

Diplomarbeit

**Intrauterine Wachstumsrestriktion – Auswirkung
auf die zerebrale Oxygenierung von
Frühgeborenen während der Adaptationsphase**

eingereicht von

Nicolai Ralf Tritschler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Berndt Urlesberger

Dr.med.univ. Nariae Baik-Schneditz

Graz, am 20.08.2019

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 20.08.2019

Nicolai Ralf Tritschler eh

Danksagungen

Danksagungen haben den Sinn, sich bei Menschen zu bedanken, die in der Zeit der Entstehung dieser Arbeit, ein wichtiger Bestandteil meines Lebens waren und die mich dabei maßgeblich unterstützt haben, mir Kraft gegeben haben, die mich motiviert haben, vorangetrieben haben und letztlich zum Gelingen dieser Arbeit damit erheblich beigetragen haben. Dazu gehören auch jene Menschen, die den Weg für die Arbeit geebnet haben, Betreuer, Wegbegleiter und Freunde. Ihr alle seid ein wichtiger Teil dieses Projektes. Angefangen beim Team der Neonatologie, das seit Jahren unermüdlich untersuchen und Daten sammeln, die die Datenbank pflegen und auf dem neuesten Stand halten, und das alles, während sie Kinder versorgen, die gerade auf die Welt gekommen sind.

Vielen herzlichen Dank Euch, Berndt und Nariae, die Ihr nie den Glauben und das Vertrauen in mich verloren habt, egal wie lang ich gebraucht habe, um wieder genug Motivation zu sammeln, um weiterzuschreiben – sicherlich keine leichte Situation und auch auf eurer Seite sicherlich mit einer Menge Frust verbunden.

Ich danke ebenso meinen Freunden und meiner Familie, die stets hinter mir gestanden haben auf diesem Weg. Die vielen Aufmunterungen, wenn es grad nicht so gelaufen ist, wie es sollte, Ermutigungen und durchaus auch sehr deutliche Ansagen, haben es letztlich doch immer wieder geschafft, mich zu motivieren. Bekanntermaßen geht ohne die nötige Motivation, Muse und auch das oft unterschätzte Sitzfleisch nichts. Ohne euch wäre der Abschluss dieses Kapitels sicherlich noch langwieriger und schwerer geworden. Danke.

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Krankheitsbild der IUGR betrifft nach aktueller Datenlage zwischen 5 und 15% aller Schwangerschaften. Das ungeborene Kind durchleidet im Mutterleib eine chronische Mangelsituation an Nährstoffen oder Sauerstoff mit Auswirkungen auf die Entwicklung und das Wachstum. Als Folge zeigen die betroffenen Föten bestimmte Adaptationsmechanismen. Die Auswirkungen der IUGR sind vielfältig und reichen von der Schwangerschaft selbst bis ins Erwachsenenalter.

Einer der kompensatorischen Mechanismen des Kindes ist das "brain-sparing", eine Umverteilung des Blutvolumens zugunsten der sensiblen Bereiche des Gehirns. Der Effekt lässt sich mithilfe der Nahinfrarotspektrometrie messen, der dabei erhobene Parameter ist die regionale Sauerstoffsättigung, in unserem Fall die des Gehirns. In Kombination mit Messungen der peripheren Sauerstoffsättigung lässt sich zudem darstellen und vergleichen, wieviel Sauerstoff das Hirngewebe aus dem Blut extrahiert.

Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob das Vorliegen einer IUGR einen Einfluss auf die beobachteten Messwerte hat. Untersucht wurden dabei hinsichtlich der Hypothesen folgende Messvariablen aus der verwendeten Datenbank: Cerebrale Sauerstoffsättigung; cFTOE, periphere Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Blutdruck.

Methodik

In die statistische Auswertung dieser retrospektiven Datenbankanalyse fließen Daten einer seit 2008 geführten Datenbank der *Neonatologischen Abteilung des LKH-Universitätsklinikums Graz* ein. Die Daten wurden im Rahmen der Erstversorgung der Kinder nach der Geburt erhoben. Neben den bereits erwähnten Zielvariablen wurden auch weitere Daten, wie das Gestationsalter, das Geburtsgewicht oder auch die vergebenen APGAR-Scores der ersten Lebensminuten in der Datenbank vermerkt.

In diese Arbeit flossen die Daten von 180 Probanden ein, davon waren 45 Kinder mit einer IUGR diagnostiziert. Es wurde bei der Zusammenstellung der Population

ein Matching im Verhältnis 1:3 vorgenommen, jedem der 45 Kinder IUGR-Kinder wurden drei Kinder ohne IUGR im selben Gestationsalter bei Geburt, desselben Geschlechts zugeordnet.

Ergebnisse

Es konnten keine Unterschiede in der peripheren Sauerstoffsättigung zwischen IUGR-Kindern und Kindern der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Herzfrequenz zeigte ebenfalls keinen Einfluss zur Gruppenzugehörigkeit. Der MAD zeigte signifikante Unterschiede, IUGR-Kinder hatten höhere MAD als die Kontrollkinder.

Hinsichtlich der cerebralen Sauerstoffsättigung wurde der vermutete Zusammenhang bestätigt, ab der fünften Minute der Messungen war ein signifikanter Unterschied sichtbar, wobei IUGR-Kinder die höheren Sättigungswerte aufwiesen. Innerhalb der IUGR-Gruppe wurde auch untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss hat. Die Hypothese, dass weibliche IUGR-Kinder eine niedrigere Sättigung aufweisen, konnte nicht bestätigt werden.

Die cFTOE zeigte ab der fünften Lebensminute einen signifikanten Unterschied, hierbei hatten die IUGR-Kinder die geringeren Extraktionswerte vorzuweisen.

Schlussfolgerung

Das Vorliegen einer IUGR hat unabhängig vom Geschlecht Einfluss auf die cerebrale Sauerstoffsättigung sowie die cFTOE nach der Geburt. Zudem scheint das Vorliegen einer IUGR den MAD zu beeinflussen.

Aufgrund der starken Auswirkungen einer IUGR auf das gesamte Leben, ist es wichtig Schwangerschaften engmaschig zu überprüfen, sodass keine IUGR unerkannt bleibt. Noch in der Schwangerschaft sind Maßnahmen zu ergreifen, die Ursachen einer IUGR zu finden und gegebenenfalls zu beseitigen. Unmittelbar nach der Geburt bietet die NIRS ein potentes Mittel, die Perfusion des Gehirns zu beurteilen, Rückschlüsse auf die cerebralen Auswirkungen zu erhalten und sollte daher insbesondere nach Hochrisikoschwangerschaften zu einer Standardanwendung werden.

Schlüsselwörter

IUGR, NIRS, cerebrale Sauerstoffsättigung, cFTOE, brain-sparing

Abstract

Background

Current research claims, that between 5 and 15 % of all pregnancies are affected by a disease called intrauterine growth restriction (IUGR). The consequences of an IUGR are not restricted to the intrapartal period, but are affecting the child in different ways until the adolescence. Due to the chronic shortage of nutrients or oxygen, the unborn child adapts to this situation in diverse ways. One of the most important forms in the adaption is the so called "brain-sparing". This means, that the circulatory system of the foetus shifts from an even distribution of blood volume to a redistribution of the blood towards special brain regions.

The technic of near infrared spectroscopy (NIRS) allows the clinical staff to measure the regional oxygen saturation levels - for example in the brain. If those measurements are combined with the standard oximetry, special devices can calculate a value that shows the cerebral extraction of oxygen (cFTOE).

Objective

Aim of the study is to show a correlation between the disease IUGR and different measured parameters. Depending on the assumed hypotheses the following variables of the used database were analysed: cerebral oxygen saturation, cFTOE, peripheral oxygen saturation, heartrate and blood pressure.

Methods

This study is a retrospective analysis of data. The data is extracted from a database operated since 2008 by the division of neonatology from the department of Paediatrics and Adolescent Medicine, LKH University Hospital, Graz.

Data like the vital parameters, APGAR-scores or the gestational age at birth are feeding the database whilst the immediate neonatal transition of the child.

Parameters of 180 children in total where analysed, 45 of them where diagnosed with an IUGR. To reach a better statistical power a 1:3 matching (IUGR vs. non-IUGR in terms of gestational age and similar sex) was proceeded.

Results

There were no differences in peripheral oxygen saturation between the groups. The heartrate showed no influence of the IUGR. The mean arterial pressure (map) was different between the groups, with the higher values within the IUGR-group. From the fifth minute of life there were significant differences between the groups in terms of the cerebral oxygen saturation (IUGR with higher values) and the cFTOE (IUGR with lower values). There were no differences within the IUGR-group in cerebral saturation levels depending on the sex of the children.

Conclusion

Children who suffered from an IUGR showed independently from their sex higher cerebral oxygen levels and lower cFTOE-levels. The map of those kids was significantly higher compared to children without an IUGR.

An intrauterine growth restriction causes consequences for the whole life. Due to this fact it's important to check pregnancies closely for the first signs of an IUGR, especially in high-risk pregnancies. If identified, steps need to be taken finding the causes and, if possible, to eliminate them.

Near infrared spectroscopy provides a profound resource to monitor the perfusion of the brain and to estimate the state of the brain in the immediate neonatal transition and should become a standard measurement in the neonatal transition.

Keywords

IUGR, NIRS, regional oxygen saturation, cFTOE, brain-sparing

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
1 Einleitung	12
1.1 DIE FRAGE NACH DEM WARUM	12
1.2 INTRAUTERINE WACHSTUMSRESTRIKTION	13
1.2.1 <i>Definition</i>	14
1.2.2 <i>Hintergrund, Einteilung, Ursachen und Diagnostik</i>	15
1.2.3 <i>Auswirkungen der Intrauterinen Wachstumsrestriktion</i>	22
1.2.4 <i>„Brain- und heart-sparing“ – eine Einführung</i>	27
1.3 NAHINFRAROTSPEKTROMETRIE	30
1.3.1 <i>Technische Grundlagen Photometrie</i>	30
1.3.2 <i>Technische Grundlagen Nahinfrarot-Spektrometrie</i>	35
2 Material und Methoden	39
2.1 VERWENDETE GERÄTE	39
2.2 STATISTISCHE HINTERGRÜNDE	39
2.3 STUDIENDESIGN	41
2.4 HYPOTHESEN – FRAGESTELLUNGEN	41
2.5 DURCHFÜHRUNG DER MESSUNGEN	42
2.6 STATISTIK	44
2.7 WEITERFÜHRENDE BERECHNUNGEN	44
3 Ergebnisse – Resultate	45
3.1 BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION	47
3.2 PERIPHERE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	52
3.3 HERZFREQUENZ	53
3.4 CEREBRALE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	55
3.5 cFTOE	58
3.6 BLUTDRUCKVERGLEICHE	61
4 Diskussion	62
4.1 GRENZEN DER ERGEBNISSE	65
5 Literaturverzeichnis	68

Glossar und Abkürzungen

AGA.....	appropriate for gestational age
ANOVA.....	analysis of variance
APGAR.....	Beurteilungsscore von Neugeborenen nach Virginia APGAR
Bpm.....	Herzfrequenz, "beats per minute"
cFTOE.....	cerebral fractional tissue oxygen extraction
CMV.....	Cytomegalievirus
DPF.....	differential path length
EKG.....	Elektrokardiogramm
FMBV.....	fractional moving blood volume
FTOE.....	fractional tissue oxygen extraction
GA.....	Gestationsalter
HELLP.....	haemolysis elevated liver enzymes low platelet count
IUGR.....	intrauterine growth restriction
MAD.....	mittlerer arterieller Blutdruck
MCA.....	arteria cerebri media
NApH.....	Nabelschnur-pH
NEC.....	nekrotisierende Enterokolitiden
NIRS.....	Nahinfrarotspektrometrie
n.....	Anzahl der Probanden
OR.....	odds-ratio
PEEP.....	positiv end-expiratory pressure
PI.....	pulsatility index
PPV.....	positive pressure ventilation
RDS.....	respiratory distress syndrome
RI.....	resistance index
RR_Dia.....	diastolischer Blutdruck
RR_MAD.....	mittlerer arterieller Blutdruck
RR_Sys.....	systolischer Blutdruck
rSO ₂	Gewebssauerstoffsättigung im Gehirn
SaO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SGA.....	small for gestational age
SLI.....	sustained lung inflation
SS.....	Schwangerschaft

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Daten der Population beider Geschlechter	49
Tabelle 2: Daten der Population des männlichen Geschlechtes	49
Tabelle 3: Daten der Population des weiblichen Geschlechtes	50
Tabelle 4: Einfluss der Studiengruppe auf die cFTOE.....	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Perzentilenknick (Fenton und Kim 2013).....	18
Abbildung 2: Risikofaktoren für das Entstehen einer IUGR (Auswahl)	21
Abbildung 3: Übersicht der Auswirkungen einer IUGR (Auswahl)	26
Abbildung 4: Wellenlängen elektromagnetischer Strahlung (Breit Carolin 2017) .	30
Abbildung 5: Wavelength Pulsoxy (Barker S. J., Hay B., Myasaka K., Poets C.) .	34
Abbildung 6: Absorptionsverhalten von Hämoglobin (Delpy und Cope 1997)	36
Abbildung 7: Hauptverfahren der NIRS schematisch (Delpy und Cope 1997)	37
Abbildung 8: 1:N-Matching, Erhöhung Power (Deckert Andreas 2011).....	40
Abbildung 9: Geschlechterverteilung in den Studiengruppen	47
Abbildung 10: SpO ₂ in % in Abhängigkeit der Studiengruppe	52
Abbildung 11: SpO ₂ in % in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	53
Abbildung 12: Herzfrequenz in Bpm in Abhängigkeit der Studiengruppe	54
Abbildung 13: Herzfrequenz in Bpm in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	55
Abbildung 14: rSO ₂ in % in Abhängigkeit der Studiengruppe	56
Abbildung 15: rSO ₂ in % in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	57
Abbildung 16: rSO ₂ in % - Geschlechterdifferenz IUGR-Gruppe.....	58
Abbildung 17: cFTOE in Abhängigkeit der Studiengruppe	60
Abbildung 18: cFTOE in Abhängigkeit vom Geschlecht	60
Abbildung 19: MAD/RR in mmHg in Abhängigkeit der Studiengruppe	62

1 Einleitung

1.1 Die Frage nach dem Warum

Die Schwangerschaft gilt als eine der größten und komplexesten Umstellungen in der normalen Physiologie der Frau. Eine beinahe unüberschaubare Anzahl an spezifischen Vorgängen verlaufen in einer Schwangerschaft mehr oder weniger gleichzeitig, alle jedoch mit einem gemeinsamen Ziel: Das Hervorbringen von neuem Leben. Die Vorgänge sind vielfältig und in jeder Schwangerschaft individuell an den mütterlichen Körper, die soziale Situation, das vorherrschende Umfeld oder auch an den Partner angepasst, um eine optimale Schwangerschaft zu gewährleisten und gesunde, vitale Kinder auf die Welt zu bringen.

Ein Großteil aller Schwangerschaften verläuft dabei ohne gravierende Probleme.

Es kommt jedoch, je nachdem welche Quellen herangezogen werden, in ca. 5 - 15 % aller Schwangerschaften zu gravierenden Missständen im Verlauf der Schwangerschaft, die zum Vorliegen einer *Intrauterinen Wachstumsrestriktion* (im Folgenden als IUGR aus dem Englischen „intrauterine growth restriction“ bezeichnet) führen können. Weiterhin ist die Häufigkeit davon abhängig, welche Gegend in die Untersuchung einbezogen wird, nicht zuletzt, weil in verschiedenen Ländern nicht unbedingt dieselben Perzentile genutzt werden, um das Vorliegen einer IUGR zu objektivieren. (Bamfo und Odibo 2011; Longo et al. 2013)

Dabei ist jedoch zu beachten, dass nicht jedes Kind, welches klein und leicht zur Welt kommt, in seinem Wachstum und seiner Entwicklung eingeschränkt ist. Es ist wichtig herauszufinden, warum das Kind klein und leicht auf die Welt kommt, und sich die Frage zu stellen, ob diese Ursache zum Vorliegen einer IUGR geführt hat. Liegt eine IUGR vor, wirft das wiederum neue Fragen auf, denn das Kind passt sich bereits im Mutterleib einer dauerhaften Mangelsituation an, sei es durch eine nicht ausreichende oder ungleichmäßige Durchblutung oder durch eine Sauerstoffversorgung, die den Ansprüchen des ungeborenen Kindes nicht entspricht. Ein unzureichendes Angebot an Nährstoffen oder das Vorhandensein von pathologischen Störungen des Kindes selbst können ebenso zu gestörten Wachstumsvorgängen führen.

Bei der weiteren Begutachtung des Fötus ist die Beobachtung kompensatorischer Schritte, die ein Fötus eingeht, von großem Interesse. Es sind bereits verschiedene Mechanismen bekannt, die die sensiblen Teile des Körpers schützen sollen.

In dieser Arbeit wird der Fokus explizit auf Schutzmaßnahmen für das Gehirn gelegt – welche Rolle spielt das sogenannte „brain-sparing“? Dieser zentralen Frage wird in dieser Diplomarbeit nachgegangen.

Die vorliegende Arbeit ist im Grunde eine retrospektive Datenauswertung. Um jedoch ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Thematiken zu ermöglichen, werde ich in dieser Einleitung verschiedenen Aspekten, die eine Rolle für das Verständnis spielen, einzelne Kapitel widmen. Dazu gehört das Krankheitsbild einer IUGR, die Technik der Nahinfrarot-Spektrometrie und deren biochemische und physikalische Grundlagen, der Effekt des „brain-sparings“ und letztlich die Methodik der Datenerhebung und -auswertung aus der zugrunde liegenden Datenbank. Eine kurze Einführung in das statistische Matching wird ebenfalls kurz gegeben.

1.2 Intrauterine Wachstumsrestriktion

Eine intrauterine Wachstumsrestriktion ist ein multiplexes Phänomen der Schwangerschaft. Sowohl für die Mutter als auch für das Kind ist das Krankheitsbild eine große Herausforderung, da es sowohl während der Schwangerschaft selbst, zur Zeit der Geburt und in der postpartalen Adaptationsphase zu Komplikationen kommen kann. Doch damit nicht genug. Eine durchlebte Wachstumsrestriktion kann sich selbst in den ersten Lebensjahren eines neugeborenen Kindes noch auswirken, mit teils weitreichenden Folgen bis ins Erwachsenenalter. Auf die Folgen und Auswirkungen wird im Verlauf dieses Kapitels gesondert eingegangen.

1.2.1 Definition

Die Intrauterine Wachstumsrestriktion beschreibt ein Krankheitsbild, das sich dadurch auszeichnet, dass ein Fötus während der Entwicklung und Reifung im Mutterleib nicht in der Lage ist, perzentilengerecht zu wachsen und zu gedeihen. Diese Einschränkung betrifft zwischen 5 und 10% aller Schwangerschaften (Bamfo und Odibo 2011)

Eine andere Arbeit aus dem Jahre 2009 schränkt die Inzidenz einer IUGR sehr stark ein, abhängig von Faktoren, wie der untersuchten Gegend und den dort verwendeten Perzentilen für das Wachstum des Kindes. Die Autoren sprechen in ihrer Studie von einer Inzidenz von 5,13%. Sie beschreiben eine 3-7%-ige Wahrscheinlichkeit in der gesamten Population für das Auftreten einer IUGR in der Schwangerschaft. Romo et al beschreiben außerdem in ihrem abstract eine stark gestiegene Inzidenz in den vergangenen 10 Jahren. (Romo et al. 2009)

Zu unterscheiden ist dabei generell zwischen SGA-Kindern, die einfach klein geboren sind (SGA: „small for gestational age“), und solchen Kindern, bei denen tatsächlich eine IUGR vorliegt. SGA-Kinder erreichen dabei letztlich ihre genetisch vorbestimmte Körpergröße mit dazu passendem Körpergewicht, selbst wenn dies bedeutet, dass ihr Gewicht unter der 10. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter liegt. IUGR-Kinder sind im Gegensatz dazu diejenigen, die ihr genetisches Wachstumspotential aufgrund von pathologischen Geschehnissen nicht ausschöpfen.

