

# **Diplomarbeit**

## **Hat die zerebrale Oxygenierung während der postnatalen Adaptation einen Einfluss auf das Kurzzeit-Outcome und Langzeit-Outcome?**

eingereicht von  
**Jeremia Gradenegger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Klinischen Abteilung für Neonatologie  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von  
**Mag.rer.nat. Dr.rer.nat. Elisabeth Pichler-Stachl**  
und  
**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerhard Pichler**

Graz, am 30.04.2018

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.04.2018

Jeremia Gradenegger eh.

## Danksagung

Zu Beginn dieser Arbeit möchte ich all jenen danken die mich beim Verfassen der Diplomarbeit unterstützt und angespornt haben.

Ich danke meinen Betreuern Mag.rer.nat. Dr.rer.nat. Elisabeth Pichler-Stachl und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerhard Pichler für die die Möglichkeit meine Diplomarbeit an der Abteilung für Neonatologie zu verfassen und an diesem interessanten Thema zu arbeiten. Sie nahmen sich immer geduldig Zeit für meine Fragen und standen mir allseits mit fachlichem Rat zur Seite.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Familie, allen voran meinen Eltern, für ihre Unterstützung auf meinem bisherigen Weg. Ohne eure jahrelange Geduld, Hingabe und Motivation wäre ich nicht wo ich jetzt bin. Ihr habt mich stets ermutigt und an mich geglaubt, und dafür möchte ich euch danken!

Meiner Freundin Lisa kann ich gar nicht genug für die gemeinsame Zeit und die emotionale Unterstützung danken. Du hast durch zahlreiche Hilfestellungen während dem Schreiben der Arbeit und durch das Korrekturlesen einen wesentlichen Anteil zur der Fertigstellung der Diplomarbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich all meinen Freunden für eine unvergessliche Studienzeit danken.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	iii
Inhaltsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
Formelverzeichnis .....	x
Zusammenfassung.....	xi
Abstract.....	xiii
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Frühgeburt .....	1
1.1.1 Klassifikation.....	1
1.1.2 Risikofaktoren.....	2
1.2 Adaptationsphase .....	2
1.2.1 Pulmonale Adaptation.....	3
1.2.2 Kardiozirkulatorische Adaptation .....	3
1.3 Beurteilung der postnatalen Adaptation .....	3
1.3.1 APGAR-Score.....	4
1.3.2 Periphere Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz .....	4
1.3.3 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).....	5
1.3.3.1 Physikalischer Hintergrund.....	6
1.3.3.2 Technische Umsetzung .....	8
1.3.3.3 NIRS-Parameter.....	9
1.3.3.4 NIRS in der Neonatologie.....	10
1.4 Entwicklung .....	12
1.4.1 Gehirnentwicklung .....	12
1.4.2 Motorik.....	13
1.4.3 Kognition.....	14
1.4.4 Sprache .....	15
1.5 Entwicklungsdiagnostik .....	16
1.5.1 Testumfang & Durchführung.....	17
1.5.2 Standardisierung.....	18
1.5.3 Verwendung und Limitationen .....	18

1.6	Zerebrale Oxygenierung und Outcome .....	19
2	Methoden.....	21
2.1	PatientInnenkollektiv .....	21
2.2	Einschlusskriterien .....	21
2.3	Ausschlusskriterien .....	21
2.4	Zielsetzung.....	22
2.5	Hauptzielgrößen.....	22
2.6	Nebenzielgrößen.....	22
2.7	Hypothesen .....	22
2.7.1	Haupthypothese.....	22
2.7.2	Nebenhypothese.....	22
2.8	Gruppierung .....	23
2.9	Datenerhebung .....	23
2.9.1	Postnatales Monitoring .....	23
2.9.1.1	NIRS.....	23
2.9.1.2	Pulsoxymetrie.....	24
2.9.2	Demographische und allgemeine perinatale Parameter .....	24
2.9.3	Neonatale Komplikationen und Komorbiditäten .....	24
2.9.4	Entwicklungsdiagnostische Daten .....	25
2.10	Datenauswertung .....	25
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Demographische Daten.....	27
3.1.1	Eingeschlossen/Ausgeschlossen.....	27
3.1.2	Schlechtes Outcome/Altersgemäß .....	28
3.1.3	Entwicklungskontrolle nach 2 Jahren.....	29
3.2	NIRS Parameter.....	29
3.2.1	crSO <sub>2</sub> in der Adaptationsphase .....	29
3.2.2	Burden of hypoxia.....	30
3.3	Monitoring .....	32
3.3.1	Herzfrequenz .....	32
3.3.2	Periphere arterielle Sauerstoffsättigung.....	33
3.4	Kurzzeit-Outcome.....	34
3.4.1	Sepsis.....	34

3.4.2	Intrazerebrale Blutung (IZB) .....	35
3.4.3	Periventrikuläre Leukomalazie (PVL).....	35
3.4.4	Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS) .....	36
3.4.5	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD).....	37
3.4.6	Frühgeborenen-Retinopathie (ROP).....	37
3.4.7	Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) .....	38
3.4.8	Spontane Intestinale Perforation (SIP) .....	38
3.4.9	Zerebralparese (CP).....	39
4	Diskussion .....	40
5	Konklusion .....	43

## Abkürzungsverzeichnis

%	<i>Prozent</i>	et al.	<i>et alii, et aliae</i>
°C	<i>Grad Celsius</i>	FTOE	<i>fractional tissue oxygen extraction</i>
ATNR	<i>asymmetrischer tonischer Nackenreflex</i>	g	<i>Gramm</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>	GM	<i>general movements</i>
BPD	<i>Bronchopulmonale Dysplasie</i>	GMOS	<i>general movement optimality score</i>
bpm	<i>beats per minute</i>	GW	<i>gestational weeks</i>
BSID	<i>Bayley Scales of Infant Development</i>	Hb	<i>Hämoglobin</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>	HbO <sub>2</sub>	<i>Oxyhämoglobin</i>
CBF	<i>zerebraler Blutfluss</i>	HbT	<i>totales zerebrales Hämoglobin</i>
CBV	<i>zerebrales Blutvolumen</i>	HF	<i>Herzfrequenz</i>
cFTOE	<i>cerebral fractional tissue oxygen extraction</i>	HHb	<i>Desoxyhämoglobin</i>
cm	<i>Zentimeter</i>	IRDS	<i>Infant Respiratory Distress Syndrome</i>
CP	<i>Zerebralparese</i>	IVH	<i>Intraventrikuläre Hämorrhagie</i>
crSO <sub>2</sub>	<i>cerebral regional oxygen saturation</i>	IZB	<i>Intrazerebrale Blutung</i>
CtOx	<i>Cytochrom-c-Oxidase</i>	kg	<i>Kilogramm</i>
DPF	<i>differential pathlength factor</i>	LBW	<i>low birth weight</i>
ELBW	<i>extremely low birth weight</i>	LTFU	<i>loss to follow-up</i>
		m	<i>Meter</i>

MDI	<i>Mental Development Index</i>	PVL	<i>Periventrikuläre Leukomalazie</i>
min	<i>Minute</i>	ROP	<i>Frühgeborenen Retinopathie</i>
mmHg	<i>Millimeter-Quecksilbersäule</i>	rSO <sub>2</sub>	<i>regionale Gewebsoxygenierung</i>
n	<i>Anzahl</i>	SaO <sub>2</sub>	<i>Sauerstoffsättigung</i>
N.s.	<i>nicht signifikant</i>	SD	<i>Standardabweichung</i>
NEC	<i>Nekrotisierende Enterokolitis</i>	SIP	<i>Spontane Intestinale Perforation</i>
NG	<i>Neugeborenen</i>	SSW	<i>Schwangerschaftswochen</i>
NIRS	<i>Nahinfraotspektroskopie</i>	TOF	<i>time of flight</i>
nm	<i>Nanometer</i>	u.v.m.	<i>und vieles mehr</i>
O <sub>2</sub>	<i>Sauerstoff</i>	V	<i>Vena</i>
P	<i>Perzentile</i>	VLBW	<i>very low birth weight</i>
PDI	<i>Psychomotor Development Index</i>	WHO	<i>World Health Organization</i>
pH	<i>pH-Wert ("potentia Hydrogenii")</i>	z.B	<i>zum Beispiel</i>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> 3. bis 97. Perzentile der SaO <sub>2</sub> in den ersten 10 Minuten nach der Geburt (11).....	5
<b>Abbildung 2:</b> Absorptionsspektren (logarithmisch aufgetragen) von in biologischen Gewebe vorkommenden Chromophore (22). ....	7
<b>Abbildung 3:</b> 10., 25., 50., 75., 90., Perzentile der crSO <sub>2</sub> während der ersten 15 Minuten postnatal (42).....	12
<b>Abbildung 4:</b> Flussdiagramm des Zustandekommens des Patientenkollektivs...	26
<b>Abbildung 5:</b> Zeitlicher Verlauf der mittleren crSO <sub>2</sub> beider Gruppen in den ersten 15 Lebensminuten.....	30
<b>Abbildung 6:</b> Mediane crSO <sub>2</sub> -%-Werte <10. Perzentile beider Gruppen im zeitlichen Verlauf über einen Zeitraum von Minute 3 bis Minute 15; Median der burden of hypoxia beider Gruppen.....	32
<b>Abbildung 7:</b> Zeitlicher Verlauf der HF beider Gruppen in den ersten 15 Lebensminuten.....	33
<b>Abbildung 8:</b> Zeitlicher Verlauf der SaO <sub>2</sub> beider Gruppen in den ersten 15 Lebensminuten.....	34
<b>Abbildung 9:</b> Anzahl der NG mit Sepsis bzw. ohne Sepsis beider Gruppen.....	34
<b>Abbildung 10:</b> Anzahl der NG mit IZB bzw. ohne IZB beider Gruppen. ....	35
<b>Abbildung 11:</b> Anzahl der NG mit PVL bzw. ohne PVL beider Gruppen.....	36
<b>Abbildung 12:</b> Anzahl der NG mit IRDS bzw. ohne IRDS beider Gruppen. ....	36
<b>Abbildung 13:</b> Anzahl der NG mit BPD bzw. ohne BPD beider Gruppen. ....	37
<b>Abbildung 14:</b> Anzahl der NG mit ROP bzw. ohne ROP beider Gruppen.....	38
<b>Abbildung 15:</b> Anzahl der NG mit NEC bzw. ohne NEC beider Gruppen. ....	38
<b>Abbildung 16:</b> Anzahl der NG mit SIP bzw. ohne SIP beider Gruppen.....	39
<b>Abbildung 17:</b> Anzahl der NG mit CP bzw. ohne CP beider Gruppen. ....	39

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Beurteilungskriterien eines Neugeborenen nach Virginia Apgar (7,8)...	4
<b>Tabelle 2:</b> Indexwerte der erhaltenen Rohwerte für die BSID II&III (52,53). .....	18
<b>Tabelle 3:</b> Anzahl n der Kinder in der jeweiligen Gruppe. ....	26
<b>Tabelle 4:</b> Demographische und peripartale Parameter der Eingeschlossenen und Ausgeschlossenen Kinder. ....	27
<b>Tabelle 5:</b> Demographische und peripartale Parameter der NG mit schlechtem bzw. altersgemäßem Outcome. ....	28
<b>Tabelle 6:</b> Demographische Parameter bei 2-Jahres-Entwicklungskontrolle der Kinder mit schlechtem bzw. altersgemäßem Outcome.. ....	29
<b>Tabelle 7:</b> Mediane %crSO <sub>2</sub> <10.Perzentile beider Gruppen über einen Zeitraum von Minute 3 bis Minute 15, sowie pro Minute; Median der burden of hypoxia. ...	31

## Formelverzeichnis

<b>Formel 1:</b> Modifiziertes Lambert-Beersches-Gesetz (19). ....	8
<b>Formel 2:</b> Umrechnung von BSID II MDI in BSID III kognitiv Score (64). ....	25

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Im Rahmen der neonatologischen Erstversorgung werden Vitalwerte (Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung) kontinuierlich überwacht. Zusätzlich kann in diesem Zeitraum die zerebrale Oxygenierung (crSO<sub>2</sub>) mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) monitorisiert werden. Hypo- und Hyperoxygenierung des Gehirns sind wichtige Risikofaktoren für neonatale Komplikationen, die wiederum zu massiven Entwicklungsschäden führen können.

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war es zu analysieren, ob ein Zusammenhang zwischen crSO<sub>2</sub> in der Adaptationsphase unmittelbar nach der Geburt und dem Kurzzeit- und Langzeit-Outcome besteht.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Eingeschlossen wurden insgesamt 23 Frühgeborene (<34 SSW, mit einem Geburtsgewicht <1500 g), bei denen crSO<sub>2</sub> Messungen unmittelbar nach der Geburt durchgeführt wurden und Langzeit-Outcome-Daten vorlagen. Außerdem wurde die burden of hypoxia, die Summe der crSO<sub>2</sub>-%-Werte unter der 10. Perzentile von Minute 3 bis zur Minute 15, als Maß für die hypoxische Belastung berechnet. Als Parameter für die Evaluierung des Langzeit-Outcomes wurden einerseits die Ergebnisse der Entwicklungstests „Bayley Scales of Infant Development“ (BSID) II und III nach einem korrigierten Alter von 2 Jahren oder schwerer Entwicklungsrückstand oder Mortalität in den ersten 2 Jahren verwendet. Die 23 eingeschlossenen Neugeborenen wurden anhand ihres Langzeit-Outcomes in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1: Neugeborene mit schlechtem Langzeit-Outcome (BSID III kognitiv Wert <85, massiver Entwicklungsrückstand, Mortalität). Gruppe 2: überlebende Neugeborene mit altersgemäßer Entwicklung (BSID III kognitiv Wert ≥85).

**Ergebnisse:** 7 Neugeborene wiesen ein schlechtes Langzeit-Outcome auf, 16 Neugeborene eine altersgemäße Entwicklung. Der Median der crSO<sub>2</sub> über die ersten 15 Minuten war in der Gruppe mit schlechtem Langzeit-Outcome (54 % (29-66 %)) niedriger als in der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung (67 % (51-75 %)). Gruppe 1 zeigte eine höhere hypoxische Belastung als Gruppe 2 (125 %\*min (37-195 %\*min) versus 9 %\*min (0-35 %\*min)), wobei in der Gruppe mit schlechtem

Outcome auch das Gestationsalter niedriger war als in der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung ( $26,1 \pm 3,0$  SSW versus  $30,0 \pm 2,4$  SSW).

Konklusion: In der Studie konnte gezeigt werden, dass Neugeborene mit schlechtem Langzeit-Outcome während der Adaptationsphase niedrigere  $\text{crSO}_2$ -Werte und eine höhere hypoxische Belastung aufwiesen. Dies lässt unabhängig vom Unterschied im Gestationsalter auch einen Zusammenhang zwischen  $\text{crSO}_2$  in den ersten 15 Lebensminuten und dem Langzeit-Outcome vermuten.

## Abstract

**Introduction:** During immediate transition vital signs (heartrate, arterial oxygen saturation) are assessed continuously. In addition the cerebral oxygenation (crSO<sub>2</sub>) can be monitored by near-infrared spectroscopy (NIRS) in this period. Hypo- and hyperoxygenation of the brain are important risk factors for neonatal complications, which can lead to developmental disorders.

**Aim:** The aim of the present study was to analyse, whether there is an association between crSO<sub>2</sub> during immediate transition after birth and short-term and long-term outcome.

**Methods:** A retrospective observational study was performed. In total 23 premature infants (<34<sup>th</sup> GW, with a birthweight <1500 g) were included, in whom crSO<sub>2</sub> was measured immediately after birth and long-term outcome data were available. Furthermore we calculated the burden of hypoxia as the sum of the crSO<sub>2</sub>-%-values below the 10<sup>th</sup> percentile from minute 3 to minute 15. Long-term outcome was evaluated by the neurodevelopmental tests “Bayley Scales of Infant Development” (BSID) II and III at a corrected age of 2 years or severe disability or mortality in the first 2 years. The 23 included neonates were divided into two groups according to their long-term outcome. Group 1: Neonates with poor long-term outcome (BSID III cognitive score <85, severe disability, mortality). Group 2: surviving neonates with age-appropriate development (BSID III cognitive score ≥85).

**Results:** 7 neonates showed poor long-term outcome, 16 neonates showed age-appropriate development. The median of the crSO<sub>2</sub> in the first 15 minutes was lower in the group with poor long-term outcome (54 % (29-66 %)) compared to the group with age-appropriate development (67 % (51-75 %)). Group 1 also showed a higher burden of hypoxia than group 2 (125 %\*min (37-195 %\*min) versus 9 %\*min (0-35 %\*min)). However, the group with poor outcome was born at lower gestational age than the group with age-appropriate development (26,1±3,0 GW versus 30,0±2,4 GW).

**Conclusion:** The study revealed that children with poor long-term outcome showed lower crSO<sub>2</sub>-values and a higher burden of hypoxia during immediate transition after birth. These findings suggest that there is an association between the crSO<sub>2</sub> in the

first 15 minutes after birth and the long-term outcome, regardless of the difference in gestational age.

