Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting

Kontinuierliche Messung der Körperkerntemperatur bei Frühgeborenen mittels eines nicht-invasiven Sensors und Korrelation mit der durch Nah-Infrarot-Spektroskopie gemessenen regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Markus Flügel

aus Karlsruhe

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Härtel

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Schröer

Tag der mündlichen Prüfung: 11.06.2014

zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 11.06.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Fragestellung 1

1.1 Thermoregulation 1
1.2 Mechanismen des Wärmeaustausches 2
1.3 Temperaturregulation bei Früh- und Neugeborenen - eine historische Betrachtung 2
1.4 „Thermo-Neutrale-Zone“ 5
1.5 Geburt und thermaler Stress 5
1.6 Besonderheiten des Frühgeborenen 6
1.6.1 Frühgeborene und Temperaturregulationsstörung 7
1.6.2 Frühgeborene und Sepsis 8
1.7 Bisherige Verfahren zur Messung der Körperkerntemperatur 8
1.8 Nicht-invasive Doppelsensor-Technologie 9
1.9 Monitoring mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) 11
1.10 Anwendungsgebiete der Nah-Infrarot-Spektroskopie 11
1.11 Zytokine und Cortisol als Ausdruck von Stressreaktion 12
1.12 Fragestellung: 13

2 Material und Methoden 14

2.1 Einleitung 14
2.2 Einschlusskriterien 14
2.3 Ausschlusskriterien 14
2.4 Abbruchkriterien 15
2.5 Datenerfassung 15
2.6 Standardmonitoring 15
2.7 Laborchemisches Monitoring 16
2.8 Bestimmung der Interleukin-8-Sekretion und Cortisol-Expression in Heparinplasma mittels ELISA 16
2.9 Thermomonitoring/Temperaturmessung mittels Doppelsensor (niCe_T) 17
2.10 Physikalische Grundlagen der Nah-Infrarot-Spektroskopie 19
2.10.1 Chromophoren 19
2.10.2 Lambert-Beer-Gesetz 21
2.11 Zerebrale Oxymetrie mittels INVOS™ 5100 C 22
2.12 Statistische Methoden und Auswertung 23
2.13 Sonstige verwendete Geräte/Programme 24
2.14 Lizenzautorisierungen 24

3 Ergebnisse 25

3.1 Patientendaten 25
3.2 Allgemeine Deskription des Studienkollektivs 26
3.3 Technische und sonstige Besonderheiten 27
3.4 Übersicht der Parameter des Studienkollektivs 28
3.5 Deskription des Studienkollektivs mittels Einteilung der Temperaturbereiche nach WHO-Kriterien 30
3.6 Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern 31
3.6.1 Korrelation zwischen Rektaltemperatur und Doppelsensortemperatur 32
3.6.2 Korrelation zwischen Hauttemperatur und Rektaltemperatur 33
3.6.3 Korrelation zwischen Hauttemperatur und Doppelsensortemperatur 34
3.6.4 Korrelation zwischen Herzfrequenz und zerebraler Sauerstoffsättigung 35
3.6.5 Korrelation zwischen Herzfrequenz und Geburtsgewicht 36
3.6.6 Korrelation zwischen Herzfrequenz und Tagesgewicht 36
3.6.7 Korrelation zwischen zerebraler Sauerstoffsättigung und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung 37
3.6.8 Korrelation zwischen zerebraler Sauerstoffsättigung und Geburtsgewicht 37
3.6.9 Korrelation zwischen zerebraler Sauerstoffsättigung und Gestationsalter 38
3.6.10 Korrelation zwischen Cortisol und IL-8 38
3.7 Erkenntnisse 39

4 Diskussion 40

4.1 Temperaturmessung mittels Doppelsensor 40
4.2 Klinische Relevanz der beobachteten Temperaturdifferenzen zwischen den angewandten Messverfahren 42
4.3 Nah-Infrarot-Spektroskopie 43
4.4 Einflussfaktoren der Nah-Infrarot-Spektroskopie 46
4.5 Methodische Besonderheiten bei Anwendung von Nah-Infrarot-Spektroskopie bei Frühgeborenen 47
4.6 Temperatur-Komfort-Bereich 47
4.7 Normwerte für die zerebrale regionale Sauerstoffsättigung bei Frühgeborenen 50
4.8 Schlussfolgerung 51

5 Zusammenfassung **52**

6 Zitatliste **53**

7 Abbildungsverzeichnis **64**

8 Tabellenverzeichnis **65**

9 Abkürzungsverzeichnis **66**

10 Anhang **70**

10.1 Ethikvotum 70

10.2 Dokumentationsblatt zur Erfassung der Daten 70

10.3 Abbildungen zu Kapitel 4.2 der Diskussion 71

11 Danksagungen **73**

12 Lebenslauf und Veröffentlichung **74**

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Thermoregulation

Der menschliche Organismus gilt als homoiotherm und besitzt damit die Fähigkeit, seine Körperkerntemperatur auf hohem Niveau konstant zu halten. Daher unterliegt er einer strengen Temperaturregulation, welche durch einen hohen Energieumsatz und komplexe Temperaturregulationsmechanismen wie Wärmebildung, Vasomotorik und Schweißsekretion beeinflusst wird. Ist dieser Mechanismus gestört, sind lebenswichtige Organfunktionen und Stoffwechselprozesse, die von der Körpertemperatur abhängig sind, stark beeinträchtigt [Brueck et al., 1962; Day et al., 1964; Scopes, 1966; Scopes und Ahmed, 1966; Risbourg et al., 1991; Hackman, 2001].

Gegenüber Erwachsenen und älteren Kindern zeigen Neu- und insbesondere Frühgeborene eine deutliche Unreife ihrer Temperaturregulation und müssen somit vor extremen thermischen Einflüssen der Kälte und Hitze geschützt werden [Bhatt et al., 2007].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) legt dabei die Temperaturbereiche für Neugeborene zur Einhaltung „eines normalen Temperaturbereiches“ wie folgt fest:

- Hyperthermie: > 37,5 °C,
- **Normalbereich: 36,5 - 37,5** °C,
- Milde Hypothermie: 36,0 - 36,4 °C,
- Moderate Hypothermie: 32,0 - 35,9 °C,
- Schwere/ausgeprägte Hypothermie: < 32 °C.

Beim Neugeborenen kann es unter bestimmten Umständen sowohl zu einer Hyperthermie als auch zur Ausbildung einer Hypothermie kommen. Beide Temperaturbereiche können Gefahr bedeuten bzw. Zeichen bestimmter Krankheitsprozesse (z. B. Sepsis) oder eingeschränkter Temperaturregulation sein [WHO, 1997; Bhatt et al., 2007].

1.2 Mechanismen des Wärmeaustausches

Konduktion, Konvektion, Evaporation und Radiation sind die wesentlichen Mechanismen des Wärmeaustausches zwischen dem Neugeborenen und seiner Umwelt. Der Wärmeaustausch unterliegt einem dynamischen Prozess. Sogar kleinste Änderungen in der Umgebungstemperatur, der Luftfeuchtigkeit sowie direkte oder indirekte Kontakte zum betreffenden Objekt können die thermische Umgebung des Neugeborenen dramatisch beeinflussen [Sherman et al., 2006].

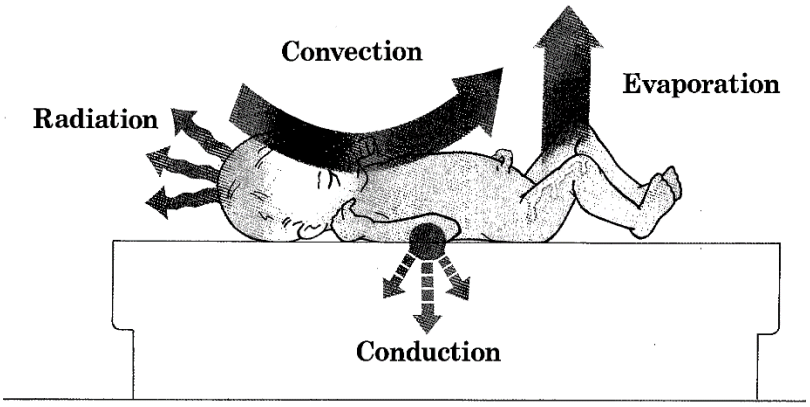


Abbildung 1: Mechanismen des Wärmeaustausches

Abbildung aus: [WHO, 1997]

1.3 Temperaturregulation bei Früh- und Neugeborenen - eine historische Betrachtung

Bereits im 19. Jahrhundert erkannten die französischen Pioniere der Perinatalmedizin Professor Stephane Tarnier und sein Schüler (und späterer Nachfolger) Pierre Budin die Wichtigkeit, Neugeborene warm zu halten. Überzeugt von der Tatsache, dass die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der thermischen Homöostase der Schlüssel zum Überleben bei unreifen bzw. kranken Neugeborenen ist, ließ Tarnier - inspiriert von einem Pariser Zoo-Besuch, wo er einen Brutschrank zum Ausbrüten von exotischen Vögeln gesehen hatte - einen Inkubator (erster mit Deckel) für „praemature“ Babys bauen. Einige Jahre zuvor hatten Denuce und Crede bereits ähnliche Konstrukte entwickelt und angewandt [Pinard, 1909; Baker, 1991; Fraser, 1994; Dunn, 2002; Toubas und Nelson, 2002].

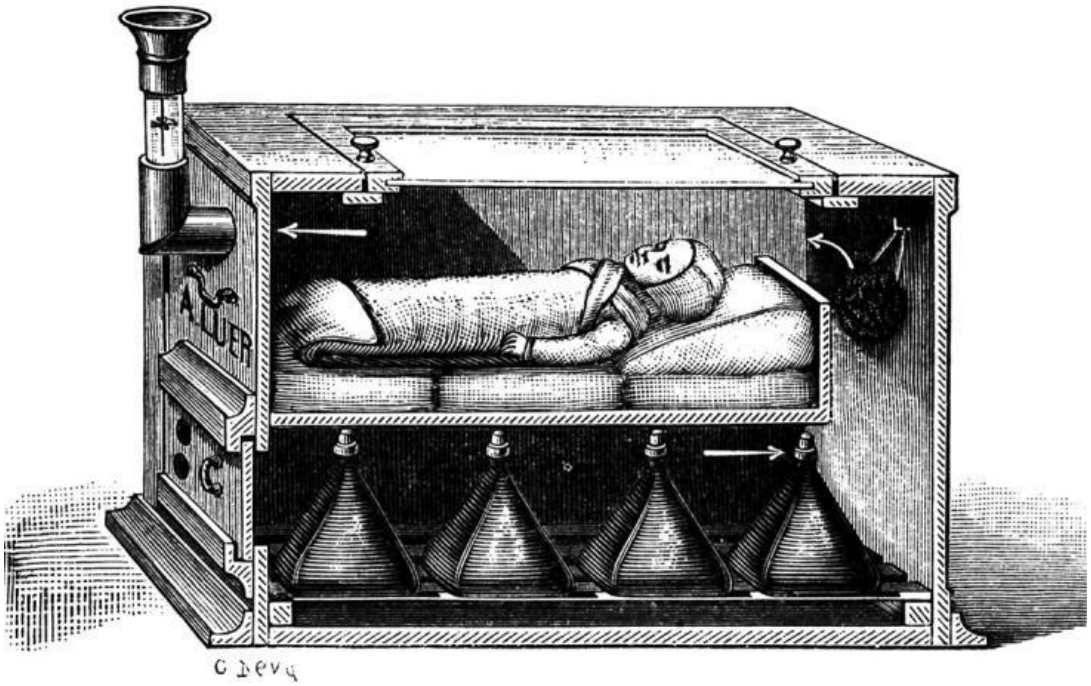


Abbildung 2: Tarnier´s Inkubator um 1883

Abbildung aus: [Dunn, 2002]

Die Inkubatoren der damaligen Zeit ähnelten in Grundzügen denen der heutigen Bauweise und waren so erfolgreich, dass sie auf Ausstellungen, Messen und Jahrmärkten zur Schau gestellt wurden [Silverman, 1979; Baker, 1991; Baker, 2000].

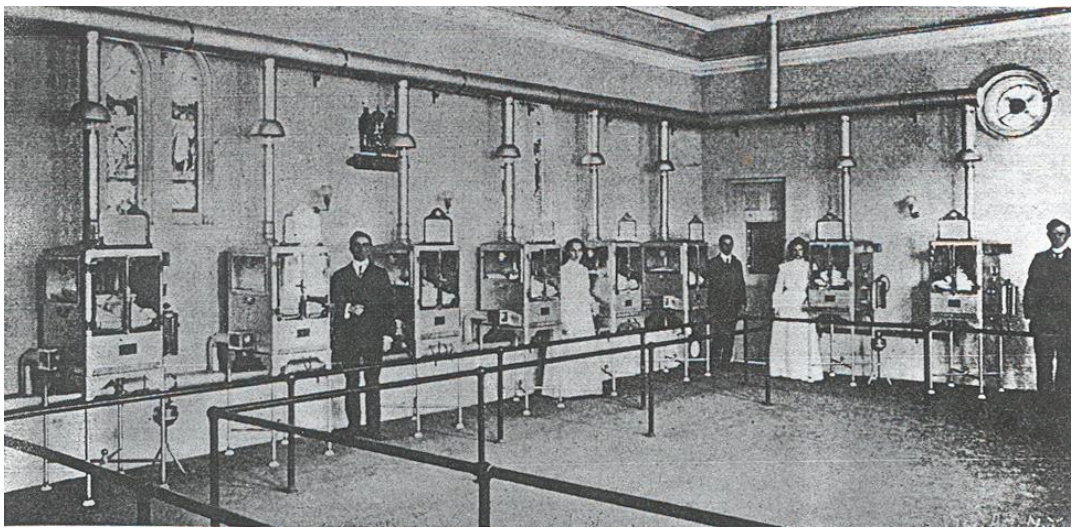


Abbildung 3: Schaustellung von Inkubatoren mit Neugeborenen, Bufallo 1901

Abbildung aus: [Silverman, 1979]

Tarnier zeigte, dass die Überlebensrate von Frühgeborenen durch den Gebrauch von Inkubatoren und der damit verbundenen Wärmezufuhr signifikant anstieg, auch wenn seine Erfolge sich retrospektiv nicht allein auf den Gebrauch der Inkubatoren zurückführen lassen [Auvard, 1883; Berthod, 1887; Baker, 1991; Baker, 2000].

Trotz dieser bekannten Tatsachen dauerte es beinahe weitere hundert Jahre, bis Wissenschaftler in den Jahren 1950 bis 1960 in einer Reihe von randomisierten Studien eine klare Verbindung bzw. Abhängigkeit zwischen Luftfeuchtigkeit im Inkubator, Temperaturkontrolle und neonataler Mortalität (bezogen auf die jeweils verschiedenen Gewichtsklassen der Neugeborenen) aufzeigen konnten [Lyon und Freer, 2011].

So beschreiben wichtige Studien dieser Zeit die Überlebenswahrscheinlichkeit von Früh- und Neugeborenen in Abhängigkeit von der „Luft-Feuchtigkeit“ in den Inkubatoren, der „Luft-Temperatur“/der thermalen Umgebung sowie der Körpertemperatur bzw. der Fähigkeit, die Hauttemperatur konstant zu halten [Silverman und Balnc, 1957; Silverman et al., 1958; Jolly et al., 1962; Silverman et al., 1963; Buetow und Klein, 1964; Day et al., 1964; Lyon und Freer, 2011].

In den folgenden Jahren wurden weitere wesentliche Zusammenhänge im Hinblick auf Wärmehaushalt bzw. Temperaturmanagement der Früh- und Neugeborenen erkannt. Hierzu zählen u. a. die Arbeiten zum metabolischen Grundumsatz, zum Flüssigkeitsverlust und Wärmefluss durch transepidermalen Wasserverlust sowie zum Energiebedarf und zur Thermogenese. Bei der Thermogenese waren vor allem die Erkenntnisse zur „zitterfreien Thermogenese“ des braunen Fettgewebes sowie die Kenntnisse zur nahrungsassoziierten Thermogenese von Relevanz [Scopes, 1966; Scopes und Ahmed, 1966; Blatteis, 1976; Hammarlund et al., 1979; Hammarlund und Sedin, 1979; Himms-Hagen, 1984; Sauer et al., 1984; Hammarlund et al., 1986].

Dadurch entstanden neue Standards bzw. Empfehlungen hinsichtlich des Temperaturmanagements von Früh- und Neugeborenen nach dem Konzept einer „Thermischen Neutralzone (TNE)“ (auch „Neutrale Thermale Umgebung (NTE)“ und „Thermo-Neutrale-Zone (TNZ)“ genannt) [Sauer et al., 1984; Sauer und Visser, 1984; Libert et al., 1997; Lyon und Freer, 2011].

1.4 „Thermo-Neutrale-Zone“

Eine optimale neutrale Temperaturumgebung stellt minimale Anforderungen an die Energiereserven des Neugeborenen und kann als Zustand beschrieben werden, in dem die Körpertemperatur „normal“ bleibt, während Sauerstoffverbrauch und Wärmeproduktion minimal sind und im Gleichgewicht mit dem Wärmeverlust stehen [Hey und Katz, 1970].

Der Bereich der „Thermo-Neutralen-Zone“ wird durch verschiedenste Faktoren beeinflusst und ändert sich u. a. in Abhängigkeit von Geburtsgewicht, Alter und der getragenen Kleidung. Außerhalb eines solchen Bereiches kann das Frühgeborene sich nicht adäquat entwickeln bzw. gedeihen und ist einem erhöhten Risiko für Mortalität und Morbidität ausgesetzt [Silverman et al., 1958; Buetow und Klein, 1964; Day et al., 1964; Glass et al., 1968; Hey und Katz, 1970; Wheldon und Hull, 1983; Sauer et al., 1984; Mok et al., 1991; Libert et al., 1997; Hackman, 2001; Sherman et al., 2006; Soll, 2008].

1.5 Geburt und thermaler Stress

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts berichtete Professor Pierre Budin über eine hohe Sterblichkeit unter Frühgeborenen, wenn es zum nennenswerten Temperaturabfall unmittelbar nach der Geburt kam. Er forderte bereits damals dazu auf, maximale medizinische Vorkehrungen zu treffen, um einen Temperaturabfall nach der Geburt unbedingt zu verhindern bzw. die Temperatur auf Normalwerten zu halten. Er erkannte, dass jedes Neugeborene Wärme generieren muss und hierfür auf medizinische Hilfe angewiesen sein kann [Dunn, 1995].

Heute wissen wir, dass es bei Neugeborenen (vor allem durch Evaporation) zu signifikantem Wärmeverlust unmittelbar nach der Geburt kommen kann. Bei sehr unreifen Frühgeborenen versuchen Neonatologen seit einigen Jahren, mittels einer Polyethylen-Folie einen ausgeprägten postnatalen Temperaturabfall zu verhindern [Vohra et al., 1999; Knobel et al., 2005].

Die Hypothermie beim Neugeborenen ist ein globales Problem und kommt in allen klimatischen Zonen weltweit vor. Dieser Zustand ist schädlich für das Neugeborene und erhöht die Risiken für Krankheit und Tod [WHO, 1997].

Hypothermie bei Frühgeborenen ist mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität assoziiert und führt u. a. zu erhöhtem Sauerstoffverbrauch, Azidose und verzögerten Umstellungsreaktionen der fetalen Kreislaufverhältnisse auf die Kreislaufverhältnisse des Neugeborenen. Sie verändert die Blutgerinnungseigenschaften und kann zu erschwerten Wiederbelebungsbedingungen führen [Silverman et al., 1958; Buetow und Klein, 1964; Day et al., 1964; Soll und Pfister, 2011].

In einer großen multizentrischen Studie aus den Jahren 2002 bis 2003 konnten Laptook und seine Kollegen bei einem großen Kollektiv von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 401 g bis 1499 g eine negative Korrelation zwischen Körpertemperatur unmittelbar nach Geburt und Mortalität (28 % Steigerung pro 1 °C Temperaturabfall) und „late-onset-sepsis“ (11 % Steigerung pro 1 °C Abfall) feststellen. Eine negative Korrelation zwischen Körpertemperatur unmittelbar nach Geburt und Mortalität konnte bereits in der bedeutenden EPICure-Studie (aus dem Jahre 2000) gezeigt werden [Costeloe et al., 2000; Laptook et al., 2007; Lyon und Freer, 2011].

Therapeutisch wird Hypothermie bei Neugeborenen > 37. SSW mit einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) nach Sauerstoffmangel unter Geburt (Asphyxie) eingesetzt. Mehrfach konnte bereits gezeigt werden, dass eine Hypothermiebehandlung für 72 Stunden das „neurologische Outcome“ verbessert und zu einer Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit führt. Erst kürzlich veröffentlichte Daten einer Studie aus dem Jahr 2012 konnten sogar einen neurologischen Vorteil durch Hypothermiebehandlung nach Asphyxie unter Geburt bei Kindern im Alter von bis zu 7 Jahren nachweisen [Gunn et al., 1998; Manzar, 1999; Shankaran et al., 2005; Simbruner et al., 2010; Shankaran et al., 2012; Shankaran et al., 2012].

1.6 Besonderheiten des Frühgeborenen

Das in der internationalen englischen Fachsprache bezeichnete „premature infant“ wird im deutschen Sprachraum als „Frühgeborenes“ bezeichnet. Heute versteht man darunter ein lebendes Neugeborenes, das mit einem Gestationsalter (Schwangerschaftsdauer bis zum Geburtstermin) von 22 + 0 bis 36 + 6 (Wochen + Tage) abgeschlossenen Schwangerschaftswochen p. m. vor dem Geburtstermin (präterm, prämatur) geboren wurde. Prämatur stammt aus dem Lateinischen und bedeutet: vorzeitig, vor der Reife (prae: lat. = davor liegend; vorzeitig; maturus: lat. = reif) [Pschyrembel, 2012].

Im 19. Jahrhundert verstand man unter dem Wort „praemature“ nicht das Frühgeborene im heutigen Sinne sondern eine allgemeine Gruppe von unreifen und schwachen Kindern mit Vitalitäts- und Energiemangel [Baker, 2000].

Heute wird ohne Berücksichtigung der Reife das Neugeborene nach dem Geburtsgewicht eingeteilt in

- untergewichtige Neugeborene (LBW): Geburtsgewicht < 2500 g,
- sehr untergewichtige Neugeborene (VLBW): Geburtsgewicht < 1500 g,
- extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW): Geburtsgewicht < 1000 g [Pschyrembel, 2012].

