

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
des Vivantes Klinikum Neukölln

DISSERTATION

Schwere Azidose des Neugeborenen  
– Säuren-Basen-Status, anamnestische und klinische Befunde  
zur Prognosebeurteilung bei  
Nabelschnurarterien-pH < 7,00

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nerida Mönter

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. K. Vetter

2. Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

3. Prof. Dr. med. KTM Schneider

Datum der Promotion: 29.01.2010

*Gewidmet meinen Brüdern*

*Boris und Stefan*

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	HISTORISCHER ZUSAMMENHANG .....	1
1.2	DEFINITION DER PERINATALEN HYPOXIE („ASPHYXIE“) .....	2
1.3	PATHOPHYSIOLOGIE UND FOLGEN DER HYPOXIE („ASPHYXIE“) .....	2
1.4	INZIDENZ DER SCHWEREN AZIDOSE („ASPHYXIE“) .....	5
1.5	FRAGESTELLUNG .....	5
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>6</b>
2.1	STUDIENDESIGN .....	6
2.2	GEWINNUNG DER NABELSCHNUR-PH-WERTE .....	6
2.3	ERHEBUNG VON AZIDOSEKOLLEKTIV UND VERGLEICHSGRUPPE .....	7
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	8
2.5	DEFINITIONEN UND ERLÄUTERUNGEN .....	8
2.5.1	Art der Azidose .....	8
2.5.2	Säuren-Basen-Parameter .....	9
2.5.3	Geburtskomplikationen .....	11
2.5.4	Neurologische Auffälligkeiten .....	11
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>12</b>
3.1	GESTATIONALTER .....	12
3.2	ART DER AZIDOSE .....	12
3.3	VERTEILUNG DER BGA- UND LACTAT- WERTE .....	13
3.3.1	Reifgeborene .....	13
3.3.2	Frühgeborene .....	14
3.3.3	Früh- und Reifgeborene im Vergleich .....	15
3.4	FEHLBILDUNGEN .....	15
3.5	CHARAKTERISTIKA DER GEBURT .....	16
3.5.1	Reifgeborene .....	16
3.5.2	Frühgeborene .....	17
3.6	GEBURTSKOMPLIKATIONEN .....	18
3.6.1	Reifgeborene .....	18
3.6.2	Frühgeborene .....	19
3.6.3	Geburtskomplikationen – Zuteilung zu Gruppen .....	20
3.7	NEONATALE KOMPLIKATIONEN .....	22
3.7.1	Reifgeborene .....	22
3.7.2	Frühgeborene .....	24
3.8	NEUROLOGISCHE KOMPLIKATIONEN .....	27
3.9	PH-WERTE < 6,8 .....	28
3.10	KORRELATIONEN .....	29
3.10.1	Korrelationen bei Reifgeborenen .....	29

# Inhaltsverzeichnis

---

3.10.2	Korrelationen bei Frühgeborenen.....	41
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>47</b>
4.1	ART DER AZIDOSE .....	47
4.2	GESTATIONSALTER UND VERTEILUNG DER BGA-WERTE .....	48
4.3	CHARAKTERISTIKA DER GEBURT .....	49
4.3.1	Entbindungsmodus und Kindslage .....	49
4.3.2	Geburtskomplikationen .....	50
4.3.3	Geburtsgewicht und Gewichtspersentilen .....	51
4.4	NEONATALE KOMPLIKATIONEN UND IHRE VORHERSEHBARKEIT .....	52
4.4.1	Apgar-Werte.....	52
4.4.2	Intubation .....	53
4.4.3	Verlegung auf die NICU .....	54
4.4.4	Neurologische Auffälligkeiten .....	55
4.5	DIE AUSSAGEKRAFT DER SÄUREN-BASEN- UND LACTATWERTE .....	56
4.6	FAZIT .....	61
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>74</b>
7.1	TABELLENVERZEICHNIS.....	74
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	75
7.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	77
7.4	SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG .....	78
7.5	CURRICULUM VITAE.....	79

# 1 Einleitung

## 1.1 Historischer Zusammenhang

Ein Zusammenhang perinataler Ereignisse mit motorischen und kognitiven Defiziten bei Kindern wurde bereits 1862 in einem Paper von William Little beschrieben [Little, 1862]. Sigmund Freud sah 1897 eine antepartale fetale Asphyxie als eine Ursache für die Zerebrallähmung an [Freud, 1897]. 1959 begann man, diese Vermutungen anhand von Versuchen mit Affen-Feten zu belegen. Die Plazenta wurde in einer Hysterotomie gelöst und die Feten 11 bis 16 Minuten später entwickelt. Sie hatten ihr Leben lang neurologische Defizite. Schädigungen fanden sich vor allem in Hirnstamm, Basalganglien und Thalamus [Ranck, Windle, 1959]. Später führte man auch mit Schaf-Feten Versuche durch. Nach ca. 10 Minuten totaler Occlusion der Nabelschnur kam es zu Schädigungen vor allem im Hippocampus [Mallard, Gunn et al., 1992; Keunen, Deutz et al., 1999].

Um solche Folgen zu vermeiden, ist es ein Ziel der Geburtshilfe, ein lebensfrisches Kind zu entwickeln. Entsprechend wichtig für das Qualitätsmanagement ist die sofortige Zustandsbeurteilung des Neugeborenen.

Diese basiert üblicherweise auf der von Virginia Apgar 1953 entwickelten Methode [Apgar, 1953]. Mit Hilfe dieses mittlerweile weltweit etablierten 10-Punkte-Schemas lassen sich zwar vage Voraussagen bezüglich der Frühmorbidity und Mortalität machen [Nelson, Ellenberg, 1981; Casey, McIntire et al., 2001; Moster, Lie et al., 2001]. Bezüglich der Spätmorbidity ist die Aussagekraft jedoch begrenzt [Casey, McIntire et al., 2001], wobei einige Studien eine Korrelation mit dem Auftreten einer Cerebralparese zeigten [Nelson, Ellenberg, 1981; Moster, Lie et al., 2001]. Daher wurde nach weiteren Möglichkeiten der Zustandsdiagnostik des Neugeborenen gesucht.

Man begann, postpartal aus der Nabelschnur Blut abzunehmen und hiervon den Säuren-Basen-Status zu bestimmen. James, Weisbrot und Prince stellten 1958 einen Zusammenhang zwischen Apgar-Werten und Säuren-Basen-Parametern der Umbilicalarterie dar [James, Weisbrot et al., 1958]. Durch die Kombination dieser beiden Verfahren ließ sich eine verbesserte Einschätzung des Neonaten erreichen.

1960 begann Saling in der Frauenklinik im Krankenhaus Neukölln, mit der Fetalblutanalyse den pH-Wert des Feten unter der Geburt zu messen. Dies wirkte sich positiv auf den Zustand der Kinder aus, da durch sie schon pränatal Aziditätsveränderungen er-

kannt wurden [Saling, 1987]. Die peripartale Mortalität konnte so, durch frühzeitiges Eingreifen in den Geburtsverlauf, von 0,6% auf 0,3% gesenkt werden [Saling, Arabin, 1988].

Durch die Einführung zusätzlicher Überwachungsmethoden wie CTG, Ultraschall und Doppleruntersuchungen konnte eine weitere Verbesserung des perinatalen Outcomes erreicht werden [Saling, Arabin, 1988; Graham, Petersen et al., 2006; Baschat, Cosmi et al., 2007; Figueras, Eixarch et al., 2008].

### 1.2 Definition der perinatalen Hypoxie („Asphyxie“)

Der griechische Begriff **Asphyxie** bedeutet ursprünglich „Pulslosigkeit“ [Zeit, 2005]. Heutzutage trifft diese Definition jedoch nicht mehr zu, denn die wenigsten „asphyktischen“ Neugeborenen sind tatsächlich pulslos.

Nach der jetzigen Definition des American College of Obstetricians and Gynecologists sowie der World Federation of Neurology Group ist die intrapartale fetale Asphyxie ein Zustand gestörter Blutgasparameter, der zu progressiver Hypoxämie und Hyperkapnie mit einer signifikanten metabolischen Azidose führt [Bax, Nelson, 1993; ACOG, 2006].

Anstelle von einer Asphyxie wird in Deutschland präziser von einer **Azidose** oder von einer **Hypoxie** gesprochen. Dabei ist eine meist kurzfristige **Hypoxämie** von einer (Gewebs-) Hypoxie zu unterscheiden. Von einer peripartalen Azidose wird klassischerweise ab einem Umbilicalarterien-pH-Wert unter 7,20 gesprochen. Eine kritische oder pathologische Azidose besteht jedoch erst ab einem pH-Wert kleiner 7,0 [Goldaber, Gilstrap et al., 1991; Winkler, Hauth et al., 1991; ACOG, 2006].

### 1.3 Pathophysiologie und Folgen der Hypoxie („Asphyxie“)

Die Ursache einer perinatalen Azidose ist ein Sauerstoffmangel, der durch mütterliche, plazentare oder fetale Ursachen entstehen kann.

Präplazentare (mütterliche) Ursachen sind zum Beispiel mütterliche Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Anämie, Herzfehler oder Präeklampsie [Blechner, 1993; Möller, 2004; Barnes-Powell, 2007; Dudenhausen, 2008].

Plazentare Ursachen sind zum Beispiel vorzeitige Plazentalösung, Plazenta praevia, Übertragung, Plazentainsuffizienz oder Uterustetanie [Blechner, 1993; Pitaphrom, Sukcharoen, 2006; Dudenhausen, 2008].

Postplazentare (fetale) Ursachen sind zum Beispiel Nabelschnurumschlingung, Insertio velamentosa und fetale Anämie [Blechner, 1993; Möller, 2004; Dudenhausen, 2008].

Bei unzureichender Oxygenierung infolge einer Störung des Gasaustauschs des Gewebes kommt es – sozusagen auf der Gegenseite – zunächst zum Anstieg der CO<sub>2</sub>-Konzentration und es entsteht eine respiratorische Azidose. Bei weiter bestehendem Sauerstoffmangel kommt es nun zu einer Blutdruckerhöhung, hervorgerufen durch einen erhöhten vaskulären systemischen Widerstand [LaGamma, Itskovitz et al., 1982; Jensen, Lang, 1992]. Diese Antwort des autonomen Nervensystems wird hervorgerufen durch arterielle Chemorezeptoren [Bartelds, van Bel et al., 1993] und möglicherweise auch durch endogene Opiate [LaGamma, Itskovitz et al., 1982]. Es kommt weiterhin zu einer Zentralisation des Kreislaufes. Hierbei wird der Blutfluss in Lungen, Gastrointestinaltrakt und Nieren reduziert. Kompensatorisch nimmt die Durchblutung von Gehirn, Herz, Nebennieren und Leber zu [Peeters, Sheldon et al., 1979; Itskovitz, LaGamma et al., 1987; Saling, 1987; Kilavuz, Vetter, 1999; Kilavuz, Vetter et al., 2003]. Zur Kompensation sinkt Bicarbonat ab. In den mangel durchbluteten Organen wird nun vermehrt Lactat im Zuge der anaeroben Glykolyse gebildet. Es kommt somit zur gemischten respiratorisch-metabolischen und nach länger andauerndem Sauerstoffmangel, wenn die Sauerstoffsättigung unter 30% bleibt, zur überwiegend metabolischen Azidose [Saling, 1987; Richardson, Carmichael et al., 1993]. Bei weiter fortbestehender Hypoxämie dekompensieren die kardiovaskulären Funktionen. Der Blutdruck fällt, entweder aufgrund von gesenktem kardialen Auswurf oder wegen Verlustes des peripheren Widerstands. Die Kombination aus Ischämie und Hypoperfusion führt zu einer Verringerung der zerebralen Sauerstoffversorgung und später zur Hirnschädigung [Low, 2004]. Meist kommt es erst jetzt zu einer Verringerung der Apgar-Werte [Saling, 1987]. Gilstrap zeigte, dass bei lediglich 6% der Neonaten mit einer Azidose, hier ab einem pH < 7,2 definiert, ein normales Herzfrequenzmuster vorlag. 92% der Fälle hatten eine Bra-



dy- oder Tachykardie [Gilstrap, Hauth et al., 1987]. Häufig kommt es zur vorzeitigen Darmentleerung [Speer, 2000].