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Frühgeburt

Von einem reifen, termingerechten Neugeborenen (NG) spricht man bei einer Entbindung des Kindes zwischen den Schwangerschaftswochen (SSW) 37+0 Wochen und 41+6 Wochen. Eine Geburt, die von dieser zeitlichen Definition abweicht, bezeichnet man entweder als Frühgeburt (<37+0 SSW) oder als übertragene Geburt (>41+6 SSW). Die Schwangerschaftsdauer wurde festgelegt als die Zeitspanne ab dem ersten Tag der letzten Monatsblutung der Mutter. Aus Gründen der Praktikabilität wird sie auch heutzutage in der Routine noch so berechnet, obwohl durch neue Untersuchungsmodalitäten, wie Ultraschall oder exakte Methoden zur Feststellung des Ovulationszeitpunktes, eine genauere Bestimmung der Gestationsdauer möglich wäre. Dies ist jedoch nur in bestimmten Grenzfällen nötig (1).

Laut WHO werden weltweit mehr als 1 von 10 Kindern zu früh geboren, was über 15 Millionen Frühgeburten jährlich bedeutet. Außerdem beschreibt sie die Frühgeburt mit all ihren Komplikationen als weltweit führende Todesursache in den ersten 4 Lebenswochen für Neugeborene. Jährlich sterben über 1 Million Kinder an den Folgen ihrer Unreife. Besorgniserregend ist zudem die Tatsache, dass die Frühgeburtenrate weiterhin steigend ist (2).

### 1.1.1 Klassifikation

Wie bereits beschrieben ist das Gestationsalter entsprechend den SSW ein wichtiger Parameter um die Reife des Neugeborenen zu klassifizieren (3). Außerdem spielt das Geburtsgewicht eine wichtige Rolle und bietet eine weitere Möglichkeit der Einteilung von Frühgeborenen (4).

Einteilung nach Gestationsalter (3,5):

- Mäßig frühe bis frühe Geburt (moderate to late preterm): 32 bis <37 SSW
- Sehr frühe Geburt (very preterm): 28 bis <32 SSW
- Extrem frühe Geburt (extremely preterm): <28 SSW

Einleitung

Einteilung nach Geburtsgewicht (4):

- Untergewichtig (low birth weight, LBW): <2500 g
- Sehr untergewichtig (very LBW, VLBW): <1500 g
- Extrem untergewichtig (extremely LBW, ELBW): <1000 g

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Um die multifaktorielle Genese von Frühgeburten zu verstehen, beschäftigen sich einige Studien intensiv mit der Evaluierung einzelner Risikofaktoren und ihrem komplexen Zusammenspiel. Eine wichtige Rolle spielen dabei Umstände wie Mehrlingsschwangerschaft, stattgehabte Eingriffe an der Cervix, Frühgeburten in der Vergangenheit, psychischer und physischer Stress oder Infektionen der Mutter. Auch demographische Faktoren, wie ein niedriger sozio-ökonomischer Status, Alter <17 und >37 Jahre und die ethnische Herkunft, können als Risikofaktoren genannt werden. Außerdem werden das Vorliegen von Uterusanomalien, ein BMI <17 kg/m<sup>2</sup> bzw. >35 kg/m<sup>2</sup>, Nikotin oder sonstiger Drogenkonsum der Mutter zu den Risikofaktoren gezählt (5,6).

## **1.2 Adaptationsphase**

Die Anpassung des Neugeborenen auf die veränderte Umwelt nach der Geburt (von intra- nach extrauterin) wird postnatale Adaptation genannt. Komplexe physiologische Vorgänge sind nötig um das extrauterine Leben zu ermöglichen. Der sich noch im Uterus befindliche Fetus wird über die Nabelvene (V. umbilicalis) mit sauerstoffreichem Blut aus der Plazenta versorgt. 90 % dieses Blutes werden vom rechten Vorhof des Herzens über Kurzschlüsse (Foramen ovale zwischen den Vorhöfen; Ductus arteriosus Botalli zwischen Lungenarterien und Aorta) in den Körperkreislauf befördert. Dies bezeichnet man als einen physiologischen Rechts-Links-Shunt. Die Lungen sind in dieser Phase noch flüssigkeitsgefüllt und weisen einen hohen Gefäßwiderstand auf. Dadurch passieren nur ca. 10 % des Blutvolumens den Lungenkreislauf (7).

Einleitung

### **1.2.1 Pulmonale Adaptation**

Die fetale Lungenentwicklung, besonders die der Alveolen, hängt wesentlich von der pulmonalen Flüssigkeitsfüllung ab. Kann die Füllung des gesamten pulmonalen Systems, z.B. durch kein oder zu wenig Fruchtwasser (Anhydramnion, Oligohydramnion), nicht ausreichend gewährleistet werden, führt dies unter Umständen zu einer mangelnden Entwicklung der Lunge (Lungenhypoplasie). Wenige Sekunden nach der Geburt werden die ersten Atemzüge des Neugeborenen durch verschiedene thermische, chemische und taktile Trigger ausgelöst und die Lunge beginnt sich zu entfalten. Der damit zunehmende intrathorakale Druck verdrängt die Flüssigkeit in den Extraalveolärraum, wo sie vor allem über das Blut und die Lymphe abtransportiert wird (7).

### **1.2.2 Kardiozirkulatorische Adaptation**

Die Belüftung der Lunge führt zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks des Blutes, was eine Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstands zur Folge hat. Die veränderten pulmonalen Druckverhältnisse (Lunge entfaltet, Gefäßwiderstand ↓) ermöglichen eine gesteigerte Perfusion des Lungenkreislaufs und erhöhen damit den Druck im linken Herzen. Gleichzeitig verringert sich der Füllungsdruck des rechten Herzens durch den fehlenden Blutstrom aus der Nabelvene nach der Abnabelung. Ist der Druck im linken Vorhof schließlich größer als jener im rechten, kommt es zum Verschluss des Foramen ovale. Auch der zweite Kurzschluss beginnt sich durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck und die geänderten hämodynamischen Verhältnisse zu verschließen. Der endgültige bindegewebige Umbau des Ductus arteriosus Botalli kann jedoch noch einige Wochen in Anspruch nehmen. Diese Vorgänge führen eine Entwicklung des fetalen Kreislaufs zu einem extrauterinen Kreislauf (linkes Herz → Systemkreislauf, rechtes Herz → Lungenkreislauf) herbei (7,8).

## **1.3 Beurteilung der postnatalen Adaptation**

Die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung eines Neugeborenen und zur Entscheidung über eine Reanimation sind Hautfarbe, Atmung und Herzfrequenz (HF). Darüber hinaus bietet ein neonatologisches Reanimationssetting in Ländern

Einleitung

mit hohem Einkommen die Möglichkeit des apparativen Monitorings der Vitalparameter des Neugeborenen. Kontinuierliche Messung der HF, der peripheren Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>), des Blutdruckes und der Körpertemperatur, sowie die Bestimmung des Nabelarterien-pHs wurden in die klinische Routine integriert (9).

### 1.3.1 APGAR-Score

Der von der Anästhesiologin Virginia Apgar 1952 entwickelte APGAR-Score ermöglicht eine bis heute adäquate Methode zur klinischen Evaluierung der Anpassung des Neugeborenen. Dieser Score wird in der Regel nach 1, 5 und 10 Minuten erhoben. Der Wert setzt sich zusammen aus der Summe 5 einzelner Teilbereiche, für welche jeweils 0-2 Punkte vergeben werden. Der bestmögliche Wert ist 10 und der schlechteste 0, wobei bereits ein Score ab 7 darauf hinweist, dass das Neugeborene keine großen Anpassungsschwierigkeiten aufweist (7,8,10).

In Tabelle 1 werden die Beurteilungskriterien eines Neugeborenen nach Virginia Apgar dargestellt.

Apgar-Index	0	1	2
Hautfarbe	Blau oder blass	Akrozyanose	Rosig
Atmung	Keine	Langsam, unregelmäßig	Gut, schreit
Herzfrequenz	Keine	<100 bpm	>100 bpm
Muskeltonus	Schlaff	Träge Flexion	Aktive Bewegung
Absaugreflexe	Keine	Grimassieren	Schreien

**Tabelle 1:** Beurteilungskriterien eines Neugeborenen nach Virginia Apgar. Bpm (beats per minute). Nachempfunden aus (7,8).

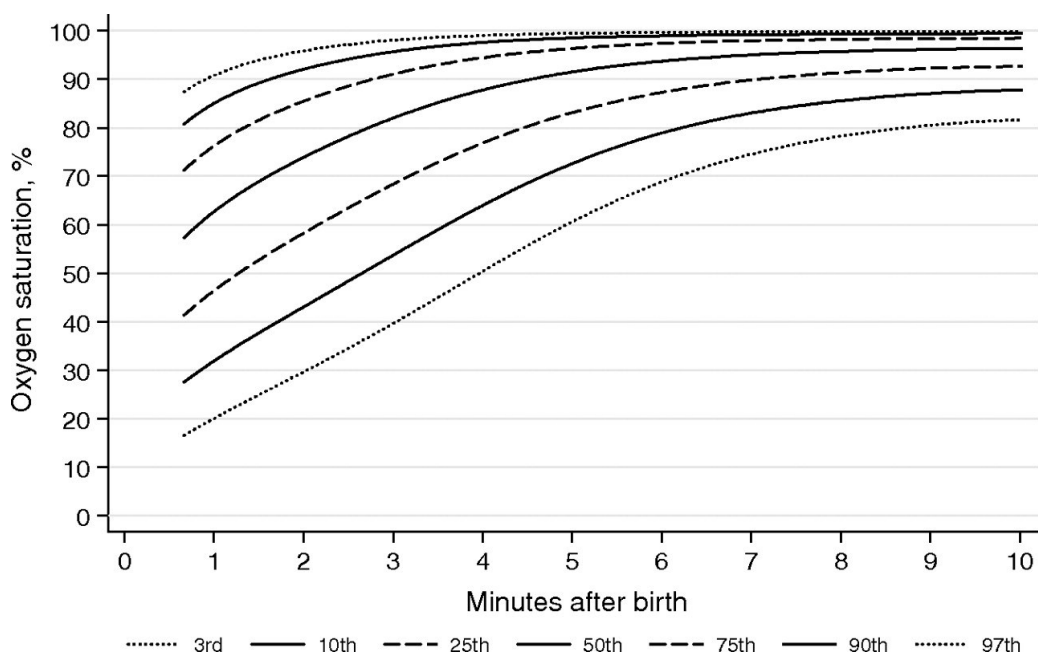
### 1.3.2 Periphere Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz

Die Herzfrequenz und die SaO<sub>2</sub> lassen sich mithilfe eines Pulsoxymeters nichtinvasiv und kontinuierlich messen. Beide Parameter spielen in neonatalen Reanimationsalgorithmen eine wichtige Rolle. Für die Herzfrequenz wird meist ein Wert von <100 bpm als zu niedrig angesehen und sollte deshalb zu weiteren Maßnahmen und Interventionen führen.

## Einleitung

Die SaO<sub>2</sub> korreliert entsprechend der Sauerstoffbindungskurve mit dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck im Blut, welcher ansonsten nur mittels invasiver Blutgasanalyse bestimmbar ist (9,11). Der Sensor des Pulsoxymeters wird an der rechten Hand oder am rechten Handgelenk angebracht um präduktale Werte zu erhalten. Hängt die Sauerstoffversorgung des Neugeborenen noch von intakten Rechts-Links-Shunts ab, so lassen sich präduktal höhere Werte messen als postduktal (12). In den ersten Minuten nach der Geburt sollte die Sauerstoffsättigung ansteigen, um nach durchschnittlich 8 Minuten Werte >90 % zu erreichen (11).

Die von Dawson et al. publizierte Abbildung 1 zeigt den Verlauf der SaO<sub>2</sub> in den ersten 10 Minuten nach der Geburt von Früh- und Neugeborenen, die keine medizinische Intervention benötigten (11).



**Abbildung 1:** 3. bis 97. Perzentile der SaO<sub>2</sub> in den ersten 10 Minuten nach der Geburt (11).

### 1.3.3 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Das Gehirn stellt in der postnatalen Adaptationsphase eines der vulnerabelsten Organe dar. Zerebrale Minderperfusion oder Phasen der Hypoxie können am sich noch entwickelnden Gehirn massive Schäden verursachen, wie beispielsweise interventrikuläre Hämorrhagien oder periventrikuläre Leukomalazie (13,14). Dies kann sich negativ auf die neurologische Entwicklung der Kinder auswirken und zu

## Einleitung

Entwicklungsstörungen führen (15). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Werte der  $crSO_2 < 40\%$ , vor allem über mehrere Stunden bestehend, zu hypoxischen Hirnschäden führen können (16,17).

Durch die sich in klinischer Routine befindlichen Möglichkeiten des Monitorings, kann man nicht in zufriedenstellender Weise auf die Sauerstoffversorgung des Gehirns schließen. Die klinische Beurteilung des Neugeborenen anhand des APGAR-Scores ist vom Untersucher abhängig und variiert besonders bei Frühgeborenen oder in Reanimationssettings. Die Herzfrequenz und die  $SaO_2$  liefern keine Information über die zerebrale Perfusion, die  $crSO_2$  oder die zerebrale Aktivität (13–15).

1977 wurde von Jöbsis die NIRS als Methode zur kontinuierlichen, nichtinvasiven Messung vom Hämoglobin-Oxyhämoglobin-Verhältnis im Gewebe vorgestellt (18). Seitdem wird die Anwendung der NIRS in verschiedenen Bereichen der modernen Intensivmedizin erforscht.

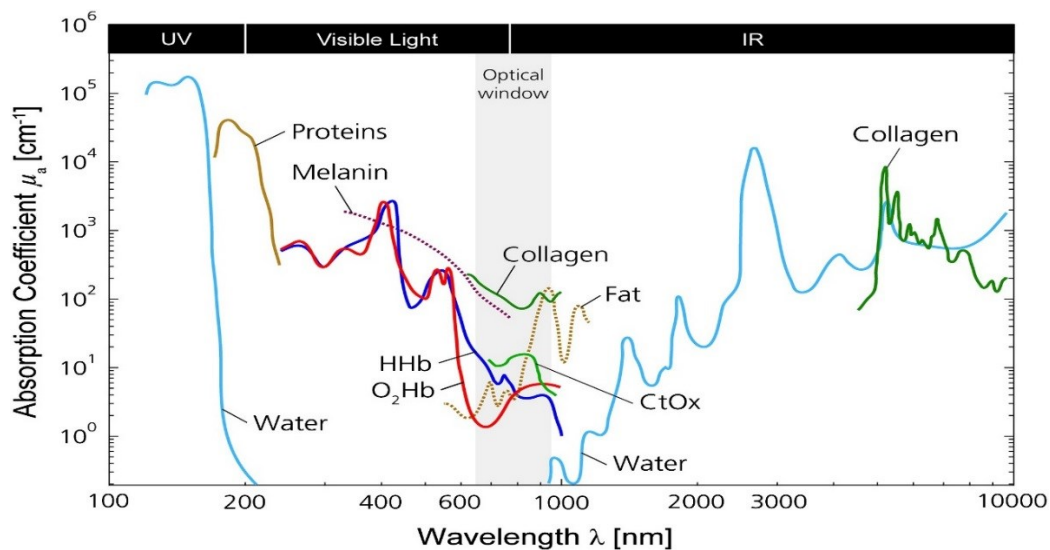
### *1.3.3.1 Physikalischer Hintergrund*

Trifft Licht auf biologisches Gewebe, können die ausgesandten Photonen entweder absorbiert, gebrochen oder reflektiert werden. Absorption und Brechung hängen im Wesentlichen von der Wellenlänge des emittierten Lichts ab. Brechungseffekte lassen sich mit höheren Wellenlängen reduzieren, während die Absorption von den molekularen Eigenschaften der im Lichtstrahl liegenden Teilchen bestimmt wird. Reflexion hingegen wird determiniert durch den Winkel, in welchem der Lichtstrahl auf das Gewebe auftrifft (18).

Die Grundlage für die NIRS schafft die Tatsache, dass Licht im Nahinfrarot Spektrum (700-1000 nm), im Gegensatz zu sichtbarem Licht (450-700 nm), tief ins Gewebe eindringen kann. Weiches Gewebe, bis hin zu kindlichen Schädelknochen, können damit durchdrungen werden. Teilchen im biologischen Gewebe, die Licht in verschiedenen Wellenlängenbereichen absorbieren können, werden Chromophore genannt. Die für Licht im Nahinfrarotbereich wichtigsten Chromophore sind Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom-c-Oxidase (CtOx), welche abhängig von ihrem Oxygenierungs-Zustand unterschiedlich stark absorbieren (18–21).

## Einleitung

Wie in der Abbildung 2 dargestellt, bietet sich im Nahinfrarotbereich ein optisches Fenster. Bei niedrigeren Wellenlängen absorbiert vor allem Hämoglobin, bei höheren Wellenlängen vor allem Wasser, zu stark, um ein Durchdringen der Photonen möglich zu machen (22).



**Abbildung 2:** Absorptionsspektren (logarithmisch aufgetragen) von in biologischen Gewebe vorkommenden Chromophore (u.a. HHb, HbO<sub>2</sub> und CtOx) (22).

Innerhalb von diesem optischen Fenster zeigen Oxyhämoglobin (HbO<sub>2</sub>) und Desoxyhämoglobin (HHb) unterschiedliche Absorptionsmaxima (HHb bei 760 nm und HbO<sub>2</sub> bei 920 nm) (23) und sind dadurch unterscheidbar (23,24).