1.6.1 Frühgeborene und Temperaturregulationsstörung

Vor allem Frühgeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht haben eine Temperaturregulationsstörung aufgrund ihrer Unreife (u. a. des Thermoregulationssystems im Hypothalamus), des ungünstigen Verhältnisses zwischen Körperoberfläche und Körpervolumen, der Hautbeschaffenheit (u. a. gesteigerte Permeabilität, fehlender bzw. verminderter Keratingehalt), ihres vermehrten unsichtbaren Wasserverlustes (u. a. über den Respirationstrakt und mit einem großen Anteil durch Evaporation), der unzureichenden Ausbildung von braunem und subkutanem Fettgewebe, verminderter Glykogenspeicher und eines höheren Energieverbrauches durch Atemstörung.

Daher bedeuten Wärmeverluste über Radiation, Konvektion, Konduktion und Evaporation für das Frühgeborene rasche Änderungen des Energieumsatzes bzw. Sauerstoffverbrauchs.

Hypothermie führt zu Hypoxämie, metabolischer Azidose, Hypoglykämie, Kernikterus und anderen schwerwiegenden Komplikationen.

[Day et al., 1964; Scopes, 1966; Silverman et al., 1966; Fanaroff et al., 1972; Kanto und Calvert, 1977; Evans und Rutter, 1986; Evans und Rutter, 1986; Mok et al., 1991; Boulant, 2000; Sherman et al., 2006; Lyon und Freer, 2011].

1.6.2 Frühgeborene und Sepsis

Frühgeborene sind äußerst anfällig für Infektionen und Sepsis. Sie zeigen jedoch nur unspezifische klinische Symptome im Frühstadium und selten eine Fieberreaktion sondern eher eine Hypothermie. Eine Früherkennung dieser und anderer ernsthafter Erkrankungen ist für einen rechtzeitigen Therapiebeginn von großer Wichtigkeit. Frühgeborene erfordern daher größte Aufmerksamkeit im Klinikalltag, wobei unter anderem ein exaktes Thermomonitoring äußerst wichtig ist [Hofer et al., 2010; Hofer et al., 2012].

Eine nicht-invasive kontinuierliche Methode der Körperkerntemperaturmessung könnte in Zusammenhang mit peripheren Temperaturwerten Δ (T_rectal - T_peri) einen wichtigen Hinweis für ein klinisches Sepsiskorrelat erbringen, da die Zunahme der Differenz zwischen zentral und peripher gemessener Temperatur als Parameter für Temperaturdysregulation im Sinne einer thermalen Stressreaktion dient und somit ein Frühparameter für die Erfassung einer Sepsis bei Frühgeborenen sein kann [Mok et al., 1991; Lyon und Freer, 2011].

1.7 Bisherige Verfahren zur Messung der Körperkerntemperatur

Seit der ersten Temperaturmessung durch Galileo und der Entwicklung eines Thermometers zur Messung der Körpertemperatur durch den Niederländer Fahrenheit wurden zahlreiche Verfahren zur Messung der Körpertemperatur entwickelt [Kravetz, 2002; Martin und Kline, 2004].

Als wissenschaftlicher Standard zur Messung der Körperkerntemperatur zählen heute vor allem die Temperaturmessungen in der Pulmonalarterie sowie die Messung im distalen Ösophagus. Zahlreiche alternative Verfahren wie die Temperaturmessung in Blase, Nasopharynx und Axilla werden in der Literatur beschrieben. Dabei variieren diese Verfahren u. a. in ihrer Anwendbarkeit, Zuverlässigkeit und Messgenauigkeit [Brauer et al., 1997; El-Radhi und Barry, 2006].

Bei Frühgeborenen haben sich aufgrund der Unreife, der anatomisch anspruchsvollen Verhältnisse sowie der erhöhten Neigung zu Infektionen und Läsionen viele Verfahren zur Bestimmung der Körper(kern)temperatur, welche sich bei Kindern und Erwachsenen etablieren konnten, im klinischen Alltag nicht behaupten können [Martin und Kline, 2004].

Der derzeitige „klinische Goldstandard“ der Temperaturüberwachung bei Früh- und Neugeborenen in Deutschland ist die punktuelle rektale Temperaturmessung mit Hilfe eines digitalen Thermometers oder die kontinuierliche Messung mittels einer rektalen Temperatursonde [De Curtis et al., 2008].

Aufgrund der noch unreifen und zarten Darmwand besteht eine erhöhte Perforationsgefahr, weshalb die beiden Methoden ein erhöhtes Risiko für die kleinen Patienten darstellen. Ferner können durch die rektale Messung hygienische Mängel entstehen. Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messergebnisse hängen u. a. von Eindringtiefe, Darminhalt und Dauer der Messung ab [Frank und Brown, 1978; McIntyre und Hull, 1992; Martin und Kline, 2004; Lyon und Freer, 2011].

Andere nicht-invasive Temperaturmessverfahren wie die orale, axilläre oder tympanale Temperaturmessung, inklusive des kontaktlosen Infrarotmessverfahrens gewinnen aufgrund ihrer fehlenden Invasivität wieder an Bedeutung, repräsentieren jedoch die Körperkerntemperatur manchmal nur näherungsweise. Sie sind daher für Situationen, in denen es eines genauen Thermomonitorings bedarf, gegenüber dem Goldstandard als nicht gleichwertig anzusehen [Lefrant et al., 2003; Martin und Kline, 2004; Dodd et al., 2006; De Curtis et al., 2008; Lyon und Freer, 2011].

1.8 Nicht-invasive Doppelsensor-Technologie

Trotz zahlreicher Möglichkeiten, die Körperkerntemperatur zu messen, existiert nach wie vor keine exakte nicht-invasive Messmethode, die für den universellen Gebrauch in Medizin und Extrembelastungssituationen geeignet ist [Brauer et al., 1997; Dodd et al., 2006]. Insbesondere für Frühgeborene, aber auch für reife Neugeborene besteht jedoch dringender Bedarf an einem einfachen, nicht-invasiven (die Integrität des Körpers nicht beeinträchtigenden) kontinuierlichen Körperkerntemperatur-Messverfahren, welches routinemäßig im Klinikalltag angewendet werden kann.

Das in Lübeck ansässige Medizintechnik-Unternehmen Drägerwerk AG & Co. KGaA untersucht seit Längerem ein intern entwickeltes neuartiges Verfahren zur kontinuierlichen nicht-invasiven Messung der Körperkerntemperatur. Das Prinzip beruht auf der Messung von Wärmestrahlung mittels Doppelsensortechnologie.

Der Sensor wurde bereits durch mehrere Studien hinsichtlich seiner klinischen Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit erfolgreich getestet und verspricht, eine zuverlässige Alternative zu den herkömmlichen Messmethoden zu sein [Gunga et al., 2008; Kimberger et al., 2009].

Bereits vor mehr als 10 Jahren konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen mittels Doppelsensor nicht-invasive, kontinuierliche Temperatur-Messungen mit annähernder bzw. ausreichender Genauigkeit möglich sind, wobei die Ergebnisse nahezu der Körperkerntemperatur entsprechen [Koch et al., 2009].

Bei 80 Früh- und Neugeborenen mit einem Gewicht von <2500 g konnten Fritzen et al. eine gute Korrelation zwischen Messung der Körperkerntemperatur mittels Doppelsensortechnologie und mittels Rektaltemperatur (Referenzwert) zeigen. Ebenso zeigte sich eine Korrelation zwischen der Temperaturdifferenz beider angewandter Verfahren im Bland-Altman-Diagramm [Bland und Altman, 1986; Fritzen, 2000; Koch et al., 2009].

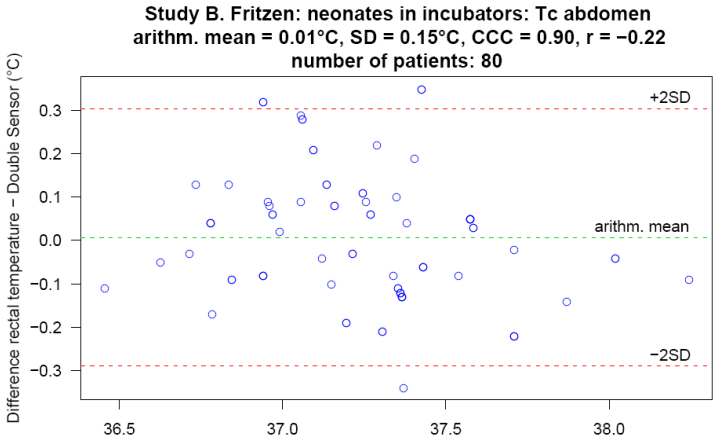


Abbildung 4: Studie B. Fritzen

Vergleich der Messungen mittels herkömmlicher Rektaltemperaturmessung und Doppelsensortechnologie im Bland-Altman-Diagramm. Dabei wurde der Doppelsensor auf dem Abdomen der Neugeborenen befestigt. In der Ordinatenachse ist die Differenz der beiden gemessenen Temperaturen dargestellt. Die Abszissenachse zeigt den Mittelwert der beiden Temperaturen an. Die Standardabweichung *SD* betrug 0,15 °C. Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient (*CCC*) betrug 0,90, d. h., der Doppelsensor korrelierte sehr gut mit der Rektaltemperatur. Die Korrelation im Bland-Altman-Diagramm betrug r = -0,22. Das weist daraufhin, dass die systematische Abhängigkeit von der Kerntemperatur vernachlässigbar klein ist.

Abbildung aus: [Fritzen, 2000; Koch et al., 2009]

1.9 Monitoring mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)

NIRS findet seit über 30 Jahren Anwendung in der Wissenschaft. In der Medizin fand sie Einzug mit der Erstbeschreibung durch Jöbsis im Jahr 1977. Damals gelang es Jöbsis, in vivo das Absorptionsspektrum von Nahinfrarotlicht durch den Kopf einer Katze zu messen. Später war er in der Lage, genug Nahinfrarotlicht von Schläfe zu Schläfe des menschlichen Kopfes zu bekommen und konnte bei seinen Untersuchungen eine Zunahme von Lichtübertragung während Hyperventilation feststellen [Fa. Somanetics; Jobsis, 1977; Jobsis et al., 1977].

Seitdem fand die Methode in den folgenden Jahren eine rasche Weiterentwicklung und im Verlauf eine immer breitere und zunehmende Anwendung im medizinisch-klinischen Alltag.

NIRS ist eine nicht-invasive Methode zur Messung von regionalen Sauerstoffkonzentrationen des Hirngewebes ($CrSO_2$) und des Gewebes von somatischen Organen (z. B.: Niere, Leber, Muskel) ($SrSO_2$) [Bailey et al., 2010].

Die sich derzeit im klinischen Gebrauch befindlichen Nahinfrarotgeräte erkennen Änderungen der Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin und sind dabei aber nicht in der Lage, zwischen arteriellen und venösen Konzentrationen zu unterscheiden [Murkin, 2009].

1.10 Anwendungsgebiete der Nah-Infrarot-Spektroskopie

NIRS findet als klinisches Monitoring immer mehr Beliebtheit und hat somit Einzug in zahlreiche medizinische Fachgebiete erhalten.

Sowohl in der Erwachsenenmedizin als auch in der Kinderheilkunde/Neonatologie erfährt NIRS sein klinisches Haupteinsatzgebiet bisher in Bereichen der operativen Medizin, in denen es aufgrund des Eingriffes zu hämodynamisch relevanten Veränderungen mit potenziellen zerebralen Ischämien bzw. Minderversorgung anderer lebenswichtiger Organe kommen kann [Nicklin et al., 2003].

Hierzu zählt vor allem das Gebiet der Herz-Thorax-Chirurgie [Nollert et al., 2000; Edmonds et al., 2004; Redlin et al., 2008; Slater et al., 2009].

Außerhalb des eben genannten klinischen Einsatzgebietes gibt es insbesondere in der Pädiatrie/Neonatologie zahlreiche wissenschaftliche Studien, welche sich mit der Nah-Infrarot-Spektroskopie beschäftigt haben. Dies betrifft u. a. Studien über den Einsatz von NIRS im Zusammenhang mit

- den komplizierten physiologischen Umstellungsreaktionen in der Perinatalphase,
- Surfactantgaben nach der Geburt beim Atemnotsyndrom,
- der Therapie eines Persistierenden Ductus Arteriosus,
- Asphyxie,
- Apnoe(n) assoziiert mit Hypoxie bei Frühgeborenen,
- vaskuläre Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen,
- Krankheitsbildern auf dem Gebiet der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie

[Fahnenstich et al., 1991; Meek et al., 1999; Urlesberger et al., 1999; Schmidt et al., 2001; Pichler et al., 2004; Raj et al., 2004; Toet et al., 2006; Underwood et al., 2007; Ancora et al., 2009; Toet und Lemmers, 2009; Takami et al., 2010; Chock et al., 2011; Gucuyener et al., 2011; Hou et al., 2011; Urlesberger et al., 2011].

Studien, welche einen Zusammenhang bzw. eine Korrelation zwischen Temperaturregulation und der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (gemessen mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie) untersuchen, gibt es bisher nicht bzw. sind in der Literatur kaum zu finden.

1.11 Zytokine und Cortisol als Ausdruck von Stressreaktion

Cortisol gilt als valider endokriner Stressparameter und dient der Aufrechterhaltung und Steuerung des Ruhestoffwechsels [Adams und Hempelmann, 1991].

Die Plasmaspiegel einer Vielzahl der sogenannten Stresshormone verändern sich in Abhängigkeit der durch Stress ausgelösten Reaktionen [Kehlet, 1988; Adams und Hempelmann, 1991; Goldman und Koren, 2002; Gitto et al., 2012].

Zytokine (wie das Interleukin-8) sind durch Immunzellen sezernierte Proteine, welche eine Schlüsselrolle in Immunmodulationen, Stress- und Schmerzreaktionen spielen [Uceyler und Sommer, 2008; Gitto et al., 2012].

In dieser Arbeit sollten die Laborparameter Interleukin-8 und Cortisol als Surrogatmarker für eine Temperaturdysregulation im Sinne einer thermalen Stressreaktion laborchemisch evaluiert werden.

1.12 Fragestellung:

Temperaturregulationsstörungen sind ein häufiges klinisches Problem bei Frühgeborenen. Allerdings gibt es bisher keine zuverlässige nicht-invasive Methode zur kontinuierlichen Messung der Körperkerntemperatur für diese vulnerable Patientengruppe. Als „klinischer Goldstandard“ in Deutschland existieren derzeit die punktuelle rektale Temperaturmessung mittels Digitalthermometer sowie die kontinuierliche Messung mittels einer rektalen Temperatursonde [Martin und Kline, 2004; De Curtis et al., 2008].

Es ist Ziel dieser Studie, ein nicht-invasives Verfahren zur Messung der Körperkerntemperatur bei Frühgeborenen und Neugeborenen zu evaluieren und dieses mit der über Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) gemessenen regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung zu korrelieren.

Dabei soll überprüft werden, ob

- mittels Kombination dieser beiden neuartigen nicht-invasiven Verfahren ein besserer „Temperatur-Komfort-Bereich“ für Frühgeborene in Inkubatoren definiert werden kann,
- die regionale Sauerstoffsättigung des Gehirns Korrelationen bzw. Zusammenhänge gegenüber Temperaturparametern aufweist,
- es mittels der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung indirekt möglich ist, Aussagen zur metabolischen Stoffwechselrate zu machen,
- sich mittels der Laborparameter Interleukin-8 und Cortisol Hinweise für eine Temperaturdysregulation im Sinne einer thermalen Stressreaktion laborchemisch erfassen lassen.

Als Parameter für eine Temperaturdysregulation („thermalen Stress“) wurde zudem die zentral-periphere Temperaturdifferenz erfasst [Mok et al., 1991; Lyon und Freer, 2011].

2 Material und Methoden

2.1 Einleitung

Auf der neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation 49i der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wurde über einen Zeitraum von knapp einem Jahr eine prospektive Studie bei Frühgeborenen durchgeführt.

Die Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck lag vor.

Es erfolgte eine Kooperation mit der Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA.

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g wurde mittels nicht invasiver Doppelsensor-Technologie eine kontinuierliche Messung der Körperkerntemperatur (niCe_T) in Kombination mit einer zerebralen Oxymetrie mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) über 48 h durchgeführt. Parallel dazu wurden eine rektale Temperaturmessung mittels elektronischem Digitalthermometer nach dem „klinischen Goldstandard“ sowie eine kontinuierliche periphere Temperaturmessung im Bereich der Fußsohle protokolliert.

2.2 Einschlusskriterien

Neben dem Geburtsgewicht war als weiteres Einschlusskriterium eine Untersuchung jenseits der ersten 24 Lebensstunden vorgegeben. Die Patienten mussten sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem stabilen Allgemeinzustand befinden. Die Eltern der Patienten gaben vor Studienbeginn eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Zuvor erfolgte - in einem zeitlich ausreichenden Abstand - eine ausführliche Aufklärung der Eltern.

2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit instabilem Allgemeinzustand, Sepsis oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie. Ferner wurden Frühgeborene mit bekannter Überempfindlichkeit der Haut oder inserierten Nabelvenen/-arterienkathetern ausgeschlossen. Eine schwere syndromale Erkrankung galt ebenfalls aus kontraindiziert.

2.4 Abbruchkriterien

Ein Studienabbruch war für den Fall, dass es im Verlauf der Untersuchung zu schweren Komplikationen kommen sollte, vorgesehen. Gleiches galt für das Auftreten von Überempfindlichkeiten der Haut durch das Anbringen der Mess-Sensoren.

2.5 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte in pseudonymisierter Form. Die Dokumentation für die spätere Auswertung der Daten geschah nach folgendem Prinzip:

I. Es wurde für jeden Probanden ein Dokumentationsblatt erstellt (siehe Abbildung 15 im Anhang), in dem das medizinische Personal, welches zuvor ausführlich in die Studie und insbesondere in die diesbezügliche Dokumentation eingewiesen worden war, stündlich eine händische Dokumentation verschiedener, zuvor festgelegter Vitalparameter über 48 Stunden vornahm. Dieses Verfahren erfolgte gemäß bester klinischer Praxis.

II. Zusätzlich wurden die Messwerte des nicht-invasiven Sensors niCe_T für die Messung der Körperkerntemperatur digital aufgezeichnet. Diese Dokumentation erfolgte mit Hilfe der Software „Data Grabber“ (der Firma Apteryx, Inc., USA) und wurde technisch unterstützt durch die Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA.

III. Ebenso erfolgte die digitale „Echtzeitaufzeichnung“ von Messwerten der zerebralen Oxymetrie (rSO_2-Wert) mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie über das Gerät INVOS™ 5100 C der Firma Somanetics, Michigan/USA. Für diese Aufzeichnung wurde ein spezieller USB-Speicher-Stick der Firma Somanetics, der im Standardlieferprogramm enthalten ist, genutzt. Zur Datenerfassung wurde dieses Massenspeichermedium in einen dafür vorgesehenen USB-Eingang am Monitor gesteckt. Die gewonnenen Daten konnten im Anschluss problemlos auf einen Standard-Computer transferiert werden.

2.6 Standardmonitoring

Parallel zur 48-Stunden-Temperaturmessung mittels niCe_T und einer 48 Stunden-NIRS-Aufzeichnung erfolgte ein Standardmonitoring, wie es sonst auf neonatologischen Intensivstationen angewandt wird.

Zu diesem Monitoring gehörte die Erfassung folgender Vitalparameter: Herzfrequenz, rektale Referenzmessung der Körperkerntemperatur (in der Regel mehrfach täglich, jedoch nicht stündlich) und Messung der Hauttemperatur (durch Messung an der Fußsohle) sowie die Dokumentation wichtiger Parameter wie z. B. Inkubatortemperatur/-feuchtigkeit, Raumtemperatur, Gewichtsverlauf, Atemhilfsparameter, enterale/parenterale Ernährung.

Da die rektale Messung der Körperkerntemperatur als relativ invasives Verfahren angesehen werden muss, erfolgten die Rektalmessungen nicht routinemäßig zu jeder Versorgung, sondern abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und vom Ermessen des jeweils versorgenden Intensivpflegepersonals. Die Messungen erfolgten nach dem Prinzip der entwicklungsfördernden Pflege, welche die Versorgung des Kindes an dessen Schlaf-Wach-Rhythmus anpasst.

2.7 Laborchemisches Monitoring

Im Rahmen einer medizinisch notwendigen laborchemischen Routinekontrolle wie z. B. einer Blutgasanalyse, eines Blutbildes oder auch spezifischen Bestimmungen zum Ausschluss einer Infektion (C-reaktives Protein, Interleukin-6), führten wir - sofern Restmaterial verfügbar - zusätzlich die Bestimmung von Interleukin-8 und Plasma-Cortisol durch, um eventuelle Stressreaktionen der Patienten auf Hypo-/Hyperthermie erfassen zu können. Die Blutentnahmen für die Messungen von Interleukin-8 und Cortisol erfolgten aus ethischen Gesichtspunkten nicht mehr als zweimal pro Patient zu Beginn des Monitorings und nach 48 Stunden. Dabei handelte es sich um Mikroblutproben von maximal 200 µl.

2.8 Bestimmung der Interleukin-8-Sekretion und Cortisol-Expression in Heparinplasma mittels ELISA

Um die IL-8-Sekretion und Cortisol-Expression zu messen, wurden Li-Heparin-Plasmaproben bei -80 °C bis zur Messung aufbewahrt. Dann wurden mittels ELISA-Kit nach Protokoll des Herstellers (R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland) die Zytokine IL-8 (pg/ml) und Cortisol (ng/ml) bestimmt.

2.9 Thermomonitoring/Temperaturmessung mittels Doppelsensor (niCe_T)

Unter dem Begriff „niCe_T“ verbirgt sich ein von der in Lübeck ansässigen Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA entwickelter Sensor, mit dessen Hilfe eine nicht-invasive kontinuierliche Messung der Körperkerntemperatur möglich ist. Er beruht auf einer Doppelsensortechnologie mittels Messung von Wärmestrahlung.

Der Sensor bzw. das Verfahren niCe_T wurde im Jahre 2003 mit den deutschen Patentnummern DE 100 38 247, DE 101 39 705 und der US Nummer 200060117375 patentiert.

Der Sensor besteht aus 2 Temperatursonden (Wärmefühlern) (Abb. 5), die durch ein Material mit einem bekannten Wärmeübergangskoeffizienten (k_s) thermisch voneinander isoliert sind. Die erste Temperatursonde (T_{h1}) misst die Temperatur der Haut. Die zweite Temperatursonde (T_{h2}) liefert Informationen zur Oberflächentemperatur. Zusammen liefern beide Temperatursonden die Wärmediffusion (Konduktion) zwischen den Sensoren. Gemäß dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik fließt dabei Wärme immer nur in Richtung der geringeren Temperatur. Nach dem Energieerhaltungssatz geht dabei auch keine Wärmeenergie verloren.