Ist der Sauerstoffgehalt des Blutes während oder kurz nach der Geburt niedrig, kann die postpartale, reflektorisch ausgelöste Lungenarteriendilatation ausbleiben. Der pulmonale Widerstand und der Blutdruck im kleinen Kreislauf bleiben hoch, so dass der Rechtslinks-Shunt durch das offene Foramen ovale und den Ductus arteriosus Botalli bestehen bleibt. Da durch die Abnabelung die plazentare Sauerstoffversorgung wegfällt, kommt es zu einer zunehmenden O<sub>2</sub>-Untersättigung des arteriellen Blutes. Es kommt somit zu einem Circulus vitiosus aus Hypoxie und Azidose [Speer, 2000].

Das Gehirn toleriert einen Sauerstoffmangel schlechter als andere Organe. Bei einer absoluten Anoxie kommt es ab ca. 10 Minuten zu einer irreversiblen Schädigung [Mallard, Gunn et al., 1992; Leung, Leung et al., 1993; Keunen, Deutz et al., 1999]. Bei den anderen Organsystemen liegt die Toleranzschwelle gegenüber Sauerstoffmangel wesentlich höher, so dass neurologische Störungen in ihrer Bedeutung im Vordergrund stehen [Martin-Ancel, Garcia-Alix et al., 1995].

Mehrere Studien zeigten, dass rezidivierende Ischämien einen kumulativen Effekt haben [Mallard, Williams et al., 1993; Mallard, Waldvogel et al., 1995; Mallard, Williams et al., 1995; De Haan, Gunn et al., 1997].

Es hat sich jedoch herausgestellt, dass selbst bei einer schweren Azidose ein Großteil der Kinder keine Auffälligkeiten zeigt. Auf der anderen Seite treten neonatale Komplikationen und Todesfälle aber signifikant häufiger nach schweren Azidosen auf [Low, Galbraith et al., 1988; Goldaber, Gilstrap et al., 1991; Winkler, Hauth et al., 1991; Goodwin, Belai et al., 1992; Nagel, Vandenbussche et al., 1995; van den Berg, Nelen et al., 1996; Sehdev, Stamilio et al., 1997]. Auch die kognitive und motorische Entwicklung ist nach einer schweren metabolischen Azidose überwiegend normal, andererseits sind Entwicklungsauffälligkeiten nach einem Jahr signifikant häufiger nach Azidosen zu beobachten [Low, Galbraith et al., 1988]. Bei Fällen mit leichter Azidose konnten keine Langzeitfolgen gefunden werden [Handley-Derry, Low et al., 1997]. Es ist möglich bzw. wahrscheinlich, dass Schweregrad und Dauer gemeinsam betrachtet werden müssen, um die Präzision der Bewertung zu steigern.

#### **1.4 Inzidenz der schweren Azidose („Asphyxie“)**

Je nach Autor gibt es in der vorliegenden Literatur verschiedene Definitionen einer intrauterinen schweren Azidose („Asphyxie“) bzw. verschiedene Grenzwerte, ab denen man von einer „Asphyxie“ spricht. So schwanken die Angaben der Prävalenz zwischen 0,34% und 0,75% [Chandra, Ramji et al., 1997; Sehdev, Stamilio et al., 1997; Low, 2004; Roemer, Beyer, 2008]. Bei Frühgeborenen soll in 0,86% eine Asphyxie auftreten [Low, 2004]. Bei den Reifgeborenen liegt der Anteil von klinisch moderaten bis schweren Asphyxien an allen Asphyxiefällen bei 15%, bei den Frühgeborenen bei 48% [Low, 2004].

Eine intrauterine Hypoxie soll nach Dudenhausen sogar in 5% aller Geburten bzw. bei 1000 Neugeborenen pro Jahr in Deutschland auftreten [Dudenhausen, 2003, 2008].

#### **1.5 Fragestellung**

Die Entstehung einer Azidose wird als Konsequenz einer fetalen Hypoxämie angesehen. Die Aussagekraft der Säuren-Basen- und Lactat-Parameter ist jedoch noch immer nicht völlig geklärt.

Vorrangig sollten in dieser Studie folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Komplikationen während der Geburt gehen einer schweren Azidose voraus?
- Führt eine Azidose vermehrt zu neonatalen Komplikationen?
- Korrelieren Umbilicalarterien-pH, Standard-Base Excess, Standardbicarbonat und Lactat mit der Frühmortalität und –mortalität?
- Welcher dieser Parameter ist zur Voraussage neonataler Komplikationen am besten geeignet?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie. Es wurden 71 Geburten untersucht, die in der Klinik für Geburtsmedizin des Vivantes Klinikums Neukölln im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 01.06.2006 erfolgten und bei denen ein Umbilicalarterien-pH < 7,00 aufgetreten war. Des weiteren wurde eine Vergleichsgruppe untersucht. Es wurden die Begleitumstände der Azidosen betrachtet sowie die relevanten Daten von Müttern und Kindern erfasst, diese jeweils bis zum Ende der Verweildauer auf der Kinderintensivstation. Da Frühgeborene anders auf eine Hypoxie reagieren als Reifgeborene, wurden Früh- und Reifgeborene getrennt betrachtet [Roemer, 1989; Mallard, Williams et al., 1994; Low, Panagiotopoulos et al., 1995; Keunen, Blanco et al., 1997; Victory, Penava et al., 2003].

### 2.2 Gewinnung der Nabelschnur-pH-Werte

Nach jeder Geburt wurden routinemäßig Blutgasanalysen aus dem Nabelschnurblut durchgeführt. Nach dem Abklemmen der Nabelschnur wurde jeweils eine Probe aus Umbilicalarterie und Umbilicalvene in heparinisierte Kapillaren entnommen. Nun wurde eine komplette Blutgasanalyse durchgeführt, bei der unter anderem arterieller und venöser pH, Base Excess,  $p\text{CO}_2$ , Standardbicarbonat und Lactat bestimmt wurden. Dies geschah hauptsächlich mit dem Radiometer ABL 700, in wenigen Fällen vor Februar 2000 mit dem Radiometer ABL 510. In dieser Studie wurden die arteriellen Werte für pH, Standard-Base Excess, Standardbicarbonat und Lactat betrachtet.

Normalerweise wurden die Nabelschnurwerte sofort bestimmt, dennoch können retrospektiv einzelne wenige Minuten später durchgeführte Messungen nicht sicher ausgeschlossen werden. Nach Literaturangaben zeigen sich nur mäßige und gut tolerierbare Veränderungen der pH- und Base-Excess-Werte, wenn das Blut in der abgeklemmten Nabelschnur verbleibt und erst nach 15 Minuten entnommen wird [Paerregaard, Nickelsen et al., 1987]. Der Lactatwert hingegen verändert sich rascher [Armstrong, Stenson, 2006]. Er kann bereits eine Minute nach Abklemmen der Nabelschnur verändert sein [Prentice, Vadgama et al., 1989]. Insbesondere ein verspätetes Abklemmen der Nabel-

schnur bei vaginalen Geburten hat Auswirkungen auf die Blutgasparameter [Wiberg, Kallen et al., 2008], da es die nicht immer sofort suffiziente postnatale Atmung und nicht den vergleichbaren intrauterinen Zustand repräsentiert.

### **2.3 Erhebung von Azidosekollektiv und Vergleichsgruppe**

Aus dem Geburtenbuch wurden alle Geburten vom 01.01.2000 bis 01.06.2006 mit einem NApH-Wert  $< 7,00$  herausgesucht. Es fanden sich 71 solcher Geburten. Hiervon wurden 69 Geburten untersucht, wovon es sich in zwei Fällen jeweils um Zwillingspärchen handelte. Es wurden dementsprechend 71 Neonaten in die Studie einbezogen.

Zur Erstellung des Vergleichskollektiv wurde jeder Geburt des Azidosekollektivs genau eine Geburt mit einem arteriellen Nabelschnur-pH-Wert  $> 7,0$  zugeordnet. Bei Einlingen und abgeschlossener 37. Schwangerschaftswoche wurde hierzu als Match die im Geburtenbuch folgende Geburt betrachtet, bei der das Gestationsalter ebenfalls mindestens 37 abgeschlossene Schwangerschaftswochen betrug. Bei Frühgeburten, definiert als Geburt vor Abschluss der 37. SSW, wurde als Vergleich die nächstfolgende Frühgeburt gewertet, die eine Differenz im Gestationsalter von bis zu vier Tagen aufwies. Bei Zwillingen wurde als Match die nächstfolgende Zwillingengeburt betrachtet, die eine Differenz im Gestationsalter von bis zu 4 Tagen aufwies. Alle Zwillinge waren dichorial diamnial. Es wurden jeweils beide Zwillinge sowie deren Matches ausgewertet, wenn beide einen pH  $< 7,00$  aufwiesen. Sonst wurde nur der entsprechende Zwilling ausgewertet sowie dessen Match, also je nach Auftreten der Azidose der erste oder zweite Zwilling.

Aus den Geburtsakten wurden Gestationsalter, Alter der Mutter, Gravidität, Parität, Schwangerschaftsrisiken, Daten zum Schwangerschaftsverlauf, Mikroblutuntersuchungen, Kindslage, Entbindungsmodus, Geburtskomplikationen, Anästhesieart- und komplikationen, Plazentagewicht und -auffälligkeiten, Geschlecht, Geburtsgewicht, Größe, Kopfumfang, NApH, Base Excess, Standardbicarbonat, Lactat, Apgar 1, Apgar 5, Apgar 10 und postpartale Befunde entnommen.

Aus den Kinderakten der NICU wurden Beatmung, Intubationsdauer, postpartale Befunde und Therapie, Behandlungsdauer und Todesfälle entnommen.

Die Geburten wurden anonymisiert.

Neu erstellt wurden die Gewichtspersentilen mit Hilfe des Perzentilenstatus von 1992 nach M. Voigt und K.T.M. Schneider. Als hypotroph galten die Kinder mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, als hypertroph mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 16.0 für Windows.

Es wurde der Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, wenn es sich um nominale Variablen handelte. Bei kleinen Fallgruppen wurde der Fisher-exact-Test verwendet. Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Als Korrelationstest wurde der Spearman-Rho-Test verwendet. Korrelationen wurden nur für die Azidosegruppe, nicht für die Vergleichsgruppe ermittelt.

Bei Blutgasparametern sowie Gestationsalter, Geburtsgewicht, Intubationsdauer und Tagen auf der NICU wurde der Median angegeben, da die Werte nicht normalverteilt waren.

Die Signifikanzen wurden auf drei Stellen nach dem Komma gerundet angegeben. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) wurden mit \*, hoch signifikante ( $p \leq 0,01$ ) mit \*\* und höchst signifikante ( $p \leq 0,001$ ) mit \*\*\* gekennzeichnet. Rho wurde auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet angegeben. Für die signifikanten Korrelationen und Zusammenhänge wurde das entsprechende Diagramm angegeben.

## **2.5 Definitionen und Erläuterungen**

### **2.5.1 Art der Azidose**

Nach Goodwin und van den Berg wurden folgende Grenzparameter benutzt [Goodwin, Belai et al., 1992; van den Berg, Nelen et al., 1996]:

metabolische Azidose:  $p\text{CO}^2 \leq 65 \text{ mmHg}$  und  $\text{BE} \leq -10 \text{ mmol/l}$

respiratorische Azidose:  $p\text{CO}^2 > 65 \text{ mmHg}$  und  $\text{BE} > -10 \text{ mmol/l}$

gemischte Azidose:  $p\text{CO}^2 > 65 \text{ mmHg}$  und  $\text{BE} \leq -10 \text{ mmol/l}$

### 2.5.2 Säuren-Basen-Parameter

In einer Blutgasanalyse erhält man Werte, die direkt gemessen und andererseits Werte, die mit Hilfe gemessener Werte und Formeln berechnet werden.

#### 2.5.2.1 *Gemessene Parameter:*

In einer Blutgasanalyse werden **pH-Wert**,  **$p\text{CO}^2$** ,  **$p\text{O}^2$**  und **Lactat** durch Messung ermittelt. Hiervon fanden in dieser Studie pH und Lactat der Umbilicalarterie Verwendung.

Der **pH** zeigt die Azidität bzw. Alkalinität des Blutes an.

Der  **$p\text{CO}^2$**  ist der Kohlendioxid-Partialdruck im Blut.  **$p\text{O}^2$**  ist der Sauerstoff-Partialdruck im Blut.

**Lactat** ist ein Nebenprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels. Es stellt ein Maß für die metabolische Komponente einer Azidose dar.

