerte waren etwas bis viel geringer als die Referenzwerte von anderen Arbeitsgruppen (Zaramella et al., 2005, Gradelli et al., 2007, De Felice et al., 2005). Eine Abhängigkeit des Perfusionsindex vom Lebensalter der Neugeborenen ließ sich nicht feststellen.

Schlussfolgerung: Der Perfusionsindex ist nicht als diagnostischer Parameter zur Früherkennung einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen geeignet.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absorptionsspektrum für Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO ₂) im roten und infraroten Lichtfrequenzbereich (nm).....	8
Abbildung 2: Die Pulsation des arteriellen Blutes verursacht eine Änderung des pulsierenden Volumens. Der Perfusionsindex wird aus dem Verhältnis der arteriellen pulsatilen Komponente (I _p) zu der nicht pulsatilen Komponente (I _{np}) berechnet. I _o : Lichtintensität an der Lichtquelle, I: Lichtintensität am Empfänger (Lima et al., 2005).....	10
Abbildung 3: Pulsoximeter VitaGuard VG 300.....	17
Abbildung 4: Sensor, an der lateralen Fußseite befestigt.....	19
Abbildung 5: Boxplot-Diagramm zur Verteilung der PI-Mediane bei den drei Studiengruppen.....	25
Abbildung 6: ROC-Kurve zu PI-Median, -Maximum und -Standardabweichung.....	26
Abbildung 7: Streudiagramm welches den Zusammenhang zwischen dem PI-Median und dem Lebensalter (h) veranschaulicht.....	27

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine EOBI	16
Tabelle 2: klinische Zeichen einer EOBI.....	16
Tabelle 3: Geschlechterverteilung bei der Studienpopulation.....	22
Tabelle 4: Verteilung der Geburtsmodi bei der Studienpopulation.....	22
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der weiterer demographischen variablen der Studienpopulation.....	23
Tabelle 6: Verteilung des 5-Minuten Apgar-Scores bei der Studienpopulation...	24
Tabelle 7: Verteilung der Perfusionsindex-Variablen bei den Studiengruppen...	24

6.3 Abkürzungsverzeichnis

Apgar-Score	Punkteschema für die Zustandsdiagnostik des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt
AUC	Area-Under-the-Curve (Fläche unter der Kurve)
CRP	C-reaktives Protein
EOBI	Early-onset-Infektion (early onset bacterial infection)
IL8	Interleukin 8
I/T-Quotient	Quotient aus der Gesamtzahl aller unreifen Granulozyten zu der Gesamtzahl aller Granulozyten
O ₂	Sauerstoff
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PI	Perfusionsindex
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
SD	Standardabweichung (= standard deviation)
SpO ₂	Pulsoximetrische Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche

7 Literaturverzeichnis

Aamir, T., Kruse, L., Ezeakudo, O. (2007): Delayed diagnosis of critical congenital cardiovascular malformations (CCMV) and pulse oximetry screening of newborns. *Acta Paediatr*; 96(8): 1146-1149

Adams, W.G., Kinney, J.S., Schuchat, A., Collier, C.L., Papasian, C.J., Kilbride, H.W., Riedo, F.X., Broome, C.V. (1993): Outbreak of early onset group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*; 12: 565-570

Adriaanse, A.H., Lagendijk, I., Muytjens, H.L., Nijhuis, J.G., Kollée, L.A. (1996): Neonatal early onset group B streptococcal infection. A nine-year retrospective study in a tertiary care hospital. *J Perinat Med*; 24(5): 531-538

Allardice, J.G., Baskett, T.F., Seshia, M.M., Bowman, N., Malazdrewicz, R. (1982): Perinatal group B streptococcal colonization and infection. *Am J Obstet Gynecol*; 142: 617-620

Anderson, B., Kelly, A.M., Kerr, D., Clooney, M., Jolley, D. (2008): Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med*; 26(1): 62-65

