

Diplomarbeit

**Outcome von reifen Neugeborenen nach schwerer
Asphyxie**

**Eine retrospektive Beobachtungsstudie an der Abteilung für
Neonatalogie Graz aus den Jahren 1990-2017**

eingereicht von

Miriam Faber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch

Graz, am 23.06.2021

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 23.06.2021

Miriam Faber eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch bedanken, welcher mir in all meinen Belangen immer zur Seite stand und mich insbesondere bei der Umsetzung und Gestaltung dieser Arbeit ausgesprochen inspiriert hat.

Meinen besonderen Dank möchte ich außerdem Primarius Univ. Doz. Dr. Hannes Hofmann, ehem. Leiter der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des LKH Feldbach, aussprechen. Er war im Jahr 1996 bei meiner traumatischen Geburt anwesend, welche schlussendlich der Grund für die Entscheidung über dieses Diplomarbeitsthema war.

Mein großer Dank gebührt außerdem Frau Andrea Hierzer für das herzliche Empfangen an der Neonatologie Graz. Ich habe mich jedes mal gefreut, zur Datenrecherche zu kommen und hätte mir keine angenehmere Arbeitsumgebung wünschen können.

Weiters möchte ich mich bei meinem Verlobten und zukünftigen Ehemann Douglas R. Q. Pacheco bedanken, der immer hinter mir stand und zu jeder Zeit ein offenes Ohr für mich hatte.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	<i>ii</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>iii</i>
<i>Abkürzungen und deren Erklärung</i>	<i>v</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>viii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>xvi</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>xviii</i>
<i>Abstract</i>	<i>xx</i>
1 Einleitung	1
1.1 Definition der Asphyxie	1
1.2 Pathogenese der peripartalen Asphyxie	3
1.2.1 Blaue und weiße Asphyxie	3
1.2.2 Zelluläre Pathomechanismen der Asphyxie	5
1.3 Diagnose und Prognoseabschätzung der Asphyxie	6
1.3.1 Antenatale Risikofaktoren	7
1.3.2 Perinatale Risikofaktoren.....	8
1.4 Folgen der Asphyxie	17
1.4.1 Gehirn und Nervensystem	17
1.4.2 Andere Organsysteme	19
1.4.3 Die Hypoxisch-Ischämische Encephalopathie.....	23
1.4.4 Die infantile Zerebralparese	34
1.5 Therapie der Asphyxie	37
1.5.1 Medikamentöse Therapie	38
1.5.2 Säure-Basen- und Wasser-Elektrolyt-Haushalt.....	40
1.5.3 Therapeutische Hypothermie	40
1.5.4 Stammzelltherapie	42
1.5.5 Therapie der pulmonalen Hypertension.....	42
2 Material und Methoden	44
2.1 Studiendesign, Patientinnen- und Patientenkollektiv	44
2.2 Datenerhebung	45
2.3 Erhobene Parameter	46
2.3.1 Hauptzielgrößen.....	46
2.3.2 Nebenzielgrößen.....	46
2.3.3 Verwendete Definitionen	46
2.4 Statistische Methoden	49
3 Ergebnisse – Resultate	51
3.1 Gesamtpatientinnen- und Patientenkollektiv	51
3.1.1 Ergebnisse nach Gliederung in APGAR-Werte nach einer Minute	54
3.1.2 Gliederung nach Jahr	58
3.1.3 Geschlechterverteilung.....	60
3.1.4 Mortalität	60

3.1.5	Morbiditäten auf der neonatologischen Intensivstation – graphische Darstellung	62
3.2	Neurologischer Outcome	67
3.2.1	Gesamtpatientinnen- und Patientenkollektiv	67
3.2.2	Neurologischer Outcome im Alter von 24 Monaten	72
3.2.3	Neurologischer Outcome im Alter von fünf bis sechs Jahren	89
3.2.4	Neurologischer Outcome zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung	105
3.2.5	Verstorbene Kinder	122
4	Diskussion	124
5	Literaturverzeichnis	129

Abkürzungen und deren Erklärung

GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
SGA	Small for gestational age
CappH	Kapillärer pH
PROM	preterm rupture of the membranes = vorzeitiger Blasensprung
CTG	Kardiotokogramm
SSW	Schwangerschaftswoche
MRT	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
DWI	diffusionsgewichtete Aufnahmen
ADC	scheinbarer Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient)
SPECT	Single-Photon-emission computed tomography
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
aEEG	amplitudenintegriertes EEG
NE	Neonatale Encephalopathie
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände
HIE	Hypoxisch-Ischämische Encephalopathie
CP	Infantile Zerebralparese
ATP	Adenosintriphosphat
Na ⁺	Natrium
K ⁺	Kalium
Ca ²⁺	Calcium
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
BGA	Blutgasanalyse
BE	Basenexzess
NapH	Nabelarterien – pH
Bpm	beats per minute = Schläge pro Minute
EKG	Elektrokardiogramm
NSE	Neuronenspezifische Enolase

NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
KIM-1	Kidney-injury molecule-1
S100B	S100-Calcium Binding Protein
MBU	Mikroblutuntersuchung
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ANV	Akutes Nierenversagen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
FRC	Funktionelle Residualkapazität
AMS	Arteria mesenterica superior
ACM	Arteria cerebri media
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
LDH	Laktatdehydrogenase
INR	International Normalized Ratio
HIF-1	hypoxia-inducible factor 1
HIF-2	hypoxia-inducible factor 2
VEGF	vascular endothelial growth factor
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
CFM	cerebral function monitoring
US	Ultraschall
RI	Resistive Index
ERC	European Resuscitation Council
PaO ₂	peripherer arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	peripherer arterieller Kohlendioxidpartialdruck
KKT	Körperkerntemperatur
STEPS	Stem cell Therapeutics as an Emerging Paradigm for Stroke
PPH	persistente pulmonale Hypertension
IRDS	infantile respiratory distress syndrome
PDA	persistierender Ductus arteriosus
IVH	intraventricular hemorrhage = intraventrikuläre Blutung
PHH	posthämorrhagischer Hydrozephalus
PVE	periventrikuläre Echodensitäten

FAS Fetales Alkoholsyndrom = fetal alcohol syndrome
Open-
MEDOCS Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations-
 und Kommunikationsnetzwerk

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Pathogenese des primären Energiemangels im Rahmen der Asphyxie [1]
- Abb. 2:** Erforderliche nachgeburtliche Interventionen, um eine Initiation der Atmung zu ermöglichen [2]
- Abb. 3:** Schädigung der Blutgefäße i.R. eines asphyktischen Ereignisses [3]
- Abb. 4:** Folge eines hypoxisch-ischämischen Ereignisses auf die Zelle [4]
- Abb. 5:** Unterschiede zwischen konventionellem EEG (links) sowie aEEG (rechts) [5].
- Abb. 6:** Klassifikation des aEEG [6]
- Abb. 7:** MiraCradle® der Firma Dräger [7].
- Abb. 8:** Zustandekommen der gesamten Studienpopulation mit Darstellung der Gründe von 82 aus der Studie ausgeschlossenen Kindern (Angaben in %)
- Abb. 9:** prozentuelle Verteilung der APGAR-Werte nach 1 Minute von 264 Kindern, welche in den Jahren 1990 – 2017 an der Universitätsklinik Graz behandelt wurden
- Abb. 10:** Gliederung der APGAR-Werte aller 264 in die Studie inkludierten Kinder nach Jahr, unterteilt in jeweils 3 Jahre. Angabe in ganzen Zahlen.
- Abb. 11:** Geschlechterverteilung aller 264 in die Studie inkludierten Kinder, dargestellt in Prozent sowie gegliedert in intern sowie extern geborene Kinder (s. o.)
- Abb. 12:** Mortalität aller 264 in die Studie inkludierten Kindern, Angabe in % sowie gegliedert nach Geburtsort
- Abb. 13:** Mortalität der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in Prozent, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, dargestellt in Prozent
- Abb. 14:** Auftreten von mindestens einem Krampfanfall während des Aufenthalts an der neonatologischen Intensivstation; Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern, Angaben in %
- Abb. 15:** Vorkommen einer HIE in Abhängigkeit der 1-Minuten APGAR-Werte, Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in %
- Abb. 16:** Vorkommen einer Mekoniumaspiration gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Werten, Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in %.
- Abb. 17:** Nachweis einer laborchemischen Multiorganbeteiligung sowie eines Multiorganversagens im Rahmen der schweren Asphyxie; gruppiert nach den 1-Minuten APGAR-Werten, Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in %

Abb. 18 und **Abb. 19**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt der Entlassung*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der Verstorbenen.

Abb. 20 und **Abb. 21**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt 24 Monate*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der im Krankenhaus Verstorbenen

Abb. 22 und **Abb. 23**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt 5 – 6 Jahre*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der im Krankenhaus Verstorbenen

Abb. 24 und **Abb. 25**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der im Krankenhaus Verstorbenen

Abb. 26: Darstellung der neurologischen Auffälligkeit von 241 überlebenden und aus dem Krankenhaus entlassenen Kindern *zum Zeitpunkt der Entlassung*. Es werden nur lebende entlassene Kinder miteinbezogen.

Abb. 27: Darstellung der neurologischen Auffälligkeit *zum Zeitpunkt 24 Monate*. Es werden nur lebende entlassene Kinder, von denen im Alter von 2 Jahren eine Follow-Up-Untersuchung vorliegt, miteinbezogen, die Gesamtzahl beträgt somit 59 Kinder. Angabe in %

Abb. 28: Darstellung der neurologischen Auffälligkeiten *zum Zeitpunkt fünf bis sechs Jahre*. Es werden nur lebende entlassene Kinder, von denen im Alter von fünf bis sechs Jahren eine Follow-Up Untersuchung vorliegt, miteinbezogen. Die Gesamtzahl beträgt somit 38 Kinder, Angabe in %.

Abb. 29: Darstellung der neurologischen Auffälligkeiten *zum Zeitpunkt der jeweils letzten vorhandenen Follow-up-Untersuchung*. Es werden nur lebende entlassene Kinder, von denen eine Follow-up-Untersuchung vorliegt, miteinbezogen. Die Gesamtzahl beträgt somit 116 Kinder, Angabe in %.

Abb. 30: prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 31: prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 32: Häufigkeit motorischer Störungen sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren bezogen auf den Geburtsort, Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 33: Häufigkeit motorischer Störungen sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 34: Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 35: Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren bezogen auf den 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 36: Prozentuelle Häufigkeit von intellektuellen sowie kognitiven Störungen im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder Angabe in %

Abb. 37: Prozentuelle Häufigkeit von intellektuellen sowie kognitiven Störungen im Alter von zwei Jahren. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Angabe in %

Abb. 38: prozentueller Anteil der Kinder mit Zerebralparese und ihrer Unterformen im Alter von zwei Jahren bezogen auf den Geburtsort, Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 39: prozentueller Anteil der Kinder mit Zerebralparese und ihrer Unterformen im Alter von zwei Jahren bezogen auf den 1-Minuten APGAR-Wert, Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 40: prozentuelle Häufigkeit von Mikrozephalie und Dystrophie im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb 41: prozentuelle Häufigkeit von Kindern mit Mikrocephalie sowie Dystrophie im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 42: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kinder mit Anfallsleiden im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 43: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kinder mit Anfallsleiden im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 44: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder bezogen auf den Geburtsort. Angabe in %

Abb. 45: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 46: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 47: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von zwei Jahren, gegliedert in 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 48: Prozentuelle Häufigkeit von allgemeiner Entwicklungsverzögerung im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 49: Prozentuelle Häufigkeit von allgemeiner Entwicklungsverzögerung im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 50: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 51: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 52: Prozentuelle Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 53: Prozentuelle Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 54: Störungen von Kognition sowie Intellekt im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 55: Störungen von Kognition sowie Intellekt im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 56: Prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 57: Prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 58: Prozentuelle Häufigkeit von Mikrocephalie bzw. (Wachstums-)dystrophie im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 59: Prozentuelle Häufigkeit von Mikrocephalie bzw. (Wachstums-)dystrophie im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 60: Prozentuelle Häufigkeit von Krampfanfällen bzw. Epilepsie im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 61: Prozentuelle Häufigkeit von Krampfanfällen bzw. Epilepsie im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 62: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 63: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

Abb. 64: Prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 65: Prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %

Abb. 66: Prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung bei der letzten Folgeuntersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 67: Prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung bei der letzten Folgeuntersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 68: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen bei der letzten Folgeuntersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 69: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen bei der letzten Folgeuntersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 70: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Sprache und Sprachentwicklung bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 71: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Sprache und Sprachentwicklung bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 72: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Kognition bzw. des Intellekts bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 73: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Kognition bzw. des Intellekts bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 74: prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese und ihrer Unterformen zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 75: prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese und ihrer Unterformen zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 76: prozentuelle Häufigkeit von Mikrozephalie und Dystrophie im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 77: prozentuelle Häufigkeit von Mikrozephalie und Dystrophie im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 78: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kindern mit Krampfleiden im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 79: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kindern mit Krampfleiden im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert in den 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 80: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 81: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 82: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 83: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert in den 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

Abb. 84: pathologische und kongenitale Besonderheiten der 23 verstorbenen Kinder, Angabe in %

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ähnlichkeiten in verwendeten Parametern zur Definition von perinataler Asphyxie und HIE [8]

Tabelle 2: Berechnungsschema des APGAR-Scores [9]

Tabelle 3: Arten und Topographie hypoxisch-ischämischer Hirnläsionen [10]

Tabelle 4: Merkmale der Klassifikation der HIE in drei Schweregrade [11]

Tabelle 5: Parameter des Thompson Score [12]

Tabelle 6: Einteilung der CP [13].

Tabelle 7: Inklusionskriterien für eine Hypothermiebehandlung [14].

Tabelle 8: inkludierte Neugeborene und ihre Ursprungskrankenhäuser

Tabelle 9: pränatale Daten von 264 Reifgeborenen mit APGAR-Werten von 0 – 3 nach einer Minute, die an der Kinderklinik Graz in den Jahren 1990 – 2017 behandelt wurden

Tabelle 10: perinatale Daten von 264 Reifgeborenen mit APGAR-Werten von 0 – 3 nach einer Minute, die an der Kinderklinik Graz in den Jahren 1990 – 2017 behandelt wurden

Tabelle 11: neonatale Daten von 264 Reifgeborenen mit APGAR-Werten von 0 – 3 nach einer Minute, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden

Tabelle 12: pränatale Daten von 264 Reifgeborenen, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert

Tabelle 13: perinatale Daten von 264 Reifgeborenen, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert

Tabelle 14: neonatale Daten von 264 Reifgeborenen, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert

Tabelle 15: Verteilung der 1-Minuten APGAR-Werte der einzelnen Jahre; jeweils drei Jahre werden gemeinsam dargestellt. Darstellung aller 264 in die Studie inkludierten Kindern.

Tabelle 16: Mortalität aller 264 in die Studie inkludierten Kindern, Angabe in absoluten Zahlen sowie gegliedert nach Geburtsort

Tabelle 17: Mortalität aller 264 in die Studie inkludierten Kindern, Angabe in absoluten Zahlen sowie unterteilt in die jeweiligen 1-Minuten APGAR-Werte

Tabelle 18: neurologischer Outcome aller 264 in die Studie inkludierten sowie überlebenden Kindern, Angabe in absoluten Zahlen

Tabelle 19: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von korrigiert 24 Monaten; gegliedert nach Geburtsort. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von 24 Monaten eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen.

Tabelle 20: Vorhandensein von Folgeuntersuchungen im Alter von 24 Monaten, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, exklusive aller verstorbenen Kinder.

Tabelle 21: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von korrigiert 24 Monaten; gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von 24 Monaten eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen. Die Prozentangabe bezieht sich auf die pro jeweiligen APGAR-Wert vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen.

Tabelle 22: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von fünf bis sechs Jahren; es wurden alle Kinder, von denen im Alter von fünf bis sechs Jahren eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen.

Tabelle 23: Vorhandensein von Folgeuntersuchungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, exklusive aller verstorbenen Kinder.

Tabelle 24: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von fünf bis sechs Jahren; gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von fünf bis sechs Jahren eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen. Die Prozentangabe bezieht sich auf die pro jeweiligen APGAR-Wert vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen.

Tabelle 25: Verteilung der vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen aller 264 in die Studie inkludierter Kinder. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl von 116 Untersuchungen

Tabelle 26: Erhobene Parameter aus den vorhandenen entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen; es wurden alle Kinder, von denen im Alter von ein bis zwölf Jahren eine Follow-Up-Untersuchung vorliegt, miteingeschlossen, die Gesamtanzahl beträgt somit 92.

Tabelle 27: Vorhandensein von Folgeuntersuchungen im Alter von ein bis zwölf Jahren, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, exklusive aller verstorbenen Kinder

Tabelle 28: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen; gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von ein bis zwölf Jahren eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen. Die Prozentangabe bezieht sich auf die pro jeweiligen APGAR-Wert vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen.

Tabelle 29: Übersicht aller bei den verstorbenen Kindern vorhandenen Pathologien, die Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtanzahl 23 verstorbener Kinder

Zusammenfassung

Einleitung: Weltweit ist die perinatale Asphyxie mit einer Mortalität von circa 900.000 eine der häufigsten Todesursachen des reifen Neugeborenen, sowie Hauptursache für zerebrale Schäden und später entwickelte neurologische Defizite bei Reifgeborenen ($GA \geq 37$ SSW).

Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse aller reifen ($GA \geq 37$ SSW) Neugeborenen, die in den Jahren 1990-2017 an der Universitäts-Frauenklinik Graz sowie an umliegenden Krankenhäusern, Sanatorien, Geburtshäusern sowie als Hausgeburten geboren und an der Neonatologie Graz behandelt wurden. Ziel dieser Studie war es, zu erfassen, inwieweit sich die APGAR - Werte von Neugeborenen, die eine schwere Asphyxie erlitten haben, auf die Langzeitprognose auswirken. Das primäre Ziel war hierbei das neurologische Outcome im Alter von zwei und fünf bis sechs Jahren sowie zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung, sekundäre Ziele waren Mortalität sowie Morbiditäten auf der neonatologischen Intensivstation.

Ergebnisse: Insgesamt wurden **264** Neugeborene in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 147 an der Universitäts-Frauenklinik Graz sowie 117 extern geboren. **Zwölf** Kinder hatten einen APGAR-Wert von 0, **66** einen Wert von 1, **74** einen Wert von 2 sowie **112** einen APGAR-Wert von 3 nach 1 Minute.

Insgesamt starben **23** (8,7%) der Kinder. bzw. **vier** (33,3%) der Kinder mit APGAR 1-0, **vier** (6,1%) der Kinder mit APGAR 1-1, **acht** (10,8%) der Kinder mit APGAR 1-2 sowie **sieben** (6,3%) der Kinder mit APGAR 1-3.

Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten sich **30** (12,4%) Kinder neurologisch auffällig, bei den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von zwei Jahren zeigten sich **27** (42,4%) neurologisch auffällige sowie **23** (37,3%) entwicklungsgestörte Kinder, zum Schuleintrittsalter waren **26** (68,4%) Kinder neurologisch auffällig und **25** (63,2%) hatten Nachweise einer Entwicklungstörung und zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung waren es **39** (42,4%) neurologisch auffällige bzw. **33** (35,9%) entwicklungsgestörte Kinder. **Sieben** (2,9%) der überlebenden sowie **eines** (4,3%) der im ersten Lebensjahr verstorbenen Kinder waren von Zerebralparese betroffen.

Fazit: Diese Arbeit befasste sich mit reifen Neugeborenen $GA \geq 37$ SSW, welche eine schwere Asphyxie erlitten hatten. Insgesamt fanden wir, dass die Mortalität jener Kinder mit

APGAR 1-0 deutlich am höchsten war, sowie dass Kinder mit den APGAR-Werten 1-0 sowie 1-1 einen deutlich schlechteren neurologischen Outcome hatten als jene mit höheren Werten.

Abstract

Introduction: With an annual mortality of 900.000, perinatal asphyxia is considered one of the world's leading causes of neonatal deaths as well as the main cause for cerebral damage and long-term neurological deficits in term newborns (gestational age ≥ 37 weeks).

Methods: We conducted a retrospective study of all children of over 37 weeks gestation born at the university hospital Graz, in addition to children born at hospitals, sanatoria, birthing houses and as home births in the catchment area of Graz, which were treated at the neonatal ward. The primary study goal was the neurological outcome at 2 and 5-6 years of age as well as at the point of the last follow-up. Secondary goals were mortality and morbidities at the neonatal intensive care department.

Results: **264** term newborns of over 37 weeks gestational age were included in the study, of which 147 were born at the university hospital Graz and 117 were born externally. Of those 264 included children **12** had an APGAR-Score of 0, **66** had a score of 1, **74** had a score of 2 and **112** had a score of 3 at 1 Minute.

23 (8,7%) children died, which included **4** (33,3%) of those with APGAR 1-0, **4** (6,1%) of those with APGAR 1-1, **8** (10,8%) of those with APGAR 1-2 and **7** (6,3%) of those with APGAR 1-3.

At time of discharge from hospital **30** (12,4%) children had neurological abnormalities, at time of 2-year follow-up this number decreased to **27** (42,2%) neurologically abnormal and **23** (37,3%) children with delayed development. At age 5-6 years **26** (68,4%) children were neurologically abnormal and **25** (63,2%) had delayed development, at the time of last follow-up **33** (35,9%) children presented neurologically abnormal and **33** (35,9%) showed signs of delayed development. **7** (2,9%) of the surviving and **1** (4,3%) of the deceased children developed cerebral palsy.

Conclusion: This study analyzed term newborns ≥ 37 weeks gestation that had suffered severe birth asphyxia. Neonates with APGAR score 0 at 1 minute had the highest mortality rate, and those with scores 0 and 1 had a higher rate of adverse long-term outcome.

1 Einleitung

Weltweit ist die perinatale Asphyxie eine der häufigsten Todesursachen des reifen Neugeborenen. Das Wort Asphyxie leitet sich vom griechischen „asphyxia“ ab, was so viel wie „pulseless“, also pulslos bedeutet. Damals so wie auch heute ist die Asphyxie des Reifgeborenen [Gestationsalter (GA) >37.SSW] die Hauptursache für zerebrale Schäden und später entwickelte neurologische Defizite [15].

Die Asphyxie des Reifgeborenen stellt die fünfthäufigste Todesursache für unter Fünfjährige weltweit dar. Pro Jahr betrifft die Asphyxie zwischen drei und vier Millionen reifgeborene Kinder und besitzt eine perinatale Mortalität von circa 900.000 [16].

1.1 Definition der Asphyxie

Durchforscht man die bisher vorhandene Literatur zu diesem Thema, stößt man häufig auf die Begriffe „Asphyxie“, „Hypoxie“ und „Ischämie“. Diese werden häufig als Synonym verwendet, um einen Zustand des Sauerstoffmangels zu beschreiben. Genaugenommen unterscheiden sie sich jedoch wie folgt: Die Asphyxie beschreibt einen Zustand des gestörten pulmonalen bzw. plazentaren Gasaustausches, die Hypoxie charakterisiert einen Zustand, in dem die Organe mit Sauerstoff mangelversorgt sind, wogegen sich der Begriff Ischämie auf den unzureichenden Blutfluss zu den Organen bezieht [17].

Eine klare Definition für die Asphyxie zu erstellen, würde in vielen Fällen die Diagnosestellung und Therapiefindung erleichtern, jedoch sind bis heute keine einheitlichen Kriterien definiert. Der wichtigste Parameter ist nach wie vor der neurologische Outcome der Patientinnen und Patienten [18]. Bisher wurden v.a. die Herzaktivität, der APGAR-Wert, die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation, ein eventueller Mekoniumabgang, eine spät einsetzende Spontanatmung und die Blutgasanalyse der Nabelschnurarterie als diagnostische Parameter verwendet, doch aufgrund ihrer geringen Sensitivität sowie Spezifität und der Inhomogenität der bisherigen Studienpopulationen haben sich diese als nicht ideal erwiesen [19, 20].

Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT), die Magnetresonanztomographie (MRS), die Single-Photon-emission computed tomography (SPECT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie das Elektroenzephalogramm (EEG) wurden in der Diagnosestellung zusätzlich herangezogen [20].

Die derzeitigen Kriterien für eine peripartale Asphyxie wurden erstmals in drei Konsensus Berichten festgelegt. Diese stammen von der American Academy of Pediatrics, der American College for Obstetrics and Gynecology sowie der International Cerebral Palsy Task Force, welche sich wie folgt darstellen:

Die ersten Berichte wurden 1996 von der American Academy of Pediatrics und der American College for Obstetrics and Gynecology verfasst. Diese besagen, dass folgende Kriterien essentiell zur Diagnose einer Asphyxie sind:

1. Metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,00$)
2. APGAR-Score ≤ 3 nach fünf Minuten
3. Vorliegen einer neonatalen Encephalopathie (NE)
4. Multiorganversagen [21]

Des Weiteren gibt es Definitionen der International Cerebral Palsy Task Force aus dem Jahr 1999, welche die Asphyxie wie folgt diagnostizieren:

1. Hauptkriterien
 - a. Metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,00$), Basendefizit ≥ 12 mmol/L
 - b. Moderate oder schwere Encephalopathie
 - c. Infantile Zerebralparese mit Quadriplegie oder Dyskinesien
2. Nebenkriterien (ausschlaggebendes Ereignis, abrupte Änderung der Herzfrequenz, APGAR < 6 nach fünf Minuten, Multisystembeteiligung und bildgebende Beweise)

Die Kriterien der American College of Obstetrics and Gynecology aus dem Jahr 2002 ähneln jenen der International Cerebral Palsy Task Force, hier wird lediglich ein APGAR-Wert von ≤ 3 nach fünf Minuten, sowie das Auftreten von Multiorganversagen auf maximal 72 Stunden postpartal festgelegt [21].

Dem gegenüberzustellen ist die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die in der aktuellen Auflage der Internationalen statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände (ICD) von 2019 die perinatalen Asphyxie wie folgt festlegen:

1. Schwere Asphyxie
 - a. Pulsfrequenz < 100/Min, keine oder schnappende Atmung, Hautkolorit blass, fehlender Tonus
 - b. Asphyxie mit APGAR 0-3 nach einer Minute
 - c. Weiße Asphyxie

2. Mittelschwere bis leichte Asphyxie
 - a. Normale Atmung nach einer Minute noch nicht vorhanden, aber Herzfrequenz > 100, geringer Muskeltonus vorhanden, geringe Reaktion auf Stimulation
 - b. Asphyxie mit APGAR 4-7 nach einer Minute
 - c. Blaue Asphyxie [22]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es nach wie vor keine eindeutigen Kriterien zur Diagnose einer peripartalen Asphyxie gibt. Es finden sich außerdem Ähnlichkeiten in den Definitionen der perinatalen Asphyxie, der Infantilen Zerebralparese (CP) sowie der Hypoxisch-Ischämischen Enzephalopathie (HIE). Meist liegt diese Überlappung bereits an der fehlenden Definition für Asphyxie im Allgemeinen: sie wäre bisher als ein Mangel an Sauerstoff sowie eine Ansammlung an Kohlendioxid definiert, was wiederum zu Azidose führt. Doch um wie viel Sauerstoffmangel oder wie viel Kohlendioxid es sich handeln muss, damit es der Diagnose Asphyxie entspricht, wird in den Kriterien nicht erläutert [8].

Eine Zusammenfassung der Ähnlichkeiten der Definitionen von HIE und Asphyxie wird in **Tabelle 1** dargestellt.

Die Tatsache, dass die CP sowie die HIE des Öfteren Folgen einer peripartalen Asphyxie sind, resultiert folglich in einer unklaren Definition dieser drei Krankheitsbilder. Diese Problematik wird unter anderem auch als „Bermudadreieck der Neonatologie“ bezeichnet [23].

1.2 Pathogenese der peripartalen Asphyxie

1.2.1 Blaue und weiße Asphyxie

Je nachdem, wie lange die Asphyxie während des Geburtsvorganges andauert, ist die Reaktion der Neugeborenen unterschiedlich. Bei einer kurz andauernden Asphyxie reagieren

die Neugeborenen meist mit einer primären Apnoe, der Blutdruck ist gut und die Haut erscheint zyanotisch, weshalb dieser Zustand früher auch als „blaue Asphyxie“ oder „Asphyxia livida“ bezeichnet wurde [17].

Tabelle 1: Ähnlichkeiten in verwendeten Parametern zur Definition von perinataler Asphyxie und HIE [8].

<i>Parameter</i>	<i>Perinatale Asphyxie</i>	<i>HIE</i>
Reduktion von:		
Tonus*	+	+
Reflexen*		
Saugreflex	+	+
Schluckreflex	...	+
Moro-Reflex	+	+
Atmung*		
Schwierigkeiten bei der Initialatmung	+	...
Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung	...	+
Herzfrequenz*	+	...
Kreislauf/Hautkolorit*	+	...
Lethargie, Stupor, Koma	(+)	+
Krampfanfälle	...	+

+ in Definition vorhanden

(+) kann vorhanden sein, muss aber nicht

*APGAR-Komponenten

Dauert die Asphyxie länger an, oder kommt es zu keiner Unterstützung bei den Atembemühungen des Kindes, kann dieser Zustand in eine sekundäre Apnoe mit Blutdruckabfall und weißem Hautbild übergehen. Dies wurde früher als „weiße Asphyxie“ oder auch „Asphyxia pallida“ bezeichnet, da es zu einer Zentralisation des Kreislaufes kommt. Die Sensoren in der Arteria carotis reagieren auf die Hypoxie und schütten Katecholamine aus, welche wiederum zu einer Verengung der peripheren Gefäße und einer Zentralisation führen. Die Kinder zeigen somit ein weißes Hautbild. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um unterschiedliche Formen, sondern lediglich um unterschiedliche Stadien der

Asphyxie. Diese Unterscheidung ist in der Praxis meist nicht eindeutig, doch sollte die Wiederherstellung der Atmung in beiden Fällen sobald als möglich erfolgen [17, 24].

1.2.2 Zelluläre Pathomechanismen der Asphyxie

Beim sogenannten primären Energiemangel kommt es rasch zu einem Minderangebot an Sauerstoff und Substraten im Körper. Durch den plötzlichen Sauerstoffmangel wird eine Kettenreaktion in Gang gesetzt, welche in erster Linie durch einen Mangel an Adenosintriphosphat (ATP), aber auch durch anaerobe Glykolyse sowie durch metabolische Azidose ausgelöst wird. Durch den Mangel an ATP kommt es u.a. zu einer Dysregulation der Na^+ - K^+ -ATPase sowie der glialen ATPase, was eine intrazelluläre Ansammlung von Natrium (Na^+) sowie Wasser und somit ein zytotoxisches Ödem bzw. einen Zelluntergang zur Folge hat.

Außerdem kommt es zur Ausschüttung von Glutamat, welches N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren aktiviert und einen massiven Calcium (Ca^{2+})-Einstrom in die Zellen auslöst, der wiederum Proteasen und Phospholipasen aktiviert und zu Membranschäden bzw. Zellzerfall führt. Die genaue Pathogenese des primären Energiemangels findet sich in **Abbild 1** [1, 17].

Setzt die Perfusion nach erfolgreicher Wiederherstellung der Oxygenierung wieder ein, wird dies als Reperfusionphase bezeichnet. Es kommt zur Aktivierung von Xanthinoxidase und Cylooxygenase, welche wiederum zur Entstehung von freien Sauerstoffradikalen führen. Diese freien Radikale können verschiedenste schädliche Reaktionen wie Dysfunktion von Ionenkanälen, Schädigung von tight junctions und somit eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke sowie eine Induktion proapoptotischer Gene usw. verursachen [1].

Im Rahmen der Reperfusionphase gibt es drei mögliche Reaktionsmuster:

1. Ein zu großer primärer Energiemangel führt zu Nekrose – einer irreversiblen Zellschädigung – und somit zum Zelluntergang.
2. Bei mäßigem primären Energiemangel erholt sich das Gewebe zuerst, es wird aber durch einen sekundären Energiemangel weiter geschädigt, der jedoch teilweise verhindert werden kann.
3. Bei einem leichten primären Energiemangel kommt es zur vollständigen Wiederherstellung des Gewebes ohne dauerhafte Schädigung [17].

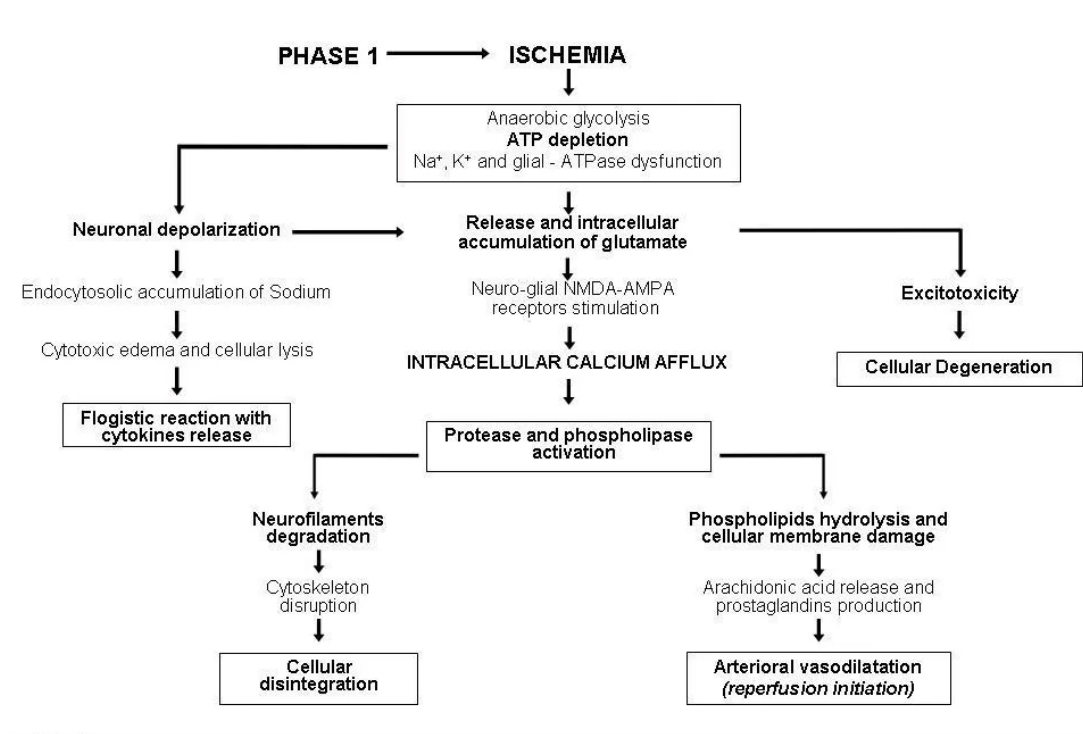


Abb. 1: Pathogenese des primären Energiemangels im Rahmen der Asphyxie [1].

1.3 Diagnose und Prognoseabschätzung der Asphyxie

Wie bereits zuvor erläutert, ist es nach wie vor nicht einfach, die Diagnose Asphyxie zu stellen und somit den neurologischen Outcome der Neugeborenen abzuschätzen. Dies liegt in erster Linie an den fehlenden Kriterien, die eine sichere Diagnosestellung ermöglichen. Oft ist es nicht eindeutig ersichtlich, ob die Asphyxie zum Zeitpunkt der Geburt oder bereits Stunden zuvor eingetreten ist, oder ob es ein einmaliges Ereignis oder doch wiederholte Episoden waren, die zu einer Asphyxie geführt haben. Außerdem entwickelt sich die neurologische Schädigung meist über einige Stunden oder Tage, was die Prognose der einzelnen Neugeborenen zusätzlich erschweren kann [25].

Betrachtet man die bisher vorliegenden Studien, welche sich zum Ziel gesetzt haben, prognostische Faktoren zur möglichst genauen Abschätzung neurologischer Folgen der Kinder zu definieren, ist man mit einigen Problemen konfrontiert. Die meisten Studien sind um die 40 Jahre alt und verwenden ein kleines Patientinnen- und Patientenkollektiv – und es ist wissenschaftlich äußerst bedenklich, von diesem im kleinen Rahmen erzielten Ergebnis auf die Allgemeinheit zu schließen. Wesentlich sind außerdem Wahl der prognostischen Tests und das Alter der Kinder. Viele dieser Studien untersuchen den neurologischen

Outcome im Alter von einem Jahr, was jedoch nicht aussagekräftig genug ist, da in diesem Alter die kognitiven Beeinträchtigungen nicht ausreichend abzuschätzen sind [25].

Wie sich verdeutlicht, ist es nicht einfach, die Diagnose Asphyxie zu stellen. Um es etwas einfacher zu gestalten, werden in der klinischen Praxis einige Parameter als Hilfestellung herangezogen, welche nachfolgend beschrieben werden. Da einerseits keine Vorgabe existiert, welche Parameter an welchem Punkt heranzuziehen sind, andererseits die Reaktionen der Neugeborenen, die intrapartal eine signifikante Asphyxie erlitten haben, auch nicht proportional der Expositionsdauer der Asphyxie sind, wird die Diagnosestellung und die Abschätzung der neurologischen Folgen zusätzlich erschwert [26].

1.3.1 Antenatale Risikofaktoren

Einige Studien haben gezeigt, dass ein Großteil der Neugeborenen, die eine intrapartale Asphyxie erlitten haben, aus komplikationslosen Schwangerschaften ohne identifizierbare Risikofaktoren stammen. Nichtsdestotrotz wurden bisher einige Faktoren identifiziert, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Geburtskomplikationen, die zu einer Asphyxie der Kinder führen, erhöhen können. Hierbei wird zwischen mütterlichen, kindlichen und geburtshilflichen Risikofaktoren unterschieden [27].

1. Mütterliche Risikofaktoren

Einige Studien haben Faktoren untersucht, welche gehäuft zu komplizierten Geburten und folglich einer Asphyxie der Kinder geführt haben. Hierunter fallen unter Anderem hohes oder niedriges Alter der Mutter, bereits erlittene Totgeburten, chronische Krankheiten wie Hypertonie, Nierenerkrankungen, Diabetes Mellitus, Kollagenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, Endokrinopathien, schwere Infektionen während der Schwangerschaft sowie Schwangerschaftskomplikationen wie Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie und Eklampsie, Blutungen oder Anämie. Weitere Risikofaktoren sind verzögerte Membranruptur, Mekoniumabgang, Mehrlingsgeburten und die Induktion von Wehen durch Oxytocin [27, 28]. Ein weiterer Risikofaktor, der wohl nicht direkt zur Asphyxie führt, jedoch gehäuft in diesen Studienpopulationen auftritt, ist fehlender oder nicht ausreichender Besuch bei medizinisch qualifiziertem Personal und somit unzureichende Untersuchungen während der Schwangerschaft [29].

2. Kindliche Risikofaktoren

Kindliche Risikofaktoren könnten laut Studien ein Geburtsgewicht unter der 9. Perzentile, kongenitale Erkrankungen, Wachstumsretardierung, Oligohydramnion sowie Polyhydramnion sein [27, 28, 30].

3. Geburtshilfliche Aspekte

Hierunter versteht man Faktoren, welche die normale Geburt beeinträchtigen und somit eine Asphyxie begünstigen können. Diese sind in erster Linie Früh- oder Spätgeburten, Mekoniumabgang, verlängerte oder abnormale Geburtswehen, Beckenendlage, Nabelschnurvorfal, cephalopelvine Dysproportion sowie vorzeitiger Blasensprung und wurden vermehrt bei Kindern, die eine Asphyxie erlitten haben, beobachtet [27, 28].

1.3.2 Perinatale Risikofaktoren

Wie sich bisher gezeigt hat, ist die Diagnose Asphyxie nicht leicht zu stellen. Deshalb versuchen viele Studien, Parameter festzulegen, an denen Ärztinnen und Ärzte sich zur Diagnosefindung orientieren können, denn die frühe Diagnosestellung ist bei der Asphyxie essentiell – nur durch rechtzeitige Intervention können mögliche Langzeitfolgen verhindert und somit der Outcome verbessert werden. Nachfolgend werden Parameter beschrieben, welche herangezogen werden, um eine sichere Diagnose zu ermöglichen – wodurch die Sensitivität erhöht und falsche Diagnosestellungen verhindert werden sollen [27].

1.3.2.1 Reanimation

Der Begriff Neonatale Reanimation beschreibt die Interventionen, welche nachgeburtlich gesetzt werden, um eine suffiziente Atmung und einen suffizienten Kreislauf herzustellen. Ein signifikanter Teil aller Neugeborenen benötigt Unterstützung bei der Initiation der Atmung nach der Geburt. In 5-10% der Fälle genügt eine simple Stimulation durch trocknen und taktile Reize, um die Atmung herzustellen, doch in 3-6% ist eine Reanimation durch Masken-Beutel-Beatmung notwendig. Weniger als 1% der Neugeborenen benötigt weiterführende Reanimationsmaßnahmen wie Intubation und Thoraxkompressionen. Eine grafische Darstellung dieser Häufigkeiten findet sich in **Abb. 2** [2].

Bei Kindern, die während der Geburt eine schwere Asphyxie erlitten und folglich eine HIE entwickelt haben, findet man häufig die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation in der Anamnese [31]. Man darf jedoch nicht daraus schließen, dass jedes Kind mit fetaler Azidämie automatisch Reanimationsmaßnahmen benötigt, umgekehrt führt auch nicht jede Reanimation zu einer fetalen Azidämie bzw. einer HIE. Oft ist die kontinuierliche neonatale Depression ein Resultat insuffizienter Ventilation. Daher sollte, bevor an eine Herzdruckmassage bzw. eine medikamentöse Therapie gedacht wird, in erster Linie eine Optimierung der Ventilation erfolgen, da die fetale Anpassungsstörung großteils auf einer ausgeprägten Hypoxie beruht, welche durch eine optimale Versorgung mit Sauerstoff behoben werden kann [32].

Zwar gibt es zahlreiche internationale Studien, die das Outcome nach erfolgter Reanimation untersuchen, doch sollte man bei der Rezeption auf länder- und krankenhausspezifische Eigenheiten bei der Erforschung und Befassung des Themas Bedacht nehmen. Oft stoßen diese Studien zu neonatalen Outcomen auf Bedenken und rufen Ablehnung sowie Kritik hervor [2, 32, 33].

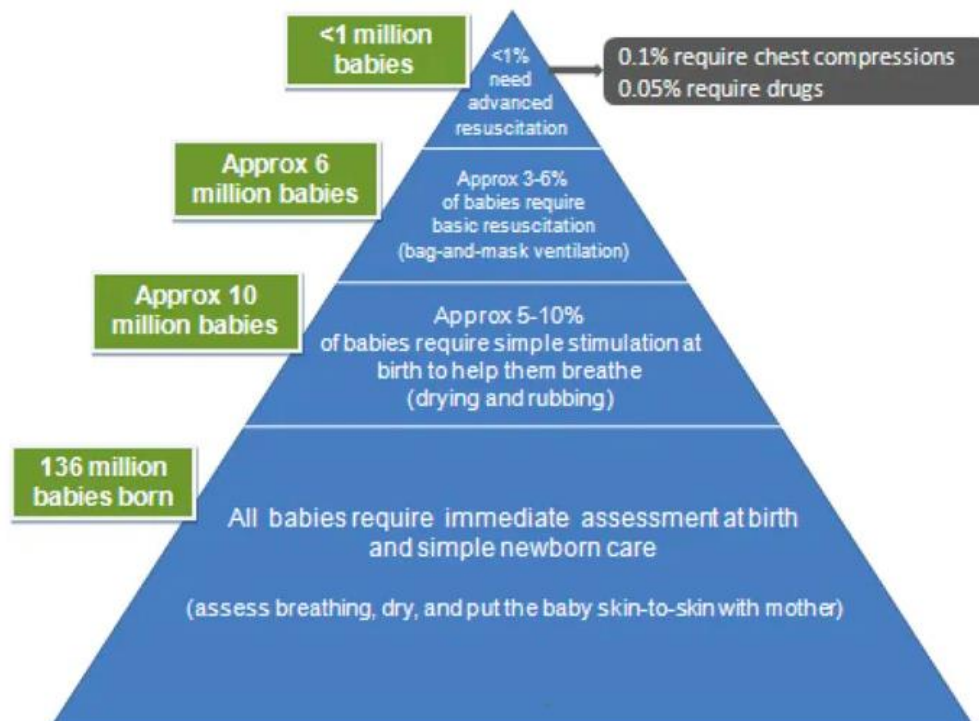


Abb. 2: Erforderliche nachgeburtliche Interventionen, um eine Initiierung der Atmung zu ermöglichen [2].

1.3.2.2 Blutgasanalyse (BGA)

BGA der Nabelarterie

Die bis dato sicherste Vorgehensweise, um mögliche Langzeitfolgen frühzeitig zu erkennen, ist der Schweregrad des neurologischen Status in einem Zeitraum zwischen 24 und 72 Stunden postnatal. Um diese Folgen möglichst gut therapieren zu können, ist eine frühe Diagnosestellung essentiell. Hierfür ist es ratsam, eine BGA aus dem Blut der Nabelarterie durchzuführen, und daraus den pH sowie der Basenexzess (BE) zu bestimmen [34]. Der normale Grenzwert des Nabelarterien-pH-Wertes (NAP_H) liegt je nach Quelle zwischen 7,10 und 7,20. Goodwin et Al beschreibt dies in seiner 1992 durchgeführten Studie jedoch als „problematisch“: Ein pH-Wert unter diesen Grenzwerten sei nicht automatisch mit neurologischen Kurz- oder Langzeitfolgen assoziierbar. Tatsächlich finden sich in der vorhandenen Literatur verschiedene Werte, ab wann von einer signifikanten Azidämie gesprochen werden sollte. Im klinischen Alltag wird meist erst ab einem pH-Wert von unter 7,0 von einer signifikanten Asphyxie ausgegangen [35, 36].

Vom Grenzwert abhängig variiert somit auch die Häufigkeit einer Asphyxie. Bei einem pH-Wert von <7,2 liegt die Häufigkeit bei 5-20%, bei pH <7,10 liegt die Häufigkeit bei 2-8% und bei einem Wert <7.0 liegt sie bei 0,3%. Dies zeigte eine Studie von Pearlman J. M. aus dem Jahr 1997. Es existieren zu diesem Thema jedoch auch andere Studien und je nach Anzahl der untersuchten Kinder variieren diese Zahlen erwartungsgemäß [35, 37].

Inwieweit bei einem niedrigen NAP_H von einer hypoxischen Schädigung ausgegangen werden kann, wurde ebenfalls von zahlreichen Studien untersucht. Prinzipiell gibt es jedoch bis dato noch keine ausreichenden Ergebnisse, um mit Sicherheit sagen zu können, dass ein niedriger NAP_H zu einer neurologischen Langzeitschädigung führen kann – auch andere Parameter aus der BGA, wie z.B. der Basenüberschuss, sind nicht aussagekräftig bezüglich der Langzeitfolgen, sondern es handelt sich eher um Indizien, dass ein Hypoxisch-Ischämisches Ereignis vorlag [34, 36, 37].

BGA der Arteria Radialis

Neben der BGA der Nabelarterie gibt es außerdem die Möglichkeit, aus der A. radialis der Neugeborenen arterielles Blut zu entnehmen und zu analysieren. In der Praxis wird eine BGA meist 30 Minuten postnatal durchgeführt, jedoch kann dies auch früher, wie etwa

bereits sofort nach Einsetzen einer Spontanatmung bzw. zehn Minuten nach Stabilisierung der Neugeborenen geschehen [34, 38, 39].

Der Fokus liegt dabei meist auf pH-Wert, Basendefizit und Laktatwert. Hier zeigte sich jedoch erneut, dass sich diese Werte zwar gut für die Diagnose einer Asphyxie eignen, jedoch keinen sehr aussagekräftigen Vorhersagewert für mögliche neurologische Folgen besitzt [34, 38].

Am Aussagekräftigsten für die Bestimmung der Kurzzeitfolgen war eine Evaluation von Bewusstsein, Atmung und Reflexen 30 Minuten nach der Geburt [34].

Mikroblutuntersuchung (MBU) der Kopfhaut

Um peripartalen fetalen Distress korrekt zu erkennen, kann außerdem aus einer Kapillare der fetalen Kopfhaut Blut gewonnen werden. In den 1970er und 1980er-Jahren wurde die kapillare MBU erstmals gemeinsam mit der Cardiotokographie eingeführt, ohne darüber größere klinische Studien über den Vorteil von Mutter und Kind durchzuführen, in der Hoffnung, falsch-positive Ergebnisse der CTG dieserart aufzudecken. Meist werden aus dem Blut pH-Wert sowie Laktat bestimmt, was jedoch durchschnittlich 18 Minuten lange dauert [40-42].

In vielen Studien finden sich auch hier unterschiedliche Grenzwerte zur Definition eines pathologischen Ergebnisses, außerdem wird die Verwendung einer MBU zunehmend als fragwürdig eingestuft. Kritiker zwar sind der Ansicht, dass die MBU zwar die Rate an unnötigen Kaiserschnitten verringert hat, sie stellen jedoch den Mehrwert der MBU infrage. E. Chandraharan zeigt in seiner 2015 durchgeführten Studie, dass 43% der Proben die zur gleichen Zeit am gleichen Fetus durchgeführt wurden, signifikant unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Zusätzlich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die MBU ein invasiver Eingriff ist, der daher mögliche Komplikationen wie Blutungen oder Abszesse mit sich bringen kann [40, 41].

Grundsätzlich lässt sich also sagen, dass auch bei der MBU noch weiterführende klinische Studien notwendig sind.

1.3.2.3 Überwachung der Herzfrequenz

Postnatale Herzfrequenz

Die Herzfrequenz in den ersten Lebensminuten liefert aussagekräftige Informationen über den Gesundheitszustand des Neugeborenen. Bisher wurde eine Herzfrequenz von >100 bpm (Beats per minute, also Schläge pro Minute) als normal erachtet, sie wird in der Praxis entweder durch Palpation der Nabelschnur, Auskultation, Pulsoxymeter oder Elektrokardiogramm (EKG) gemessen [43].

Bis dato ist die postnatale Herzfrequenz ein aussagekräftiger Indikator zur Effizienz etwaiger Reanimationsmaßnahmen. Unstimmigkeiten herrschen jedoch bezüglich der Wahl des Messverfahrens: Mehrere Studien untersuchten die Erfolgsrate der unterschiedlichen Verfahren und brachten damit die Fehleranfälligkeit von Auskultation und Palpation ans Licht. Die genaueste Methode zur Erfassung der Herzfrequenz ist bis dato das EKG, wobei bei der Herzfrequenzerfassung durch Ultraschall bisher nicht genügend Daten vorhanden sind, um diese Methode akkurat beurteilen zu können [44].

In einigen Studien zeigte sich, dass die Herzfrequenz von Neugeborenen, die nicht sofort Atembemühungen zeigten, unmittelbar nach Abklemmen der Nabelschnur sank, jedoch mit dem ersten Atemzug rapide wieder anstieg. Dies könnte Ursache eines Reflexes sein, und lässt nicht automatisch auf eine Asphyxie schließen. Dauert der Abfall der Herzfrequenz jedoch an, ist es wahrscheinlich, dass es sich um eine Asphyxie handelt. Es zeigte sich jedoch, dass eine Änderung der Herzfrequenz nicht automatisch mit einer Asphyxie einhergeht, da es Fälle gab, bei denen Kinder, die eine Asphyxie erlitten, keine Frequenzänderung zeigten [45].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Änderungen der Herzfrequenz zwar ausschlaggebend für eventuell notwendige Reanimationsmaßnahmen sind, der Outcome lässt sich jedoch aufgrund der Herzfrequenz alleine schlecht abschätzen [45].

Fetale Herzfrequenz

Die Messung der fetalen Herzfrequenz während der ersten Phase der Geburtswehen zeigte in einer 1962 durchgeführten Studie von J. P. Brady und L. S. James, dass es bei manchen Feten nach jeder Wehe zu einem Abfall der Herzfrequenz kam. Dies sei laut den Autoren in erster Linie auf Abklemmung der Nabelschnur während der Wehe zurückzuführen und dauerte meist weniger als eine Minute an. Bradykardien, die länger als eine Minute oder

zwischen den Wehen andauerten, waren meist assoziiert mit asphyktischen Neugeborenen. Auch in der zweiten Phase der Geburtswehen war eine Bradykardie über 60 Sekunden assoziiert mit asphyktischen Zustandsbildern, jedoch zeigte sich jedoch eine große Fluktuationsrate der Herzfrequenzen der untersuchten Neugeborenen. In anderen Studien wird außerdem betont, dass eine Bradykardie alleine, also in Abwesenheit anderer Symptome, keinen Hinweis auf Asphyxie darstellt, da auch gesunde Neugeborene eventuell eine Bradykardie entwickeln können. Andere Faktoren, wie z.B. Apnoen und Tonus, sind meist aussagekräftiger als die Herzfrequenz alleine [43, 45].