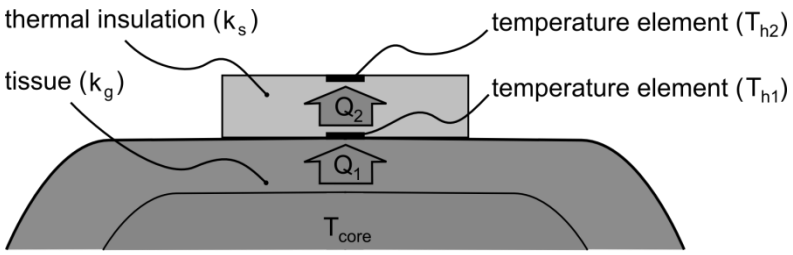


Abbildung 5: schematischer Aufbau der nicht-invasiven Temperaturmessung

T_{core} = errechnete Körperkerntemperatur; $Q_{1,2}$ = Wärmefluss; k_s = Wärmeübergangskoeffizient des Temperatursensors; k_g = Wärmeübergangskoeffizient des Gewebes; T_{h1} = Hauttemperatur; T_{h2} = Oberflächentemperatur

Abbildung aus: [Kimberger et al., 2009]

Unter der Annahme dass:

1) die Wärmediffusion zwischen beiden Sensoren der Wärmediffusion zwischen Gewebe und Oberfläche entspricht und
2) ein Grundzustand (eines quantenmechanischen Systems) sich eingestellt hat,

kann die Körperkerntemperatur anhand der folgenden Formel berechnet werden:

$$T_c = T_{h1} + \left(\frac{k_s}{k_g}\right) \times (T_{h1} - T_{h2})$$

T_c = errechnete Körperkerntemperatur;
k_s = Wärmeübergangskoeffizient des Temperatursensors;
k_g = Wärmeübergangskoeffizient des Gewebes;
T_{h1} = Hauttemperatur; T_{h2} = Oberflächentemperatur
[Kimberger et al., 2009]

Der Wärmeübergangskoeffizient des Temperatursensors (k_s) wird für jeden Doppelsensor individuell durch die Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA kalibriert. Der Wärmeübergangskoeffizient des Gewebes (k_g) ist ein empirisch ermittelter Koeffizient. Beide Werte werden vom Hersteller ermittelt und dem Benutzer mitgeteilt.

In der folgenden Abbildung ist der Doppelsensor im Original dargestellt.

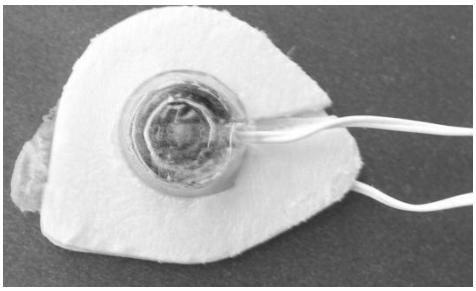


Abbildung 6: niCe_T (2010)

(mit freundlicher Genehmigung der Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA)

Zur Messung der Körperkerntemperatur kann der Temperatursensor an verschiedenen Stellen des Körpers angebracht werden. In dieser Studie erfolgten die Messungen entweder im Bereich des Abdomens oder im Bereich des Kopfes (Schläfe).

Der Doppelsensor besitzt, ähnlich den pädiatrischen EKG-Elektroden, ein extrem hautfreundliches, selbstklebendes Material und wird damit an der Haut befestigt.

Zur Abschirmung vor Umwelteinflüssen wurde der Sensor zusätzlich mit einer elastischen Mullbinde umwickelt (im Bereich des Abdomens) bzw. bei gleichzeitiger non-invasiver binasaler CPAP-Therapie (ggf. auch ohne gleichzeitige CPAP-Therapie) unter elastischen CPAP-Mützen der Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA befestigt.

Im Falle einer Ableitung der Temperaturmessung mittels niCe_T im Bereich des Schädels wurde der Doppelsensor seitlich neben dem Sensor der Nah-Infrarot-Spektroskopie (welcher in allen Fällen unilateral im Bereich der frontalen und seitlichen Stirn angebracht wurde) platziert. Dabei wurden die Sensoren in einem ausreichenden Abstand voneinander angebracht, um mögliche Interaktionen auszuschließen.

Um eine zuverlässige Messung der Körperkerntemperatur zu erreichen, muss der Doppel-Sensor mindestens 20 Minuten auf der Haut angebracht sein, damit sich ein Grundzustand eines quantenmechanischen Systems einstellen kann.

Der Sensor ist bereits durch mehrere Studien bei Erwachsenen in seiner klinischen Anwendbarkeit getestet und stellt eine reliable Alternative zu den herkömmlichen Messmethoden dar [Gunga et al., 2008; Kimberger et al., 2009].

2.10 Physikalische Grundlagen der Nah-Infrarot-Spektroskopie

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie basiert auf den physikalischen Grundprinzipien der optischen Spektroskopie. Die folgenden Erklärungen der physikalischen Grundprinzipien fundieren zum größten Teil auf den beiden Artikeln „NIRS as an index of brain and tissue oxygenation“ und „Near infrared cerebral oxygenation monitoring“ [Murkin, 2009; Murkin und Arango, 2009].

2.10.1 Chromophoren

Die NIRS-Technik nutzt die Tatsache, dass biologisches Gewebe einschließlich des knöchernen Schädels relativ transparent für Licht im Nahinfrarotbereich ist. Im Bereich zwischen 700 nm und 1300 nm durchdringt Nahes-Infrarot-Licht (NIR) biologisches Gewebe einige Zentimeter [McCormick et al., 1991; Murkin und Arango, 2009].

In diesem Bereich sind die primären Licht absorbierenden Moleküle im Gewebe die Chromophore: Hämoglobin, Bilirubin und Cytochrome.

Das Absorptionsspektrum von desoxygeniertem Hämoglobin liegt zwischen 650 nm und 1000 nm, das des oxygenierten Hämoglobins zeigt ein breitgipfliges Absorptionsspektrum zwischen 700 nm und 1150 nm. Das Absorptionsspektrum von Cytochrom aa3 (Caa3) (Cytochromoxidase) hat einen spitzgipfligen Verlauf zwischen 820 nm und 840 nm [Jobsis, 1977; Murkin und Arango, 2009].

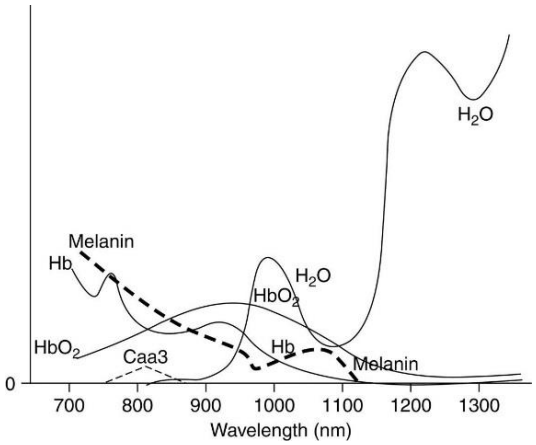


Abbildung 7: Absorptionsspektren

Absorptionsspektren für oxygeniertes Hämoglobin (HbO2), desoxygeniertes Hämoglobin, Caa3 (Cytochromoxidase), Melanin und Wasser im Wellenlängenbereich von NIR. Auf der Ordinatenachse ist der Absorptionskoeffizient in cm-1 dargestellt (im Originalbild nicht angegeben). Auf der Abszissenachse ist die Wellenlänge in nm angegeben. Man beachte den relativ kleinen Gipfel für Caa3. Die Anwesenheit von Melanin, wie es im menschlichen Haar vorkommt, kann signifikant die Signale für Hb, HbO2 und Caa3 dämpfen.

Abbildung aus: [Murkin und Arango, 2009]

Die zur Zeit erhältlichen NIRS-Geräte verwenden Wellenlängen im Bereich des kurzwelligen Infrarotlichts zwischen 700 nm und 850 nm. In diesem Bereich sind die Absorptionsspektren von Hb und HbO_2 maximal unterschiedlich und es gibt eine nur minimale Überschneidung mit dem Absorptionsspektrum von H_2O. Oberhalb einer Wellenlänge von 1300 nm absorbiert Wasser (H_2O) alle Photonen über eine Weglänge von einigen Millimetern. Unterhalb von 700 nm verhindern absorbierende Banden von Hämoglobin sowie eine vermehrte Lichtstreuung eine effektive Durchlässigkeit der Nahinfrarotstrahlen [Murkin und Arango, 2009].

Wie aus Abbildung 7 zu entnehmen ist, schneiden sich die beiden Absorptionsspektren von desoxygeniertem Hämoglobin (Hb) und oxygeniertem Hämoglobin (HbO_2) im Bereich von 810 nm. Dies ist die Wellenlänge, an der Hb und HbO_2 dieselbe molare Absorption haben. Dieses Phänomen bezeichnet man in der Spektroskopie als isobestischen Punkt.

Das isobestische Absorptionsspektrum kann verwendet werden, um die absolute Hämoglobinkonzentration im Gewebe zu messen [Murkin und Arango, 2009].

Die Transmission (Übertragung) von Licht durch Gewebe bei einer gegebenen Wellenlänge hängt von einer Kombination aus Reflektion, Streuung und Absorption ab. Reflektion ist eine Funktion in Abhängigkeit des Winkels des einfallenden Lichtstrahls und der Regelmäßigkeit der Gewebsoberfläche. Streuung ist eine Funktion in Abhängigkeit der Gewebsbeschaffenheit. Die Absorption wird bestimmt durch die Molekulareigenschaften der Substanzen innerhalb des Lichtweges.

2.10.2 Lambert-Beer-Gesetz

Mithilfe des Lambert-Beer-Gesetzes ist es möglich, gelöste Stoffe zu quantifizieren, da die Absorption eines gelösten Stoffes (auch Absorptionsvermögen A, früher Extinktion) proportional zu seiner Konzentration c ist. Nach dem Lambert-Beer-Gesetz gilt:

$$A = \log(I0/I) = \log(1/T) = -\log T$$

bzw.

$$A = \varepsilon \times c \times d$$

I0: Intensität des eingestrahlten Lichts; I: Intensität dieses Lichts nach dem von ihm in einem bestimmten Medium zurückgelegten Weg l; Quotient I/I0: Transmission T; ε: molarer Absorptionskoeffizient; c: Konz.; d: durchlaufene Schichtdicke [Hunnius-Pharmazeutisches-Wörterbuch, 2012].

Für die Untersuchungen am Menschen kann das oben aufgeführte Lambert-Beer-Gesetz nur in abgewandelter Form angewandt werden. Eine entsprechende Anpassung an die physiologischen Verhältnisse erfolgt durch die Einführung des „differenten Weglängenfaktors“ (DPF=differential path factor).

Solange der mittlere Laufweg der zurückgelegten Photonen zwischen einer Lichtquelle und Empfänger nicht bekannt ist, kann die Methode der Nah-Infrarot-Spektroskopie nicht als quantitativ betrachtet werden. In der NIR-Spektroskopie hängt der Transport der Photonen vor allem von dem Phänomen der Streuung ab. Der mittlere Laufweg der Photonen kann durch den sogenannten „differenten Wegfaktor“ beschrieben werden, dessen Wert größer ist als der (theoretische) Abstand zwischen zwei Optoden [Ultman und Piantadosi, 1991].

2.11 Zerebrale Oxymetrie mittels INVOS™ 5100 C

Bei allen in die Studie einbezogenen Patienten erfolgte eine zerebrale Oxymetrie mittels eines Gerätes INVOS™ 5100 C der Firma Somanetics, Michigan/USA.

Hierfür wurde den Patienten für 48 Stunden ein zerebraler Neonatensensor im Bereich der unbehaarten frontalen Stirn appliziert. Eine sonst übliche bilaterale Ableitung im Bereich beider Stirnhälften/Schläfen war aufgrund des Patientenkollektivs mit kleinen anatomischen Verhältnissen nicht möglich, so dass unilateral und mittig abgeleitet wurde. Auf eine sonst notwendige Rasur wurde aus ethischen Gründen und möglicher Infektionsgefahr durch Läsionen verzichtet. Aufgrund der hohen Luftfeuchtigkeit im Inkubator hielt der Sensor zumeist nur durch zusätzliche Umwicklung mit einer elastischen Mullbinde oder er wurde entsprechend unter einer CPAP-Mütze appliziert. Um mögliche Druckstellen zu verhindern, wurde das Sensorkabel durch eine kleine Öffnung unter der Mütze oder dem Verband nach oben abgeleitet. Es erfolgten engmaschige Kontrollen durch das medizinische Personal, um ein zu festes Anbringen der Sensoren bzw. Druckstellen zu vermeiden.

Das Gerät und die Sensoren sind nach dem Medizinproduktegesetz durch den TÜV Rheinland geprüft und zertifiziert (Zertifikations-, Registrationsnummer: HD 60021939 0001).

Weitere Informationen zur zerebralen Oxymetrie mittels INVOS™ 5100 C sowie der verwendeten Sensoren sind auf der Internetseite des Herstellers der Firma Somanetics, USA zu finden (www.somanetics.com).

Im Unterschied zu anderen Geräteherstellern verwendet die Firma Somanetics beim INVOS™ 5100 C ein „Dual-LED-System“.

Optoden senden Licht der Wellenlänge von 730 nm und 810 nm in das Gewebe. Die so ausgesendeten Photonen dringen in das Gewebe ein und unterliegen den beschriebenen physikalischen Gesetzen von Reflektion, Streuung und Absorption. Die zurückkehrenden Photonen werden auf ihrem Weg durch das Gewebe in einer Art bananenartiger Form reflektiert („banana-shaped curve“) und im Anschluss durch zwei Empfänger (Si-Fotodioden) erfasst, welche gleichzeitig der Tiefenauslösung der Signale dienen.

Ein näher an der Lichtquelle liegender Oberflächendetektor (OD) erhält vor allem Signale aus den oberen Regionen (Haut/Schädel), während ein weiter vom Transmitter entfernter Tiefendetektor (TD) Signale aus den darunter gelegenen, tieferen Strukturen erfasst. Durch Subtraktion des Signals von OD vom Signal von TD erhält man so Signale aus einer Region circa 2 cm bis 3 cm unterhalb der Optode. Dieses Signal wird durch speziell entwickelte Algorithmen der Herstellerfirma aufbereitet und verstärkt. Diese Methode wird als „spatial resolution method“ (räumliche Auflösungsmethode) bezeichnet [Fa. Somanetics].

2.12 Statistische Methoden und Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte wie unter Abschnitt 2.5 beschrieben und wurde mit dem Microsoft Office Programm Excel 2010 tabellarisch zusammengestellt.

Eine statistische Analyse der Daten erfolgte im Anschluss mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS Version 20 der Firma IBM für Microsoft Windows Rechner (IBM® SPSS® Statistics 20).

Die graphischen Abbildungen wurden mit Hilfe von Sigma Plot Version 11.0 der Firma Systat Software Inc. sowie mit dem Microsoft Office Programm Excel 2010 erstellt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit des Fehlers 1. Art wurde auf 5 % festgelegt.

Bei vorliegender intervallskalierter Datenlage wurden die statistischen Zusammenhänge der einzelnen Parameter untereinander mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson ausgewertet.

2.13 Sonstige verwendete Geräte/Programme

Zur Erstellung des Literaturverzeichnisses wurde das Zitierprogramm Endnote X6 (Thomson Reuters/Scientific) für Microsoft Windows verwendet.

Für die Literaturrecherche wurden die elektronischen Suchmaschinen PubMed und Medline genutzt. Der Volltextartikel-Zugang erfolgte über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek der Zentralen Hochschulbibliothek Lübeck. Einzelne Artikel wurden herkömmlich über die Zentrale Hochschulbibliothek bestellt.

Es standen ein (Eduroam-)Wlan Zugang sowie ein SSL-VPN-Gateway der Universität Lübeck zur Verfügung.

2.14 Lizenzautorisierungen

Die entsprechenden Lizenzautorisierungen aller verwendeten Programme lagen vor.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

In dem geplanten Untersuchungszeitraum konnten die Daten von insgesamt 27 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 2000 g erfasst werden. Dabei wog ein Frühgeborenes der 33. SSW am Tag der Geburt 2050 g und wurde mit in die Studie einbezogen. Zu Beginn der Untersuchung betrug sein Gewicht 1890 g.

Das Studienkollektiv bestand aus 15 weiblichen und 12 männlichen Frühgeborenen unterschiedlichen Gestationsalters (Tab. 1). Hinsichtlich des Geburtsgewichtes wurde ebenfalls eine große Variabilität berücksichtigt.

Unter den insgesamt 27 Patienten befanden sich 1 männliches Zwillingspärchen und 2 weibliche Zwillingspärchen.

Bei allen Patienten konnten die Messungen mittels geplanter Methodik erfolgreich durchgeführt werden.

Während des Untersuchungszeitraumes erhielten insgesamt 6 männliche Frühgeborene und 3 weibliche Frühgeborene eine binasale CPAP-Therapie. Kein Patient wurde invasiv beatmet. Zusätzlichen Sauerstoffbedarf hatten insgesamt 3 männliche Frühgeborene und ein weibliches Frühgeborenes. Dabei lag der maximale Sauerstoffbedarf bei 35 %.

3.2 Allgemeine Deskription des Studienkollektivs

Tab. 1: Allgemeine Deskription des Studienkollektivs

Patient	Gestationsalter in vollendeten Schwanger-schaftswochen	Geburts-gewicht in Gramm	Geschlecht	Alter in Tagen zu Beginn des Untersuchungs-zeitpunktes	Gewicht in Gramm zu Beginn des Untersuchungs-zeitpunktes	CPAP
1	26	1010	männlich	43	1635	ja
2	25	780	männlich	42	1360	ja
3	25	480	weiblich	86	1443	nein
4	36	1590	weiblich	7	1540	nein
5	33	1965	weiblich	2	1890	nein
6	30	1425	männlich	17	1475	nein
7	28	1245	männlich	15	1351	ja
8	28	1190	männlich	29	1388	nein
9	26	930	weiblich	27	1085	ja
10	28	1270	weiblich	13	1197	nein
11	28	1270	weiblich	17	1300	nein
12	26	890	weiblich	27	1145	nein
13	31	1370	männlich	12	1487	nein
14	31	1915	männlich	9	1925	nein
15	33	1420	weiblich	30	2030	nein
16	28	1200	männlich	38	1960	nein
17	30	1475	weiblich	10	1530	nein
18	32	1910	weiblich	7	1870	nein
19	31	945	männlich	25	1311	ja
20	24	690	weiblich	63	1520	ja
21	25	770	männlich	47	1343	ja
22	27	1050	weiblich	41	1610	nein
23	27	770	weiblich	44	1620	nein
24	33	2050	weiblich	10	1890	nein
25	29	880	weiblich	40	1481	ja
26	29	980	männlich	40	1518	ja
27	29	1160	männlich	28	1700	nein

3.3 Technische und sonstige Besonderheiten

Obwohl die Sensoren, wie im Abschnitt Material und Methoden beschrieben, mit einer elastischen Mullbinde bzw. unter einer elastischen CPAP-Mütze angebracht waren, musste besonders darauf geachtet werden, dass es wegen der Bewegungen der Kinder im Schlaf bzw. des Wechsels in verschiedene Körperpositionen zu keiner Dislokation der verwendeten Sensoren kam.

Aufgrund der anatomischen Verhältnisse bei den Patienten des Studienkollektivs war eine sonst übliche bilaterale Ableitung der zerebralen Sauerstoffsättigung im Bereich beider Stirnhälften/Schläfen nicht möglich. Diese Tatsache musste aufgrund der bekannten Größe des Sensors bereits bei der Messanordnung berücksichtigt werden, so dass die initiale Phase der Studie u. a. der Optimierung der Untersuchungsmethode galt.

Während des gesamten Studienablaufs kam es zu keinen erkennbaren Komplikationen. Ebenso sind Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, bedingt durch das Anbringen der Sensoren, nicht aufgetreten.

Im gesamten Durchführungszeitraum der Studie wurde keines der zuvor festgelegten Abbruchkriterien erreicht. Somit konnten die Daten aller in die Studie einbezogenen Patienten wie geplant erhoben werden.

3.4 Übersicht der Parameter des Studienkollektivs

Für die statistische Auswertung sowie die Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit waren die gewonnenen Messwerte der Körperkerntemperatur nach aktuellem Goldstandard (rektale Messung mit Digitalthermometer) von entscheidender Bedeutung. Dies galt insbesondere für den Vergleich der beiden Temperaturmessverfahren.

Daher wurden alle für die einzelnen 27 Patienten gewonnenen Rektaltemperatur-Messwerte (N = 177) den jeweils zum gleichem Zeitpunkt erfassten Messwerten für die zusätzlichen Parameter (wie z. B. Herzfrequenz, rSO_2-Wert, Geburtsgewicht, Cortisol-Plasmaspiegel, etc.) zugeordnet.

Bei jedem Patienten wurde zu mehreren Zeitpunkten die Rektaltemperatur gemessen. Diese Messungen erfolgten aufgrund ethischer und klinischer Gesichtspunkte gemäß bester klinischer Praxis (d. h. ohne zusätzliche Belastung oder Beeinträchtigung der Patienten).

Da die Messungen durch das medizinische Pflegepersonal erfolgten, oblag es der jeweiligen betreuenden Fachkraft, die Anzahl der gesamten Messungen pro Patient (über einen Zeitraum von 48 h) festzulegen. Im Durchschnitt wurden so n = 7 (± 2); (*Mittelwert* ± *SD*) rektale Messungen der Körperkerntemperatur pro Patient dokumentiert.

Aus diesen Werten wurden anschließend für jeden Patienten die durchschnittliche (mittels Rektalsonde gewonnene) Körperkerntemperatur sowie der entsprechende Medianwert der Körperkerntemperatur ermittelt (siehe Tabelle 2).