#### 2.5.2.2 *Errechnete Parameter:*

Vom Analysegerät berechnet werden die Werte für **aktuelles Bicarbonat**, **Standardbicarbonat**, **aktuellen Base Excess** und **Standard-Base Excess**. In dieser Studie wurden Standardbicarbonat und Standard-Base Excess der Nabelschnur-Arterie betrachtet.

Nach Angaben des Analysegerät-Herstellers Radiometer werden diese Blutgaswerte folgendermaßen definiert und berechnet:

Das **aktuelle Bicarbonat** ( $\text{cHCO}_3^-(\text{P})$ ) entspricht dem Bicarbonat im Plasma.

$$\text{cHCO}_3^-(\text{P}) = 0,23 \times p\text{CO}^2 \times 10^{(\text{pH}-\text{pKp})}$$

$$\text{wobei } \text{pKp} = 6,125 - \log(1 + 10^{(\text{pH}-8,7)})$$

Das **Standardbicarbonat** ( $c\text{HCO}_3^-$  (P, st)) ist das Bicarbonat im Plasma, das mit einem Gasgemisch von  $p\text{CO}_2 = 40$  mmHg und  $p\text{O}_2 = 100$  mmHg bei  $37^\circ\text{C}$  äquilibriumiert worden ist.

$$c\text{HCO}_3^- (\text{P, st}) = 24,47 + 0,919 \times Z + Z \times a' \times (Z-8)$$

wobei

$$a' = 4,04 \times 10^{-3} + 4,25 \times 10^{-4} \times \text{ctHb}$$

und

$$Z = c\text{Base(B)} - 0,3062 \times \text{ctHb} \times (1 - s\text{O}_2)$$

In dieser Studie wurde das Standardbicarbonat betrachtet.

Der **aktuelle Base Excess** ( $c\text{Base(B)}$ ) ist die Konzentration titrierbarer Base, wenn das Blut auf einen  $\text{pH} = 7,4$  titriert wurde bei  $p\text{CO}_2 = 40$  mmHg und  $37^\circ$  bei der aktuellen Sauerstoffsättigung.

$$c\text{Base(B)} = 0,5x \left( \frac{8a' - 0,919}{a'} \right) + 0,5x \sqrt{\left( \frac{8a' - 0,919}{a'} \right)^2} - 4x \frac{24,47 - c\text{HCO}_3^- (5,33)}{a'}$$

wobei

$$a' = 4,04 \times 10^{-3} + 4,25 \times 10^{-4} \times \text{ctHb}$$

$$c\text{HCO}_3^- (5,33) = 0,23 \times 5,33 \times 10^{\left( \frac{\text{pH(st)} - 6,161}{0,9524} \right)}$$

$$\text{pH(st)} = \text{pH} + \log \left( \frac{5,33}{p\text{CO}_2} \right) \times \left( \frac{\text{pH(Hb)} - \text{pH}}{\log p\text{CO}_2(\text{Hb}) - \log(7,5006 p\text{CO}_2)} \right)$$

$$\text{pH(Hb)} = 4,06 \times 10^{-2} \text{ctHb} + 5,98 - 1,92 \times 10^{(-0,15158 \text{ctHb})}$$

$$\log p\text{CO}_2(\text{Hb}) = -1,7674 \times 10^{-2} \text{ctHb} + 3,4046 + 2,12 \times 10^{(-0,15158 \text{ctHb})}$$

Der **Standard-Base Excess** ( $c\text{Base(Ecf)}$ ) bezieht sich auf ein Modell der extrazellulären Flüssigkeit (ein Teil Blut wird mit zwei Teilen seines eigenen Plasmas verdünnt) und wird durch die Anwendung eines Standardwertes für die Hämoglobinkonzentration ( $\text{Hb} = 3$  mmol/l) berechnet.

$$c\text{Base(Ecf)} = c\text{Base(B)} \text{ für } \text{ctHb} = 3 \text{ mmol/L}$$

In dieser Studie wurde der Standard-Base Excess betrachtet.

### 2.5.3 Geburtskomplikationen

#### 2.5.3.1 *Plazentainsuffizienz*

Eine Plazentainsuffizienz lag vor, wenn Deziduastörungen, Durchblutungsstörungen, eingeschränkte Diffusionskapazität oder Infarkte an der Plazenta makroskopisch oder histologisch sichtbar waren.

#### 2.5.3.2 *Vorzeitige Plazentalösung*

Eine vorzeitige Plazentalösung lag vor, wenn klinisch eine vorzeitige Plazentalösung auftrat. Bei den Fällen einer Uterusruptur wurde eine gleichzeitig vorliegende vorzeitige Plazentalösung nicht mitgewertet.

#### 2.5.3.3 *Nabelschnurkomplikation*

Eine Nabelschnurkomplikation lag vor, wenn eine Nabelschnurumschlingung um den Hals oder ein Knoten vorlag.

#### 2.5.3.4 *Unauffälliger Geburtsverlauf*

Als unauffällig wurde ein Geburtsverlauf bezeichnet, wenn keine Ursache der Azidose im Geburtsverlauf erkannt wurde. Eventuell lag ein pathologisches CTG vor, aus dem sich jedoch ebenfalls keine Ursache ableiten ließ.

### 2.5.4 Neurologische Auffälligkeiten

Die neurologischen Auffälligkeiten wurden in leichte und schwere eingeteilt. Als schwere Auffälligkeiten zählten Krampfanfälle und ein rigider oder hypotoner Tonus.

Als leichte Auffälligkeiten zählten lediglich in der Sonographie nachweisbare Veränderungen ohne klinische Symptomatik oder weniger schwere Auffälligkeiten.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gestationsalter

In 46 Fällen der Azidosegruppe (65%) handelte es sich um Reifgeborene, in 25 Fällen (35%) um Frühgeborene. Der Median der Gestationsdauer lag bei den Reifgeborenen bei 279 Tagen (39+6 SSW), bei den Frühgeborenen bei 242 Tagen (34+4 SSW). Die kürzeste Gestationszeit betrug 181 Tage (25+6 SSW). Es waren zur Vergleichsgruppe diesbezüglich keine Unterschiede festzustellen, da anhand des Gestationsalters gematcht wurde.

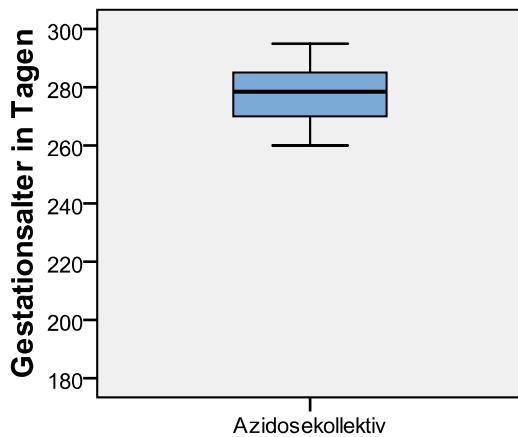


Abb. 1: Gestationsalter Reifgeborene

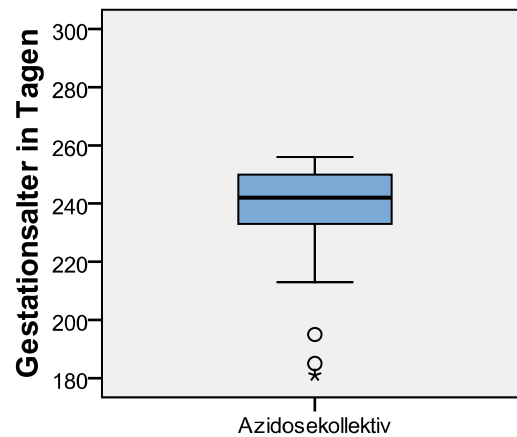


Abb. 2: Gestationsalter Frühgeborene

#### 3.2 Art der Azidose

In der Azidosegruppe lag bei den Reifgeborenen in 11 Fällen (24%) eine respiratorische und in 35 Fällen (76 %) eine gemischte Azidose vor. Bei den Frühgeborenen lag in 4 Fällen (17%) eine respiratorische und in 19 Fällen (83%) eine gemischte Azidose vor. Rein metabolische Azidosen fanden sich in keiner Gruppe.

### 3.3 Verteilung der BGA- und Lactat- Werte

#### 3.3.1 Reifgeborene

Es fanden sich höchst signifikante Unterschiede der Säuren-Basen- und Lactatwerte zwischen Azidosekollektiv und Vergleichsgruppe.

	pH < 7,0	pH ≥ 7,0	p-Wert	Signifikanz
<b>NApH (Median)</b>	6,9	7,3	< 0,001	***
<b>BE (Median)</b>	-12,3	-2,5	< 0,001	***
<b>Bicarbonat (Median)</b>	10,7	19,3	< 0,001	***
<b>Lactat (Median)</b>	10,7	3,4	< 0,001	***

Tab. 1: Verteilung der BGA- und Lactatwerte bei Reifgeborenen

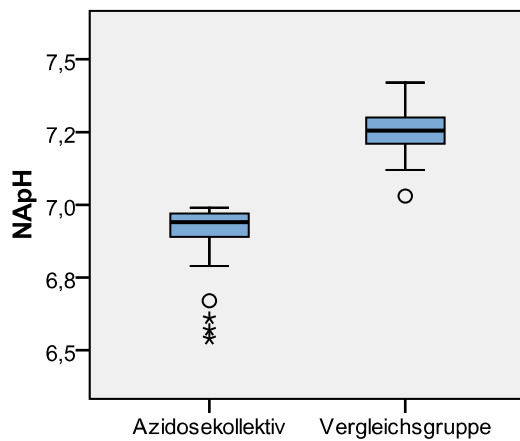


Abb. 3: NApH bei Reifgeborenen

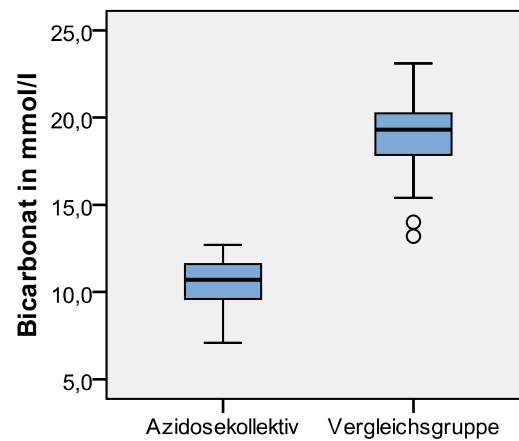


Abb. 4: Bicarbonat bei Reifgeborenen

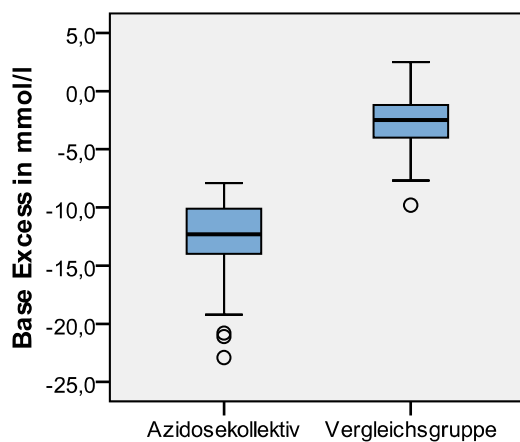


Abb. 5: Base Excess bei Reifgeborenen

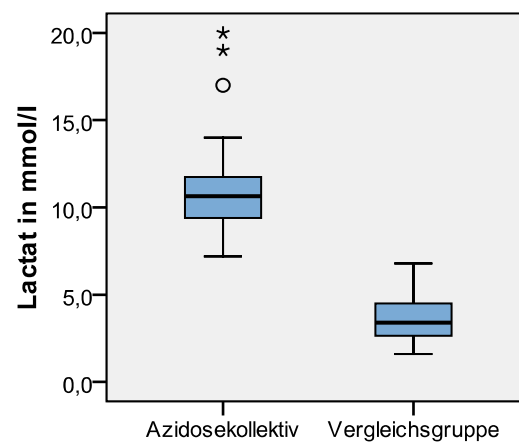


Abb. 6: Lactat bei Reifgeborenen

3.3.2 Frühgeborene

Es fanden sich höchst signifikante Unterschiede der Säuren-Basen- und Lactatwerte zwischen Azidosekollektiv und Vergleichsgruppe.

	pH < 7,0	pH ≥ 7,0	p-Wert	Signifikanz
<b>NApH (Median)</b>	6,9	7,3	< 0,001	***
<b>BE (Median)</b>	-12,9	-0,6	< 0,001	***
<b>Bicarbonat (Median)</b>	10,6	21,5	< 0,001	***
<b>Lactat (Median)</b>	10,5	2,2	< 0,001	***