Zusammenfassend kann also festgelegt werden, dass zwei Faktoren den Unterschied zwischen einem SGA-Kind und einem IUGR-Kind ausmachen:

- Ein Geburtsgewicht unterhalb der zugehörigen 10. Perzentile und
- das Vorhandensein eines oder mehrerer pathologischer Prozesse, welche das Erreichen des genetisch determinierten Gewichtes verhindert. (awmf.org 2017)

1.2.2 Hintergrund, Einteilung, Ursachen und Diagnostik

Hintergrund

Zur Beschreibung der Ursachen und Hintergründe der IUGR ist es notwendig, sich mit den normalen Vorgängen während einer Schwangerschaft in Bezug auf das intrauterine Wachstum auseinanderzusetzen. Das Wachstum eines ungeborenen Kindes kann dabei in 3 unterschiedliche Phasen eingeteilt werden.

In der ersten Phase der Schwangerschaft, im Zeitraum der 4.-20. Schwangerschaftswoche (im folgenden SSW abgekürzt), findet eine zahlreiche Zellteilung und eine Vervielfältigung des Zellbestandes statt, es kommt zur Hyperplasie. In dieser Zeit wächst das Ungeborene vom Embryo zum Fötus heran.

Die zweite Phase ab der 20. SSW bis hin zur 28. SSW wird durch hypertrophes Wachstum der Zellen bestimmt, während die Zellteilung abnimmt.

Die dritte und letzte Phase des Wachstums ab der 28. SSW bis zur 40. SSW, beziehungsweise bis zur Geburt, dient dem weiteren Wachstum der Zellen. Das Zellwachstum ist in diesem Stadium besonders stark ausgeprägt. In dieser letzten Phase der Schwangerschaft werden bis zu 95% des Gewichtes des Neugeborenen angesammelt. (Linda K. Bennington 2019; Suhag und Berghella 2013)

Abhängig davon, in welcher dieser drei Phasen eine Noxe oder ein pathologisches Geschehen einwirken kann beziehungsweise stattfindet, kann das weitere Wachstum und auch die weitere Entwicklung des Ungeborenen entscheidend beeinflusst werden. Eine Beschreibung und Auflistung einiger möglicher und wichtiger Ursachen für das Auftreten einer IUGR wird im weiteren Verlauf der Arbeit dargelegt.

Einteilung

Das klinische Bild des IUGR kann in zwei Kategorien – zum einen in eine symmetrische Form und zum anderen in eine asymmetrische Form – eingeteilt werden.

Bei der selteneren symmetrischen Form ist sowohl beim Körpergewicht als auch bei der Körperlänge ein Defizit erkennbar. Der Kopfumfang ist dabei proportional zu Gewicht und Länge. Der Fötus ist also insgesamt nicht perzentilengerecht gewachsen und damit sowohl zu klein als auch zu leicht. Die Unterscheidung zwischen einem IUGR-Kind und einem SGA-Kind ist hierbei erschwert.

Die asymmetrische Form des IUGR betrifft zunächst nur das Körpergewicht und ist die weitaus häufigere Form des IUGR. Im Vergleich zum Körpergewicht ist der Bauchumfang reduziert, die Proportionen des Körpers sind nicht proportional zum Kopfumfang. (Dr. Benjamin Abels 2019; Puccio et al. 2013)

Zu einem symmetrischen IUGR kommt es, wenn das Ungeborene in der ersten Phase des Wachstums bereits beeinträchtigt wird, das heißt, in der Phase in der hauptsächlich die Zellteilung und nur wenig Zellwachstum stattfindet.

Kommt es in der zweiten oder dritten Phase des Wachstums zu einer Beeinträchtigung, ändert sich durch die Einflüsse eher wenig an der Anzahl der Zellen. Dafür sind die Zellen kleiner, was sich vermehrt in einem verringerten Gewicht niederschlägt, wohingegen die Körperlänge und der Kopfumfang weniger bis gar nicht betroffen sind – im Resultat erhalten wir somit meist eine asymmetrische IUGR (Suhag und Berghella 2013)

Zusammenfassend kann festgelegt werden, dass bei der symmetrischen Form der Fötus insgesamt unter der 10. Perzentile gelegen ist, während bei der asymmetrischen Form des IUGR nur das Körpergewicht unter der 10. Perzentile zu finden ist.

Diagnostik

Für eine gute und eindeutige Identifikation, ebenso wie für eine Unterscheidung zwischen SGA-Kindern und IUGR-Kindern, sind mehrere Schritte notwendig.

Da hierbei alle Messungen und auch die Eintragung der Messwerte in Perzentilen, im Zusammenhang mit dem zugehörigen Gestationsalter zu betrachten und auch zu interpretieren sind, ist die genaue Bestimmung des Gestationsalters unabdingbar.

Die zuverlässigste Methode, um das genaue Alter eines Fötus zu bestimmen, ist dabei keineswegs die Frage nach der letzten Regelblutung. Objektiver und damit vergleichbarer ist die Messung der Scheitel-Steiß-Länge des ungeborenen Kindes mithilfe von Ultraschallgeräten in der Frühschwangerschaft. Sie eignet sich deutlich besser, da in der Frage der letzten Monatsblutung oftmals anamnestisch kein absoluter Zeitpunkt bestimmt werden kann. (awmf.org 2017)

Weitere relevante Methoden wären einerseits die Fundushöhenbestimmung und andererseits die klinische Palpation des Fötus im Mutterleib. Beide der letztgenannten Methoden sind jedoch sehr von der Erfahrung und den Fähigkeiten des Untersuchers abhängig, außerdem ist die Palpation eher eine subjektivere Methode zur Untersuchung. Um objektive Ergebnisse zu erhalten, ist die ultraschallgestützte Vermessung daher zu bevorzugen. (awmf.org 2017)

Als weitere Parameter, um eine beginnende oder bereits vorhandene Wachstumsrestriktion zu erkennen, können neben der Scheitel-Steiß-Länge, der Palpation und der Fundushöhenbestimmung auch der Bauchumfang oder die Länge des Femurknochens dienen. Aus den erhobenen Messwerten kann ein aktuelles Gewicht abgeschätzt werden, wobei die Fehlerrate zwischen 7-10% anzusiedeln ist. (Mandrizzato et al. 2008)

Ist das Alter korrekt bestimmt, können alle weiteren Messwerte korrekt in die genutzten Perzentile eingetragen werden. Von großer Wichtigkeit ist es hierbei, die für die jeweilige geografische Lage korrekten Perzentile zu verwenden, da ansonsten – selbst bei genauesten Messungen – ein falscher Schluss gezogen werden kann (Linda K. Bennington 2019)

Dies alles dient im Idealfall der seriellen biometrischen Vermessungen des Fötus. Ein im zeitlichen Verlauf abnehmendes Wachstum in Form eines Perzentilenknicks lässt sich dadurch erkennen und bietet die Möglichkeit – zumindest theoretisch – rechtzeitig adäquat handeln zu können. In der folgenden Abbildung ist exemplarisch eine Wachstumsperzentile für einen frühgeborenen männlichen Fötus mit Perzentilenknick eingezeichnet, um diesen zu veranschaulichen.

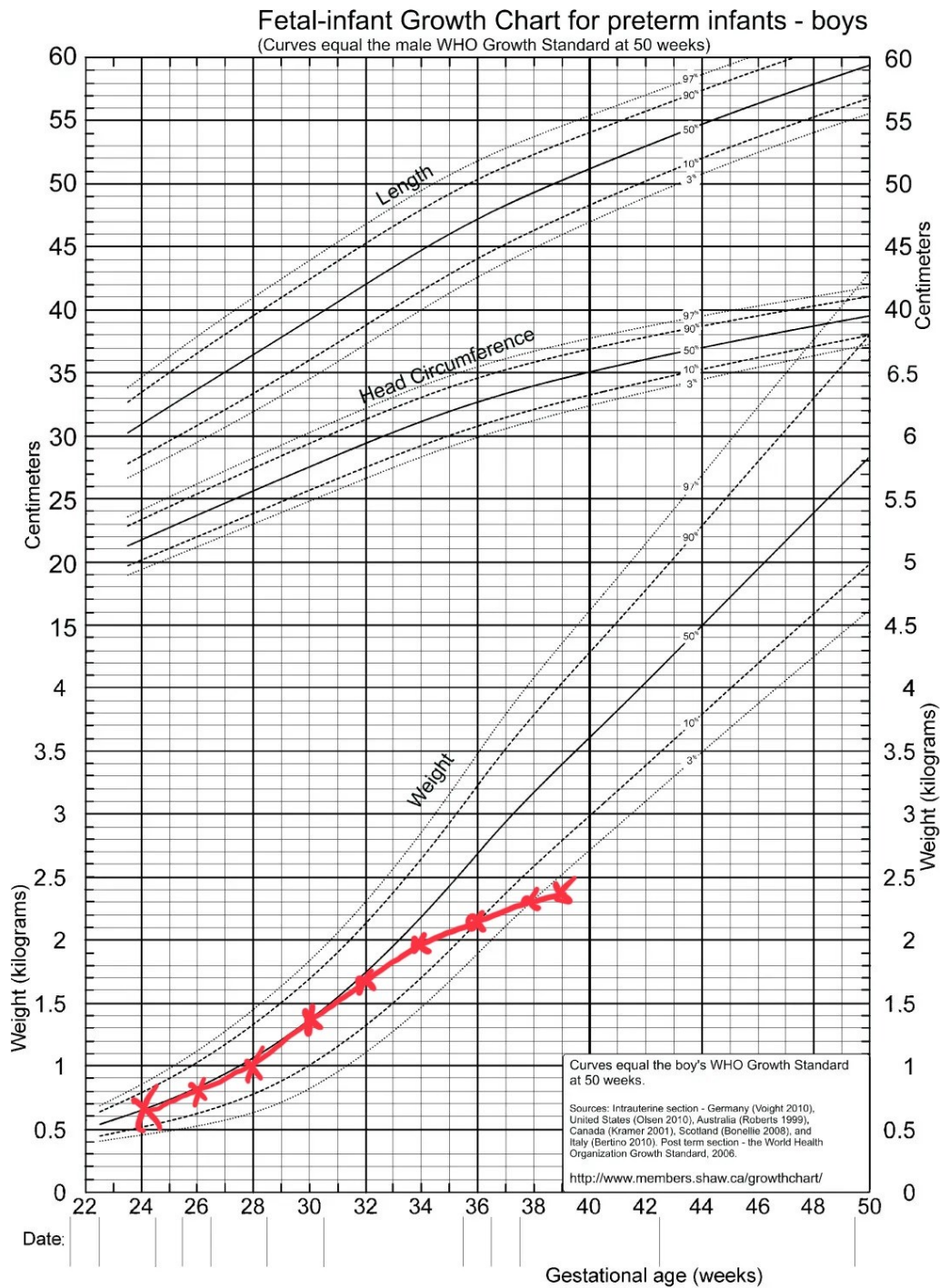


Abbildung 1: Perzentilenknick (Fenton und Kim 2013)

Ursachen

Die Ursachen für das Auftreten einer IUGR sind vielfältig und werden kontrovers diskutiert. Generell gibt es eine lange Reihe von Ursachen, die in einen entweder bestätigten oder vermuteten Zusammenhang zu einem vermehrten Auftreten einer IUGR gestellt werden können. Die Ursachen können dabei laut Anju Suhag und Vincenzo Berghella in ihrer Arbeit „Intrauterine

Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis“ in drei Gruppen aufgeteilt werden (Suhag und Berghella 2013):

- Maternale Faktoren
- Fetale Faktoren
- Plazentare Faktoren

Eine weitere Gruppe kann außerdem durch sozioökonomische Faktoren gebildet werden, wie auch Romo et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2009 zeigen. Sie führen zahlreiche Faktoren auf, die ein Auftreten der IUGR begünstigen. Zusätzlich zu den bereits bekannten Ursachen, bringen sie dezidiert verschiedene sozioökonomische Faktoren in Verbindung zu einer IUGR. Dazu zählen, neben dem generellen sozialen Status, unter anderen auch der Beruf der Eltern, die Wohnsituation, das Einkommen oder eine abgeschlossene Immigration.

Auch weitere Ursachen – beispielsweise Arbeitsstunden, Nikotinabusus, Kaffeekonsum, aber auch ein bereits vorhandenes SGA-Geschwisterchen oder die mütterliche Schlafhygiene – wurden neben zusätzlichen Faktoren in der Arbeit berücksichtigt. Nicht alle jedoch zeigen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Inzidenz einer IUGR. Die größten Auswirkungen auf die Inzidenz der IUGR machen laut dieser Arbeit folgende Faktoren aus:

- der wichtigste Faktor: aktiver und passiver Nikotinabusus
- das Stressniveau der Mutter in der Schwangerschaft
- die Arbeitsbelastung der Mutter in der Schwangerschaft
- die Anzahl Monate, in der die Mutter vor der Schwangerschaft weiter beschäftigt war
- und zuletzt die Größe der Eltern. (Romo et al. 2009)

Zu den Risikofaktoren zählen außerdem, neben Malformationen der Plazenta oder des Ungeborenen, auch maternale Erkrankungen, die jedoch nicht zwangsläufig eine infektiöse Genese aufweisen müssen. Neben infektiösen Ursachen kommen mütterlicher Bluthochdruck, CED (chronisch entzündliche Darmerkrankung) oder Diabetes ebenso in Frage, wie auch diverse

autoimmune Erkrankungen, wie ein Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) oder das Antiphospholipid-Syndrom (awmf.org 2017)

Insofern dürfen auch sozioökonomische Faktoren, die eine große Rolle spielen, auf keinen Fall außer Acht gelassen werden, mündet beispielsweise Armut oder ein geringer sozialer Status nicht selten in Alkohol- und Drogenmissbrauch. Beide Missbrauchsformen, ebenso wie der Missbrauch von Medikamenten oder das Rauchen, sind wichtige Risikofaktoren für das Entstehen einer IUGR. (Romo et al. 2009)

Weitere Faktoren, wie ein längerer Aufenthalt in Höhen über 1500m, die das Risiko erhöhen können, finden sich in der folgenden Grafik. Auch Bechtold et al. bietet hierfür eine gute Übersicht in ihrem Beitrag im Buch *Checkliste Neonatologie*:

Maternal:

- Demografie (Alter, Ethnie, Ernährungszustand, Größe, Gewicht)
- Vorerkrankungen (zyanotische Vitien, Lungenerkrankungen, Hämoglobinopathien, Nephropathien, Kollagenosen, hämatologische/immunologische Erkrankungen bei vermehrter Thrombosebildung)
- SS-Erkrankungen wie präeklampsie, HELLP, Hypertonie, Abusus (Drogen, Nikotin, Alkohol, insbesondere Nikotin, Verdoppelung der SGA-Rate), Medikamente wie Cumarin/Hydantoin
- Assistierte Reproduktion

Plazentar:

- reduzierte Austauschfläche (Plazenta zu klein, Thrombose, Hämatome, partielle Lösung), Blutfluss verringert

Fetal:

- 5-20% genetisch bedingt, beispielsweise Trisomie 13/18/21, Deletionen, Monosomie, Silver-Russel, Kongenitale Anomalien 1-2% (Kardial, renal, Gastrointestinal), Stoffwechseldefekte; Mehrlinge, Endokrinologische Ursachen, Infekte wie Röteln, Toxoplasmose, CMV, fetofetales/fetomaternales Transfusionssyndrom (Bechtold-Dalla Pozza et al. 2019)

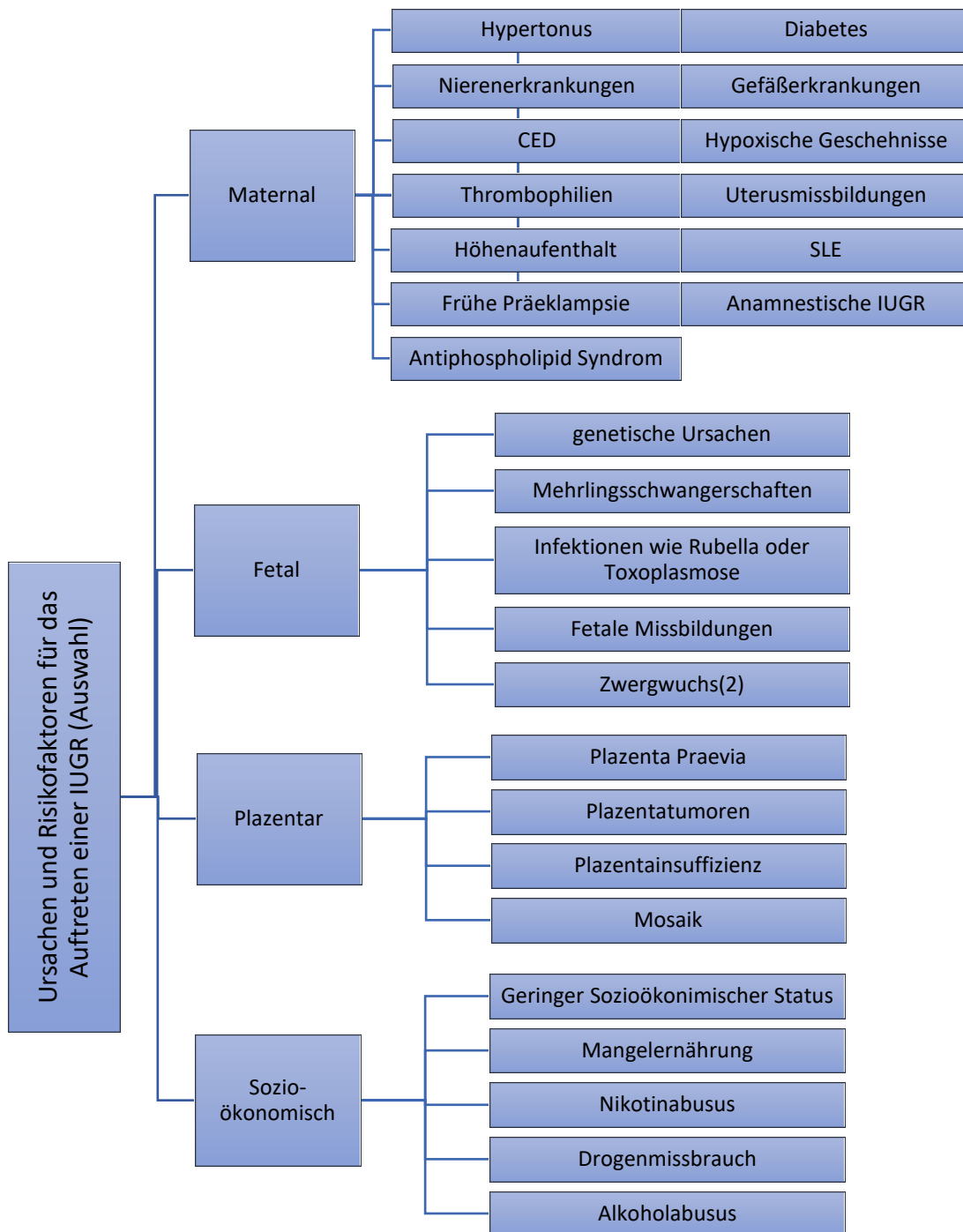


Abbildung 2: Risikofaktoren für das Entstehen einer IUGR (Auswahl)

1.2.3 Auswirkungen der Intrauterinen Wachstumsrestriktion

Die Auswirkungen einer bestehenden IUGR können wiederum eingeteilt werden in die Auswirkungen, die bereits in der Schwangerschaft bis hin zu den ersten Lebenstagen zum Tragen kommen, und solche, die sich erst im späteren Lebensverlauf zeigen. Eine weitere Gruppe kann als mittelfristig angesehen werden, eine andere als langfristig. Zur besseren Übersichtlichkeit werden die Auswirkungen in Kurzeitenauswirkungen, mittelfristige Auswirkungen und Langzeitauswirkungen eingeteilt, wenngleich der Übergang, insbesondere im Bereich der Entwicklungsverzögerungen, fließend ist. Eine dezidierte Zuordnung ist daher teilweise schwierig. Beispielsweise wurde in einer Studie zum Zusammenhang zwischen plötzlichem intrauterinen Kindstod herausgefunden, dass 52% aller Totgeburten mit dem Vorliegen eines IUGR in Verbindung gebracht werden können. (Frøen et al. 2004)

Kurzeitenauswirkungen

Longo et al beschreiben in ihrer Arbeit " Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR)" aus dem Jahr 2013 das Vorliegen einer IUGR als Prädiktor für eine erhöhte Säuglingssterblichkeit und Morbidität. Zu den akuten Auswirkungen einer IUGR zählen demnach neben metabolischen Schwierigkeiten – mangelhafte Energiespeicher hinsichtlich Fett und Glykogen, hormonelle Dysregulationen, Insulinresistenzen – und hämatologischen Schwierigkeiten – Polyzythämien, Thrombozytopenien, Erythropoetinüberschuss, bedingt durch lang andauernde Hypoxien – auch eine gestörte Thermoregulation des Neugeborenen. Zudem kommt es zu einem gehäuften Auftreten von Atemnotsyndromen (respiratory distress syndrome RDS), nekrotisierenden Enterokolitiden (NEC), sowie Retinopathien – diese drei genannten Krankheitsbilder stellen für sich gesehen bereits ein Risiko für ein verfrühtes Sterben des Neugeborenen dar. (Longo et al. 2013)

Auch Ishii et al zeigten 2014 in ihrer Arbeit über veränderten zerebralen und systemischen Blutfluss hinsichtlich SGA- und AGA-Kindern (AGA: appropriate for gestational age) ein ähnliches Bild, bezüglich der kurzfristigen Auswirkungen, die ein Kind mit IUGR betreffen. Hier kommen neben

respiratorischen Auswirkungen, Polyzytämien und Hypothermien auch explizit Hypoglykämien und ein erhöhtes Risiko für intraventrikuläre Blutungen zur Sprache. (Ishii et al. 2014)

Mittelfristige Auswirkungen

Die mittelfristigen Auswirkungen betreffen die Zeit der frühen Kindheit bis in die Jugend und das frühe Erwachsenenalter. Die Grenze zu den langfristigen Auswirkungen ist fließend und nicht klar zu setzen, einige Auswirkungen sind zudem von dauerhafter Natur und können sich über Jahre hinziehen.