Anderson, D.C. (1992): Neonatal neutrophil dysfunction. *J Lab Clin Med*; 120: 816-187

Aoyagi, T., Miyasaka, K. (2002): Pulse oxymetry: its invention, contribution to medicine, and future tasks. *Anesth Analg*; 94(1 Suppl.): S1-S3

Baggiolini, M., Walz, A., Kunkel, S.L. (1989): Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest*; 84: 1045-1049

Baltimore, R.S., Huie, S.H., Meek, J.I., Schuchat A., O'Brien, K.L. (2001): Early Onset Neonatal Sepsis in the Era of Group B Streptococcal Prevention. *Pediatrics*; 108:1 094-1098

Bang, A.T., Bang, R.A., Stoll, B.J., Baitule, S.B., Reddy, H.M., Deshmukh, M.D. (2005): Is Home-Based Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis Feasible and Effective? Seven Years of Intervention in the Gadchiroli Field Trial (1996 to 2003). *J Perinatol*; 25: S62-S71

Barker, S.J., Shah, N.K. (1997): The effects of motion on the performance of pulse oximeters in volunteers. *Anesthesiology*; 86(1): 101-108

Barker, S.J. (2002): 'Motion-resistant' pulse oximetry: a comparison of new and old models. *Anesth Analg*; 95(4): 967-972

- Baskurt, O.K., Temiz, A., Meiselman, H.J. (1997): Red blood cell aggregation in experimental sepsis. *J Lab Clin Med*; 130: 183-190
- Bauer, A., Bruegger, D., Christ, F. (2005): Microcirculatory monitoring of sepsis. *Anaesthesist*. 54(12): 1163-1175
- Benitz, W.E., Han, M.Y., Madan, A., Ramachandra, P. (1998): Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection. *Pediatrics* 102(4): E41
- Berger, C., Uehlinger, J., Ghelfi, D., Blau, N., Fanconi, S. (1995): Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr*; 154: 138-144
- Berlin, S.L., Branson, P.S., Capps, J.S., Cecil, W.T., Harris, K.W., Kochansky, M.T. (1988): Pulse oxymetry: a technology that needs direction. *Respir Care*; 33(4):243-244
- Betty, C., Inderpreet, S. (2005): Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*; 72(1): 23-26
- Bizzarro, M.J., Raskind, C., Baltimore, R.S., Gallagher, P.G. (2005): Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*; 116: 595-602
- Bohnhorst, B., Poets, C.F. (1998): Major reduction in alarm frequency with a new pulse oximeter. *Intensive Care Med*; 24(3): 277-278
- Boyer, K.M., Gadzala, C.A., Kelly, P.D., Burd, L.I., Gotoff, S.P. (1983): Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B-streptococcal early-onset disease. 1. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis*; 148: 795-801
- Boyer, K.M., Gadzala, C.A., Kelly, P.D., Burd, L.I., Gotoff, S.P. (1983): Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B-streptococcal early-onset disease. 2. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis*; 148(5): 802-809
- Boyer, K.M., Gotoff, S.P. (1985): Strategies for chemoprophylaxis of GBS early onset infections. *Antibiot Chemother*; 35: 267-280
- Bromberger, P., Lawrence, J.M., Braun, D., Saunders, B., Contreras, R., Petitti, D.B. (2000): The Influence of Intrapartum Antibiotics on the Clinical Spectrum of Early-Onset Group B Streptococcal Infection in term infants. *Pediatrics*; 106: 244-250
- Clack, S.L., Shah, N., Hoang, T.D., Gupta, B. (2001): A comparison of four major brands of pulse oximeters (PO) with Masimo SET PO during motion and low perfusion under normoxic and hypoxic conditions in human volunteers. *Anesthesiology*; 95: A586

Clayton, D.G., Webb, R.K., Ralston, A.C., Duthie, D., Runciman, W.B. (1991): A comparison of the performance of 20 pulse oximeters under condition of poor perfusion. *Anesthesia*; 46(1): 3-10