1.3.2.4 Der APGAR-Score

Der APGAR-Score wurde im Jahr 1952 von der amerikanischen Anästhesistin Virginia Apgar entwickelt. Er stellt ein standardisiertes Punktesystem zur Beurteilung Neugeborener in den ersten Lebensminuten dar [46]. Die einzelnen Komponenten des APGAR-Scores finden sich in **Tabelle 2**. Der Gesamtwert wird nach einer und fünf Minuten bestimmt und ist die Summe der einzelnen Komponenten, ein Wert von >7 nach fünf Minuten wird als normal erachtet [47].

Studien haben versucht, einen Zusammenhang zwischen einem schlechten neurologischen Outcome und einem niedrigem APGAR-Score zu zeigen. Manche führen einen APGAR-Wert von 0-3 nach fünf Minuten als möglichen Indikator für eine intrapartale Asphyxie an, und auch lange wurde dies zur Diagnosefindung herangezogen, was zu inkorrekten Definitionen der Diagnose Asphyxie führte. Selbst wenn neurologische Folgeschäden gehäuft bei Kindern mit niedrigem APGAR-Score auftreten, ist er alleine nicht spezifisch für eine Asphyxie, da sich gezeigt hat, dass viele Kinder, die später neurologische Folgeschäden zeigten, normale APGAR-Scores hatten, sowie Kinder, die einen pathologischen APGAR-Wert bekamen, ohne neurologische Folgeschäden blieben [46, 48]. Über 75% der Kinder mit Infantiler Zerebralparese hatten zudem normale APGAR-Scores bei der Geburt [49].

Einige andere Faktoren können den APGAR-Score ebenfalls beeinflussen. Dazu zählen u.a. Medikamente, Trauma, kongenitale Fehlbildungen, Infektionen, Hypoxie anderer Genese, Hypovolämie und Frühgeburt. Einer der nach wie vor größten Schwachpunkte des APGAR-Scores ist außerdem die individuelle Beurteilung durch das medizinische Personal, was dem Wert eine gewisse Subjektivität verleiht. Einen niedrigen APGAR-Score alleine auf eine Asphyxie zurückzuführen wäre somit ein großer Fehler [46, 48, 49].

Der 1-Minuten-APGAR-Wert ist ein guter Indikator dafür, dass das Neugeborene spezielle Interventionen wie z.B. eine Reanimation benötigt, er sagt jedoch absolut nichts über das Langzeitoutcome aus. Die Änderung zwischen 1- und 5-Minuten-Wert zeigt in erster Linie die Effektivität dieser Interventionen, doch selbst ein Wert zwischen 0-3 nach fünf Minuten hat geringe Aussagekraft bezüglich des Langzeitoutcomes. Das Risiko für Infantile Zerebralparese steigt lediglich von 0,3 auf 1% bei einem solchen APGAR-Score. Betrachtet man jedoch den Score nach zehn, 15 oder 20 Minuten, zeigt sich, dass ein schlechter neurologischer Outcome immer wahrscheinlicher wird, je länger ein niedriger APGAR-Score persistiert [49].

Tabelle 2: Berechnungsschema des APGAR-Scores [9].

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Aussehen, Hautfarbe	blass oder zyanotisch	Stamm rosig, Akrozyanose	Ganz rosig
Puls (Herzfrequenz)	keine	<100/min	>100/min
Gesichtsmimik bei Stimulation	keine	Grimassieren	Schreien
Aktivität (Muskeltonus)	schlaff	geringe Extremitätenflexion	Kräftig, aktive Bewegung
Respiration (Atmung)	keine	langsam, unregelmäßig	Regelmäßig, kräftig

1.3.2.5 Andere Parameter in Blut und Zerebrospinalflüssigkeit

Einige Studien untersuchten verschiedenste Parameter als Indikatoren für eine Asphyxie bei Neugeborenen. Viele dieser Studien zeigten klare, viel versprechende Ergebnisse bezüglich der untersuchten Marker, jedoch ist dies mit Vorsicht zu genießen. Die meisten Studien verwenden kleine und/oder heterogene Patientinnen- und Patientengruppen, was die Anwendung der Parameter in der Praxis erschwert [50].

In vielen Studien wurden Parameter untersucht, die in späterer Literatur gar nicht mehr behandelt wurden. Zu den Parametern, die sich in einer Meta-Analyse von Ramaswamy et Al. aus dem Jahr 2009 als potentiell aussagekräftig herausstellten, zählen u.A. Interleukin-

l β aus Serum und Zerebrospinalflüssigkeit, Interleukin-6 aus dem Serum und Neuronenspezifische Enolase (NSE) aus der Zerebrospinalflüssigkeit. Prinzipiell lässt sich sagen, dass ein Biomarker zur Identifizierung einer Asphyxie rasch zugänglich sein sollte – da eine Lumbalpunktion jedoch definitiv die Anwesenheit einer Expertin bzw. eines Experten erfordert und mit großer Vorsicht durchgeführt werden sollte, dauert dies meist zu lange, um in der Routine eingesetzt werden zu können [50].

Andere Parameter, die untersucht wurden und sich als potentiell hilfreich in der Diagnosefindung herausstellten, sind u.A. Copeptin, Malondialdehyd, Protein Carbonyl, Endothelin-1, nukleierte Erythrozyten und Hypoxanthin [51-55].

Es wäre über das Ziel hinausgeschossen, hier alle untersuchten Parameter aufzuzählen. Bis es dazu kommt, dass diese Parameter in der Klinik angewandt werden, wird es jedoch noch einige Zeit dauern.

1.3.2.6 Parameter im Urin

In einigen Fällen hat sich die Untersuchung des Urins von betroffenen Kindern als hilfreich erwiesen, um eine Asphyxie zu diagnostizieren. Im Gegensatz zu den oben genannten Proben ist Urin leichter zu gewinnen und eine Diagnose kann schneller getroffen werden. In den meisten Studien wurde das Laktat:Kreatinin-Ratio bestimmt und dessen Aussagekraft bezüglich einer Asphyxie untersucht. Eine Studie von Huang et Al. aus dem Jahr 1999 zeigte, dass ab einem Laktat:Kreatinin-Ratio von $>0,64$ mit 94% Sensitivität und 100% Spezifität eine Vorhersage bezüglich des Auftretens einer HIE möglich ist [56]. Andere Studien sprechen davon, dass das Laktat:Kreatinin-Ratio außerdem ein Marker bezüglich des Schweregrads der Asphyxie sein könnte. Wie bei den Parametern aus Blut und Zerebrospinalflüssigkeit jedoch bereits erwähnt, braucht es weitere Studien, um diese Ergebnisse zu validieren [57].

Andere Studien untersuchten Marker wie Cystatin C, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Kidney-injury molecule-1 (KIM-1), S100-Calcium-Binding-Protein (S100B) sowie Harnsäure im Bezug auf eine Asphyxie, doch auch hier braucht es weiterführende Forschung, um diese Parameter zunutze machen zu können [57-59].

1.3.2.7 Ultraschall und EEG

Einige Studien untersuchten die frühzeitige Verwendung von transkranieller Dopplersonografie sowie von EEG als Mittel zur Abschätzung der Prognose asphyktischer Neugeborener. Doch auch hier ist man mit den selben Problemen konfrontiert, die bereits beschrieben wurden: die meisten Studien verwendeten ein kleines und/oder heteronegenes Patientinnen- und Patientenkollektiv, die Ergebnisse sind somit sehr unterschiedlich.

Eine Studie von Ong et Al. aus dem Jahr 2009 widmete sich der Verwendung von transkranieller Ultrasonographie und EEG in einem Lebensalter von drei bis acht Stunden. Es stellte sich heraus, dass die Verwendung dieser Methode alleine oder auch in Kombination mit anderen Parametern die Prognoseabschätzung nicht verbesserte. Auch in früheren Studien wurde die Verwendung von transkraniellem Ultraschall untersucht, doch auch hier zeigte sich, dass die oben beschriebenen Parameter eine aussagekräftigere Prognose ermöglichen als durch Ultraschall oder EEG, da es insbesondere kurz nach der Geburt nicht selten zu abnormalen Befunden kommen kann [60, 61].

In anderen Studien jedoch wird die Verwendung von Ultraschall jedoch als mögliche Hilfe in der Prognoseabschätzung empfohlen. Alleine diese Diskrepanz in den Ergebnissen zeigt, dass auch hier noch weiterführende Forschung benötigt wird [62].

1.3.2.8 Conclusion

Bisher wurden in dieser Arbeit verschiedene Parameter beschrieben, die im Rahmen der Asphyxiendiagnostik seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts untersucht wurden. Dabei wurde offensichtlich gezeigt, dass auch heute eine eindeutige Diagnostikstellung durch einen einzelnen Parameter keinesfalls möglich ist. Carter et Al. haben im Jahr 1998 erstmals mehrere Parameter kombiniert, um eine Asphyxie zu diagnostizieren. Sie führten ein Punktesystem zur Beurteilung des Schweregrads einer Asphyxie ein, welches aus dem 5-Minuten APGAR-Wert, dem Basendefizit des Nabelschnurblutes sowie der intrapartalen fetalen Herzfrequenz bestand. Alleine in dieser Studie zeigte sich, dass durch Kombination dieser Parameter die Prognose des neurologischen Outcome deutlich besser war, als bei der Verwendung eines einzelnen Wertes. Auch heute wird laut WHO-Definition eine Kombination von Pulsfrequenz, Atmung, Hautkolorit und Tonus verwendet, um eine möglichst sichere Diagnosestellung einer Asphyxie zu ermöglichen. Jedoch ist es auch durch eine exakte

Beurteilung dieser Parameter noch immer nicht möglich, jede einzelne Asphyxie erkennen und somit adäquat behandeln zu können [22, 63].

1.4 Folgen der Asphyxie

Kommt es zu einer placentaren oder einer pulmonalen Gasaustauschstörung, führt das zu einem Sauerstoffmangel in verschiedenen Organsystemen, der wiederum Hypoxämie, also einem erniedrigter Sauerstoffgehalt in arteriellem Blut, sowie eine Hyperkapnie, ein Überschuss an Kohlendioxid, auslösen kann. Die Folge ist eine Mangelversorgung verschiedener Organsysteme, welche nachfolgend beschrieben werden [64].

1.4.1 Gehirn und Nervensystem

Erleidet ein Neugeborenes ein asphyktisches Ereignis während der Geburt, kann es postpartal durch variable neurologische Symptome auffallen. Dazu zählen u.A. Krampfanfälle, abnormale Atemmuster, Störungen in den Bewegungsabläufen wie Zittern, Übererregbarkeit oder abnormale Körperhaltung, abnorme neonatale und pupillare Reflexe, unzureichende Nahrungsaufnahme, abnorme okulomotorische Bewegungen, Hypotonie sowie eine hervortretende anteriore Fontanelle. Diese Symptome können, müssen aber nicht vorhanden sein – insbesondere beim krampfenden Neugeborenen muss an andere Ursachen, wie z.B. Hirnblutungen, Hypoglykämie u.A., gedacht werden [64].

1.4.1.1 Akute Veränderungen

In den ersten 72 Lebensstunden können sich bei asphyktischen Neugeborenen charakteristische neurologische Symptome entwickeln, welche zusätzlich zu den bereits genannten Krampfanfällen auftreten und mit diesen das Syndrom der HIE bilden. Auf die HIE und ihre Symptome wird unter Punkt 1.4.3 gesondert eingegangen.

Morphologisch entwickelt sich innerhalb der ersten Stunden ein zerebrales Ödem, welches im Laufe der ersten Lebenswoche zumeist wieder verschwindet. Zusätzlich zu diesem Ödem nehmen dann auch das zerebrale Blutvolumen sowie der Blutfluss zu, welche mit einem Verlust der adäquaten Reaktion auf CO₂ einhergehen [17, 64].

1.4.1.2 Langfristige Veränderungen

Die langfristigen morphologischen Veränderungen sind abhängig von Ort und Schwere der hypoxischen Schädigung. In der klinischen Forschung wurden folgende Pathologien beobachtet, die sowohl einzeln, aber auch kombiniert auftreten können und ausschlaggebend für den Langzeitverlauf sind [17]:

Parasaggitale Hirnschädigung

Diese Art von Hirnschädigung ist typisch für das Reifgeborene. Es betrifft die Grenzgebiete zwischen den Versorgungsbereichen der vorderen und mittleren, sowie der mittleren und hinteren Hirnarterie in parietalem und okzipitalem Kortex. Kommt es zu einer zerebralen Ischämie, hängt die Ausprägung der Hirnläsionen deutlich vom Schweregrad dieser Unter-versorgung ab. Betroffen sind v.A. die Sulci, da es hier durch besondere Verzweigung der Versorgungsgefäße aus den Meningealarterien zur Ausbildung eines dreieckigen Areals innerhalb der Sulci kommt, welches nur wenige Gefäße beinhaltet. Diese Hirnschädigung ist mit dem klinischen Bild der subkortikalen Leukomalazie, oder wenn es den Motorkortex betrifft mit dem Bild der spastischen Tetraplegie assoziiert [10, 17, 65].

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Die PVL ist eine typische Pathologie des Frühgeborenen, sie tritt jedoch auch beim Reifgeborenen nach Asphyxie auf. Sie beschreibt eine Schädigung der weißen Substanz, welche sich dorsal und lateral des Seitenventrikels befindet. Bei Feten <32. SSW finden sich in diesen Bereichen Grenzversorgungsgebiete, in denen die Fähigkeit zur Vasodilatation deutlich eingeschränkt ist. Bei älteren Feten sinkt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PVL, da es zu einer deutlichen Zunahme der Blutversorgung an diesen Prädispositionsstellen kommt. Folge einer solchen PVL bei milder Schädigung des Neugeborenen ist die spastische Diplegie, bei schwerer Schädigung zeigt sich das Bild einer spastischen Tetraplegie [10, 17, 66].

Einige Studien, wie auch jene von von Miller et Al. aus dem Jahr 2000 sowie jene von Lasry et Al. aus dem Jahr 2010, machen jedoch auf ein Problem aufmerksam: die Pathogenese der PVL bezieht sich rein auf anatomische Faktoren wie sie typisch für frühgeborene Kinder ist. Da die PVL jedoch auch beim asphyktischen Reifgeborenen auftritt, zeigten diese Studien durch Analyse von verschiedenen Studienpopulationen, dass die Schädigung des Frühgeborenen und jene des Reifgeborenen verschiedene klinikopathologische Entitäten

darstellen. Auf dies einzugehen würde jedoch den Rahmen dieser Arbeit sprengen [17, 66, 67].

Status Marmoratus

Bei cirka 5% aller Kinder mit HIE tritt der sogenannte Status Marmoratus auf. Hierbei zeigen sich Läsionen vorwiegend in den Bereichen von Basalganglien und Thalamus. Während die eigentliche Schädigung bereits während der Asphyxie zustande kommt, zeigt sich das Vollbild erst um das achte Lebensmonat herum. Morphologisch beschreibt das Bild des Status Marmoratus einen neuronalen Zellverlust, eine Gliose und eine Hymermyelinisation; klinisch zeigen betroffene Kinder meist choreotaktische (athetotische) Bewegungen [10, 17].

Selektiver neuronaler Zellschaden

Beim selektiven neuronalen Zellschaden kommt es zu einer Nekrose im zerebralen Kortex, dem Hippokampus, dem Zerebellum sowie in den Vorderhornzellen des Rückenmarks. Wie auch bei den zuvor beschriebenen Schädigungen sind hier vor allem die Bereiche in den Grenzversorgungsgebieten betroffen, wobei in erster Linie die Neurone geschädigt werden. Klinisch zeigen sich eine mentale Entwicklungsverzögerung sowie zerebrale Krampfanfälle [10, 17].

1.4.2 Andere Organsysteme

Zahlreiche Studien richten den Fokus ausschließlich auf die Folgen der Asphyxie auf das Zentralnervensystem. Dabei zielten die Bemühungen hauptsächlich darauf ab, Schäden des Gehirns möglichst gering zu halten; während jedoch verabsäumt wurde, andere Organsysteme ausreichend zu beachten. Doch gerade hier wird das Problem offenkundig, dass therapeutische Hypothermie bisher keinen schützenden Effekt auf andere Organe zeigte. Daher werden im folgenden Abschnitt die einzelnen Organsysteme näher erläutert [68].

1.4.2.1 Kardiovaskuläres System

Aus der bisherigen Forschung zum Thema Asphyxie – ungeachtet der Ursache dieser – hat sich weitaus gezeigt, dass die physiologische Reaktion auf eine Hypoxie die Umverteilung des kardialen Outputs zugunsten der lebenswichtigen Organe durch Vasokonstriktion in nonvitalen sowie Vasodilatation in vitalen Organen ist. Zu den vitalen Organen zählen hier in erster Linie das Gehirn, das Herz sowie die Nebennierenrinde. Obwohl das Herz in einer asphyktischen Episode priorisiert wird, haben präklinische und klinische Studien gezeigt, dass es hierbei zu einer Reduktion der kardialen Funktion kommen kann [17, 68].

Der prozentuelle Anteil der Neugeborenen, welche kardiale Komplikationen zeigten, liegt je nach Quelle zwischen 30 und rund 80%. Auffällig sind die betroffenen Kinder durch erhöhte kardiale Enzyme, den Bedarf an Flüssigkeitssubstitution länger als zwei Stunden postpartum, kardiale Hypertrophie, EKG-Abnormalitäten, Arrhythmien, Klappendysfunktionen, Sinusbradykardie sowie persistierende Hypotonie [17, 68].

Klinische Studien an nichtüberlebenden asphyxierten Neugeborenen zeigten u.a. rechtsventrikuläre Dilatation, ventrikuläre Hypertrophie, einen persistierenden AV-Shunt sowie Papillarmuskelnekrosen. Der Grad der Ausprägung der kardialen Fehlleistung kann beim lebenden asphyxierten Neugeborenen durch Echokardiographie abgeschätzt werden. Leider existieren zu den kardialen Langzeitfolgen, insbesondere zu jenen von Kindern mit milder bis mittelgradiger HIE bzw. geringen neurologischen Folgen noch zu wenige Studien, um die genauen pathophysiologischen Vorgänge verstehen und somit bestmöglich intervenieren zu können [68, 69].

1.4.2.2 Nieren und Harntrakt

Aufgrund der zuvor beschriebenen Vasokonstriktion in nonvitalen Organen, zu denen auch die Niere zählt, kommt es im Rahmen einer Asphyxie zu einer Sauerstoffunterversorgung dieser. Im Rahmen dieses hypoxischen Ereignisses kommt es nur unzureichend zur anaeroben Respiration in den renalen Parenchymzellen, zusätzlich tritt nach erfolgreichem Wiedereintreten des Blutflusses meist eine Reperfusionsverletzung auf. Dies führt schließlich zu einem akuten Nierenversagen (ANV) bei den betroffenen Kindern [68].

Bis heute existieren keine eindeutigen Konsensus-Definitionen des ANV bei asphyxierten Neugeborenen, was eine genaue Ermittlung der Inzidenz sowie zu empfehlenden Maßnahmen schwierig gestaltet. Einige Studien zeigten, dass 50-72% aller Kinder mit einem

APGAR ≤ 6 Symptome eines ANV entwickelten, sowie Mortalität und Morbidität dadurch erhöht wurden [68, 70].

Die Diagnostik des ANV beim Neugeborenen gestaltet sich gleichermaßen schwierig. Die Serumkreatininwerte entsprechen in den ersten 72 Lebensstunden dem mütterlichen Spiegel, weiters unterliegen das Serumkreatinin sowie die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im Rahmen der Anpassungsreaktion auf extrauterine Bedingungen starken Schwankungen, was einen breiten physiologischen Bereich erfordert. Oligurie tritt nur bei rund 50% der Kinder mit ANV auf, was eine Diagnostik anhanddessen ebenso nicht erleichtert [70].

Studien haben gezeigt, dass Theophyllin, ein Adenosinrezeptorantagonist, besonders bei Anwendung in der ersten Lebensstunde das Fortschreiten des ANV verringern kann. Es muss jedoch mit Vorsicht angewandt werden, da es eine enge therapeutische Breite besitzt und potentiell bedrohliche Nebenwirkungen wie Tachykardie, Krampfanfälle, Erbrechen sowie Hyperglykämie verursachen kann. Die therapeutische Hypothermie zeigte sich nicht wirkungsvoll in der Behandlung des ANV [68].

1.4.2.3 Gastrointestinaltrakt und Leber

Bei der im Rahmen der Asphyxie auftretenden Schwankung der regionalen Hämodynamik kommt es, wie in einigen Studien gezeigt wurde, auch zu einer Änderung des Blutflusses in der A. mesenterica superior (AMS). Bei Mangelversorgung kann es hierbei zu blutigen Stühlen sowie wiederkehrendem Erbrechen, sowie bei starker Einschränkung des Blutflusses zu einer Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) kommen. Die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes wurde von einigen Studien mittels Doppler-Sonographie untersucht, jedoch zeigte sich, dass es trotz teilweise stark reduzierter bzw. retrograder Flussgeschwindigkeit nur in rund 29% der Fälle zu gastrointestinalen Komplikationen kam [71, 72].

Bei asphyxiierten Kindern kommt es unter Umständen zu einem Anstieg der Lebertransaminasen. Beobachtet wurden ein Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie Aspartat-Aminotransferase (AST), was ein Indikator für eine hypoxische Leberparenchymschädigung sein kann, sowie ein Anstieg der alkalischen Phosphatasen (AP), der Laktatdehydrogenase (LDH), der totalen Proteinzahl, des Bilirubin, der Prothrombinzeit und des International Normalized Ratios (INR). Dieser Anstieg kann jedoch auch bei nicht-asphyxiierten Neugeborenen auftreten, ist transient und normalisiert sich weitgehend im Laufe der ersten Lebenstage [73, 74].

1.4.2.4 Hämatopoetisches System

Durch die Deaktivierung ATP-sensitiver Kaliumkanäle in Arteriolen kommt es im Rahmen hypoxischer Ereignisse zu einer Dilatation dieser. In den Endothelzellen von Arterien und Venen treten außerdem zu charakteristischen Veränderungen auf, welche histologisch ersichtlich sind. Im Rahmen eines asphyktischen Ereignisses entsteht durch die Hypersekretion der Hydroxylasen hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) und hypoxia-inducible factor 2 (HIF-2) eine vermehrte Expression des vascular endothelial growth factors (VEGF), welcher wiederum zu einer Schwellung bzw. einem Untergang der Endothelzellen, einer Vergrößerung und Auflösung der inter-endothelialen tight junctions, sowie einem Verlust der endothelialen Barrieren führen kann. Die Folgen dieser Schädigungen sind vielfältig und zeigen sich in verschiedenen Organen. Diese Schädigungen werden in **Abb. 3** grafisch dargestellt [3, 75].

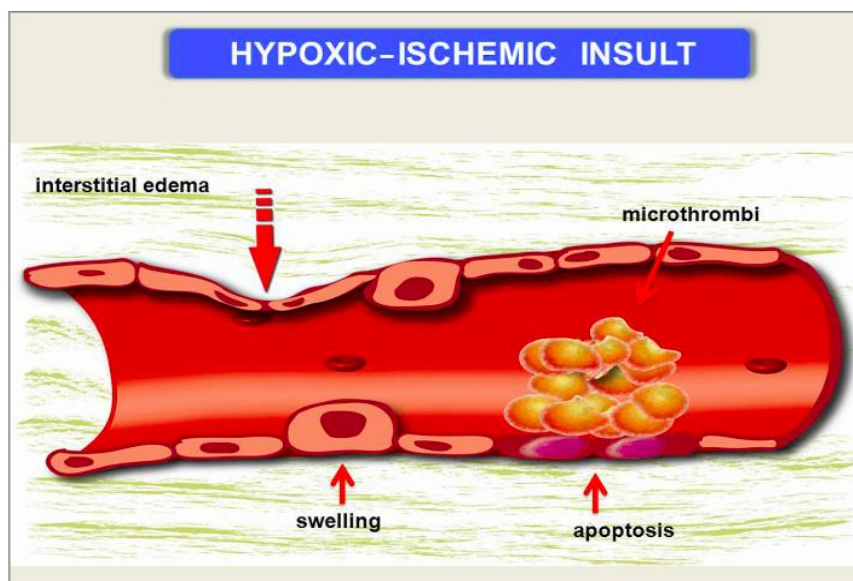


Abb. 3: Schädigung der Blutgefäße i.R. eines asphyktischen Ereignisses [3].

Manche Studien beschreiben außerdem das Auftreten von Thrombozytopenien, die rund 22% aller kritisch kranken Neugeborenen betrafen, von denen die meisten eine Asphyxie erlitten hatten. Dies tritt vermutlich aufgrund einem erhöhten Abbau von Thrombozyten auf. In diesem Zusammenhang kann auch der Thromboxan-Wert steigen, welcher u.A. zu thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen führen, sowie eine disseminierte intravasalen Koagulopathie (DIC) begünstigen kann. Die statistische Signifikanz dieser Befunde ist aufgrund mangelnder Studien in diesem Bereich jedoch nicht geklärt [75].

1.4.2.5 Zwerchfell und Atemmuskulatur

Reife Neugeborene ≥ 37 . SSW benötigen einen intrathorakalen Druck von -80 mmHg, um eine Initiation der Atmung zu ermöglichen und somit Flüssigkeit aus der Lunge zu befördern, wodurch die Funktionelle Residualkapazität (FRC) erhöht wird. Die von einer Asphyxie betroffenen Kinder sind jedoch meist nicht in der Lage, dies zu erreichen. Klinische Studien haben gezeigt, dass es im Rahmen der asphyktischen Episoden sowie der darauffolgenden mechanischen Ventilation und Reanimation zu pulmonaler Hypertonie sowie einem pulmonalen Ödem kommen kann [68].

Das Zwerchfell als wichtigster Atemmuskel ist meist durch die Asphyxie direkt betroffen. Die genauen Mechanismen der Pathogenese sind nicht ausreichend geklärt, jedoch hat sich gezeigt, dass es im Rahmen asphyktischer Episoden zu einer verstärkten Ermüdung des Zwerchfells kommt, welche auch persistieren kann. Durch den bei einer Hypoxie entstehenden oxidativen Stress kommt es zu verstärkter Proteinzerstörung in der Skelettmuskulatur, wobei vermutet wird, dass sich dies auch auf das Zwerchfell der betroffenen Kinder auswirkt [68].

1.4.3 Die Hypoxisch-Ischämische Encephalopathie

1.4.3.1 Definition

Die perinatale Asphyxie ist eine der häufigsten Ursachen für eine HIE. Im Rahmen hypoxischer Episoden kommt es zu einer diffusen Schädigung des Gehirnes, welches als Hypoxisch-ischämische Encephalopathie bezeichnet wird. Der Grad der Ausprägung ist variabel, jedoch treten eine Konstellation an klinischen Symptomen auf, welche die HIE bilden [76, 77].

Grundsätzlich sind sechs Lokalisationen zu unterscheiden, welche im Rahmen einer HIE betroffen sein können. Diese sind in **Tabelle 3** aufgelistet [10].

Betroffene Kinder zeigen Symptome wie Bewusstseinsstörungen, veränderte Reflexe, Myoklonien, Krampfanfälle und Störungen bei autonomen Körperfunktionen. Konvulsive Aktivität tritt bei bis zu 50-70% aller akut asphyxierten Neugeborenen auf, je schwerer die Asphyxie, desto früher kann sie bei den Neugeborenen beobachtet werden [78].

An manchen neonatalen Intensivstationen wird anstatt HIE der Begriff „Neonatale Encephalopathie“ (NE) verwendet. Auch in der Literatur werden diese beiden Begriffe oft als Synonyme verwendet. Dies ist jedoch problematisch, da eine HIE – wie man aus dem Namen schließen kann – nur durch hypoxisch-ischämische Ereignisse ausgelöst wird und somit die Ätiologie miteinschließt, eine NE jedoch auch durch andere Ursachen wie intrakraniellen Blutungen, Hypoglykämie, schwere Hyperbilirubinämie u.A., bedingt sein kann. Eine HIE ist also eine NE, wogegen eine NE nicht automatisch eine HIE sein muss. Verwendet man also den Begriff NE, ist es ratsam, die Ätiologie zusätzlich zu dokumentieren. In dieser Arbeit werde ich den Begriff der HIE verwenden [79].

Tabelle 3: Arten und Topographie hypoxisch-ischämischer Hirnläsionen [10].

<i>neurologische Läsion</i>	<i>Topographie der Schädigung</i>
Selektiver neuronaler Zellschaden	Cortex Cerebri, Cerebellum, Hippokampus, Vorderhornzellen des Rückenmarks
Status marmoratus	Basalganglien, Thalamus
Parasagittale Kortexschädigung	Cortex cerebri und subkortikale Substantia Alba
Periventrikuläre Leukomalazie	Substantia alba
Intra- bzw. periventrikuläre Hirnblutung	Cortex cerebri und subkortikale Substantia alba
Fokale/Multifokale ischämische Hirnschädigung	Germinale matrix, Substantia alba, Ventrikel

1.4.3.2 Pathogenese

Wie bereits beschrieben, wird im Rahmen asphyktischer Ereignisse die fetale Zirkulation zugunsten des Gehirnes und zum Teil auch des Herzens umverteilt. Studien an Affen-Feten haben gezeigt, dass es erst zu einer Reduktion von Blutdruck und Herzfrequenz kam wenn der Sauerstoffgehalt um mehr als rund 70% abfällt. Inwiefern diese Erkenntnis auf den Menschen übertragen werden kann, ist jedoch schwer zu beurteilen. Im folgenden Abschnitt wird die zelluläre Pathogenese der HIE beschrieben [77].

Hypoxisch-ischämische Ereignisse sind Prozesse, welche im Rahmen des akut asphyktischen Ereignisses beginnen und sich bis in die Reperfusionphase erstrecken. Die

Hauptfolge einer solchen Episode ist die Mangelversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Glukose. Dies hat ein primäres Energieversagen zur Folge und löst eine Kaskade an biochemischen Ereignissen aus, welche wiederum einen Zellschaden verursachen bzw. bis zum Zelltod führen können. Der eintretende Gewebeschaden kann in Form einer selektiven neuronalen Nekrose sowie eines Infarktes auftreten. Erstere betrifft die Neurone, wogegen letzterer auch Glia sowie Blutgefäße schädigen kann [4, 80].

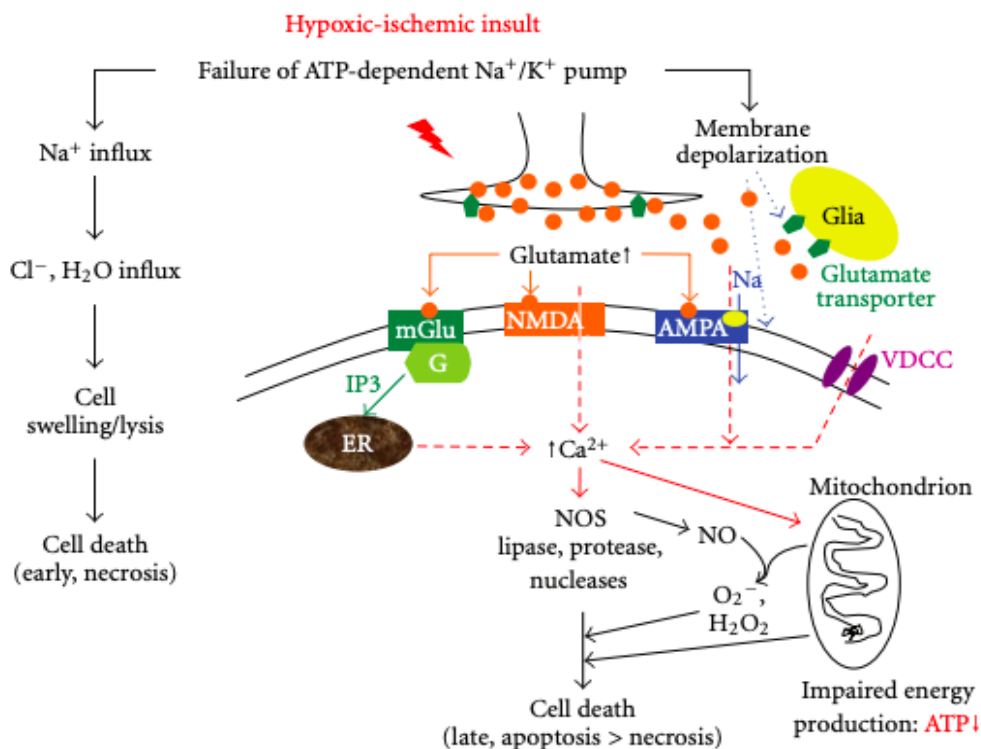


Abb. 4: Folge eines hypoxisch-ischämischen Ereignisses auf die Zelle [4]

Auf zellulärer Ebene beginnt die biochemische Kaskade mit einer Umstellung von aerober zu anaerober Glykolyse und folglich mit einer Ansammlung von Laktat und H⁺-Ionen. Initial positiv für die Anpassung an den Sauerstoffmangel, führen diese beiden Stoffe jedoch rasch zum Zellschaden. Die anaerobe Glykolyse ist für die zelluläre Energieversorgung nicht suffizient, somit tritt rasch ein Mangel an ATP und anderen Phosphatreserven auf. Dieser Mangel bewirkt eine Fehlfunktion der ATP-abhängigen Na⁺-K⁺-ATPase, was in einer intrazellulären Ansammlung von Na⁺ und Wasser resultiert und einem zellulären Ödem verursacht. Außerdem kommt es zu einer erhöhten Funktion spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle, wodurch vermehrt Ca²⁺ ins Zytosol transferiert und Stickoxid gebildet wird, welches zytotoxisch wirkt [4, 76, 80].

1.4.3.3 Inzidenz

Ähnlich wie bei der Inzidenz der Asphyxie gehen die vermuteten Zahlen auch bei der HIE weit auseinander. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass in beiden Fällen eine einheitliche Definition noch aussteht. Einige Quellen sprechen von Zahlen zwischen ein und drei pro 1000 lebenden Reifgeborenen, die eine HIE erleiden. Von diesen versterben rund 15-20% und weitere 25% erleiden schwerwiegende neurologische Schäden [4].

Die Studie von García-Alix et Al. aus dem Jahr 2009 widmete sich der Prävalenz von HIE bei neugeborenen Kindern mit GA \geq 34.SSW. Die Autoren untersuchten 90.963 Kinder, die im Zeitraum zwischen 2000 und 2008 im La Paz Krankenhaus in Madrid geboren wurden, auf das Vorhandensein einer HIE. Demnach beschrieben sie eine totale Inzidenz von 1,088 pro 1000 Geburten, sowie eine Inzidenz von 0,49 pro 1000 Geburten für moderate sowie schwere Fälle [81].

1.4.3.4 Klinik

Symptome

Die Symptome einer HIE hängen stark vom Schweregrad, der Dauer sowie dem Zeitpunkt des hypoxischen Ereignisses ab. Normalerweise entwickeln sie sich über rund 72 Stunden, wobei die Neugeborenen mit leichter HIE in diesem Zeitraum meist wacher und aktiver werden, jene mit schwerer HIE jedoch oft Zeichen eines respiratorischen Versagens, von Bewusstseinsabnahme oder -verlust, von Stupor sowie von fixierten Pupillen ohne Lichtreagibilität o.Ä. aufweisen [82].

Das Neugeborene mit HIE lässt sich in den ersten zwölf Stunden nicht oder nur unzureichend stimulieren, es zeigt muskuläre Hypo- oder Hypertonien, schwaches bzw. unzureichendes Schreien, unterschiedliche Pupillengrößen – wobei diese bei leichterer HIE noch lichtreagibel sein können, bei schwerer jedoch lichtstarr sind – sowie Krampfanfälle und abnormale Atemmuster die bis zum respiratorischem Versagen reichen können. In den nächsten zwölf bis 24 Stunden erleiden 15-20% der betroffenen Neugeborenen interventionsbedürftige Krampfanfälle, 50% zeigen Apnoeepisoden, außerdem können muskuläre Hypertonien sowie Sehnen- und Mororeflexen zunehmen. Überleben betroffene Kinder die ersten 72 Stunden, verbessert sich die klinische Symptomatik meist langsam, manche Symptome können jedoch persistieren [76, 82].

Stadien

Im Jahr 1976 führten die beiden Ärzte Margaret S. und Harvey B. Sarnat eine Studie an 21 Neugeborenen >36. SSW durch, die eine peripartale Asphyxie erlitten hatten. Anhand dieser Ergebnisse definierten sie anschließend drei klinische Stadien der HIE [11].

1. Stadium I (HIE I)

Dieses Stadium wird auch als milde HIE bezeichnet. Betroffene Kinder zeigen Übererregbarkeit, Hyperreflexie, erweiterte Pupillen und Sympathikusaktivierung, jedoch normale Streck- und Mororeflexe sowie ein normales EEG. Die Dauer dieses Stadiums ist mit ca. 1,5-18 Stunden variabel. 98-100% dieser Kinder zeigen keinerlei langfristige neurologische Schäden und nur 1% versterben [11, 83, 84].

2. Stadium II (HIE II)

Im Stadium II, auch als moderate HIE bezeichnet, zeigen Kinder Symptome wie Lethargien, Hypotonie, starke distale Flexionen, multifokale Krampfanfälle, Miosis, Bradykardien, sowie schwache Saug- und Mororeflexe. Im EEG können periodische Muster sowie kontinuierliche Delta-Wellen auftreten. 20-37% der betroffenen Kinder sterben oder haben einen schlechten neurologischen Outcome, wobei diese Kinder am ehesten von einer therapeutischen Hypothermie profitieren und das Outcome in diesem Stadium somit sehr variabel ist. Kinder die weniger als fünf Tage lang Symptome einer HIE II zeigten sowie nicht in das Stadium III übertraten hatten ein normales Outcome, persistierte das Stadium II jedoch länger als sieben Tage bzw. normalisierte sich das EEG nicht, zeigte sich großteils ein schlechter neurologischer Outcome [11, 83, 84].

3. Stadium III (HIE III)

Im schwersten Stadium der HIE sind autonome Hirnstammreflexe unterdrückt. Betroffene Kinder zeigen Stupor, Schläftheit, enge bis mittelweite lichtstarre Pupillen, verminderte Streckreflexe, Hypothermie sowie fehlende Saug- und Mororeflexe. Das EEG ist durch komplette Isoelektrizität bzw. infrequente periodische Entladungen gekennzeichnet. Bei HIE III ist der Tod sehr wahrscheinlich – oft sterben betroffene Kinder auch durch Entzug lebenserhaltender Intensivmaßnahmen aufgrund infauster Prognose. Überleben diese Kinder, hat das

meist schwerwiegende neurologische Folgen wie CP, Entwicklungsverzögerung, Sehstörungen sowie Epilepsie [11, 83, 84].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Vorkommen von Krampfanfällen das Risiko für CP um 50 bis 70-fach erhöht ist. Treten diese Anfälle innerhalb der ersten zwölf Lebensstunden auf und sind diese im EEG ersichtlich sowie häufig, sind Morbidität sowie Mortalität deutlich erhöht. Bei einer isoelektrischen Aktivität ist ein schlechtes Outcome wahrscheinlich. Zusätzlich zum EEG ist auch das MRT prognostisch bedeutsam und kann bei spezieller medizinischer Fachkompetenz zur Prognoseabschätzung herangezogen werden. Eine tabellarische Darstellung der genauen Kriterien wird im nächsten Kapitel gegeben [83].

1.4.3.5 Diagnostik

Eine frühe Diagnosestellung ist für das neurologische Langzeitoutcome und die Mortalität der betroffenen Kinder essentiell. Oft wird die Diagnose einer HIE anhand der klinischen Symptomatik gestellt, dabei zeigt sich jedoch die Problematik einer gewissen Subjektivität der Diagnosestellung sowie ein womöglich wertvoller Zeitverlust, da die Symptome meist graduell auftreten. Anhand dieser Problematik können verschiedene Scores, apparative Untersuchungen sowie Biomarker zum Einsatz kommen, um die Diagnose möglichst früh stellen und somit adäquat intervenieren zu können [85].

Sarnat Score

Wie bereits zuvor beschrieben entwickelten die Ärzte Sarnat und Sarnat ein System zur Klassifikation der HIE auf der Basis von drei Schweregraden. Auch heute wird dies in der Diagnostik noch verwendet, wenn auch jedoch meist die Komponente des EEGs oft nicht miteinbezogen wird. Eine genaue tabellarische Einordnung der Symptome findet sich in **Tabelle 4** [11]. Es gibt einige Limitationen der Sarnat-Studie: die Studienpopulation ist mit 21 Kindern relativ gering, daher ist es fraglich, inwieweit die Ergebnisse generalisiert werden können. Alle Kinder, die sich initial im Stadium I befanden, traten an einem späteren Zeitpunkt in das Stadium II über, woraus man schließen kann, dass der Zeitpunkt des Scorings essentiell ist. Heutzutage wird der Score hauptsächlich in den ersten sechs Lebensstunden angewandt, dies sagt folglich wenig über das Langzeitoutcome aus. Zu guter Letzt fand nie eine Kontrollstudie statt, um die Ergebnisse zu validieren [86].

Tabelle 4: Merkmale der Klassifikation der HIE in drei Schweregrade [11].

	<i>Stadium I</i>	<i>Stadium II</i>	<i>Stadium III</i>
Bewusstsein	hyperalert	lethargisch	stupurös
Neuromuskuläre Kontrolle			
<i>Muskeltonus</i>	normal	milde Hypotonie	schlaff
<i>Haltung</i>	milde distale Flexion	starke distale Flexion	intermittierende Dezerebration
<i>Streckreflexe</i>	stark ausgeprägt	stark ausgeprägt	vermindert oder fehlend
<i>Segmentaler Myoklonus</i>	vorhanden	vorhanden	fehlend
Primitive Reflexe			
<i>Saugreflex</i>	schwach	schwach oder fehlend	fehlend
<i>Mororeflex</i>	stark, niedrige Schwelle	schwach oder unvollständig, hohe Schwelle	fehlend
<i>okulovestibulärer Reflex</i>	normal	stark	schwach oder fehlend
<i>tonischer Nacken</i>	mild	stark	fehlend
Autonome Funktionen	generalisiert sympathische Aktivierung	generalisiert parasympathische Aktivierung	sympatisch und parasympatisch deprimiert
<i>Pupillen</i>	Mydriasis	Miosis	variabel, verschieden groß, Lichtstarr
<i>Herzfrequenz</i>	Tachykardie	Bradykardie	variabel
<i>bronchiale Sekretion und Speichelfluss</i>	vermindert	verstärkt	variabel
<i>gastrointestinale Motilität</i>	normal oder vermindert	vermehrt Diarrhö	variabel
Krampfanfälle	keine	häufig, fokal oder multifokal	selten, ausgenommen Dezerebration
EEG	normal	<i>Früh:</i> Niedervoltage, Delta- und Theta-Wellen <i>Später:</i> periodische Muster <i>Krampfanfälle:</i> fokal	<i>Früh:</i> periodische Muster, isoelektrische Phasen <i>Später:</i> ausschließlich isoelektrisch
Dauer	<24 h	2 – 14 Tage	Stunden bis Wochen

Thompson Score

Ein rein numerischer Score, welcher den Schweregrad und das neurologische Outcome nach einer HIE abschätzen soll, wurde im Jahr 1997 von Thompson et Al. Entwickelt. Ihre Studienpopulation umfasste 45 Kinder, welche eine HIE verschiedenen Schweregrades entwickelten. 35 der Kinder wurden im Alter von zwölf Monaten erneut evaluiert.

Der Gesamtscore beträgt 22 und besteht aus neun Parametern, wovon jeder null bis drei Punkte erreichen kann. Der Thompson Score soll jeden Tag neu evaluiert werden, je höher die Punktezahl, desto höher der Schweregrad der HIE. Für eine tabellarische Darstellung des Scores siehe **Tabelle 5** [12].

Tabelle 5: Parameter des Thompson Score [12].

	<i>Score</i>			
	0	1	2	3
<i>Tonus</i>	normal	Hypertonus	Hypotonus	Schlaff
<i>LOC</i>	normal	hyperalert	lethargisch	komatös
<i>Krampfanfälle</i>	keine	selten, <3 pro Tag	oft, >2 pro Tag	
<i>Haltung</i>	normal	fäusteln, rudern	stark, distale Flexion	Dezerebration
<i>Mororeflex</i>	normal	partiell	fehlend	
<i>Greifreflex</i>	normal	schwach	fehlend	
<i>Saugreflex</i>	normal	schwach	fehlend	
<i>Atmung</i>	normal	Hyperventilation	kurze Apnoen	Apnoe (IPPV)
<i>Fontanelle</i>	normal	nicht gespannt	gespannt	

Diese Studie fand, dass ein maximaler Score von >10 in den ersten sieben Lebenstagen stark mit einem schlechten Outcome im Alter von 12 Monaten korrelierte. Die Sensitivität hierbei lag bei 100%, die Spezifität bei 61%. Es ist ein Scoring-System, welches ohne zusätzliche apparative Maßnahmen und ohne zusätzliches Training für den Anwender eingesetzt werden kann. Limitationen gibt es jedoch auch bei dieser Studie: Die Population von 45 Kindern ist zwar größer als jene bei Sarnat und Sarnat, jedoch trotzdem relativ gering, was wiederum

die Frage der möglichen Verallgemeinerung aufwirft. Die Inklusionskriterien sind mit „je nachdem ob Kinder klinische Zeichen einer HIE nach der Geburt entwickelten“ ebenfalls nicht eindeutig definiert. Der Thompson Score als Punktesystem wird heutzutage jedoch als sehr wertvoll erachtet, da es einfach anzuwenden ist sowie einen hohen prognostischen Wert bezüglich des Outcomes besitzt [12, 86].

Miller Score

Insgesamt 68 Kinder umfasste die Studie von Miller et Al. Aus dem Jahr 2004, welche die Parameter Wachheit, Nahrungsaufnahme, Tonus, Atmung, Reflexe und Krampfaktivität verwendeten, um einen numerischen Score zur Prognoseabschätzung nach einem asphyktischen Ereignis zu entwickeln. Pro normalem Parameter vergaben die Autorinnen und Autoren null, pro abnormalem Parameter einen Punkt. Der Maximalscore betrug somit sechs, welcher den höchsten Schweregrad darstellte. Diese Studie fand, dass 87% der Kinder in den ersten drei Lebenstagen korrekt klassifiziert worden waren und somit die Entscheidung bezüglich der Therapie erleichtert wurde [86, 87].

EEG

In keinem Lebensabschnitt ist das Vorkommen von Krampfanfällen so hoch wie in der Neonatalperiode. Oft sind diese Krampfanfälle jedoch subklinisch, also ohne deutliche Symptome, und können somit nur mittels EEG dargestellt werden, was dazu führt, dass diese oft übersehen werden. Generell werden drei Arten der EEG-Aufzeichnung unterschieden: Erstens mittels *Routine-EEG*, welches durchschnittlich zwischen 30 und 60 Minuten lang aufgezeichnet wird. Damit lässt sich die Hintergrundaktivität sehr gut darstellen, jedoch ist die Aussagekraft gegenüber Krampfanfällen meist gering, da es sich nur um eine Momentaufnahme handelt.

Die zweite Art der EEG-Aufzeichnung ist das *kontinuierliche EEG*, welches über einen längeren Zeitraum durchgeführt wird. Die Wahrscheinlichkeit des Aufzeichnens eines Krampfanfalles ist somit höher, die Hintergrundaktivität lässt sich auch hier gut darstellen. Generell gestaltet sich die Interpretation von neonatalen EEGs jedoch meist schwierig, da einige Faktoren, wie z.B. die Änderung des Musters mit dem Gestationsalter, die Interferenz von Monitoring-Equipment in der neonatalen Intensivstation, die häufige Notwendigkeit von pflegerischer Intervention sowie der Einfluss von Sedierung und anderen Medikamenten auf die EEG-Aufzeichnungen miteinbezogen werden müssen.

Die dritte Art der EEG-Aufzeichnung ist das *amplitudenintegrierte EEG (aEEG)*, welches auch als cerebral function monitoring (CFM), also zerebrales Funktionsmonitoring bezeichnet wird. Das aEEG ist einfach anzuwenden und kann von der Neonatologin bzw. dem Neonatologen selbst interpretiert werden. Die Unterschiede zwischen konventionellem EEG und aEEG werden in **Abb. 5** verdeutlicht. Wie sich in dieser Abbildung zeigt wird die Hirnaktivität mittels zwei oder vier Elektroden über einen Zeitraum von Stunden bis Tagen überwacht, auch werden Artefakte wie Schwitzen, Bewegung etc. mittels Filter eliminiert. Die prognostische Aussagekraft ist somit höher als beim konventionellen EEG, weshalb das aEEG meist zur Feststellung des Schweregrads einer HIE und weiters als In- oder Ausschlusskriterium für eine Ganzkörperkühlung verwendet wird. Die verschiedenen Stadien des aEEG werden in **Abb. 6** dargestellt [5, 6, 88].

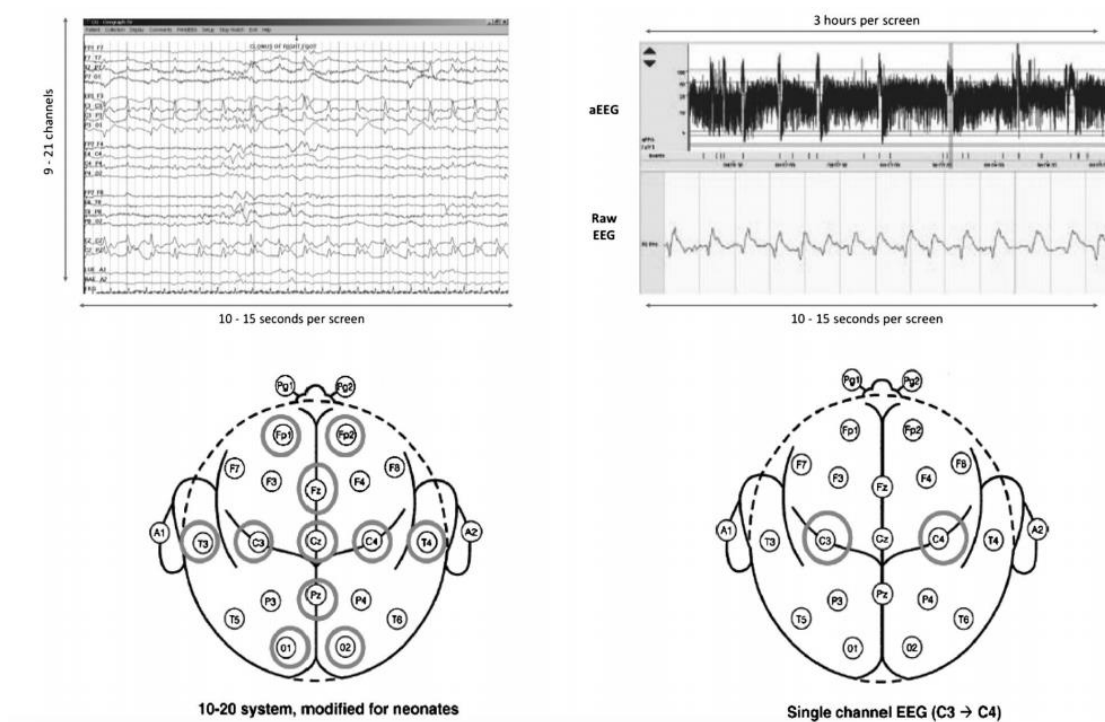


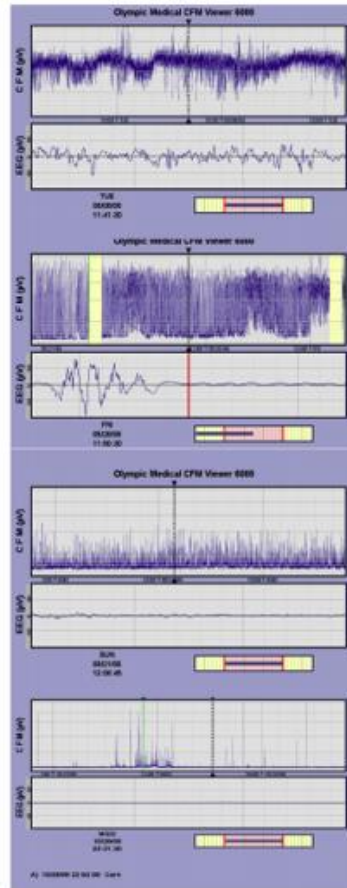
Abb. 5: Unterschiede zwischen konventionellem EEG (links) sowie aEEG (rechts) [5].