Diesen Konsequenzen widmet sich Steven D. Chernausk in seiner Arbeit bezüglich eines nicht perzentilengerechten Wachstums. Die Auswirkungen, die er beschreibt, betreffen eher Kinder, die bereits ein oder mehrere Jahre alt sind. Sie leiden ihm zufolge auffallend oft an Erkrankungen, die auf eine durchlebte IUGR zurückzuführen sind. Hierzu gehört unter anderem das Auftreten eines metabolischen Syndroms, wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, Insulinresistenz, Bluthochdruck, Dyslipidämie. Weitere Spätfolgen sind Zwergwuchs, polyzystische Ovarien, sowie ein verfrühtes Eintreten der Menarche. (Chernausk 2012)

In einer anderen Studie, von Beckerath et al im Februar 2013 im „American Journal of Obstetrics and Gynecology“ publiziert, wurden die Auswirkungen der intrauterinen Mangelversorgungen auf die Entwicklung der Kinder explizit für die ersten zwei Lebensjahren untersucht. Hierbei wurden SGA-Kinder, die zwar für ihr Alter klein waren, bei denen jedoch keine pathologische Ursache erkennbar war, Kindern gegenübergestellt, bei denen im Schwangerschaftsverlauf eine IUGR diagnostiziert wurde.

Die Untersucher kamen in Ihrer Studie zu folgendem Ergebnis: IUGR-Kinder wiesen in den ersten zwei Lebensjahren ein erhöhtes Risiko für Funktionseinschränkungen und Entwicklungsverzögerungen auf, als Kinder aus der SGA-Gruppe. Die Kinder mit einer IUGR wiesen dabei zudem eine klare Tendenz zur Frühgeburtlichkeit auf – durchschnittliches Gestationsalter bei Geburt: IUGR 35 Wochen, Vergleichsgruppe 38 Wochen. Gleichzeitig wiesen IUGR-Kinder eine höhere Mortalitätsrate (8% versus 1%) sowie ein vermehrtes

Auftreten von perinatalen Komplikationen (24% versus 1%) auf. (Beckerath et al. 2013)

Langzeitauswirkungen

In derselben Arbeit wurden auch Langzeitauswirkungen betrachtet. Dabei wurde festgestellt, dass die betroffenen Kinder in 24,7% der Fälle eine beeinträchtigte neurologische Entwicklung aufwiesen, im Vergleich zu 5,6% in der SGA-Gruppe. Gleichzeitig zeigten die IUGR-Kinder in Bezug auf das generelle Wachstum eine Verzögerung in 21,2% der Fälle, wohingegen die SGA-Gruppe nur eine Verzögerung von 7,4% aufwies. (Beckerath et al. 2013)

Auch Barker DJ spricht von deutlichen Auswirkungen auf das spätere Leben und nennt Erkrankungen, wie Koronare Herzerkrankungen mit assoziierten Leiden wie Schlaganfall, Hypertonie und Typ II Diabetes. (Barker 2006)

In einer älteren Studie von Kok et al. aus dem Jahr 1998 in den Niederlanden wurden 134 SGA-Kinder mit 410 AGA-Kindern kaukasischer Herkunft verglichen, die im Jahr 1983 geboren waren. Es wurden dabei neuromotorische und kognitive Beurteilungen nach 5 Jahren durchgeführt. Nachdem die Kinder neun Jahre alt wurden, wurde den Eltern zudem ein Fragebogen ausgehändigt, in dem sie die Schulische Leistung bewerten sollten. Es zeigte sich dabei generell, dass SGA-Kinder eine erhöhte Mortalität aufwiesen („odds-ratio“ OR = 2,56), außerdem wurden häufiger neurologische Dysfunktionen beobachtet.

Im Alter von fünf Jahren war die kognitive Entwicklung der SGA-Kinder signifikant schlechter als die, der AGA-Kinder (OR = 2,44).

Im Alter von neun Jahren brauchten 16,4% der SGA-Kinder eine besondere Förderung in der Schule, während nur 11,9% der AGA-Kinder eine solche Förderung nötig hatten. (Kok et al. 1998)

Eine Studie von Leonard H. et al aus dem Jahr 2007 beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen IUGR und nachfolgender intellektueller Beeinträchtigung. Dazu wurden Kinder zehn Jahre nach der Geburt untersucht und beurteilt. Insgesamt wurden 2625 Kinder mit einer Beeinträchtigung unklarer Genese, 217252 Kindern ohne Beeinträchtigung gegenübergestellt.

Schwere Wachstum-Retardierungen wurden dabei mit milden bis hin zu mäßigen Beeinträchtigungen in Zusammenhang gebracht.

Frühgeborene, vor der 37. SSW, hatten ein 1,71-faches Risiko, während Termingeburten (nach der 37. SSW) ein 2,42-faches Risiko hatten.

Auch schwere Beeinträchtigungen konnten in Zusammenhang mit schweren Ausprägungen der IUGR gebracht werden (OR = 3,2).

Unabhängig vom Vorliegen einer IUGR, wurde dabei jedoch auch bei einem verringerten Wachstum des Kopfes ein gehäuftes Auftreten von schweren Beeinträchtigungen beobachtet (OR = 3,6). Interessanterweise wurde in derselben Studie auch eine Verknüpfung zwischen Beeinträchtigungen des autistischen Spektrums und starkem intrauterinen Wachstum über der Norm hergestellt (OR = 2,63). Somit wurde das Fazit gezogen, dass sowohl ein verringertes als auch ein übersteigertes intrauterines Wachstum zur Ausbildung von intellektuellen Beeinträchtigungen führen können, wengleich weitere Forschungsarbeit gefordert wurde, um zu differenzieren, ob suboptimales Wachstum als Risikofaktor oder als Ursache für das Entstehen von intellektuellen Beeinträchtigungen anzusehen ist. (Leonard et al. 2008)

In der folgenden Grafik wurde versucht, die mannigfaltigen Auswirkungen einer IUGR im Überblick darzustellen.

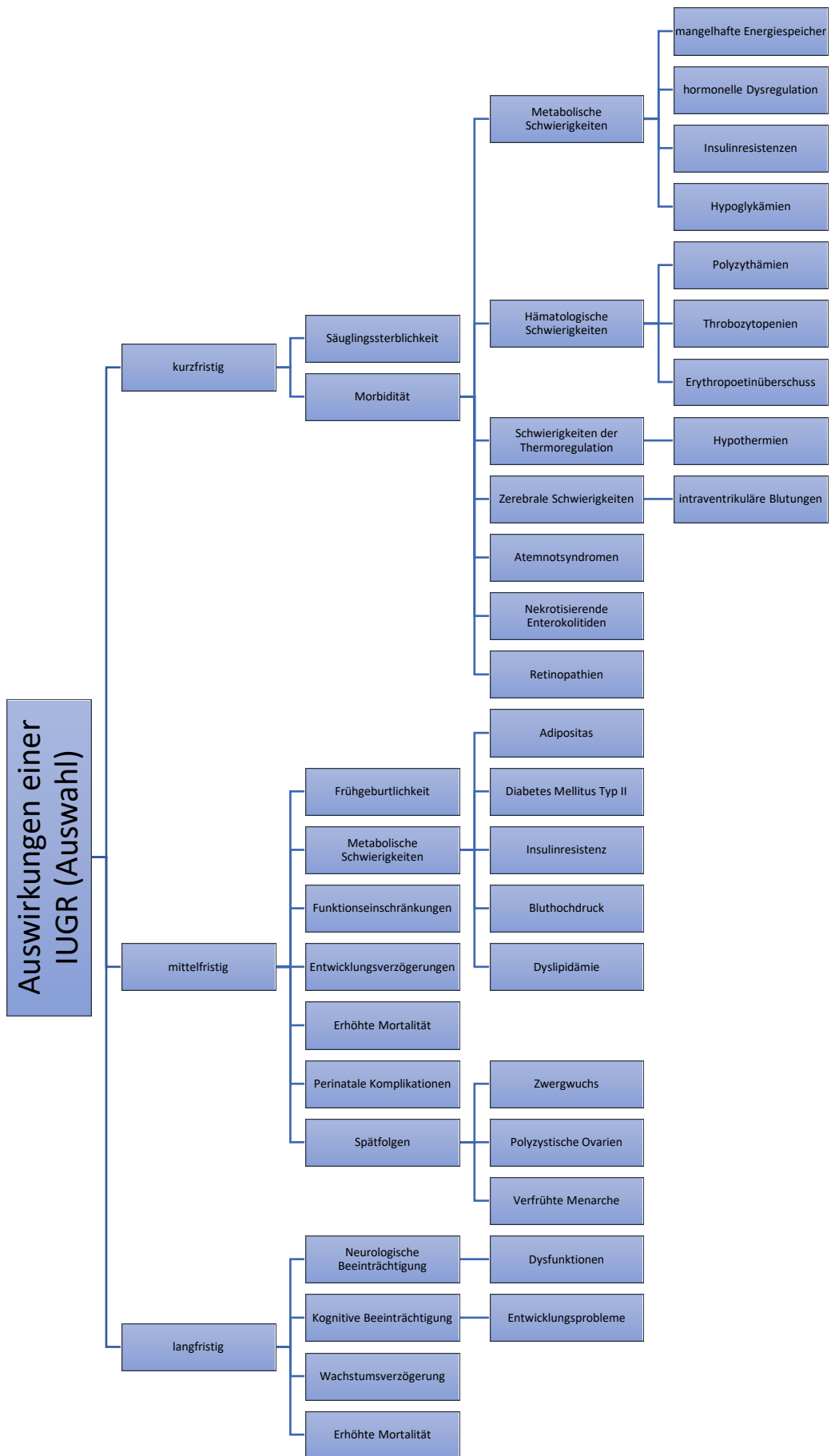


Abbildung 3: Übersicht der Auswirkungen einer IUGR (Auswahl)

1.2.4 „Brain- und heart-sparing“ – eine Einführung

Kinder, die an einer IUGR leiden noch bevor sie auf die Welt kommen, zeigen, wie einige Studien bereits zeigen, einen besonderen Effekt der Anpassung auf die Unterversorgung, das sogenannte „brain“- und „heart-sparing“. Einfach gesagt, reguliert das ungeborene Kind seinen Kreislauf durch verschiedene Mechanismen um und bevorzugt in der Versorgung dann eher lebenswichtige Organe, wie das Herz und das Gehirn, auf Kosten anderer Organe und der Peripherie. (Ettore Piro 2019)

Grundlagen

Einer der größten und wichtigsten Gründe für eine IUGR ist wie bereits beschrieben eine insuffiziente Plazenta. Oftmals betrifft diese Insuffizienz neben der Versorgung mit lebenswichtigen Nährstoffen auch die Bereitstellung von Sauerstoff an den fetalen Kreislauf. Durch eine chronische Hypoxämie beginnt das Ungeborene seinen Kreislauf und daher auch die Verteilung von Sauerstoff im eigenen Körper "umzuprogrammieren".

Durch den bestehenden Shunt im Herzen (Foramen ovale) sowie den ductus arteriosus wird normalerweise ein Großteil des Rechtsherzvolumens in den absteigenden Ast der Aorta gepumpt, während ein Großteil des Linksherzvolumens in die aufsteigende Aorta gepumpt wird und damit dem Herz und Gehirn zugutekommt. Bei IUGR-Kindern ändert sich dies.

Durch gezielte Vasokonstriktion peripherer Blutbahnen und zugleich einer Vasodilatation im zerebralen Blutgefäßsystem kommt es einerseits zu einer erhöhten Nachlast des rechten Herzens, andererseits zu einer verringerten Nachlast des linken Herzens. Durch das Foramen ovale geschieht eine hämodynamische Umverteilung zu Gunsten der Strombahn des linken Ventrikels, daraus ergibt sich eine Verschiebung des Blutvolumens Richtung Herz und Gehirn, sodass die Versorgung hier gewährleistet bleibt.

Kurz gesagt, lebenswichtige Organe wie das Herz und das Gehirn werden nach Möglichkeit optimal versorgt, während eher zweitrangige Organe, wie die Nieren oder die Leber sowie der periphere Kreislauf dadurch weniger Blutvolumen und insofern weniger Sauerstoff und Nährstoffe abbekommen.

Dabei ist jedoch keineswegs eine globale Umverteilung anzunehmen, die das gesamte Gehirn bevorzugt, vielmehr geht man heute davon aus, dass es dabei einzelne Regionen gibt, die abhängig vom globalen Zustand des Fetus, bevorzugt besserversorgt werden. (Cohen et al. 2015)

Auf die Verteilungsmuster und deren Hintergrund wird gesondert im kommenden Kapitel eingegangen.

Nachweis des „brain- und heart-sparing“

Die klassische Herangehensweise, um ein brain-sparing im Neugeborenen zu beobachten, geschieht laut Cohen et al. mit einfacher Doppler-Sonografie des zu untersuchenden Gewebes. Hierbei ist die Annahme entscheidend, dass die zerebrale Vasodilatation dazu führt, dass die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit beschleunigt ist. Dies wiederum lässt sich mithilfe des "pulsatility index" (PI) oder des "resistance index" (RI) darstellen.

Der PI ergibt sich dabei aus der Differenz zwischen dem maximalen systolischen und dem enddiastolischen Fluss geteilt durch die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit pro Zeiteinheit.

Der RI hingegen berechnet sich aus der Differenz zwischen maximalen systolischen und dem enddiastolischen Fluss geteilt durch den maximalen systolischen Fluss. (Cohen et al. 2015)

Eine andere Herangehensweise, um diesen besonderen Effekt darzustellen, beschreiben Roza et al in ihrer 2008 publizierte Arbeit im American Journal of Epidemiology. Sie beschreiben, dass ein erhöhter PI in den Nabelgefäßen, der durch eine geringere Anzahl Arteriolen, Infarkte oder Thrombosen herrühren kann, bei IUGR-Kindern einen Hinweis für eine placentare Insuffizienz gibt. Identisch ist die Beschreibung der Auswirkungen der Insuffizienz – erhöhte Vasodilatation in den Hirngefäßen und damit einhergehend, ein lokal verringerter PI. Ein nachgewiesener brain-sparing-Effekt wird dann als ein gesteigertes Verhältnis zwischen besagtem umbilikalen und zerebralen PI beschrieben. (Roza et al. 2008)

Bei der Beurteilung ist es dabei nicht egal, welches Gefäß im Gehirn für die Analyse genutzt wird. Als Goldstandard hat sich die arteria cerebri media

etabliert (MCA). Dabei gilt den Guidelines zufolge ein PI der MCA unterhalb der fünften Perzentile als pathologisch, sofern der umbilicale Doppler normal ist. (Hernandez-Andrade et al. 2008; Cohen et al. 2015; Crowley)

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt, wird nicht das gesamte Gehirn gleichermaßen bevorzugt durchblutet. Mehrere Untersuchungen hierzu zeigen übereinstimmende Muster und entsprechende plausible Begründungshypothesen. Beispielsweise haben Andrade et al in ihrem Artikel "*Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses*", publiziert im Jahr 2008, aufzeigen können, dass die Umverteilung des Blutflusses keineswegs das gesamte Gehirn gleichmäßig betrifft, sondern bestimmte Regionen mehr davon profitieren, als andere.

Die Autoren teilten die IUGR-Kinder dabei diagnostisch in vier verschiedene Gruppen mit zunehmendem Schweregrad der IUGR ein, wobei gezeigt wurde, dass das FMBV (fractional moving blood volume), welches mithilfe einer Power-Doppler-Sonografie gemessen wurde, in allen beobachteten Regionen des Gehirns bei allen IUGR Kindern erhöht war, wenn man sie mit AGA-Kindern verglich.

Bei zunehmender Verschlechterung der IUGR-Kinder, in Bezug auf die hämodynamische Stabilität, wurden außerdem unterschiedliche Verteilungsmuster innerhalb der verschiedenen IUGR-Gruppen beschrieben. Dabei wurden unter anderem die Frontalhirn-Region, die Basalganglien, die zerebelläre Perfusion und die saggitale Perfusion des Hirns betrachtet. Besonders in den Basalganglien und den zerebellären Regionen zeigte sich dabei ein Anstieg der Perfusion mit zunehmender Verschlechterung des Zustandes. Erklärt wurde dies mit der Wichtigkeit dieser Regionen.

Es wurde zudem die These aufgestellt, dass es eine Art Hierarchie in der Umverteilung gibt, wozu weitere Untersuchungen und Beobachtungen empfohlen wurden. (Hernandez-Andrade et al. 2008)

1.3 Nahinfrarotspektrometrie

1.3.1 Technische Grundlagen Photometrie

Die Nahinfrarotspektrometrie NIRS basiert im Grunde genommen auf denselben physikalischen Grundlagen, die auch die Pulsoxymetrie nutzt. Das Pulsoxymeter ist im heutigen klinischen Alltag allgegenwärtig und ein wertvoller Bestandteil jeder kardiorespiratorischen Evaluation geworden. Die Nahinfrarotspektrometrie findet sich, trotz vielfältiger Anwendungsmöglichkeiten, noch nicht flächendeckend.

Für ein besseres Verständnis der zu Grunde liegenden physikalischen Vorgänge soll ein kurzer Exkurs in die Physik und Biochemie die Funktionsweise näher beleuchten.

Physikalisches Basiswissen Photometrie

Verschiedene photometrische Analyseverfahren, wie die Pulsoxymetrie oder die Nahinfrarotspektrometrie, bedienen sich vereinfacht gesagt, dem charakteristischen Absorptionsverhalten von Gasen, Flüssigkeiten oder Lösungen, wenn sie von Licht bestimmter Wellenlängen durchströmt werden. Grundsätzlich besteht Licht, vereinfacht gesagt, aus elektromagnetischen Teilchen, den Photonen, die in unterschiedlichen Frequenzen schwingen. Je nach Wellenlänge des Lichtes sind als Mensch Farben zu sehen.