Colice, G.L. (1998): A historical perspective on intensive care monitoring. In: Tobin, M.J.: *Principles and practice of intensive care monitoring*. New York: McGraw Hill; 1-31

Da Silva, O., Ohlsson, A., Kenyon, C. (1995): Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J*; 14: 362-366

Dammann, O., Kuban, K.C., Leviton, A. (2002): Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*; 8: 46-50

De Felice, C., Del Vecchio, A., Criscuolo, M., Lozupone, A., Parrini, S., Latini, G. (2005): Early postnatal changes in the perfusion index in term newborns with subclinical chorioamnionitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 90(5): F411-414

De Felice, C., Goldstein, M.R., Parrini, S., Verrotti, A., Criscuolo, M., Latini, G. (2006): Early dynamic changes in pulse oximetry signal in preterm newborns with histologic chorioamnionitis. *Pediatr Crit Care Med*; 7: 138-142

De Felice, C., Latini, G., Vacca, P., Kopotic, R.J. (2002): The pulse oximeter perfusion index as a predictor for high illness severity in neonates. *Eur J Pediatr*; 161: 561-562

Dillon, H.C., Khare, S., Gray, B.M. (1987): Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr*; 110:31-36

Engle, W.D., Rosenfeld, C.R., Mouzinho, A., Risser, R.C., Zeray, F., Sanchez, P.J. (1997): Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges. *Pediatrics*; 99(3): E10

Fluegge, K., Siedler, A., Heinrich, B., Schulte-Moenting, J., Moennig, M.J., Bartels, D.B., Dammann, O., von Kries, R., Berner, R.: German Pediatric Surveillance Unit Study Group (2006): Incidence and Clinical Presentation of Invasive Neonatal Group B Streptococcal Infections in Germany. *Pediatrics*; 117: 1139-1145

Franz, A.R., Steinbach, G., Kron, M., Pohlandt, F. (1999): Reduction of Unnecessary Antibiotic Therapy in Newborn Infants Using Interleukin-8 and C-Reactive Protein as Markers of Bacterial Infections. *Pediatrics*; 104: 447-453

Franz, A.R., Steinbach, G., Kron, M., Pohlandt, F. (2001): Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr* 90: 1025-1032

- Goldstein, M.R., Barnum, P.T., Vogt, J., Gangitano, E.S., Stephenson, C.G., Liberman, R.L. (1998): Conventional pulse oximetry can give spurious data in a neonatal population at risk for retinopathy of prematurity (ROP). *Pediatr Res*; 43: 216A
- Gomez, R., Romero, R., Ghezzi, F., Yoon, B.H., Nazor, M., Berry, S.M. (1998): The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*; 179(1): 1107-1114
- Granelli, A.W., Ostman-Smith, I. (2007): Noninvasive peripheral perfusion as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. *Acta paediatr*; 96: 1455-1459
- Hagar, H., Church, S., Mandadi, G., Pulley, D., Kurz, A. (2004): The perfusion index measured by a pulse oximeter indicates pain stimuli in anesthetized volunteers. *Anesthesiology*; 101: A514
- Hakansson, S., Kallen, K. (2006): Impact and risk factors for early onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *BJOG*; 113: 1452-1458
- Hay, W.W.Jr., Rodden, D.J., Collins, S.M., Melara, D.L., Hale, K.A., Fashaw, L.M. (2002): Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients. *J Perinatol*; 22(5): 360-366
- Holt, P.G. (1995): Postnatal maturation of immune competence during infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol*; 6: 59-70
- Hyde, B.T., Hilger, T.M., Reingold, A., Farley, M.M., O'Brien, K.L., Schuchat, A. (2002): Trend in Incidence and Antimicrobial Resistance of Early-Onset Sepsis: Population-Based Surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics*; 110: 690-695
- Ince, C. (2005): The microcirculation is the monitor of sepsis. Review. *Critical Care* 9(Suppl 4): S13-S19
- Ince, C., Sinaasappel, M. (1999): Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med*; 27(7): 1369-1377
- Insenberg, H. (1998): Meningitis im Kindesalter und Neugeborenen-sepsis. 4., überarb. und erw. Aufl., Steinkopf, Darmstadt
- Jennis, M.S., Peabody, J.L. (1987): Pulse oximetry: an alternative method for the assessment of oxygenation in newborn infants. *Pediatric*; 79: 524-528
- Kakazu, C.Z., Chen, B.J., Kwan, W.F. (2005): Masimo set technology using perfusion index is a sensitive indicator for epidural onset. *Anesthesiology*; 103: A576