Classification based on voltage

Normal amplitude

Moderately abnormal amplitude

Severely abnormal amplitude



Classification by pattern of aEEG

Continuous normal voltage

Discontinuous normal voltage / burst suppression

Continuous low voltage

Flat trace

Abb. 6: Klassifikation des aEEG [6].

Ultraschall

Ein einfach durchzuführende, tragbare und strahlungslose Untersuchung zur Diagnostik der HIE ist der kraniale Ultraschall (US). Er wird transfontanell durchgeführt und ist hochsensitiv für intrakranielle Blutungen, Hydrocephalus und PVL, sowie mittels Doppler-US für Änderungen des resistive index (RI) der Arteria cerebri media (ACM).

In einer Studie von P. Eken et al. (1994) sowie von P. Eken et al. (1995) fanden die Autorinnen und Autoren, dass Pathologien, die in einem Lebensalter von unter sechs Stunden entdeckt wurden, mit einer Sensitivität von 42,1% sowie einer Spezifität von 60% nicht aussagekräftig bezüglich eines schlechten Outcomes waren und daher vermutlich auf antenatale Gründe zurückzuführen sind. Der prognostische Wert steigt jedoch rasch nach den ersten zwölf Lebensstunden an. Pathologien des RI, welche als $RI < 0,55$ definiert wurden, besaßen eine Sensitivität von 23,5% sowie eine Spezifität von 100%. Außerdem zeigte sich, dass Änderungen insbesondere in der Kortex- und Basalganglienregion in einem Lebensalter von 24-48 Stunden einen hohen prognostischen Wert besaßen [89-91].

MRT

Das Bildgebende Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität bezogen auf die Diagnostik der HIE ist das MRT. Der Vorteil liegt in der Fähigkeit des MRT, die Myelinisierung der weißen Substanz durch die Änderung von freier Flüssigkeit sowie der Konzentration von freien Phospholipiden zu erkennen [88, 92].

Hypoxische Schädigungen der grauen Substanz durch Pathologien wie Hämorrhagien, Encephalomalazien sowie Gliose zeigen sich durch T1-Hyperintensität sowie variabler T2-Hyperintensität, welche abhängig von der Dauer der Bildgebung und Art der Schädigung sind. Dem gegenüber stehen Schädigungen der weißen Substanz, welche durch Ödeme sowie zystische Encephalomalazien bedingt sind und durch T1-Hypointensität sowie T2-Hyperintensität, bei Astroglie durch abnormale T1-Hyperintensität ohne T2-Hypointensität sichtbar werden [92].

Dem konventionellen MRT gegenüber stehen diffusionsgewichtete Aufnahmen (DWI), welche Schädigungen der weißen Substanz sehr gut nachweisen können, die Aussagekraft bezüglich der Langzeitprognose jedoch unklar ist. Eine Studie von Vermeulen et Al. (2008) fand, dass es bei Kindern mit schlechtem Outcome zu einem erniedrigten scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC, apparent diffusion coefficient) in Thalamus, der Capsula interna, dem Putamen, dem Rolandischen Kortex und dem Hippokampus kam. Eine Studie von Zarifi et Al. (2002) fand hingegen, dass die absoluten ADC-Werte keine Aussagekraft bezüglich des neurologischen Langzeitoutcome besaßen [92-94].

Biomarker

Insbesondere in den letzten Jahren wurden potentielle Biomarker definiert, welche aus Blut, Zerebrospinalflüssigkeit sowie Urin gewonnen werden können und bei der Diagnostik und Prognose einer HIE behilflich sein können. Diese wurden bereits in den Kapiteln 1.3.2.5 sowie 1.3.2.6 behandelt. Der Vorteil von solchen Biomarkern liegt in der Objektivität, da bildgebende Verfahren mit Limitationen behaftet sowie Score-Systeme wie z.B. der Sarnat-Score subjektiv sind [95].

1.4.4 Die infantile Zerebralparese

Der Begriff CP umfasst eine Gruppe von Symptomen, die in erster Linie motorische Fähigkeiten betreffen, insgesamt jedoch ein weitreichendes Spektrum an Auswirkungen auf

Gangbild, Kognition, Wachstum und Entwicklung haben können. Es ist die häufigste Ursache für kindliche Entwicklungsstörungen und betrifft durchschnittlich zwei bis 2,5 Kinder pro 1000 Geburten. Die CP kann prä-, peri- und postnatale Ursachen haben, in cirka 30% der Fälle ist die genaue Pathogenese jedoch unbekannt [13, 96, 97].

1.4.4.1 Pathogenese

Antenatale Faktoren

In 70-80% der Fälle liegt die Ursache der CP vor der Geburt, oft lässt sich jedoch keine genaue Ursache finden. Meist liegt eine kongenitale zerebrale Malformation bzw. eine Malformation der kortikalen Entwicklung zugrunde, andere Ursachen wie vaskuläre Okklusionen oder maternale Infektionen mit Erregern wie Röteln, Cytomegalievirus oder Toxoplasmose in den ersten zwei Trimestern, metabolische, genetische sowie toxische Ursachen sind selten, werden heutzutage durch moderne Techniken jedoch zunehmend erkannt [13, 97].

Perinatale Faktoren

Rund 25 bis 40% aller Kinder mit CP wurden mit einem GA <37 SSW geboren, jene mit einem niedrigen Geburtsgewicht – je nach Literatur <1500 oder <2500g – haben das höchste Risiko, Schäden zu erleiden. Insbesondere zwischen der 24. und 32. SSW sind Kinder besonders anfällig für Schädigungen der periventrikulären weißen Substanz, welche zu Blutungen und periventrikulärer Leukomalazie führen und somit eine CP verursachen können. Bei Reifgeborenen handelt es sich hauptsächlich um Geburtskomplikationen, sie sind verantwortlich für rund 6% aller Fälle [13, 96, 97].

Postnatale Faktoren

Da die zerebrale Entwicklung nicht mit der Geburt abgeschlossen ist, sondern bis zu einem Alter von rund zwei Jahren andauert, kann eine CP auch postnatal bedingt sein. Dies ist für rund 10 bis 20% aller Fälle verantwortlich und ist meist durch Gehirnschädigungen wie Meningitis, Encephalitis, Unfälle, Hyperbilirubinämie, Kindesmisshandlung o.Ä. bedingt [96].

1.4.4.2 Klinik und Klassifikation

Grob lässt sich die CP in eine spastische und eine nonspastische Unterform einteilen. Eine tabellarische Darstellung der Unterteilungen findet sich in **Tabelle 6** [13].

Tabelle 6: Einteilung der CP [13]

Form	Unterform	Klinische Symptome
Spastische CP (70-80% der Fälle)	<i>Diplegie:</i> 30-40% der spastischen Fälle	Spastizität in den unteren Extremitäten: ↑ Risiko für Strabismus, Lernschwäche, Aufmerksamkeitsdefizit, Sprachstörungen
	<i>Hemiplegie:</i> 20-30% der spastischen Fälle	Einseitige Spastizität: ↑ Risiko für asymmetrische Bewegungsmuster, Sehstörungen, kognitive- und Kommunikationsstörungen
	<i>Quadriplegie:</i> 10-15% der spastischen Fälle	Alle Extremitäten sowie Stamm- und Oralmuskulatur betroffen
Nichtspastische CP (20-30% der Fälle)	<i>Monoplegie/Triplegie</i>	Monoplegie: eine, Triplegie: drei Extremitäten betroffen, sehr selten
	<i>Dyskinetische Form</i>	Schädigungen der Motoneuronen in Basalganglien und Thalamus; choreotaktische, athetotische und dystonische Bewegungsmuster
	<i>Ataktische Form</i>	Schädigung des Cerebellum, ataktische Bewegungsmuster, Probleme mit Gleichgewicht und Tiefensensibilität

1.4.4.3 Diagnostik

Die Diagnosefindung einer CP beruht hauptsächlich auf der Beobachtung klinischer Symptome, die nach Jones et Al. (2007) in 6 Untergruppen eingeteilt werden können. Zu diesen zählen verabsäumte Entwicklungsmeilensteine, Änderungen des Muskeltonus, Abnormale Bewegungsmuster, Persistenz der Primitivreflexe, Verhaltensänderungen sowie körperliche Symptome wie z.B. verringertes Kopfwachstum. Oft ist es jedoch nicht leicht, eine CP zu diagnostizieren, da diese Symptome auch im Rahmen anderer Krankheiten auftreten können. Daher ist es wichtig, die Symptome über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Liegen bildgebende Befunde vor, die auf eine Schädigung des ZNS hindeuten, kann dies die Diagnosestellung deutlich erleichtern [13].

1.4.4.4 Therapie und Prognose

Die Prognose einer CP ist meist sehr schwer einzuschätzen, da sie sich sehr unterschiedlich präsentieren kann. Viele betroffene Kinder haben eine normale Intelligenz und können sich selbst versorgen, andere jedoch leiden an einer starken mentalen Retardierung und sind ihr Leben lang auf Pflege angewiesen [13].

Die Therapie erfolgt multidisziplinär und wird individuell auf das jeweilige Krankheitsbild angepasst. Beteiligt sein können z.B. Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, entwicklungsdiagnostisch tätige Pädiaterinnen und Pädiater, Neurologinnen und Neurologen, Orthopädinnen und Orthopäden, Logopädinnen und Logopäden, Ergotherapeutinnen und Ergotherapeuten uvm. [13].

1.5 Therapie der Asphyxie

Im Vordergrund bei der Therapie der peripartalen Asphyxie steht die Schädigung des Gehirnes. In der akuten Phase kommt es zu einem hypoxisch-ischämischen Geschehen, die Gehirnschädigung ist jedoch nicht nur durch dieses akute Ereignis, sondern auch durch die Reoxygenations- und Reperfusionsphase bedingt. Die Therapie der Asphyxie muss somit im akuten Ereignis direkt nach der Geburt begonnen und bis zur Entlassung von der neonatalen Intensivstation fortgeführt werden. Sind andere Organsysteme betroffen, müssen diese ebenso therapiert werden. Essentiell ist es jedoch, das Stadium der Schädigung korrekt zu determinieren, denn gewisse Therapieformen sind nur in gewissen Stadien sinnvoll [13, 98].

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Kontrollierte Reoxygenation

Neugeborene haben zwei Minuten postnatal eine präduktale Sauerstoffsättigung von rund 73%, sowie eine postduktale Sauerstoffsättigung von rund 67%. Erst nach rund zwölf Minuten steigt sie auf >95% an [99].

Trotz diesem wird die Reanimation nach einem asphyktischen Ereignis mit 100% Sauerstoff durchgeführt, so wie es den 2015 erschienenen Guidelines des European Resuscitation Council (ERC) empfohlen wird. Eine Studie von G. Klinger (2005) fand jedoch, dass eine Hyperoxie mit PaO₂ (peripherer arterieller Sauerstoffpartialdruck) -Werten >200 mmHg / 26,6 kPa mit einem schlechten Outcome assoziiert war. Weiters fanden sie, dass es durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff ebenso rasch zu einer Hypokapnie kommen kann. Bei einer Hypokapnie mit PaCO₂ (Peripherer arterieller Kohlendioxidpartialdruck) - Werten von <20 mmHg / 2.6 kPa kam es ebenso zu einem schlechteren Outcome als bei normokapnischen Werten [98, 100, 101].

Mit diesem Wissen führten Vento et Al. (2001) eine Studie durch, bei der sie asphyxierte Neugeborene entweder mit 100% Sauerstoff oder mit Raumluft beatmeten. Sie fanden, dass Raumluft keine Nachteile gegenüber 100% Sauerstoff brachte, sowie dass Neugeborene, die mit 100% Sauerstoff beatmet wurden, deutliche biochemische Marker oxidativen Stress zeigten, welche bei den Kindern, die mit Raumluft beatmet wurden, nicht vorhanden waren [102].

Glukose

Das unreife neonatale Gehirn ist resistenter gegenüber einem hypoglykämischen Ereignis als das ausgewachsene. Bei Neugeborenen kommt es bei einer Hypoglykämie zu kompensatorischen Mechanismen, welche das Gehirn vor Schädigungen schützen soll. Tritt dieser Fall ein, können die Kompensationsmechanismen, welche das unreife Gehirn vor einer asphyktischen Schädigungen schützen sollen, nicht mehr greifen. Daher ist es von großer Wichtigkeit, die Blutglukose regelmäßig zu messen und bei Bedarf zu intervenieren [103].

Magnesium

Magnesium ist essentiell für viele verschiedene enzymatische Prozesse, u. A. hat es neuronale und neurotransmissorische Funktionen sowie antikonvulsive Eigenschaften. Es wurden bisher einige Studien durchgeführt, welche den möglichen therapeutischen Vorteil einer Magnesiumgabe im Rahmen eines asphyktischen Ereignisses untersuchten, diese sind jedoch durch Heterogenität, eine geringe Anzahl der inkludierten Kinder sowie dem Fehlen von Langzeitdaten limitiert. Weiters darf nicht vergessen werden, dass Magnesium in einer hohen Konzentration auch toxisch wirken kann. Es braucht also noch mehrere Studien, um den therapeutischen Vorteil einer Magnesiumgabe adäquat evaluieren zu können [98].

Antikonvulsiva

Das Problem, welches sich bei der Therapie von neonatalen Krampfanfällen stellt, ist die korrekte Diagnosestellung. Krampfanfälle finden bei neugeborenen Kindern sehr oft subklinisch, d.h. ohne sichtbare Symptomatik statt; zeigen sich jedoch Symptome, können diese wiederum leicht mit den normalen Bewegungen der Kinder verwechselt werden. Phenobarbital ist das häufigste Medikament, welches bei der Behandlung von neonatalen Krampfanfällen zum Einsatz kommt. Es ist ein langwirksames Barbiturat, dessen neuroprotektive Eigenschaften in Tier- und klinischen Studien nachgewiesen wurden, sowie das einzige Medikament, welches in WHO-Guidelines empfohlen wird. Andere antikonvulsive Medikamente, welche bei Ineffektivität von Barbituraten verwendet werden können, sind Phenytoin, Benzodiazepine, Levetiracetam, Lidocain u. a. [104].

Andere Medikamente

In der akuten Phase der Asphyxie können eine Reihe an Medikamenten zum Einsatz kommen. Hierzu zählen das Urikostatikum Allopurinol, das Hormon Melatonin, Edelgase wie Xenon oder Argon sowie Magnesium. In der subakuten Phase kommen N-Acetylcystein2-iminobiotin, Cannabinoide sowie das Antibiotikum Doxycyclin zum Einsatz, in der Reparaturphase zeigten sich Erythropoietin, Stammzellen, das Antiepileptikum Topiramate, sowie der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin wirksam [98].

1.5.2 Säure-Basen- und Wasser-Elektrolyt-Haushalt

Im Rahmen eines asphyktischen Ereignis kommt es bei vielen betroffenen Kindern zu einer metabolischen Azidose. Ihre Therapie ist kontrovers diskutiert: meist reduziert sich die Azidose bereits durch Hypothermiebehandlung sowie der Ausgleichung von Hypovolämie, Hypoxie und Elektrolytentgleisungen und benötigt keine spezifische Therapie, da durch diese Maßnahmen meist die Ursache der Azidose beseitigt wird.

Die Gabe von Bikarbonat wurde bisher noch nicht ausreichend untersucht, um sie in der Routinebehandlung der Asphyxie anwenden zu können. Das Problem liegt bei den potentiell schädlichen Effekten des Bikarbonats wie z.B. Änderungen im zerebralen Blutfluss und Vermehrung der Zerebrospinalflüssigkeit. Trotzdem wird die Bikarbonatgabe heute oft durchgeführt sowie von einigen Studien sogar empfohlen [70, 105].

Kommt es postasphyktisch zu einer Einschränkung der Nierenfunktion, ist die Flüssigkeitsbilanzierung essentiell. Flüssigkeitsverluste sollten durch Infusionen wie z.B. 10% Dextrose in Wasser oder isotoner Kochsalzlösung ausgeglichen werden, tägliche Gewichtskontrollen sowie regelmäßige pH-Wert-Kontrollen geben Aufschluss über den Wasserhaushalt. Einige Studien empfehlen die frühzeitige Gabe des Phosphodiesterase-hemmers Theophyllin, wobei es unter einer Dosierung von 5-8 mg/kg zu einer Reduktion von Serumkreatininwerten, Beta-2-Mikroglobulinwerten sowie einer gesteigerten GFR gekommen war. Die Autorinnen und Autoren dieser Studien wiesen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass diese Therapie aufgrund fehlender Langzeitdaten mit Vorsicht angewandt werden sollte [70, 106].

1.5.3 Therapeutische Hypothermie

Bereits vor 2.000 Jahren wurden Verletzte oder Erkrankte verschiedener Kulturen durch gezielte Kühlung behandelt. Die ersten kontrollierten Hypothermiestudien fanden in den 1930er-Jahren statt, in welchen der Effekt von Kühlung auf Krebserkrankungen, Sepsis u.a. untersucht wurden. Heutzutage ist die therapeutische Hypothermie eine der etabliertesten Methoden um eine sekundäre neurologische Schädigung nach einem asphyktischen Ereignis abzuwenden [107].

Generell lässt sich die therapeutische Hypothermie in drei Grade unterteilen:

1. Milde therapeutische Hypothermie mit einer Körperkerntemperatur (KKT) von 36-34°C
2. Moderate therapeutische Hypothermie mit einer KKT von 34-30°C

3. Starke therapeutische Hypothermie mit einer KKT von $<30^{\circ}\text{C}$

Die Behandlung sollte spätestens nach 6 Stunden begonnen werden und mindestens 48 bis 72 Stunden andauern [107, 108].

Das Ziel der therapeutischen Hypothermie ist die Reduktion von Schädigungen in der Reperfusionphase. Zu den pathophysiologischen Mechanismen zählen die verringerte Freisetzung von Aminosäuren, die verringerte Produktion freier Sauerstoffradikale, der verringerte Sauerstoff- und Glukoseverbrauch sowie der verringerte Verlust von Phosphaten während der Ischämie, weiters kann das sekundäre Energieversagen abgeschwächt und die Stickstoffproduktion verringert werden [109].

Die Inklusionskriterien für eine Hypothermiebehandlung sind je nach Literatur unterschiedlich. Eine Studie von Flemmer et al. (2014) hat verschiedene Angaben zusammengefasst und wie folgt definiert:

Tabelle 7: Inklusionskriterien für eine Hypothermiebehandlung [14].

Inklusionskriterien (müssen alle zutreffen)	<i>Falls keine BGA verfügbar ist, müssen zusätzlich folgende Kriterien zutreffen:</i>
pH $<7,0$ / Basendefizit $\geq 16\text{mmol/L}$; spätestens nach 1 Stunde	Anamnestische Hinweise auf eine kindliche Asphyxie
HIE II / HIE III nach Sarnat	APGAR < 5 nach 10 Minuten oder
postnatales Alter < 6 h	Beatmung / Reanimation nach der Geburt für 10 Minuten
GA $>36\text{SSW}$	

Prinzipiell unterscheidet man zwei Formen der Hypothermiebehandlung. Die Ganzkörperkühlung verwendet eine Kühlmatte und hat eine Zieltemperatur von $33,5\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, die lokale Kopfkühlung verwendet eine Kühlkappe und hat eine Zieltemperatur von $34-35^{\circ}\text{C}$. Die Temperaturmessung an einem Zentralen Ort wird empfohlen, bei Neugeborenen bietet sich die rektale Messung an. Ein Beispiel einer Kühlmatte der Firma Dräger wird in **Abb. 7** dargestellt [7, 14].



Abb. 7: Kühlmatte „MiraCradle®“ der Firma Dräger [7].

1.5.4 Stammzelltherapie

Ein experimentelles Verfahren, welches insbesondere in den letzten Jahren vermehrt an Aufmerksamkeit bekommen hat, ist die Stammzelltherapie als Versuch, den neuronalen Zellverlust auszugleichen. Eine Studie, welche Stammzelltherapie als Therapieoption bei erwachsenen Schlaganfallpatientinnen und -patienten untersucht, ist die sogenannte „STEPS“-Studie (Stem cell Therapeutics as an Emerging Paradigm for Stroke). Ein Teil dieser Studie – die sogenannte „Baby STEPS“ - Studie – befasst sich mit der Stammzelltherapie bei Neugeborenen HIE-Patientinnen und Patienten. Der Pathomechanismus beruht auf dem Ersatz von untergegangenen Zellen, sowie der Stimulierung von Neurogenese, Angiogenese, Synaptogenese, Immunmodulation sowie der Sekretion von neurotrophen Faktoren. Dies ist jedoch, wie bereits erwähnt, ein experimentelles Verfahren und benötigt noch weitgehende präklinische sowie klinische Studien, um Stammzelltherapie als Therapieoption bei HIE zu evaluieren [110].

1.5.5 Therapie der pulmonalen Hypertension

Eine Komplikation, welche im Rahmen eines asphyktischen Ereignis auftreten kann, ist die persistente pulmonale Hypertension (PPH). Dies kann durch direkte Effekte der Hypoxie auf die pulmonalarterielle Funktion, sowie durch Begleitsymptome der Asphyxie wie Mekoniumaspiration oder einer Pneumonie ausgelöst werden. Therapieoptionen beinhalten

die mechanische Ventilation, die Gabe von Stickoxid, welches die Oxygenation verbessern kann, sowie die Gabe von Prostanoiden, Endothelinantagonisten, Adenosin, inotropen Substanzen und Vasopressoren. Versagen all diese Therapieversuche, kommt die ECMO – die extrakorporale Membranoxygenation – zum Einsatz. Dies ist eine Herz-Lungen-Maschine, welche mittels venovenösem oder venoarterialem Bypass das Blut extrakorporal oxygeniert [111, 112].

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Patientinnen- und Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine Retrospektive Kohortenstudie. Es wurde das Outcome der Kinder nach einer schweren Asphyxie und APGAR-Werten von 0-3 untersucht.

Eingeschlossen wurden alle Neugeborenen mit der Diagnose Asphyxie, welche in den Jahren von 1990-2017 an der Universitätsklinik Graz geboren wurden, sowie alle Neugeborenen, welche in diesem Zeitraum in anderen Krankenhäusern und Sanatorien in der Umgebung oder als Hausgeburten geboren und in unter 24 Stunden an die Universitätsklinik Graz transferiert wurden. Insgesamt wurden 264 Neugeborene inkludiert. 147 von diesen wurden an der Universitätsklinik Graz geboren, welche als „intern“ bezeichnet werden, 117 wurden in anderen Krankenhäusern der Steiermark geboren und an die Universitätsklinik Graz transferiert, welche als „extern“ bezeichnet werden. Eine tabellarische Darstellung aller inkludierten Neugeborenen und deren Ursprungs Krankenhaus findet sich in **Tabelle 8**.

Ausgeschlossen wurden Neugeborene, bei denen keine oder nur unzureichende neonatale Daten vorhanden waren, welche im OpenMEDOCS-System nicht gefunden werden konnten, welche einen falschen APGAR-Wert im stationsinternen Programm gespeichert hatten sowie jene, welche zwar an der neonatologischen Intensivstation in Graz behandelt, jedoch erst nach über 24 Stunden aus ihrem Primärspital transferiert wurden. Insgesamt waren dies 82 Kinder.

Tabelle 8: inkludierte Neugeborene und ihre Ursprungs Krankenhäuser.

<i>Geburtsort</i>	<i>Inkludierte Kinder</i>
<i>Steiermark</i>	
LKH Graz	147
Hausgeburt	2
LKH Deutschlandsberg	20
LKH Feldbach	29
LKH Voitsberg	6

LKH Hartberg	19
Sanatorium Graz St. Leonhard	21
Sanatorium Graz Ragnitz	5
LKH Wagna	5
LKH Leoben	1
Geburtshaus Felber Graz	1
<i>Kärnten</i>	
LKH Villach	1
LKH Klagenfurt	1
<i>Wien</i>	
Kaiser Franz Josef Spital Wien	1
<i>Salzburg</i>	
KH Schwarzach-St.Veit	1
<i>Slowenien</i>	
KH Laibach	1
<i>unbekanntes Primärspital</i>	3

2.2 Datenerhebung

Aufgrund der Notwendigkeit sensibler Patientinnen- sowie Patientendaten war für diese Studie eine Genehmigung der Ethikkommission erforderlich. Hierfür stellten wir einen Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz und bekamen am 09.04.2020 die Zusage, welche die Nummer 32-210 ex 19/20 trug. Aufgrund der weltweiten Pandemie mit COVID-19 kam es leider zu einer Verzögerung der Datenauswertung, weshalb anfang April 2021 um eine Verlängerung angesucht wurde. Diese wurde im April 2021 genehmigt und für ein weiteres Jahr verlängert.

Für diese Studie wurden medizinische Daten aus einer stationsinternen Datenbank erhoben. Die Patientinnen- und Patientendaten mit der Diagnose Asphyxie wurde als APGAR-Wert von 0-3 nach einer Minute definiert und mithilfe dieser Datenbank herausgefiltert und schließlich mittels OpenMEDOCS abgeglichen, weiters wurden mittels OpenMEDOCS alle weiteren relevanten Parameter erhoben und pseudonymisiert in einer Datenbank in Microsoft Excel gespeichert.

Angaben zur neurologischen Entwicklung und zu Outcomes wurden ebenfalls mittels OpenMEDOCS sowie aus den stationsintern gespeicherten Daten der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz erhoben.

2.3 Erhobene Parameter

2.3.1 Hauptzielgrößen

Der neurologische Outcome – beschrieben als die Morbidität auf der neonatologischen Intensivstation sowie der Langzeitoutcome im Alter von zwei und sechs Jahren bzw. zum Schuleintrittsalter.

2.3.2 Nebenzielgrößen

Ursachen für eine schwere Asphyxie sowie Häufigkeit und Auswirkung dieser Ursachen, sowie die Mortalität.

2.3.3 Verwendete Definitionen

Mekoniumaspiration

Bei einer Mekoniumaspiration aspiriert das Kind während des Geburtsvorganges Mekonium, dies kann postnatal meist aus der Trachea abgesaugt werden. Wir verstanden Mekoniumaspiration als das Vorfinden von Mekonium unterhalb des Larynx bzw. in der Trachea sowie als den radiologischen Nachweis einer Mekoniumaspiration im Thoraxröntgen [113].

Multiorganbeteiligung und -versagen

Unter multiorganbeteiligt verstanden wir Kinder, welche zusätzlich zu den neurologischen Symptomen einen Nachweis von zumindest einem erhöhten Asphyxieparameter hatten. Zu den Asphyxieparametern zählten wir AST, ALT und AP , das Serumkreatinin, die GFR sowie die LDH.

neurologische Auffälligkeit

Unter allgemeiner neurologischer Auffälligkeit verstanden wir Kinder, welche eine Entwicklungsverzögerung, motorische, sprachliche, kognitive oder intellektuelle Defizite zeigten oder Nachweise einer Athetose, einer Zerebralparese, einer Wahrnehmungsstörung bzw. einer ADHS, einer Seh- oder Hörstörung sowie von Krampfanfällen hatten.

Störungen der Sprache

Unter einer Störung der Sprachentwicklung bei Kindern versteht man laut ICD-10 Kriterien eine Störung, bei denen der normale Spracherwerb durch verschiedene Ursachen gestört ist, die aber nicht direkt einer neurologischen oder sensorischen Erkrankungen sowie Umwelteinflüssen oder Intelligenzminderung zugeordnet werden können [114].

Wichtig ist jedoch zu erwähnen dass nicht ausgeschlossen ist, dass zusätzlich zu der Sprachentwicklungsstörung nicht auch andere, erfasste oder nicht erfasste neurologische Symptome oder Erkrankungen bei den betroffenen Kindern vorlagen.

Entwicklungsverzögerung

Von einer Entwicklungsverzögerung, einem Entwicklungsrückstand oder einer Entwicklungsretardierung bei Kindern spricht man, wenn bei der körperlichen, geistigen und seelischen Entwicklung eines Kindes im Vergleich zu jener gleichaltriger, gesunder und normalentwickelten Kinder ein Unterschied besteht. Hierbei wird ein IQ von unter 70 als Grenze angegeben, darunter gilt ein Kind bzw. ein Mensch als (Entwicklungs-) retardiert. In einem IQ-Bereich von 51-69 spricht man auch von leichter, in jenem von <50 als schwerer Retardierung [115, 116].

motorische Störungen

Störungen der Motorik wurden als Störungen im Fein- und im Grobmotorischen Bereich, sowie als eine Athetose bzw. athetotische Bewegungen definiert. Eine Athetose ist ein Hyperkinetisches Syndrom aus der Gruppe der extrapyramidalmotorischen Störungen, welches sich in extremen, langsamen und schraubenden Bewegungen der Extremitäten manifestiert und meist durch einen Schaden der Basalganglien oder dem Thalamus bedingt ist [117].

Störungen der Kognition und des Intellekts

Eine intellektuelle Störung ist keine psychische Störung per se, sondern dabei handelt sich um Menschen bzw. Kinder, die aufgrund unterdurchschnittlicher intellektueller Leistungsfähigkeit nicht oder nur eingeschränkt in der Lage dazu sind, sich im Alltag zurechtzufinden. Unter dem Begriff Kognition versteht man die Art, in der Informationen aufgenommen und gespeichert werden. Dazu zählen u.a. Aufmerksamkeit oder Intelligenz [118, 119].

Mikrozephalie und Dystrophie

Unter Mikrozephalie versteht man einen verringerten Kopfumfang welcher mit einem verringerten Gehirnvolumen einhergeht. Definiert wird diese durch einen Kopfumfang, welcher mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts bezogen auf Alter, Geschlecht sowie Ethnizität liegt [120, 121].

Eine Wachstumsdystrophie bzw. Dystrophie liegt vor, wenn:

1. der Body-Mass-Index BMI unter der 3. Perzentile liegt
2. das Wachstum unter der 3. Perzentile liegt
3. es zu einem Abfall der Gewichts- sowie Längenperzentile um mehr als zwei Hauptperzentilen kommt [122].

Wahrnehmungsstörungen

Unter Wahrnehmung versteht man den Vorgang, einen äußeren Reiz aufnehmen, verarbeiten und darauf adäquat reagieren zu können. Diese werden über die Sinnesorgane an das ZNS weitergeleitet und im Gehirn verarbeitet. Dieser Vorgang wird als Grundlage kindlicher Entwicklung sowie als Voraussetzung für den Aufbau kognitiver Fähigkeiten gesehen. Kommt es nun bei diesem Vorgang der Wahrnehmung zu einem Fehler bzw. einem Problem, spricht man von einer Wahrnehmungsstörung, wofür jedoch nicht das jeweilige Sinnesorgan, sondern eine Funktionsstörung des Gehirnes verantwortlich ist [123].

ADHS

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ADHS ist eine der häufigsten Verhaltensstörungen und hat wird in den aktuellen ICD-10-Kriterien durch die Leitsymptome Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität beschrieben [124].

Lernschwierigkeiten

Darunter verstanden wir Kinder, welche in einem schulischen Bereich wie Rechnen, Schreiben, Lesen, Zeichnen, Textverständnis o.ä. große Schwierigkeiten zeigten bzw. der zu erwartenden Standards ihres Alters nicht entsprachen.

Seh- und Hörstörungen

Unter sehgestörten Kindern verstanden wir jene, die eine zentrale Sehstörung entwickelten. Unter hörgestörten Kinder verstanden wir jene, die eine Mittel- oder Innenohrschwerhörigkeit entwickelten und mittels Hörgeräten versorgt wurden.

2.4 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Es wurden alle reifen Neugeborenen, die die Einschlusskriterien erfüllen, erfasst, nach den Apgarwerten 1 gruppiert mit 0, 1, 2 und 3 Punkten dargestellt und zugrundeliegende Pathologien mütterlicher- und kindlicherseits analysiert sowie die Mortalitätsraten bestimmt.

Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Das Patientinnen- und Patientenkollektiv von insgesamt 264 Kindern wurde mithilfe der aktuellen ICD-10-Leitlinie erhoben. Diese Leitlinien stellen sich wie folgt dar:

1. Schwere Asphyxie:

- a. Pulsfrequenz < 100/Min, keine oder schnappende Atmung, Hautkolorit blass, fehlender Tonus
- b. Asphyxie mit APGAR 0-3 nach einer Minute
- c. Weiße Asphyxie

2. Mittelschwere bis leichte Asphyxie:

- a. Normale Atmung nach 1 Minute noch nicht vorhanden, aber Herzfrequenz > 100, geringer Muskeltonus vorhanden, geringe Reaktion auf Stimulation
- b. Asphyxie mit APGAR 4-7 nach einer Minute
- c. Blaue Asphyxie [22]

Die **Hauptzielgröße** wurde im Alter von zwei und fünf bis sechs Jahren sowie zum Zeitpunkt der jeweils letzten Untersuchung mit Hilfe der Befunde aus den Untersuchungen der entwicklungsdiagnostischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erhoben.

Die **Nebenzielgrößen** wurden mithilfe des Open MEDOCS-Systems aus vorhandenen digitalen bzw. digitalisierten Arztbriefen und -befunden erhoben.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Gesamtpatientinnen- und Patientenkollektiv

Das Gesamtpatientinnen- und Patientenkollektiv mit APGAR-Werten nach einer Minute von 3 und weniger betrug laut dem stationsinternen Datenverwaltungsprogramm 346 Kinder. Nach Ausschluss von 82 Kindern (s. **Abb. 8**) reduzierte sich die finale Studienpopulation auf 264 Kinder. Bei 60 Kindern fanden sich keine oder nur unzureichende Daten, drei konnten im OpenMEDOCS-System gar nicht gefunden werden, bei sieben waren im stationsinternen Programm falsche APGAR-Werte dokumentiert, acht wurden nach über 24 Stunden aus dem Primärkrankenhaus transferiert und vier der Kinder waren im internen Programm doppelt vorhanden. Von diesen 264 Kindern waren 147 intern (geboren in der Frauenklinik Graz), sowie 117 extern (geboren in peripheren Krankenhäusern, als Hausgeburten sowie in den Grazer Sanatorien).

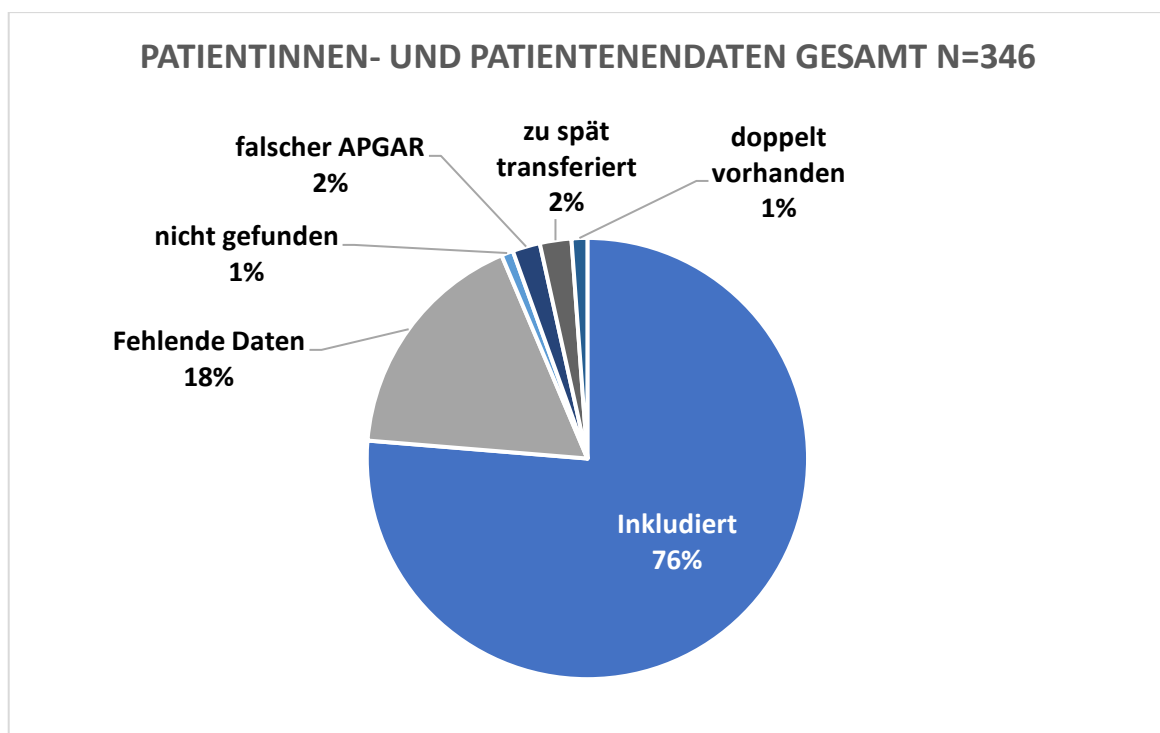


Abb. 8: Zustandekommen der gesamten Studienpopulation mit Darstellung der Gründe von 82 aus der Studie ausgeschlossenen Kindern (Angaben in %).

Die folgenden Tabellen stellen das gesamte Patientinnen- und Patientenkollektiv von 264 Kindern sowie die erhobenen Parameter dar, welche nach prä-, peri- sowie neonatalen Daten geordnet sind. Die pränatalen Daten der gesamten Studienpopulation sind in **Tabelle 9**, die perinatalen Daten in **Tabelle 10**, sowie die neonatalen Daten in **Tabelle 11** dargestellt.

Tabelle 9: pränatale Daten von 264 Reifgeborenen mit APGAR-Werten von 0 – 3 nach einer Minute, die an der Kinderklinik Graz in den Jahren 1990 – 2017 behandelt wurden.

<i>pränatale Parameter</i>	<i>Anzahl (n=264)</i>	<i>keine Daten</i>
Multipara	101 (38,3)	10 (3,8)
Mehrlingsgeburt	7 (2,7)	-
IVF-Geburt	3 (1,1)	-
St. p. Abortus	52 (19,7)	-
IUGR*	21 (8,0)	4 (1,5)
Anzahl d. Schwangerschaften	1,88 (1-9)	15 (5,7)
Alter der Mutter	29,1 (16 - 41)	22 (8,3)

Einheit der Daten: n (%) bzw. Mittelwert (Spannweite)

* *intrauterine Wachstumsrestriktion*

Tabelle 10: perinatale Daten von 264 Reifgeborenen mit APGAR-Werten von 0 – 3 nach einer Minute, die an der Kinderklinik Graz in den Jahren 1990 – 2017 behandelt wurden.

<i>perinatale Parameter</i>	<i>Anzahl (n=264)</i>	<i>keine Daten</i>
Geschlecht männlich	157 (59,5)	-
Geschlecht weiblich	107 (40,5)	-
Gestationsalter (GA) [Wochen]	39,4 (37 – 42)	1 (0,4)
Geburtsgewicht (GG) [g]	3255,5 (1300 – 4880)	4 (1,5)
Small for gestational age (SGA)	40 (15,2)	-
APGAR 1	2,1 (0 – 3)	-
APGAR 5	6,2 (0 – 10)	10 (3,8)
APGAR 10	7,8 (0 – 10)	19 (7,2)
NapH	7,1 (6,5 – 7,4)	60 (22,7)
Kapillärer pH < 30 Min (CappH)	7,0 (6,41 – 7,36)	170 (64,4)
vorzeitiger Blasensprung (PROM)	66 (25)	-

Chorioamnionitis *	22 (8,3)	-
Fetal Distress **	189 (71,6)	12 (4,5)
Sectio	152 (57,6)	-

Einheit der Daten: n (%) bzw. Mittelwert (Spannweite)

* klinisch, histologisch, Fieber der Mutter bei Amnioninfektionssyndrom

** mekoniumhaltiges Fruchtwasser, pathologisches Kardiotokogramm (CTG)

Tabelle 11: neonatale Daten von 264 Reifgeborenen mit APGAR-Werten von 0 – 3 nach einer Minute, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden.

<i>neonatale Parameter</i>	Anzahl (n=264)	keine Daten
Apnoe	217 (82,2)	14 (5,3)
Krampfanfälle	30 (11,4)	-
Antibiotikagabe	148 (56,1)	-
early onset sepsis	13 (4,9)	-
therapiebedürftige Hyperbilirubinämie	10 (3,8)	-
Hypotonie [▲]	65 (24,6)	-
IRDS *	40 (15,2)	-
keine Beatmung	2 (0,7)	-
reine Maskenbeatmung**	98 (37,2)	-
mechanische Ventilation [●]	164 (62,2)	-
Dauer der Beatmung [Tage]	2,9 (1 Minute – 6 Monate)	16 (6,1)
PDA	13 (4,9)	-
IVH I †	27 (10,2)	
IVH II †	2 (0,8)	7 (2,7)
IVH III †	0 (0)	
Hirnödem	27 (10,2)	7 (2,7)
PVE [✦]	53 (20,1)	7 (2,7)
PVE Alter bei Diagnose [◆]	3,1 (1 – 14)	7 (2,7)
HIE I	18 (6,8)	-
HIE I-II	6 (2,3)	-
HIE II	19 (7,2)	-

HIE II-III	1 (0,4)	-
HIE III	6 (2,3)	-
HIE; Stadium unbekannt	5 (1,9)	-
Multiorganbeteiligung	107 (40,5)	19 (7,2)
Multiorganversagen	16 (6,1)	19 (7,2)
Mekoniumaspiration	61 (23,1)	1 (0,4)
Hypothermiebehandlung	12 (4,5)	-
ECMO [■]	6 (2,3)	-

Einheit der Daten: n (%) bzw. Mittelwert (Spannweite)

- ▲ *therapiebedürftig durch Volumengabe kristalloider Lösungen bzw. Katecholamine*
- * *infantile respiratory distress syndrome*
- ** *Kinder, die nur mittels Beutel-Masken-Beatmung oder Mund-zu-Mund-Beatmung beatmet wurden*
- *Kinder, die durch endotracheale Intubation beatmet wurden*
- † *IVH = intraventricular hemorrhage (intraventriculäre Blutung)*
- ★ *PVE = periventriculäre Echodensitäten*
- ◆ *Alter in Lebensstagen*
- *Extrakorporale Membranoxygenation*

3.1.1 Ergebnisse nach Gliederung in APGAR-Werte nach einer Minute

Die folgenden Tabellen (**Tabelle 12 – Tabelle 14**) zeigen dieselben erhobenen Parameter gruppiert nach den jeweiligen APGAR-Werten nach einer Minute; das **Abbild 9** vermittelt eine prozentuelle Übersicht der Verteilung. Interne sowie externe Kinder werden in den folgenden Tabellen gemeinsam dargestellt.

Gesamtergebnisse: Insgesamt wurden von 264 inkludierten Kindern zwölf Kinder mit einem APGAR – Wert von **0**, 66 Kinder mit einem Wert von **1**, 74 Kinder mit einem Wert von **2** sowie 112 Kinder mit einem Wert von **3** nach einer Minute ermittelt. Die Prozentwerte der einzelnen Ergebnisse beziehen sich immer auf die Gesamtanzahl der Kinder mit den jeweiligen APGAR – Werten.

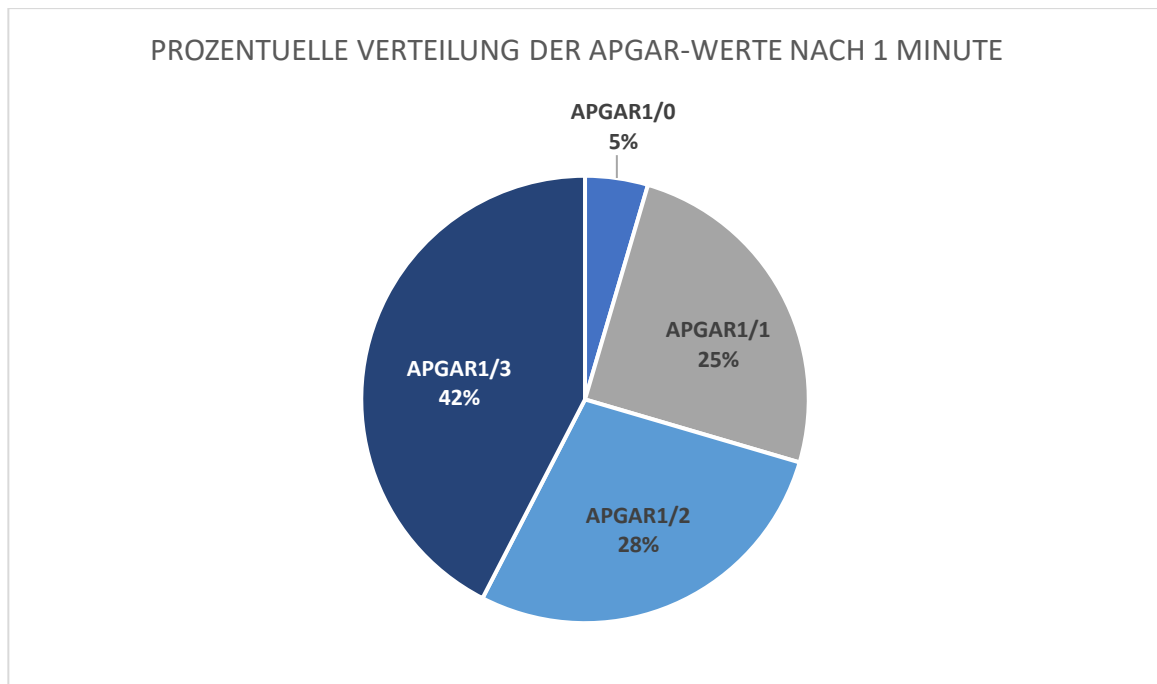


Abb. 9: prozentuelle Verteilung der APGAR-Werte nach einer Minute von 264 Kindern, welche in den Jahren 1990 – 2017 an der Universitätsklinik Graz behandelt wurden.

Tabelle 12: pränatale Daten von 264 Reifgeborenen, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert.

<i>pränatale Parameter</i>	<i>APGAR 1-0</i> <i>n = 12</i>	<i>APGAR 1-1</i> <i>n = 66</i>	<i>APGAR 1-2</i> <i>n = 74</i>	<i>APGAR 1-3</i> <i>n = 112</i>
Multipara	8 (66,6)	28 (42,4)	28 (37,8)	40 (35,4)
Mehrlingsgeburt	0 (0)	3 (4,5)	3 (4,1)	2 (1,8)
IVF-Geburt	0 (0)	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)
St. p. Abortus	2 (16,6)	18 (27,3)	16 (21,6)	15 (13,4)
IUGR *	0 (0)	7 (10,6)	7 (9,5)	7 (6,3)
Anzahl d. Schwangerschaften	2,3 (1 – 4)	2,0 (1 – 7)	1,9 (1 – 8)	1,8 (1 – 9)
Alter der Mutter	30,3 (20 – 40)	29,2 (17 – 40)	28,7 (18 – 40)	29,3 (16 – 41)

Einheit der Daten: n (%) bzw. Mittelwert (Spannweite)

** intrauterine Wachstumsrestriktion*

Tabelle 13: perinatale Daten von 264 Reifgeborenen, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert.

<i>perinatale Parameter</i>	<i>APGAR 1-0</i> <i>n = 12</i>	<i>APGAR 1-1</i> <i>n = 66</i>	<i>APGAR 1-2</i> <i>n = 74</i>	<i>APGAR 1-3</i> <i>n = 112</i>
Geschlecht männlich	6 (50)	38 (57,6)	41 (55,4)	71 (63,4)
Geschlecht weiblich	6 (50)	28 (42,4)	33 (44,6)	41 (36,6)
Gestationsalter (GA) [Wochen]	39,5 (38 – 41)	39,6 (37 – 42)	39,3 (37 – 42)	39,3 (37 – 42)
Geburtsgewicht (GG) [g]	3394,8 (2640 – 4503)	3237,3 (2240 – 4880)	3235,64 (1795 – 4690)	3263,0 (1300 – 4680)
Small for gestational age (SGA)	2 (16,6)	12 (18,2)	10 (13,5)	16 (14,3)
APGAR 1	0 (100)	66 (100)	2 (100)	3 (100)
APGAR 5	4,7 (0 – 9)	5,7 (1 – 9)	6,0 (1 – 10)	6,9 (3 – 10)
APGAR 10	6,0 (0 – 10)	7,6 (1 – 10)	7,5 (2 – 10)	8,3 (3 – 10)
NapH	6,98 (6,5 – 7,25)	7,1 (6,56 – 7,35)	7,1 (6,65 – 7,4)	7,1 (6,8 – 7,4)
Kapillärer pH < 30 Min (CappH)	6,83 (6,41 – 7,16)	7,03 (6,52 – 7,36)	7,05 (6,7 – 7,27)	7,06 (6,8 – 7,4)
vorzeitiger Blasensprung (PROM)	4 (33,3)	16 (24,2)	21 (28,4)	25 (22,3)
Chorioamnionitis *	0 (0)	4 (6,1)	5 (6,8)	13 (11,6)
Fetal Distress **	7 (58,3)	52 (78,8)	49 (66,2)	82 (73,2)
Sectio	8 (66,7)	38 (57,6)	47 (63,5)	59 (52,7)

Einheit der Daten: n (%) bzw. Mittelwert (Spannweite)

* *klinisch, histologisch, Fieber der Mutter bei Amnioninfektionssyndrom*

** *mekoniumhaltiges Fruchtwasser, pathologisches Kardiotokogramm (CTG)*

Tabelle 14: neonatale Daten von 264 Reifgeborenen, die in den Jahren 1990 – 2017 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert.

<i>neonatale Parameter</i>	<i>APGAR 1-0</i> <i>n = 12</i>	<i>APGAR 1-1</i> <i>n = 66</i>	<i>APGAR 1-2</i> <i>n = 74</i>	<i>APGAR 1-3</i> <i>n = 112</i>
Apnoe	12 (100)	59 (89,4)	59 (79,7)	87 (77,7)
Krampfanfälle	4 (33,3)	7 (10,6)	9 (12,2)	10 (13,5)
Antibiotikagabe	4 (33,3)	34 (51,5)	43 (58,1)	66 (58,9)
early onset sepsis	0 (0)	4 (6,1)	3 (4,1)	5 (4,5)
therapiebedürftige Hyperbilirubinämie	0 (0)	1 (1,5)	5 (6,8)	4 (3,6)
Hypotonie [▲]	6 (50)	17 (25,8)	23 (31,1)	18 (16,1)
IRDS *	1 (8,3)	10 (15,2)	14 (18,9)	14 (12,5)
keine Beatmung	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	3 (2,7)
reine Maskenbeatmung**	2 (16,7)	20 (30,3)	27 (36,5)	48 (42,9)
mechanische Ventilation [•]	10 (83,3)	45 (68,2)	47 (63,5)	61 (54,4)
Dauer der Beatmung (Tage)	4,2 (5 Min – 12 Tage)	3,1 (3 Min – 12 Tage)	2,8 (3 Min – 23 Tage)	2,62 (2 Min – 38 Tage)
PDA	2 (16,7)	2 (3,0)	3 (4,1)	6 (5,4)
IVH I †	1 (8,3)	6 (9,1)	10 (13,5)	10 (8,9)
IVH II †	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)
IVH III †	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hirnödem	3 (25)	5 (7,6)	8 (10,8)	11 (9,8)
PVE [★]	5 (41,7)	8 (12,1)	22 (29,8)	18 (16,1)
PVE Alter bei Diagnose [◆]	2,2 (1 – 4)	3,3 (1 – 12)	3,9 (1 – 14)	2 (1 – 7)
HIE I	1 (8,3)	8 (12,1)	7 (9,5)	2 (1,8)
HIE I-II	0 (0)	1 (1,5)	3 (4,1)	2 (1,8)
HIE II	2 (16,7)	7 (10,6)	6 (8,1)	3 (2,7)
HIE II-III	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HIE III	0 (0)	1 (1,5)	3 (4,1)	2 (1,8)
HIE; Stadium unbekannt	2 (16,7)	3 (4,5)	0 (0)	1 (0,9)
Multiorganbeteiligung	8 (66,7)	23 (34,8)	38 (51,4)	37 (33,0)
Multiorganversagen	3 (25)	5 (7,6)	7 (9,5)	1 (0,9)
Mekoniumaspiration	2 (16,7)	13 (19,7)	17 (23)	28 (25,0)

Hypothermiebehandlung	1 (8,3)	3 (4,5)	5 (6,8)	3 (2,7)
ECMO [■]	0 (0)	1 (1,5)	2 (2,7)	2 (1,8)

Einheit der Daten: n (%) bzw. Mittelwert (Spannweite)

- ▲ therapiebedürftig durch Volumengabe kristalloider Lösungen bzw. Katecholamine
- * infantile respiratory distress syndrome
- ** Kinder, die nur mittels Beutel-Masken-Beatmung oder Mund-zu-Mund-Beatmung beatmet wurden
- Kinder, die durch endotracheale Intubation beatmet wurden
- † IVH = intraventricular hemorrhage (intraventriculäre Blutung)
- ★ PVE = periventriculäre Echodensitäten
- ◆ Alter in Lebenstagen
- Extrakorporale Membranoxygenation

3.1.2 Gliederung nach Jahr

Tabelle 15 verdeutlicht die 1-Minuten APGAR-Werte der inkludierten 264 Kinder gegliedert nach Jahreszahl. Das **Abbild 10** zeigt die Werte als Balkendiagramm. Um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten werden jeweils die Jahre 1990-1993, 1994-1997, 1998-2001, 2002-2005, 2006-2009, 2010-2013 sowie 2014-2017 gruppiert dargestellt.