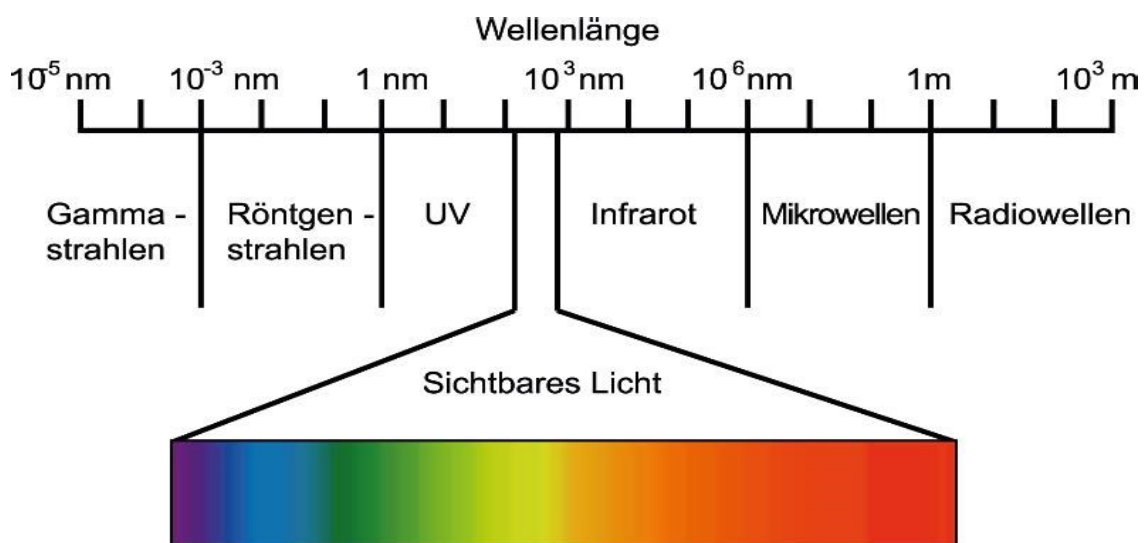


Abbildung 4: Wellenlängen elektromagnetischer Strahlung (Breit Carolin 2017)

Außerhalb des sichtbaren Lichtes gibt es jedoch ein großes Spektrum unterschiedlicher elektromagnetischer Strahlung, das, auch wenn es für den Menschen nicht direkt sichtbar ist, sehr wohl existiert und diagnostisch verwendet werden kann.

Durchströmt Licht nun ein Specimen, kommen drei physikalische Phänomene der Optik zum Tragen:

- Zum einen unterliegen die Photonen möglicherweise einer gewissen *Streuung*. Das bedeutet, dass sie aus ihrer ursprünglichen Bahn abgelenkt werden. Das Maß der Ablenkung ist dabei unter anderem abhängig vom Winkel, in dem die elektromagnetischen Teilchen mit den Atomen beziehungsweise Molekülen des Mediums kollidieren. Je größer die Moleküle dabei sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Photonen um sie „herumschwingen“ können, sodass es zu Kollisionen und damit der beschriebenen Ablenkung kommt. Logischerweise kommt es beim Bestrahlen von Blut zu mannigfaltigen Streuungen, die Moleküle und Zellen sind groß genug, um dies zu bewirken.
- Ein zweites Phänomen ist die *Reflektion*. Das bedeutet, dass der Lichtstrahl an Grenzflächen unterschiedlicher Dichte zum Empfänger zurückreflektiert wird. Bei der Reflektion gilt dabei vereinfacht gesagt, dass der Winkel zur Senkrechten auf die Grenzfläche, bezogen auf den Einfall und Ausfall des Strahls identisch sind. Der Lichtstrahl wird also nur dann exakt zur Sendeeinheit zurückreflektiert, wenn die Ausrichtung dies zulässt. Durch einen geschickt angebrachten Detektor kann die Reflektion jedoch auch genutzt und dokumentiert werden.
- Das dritte optische Phänomen ist die *Absorption*. Hierbei geschieht eine Interaktion der Photonen mit den Elektronen der Atome in deren Elektronenhüllen. Die elektromagnetischen Strahlen regen die Elektronen an und durch komplexe Reaktionen kommt es letztlich zur Umwandlung der Photonen in Wärme.

Im Bereich der Nahinfrarotspektrometrie ist sowohl die Streuung als auch die Absorption von Photonen von großer Bedeutung und bildet die Basis für die Berechnung der Zielgrößen.

Das Verhalten einer Flüssigkeit ist dabei in Bezug auf spezifische Wellenlängen charakteristisch und ändert sich in einem bestimmten Konzentrationsbereich nicht. Erst bei weiter ansteigenden Konzentrationen wird die Messung ungenau, da dann Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Molekülen eine zunehmend größere, und nicht mehr zu vernachlässigende, Auswirkung haben. Aus dem zunächst linearen Zusammenhang zwischen Dichte und Absorption wird dann eine gekrümmte Kurve – mit verringerter Genauigkeit. Für die einzelnen Stoffe, Gewebsarten und Flüssigkeiten gibt es in der Literatur in der Regel bereits Untersuchungen, in welchen die ideale Wellenlänge des Lichts festgestellt wurde, versehen mit graphischen Darstellungen hinsichtlich der zunehmenden Ungenauigkeiten bei ansteigenden Konzentrationen.

Bestrahlt man also eine Flüssigkeit – beispielsweise Blut oder Gewebe mit hohem Flüssigkeitsanteil, wie Hirngewebe – mit monochromatischem Licht der optimalen Wellenlänge, kann grundsätzlich, anhand des Gesetzes von Lambert-Beer, die Dichte oder Konzentration des Stoffes bestimmt werden. Gleichermaßen könnte bei bekannter Dichte in einer Serie von Bestrahlungen auch der charakteristische Koeffizient bestimmt werden und ein zu untersuchender Stoff im Umkehrschluss identifiziert werden.

Das vereinfachte Gesetz von Lambert-Beer hierzu lautet:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

wobei A die Abschwächung des Lichts beim Durchtritt durch das Medium bezeichnet, ε ist der molare Extinktionskoeffizient, dieser ist bei einer bestimmten Wellenlänge charakteristisch für jeden Stoff und insofern eine Materialkonstante – üblicherweise für eine 1-molare Konzentration bei der charakteristischen Wellenlänge angegeben; c bezeichnet die Konzentration des Mediums und d steht für den Weg, den das Licht durch das Medium zurücklegen muss.

In der Medizintechnik, also beispielsweise bei Pulsoxymetern, wendete man zunächst jedoch eine modifizierte Version der Formel an:

$$A = L \cdot \mu_a + G$$

A entspricht dabei der Abschwächung, L dem gesamten mittleren Weg der Photonen durchs Gewebe, während μ_a der Absorptionskoeffizient des

Gewebes ist. G wurde als geometrischer Faktor eingeführt, um den Intensitätsverlust durch Streuung zu berücksichtigen.

Grundlage für diese modifizierte Formel ist die Annahme, dass die Abschwächung von Licht beim Durchwandern eines Gewebes proportional zu den unterschiedlichen Konzentrationen chromophorer Stoffe im Gewebe ist – chromophore Stoffe sind, chemisch gesehen, Teile eines Farbstoffes, in dem sich erregbare Elektronen befinden. Dies macht man sich nun zu Nutze, da sowohl oxygeniertes Hämoglobin als auch deoxygeniertes Hämoglobin chromophor sind. Zwei wichtige Annahmen machen diese Formel nutzbar: um einen geht man von einer kontinuierlichen Absorption des Gewebes aus – das Gewebe wird bei den hierbei verwendeten Geräten als optisch homogen betrachtet, zum anderen betrachtet man den Teil des Lichts, der durch Streuung verloren geht, als konstant.

Durch neuere Berechnungen wurde jedoch gezeigt, dass auch diese Formel weiterentwickelt werden muss, um eine ausreichende Genauigkeit zu gewährleisten, sodass sowohl gängige Pulsoxymeter als auch aktuelle NIRS-Geräte eine erneut weiterentwickelte Formel zur Berechnung der Sauerstoffsättigung verwenden:

$$\Delta C = \frac{\Delta A}{\mu_a \cdot \beta \cdot d} \quad \text{bzw.} \quad \Delta C = \frac{\Delta A}{\varepsilon \cdot DPF \cdot d}$$

In dieser Formel steht ΔC stellvertretend für den Messwert, ΔA für die Abschwächung des Lichtes, ε entspricht dem Absorptionskoeffizienten. Die Modifikation besteht in der Distanz, die vom Licht zurückgelegt wird – hierbei wird der „differential path length“-Faktor (DPF) eingeführt, welcher gewebsspezifisch ist und die Anpassung an die Streuung der Photonen in diesem Gewebe beschreibt, d steht für den Abstand zwischen der Lichtquelle und den Detektoren. (Dr. med. Hellmuth Obrig; Kocsis et al. 2006; Zabel 2016)

Funktionsweise Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie basiert auf dem unterschiedlichen Absorptionsverhalten von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin in Bezug auf rotes (Wellenlänge 660nm) und infrarotes (Wellenlänge 910nm) Licht.

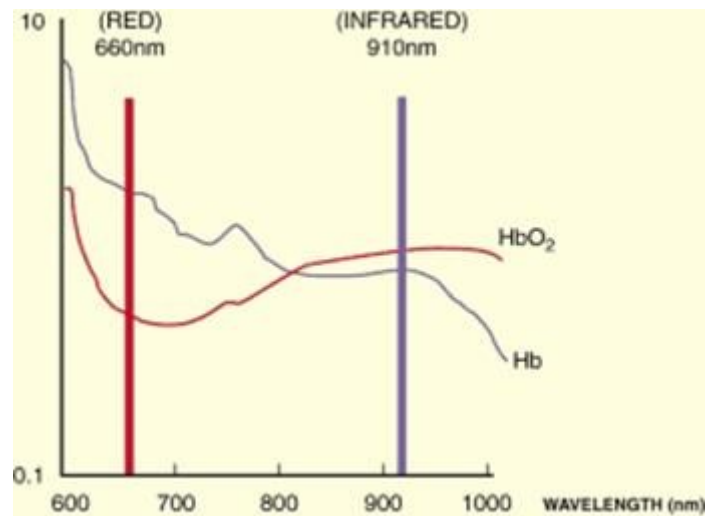


Abbildung 5: Wavelength Pulsoxy (Barker S. J., Hay B., Myasaka K., Poets C.)

Das Gerät ist, vereinfacht gesagt, aufgebaut aus einem Sender und einem Detektor. Die Anordnung der beiden Einheiten kann auf zweierlei Arten erfolgen: Nebeneinander (Reflektionsverfahren) oder gegenüber (Transmissionsverfahren) angeordnet. Letzteres entspricht der heute vorherrschenden Form – das zu untersuchende Gewebe, ein Finger oder das Ohrläppchen beim Erwachsenen bzw. der Daumen oder ein Handgelenk beim Säugling/Neugeborenen, wird hierbei zwischen den beiden Einheiten platziert.

Das ausgestrahlte Licht durchläuft das Gewebe zwischen Sende- und Empfängereinheit und wird in charakteristischer Art und Weise absorbiert, gestreut und durchgelassen. Der Detektor zeichnet auf, wieviel Licht tatsächlich durch das Gewebe hindurchgekommen ist.

Durch das unterschiedliche Absorptionsverhalten von Hämoglobin, abhängig von der Beladung mit Sauerstoff, kann die Sauerstoffsättigung des Blutes bestimmt werden.

Oxygeniertes Hämoglobin absorbiert mehr Infrarotlicht und lässt rotes Licht eher passieren, während deoxygenisiertes Hämoglobin mehr rotes Licht absorbiert und das Infrarotlicht leichter hindurch kann. Der Detektor registriert die Intensität der beiden Wellenlängen nach Durchlaufen des Gewebes und verrechnet die Endintensität mit der Anfangsintensität. Aus empirischen Vergleichswerten wird mithilfe oben genannter Formel eine

Sauerstoffsättigungszahl generiert, die üblicherweise in Prozent angegeben wird.

Fehlerquellen bietet jedoch die generelle Absorption jeden Gewebes, völlig gleich welcher Beschaffenheit, wie beispielsweise Haut oder Knochen – hierzu gehört natürlich auch das venöse, bzw. arterielle Blut selbst. Diese Absorption ist jedoch glücklicherweise konstant und kann durch die Anwendung eines einfachen Verfahrens berücksichtigt werden: Bedingt durch die Herzaktion kommt es zu einer pulsatilen Änderung des arteriellen Blutvolumens, dadurch ändert sich die Absorption des Lichtes abhängig von der Pulswelle und der Blutmenge. Aus der Differenz zwischen der maximalen und der konstanten Absorption kann somit die tatsächliche Sauerstoffkonzentration im Blut abgeleitet werden. (Barker S. J., Hay B., Myasaka K., Poets C.)

1.3.2 Technische Grundlagen Nahinfrarot-Spektrometrie

Ebenso wie die Pulsoxymetrie bedient sich die Nahinfrarotspektrometrie dem unterschiedlichen Absorptionsverhalten verschiedener Arten von Gewebe, wenn es mit Licht unterschiedlicher Wellenlängen bestrahlt wird. Die Bandbreite des verwendeten Lichtes unterscheidet sich dabei jedoch von den bei der Pulsoxymetrie verwendeten Wellenlängen.

Verwendet werden hier hauptsächlich Wellenlängen zwischen 700 und 1000nm – Infrarotlicht liegt zwischen 760nm und 1000nm – woraus die Namensgebung der Nahinfrarotspektrometrie resultiert. Welche Wellenlängen tatsächlich verwendet werden, hängt von den verschiedenen Geräten ab.

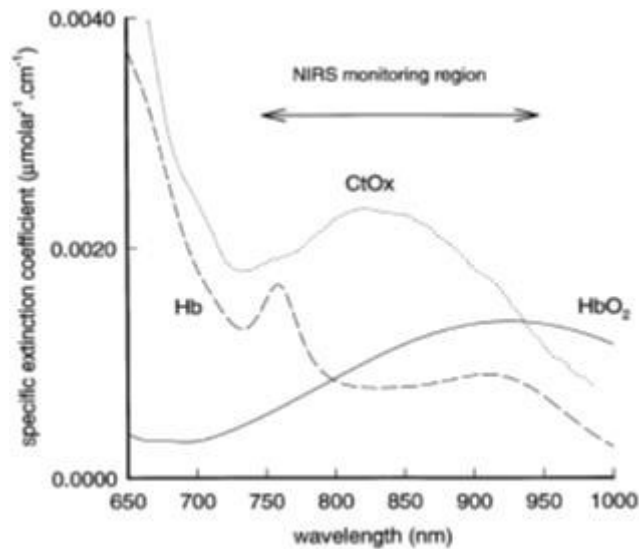


Abbildung 6: Absorptionsverhalten von Hämoglobin (Delpy und Cope 1997)

Die Funktionsweise der NIRS basiert, wie bereits beschrieben, auf der unterschiedlichen Absorption des Nahinfrarotlichtes durch oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin. Beide Formen des Hämoglobins absorbieren das Licht bei Wellenlängen um 800nm, während bei einer Wellenlänge von 760nm primär eine Absorption des deoxygenierten Hämoglobins beobachtbar ist. (Delpy und Cope 1997)

In der Medizin kann die NIRS zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes in verschiedenen Geweben wie Hirn, Muskel oder den inneren Organen angewendet werden. Prinzipiell ist es dadurch rechnerisch möglich, die Oberfläche des Gewebes, beispielsweise Haut und Knochen am Kopf herauszufiltern, sodass man absolute Werte aus dem Gewebe selbst erhält.

Die NIRS misst hierbei die Sauerstoffsättigung des untersuchten Gewebes, sowohl auf venöser Seite als auch im Kapillarnetz und auf arterieller Seite. Daraus lässt sich ableiten, dass Änderungen der Sauerstoffsättigung im Gewebe entweder durch eine veränderte Sauerstoffzufuhr oder ein verändertes Konsumverhalten des Gewebes bewirkt werden. (Pichler et al. 2014)

In der NIRS-Technologie gibt es drei unterschiedliche Verfahren, wie das Licht ausgestrahlt wird, diese sind in der folgenden Abbildung dargestellt und werden im darauffolgenden Abschnitt kurz erläutert.

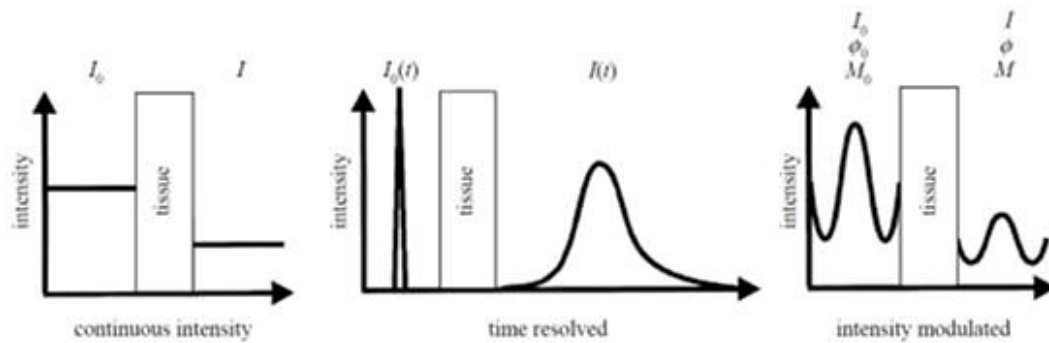


Abbildung 7: Hauptverfahren der NIRS schematisch (Delpy und Cope 1997)

Hauptverfahren der NIRS:

- „Continuous wave technology“: Das Gerät emittiert Licht einer konstanten Intensität. Diese Intensität verändert sich, wenn das Licht das Gewebe passiert. Diese Veränderung wiederum wird aufgezeichnet und interpretiert.
- „Time resolved technology“: Hierbei wird ein ultrakurzer Lichtpuls im Bereich einiger Picosekunden ausgegeben. Die Zeit, welche die Photonen benötigen, bis sie detektiert werden, korreliert hierbei mit der zurückgelegten Wegstrecke
- „Phase resolved technology“: Diese Art arbeitet mit Intensitäten wechselnder Amplitude, die mit hoher Frequenz ausgesendet wird. Das detektierte Licht unterscheidet sich dann sowohl in der Amplitude als auch in der Frequenz der Oszillation vom ursprünglich ausgesendeten Licht.

Im Folgenden werden Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken erläutert, um verständlich zu machen, warum in der heutigen Zeit hauptsächlich das "continuous wave"-Prinzip vorherrschend ist.

Die zeitmodulierte Technik („Time resolved technology“ – mittleres Bild) zeichnet sich durch eine hohe Eindringtiefe und eine gute Auflösung aus. Zudem bietet diese Methode die genaueste Unterscheidung hinsichtlich der Effekte Absorption und Streuung. Von Nachteil ist jedoch einerseits die Bildrate – es können nur wenige Bilder pro Zeiteinheit erstellt werden – und andererseits sind die Geräte vergleichsweise groß und schwer. Zudem

benötigen sie eine aufwändige Kühlung und sind zudem die teuersten im Vergleich.

Die Abgabe von Licht in unterschiedlichen Amplituden und Frequenzen („Phase resolved technology“ – Bild rechts) zeichnet sich dagegen dadurch aus, dass eine große Anzahl an Bildern pro Zeiteinheit erstellt werden kann. Auch die Unterscheidung zwischen Absorption und Streuung ist noch relativ gut. Gegen diese Technik spricht jedoch die geringe Eindringtiefe der Strahlung – soll tiefer liegendes Gewebe untersucht werden, kommt man schnell an die Grenzen der Technik.

Das dritte Prinzip bedient sich einer kontinuierlichen Aussendung von Licht ohne Amplitudenschwankung („continuous wave“ – linkes Bild). Auch hier ist eine hohe Bildfrequenz möglich, zudem bestechen die Geräte durch geringe Kosten, einfache Bedienung und Kompaktheit. Von Nachteil bei dieser Technik ist aber auch die Eindringtiefe sowie die eher schwierige Interpretation bezüglich Streuung und Absorption. (Strangman et al. 2002)

Davies et al. fassen die Thematik in einigen kurzen Worten zusammen. Das continuous wave Prinzip herrscht deshalb vor, weil es durch seine geringen Kosten den technischen Nachteil gegenüber besseren Geräten gut wettmachen kann.

Zudem existiert mittlerweile ein weiterentwickeltes Verfahren zur Aufbereitung der Daten, welches in modernen Geräten angewendet wird, die sogenannte "spatially resolved spectroscopy". Die Berechnungen erfolgen dabei vereinfacht gesagt, auf Basis von zwei Detektormodulen, die in einem festen Abstand zueinander und zur Lichtquelle angebracht sind. Aus der Differenz des Zeitpunktes vom Eintreffen beim ersten und zweiten Detektor kann die Menge an Licht, welche durch das Gewebe gestrahlt hat, genau ermittelt werden – oberflächliches Gewebe kann somit herausgerechnet werden und die Genauigkeit der Messung nimmt zu. (Davies et al. 2017; Suzuki et al. 1999)

Ein Problem der NIRS-Messung ist jedoch die Verfälschung der Messungen durch große Blutvolumina, beispielsweise große Arterien oder die oberflächlich gelegenen intrakraniellen Sinus im Kopf. Durch den hohen Gefäßquerschnitt und damit verbunden, einem hohen Fluss sowie der absoluten Menge

Hämoglobin, werden Photonen in großer Zahl bereits vor der Detektion abtransportiert und fallen so aus der Berechnung heraus – das Resultat sind verfälschte Ergebnisse. Es ist daher sinnvoll, eine Messstelle auszuwählen, die nicht über einem großen Gefäß situiert ist. (Firbank et al. 1998)

In den Untersuchungen, die zur Datenbank beigetragen haben, wurde daher frontoparietal gemessen statt beispielsweise direkt über der Stirn.