- Kao, L.S., Morris, B.H., Lally, K.P., Sewart, C.D., Huseby, V., Kennedy, K.A. (2006): Hyperglycemia and morbidity and mortality in extreme low birth weight infants. *J Perinatol*; 26(12): 723-725
- Kerur, B.M., Vishnu Bhat, B., Harish, B.N., Habeebullah, S., Uday Kumar, C. (2006): Maternal Genital Bacteria and Surface Colonisation in Early Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr*; 73: 29-32
- Krohn, M.A., Hillier, S.L., Baker, C.J. (1999): Maternal Peripartum Complications Associated with Vaginal Group B Streptococci Colonisation. *J Infect Dis*; 179: 1410-5
- Langton, J.A., Hanning, C.D. (1990): Effects of motion artifact on pulse oximeters: evaluation of four instruments and finger probes. *Br J Anesth*; 1990 65(4): 564-570
- Leonard, P.A., Battie, T.F. (2004): Is measurement of capillary refill time useful as part of the initial assessment of children? *Eur J Emerg Med*; 11(3): 158-163
- Li, J., Plorde, J.J., Carlson, L.G. (1994): Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J.Clin. Microbiol*, 32: 2829-31
- Lima, A.P., Beelen, P., Bakker, J. (2002): Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a non-invasive predictor of perfusion. *Crit Care Med*; 30: 1210-1213
- Lima, A., Bakker, J. (2005): Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*; 31:1316-1326
- Makajima, S., Hirai, Y., Takase, H. (1975): Performances of new pulse wave earpiece oximeter. *Respir Circ*; 23: 41-45
- Manroe, B.L., Weinberg, A.G., Rosenfeld, C.R., Browne, R. (1979): The neonatal blood count in health and disease. 1. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr*; 95: 89-98
- Masimo SET-Info (04/2005): "www.inspiration-medical.de"
- Mathers, N.J., Pohlant, F. (1987): Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr*; 146: 147-151
- Mishra, U.K., Jacobs, S.E., Doyle, L.W., Garland, S.M. (2006): Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 91: F208-F212
- Mok, J., Pintar, M., Benson, L., McLaughlin, F.J., Levinson, H. (1986): Evaluation of noninvasive measurements of oxygenation in stable infants. *Crit Care Med*; 14: 960-963

Morris, R.W., Nairn, M., Torda, T.A. (1989): A comparison of fifteen pulse oximeters. Part1: A clinical comparison; Part2: A test of performance under conditions of pure perfusion. *Anesth Intensive Care*; 7(1): 62-73

Mussi-Pinhata, M.M., Nobre, R.A., Martinez, F.E., Jorge, S.M., Ferlin, M.L.S., Goncalves, A.L. (2004): Early-onset Bacterial Infection in Brazilian Neonates with Respiratory Distress: A Hospital-based study. *J Trop Pediatr*; 50(1): 6-11

Ng, P.C., Cheng, S.H., Chui, K.M., Fok, T.F., Wong, M.Y., Wong, W., Wong, R.P., Cheung, K.L. (1997): Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 77: F221-F227

Ng P.C. (2004): Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 89: F229-F235

Ng P.C., Lam, H.S. (2006): Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Cur Opin Pediatr*; 18: 125-131

Orlikowsky, T.W., Neunhoeffler, F., Goelz, R., Eichner, M., Henkel, C., Zwirner, M., Poets, C.F. (2004): Evaluation of IL-8-Concentrations in Plasma and Lysed EDTA-Blood in Healthy Neonates and Those with Suspected Early Onset *Pediatr Res*; 56(5): 804-809.