Tabelle 15: Verteilung der 1-Minuten APGAR-Werte der einzelnen Jahre; jeweils drei Jahre werden gemeinsam dargestellt. Darstellung aller 264 in die Studie inkludierten Kindern.

	APGAR 1-0		APGAR 1-1		APGAR 1-2		APGAR 1-3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1990-1993	0	0	3	4,5	5	6,8	7	6,25
1994-1997	2	16,7	10	15,2	9	12,2	12	10,7
1998-2001	3	25,0	11	16,7	7	9,5	15	13,4
2002-2005	2	16,7	14	21,2	7	9,5	12	10,7
2006-2009	0	0	7	10,6	11	14,9	10	8,9
2010-2013	3	25,0	10	15,2	21	28,4	21	18,8
2014-2017	2	16,7	11	16,7	14	18,9	35	31,3

Einheit der Daten: n bzw. %

Angesichts der Fortschrittlichkeit der Medizin sowie der verfügbaren Interventionsmöglichkeiten im Falle einer drohenden Asphyxie wäre ein Rückgang von niedrigen APGAR-Werten im Laufe der Jahre zu erwarten gewesen. Dies ist offensichtlich nicht der Fall; wobei hier vermutlich einige Gründe verantwortlich gemacht werden können. Insbesondere die APGAR-Werte von 3 nach einer Minute zeigen einen starken Anstieg in den Jahren zwischen 2014 und 2017.

Der APGAR-Wert von 0 nach einer Minute ist über die Jahre relativ gleichmäßig verteilt, ebenso der Wert 1 nach einer Minute, wobei dieser lediglich ein deutlich geringeres Vorkommen in den Jahren 1990-1993 zeigt. Der APGAR - Wert von 2 nach einer Minute zeigt einen leichten Anstieg ab 2006.

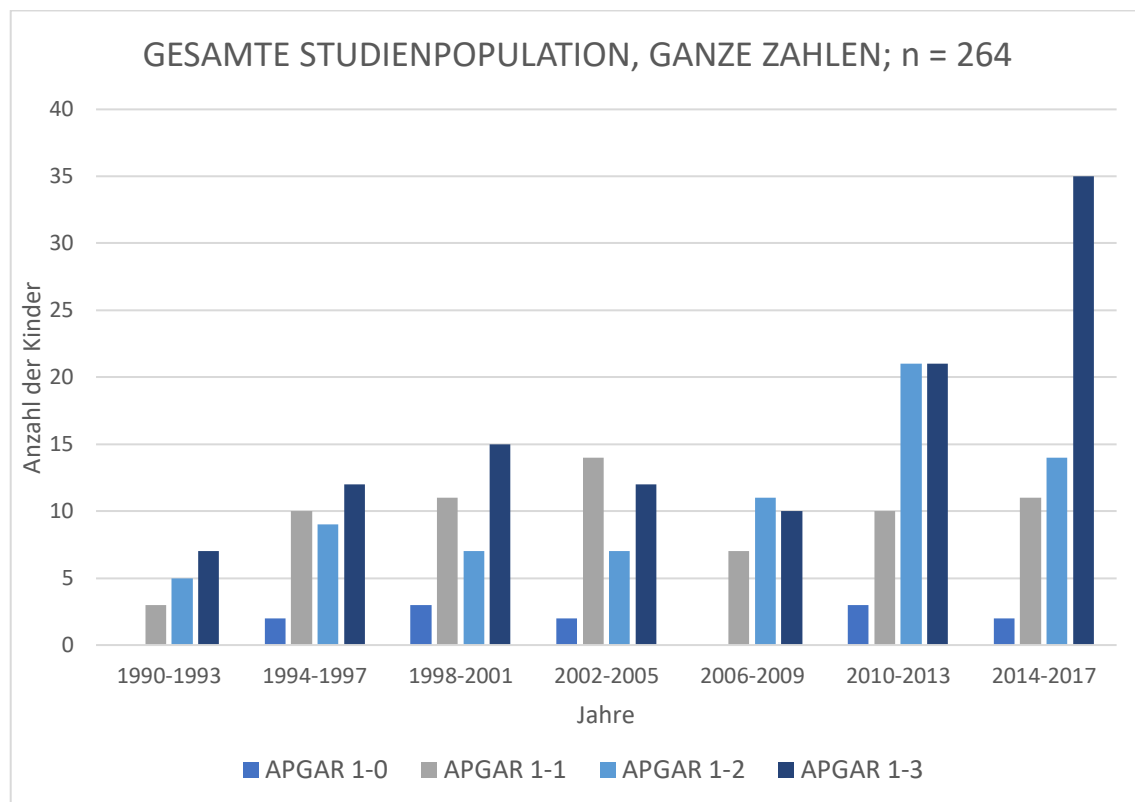


Abb. 10: Gliederung der APGAR-Werte aller 264 in die Studie inkludierten Kinder nach Jahr, unterteilt in jeweils drei Jahre. Angabe in ganzen Zahlen.

3.1.3 Geschlechterverteilung

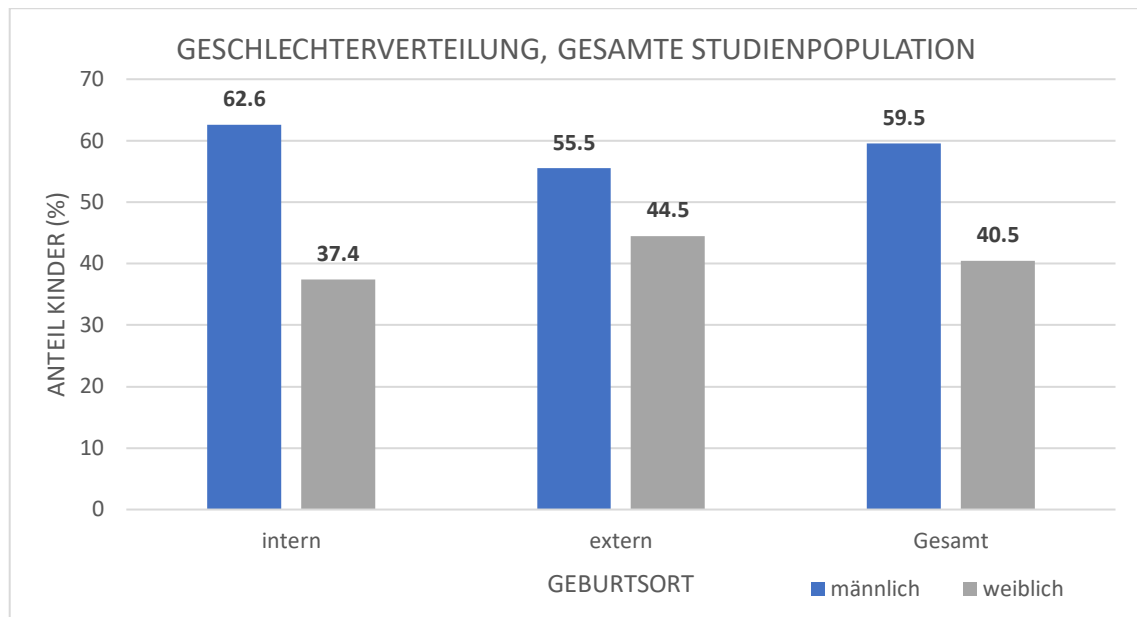


Abb. 11: Geschlechterverteilung aller 264 in die Studie inkludierten Kinder, dargestellt in Prozent sowie gegliedert in intern sowie extern geborene Kinder (s. o.).

Wie die obige Abbildung verdeutlicht, zeigt sich sowohl intern als auch extern eine Dominanz des männlichen Geschlechts. Insgesamt inkludierten wir 92 (62,2%) männliche und 55 (37,4%) weibliche Neugeborene, welche an der Universitäts-Frauenklinik Graz geboren und somit als „intern“ klassifiziert wurden, sowie 65 (55,5%) männliche und 52 (44,5%) weibliche in umliegenden Krankenhäusern, Sanatorien sowie als Hausgeburt geborene und somit als „extern“ klassifizierte Neugeborene.

3.1.4 Mortalität

Eine wichtige Nebenzielgröße, welche wir mit dieser Studie ermittelten, ist die Mortalität der schweren Asphyxie. Von insgesamt 264 inkludierten Kinder starben **23** (8,7%), davon waren neun (6,2%) intern sowie 14 (11,9%) extern. Die **Tabelle 25** zeigt die absoluten Zahlen, Das **Abbild 16** zeigt die Mortalitäten in Prozent. Dieses Kapitel befasst sich mit dem Geburtsort bzw. den APGAR-Werten der verstorbenen Kinder, das Kapitel 3.2.5 geht außerdem auf etwaige konenitalen bzw. pathologischen Besonderheiten ein.

Tabelle 16: Mortalität aller 264 in die Studie inkludierten Kindern, Angabe in absoluten Zahlen sowie gegliedert nach Geburtsort.

	<i>Verstorben</i>		<i>Überlebt</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>intern</i>	9	6,2	138	93,8
<i>extern</i>	14	11,9	103	88,1
<i>Gesamt</i>	23	8,7	241	91,3

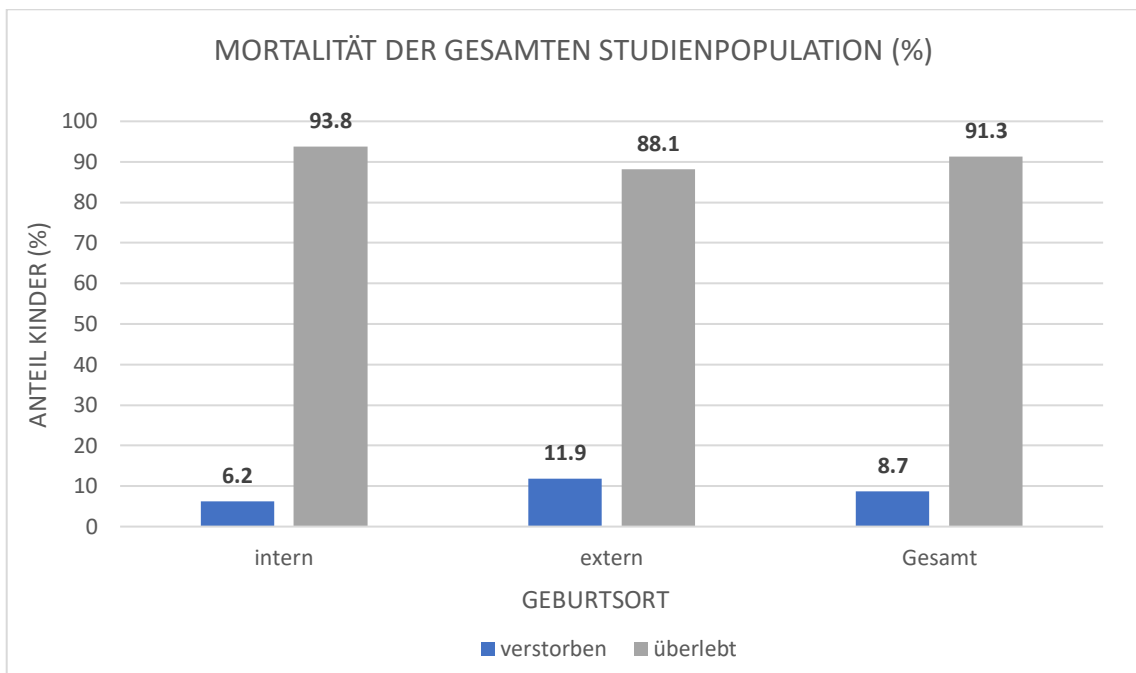


Abb. 12: Mortalität aller 264 in die Studie inkludierten Kindern, Angabe in % sowie gegliedert nach Geburtsort.

Tabelle 17: Mortalität aller 264 in die Studie inkludierten Kindern, Angabe in absoluten Zahlen sowie unterteilt in die jeweiligen 1-Minuten APGAR-Werte

	<i>APGAR 1-0</i>		<i>APGAR 1-1</i>		<i>APGAR 1-2</i>		<i>APGAR 1-3</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>verstorben</i>	4	33,3	4	6,1	8	10,8	7	6,3
<i>überlebt</i>	8	66,7	62	93,9	66	89,2	105	93,8

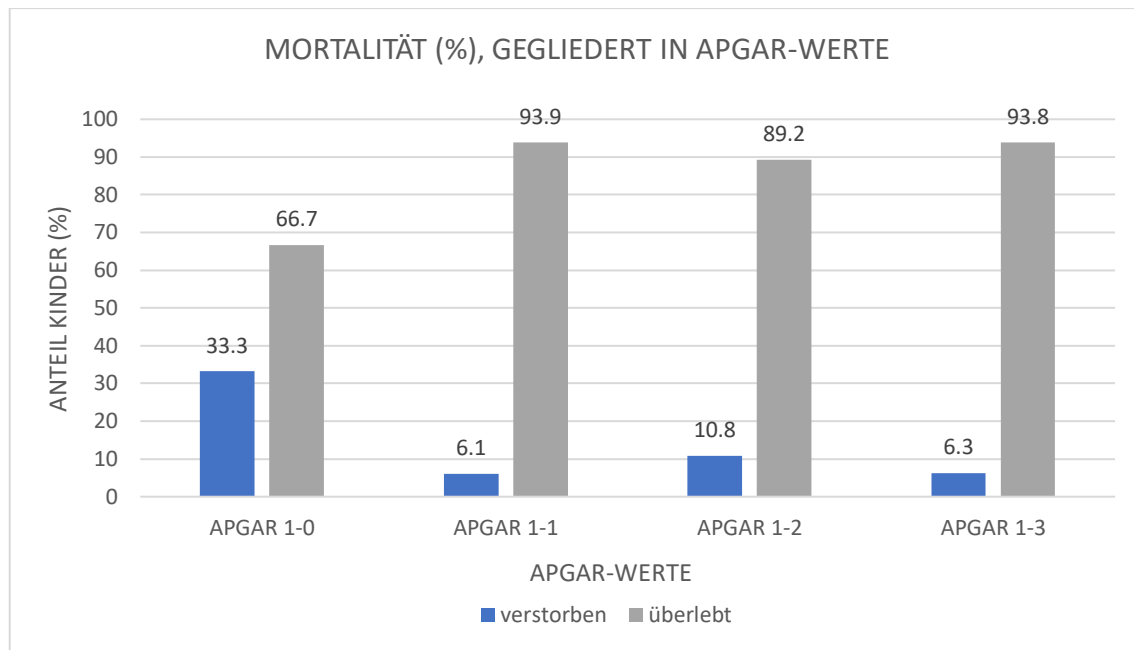


Abb. 13: Mortalität der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in Prozent, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, dargestellt in Prozent.

Es zeigt sich, dass die Mortalität bei extern geborenen Kindern fast doppelt so hoch war wie bei intern geborenen.

Des Weiteren starben mit Abstand am meisten Kinder mit einem APGAR-Wert von 0 nach einer Minute. Dies mag zu erwarten gewesen sein, jedoch darf man nicht außer Acht lassen, dass diese Gruppe von Kindern die geringste Anzahl aller Gruppen aufwies. Am wenigsten Kinder starben in der Gruppe APGAR 1-1, gefolgt von Kindern mit APGAR 1-3.

3.1.5 Morbiditäten auf der neonatologischen Intensivstation – graphische Darstellung

3.1.5.1 neonatale Krampfanfälle

Wie bereits in den Übersichtstabellen ersichtlich zeigten insgesamt **30** (11,4%) von 264 inkludierten Kindern mindestens einen neonatalen Krampfanfall während ihres unmittelbaren stationären Aufenthalts an der Intensivstation. Von diesen Kindern hatten **vier** einen 1-Minuten APGAR-Wert von 0, **sieben** hatten einen Wert von 1, **neun** einen Wert von 2 sowie **zehn** einen Wert von 3. Das **Abb. 17** zeigt die prozentuelle Verteilung des Vorkommens von Krampfanfällen bezogen auf die 1-Minuten APGAR-Werte.

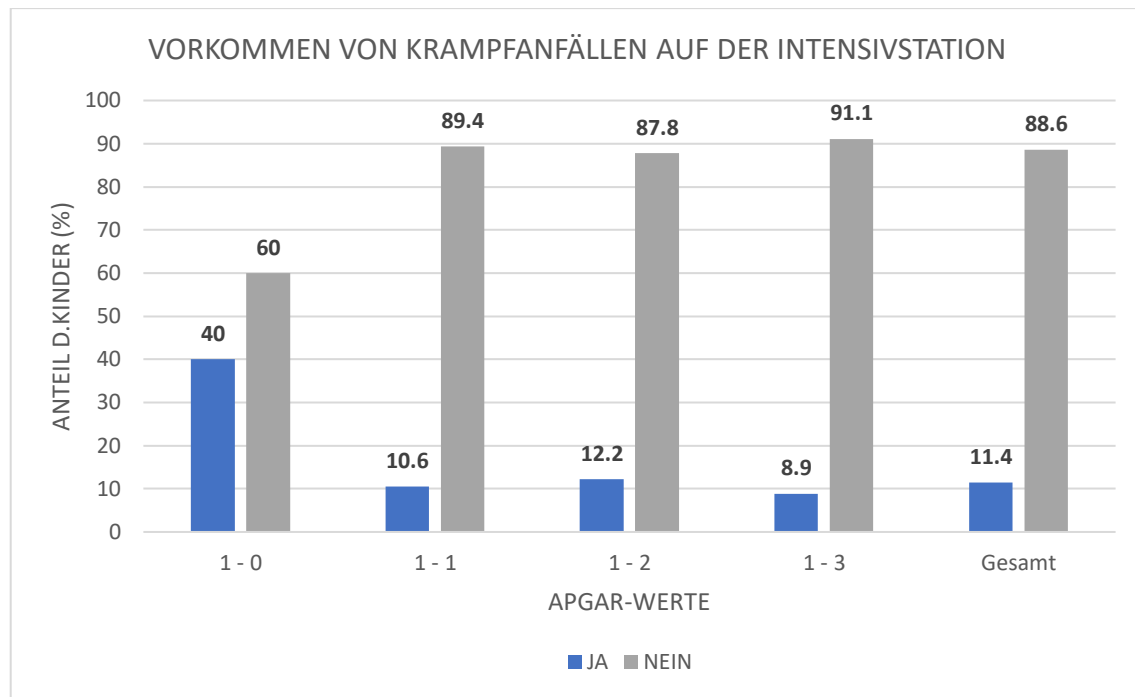


Abb. 14: Auftreten von mindestens einem Krampfanfall während des Aufenthalts an der neonatologischen Intensivstation; Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern, Angaben in %.

Wie im Abbild deutlich wird, ist das Vorkommen von Krampfanfällen in der Gruppe mit einem APGAR-Wert von 0 nach einer Minute eindeutig am höchsten, in den Gruppen mit den APGAR-Werten 1-1, 1-2, 1-3 sowie der Gesamtpopulation ist das Ergebnis annähernd gleich. Nicht außer acht zu lassen ist jedoch, dass die Gruppe APGAR 1 – 0 mit nur zwölf Kindern die kleinste ist.

3.1.5.2 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

Im Rahmen der Einleitung wurden bereits die Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie sowie ihre Einteilung in drei Schweregrade behandelt. Die Datenerfassung für diese Studie erfolgte über Befunde aus den Krankengeschichten der inkludierten Kinder; in welchen einerseits oft Zwischenstufen zur Klassifikation der HIE verwendet wurden, andererseits fehlte in manchen Fällen die Klassifikation ganz. Daher wird in den Übersichtstabellen sowie in diesem Kapitel die HIE nicht nur in ihre Schweregrade I, II und III eingeteilt, sondern auch die Zwischenstufen I-II und II-III, sowie die unklassifizierte HIE verwendet. Insgesamt hatten **55** (20,8%) der inkludierten 264 Kinder eine HIE, wovon **18** im Stadium I, **sechs** im Stadium I-II, **19** im Stadium II, **eines** im Stadium II-III sowie **sechs** im Stadium

III waren. Bei **fünf** Kindern wurde die HIE nicht näher klassifiziert. Das **Abb. 18** zeigt die prozentuelle Verteilung jener Kinder, die eine HIE erlitten hatten, in Abhängigkeit ihrer 1-Minuten APGAR-Werte.

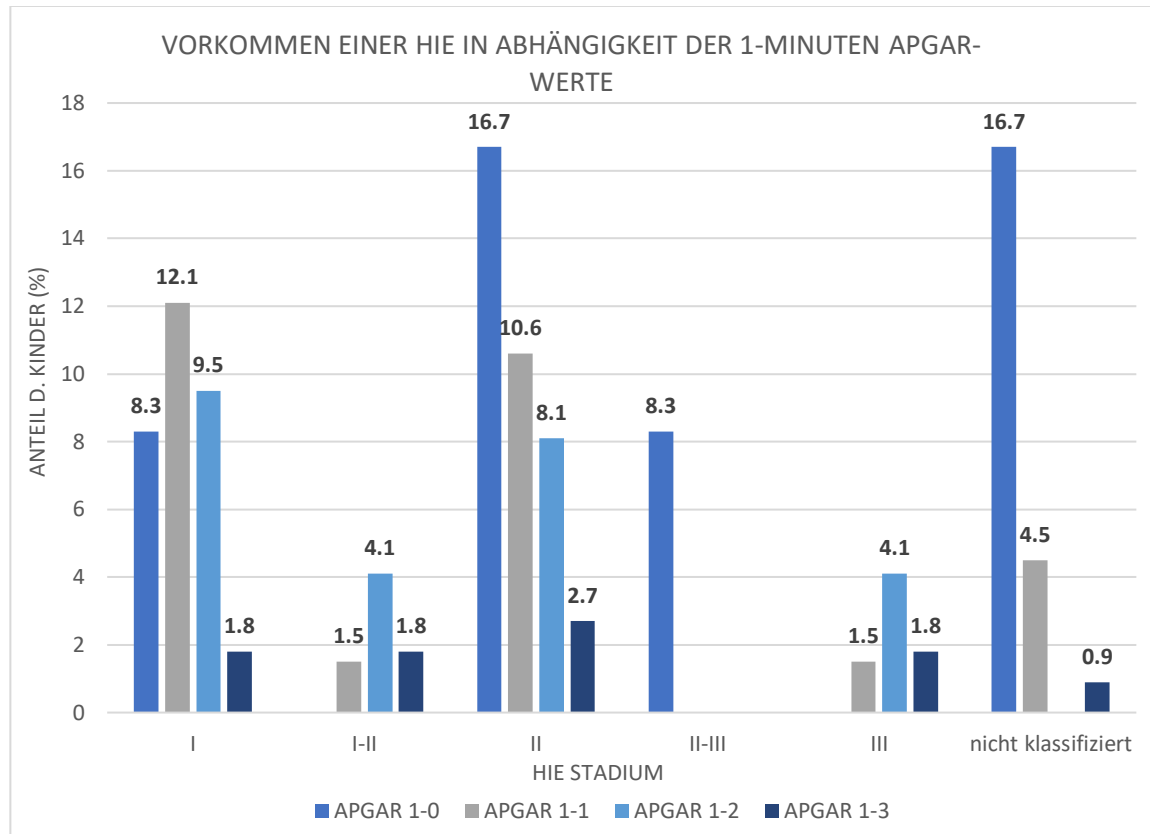


Abb. 15: Vorkommen einer HIE in Abhängigkeit der 1-Minuten APGAR-Werte, Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in %.

Es zeigt sich, dass das Vorkommen einer HIE unabhängig des Schweregrads in der Gruppe mit dem niedrigsten APGAR-Wert (1-0) eindeutig am häufigsten ist. Wie jedoch bereits unter Punkt 3.1.5.1 erwähnt ist diese Gruppe mit zwölf Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den anderen relativ klein. Kinder in der Gruppe APGAR 1-3 hatten offensichtlich vergleichsmäßig selten eine HIE.

3.1.5.3 Mekoniumaspiration

In dieser Studie hatten **61** (32,1%) der inkludierten Neugeborenen Nachweise einer Mekoniumaspiration, wobei es allerdings wichtig ist zu erwähnen, dass diese Neugeborenen nicht alle als Folge dessen ein Mekoniumaspirationssyndrom entwickeln. Bei diesen 61

Neugeborenen wurde entweder mekoniumhaltiges Fruchtwasser aus der Trachea abgesaugt oder sie zeigten einen radiologischen Nachweis einer Mekoniumaspiration.

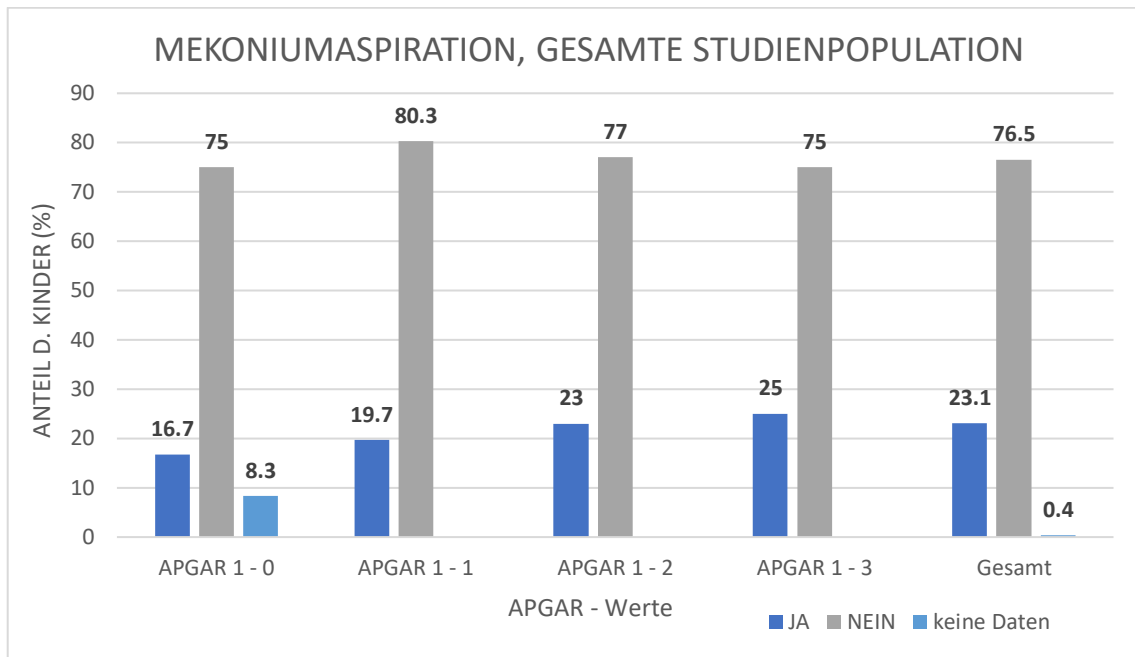


Abb. 16: Vorkommen einer Mekoniumaspiration gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Werten, Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in %.

Wie sich zeigt war das Vorkommen einer Mekoniumaspiration in den verschiedenen Gruppen relativ ähnlich.

3.1.5.4 Multiorganbeteiligung und -versagen

Zwei weitere wichtige Nebenzielgrößen dieser Studie waren die Multiorganbeteiligung sowie das Multiorganversagen im Rahmen der Asphyxie.

Insgesamt hatten **107** (40,5%) der Kinder Nachweise einer laborchemischen Multiorganbeteiligung, bei **16** (6,1%) der Kinder kam es zum Auftreten eines Multiorganversagens. Das **Abb. 21** zeigt die prozentuelle Verteilung der Multiorganbeteiligung im Rahmen der schweren Asphyxie, das **Abb. 22** gibt eine prozentuelle Übersicht über alle von Multiorganversagen betroffenen Kinder.

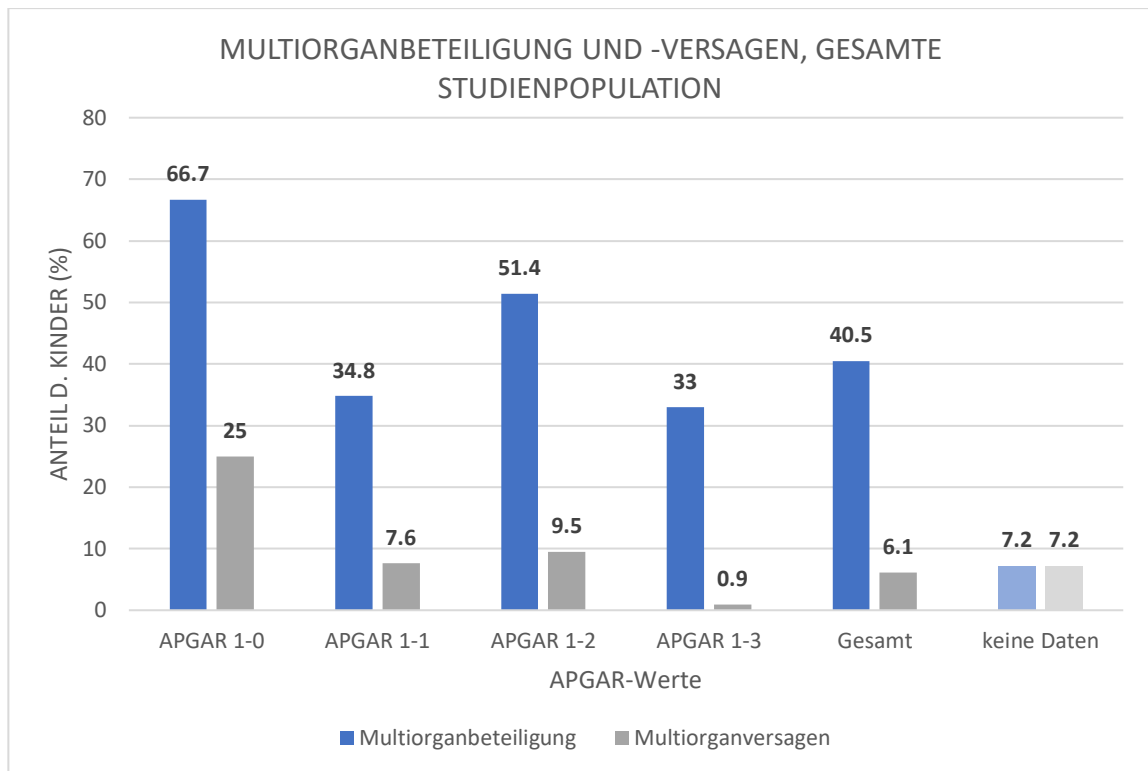


Abb. 17: Nachweis einer laborchemischen Multiorganbeteiligung sowie eines Multiorganversagens im Rahmen der schweren Asphyxie; gruppiert nach den 1-Minuten APGAR-Werten, Darstellung der gesamten Studienpopulation von 264 Kindern in %.

Beim 1-Minuten APGAR-Wert von 0 traten sowohl Multiorganbeteiligung als auch -versagen vergleichsmäßig oft auf.. Mehr als die Hälfte aller Kinder mit einem 1-Minuten APGAR-Wert von 2 hatten Nachweise einer Multiorganbeteiligung, auch ein Multiorganversagen trat in dieser Gruppe vergleichsmäßig öfter auf als in den anderen. Interessanterweise waren sowohl Multiorganbeteiligung als auch Multiorganversagen in der Gruppe APGAR 1-2 höher als in der darunterliegenden Gruppe APGAR 1-1.

3.2 Neurologischer Outcome

Im folgenden werden die Ergebnisse des Gesamtpatientinnen- und Patientenkollektivs beschrieben. Insgesamt betrug die Studienpopulation der entlassenen Kinder **241**, 23 Kinder verstarben im Krankenhaus. Von insgesamt **139** Kindern waren Follow-Up-Untersuchungen vorhanden, welche in einem Alter von drei Monaten bis zwölf Jahren durchgeführt wurden. Besonderer Augenmerk gilt im Folgenden den Follow-Up-Zeitpunkten im korrigierten Alter von 24 Monaten sowie dem Schuleintrittsalter fünf bis sechs Jahre. Im Alter von 24 Monaten waren **59**, im Alter von fünf bis sechs Jahren waren **38** Untersuchungen vorhanden, welche in den folgenden Kapiteln behandelt werden.

Die Daten wurden aus den Befunden der entwicklungsdiagnostischen sowie der neuropädiatrischen Ambulanz der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz entnommen.

3.2.1 Gesamtpatientinnen- und Patientenkollektiv

Eine Übersicht über das neurologische Outcome aller **241** aus dem Krankenhaus entlassenen Kinder vermitteln die **Tabelle 18** sowie die Tortendiagramme in den Abbildern **18** bis **29**. In diesem Kapitel werden die Kinder in neurologisch auffällig sowie unauffällig klassifiziert, in den Kapiteln 3.2.2, 3.2.3 sowie 3.2.4 werden die Outcomes im Alter von *24 Monaten, fünf bis sechs Jahren* sowie zum *Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung* beschrieben und die einzelnen untersuchten Parameter dargestellt.

3.2.1.1 Überblick

Tabelle 18: neurologischer Outcome aller 264 in die Studie inkludierten sowie überlebenden Kindern, Angabe in absoluten Zahlen.

	<i>intern</i>	<i>extern</i>	<i>Gesamt</i>	<i>kein Follow-up</i>
<i>neurolog. auffällig bei Entlassung</i>	12	18	30	-
<i>neurolog. auffällig nach 2 Jahren</i>	12	14	27	183
<i>neurolog. auffällig nach 5-6 Jahren</i>	10	16	26	201
<i>neurolog. Auffällig, letzter Eintrag</i>	18	21	39	102

Die folgenden Tortendiagramme (**Abbilder 18 – 25**) zeigen jeweils die prozentuelle Darstellung des neurologischen Outcome der gesamten Studienpopulation inklusive der noch im Krankenhaus verstorbenen Kinder.

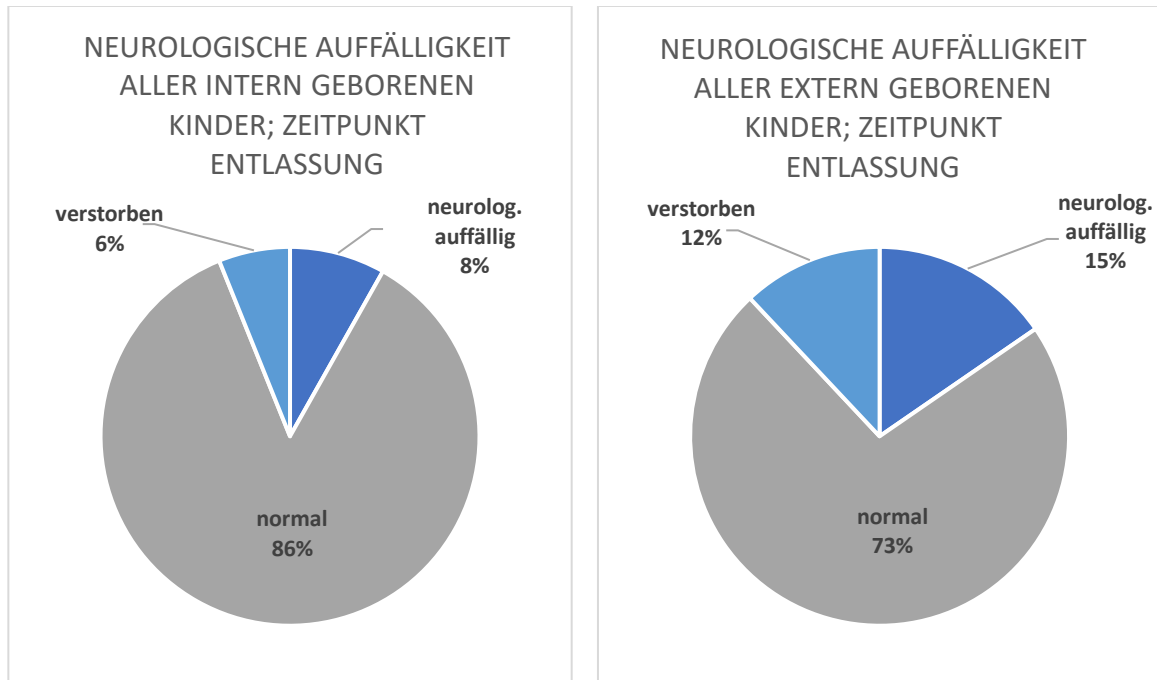


Abb. 18 und **Abb. 19**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt der Entlassung*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der Verstorbenen.

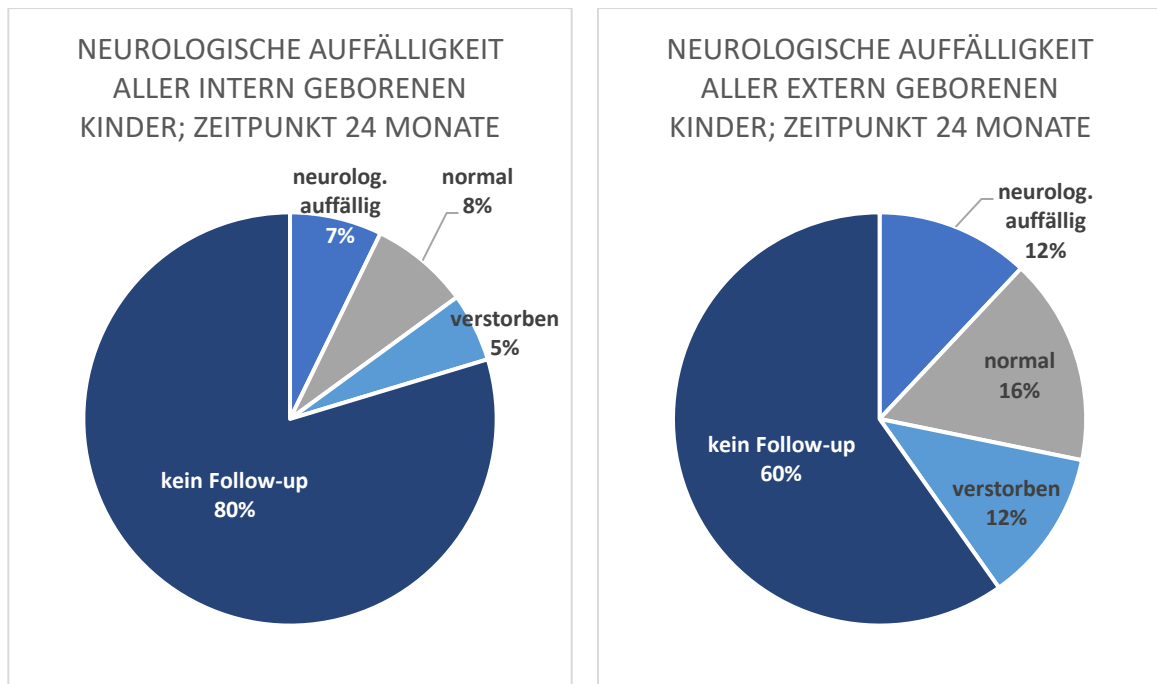


Abb. 20 und **Abb. 21**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt 24 Monate*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der im Krankenhaus Verstorbenen.

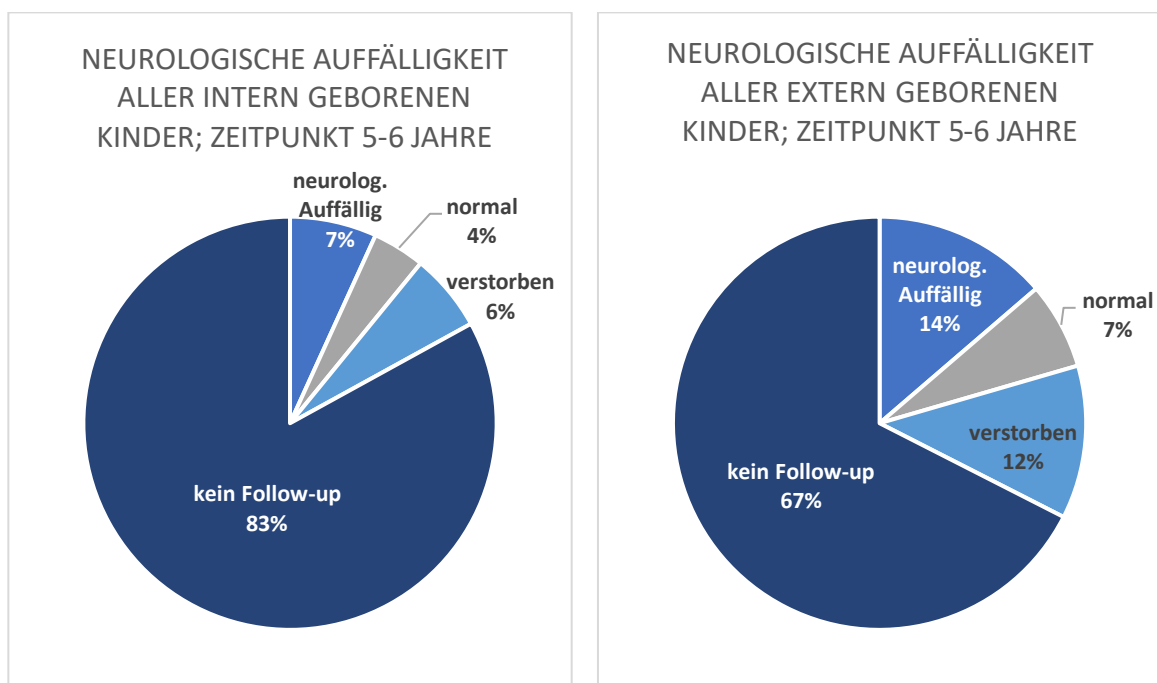


Abb. 22 und **Abb. 23**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt 5 – 6 Jahre*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der im Krankenhaus Verstorbenen.

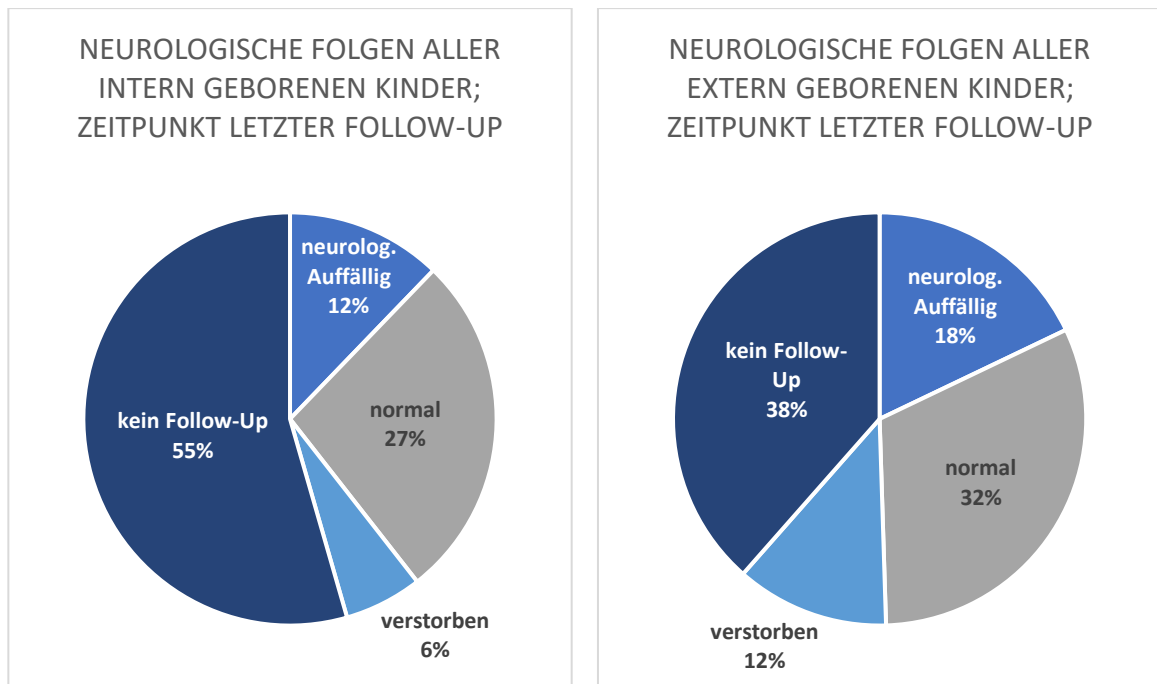


Abb. 24 und **Abb. 25**: links prozentuelle Darstellung der neurologischen Folgen aller 147 intern geborenen Kinder *zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups*; rechts Darstellung desselben aller 117 extern geborenen Kinder jeweils unter Einbezug der im Krankenhaus Verstorbenen.

Die **Abbilder 26 – 29** schließen nur lebende, entlassene Kinder mit ein, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt eine Follow-Up-Untersuchung vorliegt.

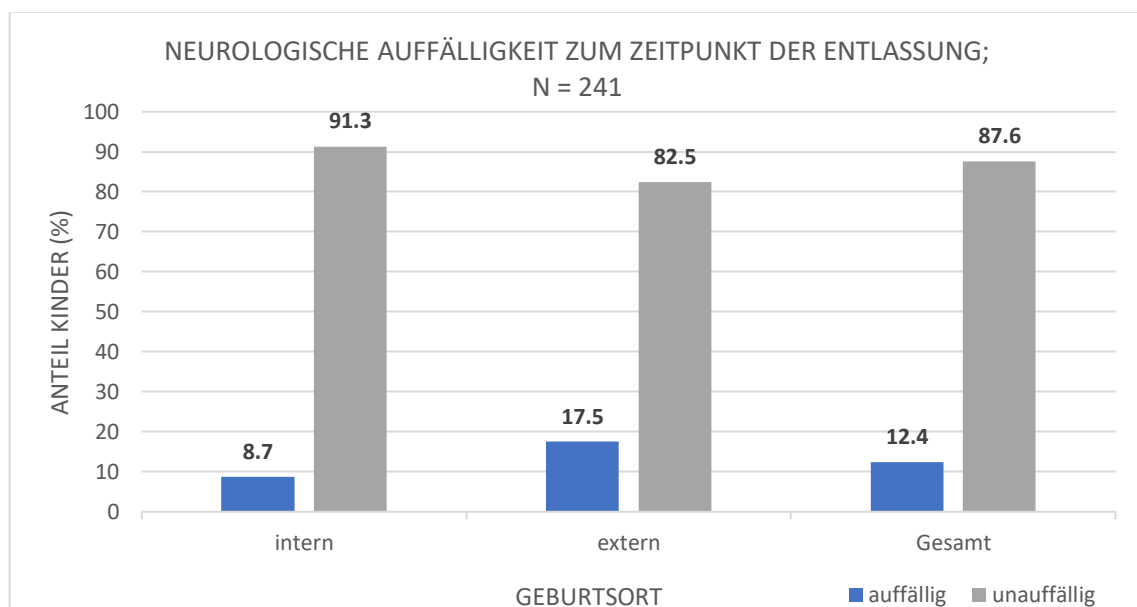


Abb. 26: Darstellung der neurologischen Auffälligkeit von 241 überlebenden und aus dem Krankenhaus entlassenen Kindern *zum Zeitpunkt der Entlassung*. Es werden nur lebende entlassene Kinder miteinbezogen.

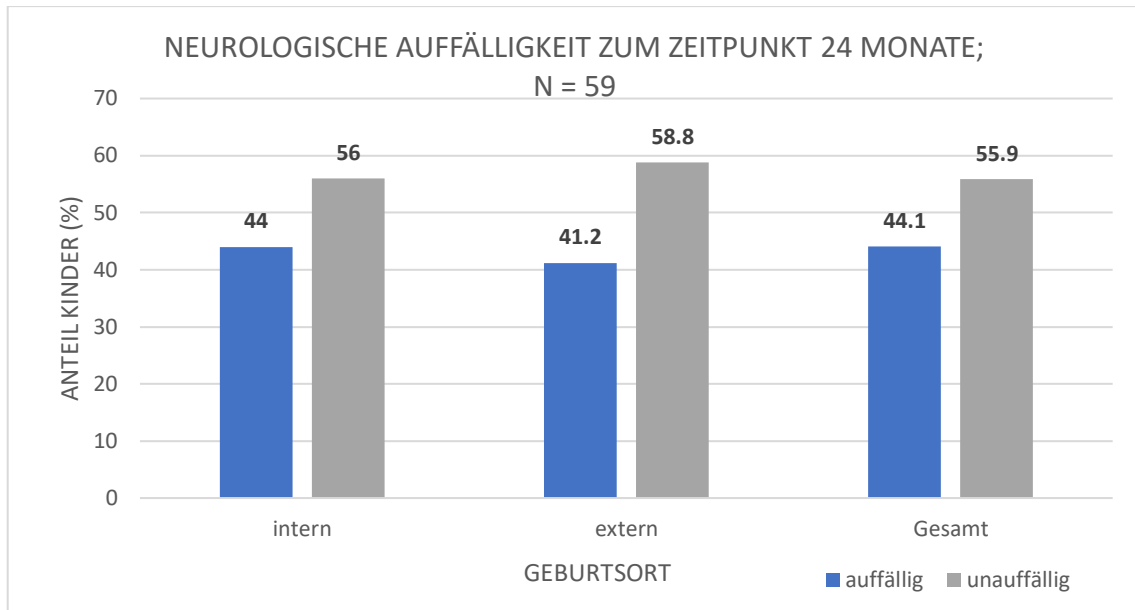


Abb. 27: Darstellung der neurologischen Auffälligkeit *zum Zeitpunkt 24 Monate*. Es werden nur lebende entlassene Kinder, von denen im Alter von zwei Jahren eine Follow-Up-Untersuchung vorliegt, miteinbezogen, die Gesamtzahl beträgt somit 59 Kinder. Angabe in %.