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Geräte

Die Datenbank umfasst, neben den für diese Arbeit relevanten Daten, auch weitere Daten. Eine explizite Benennung aller Geräte, die zur Erstellung der Datenbank beigetragen haben, wäre zu umfangreich und nicht zielführend. Daher folgt hier nur eine Nennung der für diese Arbeit relevanten Geräte.

Die periphere Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz wurde mithilfe eines Pulsoxymeters (IntelliVue MP30, Philips, Amsterdam, Niederlande) am Hand- oder Fußgelenk gemessen.

Die Sauerstoffsättigung im Hirngewebe wurde mittels NIRS-Device im links-frontoparietalen Kopfbereich gemessen. Zum Einsatz kam ein Sensor für den Neonatologischen Bereich und ein Gerät zur zerebralen und somatischen Sauerstoffmessung (INVOS5100; Somanetics Corp Troy, Michigan, USA).

Die erhobenen Daten wurden kontinuierlich gespeichert (alpha-trace digital MM, BEST Medical Systems. Wien, Österreich).

Die erhobenen Daten wurden mithilfe eines Statistikprogrammes (IBM SPSS Statistics 20; IBM Corporation; Armonk, N.Y., USA) verarbeitet.

2.2 Statistische Hintergründe

Um die statistische Aussagekraft der Arbeit zu erhöhen wurde das Matching als Verfahren gewählt. Es handelt sich dabei um ein Verfahren zur statistischen Auswertung oder dem Zusammenführen von Daten aus unterschiedlichen Quellen, da oftmals nicht in einer einzigen Ausarbeitung alle Daten, die man gerade untersuchen muss, verfügbar sind.

Eine der ersten Anwendungen des Matchings wurde im Jahre 1974 von B. A. Okner in seiner Arbeit „Construction a new data base from existing micodatasets: the 1966 merge file“ beschrieben. Hierin beschreibt er Untersuchungen aus den 1960er Jahren. Deren Ziel war die Darstellung von sozio-demografischen Informationen sowie Informationen über Einkommen und Steuerzahlungen. Da zu diesem Zeitpunkt keine einzelne Quelle alle Informationen bereitstellen konnte und ein neues Design sowohl aus Kosten- als auch aus Zeitgründen nicht durchführbar war, wurden mehrere Quellen „verschmolzen“, das statistische Matching war geschaffen. (Noll 2009)

In dieser Arbeit wurde ein *individuelles Matching* durchgeführt: Zu jedem Fall wurden dabei individuell drei Kontrollpersonen mit gleich ausgeprägten Matching-Faktoren ausgewählt.

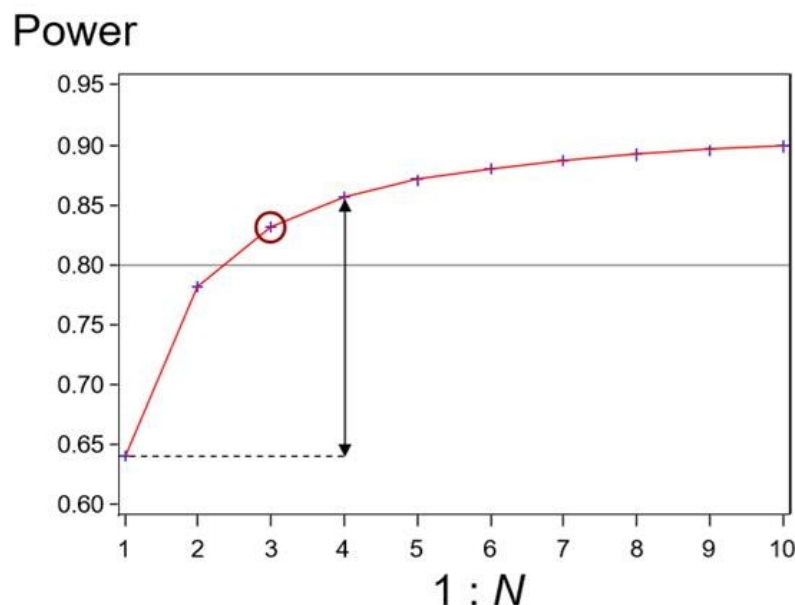


Abbildung 8: 1:N-Matching, Erhöhung Power (Deckert Andreas 2011)

In unserer Studie wurde ein Verhältnis von 1:3 gewählt, da danach keine nennenswerte Erhöhung der Aussagekraft bei vertretbarem Aufwand mit dem vorhandenen Datenmaterial zu erwarten war.

Nach erfolgtem Matching sollen die Daten weiter statistisch ausgewertet werden. Zur Anwendung sollen dabei sogenannte gemischte Modelle (im englischen „mixed model“) kommen. Hierbei handelt es sich um ein Analysetool, das sowohl konstante als auch zufällige Faktoren miteinbeziehen kann. Idealerweise wird das Verfahren dann angewendet, wenn ein und

dasselbe Individuum mehrfach einer stets gleich ausgeführten Messung zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterzogen wird, wie es bei unserer Datenbank mit den erhobenen Werten der Fall ist. (Ludwig Fahrmeir, Thomas Kneib, Stefan Lang 2007)

2.3 Studiendesign

Diese Diplomarbeit ist im Grunde eine retrospektive Datenbankanalyse. Aus einer seit 2008 an der *Klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder – und Jugendheilkunde des LKH - Graz* geführten Datenbank wurden gezielt Kinder, die den gewünschten Kriterien entsprechen, herausgesucht und ausgewählten Kriterien folgend mit weiteren Kindern statistisch verarbeitet (Matching).

2.4 Hypothesen – Fragestellungen

Jeder wissenschaftlichen Arbeit liegen Hypothesen zugrunde, deren Widerlegung oder Bestätigung das Ziel ist. Durch das komplexe Thema bedingt, ergeben sich in dieser Arbeit mehrere Hypothesen. Diese lauten wie folgt:

- Kinder, die eine diagnostizierte IUGR haben, zeichnen sich im Vergleich zu Kindern aus der Kontrollgruppe durch erhöhte rSO_2 Werte aus.
- In der Gruppe der IUGR-Kinder haben Mädchen im Vergleich zu den Jungen niedrigere rSO_2 -Werte.
- Die cFTOE ist bei IUGR-Kindern konsekutiv niedriger als in der Kontrollgruppe.
- In Bezug auf die Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und den mittleren arteriellen Blutdruck ergibt sich kein Unterschied zwischen IUGR-Kindern und den Kindern der Kontrollgruppe.

Ausgehend von diesen Hypothesen wurden für diese Diplomarbeit relevante Messwerte von Kindern, die in die Datenbank aufgenommen wurden, extrahiert. Neben den demographischen Daten, wie beispielsweise Geschlecht,

Gestationsalter oder auch der APGAR-Scores der ersten, fünften und zehnten Minute postpartum, wurde auch näher betrachtet, ob, und in welchem Umfang, die neugeborenen Kinder während der Adaptationsphase Sauerstoffversorgung benötigten oder nicht. Ein wichtiger Aspekt war dabei auch, ob die Kinder beispielsweise intubiert oder abgesaugt werden mussten, um die Adaptation zu unterstützen.

Es wurden außerdem folgende, für die Hypothesendiskussion spezifischen Werte, extrahiert (Die Ablesung und Dokumentation erfolgte in den ersten 15 Minuten zu jeder Minute):

- präduktale periphere Sauerstoffsättigung (SaO_2)
- Gewebssauerstoffsättigung im Gehirngewebe (rSO_2)
- Herzfrequenz (Bpm)
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

2.5 Durchführung der Messungen

Die Messungen wurden sofort nach der Geburt eingeleitet. Das Kind wird nach der Geburt ohnehin zur überwachten Adaptation auf den Reanimationstisch gelegt und leitliniengerecht untersucht. Innerhalb dieses Vorganges wurden den Kindern die Elektroden für das EKG, Pulsoxymeter und die NIRS-Apparatur angelegt, auch eine Blutdruckmanschette gehört zu diesem Prozedere.

Ziel war es, bereits in der ersten Lebensminute brauchbare Werte zu generieren, was in der Praxis natürlich nicht immer umsetzbar ist – ein bekanntes Problem, das Ziehenberger et al. in Ihrer Arbeit aus dem Jahr 2018, publiziert im "Journal of clinical monitoring and computing", untersuchten, indem die Zeit untersucht wurde, bis erste Ergebnisse der Nahinfrarotspektrometrie erhoben werden konnten.

Die Kinder wurden dabei nach der Geburt auf den Reanimationstisch gelegt und "verkabelt". Die zugrundeliegende Fragestellung war, wie lang die Geräte tatsächlich brauchen würden, bis erste Werte vorhanden sind, da festgestellt wurde, dass bei Untersuchungen zum Thema Sauerstoffsättigung im Gehirngewebe üblicherweise Werte ab der zweiten Lebensminute ausgewertet

und publiziert wurden. Besonders bei schwierigen Schwangerschaftsverläufen oder problematischen Geburten stellt Zeit jedoch einen kritischen Faktor dar, daher stellte man sich die Frage, warum erst ab der zweiten Minute brauchbare Werte der cerebralen Sauerstoffsättigung erhoben werden konnten, wohingegen periphere Sättigungswerte bereits vor Ablauf der ersten Lebensminute bereitstanden.

Es zeigte sich dabei, dass die technischen Anforderungen des Anlegens der Elektroden, unabhängig vom verwendeten Gerät, kein Problem darstellte und außerdem vom Ankommen des Kindes auf dem Reanimationstisch bis zu den ersten Werten weniger als eine Minute – es wurden zwischen 17 und 33 Sekunden vom Anbringen bis zum Erhalt der ersten Werten dokumentiert – vergangen war.

Problematisch war dagegen in der Studie die Zeit, bis das Kind von der Geburt weg und hin auf den Tisch gebracht wurde. Hier war der Zeitfaktor mit durchschnittlich 49-59 Sekunden deutlich größer. Im gesamten Versuchsablauf wurden, zusätzlich zur Frage nach den einzelnen Zeitpunkten, zwei verschiedene Geräte eingesetzt, um eventuell Problematiken beim Anlegen der Elektroden, abhängig vom verwendeten Gerät, herauszufinden. Eine Erklärung – und zugleich eine Einschränkung der Ergebnisse dieser Diplomarbeit – für fehlende Werte in den ersten beiden Lebensminuten liegt in dieser Tatsache begründet. (Ziehenberger et al. 2018)

Die Werte wurden folglich, nach der Applikation und Anzeige der ersten Werte, jede Minute abgelesen und protokolliert. Ebenfalls dokumentiert wurde ein möglicher Gebrauch von Sauerstoff und wie dieser verabreicht wurde, ob das Kind abgesaugt werden musste sowie die Entwicklung der APGAR-Werte innerhalb der ersten zehnten Minuten des Lebens. Hierbei wurde leitliniengerecht in der ersten, der fünften und der zehnten Minute des Lebens, besagter Score erhoben.

Nach der Abnabelung wurde außerdem sogleich die obligatorische Nabelschnurblut-Untersuchung vorgenommen – hierbei waren der venöse, und

falls unterscheidbar, auch der arterielle pH von großer Wichtigkeit und wurden notiert.

Es fanden außerdem weitere, spezifische Informationen ihren Weg in die Datenbank, unter anderem Geburtsmodus, Gestationsalter sowie Vorerkrankungen der Mutter, auch wurde dokumentiert, ob ein Nikotinabusus mütterlicherseits vorlag. Natürlich wurden auch die üblichen demographischen Daten von Belang dokumentiert, wie Geburtsgewicht, Körperlänge oder Kopfumfang.

2.6 Statistik

Als statistisches Verfahren wurde neben dem bereits ausführlich erwähnten und erklärten Matching, eine Varianzanalyse (ANOVA) angewendet. Dies ließ zu, den Einfluss von festen Variablen, wie einerseits der Studiengruppe (IUGR und Kontrollgruppe) oder dem Geschlecht zu untersuchen.

Im Vorfeld der ANOVA wurden die auszuwertenden Daten hinsichtlich Normalverteilung und Varianzhomogenität mit den Standardtests (Shapiro-Wilk, Levene) überprüft.

Als Grenze der statistischen Signifikanz wurde ein p-Wert unter 5% angenommen ($p < 0,05$). Verglichen wurden dabei stets die Mittelwerte des jeweiligen Zeitpunktes in einem 95%-igen Konfidenzintervall. Ein p-Wert unter 5% bedeutet dabei, dass die untersuchte Hypothese mit 95% Wahrscheinlichkeit bestätigt werden kann. Dabei konnten in der ersten Lebensminute nicht ausreichend Daten bereitgestellt werden, sodass die Berechnungen mit der zweiten Lebensminute begonnen wurden.

2.7 Weiterführende Berechnungen

Mithilfe der Messungen erhielt man die peripheren SaO_2 sowie die rSO_2 -Werte. Aus diesen wiederum kann dann die cFTOE für den jeweiligen Zeitpunkt berechnet werden.

Hierfür wird folgende Berechnung angestellt:

$$FTOE = (SpO_2 - rStO_2) / SpO_2$$

In der obigen Formel steht SpO_2 für die arterielle Sauerstoffsättigung im Blut, während $rStO_2$ die sogenannte „regional tissue oxygen saturation“ beschreibt, also die Sättigung an Sauerstoff innerhalb eines zu untersuchenden Gewebes. Der $rStO_2$ ist ein absoluter Wert, in unserem Fall die zerebrale Sauerstoffsättigung rSO_2 . (Erzen et al. 2014; Ishii et al. 2014)

Der berechnete Messwert FTOE zeigt dabei letztlich die Extraktion von Sauerstoff aus dem Blut an. Ein steigender FTOE-Wert ist gleichzusetzen mit einer erhöhten Sauerstoffextraktion aus dem bereitgestellten Blut, beispielsweise durch erhöhten Verbrauch bei steigender zellulärer Aktivität. Gleiches gilt für sinkende FTOE-Werte, nur anders herum. (Toet et al. 2006)

3 Ergebnisse – Resultate

Das Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden, ob Kinder mit einer IUGR erhöhte regionale Sauerstoffsättigungen im Blut, welches durchs Gehirn strömt, aufwiesen als Kinder ohne eine IUGR.

Zusätzlich gehen wir der Frage nach, ob es hinsichtlich dieser ersten Zielvariablen Unterschiede zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht gibt und ob unsere Behauptung, dass Mädchen die höheren Sättigungswerte haben, zutrifft.

Eine weitere Fragestellung bezieht sich auf den errechneten Parameter cFTOE. Die zu untersuchende Behauptung besagt, dass IUGR-Kinder eine spürbar niedrigere Sauerstoffextraktion im untersuchten Hirngewebe haben als gesunde Kinder der Kontrollgruppe. Die letzte Hypothese bezieht sich auf die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung und den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD), in dem wir keine signifikanten Unterschiede erwarten.

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden die Daten mit den zur Verfügung stehenden statistischen Mitteln ausgewertet, zum Einsatz kamen t-tests, Mann-Whitney U-Tests, Shapiro-Wilk sowie einfaktorielle ANOVAs. Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten lässt sich, zielführend zu den Hypothesen, einteilen in 4 größere Abschnitte, jeder Abschnitt behandelt dabei eine der Zielvariablen in Abhängigkeit zu einem Faktor.

Dabei wurde grundsätzlich während der Auswertung eine Einschränkung der Messwerte vorgenommen: Da zum ersten Messzeitpunkt (Minute „eins“) jeweils

nur zwischen 9 und 29 Messwerte vorlagen, wurde dieser erste Messwert durchgehend nicht berücksichtigt, um Verfälschungen zu vermeiden.

Zunächst folgt im Verlauf die demographische Beschreibung der Studienpopulation. Im ersten Abschnitt der Ergebnispräsentation wird dann auf die periphere Sauerstoffsättigung eingegangen, zunächst geschieht eine gesamte Analyse, anschließend eine Analyse unterteilt in einerseits die Gruppen *IUGR* und *Kontrolle*, andererseits in die Geschlechter *männlich* und *weiblich*.

Der zweite Abschnitt präsentiert die Ergebnisse hinsichtlich der cerebralen Sauerstoffsättigung, wiederum unterteilt in die unterschiedlichen Gruppen, im dritten Abschnitt wird analog der berechnete Wert cFTOE analysiert werden und im darauffolgende Abschnitt entsprechend dieser Vorgehensweise die untersuchten Herzfrequenzen und Blutdrücke.

Die Daten der Population hinsichtlich der Variablen wurden dabei zunächst über alle Messzeitpunkte hinweg – unabhängig von den folgenden Einteilungen in verschiedene Gruppen – auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft, wobei Messwerte von insgesamt 180 Kindern verwertet wurden.

Genutzt wurde dabei, aufgrund der höheren statistischen Aussagekraft, der Test nach Shapiro-Wilk. Bei einer Signifikanz $p > 0,05$ wurde eine Normalverteilung angenommen und folglich ein Vergleich der Mittelwerte mittels T-Test oder ANOVA durchgeführt. Bei fehlender Normalverteilung ($p < 0,05$) wurde in Abhängigkeit der Gruppengröße ($n > 15$, (Hemmerich W.A. 2019)) entschieden, ob dennoch eine ANOVA durchgeführt werden konnte oder ob z. B. ein Mann-Whitney U-Test durchgeführt werden musste. Zur Überprüfung der Varianzhomogenität kam der Test nach Levene zum Einsatz. Bei Varianzinhomogenität wurde eine Welch-ANOVA durchgeführt.

Von den 180 Probanden waren 45 Säuglinge an einer IUGR erkrankt, die einer Kontrollgruppe von 135 Kindern gegenübergestellt wurden. Von den 180 Kindern waren 84 Kinder weiblich und 96 Kinder männlich.

Geplant war, pro Kind und Messvariable, 15 Messwerte zu erheben. Durch unterschiedliche Gegebenheiten war dies jedoch nicht immer möglich, sodass

einige Messwerte in der Datenbank fehlen, worauf im Bereich der Limitationen noch weiter eingegangen wird.

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Im Rahmen der Diplomarbeit wurden aus der bestehenden Datenbank 45 Neugeborene mit einer diagnostizierten IUGR herausgesucht. Den 45 IUGR-Kindern wurden im Zuge der statistischen Auswertung aus derselben Datenbank insgesamt 135 Kinder zur Kontrolle zugeordnet, was einem Matching-Verhältnis von 1:3 entspricht. Die Kontrollkinder wurden so ausgewählt, dass sie dasselbe Geschlecht wie das zugehörige IUGR-Kind haben. Als weiteres Kriterium wurde das Gestationsalter gewählt, im folgenden GA abgekürzt. Das GA unterschied sich dabei um maximal ± 1 Woche von dem GA des jeweiligen IUGR-Kindes. Es wurde überdies darauf geachtet, dass Probanden, die der Kontrollgruppe zugeordnet wurden, explizit kein IUGR hatten.

Insgesamt wurden also 180 Probanden in die Studie eingeschlossen. Hiervon sind 84 weiblich und 96 männlich gewesen. In der IUGR-Gruppe wurden 21 weibliche Kinder eingeschlossen, denen 63 weibliche Kinder aus der Kontrollgruppe zugeordnet werden konnten. Zu den 24 männlichen IUGR-Kindern konnten dagegen 72 ebenfalls männliche Kontrollkinder zugeordnet werden.

Zur besseren Veranschaulichung der Geschlechterverteilung ist diese im folgenden Diagramm grafisch aufgetragen.