Die physikalische Basis für die Berechnung der Konzentration der einzelnen Chromophoren ist eine modifizierte Form des Lambert-Beerschen-Gesetzes (19).

$$A = \alpha B d C + G$$

A.....Absorption  
 $\alpha$ .....Absorptionskoeffizient bei bestimmter Wellenlänge  
 B.....DPF (differential pathlength factor)  
 d.....Abstand zwischen den beiden NIRS-Optoden  
 C.....Konzentration der Chromophoren  
 G.....Verlust durch Streuung

**Formel 1:** Modifiziertes Lambert-Beersches-Gesetz (19).

Die Absorption ist entsprechend dem Lambert-Beerschen-Gesetz der Logarithmus des Verhältnisses zwischen der ausgesandten Lichtintensität und der wieder einfallenden Lichtintensität. Da die Photonen aufgrund von Streuung nicht nur den linearen Weg zwischen den Optoden zurücklegen, sondern sich der zurückgelegte Weg vervielfacht, wurde der DPF als Korrekturfaktor eingeführt. Der DPF ist für jedes biologische Gewebe anders (4 für Muskel; 4-6 fürs Gehirn) und muss für jedes Gewebe separat bestimmt werden. Meist wird dies mittels zeitaufgelöster Spektroskopie gemacht. Dabei wird jene Zeit gemessen, in der die Photonen von einer Optode zur anderen reisen (time of flight, TOF) (21). Alle anderen Faktoren dieser Gleichung sind bekannt oder können gemessen werden (19).

Je nach Wellenlänge lassen sich nun aus der gemessenen Absorption Konzentrationsänderungen des HbO<sub>2</sub>s und des HHbs berechnen. Bildet man die Summe der beiden Konzentrationen erhält man das totale zerebrale Hämoglobin (HbT) (20).

### 1.3.3.2 Technische Umsetzung

Die Technischen Grundvoraussetzungen für ein NIRS-Monitoring sind (21):

- Eine Lichtquelle, die mehrere Wellenlängen generiert.
- Zumindest eine Optode, die das Licht emittiert und zumindest eine Optode, die das zurückkommende Licht aufnimmt.

## Einleitung

- Eine fiberoptische Verbindung zwischen der Lichtquelle und einer Optode und zwischen einer Optode und einem Computer.
- Ein Photomultiplier, um die einzelnen Photonen zu detektieren.
- Ein Computer zur Berechnung der erforderlichen Algorithmen.
- Ein Monitor um die verarbeitete Information darzustellen.

Mittlerweile verwenden unterschiedliche NIRS-Geräte unterschiedliche Techniken (19,25–27):

- Continuous wave NIRS: Messung der Änderung der Konzentration der Chromophoren anhand der Absorption bei bestimmten Wellenlängen.
- Continuous wave spatially-resolved NIRS: Messung der Absorption in unterschiedlichen Entfernungen zur lichtemittierenden Optode (auch multidistance spectroscopy). Der proximale Detektor erhält Signale aus dem peripheren oberflächlichen Gewebe, während der distale Detektor Signale aus dem peripheren und aus dem tiefen Gewebe erhält. Subtrahiert man das periphere oberflächliche Signal von jenem des distalen Detektors, so erhält man die Gewebsoxygenierung in der Tiefe (ca. 1-2 cm). Dadurch wird die kontinuierliche Messung der regionalen Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>) bzw. des „tissue oxygenation index“ in tieferen Regionen, welche auf dem Verhältnis  $\text{HbO}_2/(\text{HbO}_2+\text{HHb})$  basieren, ermöglicht.
- Time-resolved NIRS: Messung der Zeit, die von einem Lichtpuls benötigt wird um das Gewebe zu durchdringen. Ermöglicht die Messung der absoluten Konzentration der Chromophoren.
- Phase-resolved NIRS: Messung der Amplituden- und Phasenverschiebung des Lichts beim Durchtritt durchs Gewebe. Ermöglicht auch die Messung der absoluten Konzentration der Chromophoren.

### 1.3.3.3 NIRS-Parameter

Für diese Arbeit wurde die crSO<sub>2</sub> verwendet, welche sich wie bereits erwähnt mittels „continuous wave spatially-resolved NIRS“ messen lässt. Die rSO<sub>2</sub> ergibt sich aus dem Verhältnis des  $\text{HbO}_2/\text{HbT}$ , also  $\text{HbO}_2/(\text{HbO}_2+\text{HHb})$  (25). Sie setzt

Einleitung

sich zusammen aus der venösen (70-80 %), kapillaren (5 %) und arteriellen (20-25 %) Sauerstoffsättigung (26).

Aus der  $rSO_2$  und  $SaO_2$  lässt sich die fractional tissue oxygen extraction (FTOE) berechnen. Sie spiegelt das Verhältnis aus  $O_2$ -Versorgung und zerebralem  $O_2$ -Verbrauch wieder. Errechnen lässt sie sich aus der Formel  $SaO_2 - rSO_2 / SaO_2$  (26,28).

Auch Parameter der zerebralen Hämodynamik lassen sich durch NIRS gemessene Werte berechnen.

Das zerebrale Blutvolumen (CBV) ergibt sich aus der Formel  $CBV = (\Delta HbO_2 - \Delta HHb) / (2 * \Delta SaO_2 * H * R)$ . H ist die Hämoglobin (Hb)-Konzentration in großen Gefäßen und R ist das Hämatokritverhältnis von zerebralen zu großen Gefäßen (19,29).

Der zerebrale Blutfluss (CBF) ergibt sich aus der Formel  $CBF = K_1 * \Delta [HbO_2 / HbT] * \int_0^t (\Delta (SaO_2) dt)$ .  $K_1$  ist eine Konstante, die das Hämatokritverhältnis von zerebralen zu großen Gefäßen, das Molekulargewicht von Hämoglobin, sowie die Dichte des zerebralen Gewebe wiedergibt (19,30).

#### 1.3.3.4 NIRS in der Neonatologie

Wie zuvor bereits erwähnt, kann Licht im Nahinfrarotbereich durch den Schädelknochen Neugeborener in die Tiefe vordringen und somit die Messung der zerebralen Oxygenierung und Hämodynamik ermöglichen. Zum ersten Mal wurde die NIRS in der Neonatologie in einer Studie von Brazy et al. 1985 angewandt. Ziel war es zu zeigen, dass durch die NIRS eine kontinuierliche, nichtinvasive Messung der zerebralen Oxygenierung direkt am Bett der Kinder möglich ist (31). Trotzdem konnte die NIRS aufgrund ihrer Limitationen, wie beispielsweise Unterschiede zwischen den einzelnen Geräten (32), sowie fehlende Reproduzierbarkeit und Präzision (26), noch nicht als klinische Routine auf neonatologischen Intensivstationen etabliert werden (24,26).

In der Forschung spielt die NIRS jedoch eine große Rolle. Vor allem das Monitoring der zerebralen Oxygenierung während der ersten Minuten nach der Geburt ist nach wie vor von besonderem Interesse. 1992 untersuchte Peebles et al. als erstes die Änderungen ebendieser bei einem gesunden Neugeborenen (30).

## Einleitung

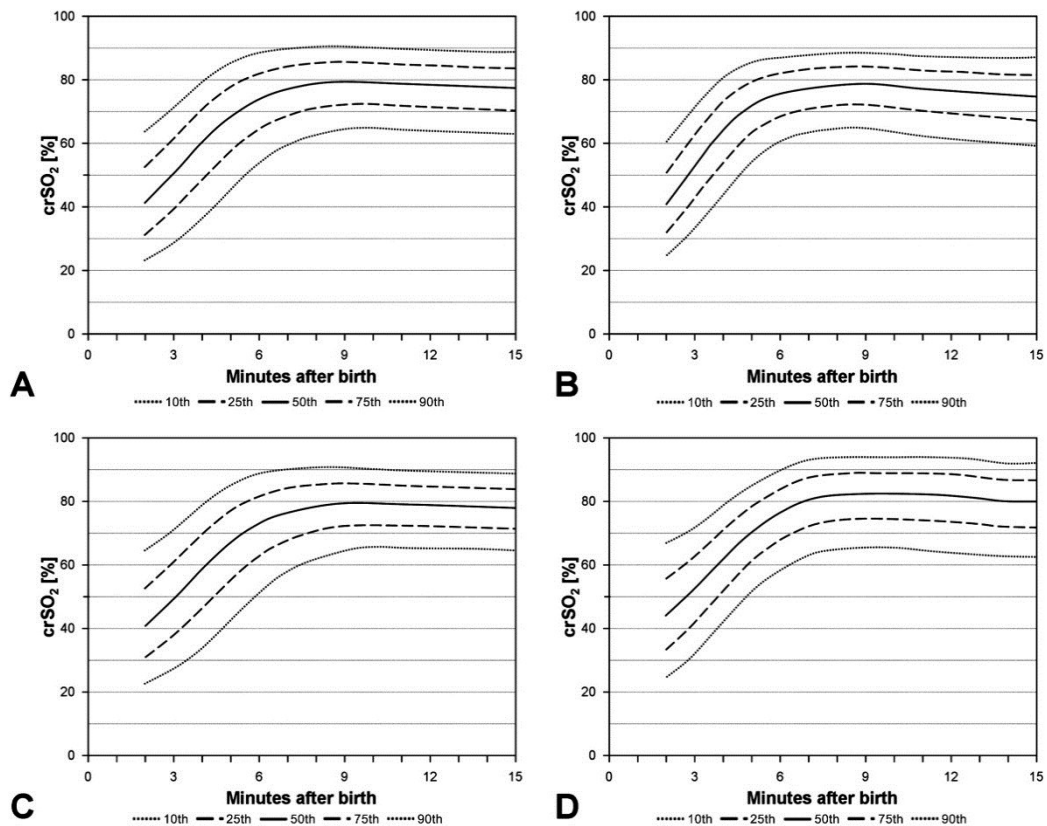
In den folgenden Jahren wurde die NIRS eingesetzt um die Physiologie der Adaptationsphase besser zu verstehen. Im Gegensatz zur arteriellen Sauerstoffsättigung und der peripheren Sauerstoffsättigung, erreichen die Werte der crSO<sub>2</sub> nach initialem Anstieg früher ein stabiles Plateau. Dies lässt vermuten, dass die Sauerstoffversorgung des Gehirns in dieser Zeit bevorzugt aufrechterhalten wird (33,34). Während SaO<sub>2</sub> und Herzfrequenz nach „Sectio caesarea“ signifikant niedrigere Werte als nach vaginaler Geburt zeigten, konnten keine Unterschiede im Verlauf der crSO<sub>2</sub> festgestellt werden, was diese These bekräftigt (35). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei Frühgeborenen (<32 SSW), die im Laufe der ersten 2 Lebenswochen eine Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) erlitten, signifikant niedrigere crSO<sub>2</sub>-Werte innerhalb der ersten 15 min gemessen wurden im Vergleich zu jenen Frühgeborenen ohne IVH. Die Vergleiche der HF und der SaO<sub>2</sub> zeigten jedoch deutlich geringere Unterschiede (36).

Außerdem wurden in zahlreichen Studien die Effekte von intensivmedizinischen Interventionen auf die zerebrale Oxygenierung von Früh- und Neugeborenen untersucht. Beispielsweise befassten sich Arbeiten mit dem Unterschied in der crSO<sub>2</sub> zwischen beatmungspflichtigen und sich gut anpassenden Neugeborenen (37,38). Auch die Effekte von prolongierten Beatmungen (39), der verzögerten Abklemmung der Nabelschnur (40) sowie von Absauge-Manövern auf die crSO<sub>2</sub> wurden untersucht (41).

Pichler et al. publizierten anhand der Daten von 381 Neugeborenen, die keine medizinische Unterstützung in der Adaptationsphase benötigten, Referenzbereiche für die crSO<sub>2</sub> (siehe Abbildung 3) und die cFTOE in den ersten 15 Lebensminuten. Der Median der crSO<sub>2</sub> aller Neugeborenen, sowohl Früh- als auch Reifgeborenen, betrug 41 % nach 2 Minuten, 68 % nach 5 Minuten, 79 % nach 10 min und 77 % nach 15 Minuten (42). Eine weitere Studie derselben Forschungsgruppe beschäftigte sich mit der Frage, ob man bei Frühgeborenen eine Reduktion der burden of hypoxia (zu Deutsch: hypoxische Belastung) während der Adaptationsphase, durch eine mittels NIRS-Monitoring kontrollierte Sauerstoffgabe, erreichen kann. Die hypoxische Belastung wurde in %\*min crSO<sub>2</sub> unter der 10. Perzentile der crSO<sub>2</sub> angegeben. Es wurde eine Gruppe mit sichtbarer crSO<sub>2</sub> mit einer Gruppe mit nicht sichtbarer crSO<sub>2</sub> während der Versorgung verglichen. In

Einleitung

der Gruppe mit sichtbarer crSO<sub>2</sub> konnte die hypoxische Belastung für die eingeschlossenen Frühgeborenen halbiert werden (13).



**Abbildung 3:** 10., 25., 50., 75., 90., Perzentile der crSO<sub>2</sub> während der ersten 15 Minuten postnatal. A: Alle NG; B: reife NG, vaginale Geburt; C: reife NG, Sectio-Geburt; D: Frühgeborene, Sectio-Geburt (42).

## 1.4 Entwicklung

Die Entwicklung des Kindes vom Neugeborenen zum adulten Individuum passiert nicht in isolierten Teilbereichen, vielmehr verläuft sie ganzheitlich. Entwicklung von Kognition, Motorik, Sprache, Sensorik und Wachstum verlaufen gleichzeitig und beeinflussen und ermöglichen sich gegenseitig (43,44).

### 1.4.1 Gehirnentwicklung

Noch vor der Geburt ereignet sich die Entwicklung vom Neuralrohr zum Gehirn des Neugeborenen. Pränatal kommt es zur Proliferation der Neuronen im Neuralrohr und der anschließenden Migration dieser an den für sie bestimmten Ort im Kortex. Durch gezielte Apoptose gehen rund 50 % dieser Neuronen wieder zugrunde (45). Während zum Zeitpunkt der Geburt Stammhirn und Rückenmark schon gänzlich

## Einleitung

ausgebildet sind, reicht die vollständige Entwicklung anderer Regionen bis in die Adoleszenz. Synaptogenese, sowie Synapsenelimination und Myelinisierung der Axone, treten in unterschiedlichen Regionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Generell lässt sich beobachten, dass diese Vorgänge in Bereichen frontal im Kortex später auftreten und damit später zu deren Entwicklung führen. Daraus ergibt sich, dass sensorische Funktionen wie das Sehen und das Hören schon zum Zeitpunkt der Geburt entwickelt sind, während höhere kognitive Leistungen erst im Laufe der Entwicklung möglich werden (43).

### **1.4.2 Motorik (43,44,46)**

Einfache pränatale Bewegungen lassen sich bereits in der 8. Schwangerschaftswoche mittels Ultraschall erkennen. Bis zur 14. Schwangerschaftswoche bilden sich erste Bewegungsmuster aus, deren Funktion äußerst wichtig ist. Es müssen beispielsweise zur Geburt lebenswichtige Funktionen wie Atmen, Saugen und Schlucken erlernt werden. Auch die Modellierung der Gliedmaßen durch Bewegungen und die richtige Drehung in den Geburtskanal müssen gewährleistet werden.

Zum Zeitpunkt der Geburt weist das Neugeborene eine Reihe teilweise lebenswichtiger Reflexe auf: Für die Nahrungsaufnahme wichtig sind Such-, Saug- und Schluckreflex, außerdem gibt es noch den palmaren und plantaren Greifreflex sowie Moro-Reflex, Schreitreflex und ATNR (asymmetrischer tonischer Nackenreflex). Beim Moro-Reflex kommt es beim Absenken des Kindes in die Rückenlage zuerst zu einem Auseinanderspreizen der Arme und Beine, um anschließend die Extremitäten vor dem Körper zu flektieren und zu adduzieren. Beim ATNR kommt es zur Streckung der gesichtsseitigen Extremitäten und zur Beugung der anderen Extremität. Im Laufe des 1. Lebensjahres sollten mit fortschreitender neuronaler Reife diese Reflexe nicht mehr nachweisbar werden.

Das Neugeborene zeigt bereits Spontanbewegungen, diese können willkürlich und unwillkürlich sein. Unwillkürlich sind die sogenannten „general movements“. Das Neugeborene sollte flüssige, rhythmische Varianten von Beuge- und Streckabläufen der Extremitäten zeigen. Nach 6 Wochen nehmen schnelle Bewegungen mit kleiner Amplitude (fidgety movements) zu. Die Beurteilung dieser unwillkürlichen Bewegungsmuster hat in der Entwicklungsdiagnostik einen prognostischen Wert.

## Einleitung

Willkürliche Bewegungen umfassen vor allem Hand-zu-Mund-Bewegungen und das Fixieren der Hände mit den Augen und werden im 1. Lebensjahr anstelle der unwillkürlichen Motorik immer stärker ausgeprägt.

Das Neugeborene verfügt noch nicht über die Kraft seinen Körper gegen die Schwerkraft zu halten. Ungefähr ab dem 4. Monat kann es jedoch bereits den Kopf halten und seitwärts drehen, sich in Bauchlage mit den Unterarmen stützen und lernt sich von der Bauch- in die Rückenlage und umgekehrt zu rollen. Am Rücken liegend kann es durch eine zunehmende Flexionshaltung Mund, Hände und Füße immer weiter zusammenführen. Freies Sitzen sollte ab ca. 9 Monaten möglich sein. Zu dieser Zeit entwickelt sich auch eine individuelle Art von Fortbewegung, wie etwa Kriechen, Krabbeln, Rutschen oder Rollen, und das Kind beginnt sich in den Stand zu ziehen.