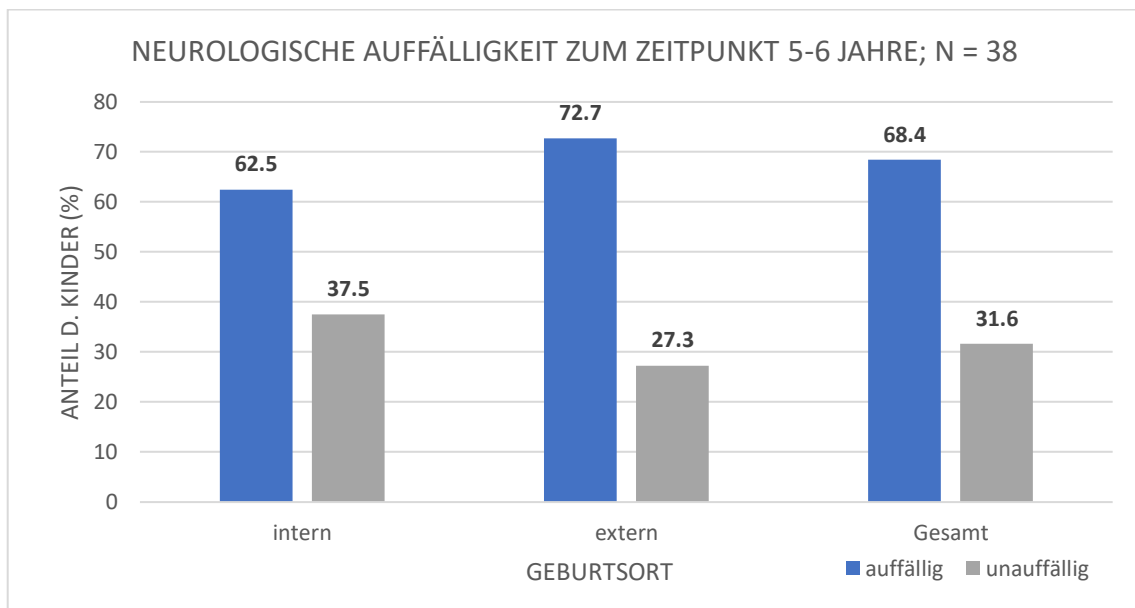


Abb. 28: Darstellung der neurologischen Auffälligkeiten *zum Zeitpunkt fünf bis sechs Jahre*. Es werden nur lebende entlassene Kinder, von denen im Alter von fünf bis sechs Jahren eine Follow-Up Untersuchung vorliegt, miteinbezogen. Die Gesamtzahl beträgt somit 38 Kinder, Angabe in %.

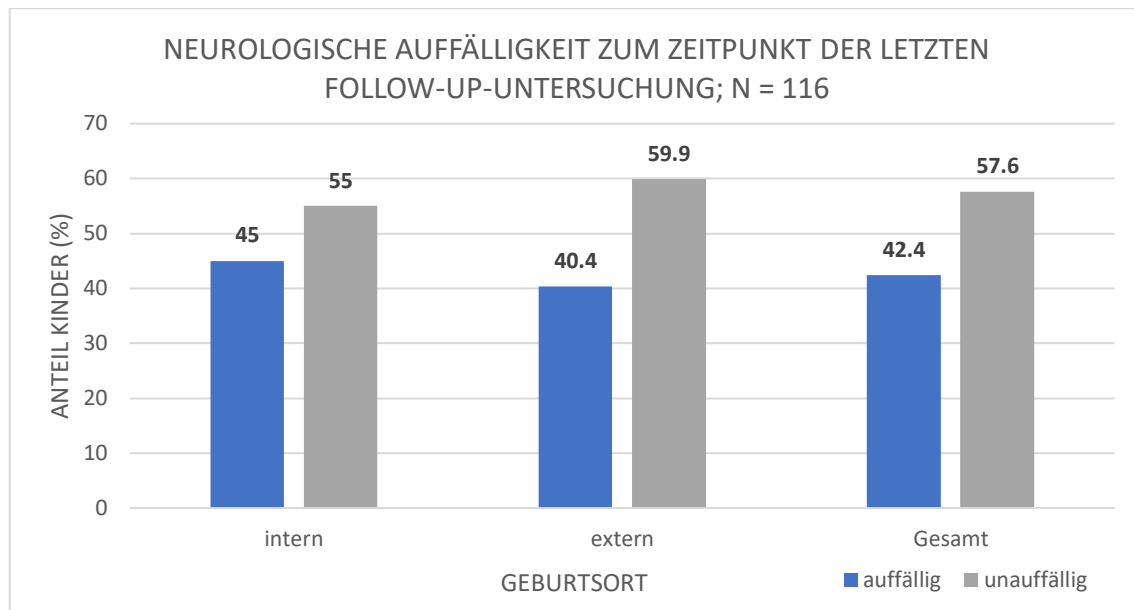


Abb. 29: Darstellung der neurologischen Auffälligkeiten *zum Zeitpunkt der jeweils letzten vorhandenen Follow-up-Untersuchung*. Es werden nur lebende entlassene Kinder, von denen eine Follow-up-Untersuchung vorliegt, miteinbezogen. Die Gesamtzahl beträgt somit 116 Kinder, Angabe in %.

Wie deutlich wird, ist die neurologische Auffälligkeit im Alter von fünf bis sechs Jahren mit gesamt 68,4% eindeutig am größten. Des Weiteren zeigen die Gesamtheit aller Folgeuntersuchungen im Alter von ein bis zwölf Jahren, dass zu diesem Zeitpunkt mit gesamt 42,4% eindeutig mehr Kinder neurologische Auffälligkeiten zeigten als zum Zeitpunkt der Entlassung, zu dem es lediglich 12,4% waren.

3.2.2 Neurologischer Outcome im Alter von 24 Monaten

Im folgenden werden die Ergebnisse der Folge- (=Follow-Up-) untersuchungen im Alter von 24 Monaten bzw. zwei Jahren besprochen. Die **Tabelle 28** verdeutlicht die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Daten. Die Grafiken zeigen die prozentuelle Häufigkeit des jeweiligen Parameters gegliedert einerseits nach Geburtsort (intern / extern) sowie in den APGAR-Wert nach einer Minute (0, 1, 2 oder 3).

3.2.2.1 2-Jahres-Outcome bezogen auf den Geburtsort

Tabelle 19: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von korrigiert 24 Monaten; gegliedert nach Geburtsort. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von 24 Monaten eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen.

<i>Parameter</i>	Anzahl intern n = 25		Anzahl extern n = 34		Gesamt n = 59	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
neurologisch auffällig *	11	44,0	14	41,2	25	42,4
Entwicklungsverzögerung	11	44,0	11	32,4	22	37,3
motorische Defizite	11	44,0	11	32,4	22	37,3
Sprachentwicklungsstörung	10	40,0	6	17,6	16	27,1
kognitive Defizite	6	24,0	10	29,4	16	27,1
intellektuelle Defizite	8	32,0	9	26,5	17	28,8
Athetose	3	12,0	2	5,9	5	8,5
CP	3	12,0	4	11,8	7	11,9
<i>Tetraplegie</i>	2	8,0	3	8,8	5	8,5
<i>Hemiplegie</i>	1	4,0	0	-	1	1,7
<i>Diplegie</i>	0	-	1	2,9	1	1,7
Mikrocephalie **	3	12,0	5	14,7	8	13,6
Dystrophie▲	4	16,0	4	11,8	8	13,6
Krampfanfälle	2	8,0	4	11,8	6	10,2
Wahrnehmungsstörung	3	12,0	4	11,8	7	11,9
ADHS■	0	-	0	-	0	-
Lernschwierigkeiten	2	8,0	3	8,8	5	8,5
Sehstörung	3	12,0	3	8,8	6	10,2
Hörstörung	5	20,0	3	8,8	8	13,6

* *allgemeine neurologische Auffälligkeit*

** *frontookzipitaler Kopfumfang -2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts bezogen auf Alter, Geschlecht sowie Ethnizität*

▲ *Wachstum unter der 3. Perzentile bzw. Abfall der Gewichts- sowie Längenperzentile um < 2 Hauptperzentilen*

■ *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*

3.2.2.2 2-Jahres-Outcome gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte

Um zu verdeutlichen, inwiefern der 1-Minuten APGAR-Wert die einzelnen Parameter des neurologischen Outcome beeinflusst, werden in diesem Unterkapitel dieselben Parameter gegliedert in die jeweiligen 1-Minuten APGAR-Werte dargestellt.

Tabelle 20: Vorhandensein von Folgeuntersuchungen im Alter von 24 Monaten, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, exklusive aller verstorbenen Kinder.

<i>Follow-Up 24 Monate</i>	APGAR 1-0		APGAR 1-1		APGAR 1-2		APGAR 1-3	
	n = 9		n = 62		n = 66		n = 105	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Ja	5	55,6	12	19,4	26	39,4	16	15,2
Nein	4	44,4	50	80,6	40	60,6	89	84,8

Tabelle 21: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von korrigiert 24 Monaten; gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von 24 Monaten eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen. Die Prozentangabe bezieht sich auf die pro jeweiligen APGAR-Wert vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen.

<i>Parameter</i>	APGAR 1-0		APGAR 1-1		APGAR 1-2		APGAR 1-3	
	n = 5		n = 12		n = 26		n = 16	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
neurologisch auffällig *	4	80	9	75,0	9	34,6	6	37,5
Entwicklungsverzögerung	3	60	8	66,7	7	26,9	5	31,3
motorische Defizite	3	60	6	50,0	8	30,8	5	31,3
Sprachentwicklungsstörung	3	60	4	33,3	3	11,5	6	37,5
kognitive Defizite	2	40	6	50,0	4	15,4	4	25,0
intellektuelle Defizite	2	40	6	50,0	5	19,2	4	25,0
Athetose	0	-	2	16,7	2	7,7	1	6,3
CP	1	20	4	33,3	2	7,7	0	-
<i>Tetraplegie</i>	1	20	3	25,0	1	3,8	0	-
<i>Hemiplegie</i>	0	-	0	-	1	3,8	0	-
<i>Diplegie</i>	0	-	1	8,3	0	-	0	-

Mikrocephalie **	1	20	4	33,3	3	11,5	0	-
Dystrophie ▲	1	20	4	33,3	3	11,5	0	-
Krampfanfälle	1	20	4	33,3	1	3,8	0	-
Wahrnehmungsstörung	1	20	4	33,3	1	3,8	1	6,3
ADHS ■	0	-	0	-	0	-	0	-
Lernschwierigkeiten	1	20	2	16,7	0	-	2	12,5
Sehstörung	1	20	4	33,3	2	7,7	0	-
Hörstörung	1	20	3	25,0	5	19,2	1	6,3

* *allgemeine neurologische Auffälligkeit*

** *frontookzipitaler Kopfumfang -2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts bezogen auf Alter, Geschlecht sowie Ethnizität [120]*

▲ *BMI < 3. Perzentile, Wachstum < 3. Perzentile bzw. Abfall der Gewichts- sowie Längenperzentile um < 2 Hauptperzentilen [122]*

■ *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*

3.2.2.3 Allgemeine Entwicklungsverzögerung

Dieses Unterkapitel befasst sich mit jenen Kindern, welche bei der zweijährigen Follow-Up-Untersuchung eine allgemeine Entwicklungsverzögerung zeigten. Das Abbild 35 zeigt diese bezogen auf den Geburtsort der Kinder, das Abbild 36 stellt die entwicklungsverzögerten Kinder gruppiert die 1-Minuten APGAR-Werte dar. Insgesamt zeigten rund 37% aller inkludierten Kinder eine Entwicklungsverzögerung, bei den Kindern der Gruppen APGAR 1-0 sowie APGAR 1-1 waren mit 60% bzw. zwei Dritteln deutlich mehr Kinder entwicklungsverzögert als bei Kindern mit höheren 1-Minuten APGAR-Werten.

nach Geburtsort

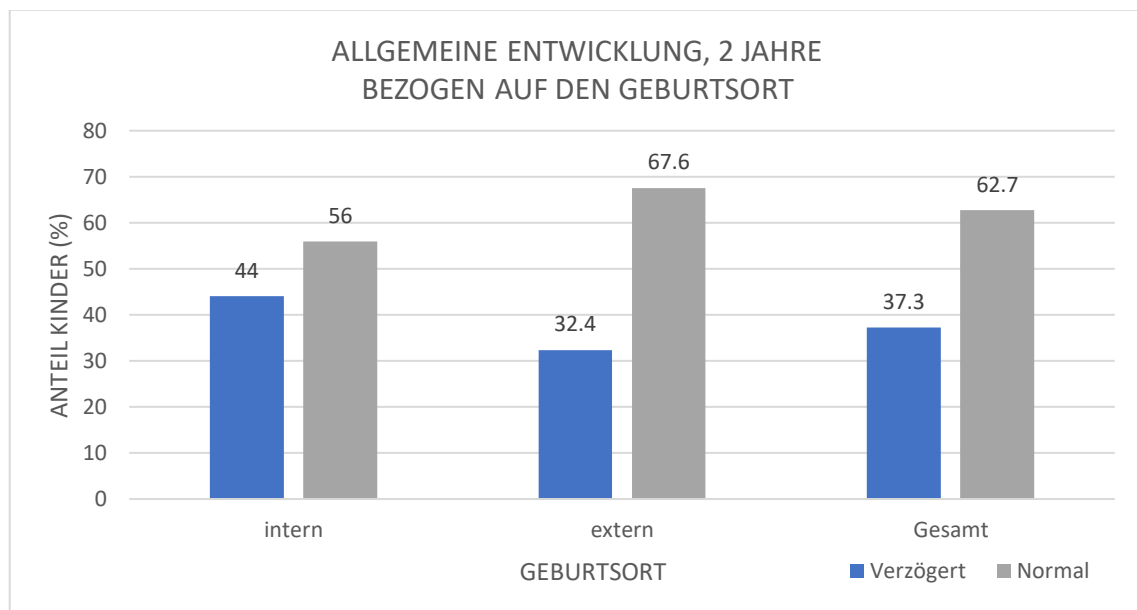


Abb. 30: prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

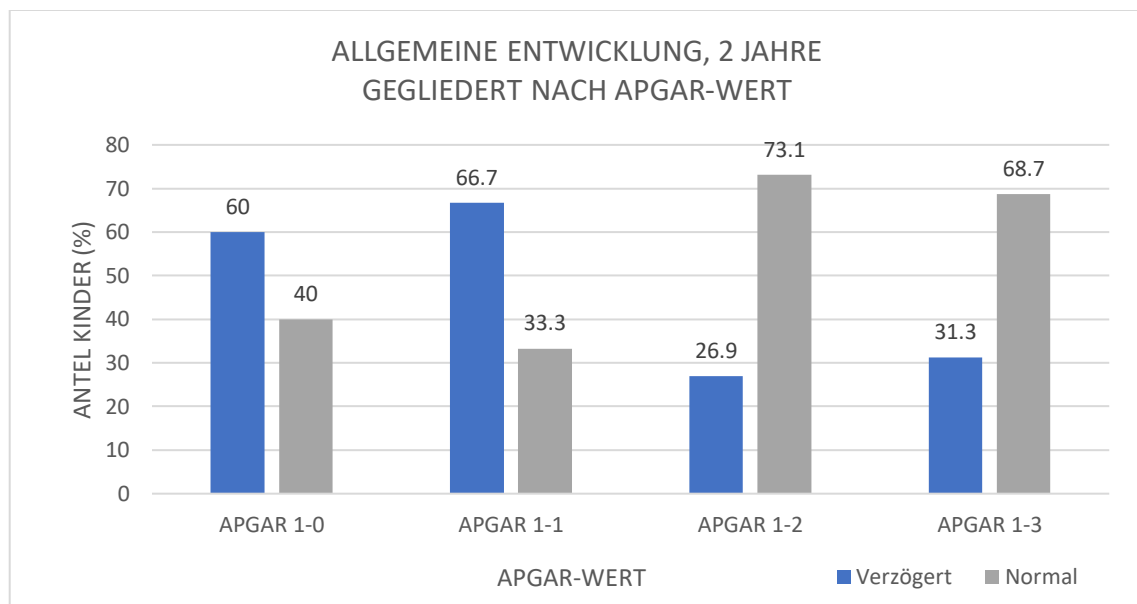


Abb. 31: prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.2.4 Störungen der Motorik

Es zeigten deutlich mehr intern geborene Kinder Zeichen einer motorischen Störung bzw. einer Athetose, als extern geborene. 60% bzw. die Hälfte aller Kinder der APGAR-Werte 1-0 bzw. 1-1 hatten motorische Störungen, wobei Athetose nur bei APGAR 1-1, 1-2 sowie 1-3 vorkam, nicht aber bei Kindern mit APGAR 1-0.

nach Geburtsort

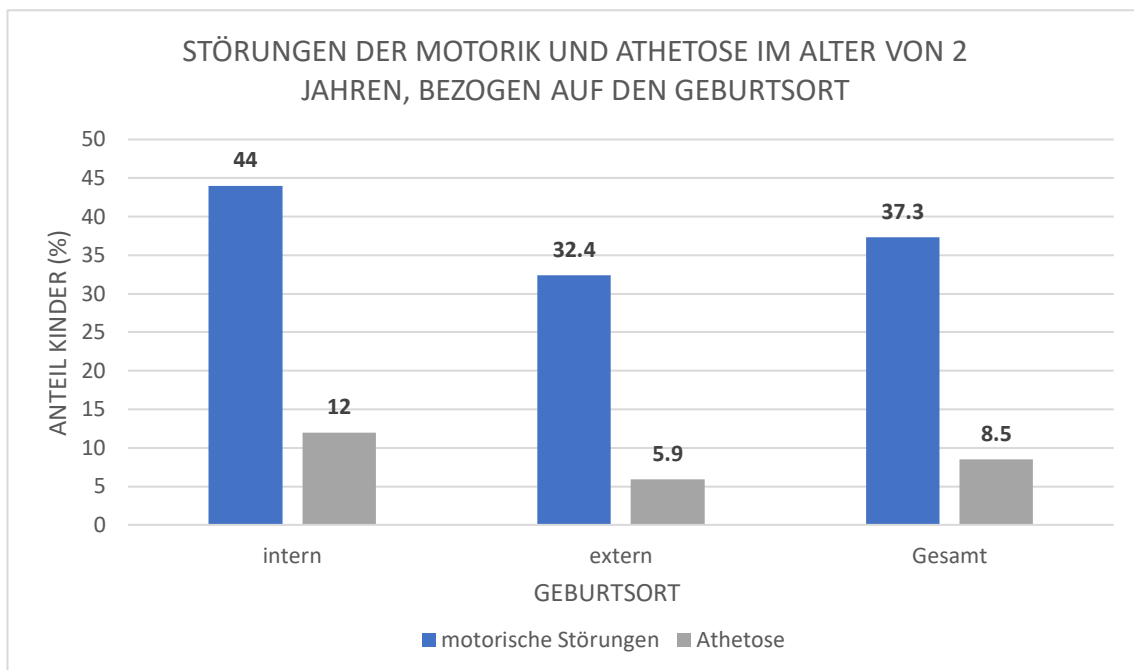


Abb. 32: Häufigkeit motorischer Störungen sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren bezogen auf den Geburtsort, Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

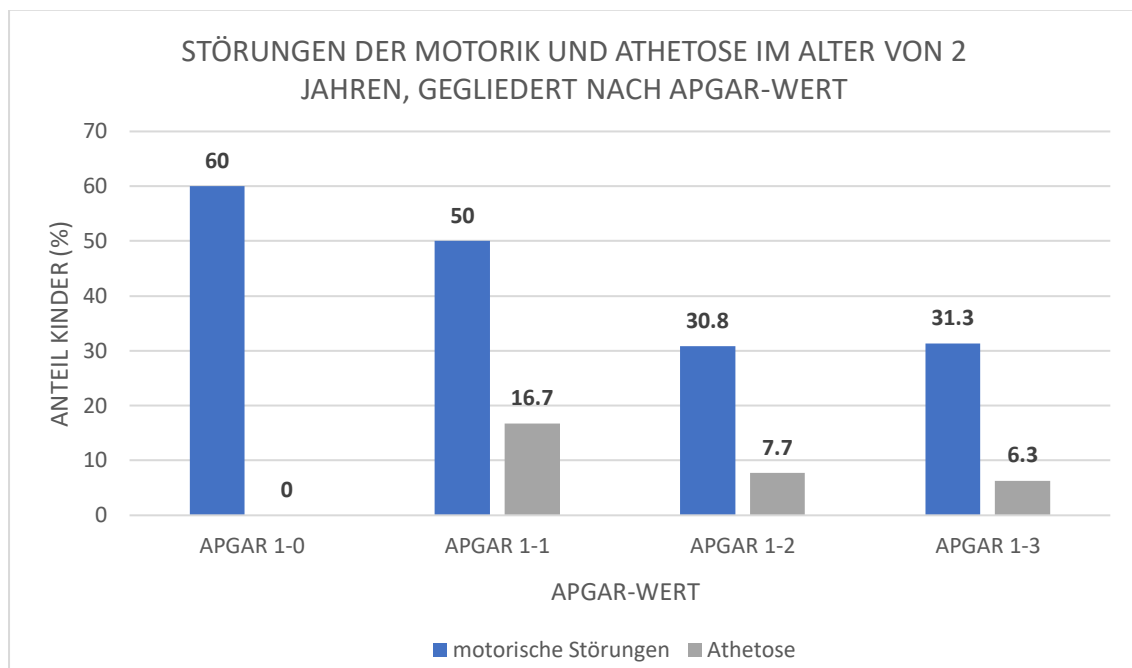


Abb. 33: Häufigkeit motorischer Störungen sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.2.5 Störungen der Sprache

Mit 40% waren Störungen der Sprachentwicklung bei intern geborenen Kindern häufiger als bei extern geborenen, wo der Anteil lediglich 17,6% betrug. Insgesamt waren etwas weniger als ein Drittel aller Kinder in einem Alter von zwei Jahren sprachlich auffällig bzw. zeigten eine Verzögerung der Sprachentwicklung.

nach Geburtsort

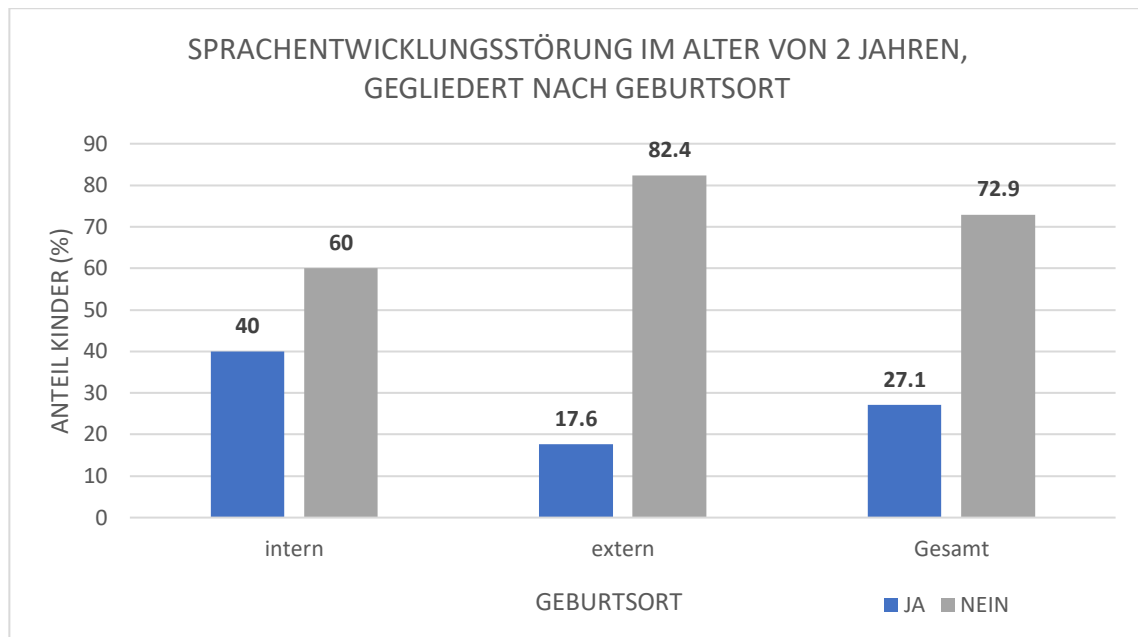


Abb. 34: Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

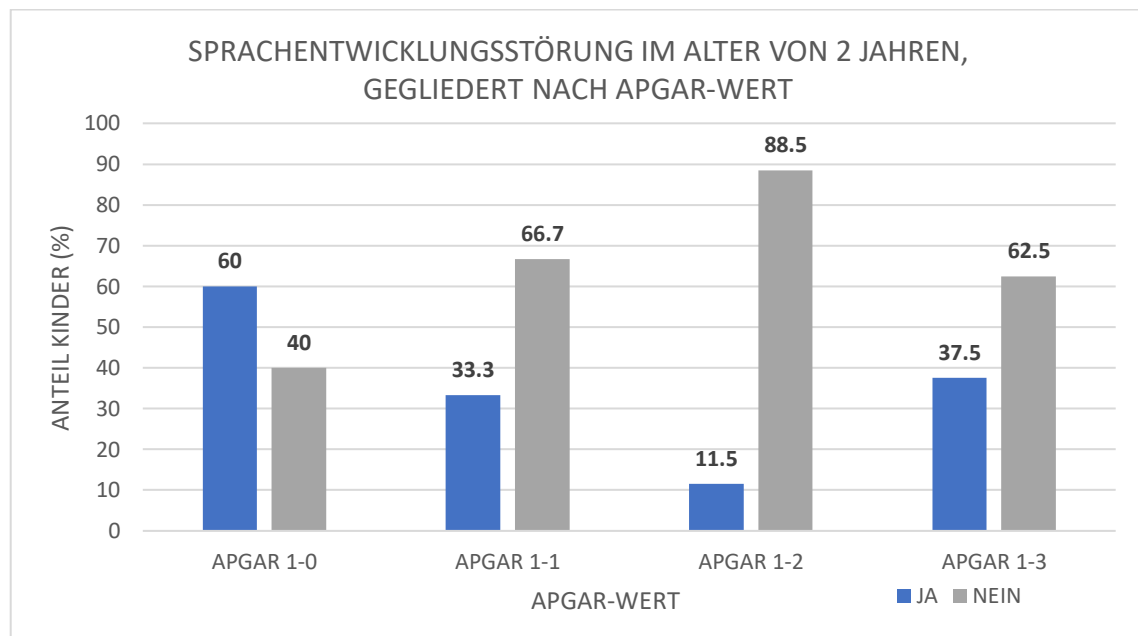


Abb. 35: Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren bezogen auf den 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.2.6 Störungen der Kognition und des Intellekts

Die **Abbilder 40** und **41** zeigen die prozentuelle Häufigkeit dieser beiden neurologischen Störungen. Mit 32% waren bei intern geborenen Kindern intellektuelle Störungen am Häufigsten, in dieser Gruppe waren kognitive Störungen mit 24% jedoch seltener als bei extern geborenen. Kinder mit einem APGAR-Wert von 1 nach einer Minute zeigten zur Hälfte intellektuelle bzw. kognitive Auffälligkeiten, in der Gruppe APGAR 1-2 waren sowohl Intellekt als auch Kognition mit rund 19 bzw. rund 15% am seltensten.

nach Geburtsort

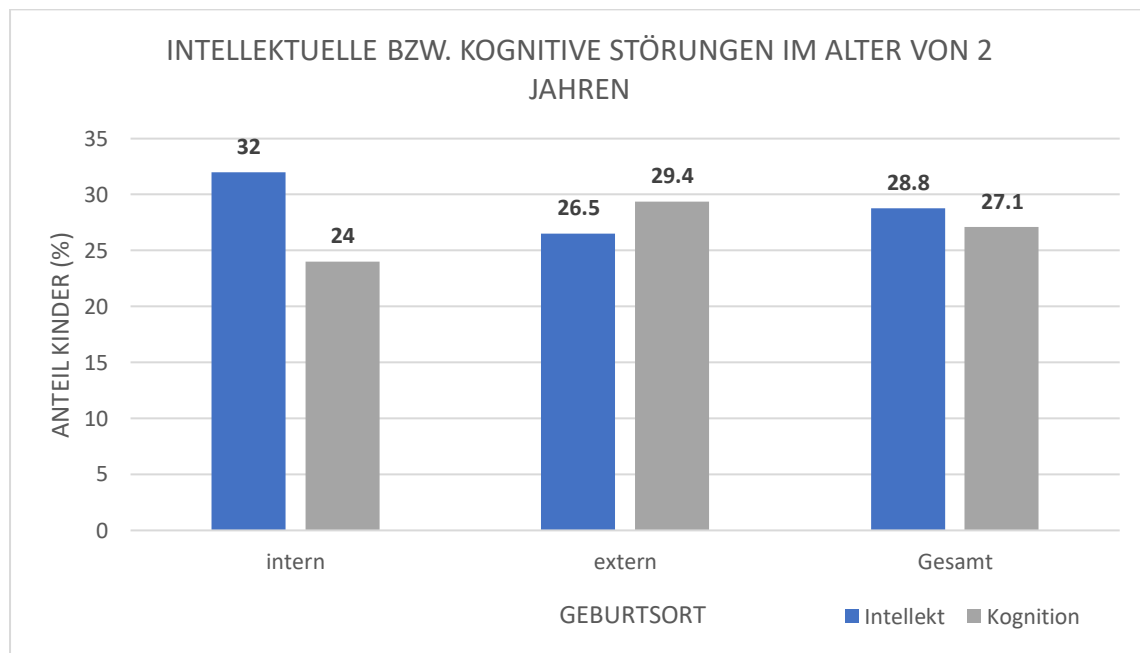


Abb. 36: Prozentuelle Häufigkeit von intellektuellen sowie kognitiven Störungen im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder Angabe in %.

nach APGAR-Wert

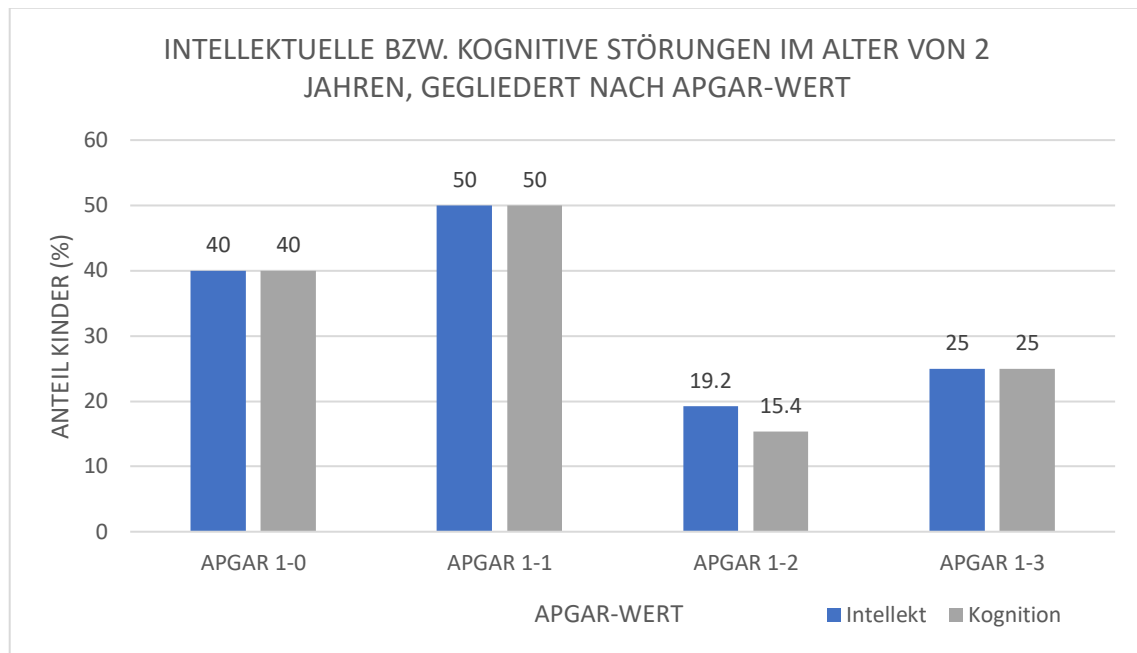


Abb. 37: Prozentuelle Häufigkeit von intellektuellen sowie kognitiven Störungen im Alter von zwei Jahren. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Angabe in %.

3.2.2.7 Zerebralparese

Die infantile Zerebralparese wurde bereits im Rahmen der Einleitung ausführlich behandelt. Als eine der wichtigsten Folgen der schweren Asphyxie ist die Erfassung aller Kinder mit CP ein zentraler Bestandteil dieser Arbeit. Die **Abbilder 43** und **44** vermitteln eine grafische Darstellung jener Kinder, welche als Folge der schweren Asphyxie eine CP erlitten hatten. Insgesamt hatten sieben Kinder bzw. 11,9% im Alter von zwei Jahren eine Zerebralparese. Intern und extern geborene Kinder waren in etwa gleich häufig betroffen. Tetraparesen waren unabhängig des Geburtsortes fast gleich oft vorhanden, Diplegien kamen mit 2,9% nur extern, Hemiplegien mit 4% nur intern vor. Bezogen auf den APGAR-Wert hatten Kinder mit APGAR 1-1 das häufigste Gesamtergebnis sowie mit 25% am meisten Tetraplegien, Diplegien und Hemiplegien kamen mit 8,3 bzw. 3,8% nur in den Gruppen APGAR 1-1 sowie 1-2 vor. Bei Kindern mit dem APGAR-Wert 1-3 kamen gar keine Zerebralparesen vor.

nach Geburtsort

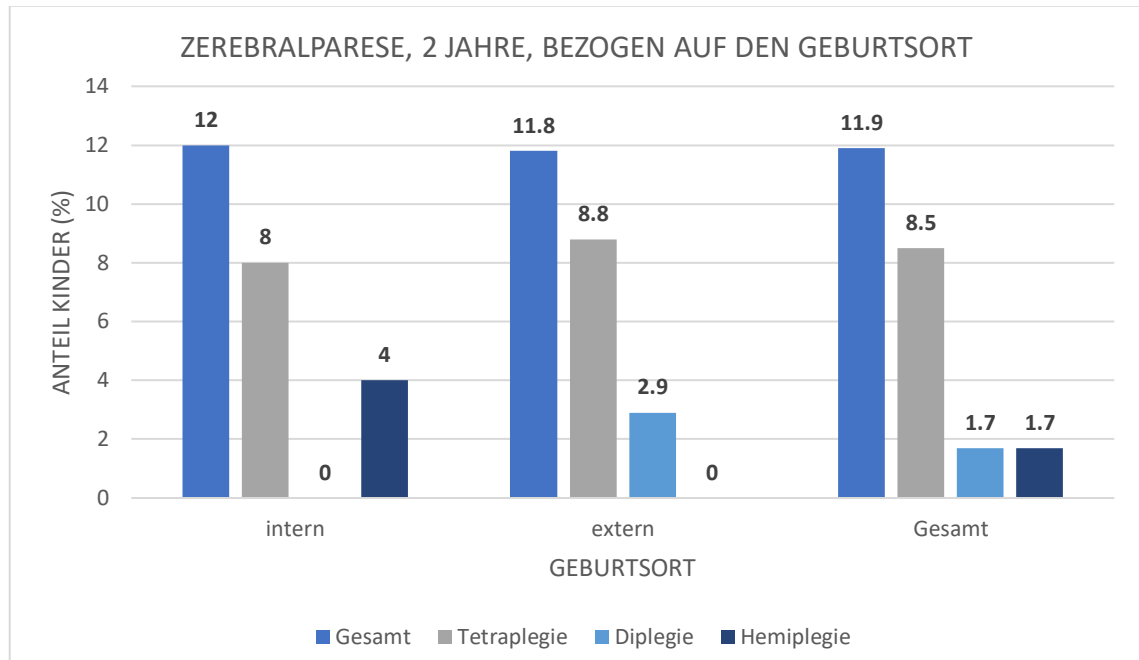


Abb. 38: prozentueller Anteil der Kinder mit Zerebralparese und ihrer Unterformen im Alter von zwei Jahren bezogen auf den Geburtsort, Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

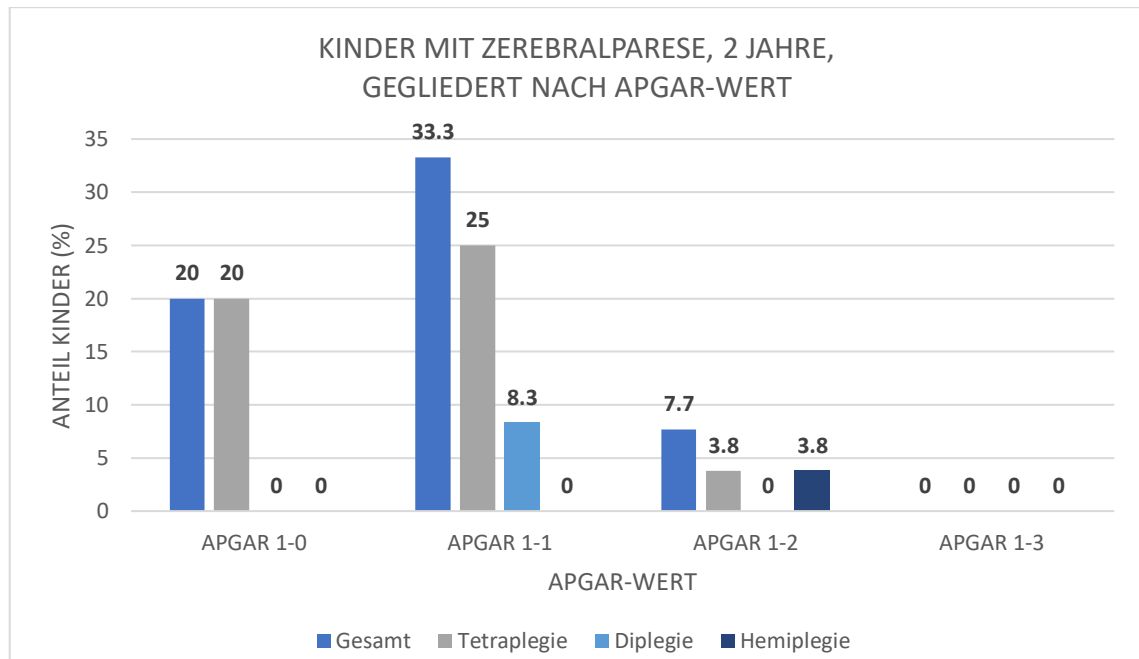


Abb. 39: prozentueller Anteil der Kinder mit Zerebralparese und ihrer Unterformen im Alter von zwei Jahren bezogen auf den 1-Minuten APGAR-Wert, Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.2.8 Mikrozephalie und Dystrophie

Extern geborene Kinder waren etwas häufiger von Mikrozephalie, jedoch seltener von Dystrophie betroffen. Kinder mit einem APGAR-Wert 1-1 hatten sowohl am Häufigsten eine Mikrozephalie als auch eine Dystrophie, hier lagen mit jeweils 33% die Ergebnisse deutlich über jenen der anderen APGAR-Werte. Kinder mit einem 1-Minuten APGAR-Wert waren von beiden untersuchten Parametern überhaupt nicht betroffen.

nach Geburtsort

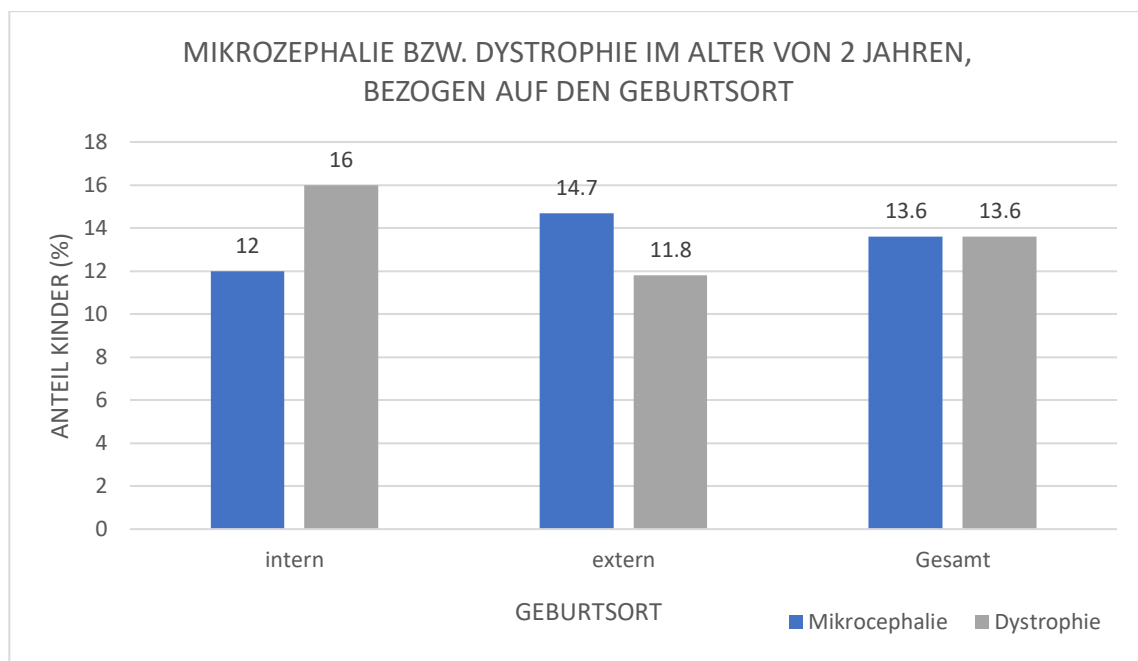


Abb. 40: prozentuelle Häufigkeit von Mikrozephalie und Dystrophie im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

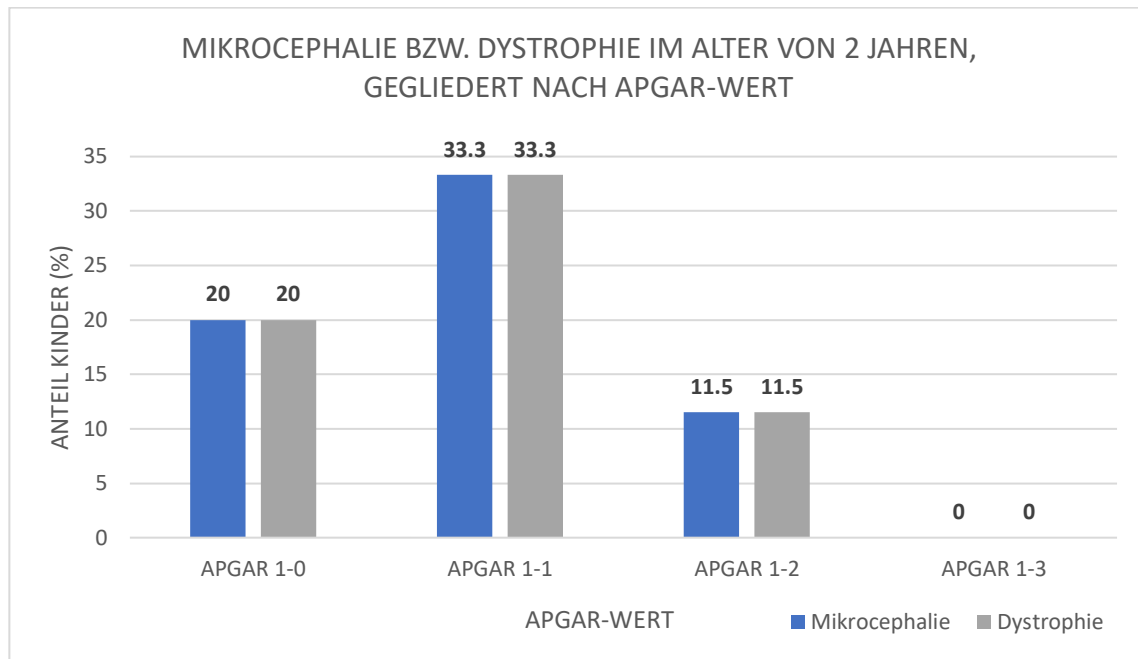


Abb 41: prozentuelle Häufigkeit von Kindern mit Mikrocephalie sowie Dystrophie im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.2.9 Krampfanfälle

Krampfanfälle waren bzw. ein Krampfleiden war bei externen Kindern mit 11,8% in einem Alter von zwei Jahren fast um die Hälfte häufiger zu beobachten als bei intern geborenen. Kinder mit einem APGAR-Wert von 1 nach einer Minute waren auch hier am Häufigsten betroffen, bei Kindern mit APGAR 1-3 kamen überhaupt keine Krampfanfälle vor bzw. waren nicht von Krampfleiden betroffen.

Der Anteil von Kindern, welche nach HIE von einer Epilepsie bzw. einem Krampfleiden betroffen sind, variiert je nach Quelle zwischen rund 9 und 33%. Bereits beschrieben wurde ja der Zusammenhang zwischen HIE und einer späteren Epilepsie bzw. dem Vorkommen von Krampfanfällen durch neurologische Schädigungen [125].

In dieser Studie lag das Vorkommen von Krampfanfällen in einem Alter von zwei Jahren bei 10,2%.

nach Geburtsort

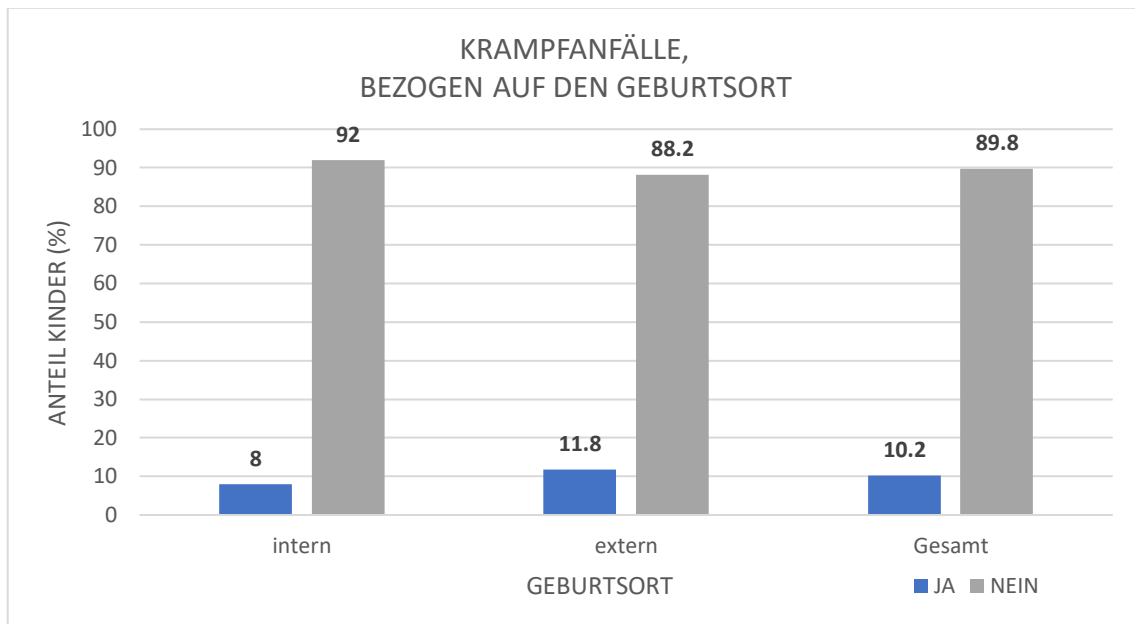


Abb. 42: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kinder mit Anfallsleiden im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

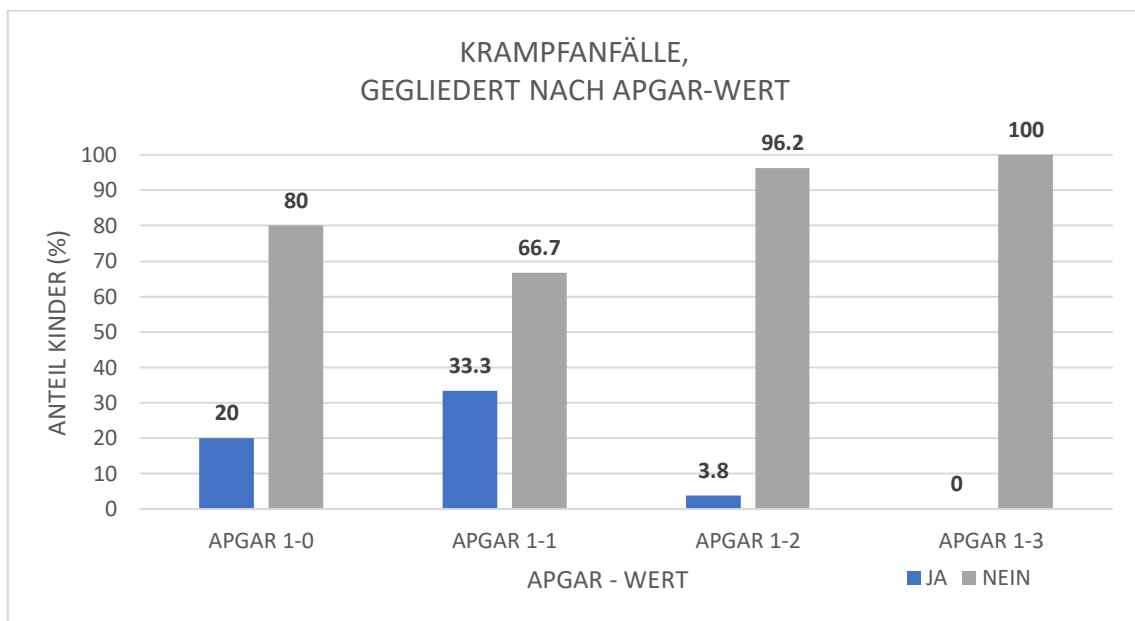


Abb. 43: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kinder mit Anfallsleiden im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.2.10 Wahrnehmungsstörungen

Interne sowie externe Kinder waren in etwa gleich häufig von Wahrnehmungsstörungen betroffen. Kinder mit APGAR 1-1 waren zu einem Drittel und damit am Häufigsten, Kinder mit APGAR 1-2 zu 3,8% und damit am Seltensten betroffen.

nach Geburtsort

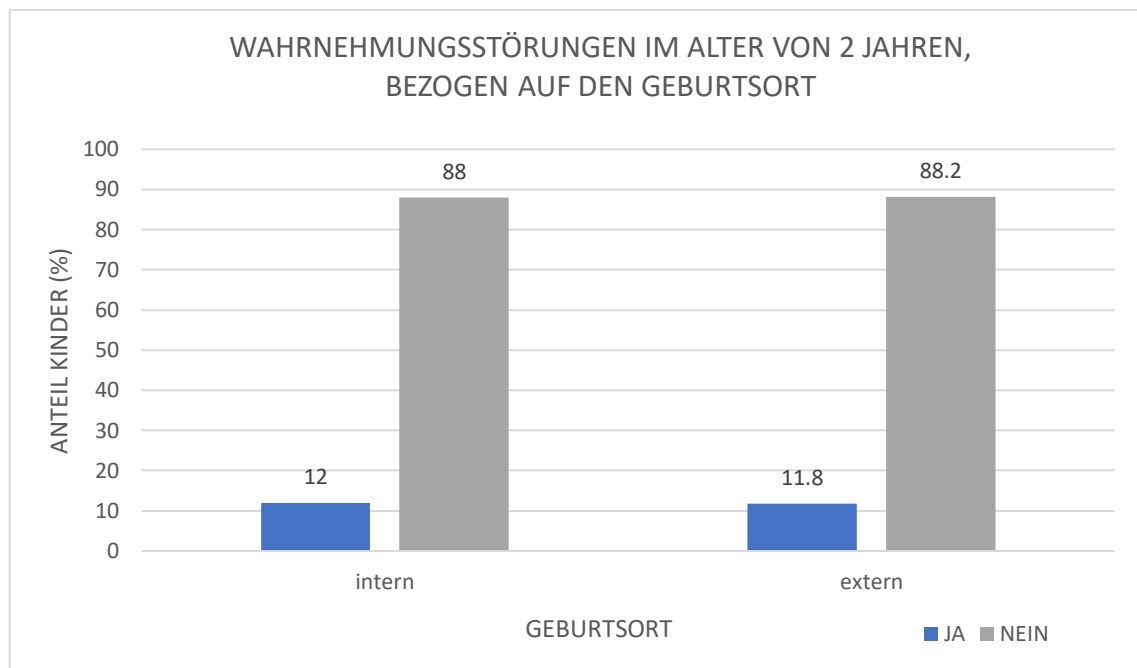


Abb. 44: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder bezogen auf den Geburtsort. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

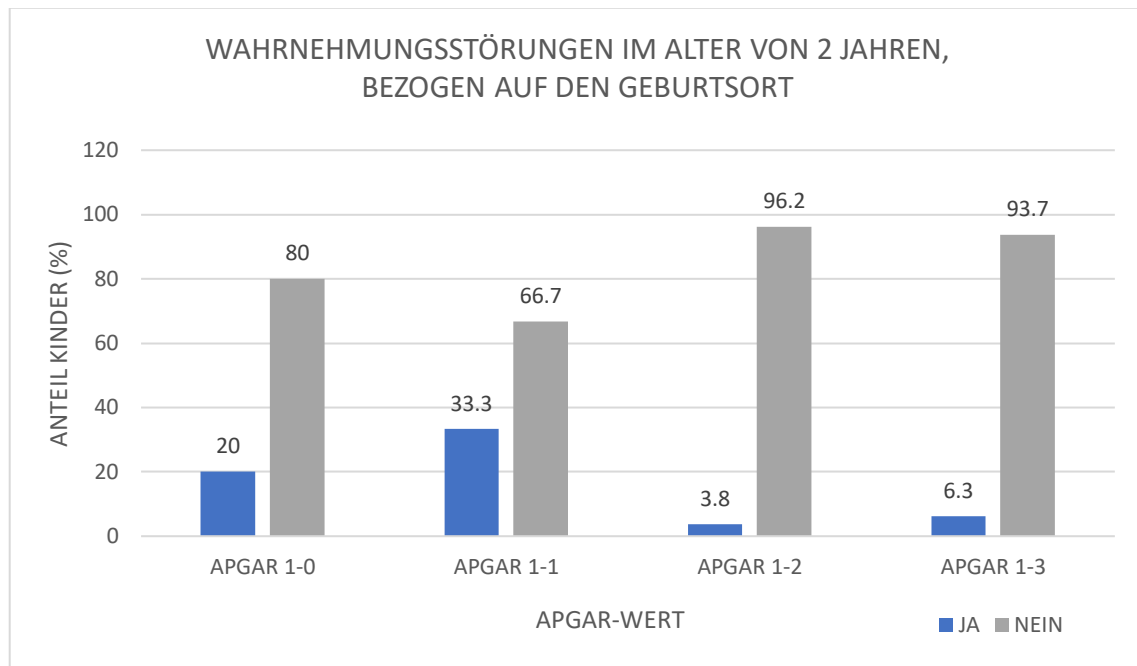


Abb. 45: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung im Alter von zwei Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.2.11 ADHS und Lernschwierigkeiten

Da die beiden Parameter ADHS und Lernschwierigkeiten erst in einem späteren Alter deutlich werden, wird auf eine grafische Darstellung der Ergebnisse für das Alter von zwei Jahren verzichtet.