Tab. 2: Verteilung der BGA- und Lactatwerte bei Frühgeborenen

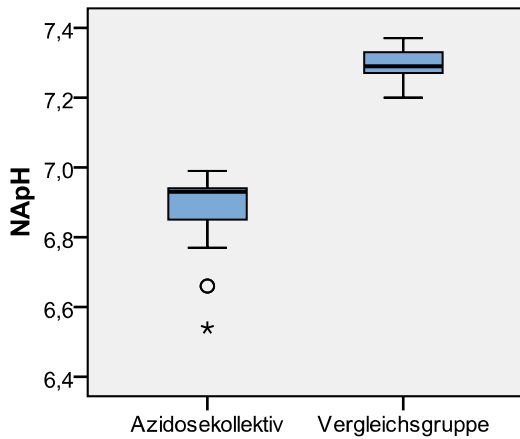


Abb. 7: NApH bei Frühgeborenen

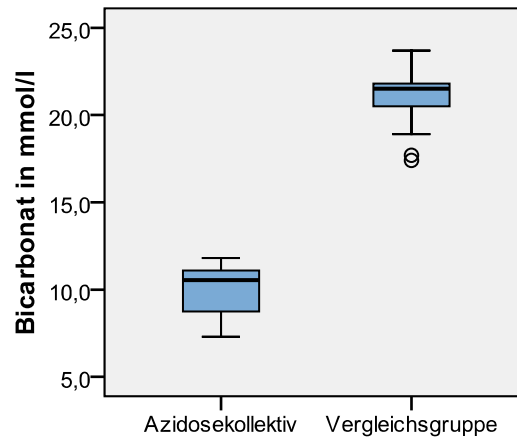


Abb. 8: Bicarbonat bei Frühgeborenen

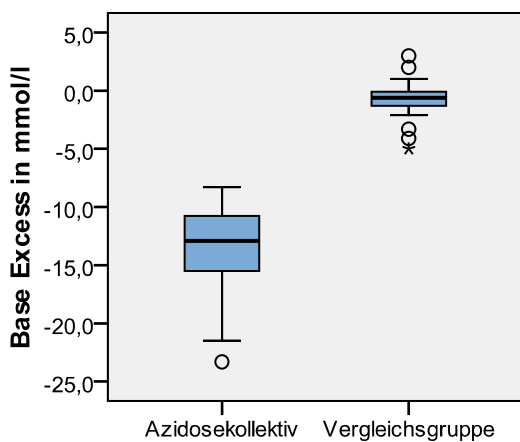


Abb. 9: Base Excess bei Frühgeborenen

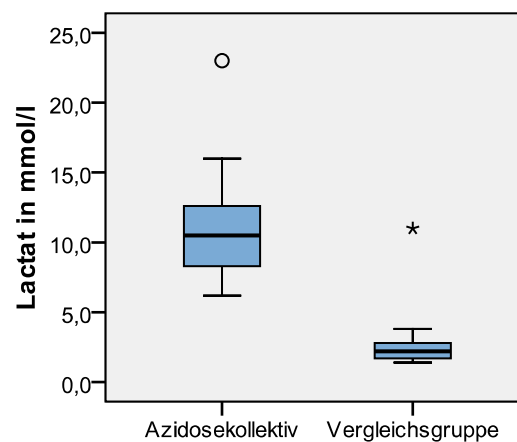


Abb. 10: Lactat bei Frühgeborenen

### 3.3.3 Früh- und Reifgeborene im Vergleich

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen der Azidosegruppe in Bezug auf die Verteilung der Säuren-Basen-Parameter.

	≥ 37 SSW	< 37 SSW	p-Wert	Signifikanz
<b>NApH (Median)</b>	6,9	6,9	0,093	
<b>BE (Median)</b>	-12,3	-12,9	0,318	
<b>Bicarbonat (Median)</b>	10,7	10,6	0,269	
<b>Lactat (Median)</b>	10,7	10,5	0,801	

**Tab. 3: BGA-Werte der Azidosegruppe bei Früh- und Reifgeborenen**

### 3.4 **Fehlbildungen**

Es fanden sich in der Azidosegruppe jeweils einmal die Fehlbildungen multizystische Nierendysplasie, Ventrikelseptumdefekt und Hypospadie. In der Vergleichsgruppe fanden sich die Fehlbildungen Leistenbruch, Ohranhängsel, Ventrikelseptumdefekt und Hypospadie. Von keiner der beobachteten Fehlbildungen ist eine Assoziation mit einer peripartalen Azidose bekannt.

### 3.5 Charakteristika der Geburt

#### 3.5.1 Reifgeborene

Im Azidosekollektiv traten signifikant seltener Spontangeburt als in der Vergleichsgruppe auf, dafür wurden häufiger Sectiones durchgeführt. Der Anteil an Schnellsectiones war ebenfalls signifikant höher in der Azidosegruppe.

Kein signifikanter Unterschied fand sich bei der Lageverteilung, dem Geburtsgewicht und den Gewichtsperzentilen, dem Geschlecht und der Häufigkeit der Durchführung einer Mikroblutuntersuchung (MBU).

	pH < 7,0		pH ≥ 7,0		p-Wert	Sig.
	n	%	n	%		
<b>Gestationsalter in SSW + Tagen (Median)</b>	39+6		39+4		0,43	
<b>Zwillinge</b>	5	11	5	11	1	
<b>Kindslage</b>						
Schädellage	41	90	43	94	0,714	
Beckenendlage	3	7	3	7	1	
Quer- /Schräglage	2	4	0	0	0,495	
<b>Entbindungsmodus</b>						
Spontan	20	44	33	72	0,011	*
Vaginal operativ	6	13	4	9	0,739	
Sectio	20	44	9	20	0,024	*
<b>Art der Sectio</b>						
primäre Sectio	4	20	5	56	0,088	
sekundäre Sectio	1	5	4	44	0,022	*
Schnellsectio	15	75	0	0	< 0,001	***
<b>MBU</b>	2	4	1	2	1	
<b>Geburtsgewicht in g (Median)</b>	3370		3380		0,94	
<b>Gewichtsperzentilen</b>						
hypotroph	6	13	2	4	0,267	
eutroph	37	80	41	89	0,385	
hypertroph	3	7	3	7	1	
<b>Geschlecht (m/f)</b>	29/17	63/37	19/27	41/59	0,06	

Tab. 4: Charakteristika der Geburt: Reifgeborene

3.5.2 Frühgeborene

In der Azidosegruppe war der Anteil der Schnellsectiones signifikant höher als in der Vergleichsgruppe, dafür wurden weniger primäre Sectiones durchgeführt.

In Bezug auf die Lageverteilung, den Entbindungsmodus generell, das Geburtsgewicht und die Gewichtsperzentilen, das Geschlecht und die Häufigkeit der Durchführung einer MBU fand sich kein signifikanter Unterschied.

	pH < 7,0		pH ≥ 7,0		p-Wert	Sig.
	n	%	n	%		
<b>Gestationsalter in SSW + Tagen (Median)</b>	34+4		34+4		0,969	
<b>Zwillinge</b>	6	12	6	12	1	
<b>Kindslage</b>						
<b>Schädellage</b>	16	67	20	80	0,345	
<b>Beckenendlage</b>	8	33	3	12	0,095	
<b>Quer- /Schräglage</b>	0	0	2	8	0,490	
<b>Entbindungsmodus</b>						
<b>Spontan</b>	3	12	9	36	0,095	
<b>Vaginal operativ</b>	2	8	0	0	0,490	
<b>Sectio</b>	20	80	16	64	0,345	
<b>Art der Sectio</b>						
<b>primäre Sectio</b>	5	25	11	69	0,017	*
<b>sekundäre Sectio</b>	1	5	3	19	0,303	
<b>Schnellsectio</b>	14	70	2	13	0,001	***
<b>MBU</b>	0	0	0	0		
<b>Geburtsgewicht in g (Median)</b>	2155		2240		0,648	
<b>Gewichtsperzentilen</b>						
<b>hypotroph</b>	2	8	5	20	0,417	
<b>eutroph</b>	23	92	20	80	0,417	
<b>hypertroph</b>	0	0	0	0		
<b>Geschlecht (m/f)</b>	13/12	52/48	13/12	52/48	1	

Tab. 5: Charakteristika der Geburt: Frühgeborene

### 3.6 Geburtskomplikationen

#### 3.6.1 Reifgeborene

In der Azidosegruppe traten vermehrt die Komplikationen vorzeitige Plazentalösung, Insertio velamentosa, Uterusruptur, Nabelschnurkomplikation, Anästhesiekomplikation, Plazentainsuffizienz und protrahierter Geburtsverlauf auf, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Alle Fälle der Anästhesieprobleme waren Blutdruckabfälle. Zwei davon traten unter einer Spinalanästhesie auf, die beiden anderen unter einer PDA.

In keiner der beiden Gruppen fand sich eine Präeklampsie.

	pH < 7,0		pH ≥ 7,0		p-Wert	Sig.
	n	%	n	%		
<b>VPL</b>	6	13	1	2	0,111	
<b>Insertio velamentosa</b>	2	4	0	0	0,495	
<b>Uterusruptur</b>	2	4	0	0	0,495	
<b>Präeklampsie</b>	0	0	0	0		
<b>NSK</b>	18	39	14	30	0,512	
<b>ANÄ</b>	4	9	0	0	0,134	
<b>Plazentainsuffizienz</b>	5	11	2	4	0,434	
<b>Protrahierte AP</b>	4	9	3	7	1	

VPL: Vorzeitige Plazentalösung; NSK: Nabelschnurkomplikation; ANÄ: Anästhesieprobleme; Protrahierte AP: Protrahierte Austreibungsperiode

**Tab. 6: Geburtskomplikationen: Reifgeborene**

3.6.2 Frühgeborene

Bei den Frühgeborenen zeigten sich in der Azidosegruppe signifikant häufiger vorzeitige Plazentalösungen. Auch die Komplikationen Uterusruptur, Präeklampsie und Nabelschnurkomplikation traten vermehrt in der Azidosegruppe auf, waren jedoch nicht signifikant. Eine Insertio velamentosa fand sich jeweils einmal in beiden Gruppen. Eine Plazentainsuffizienz wurde häufiger in der Vergleichsgruppe gefunden. Anästhesiekomplikationen und protrahierte Geburtsverläufe fanden sich in keiner der beiden Gruppen.

	pH < 7,0		pH ≥ 7,0		p-Wert	Sig.
	n	%	N	%		
<b>VPL</b>	14	56	3	12	0,001	***
<b>Insertio velamentosa</b>	1	4	1	4	1	
<b>Uterusruptur</b>	2	8	0	0	0,49	
<b>Präeklampsie</b>	6	24	3	12	0,463	
<b>NSK</b>	7	28	2	8	0,138	
<b>ANÄ</b>	0	0	0	0		
<b>Plazentainsuffizienz</b>	4	16	7	28	0,496	
<b>Protrahierte AP</b>	0	0	0	0		

VPL: Vorzeitige Plazentalösung; NSK: Nabelschnurkomplikation; ANÄ: Anästhesieprobleme; Protrahierte AP: Protrahierte Austreibungsperiode