Um den 12. Lebensmonat erlernt das Kind das Gehen und verbessert diese Fähigkeit zusehends bis es mit ca. 3 Jahren ein adultes Gangbild entwickelt. Im Kleinkindesalter wird das Kind immer geschickter und kann mit 2 Jahren bereits einen Ball treten, sowie beidbeinig abspringen. Auch freihändiges Treppensteigen bzw. Dreiradfahren werden bis zum 5. Lebensjahr erlernt.

Das Greifen von Gegenständen erfordert feinmotorische Fähigkeiten und reift zwischen dem 4. und dem 12. Lebensmonat heran. Mit einem Jahr zeigt das Kind bereits einen guten Pinzettengriff, auch kann es Stifte mit der Hand umschließen und kritzeln. Im 2. Lebensjahr wird das gezielte Loslassen erlernt und mit 2 Jahren sind schon das Bauen von 6-Block-Türmen, sowie das Nachmalen von horizontalen und vertikalen Linien möglich.

### **1.4.3 Kognition (43,46,47)**

Vor allem die Sinneswahrnehmungen sind bei Kindern früh ausgeprägt. Schon im Mutterleib zeigen sich erste Reaktionen des Herzschlages und der Aktivität auf akustische Reize, wie Stimmen oder Musik. Das Neugeborene ist in der Lage sowohl akustische als auch visuelle Reize zu differenzieren, wobei eine Präferenz für weibliche Stimmen und Gesichter vorherrscht. Das Neugeborene sieht bis zu einer Blickdistanz von ca. 20-25 cm.

## Einleitung

Im 1. Lebensjahr steht das Erkunden der Umwelt im Vordergrund, bis zum 8. Lebensmonat hauptsächlich orales Erkunden, ab dann immer mehr manuelles und visuelles Erkunden. Ab einem Alter von 9 bis 10 Monaten beginnt die Entwicklung der Objektpermanenz, das heißt der Säugling versteht, dass Dinge (z.B. die Mutter) existieren, auch wenn sie sich nicht mehr im Blickfeld befinden. Jedoch erst mit 15 bis 18 Monaten hat das Kind auch eine Vorstellung wo sich die Mutter aufhalten könnte. Auch im 1. Lebensjahr lernt der Säugling die Kausalität zwischen seinen Handlungen und Veränderungen seiner Umwelt kennen, z.B. reagieren Eltern auf Laute des Säuglings. Der Säugling beginnt seine Umwelt zu imitieren, z.B. Winken zum Abschied, oder in die Hände klatschen, und seine Aufmerksamkeitsspanne nimmt immer mehr zu.

Im 2. Lebensjahr entwickelt das Kind eine räumliche Vorstellung und integriert diese in sein Spielverhalten. Symbolisches Denken wird erlernt, das heißt die Idee einer Sache kann in eine andere Situation überführt werden. Beispielsweise werden aneinandergereihte Blöcke als Zug verwendet oder der Vorgang des Mit-dem-Löffel-essen auch im Puppenspiel angewandt.

Erstes Kategorisieren beginnt mit 1,5-2 Jahren und verläuft über die Unterscheidung von Mengen bis zur Erkenntnis des Zahlenbegriffs, der sich aber erst im 4-5 Lebensjahr einstellt. Eine Zeitvorstellung wird auch erst in dieser Periode geformt. Zuerst werden nur einfache Angaben („nach dem Mittagsschlaf“) verstanden, doch zunehmend auch längere Perioden und Begriffe wie „gestern“, „morgen“, „heute“.

### **1.4.4 Sprache (43,47)**

Sprache und ihre Entwicklung umfassen sowohl die Fähigkeit Kommunikation zu verstehen (rezeptive Sprache), als auch die Fähigkeit sich Auszudrücken (expressive Sprache).

Für den Säugling sind die ersten Wege sich mitzuteilen die Körpersprache und vor allem das Schreien. Schreien ist unspezifisch. Es kann Ausdruck von Bedürfnissen, wie Unwohlsein und Hunger, sein, kann aber auch keinen für die Mitmenschen ersichtlichen Grund haben. Im Laufe des ersten Lebensjahres kommt es zu einer Entwicklung vom Schreien, über Glucksen und Verwenden von Vokalen und Konsonanten, hin zum Zusammensetzen von Silben, bis schließlich zum ersten Wort. Um den 9. Monat werden die Bezeichnungen „Mama“ und „Papa“ noch

## Einleitung

undifferenziert verwendet, nicht nur für die Eltern. Das erste Wort spiegelt dabei oft Dinge wieder, mit denen das Kind häufig zu tun hat. Eine eigene Sprache entwickelt sich und es werden Erwachsene, aber auch charakteristische Geräusche, imitiert. Mit ca. 18-24 Monaten werden erste Pronomen, vor allem „mein“ oder „mir“, verwendet. Der Wortschatz wächst schubweise und Kinder sind durch ständige „Was-Fragen“ damit beschäftigt ihn zu erweitern. Erste Zwei-Wort-Sätze werden gebildet indem beispielsweise ein Nomen und ein Verb aneinandergesetzt werden. Auch die Aussprache wird immer besser und mit einem Alter von 2 Jahren sind 50 % des Gesagten auch für Fremde verständlich. Die Sätze werden mit der voranschreitenden Entwicklung länger. Im 3.-4. Lebensjahr verleihen „Warum-Fragen“ dem Bewusstwerden von Kausalzusammenhängen Ausdruck. Im Kindergarten können die meisten Kinder mit vollständigen, grammatikalisch richtigen Sätzen an der Kommunikation teilnehmen.

Auch das Sprachverständnis macht in den ersten Jahren eine große Entwicklung durch. Wie bereits beschrieben, zeigt das Neugeborene an akustischen und visuellen Reizen eine Vorliebe für Stimmen und Gesichter. Schon in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres beginnt der Säugling Begriffe zu verstehen und kann auf diese mit dem Finger zeigen, wenn sie genannt werden. Auf ein „nein“ der Eltern zeigt er bereits eine Reaktion. Mit 2 bis 3 Jahren kann das Kleinkind auf Fragen antworten und das Grammatikverständnis wird immer ausgeprägter. Bis zum Schulalter werden zunehmend komplexere Aufgabenstellungen verstanden.

## 1.5 Entwicklungsdiagnostik

Eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Verfahren um die frühkindliche Entwicklung zu beurteilen ist die „Bayley Scales of Infant Development“ (BSID) (48). 1969 wurde von Nancy Bayley die erste Auflage des Entwicklungstests veröffentlicht (49). Dieser Test war für die Untersuchung von Kindern in einem Alter von 1-30 Monaten geeignet und beinhaltete eine kognitive und eine motorische Testsektion, sowie eine Verhaltensbeurteilung. 1993 wurden die BSID überarbeitet, neu standardisiert und als zweite Version herausgebracht (50). In dieser Edition wurde der Entwicklungstest auf ein Alter von 1-42 Monate ausgeweitet, die Skalenstruktur der ersten Auflage jedoch nicht verändert. Erst in der dritten Version,

Einleitung

die 2006 erschien, wurden grundlegende Änderungen der Teststruktur vorgenommen und neue Skalen entwickelt (51).

### **1.5.1 Testumfang & Durchführung**

Der Test besteht aus einer Reihe von Items mit unterschiedlich schweren Aufgabenstellungen (z.B. Spielzeug zum Nachziehen, Springschnur, Papier zum Malen). Die Aufgaben sind in den jeweiligen Testbereichen in Alterskategorien des zu testenden Kindes zusammengefasst. Anhand des chronologischen Alters kann nun ein Startpunkt identifiziert werden, ab welchem die entsprechenden Aufgaben durchgeführt werden können. Bei Frühgeborenen wird anstelle des tatsächlichen Alters ein korrigiertes Alter verwendet um den Startpunkt festzulegen. Dieses wird ab dem errechneten Geburtstermin gezählt. Das getestete Kind muss allerdings Ein-, und Ausstiegskriterien erfüllen um auswertbare Ergebnisse zu erhalten. Werden diese Kriterien nicht erfüllt, so muss der Startpunkt in den Alterskategorien so lange nach unten bzw. oben korrigiert werden bis er dem Entwicklungsstand des Kindes entspricht (52).

Die ersten beiden Versionen der BSID umfassen drei Testbereiche, die eine Gesamtbeurteilung des kindlichen Entwicklungsniveaus erlauben:

Die „*Mental Scale*“ überprüft kognitive und sprachliche Entwicklungsschritte, wie Gedächtnisleistungen, Lernen, frühe Zahlenkonzepte, Problemlösungsfähigkeit, sprachliche Kompetenz, Objektpermanenz, u.v.m.. Die „*Motor Scale*“ testet vor allem die motorische Entwicklung und umfasst Haltungskontrolle, Bewegungsumfang und -kontrolle, sowie fein- und grobmotorische Koordination. Außerdem liefert die „*Behavior Rating Scale*“ ein Instrument zur qualitativen Einschätzung des kindlichen Verhaltens während der Testuntersuchung und unterstützt damit die Interpretation der Ergebnisse (51,53).

In der dritten Auflage der BSID wurde eine Aufteilung in 5 Skalen unternommen, vor allem um die Kognition und die Sprache getrennt zu beurteilen (52), was in den Vorgängerversionen noch nicht möglich war und kritisiert wurde (54).

Die „*Mental Scale*“ wurde in zwei separate Kategorien unterteilt, eine kognitive Skala und eine Sprachskala. Die Sprachskala ist weiter in zwei Subtests unterteilbar, Sprache rezeptiv und Sprache expressiv. Die motorische Skala ist in

## Einleitung

der dritten Version auch in zwei Subtests unterteilbar, Fein- und Grobmotorik sind nun getrennt beurteilbar. Außerdem wurden zwei weitere Skalen in Form von zwei Fragebögen für die Erziehungsberechtigten der Kinder dem Test hinzugefügt. Die sozial-emotionale Komponente wird mittels „Greenspan Social-Emotional Growth Chart“ evaluiert. Das Anpassungsverhalten des Kindes wird auch miteinbezogen und mittels „Adaptive Behavior Assessment System–Second Edition“ beurteilt (52).

### 1.5.2 Standardisierung

Zur Interpretation und zum Vergleich der Werte können die im Test erhaltenen Rohwerte anhand einer Tabelle in standardisierte Indexwerte überführt werden. Tabelle 2 liefert einen Überblick über die in der BSID II&III unterschiedlichen Indexwerte (52,53). Die Stichproben für die Standardisierung der BSID II bzw. der BSID III sind repräsentativ für die US-Bevölkerung im Jahre 1988 bzw. 2000 (55). Sie umfassen jeweils 1700 Kinder in einem Alter zwischen 1 und 42 Monaten, in 17 Altersgruppen zu je 100 Kindern aufgeteilt (52,53). In beiden Versionen sind die Mittel der Indexwerte 100 mit einer Standardabweichung (SD) von 15 (56).

Rohwert	Index BSID II	Index BSID III
<b>Kognition</b>	Mental Development Index (MDI)	Kognition
<b>Sprache</b>	MDI	Sprache kombiniert (expressiv und rezeptiv)
<b>Motorik</b>	Psychomotor Development Index (PDI)	Motorik kombiniert (Grob- und Feinmotorik)

*Tabelle 2: Indexwerte der erhaltenen Rohwerte für die BSID II&III (52,53).*

### 1.5.3 Verwendung und Limitationen

Als einer der wichtigsten entwicklungsdiagnostischen Tests weltweit wird die BSID vor allem verwendet um Entwicklungsverzögerungen festzustellen und Frühförderungen zu planen (55,57–59). Einer der größten Kritikpunkte der BSID II ist die fehlende Unterscheidung zwischen Kognition und Sprache. Beispielsweise kann ein unterdurchschnittlicher MDI auf eine Entwicklungsverzögerung in Sprache, in Kognition oder in beiden Bereichen hindeuten (57,60). Durch die Umstellung auf

## Einleitung

die dritte Version konnte dies verbessert werden, jedoch muss sie sich einem anderen wichtigen Kritikpunkt stellen. In der Literatur finden sich zahlreiche Bedenken, dass die Ergebnisse der BSID III überschätzt sind und nicht ausreichend auf Entwicklungsrückstand hinweisen (54,56,57,59). Der übliche Grenzwert zur Diagnose eines Entwicklungsrückstandes ist ein Wert  $\leq 2$  SD, für den BSID III wird empfohlen einen höheren Cut-Off-Wert zu verwenden (54,57,61). Johnson et al. berichtet, dass im BSID III ein Cut-Off von  $<85$  in Kognition und Sprache bzw.  $<80$  in einem Kognition und Sprache Kombinationswert am ehesten einem MDI  $<70$  entspricht (57).

## 1.6 Zerebrale Oxygenierung und Outcome

Wenige Studien widmeten sich bisher dem Thema der zerebralen Oxygenierung in der Adaptationsphase und dem Zusammenhang mit kurzfristigem und langfristigem Outcome. Pichler et al. (13) und Hyttel-Sorensen et al. (62) konnten zeigen, dass man durch NIRS geleitete Interventionen bei Frühgeborenen die hypoxische Belastung reduzieren kann. Pichler et al. (13) zeigten dies während der ersten 15 Minuten, wobei Hyttel-Sorensen et al. (62) dies während der ersten 72 Stunden zeigten. Beide Studien zeigten einen Trend hinsichtlich der Reduktion der Mortalität gegenüber den Kontrollgruppen.

Die hypoxische Belastung in den ersten 15 Minuten zeigt bei Frühgeborenen auch eine negative Korrelation mit dem „general movement optimality score“ (GMOS), einer Methode um general movements (GM) semi-quantitativ zu beurteilen. Damit konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhter burden of hypoxia und einem beeinträchtigten neurologischen Kurzzeit-Outcome, mittels GM beurteilt, besteht (63).

Wie bereits im Kapitel 1.3.3.4 erwähnt konnte auch gezeigt werden, dass Frühgeborene mit IVH niedrigere Werte der  $crSO_2$  in der Adaptationsphase zeigen als Frühgeborene ohne IVH (36).

Mit der Frage der  $crSO_2$  während der ersten 15 Tage und dem Zusammenhang mit dem Langzeit-Outcome nach 2-3 Jahren bei Frühgeborenen befassten sich Verhagen et al. (15). Es wurde eine NIRS-Messung der  $crSO_2$ , und daraus

## Einleitung

berechnet, die FTOE für jeweils 2 Stunden vom 1. bis zum 8. und am 15. Tag vorgenommen. Das Langzeit-Outcome wurde mittels BSID III ermittelt. Anhand der crSO<sub>2</sub> wurden aus den 67 Probanden/Innen für jeden Tag 4 Quartile berechnet. Das 2. Quartil (P<sub>25-50</sub>) und das höchste Quartil (P<sub>75-100</sub>) am ersten Tag zeigten ein signifikant schlechteres kognitives Outcome. Außerdem gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der „area under the curve“ der crSO<sub>2</sub> über die 15 Tage und einem schlechteren kognitiven Outcome. Von den Autoren der Studie wird dies so interpretiert, dass bei Frühgeborenen die crSO<sub>2</sub> in den ersten 2 Wochen mit der neurologischen Entwicklung im Alter von 2-3 Jahren assoziiert ist.

## 2 Methoden

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurde eine Datenanalyse anhand von an der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz bereits erhobenen Daten durchgeführt. Durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde der Durchführung der Studie ein positives Votum (28-391 ex 15/16) zugesprochen.

### 2.1 PatientInnenkollektiv

Es wurden alle PatientInnen mit einem Geburtsgewicht <1500 g miteinbezogen, die an der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz zwischen 2008 und 2014 an einer von 3 prospektiven Studien (Ethikvoten: 19-291ex07/08; 23-403ex10/11; 25-592ex12/13) teilgenommen haben. Im Rahmen dieser Studien wurde während der ersten 15 Lebensminuten eine Messung der zerebralen Oxygenierung (crSO<sub>2</sub>) mittels NIRS durchgeführt.

### 2.2 Einschlusskriterien

- Frühgeborene < 34 SSW
- Geburtsgewicht < 1500 g
- NIRS-Messung der crSO<sub>2</sub> in den ersten 15 Minuten
- Langzeit-Outcome (BSID II/III, schwerer Entwicklungsrückstand, Mortalität)

### 2.3 Ausschlusskriterien

- unvollständige NIRS Daten oder fehlende Outcome-Parametern
- kongenitale Malformationen

## **2.4 Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit war es zu analysieren, ob ein Zusammenhang zwischen crSO<sub>2</sub> in der Adaptationsphase unmittelbar nach der Geburt und dem Kurzzeit- und Langzeit-Outcome besteht.

## **2.5 Hauptzielgrößen**

Langzeit-Outcome: Analyse des Zusammenhangs zwischen crSO<sub>2</sub> sowie der hypoxischen Belastung (burden of hypoxia) während der Adaptationsphase und dem Langzeit-Outcome.

## **2.6 Nebenzielgrößen**

Kurzzeit-Outcome: Analyse der Inzidenz von neonatalen Komplikationen.

SaO<sub>2</sub> und HF: Analyse des Zusammenhangs zwischen SaO<sub>2</sub> und HF während der Adaptationsphase und dem Langzeit-Outcome.