Entsprechend wurde mit den erfassten weiteren Parametern (z. B. Herzfrequenz, rSO_2-Wert, Geburtsgewicht, Cortisol-Wert, etc.) verfahren, welche zeitgleich mit der Rektaltemperatur erhoben worden waren und im Zusammenhang für die anstehenden Auswertungen (z. B. Korrelationen) standen (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Erhobene Parameter des Studienkollektivs

Parameter und N = Anzahl der gewerteten Patienten	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Min	Max	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts Untergrenze - Obergrenze
T_rectal (N = 27)	37,1	0,2	37,1	36,7	37,4	37,0 – 37,1
T_peri (N = 25)	35,0	0,6	34,9	34,1	36,0	34,8 – 35,3
Tc_DS (N = 27)	37,2	0,3	37,2	36,6	37,7	37,1 – 37,3
HF (N = 27)	162,1	12,1	163,0	136,0	184,0	157,3 – 166,9
rSO_2 (N = 26)	70,9	7,4	70,0	56,0	86,0	67,9 – 73,9
AG (N = 27)	28,8	3,0	28,0	24,0	36,0	27,6 – 30,0
AU (N = 27)	29,4	19,2	28,0	3,0	87,0	21,8 – 37,1
GG (N = 27)	1208,5	414,1	1190,0	480,0	2050,0	1044,7 – 1372,3
TG (N = 27)	1558,6	259,7	1532,0	1087,0	2127,0	1455,8 – 1661,3
IL-8 (N = 17)	63,2	131,0	0,0	0,0	531,5	-4,1 – 130,6
Cortisol (N = 20)	26,8	26,3	20,2	7,5	108,0	14,5 – 39,1

Anmerkung: In die Berechnung ist jeweils nur einmalig der Mittelwert für jeden individuellen Patienten eingegangen. Bei 2 Patienten war eine periphere Temperaturmessung technisch nicht durchführbar. Bei einem Patienten konnte kein rSO_2-Wert ermittelt werden.

T_rectal: rektal gemessene Körperkerntemperatur in °C.
T_peri: peripher (an der Fußsohle) gemessene Temperatur in °C.
Tc_DS: mittels Doppelsensor gemessene Körper(kern)temperatur in °C.
HF: Herzfrequenz (in Schlägen/min).
rSO_2: mittels INVOS™ 5100 C gemessene regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (relative Einheit in %)
AG: Alter zum Zeitpunkt der Geburt (in ganzen/vollendeten Schwangerschaftswochen).
AU: Alter zum Untersuchungszeitpunkt (in Tagen).
GG: Geburtsgewicht (in Gramm).
TG: Tagesgewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung (in Gramm).
IL-8: Interleukin-8-Wert (gemessen im Plasma in pg/ml).
Cortisol: Cortisol-Wert (gemessen im Plasma in ng/ml).

Wenn alle Messpunkte der Patienten als Einzelpunkte in die Auswertung eingehen, ergeben sich die in Tabelle 3 dargestellten Werte.

Tab. 3: Übersicht des Studienkollektivs in Abhängigkeit von der Anzahl aller Messpunkte

Parameter und N = Anzahl der gewerteten Messungen	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Min	Max	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts Untergrenze - Obergrenze
T_rectal (N = 177)	37,0	0,3	37,0	36,2	38,2	37,0 – 37,1
T_peri (N = 168)	35,0	1,1	35,1	30,6	37,7	34,8 – 35,2
Tc_DS (N = 177)	37,2	0,5	37,2	35,5	38,9	37,1 – 37,3
HF (N = 175)	161,0	18,1	162,0	110,0	206,0	158,2 – 163,6
rSO_2 (N = 169)	71,6	8,1	71,0	52,0	90,0	70,4 – 72,8
IL-8 (N = 20)	86,6	235,6	0,0	0,0	1062,9	-23,6 – 196,9
Cortisol (N = 25)	28,3	31,7	19,8	7,5	150,8	15,2 – 41,3

T_rectal: rektal gemessene Körperkerntemperatur in °C. **T_peri:** peripher (an der Fußsohle) gemessene Temperatur in °C. **Tc_DS:** mittels Doppelsensor gemessene Körper(kern)temperatur in °C.
HF: Herzfrequenz (in Schlägen/min). **rSO_2:** mittels INVOS™ 5100 C gemessene regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (relative Einheit in %). **IL-8:** Interleukin-8-Wert (gemessen im Plasma in pg/ml).
Cortisol: Cortisol-Wert (gemessen im Plasma in ng/ml).

3.5 Deskription des Studienkollektivs mittels Einteilung der Temperaturbereiche nach WHO-Kriterien

Es erfolgte die Einteilung des Patientenkollektivs anhand der WHO-Kriterien für Hyperthermie, Normothermie, milde Hypothermie, moderate Hypothermie und gravierende Hypothermie [WHO, 1997].

Dabei gilt zu beachten, dass es bisher keine speziellen Kriterien für Frühgeborene gibt.

Die einzelnen Patienten erfüllten die verschiedenen Temperaturbereiche, wenn der jeweilige Temperaturbereich im Zeitraum der Untersuchung mindestens einmal erreicht wurde. Dabei erfolgte eine Unterteilung nach Messung mittels Rektalsonde und nach Messung mittels Doppelsensor. Jeder gemessene Temperaturbereich wurde pro Patient nur einmal gewertet. Somit konnte jeder Patient maximal je einmal die fünf verschiedenen Temperaturbereiche aufweisen.

Wie in Abbildung 8 zu erkennen, weist die Messung mit Doppelsensor erhebliche Schwankungen in den Temperaturbereichen nach den WHO-Kriterien gegenüber der Messung mittels Rektalsonde (bisheriger Goldstandard) auf. Beide Verfahren korrelieren nur unzureichend miteinander (siehe Abb. 9).

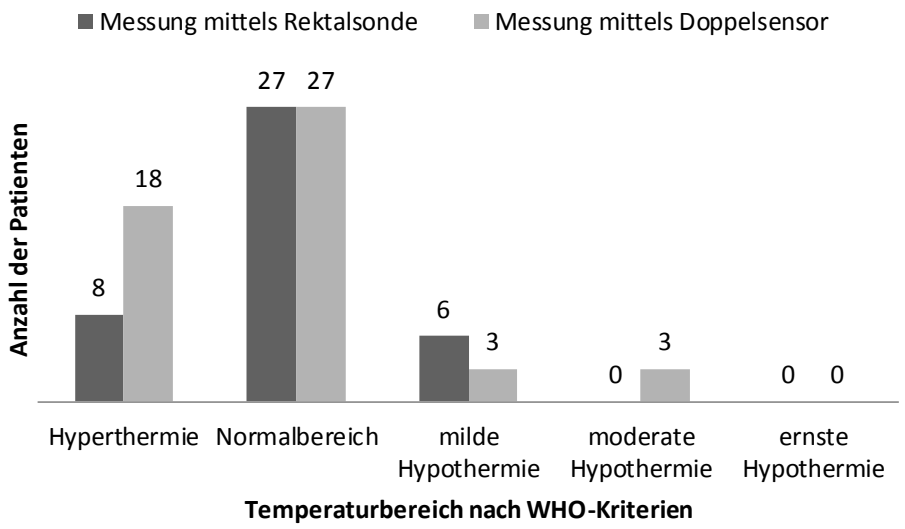


Abbildung 8: Einteilung des Studienkollektivs anhand des Erreichens der Temperaturbereiche nach WHO-Kriterien [WHO, 1997]

3.6 Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern

Es wurden N = 177 Rektalmessungen bei insgesamt 27 Patienten durchgeführt. Um zu verhindern, dass unabhängige Variablen mit abhängigen Variablen kombiniert werden, wurde entsprechend der unter Kapitel 3.4 beschriebenen Vorgehensweise verfahren, so dass für die 27 Patienten jeweils *ein* Zahlenwert für die Korrelationsbildung berücksichtigt wurde. Dieser Wert wurde auch zur Mittelwertbildung für das Gesamtkollektiv verwendet.

3.6.1 Korrelation zwischen Rektaltemperatur und Doppelsensortemperatur

Abbildung 9 zeigt eine mäßige Korrelation zwischen den zeitgleich durchgeführten Messungen der Körperkerntemperatur mittels Rektalsonde und der Körperkerntemperatur mittels Doppelsensor.

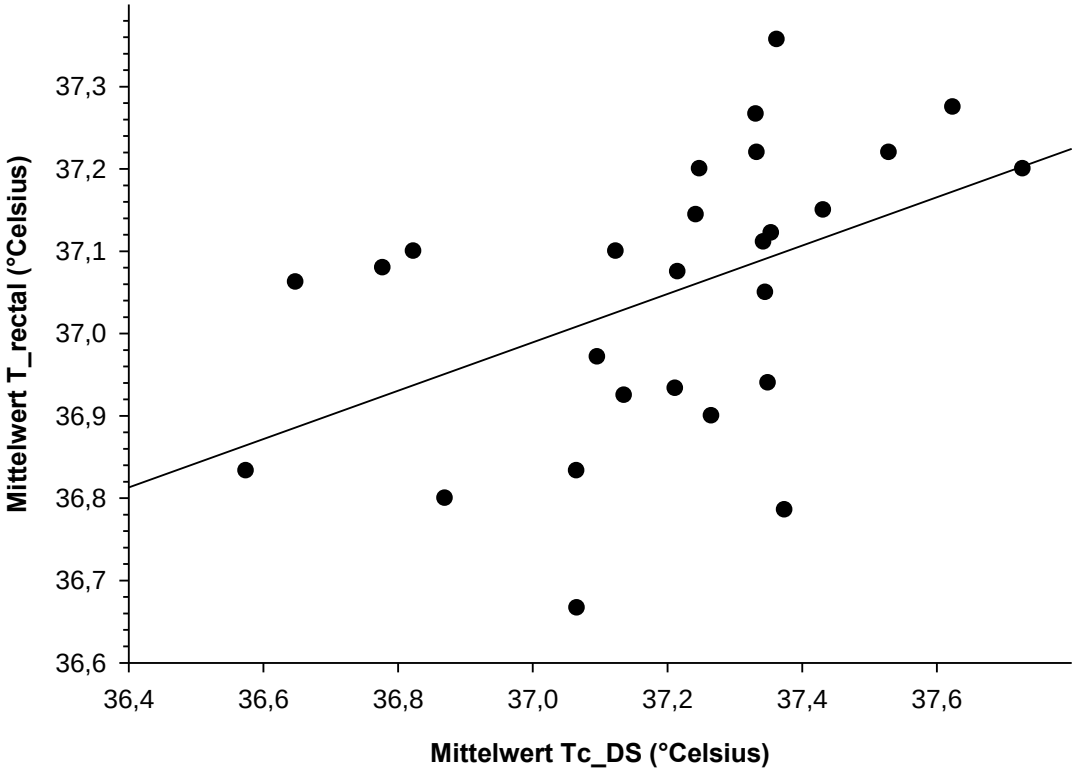


Abbildung 9: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* T_rectal und *MW* Tc_DS

Korrelation nach Pearson zwischen Mittelwert (*MW*) der rektal gemessenen Körperkerntemperatur (T_rectal) und dem Mittelwert der mittels Doppelsensor gemessenen Körperkerntemperatur (Tc_DS). Die jeweiligen Messungen erfolgten zeitgleich. Die Werte sind in °Celsius angegeben. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient $r = 0{,}418$. $p = 0{,}030$ (2-seitig). N = 27 Patienten.

3.6.2 Korrelation zwischen Hauttemperatur und Rektaltemperatur

Auch für den Zusammenhang zwischen rektal gemessener Körperkerntemperatur und der peripher an der Fußsohle gemessenen Körpertemperatur zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine mäßige Korrelation (Abb. 10). Die beiden Temperaturwerte wurden jeweils zeitgleich ermittelt.

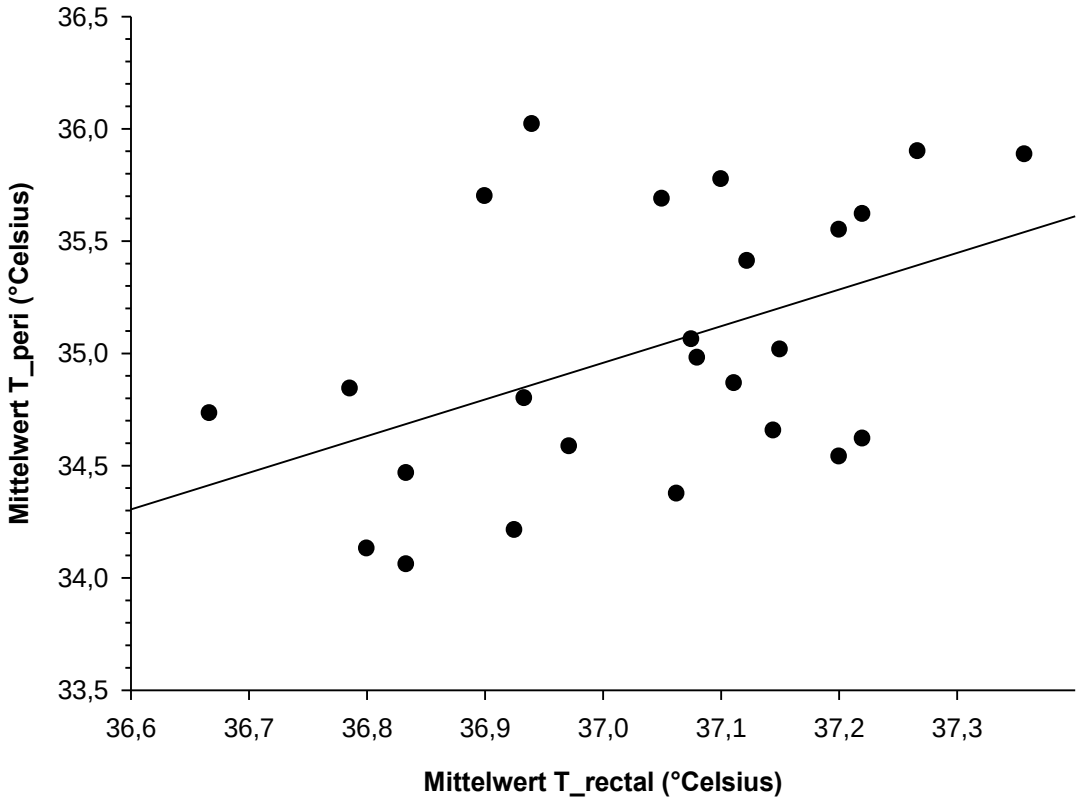


Abbildung 10: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* T_peri und *MW* T_rectal

Korrelation nach Pearson zwischen dem Mittelwert der peripher an der Fußsohle gemessenen Temperatur (T_peri) und dem Mittelwert der rektal gemessenen Körperkerntemperatur (T_rectal). Die Werte sind in °Celsius angegeben. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient $r = 0{,}490$. $p = 0{,}013$ (2-seitig). N = 25 Patienten (bei 2 Patienten konnte kein Signal für T_peri abgeleitet werden).

3.6.3 Korrelation zwischen Hauttemperatur und Doppelsensortemperatur

Wie aus Abbildung 11 hervorgeht, zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine mäßige Korrelation zwischen Messung der peripheren Hauttemperatur (an der Fußsohle) und Messung der Körperkerntemperatur mittels Doppelsensor. Die beiden Temperaturwerte wurden jeweils zeitgleich ermittelt.

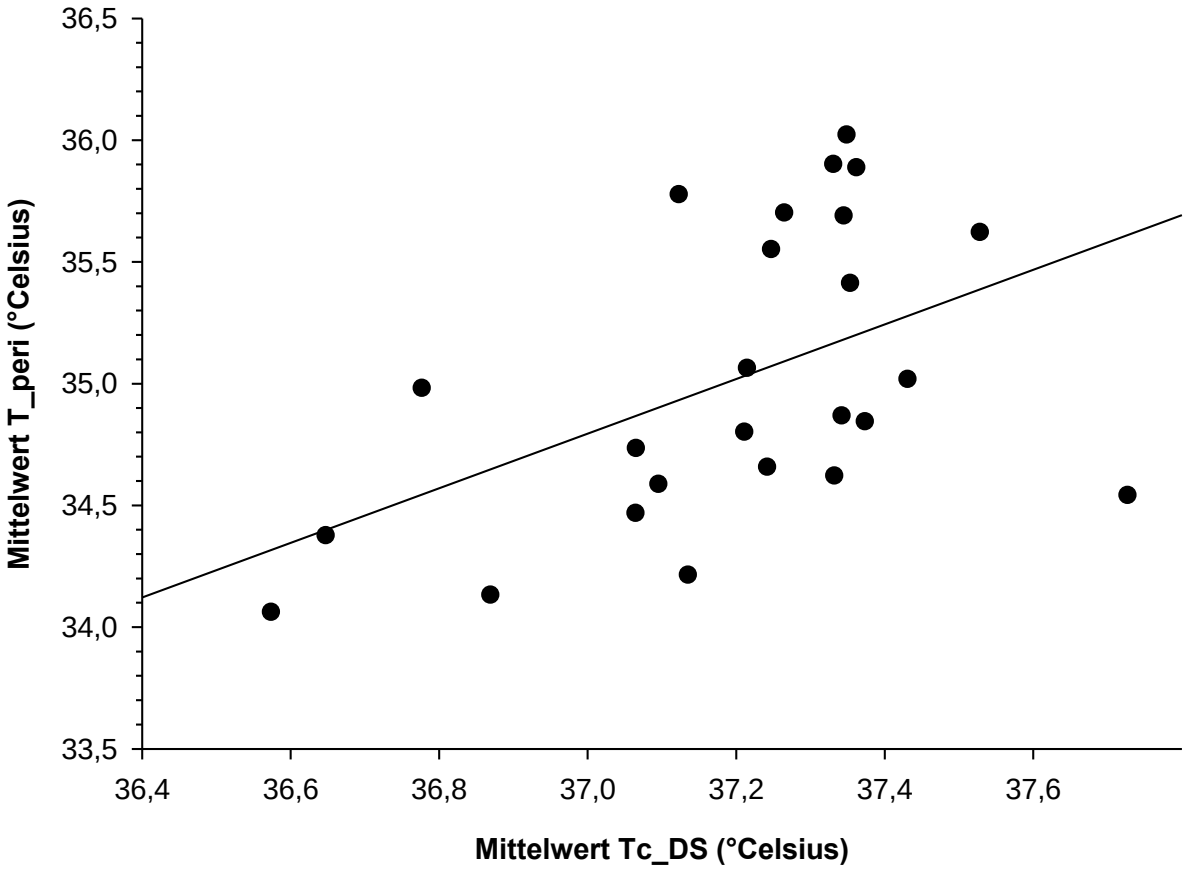


Abbildung 11: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* T_peri und *MW* Tc_DS

Korrelation nach Pearson zwischen Mittelwert der peripher an der Fußsohle gemessenen Temperatur (T_peri) und dem Mittelwert der mittels Doppelsensor gemessenen Körperkerntemperatur (Tc_DS). Die Werte sind in °Celsius angegeben. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient $r = 0{,}462$. $p = 0{,}020$ (2-seitig); N = 25 Patienten (bei 2 Patienten konnte kein Signal für T_peri abgeleitet werden).

3.6.4 Korrelation zwischen Herzfrequenz und zerebraler Sauerstoffsättigung

Es wurde in dieser Arbeit eine negative Korrelation zwischen der Herzfrequenz und der mit NIRS gemessenen regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung festgestellt (Abb. 12). Die Messungen erfolgten jeweils zeitgleich.

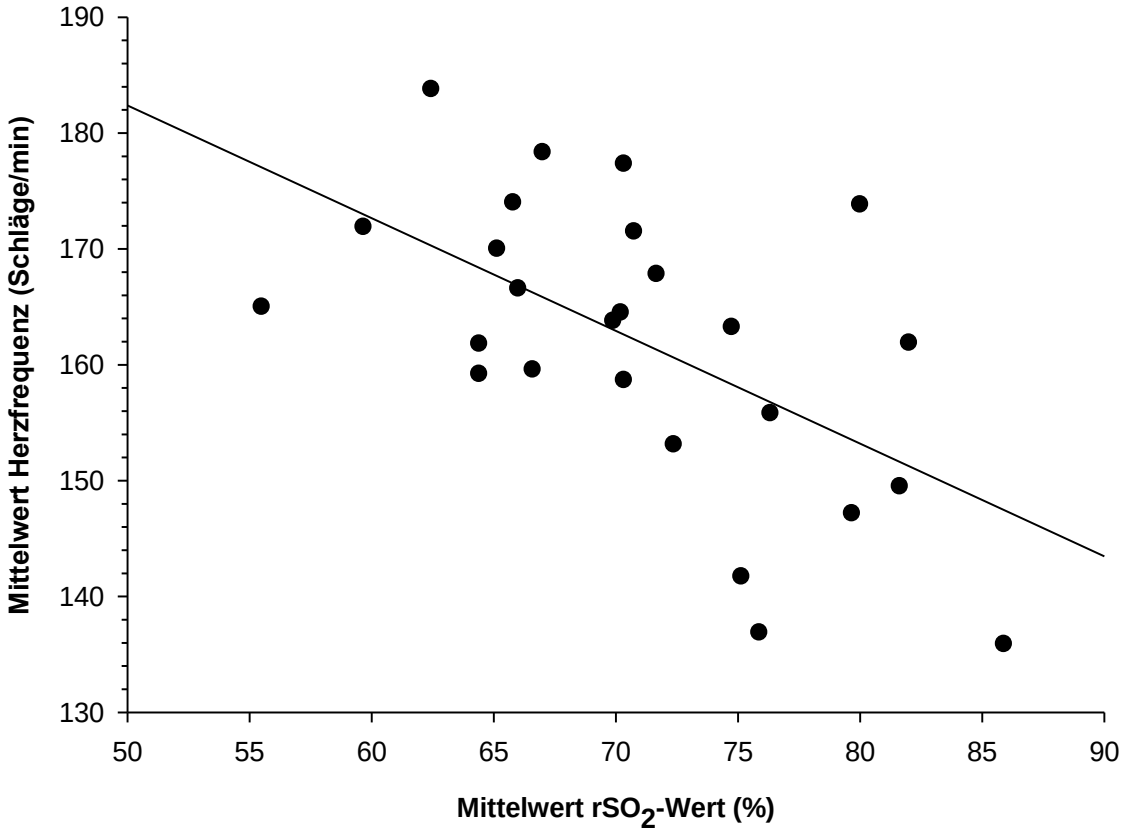


Abbildung 12: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* Herzfrequenz und *MW* rSO_2-Wert

Korrelation nach Pearson zwischen Mittelwert der Herzfrequenz (in Schlägen pro Minute) und dem Mittelwert des mit NIRS gemessenen rSO_2-Wertes (in Prozentangaben) der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}580$. $p = 0{,}02$ (2-seitig). N = 26 Patienten (bei einem Patienten gelang es nicht, rSO_2-Werte abzuleiten).