**Tab. 7: Geburtskomplikationen: Frühgeborene**

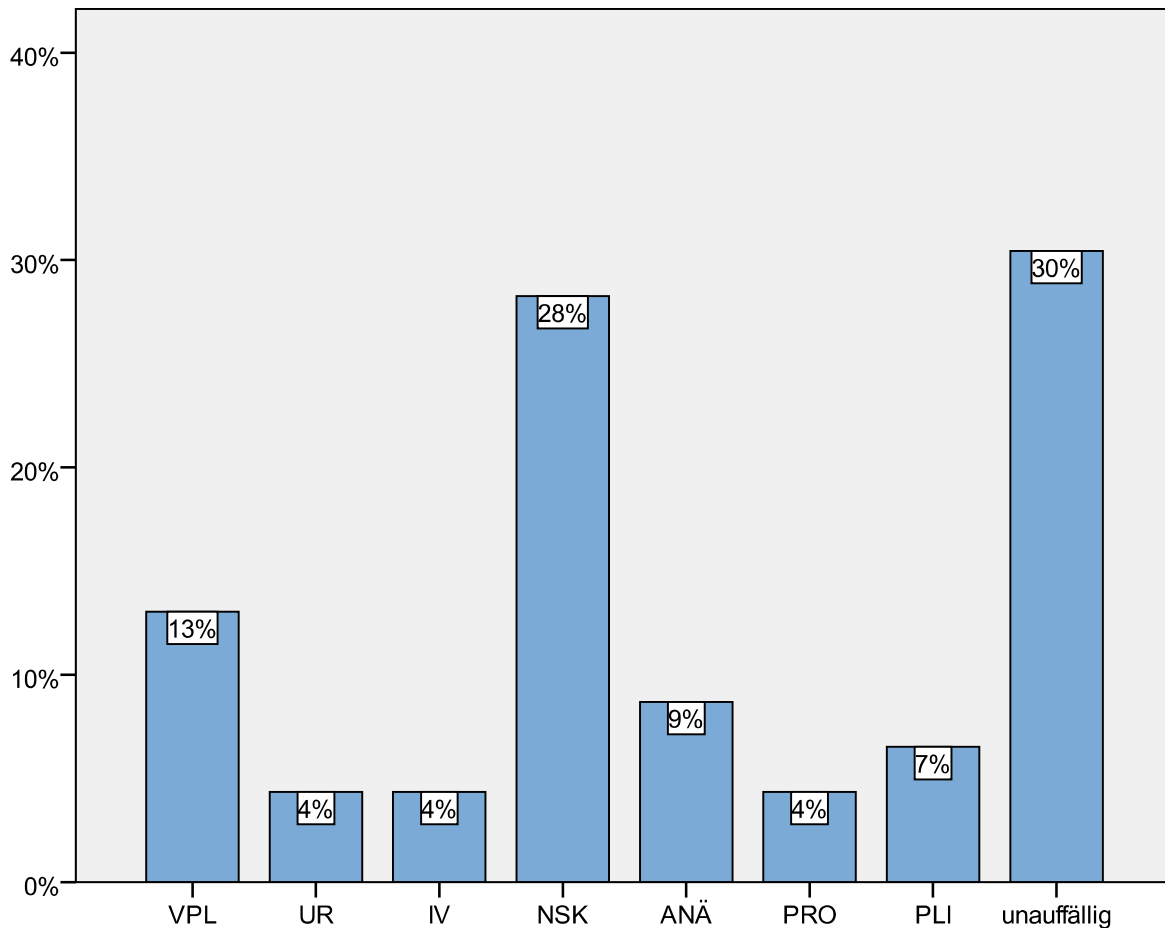


### 3.6.3 Geburtskomplikationen – Zuteilung zu Gruppen

Die Fälle der Azidosegruppe wurden in Gruppen unterteilt, in denen eine Gruppe jeweils einer der untersuchten Geburtskomplikationen entsprach. Die Geburten mit mehreren Komplikationen wurden in die Gruppe des klinisch führenden Symptoms eingeteilt.

#### 3.6.3.1 *Reifgeborene*

Bei den Reifgeborenen wurde in 30% ein unauffälliger Geburtsverlauf oder ein pathologisches CTG unklarer Ursache beobachtet. In 28% der Fälle traten Nabelschnurkomplikationen und in 13% vorzeitige Plazentalösungen auf.

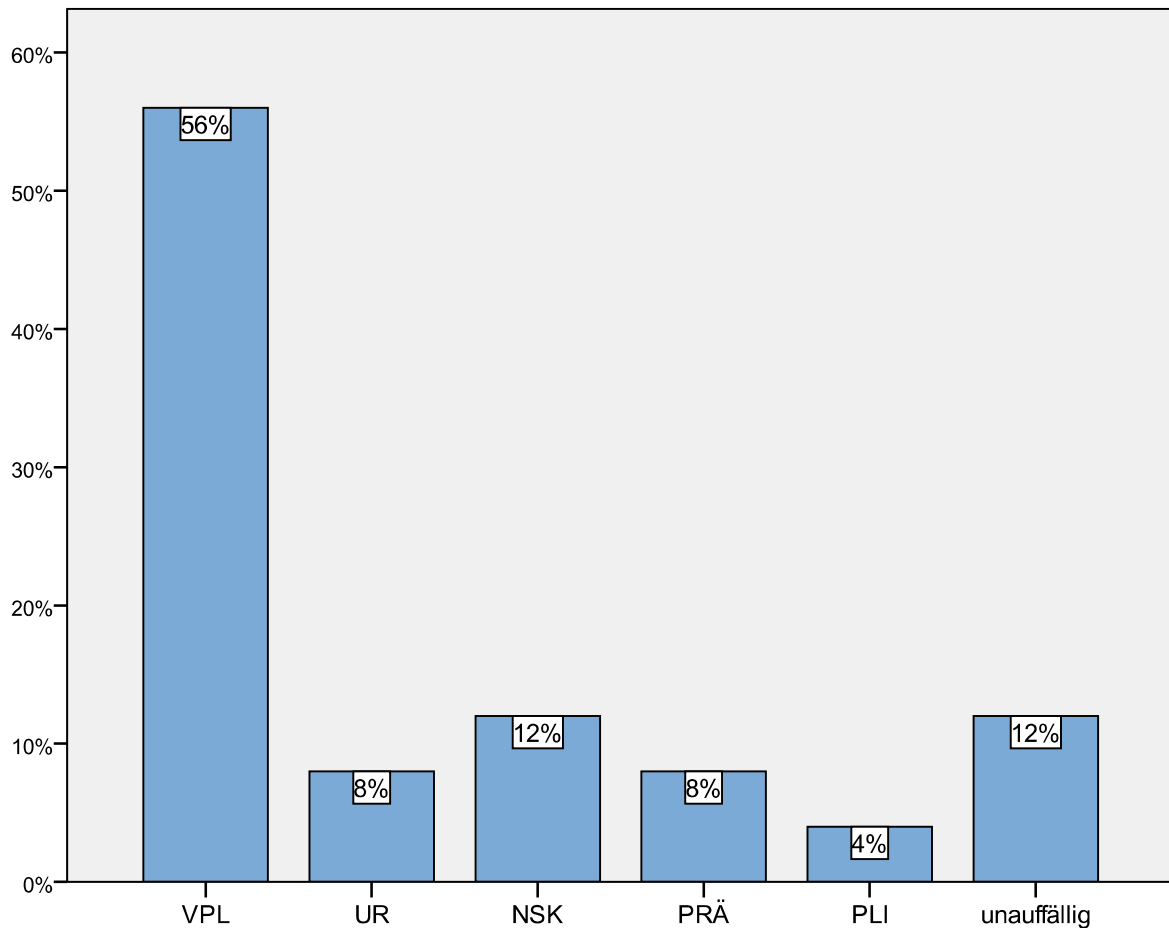


VPL: Vorzeitige Plazentalösung; UR: Uterusruptur; IV: Insertio velamentosa; NSK: Nabelschnurkomplikation; ANÄ: Anästhesieprobleme; PRO: Protrahierte Austreibungsperiode; PLI: Plazentainsuffizienz

**Abb. 11: Geburtskomplikationen bei Reifgeborenen**

3.6.3.2 Frühgeborene

Bei den Frühgeborenen dagegen fand sich nur in 12% ein unauffälliger Geburtsverlauf bzw. lediglich ein pathologisches CTG. Mit 56% stellte die vorzeitige Plazentalösung die mit Abstand häufigste Komplikation dar.



VPL: Vorzeitige Plazentalösung; UR: Uterusruptur; NSK: Nabelschnurkomplikation; PRÄ: Präeklampsie; PLI: Plazentainsuffizienz

**Abb. 12: Geburtskomplikationen bei Frühgeborenen**

### 3.7 Neonatale Komplikationen

#### 3.7.1 Reifgeborene

Die Kinder der Azidosegruppe wurden signifikant häufiger beatmet, intubiert und auf die NICU verlegt als die der Vergleichsgruppe. Außerdem fanden sich signifikant häufiger Kinder mit einem Apgar-Wert < 4 nach einer Minute sowie mit einem Apgar-Wert < 7 nach jeweils einer und fünf Minuten.

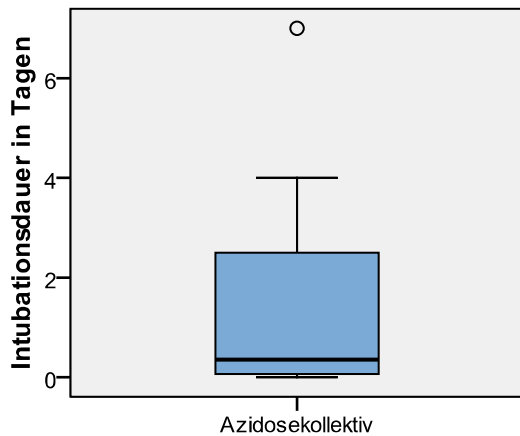
Der Median der Intubationsdauer der Azidosegruppe betrug 0,35 Tage (8,4 Stunden).

Mit insgesamt 6 neurologisch auffälligen Kindern in der Azidosegruppe, wovon 3 schwere Auffälligkeiten zeigten, stellte sich ein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe dar, in der keine neurologischen Auffälligkeiten auftraten.

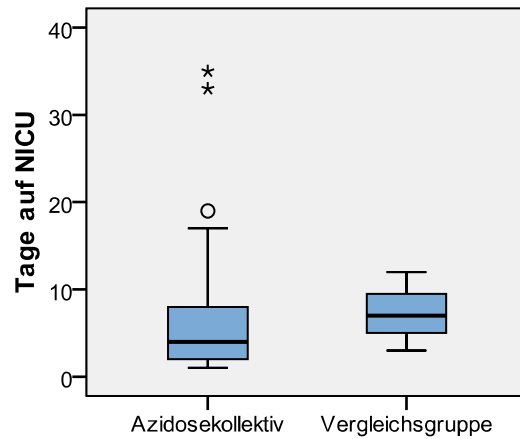
In der Azidosegruppe starb ein Kind, in der Vergleichsgruppe trat kein Todesfall auf.

	pH < 7,0		pH ≥ 7,0		p-Wert	Sig.
	n	%	n	%		
<b>Beatmung</b>	25	56	1	2	< 0,001	***
<b>Intubation</b>	9	20	0	0	0,001	***
<b>Intubationsdauer in Tagen (Median)</b>	0,35					
<b>Verlegung</b>	36	78	3	7	< 0,001	***
<b>Tage auf NICU (Median)</b>	4		7		0,407	
<b>Neurologisch auffällig</b>	6	13	0	0	0,012	*
<b>leicht auffällig</b>	3	7	0	0	0,117	
<b>schwer auffällig</b>	3	7	0	0	0,117	
<b>Todesfälle</b>	1	2	0	0	0,495	
<b>1-Minuten Apgar &lt; 7</b>	33	72	2	4	< 0,001	***
<b>1-Minuten Apgar &lt; 4</b>	15	33	0	0	< 0,001	***
<b>5-Minuten Apgar &lt; 7</b>	12	26	0	0	< 0,001	***
<b>10-Minuten Apgar &lt; 7</b>	2	4	0	0	0,242	

Tab. 8: Neonatale Komplikationen: Reifgeborene



**Abb. 13: Intubationsdauer bei Reifgeborenen**



**Abb. 14: NICU-Dauer bei Reifgeborenen**

### Einzelfallanalyse Todesfall

39+6 SSW, Zustand nach Sectio, sekundäre Schnellsectio 17 Minuten nach gescheitertem VE-Versuch und 31 Minuten nach Beginn des pathologischen CTG bei Uterusruptur. NApH = 6,54, Base Excess = -22,9 mmol/l, Lactat = 20 mmol/l. Apgar 1-3-7, sofortige Herzdruckmassage bei Asystolie, sofortige Intubation für 4 Tage. Im Verlauf Hirnödem und Subarachnoidalblutung, auch klinisch neurologisch stark auffällig. Am 35. Lebenstag verstorben.

3.7.2 Frühgeborene

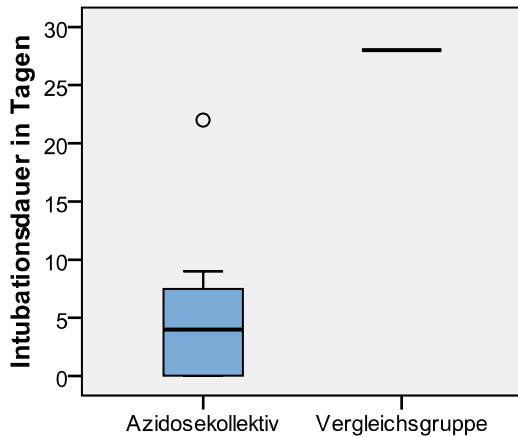
Im Azidosekollektiv wurden die Kinder signifikant häufiger beatmet und intubiert. Auch der Anteil der Kinder mit einem Apgar-Wert < 4 nach einer Minute sowie einem Apgar-Wert < 7 nach einer und fünf Minuten war in der Azidosegruppe signifikant höher.