## **2.7 Hypothesen**

### ***2.7.1 Haupthypothese***

Kinder mit einem schlechten 2-Jahres-Outcome zeigen niedrigere Werte der crSO<sub>2</sub> und somit größere zerebrale hypoxische Belastung in ihrer postnatalen Adaptationsphase im Vergleich zu den crSO<sub>2</sub> Werten von Kindern mit altersgemäßer Entwicklung nach 2 Jahren.

### ***2.7.2 Nebenhypothese***

Nebenhypothese 1: Kinder mit schlechtem Langzeit-Outcome zeigen eine höhere Inzidenz von neonatologischen Komplikationen und Komorbiditäten als jene mit altersgemäßer Entwicklung.

## Methoden

Nebenhypothese 2: Kinder mit einem schlechten 2-Jahres-Outcome zeigen niedrigere Werte der SpO<sub>2</sub> und HF in ihrer postnatalen Adaptationsphase im Vergleich zu Kindern mit altersgemäßer Entwicklung nach 2 Jahren.

## 2.8 Gruppierung

Aus dem PatientInnenkollektiv wurden zwei Gruppen entsprechend ihres Langzeit-Outcomes gebildet.

- **Gruppe 1 = Schlechtes Outcome:** Kinder mit schwerem Entwicklungsrückstand (BSID III kognitiver Wert <85) (57) oder kein BSID III möglich aufgrund des massiven Entwicklungsrückstandes oder Mortalität.
- **Gruppe 2 = Altersgemäße Entwicklung:** Kinder mit altersgemäßer Entwicklung beziehungsweise geringer Entwicklungsverzögerung (BSID III kognitiver Wert ≥85)

## 2.9 Datenerhebung

Für die Studie wurde eine Datenbank in Microsoft Excel 2013 aus bereits erhobenen Daten in codierter Form erstellt. Die informierte Einwilligung der Eltern der eingeschlossenen Neugeborenen zur wissenschaftlichen Verwendung der Daten wurde bereits im Rahmen der schon genannten Studien eingeholt.

### 2.9.1 Postnatales Monitoring

#### 2.9.1.1 NIRS

Für die kontinuierliche Messung der crSO<sub>2</sub> (%) in der postnatalen Adaptationsphase wurde ein Invos™ Cerebral/Somatic Oximeter Monitor (Covidien, USA) verwendet. Um den geeigneten Zeitraum abzubilden wurde ein zerebraler Sensor innerhalb der ersten Lebensminute rechts frontal angebracht und bis fünfzehn Minuten postnatal beibehalten. Nach Untersuchungsende wurden 5 Messwiederholungen durchgeführt um die Messgenauigkeit zu überprüfen. Wichen der letzte Wert der Untersuchung und der Mittelwert der Messwiederholungen mehr als 5 % voneinander ab, so wurden die Untersuchungsergebnisse verworfen.

## Methoden

Als Maß für die hypoxische Belastung wurde die burden of hypoxia in %crSO<sub>2</sub> unter dem Wert der 10. Perzentile der crSO<sub>2</sub> (42) mal Minuten berechnet. Es wurde die Differenz aus den beobachteten crSO<sub>2</sub>-Werten und jenen der 10. Perzentile gebildet. Anschließend wurden negative Werte (keine burden of hypoxia) auf null gesetzt. Um Artefakte durch fehlende Daten zu verhindern, wurden erst Werte ab der 3. Minute berücksichtigt. Als kumulativer Wert der hypoxischen Belastung während der gesamten postnatalen Adaptation wurde die Summe der Werte von Minute 3 bis zur Minute 15 in %crSO<sub>2</sub>\*Minuten berechnet und angegeben (13).

### *2.9.1.2 Pulsoxymetrie*

Die Herzfrequenz in bpm und die Sauerstoffsättigung in % wurden routinemäßig als Monitoring Parameter mittels IntelliVue MP50 Monitor (Philips, Netherlands) aufgezeichnet. Der Sensor wurde unmittelbar nach der Geburt präduktal an der rechten Hand angebracht. Auch hier wurden die Werte von der 2. bis zur 15. Minute verwendet.

### **2.9.2 Demographische und allgemeine perinatale Parameter**

Für die Fragestellungen relevante anamnestische und biometrische Daten wurden aus neonatologischen Arztbriefen und Protokollen entnommen.

Folgende perinatale Daten wurden erhoben: Geschlecht, Gestationsalter, Gewicht (postnatal und bei Entwicklungsdiagnostik), Länge (postnatal und bei Entwicklungsdiagnostik), Kopfumfang (postnatal und bei Entwicklungsdiagnostik), APGAR (nach Minute 1, Minute 5, Minute 10), Nabelarterien pH, mittlerer arterieller Druck, Körpertemperatur rektal, Sauerstoffmaskenbedarf, Intubation, Anästhesie der Mutter während der Geburt.

### **2.9.3 Neonatale Komplikationen und Komorbiditäten**

Für die Fragestellungen relevante Diagnosen wurden aus neonatologischen Arztbriefen und Protokollen entnommen.

Neonatale Komplikationen:

Sepsis, Intrazerebrale Blutung, Frühgeborenen-Retinopathie, Bronchopulmonale Dysplasie, Nekrotisierende Enterokolitis, Spontane Intestinale Perforation, Infant Respiratory Distress Syndrome, Zerebralparese.

### 2.9.4 Entwicklungsdiagnostische Daten

Für die Analyse des Langzeit-Outcomes wurden die Ergebnisse des kognitiven Teils des BSID II&III verwendet. Dieser entwicklungsdiagnostische Test wird bei Frühgeborenen routinemäßig an der Neonatologie Graz durchgeführt, wenn diese Kinder ein auf ihr Gestationsalter korrigiertes Alter von 24 Monate erreichen.

Um die Daten des BSID II (Mental Development Index) & III (kognitiver Teil) vergleichen zu können, wurde aus den Ergebnissen des BSID II MDI, durch die von Lowe et al. (64) publizierte Formel (siehe Formel 2), ein BSID III kognitiver Wert errechnet. Es wurde von 9 Kindern, für die ein BSID II MDI vorlag, ein BSID III kognitiver Wert berechnet. Weitere 9 Kinder wurden bereits mittels BSID III getestet.

$$\text{Bayley-III score} = (0.59 \text{ Bayley-II MDI}) + 52$$

*Formel 2: Umrechnung von BSID II MDI in BSID III kognitiv Score (64).*

## 2.10 Datenauswertung

Aus den erhobenen Daten wurde eine kodierte Datentabelle im Microsoft Excel 2013 erstellt und damit die Daten in anonymisierter Form gespeichert. Für die graphische Darstellung der Daten wurde auch Microsoft Excel 2013 verwendet. Die statistische Auswertung wurde anschließend mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt.

Nominal skalierte Daten wurden durch Häufigkeiten dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test, sowie Fisher-Exakt-Test bei einer erwarteten Häufigkeit <5, getestet.

Metrisch sowie ordinal skalierte Daten wurden mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei Normalverteilung der Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben und ein T-Test berechnet, während für nicht normalverteilte Daten Median und Range angegeben und ein Mann-Whitney-U-Test berechnet wurden.

P-Werte wurden ab einem Wert <0,05 als statistisch signifikant gewertet.

### 3 Ergebnisse

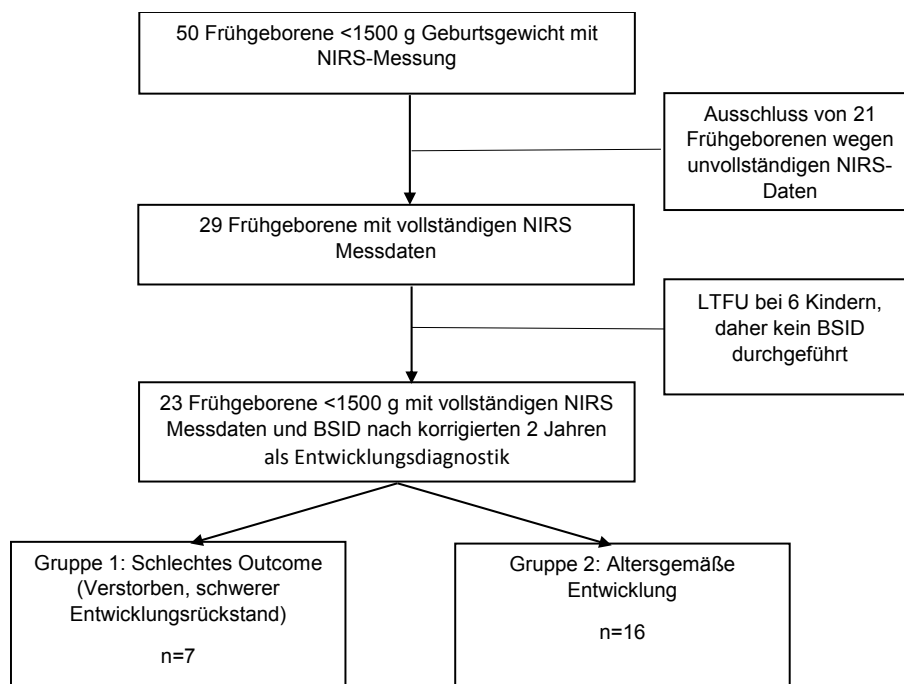
Es wurden 50 Frühgeborene < 34 SSW und einem Geburtsgewicht < 1500 g aus den erhobenen Daten identifiziert. 21 davon mussten wegen unvollständiger NIRS-Daten aus der Studie ausgeschlossen werden. Weitere 6 Kinder konnten aufgrund fehlender Nachuntersuchung (loss to follow-up, LTFU) nicht berücksichtigt werden.

Im Gesamten blieben 23 Kinder übrig, die eingeschlossen werden konnten. Diese wurden anhand ihres Langzeit-Outcomes in 2 Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 3):

	<b>n</b>
Schlechtes Outcome	7
Altersgemäße Entwicklung	16

**Tabelle 3:** Anzahl *n* der Kinder in der jeweiligen Gruppe.

In der folgenden Abbildung 4 wird das Zustandekommen des Patientenkollektivs dargestellt:



**Abbildung 4:** Flussdiagramm des Zustandekommens des Patientenkollektivs.

### 3.1 Demographische Daten

#### 3.1.1 Eingeschlossen/Ausgeschlossen

Die aus der Studie ausgeschlossenen Kinder unterschieden sich nicht wesentlich von den eingeschlossenen bezüglich ihrer Geschlechterverteilung. Jedoch waren sie im Durchschnitt statistisch signifikant reifer geboren (30,5 SSW zu 28,8 SSW), schwerer bei Geburt (1330 g zu 972 g) und hatten einen größeren Kopfumfang (27,4 cm zu 25,4 cm).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über demographische und peripartal erhobene Daten der in die Studie eingeschlossenen Kinder im Vergleich zu den ausgeschlossenen Kindern.

Bei Geburt	Eingeschlossen (NIRS u. Bayley) n=23	Ausgeschlossen (kein NIRS oder LTFU) n=27	p-Wert
<i>weiblich:</i>	14 (61 %)	16 (59 %)	
<i>männlich:</i>	9 (39 %)	11 (41 %)	n.s.
Gestationsalter (SSW):	28,8 ± 3,1	30,5 ± 2,1	0,037
Gewicht (g):	972 (765-1295)	1330 (1006-1444)	0,046
Länge (cm):	38,8 (33,0-40,0)	38,0 (36,6-40,0)	n.s.
Kopfumfang (cm):	25,4 ± 2,8	27,4 ± 1,9	0,013
APGAR 1 min:	7 (6-8)	8 (8-8)	n.s.
APGAR 5 min:	8 (8-9)	9 (9-9)	0,025
APGAR 10 min:	9 (9-9)	9 (9-9)	n.s.
Nabelarterien pH:	7,31 (7,29-7,32)	7,32 (7,28-7,36)	n.s.
Mittlerer arterieller Druck (mmHg):	35 ± 9	37 ± 12	n.s.
Temperatur rektal (°C):	36,6 ± 0,7	36,7 ± 0,7	n.s.
O2-Masken:	21 (91 %)	25 (93 %)	n.s.
Intubation:	8 (35 %)	3 (11 %)	0,044
Anästhesie (gesamt):	22	27	
Spontangeburt:	2 (9 %)	2 (7 %)	n.s.
Spinale :	14 (64 %)	21 (78 %)	n.s.
Vollnarkose:	6 (27 %)	4 (15 %)	n.s.

**Tabelle 4:** Demographische und peripartale Parameter der Eingeschlossenen und Ausgeschlossenen Kinder. N.s. = nicht signifikant.

## Ergebnisse

**3.1.2 Schlechtes Outcome/Altersgemäß**

Auffällig in den dargestellten Parametern (siehe Tabelle 5) ist, dass die Gruppe mit schlechtem Outcome bei Geburt signifikant unreifer (26,1 SSW zu 30,0 SSW), leichter (760 g zu 1266 g) und kleiner (Länge: 33,5 cm zu 38,5 cm; Kopfumfang: 22,8 cm zu 26,5 cm) war. Außerdem bestand die Gruppe mit schlechtem Outcome hauptsächlich aus männlichen Neugeborenen (71 %), während die Gruppe der altersgemäß Entwickelten nur zu 25 % aus männlichen NG besteht. Dieser Unterschied zeigte zwar keine statistische Signifikanz lässt jedoch mit  $p=0,066$  eine Tendenz vermuten.

Postnatal erhielten von den 7 Kindern mit schlechtem Outcome alle eine O2-Maske und nur eines musste nicht intubiert werden (86 % intubiert). In der Gruppe der altersgemäß entwickelten Kinder benötigten ebenso die meisten eine O2-Maske, jedoch zeigten deutlich weniger (19 %) eine Intubationsnotwendigkeit.

Bei Geburt	Schlechtes Outcome n=7	Altersgemäß n=16	p-Wert
<i>weiblich:</i>	2 (29 %)	12 (75 %)	
<i>männlich:</i>	5 (71 %)	4 (25 %)	0,066
Gestationsalter (SSW):	26,1±3,0	30,0±2,4	0,018
Gewicht (g):	760 (648-838)	1266 (906-1345)	0,006
Länge (cm):	33,5±3,4	38,5±2,9	0,021
Kopfumfang (cm):	22,8±2,5	26,5±2,2	0,019
APGAR 1 min:	7 (5-7)	8 (6-8)	n.s.
APGAR 5 min:	8 (6-8)	9 (8-9)	0,018
APGAR 10 min:	9 (8-9)	9 (9-9)	n.s.
Nabelarterien pH:	7,34 (7,31-7,39)	7,30 (7,29-7,32)	n.s.
Mittlerer arterieller Druck (mmHg):	26 (24-32)	35 (32-44)	n.s.
Temperatur rektal (°C):	36,9±0,6	36,5±0,7	n.s.
O2-Masken:	7 (100 %)	14 (88 %)	n.s.
Intubation:	6 (86 %)	3 (19 %)	0,005
Anästhesie (gesamt):	7	15	
Spontangeburt:	2 (29 %)	0 (0 %)	n.s.
Spinale :	4 (57 %)	10 (67 %)	n.s.
Vollnarkose:	1 (14 %)	5 (33 %)	n.s.

**Tabelle 5:** Demographische und peripartale Parameter der NG mit schlechtem bzw. altersgemäßem Outcome. N.s. = nicht signifikant.

## Ergebnisse

**3.1.3 Entwicklungskontrolle nach 2 Jahren**

Ein Entwicklungsdiagnostischer Test (BSID II&III) konnte nur bei 18 der eingeschlossenen Kinder durchgeführt werden (siehe Tabelle 6). Aus der Gruppe mit schlechtem Outcome verstarben 3 Kinder vor der Testung und 2 konnten aufgrund schwerster globaler Entwicklungsrückstände nicht getestet werden. Klinische Daten waren daher nur von 2 Kindern mit schlechtem Outcome vorhanden. Aus der Gruppe der altersgemäß Entwickelten wurden alle getestet.

Entwicklungskontrolle	Schlechtes Outcome n=2	Altersgemäß n=16	p-Wert
weiblich:	0 (0 %)	12 (75 %)	
männlich:	2 (100 %)	4 (25 %)	
Gewicht (g):	13150 (12475-13825)	11100 (10275-11775)	n.s.
Länge (cm):	88,3 (87,9-88,6)	85,5 (83,0-88,0)	n.s.
Kopfumfang (cm):	49,8 (48,6-50,9)	47,7 (46,6-48,4)	n.s.