3.6.5 Korrelation zwischen Herzfrequenz und Geburtsgewicht

Es konnte eine negative Korrelation zwischen der Herzfrequenz und dem Geburtsgewicht gezeigt werden (Abb. 13).

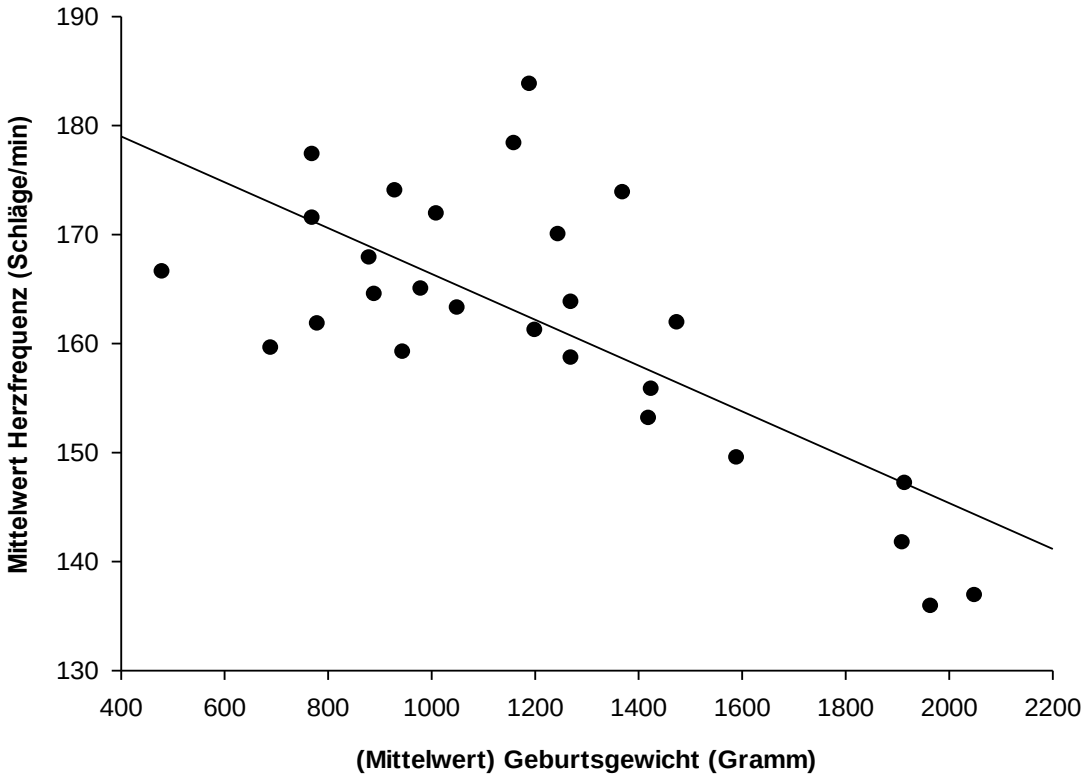


Abbildung 13: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* Herzfrequenz und *MW* Geburtsgewicht

Korrelation nach Pearson zwischen dem Mittelwert der Herzfrequenz (in Schlägen pro Minute) und dem Mittelwert des Geburtsgewichtes (in Gramm). Man beachte, dass hierbei der Mittelwert des Geburtsgewichtes identisch mit dem Geburtsgewicht ist. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}721$. $p = <0{,}01$ (2-seitig). N = 27 Patienten.

3.6.6 Korrelation zwischen Herzfrequenz und Tagesgewicht

Zwischen dem Mittelwert der Herzfrequenz und dem Mittelwert des Tagesgewichtes konnte eine negative Korrelation gezeigt werden. Dabei betrug der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}539$. Der *p-Wert* betrug < 0,01 (2-seitig). Die Anzahl der Patienten betrug N = 27.

3.6.7 Korrelation zwischen zerebraler Sauerstoffsättigung und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Wir konnten in dieser Arbeit eine negative Korrelation zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und dem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigen. Für die Korrelationen des Mittelwerts galt der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}573$. Der *p-Wert* betrug $< 0{,}01$ (2-seitig). N = 26 Patienten (bei einem Patienten konnte kein rSO_2-Wert abgeleitet werden).

3.6.8 Korrelation zwischen zerebraler Sauerstoffsättigung und Geburtsgewicht

Zwischen dem rSO_2-Wert und dem Geburtsgewicht konnte eine positive Korrelation gezeigt werden (Abb. 14).

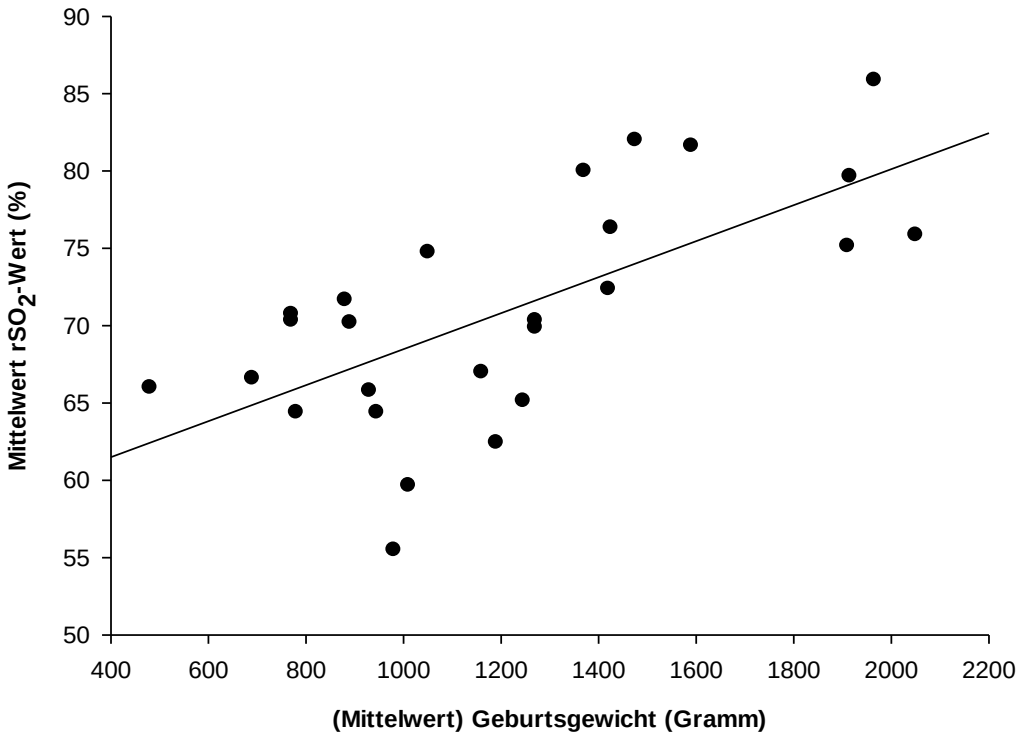


Abbildung 14: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* rSO_2-Wert und *MW* Geburtsgewicht

Korrelation nach Pearson zwischen dem Mittelwert der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (in Prozent) und dem Mittelwert des Geburtsgewichtes (in Gramm). Man beachte, dass hierbei der Mittelwert des Geburtsgewichtes identisch mit dem Geburtsgewicht ist. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient $r = 0{,}667$. $p = < 0{,}01$ (2-seitig). N = 26 Patienten (bei einem Patienten konnte kein rSO_2-Wert abgeleitet werden).

3.6.9 Korrelation zwischen zerebraler Sauerstoffsättigung und Gestationsalter

Abbildung 15 zeigt eine positive Korrelation zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und dem Gestationsalter.

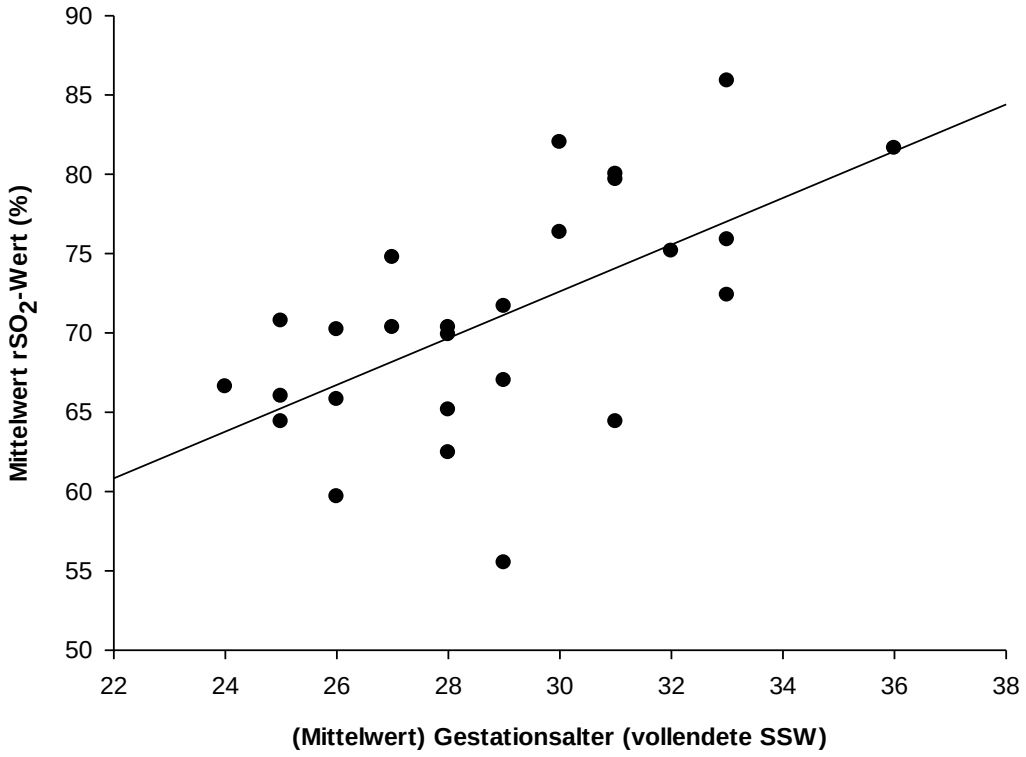


Abbildung 15: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* rSO_2-Wert und *MW* Gestationsalter

Korrelation nach Pearson zwischen dem Mittelwert der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (in Prozent) und dem Mittelwert des Gestationsalters (in vollendeten Schwangerschaftswochen). Man beachte, dass hierbei der Mittelwert des Gestationsalters identisch mit dem eigentlichen Gestationsalter ist. Dabei beträgt der Korrelationskoeffizient $r = 0{,}607$. $p < 0{,}01$ (2-seitig). N = 26 Patienten (bei einem Patienten konnte kein rSO_2-Wert abgeleitet werden).

3.6.10 Korrelation zwischen Cortisol und IL-8

Es zeigte sich ein Trend dahingehend, dass Cortisol-Spiegel und Werte für regionale zerebrale Sauerstoffsättigung negativ miteinander korrelieren.

Für die Korrelationen nach Pearson in Abhängigkeit nach Anzahl aller Messungen (ohne Bildung eines Mittelwerts) galt der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}41$. $p = 0{,}04$ (2-seitig). N = 25 Messungen.

Eine statistisch gesicherte Aussage bezüglich Korrelationen mit Il-8 gelang bei der vorliegenden Kohortengröße nicht.

3.7 Erkenntnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen - nach einer gewissen Erprobungsphase - eine praktikable, sichere und zuverlässige Durchführbarkeit der beiden neuartigen Mess-Verfahren (NIRS und Temperaturmessung mittels Doppelsensor) bei Frühgeborenen. Es konnten keinerlei Hautunverträglichkeitsreaktionen festgestellt werden.

Eine bessere Festlegung des Temperatur-Komfort-Bereichs von Frühgeborenen durch die Kombination von Doppelsensor-Temperaturmessung und NIRS gelang in Anbetracht der Kohortengröße nicht.

4 Diskussion

4.1 Temperaturmessung mittels Doppelsensor

Ein optimales Temperaturmanagement ist eines der entscheidenden Kriterien für das Outcome bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Früh- und Neugeborenen und wird heutzutage nahezu als selbstverständlich betrachtet [Lyon und Freer, 2011].

Selbst kleinste Änderungen der thermalen Umgebung können zu signifikanten Änderungen der neonatalen Mortalität führen [Silverman und Balnc, 1957; Silverman et al., 1963; Sherman et al., 2006].

Zur Schaffung bzw. Aufrechterhaltung einer optimalen thermalen Umgebung sind nicht nur modernste technische Hilfsmittel wie Doppelwandinkubatoren oder Wärmestrahler notwendig, sondern auch optimale Temperaturmessverfahren, welche an die Besonderheiten der Frühgeborenen angepasst sind. Dabei liegt es nahe, nicht-invasive kontinuierliche Temperaturmessverfahren zu bevorzugen.

Fritzen et al. [Fritzen, 2000; Koch et al., 2009] konnten vor mehr als 10 Jahren bei 80 Früh- und Neugeborenen mit einem Gewicht < 2500 g eine gute Korrelation zwischen Messung der Körperkerntemperatur mittels kontinuierlicher, nicht-invasiver Doppelsensortechnologie und herkömmlicher Rektaltemperaturmessung (Referenzwert) zeigen.

Zwischenzeitlich wurde der Sensor bezüglich seiner klinischen Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit in einigen Arbeiten (vor allem bei Erwachsenen) erfolgreich getestet und verspricht, eine zuverlässige Alternative zu den herkömmlichen Messmethoden zu sein [Gunga et al., 2008; Jacobs, 2008; Kimberger et al., 2009].

Mit der vorliegenden Arbeit sollte das inzwischen weiterentwickelte Doppelsensormessverfahren an einem Kollektiv von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 2000 g evaluiert werden.

Im Gegensatz zu vorgenannten Veröffentlichungen bezüglich der Doppelsensortechnologie zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit nur eine mäßige Korrelation zwischen dem neuartigen Temperaturmessverfahren mittels Doppelsensortechnologie und punktueller rektaler Messung der Körperkerntemperatur mittels Digitalthermometer im untersuchten Kollektiv von Frühgeborenen < 2000 g.

Ähnliche Ergebnisse mit nur unzureichender Genauigkeit des Doppelsensorverfahrens gegenüber herkömmlicher Messung mittels Rektalthermometer (unter Ruhebedingungen der Probanden) zeigten Gunga et. al. 2009 [Gunga et al., 2009].

Die Abweichungen unserer Ergebnisse von oben genannten Veröffentlichungen sind insofern dadurch erklärt, dass bei unserem vulnerablen Studienkollektiv natürliche Grenzen sowohl in der Anwendbarkeit des neuartigen Doppelsensorverfahrens als auch in der Zuverlässigkeit der verwendeten Referenzmethode existieren. Das Geburtsgewicht und auch das Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen teilweise deutlich unterhalb 2000 g und somit unterscheidet sich das Patientenkollektiv dieser Arbeit teils erheblich von den Patientenkollektiven der bisherigen Doppelsensoruntersuchungen.

In der Arbeit von Kimberger et. al (2009) und Gunga et al. (2009) wurde der Doppelsensor im Bereich der Stirn appliziert. Kimberger et. al (2009) verwendeten als Referenzmethode zur Messung der Körperkerntemperatur die Temperaturmessung im distalen Oesophagus [Gunga et al., 2009; Kimberger et al., 2009].

Beim Studienkollektiv dieser Arbeit musste wegen der kleinen anatomischen Verhältnisse der Doppelsensor zur Messung der Körperkerntemperatur entweder im Bereich des Abdomens oder im Bereich des Kopfes (Schläfe) angebracht werden. Häufige Bewegungen der Frühgeborenen sowie die hohe Luftfeuchtigkeit im Inkubator machten die Applikation der Sensoren zudem schwieriger als gewohnt.

Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass diese Besonderheiten unsere Ergebnisse beeinflusst haben.

Weitere Einflussfaktoren beim Doppelsensorverfahren könnten der Wärmeübergangskoeffizient des Temperatursensors (k_s) und der Wärmeübergangskoeffizient des Gewebes (k_g) sein. Der Wärmeübergangskoeffizient des Temperatursensors (k_s) wird für jeden Doppelsensor individuell durch die Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA kalibriert. Der Wärmeübergangskoeffizient des Gewebes (k_g) ist ein empirisch ermittelter Koeffizient. Möglicherweise ist die Verschlechterung der Korrelation gegenüber den bisher veröffentlichten Daten auch durch den Applikationsort (Schläfe, Abdomen) bzw. die Unreife des Gewebes unseres Studienkollektivs bedingt.

Es ist jedoch auch vorstellbar, dass der Grund für die nur mäßige Korrelation in der verwendeten Referenzmethode liegt. Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messergebnisse der punktuellen rektalen Messung hängen u. a. von Eindringtiefe, Darminhalt und Dauer der Messung sowie von der Qualität des verwendeten (digitalen) Thermometers ab [Shanks et al., 1983; Blumenthal, 1992; McIntyre und Hull, 1992; Martin und Kline, 2004; Lyon und Freer, 2011].

Wie in Abbildung 8 im Abschnitt Ergebnisse zu erkennen, weist die Messung mit Doppelsensor erhebliche Schwankungen in den Temperaturbereichen nach den WHO-Kriterien gegenüber der Messung mittels Rektalsonde als gegenwärtigem Goldstandard auf. Beide Verfahren korrelieren nur unzureichend miteinander. Dabei können zur Validität der Messdaten mittels Goldstandard keine Angaben gemacht werden.

4.2 Klinische Relevanz der beobachteten Temperaturdifferenzen zwischen den angewandten Messverfahren

Die Korrelation zwischen Rektaltemperatur (Goldstandard) und zeitgleicher Messung der Temperatur mittels Doppelsensor ist für den klinischen Einsatz der letztgenannten Technologie unzureichend. Als Einschränkungen sind diesbezüglich die Größe unseres Studienkollektivs und die geringe Variabilität der mit den beiden Messinstrumenten erhobenen Daten zu nennen. Wie aus Tabelle 2 des Ergebnisteils sowie aus den Abbildungen 17 und 18 im Anhang zu erkennen ist, sind sowohl die Mittelwerte als auch das 95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes für das Temperaturmessverfahren mittels Doppelsensortechnologie und das Temperaturmessverfahren mittels punktueller rektaler Messung der Körperkerntemperatur mit dem Digitalthermometer nahezu identisch.

Im Gegensatz dazu zeigt sich ein erheblicher Temperaturunterschied der beiden vorgenannten Temperaturmessverfahren gegenüber der peripher an der Fußsohle gemessenen Hauttemperatur. Nach den Konventionen von Cohen zur Bewertung der Effektstärken liegt somit ein kleiner Effekt zwischen Rektaltemperatur und Doppelsensortemperatur sowie ein großer Effekt zwischen Rektaltemperatur und peripherer Hauttemperatur vor [Cohen, 1988; Cohen, 1992].

In Ihrer Arbeit aus dem Jahr 1990 kamen Messaritakis et al. zu der Schlussfolgerung, dass Früh- und Neugeborene, welche eine ausgeprägte zentral-periphere Temperaturdifferenz von mehr als 3,5 Grad Celsius zeigen, als septisch erkrankt zu betrachten sind und somit eine intensivierte klinische Beobachtung erfordern [Messaritakis et al., 1990].

Danach wäre in unserem Kollektiv im Einzelfall formal von klinisch relevanten Temperaturdifferenzen auszugehen.

Dennoch zeigte keiner unserer Patienten klinische Anzeichen einer Sepsis oder erreichte eines der zuvor von uns festgelegten Ausschlusskriterien.

4.3 Nah-Infrarot-Spektroskopie

In der Pädiatrie/Neonatologie gibt es bisher zahlreiche experimentelle Anwendungsgebiete der Nah-Infrarot-Spektroskopie [Fahnenstich et al., 1991; Meek et al., 1999; Urlesberger et al., 1999; Schmidt et al., 2001; Pichler et al., 2004; Raj et al., 2004; Toet et al., 2006; Underwood et al., 2007; Ancora et al., 2009; Toet und Lemmers, 2009; Takami et al., 2010; Chock et al., 2011; Gucuyener et al., 2011; Hou et al., 2011; Urlesberger et al., 2011].

Bisher wurden keine Studien zur Anwendung von Nah-Infrarot-Spektroskopie im Zusammenhang mit Temperaturmessung und Einstellung des Temperatur-Komfort-Bereichs bei Frühgeborenen veröffentlicht. Unsere Studie, welche sich mit Messung der Körperkerntemperatur bei Frühgeborenen mittels eines nicht-invasiven Sensors in Korrelation mit der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung beschäftigt, ist somit eine erste Pilotuntersuchung.

Wir beobachteten an unserem Kollektiv von 27 Patienten einen Trend, dass Frühgeborene mit höherer Körperkerntemperatur niedrigere Werte für die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung aufweisen. Ebenso konnten wir einen Trend dahingehend nachweisen, dass Cortisol-Spiegel und Werte für regionale zerebrale Sauerstoffsättigung negativ miteinander korrelieren. Dies ist möglicherweise ein Ausdruck dessen, dass eine Stressreaktion (Cortisol-Wert ↑) die zerebrale Sauerstoffsättigung beinträchtigen kann. Eine bessere Festlegung des Temperatur-Komfort-Bereichs von Frühgeborenen gelang durch die Kombination von Doppelsensor-Temperaturmessung und NIRS in Anbetracht der Kohortengröße nicht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten eine positive Korrelation zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und dem Geburtsgewicht sowie dem Gestationsalter. Eine negative Korrelation konnte zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie der Herzfrequenz festgestellt werden. Ferner konnte eine negative Korrelation zwischen der Herzfrequenz und dem Geburtsgewicht aufgezeigt werden.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Korrelationen ähneln den Daten von Jahn (2004), der insbesondere eine positive Korrelation zwischen steigendem Gestationsalter und NIRS-Messwerten für alle drei Hämoglobinparameter nachweisen konnte. Frühgeborene der 32. bis 36. SSW zeigten in den ersten Lebenstagen die höchsten rSO_2-Werte. Es fand sich kein linearer Zusammenhang zwischen den rSO_2-Werten und dem Gestationsalter [Jahn, 2004].

Die zerebrale Oxymetrie misst die regionale Sauerstoffsättigung des Gehirns mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und bietet somit eine nicht-invasive Methode, um kontinuierliche Aussagen über regionale Sauerstoffsättigungen des Gehirns zu erhalten [Nagdyman et al., 2008; Murkin und Arango, 2009; Bailey et al., 2010].

In der Neonatologie erfreut sich die zerebrale Oxymetrie zunehmender Beliebtheit als ein Trend-Monitoring für kritisch kranke Patienten [Toet und Lemmers, 2009].