Orlikowsky, T.W., Trüg, C., Neunhoeffler, F., Deperschmidt, M; Eichner, M., Poets, C.F. (2006): lipopolysaccharide-binding protein in noninfected neonates and those with suspected early-onset bacterial infection. *J Perinatol*; 26(2): 115-119

Ottolini, M.C., Lundgren, K., Mirkinson, L.J., Canson, S., Ottolini, M.G. (2003): Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J*; 22(5): 430-434

Piagnerelli, M., Boudjeltia, K.Z., Vanhaeverbeek, M., Vincent, J.L. (2003): Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med*; 29: 1052-1061

Poets, C.F., Southall, D.P. (1994): Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics*; 93: 737-746

Poets, C.F., Urschitz, M.S., Bohnhorst, B. (2002): Pulse oximetry in the neonatal intensive care unit (NICU): detection of hyperoxemia and false alarm rates. *Anesth Analg*; 94(1 Suppl): S41-S43

Polin, R.A. (2003): The `ins´ and `outs´ of neonatal sepsis. *J Pediatr*; 143: 3-4

Pöschl, J.M., Weiss, T., Fallahi, F., Linderkamp, O. (1994): Reactive hyperemia of skin microcirculation in septic neonates. *Acta Paediatr*; 83(8):808-811

Raju, N.V., Maisels, M.J., Kring, E., Schwarz-Warner, L. (1999): Capillary refill time in the hands and feet of normal newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*; 38(3): 139-144

Rodwell, R.L., Leslie, A.L., Tudehope, D.I. (1988): Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*; 112: 761-767

Sabui, T., Tudehope, D.I., Tilse, M. (1999): Clinical significance of quantitative blood cultures in newborn infants. *J. Pediatr. Child Health*; 35: 578-581

Scherer, L.R., west, K.W., Weber, T.R., Keiman, M., Grosfeld, J.L. (1984): Staphylococcus epidermidis sepsis in pediatric patients: clinical and therapeutic considerations. *J Pediatr Surg*; 19(4): 358-61

Schöller, B. (2000): Pulsoximetrie-Fibel. MCC GmbH; 2.Auflage

Schrag, S.J., Hadler, J.L., Arnold, K.E., Martell-Cleary, P., Reingold, A., Schuchat, A. (2006): Risk Factors for Invasive, Early-Onset Escherichia coli Infections in the Era of Widespread Intrapartum Antibiotic Use. *Pediatrics*; 118: 570-576

Schrag, S.J., Phil, D., Zywicki, S., Farley, M.M., Reingold, A.L., Harrison, L.H., Lefkowitz, L.B., Hadler, J.L., Danila, R., Cieslak, P.R., Schuchat, A. (2000): Group B Streptococcus Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *N Engl J Med*; 342: 15-20

Schriger, D.L., Baraff, L. (1988): Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med*; 17: 932-935

Schriger, B.L., Baraff, L. (1991): Capillary refill: is it a useful predictor of hypovolemic states? *Ann Emerg Med*; 20:601-605

Schuchat, A., Deaver- Robinson, K., Plikytis, B.D., Zangwill, K., Mohle-Boetani, J., Wenger, J.D. (1994): Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis*; 13: 623-629

Schuchat, A., Oxtobody, M., Cochi, S., Sikes, R.K., Hightower, A.W., Plikaytis, B., Broom, C.V. (1990): Population based risk-factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study on metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 162: 672-677