3.2.2.12 Seh- und Hörstörungen

Sehstörungen konnten mit 12%, Hörstörungen mit 20% bei intern geborenen Kindern häufiger beobachtet werden. Beide Störungen waren bei Kindern mit APGAR 1-1 am Häufigsten: hier hatten ein Drittel der betroffenen Kinder Sehstörungen bzw. ein Viertel Hörstörungen. In der Gruppe APGAR 1-3 waren gar keine Kinder von Sehstörungen und nur 6,3% und somit am Wenigsten Kinder von Hörstörungen betroffen.

nach Geburtsort

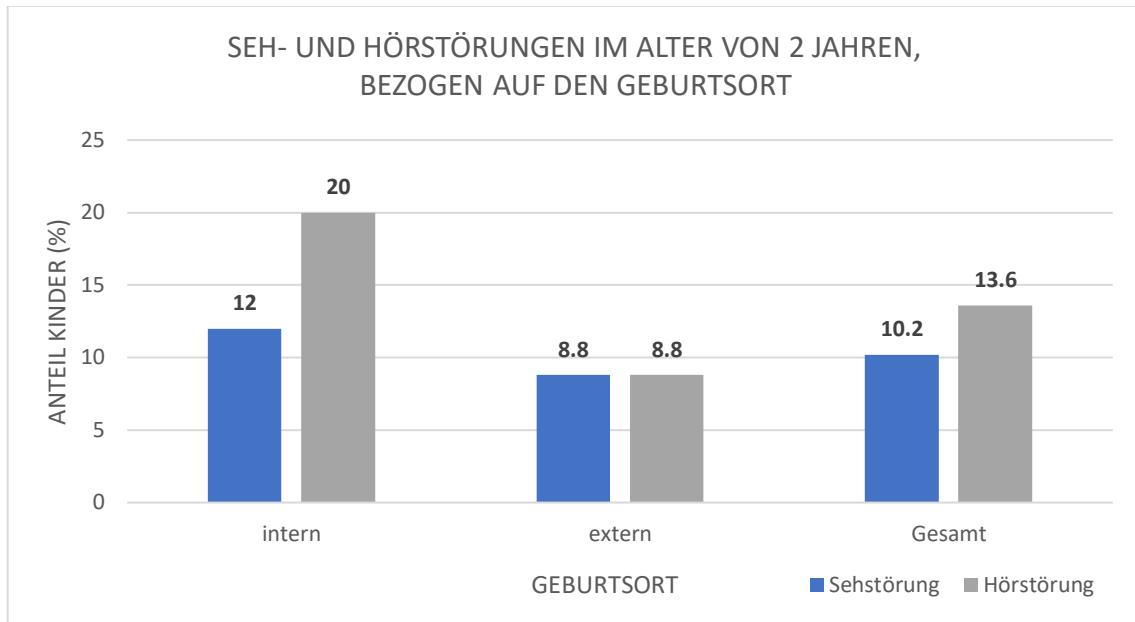


Abb. 46: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von zwei Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

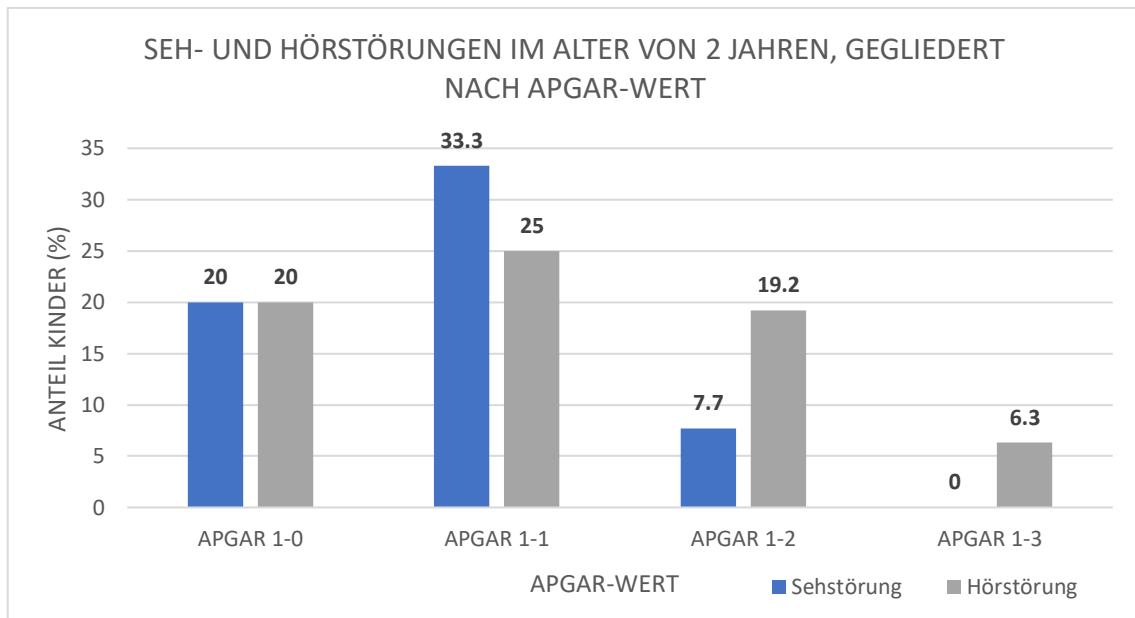


Abb. 47: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von zwei Jahren, gegliedert in 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 59 in einem Alter von zwei Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3 Neurologischer Outcome im Alter von fünf bis sechs Jahren

In diesem Abschnitt wird das neurologische Outcome zum Zeitpunkt im Alter von fünf bis sechs Jahren bzw. des Schuleintrittsalters dargestellt. Die **Tabellen 22** und **23** zeigen das Outcome bezogen auf Geburtsort bzw. gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, die nachfolgenden Balkendiagramme stellen das Ergebnis des Outcomes der einzelnen Parameter grafisch dar.

3.2.3.1 5-6-Jahres-Outcome bezogen auf den Geburtsort

Tabelle 22: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von fünf bis sechs Jahren; es wurden alle Kinder, von denen im Alter von fünf bis sechs Jahren eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen.

<i>Parameter</i>	Anzahl intern n = 16		Anzahl extern n = 22		Gesamt n = 38	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
neurologisch auffällig *	10	62,5	16	72,7	26	68,4
Entwicklungsverzögerung	10	62,5	14	63,6	24	63,2
motorische Defizite	9	56,3	10	45,5	19	50,0
Sprachentwicklungsstörung	7	43,8	11	50,0	18	47,4
kognitive Defizite	9	56,3	13	59,1	22	57,9
intellektuelle Verzögerung	10	62,5	14	63,6	24	63,2
Athetose	2	12,5	3	13,6	5	13,2
CP	2	12,5	3	13,6	5	13,2
<i>Tetraplegie</i>	2	12,5	3	13,6	5	13,2
<i>Hemiplegie</i>	0	-	0	-	0	-
<i>Diplegie</i>	0	-	0	-	0	-
Mikrocephalie **	4	25,0	6	27,3	10	26,3
Dystrophie ▲	5	41,7	4	18,2	9	23,7
Krampfanfälle	2	12,5	5	22,7	7	18,4
Wahrnehmungsstörung	3	18,8	3	13,6	6	15,8
ADHS ■	0	-	0	-	0	-
Lernschwierigkeiten	4	25,0	9	40,9	13	34,2

Sehstörung	4	25,0	3	13,6	7	18,4
Hörstörung	3	18,8	2	9,1	5	13,2

- * *allgemeine neurologische Auffälligkeit*
- ** *frontookzipitaler Kopfumfang -2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts bezogen auf Alter, Geschlecht sowie Ethnizität [120]*
- ▲ *BMI < 3. Perzentile, Wachstum < 3. Perzentile bzw. Abfall der Gewichts- sowie Längenperzentile um < 2 Hauptperzentilen [122]*
- *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*

3.2.3.2 5-6-Jahres-Outcome gegliedert nach APGAR-Wert

Tabelle 23: Vorhandensein von Folgeuntersuchungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, exklusive aller verstorbenen Kinder.

<i>Follow-Up 5-6 Jahre</i>	APGAR 1-0		APGAR 1-1		APGAR 1-2		APGAR 1-3	
	n = 9		n = 62		n = 66		n = 105	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Ja	3	33,3	8	12,9	16	24,2	11	10,5
Nein	6	66,7	54	87,1	50	75,8	94	89,5

Tabelle 24: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen im Alter von fünf bis sechs Jahren; gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von fünf bis sechs Jahren eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen. Die Prozentangabe bezieht sich auf die pro jeweiligen APGAR-Wert vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen.

<i>Parameter</i>	APGAR 1-0		APGAR 1-1		APGAR 1-2		APGAR 1-3	
	n = 3		n = 8		n = 16		n = 11	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
neurologisch auffällig *	2	66,6	8	100	9	56,3	7	63,6
Entwicklungsverzögerung	2	66,6	8	100	8	50,0	7	63,6
motorische Defizite	2	66,6	6	75,0	6	37,5	5	45,5
Sprachentwicklungsstörung	2	66,6	5	62,5	5	31,3	6	54,5
kognitive Defizite	2	66,6	7	87,5	7	43,8	6	54,5

intellektuelle Defizite	2	66,6	7	87,5	8	50,0	7	63,6
Athetose	0	-	0	-	3	18,8	2	18,2
CP	1	33,3	3	37,5	1	6,3	0	-
<i>Tetraplegie</i>	1	33,3	3	37,5	1	6,3	0	-
<i>Hemiplegie</i>	0	-	0	-	0	-	0	-
<i>Diplegie</i>	0	-	0	-	0	-	0	-
Mikrocephalie **	1	33,3	4	50,0	3	18,8	2	18,2
Dystrophie ▲	1	33,3	4	50,0	3	18,8	1	9,1
Krampfanfälle	1	33,3	3	37,5	3	18,8	0	-
Wahrnehmungsstörung	1	33,3	3	37,5	1	6,3	1	9,1
ADHS ■	0	-	0	-	0	-	0	-
Lernschwierigkeiten	1	33,3	2	25,0	3	18,8	7	63,6
Sehstörung	1	33,3	4	50,0	2	12,5	0	-
Hörstörung	2	66,6	1	12,5	2	12,5	1	9,1

* *allgemeine neurologische Auffälligkeit*

** *frontookzipitaler Kopfumfang -2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts
bezogen auf Alter, Geschlecht sowie Ethnizität*

▲ *Wachstum unter der 3. Perzentile bzw. Abfall der Gewichts- sowie Längenperzentile
um < 2 Hauptperzentilen*

■ *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*

3.2.3.3 Allgemeine Entwicklungsverzögerung

Intern und extern geborene Kinder waren in etwa gleich häufig von Entwicklungsverzögerung betroffen. Insgesamt zeigten rund 63% aller in die Studie inkludierter Kinder im Alter von fünf bis sechs Jahren eine verzögerte Entwicklung.

In der Gruppe APGAR 1-1 zeigten alle, in der Gruppe APGAR 1-2 die Hälfte und damit am wenigsten Kinder im Alter von fünf bis sechs Jahren bzw. zum Schuleintrittsalter eine verzögerte Entwicklung. Die Ergebnisse der Gruppen APGAR 1-0 sowie 1-3 waren annähernd gleich.

nach Geburtsort

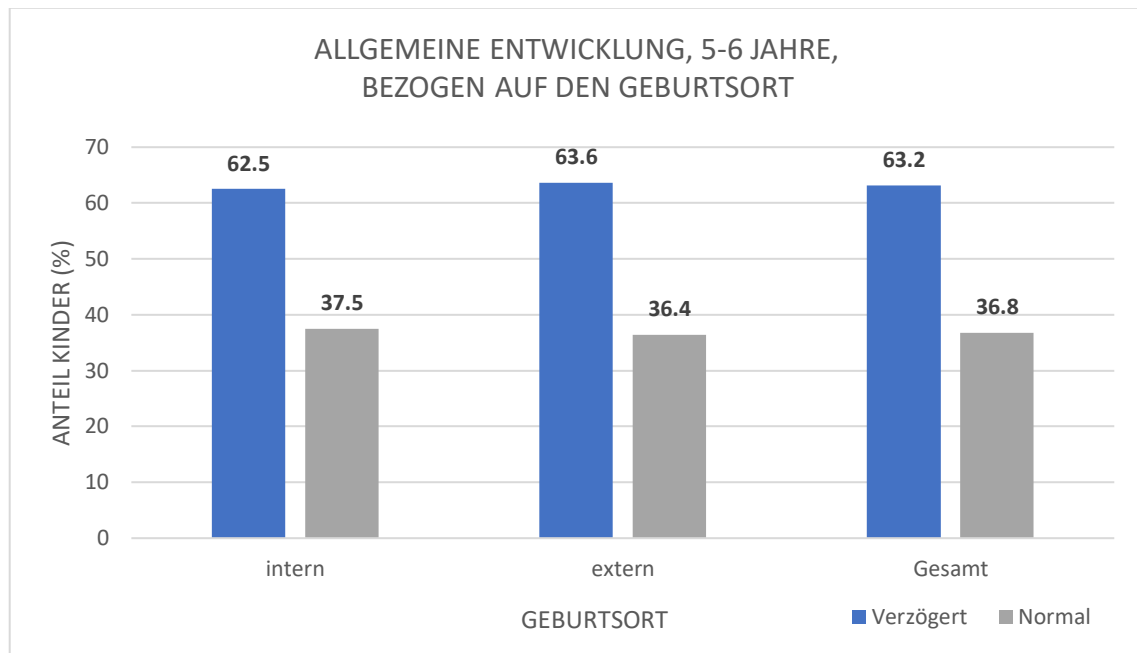


Abb. 48: Prozentuelle Häufigkeit von allgemeiner Entwicklungsverzögerung im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

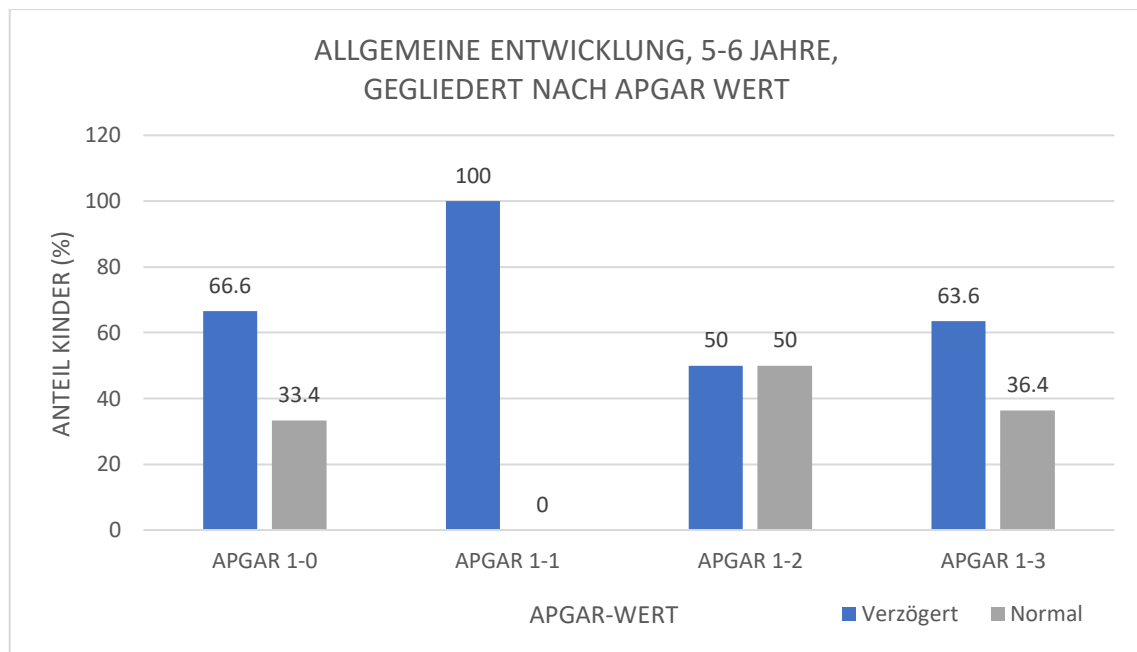


Abb. 49: Prozentuelle Häufigkeit von allgemeiner Entwicklungsverzögerung im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.4 Störungen der Motorik

Intern geborene Kinder waren in diesem Alter häufiger von motorischen Störungen betroffen als extern geborene, zeigten jedoch weniger Anzeichen einer Athetose.

Kinder mit APGAR 1-0 zeigten zu zwei Dritteln, Kinder mit APGAR 1-1 zu drei Vierteln motorische Störungen, jedoch konnte in diesen beiden Gruppen keine Athetose beobachtet werden. In den Gruppen APGAR 1-2 sowie APGAR 1-3 konnten deutlich weniger motorische Störungen beobachtet werden, rund 18% der Kinder beider Gruppen hatten jedoch Nachweise einer Athetose bzw. zeigten athetotische Bewegungen.

nach Geburtsort

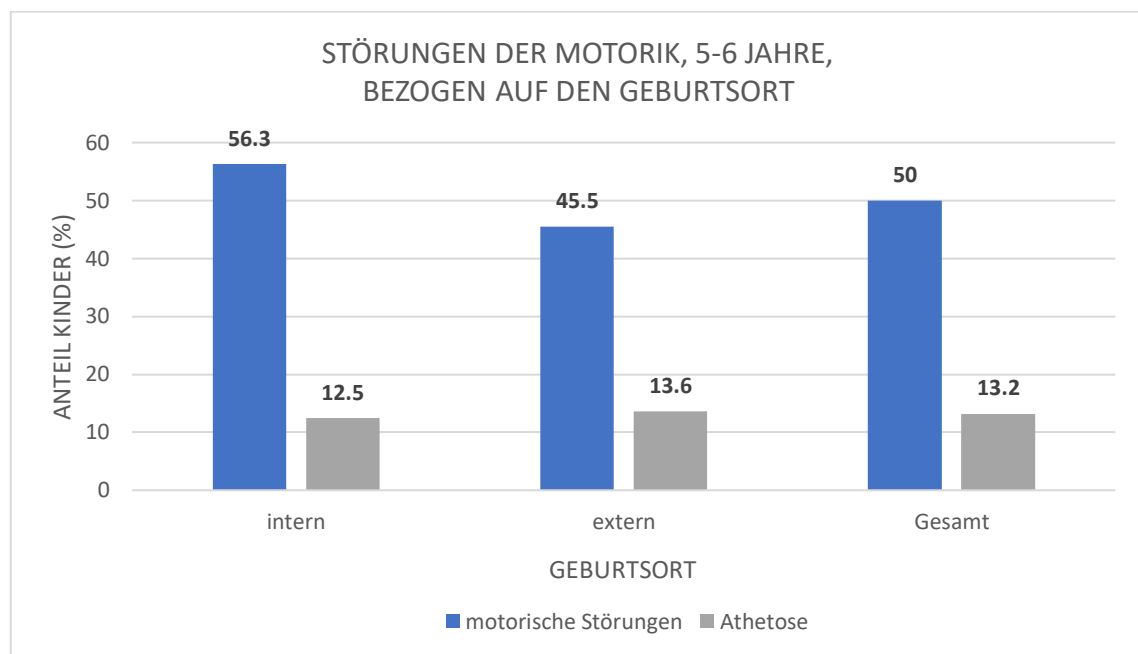


Abb. 50: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

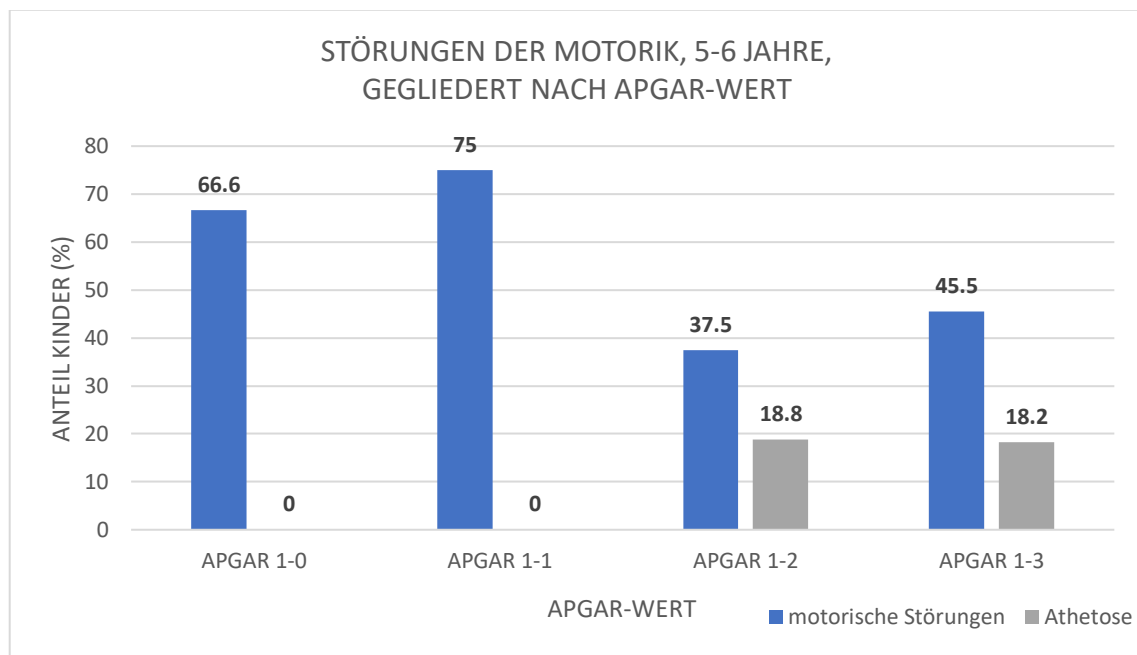


Abb. 51: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.5 Störungen der Sprache

Im Alter von fünf bis sechs Jahren zeigten die Hälfte der externen Kinder Sprachentwicklungsverzögerungen bzw. -störungen. Interne Kinder waren mit rund 43% etwas seltener betroffen.

Außerdem waren zwei Drittel der Kinder mit APGAR 1-0 sowie rund 62% aller Kinder mit APGAR 1-1, jedoch nur halb so viele in der Gruppe APGAR 1-2 von Sprachstörungen betroffen.

nach Geburtsort

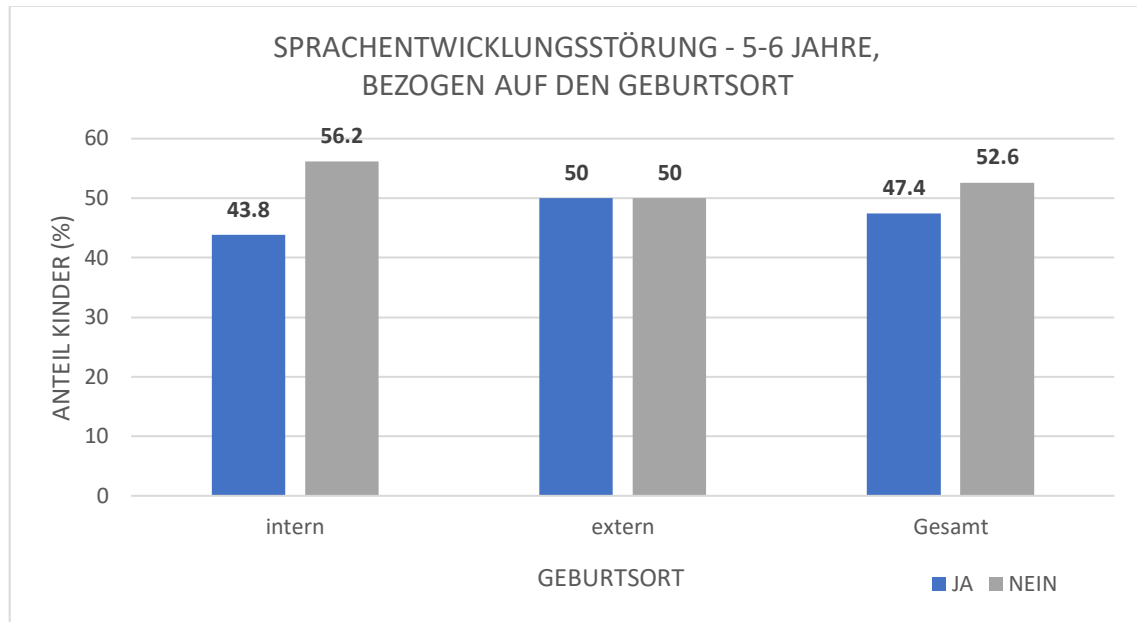


Abb. 52: Prozentuelle Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

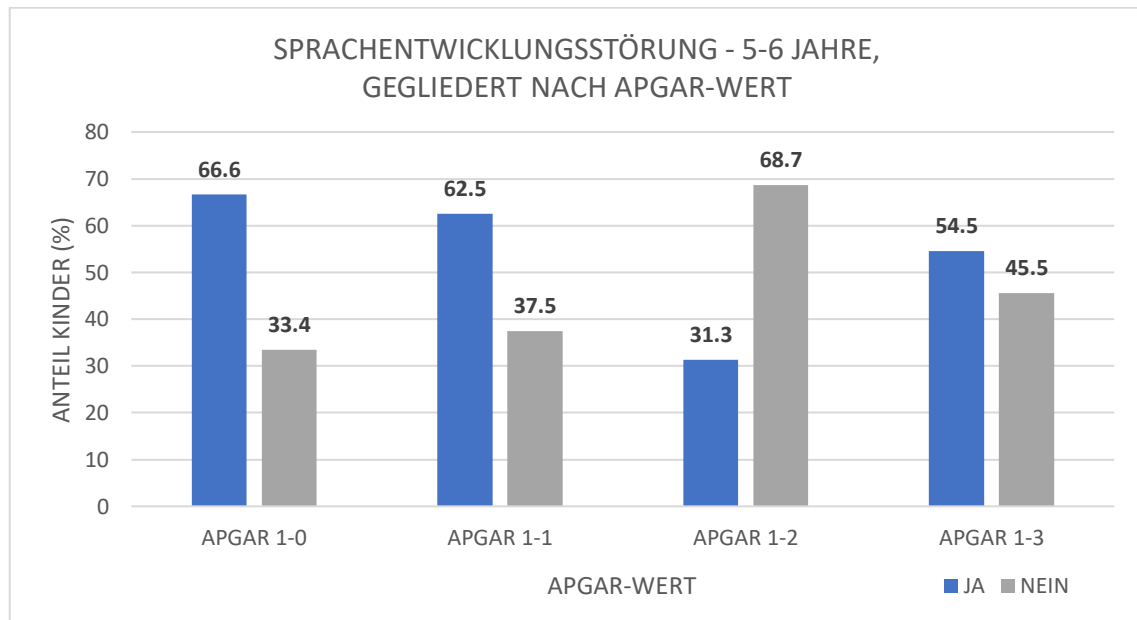


Abb. 53: Prozentuelle Häufigkeit von Sprachentwicklungsstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.6 Störungen der Kognition und des Intellekts

In dieser Altersgruppe waren extern geborene Kinder mit fast 60% intellektuellen bzw. rund 64% kognitiven Störungen häufiger betroffen als intern geborene. Kinder mit APGAR 1-1 waren auch in diesem Alter am Häufigsten von intellektuellen und auch kognitiven Störungen betroffen, wie es auch schon in einem Alter von zwei Jahren der Fall war. Kinder mit APGAR 1-2 waren mit rund 43% kognitiv sowie die Hälfte intellektuell gestörter Kinder am Seltensten von diesen beiden Störungsmustern betroffen.

nach Geburtsort

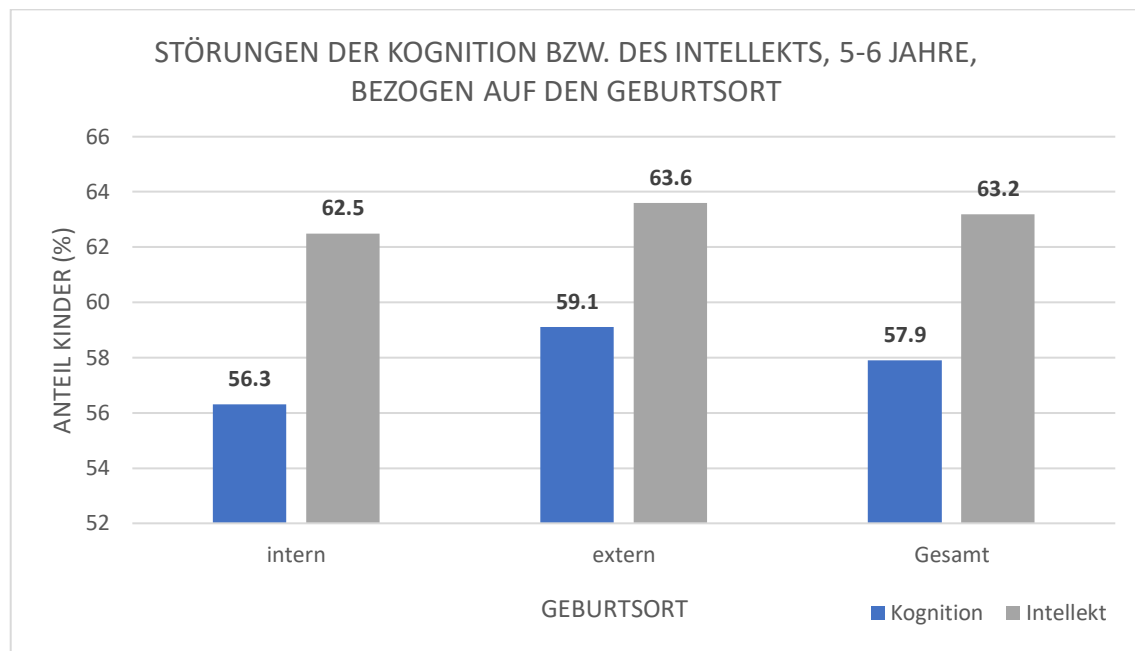


Abb. 54: Störungen von Kognition sowie Intellekt im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

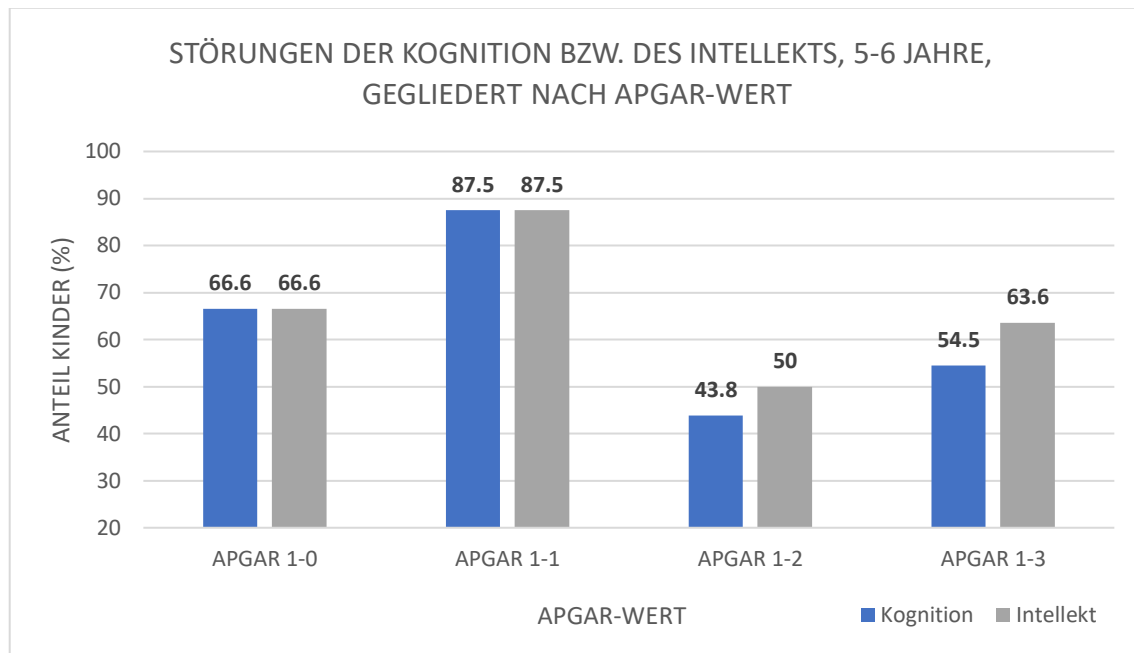


Abb. 55: Störungen von Kognition sowie Intellekt im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.7 Zerebralparese

In diesem Alter hatten insgesamt fünf Kinder bzw. 13,2% eine Zerebralparese, wovon alle Kinder das Bild einer spastischen Tetraparese zeigten. Insgesamt war die Zerebralparese auch in diesem Alter mit nur 1% Unterschied bei intern und extern geborenen Kindern in etwa gleich häufig vorkommend. Diplegie sowie Hemiplegie konnten in diesem Alter nicht beobachtet werden, was aber daran liegt, dass jene Kinder, welche in einem Alter von zwei Jahren von Diplegie bzw. Hemiplegie betroffen waren, nicht mehr zu Folgeuntersuchungen erschienen und somit in dieser Altersgruppe nicht gezählt werden können. Dies ist auch der Grund, wieso in dieser Altersgruppe nur fünf Zerebralparesen beobachtet werden konnten. Kinder mit APGAR 1-1 waren in diesem Alter zu über einem Drittel von Tetraplegien betroffen, bei Kindern mit APGAR 1-3 kam auch in diesem Alter überhaupt keine Zerebralparese vor.

nach Geburtsort

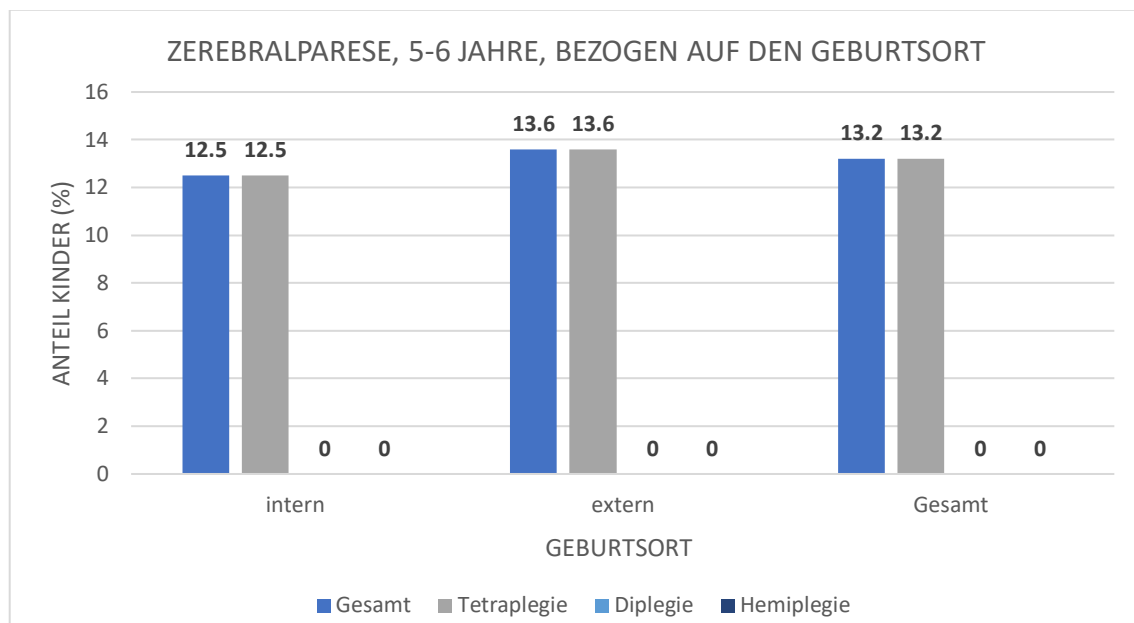


Abb. 56: Prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

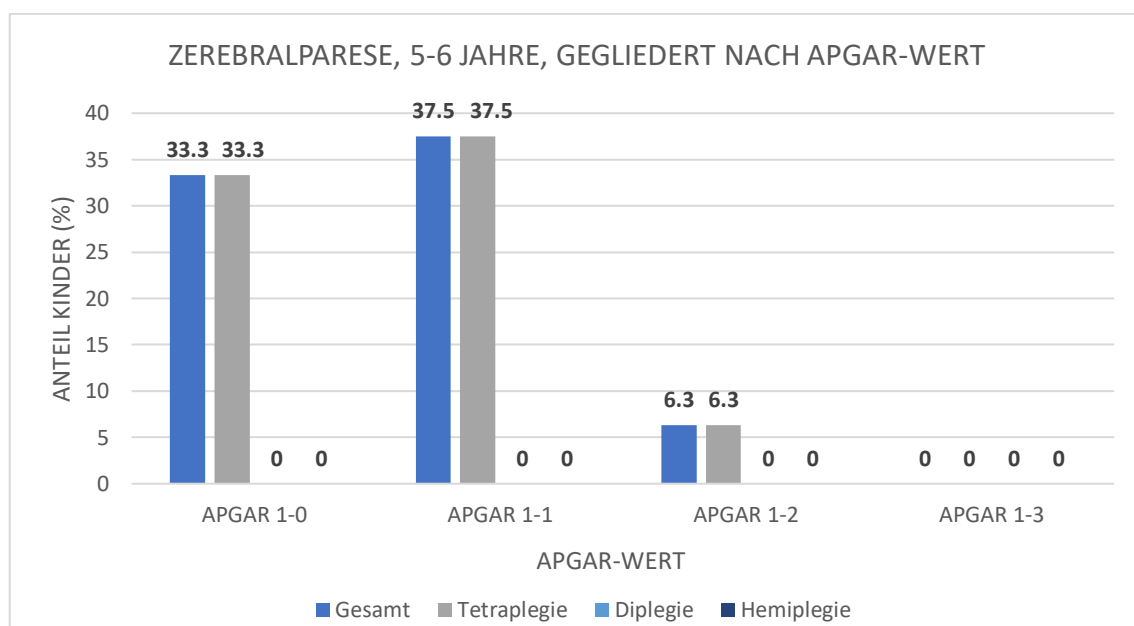


Abb. 57: Prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.8 Mikrocephalie und Dystrophie

Insgesamt waren mehr extern geborene Kinder in diesem Alter mikrocephal, die Wachstumsdystrophie war jedoch seltener ausgeprägt als bei internen. Am Häufigsten waren Kinder mit APGAR 1-1 betroffen, wovon die Hälfte aller Kinder eine Mikrocephalie und eine Dystrophie hatten. Kinder mit APGAR 1-0 waren zu je einem Drittel mikrocephal bzw. dystroph, in den Gruppen APGAR 1-2 sowie 1-3 wurden die Wenigsten Mikrocephalien und in der Gruppe 1-3 mit nur 9% die wenigsten Dystrophien beobachtet.

nach Geburtsort

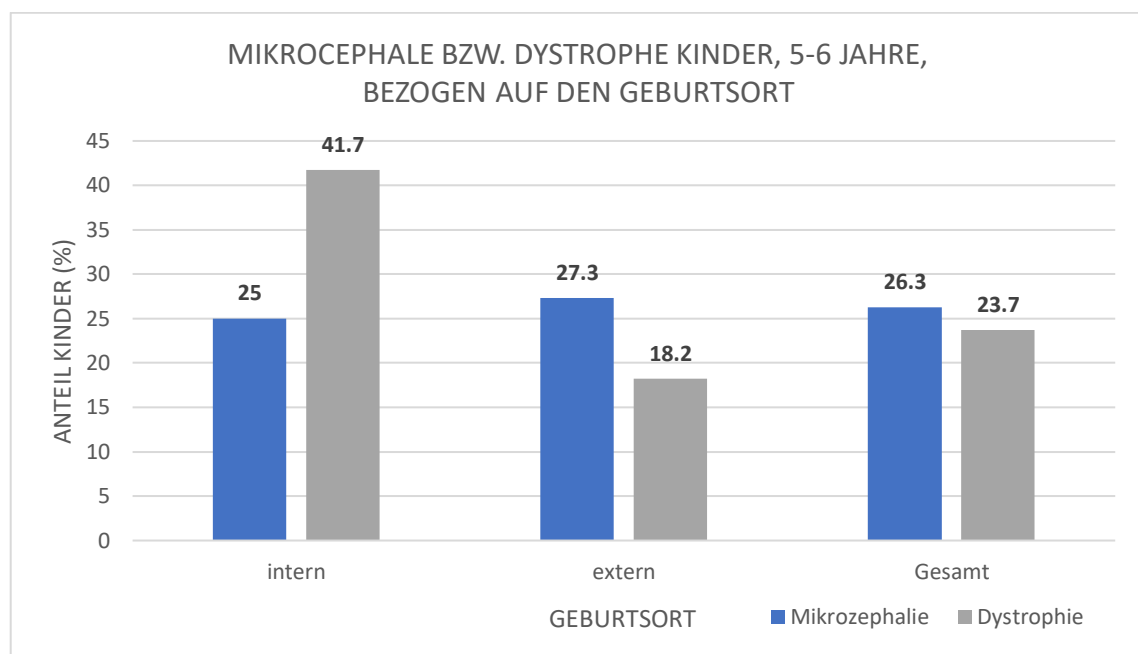


Abb. 58: Prozentuelle Häufigkeit von Mikrocephalie bzw. (Wachstums-)dystrophie im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

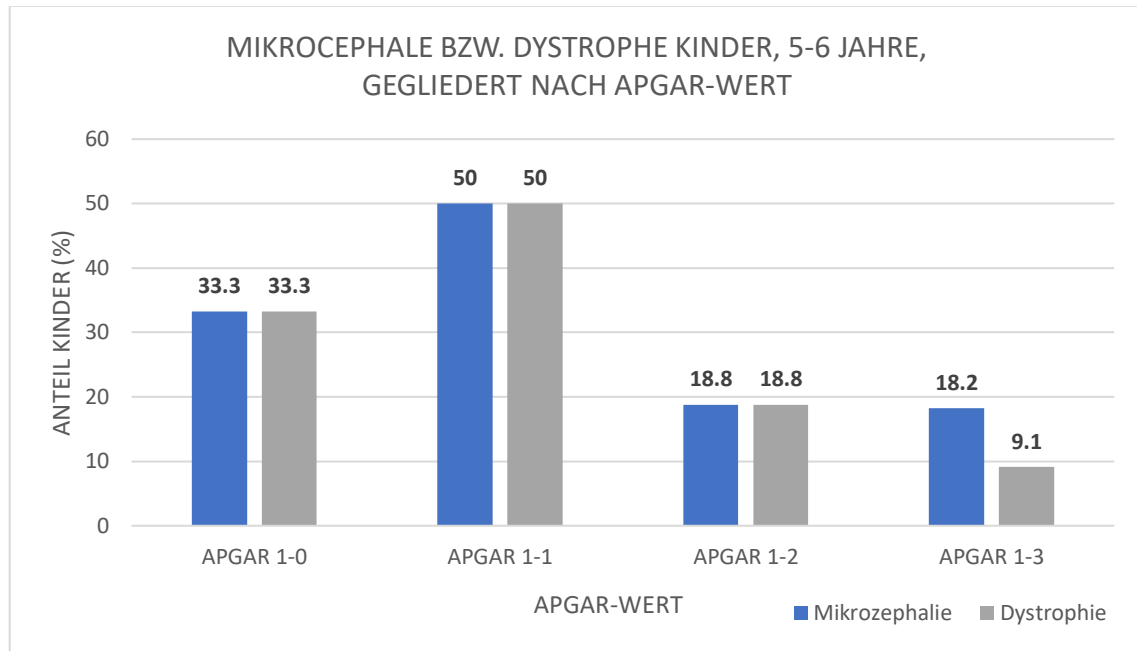


Abb. 59: Prozentuelle Häufigkeit von Mikrozephalie bzw. (Wachstums-)dystrophie im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.9 Krampfanfälle

In diesem Alter hatten extern geborene Kinder vergleichsweise häufiger ein Krampfleiden bzw. Krampfanfälle, auch hier waren es mehr Kinder mit APGAR 1-1 als mit anderen APGAR-Werten. In der Gruppe APGAR 1-0 waren ein Drittel aller Kinder betroffen.

Kinder mit APGAR 1-3 zeigten im Alter von fünf bis sechs Jahren gar keine Krampfanfälle, wie es auch bei den 2-Jahres Folgeuntersuchungen schon der Fall war.

nach Geburtsort

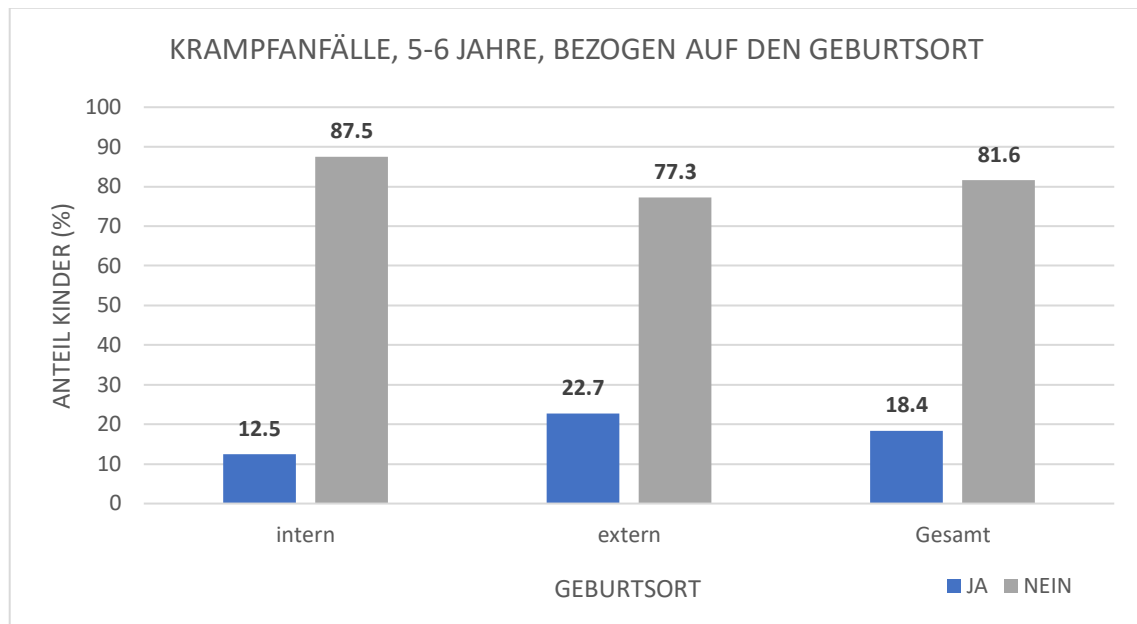


Abb. 60: Prozentuelle Häufigkeit von Krampfanfällen bzw. Epilepsie im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

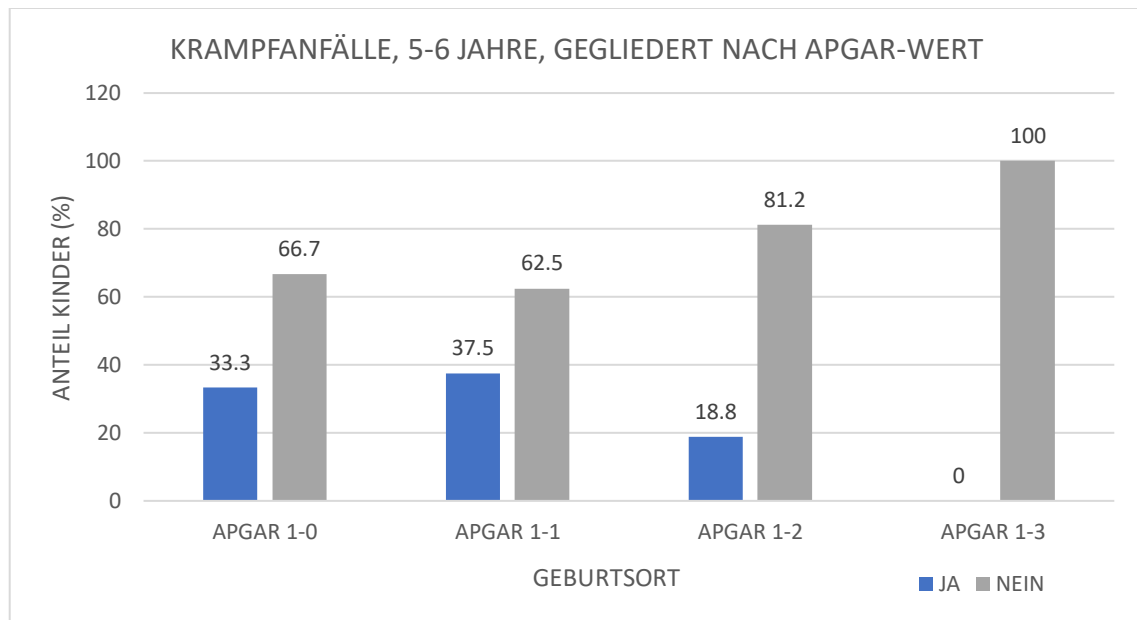


Abb. 61: Prozentuelle Häufigkeit von Krampfanfällen bzw. Epilepsie im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.10 Wahrnehmungsstörungen, ADHS und Lernschwierigkeiten

Bei den Folgeuntersuchungen im Alter von fünf bis sechs Jahren wurde erstmals deutlich, dass rund 34% aller Kinder Schwierigkeiten beim Lernen bzw. Defizite in einem schulischen Bereich zeigten. Extern geborene Kinder waren davon häufiger betroffen. Interessant ist, dass beinahe zwei Drittel der Kinder mit APGAR 1-3 Lernschwierigkeiten hatten, was verglichen mit einem Drittel der Kinder mit APGAR 1-0 sowie einem Viertel jener mit APGAR 1-1 deutlich mehr ist.