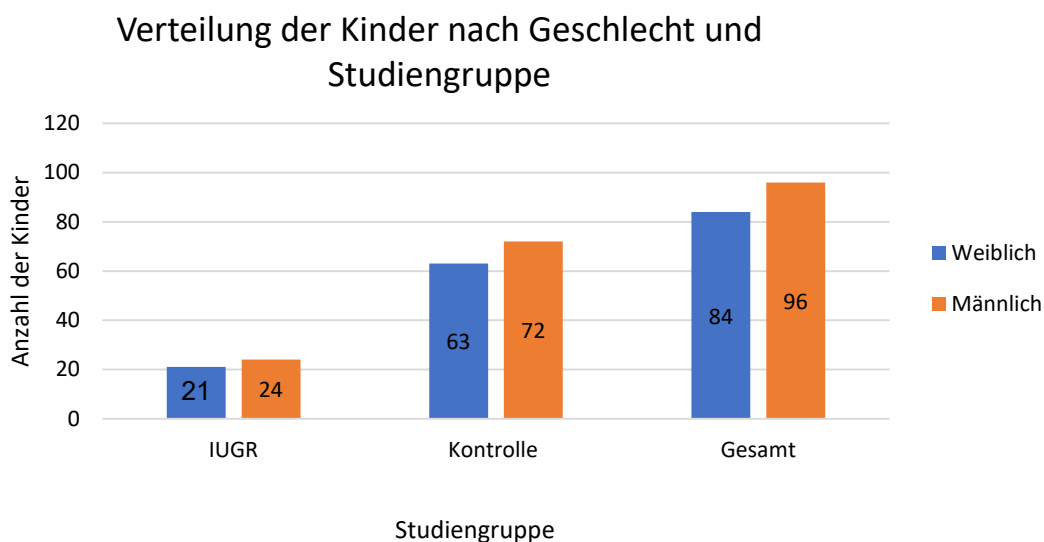


Abbildung 9: Geschlechterverteilung in den Studiengruppen

Demographische Daten der Population

Die gesamte eingeschlossene Studienpopulation n (n=180) war im Durchschnitt 33,6 ($\pm 2,8$) Wochen alt. Dabei waren Probanden aus der IUGR Gruppe (n=45) durchschnittlich 33,5 ($\pm 2,9$) Wochen alt, während die Kontrollgruppe (n=135) im Schnitt 33,6 ($\pm 2,8$) Wochen alt waren.

Die weiblichen Probandinnen (n=84) aus beiden Gruppen waren im Durchschnitt 33,0 ($\pm 2,7$) Wochen alt, die männlichen Probanden (n=96) aus beiden Gruppen waren mit 34,1 ($\pm 2,8$) Wochen ein wenig älter.

Betrachtet man das Gestationsalter in Abhängigkeit der Studiengruppe und des Geschlechtes zeigt sich, dass die weiblichen IUGR-Kinder im Durchschnitt 32,8 ($\pm 2,8$) Wochen und die männlichen 34,1 ($\pm 2,9$) Wochen alt waren.

In der Kontrollgruppe findet sich bei den weiblichen Kindern ein durchschnittliches Alter von 33,1 ($\pm 2,7$) Wochen, wohingegen die männlichen Kinder mit durchschnittlich 34,1 ($\pm 2,7$) Wochen ein wenig älter sind.

In den kommenden Tabellen sind zur besseren Vergleichbarkeit einige demographische Mittelwertangaben und die zugehörige Standardabweichungen zur Studienpopulation aufgetragen. Dazu gehören neben dem Gestationsalter auch einige Körpermaße – wie Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang – sowie die jeweiligen APGAR – Werte der Minuten 1, 5 und 10. Zuletzt werden sowohl der arterielle als auch der venöse Nabelschnur-pH (im folgenden NApH arteriell beziehungsweise venös) aufgeführt.

In der ersten Tabelle wurde hierbei keine Unterscheidung der Geschlechter vorgenommen, die Mittelwerte beziehen sich auf die Einteilung in eine geschlechtsunabhängige Studienpopulation. Eine einzige Unterscheidung in der Einteilung geschieht in dieser Tabelle lediglich in Gesamtpopulation, Gruppe der IUGR-Kinder und Kontrollgruppe.

Zusammenstellung der Daten der Population				
		Insgesamt (n=180)	IUGR (n=45)	Kontrolle (n=135)
Beide Geschlechter	Gestationsalter	33,6 ± 2,8	33,5 ± 2,9	33,6 ± 2,8
	Geburtsgewicht	1955 ± 673	1624 ± 565	2067 ± 672
	Körperlänge	44,2 ± 4,1	41,6 ± 4,3	45,0 ± 3,8
	Kopfumfang	31,1 ± 2,5	29,9 ± 2,3	31,6 ± 2,4
	APGAR 1	8,1 ± 1,3	8,1 ± 1,4	8,1 ± 1,2
	APGAR 5	9,1 ± 0,9	9,1 ± 0,8	9,1 ± 1,0
	APGAR 10	9,5 ± 0,6	9,4 ± 0,6	9,5 ± 0,6
	NApH arteriell	7,30 ± 0,05	7,30 ± 0,03	7,30 ± 0,06
	NApH venös	7,01 ± 0,06	7,02 ± 0,08	7,00 ± 0,04

Tabelle 1: Daten der Population beider Geschlechter

Die folgende Tabelle hingegen nimmt die männlichen Studienteilnehmer heraus und beschreibt ausschließlich deren demographische Mittelwerte aufgeteilt in beide Studiengruppen und die gesamte Studienpopulation.

Zusammenstellung der Daten der StudienteilnehmerInnen				
		Insgesamt (n=96)	IUGR (n=24)	Kontrolle (n=72)
Männliche Teilnehmer	Gestationsalter	34,1 ± 2,7	34,1 ± 3,0	34,1 ± 2,7
	Geburtsgewicht	2111 ± 723	1685 ± 591	2257 ± 710
	Körperlänge	44,92 ± 4,2	41,6 ± 3,7	46,2 ± 3,7
	Kopfumfang	31,7 ± 2,6	29,8 ± 2,3	32,5 ± 2,3
	APGAR 1	8,1 ± 1,4	8,0 ± 1,7	8,1 ± 1,2
	APGAR 5	9,2 ± 1,0	9,2 ± 0,8	9,1 ± 1,1
	APGAR 10	9,6 ± 0,6	9,5 ± 0,6	9,6 ± 0,6
	NApH arteriell	7,30 ± 0,04	7,29 ± 0,03	7,30 ± 0,04
	NApH venös	7,01 ± 0,06	7,04 ± 0,11	7,00 ± 0,00

Tabelle 2: Daten der Population des männlichen Geschlechtes

Analog werden in folgender Tabelle die demographischen Daten der weiblichen Studienteilnehmerinnen kompakt dargestellt, wiederum eingeteilt in die gesamte Studienpopulation und IUGR- beziehungsweise Kontrollkinder.

Zusammenstellung der Daten der Population				
		Insgesamt (n=84)	IUGR (n=21)	Kontrolle (n=63)
Weibliche Teilnehmerinnen	Gestationsalter	33,0 ± 2,70	32,8 ± 2,8	33,1 ± 2,7
	Geburtsgewicht	1781 ± 567	1554 ± 540	1857 ± 560
	Körperlänge	43,4 ± 4,0	41,6 ± 5,2	43,8 ± 3,5
	Kopfumfang	30,5 ± 2,3	30,2 ± 2,5	3,61 ± 2,22
	APGAR 1	8,1 ± 1,2	8,2 ± 0,90	8,0 ± 1,3
	APGAR 5	9,1 ± 0,9	9,0 ± 0,8	9,1 ± 0,9
	APGAR 10	9,4 ± 0,6	9,4 ± 0,7	9,4 ± 0,6
	NApH arteriell	7,29 ± 0,07	7,31 ± 0,04	7,29 ± 0,07
	NApH venös	7,01 ± 0,05	7,00 ± 0,00	7,01 ± 0,06

Tabelle 3: Daten der Population des weiblichen Geschlechtes

Von der Population benötigten 99 Kinder mehr Sauerstoff nach der Geburt, als in der Raumluft vorhanden war. Von zwei Kindern waren hierbei keine Daten dokumentiert, daher entspricht der Anteil Kinder, die zusätzlich Sauerstoff benötigten, 55,6% der gültigen Kinder.

Insgesamt benötigten 101 Kinder eine unterstützende Maskenbeatmung, dies entspricht 56,4% der gültigen Population bei einem fehlenden Wert. Bei 57,3% (102 Kinder, zwei fehlende Werte in der Datenbank) der gültigen Kinder wurde ein PEEP (positiv end-expiratory pressure) gegeben.

Einige andere Kinder benötigten eine Überdruckbeatmung (in Folge „PPV“ aus dem Englischen „positive pressure ventilation“), konkret handelt es sich dabei um 40 Kinder (33,6% der gültigen Population) bei 61 fehlenden Daten. Der leichte Trend zu fehlenden Daten zeigte sich leider auch bei der Maßnahme „sustained lung inflation“ (SLI), dabei soll dokumentiert werden, ob die Kinder ein künstliches Blähmanöver der Lunge erhielten. Bei der SLI wird ein künstliches Aufblähen der Lunge erzeugt, um verbliebene Flüssigkeit besser aus den Lungen zu bekommen und die Residualkapazität zu erhöhen (Blähdauer mit definiertem Beatmungsdruck über mindestens fünf Sekunden durchgehend).

Bei 61 fehlenden Werten in der Studienpopulation benötigten aus den gültigen Kindern 14,3% eine SLI, dies entspricht 17 Neugeborenen.

Eine bessere Datenlage, hinsichtlich fehlender Werte, war wiederum bei den Fragen nach Intubation, Absaugung und Reanimation gegeben.

Lediglich zehn Kinder aus der gültigen Population von 178 Kindern (zwei fehlende Werte) benötigten eine Intubation, dies entspricht 5,6%.

Reanimiert werden mussten von 179 Kindern (ein fehlender Wert) nur drei Kinder, was einem Prozentsatz von 1,7% entspricht.

Der letzte dokumentierte Punkt, hinsichtlich der Adaptation auf dem Reanimationstisch, bezog sich auf das Absaugen. Es wurde dabei nicht unterschieden zwischen Absaugen im Mundraum, dem Rachenraum oder einer tiefen Absaugung im Halsbereich. Von 180 Kindern der Gesamtpopulation, wurde bei 176 Kindern dokumentiert ob eine Absaugung stattgefunden hatte oder nicht, zu vier Kindern waren leider keine Daten verfügbar. Das Verhältnis war hierbei insgesamt ausgeglichen: 88 Kinder (50,0%) benötigten eine Absaugung, die restlichen 88 benötigten keine Absaugung.

Die Dokumentation der APGAR-Scores war nahezu lückenlos. Von der Gesamtpopulation (n=180), fehlten bei lediglich fünf Kindern Werte, sodass insgesamt 175 APGAR-Scores ausgewertet werden konnten. Die gesamte gültige Population hatte dabei in der ersten Lebensminute einen durchschnittlichen APGAR-Score 8,1 ($\pm 1,3$). IUGR-Kinder hatten denselben Score, bei einer geringfügig erhöhten Streuung ($\pm 1,4$), die Kinder aus der Kontrollgruppe zeigten ebenfalls einen durchschnittlichen Score von 8,1 bei einer Standardabweichung von $\pm 1,2$.

In der fünften Lebensminute war der APGAR-Score der Gesamtpopulation bei $9,1 \pm 0,9$ (IUGR $9,1 \pm 0,8$; Kontrollgruppe $9,1 \pm 1,0$). Bis zur zehnten Lebensminute näherte sich der durchschnittliche Wert bis auf 0,5 der maximalen Punktzahl von zehn an, also $9,5 \pm 0,6$ (IUGR $9,4 \pm 0,6$; Kontrollgruppe $9,5 \pm 0,6$).

Der schlechteste Wert der ersten Lebensminute lag bei gerade drei Punkten. In der fünften Lebensminute war das Minimum bereits bei fünf Punkten, in der zehnten Lebensminute sogar bei sieben von zehn Punkten.

Die durchschnittlichen APGAR-Werte sind übersichtlich in den drei Tabellen eingangs des Kapitels aufgelistet sowie nach Studiengruppen und Geschlechtergruppen getrennt aufgetragen.

3.2 Periphere Sauerstoffsättigung

Die Messwerte zur Sauerstoffsättigung waren in allen 15 Messzeitpunkten nicht normalverteilt. Daher wurde zur Auswertung des Zusammenhangs zwischen Sauerstoffsättigung und der Gruppe beziehungsweise Sauerstoffsättigung und Geschlecht ein aufgrund ausreichende Gruppengröße eine ANOVA durchgeführt.

Wie die folgende Grafik zeigt, war zwischen der IUGR-Gruppe und der Kontrollgruppe zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sauerstoffsättigung zu beobachten ($p > 0,05$ in allen 15 Messpunkten).

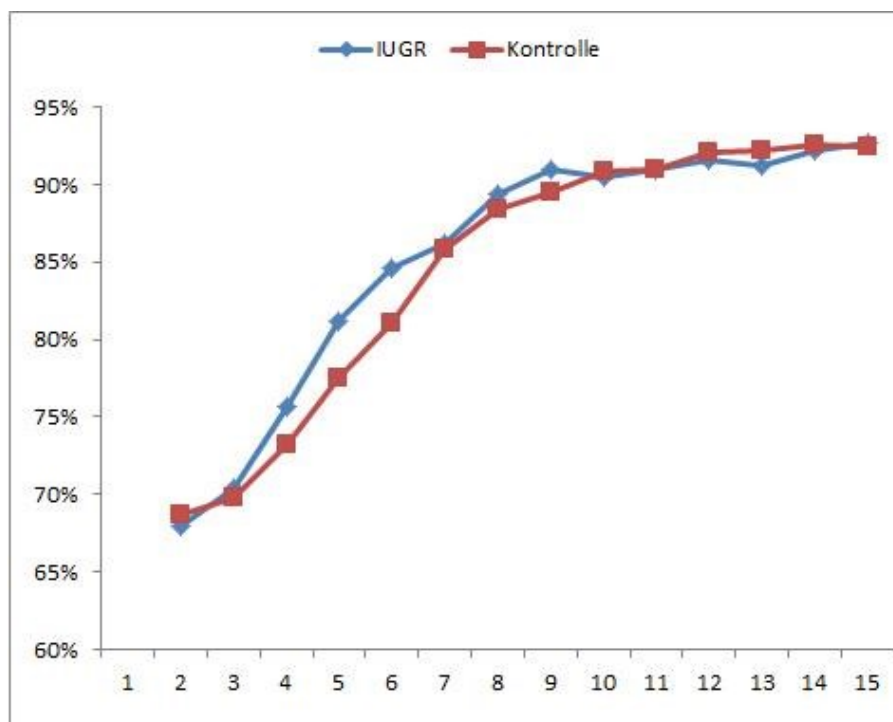


Abbildung 10: SpO₂ in % in Abhängigkeit der Studiengruppe

Bei der Untersuchung der Messwerte in Hinblick auf das Geschlecht zeigte die Überprüfung mittels ANOVA jedoch ein anderes Bild.

Zu unterschiedlichen Messzeitpunkten waren signifikante Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen erkennbar, nämlich zwischen der zweiten und dritten Minute ($p(2)=0,023$; $p(3)=0,008$) sowie zwischen der zehnten und zwölften Minute ($p(10)=0,014$; $p(11)=0,004$; $p(12)=0,020$). Auch hier verdeutlicht die Grafik diesen Zusammenhang.

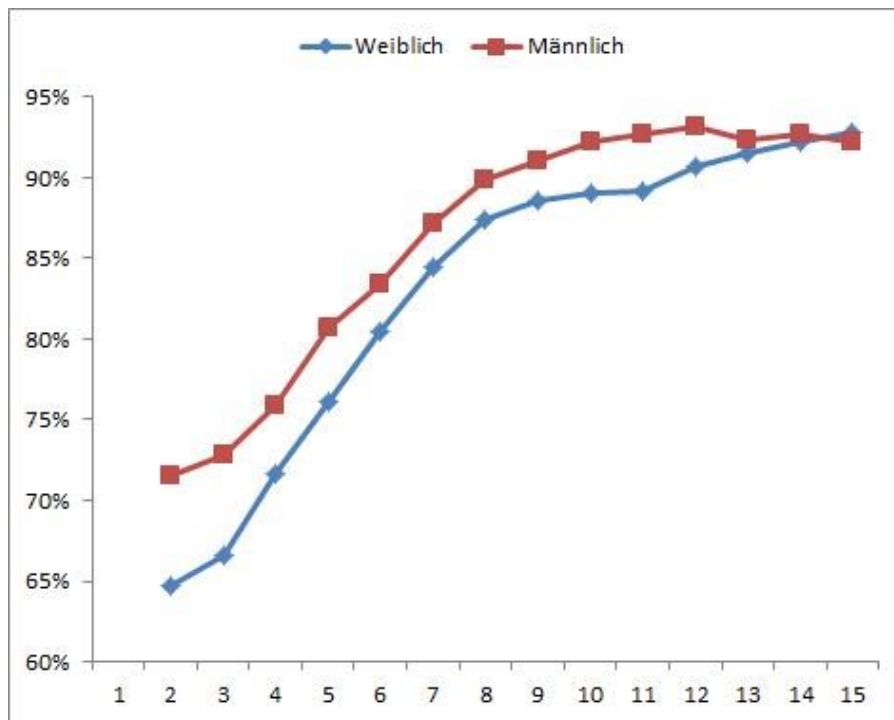


Abbildung 11: SpO₂ in % in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.3 Herzfrequenz

Analog zur peripheren Sauerstoffsättigung wurde die Herzfrequenz monitorisiert und dokumentiert. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls begonnen mit einem Test auf Normalverteilung.

Dieser zeigte ein diffuses Bild: Zu den Zeitpunkten sieben und acht, sowie zehn und elf, waren die Messwerte normalverteilt, zu den restlichen Messzeitpunkten waren die Messwerte nicht normalverteilt. Die Prüfung auf Varianzhomogenität war ähnlich diffus, daher wurde über alle Messzeitpunkte hinweg eine Welch-ANOVA durchgeführt.

Über alle Messzeitpunkte hinweg (2.-15. Minute) wurde dabei kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Studiengruppe dargestellt ($p(2-15) > 0,05$).

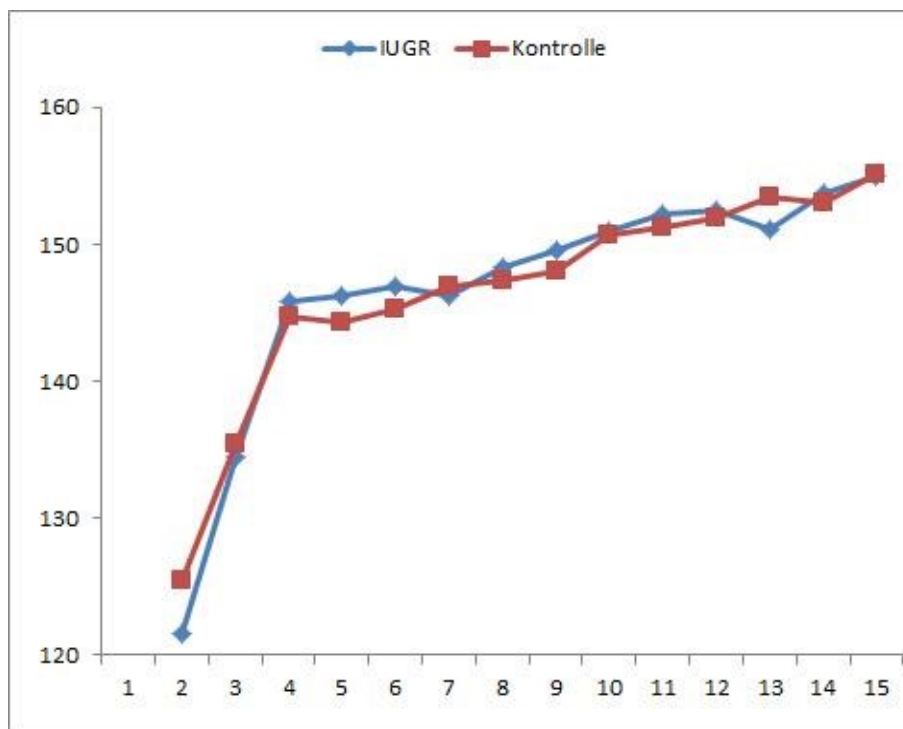


Abbildung 12: Herzfrequenz in Bpm in Abhängigkeit der Studiengruppe

Bei der Prüfung unter Betrachtung des Geschlechts waren die Varianzhomogenität bis auf Zeitpunkt 15 durchgehend gegeben, sodass eine ANOVA durchgeführt wurde. Auch das Geschlecht hat den statistischen Berechnungen zufolge keinen signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz ($p(2-15) > 0,05$) – siehe die beiden folgenden Abbildungen.