Schuchat, A., Zywicki, S.S., Dinsmoor, M.J., Mercer, B., Romaguera, J., O'Sullivan, M.J., Patel, D., Peters, M.T., Stoll, B., Levine, O.S. (2000): Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case Control Study. *Pediatrics*; 105: 21-26

Schumann, R.R., Lamping, N., Kirschning, C., Knopf, H.P, Hoess, A., Herrmann, F. (1994): Lipopolysaccharide binding protein: its role and

therapeutical potential in inflammation and sepsis. *Biochem Soc Trans*; 22: 80-82

Severinghaus, J.W., Spellman, M.J.Jr. (1990): Pulse oximeter failure thresholds in hypotension and vasoconstriction. *Anesthesiology*; 73(3): 532-537

Shah, N., Clack, S.L., Hoang, T.D. (2001): Is there a difference in the recovery time for the accurate display of oxygen saturation (SpO₂) and pulse rate (RR) after motion induced failure of pulse oximeters (PO) during low perfusion and normoxemia or hypoxemia in human volunteers? *Anaesthesiology*; 95: A52

Spronk, P.E., Zandstra, D.F., Ince, C. (2004): Bench-to-bedside-review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*; 8: 462-468

Southall, D.P., Bignall, S., Stebbens, V, A., Alexander, J.R., Rivers, R.P.A., Lissauer, T. (1987): Pulse oximeter and transcutaneous arterial oxygen measurements in neonatal and pediatric intensive care. *Arch Dis Child*; 62: 882-888

Speer, C.P., Gahr, M. (2001): *Pädiatrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Stoll, B.J., Hansen, N. (2003): Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*; 27(4): 293-301

Stoll, B.J., Hansen, N.I., Higgins, R.D., Fanaroff, A.A., Duara, S., Goldberg, R., Lupton, A., Walsh, M., Oh, W., Hale, E. (2005): Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*; 24(7): 635-639

Stoll, B.J., Gordon, T., Korones, S.B., Shankaran, S., Tyson, J.E., Bauer, C.R., Fanaroff, A.A., Lemons, J.A., Donovan, E.F., Oh, W., Stevenson, D.K., Ehrenkranz, R.A., Papile, L.A., Verter, J., Wright, L.L. (1996): Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *129(1)*: 72-80

Tenney, J.H., Reller, L.B., Mirett, S., Wang, W.L., Weinstein, M.P. (1982): Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteraemia and fungemia. *J. Clin. Microbiol.* 1982, 15: 558-61

Thurnheer, R. (2004): Pulsoximetrie. *Schweiz Med Forum*; 4:1218-1223

Tibby, S.M., Hatherill, M., Murdoch, I.A. (1999): Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child*; 80:163-166

Trijbels-Smeudelrs, M., de Jonge, G.A., Pasker-de Jonge, P.C.M., Gerards, L.J., Adriaanse, A.H., von Lingen, R.A., Kollee, L.A.A. (2007): Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 92: F271-F276

Tyler, I.L., Tantisira, B., Winter, P.M., Motoyama, E.K. (1985): Continuous monitoring of arterial oxygen saturation with pulse oximetry during transfer to the recovery room. *Anesth Analg*; 64(11): 1108-1112

Uemura, A., Yagihara, M., Miyabe, M. (2006): Pulse oxymeter perfusion index as a predictor for the effect of pediatric epidural block. *Anesthesiology*; 105: A1354

Urschitz, M.S., Eitner, S., Wolff, J., Guenther, A., Urschitz-Dupart, P.M., Schlaud, M., Poets, C.F. (2007): Risk Factors for Sleep-Related Hypoxia in Primary School Children. *Pediatr Pulmonol*; 42: 805-812

Urschitz, M.S., Wolff, J., Sokollik, C., Eggebrecht, E., Urschitz- Dupart, P.M., Schlaud, M., Poets, C.F. (2005): *Pediatrics*; 11: e204-e209