Wahrnehmungsstörungen waren in diesem Alter häufiger zu beobachten als zum Zeitpunkt der 2-Jährigen Untersuchungen, sie waren bei Kindern mit APGAR 1-1 am Öftesten zu sehen. ADHS kam in diesem Alter nicht vor.

nach Geburtsort

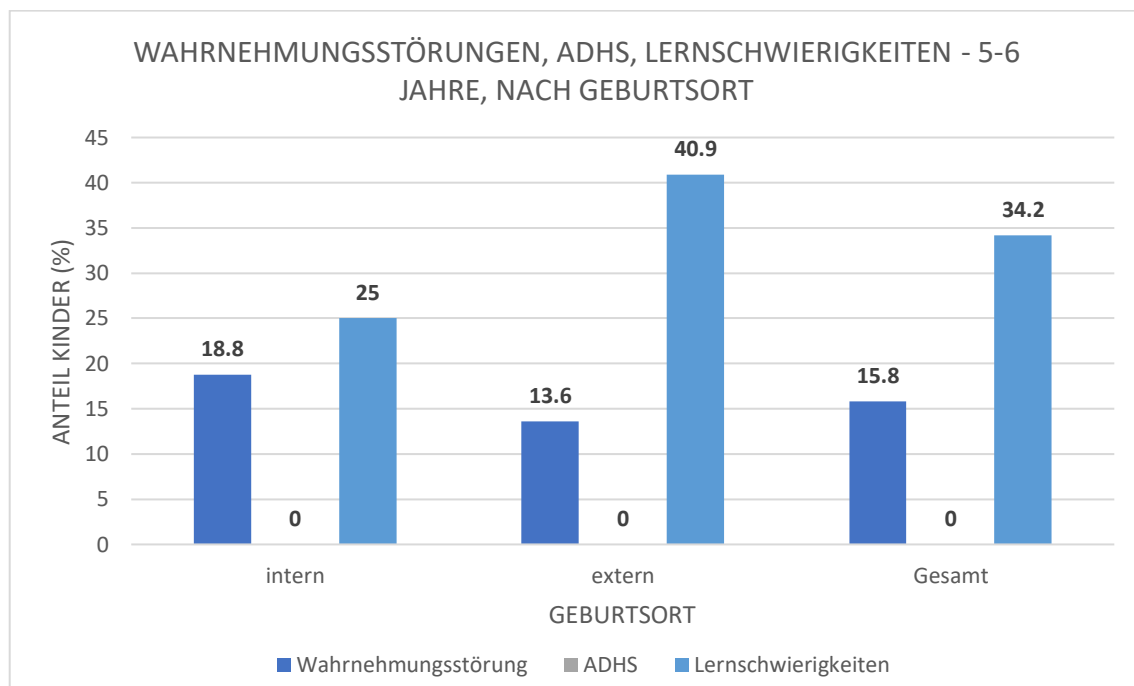


Abb. 62: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

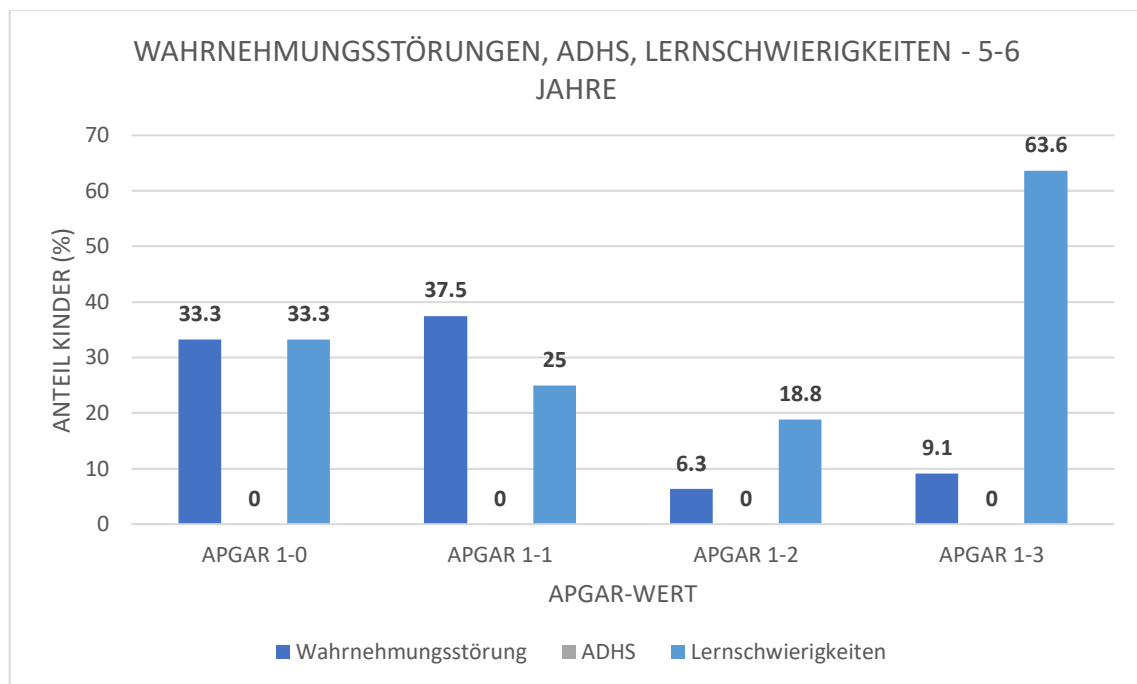


Abb. 63: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.3.11 Seh- und Hörstörungen

Intern geborene Kinder waren zu einem Viertel seh- sowie zu rund 18% hörgestört, was jeweils ungefähr doppelt so viel war, wie bei extern geborenen.

Die Hälfte der Kinder mit APGAR 1-1, jedoch nur ein Drittel jener mit APGAR 1-0 sowie ein Achtel jener mit APGAR 1-2 waren ebenfalls sehgestört. Kinder mit APGAR 1-3 hatten keine Sehstörungen. Bei den Hörstörungen waren sogar zwei Drittel der Kinder mit APGAR 1-0 betroffen, was im Vergleich zu einem Achtel der Kinder mit APGAR 1-1 und 1-2 sowie 9% jener mit APGAR 1-3 im Vergleich viel höher ist.

nach Geburtsort

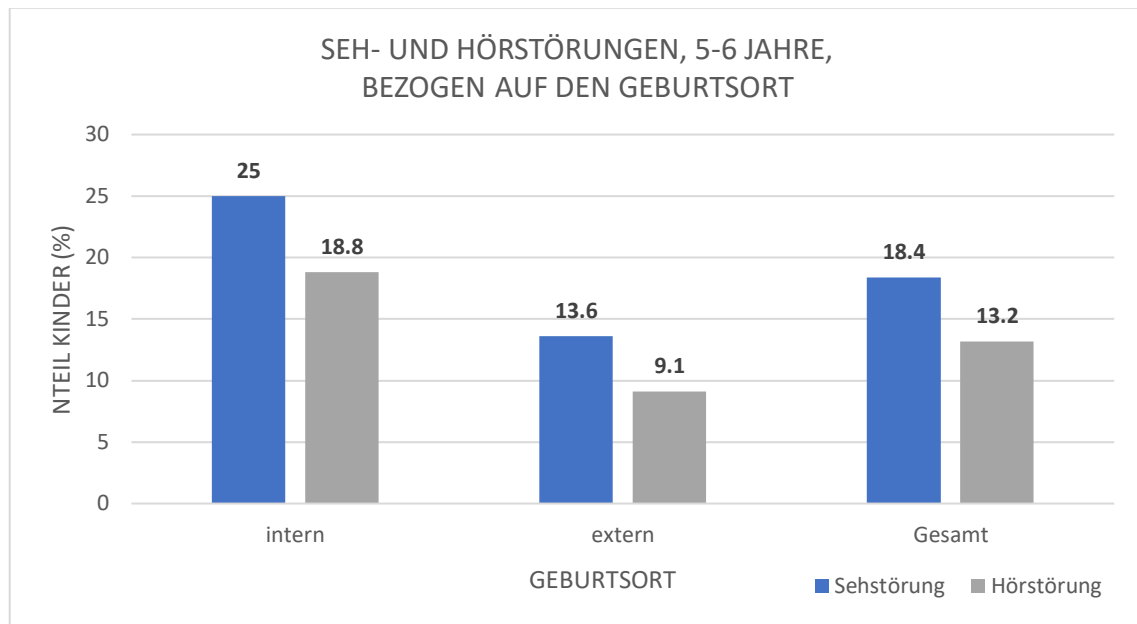


Abb. 64: Prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

nach APGAR-Wert

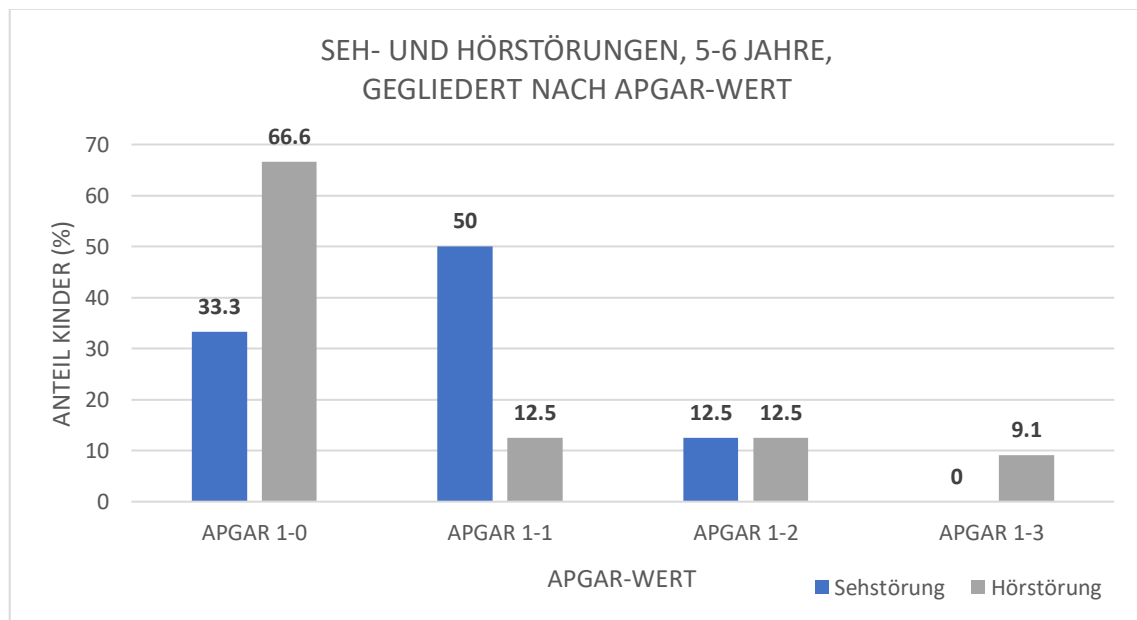


Abb. 65: Prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Alter von fünf bis sechs Jahren, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 38 in einem Alter von fünf bis sechs Jahren untersuchten Kinder. Angabe in %.

3.2.4 Neurologischer Outcome zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung

In diesem Kapitel werden die Outcomes unabhängig vom Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung behandelt. Es waren insgesamt **116** Follow-Up-Untersuchungen vorhanden, dies entspricht, wenn man von einer Gesamtpatientinnen- und Patientenzahl von 241 Kindern ausgeht, rund **48,1%**. Diese Analysen wurden in einem Alter von zwei Monaten bis zwölf Jahren durchgeführt. Von 24 Kindern fand das letzte Follow-Up im Alter von zwei bis drei Monaten statt, diese Kinder wurden exkludiert, da sie für eine detaillierte Analyse inkl. Sprachentwicklungsverzögerung zu jung sind. Die restlichen 92 Kinder hatten Follow-Up-Untersuchungen bis zu einem Alter von mindestens einem Jahr.

Tabelle 25: Verteilung der vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen aller 264 in die Studie inkludierter Kinder. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl von 116 Untersuchungen.

<i>Alter bei letzter Untersuchung</i>	2-3 Monate		1 – 12 Jahre	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Anzahl Follow-Up</i>	24	20,7	92	79,3

Von den 92 Kindern, die eine Folgeuntersuchung im Alter von mindestens einem Jahr besitzen, werden im Folgenden detaillierte Analysen beschrieben. Jene 24 Kinder, deren letzte Untersuchung im Alter von zwei bis drei Monaten stattfand, waren allesamt zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung neurologisch unauffällig.

In den Kapiteln 3.2.4.1 sowie 3.2.4.2 werden jene 92 Kinder behandelt, von denen im Alter von ein bis zwölf Jahren eine Follow-Up-Untersuchung vorliegt, da die anderen 24 Kinder für eine detaillierte Analyse der einzelnen Parameter zu jung waren und diese somit das Ergebnis verfälschen würden.

3.2.4.1 Neurologischer Outcome bezogen auf den Geburtsort

Tabelle 26: Erhobene Parameter aus den vorhandenen entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen; es wurden alle Kinder, von denen im Alter von ein bis zwölf Jahren eine Follow-Up-Untersuchung vorliegt, miteingeschlossen, die Gesamtanzahl beträgt somit 92.

<i>Parameter</i>	Anzahl intern n = 40		Anzahl extern n = 52		Gesamt n = 92	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
neurologisch auffällig *	18	45,0	21	40,4	39	42,4
Entwicklungsverzögerung	14	35,0	19	36,5	33	35,9
motorische Defizite	15	37,5	15	28,8	30	32,6
Sprachentwicklungsstörung	9	22,5	11	21,2	20	21,7
kognitive Defizite	11	27,5	16	30,8	27	29,3
intellektuelle Verzögerung	11	27,5	16	30,8	27	29,3
Athetose	5	12,5	4	7,7	9	9,8
CP	3	7,5	4	7,7	7	7,6
<i>Tetraplegie</i>	2	5,0	3	5,7	5	5,4
<i>Hemiplegie</i>	1	2,5	0	-	1	1,1
<i>Diplegie</i>	0	-	1	1,9	1	1,1
Mikrocephalie **	5	12,5	4	7,7	9	9,8
Dystrophie ▲	5	12,5	4	7,7	9	9,8
Krampfanfälle	3	7,5	6	11,5	8	8,7
Wahrnehmungsstörung	4	10,0	3	5,8	7	7,6
ADHS ■	0	-	1	1,9	1	1,1
Lernschwierigkeiten	4	10,0	8	15,4	12	13,0
Sehstörung	4	10,0	4	7,7	8	8,7
Hörstörung	7	17,5	3	5,8	10	10,9

* *allgemeine neurologische Auffälligkeit*

** *frontookzipitaler Kopfumfang -2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts bezogen auf Alter, Geschlecht sowie Ethnizität [120]*

▲ *Wachstum unter der 3. Perzentile bzw. Abfall der Gewichts- sowie Längenperzentile um < 2 Hauptperzentilen*

■ *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*

3.2.4.2 Neurologischer Outcome gegliedert nach APGAR-Wert

Tabelle 27: Vorhandensein von Folgeuntersuchungen im Alter von ein bis zwölf Jahren, gegliedert in die 1-Minuten APGAR-Werte, exklusive aller verstorbenen Kinder.

<i>Follow-Up 1-12 Jahre</i>	APGAR 1-0		APGAR 1-1		APGAR 1-2		APGAR 1-3	
	n = 8		n = 65		n = 63		n = 105	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Ja	5	62,5	18	27,7	40	63,5	29	27,6
Nein	3	37,5	47	72,3	23	36,5	76	72,4

Tabelle 28: Erhobene Parameter aus den entwicklungsdiagnostischen Folgeuntersuchungen; gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Es wurden alle Kinder, von denen im Alter von ein bis zwölf Jahren eine Folgeuntersuchung vorliegt, miteingeschlossen. Die Prozentangabe bezieht sich auf die pro jeweiligen APGAR-Wert vorhandenen Follow-Up-Untersuchungen.

<i>Parameter</i>	APGAR 1-0		APGAR 1-1		APGAR 1-2		APGAR 1-3	
	n = 6		n = 18		n = 40		n = 29	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
neurologisch auffällig *	4	80,0	11	61,1	13	32,5	11	37,9
Entwicklungsverzögerung	3	60,0	10	55,6	11	27,5	9	31,0
motorische Defizite	4	80,0	10	55,6	9	22,5	7	24,1
Sprachentwicklungsstörung	2	40,0	5	27,7	7	17,5	6	20,7
kognitive Defizite	2	40,0	10	55,6	9	22,5	6	20,7
intellektuelle Defizite	2	40,0	10	55,6	9	22,5	6	20,7
Athetose	0	-	3	16,7	5	12,5	1	3,4
CP	1	20,0	4	22,2	2	5,0	0	-
<i>Tetraplegie</i>	1	20,0	3	16,7	1	2,5	0	-
<i>Hemiplegie</i>	0	-	0	-	1	2,5	0	-
<i>Diplegie</i>	0	-	1	5,5	0	-	0	-
Mikrocephalie **	1	20,0	3	16,7	3	7,5	2	6,9
Dystrophie ▲	1	20,0	3	16,7	4	10,0	1	3,4
Krampfanfälle	1	20,0	3	16,7	3	7,5	2	6,9
Wahrnehmungsstörung	1	20,0	4	22,2	2	5,0	1	3,4

ADHS [■]	0	-	1	5,5	0	-	0	-
Lernschwierigkeiten	1	20,0	2	11,1	3	7,5	6	20,7
Sehstörung	1	20,0	4	22,2	2	5,0	0	-
Hörstörung	2	40,0	2	11,1	4	10,0	1	3,4

* *allgemeine neurologische Auffälligkeit*

** *frontookzipitaler Kopfumfang -2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts
bezogen auf Alter, Geschlecht sowie Ethnizität*

▲ *BMI < 3. Perzentile, Wachstum < 3. Perzentile bzw. Abfall der Gewichts- sowie Längenperzentile
um < 2 Hauptperzentilen [122]*

■ *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung*

3.2.4.3 Allgemeine Entwicklungsverzögerung

Zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung zeigten ungefähr gleich viele interne sowie externe Kinder eine verzögerte Entwicklung. Insgesamt zeigten etwas mehr als ein Drittel aller untersuchten Kinder Entwicklungsrückstände.

Kinder mit APGAR 1-0 waren mit rund 60% am Häufigsten betroffen. Im Vergleich zu den 2-Jahres-Untersuchungen sind dies in etwa gleich viele Kinder, im Vergleich zu jenen im Alter von fünf bis sechs Jahren rund halb so viele Kinder. Kinder mit APGAR 1-0 sowie 1-1 waren mit rund 60 bzw. 56% häufiger betroffen als jene mit höheren 1-Minuten APGAR-Werten, in den Gruppen APGAR 1-2 sowie 1-3 waren jeweils nur rund 27 bzw. 31% aller Kinder entwicklungsverzögert.

nach Geburtsort

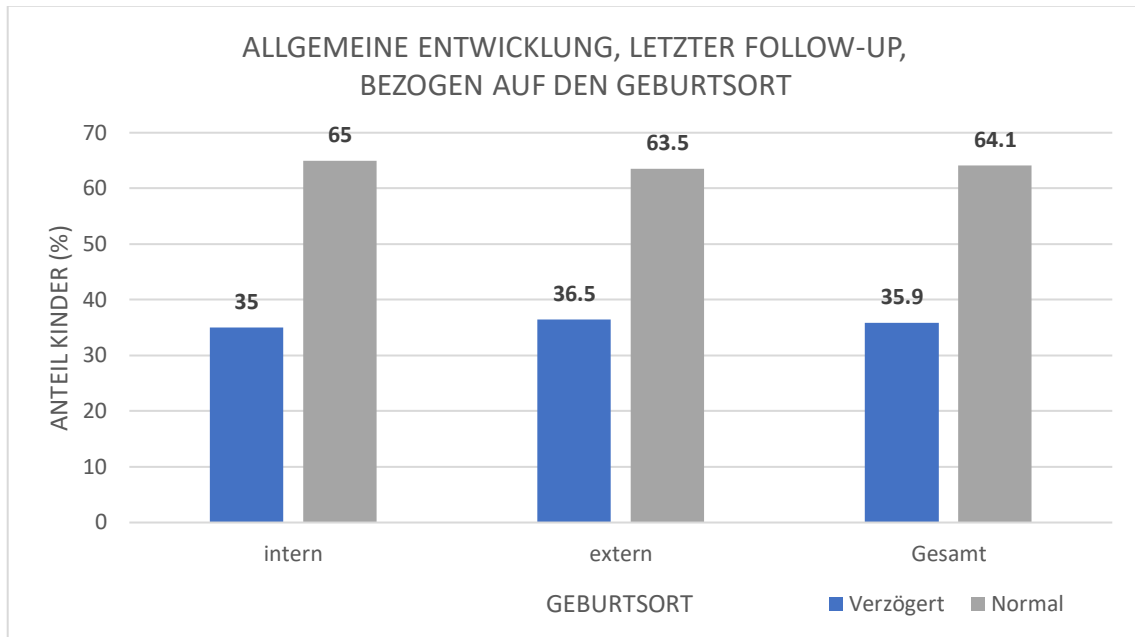


Abb. 66: Prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung bei der letzten Folgeuntersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

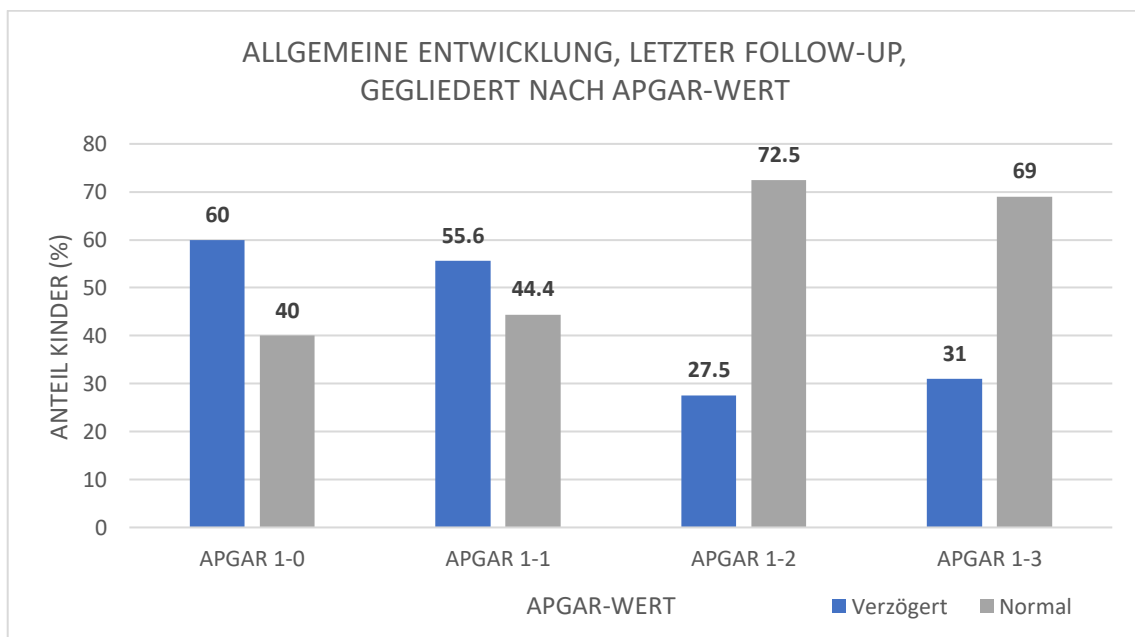


Abb. 67: Prozentuelle Häufigkeit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung bei der letzten Folgeuntersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.4.4 Störungen der Motorik

Zum Zeitpunkt der jeweils letzten Folgeuntersuchungen konnten bei rund 38% aller intern geborenen Kindern motorische Störungen beobachtet werden, ein Achtel von ihnen hatten im Rahmen der Untersuchung Athetose bzw. athetotische Bewegungen. Extern waren bei beiden Parametern weniger Kinder betroffen.

Kinder mit APGAR 1-0 waren zu 80% und somit mit Abstand am Häufigsten von motorischen Störungen betroffen, Athetose hatten sie jedoch nicht, diese war mit rund 17% am Häufigsten bei Kindern mit AGPAR 1-1.

nach Geburtsort

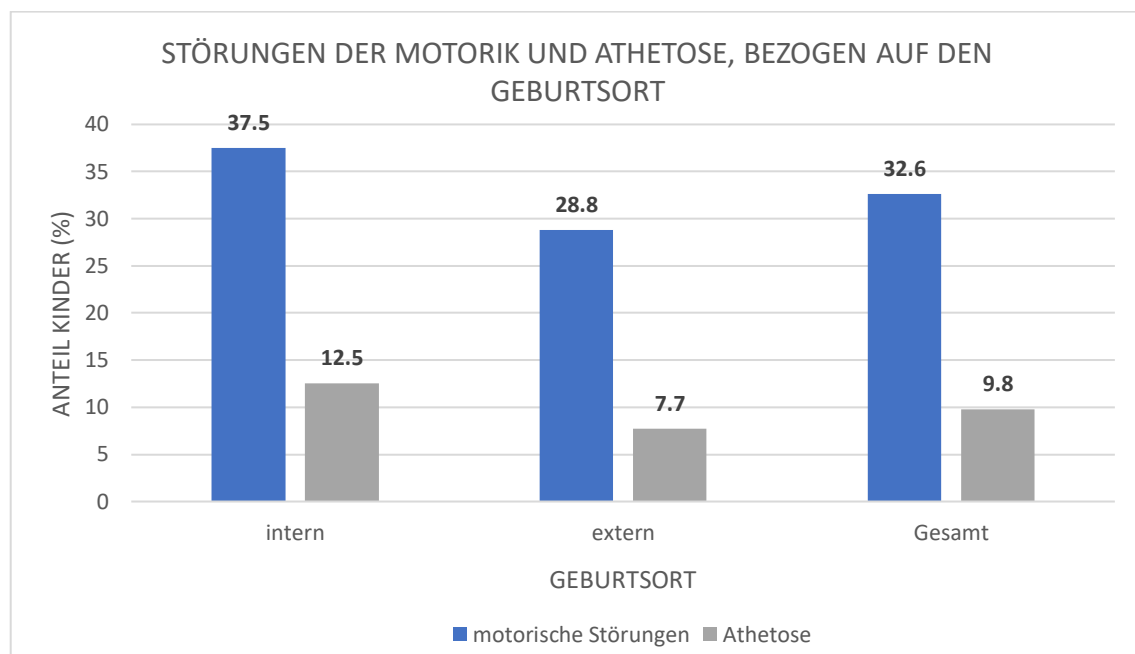


Abb. 68: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen bei der letzten Folgeuntersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

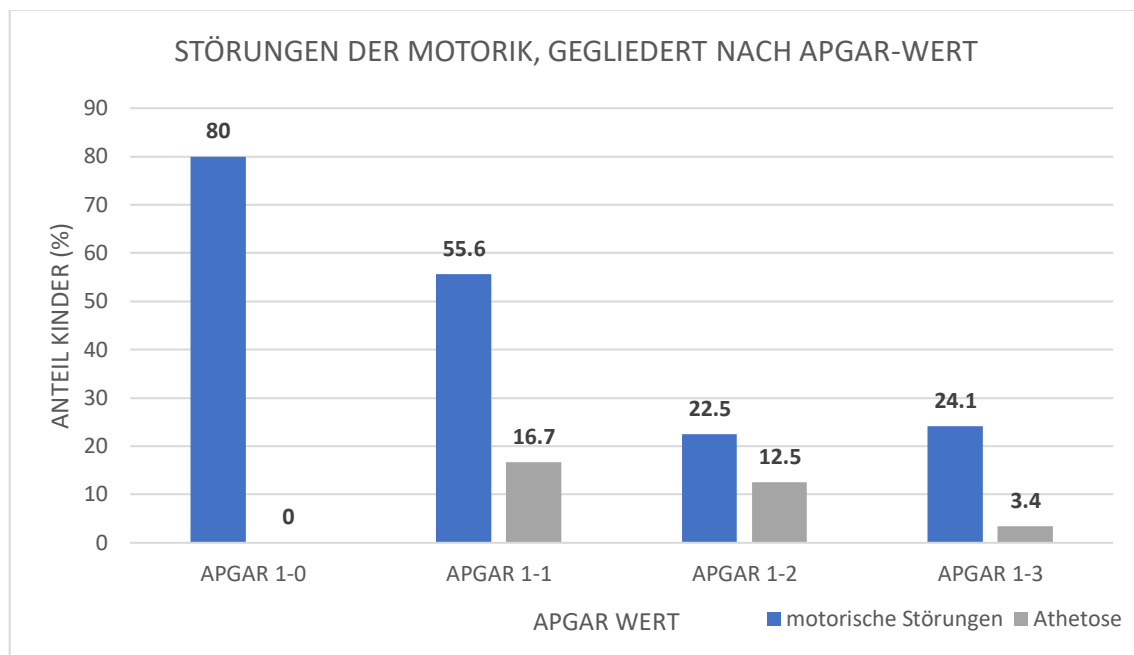


Abb. 69: Prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Motorik sowie Athetose bzw. athetotischer Bewegungen bei der letzten Folgeuntersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.4.5 Störungen der Sprache

Interne sowie externe Kinder waren mit rund 22 bzw. 21% in etwa gleich oft von Sprachentwicklungsstörungen betroffen.

Insgesamt zeigten Kinder mit APGAR 1-0 mit 40% am Häufigsten, Kinder mit APGAR 1-2 am seltensten eine verzögerte bzw. gestörte Sprachentwicklung.

nach Geburtsort

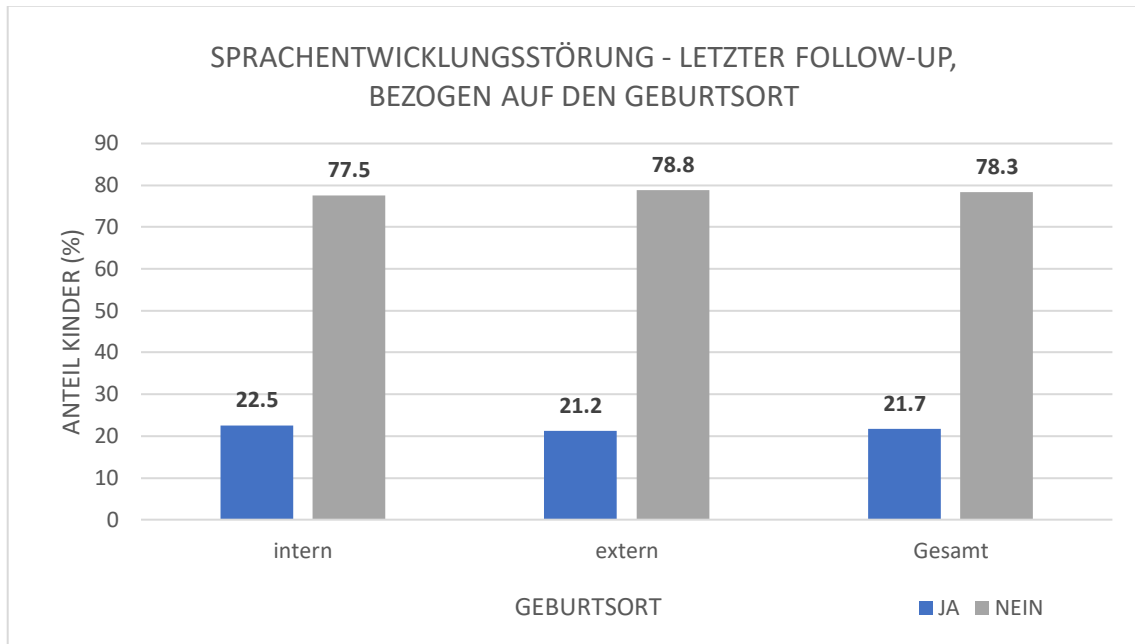


Abb. 70: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Sprache und Sprachentwicklung bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %.

nach APGAR-Wert

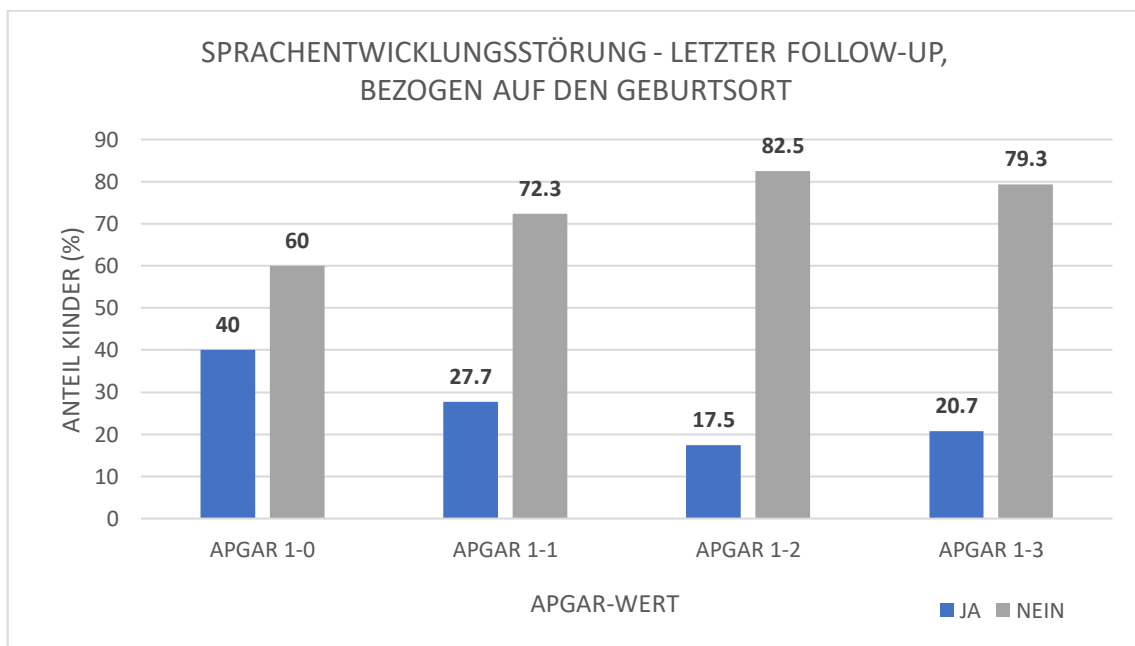


Abb. 71: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Sprache und Sprachentwicklung bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %.

3.2.4.6 Störungen der Kognition und des Intellekts

Bei internen und externen sowie bei Kindern aller 1-Minuten APGAR-Werte waren die Ergebnisse für Kognition bzw. Intellekt jeweils gleich hoch. Externe Kinder waren mit rund 30% etwas häufiger betroffen als interne.

Von den Kindern mit APGAR 1-1 hatten über die Hälfte intellektuelle und kognitive Probleme, jene mit APGAR 1-3 waren am Seltensten betroffen.

nach Geburtsort

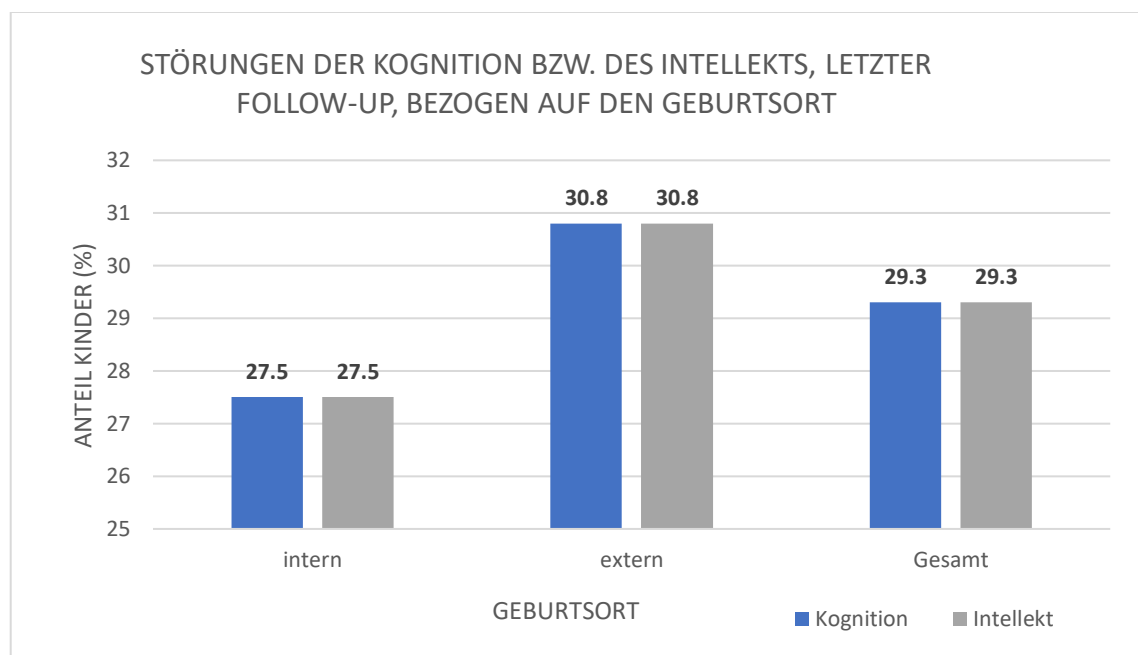


Abb. 72: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Kognition bzw. des Intellekts bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

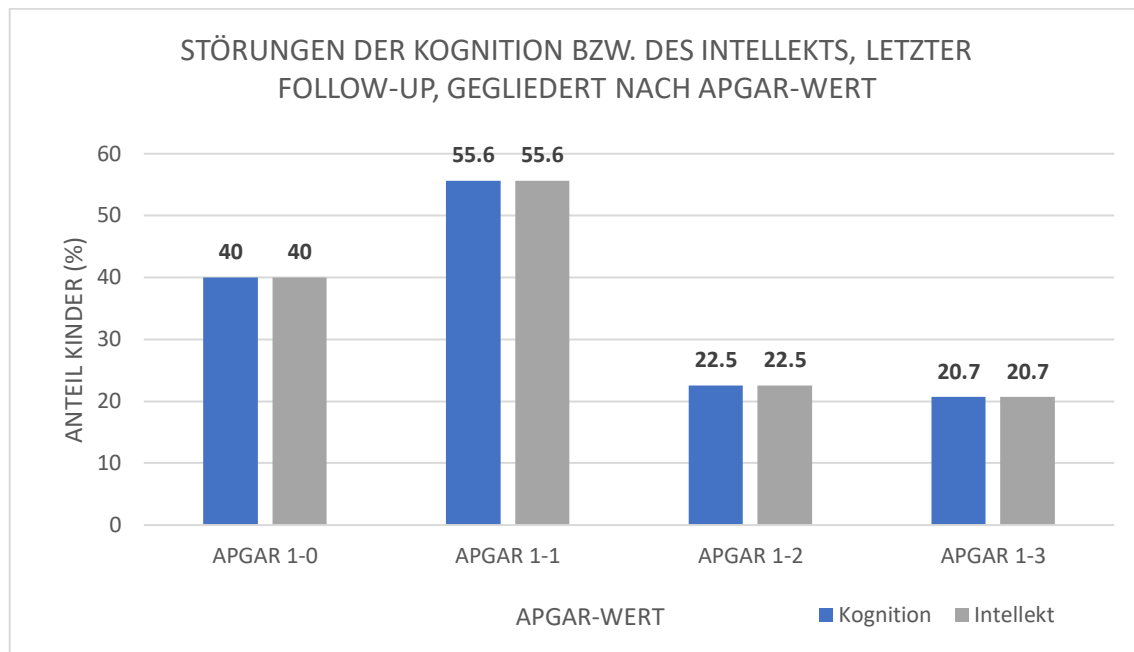


Abb. 73: prozentuelle Häufigkeit von Störungen der Kognition bzw. des Intellekts bei der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.4.7 Zerebralparese

Insgesamt hatten **sieben** (7,6%) der überlebenden 241 Kinder sowie **eines** der verstorbenen 23 Kinder eine Zerebralparese. Interne und externe Kinder waren in etwa gleich häufig betroffen, wobei, äquivalent zum Ergebnis der 2-Jahres-Folgeuntersuchungen, Diplegie nur extern und Hemiplegie nur intern vorkam. Auch das Ergebnis der einzelnen APGAR-Gruppen ist vergleichbar mit jenem der 2-Jahres-Untersuchungen: Diplegie war nur bei Kindern mit APGAR 1-1, Hemiplegie nur bei jenen mit APGAR 1-2 zu beobachten. Auch zu diesem Zeitpunkt hatte keines der Kinder mit APGAR 1-3 eine Zerebralparese.

Jenes Kind, welches zwar eine Zerebralparese entwickelt hatte aber im Alter von einigen Monaten verstarb, wurde im Rahmen des neurologischen Outcome nicht miteinberechnet, da es zum Zeitpunkt des Todes unter einem Jahr alt war.

nach Geburtsort

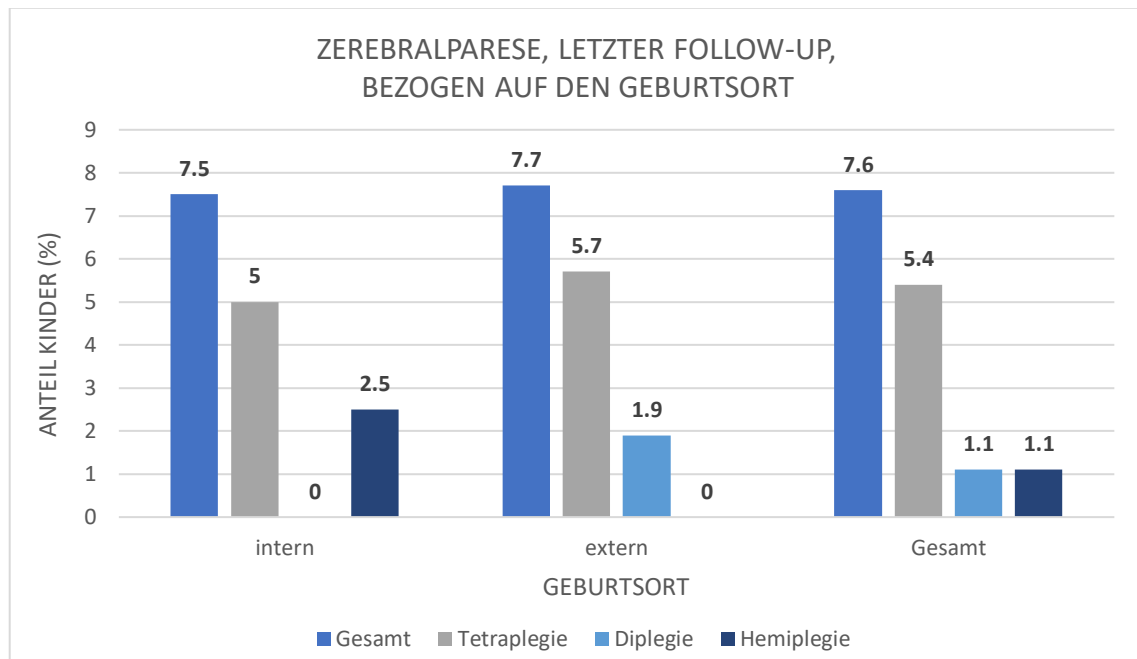


Abb. 74: prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese und ihrer Unterformen (Tetraplegie, Diplegie sowie Hemiplegie) zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

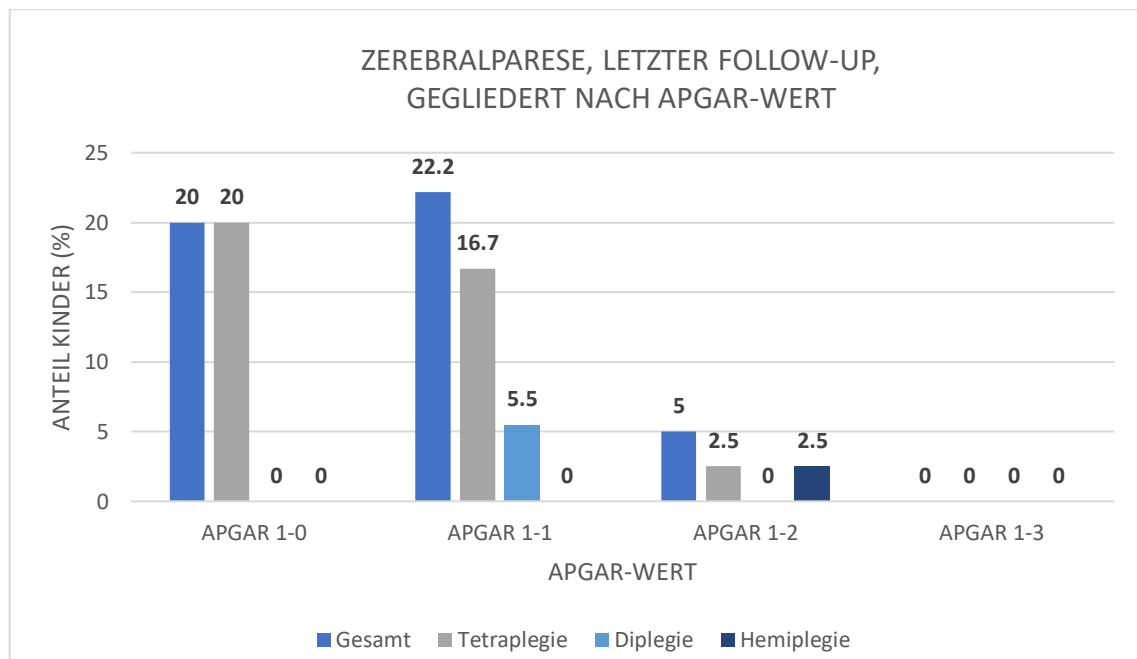


Abb. 75: prozentuelle Häufigkeit von Zerebralparese und ihrer Unterformen zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.4.8 Mikrozephalie und Dystrophie

Zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchungen waren jeweils ein Achtel aller internen Kinder mikrozephal bzw. dystroph, bei extern geborenen betrug dies lediglich jeweils rund 8%. Insgesamt zeigten rund 10% aller untersuchten Kinder eine Mikrozephalie und/oder eine Dystrophie.

Aus der Gruppe APGAR 1-0 waren 20% und damit am Meisten Kinder Mikrozephal bzw. Dystroph, gefolgt von der Gruppe APGAR 1-1 mit rund 16%. In den Gruppen APGAR 1-2 sowie 1-3 fiel dieses Ergebnis jeweils deutlich geringer aus.

nach Geburtsort

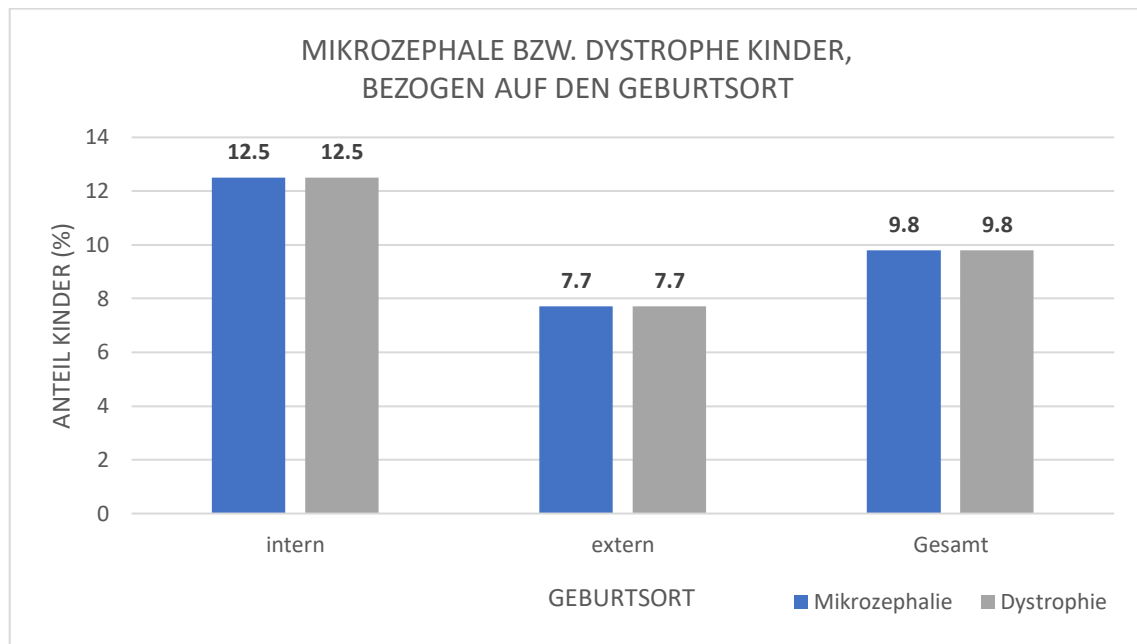


Abb. 76: prozentuelle Häufigkeit von Mikrozephalie und Dystrophie im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

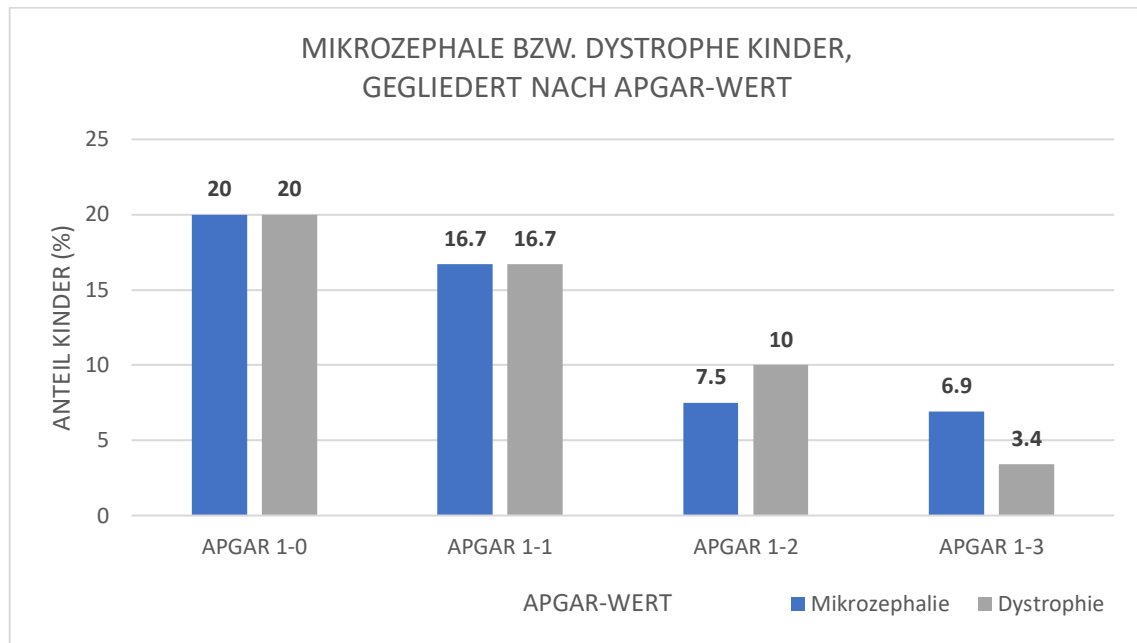


Abb. 77: prozentuelle Häufigkeit von Mikrozephalie und Dystrophie im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.4.9 Krampfanfälle

Insgesamt hatten rund 9% aller untersuchten Kinder zum Zeitpunkt der jeweils letzten Folgeuntersuchung einen Nachweis von Krampfanfällen bzw. eines Krampfleidens. Externe Kinder waren etwas häufiger betroffen.