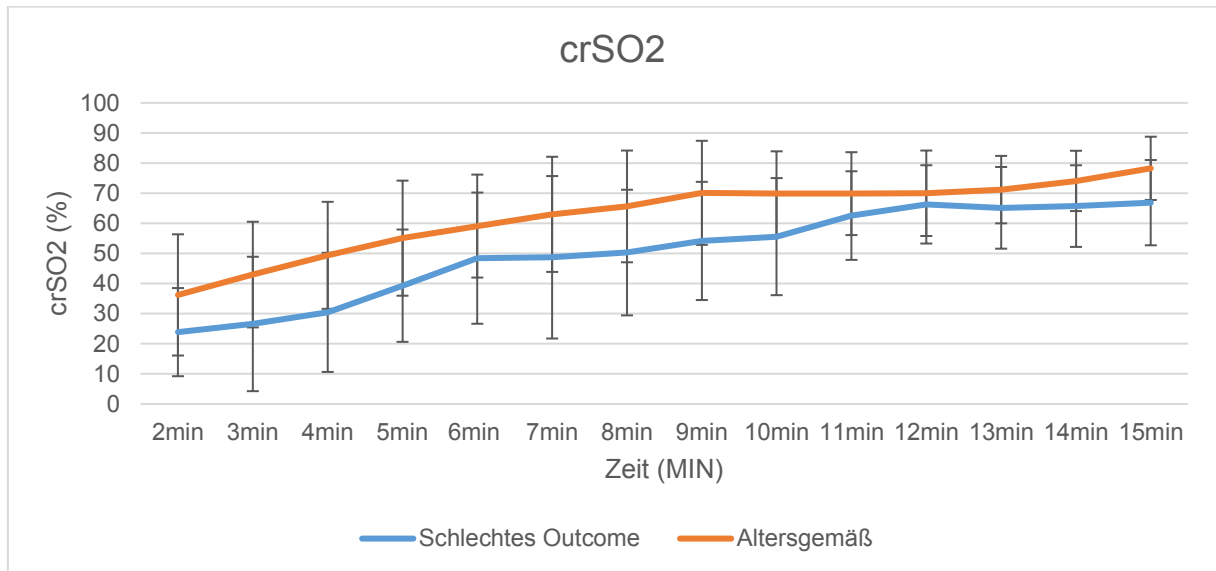
**Tabelle 6:** Demographische Parameter bei 2-Jahres-Entwicklungskontrolle der Kinder mit schlechtem bzw. altersgemäßem Outcome. N.s. = nicht signifikant.

**3.2 NIRS Parameter****3.2.1 crSO<sub>2</sub> in der Adaptationsphase**

Der Median der crSO<sub>2</sub> in den ersten 15 Lebensminuten betrug für die Gruppe mit schlechtem Outcome 54 % (29-66 %) und für die Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung 67 % (51-75 %). Damit wies die Gruppe mit schlechtem Outcome eine signifikant niedrigere crSO<sub>2</sub> in der Adaptationsphase auf als die Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung (p=0,000). Auch zu den Zeitpunkten Minute 3 (15 % (15-23 %) bzw. 33 % (22-43 %)), Minute 5 (40 % ±19 % bzw. 55 % ±19 %), Minute 7 (49 % ±27 % bzw. 63 % ±19 %), Minute 8 (53 % (42-56 %) bzw. 67 % (62-71 %)) und Minute 10 (56 % ±19 % bzw. 70 % ±14 %) war der Median bzw. der Mittelwert der crSO<sub>2</sub> bei schlechtem Outcome signifikant niedriger als bei altersgemäßer Entwicklung (p=0,043 bei Minute 3; p=0,049 bei Minute 5; p=0,043 bei Minute 7; p=0,048 bei Minute 8; p=0,045 bei Minute 10).

## Ergebnisse

Die Abbildung 5 zeigt den zeitlichen Verlauf der mittleren crSO<sub>2</sub> über die ersten 15 Lebensminuten. Man sieht, dass die mittlere crSO<sub>2</sub> zur Minute 2  $24 \pm 14,6$  % in der Gruppe mit schlechtem Outcome und  $36 \pm 20,1$  % in der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung beträgt und im Verlauf bis zur Minute 15 auf  $67 \pm 14,2$  % bei schlechtem Outcome bzw. auf  $78 \pm 10,5$  % bei altersgemäßer Entwicklung ansteigt.



**Abbildung 5:** Zeitlicher Verlauf der mittleren crSO<sub>2</sub> beider Gruppen in den ersten 15 Lebensminuten.

### 3.2.2 Burden of hypoxia

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die medianen %crSO<sub>2</sub> <10. Perzentile von Minute 3 bis zu Minute 15 sowie über den Median der über die gesamte Zeit aufsummierten hypoxischen Belastung beider Gruppen im Vergleich.

## Ergebnisse

<b>%crSO<sub>2</sub> &lt;10.Perzentile</b>	<b>Schlechtes Outcome</b>	<b>Altersgemäß</b>	<b>p-Wert</b>
3 min	14 (6-14)	0 (0-1)	0,021
4 min	15 (2-20)	0 (0-1)	0,009
5 min	16 (1-18)	0 (0-2)	0,048
6 min	3 (0-22)	0 (0-3)	n.s.
7 min	8 (0-37)	0 (0-2)	n.s.
8 min	11 (7-21)	0 (0-1)	0,017
9 min	10 (3-16)	0 (0-1)	0,037
10 min	11 (4-13)	0 (0-3)	0,046
11 min	4 (0-6)	0 (0-2)	n.s.
12 min	0 (0-5)	0 (0-1)	n.s.
13 min	1 (0-10)	0 (0-0)	n.s.
14 min	0 (0-6)	0 (0-0)	n.s.
15 min	0 (0-6)	0 (0-0)	n.s.
3-15 min	5 (0-14)	0 (0-0)	0,001
burden of hypoxia (%*min)	125 (37-195)	9 (0-35)	0,013

**Tabelle 7:** Mediane %crSO<sub>2</sub> <10.Perzentile beider Gruppen über einen Zeitraum von Minute 3 bis Minute 15, sowie pro Minute; Median der burden of hypoxia. N.s. = nicht signifikant.

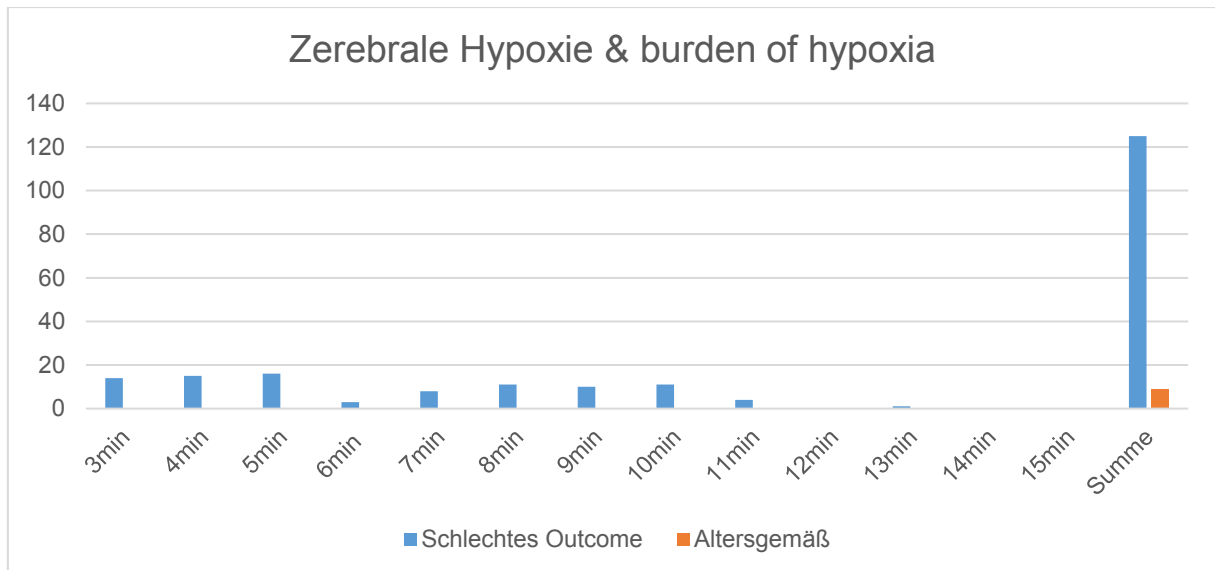
Der Median der hypoxischen Belastung über die gesamte Zeit, gemessen als Summe der crSO<sub>2</sub>-%-Werte unter der 10. Perzentile eines Kindes von Minute 3 bis zu Minute 15, war für die Gruppe schlechtes Outcome 125 %\*min (37-195 %\*min) und für die Gruppe altersgemäße Entwicklung 9 %\*min (0-35 %\*min). Es zeigte sich mit statistischer Signifikanz (p=0,013), dass bei Neugeborenen mit schlechtem Outcome eine höhere kumulierte hypoxische Belastung vorhanden war als bei Neugeborenen mit altersgemäßer Entwicklung.

Der Median der zerebralen Hypoxie (crSO<sub>2</sub>-%-Werte unter der 10. Perzentile) von Minute 3 bis zu Minute 15 betrug für die Gruppe mit schlechtem Outcome 5 % (0-14 %) und für die Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung 0 % (0-0 %). Damit wies die Gruppe mit schlechtem Outcome eine signifikant höhere zerebrale Hypoxie in der Adaptationsphase auf als die Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung (p=0,001).

## Ergebnisse

Zu den Zeitpunkten Minute 3, 4, 5, 8, 9, 10 zeigte sich mit statistischer Signifikanz, dass die zerebrale Hypoxie in der Gruppe mit schlechtem Outcome höher war als in der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung.

Abbildung 6 zeigt den Median der crSO<sub>2</sub>-%-Werte <10. Perzentile und den Median der pro Kind über die gesamte Zeit kumulierten hypoxischen Belastung beider Gruppen im Vergleich.



**Abbildung 6:** Mediane crSO<sub>2</sub>-%-Werte <10. Perzentile beider Gruppen im zeitlichen Verlauf über einen Zeitraum von Minute 3 bis Minute 15; Median der burden of hypoxia beider Gruppen. Summe=burden of hypoxia.

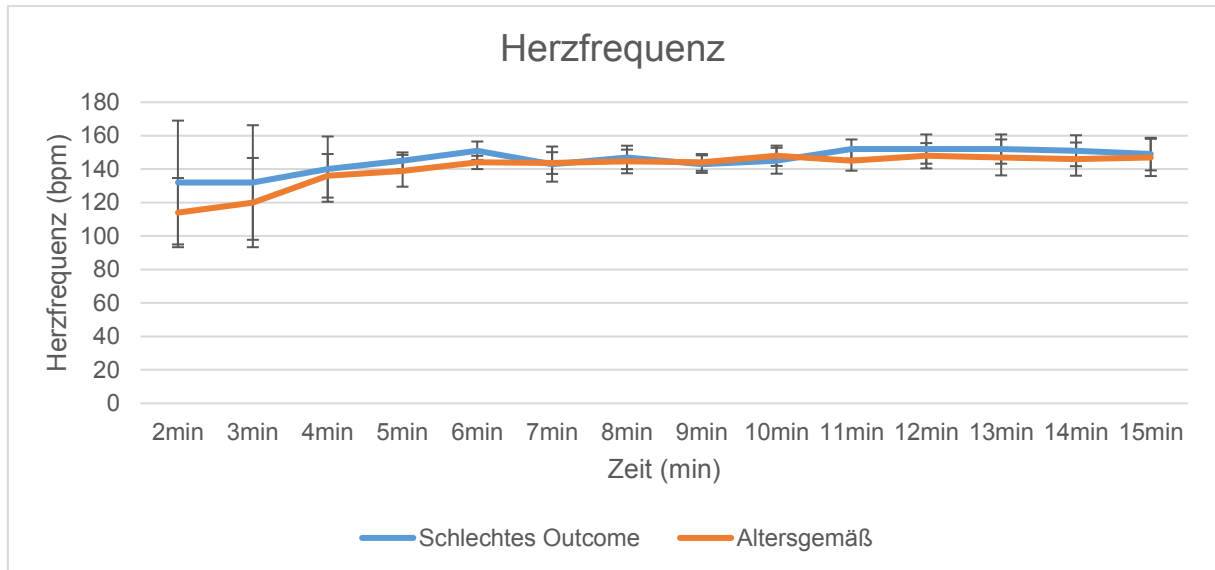
## 3.3 Monitoring

### 3.3.1 Herzfrequenz

Der Median der HF in den ersten 15 Lebensminuten betrug für die Gruppe mit schlechtem Outcome 148 bpm (140-156 bpm) und für die Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung 145 bpm (137-154 bpm). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich mit  $p=0,23$  nicht. Der Median der HF zur Minute 2 war 132 bpm (70-144 bpm) in der Gruppe schlechtes Outcome und 114 bpm (106-147 bpm) in der Gruppe altersgemäße Entwicklung und stieg im Verlauf bis zur Minute 15 auf 149 bpm (148-167 bpm) bei schlechtem Outcome bzw. auf 147 bpm (142-167 bpm) bei altersgemäßer Entwicklung an. Es gab zu keinem der einzelnen Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

## Ergebnisse

Abbildung 7 zeigt den zeitlichen Verlauf des Median der HF über die ersten 15 Lebensminuten.

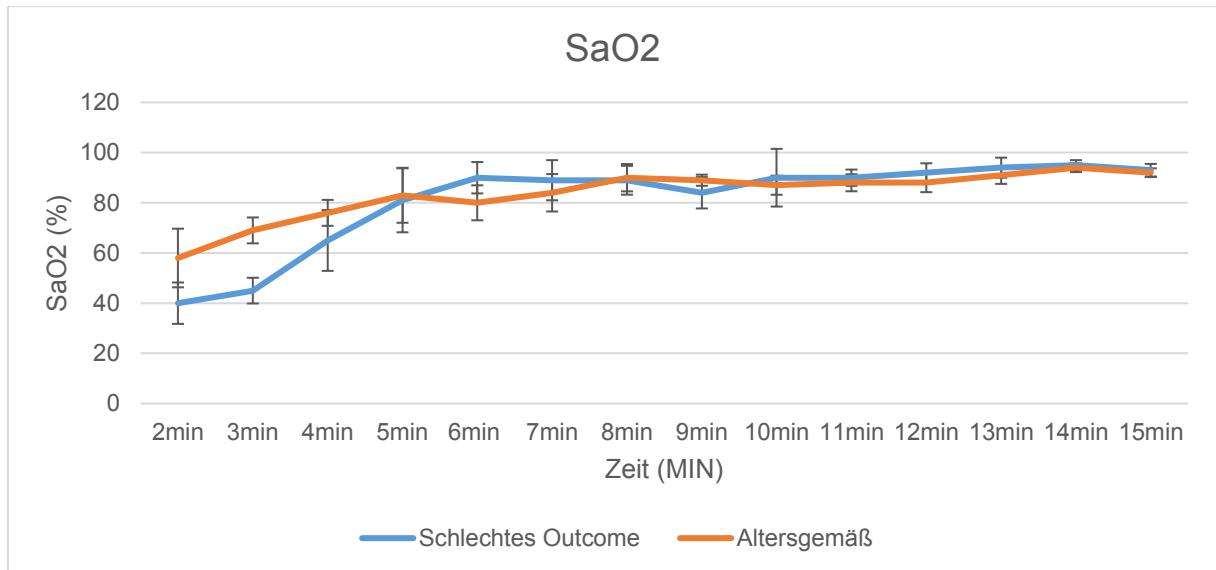


**Abbildung 7:** Zeitlicher Verlauf der HF beider Gruppen in den ersten 15 Lebensminuten.

### 3.3.2 Periphere arterielle Sauerstoffsättigung

Der Median der SaO<sub>2</sub> in den ersten 15 Lebensminuten betrug für die Gruppe mit schlechtem Outcome 88 % (73-93 %) und für die Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung 87 % (78-92 %). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich mit  $p=0,929$  nicht. Der Median der SaO<sub>2</sub> zur Minute 2 war 40 % (34-51 %) in der Gruppe schlechtes Outcome und 58 % (43-67 %) in der Gruppe altersgemäße Entwicklung und stieg im Verlauf bis zur Minute 15 auf 93 % (89-94 %) bei schlechtem Outcome bzw. auf 92 % (91-94 %) bei altersgemäßer Entwicklung. Es gab zu keinem der einzelnen Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Verlauf der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung über die ersten 15 Lebensminuten.



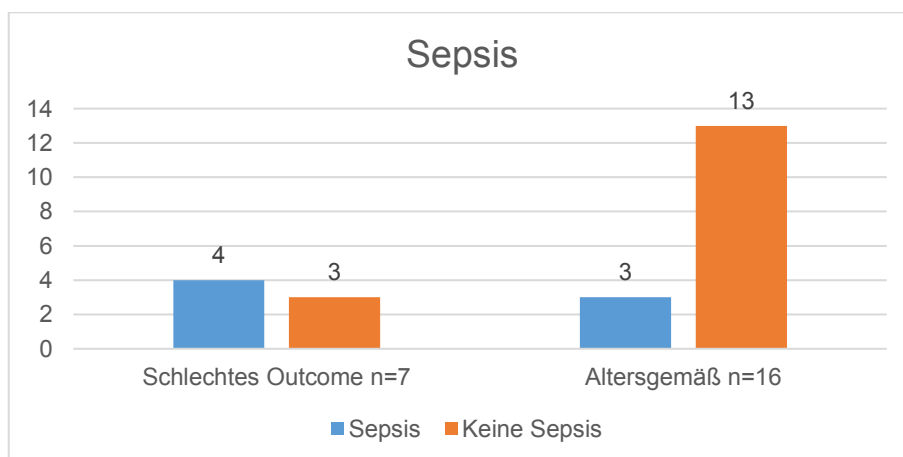
**Abbildung 8:** Zeitlicher Verlauf der SaO2 beider Gruppen in den ersten 15 Lebensminuten.

### 3.4 Kurzzeit-Outcome

#### 3.4.1 Sepsis

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 53 % der NG eine Sepsis in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen nur 19 %. Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Abbildung 9 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne Sepsis sowohl aus der Gruppe mit schlechtem Outcome, als auch aus der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung.