Der Median der Verweildauer auf der NICU lag in der Azidosegruppe höher als in der Vergleichsgruppe. Im Azidosekollektiv traten mit 3 Fällen häufiger neurologische Auffälligkeiten auf als in der Vergleichsgruppe, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

In der Azidosegruppe starb ein Kind, in der Vergleichsgruppe trat kein Todesfall auf.

	pH < 7,0		pH ≥ 7,0		p-Wert	Sig.
	n	%	n	%		
<b>Beatmung</b>	21	84	7	28	< 0,001	***
<b>Intubation</b>	9	36	2	8	0,037	*
<b>Intubationsdauer in Tagen (Median)</b>	4		28		0,127	
<b>Verlegung</b>	22	88	19	76	0,463	
<b>Tage auf NICU (Median)</b>	28		21		0,703	
<b>Neurologisch auffällig</b>	3	13	1	4	0,348	
leicht auffällig	2	8	0	0	0,49	
schwer auffällig	1	4	1	4	1	
<b>Todesfälle</b>	1	4	0	0	1	
<b>1-Minuten Apgar &lt; 7</b>	22	88	6	24	< 0,001	***
<b>1-Minuten Apgar &lt; 4</b>	14	56	1	4	< 0,001	***
<b>5-Minuten Apgar &lt; 7</b>	10	40	2	8	0,018	*
<b>10-Minuten Apgar &lt; 7</b>	3	12	0	0	0,235	

Tab. 9: Neonatale Komplikationen: Frühgeborene

Intubationsdauer

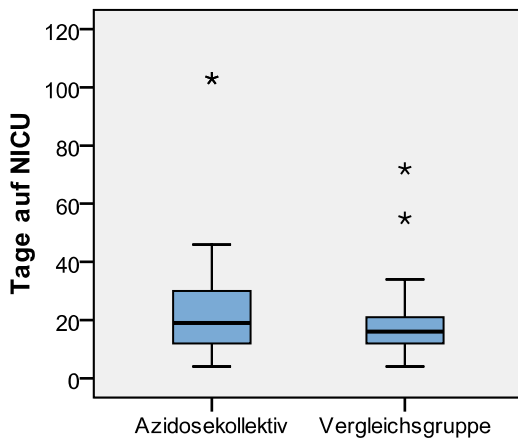
**Abb. 15: Intubationsdauer bei Frühgeborenen**

Einzelfallanalysen lange Intubationsdauer

Fall 1: Fall mit 22 Intubationstagen des Azidosekollektivs: 26+3 SSW, primäre Schnellsectio bei vorzeitiger Plazentalösung. NApH = 6,87,  $c\text{HCO}_3^-$  = 8,9 mmol/l, Lactat = 13,9 mmol/l, Base Excess = -16,2 mmol/l. Ab 5. Lebensminute für 22 Tage intubiert, Amnioninfektionssyndrom, transfusionspflichtige Frühgeborenenanämie, V.a. NEC, bei Entlassung noch rezidivierende Apnoeanfälle.

Fall 2: Fall mit 28 Intubationstagen der Vergleichsgruppe: 26 + 4 SSW, primäre Sectio bei Flowverlust bis Block der A. umbilicalis, V.a. IUGR und pathologisches CTG. NApH = 7,31,  $c\text{HCO}_3^-$  = 22,1 mmol/l, Lactat 2,1 mmol/l, Base Excess = -0,3 mmol/l. Sekundäre Intubation für 28 Tage, 72 Tage auf NICU, Reanimation nach 12 Stunden, rezidivierender Pneumothorax und Spannungspneumothorax, wahrscheinliche Taubheit, schwere Frühgeborenenanämie, neurologisch höchst auffällig bei IVH III°. Ursache – außer Frühgeburt – für Komplikationen unklar.

Dauer auf Neonatal Intensive Care Unit (NICU)



**Abb. 16: NICU-Dauer bei Frühgeborenen**

Einzelfallanalysen mit je 103 Tagen auf NICU

Fall 1: 26+3 SSW, primäre Schnellsectio bei vorzeitiger Plazentalösung. NApH = 6,87,  $\text{cHCO}_3^-$  = 8,9 mmol/l, Lactat = 13,9 mmol/l, Base Excess = -16,2 mmol/l. Ab 5. Lebensminute für 22 Tage intubiert, Amnioninfektionssyndrom, transfusionspflichtige Frühgeborenenanämie, V.a. NEC, bei Entlassung noch rezidivierende Apnoeanfälle.

Fall 2: 27+6 SSW, primäre Schnellsectio bei vorzeitiger Plazentalösung. NApH = 6,94,  $\text{cHCO}_3^-$  = 10,7 mmol/l, Lactat = 12,6, Base Excess = -11,6 mmol/l. Ab 15. Lebensminute für 6 Tage intubiert, transfusionspflichtige Frühgeborenenanämie, Sepsis, intermittierende Apnoen, 13 Tage parenterale Ernährung.

Einzelfallanalyse Todesfall

33+2 SSW, primäre Schnellsectio 22 Minuten nach Aufnahme bei vorzeitiger Plazentalösung. NApH = 6,54, Base Excess = -23,3 mmol/l, Lactat = 11,1 mmol/l. Sofortige Intubation und Herzdruckmassage, nach 12 Minuten erste normale Herzfrequenz, dann erneute Instabilisierung. Nach 48 Minuten verstorben.

### 3.8 Neurologische Komplikationen

Die 9 Fälle der Azidosegruppe mit neurologischen Komplikationen wurden in einer Tabelle zusammengefasst.

SSW	Art der Entbindung	Geburts-Kompl.	NA-pH	Base Excess (mmol/l)	cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	Lactat (mmol/l)	Intubationsdauer	Tage auf NICU	Neuro
40	SS	VPL	6,61	-21,1		19,0	0	10	leicht
34	spontan	VPL	6,93	-10,3	10,6	13,0	0	14	leicht
34	SS	VPL	6,66	-21,5		23,0	0	19	leicht
33	SS	VPL	6,96	-9,4	11,6		9 Tage	38	schwer
39	SS	path. CTG	6,84	-17,6	7,5	12,7	0	8	leicht
37	SS	VPL	6,67	-19,2		17,0	1 Tag	17	leicht
41	spontan	NSK	6,79	-16,9	7,1	11,3	?	11	schwer
37	SS	UR	6,57	-20,8		9,4	7 Tage	33	schwer
39	SS	VPL	6,54	-22,9		20,0	4 Tage	35	schwer

cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Standardbicarbonat; Neuro: Neurologische Auffälligkeiten; NSK: Nabelschnurkomplikation; path. CTG: pathologisches Cardiotokogramm; SS: Schnellsectio; SSW: abgeschlossene Schwangerschaftswochen; UR: Uterusruptur; VPL: Vorzeitige Plazentalösung

**Tab. 10: Neurologische Komplikationen**



### 3.9 pH-Werte < 6,8

In 9 Fällen lag der Umbilicalarterien-pH-Wert unter 6,8.

NA-pH	SSW	Geburts-Kompl.	Art der Entbindung	Base Excess (mmol/l)	cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	Lactat (mmol/l)	Intubationsdauer	Tage auf NICU	verstorben
6,54	33	VPL	SS	-23,3		11,1	48 min		48. Minute
6,54	39	UR	SS	-22,9		20,0	4 Tage	35	35. Tag
6,57	37	UR	SS	-20,8		9,4	7 Tage	33	
6,61	40	VPL	SS	-21,1		19,0	0	10	
6,66	34	VPL	SS	-21,5		23,0	0	19	
6,66	33	VPL	SS	-18,6		16,0	0	30	
6,67	37	VPL	SS	-19,2		17,0	1 Tag	17	
6,77	35	UR	SS	-16,9	7,3	12,1	0	9	
6,79	41	NSK	spontan	-16,9	7,1	11,3	?	11	

Geburts-Kompl.: Geburtskomplikation; cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: Standardbicarbonat; NSK: Nabelschnurkomplikation; SS: Schnellsectio; SSW: abgeschlossene Schwangerschaftswochen; UR: Uterusruptur; VPL: Vorzeitige Plazentalösung

**Tab. 11: pH-Werte < 6,8**

Alle Kinder mit einem NApH < 6,8 waren Einlinge. Alle wurden nach der Geburt mit der Maske beatmet oder intubiert.

### 3.10 Korrelationen

Im Azidosekollektiv wurden die Werte für NApH, Standardbicarbonat, Base Excess und Laktat mit Apgar 1, Apgar 5, Apgar 10, Tage auf NICU, Intubationsdauer und Todesfällen sowie jeweils untereinander korreliert. Hierzu wurde der Test nach Spearman herangezogen. Es wurde außerdem auf einen Zusammenhang mit der Häufigkeit einer Verlegung auf die Intensivstation (NICU) oder einer Intubation und zu neurologischen Auffälligkeiten und Todesfällen geprüft.

#### 3.10.1 Korrelationen bei Reifgeborenen

##### 3.10.1.1 *Korrelationen der BGA-Werte untereinander*

Alle Säuren-Basen- und Lactat-Werte korrelierten hoch signifikant miteinander. Die stärksten Korrelationen fanden sich zwischen Base Excess und Standardbicarbonat sowie pH und Standardbicarbonat. Die schwächsten Korrelationen fanden sich zwischen Lactat und den Säuren-Basen-Werten.

	pH		Bicarbonat		Base Excess		Lactat	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert
<b>pH</b>			0,65	< 0,001	0,58	< 0,001	-0,46	0,002
<b>Bicarbonat</b>	0,65	< 0,001			0,78	< 0,001	-0,55	< 0,001
<b>Base Excess</b>	0,58	< 0,001	0,78	< 0,001			-0,58	< 0,001
<b>Lactat</b>	-0,46	0,002	-0,55	< 0,001	-0,58	< 0,001		