Eine Abgrenzung der zerebralen Oxymetrie mittels NIRS gegenüber der Pulsoxymetrie, der Zentralvenösen-Oxymetrie ($ScvO_2$) und der Gemischtvenösen-Oxymetrie (SvO_2) ist für die richtige Interpretation der mittels NIRS erhaltenen Werte wichtig, da sich die mit den unterschiedlichen Messverfahren erhaltenen Messergebnisse erheblich in ihrer Bedeutung und somit den erhaltenen Informationen unterscheiden.

Auf dem Herstellermarkt für NIRS-Geräte gibt es unterschiedliche physikalische Vorgehensweisen für die Erzeugung eines Nah-Infrarotsignals und die Gewinnung des daraus resultierenden Parameters. Durch diese physikalischen Unterschiede lassen sich die abgeleiteten Parameter bei Geräten verschiedener Hersteller nicht direkt miteinander vergleichen. Vielmehr sind die gewonnenen Werte differenziert zu betrachten. Um keine falschen Schlussfolgerungen aus den einzelnen Werten zu ziehen, müssen dem Anwender diese Unterschiede bekannt sein [Nagdyman, 2009].

Die wohl am häufigsten verwendeten Geräte sind die der Firma Somanetics Corporation (Troy, Michigan/USA), der Firma Hamatsu Photonics (Japan) und der Firma Foresight (CAS Medical Systems, Branford, CT) [Murkin, 2009].

In einer Vergleichsstudie zwischen den beiden gebräuchlichen NIRS-Geräten INVOS 4100 und NIRO 300 zog man als wichtige Schlussfolgerung, dass beide Geräte zerebrale Sauerstoffsättigung messen können, dabei aber unterschiedliche Ergebnisse erzeugen (rSO_2 und TIO) [Yoshitani et al., 2002].

Ein Vergleich verschiedener NIRS-Geräte wurde mehrfach durchgeführt [Cho et al., 2000; Yoshitani et al., 2002; Hyttel-Sorensen et al., 2011]. Vergleichsstudien im Bereich der Pädiatrie sind ebenfalls vorhanden [Nagdyman et al., 2008].

Für diese Studie verwendeten wir das Gerät INVOS™ 5100 C der Firma Somanetics, Michigan/USA, weil dieses Gerät in zahlreichen Kliniken bereits erfolgreich eingesetzt wurde und insbesondere eine spezielle Neo-Optode für die zerebrale Oxymetrie für den Einsatz im Bereich der Neonatologie zur Auswahl stand.

Die Studien über NIRS im Bereich der Pädiatrie/Neonatologie zeichnen sich vor allem durch kleine Patientenkollektive aus. Große randomisierte Studien bzw. Kohortenstudien sind rar bzw. fehlen. Aussagen sind somit nur bedingt verwendbar. Ebenso fehlen bisher Interaktionsmodelle/Algorithmen, wie sie im Bereich der Erwachsenenchirurgie schon vorhanden sind [Denault et al., 2007; Murkin, 2009].

In einer aktuellen Studie der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Lübeck wurde der Nutzen eines präoperativen Einsatzes von zerebraler NIRS untersucht. Hier zeigte sich, dass präoperative Bestimmungen der zerebralen Sauerstoffsättigung die Schwere einer Herz-Lungen-Dysfunktion reflektieren und eine Assoziation mit Morbidität und Mortalität zeigen und somit in Zukunft eventuell zur präoperativen Risikostratifizierung bei Herzoperationen beitragen können [Heringlake et al., 2011].

Ein solches Konzept existiert bisher für den Bereich der Pädiatrie/Neonatologie nicht.

4.4 Einflussfaktoren der Nah-Infrarot-Spektroskopie

Mögliche Störfaktoren im Bereich der zerebralen Oxymetrie sind u. a. der Einfluss von Melanin, Fototherapie, Bewegungsartefakte, inhomogene Blutverteilung sowie eine veränderte metabolische Aktivität. Weitere wichtige Einflussfaktoren sind die Eindringtiefe des Nah-Infrarot-Signals (Streuungsgeometrie) sowie extrakranielle Strukturen [Brown et al., 1993; Nicklin et al., 2003; Nagdyman et al., 2008; Murkin und Arango, 2009; Nagdyman, 2009].

Dabei scheint der Einfluss des extrazerebralen Gewebes auf das Nah-Infrarot-Signal bei Neugeborenen (vor allem im Stirnbereich) im Gegensatz zum Erwachsenenkollektiv vernachlässigbar [Jahn, 2004].

Gegenüber der Pulsoxymetrie benötigt das Verfahren der Nah-Infrarot-Spektroskopie keinen pulsatilen Fluss [Fa. Somanetics; Kim et al., 2000; Hoffman et al., 2005].

4.5 Methodische Besonderheiten bei Anwendung von Nah-Infrarot-Spektroskopie bei Frühgeborenen

Aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse bei den Patienten des Studienkollektivs war eine sonst übliche bilaterale Ableitung der zerebralen Sauerstoffsättigung im Bereich beider Stirnhälften/Schläfen nicht möglich. Im Verhältnis zum Kopf und insbesondere der Stirn war der anzubringende Sensor (damals kleinste verfügbare Neo-Optode) so groß, dass er oft die Stirn und beide Schläfen bis zum Haaransatz erfasste. Wegen der hohen Luftfeuchtigkeit im Inkubator und der Eigenbewegung der untersuchten Kinder musste der Sensor zusätzlich mit einer Mullbinde oder unter einer CPAP-Mütze fixiert werden, damit er sich nicht von der Stirn löste. Starke Behaarung erschwerte die Fixation der Sensoren.

Auf diese spezifische Problematik bei Frühgeborenen wird in der Literatur nahezu nicht eingegangen. Dabei konnten Smielewski und Kollegen (1995) sowie auch Jahn und Kollegen (2004) zeigen, dass die Position des Sensors einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität der Ergebnisse hat [Smielewski et al., 1995; Jahn, 2004].

Die Hersteller der Nah-Infrarot-Spektroskopie-Geräte und der dazugehörigen Sensoren sollten in Zukunft auf dieses spezifische „Größenproblem“ eingehen und insbesondere bei der Entwicklung der Sensoren versuchen, die anatomisch kleinen Voraussetzungen bei Frühgeborenen zu berücksichtigen.

4.6 Temperatur-Komfort-Bereich

Eine optimale neutrale Wärmeumgebung (TNE/TNZ) begünstigt die Überlebensrate von Frühgeborenen. Für ein ausreichendes Wachstum und Überleben dieser Patienten ist es entscheidend, dass die Körpertemperatur innerhalb eines schmalen (engen) Bereiches konstant gehalten wird. Außerhalb des Bereiches einer „Thermo-Neutralen-Zone“ kann das Frühgeborene sich nicht adäquat entwickeln und ist dem Risiko einer erhöhten Mortalität ausgesetzt [Silverman et al., 1958; Buetow und Klein, 1964; Day et al., 1964; Glass et al., 1968; Hey und Katz, 1970; Wheldon und Hull, 1983; Sauer et al., 1984; Mok et al., 1991; Libert et al., 1997; Hackman, 2001; Sherman et al., 2006; Soll, 2008].

Wie schwierig es ist, einen „normalen Temperaturbereich“ für Frühgeborene anzugeben, spiegelt sich in der aktuell verfügbaren Literatur wider.

Diesbezügliche Richtlinien fehlen bzw. existierende Modelle haben sich nicht als Standards etabliert [Lyon und Freer, 2011].

Eines der existierenden Modelle stammt von Sauer und Kollegen aus dem Jahr 1984. Sie behaupteten, dass Frühgeborene nicht immer eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs zeigen, wenn sie sich außerhalb einer „Thermo-Neutralen-Zone“ befinden, sehr wohl aber eine Änderung ihrer Körpertemperatur zeigen würden. Sie forderten bereits 1984 eine Änderung der Definition des Begriffs der „Thermo-Neutralen-Zone“ für dieses Kollektiv. Sie definieren den Begriff der TNZ als „Umgebungstemperatur bzw. Lufttemperatur“, in der sich die Temperatur des Körperkerns (im Zustand der Ruhe) zwischen 36,7°C und 37,3°C befinden sollte und dabei die zueinander passenden Temperaturen des Körperkerns und der mittleren Hauttemperaturen sich weniger als 0,2 bis 0,3°C/Stunde ändern sollten. Somit versuchten sie, für „gesunde“ Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29-30 Schwangerschaftswochen neue diesbezügliche Richtlinien einzuführen [Sauer et al., 1984].

Die Definitionen der WHO von Normo-, Hypo- und Hyperthermie aus der Richtlinie „Thermal Protection of the Newborn: a practical guide“ aus dem Jahre 1997 beziehen sich auf reife Neugeborene. Sie gelten nicht für Frühgeborene und berücksichtigen keines der bis dahin existierenden Modelle für Frühgeborene [WHO, 1997].

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit bestätigen die bekannte Schwierigkeit, eine „Wohlfühltemperatur“ für Frühgeborene zu definieren.

Der Versuch, mittels der zerebralen Oxymetrie und Korrelation mit Temperaturparametern indirekt Aussagen zur metabolischen Stoffwechselrate (über Messung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und somit indirekt über den regionalen zerebralen Sauerstoffverbrauch) zu erhalten, ist bisher nicht bzw. nur unzureichend in der Literatur beschrieben. Erfahrungen oder Vergleichsdaten liegen nicht vor.

Nach Hey und Katz (1970) sind Sauerstoffverbrauch und Wärmeproduktion im optimalen Temperatur-Komfort-Bereich minimal und stehen im Gleichgewicht mit dem Wärmeverlust [Hey und Katz, 1970].

Wir beobachteten einen Trend, dass Frühgeborene mit höherer Körperkerntemperatur niedrigere Werte für die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung aufweisen. Ebenso konnten wir einen Trend dahingehend nachweisen, dass Cortisol-Spiegel und Werte für die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung negativ miteinander korrelieren. Dennoch gelang es in Anbetracht der Kohortengröße nicht, eine bessere Festlegung des Temperatur-Komfort-Bereichs von Früh- und unreifen Neugeborenen durch die Kombination von Doppelsensor-Temperaturmessung und Messung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung über NIRS zu ermöglichen.

Die sich derzeit im klinischen Gebrauch befindlichen NIRS-Geräte erkennen Änderungen der Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Sie sind dabei aber nicht in der Lage, zwischen arteriellen und venösen Konzentrationen zu unterscheiden. Dabei besteht das Signal zu ca. 70% aus venösen, 25% aus arteriellem und zu 5% aus kapillärem Blut [McCormick et al., 1991; Murkin, 2009; Murkin und Arango, 2009; Nagdyman, 2009].

Diese Methode der Nah-Infrarot-Spektroskopie erlaubt, bedingte Aussagen über globale zerebrale und auch hämodynamische Veränderungen zu treffen, misst jedoch nur in einem winzigen zerebralen Teil des Gehirns [Nagdyman, 2009].

Möglicherweise haben thermale Veränderungen bzw. Kältestress keinen oder nur wenig Einfluss auf die regionalen Anteile des Gehirns, welche durch die Messung mittels NIRS erfasst werden. Es scheint, dass NIRS nur unzureichende Rückschlüsse auf die metabolische Stoffwechselrate und einen möglicherweise dadurch bedingten erhöhten Sauerstoffbedarf zulässt. Die Frage, ob mittels Messung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung in Kombination mit Messung von Temperaturparametern ein besserer Temperatur-Komfort-Bereich für Frühgeborene eingestellt werden kann, bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt unbeantwortet.

Unsere Studie ist insbesondere hinsichtlich der Kohortengröße eingeschränkt; diesbezüglich wäre eine multizentrische Studie sinnvoll.

Die unzureichenden Zusammenhänge bei den in dieser Arbeit gemessenen Werten zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und den erhobenen Temperaturparametern unterstreichen die klinische Notwendigkeit, Temperaturdysregulation bei Frühgeborenen weiterhin durch Erfassung der zentral-peripheren Temperaturdifferenz zu gewährleisten [Mok et al., 1991; Lyon und Freer, 2011].

4.7 Normwerte für die zerebrale regionale Sauerstoffsättigung bei Frühgeborenen

Bisher ist es nicht gelungen, einen einheitlichen „Normalwertbereich“ für rSO_2-Werte für Frühgeborene zu definieren. Daten für Frühgeborene, welche sich im Zustand eines optimalen Temperatur-Komfort-Bereiches befinden, existieren praktisch nicht.

Die Interpretation gemessener rSO_2-Werte ist eine große Herausforderung für den klinischen Anwender. Hierzu veröffentlichte Daten beziehen sich vor allem auf das Patientenkollektiv der Chirurgie. Im Bereich der Pädiatrie/Neonatologie existieren Referenzwerte vor allem im Bereich der Kardiochirurgie. Ob diese Daten allgemein auf andere Kollektive im Bereich der Neonatologie übertragbar sind, muss durch entsprechende Studien evaluiert werden.

Dabei variiert die Spannweite der von den einzelnen Autoren aus dem Bereich der Neonatologie/Kinderkardiochirurgie angegebenen typischen Normalwerte für die zerebrale Oxymetrie erheblich. Der Bereich für diese rSO_2-Normal-Werte erstreckt sich ungefähr zwischen 60 % und 80 %. Ein unterer Grenzwert wird dabei oft bei einem rSO_2-Wert von 40 % - 45 % Prozent angegeben [Hoffman et al., 2005; Dent et al., 2006; Petrova und Mehta, 2006].

Bereits der Hersteller des in dieser Arbeit verwendeten Nah-Infrarot-Gerätes INVOS™ 5100 C (Firma Somanetics, Michigan/USA) fordert auf seiner Homepage eine Interpretation der gewonnenen rSO_2-Werte als Trendparameter und nicht als „Absolutwert“ [Fa. Somanetics].

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit bestand noch nicht die technische Möglichkeit, mittels des INVOS™ 5100 C (Firma Somanetics, Michigan/USA), die sogenannte „Area under the curve“ bzw. ein bestimmtes zeitliches Intervall unterhalb eines individuellen Ausgangswertes zu ermitteln und somit den rSO_2-Wert individuell zu interpretieren.

Die Bildung eines individuellen Ausgangswertes ist abhängig vom klinischen Zustand eines Patienten und ermöglicht eine bessere Interpretation der gemessenen rSO_2-Werte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten.

Folgestudien unserer Arbeitsgruppe etablieren derzeit Referenzwerte an größeren Kollektiven und untersuchen die Dynamik der rSO_2-Werte bei hämodynamisch relevanten Interventionen, z. B. Transfusionen.

4.8 Schlussfolgerung

Auch mehr als vierhundert Jahre nach der Entwicklung des ersten Temperaturmessverfahrens durch Galileo besteht weiterhin dringender Bedarf für ein klinisch praktikables, nicht-invasives und kontinuierliches Messverfahren zur Bestimmung der Körperkerntemperatur bei Frühgeborenen.

Trotz aller medizinischen Kenntnisse über die Thermoregulation sowie der stetigen Weiterentwicklung der technischen Hilfsmittel (wie z. B. die Einführung modernster Doppelwandinkubatoren) sind Frühgeborene auch im 21. Jahrhundert von Geburt an weiterhin einem hohen Risiko für thermalen Stress ausgesetzt.

Zur weiteren Verringerung der Mortalität und Morbidität wird es notwendig sein, spezielle Temperatur-Komfort-Bereiche für Frühgeborene in Inkubatoren zu definieren. Dabei können nicht-invasive Messverfahren in Zukunft eine entscheidende Rolle spielen.

Ob der Temperatur-Komfort-Bereich für Frühgeborene mittels Messung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung über Nah-Infrarot-Spektroskopie besser eingestellt werden kann und ob sich hierfür geeignete Parameter (wie z. B. laborchemische Parameter) finden lassen, sollte über weitere Studien an größeren Kollektiven geprüft werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte eine positive Korrelation zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und dem Geburtsgewicht sowie dem Gestationsalter nachgewiesen werden. Können diese Daten an größeren Studienkollektiven repliziert werden, liegt die Vermutung nahe, dass Frühgeborene gegenüber reifen Neugeborenen und älteren Kindern niedrigere rSO_2-Werte haben dürfen und damit andere Normalwerte haben.

5 Zusammenfassung

Mittels eines neuartigen nicht-invasiven Messverfahrens auf Basis der Doppelsensor-Technologie wurde bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2000 g eine kontinuierliche Messung der Körperkerntemperatur in Kombination mit zerebraler Oxymetrie mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie über 48 h durchgeführt. Parallel dazu wurde punktuell die Rektaltemperatur mit elektronischem Digitalthermometer („Goldstandard“) sowie kontinuierlich die periphere Temperatur im Bereich der Fußsohle gemessen.

Ziel war es, dieses neuartige Doppelsensor-Messverfahren bei oben genanntem Patientenkollektiv zu evaluieren. Zusätzlich wurde erstmals untersucht, ob die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung Zusammenhänge gegenüber den gemessenen Temperaturparametern und weiteren neonatologisch relevanten Parametern aufweist.

Wir konnten zeigen, dass in unserem Patientenkollektiv eine mäßige Korrelation zwischen Messung der Körperkerntemperatur mittels Doppelsensortechnologie und Messung der Körperkerntemperatur mit Rektalsonde besteht, so dass aus neonatologischer Sicht die Messung der Rektaltemperatur zum gegenwärtigen Zeitpunkt unverzichtbar bleibt.

Eine bessere Festlegung des Temperatur-Komfort-Bereichs von Frühgeborenen gelang durch die Kombination von Doppelsensor-Temperaturmessung und NIRS in Anbetracht der Kohortengröße nicht. Wir beobachteten einen Trend, dass Frühgeborene mit höherer Kerntemperatur niedrigere Werte für die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung aufweisen. Ebenso konnten wir einen Trend dahingehend nachweisen, dass Cortisol-Spiegel und Werte für regionale zerebrale Sauerstoffsättigung negativ miteinander korrelieren.

Außerdem wurde in dieser Untersuchung eine positive Korrelation zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und dem Geburtsgewicht sowie dem Gestationsalter festgestellt. Eine negative Korrelation zeigte sich zwischen der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz sowie zum Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Geburt.

In Anbetracht der Vulnerabilität von Frühgeborenen ist es bedeutsam, langfristig auf invasive Maßnahmen zu verzichten. Inwiefern nicht-invasive Temperaturmessverfahren und NIRS in die klinische Routine integriert werden können, muss in Studien an größeren Patientenkollektiven von Frühgeborenen evaluiert werden.

6 Zitatliste

Adams, H. A. und Hempelmann, G. (1991): [The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery--origin and significance], Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 26 [6], Seite 294-305.

Ancora, G.; Maranella, E.; Locatelli, C.; Pierantoni, L. und Faldella, G. (2009): Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment, Brain Dev 31 [6], Seite 442-4.

Auvard, A. (1883): De la couveuse pour enfants, Archives de tocologie des maladies des femmes et des enfants nouveau-ne´s [10], Seite 594.

Bailey, S. M.; Hendricks-Munoz, K. D.; Wells, J. T. und Mally, P. (2010): Packed red blood cell transfusion increases regional cerebral and splanchnic tissue oxygen saturation in anemic symptomatic preterm infants, Am J Perinatol 27 [6], Seite 445-53.

Baker, J. P. (1991): The incubator controversy: pediatricians and the origins of premature infant technology in the United States, 1890 to 1910, Pediatrics 87 [5], Seite 654-62.

Baker, J. P. (2000): The incubator and the medical discovery of the premature infant, J Perinatol 20 [5], Seite 321-8.

Berthod, P. (1887): Les Enfants ne´s avant Terme: La couveuse et la gavage a` la Maternite´, Paris: G. Rougier.

Bhatt, D. R.; White, R.; Martin, G.; Van Marter, L. J.; Finer, N.; Goldsmith, J. P.; Ramos, C.; Kukreja, S. und Ramanathan, R. (2007): Transitional hypothermia in preterm newborns, J Perinatol 27 Suppl 2, Seite S45-7.

Bland, J. M. und Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement, Lancet 1 [8476], Seite 307-10.

Blatteis, C. M. (1976): Effect of propranolol on endotoxin-induced pyrogenesis in newborn and adult guinea pigs, J Appl Physiol 40 [1], Seite 35-9.

Blumenthal, I. (1992): Should we ban the mercury thermometer? Discussion paper, J R Soc Med 85 [9], Seite 553-5.

Boulant, J. A. (2000): Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever, Clin Infect Dis 31 Suppl 5, Seite S157-61.

Brauer, A.; Weyland, W.; Fritz, U.; Schuhmann, M. U.; Schmidt, J. H. und Braun, U. (1997): [Determination of core body temperature. A comparison of esophageal, bladder, and rectal temperature during postoperative rewarming], Anaesthesist 46 [8], Seite 683-8.

Brown, R.; Wright, G. und Royston, D. (1993): A comparison of two systems for assessing cerebral venous oxyhaemoglobin saturation during cardiopulmonary bypass in humans, Anaesthesia 48 [8], Seite 697-700.

Brueck, K.; Parmelee, A. H., Jr. und Brueck, M. (1962): Neutral temperature range and range of "thermal comfort" in premature infants, Biol Neonat 4, Seite 32-51.

Buetow, K. C. und Klein, S. W. (1964): Effect of Maintenance of "Normal" Skin Temperature on Survival of Infants of Low Birth Weight, Pediatrics 34, Seite 163-70.

Cho, H.; Nemoto, E. M.; Sanders, M.; Fernandez, K. und Yonas, H. (2000): Comparison of two commercially available near-infrared spectroscopy instruments for cerebral oximetry. Technical note, J Neurosurg 93 [2], Seite 351-4.

Chock, V. Y.; Ramamoorthy, C. und Van Meurs, K. P. (2011): Cerebral oxygenation during different treatment strategies for a patent ductus arteriosus, Neonatology 100 [3], Seite 233-40.

Cohen, J. (1992): A power primer, Psychol Bull 112 [1], Seite 155-9.

Cohen, Jacob (1988): Statistical power analysis for the social sciences.

Costeloe, K.; Hennessy, E.; Gibson, A. T.; Marlow, N. und Wilkinson, A. R. (2000): The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability, Pediatrics 106 [4], Seite 659-71.

Day, R. L.; Caliguiri, L.; Kamenski, C. und Ehrlich, F. (1964): Body Temperature and Survival of Premature Infants, Pediatrics 34, Seite 171-81.

De Curtis, M.; Calzolari, F.; Marciano, A.; Cardilli, V. und Barba, G. (2008): Comparison between rectal and infrared skin temperature in the newborn, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 93 [1], Seite F55-7.