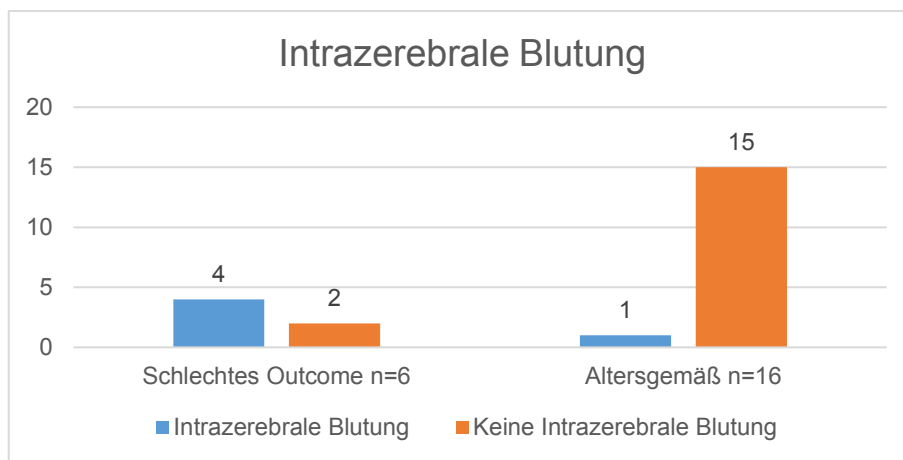
**Abbildung 9:** Anzahl der NG mit Sepsis bzw. ohne Sepsis beider Gruppen.

Ergebnisse

### 3.4.2 Intrazerebrale Blutung (IZB)

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 67 % der NG eine intrazerebrale Blutung in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen nur 6 %. Damit war eine IZB signifikant häufiger bei schlechtem Outcome ( $p=0,009$ ). Die medianen Werte des Grades der IZB waren mit 2 (0-3) bei schlechtem Outcome signifikant höher ( $p=0,002$ ) als bei altersgemäßer Entwicklung 0 (0-0).

Abbildung 10 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne IZB aus beiden Gruppen.

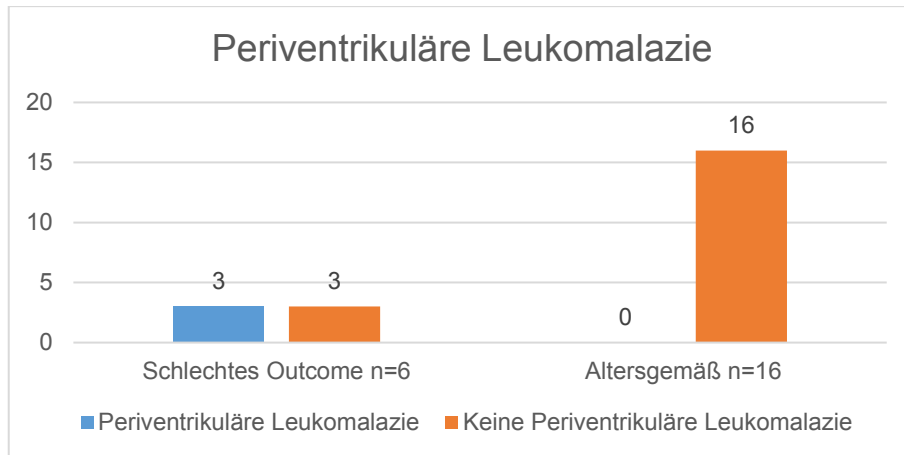


**Abbildung 10:** Anzahl der NG mit IZB bzw. ohne IZB beider Gruppen.

### 3.4.3 Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 50 % der NG eine PVL in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen 0 %. Damit war eine PVL signifikant häufiger bei schlechtem Outcome ( $p=0,013$ ).

Abbildung 11 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne PVL aus beiden Gruppen.

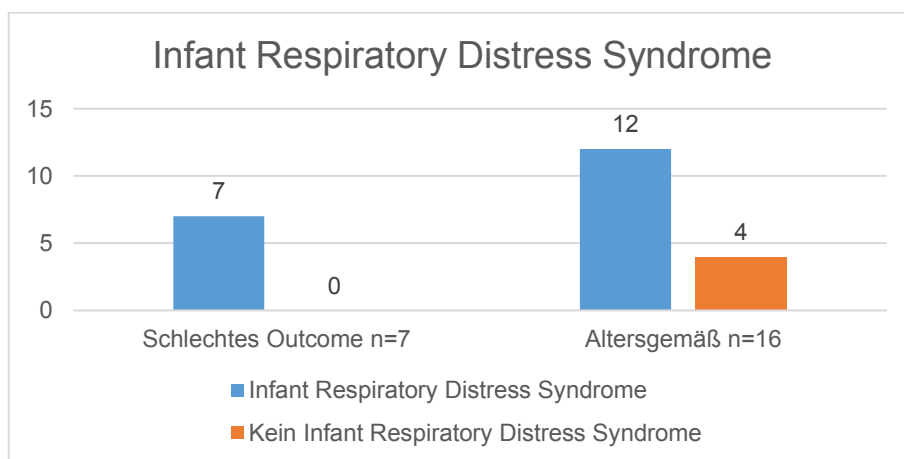


**Abbildung 11:** Anzahl der NG mit PVL bzw. ohne PVL beider Gruppen.

#### 3.4.4 Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS)

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 100 % der NG ein IRDS in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen nur 75 %. Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz. Die medianen Werte des Grades des IRDS waren mit 4 (2-4) bei schlechtem Outcome signifikant höher ( $p=0,022$ ) als bei altersgemäßer Entwicklung 2 (1-2).

Abbildung 12 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne IRDS aus beiden Gruppen.



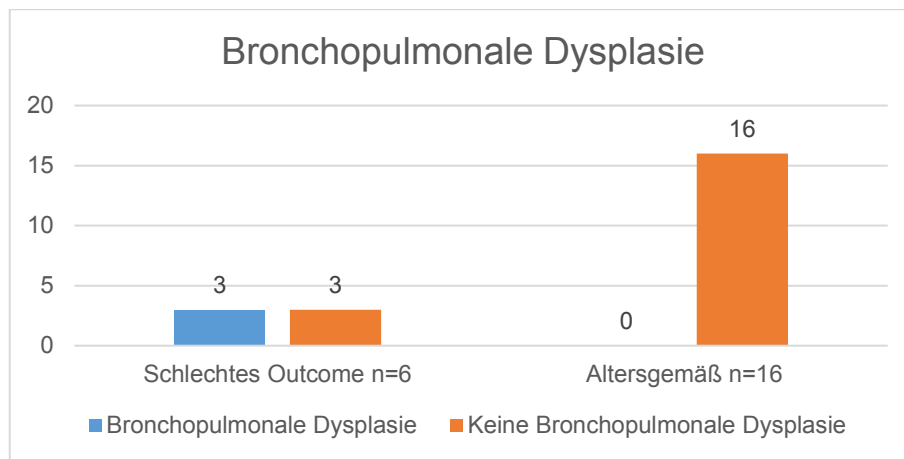
**Abbildung 12:** Anzahl der NG mit IRDS bzw. ohne IRDS beider Gruppen.

## Ergebnisse

**3.4.5 Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)**

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 50 % der NG eine BPD in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen 0 %. Damit war eine BPD signifikant häufiger bei schlechtem Outcome ( $p=0,013$ ).

Abbildung 13 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne BPD aus beiden Gruppen.



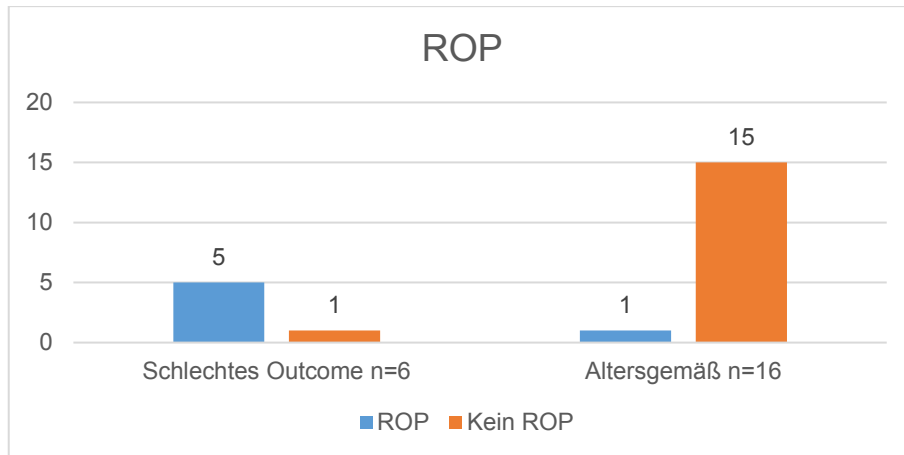
**Abbildung 13:** Anzahl der NG mit BPD bzw. ohne BPD beider Gruppen.

**3.4.6 Frühgeborenen-Retinopathie (ROP)**

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 83 % der NG eine ROP in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen nur 6 %. Damit war eine ROP signifikant häufiger bei schlechtem Outcome ( $p=0,001$ ). Die medianen Werte des Grades der ROP waren mit 3 (1-4) bei schlechtem Outcome signifikant höher ( $p=0,00$ ) als bei altersgemäßer Entwicklung 0 (0-0).

Abbildung 14 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne ROP aus beiden Gruppen.

## Ergebnisse

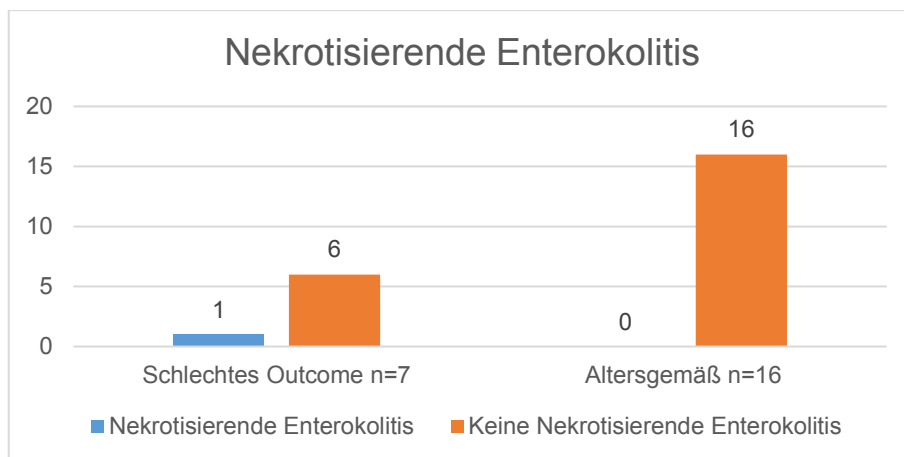


**Abbildung 14:** Anzahl der NG mit ROP bzw. ohne ROP beider Gruppen.

### 3.4.7 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 14 % der NG eine NEC in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen 0 %. Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Abbildung 15 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne NEC aus beiden Gruppen.



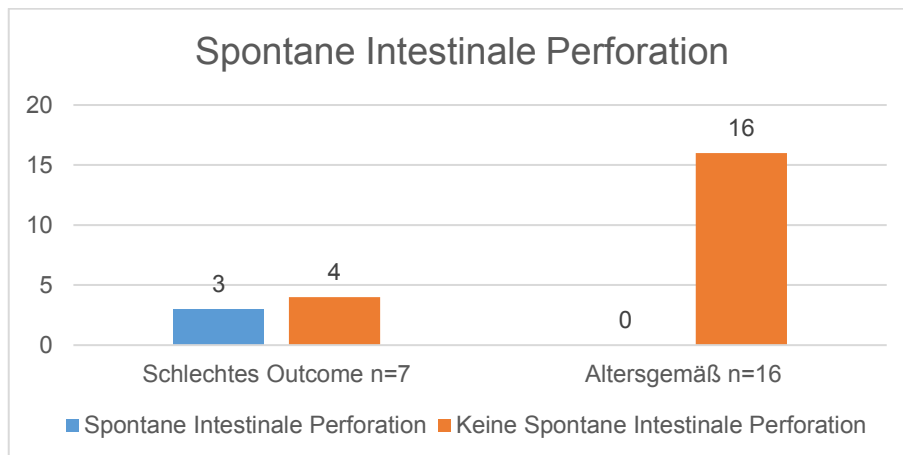
**Abbildung 15:** Anzahl der NG mit NEC bzw. ohne NEC beider Gruppen.

### 3.4.8 Spontane Intestinale Perforation (SIP)

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 43 % der NG eine SIP in der Neonatalperiode auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen 0 %. Damit war eine SIP signifikant häufiger bei schlechtem Outcome ( $p=0,02$ ).

## Ergebnisse

Abbildung 16 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne SIP aus beiden Gruppen.

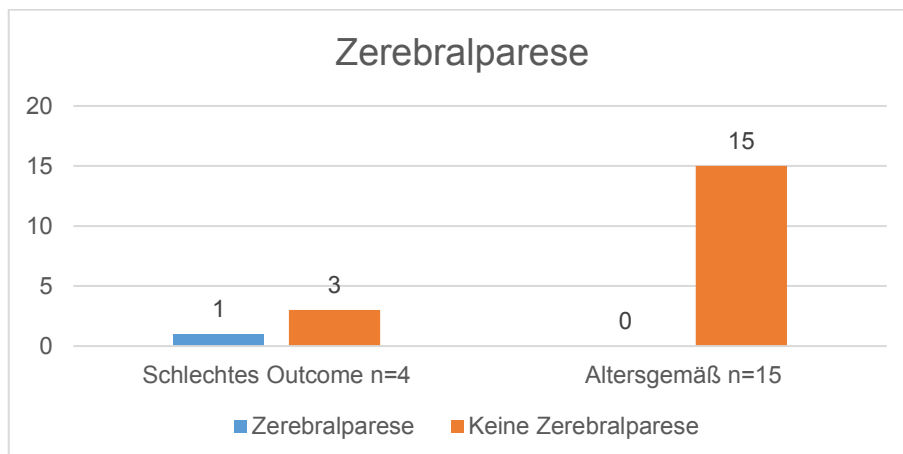


**Abbildung 16:** Anzahl der NG mit SIP bzw. ohne SIP beider Gruppen.

### 3.4.9 Zerebralparese (CP)

In der Gruppe mit schlechtem Outcome wiesen 25 % der NG eine CP im Laufe ihrer Entwicklung auf. In der Gruppe mit altersgemäßer Entwicklung hingegen 0 %. Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Abbildung 17 zeigt die Anzahl der Kinder mit bzw. ohne CP aus beiden Gruppen.



**Abbildung 17:** Anzahl der NG mit CP bzw. ohne CP beider Gruppen.

## 4 Diskussion

Die COSGOD (13)- sowie die SafeBoos C (62)-Studien konnten zeigen, dass man bei Frühgeborenen die zerebrale Oxygenierung stabilisieren und geringere hypoxische Belastung erzielen konnte, wenn die therapeutischen Maßnahmen zusätzlich zum Standard Monitoring durch ein NIRS-Monitoring kontrolliert wurden. Wie bereits aus dem Kapitel 1.6 hervorgeht, gibt es zurzeit aber wenige Studien die das Outcome schlechter zerebraler Oxygenierung analysieren. Dies ist die erste Studie, welche die crSO<sub>2</sub> während der Adaptationsphase bei schlechtem neurologischen Langzeit-Outcome analysiert.

In dieser Diplomarbeit konnte gezeigt werden, dass bei VLBW (<1500 g) Frühgeborenen (<34 SSW) mit schlechtem Langzeit-Outcome die crSO<sub>2</sub> in den ersten 15 Minuten signifikant niedriger war als bei altersgemäßem Langzeit-Outcome (54 % (29-66 %) versus 67 % (51-75 %); p=0,000). Die kumulierte hypoxische Belastung wurde als die Summe der crSO<sub>2</sub>-%-Werte unter der 10.Perzentile von der 3. bis zur 15. Minute definiert (13). Sie war deutlich höher in der Gruppe mit schlechtem Langzeit-Outcome (125 %\*min (37-195 %\*min) versus 9 %\*min (0-35 %\*min)). Außerdem lagen die Werte der crSO<sub>2</sub> über die gesamte Zeit in der Gruppe mit schlechtem Langzeit-Outcome signifikant (p=0,001) niedriger unter der 10.Perzentile (42), als jene Werte der Gruppe mit altersgemäßem Langzeit-Outcome (5 % (0-14 %) versus 0 % (0-0%)). Dies lässt vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen schlechter zerebraler Oxygenierung bzw. Hypoxygenierung (crSO<sub>2</sub> % <10.Perzentile) in den ersten 15 Minuten und einem schlechteren neurologischen Langzeit-Outcome gibt.

Das geht mit den Ergebnissen einer Studie von Verhagen et al. (15) einher, in der mittels NIRS-Messungen in den ersten 2 Wochen gezeigt wurde, dass vor allem die zerebrale Oxygenierung am ersten Tag eine Korrelation zu schlechtem Langzeit-Outcome bei Frühgeborenen (<32 SSW) zeigt. In dieser Studie wurden nicht die crSO<sub>2</sub>-Werte der ersten 15 Minuten gemessen, sondern tägliche 2-Stunden-Messungen vorgenommen. Das Langzeit-Outcome wurde ähnlich zu dieser Diplomarbeit mit BSID III nach korrigierten 24 Monaten evaluiert. Die Zeitspanne, in der die Neugeborenen am ersten Tag crSO<sub>2</sub>-Werte <50 % aufwiesen, korrelierte

## Diskussion

mit einer schlechteren feinmotorischen Entwicklung. Aus den Werten der crSO<sub>2</sub> am ersten Tag wurden Quartile gebildet. Das 2. (P<sub>25-50</sub>), jedoch auch das 4. (P<sub>75-100</sub>) Quartil, also hohe crSO<sub>2</sub>-Werte, zeigten ein signifikant schlechteres kognitives Outcome im BSID III. In dieser Diplomarbeit wird keine statistische Aussage über die Hyperoxygenierung (crSO<sub>2</sub> % >90. Perzentile) und den Zusammenhang mit dem Outcome gemacht.