Tab. 12: Korrelationen bei Reifgeborenen: BGA-Werte

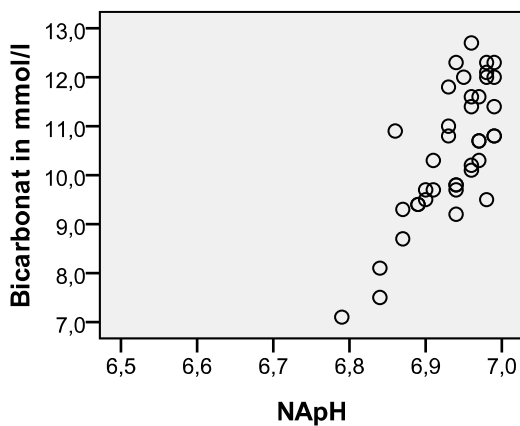


Abb. 17: NApH und Bicarbonat bei Reifgeborenen

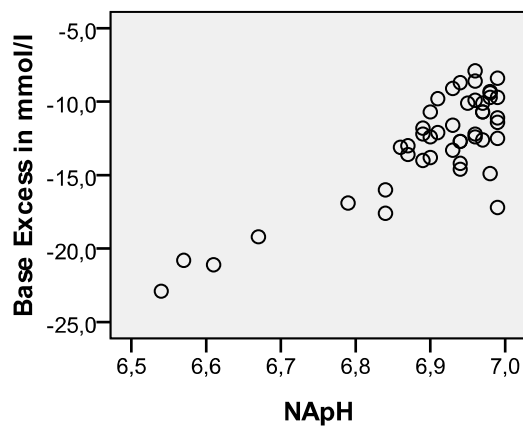


Abb. 18: NApH und Base Excess bei Reifgeborenen

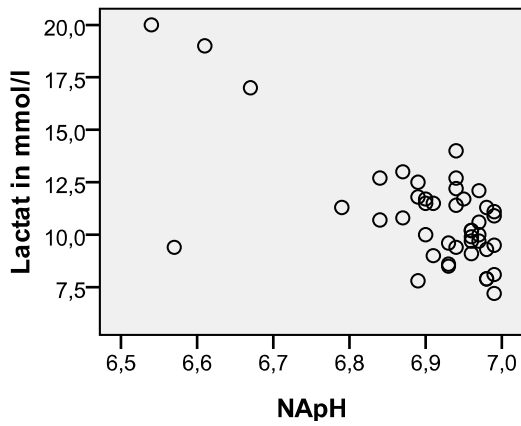


Abb. 19: NApH und Lactat bei Reifgeborenen

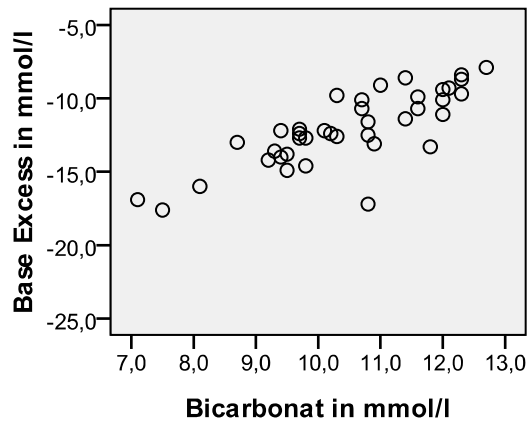


Abb. 20: Bicarbonat und Base Excess bei Reifgeborenen

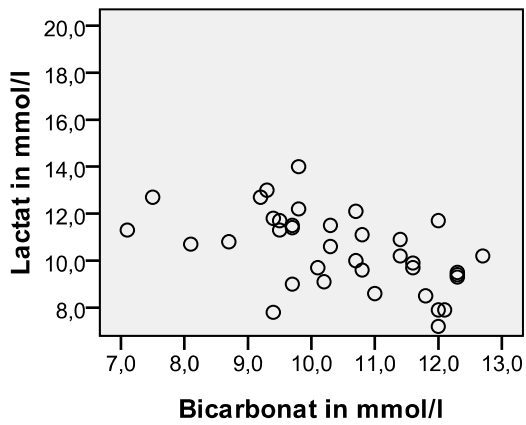


Abb. 21: Bicarbonat und Lactat bei Reifgeborenen

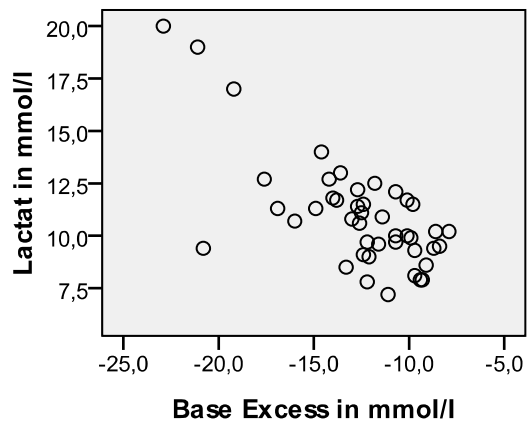


Abb. 22: Base Excess und Lactat bei Reifgeborenen

3.10.1.2 NApH

Die Nabelschnur-pH-Werte korrelierten signifikant mit den Werten des 1-, 5- und 10-Minuten-Apgar, der Intubationsdauer und der Behandlungszeit auf der NICU. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen pH-Wert und Intubationshäufigkeit, Todesfallhäufigkeit, der Häufigkeit des Auftretens von 1-Minuten-Apgar < 4 und 5-Minuten-Apgar < 7 und der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen.

	rho	p-Wert	Sig.
1' Apgar	0,35	0,017	*
5' Apgar	0,47	0,001	***
10' Apgar	0,47	0,001	***
1' Apgar < 4		0,018	*
1' Apgar < 7		0,352	
5' Apgar < 7		0,002	**
10' Apgar < 7		0,291	
NICU		0,646	
Tage auf NICU	-0,56	0,001	***
Intubation		< 0,001	***
Intubationsdauer	-0,86	0,007	**
neurologisch auffällig		< 0,001	***
leicht		0,004	**
schwer		0,001	***
Todesfall		0,044	*

Tab. 13: Korrelationen bei Reifgeborenen: pH-Werte

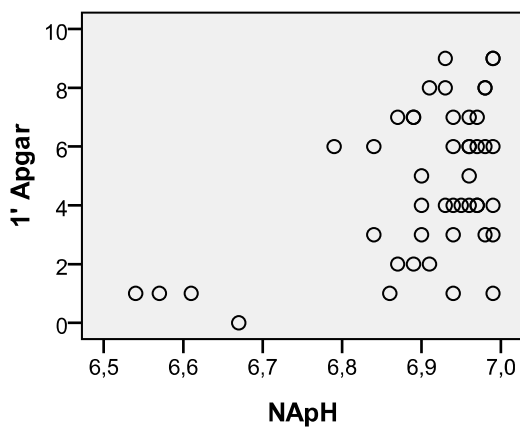


Abb. 23: NApH und 1' Apgar bei Reifgeborenen

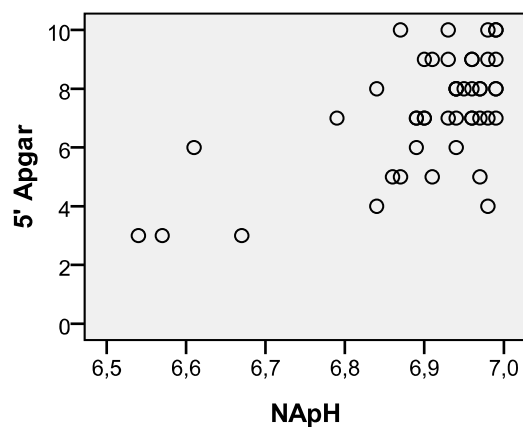


Abb. 24: NApH und 5' Apgar bei Reifgeborenen

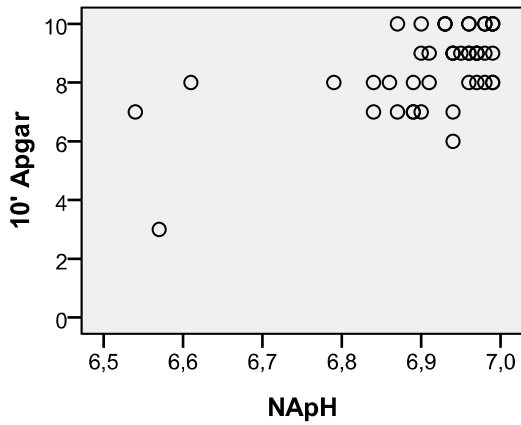


Abb. 25: NApH und 10' Apgar bei Reifgeborenen

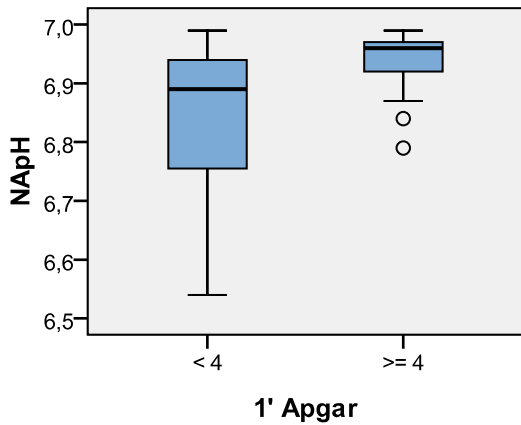


Abb. 26: NApH und 1' Apgar < 4 bei Reifgeborenen

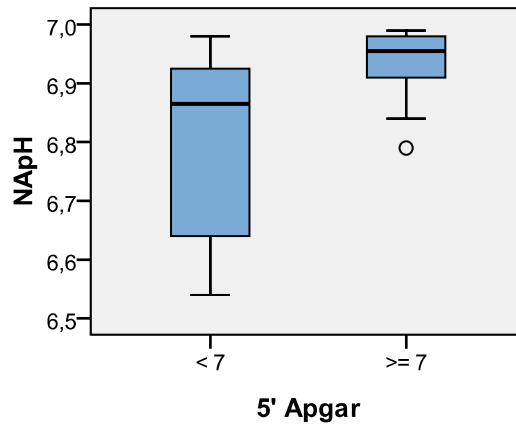


Abb. 27: NApH und 5' Apgar < 7 bei Reifgeborenen

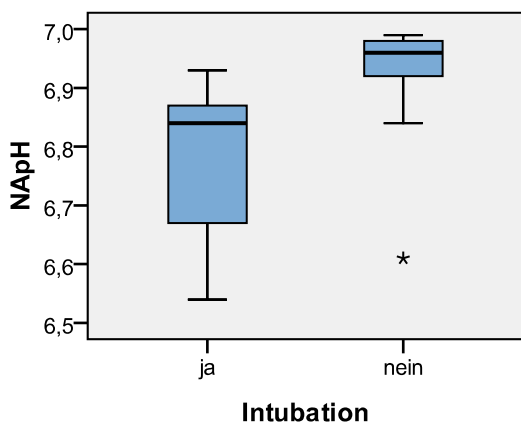


Abb. 28: NApH und Intubation bei Reifgeborenen

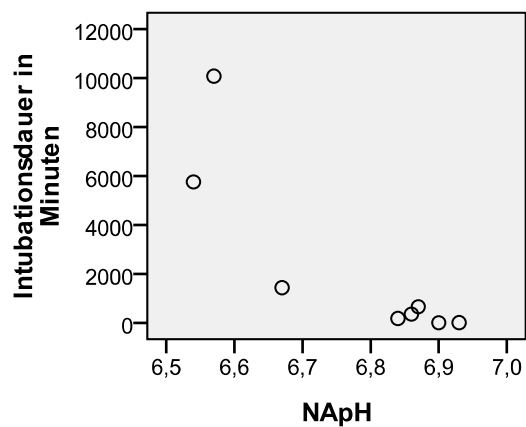


Abb. 29: NApH und Intubationsdauer bei Reifgeborenen

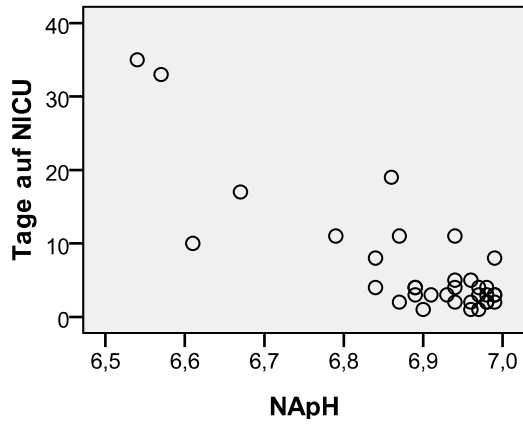


Abb. 30: NApH und NICU-Dauer bei Reifgeborenen

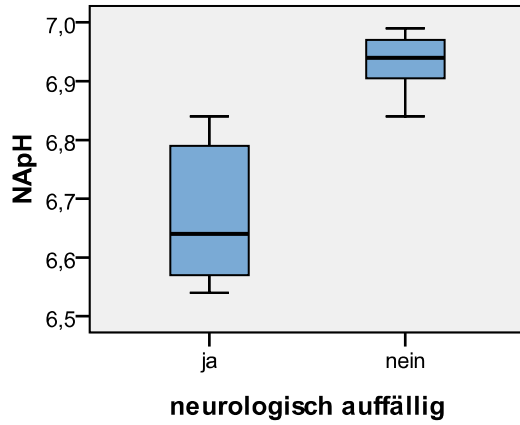


Abb. 31: NApH und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen

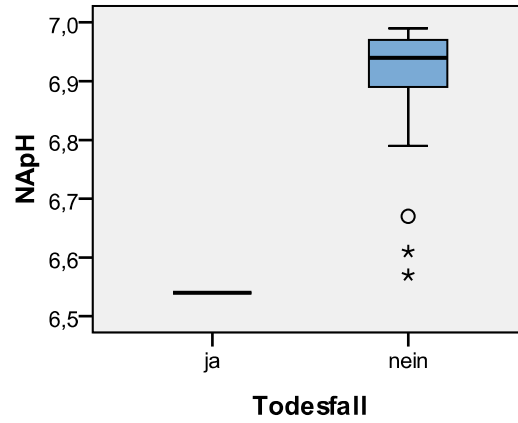


Abb. 32: NApH und Todesfall bei Reifgeborenen

3.10.1.3 Standardbicarbonat

Der Standardbicarbonat-Wert korrelierte lediglich mit dem 5-Minuten-Apgar und dem 10-Minuten-Apgar signifikant. Es bestand außerdem ein signifikanter Zusammenhang mit der Verlegungshäufigkeit auf die NICU und der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen.