Denault, Andre; Deschamps, Alain und Murkin, John M. (2007): A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy, Semin Cardiothorac Vasc Anesth 11 [4], Seite 274-81.

Dent, C. L.; Spaeth, J. P.; Jones, B. V.; Schwartz, S. M.; Glauser, T. A.; Hallinan, B.; Pearl, J. M.; Khoury, P. R. und Kurth, C. D. (2006): Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion, J Thorac Cardiovasc Surg 131 [1], Seite 190-7.

Dodd, S. R.; Lancaster, G. A.; Craig, J. V.; Smyth, R. L. und Williamson, P. R. (2006): In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity, J Clin Epidemiol 59 [4], Seite 354-7.

Dunn, P. M. (1995): Professor Pierre Budin (1846-1907) of Paris, and modern perinatal care, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 73 [3], Seite F193-5.

Dunn, P. M. (2002): Stephane Tarnier (1828-1897), the architect of perinatology in France, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 86 [2], Seite F137-9.

Edmonds, H. L., Jr.; Ganzel, B. L. und Austin, E. H., 3rd (2004): Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery, Semin Cardiothorac Vasc Anesth 8 [2], Seite 147-66.

El-Radhi, A. S. und Barry, W. (2006): Thermometry in paediatric practice, Arch Dis Child 91 [4], Seite 351-6.

Evans, N. J. und Rutter, N. (1986): Development of the epidermis in the newborn, Biol Neonate 49 [2], Seite 74-80.

Evans, N. J. und Rutter, N. (1986): Percutaneous respiration in the newborn infant, J Pediatr 108 [2], Seite 282-6.

Fa. Somanetics, Michigin/USA, Tag des Zugriffs: 16.01.2012, http://www.somanetics.com/our-technology/nirs-technolc

Fahnenstich, H.; Schmidt, S.; Spaniol, S. und Kowalewski, S. (1991): Relative changes in oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin and intracranial blood volume during surfactant replacement therapy in infants with respiratory distress syndrome, Dev Pharmacol Ther 17 [3-4], Seite 150-3.

Fanaroff, A. A.; Wald, M.; Gruber, H. S. und Klaus, M. H. (1972): Insensible water loss in low birth weight infants, Pediatrics 50 [2], Seite 236-45.

Frank, J. D. und Brown, S. (1978): Thermometers and rectal perforations in the neonate, Arch Dis Child 53 [10], Seite 824-5.

Fraser, M. (1994): Stephane Tarnier and the origin of incubators for premature babies, Rep Proc Scott Soc Hist Med, Seite 1-2.

Fritzen, B. (2000): Klinische Evaluation eines kutanen Temperaturdoppelsensors zum Thermomonitoring Frühgeborener, 26. Jahrestagung GNPI Mai 2000 Berlin, Poster, Fritzen, B., et.al.: Klinische Evaluation eines kutanen Temperaturdoppelsensors zum Thermomonitoring Frühgeborener. 26. Jahrestagung GNPI Mai 2000 Berlin

Gitto, E.; Pellegrino, S.; Manfrida, M.; Aversa, S.; Trimarchi, G.; Barberi, I. und Reiter, R. J. (2012): Stress response and procedural pain in the preterm newborn: the role of pharmacological and non-pharmacological treatments, Eur J Pediatr 171 [6], Seite 927-33.

Glass, L.; Silverman, W. A. und Sinclair, J. C. (1968): Effect of the thermal environment on cold resistance and growth of small infants after the first week of life, Pediatrics 41 [6], Seite 1033-46.

Goldman, R. D. und Koren, G. (2002): Biologic markers of pain in the vulnerable infant, Clin Perinatol 29 [3], Seite 415-25.

Gucuyener, K.; Beken, S.; Ergenekon, E.; Soysal, S.; Hirfanoglu, I.; Turan, O.; Unal, S.; Altuntas, N.; Kazanci, E.; Kulali, F.; Koc, E.; Turkyilmaz, C.; Onal, E. und Atalay, Y. (2011): Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling, Brain Dev.

Gunga, H. C.; Werner, A.; Stahn, A.; Steinach, M.; Schlabs, T.; Koralewski, E.; Kunz, D.; Belavý, D. L.; Felsenberg, D.; Sattler, F. und Koch, J. (2009): The Double Sensor—A non-invasive device to continuously monitor core temperature in humans on earth and in space, Respiratory Physiology & Neurobiology 169, Supplement [0], Seite S63-S68.

Gunga, Hanns-Christian; Sandsund, Mariann; Reinertsen, Randi E.; Sattler, Frank und Koch, Jochim (2008): A non-invasive device to continuously determine heat strain in humans, Journal of Thermal Biology 33 [5], Seite 297-307.

Gunn, A. J.; Gunn, T. R.; Gunning, M. I.; Williams, C. E. und Gluckman, P. D. (1998): Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep, Pediatrics 102 [5], Seite 1098-106.

Hackman, P. S. (2001): Recognizing and understanding the cold-stressed term infant, Neonatal Netw 20 [8], Seite 35-41.

Hammarlund, K.; Nilsson, G. E.; Oberg, P. A. und Sedin, G. (1979): Transepidermal water loss in newborn infants. II. Relation to activity and body temperature, Acta Paediatr Scand 68 [3], Seite 371-6.

Hammarlund, K. und Sedin, G. (1979): Transepidermal water loss in newborn infants. III. Relation to gestational age, Acta Paediatr Scand 68 [6], Seite 795-801.

Hammarlund, K.; Stromberg, B. und Sedin, G. (1986): Heat loss from the skin of preterm and fullterm newborn infants during the first weeks after birth, Biol Neonate 50 [1], Seite 1-10.

Heringlake, M.; Garbers, C.; Kabler, J. H.; Anderson, I.; Heinze, H.; Schon, J.; Berger, K. U.; Dibbelt, L.; Sievers, H. H. und Hanke, T. (2011): Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery, Anesthesiology 114 [1], Seite 58-69.

Hey, E. N. und Katz, G. (1970): The optimum thermal environment for naked babies, Arch Dis Child 45 [241], Seite 328-34.

Himms-Hagen, J. (1984): Nonshivering thermogenesis, Brain Res Bull 12 [2], Seite 151-60.

Hofer, N.; Muller, W. und Resch, B. (2012): Neonates presenting with temperature symptoms: Role in the diagnosis of early onset sepsis, Pediatr Int.

Hofer, N.; Müller, W. und Resch, B. (2010): Die Rolle von Fieber, Hypothermie und instabiler Temperatur in der Diagnostik der Early- und Late Onset Sepsis beim Früh- und Reifgeborenen, Klin Padiatr 222 [S 01], Seite GNPI_PO_8.

Hoffman, G. M.; Mussatto, K. A.; Brosig, C. L.; Ghanayem, N. S.; Musa, N.; Fedderly, R. T.; Jaquiss, R. D. und Tweddell, J. S. (2005): Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome, J Thorac Cardiovasc Surg 130 [4], Seite 1094-100.

Hou, X.; Ding, H.; Teng, Y.; Zhou, C. und Zhang, D. (2011): NIRS study of cerebral oxygenation and hemodynamics in neonate at birth, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011, Seite 1229-32.

Hunnius-Pharmazeutisches-Wörterbuch (2012), Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Zugangsdatum: 08.02.2012, Pschyrembel Premium Online, www.pschyrembel.de

Hyttel-Sorensen, S.; Sorensen, L. C.; Riera, J. und Greisen, G. (2011): Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm, Biomed Opt Express 2 [11], Seite 3047-57.

Jacobs, Agnes (2008): Validierung eines Temperatursensors zur Messung einer kernnahen Körpertemperatur an Neugeborenen in Inkubatoren und Offenen Pflegeeinheiten, Heidelberg, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dissertation

Jahn, Andreas (2004): Zerebrale Nahinfrarotspektroskopie bei Neugeborenen : Eine Untersuchung mit dem "CRITIKON 2020 Cerebral RedOx Monitor", Universitätsbibliothek der Universität Würzburg, Würzburg.

Jobsis, F. F. (1977): Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters, Science 198 [4323], Seite 1264-7.

Jobsis, F. F.; Keizer, J. H.; LaManna, J. C. und Rosenthal, M. (1977): Reflectance spectrophotometry of cytochrome aa3 in vivo, J Appl Physiol 43 [5], Seite 858-72.

Jolly, H.; Molyneux, P. und Newell, D. J. (1962): A controlled study of the effect of temperature on premature babies, J Pediatr 60, Seite 889-94.

Kanto, W. P., Jr. und Calvert, L. J. (1977): Thermoregulation of the newborn, Am Fam Physician 16 [5], Seite 157-63.

Kehlet, H. (1988): The modifying effect of anesthetic technique on the metabolic and endocrine responses to anesthesia and surgery, Acta Anaesthesiol Belg 39 [3], Seite 143-6.

Kim, M. B.; Ward, D. S.; Cartwright, C. R.; Kolano, J.; Chlebowski, S. und Henson, L. C. (2000): Estimation of jugular venous O2 saturation from cerebral oximetry or arterial O2 saturation during isocapnic hypoxia, J Clin Monit Comput 16 [3], Seite 191-9.

Kimberger, O.; Thell, R.; Schuh, M.; Koch, J.; Sessler, D. I. und Kurz, A. (2009): Accuracy and precision of a novel non-invasive core thermometer, Br J Anaesth 103 [2], Seite 226-31.

Knobel, R. B.; Wimmer, J. E., Jr. und Holbert, D. (2005): Heat loss prevention for preterm infants in the delivery room, J Perinatol 25 [5], Seite 304-8.

Koch, Jochim; Sattler, Frank; Kimberger, Oliver und Gunga, Hanns-Christian (2009): Validation of a non invasive core temperature sensor for neonates; adult patients and fire fighters, Tag des Zugriffs: 22.07.2012, 13 th International Conference on Environmental Ergonomics, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA, jochim.koch@draeger.com.

Kravetz, R. E. (2002): Thermometer, Am J Gastroenterol 97 [7], Seite 1821.

Laptook, A. R.; Salhab, W.; Bhaskar, B. und Neonatal Research, Network (2007): Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities, Pediatrics 119 [3], Seite e643-9.

Lefrant, J. Y.; Muller, L.; de La Coussaye, J. E.; Benbabaali, M.; Lebris, C.; Zeitoun, N.; Mari, C.; Saissi, G.; Ripart, J. und Eledjam, J. J. (2003): Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method, Intensive Care Med 29 [3], Seite 414-8.

Libert, J. P.; Bach, V. und Farges, G. (1997): Neutral temperature range in incubators: performance of equipment in current use and new developments, Crit Rev Biomed Eng 25 [4-5], Seite 287-370.

Lyon, A. J. und Freer, Y. (2011): Goals and options in keeping preterm babies warm, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 96 [1], Seite F71-4.

Manzar, S. (1999): Role of hypothermia in asphyxia, Pediatrics 104 [5 Pt 1], Seite 1169.

Martin, S. A. und Kline, A. M. (2004): Can there be a standard for temperature measurement in the pediatric intensive care unit?, AACN Clin Issues 15 [2], Seite 254-66.

McCormick, P. W.; Stewart, M.; Goetting, M. G. und Balakrishnan, G. (1991): Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans, Stroke 22 [5], Seite 596-602.

McIntyre, J. und Hull, D. (1992): Axillary and rectal temperature measurements in infants, Arch Dis Child 67 [8], Seite 1059.

Meek, J. H.; Elwell, C. E.; McCormick, D. C.; Edwards, A. D.; Townsend, J. P.; Stewart, A. L. und Wyatt, J. S. (1999): Abnormal cerebral haemodynamics in perinatally asphyxiated neonates related to outcome, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 81 [2], Seite F110-5.

Messaritakis, J.; Anagnostakis, D.; Laskari, H. und Katerelos, C. (1990): Rectal-skin temperature difference in septicaemic newborn infants, Arch Dis Child 65 [4 Spec No], Seite 380-2.

Mok, Q.; Bass, C. A.; Ducker, D. A. und McIntosh, N. (1991): Temperature instability during nursing procedures in preterm neonates, Arch Dis Child 66 [7 Spec No], Seite 783-6.

Murkin, J. M. (2009): Near infrared cerebral oxygenation monitoring, Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 13 [2], Seite 152-154.

Murkin, J. M. (2009): NIRS: a standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion?, J Extra Corpor Technol 41 [1], Seite P11-4.

Murkin, J. M. und Arango, M. (2009): Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation, Br J Anaesth 103 Suppl 1, Seite i3-13.

Nagdyman, N.; Ewert, P.; Peters, B.; Miera, O.; Fleck, T. und Berger, F. (2008): Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children, Paediatr Anaesth 18 [2], Seite 160-6.

Nagdyman, Nicole (2009): Neuromonitoring mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie und biochemischer Parameter im Kindesalter, Neuromonitoring with Near-Infrared-Spectroscopy and Biochemical Markers in Children.

Nicklin, S. E.; Hassan, I. A.; Wickramasinghe, Y. A. und Spencer, S. A. (2003): The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88 [4], Seite F263-8.

Nollert, G.; Jonas, R. A. und Reichart, B. (2000): Optimizing cerebral oxygenation during cardiac surgery: a review of experimental and clinical investigations with near infrared spectrophotometry, Thorac Cardiovasc Surg 48 [4], Seite 247-53.

Petrova, A. und Mehta, R. (2006): Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care, Pediatr Crit Care Med 7 [5], Seite 449-54.

Pichler, G.; Urlesberger, B.; Jirak, P.; Zotter, H.; Reiterer, E.; Muller, W. und Borkenstein, M. (2004): Reduced forearm blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes (measured by near-infrared spectroscopy), Diabetes Care 27 [8], Seite 1942-6.

Pinard, A. (1909): Tarnier. 1828 – 1897. Éloge prononcé à l'Académie de Médecine dans sa séance annuelle du 15 Décembre., Annales de gynécologie et d'obstetriques [6], Seite 2-18.

Pschyrembel (2012), Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Zugangsdatum: 08.02.2012, Pschyrembel Premium Online, www.pschyrembel.de

Raj, A.; Bertolone, S. J.; Mangold, S. und Edmonds, H. L., Jr. (2004): Assessment of cerebral tissue oxygenation in patients with sickle cell disease: effect of transfusion therapy, J Pediatr Hematol Oncol 26 [5], Seite 279-83.

Redlin, M.; Koster, A.; Huebler, M.; Boettcher, W.; Nagdyman, N.; Hetzer, R.; Kuppe, H. und Kuebler, W. M. (2008): Regional differences in tissue oxygenation during cardiopulmonary bypass for correction of congenital heart disease in neonates and small infants: relevance of near-infrared spectroscopy, J Thorac Cardiovasc Surg 136 [4], Seite 962-7.

Risbourg, B.; Vural, M.; Kremp, O.; de Broca, A.; Leke, L. und Freville, M. (1991): Neonatal thermoregulation, Turk J Pediatr 33 [2], Seite 121-34.

Sauer, P. J.; Dane, H. J. und Visser, H. K. (1984): Longitudinal studies on metabolic rate, heat loss, and energy cost of growth in low birth weight infants, Pediatr Res 18 [3], Seite 254-9.

Sauer, P. J.; Dane, H. J. und Visser, H. K. (1984): New standards for neutral thermal environment of healthy very low birthweight infants in week one of life, Arch Dis Child 59 [1], Seite 18-22.

Sauer, P. J. und Visser, H. K. (1984): The neutral temperature of very low-birth-weight infants, Pediatrics 74 [2], Seite 288-9.

Schmidt, S.; Schwarzler, C. M.; Sierra, F.; Meyer-Wittkopf, M. und Rolfe, P. (2001): [Blood volume changes and oxygenation during labor--a laser spectroscopic analysis], Z Geburtshilfe Neonatol 205 [1], Seite 33-7.

Scopes, J. W. (1966): Metabolic rate and temperature control in the human baby, Br Med Bull 22 [1], Seite 88-91.

Scopes, J. W. und Ahmed, I. (1966): Indirect assessment of oxygen requirements in newborn babies by monitoring deep body temperature, Arch Dis Child 41 [215], Seite 25-33.

Scopes, J. W. und Ahmed, I. (1966): Range of critical temperatures in sick and premature newborn babies, Arch Dis Child 41 [218], Seite 417-9.

Shankaran, S.; Laptook, A. R.; Ehrenkranz, R. A.; Tyson, J. E.; McDonald, S. A.; Donovan, E. F.; Fanaroff, A. A.; Poole, W. K.; Wright, L. L.; Higgins, R. D.; Finer, N. N.; Carlo, W. A.; Duara, S.; Oh, W.; Cotten, C. M.; Stevenson, D. K.; Stoll, B. J.; Lemons, J. A.; Guillet, R.; Jobe, A. H.; National Institute of Child, Health und Human Development Neonatal Research, Network (2005): Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy, N Engl J Med 353 [15], Seite 1574-84.

Shankaran, S.; Laptook, A. R.; McDonald, S. A.; Higgins, R. D.; Tyson, J. E.; Ehrenkranz, R. A.; Das, A.; Sant'Anna, G.; Goldberg, R. N.; Bara, R.; Walsh, M. C.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, Health und Human Development Neonatal Research, Network (2012): Temperature profile and outcomes of neonates undergoing whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, Pediatr Crit Care Med 13 [1], Seite 53-9.

Shankaran, S.; Pappas, A.; McDonald, S. A.; Vohr, B. R.; Hintz, S. R.; Yolton, K.; Gustafson, K. E.; Leach, T. M.; Green, C.; Bara, R.; Petrie Huitema, C. M.; Ehrenkranz, R. A.; Tyson, J. E.; Das, A.; Hammond, J.; Peralta-Carcelen, M.; Evans, P. W.; Heyne, R. J.; Wilson-Costello, D. E.; Vaucher, Y. E.; Bauer, C. R.; Dusick, A. M.; Adams-Chapman, I.; Goldstein, R. F.; Guillet, R.; Papile, L. A.; Higgins, R. D. und Eunice Kennedy Shriver, Nichd Neonatal Research Network (2012): Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy, N Engl J Med 366 [22], Seite 2085-92.

Shanks, N. J.; Lambourne, A.; Morton, C. und Sanford, J. R. (1983): Comparison of accuracy of digital and standard mercury thermometers, Br Med J (Clin Res Ed) 287 [6401], Seite 1263.

Sherman, T. I.; Greenspan, J. S.; St Clair, N.; Touch, S. M. und Shaffer, T. H. (2006): Optimizing the neonatal thermal environment, Neonatal Netw 25 [4], Seite 251-60.

Silverman, W. A. (1979): Incubator-baby side shows (Dr. Martin A. Couney), Pediatrics 64 [2], Seite 127-41.

Silverman, W. A.; Agate, F. J., Jr. und Fertig, J. W. (1963): A sequential trial of the nonthermal effect of atmospheric humidity on survival of newborn infants of low birth weight, Pediatrics 31, Seite 719-24.

Silverman, W. A. und Balnc, W. A. (1957): The effect of humidity on survival of newly born premature infants, Pediatrics 20 [3], Seite 477-86.

Silverman, W. A.; Fertig, J. W. und Berger, A. P. (1958): The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants, Pediatrics 22 [5], Seite 876-86.

Silverman, W. A.; Sinclair, J. C. und Scopes, J. W. (1966): Regulation of body temperature in pediatric surgery, J Pediatr Surg 1 [4], Seite 321-8.

Simbruner, G.; Mittal, R. A.; Rohlmann, F.; Muche, R. und neo.n, Euro network Trial Participants (2010): Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT, Pediatrics 126 [4], Seite e771-8.

Slater, J. P.; Guarino, T.; Stack, J.; Vinod, K.; Bustami, R. T.; Brown, J. M., 3rd; Rodriguez, A. L.; Magovern, C. J.; Zaubler, T.; Freundlich, K. und Parr, G. V. (2009): Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery, Ann Thorac Surg 87 [1], Seite 36-44; discussion 44-5.

Smielewski, P.; Kirkpatrick, P.; Minhas, P.; Pickard, J. D. und Czosnyka, M. (1995): Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy?, Stroke 26 [12], Seite 2285-92.

Soll, R. F. (2008): Heat loss prevention in neonates, J Perinatol 28 Suppl 1, Seite S57-9.

Soll, R. F. und Pfister, R. H. (2011): Evidence-based delivery room care of the very low birth weight infant, Neonatology 99 [4], Seite 349-54.

Takami, T.; Sunohara, D.; Kondo, A.; Mizukaki, N.; Suganami, Y.; Takei, Y.; Miyajima, T. und Hoshika, A. (2010): Changes in cerebral perfusion in extremely LBW infants during the first 72 h after birth, Pediatr Res 68 [5], Seite 435-9.

Toet, M. C. und Lemmers, P. M. (2009): Brain monitoring in neonates, Early Hum Dev 85 [2], Seite 77-84.

Toet, M. C.; Lemmers, P. M.; van Schelven, L. J. und van Bel, F. (2006): Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome, Pediatrics 117 [2], Seite 333-9.

Toubas, P. L. und Nelson, R. (2002): The role of the French midwives in establishing the first special care units for sick newborns, J Perinatol 22 [1], Seite 75-7.

Uceyler, N. und Sommer, C. (2008): Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human diseases, Neurosci Lett 437 [3], Seite 194-8.

Ultman, J. S. und Piantadosi, C. A. (1991): Differential pathlength factor for diffuse photon scattering through tissue by a pulse-response method, Math Biosci 107 [1], Seite 73-82.

Underwood, M. A.; Milstein, J. M. und Sherman, M. P. (2007): Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants, Neonatology 91 [2], Seite 134-9.

Urlesberger, B.; Kaspirek, A.; Pichler, G. und Muller, W. (1999): Apnoea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume, Neuropediatrics 30 [1], Seite 29-33.

Urlesberger, B.; Kratky, E.; Rehak, T.; Pocivalnik, M.; Avian, A.; Czihak, J.; Muller, W. und Pichler, G. (2011): Regional oxygen saturation of the brain during birth transition of term infants: comparison between elective cesarean and vaginal deliveries, J Pediatr 159 [3], Seite 404-8.

Vohra, S.; Frent, G.; Campbell, V.; Abbott, M. und Whyte, R. (1999): Effect of polyethylene occlusive skin wrapping on heat loss in very low birth weight infants at delivery: a randomized trial, J Pediatr 134 [5], Seite 547-51.

Wheldon, A. E. und Hull, D. (1983): Incubation of very immature infants, Arch Dis Child 58 [7], Seite 504-8.