Vallet, B. (2002): Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med*; 30(suppl5): S229-S234

Valmari, P. (2007): Should pulse oximetry be used to screen for congenital heart disease? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 92: 219-224

Velaphi, S., Siegel, J.D., Wendel, G.D., Cushion, N., Walid, M., Snchez, E. and P.J. (2003): Early-Onset Group B Streptococcal Infection After a Combined Maternal and Neonatal Group B Streptococcal Chemoprophylaxis Strategy. *Pediatrics*; 111: 541-547

Verboon-Maciolek, M.A., Thijsen, S.F., Hemels, M.A., Menses, M., van Loon, A.M., Krediet, T.G., Gerards, L.J., Fleer, A., Voorbij, H.A., Rijkers, G.T. (2006): Inflammatory Mediators for the Diagnosis and Treatment of Sepsis in Early Infancy. *Pediatr Res*; 59(3): 457-461

Vigushin, D.M., Pepys, M.B., Hawkins, P.N. (1993): Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*; 91: 1351-1357

Volante, E., Moreti, S., Pisani, F., Bevilacqua, G. (2004): Early diagnosis of bacterial infection in neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 16(2): 13-16

Weisman, L.E., Stoll, B.J., Kueser, T.J., Rubio, T.T., Frank, C.G., Heimann, H.S., Subramanian, K.N., Hankins, C.T., Anthony, B.F., Cruess, D.F. (1992): Intravenous immunoglobulin therapy for early-onset sepsis in premature neonates. *J. Pediatr*; 121(3): 434-443

Werdan, K., Schuster, H.P., Müller-Werdan, U.(2005): Sepsis und MODS. 4 Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

Wolf, H., Schaap, A.H.P., Smit, B.J., Spanjaard, L., Adriaanse, A.H. (2000): Liberal Diagnosis and treatment of Intrauterine Infection Reduces Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Infection but not Sepsis by Other Pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 8:1 43-150

Zaramella, P., Freato, F., Quaresima, V., Ferrari, M., Vianello, A., Giongo, D., Conte, L., Chiandetti, L. (2005): Foot pulse oximeter perfusion index correlates with calf muscle perfusion measured by near-infrared spectroscopy in healthy neonates. *J Perinatol*; 25(6): 417-422

8 Danksagung

Diese Dissertationsarbeit entstand in der neonatologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Tübingen. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt gewesen sind, ganz herzlich bedanken:

Herrn Prof. Dr. C. F. Poets danke ich für die Annahme als Doktorandin und für das Überlassen des interessanten Promotionsthemas;

Mein großer Dank gilt meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. Th. Orlikowsky und Frau Dr. med. A. Poets für die gute Betreuung, die Unterstützung und die Geduld während der gesamten Studie und für das Korrigieren dieser Arbeit;

Bei Herrn Dr. med. M. Urschitz möchte ich mich für die Unterstützung bei sämtlichen Computerproblemen und bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse bedanken;

Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. C. Sokollik für die Auswertung der Messdaten;

Bedanken möchte ich mich auch bei der gesamten Ärzte- und Schwesternschaft, die mich bei den Messungen unterstützt haben und natürlich auch bei allen Eltern, die sich mit der Teilnahme ihrer Kinder an der Studie einverstanden erklärt haben;

Einen herzlichen Dank möchte ich Frau Bay für ihre Unterstützung bei der Suche nach Krankenakten aussprechen;

Bei der Firma Getemed möchte ich mich für das freundliche Zurverfügungstellen der Pulsoximeter und der Sensoren bedanken;

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern Frank und Nina Opitz und bei meinem Freund Natale Chiarelli für die seelische Unterstützung, für die unendliche Geduld und für ihr Verständnis nicht nur währen der Studie, sondern während des gesamten Studiums bedanken.