Gegliedert nach APGAR-Werten waren der Großteil aller betroffenen Kinder aus der Gruppe 1-0: insgesamt 20% von ihnen litten unter Krampfanfällen. In den Gruppen 1-1, 1-2 sowie 1-3 nimmt die Zahl der betroffenen Kinder stetig ab.

nach Geburtsort

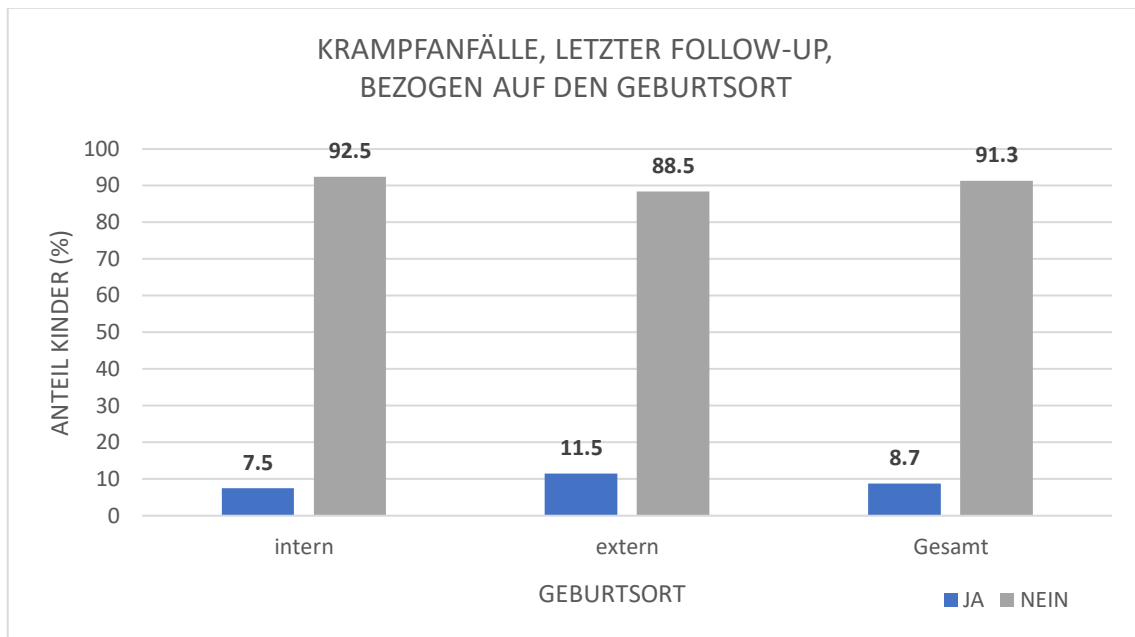


Abb. 78: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kindern mit Krampfleiden im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

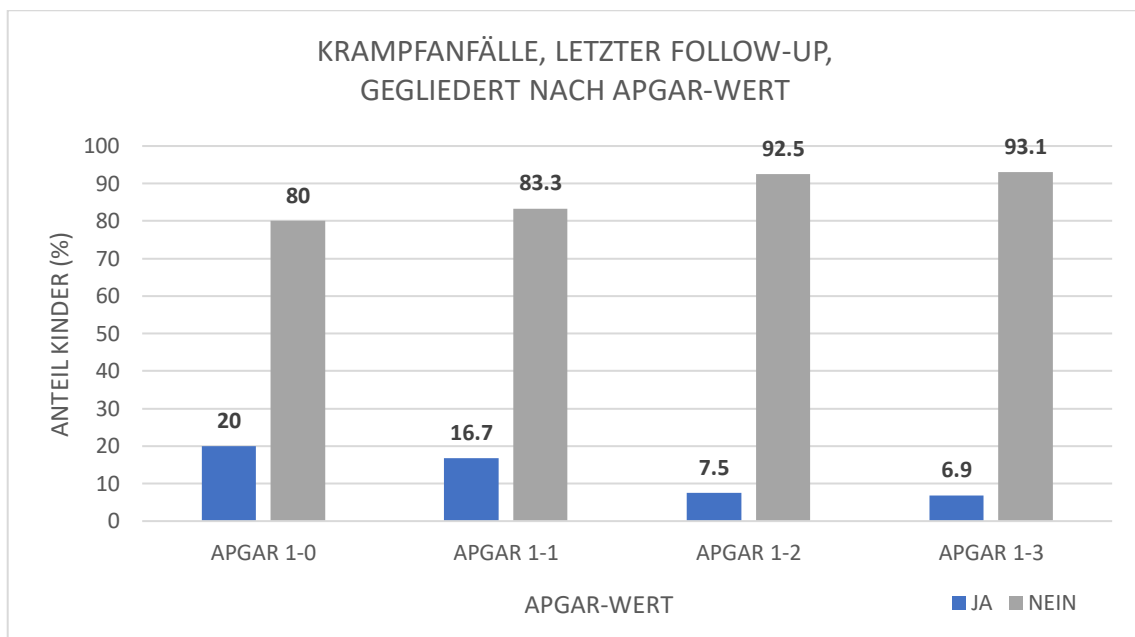


Abb. 79: Vorkommen von Krampfanfällen bzw. Kindern mit Krampfleiden im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert in den 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.4.10 Wahrnehmungsstörungen, ADHS und Lernschwierigkeiten

Sieht man sich das Gesamtergebnis aller Kinder mit Lernschwierigkeiten an, fällt sofort auf, dass im Vergleich zu der Folgeuntersuchung im Alter von fünf bis sechs Jahren viel weniger Kinder von Lernschwierigkeiten betroffen sind. Zwar hatten immer noch am Meisten Kinder mit APGAR 1-3 Schwierigkeiten beim Lernen bzw. bei schulischen Aufgaben, jedoch waren es mit insgesamt 20% deutlich weniger als zuvor.

Außerdem fällt auf, dass 5,5% der Kinder mit APGAR 1-1 eine ADHS entwickelten, die zuvor nicht ausgeprägt war.

Zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung waren Wahrnehmungsstörungen bei Kindern mit APGAR 1-1 am Häufigsten, wie es auch bereits bei den beiden bereits behandelten Folgeuntersuchungen der Fall war.

nach Geburtsort

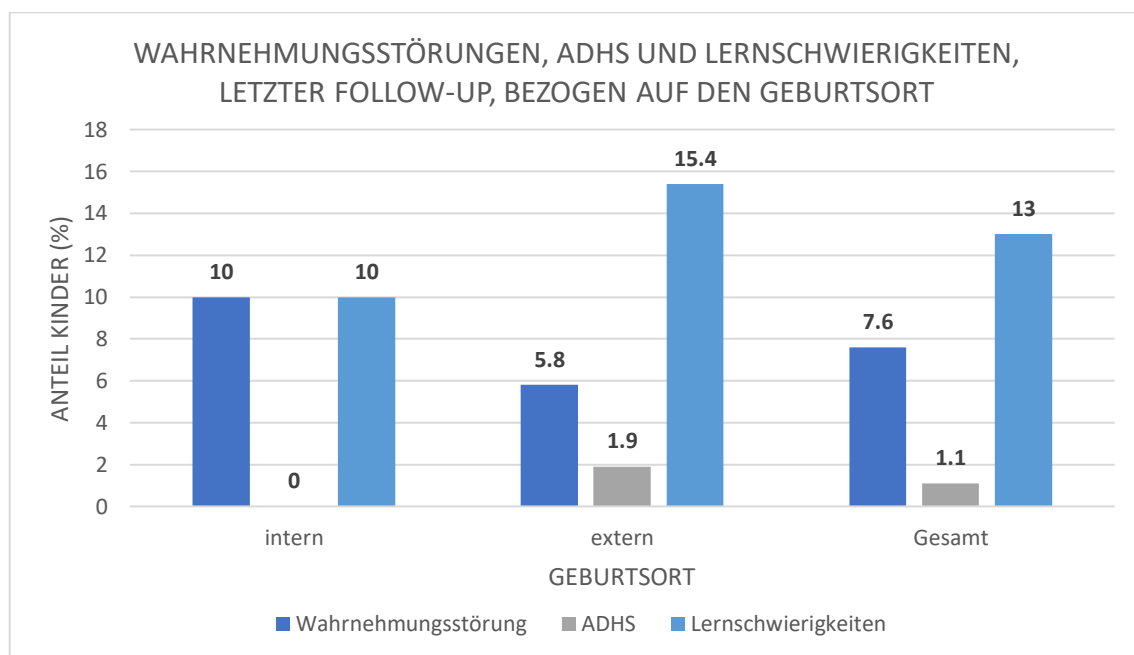


Abb. 80: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

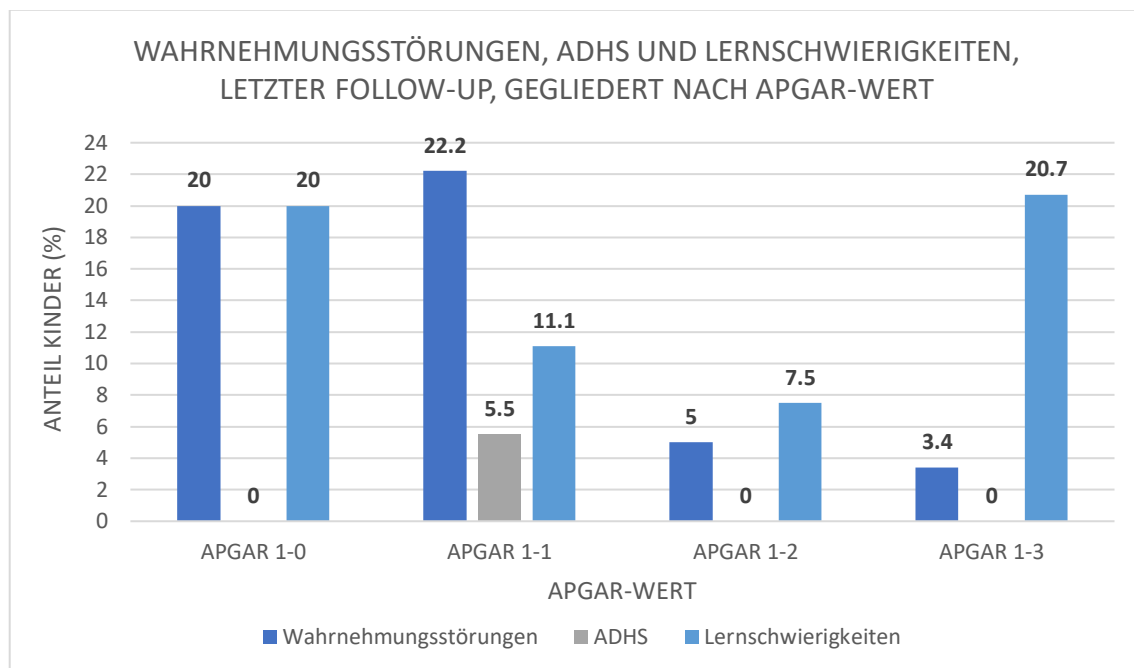


Abb. 81: Prozentuelle Häufigkeit von Wahrnehmungsstörungen, ADHS sowie Lernschwierigkeiten im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert nach 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.4.11 Seh- und Hörstörungen

Sowohl Störungen des Sehens als auch jene des Hörens waren bei intern geborenen Kindern häufiger zu beobachten. Kinder mit APGAR 1-0 waren zu 40% von gestörtem Hören betroffen, was im Vergleich zu nur einem Zehntel jener der Gruppe APGAR 1-1 und 1-2 sowie nur rund 3% jener der Gruppe 1-3 um einiges mehr sind.

22% der Kinder mit APGAR 1-1 zeigten Sehstörungen, mit 20% hatten etwa gleich viele aus der Gruppe APGAR 1-0 Nachweise gestörten Sehens. Kinder mit APGAR 1-3 waren von beiden Störungsbildern am Seltensten betroffen, Sehstörungen kamen in dieser Gruppe gar keine vor.

nach Geburtsort

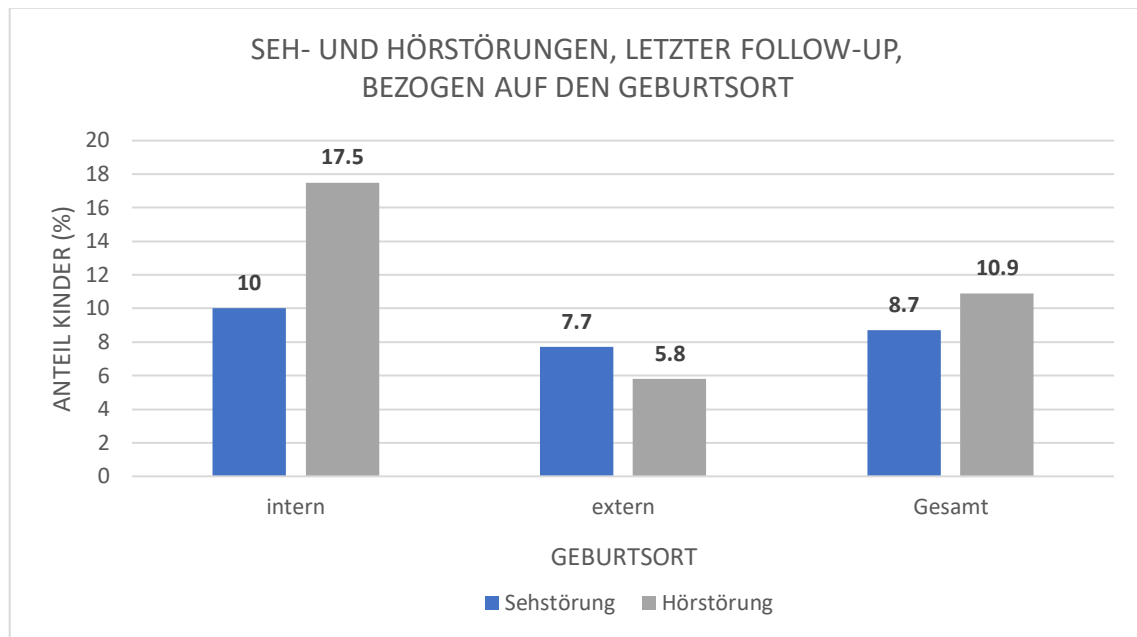


Abb. 82: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, bezogen auf den Geburtsort. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

nach APGAR-Wert

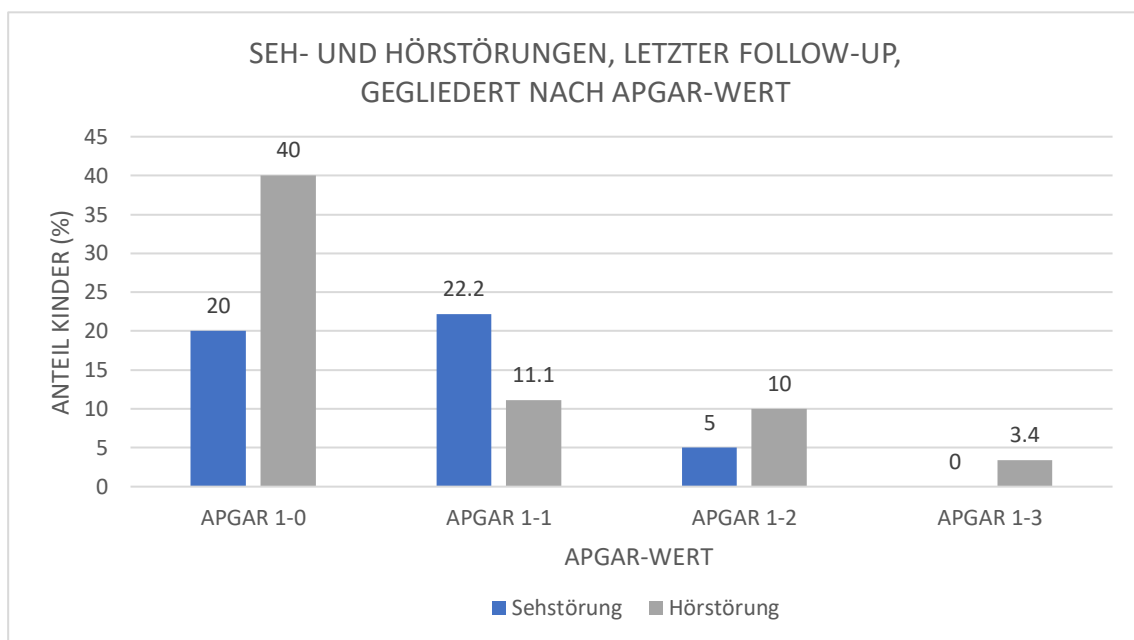


Abb. 83: prozentuelle Häufigkeit von Seh- und Hörstörungen im Rahmen der letzten Follow-Up-Untersuchung, gegliedert in den 1-Minuten APGAR-Wert. Darstellung aller 92 entwicklungsdiagnostisch untersuchten Kindern, Angabe in %

3.2.5 Verstorbene Kinder

Wie bereits unter Punkt 3.1.4 behandelt starben **neun** interne sowie **14** externe Kinder. In diesem Punkt soll auf die – falls vorhanden – neurologischen Folgen, sowie auf etwaige kongenitale Besonderheiten der Kinder eingegangen werden.

Von 23 Kindern waren bei zehn Kindern Anomalien bzw. spezifische Pathologien vorhanden. Diese wurden in **Tabelle 29** aufgelistet.

Insgesamt starben 21 Kinder in den ersten vier Wochen nach ihrer Geburt. Zwei Kinder starben im ersten Lebensjahr, von denen eines zuvor eine spastische Tetraparese entwickelte, das andere eine Trisomie 18 aufwies.

Tabelle 29: Übersicht aller bei den verstorbenen Kindern vorhandenen Pathologien, die Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtanzahl 23 verstorbener Kinder.

<i>Todesursache</i>	<i>betroffene Kinder</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
Zwerchfellhernie	2	8,7
undefinierte kongenitale Anomalien	2	8,7
DiGeorge-Syndrom	1	4,3
FAS*	1	4,3
Werdnig-Hoffmann-Syndrom	1	4,3
Trisomie 13	1	4,3
Trisomie 18	1	4,3
Potter-Syndrom	1	4,3

* *Fetal alcohol Syndrome*

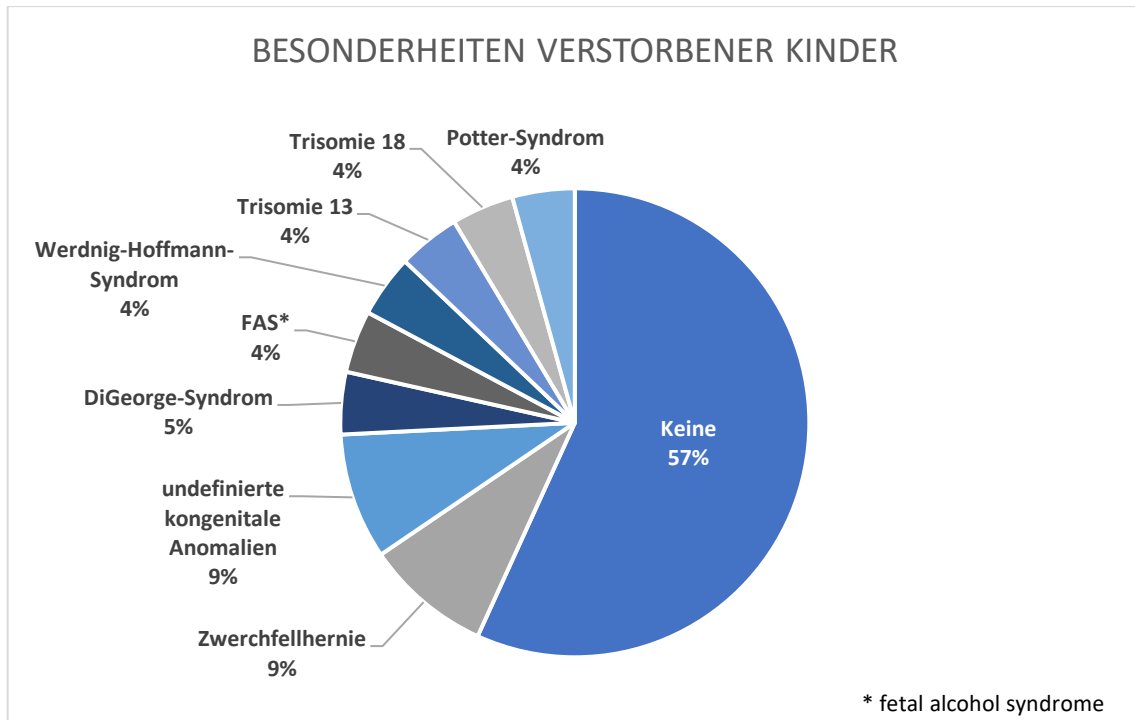


Abb. 84: pathologische und kongenitale Besonderheiten der 23 verstorbenen Kinder, Angabe in %.

4 Diskussion

Weltweit ist die perinatale Asphyxie mit einer jährlichen Mortalität von circa 900.000 eine der häufigsten Todesursachen des reifen Neugeborenen, sowie Hauptursache für zerebrale Schäden und später entwickelte neurologische Defizite bei Reifgeborenen ($GA \geq 37$ SSW). Pro Jahr betrifft sie zwischen drei und vier Millionen reifgeborene Kinder [15, 16].

Problematisch ist vor allem die bis heute fehlende internationale Definition der Asphyxie – eine Diagnosestellung wäre in vielen Fällen einfacher, gäbe es konkrete Leitlinien dafür. In bisherigen Studien wurden lediglich der neurologische Outcome als wichtigstes diagnostisches Kriterium für eine stattgehabte Asphyxie beschrieben, sowie Parameter wie die Herzaktivität, der APGAR-Wert, Mekoniumabgang, eine spät einsetzende Spontanatmung und die BGA der Nabelarterie u.a. verwendet, um diese zu diagnostizieren [18-20].

Über die Jahre hat sich die Kombination mehrerer Parameter zur Diagnosestellung der Asphyxie bewährt. So bestimmen es auch die derzeitigen ICD-Kriterien, wonach die Asphyxie der in dieser Studie inkludierten Kinder definiert wurde [22, 63].

Diese Arbeit wurde von 2020 – 2021 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Abteilung Neonatologie, durchgeführt. Sie untersuchte als Hauptzielgröße den neurologischen Langzeitoutcome von 264 in den Jahren 1990-2017 an der Neonatologie Graz behandelten Neugeborenen mit $GA \geq 37$ SSW. Als Nebenzielgrößen wurden die Mortalität der betroffenen Kinder sowie die Morbiditäten auf der neonatologischen Intensivstation bestimmt.

Die **Mortalität** der Asphyxie wird in derzeitigen Studien zwischen 7 und 23% angegeben, wobei einige Faktoren wie z.B. die Versorgungskapazitäten der Krankenhäuser oder der Entwicklungsstatus der Länder miteinbezogen werden müssen [126]. In der vorliegenden Studie lag die Mortalität bei **8,7%**, die Gruppe mit der höchsten Mortalität war jene der Kinder mit einem APGAR-Wert von 0 nach einer Minute (APGAR 1-0). Bei diesen Kindern war die Mortalität im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 33,3% am höchsten. Die restlichen Gruppen lagen mit einer Mortalität von 6,1% (APGAR 1-1), 10,8% (APGAR 1-2) sowie 6,3% (APGAR 1-3) deutlich darunter. Interessant war jedoch, dass die Mortalität jener Kinder, welche außerhalb der Universitäts-Frauenklinik geboren wurden fast doppelt

so hoch war wie jene, die innerhalb dieser Klinik geboren wurden. Dies könnte einerseits damit zusammenhängen, dass bei Außengeburten bzw. Geburten in umliegenden Krankenhäusern oft keine Kinderärzte vor Ort waren, andererseits mussten diese Kinder auch mittels meist länger dauernder Intensivtransporte in das Primärkrankenhaus LKH Graz gebracht werden. Dies bestätigen auch die Ergebnisse einer Studie von Saranappa et al., da auch hier der überwiegende Teil der verstorbenen Kinder Außengeburten waren [127].

Bezüglich der meisten **prä- und perinatalen Parameter** wie beispielsweise Geschlecht, Gestationsalter und Geburtsgewicht u.a. zeigten sich bis auf eine leichte Dominanz der männlichen Neugeborenen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Eine Dominanz des männlichen Geschlechts wurde jedoch in einigen Studien ebenfalls beobachtet, wie beispielsweise von Saranappa et al. oder Azam et al. aus den Jahren 2014 bzw. 2004 [127, 128].

Erste signifikante Differenzen fanden wir bei der Analyse der **APGAR-Werte**: hier zeigte sich, dass die 5-Minuten-Werte jener Kinder, welche einen niedrigeren 1-Minuten-Wert hatten, ebenfalls niedriger waren, als bei Kindern mit vergleichbar höheren 1-Minuten-Werten. Ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg zeigte der **kapilläre pH-Wert**: Kinder mit APGAR 1-0 hatten die niedrigsten, Kinder mit APGAR 1-3 die höchsten Werte. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Resultaten einer Studie von Bowe et al., die ebenfalls eine Korrelation zwischen dem kapillären pH und dem 1-Minuten APGAR-Wert von Kindern mit schwerer Asphyxie beschrieben hatten [129].

Der NaPH-Wert hatte in der vorliegenden Studie keinen offensichtlichen Zusammenhang mit den APGAR-Werten, dies hatten Goldenberg et al. ebenfalls in ihrer Studie beschrieben [130].

Die Analyse der **neonatalen Daten** hat gezeigt, dass Kinder mit niedrigeren 1-Minuten APGAR-Werten postnatal öfter Apnoen zeigten, sowie öfter und länger beatmet werden mussten, als Kinder mit vergleichbar höheren 1-Minuten-Werten. Diese Neugeborene hatten außerdem häufiger eine HIE. Von Multiorganbeteiligung und Multiorganversagen waren Kinder mit APGAR 1-0 am häufigsten betroffen, sie zeigten außerdem am häufigsten neonatale Krampfanfälle, bei den übrigen APGAR-Werten zeigten sich bei diesen Parametern keine signifikanten Unterschiede. Die Mekoniumaspiration verhielt sich umgekehrt zu den bisherigen Parametern, hier waren Kinder mit höheren APGAR-Werten durchschnittlich häufiger betroffen. Diese Ergebnisse lassen sich nur schwer mit bisherigen

Studien vergleichen, da diese hauptsächlich Kinder mit Schwerer Asphyxie (APGAR ≤ 3) und Kinder mit mittelschwerer bzw. leichter Asphyxie (APGAR >4) vergleichen, nicht aber zwischen den einzelnen Werten 0, 1, 2 und 3 nach 1 Minute unterscheiden, oder sogar nur die 5-Minuten APGAR-Werte verwenden, und diese mit der Prävalenz der untersuchten Parameter vergleichen [131, 132]. Weiters behaupten manche Studien sogar, dass der 1-Minuten APGAR-Wert eher durch den Geburtsmodus sowie das Gestationsalter eher verändert wird als durch Asphyxie [133].

Die Hauptzielgrößen dieser Studie waren das **neurologische Outcome** im korrigierten Alter von zwei und fünf bis sechs Jahren, sowie zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren **12,4%** der Kinder neurologisch auffällig, im Alter von 2 Jahren zeigten **44,1%**, im Schuleintrittsalter von fünf bis sechs Jahren **68,4%** sowie zum Zeitpunkt des jeweils letzten Follow-Ups **42,4%** Kinder neurologische Auffälligkeiten. Insgesamt wurden an 116 Kindern Folgeuntersuchungen durchgeführt, dies sind bei 241 aus dem Krankenhaus entlassenen überlebenden Kindern **48,1%**.

Eine **Zerebralparese** entwickelten sieben (2,9%) der überlebenden sowie eines (4,3%) der verstorbenen Kinder. Diese Kinder hatten in fünf Fällen eine Tetraparese, in einem Fall eine Di- sowie in einem Fall eine Hemiplegie. Von spastischer Tetraparese sind laut Literatur nur 10-15% aller Kinder mit CP betroffen, jedoch ist diese Form der CP am häufigsten bei Reifgeborenen mit schwerer Asphyxie zu finden. Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider, da fünf von acht Kindern das Bild einer spastischen Tetraplegie zeigten [13]. In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Asphyxie und CP untersucht, wobei das Hauptproblem bemerkbar wurde: nur etwa 8% aller Zerebralparesen lassen sich auf eine Asphyxie zurückführen, doch diese Asphyxie als sichere Ursache dieser CP anzunehmen wäre wiederum auch nicht korrekt. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich, dass nur ein geringer Prozentsatz aller Kinder mit schwerer Asphyxie eine Zerebralparese entwickelt. Andere neurologische Schäden waren auch bei den vorliegenden Ergebnissen viel häufiger, was sich mit den Ergebnissen vieler Studien vergleichen lässt [134].

Bei der Untersuchung der Kinder im **Alter von zwei Jahren** wurden einige Unterschiede deutlich. Kinder mit APGAR 1-0 sowie APGAR 1-1 hatten ein deutlich schlechteres Outcome als jene mit höheren 1-Minuten-Werten. Dies stimmt mit den meisten bisherigen

Studien nicht überein, welche überwiegend keine Korrelation zwischen niedrigen 1-Minuten-Werten und dem neurologischen Langzeitoutcome beschrieben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind jedoch mit Vorsicht zu genießen: die unterschiedlichen analysierten Gruppen sind sehr unterschiedlich groß, da viel weniger Kinder 1-Minuten APGAR-Werten von 0 sowie 1 zu Folgeuntersuchungen erschienen, als Kinder mit den höheren Werten 2 sowie 3 [135].

Im **Alter von fünf bis sechs Jahren** waren die Ergebnisse der einzelnen untersuchten Parameter mit ein paar Ausnahmen alle recht ähnlich. Insgesamt waren zu diesem Zeitpunkt 63% der internen sowie 72% der externen Kinder neurologisch auffällig. Große Unterschiede waren lediglich bei den Parametern Wachstumsdystrophie und Hörstörungen vorhanden. Hierbei zeigten sich intern geborene Kinder häufiger betroffen. Von Krampfanfällen und Lernschwierigkeiten waren wiederum extern geborene Kinder häufiger betroffen. Bei der Analyse des Outcome in diesem Alter zeigte sich, dass die Unterschiede der einzelnen Gruppen meist deutlich geringer ausgeprägt waren als bei den Untersuchungen im Alter von zwei Jahren. Außerdem zeigte sich eine starke Zunahme von neurologischen Auffälligkeiten. Beides liegt vermutlich in erster Linie an der geringen Anzahl von untersuchten Kindern: viele Kinder, die im Alter von zwei Jahren als neurologisch unauffällig bewertet worden waren, wurden in späterem Alter nicht mehr zu Folgeuntersuchungen bestellt.

Zum **Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung** wurde bei Analyse der 1-Minuten APGAR-Werte deutlich, dass grundsätzlich Kinder mit APGAR 1-0 sowie APGAR 1-1 am öftesten neurologische Auffälligkeiten hatten. Kinder mit den höheren Werten APGAR 1-2 sowie APGAR 1-3 waren insgesamt seltener neurologisch auffällig.

Insgesamt zeigte sich in dieser Studie, dass Kinder mit niedrigeren 1-Minuten APGAR-Werten meistens schlechtere Outcomes hatten als jene mit höheren. Dies war jedoch einerseits zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten unterschiedlich stark ausgeprägt, andererseits erzielten Kinder mit APGAR1-1 im Alter von fünf bis sechs Jahren bei den meisten Parametern sogar schlechtere Ergebnisse als jene mit APGAR 1-0. Dies lässt sich, wie bereits zuvor erwähnt, vermutlich in erster Linie auf die stark unterschiedliche Gruppengröße der einzelnen APGAR-Werte zurückführen. Die Gruppe mit APGAR 1-0 war von Beginn an mit zwölf Kindern die kleinste, diese Zahl reduzierte sich weiter erheblich da

33,3% dieser Kinder bereits im Krankenhaus verstorben und von den restlichen Kindern nicht alle zu Folgeuntersuchungen erschienen waren.

Die **Limitationen** dieser Studie liegen einerseits in den kleinen Fallzahlen der einzelnen Gruppen, andererseits in der unterschiedlichen Anzahl von Folgeuntersuchungen der Zeitpunkte, zu welchen die Kinder untersucht wurden. Es ist somit schwer, Vergleiche der Follow-Ups zu den einzelnen Zeitpunkten zu ziehen.

In dieser Studie konnten dieselben Problematiken, die auch bereits in zahlreichen anderen Arbeiten und Studien beschrieben wurden, beobachtet werden: Die Diagnose einer Asphyxie nur durch nur einen einzelnen Parameter zu stellen ist meist nicht aussagekräftig, denn ein niedriger APGAR-Wert oder ein niedriger Nabelarterien-pH-Wert alleine geben meist nur eine geringe Information über das neurologische Langzeitoutcome von betroffenen Kindern [46, 48]. Im Weiteren hat sich bei der Analyse der Daten gezeigt, dass es noch immer keine eindeutige Vorgabe für die Diagnosestellung einer Asphyxie und viele Diskrepanzen in der Diagnosestellung einer HIE sowie ihrer Grade gibt. Abhängig von der Diagnose schwanken natürlich auch die Prävalenz und somit auch die Ergebnisse der meisten Studien, die sich mit dem Langzeitoutcome nach schwerer Asphyxie beschäftigten.

5 Literaturverzeichnis

1. Distefano, G. and A.D. Praticò, *Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy*. Italian Journal of Pediatrics, 2010. **36**(1): p. 63.
2. Lee, A.C.C., et al., *Neonatal resuscitation and immediate newborn assessment and stimulation for the prevention of neonatal deaths: a systematic review, meta-analysis and Delphi estimation of mortality effect*. BMC Public Health, 2011. **11**(3): p. S12.
3. Gerosa, C., et al., *Histological markers of neonatal asphyxia: the relevant role of vascular changes*. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM), 2014. **3**(2): p. e030275.
4. Lai, M.-C. and S.-N. Yang, *Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy*. Journal of Biomedicine and biotechnology, 2010. **2011**.
5. McCoy, B. and C.D. Hahn, *Continuous EEG monitoring in the neonatal intensive care unit*. Journal of Clinical Neurophysiology, 2013. **30**(2): p. 106-114.
6. Azzopardi, D. *Clinical applications of cerebral function monitoring in neonates*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015. Elsevier.
7. Schlieske, C. *MiraCradle Neonate Cooler*. 2021 [cited 2021 Jan 13]; Available from: https://www.draeger.com/Library/Content/PDF-9020_MiraCradle-and-PCM_EN.pdf.
8. Nelson, K.B. and A. Leviton, *How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?* American journal of diseases of children, 1991. **145**(11): p. 1325-1331.
9. Speer, C.P. and M. Gahr, *Pädiatrie*. Vol. 4. 2013, Berlin, Heidelberg: Springer.
10. Berger, R. and Y. Garnier, *Pathophysiologie perinataler Hirnschäden*. Der Gynäkologe, 1998. **31**(8): p. 661-679.
11. Sarnat, H.B. and M.S. Sarnat, *Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study*. Archives of neurology, 1976. **33**(10): p. 696-705.
12. Thompson, C., et al., *The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome*. Acta paediatrica, 1997. **86**(7): p. 757-761.
13. Jones, M.W., et al., *Cerebral palsy: introduction and diagnosis (part I)*. Journal of Pediatric Health Care, 2007. **21**(3): p. 146-152.
14. Flemmer, A.W., R.F. Maier, and H. Hummler, *Treatment of neonatal asphyxia with a special focus on therapeutic hypothermia*. Klinische Pädiatrie, 2014. **226**(1): p. 29-37.
15. Brucknerová, I. and E. Ujházy, *Asphyxia in newborn—risk, prevention and identification of a hypoxic event*. Neuro endocrinology letters, 2014. **35**(Suppl 2): p. 201-210.
16. Mohamed, M.A. and H. Aly, *Impact of race on male predisposition to birth asphyxia*. J Perinatol, 2014. **34**(6): p. 449-52.
17. Jorch, G., *Neonatologie : die Medizin des Fr_h- und Reifgeborenen*. 2010, Stuttgart: Thieme.
18. Simon, N.P., *Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns*. Clin Perinatol, 1999. **26**(3): p. 767-78.

19. Cheung, P.Y. and C. Robertson, *Predicting the outcome of term neonates with intrapartum asphyxia*. Acta paediatrica, 2000. **89**(3): p. 262-264.
20. Dilenge, M.-E., A. Majnemer, and M.I. Shevell, *Topical review: Long-term developmental outcome of asphyxiated term neonates*. Journal of child neurology, 2001. **16**(11): p. 781-792.
21. d'Aloja, E., et al., *Neonatal asphyxia and forensic medicine*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2009. **22**(sup3): p. 54-56.
22. World Health Organization. *ICD-10 Version:2019*. 2019 [cited 2020 24.2.2020]; Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/P21>.
23. Shevell, M.I. *The "Bermuda triangle" of neonatal neurology: cerebral palsy, neonatal encephalopathy, and intrapartum asphyxia*. in *Seminars in pediatric neurology*. 2004. Elsevier.
24. Rainaldi, M.A. and J.M. Perlman, *Pathophysiology of birth asphyxia*. Clinics in perinatology, 2016. **43**(3): p. 409-422.
25. Patel, J. and A. Edwards, *Prediction of outcome after perinatal asphyxia*. Current opinion in pediatrics, 1997. **9**(2): p. 128-132.
26. Low, J.A., *Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification*. American journal of obstetrics and gynecology, 1997. **176**(5): p. 957-959.
27. Low, J., et al., *Limitations in the clinical prediction of intrapartum fetal asphyxia*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1995. **172**(3): p. 801-804.
28. Aslam, H.M., et al., *"Risk factors of birth asphyxia"*. Italian Journal of Pediatrics, 2014. **40**(1): p. 94.
29. Majeed, R., et al., *Risk factors of birth asphyxia*. Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 2007. **19**(3): p. 67-71.
30. Badawi, N., et al., *Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study*. Bmj, 1998. **317**(7172): p. 1549-1553.
31. Ekert, P., et al., *Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth*. The Journal of pediatrics, 1997. **131**(4): p. 613-617.
32. Perlman, J.M. and R. Risser, *Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room: associated clinical events*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 1995. **149**(1): p. 20-25.
33. Jain, L., et al., *Cardiopulmonary resuscitation of apparently stillborn infants: survival and long-term outcome*. The Journal of pediatrics, 1991. **118**(5): p. 778-782.
34. Wayenberg, J.-L., et al., *Diagnosis of severe birth asphyxia and early prediction of neonatal neurological outcome in term asphyxiated newborns*. Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM, 1994. **22**(2): p. 129-136.
35. Goldaber, K.G., et al., *Pathologic fetal acidemia*. Obstetrics and gynecology, 1991. **78**(6): p. 1103-1107.
36. Goodwin, T.M., et al., *Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **167**(6): p. 1506-1512.
37. Perlman, J.M., *Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues*. Pediatrics, 1997. **99**(6): p. 851-859.

38. Da Silva, S., et al., *Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia*. *Acta paediatrica*, 2000. **89**(3): p. 320-323.
39. Vento, M., et al., *Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen*. *The Journal of pediatrics*, 2003. **142**(3): p. 240-246.
40. Chandrachan, E., *Fetal scalp blood sampling during labor: is it a useful diagnostic test or a historical test that no longer has a place in modern clinical obstetrics?* *Obstetric Anesthesia Digest*, 2015. **35**(3): p. 125-126.
41. Jørgensen, J.S. and T. Weber, *Fetal scalp blood sampling in labor—a review*. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2014. **93**(6): p. 548-555.
42. Tuffnell, D., W. Haw, and K. Wilkinson, *How long does a fetal scalp blood sample take?* *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2006. **113**(3): p. 332-334.
43. Dawson, J., et al., *Changes in heart rate in the first minutes after birth*. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2010. **95**(3): p. F177-F181.
44. Phillipos, E., et al., *Heart rate assessment immediately after birth*. *Neonatology*, 2016. **109**(2): p. 130-138.
45. Brady, J.P. and L. James, *Heart rate changes in the fetus and newborn infant during labor, delivery, and the immediate neonatal period*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1962. **84**(1): p. 1-12.
46. American Academy of Pediatrics, et al., *The apgar score*. *Pediatrics*, 2006. **117**(4): p. 1444-1447.
47. Casey, B.M., D.D. McIntire, and K.J. Leveno, *The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants*. *New England Journal of Medicine*, 2001. **344**(7): p. 467-471.
48. Hankins, G.D. and M. Speer, *Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy*. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. **102**(3): p. 628-636.
49. American Academy of Pediatrics, *Use and Abuse of the Apgar Score*. *Pediatrics*, 1986. **78**(6): p. 1148-1149.
50. Ramaswamy, V., et al., *Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy*. *Pediatric neurology*, 2009. **40**(3): p. 215-226.
51. Korst, L.M., et al., *Nucleated red blood cells: an update on the marker for fetal asphyxia*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1996. **175**(4): p. 843-846.
52. Laforgia, N., et al., *Cord blood endothelin-1 and perinatal asphyxia*. *Acta Paediatrica*, 2001. **90**(3): p. 351-352.
53. Mondal, N., et al., *Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation to outcome*. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2010. **77**(5): p. 515-517.
54. Pietz, J., N. Guttenberg, and L. Gluck, *Hypoxanthine: a marker for asphyxia*. *Obstetrics and gynecology*, 1988. **72**(5): p. 762-766.
55. Schlapbach, L.J., et al., *Copeptin concentration in cord blood in infants with early-onset sepsis, chorioamnionitis and perinatal asphyxia*. *BMC Pediatrics*, 2011. **11**(1): p. 38.
56. Huang, C.-C., et al., *Measurement of the Urinary Lactate:Creatinine Ratio for the Early Identification of Newborn Infants at Risk for Hypoxic–Ischemic Encephalopathy*. *New England Journal of Medicine*, 1999. **341**(5): p. 328-335.

57. Bader, D., et al., *Neonatal urinary uric acid/ceratinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia*. European journal of pediatrics, 1995. **154**(9): p. 747-749.
58. Sarafidis, K., et al., *Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates*. Pediatric Nephrology, 2012. **27**(9): p. 1575-1582.
59. Douglas-Escobar, M.V. and M.D. Weiss, *Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns*. Frontiers in neurology, 2012. **3**: p. 144.
60. Boo, N., et al., *Early cranial ultrasound changes as predictors of outcome during first year of life in term infants with perinatal asphyxia*. Journal of paediatrics and child health, 2000. **36**(4): p. 363-369.
61. Ong, L.C., et al., *The usefulness of early ultrasonography, electroencephalography and clinical parameters in predicting adverse outcomes in asphyxiated term infants*. Singapore medical journal, 2009. **50**(7): p. 705.
62. Stark, J.E. and J.J. Seibert, *Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia*. Journal of ultrasound in medicine, 1994. **13**(8): p. 595-600.
63. Carter, B.S., F. McNabb, and G.B. Merenstein, *Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia*. The Journal of pediatrics, 1998. **132**(4): p. 619-623.
64. Carter, B.S., A.D. Haverkamp, and G.B. Merenstein, *The definition of acute perinatal asphyxia*. Clinics in perinatology, 1993. **20**(2): p. 287-304.
65. Campistol, J., et al., *Parasagittal cerebral injury: magnetic resonance findings*. Journal of child neurology, 1999. **14**(10): p. 683-685.
66. Lasry, O., M.I. Shevell, and L. Dagenais, *Cross-sectional comparison of periventricular leukomalacia in preterm and term children*. Neurology, 2010. **74**(17): p. 1386-1391.
67. Miller, S.P., et al., *Neuromotor spectrum of periventricular leukomalacia in children born at term*. Pediatric neurology, 2000. **23**(2): p. 155-159.
68. LaRosa, D.A., et al., *Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia*. Frontiers in pediatrics, 2017. **5**: p. 16.
69. Polglase, G.R., T. Ong, and N.H. Hillman, *Cardiovascular alterations and multiorgan dysfunction after birth asphyxia*. Clinics in perinatology, 2016. **43**(3): p. 469-483.
70. Durkan, A.M. and R.T. Alexander, *Acute kidney injury post neonatal asphyxia*. The Journal of pediatrics, 2011. **158**(2): p. e29-e33.
71. Akinbi, H., et al., *Gastrointestinal and renal blood flow velocity profile in neonates with birth asphyxia*. The Journal of pediatrics, 1994. **125**(4): p. 625-627.
72. Martín-Ancel, A., et al., *Multiple organ involvement in perinatal asphyxia*. The Journal of pediatrics, 1995. **127**(5): p. 786-793.
73. Choudhary, M., et al., *Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study*. Clinical medicine insights: Pediatrics, 2015. **9**: p. CMPed. S21426.
74. Herzog, D., et al., *Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia*. Canadian journal of gastroenterology, 2003. **17**.
75. Bauman, M.E., P.-Y. Cheung, and M.P. Massicotte, *Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates*. The Journal of pediatrics, 2011. **158**(2): p. e35-e39.

76. Chao, C.P., C.G. Zaleski, and A.C. Patton, *Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings*. Radiographics, 2006. **26**(suppl_1): p. S159-S172.
77. Fenichel, G.M., *Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn*. Archives of neurology, 1983. **40**(5): p. 261-266.
78. Vannucci, R.C., *Hypoxic-ischemic encephalopathy*. American journal of perinatology, 2000. **17**(03): p. 113-120.
79. Volpe, J.J., *Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic–ischemic encephalopathy*. Annals of neurology, 2012. **72**(2): p. 156-166.
80. Vannucci, R.C. and J.M. Perlman, *Interventions for perinatal hypoxic–ischemic encephalopathy*. Pediatrics, 1997. **100**(6): p. 1004-1114.
81. García-Alix, A., et al. *Incidencia y prevalencia de la encefalopatía hipoxico-isquémica en la primera década del siglo xxi*. in *Anales de pediatría*. 2009. Elsevier.
82. Verklan, M.T., *The chilling details: hypoxic-ischemic encephalopathy*. The Journal of perinatal & neonatal nursing, 2009. **23**(1): p. 59-68.
83. Cloherty, J.P., E.C. Eichenwald, and A.R. Stark, *Manual of neonatal care*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
84. Finer, N.N., et al., *Factors affecting outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants*. American Journal of Diseases of Children, 1983. **137**(1): p. 21-25.
85. Wang, Z., et al., *Combined prediction of miR-210 and miR-374a for severity and prognosis of hypoxic–ischemic encephalopathy*. Brain and behavior, 2018. **8**(1): p. e00835.
86. Mrelashvili, A., et al., *The Sarnat score for neonatal encephalopathy: looking back and moving forward*. Pediatric Research, 2020. **88**(6): p. 824-825.
87. Miller, S.P., et al., *Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy*. American journal of obstetrics and gynecology, 2004. **190**(1): p. 93-99.
88. Bruns, N., et al., *Application of an amplitude-integrated EEG monitor (cerebral function monitor) to neonates*. JoVE (Journal of Visualized Experiments), 2017(127): p. e55985.
89. Eken, P., et al., *Intracranial lesions in the fullterm infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation*. Neuropediatrics, 1994. **25**(06): p. 301-307.
90. Eken, P., et al., *Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy*. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 1995. **73**(2): p. F75-F80.
91. Ilves, P., et al., *Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants*. Acta paediatrica, 2004. **93**(4): p. 523-528.
92. Bano, S., V. Chaudhary, and U.C. Garga, *Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A radiological review*. Journal of pediatric neurosciences, 2017. **12**(1): p. 1.
93. Vermeulen, R.J., et al., *Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study*. Radiology, 2008. **249**(2): p. 631-639.
94. Zarifi, M.K., et al., *Prediction of adverse outcome with cerebral lactate level and apparent diffusion coefficient in infants with perinatal asphyxia*. Radiology, 2002. **225**(3): p. 859-870.

95. Lv, H., et al., *Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid*. Clinica chimica acta, 2015. **450**: p. 282-297.
96. Krigger, K.W., *Cerebral palsy: an overview*. American family physician, 2006. **73**(1): p. 91-100.
97. Reddihough, D.S. and K.J. Collins, *The epidemiology and causes of cerebral palsy*. Australian Journal of physiotherapy, 2003. **49**(1): p. 7-12.
98. Solevåg, A., G. Schmölzer, and P.-Y. Cheung, *Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia*. Free Radical Biology and Medicine, 2019. **142**: p. 113-122.
99. Toth, B., A. Becker, and B. Seelbach-Göbel, *Oxygen saturation in healthy newborn infants immediately after birth measured by pulse oximetry*. Archives of gynecology and obstetrics, 2002. **266**(2): p. 105-107.
100. Wyllie, J., et al., *Die Versorgung und Reanimation des Neugeborenen*. Notfall + Rettungsmedizin, 2015. **18**(8): p. 964-983.
101. Klinger, G., et al., *Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia?* Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2005. **90**(1): p. F49-F52.
102. Vento, M., et al., *Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates*. Pediatrics, 2001. **107**(4): p. 642-647.
103. Basu, P., et al., *Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia*. European journal of pediatrics, 2009. **168**(7): p. 833-838.
104. Yozawitz, E., A. Stacey, and R.M. Pressler, *Pharmacotherapy for seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy*. Pediatric Drugs, 2017. **19**(6): p. 553-567.
105. Walter, J., *Metabolic acidosis in newborn infants*. Archives of disease in childhood, 1992. **67**(7 Spec No): p. 767.
106. Jilani TN, P.C., Sharma S. *Theophylline*. 2020 28.09.2020 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/>.
107. Wagner, C.L., et al., *The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia?* Pediatric neurology, 1999. **21**(1): p. 429-443.
108. Shah, P.S., A. Ohlsson, and M. Perlman, *Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2007. **161**(10): p. 951-958.
109. Cooper, D.J., *Induced hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: pathophysiology, current treatment, and nursing considerations*. Neonatal Network, 2011. **30**(1): p. 29-36.
110. Gonzales-Portillo, G.S., et al., *Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*. Frontiers in neurology, 2014. **5**: p. 147.
111. Bahrami, K.R. and K.P. Van Meurs. *ECMO for neonatal respiratory failure*. in *Seminars in perinatology*. 2005. Elsevier.
112. Lapointe, A. and K.J. Barrington, *Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn*. The Journal of pediatrics, 2011. **158**(2): p. e19-e24.
113. Gregory, G.A., et al., *Meconium aspiration in infants—a prospective study*. The Journal of pediatrics, 1974. **85**(6): p. 848-852.
114. World Health Organization. *F80.- Umschriebene Entwicklungsstörungen des Sprechens und der Sprache*. 2021 [cited 2021 04.05.2021]; Available from: <https://www.icd-code.de/icd/code/F80.1.html>.

115. Holinski-Feder, E., *Mentale Retardierung*. Monatsschrift Kinderheilkunde Zeitschrift für Kinder-und Jugendmedizin, 2008. **156**(4): p. 337-347.
116. Rhein, P.D.M.v. *Entwicklungsrückstand / Entwicklungsretardierung*. 2019 [cited 2021 05.05.2021]; Available from: <https://www.vertrauensaeerzte.ch/manual/4/entwicklungsrueckstand/#:~:text=Ein%20Entwicklungs%C3%BCckstand%20oder%20auch%20Entwicklung%20retardierung,normalentwickelten%20Kindern%20des%20gleichen%20Alter%20.>
117. Amboss. *Neurokutane Syndrome*. [Web Page] 2020 20.01.2020 [cited 2021 10.05.2021]; Available from: https://www.amboss.com/de/wissen/Neurokutane_Syndrome.
118. Hänsel, F., et al., *Sportpsychologie*. 2016: Springer-Verlag.
119. Sulkes, S.B. *Intellektuelle Behinderung*. 2020 [cited 2021 04.05.2021]; Available from: <https://www.msmanuals.com/de/heim/gesundheitsprobleme-von-kindern/lern-und-entwicklungsst%C3%B6rungen/intellektuelle-behinderung>.
120. Kaindl, A.M. and M. von der Hagen, *Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie*.
121. Woods, C.G., *Human microcephaly*. Current opinion in neurobiology, 2004. **14**(1): p. 112-117.
122. Nützenadel, W., *Gedeihstörungen im Kindesalter*. Dtsch Ärztebl Int, 2011. **108**: p. 642-649.
123. Knauf, T., P. Kormann, and S. Umbach, *Wahrnehmung, Wahrnehmungsstörungen und Wahrnehmungsförderung im Grundschulalter*. 2006, Stuttgart: W. Kohlhammer Verlag. S 21.
124. Schlack, R., et al., *Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2007. **50**(5-6): p. 827-835.
125. Glass, H.C., et al., *Risk Factors for Epilepsy in Children With Neonatal Encephalopathy*. Pediatric Research, 2011. **70**(5): p. 535-540.
126. Lehtonen, L., et al. *Early neonatal death: a challenge worldwide*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017. Elsevier.
127. Siva Saranappa, S., et al., *Clinical profile and outcome of perinatal asphyxia in a tertiary care centre*. Current Pediatric Research, 2015.
128. Azam, M., F. Malik, and P. Khan, *Birth asphyxia risk factors*. The professional, 2004. **11**(4): p. 416-423.
129. Bowe, E., et al., *Reliability of fetal blood sampling: Maternal-fetal relationships*. American journal of obstetrics and gynecology, 1970. **107**(2): p. 279-287.
130. Goldenberg, R.L., J.F. Huddleston, and K.G. Nelson, *Apgar scores and umbilical arterial pH in preterm newborn infants*. American journal of obstetrics and gynecology, 1984. **149**(6): p. 651-654.
131. Aliyu, I., T. Lawal, and B. Onankpa, *Hypoxic-ischemic encephalopathy and the Apgar scoring system: The experience in a resource-limited setting*. Journal of Clinical Sciences, 2018. **15**(1): p. 18-21.
132. Wiberg, N., et al., *Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2010. **89**(10): p. 1263-1269.

133. Manganaro, R., C. Mami, and M. Gemelli, *The validity of the Apgar scores in the assessment of asphyxia at birth*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1994. **54**(2): p. 99-102.
134. Hall, D., *Birth asphyxia and cerebral palsy*. BMJ: British Medical Journal, 1989. **299**(6694): p. 279.
135. Simon, L.V., M.F. Hashmi, and B.N. Bragg, *Apgar Score*. 2017.