WHO (1997): Thermal Protection of the Newborn: a practical guide, World Health Organization, Tag des Zugriffs: 18.07.2012

Yoshitani, K.; Kawaguchi, M.; Tatsumi, K.; Kitaguchi, K. und Furuya, H. (2002): A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers, Anesth Analg 94 [3], Seite 586-90; table of contents.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismen des Wärmeaustausches 2

Abbildung 2: Tarnier´s Inkubator um 1883 3

Abbildung 3: Schaustellung von Inkubatoren mit Neugeborenen, Bufallo 1901 3

Abbildung 4: Studie B. Fritzen 10

Abbildung 5: schematischer Aufbau der nicht-invasiven Temperaturmessung 17

Abbildung 6: niCe_T (2010) 18

Abbildung 7: Absorptionsspektren 20

Abbildung 8: Einteilung des Studienkollektivs anhand des Erreichens der Temperaturbereiche nach WHO-Kriterien [WHO, 1997] 31

Abbildung 9: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* T_rectal und *MW* Tc_DS 32

Abbildung 10: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* T_peri und *MW* T_rectal 33

Abbildung 11: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* T_peri und *MW* Tc_DS 34

Abbildung 12: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* Herzfrequenz und *MW* rSO_2-Wert 35

Abbildung 13: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* Herzfrequenz und *MW* Geburtsgewicht 36

Abbildung 14: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* rSO_2-Wert und *MW* Geburtsgewicht 37

Abbildung 15: Korrelation nach Pearson zwischen *MW* rSO_2-Wert und *MW* Gestationsalter 38

Abbildung 16: Dokumentationsbogen 70

Abbildung 17: Darstellung der absoluten Temperaturdifferenzen für die einzelnen Patienten 71

Abbildung 18: Darstellung der absoluten Temperaturdifferenzen nach Anzahl aller erhobenen Rektalmessungen 72

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Allgemeine Deskription des Studienkollektivs 26

Tab. 2: Erhobene Parameter des Studienkollektivs 29

Tab. 3: Übersicht des Studienkollektivs in Abhängigkeit von der Anzahl aller Messpunkte 30

9 Abkürzungsverzeichnis

A	Absorptionsvermögen
AG	Alter zum Zeitpunkt der Geburt (in ganzen/vollendeten Schwangerschaftswochen)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom, akutes Lungenversagen
Assay	englisch-deutsch: Test, Probe
AU	Alter zum Untersuchungszeitpunkt (in Tagen)
BMJ	British Medical Journal
c	Konzentration
Caa3	Zytochromoxidase
CCC	Konkordanz-Korrelations-Koeffizient
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
$CrSO_2$	Cerebral regional oxygen saturation (regionale Sauerstoffkonzentration des Hirngewebes)
d	Durchlaufende Schichtdicke
DPF	Differential path factor (differenter Weglängenfaktor)
Eduroam	Education Roaming
ELBW	Extremely low birth weight infants, Geburtsgewicht < 1000 g
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (antikörperbasiertes Nachweisverfahren)
ELISA-Kit	Enzyme Linked Immunosorbent Assay-Kit
GG	Geburtsgewicht (in Gramm)

H_2O	Wasser
Hb	Desoxygeniertes Hämoglobin
HbO_2	Oxygeniertes Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
I	Intensität dieses Lichts (I0) nach dem von ihm in einem bestimmten Medium zurückgelegtem Weg (l)
I0	Intensität des eingestrahlten Lichts
IL-8	Interleukin-8
Inc.	Incorporated (Namenszusatz amerikanischer Unternehmen)
k_g	Wärmeübergangskoeffizient des Gewebes
Kit	englisch-deutsch: Ausrüstung
k_s	Wärmeübergangskoeffizient des Temperatursensors (Doppelsensor)
l	Länge
LBW	Low birth weight infants, Geburtsgewicht < 2500 g
Li-Heparin	Lithium-Heparin
M	Mean (Mittelwert)
MW	Mittelwert
niCe_T	Sensor zur nicht-invasiven Messung der Körper(kern)temperatur (von der in Lübeck (Deutschland) ansässigen Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA entwickelter Doppelsensor zu Messung der Körper(kern)temperatur)
NIR	Nahinfrarot

NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
NTE	Neutral Thermal Environment
OD	Oberflächendetektor
p.m.	Post menstruationem (nach der letzten Menstruation)
$Q_{1,2}$	Wärmefluss
Quotient I/I0	Transmission T
r	Korrelationskoeffizient
rSO_2(-Wert)	mittels INVOS™ 5100 C (Firma Somanetics, Michigan/USA) gemessene regionale Sauerstoffsättigung (relative Einheit in %)
$ScvO_2$	Zentralvenöse (aus dem ZVK) bestimmte Sauerstoffsättigung in %
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
Si	Silizium
SPSS	Statistical Programm for Social Sciences
$SrSO_2$	Somatic regional oxygen saturation (regionale Sauerstoffkonzentration somatischer Organe)
SSL-VPN-Gateway	Secure Socets Layer - Virtual Privat Network
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
SvO_2	Gemischtvenöse (in der Pulmonalarterie gemessen) Sauerstoffsättigung in %
T	Transmission

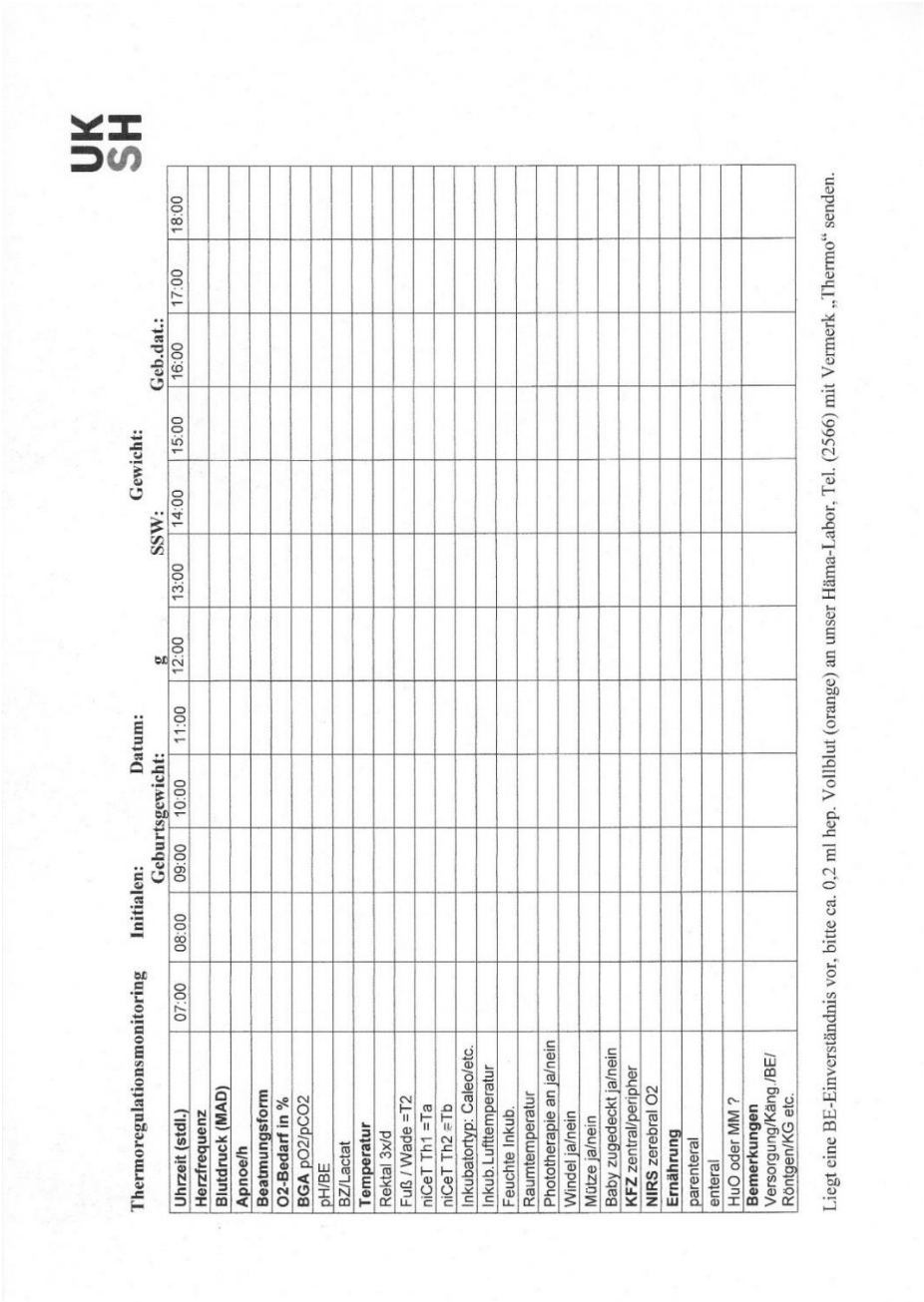
T_peri	peripher (an der Fußsohle) gemessene Temperatur in °C
T_rectal	rektal gemessene Körperkerntemperatur in °C
T_c	Errechnete Körperkerntemperatur (Doppelsensor)
Tc_DS	mittels Doppelsensor gemessene Körper(kern)temperatur in °C
TD	Tiefendetektor
TG	Tagesgewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung (in Gramm)
T_{h1}	Hauttemperatur
T_{h2}	Oberflächentemperatur
TIO	(cerebral) tissue oxygenation index (zerebraler Gewebesauerstoff-Index)
TNE	Thermal Neutral Environment
TNZ	Thermal Neutral Zone
USB	Universal Serial Bus, Bussystem für Computer
VLBW	Very low birth weight infants, Geburtsgewicht < 1500 g
WHO	World Health Organization
Wlan	Wireless Local Area Network
ZVK	Zentraler Venenkatheter
Δ (T_rectal - T_peri)	Differenz zwischen rektal und peripher gemessener Körpertemperatur
ε	Molarer Absorptionskoeffizient

10 Anhang

10.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck erteilte die Genehmigung zur Durchführung dieser Studie unter dem Aktenzeichen 10-127 mit Genehmigungsschreiben vom 01. September 2010.

10.2 Dokumentationsblatt zur Erfassung der Daten



UK SH

Thermoregulationsmonitoring **Initialen:** **Datum:** **Geburtsgewicht:** **g** **SSW:** **Gewicht:** **Geb.dat.:**

Uhrzeit (stdl.)	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00
Herzfrequenz												
Blutdruck (MAD)												
Apnoe/h												
Beatmungsform												
O2-Bedarf in %												
BGA pO2/pCO2												
pH/BE												
BZ/Lactat												
Temperatur												
Rektal 3x/d												
Fuß / Wade =T2												
niCeT Th1 =Ta												
niCeT Th2 =Tb												
Inkubatortyp: Caleo/etc.												
Inkub.Lufttemperatur												
Feuchte Inkub.												
Raumtemperatur												
Phototherapie an ja/nein												
Windel ja/nein												
Mütze ja/nein												
Baby zugedeckt ja/nein												
KFZ zentral/peripher												
NIRS zerebral O2												
Ernährung												
parenteral												
enteral												
HuO oder MM ?												
Bemerkungen Versorgung/Kang./BE/ Röntgen/KG etc.												

Liegt eine BE-Einverständnis vor, bitte ca. 0,2 ml hep. Vollblut (orange) an unser Häma-Labor, Tel. (2566) mit Vermerk „Thermo“ senden.

Abbildung 16: Dokumentationsbogen

10.3 Abbildungen zu Kapitel 4.2 der Diskussion

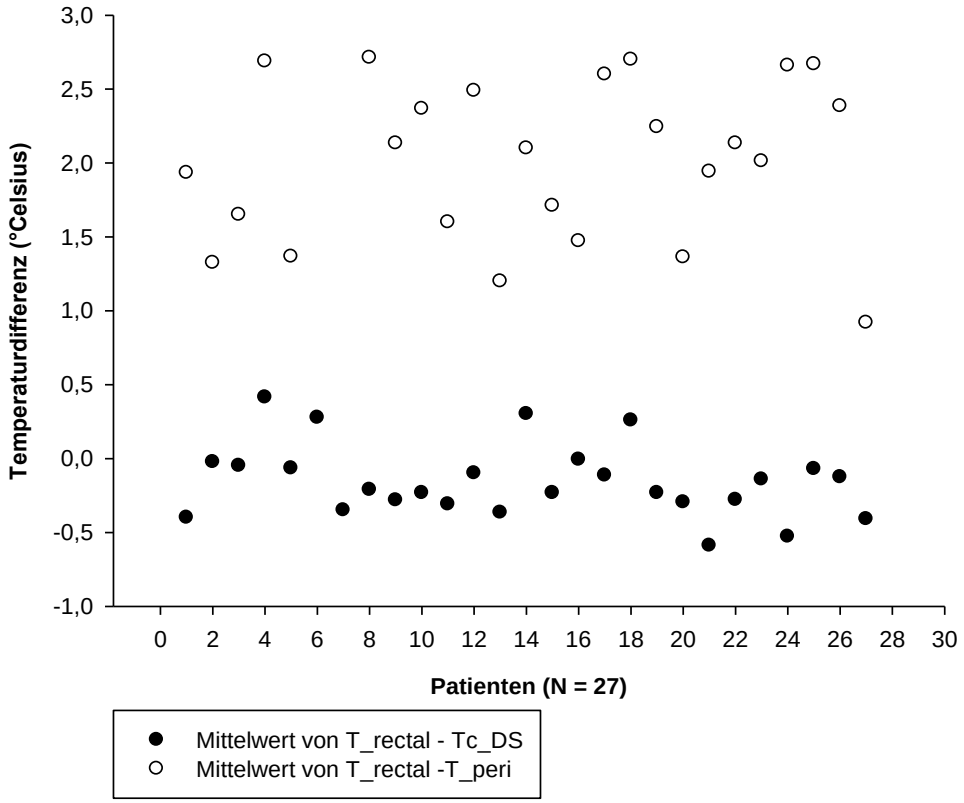


Abbildung 17: Darstellung der absoluten Temperaturdifferenzen für die einzelnen Patienten

Abbildung 17 zeigt die Darstellung der absoluten Temperaturdifferenzen für die einzelnen Patienten. Es wurden N = 177 Rektalmessungen bei insgesamt 27 Patienten durchgeführt. Um zu verhindern, dass unabhängige Variablen mit abhängigen Variablen kombiniert werden, wurde entsprechend der unter Kapitel 3.4 beschriebenen Vorgehensweise verfahren. Für die Berechnung der dargestellten Temperaturdifferenzen wurden die jeweils für einen Patienten resultierenden Mittelwerte aller Rektalmessungen, aller Temperaturmessungen mittels Doppelsensor und aller Hauttemperaturmessungen verwendet. Die Einzelmessungen nach den drei vorgenannten Methoden wurden am Patienten immer zum selben Zeitpunkt durchgeführt. Es gilt zu beachten, dass bei 2 Patienten eine periphere Temperaturmessung technisch nicht durchführbar war. Nach den Konventionen von Cohen zur Bewertung der Effektstärken liegt ein kleiner Effekt zwischen Rektaltemperatur (T_rectal) und Doppelsensortemperatur (Tc_DS) sowie ein großer Effekt zwischen Rektaltemperatur und peripherer Hauttemperatur (T_peri) vor [Cohen, 1988; Cohen, 1992].

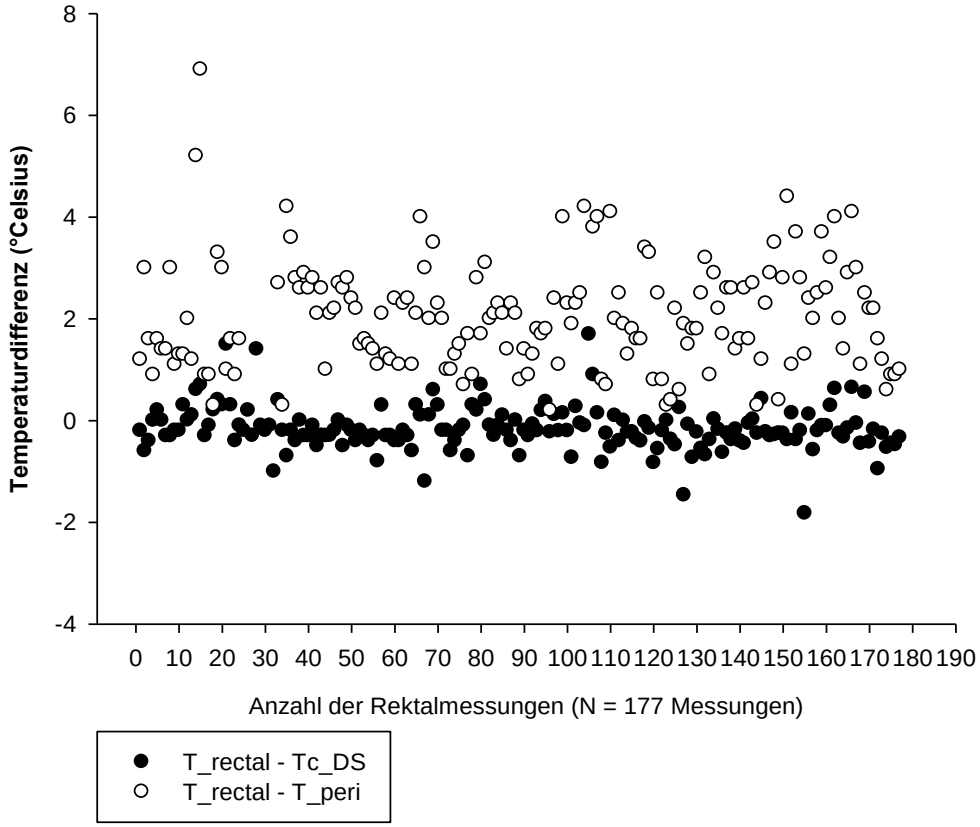


Abbildung 18: Darstellung der absoluten Temperaturdifferenzen nach Anzahl aller erhobenen Rektalmessungen

Abbildung 18 zeigt die Darstellung der absoluten Temperaturdifferenzen nach Anzahl aller erhobenen Rektalmessungen. Es wurden N = 177 Rektalmessungen bei insgesamt 27 Patienten durchgeführt. Es gilt zu beachten, dass bei 2 Patienten eine periphere Temperaturmessung technisch nicht durchführbar war.

11 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Prof. Dr. med. E. Herting sowie meinem Doktorvater und Mentor PD. Dr. med. C. Härtel für die Überlassung des Themas, die außerordentlich gute Unterstützung während der gesamten Dauer der Dissertation und die hervorragende klinische Ausbildung, insbesondere im Bereich der pädiatrischen Intensivmedizin/Neonatologie. Ihre Erfahrungen, kompetenten Ratschläge und nicht zuletzt die dadurch gewonnene Motivation haben in mir die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt.

Mein Dank gilt ebenfalls der in Lübeck ansässigen Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA, welche den Doppelsensor und das für die Datenerfassung mit dem Doppelsensor erforderliche technische Zubehör bereitgestellt hat. Insbesondere möchte ich mich hiermit bei Dr. J. Koch für die hervorragende Betreuung im Zusammenhang mit dem Einsatz des Doppelsensors und der Auswertung der Daten bedanken. Sein exzellentes Fachwissen im Bereich der Thermoregulation und seine Ratschläge haben erheblichen Anteil, sowohl an der Qualität dieser Studie als auch an meinem persönlichen Lernerfolg gehabt.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Pflegepersonals der Kinderintensivstation 49i der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, bedanken, ohne deren Hilfe die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Durch ihren außerordentlichen Einsatz, ihr großes Engagement und ihren liebevollen Umgang mit den Frühgeborenen und deren Eltern haben sie es verstanden, die Durchführung dieser Studie auf höchstem ethischem Niveau zu gewährleisten. Ebenso möchte ich mich bei ihnen für die nicht unerhebliche Mehrarbeit, bedingt durch die sorgfältige Dokumentation der erforderlichen Daten, bedanken.

Danken möchte ich auch dem gesamten Team des hämatologischen Labors der Universitäts-Kinderklinik Lübeck und allen hier nicht persönlich genannten Kollegen und Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank von ganzem Herzen meiner Familie. Ohne ihre Liebe, ihre Unterstützung und auch manchen Verzicht wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

12 Lebenslauf und Veröffentlichung

Persönliche Daten:

Name:	Markus Flügel
Geburtsdatum:	29.07.1976
Geburtsort:	Karlsruhe

Schule/Ausbildung:

1983 - 1987:	Grundschule, Bad Nauheim
1987 - 1993:	Gymnasium, Bad Nauheim
1993 - 1994:	Loudon High School, Tennessee, USA
1994 - 1997:	Gymnasium, Bad Nauheim

Studium:

1997 - 2005:	Justus-Liebig-Universität Giessen: Humanmedizin
April 2001:	Ärztliche Vorprüfung
März 2003:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2004:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004 - 2005:	Praktisches Jahr am Klinikum Wetzlar-Braunfels
November 2005:	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeiten:

15.02.2006 - 31.03.2007	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Palliativ- und Schmerzmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum
01.05.2007 - 18.02.2010	Assistenzarzt am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums HELIOS Barmen, Wuppertal (Mit Unterbrechung Elternzeit vom 15.12.2009 bis zum 15.02.2010)
Oktober 2007 - heute	Tätigkeit als Notarzt/Neugeborenen-Notarzt
01.03.2010 - heute	Assistenzarzt an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
01.02.2013 - heute	Assistenzarzt (in Rotation) an der Klinik für Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Zusatzqualifikationen:

Oktober 2007	Fachkunde Notfallmedizin
November 2007	Zusatzbezeichnung „Arzt für Notfallmedizin“
Juli 2011	Erlangung der Fachkunde Strahlenschutz
August 2011	Erlangung der Qualifikation „Neugeborenennotarzt“

Zeitraum der Dissertation:

Beginn: 01.03.2010

Poster und Abstracts:

Mai 2010: Poster für die 59. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. P58: Messung der Körperkerntemperatur bei Frühgeborenen mittels eines nicht-invasiven Sensors und Korrelation mit Sauerstoffverbrauch: **M. Flügel**, J. Koch, C. Mende, W. Göpel, E. Herting, C. Härtel (veröffentlicht in pädiatrie hautnah, 2010, 22 [3], Springer Medizin, Seite 276-277).

Dezember 2010: Poster für den 10. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). P/13/01: Messung der Körperkerntemperatur bei Frühgeborenen mittels eines nicht-invasiven Sensors und Korrelation mit Sauerstoffverbrauch: **M. Flügel**, J. Koch, E. Herting, C. Härtel

Mai 2012: Abstract für die 61. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. P30: Harlekinfarbwechsel: **M. Flügel**, J. Mahrarens, P. Paul, M. Bendiks , E. Herting, C. Härtel

Lübeck, den 11.07.2013