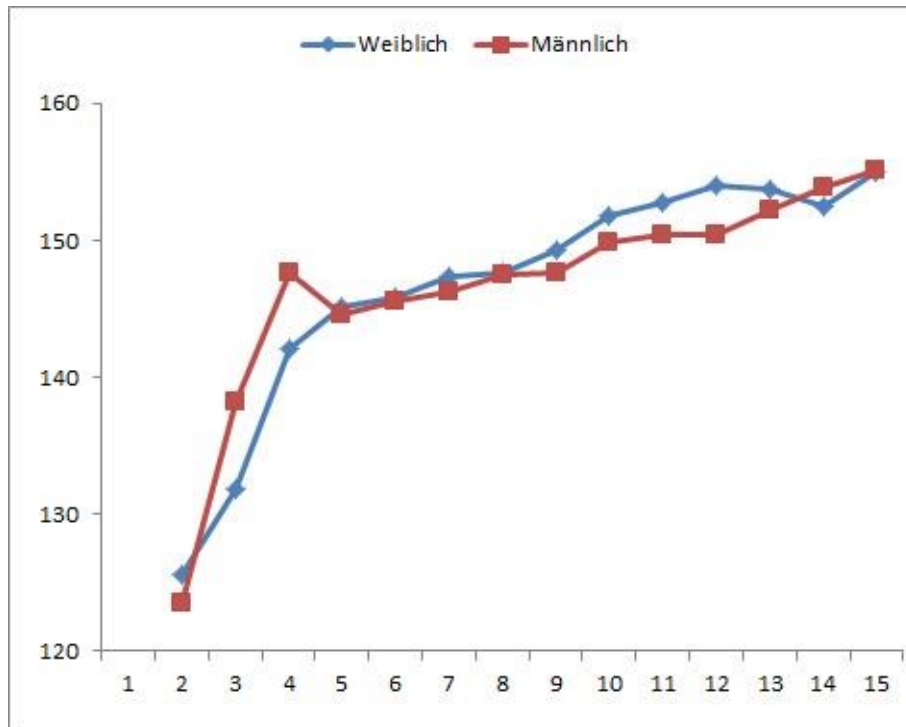


Abbildung 13: Herzfrequenz in Bpm in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.4 Cerebrale Sauerstoffsättigung

Die Messwerte für die cerebrale Sauerstoffsättigung waren zu keinem Messzeitpunkt normalverteilt (Shapiro-Wilk). Die Varianzhomogenität war nicht durchgängig gegeben. Die Zugehörigkeit zur Studiengruppe hatte ab der 5. Messminute einen signifikanten Messunterschied aufzuweisen:

Messzeitpunkt	Verfahren	Signifikanz	Bedeutung
@2rSO ₂	ANOVA	0,990	s. ns
@3rSO ₂	ANOVA	0,857	s. ns
@4rSO ₂	ANOVA	0,700	s. ns
@5rSO ₂	Welch-ANOVA	0,013	s. s
@6rSO ₂	Welch-ANOVA	0,004	s. s
@7rSO ₂	Welch-ANOVA	0,011	s. s
@8rSO ₂	Welch-ANOVA	0,002	s. s
@9rSO ₂	ANOVA	0,012	s. s
@10rSO ₂	ANOVA	0,045	s. s
@11rSO ₂	Welch-ANOVA	0,001	s. s
@12rSO ₂	Welch-ANOVA	<0,001	s. s
@13rSO ₂	Welch-ANOVA	0,001	s. s
@14rSO ₂	Welch-ANOVA	<0,001	s. s
@15rSO ₂	Welch-ANOVA	0,001	s. s

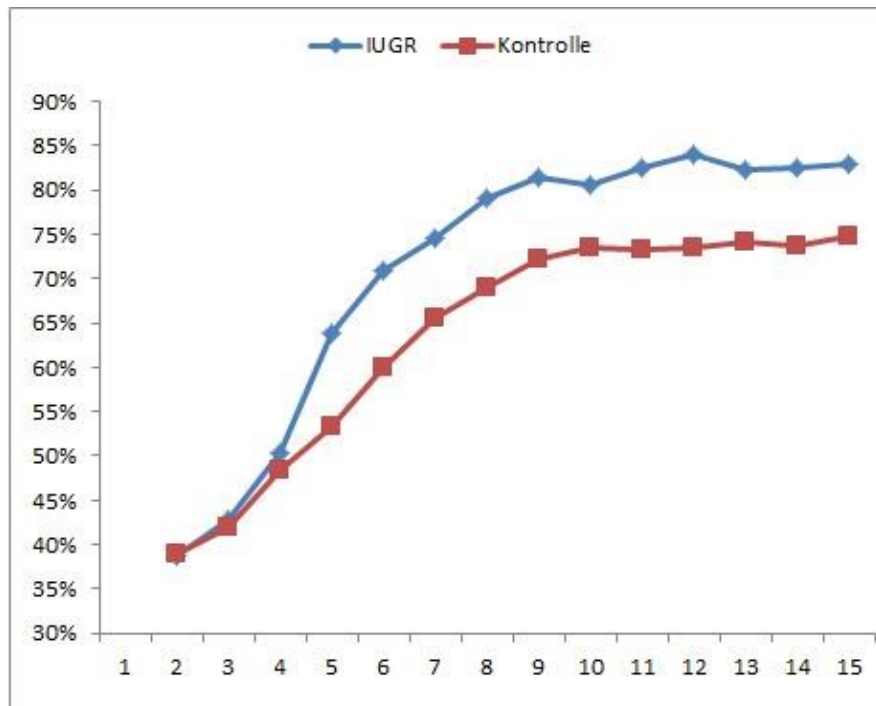


Abbildung 14: rSO₂ in % in Abhängigkeit der Studiengruppe

Die Varianzhomogenität bezüglich des Geschlechtes war in allen Zeitpunkten gegeben ($p > 0,05$), zum Einsatz kam wiederum eine ANOVA aufgrund ausreichender Gruppengrößen.

Im Gegensatz hierzu konnte bei der Berücksichtigung des Geschlechts über 12 der 14 Messpunkte kein signifikanter Einfluss der Gruppenvariablen erhoben werden. Lediglich in Minute neun und zehn wurde mit einer Signifikanz von $p(9)=0,026$ und $p(10)=0,044$ ein Effekt gemessen, der signifikant ist.

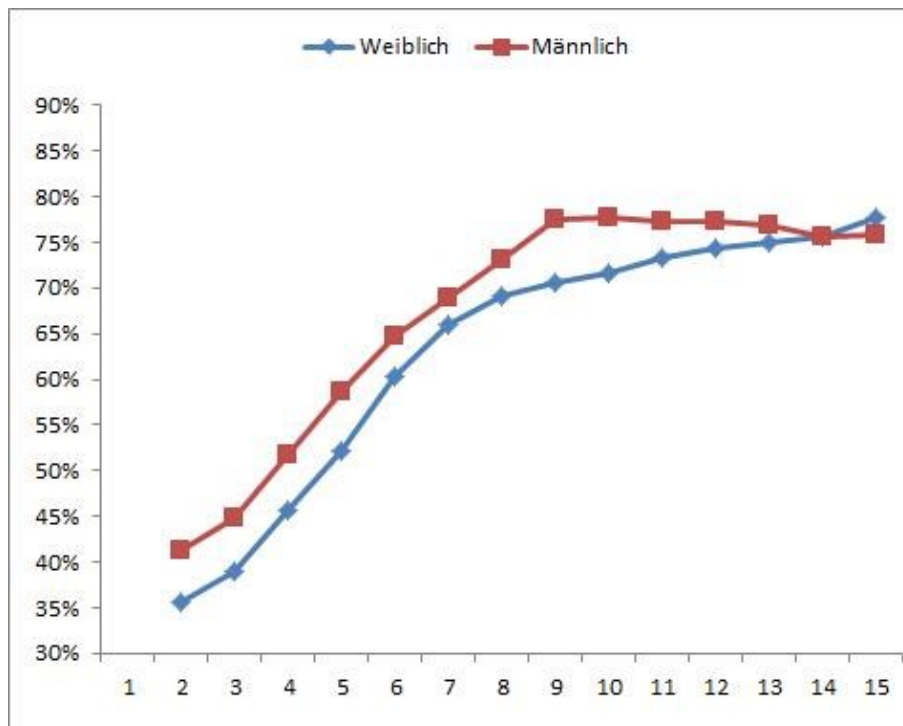


Abbildung 15: rSO₂ in % in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die regionale Sauerstoffsättigung wurde zudem innerhalb der IUGR-Gruppe hinsichtlich statistisch signifikanter Effekte des Geschlechtes untersucht. Aufgrund nicht durchgehender Normalverteilung in den Minuten 2 und 9-12 bestand die Überlegung einen nicht-parametrischen Test zum Einfluss des Geschlechtes auszuführen, aufgrund der ausreichenden Gruppengröße wurde dennoch eine ANOVA durchgeführt. In den Minuten 10-13 wurde die Varianzhomogenität verletzt, und insofern eine Welch-ANOVA für die betreffenden Zeiträume durchgeführt.

Unabhängig vom gewählten Testverfahren wurde außer bei Minute acht ($p(8)=0,046$) zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung ein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die regionale Sauerstoffsättigung gefunden.

Der Haupteffekt des Geschlechtes wurde in einem gemischten Modell für Messwiederholungen untersucht. Bei einem Signifikanzniveau von 5% konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes eruiert werden ($p=0,067$).

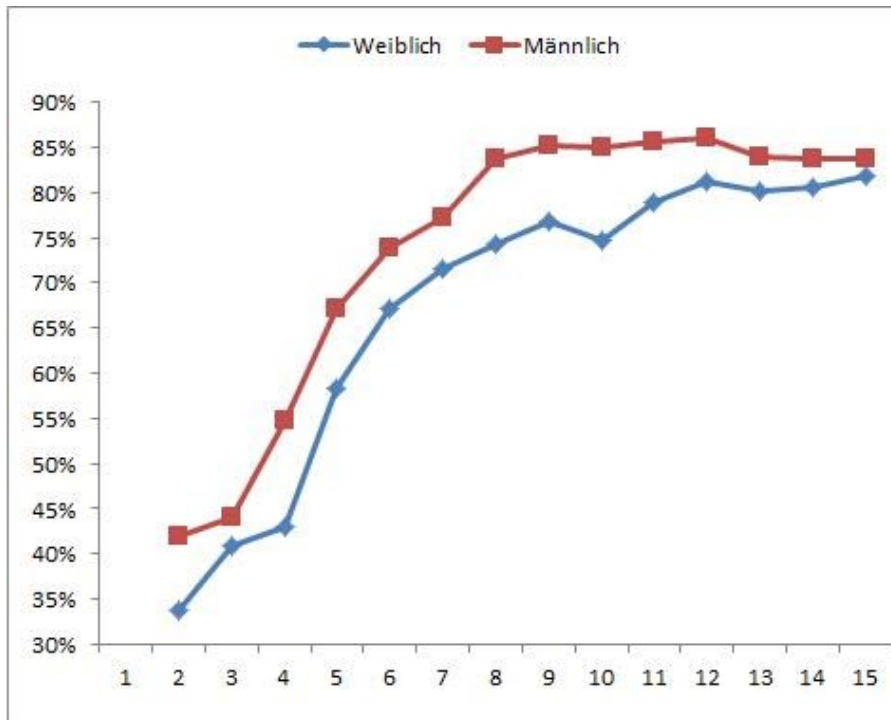


Abbildung 16: rSO₂ in % - Geschlechterdifferenz IUGR-Gruppe

3.5 cFTOE

Die cFTOE ist, wie bereits beschrieben, kein herkömmlicher Messwert, sondern ein berechneter Parameter. Die angewandte Formel

$$FTOE = (SpO_2 - rStO_2) / SpO_2$$

wurde für jeden Messzeitpunkt eingepflegt, sodass die neue Variable cFTOE generiert wurde und wie ein Messwert verwendet werden kann. Die Herangehensweise unterscheidet sich daher nicht von den anderen Messwerten.

Zunächst erfolgte eine Testung auf Normalverteilung. Da die beiden verwendeten Variablen *periphere Sauerstoffsättigung* und *cerebrale Sauerstoffsättigung* ihrerseits keiner Normalverteilung unterliegen, war zu erwarten, dass die cFTOE-Messwerte ebenfalls nicht normalverteilt sind. Der Test nach Shapiro-Wilk bestätigte dies zu jedem Messzeitpunkt, aufgrund ausreichender Gruppengröße wurde eine ANOVA durchgeführt.

Der Levene-Test auf Varianzhomogenität ergab von der 4.-15. Minute inhomogene Varianzen, sodass für diesen Zeitraum die Welch-ANOVA durchgeführt wurde.

Dabei hatte die Studiengruppe zu verschiedenen Zeitpunkten einen signifikanten Einfluss, genau gesagt zu den Minuten fünf bis 14, wie die folgende Tabelle zeigt:

Messzeitpunkt	Verfahren	Signifikanz	Bedeutung
@2FTOE	ANOVA	0,650	s. ns
@3FTOE	ANOVA	0,987	s. ns
@4FTOE	ANOVA	0,925	s. ns
@5FTOE	Welch-ANOVA	0,013	s. s
@6FTOE	Welch-ANOVA	0,001	s. s
@7FTOE	Welch-ANOVA	0,004	s. s
@8FTOE	Welch-ANOVA	0,000	s. s
@9FTOE	Welch-ANOVA	0,003	s. s
@10FTOE	Welch-ANOVA	0,013	s. s
@11FTOE	Welch-ANOVA	0,001	s. s
@12FTOE	Welch-ANOVA	0,000	s. s
@13FTOE	Welch-ANOVA	0,002	s. s
@14FTOE	Welch-ANOVA	0,001	s. s
@15FTOE	Welch-ANOVA	0,001	s. s

Tabelle 4: Einfluss der Studiengruppe auf die cFTOE

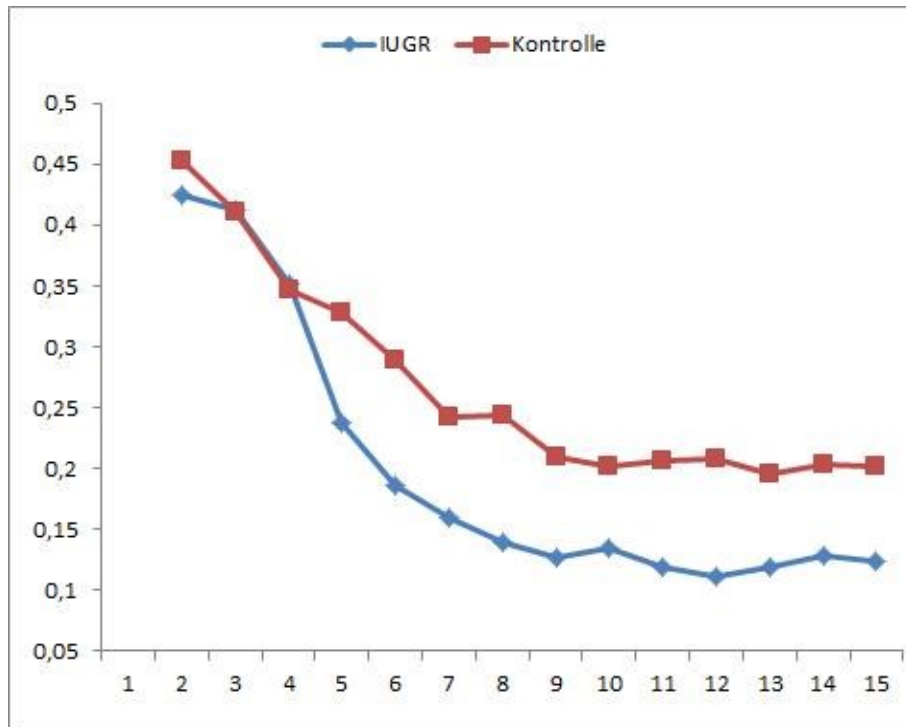


Abbildung 17: cFTOE in Abhängigkeit der Studiengruppe

Die Überprüfung der Varianzhomogenität ergab bis auf Minute 9 ein homogenes Bild. Unabhängig von der angewandten ANOVA zeigte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die cFTOE. Die jeweiligen p-Werte lagen stets über 0,05.

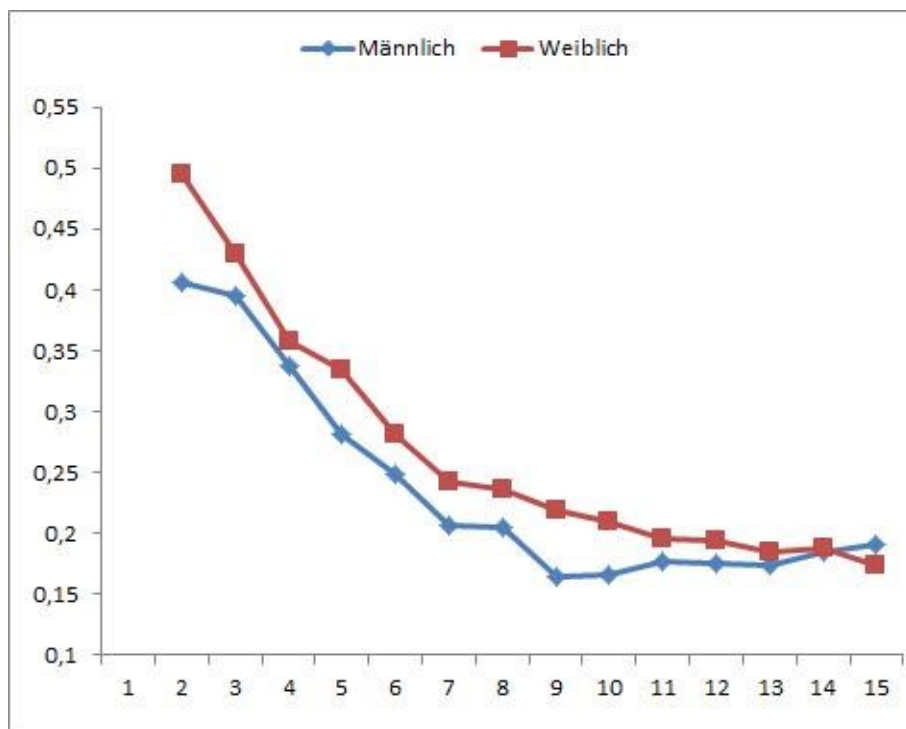


Abbildung 18: cFTOE in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.6 Blutdruckvergleiche

Zur Auswertung hinsichtlich des Blutdrucks unter dem Einfluss der Gruppenzugehörigkeit, kamen bei der Variable RR_Sys (Systolischer Blutdruck) und RR_Dia (Diastolischer Blutdruck) 122 Messwerte aus der Kontrollgruppe und 39 Messwerte aus der IUGR-Gruppe. Die Variable RR_MAD (mittlerer arterieller Blutdruck) hatte in der Kontrollgruppe einen Messwert mehr, also 123 Messwerte.

Die systolischen und diastolischen Messwerte waren nach Shapiro-Wilk nicht normalverteilt ($p(\text{sys})=0,043$; $p(\text{dia})=0,041$), der mittlere arterielle Druck entsprach einer Normalverteilung ($p(\text{MAD})=0,126$). Da in den betreffenden Gruppen jeweils mehr als 15 Messwerte waren, konnte dennoch auf das statistische Mittel einer einfaktoriellen ANOVA zurückgegriffen werden.

Die Überprüfung der Varianzen auf Homogenität nach Levene, ergab für alle drei Variablen eine gegebene Homogenität der Varianzen ($p>0,05$)

Der RR_Sys zeigte in der ANOVA keinen signifikanten Haupteffekt der Gruppe ($p=0,988$), der RR_Dia hingegen überraschte bei der Auswertung: Mit einer Signifikanz $p=0,007$ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Kinder der IUGR Gruppe hatten dabei einen höheren Mittelwert als Kinder aus der Kontrollgruppe ($35,69\pm 9,77$ im Vergleich zu $30,81\pm 9,62$).