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit lassen sich auch mit jenen einer Studie (63) vergleichen, die zeigen konnte, dass eine höhere burden of hypoxia mit einem niedrigeren GMOS einhergeht. Der GMOS spiegelt zwar das neurologische Kurzzeit-Outcome wider, jedoch hat die Beurteilung der GM vor allem im Alter der sogenannten „fidgety movements“ einen hohen prognostischen Wert was das neurologische Langzeit-Outcome der Kinder betrifft (65–67).

Entgegen unserer Vermutung unterschieden sich der Verlauf der HF und SaO<sub>2</sub> in beiden Gruppen nicht. Ähnliches wurde bereits für Kinder mit bzw. ohne IVH (36) gezeigt. Dies lässt sich als weiterer Hinweis darauf deuten, dass wie im Kapitel 1.3.3.4 beschrieben, die crSO<sub>2</sub> in der Adaptationsphase bevorzugt aufrechterhalten wird und sich Änderungen nicht ausreichend durch SaO<sub>2</sub> und HF erfassen lassen (32–35,68).

Risikofaktoren für schlechtes Langzeit-Outcome von Frühgeborenen sind schon lange Gegenstand zahlreicher Studien, wobei das Risiko mit sinkendem Gestationsalter bei der Geburt steigt (69). Unter den wichtigsten Risikofaktoren in der Neonatalperiode sind Asphyxie bei der Geburt, strukturelle Hirnschäden (PVL, hochgradige intrazerebrale Blutungen), Infektionen (nekrotisierende Enterokolitis) und chronische Lungenerkrankungen (70). Auch in dieser Diplomarbeit zeigte sich, dass Kinder mit schlechtem Langzeit-Outcome signifikant öfter diese neonatalen Komplikationen aufwiesen (intrazerebrale Blutungen, PVL, ROP, bronchopulmonale Dysplasie, spontane intestinale Perforation). Intrazerebrale Blutungen und IRDS waren bei diesen Kindern hochgradiger als bei Kindern mit altersgemäßem Langzeit-Outcome. Eine Korrelation zwischen IVH und hypoxischer Belastung in der Adaptationsphase wurde bereits publiziert (36) und auch aus Tierversuchen weiß man, dass über mehrere Stunden bestehende crSO<sub>2</sub>-Werte <40 % zu hypoxischen Hirnschäden führen können (16,17).

## Diskussion

Wenn es möglich war, wurde das Langzeit-Outcome mittels BSID II & III ermittelt. Die in der Literatur geäußerten Bedenken, dass der standardmäßige Cut-Off des BSID III die Entwicklung überschätze und Entwicklungsrückstände nicht ausreichend identifiziere (54,57,59,60), wurden berücksichtigt und ein von Johnson et al. (57) publizierter Cut-Off für den BSID III kognitiven Score von  $<85$  wurde verwendet. Bei den in die Studie eingeschlossenen Kindern gab es außerdem keinen Fall mit einem BSID III kognitiv Score  $>70$  und  $<85$  und daher nur eindeutig zu kategorisierende Fälle.

Wir sind uns bewusst, dass diese Diplomarbeit Limitationen aufweist. Die wichtigste ist sicherlich der signifikante Unterschied beider Gruppen im Gestationsalter bei Geburt und den damit einhergehenden Unterschieden in der Größe und im Gewicht der NG. Dies könnte in zukünftigen Studien durch gematchte Studiengruppen verbessert werden. Eine weitere Limitation ist der kleine Stichprobenumfang. Dies ist zum Teil auch der Tatsache geschuldet, dass man für die Berechnung der burden of hypoxia vollständige Daten benötigt, da dabei die Summe aus Werten für jede Minute gebildet wird. Von den anfangs 50 identifizierten NG mussten 21 aufgrund von unvollständigen NIRS-Daten ausgeschlossen werden. Weitere Studien mit größeren Stichprobenumfängen sind nötig um den Zusammenhang zwischen dem neurologischen Langzeit-Outcome und der  $crSO_2$  in der Adaptationsphase zu klären.

## 5 Konklusion

Kinder mit schlechtem neurologischen Langzeit-Outcome zeigen niedrigere Werte der  $crSO_2$  während der unmittelbaren Adaptationsphase und haben eine größere hypoxische Belastung. Aufgrund der Limitationen der Diplomarbeit sollten diese Ergebnisse aber nicht überinterpretiert werden. In Zusammenschau mit der zurzeit vorhandenen Literatur lässt sich jedoch die Hypothese formulieren, dass es einen Zusammenhang zwischen der  $crSO_2$  während der Adaptationsphase und dem neurologischen Langzeit-Outcome gibt. Dies sollte jedoch weiteren Studien mit größeren Fallzahlen belegt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. JAMA [Internet]. 2013 Jun 19;309(23):2445–6. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.6235>
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth. CP Howson, MV Kinney, JE Lawn Eds World Heal Organ Publ Geneva [Internet]. 2012;(5):1–126. Available from: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf)
3. WHO | Preterm birth. Who [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 15]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
4. World Health Organization. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries. Geneva WHO [Internet]. 2011;16–45. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidelines+on+Optimal+feeding+of+low+birth-+weight+infants+in+low-and+middle-income+countries#0>
5. EFCNI (Eds.). EU Benchmarking Report 2009/2010: Too little, too late? Why Europe should do more for preterm infants. 2010;32.
6. van Zijl M, Koullali B, Mol BW, Pajkrt E, Oudijk M. Prevention of preterm delivery: current challenges and future prospects. Int J Womens Health [Internet]. 2016 Oct;Volume 8:633–45. Available from: <https://www.dovepress.com/prevention-of-preterm-delivery-current-challenges-and-future-prospects-peer-reviewed-article-IJWH>
7. Speer CP. Grundlagen der Neonatologie. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. Pädiatrie [Internet]. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 374–80. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41866-2\\_32](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41866-2_32)
8. Lissauer T, Fanaroff AA. Neonatologie. 1st ed. Lissauer T, Fanaroff AA, editors. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern; 2013. 69-73 p.

9. Manley BJ, Owen LS, Hooper SB, Jacobs SE, Cheong JLY, Doyle LW, et al. Towards evidence-based resuscitation of the newborn infant. *Lancet* [Internet]. 2017 Apr;389(10079):1639–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30547-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30547-0)
10. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The Continuing Value of the Apgar Score for the Assessment of Newborn Infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Feb 15;344(7):467–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200102153440701>
11. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Jun 1;125(6):e1340–7. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-1510>
12. Mariani G, Dik PB, Ezquer A, Aguirre A, Esteban ML, Perez C, et al. Pre-ductal and Post-ductal O<sub>2</sub> Saturation in Healthy Term Neonates after Birth. *J Pediatr* [Internet]. 2007 Apr;150(4):418–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347606011917>
13. Pichler G, Urlesberger B, Baik N, Schwabegger B, Binder-Heschl C, Avian A, et al. Cerebral Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in Preterm Neonates for the Immediate Transition after Birth: A 2-Center Randomized Controlled Pilot Feasibility Trial. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Mar;170:73–78.e4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347615014651>
14. Pichler G, Cheung P-Y, Aziz K, Urlesberger B, Schmölzer GM. How to Monitor the Brain during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation: A Systematic Qualitative Review of the Literature. *Neonatology* [Internet]. 2014;105(3):205–10. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/357162>
15. Verhagen EA, Van Braeckel KNJA, van der Veere CN, Groen H, Dijk PH, Hulzebos C V, et al. Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome of preterm children at age 2 to 3 years. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2015 May;57(5):449–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dmncn.12622>

16. Hou X, Ding H, Teng Y, Zhou C, Tang X, Li S, et al. Research on the relationship between brain anoxia at different regional oxygen saturations and brain damage using near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas* [Internet]. 2007 Oct 1;28(10):1251–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906392>
17. Kurth CD, McCann JC, Wu J, Miles L, Loepke AW. Cerebral Oxygen Saturation-Time Threshold for Hypoxic-Ischemic Injury in Piglets. *Anesth Analg* [Internet]. 2009 Apr;108(4):1268–77. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000539-200904000-00040>
18. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* [Internet]. 1977 Dec 23;198(4323):1264–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/929199>
19. Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-Infrared Spectroscopy in the Fetus and Neonate. *Clin Perinatol* [Internet]. 2006 Sep;33(3):707–28. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510806000558>
20. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* [Internet]. 1999 Mar;82(3):418–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10434827>
21. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Turner J, Pittman R, Filho IPT, et al. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation* [Internet]. 2006 Jan;68(1):27–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957205002868>
22. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, Wolf U, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Jan;85:6–27. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913004941>
23. Shaw RA, Mansfield JR, Kupriyanov V V., Mantsch HH. In vivo optical/near-infrared spectroscopy and imaging of metalloproteins. *J Inorg Biochem*. 2000;79(1–4):285–93.
24. Nicklin SE, Hassan IA-A, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared

spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2003 Jul;88(4):F263-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819155>

25. Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt* [Internet]. 2007 Nov 1;12(6):62104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18163807>

26. Van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: Value and pitfalls. *Neonatology*. 2008;94(4):237–44.

27. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(3):164–72.

28. Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Martijn A, Bos AF. Cerebral oxygen saturation and extraction in preterm infants with transient periventricular echodensities. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Jul;124(1):294–301. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/124/1/294%5Cnpapers://f8add653-ce2c-4404-ba7f-f1bedbed0f1a/Paper/p1936>

29. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Edwards AD, Wray S, et al. Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* [Internet]. 1990 Mar [cited 2017 Dec 6];68(3):1086–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2341336>

30. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Delpy DT, Cope M, Reynolds EO. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1988 Oct 1;2(8614):770–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1471722>

31. Brazy JE, Lewis D V, Mitnick MH, Jöbsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics* [Internet]. 1985 Feb;75(2):217–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2982128>

32. Pichler G, Schmörlzer GM, Urlsberger B. Cerebral Tissue Oxygenation during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Feb 23;5(February):1–5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00029/full>

33. Urlesberger B, Grossauer K, Pocivalnik M, Avian A, Müller W, Pichler G. Regional oxygen saturation of the brain and peripheral tissue during birth transition of term infants. *J Pediatr*. 2010;157(5):740–4.
34. Montaldo P, De Leonibus C, Giordano L, De Vivo M, Giliberti P. Cerebral, renal and mesenteric regional oxygen saturation of term infants during transition. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2015 Aug;50(8):1273–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346815002717>
35. Urlesberger B, Kratky E, Rehak T, Pocivalnik M, Avian A, Czihak J, et al. Regional oxygen saturation of the brain during birth transition of term infants: Comparison between elective cesarean and vaginal deliveries. *J Pediatr*. 2011;159(3):404–8.
36. Baik N, Urlesberger B, Schwabberger B, Schmolzer GM, Avian A, Pichler G. Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(5):F422-7.
37. Binder C, Urlesberger B, Avian A, Pocivalnik M, Müller W, Pichler G. Cerebral and peripheral regional oxygen saturation during postnatal transition in preterm neonates. *J Pediatr*. 2013;163(2):394–9.
38. Schwabberger B, Pichler G, Binder C, Avian A, Pocivalnik M, Urlesberger B. Even mild respiratory distress alters tissue oxygenation significantly in preterm infants during neonatal transition. *Physiol Meas* [Internet]. 2014 Oct;35(10):2085–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25243447>
39. Schwabberger B, Pichler G, Avian A, Binder-Heschl C, Baik N, Urlesberger B. Do sustained lung inflations during neonatal resuscitation affect cerebral blood volume in preterm infants? A randomized controlled pilot study. *PLoS One*. 2015;10(9):1–15.
40. Pichler G, Baik N, Urlesberger B, Cheung P-Y, Aziz K, Avian A, et al. Cord clamping time in spontaneously breathing preterm neonates in the first minutes after birth: impact on cerebral oxygenation – a prospective observational study. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 May 18;29(10):1570–2. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14767058.2015.1054275>

41. Pocivalnik M, Urlesberger B, Ziehenberger E, Binder C, Schwabegger B, Schmölzer GM, et al. Oropharyngeal suctioning in neonates immediately after delivery: Influence on cerebral and peripheral tissue oxygenation. *Early Hum Dev* [Internet]. 2015 Feb;91(2):153–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.01.005>
42. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmölzer GM, Urlesberger B. Reference Ranges for Regional Cerebral Tissue Oxygen Saturation and Fractional Oxygen Extraction in Neonates during Immediate Transition after Birth. *J Pediatr* [Internet]. 2013 Dec;163(6):1558–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330229>
43. Jenni O, Largo RH. Wachstum und Entwicklung. In: Hoffman GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie* [Internet]. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 8–91. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41866-2\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41866-2_3)
44. Gerber RJ, Wilks T, Erdie-Lalena C. Developmental Milestones: Motor Development. *Pediatr Rev*. 2010 Jul 1;31(7):267–77.
45. Silk TJ, Wood AG. Lessons about neurodevelopment from anatomical magnetic resonance imaging. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2010;32(2):158–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200332>
46. Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A. Developmental Milestones SURVEILLANCE AND SCREENING. *Pediatr Rev*. 2016;37(2):0–1.
47. Wilks T, Gerber RJ, Erdie-Lalena C. Developmental Milestones: Cognitive Development. *Pediatr Rev*. 2010;31(9):364–7.
48. Luttkhuizen dos Santos ES, de Kieviet JF, Königs M, van Elburg RM, Oosterlaan J. Predictive value of the Bayley Scales of Infant Development on development of very preterm/very low birth weight children: A meta-analysis. *Early Hum Dev* [Internet]. 2013 Jul;89(7):487–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.03.008>
49. Bayley N. *The Bayley Scales of Infant Development*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1969.

50. Bayley N. *The Bayley Scales of Infant Development-Second Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1993.
51. Bayley N, Horn R, Reuner G, Rosenkranz J. *Bayley Scales of Infant Development 2nd Edition Handbuch*. Deutsche B. Frankfurt/M.: Harcourt Test Services; 2007.
52. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *J Psychoeduc Assess* [Internet]. 2007 Jun 19;25(2):180–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0734282906297199>
53. Nellis L, Gridley BE. Review of the Bayley Scales of Infant Development-Second edition. *J Sch Psychol*. 1994;32(2):201–9.
54. Moore T, Johnson S, Haider S, Hennessy E, Marlow N. Relationship between test scores using the second and third editions of the bayley scales in extremely preterm children. *J Pediatr* [Internet]. 2012;160(4):553–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.047>
55. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III cognitive scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr* [Internet]. 2012 Feb;101(2):e55–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2011.02517.x>
56. Picciolini O, Squarza C, Fontana C, Gianni ML, Cortinovia I, Gangi S, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants at 24 months corrected age: a comparison between Griffiths and Bayley Scales. *BMC Pediatr* [Internet]. 2015;15:139. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4589038&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Johnson S, Moore T, Marlow N. Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used? *Pediatr Res*. 2014;75(5):670–4.
58. Aylward GP. Developmental screening and assessment: what are we thinking? *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30(2):169–73.

59. Anderson PJ, Burnett A. Assessing developmental delay in early childhood — concerns with the Bayley-III scales. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 2017 Feb 17;31(2):371–81. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13854046.2016.1216518>
60. Anderson PJ. Underestimation of Developmental Delay by the New Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2010;164(4):352. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2010.20>
61. Acton B V., Biggs WSG, Creighton DE, Penner KAH, Switzer HN, Thomas JHP, et al. Overestimating Neurodevelopment Using the Bayley-III After Early Complex Cardiac Surgery. *Pediatrics* [Internet]. 2011;128(4):e794–800. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-0331>
62. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ* [Internet]. 2015 Jan 5;350(jan05 2):g7635. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7635>
63. Pansy J, Baik N, Schwabegger B, Scheuchenegger A, Pichler-Stachl E, Avian A, et al. Cerebral hypoxia during immediate transition after birth and short term neurological outcome. *Early Hum Dev* [Internet]. 2017;110(April):13–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.04.009>
64. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III cognitive scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr* [Internet]. 2012 Feb;101(2):e55–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2011.02517.x>
65. Prechtl HF, Einspieler C, Cioni G, Bos AF, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet*. 1997;349(9062):1361–3.
66. Burger M, Louw QA. The predictive validity of general movements - A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2009;13(5):408–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.09.004>
67. Hadders-Algra M. General movements: A window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *J Pediatr* [Internet]. 2004

Aug;145(2 Suppl):S12-8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292882>

68. Isobe K, Kusaka T, Fujikawa Y, Okubo K, Nagano K, Yasuda S, et al. Measurement of cerebral oxygenation in neonates after vaginal delivery and cesarean section using full-spectrum near infrared spectroscopy. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol [Internet]*. 2002 May;132(1):133–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062201>

69. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol [Internet]*. 2008;21(2):123–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00019052-200804000-00004>

70. Xiong T, Gonzalez F, Mu DZ. An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity. *World J Pediatr*. 2012;8(4):293–300.