Auch beim RR_MAD war ein signifikanter Unterschied feststellbar ($p=0,038$), auch hier wiesen die IUGR-Kinder im Durchschnitt die höheren Drücke auf ($43,21\pm 9,02$ im Vergleich zu $39,92\pm 8,43$).

Hinsichtlich des Geschlechts waren keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar ($p(\text{sys})=0,419$; $p(\text{dia})=0,210$; $p(\text{MAD})=0,152$).

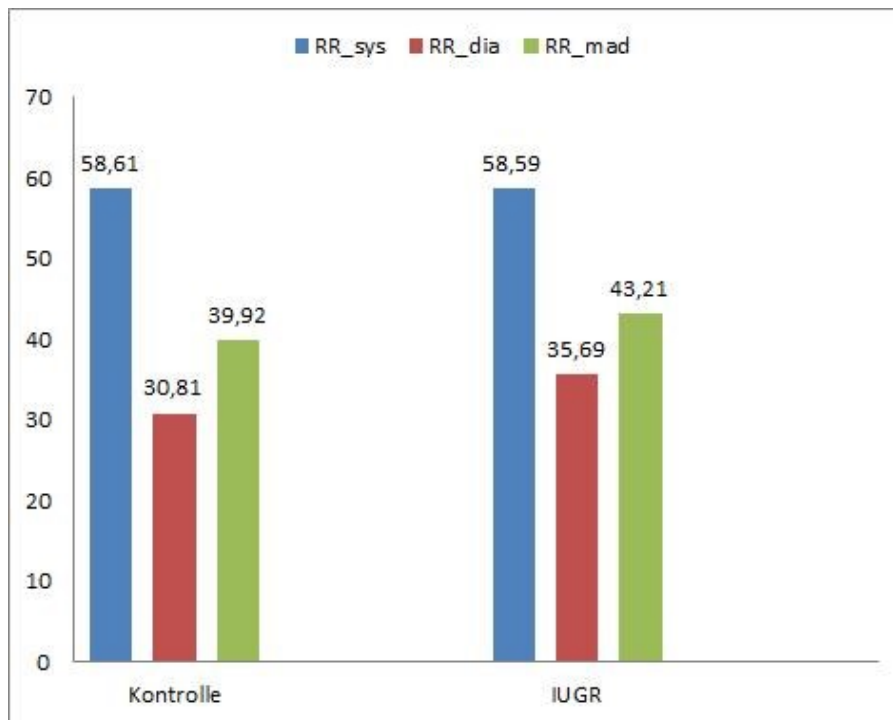


Abbildung 19: MAD/RR in mmHg in Abhängigkeit der Studiengruppe

4 Diskussion

Der Nahinfrarotspektrometrie als Messverfahren ist seit Jahren eine eher kleine Randrolle im klinischen Alltag zugewiesen. Dies steht eigentlich im Widerspruch zu den vielfältigen Einsatzmöglichkeiten. Nahezu jedes oberflächliche Gewebe am menschlichen Körper kann potentiell untersucht werden – Einblicke in die in-vivo Versorgung mit Sauerstoff sowie Daten über die Extraktion von Sauerstoff aus dem Blut sind einfach und schnell erhebbbar. Noch dazu handelt es sich um eine vollständig nicht-invasive Technik, zu der außerdem keine Nebenwirkungen bekannt sind. Die NIRS hat damit nach meiner Meinung ein ähnlich hohes Potential, wie die inzwischen alltägliche Sonografie.

Im Gegensatz hierzu ist die *Intrauterine Wachstumsrestriktion* in den Kinderkliniken ein weltweit gefürchtetes Schreckgespenst, das große Auswirkungen hat – von vor der Geburt beginnend bis lange Jahre nach der Geburt sind Auswirkungen feststellbar und objektiv zu messen.

Unzählige Forschungsarbeiten aus nahezu jedem Land der Welt befassen sich mit dem Krankheitsbild, den auslösenden Faktoren und Ursachen, den Risiken

für das Kind und die werdende Mutter, während der Schwangerschaft bis zur Geburt sowie den Auswirkungen einer durchlebten IUGR im Verlauf des Lebens.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen vermuteten Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild einer IUGR und bestimmten Adaptationsmechanismen des betroffenen Kindes zu bestätigen. Weitere komplexe statistische Berechnungen werden in bereits geplanten Veröffentlichungen anderer Forscher folgen, um die Vermutungen weiter zu erhärten.

Die Arbeitshypothesen legen nahe, dass im Rahmen eines brain-sparing-Effektes eine vorliegende IUGR dazu führt, dass höhere cerebrale Sauerstoffsättigungen (rSO₂) zu messen sind (Hypothese a).

Ein Unterschied hinsichtlich des Geschlechtes wurde ebenfalls untersucht, die Annahme war dabei, dass weibliche IUGR-Kinder eine höhere cerebrale Sauerstoffsättigung aufweisen als die männlichen (Hypothese b).

Außerdem wurde der rechnerisch generierte Wert cFTOE innerhalb der beiden Studiengruppen verglichen, die Vermutung war dabei, dass IUGR-Kinder eine konsekutiv niedrigere cFTOE aufweisen (Hypothese c).

Weitere statistisch untersuchte Vitalparameter waren die Herzfrequenz, die periphere Sauerstoffsättigung und der MAD. Zu allen letztgenannten Parametern wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich die Kinder der Population hinsichtlich der Studiengruppe nicht signifikant unterscheiden (Hypothese d).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den einzelnen Hypothesen aufgeführt.

Hypothese a)

Die erste Hypothese befasst sich mit der regionalen Sauerstoffsättigung und Unterschieden zwischen den Gruppen. Hierbei wurde ab der 5. Minute ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dargestellt. IUGR-Kinder zeigten dabei grundsätzlich die höheren cerebralen Sättigungswerte. Der vermutete Zusammenhang konnte also auch statistisch dargestellt werden – die aufgestellte Hypothese kann bestätigt werden.

Hypothese b)

Anschließend wurde die Population geteilt und lediglich die IUGR-Kinder erneuten Berechnungen unterzogen. Ein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen IUGR-Kindern war dabei lediglich in der achten Minute der Untersuchung objektivierbar. Zu den restlichen Zeitpunkten gab es aus statistischer Sicht keine Anhaltspunkte für einen Einfluss des Geschlechts – die Hypothese ist insofern widerlegt worden.

Hypothese c)

Die dritte Hypothese, ein Unterschied in der cFTOE abhängig von der Studiengruppe, war ab der fünften Minute der Messungen auch statistisch nachweisbar. Die vermutete Hypothese konnte demnach bestätigt werden, ein signifikanter Einfluss des Geschlechts konnte dabei zu keinem Messzeitpunkt festgestellt werden.

Hypothese d)

Die letzte Hypothese befasst sich mit einigen Vitalparametern, die in jeder Klinik, bei allen zu behandelnden Menschen zumindest einmal gemessen werden sollten. Die Rede ist von der Herzfrequenz, dem Blutdruck und der peripheren Sauerstoffsättigung.

Grundsätzlich wurde vermutet, dass in keinem der drei Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zu Tage kommen würde.

Die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz und auch der systolische Blutdruck folgten der Hypothese, es war kein Einfluss der IUGR messbar. Hinsichtlich der Geschlechter zeigte sich zu einigen Messpunkten ein Unterschied in der peripheren Sauerstoffsättigung. Bei der Herzfrequenz und allen Blutdrücken, konnte kein geschlechterspezifischer Unterschied objektiviert werden.

Nicht den Vermutungen entsprochen haben dagegen der diastolische und der mittlere arterielle Druck. Die Annahme, dass hier kein Unterschied zwischen IUGR-Kindern und Kontrollkindern sei, wurde widerlegt. Der diastolische Druck war bei IUGR-Kindern signifikant erhöht. Ebenso war der MAD bei den IUGR-Kindern statistisch signifikant erhöht.

4.1 Grenzen der Ergebnisse

Wie bei allen Untersuchungen gibt es immer Einflüsse, die nicht vorherzusehen waren. Insofern müssen diese Einflüsse hier auch erwähnt und kurz diskutiert werden, auch ein Ausblick auf weiter notwendige Forschung ist wichtig.

Die Population aus 180 Probanden setzt sich aus 45 Kindern mit einer diagnostizierten IUGR sowie 135 Kindern ohne eine IUGR zusammen. Es wurde zu jedem IUGR Kind ein Matching im Verhältnis 1:3 durchgeführt, um den Einfluss der Faktoren Geschlecht und Gestationsalter bei Geburt, möglichst gering zu halten. In den Berechnungen dieser Diplomarbeit wurde auf den Faktor des Matchings nicht gesondert eingegangen, da die Komplexität der Berechnungen den Rahmen dieser Arbeit überstieg. Eine dezidierte und allumfassende Auswertung wird im Rahmen weiterer wissenschaftlicher Arbeiten durchgeführt werden.

Bei der Erhebung der Daten aus der Datenbank war auffallend, dass zur ersten Lebensminute der Probanden in der Regel nur höchst selten Messwerte vorlagen. Bei einer Literaturrecherche wurde schnell klar, dass hierbei der Transport von der Geburt, weg zum Team der Neonatologie die Zeit in Anspruch nimmt. Daher wurden aus statistischen Beweggründen die Messwerte zur ersten Lebensminute aus den Berechnungen herausgelassen, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

Weitere Berechnungen inklusive erhobener Messwerte der ersten Minute sollten erfolgen, um ein besseres Gesamtbild zu zeichnen.

Kinder, die gerade auf die Welt gekommen sind, vor allem kranke Kinder, haben nicht selten Probleme, sich zu adaptieren. Dabei kann auch eine Zentralisierung des Kreislaufes passieren, die Durchblutung der Peripherie würde dann deutlich leiden, sodass eine ausschließliche Pulsoxymetrie an den Extremitäten bei geringer Perfusion fehleranfällig ist.

So berücksichtigten Dawson et al. in ihrer Arbeit nur Messwerte von den verwendeten Pulsoxymetern, wenn diese eine gute Pletysmograph-Kurve aufwiesen und damit eine gute Signalqualität unterstellt werden konnte. Auf

diese Art und Weise versuchten sie, Messungengenauigkeiten durch Bewegungsartefakte, Umgebungslicht oder schlechte Perfusion möglichst zu reduzieren. (Dawson et al. 2010)

Die Technik der Nahinfrarotspektrometrie basiert auf den physikalischen Phänomenen der Streuung, Absorption und Reflexion. Ein Lichtstrahl einer bestimmten Wellenlänge, im Grunde also ein konzentrierter Strahl Photonen, wird durch ein Gewebe gesendet und danach detektiert. Ist in dem durchströmten Gewebe ein größeres Blutgefäß muss durch die starke Strömung damit gerechnet werden, dass eine nicht unerhebliche Zahl Photonen sozusagen mitgerissen werden und in einer Berechnung damit nicht mehr zur Verfügung stehen. Ein präzises Anbringen der Messeinheit über den frontoparietalen Anteilen des Hirnschädels ist damit zu beachten, um Störeinflüsse der großen Sinusse des Schädels zu eliminieren. Das Vorgehen schließt die Fehlerquelle jedoch nicht zu 100% aus, anatomische Anomalien können unerkannt bei jedem Probanden vorhanden sein. Ebenso kann die Messeinheit verrutschen, eine gute Fixierung ist daher zu gewährleisten.

Die cerebralen Sauerstoffsättigungswerte sind von einigen Faktoren abhängig. Zum einen natürlich von der Sauerstoffkapazität des Blutes selbst. Hier wären hämatologische Messungen hinsichtlich des Blutbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit etc.) sinnvoll, um hier ein vollständigeres Bild zu bekommen. Außerdem ist der Transport von Sauerstoff ins Gehirngewebe auch davon abhängig, wie die Pumpleistung des Herzens aussieht, hier im speziellen die linksventrikuläre Funktion und Auswurfleistung. Zu berücksichtigen sind bei weiteren Untersuchungen auch persistierende Shunts im kindlichen Kreislauf, die zu einer variablen Blutverteilung im Körper führen können. Zumindest eine gleichzeitige Messung der linksventrikulären Auswurfleistung wäre in kommenden Studien dann zu berücksichtigen.

In der Datenbank, die für diese Diplomarbeit und weitere Forschungsprojekte verwendet wurde, sind neben den Kindern, die an einer IUGR erkrankt sind, auch Kinder mit vielfältigen anderen Erkrankungen vertreten. Der Einfluss dieser anderen Erkrankungen auf unsere untersuchten Messvariablen ist durch

die Vielfalt und oftmals auch vorherrschende Komorbiditäten der Neugeborenen nicht absolut abschätzbar, denn auch die Kinder in der Kontrollgruppe waren teils nicht absolut gesund. Natürlich wurde bei der Zusammenstellung des Matchings nach Möglichkeiten darauf geachtet, eine möglichst homogene Gruppe zu generieren. Die wichtigsten Faktoren fürs Matching waren bekanntermaßen das Gestationsalter und das Geschlecht. Dadurch war der Pool an Kindern, die zu den IUGR-Kindern gematcht wurden können, insgesamt beschränkt, insbesondere im Hinblick auf sehr junge IUGR-Kinder. Trotz sorgfältiger Selektion, um eine gewisse Homogenität zu schaffen, bestehen auch in der Kontrollgruppe durchaus schwere Krankheitsbilder der Mütter oder auch der Kinder. Dabei sind Faktoren wie eine teilweise Plazentalösung, die Folgen einer Präeklampsie oder von Mehrlingschwangerschaften nicht zu unterschätzen. Es wäre interessant, hier eine Erhebung zu starten und das Matching dabei um weitere Faktoren zu erweitern, die den Einfluss der wichtigsten und häufigsten Krankheitsbilder sowie den Einfluss von Mehrlingsschwangerschaften herausfiltern.

5 Literaturverzeichnis

1. awmf.org (2017) Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF-Registry-No.: 015/080, October 2016). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-080l_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06.pdf.
2. Bamfo JEAK, Odibo AO (2011) Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Journal of pregnancy* 2011:640715.
3. Barker DJP (2006) Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology* 49:270–283.
4. Barker S. J., Hay B., Myasaka K., Poets C. Principles of Pulsoximetry. oximetry.org/pulseox/principles.htm. Zugegriffen: 06. Januar 2018.
5. Bechtold-Dalla Pozza S, Benz M, Bidlingmaier C, Brendel H, Busch D, Dalla Pozza R, Muntau A (2019) Checkliste Neonatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
6. Beckerath A-Kv, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P (2013) Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 208:130.e1-130.e6.
7. Breit Carolin (2017) ETABLIERUNG LICHTTECHNISCHER GÜTEMERKMALE VON LED-LEUCHTEN FÜR DIE ABMUSTERUNG FARBKRITISCHER VORLAGEN: EVALUATING LED LUMINAIRES SUPPORTING COLOUR CRITICAL ASSESSMENT. <https://www.fogra.org/index.php?menuid=726&reporeid=462&getlang=de>. Zugegriffen: 18.08.19.
8. Chernausek SD (2012) Update: consequences of abnormal fetal growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97:689–695.

9. Cohen E, Baerts W, van Bel F (2015) Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology* 108:269–276.
10. Crowley T The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus.
11. Davies DJ, Clancy M, Lighter D, Balanos GM, Lucas SJE, Dehghani H, Su Z, Forcione M, Belli A (2017) Frequency-domain vs continuous-wave near-infrared spectroscopy devices: a comparison of clinically viable monitors in controlled hypoxia. *Journal of clinical monitoring and computing* 31:967–974.
12. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ (2010) Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 125:e1340-7.
13. Deckert Andreas (2011) 1:N-Matching von Fällen und Kontrollen: Propensity Score vs. PROC SQL. <https://public.urz.uni-heidelberg.de/md/urz/KSFE2011/download/deckert.pdf>. Zugegriffen: 19.08.19.
14. Delpy DT, Cope M (1997) Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 352:649–659.
15. Dr. Benjamin Abels (2019) Intrauterine Wachstumsretardierung. https://flexikon.doccheck.com/de/Intrauterine_Wachstumsretardierung?utm_source=www.doccheck.flexikon&utm_medium=web&utm_campaign=DC%2BSearch. Zugegriffen: 19.08.19.
16. Dr. med. Hellmuth Obrig Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns: Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Neurologie. Habilitation, Berlin.

17. Erzen MZ, Jelic M, Gornik A, Podbregar M, Grosek S (2014) Near infrared spectroscopy tissue oxygenation in infants with bronchiolitis during mechanical ventilation and spontaneous breathing. *Signa Vitae* 9:15–24.
18. Ettore Piro (2019) FETAL GROWTH RESTRICTION: A GROWTH PATTERN WITH FETAL, NEONATAL AND LONG-TERM CONSEQUENCES. *EUROMEDITERRANEAN BIOMEDICAL JOURNAL* 2019:34–44.
19. Fenton TR, Kim JH (2013) A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 13:59.
20. Firbank M, Elwell CE, Cooper CE, Delpy DT (1998) Experimental and theoretical comparison of NIR spectroscopy measurements of cerebral hemoglobin changes. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 85:1915–1921.
21. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B (2004) Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 83:801–807.
22. Hemmerich W.A. (2019) Einfaktorielle ANOVA: Normalverteilung verletzt – Gegenmaßnahmen | StatistikGuru: StatistikGuru Version 1.96. <https://statistikguru.de/spss/einfaktorielle-anova/normalverteilung-verletzt.html>. Zugegriffen: 19. August 2019.
23. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E (2008) Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 32:71–76.
24. Ishii H, Takami T, Fujioka T, Mizukaki N, Kondo A, Sunohara D, Hoshika A, Akutagawa O, Isaka K (2014) Comparison of changes in cerebral and

- systemic perfusion between appropriate- and small-for-gestational-age infants during the first three days after birth. *Brain & development* 36:380–387.
- 25.Kocsis L, Herman P, Eke A (2006) The modified Beer-Lambert law revisited. *Physics in medicine and biology* 51:N91-8.
- 26.Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R (1998) Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *British journal of obstetrics and gynaecology* 105:162–168.
- 27.Leonard H, Nassar N, Bourke J, Blair E, Mulroy S, Klerk N de, Bower C (2008) Relation between intrauterine growth and subsequent intellectual disability in a ten-year population cohort of children in Western Australia. *American journal of epidemiology* 167:103–111.
- 28.Linda K. Bennington (2019) Intrauterine Growth Retardation - baby, symptoms, stages, Definition, Description, Causes and symptoms, Diagnosis. <http://www.healthofchildren.com/l-k/intrauterine-growth-retardation.html>. Zugegriffen: 18. August 2019.
- 29.Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M (2013) Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 26:222–225.
- 30.Ludwig Fahrmeir, Thomas Kneib, Stefan Lang (Hrsg) (2007) *Gemischte Modelle*.
- 31.Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M (2008) Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of perinatal medicine* 36:277–281.

32. Noll P (2009) Statistisches Matching. In: Noll P (Hrsg) Statistisches Matching mit Fuzzy Logic: Theorie und Anwendungen in Sozial- und Wirtschaftswissenschaften. Vieweg + Teubner, Wiesbaden, S 9–24.
33. Pichler G, Cheung P-Y, Aziz K, Urlsberger B, Schmörlzer GM (2014) How to monitor the brain during immediate neonatal transition and resuscitation? A systematic qualitative review of the literature. *Neonatology* 105:205–210.
34. Puccio G, Giuffrè M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G (2013) Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. *Italian journal of pediatrics* 39:23.
35. Romo A, Carceller R, Tobajas J (2009) Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatric endocrinology reviews* : PER 6 Suppl 3:332–336.
36. Roza SJ, Steegers EAP, Verburg BO, Jaddoe VWV, Moll HA, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H (2008) What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *American journal of epidemiology* 168:1145–1152.
37. Strangman G, Boas DA, Sutton JP (2002) Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biological Psychiatry* 52:679–693.
38. Suhag A, Berghella V (2013) Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2:102–111.
39. Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y (1999) Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. In: Chance B, Alfano RR, Tromberg BJ (Hrsg) *Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue III*. SPIE, S 582–592.

40. Toet MC, Lemmers PMA, van Schelven LJ, van Bel F (2006) Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 117:333–339.
41. Zabel H (2016) *Kurzlehrbuch Physik: 42 Tabellen*. Thieme, Stuttgart.
42. Ziehenberger E, Urlesberger B, Binder-Heschl C, Schwabegger B, Baik-Schneditz N, Pichler G (2018) Near-infrared spectroscopy monitoring during immediate transition after birth: time to obtain cerebral tissue oxygenation. *Journal of clinical monitoring and computing* 32:465–469.