Bei beiden Todesfällen lag kein gültiger Bicarbonat-Wert vor, von den 9 intubierten Kindern lag nur in 5 Fällen ein Bicarbonat Wert vor. Von den 6 neurologisch auffälligen Kindern lag nur in 2 Fällen ein Bicarbonat-Wert vor.

	rho	p-Wert	Sig.
1' Apgar	0,16	0,335	
5' Apgar	0,31	0,053	
10' Apgar	0,62	< 0,001	***
1' Apgar < 4		0,772	
1' Apgar < 7		0,471	
5' Apgar < 7		0,554	
10' Apgar < 7		0,718	
NICU		0,025	*
Tage auf NICU	-0,16	0,416	
Intubation		0,102	
Intubationsdauer	-0,4	0,6	
neurologisch auffällig		0,003	**
leicht		0,105	
schwer		0,053	

Tab. 14: Korrelationen bei Reifgeborenen: Bicarbonat-Werte

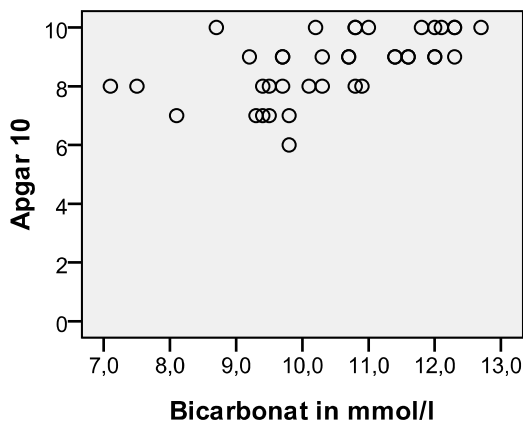


Abb. 33: Bicarbonat und 10' Apgar bei Reifgeborenen

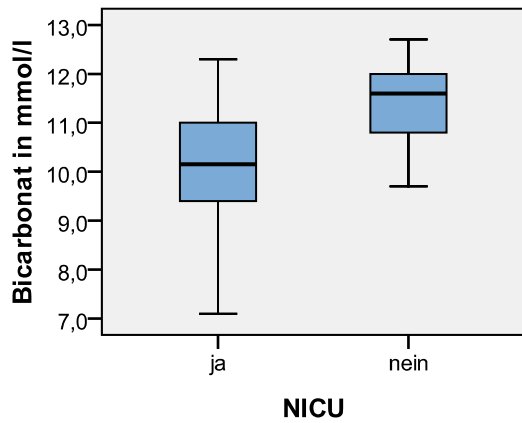


Abb. 34: Bicarbonat und NICU bei Reifgeborenen

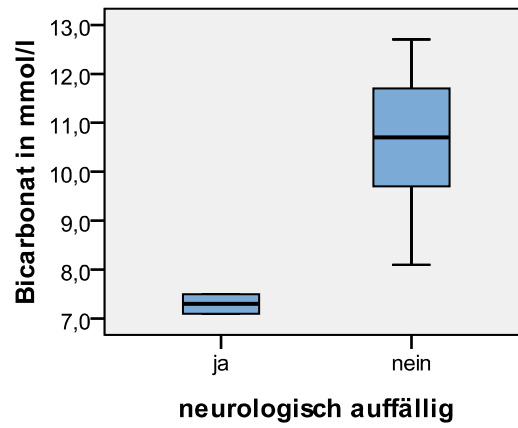


Abb. 35: Bicarbonat und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen



3.10.1.4 Base Excess

Der Base Excess korrelierte signifikant mit dem 5- und 10-Minuten-Apgar, der Dauer auf der NICU und der Intubationsdauer. Außerdem bestand ein Zusammenhang mit der Verlegungshäufigkeit, der Intubationshäufigkeit, der Häufigkeit des Auftretens eines 5-Minuten-Apgar < 7 und der Häufigkeit von neurologischen Auffälligkeiten.

	rho	p-Wert	Sig.
1' Apgar	0,29	0,051	
5' Apgar	0,41	0,005	**
10' Apgar	0,55	< 0,001	***
1' Apgar < 4		0,17	
1' Apgar < 7		0,143	
5' Apgar < 7		0,024	*
10' Apgar < 7		0,182	
NICU		0,021	*
Tage auf NICU	-0,38	0,027	*
Intubation		0,016	*
Intubationsdauer	-0,88	0,004	**
neurologisch auffällig		< 0,001	***
leicht		0,002	**
schwer		0,002	**
Todesfall		0,044	*

Tab. 15: Korrelationen bei Reifgeborenen: Base Excess-Werte

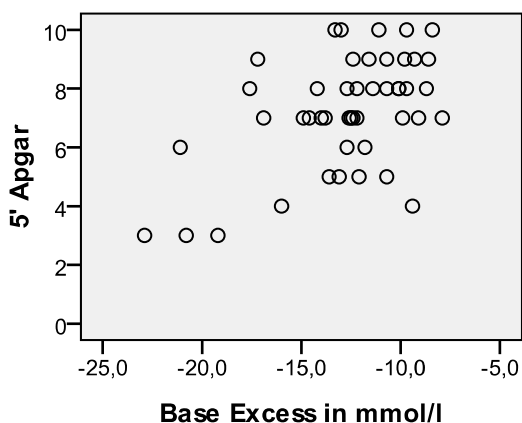


Abb. 36: Base Excess und 5' Apgar bei Reifgeborenen

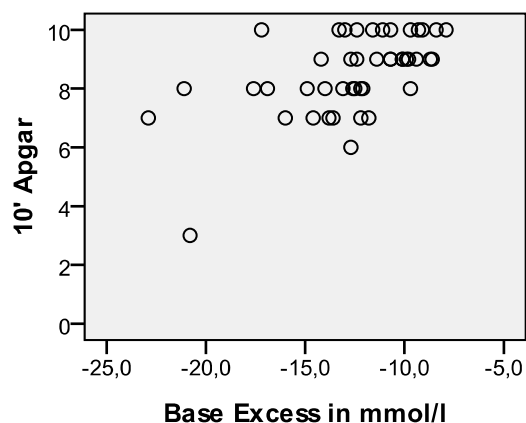


Abb. 37: Base Excess und 10' Apgar bei Reifgeborenen

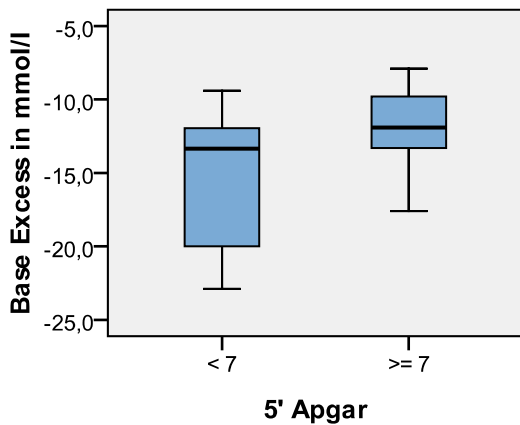


Abb. 38: Base Excess und 5' Apgar < 7 bei Reifgeborenen

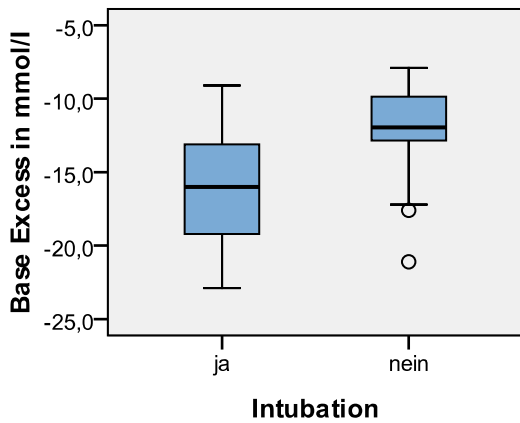


Abb. 39: Base Excess und Intubation bei Reifgeborenen

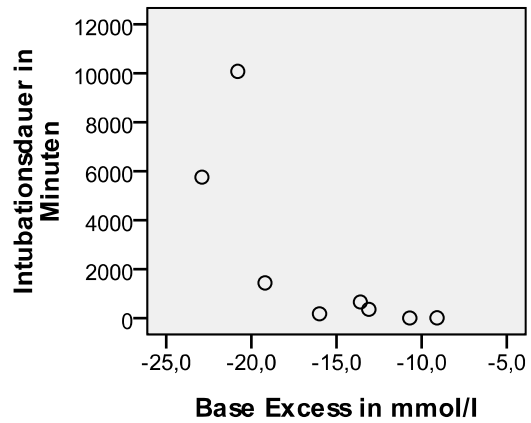


Abb. 40: Base Excess und Intubationsdauer bei Reifgeborenen

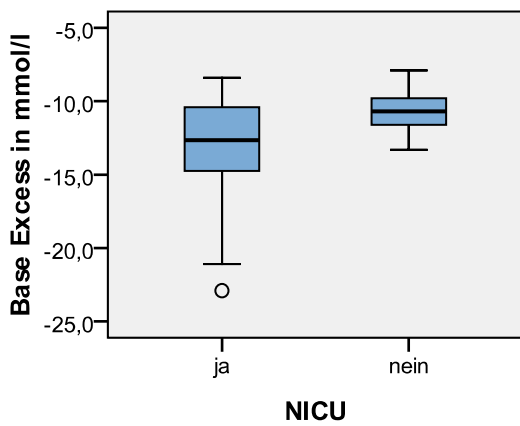


Abb. 41: Base Excess und NICU bei Reifgeborenen

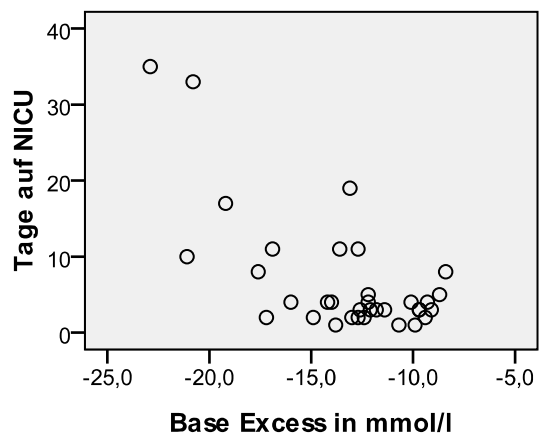


Abb. 42: Base Excess und NICU-Dauer bei Reifgeborenen

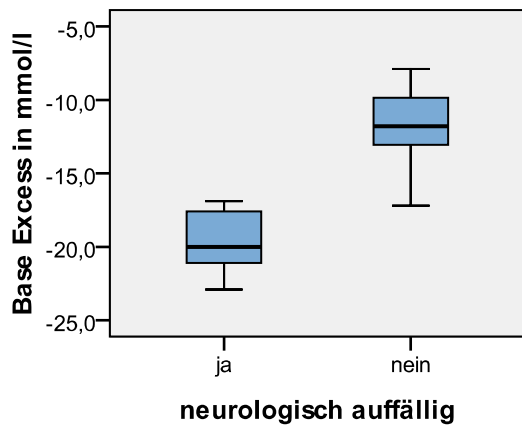


Abb. 43: Base Excess und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen

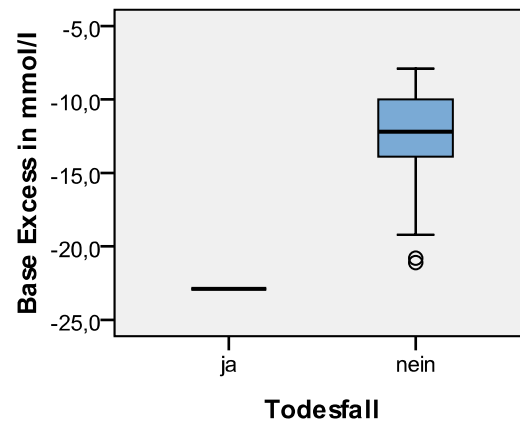


Abb. 44: Base Excess und Todesfall bei Reifgeborenen

3.10.1.5 Lactat

Lactat korrelierte signifikant mit den Apgar-Werten nach einer, fünf und zehn Minuten. Außerdem bestand ein Zusammenhang mit der Häufigkeit des Auftretens eines 1-Minuten-Apgarwerts < 7, neurologischen Auffälligkeiten und Todesfällen.

	rho	p-Wert	Sig.
1' Apgar	-0,3	0,046	*
5' Apgar	-0,35	0,019	*
10' Apgar	-0,48	0,001	***
1' Apgar < 4		0,496	
1' Apgar < 7		0,03	*
5' Apgar < 7		0,13	
10' Apgar < 7		0,842	
NICU		0,326	
Tage auf NICU	0,32	0,077	
Intubation		0,288	
Intubationsdauer	0,39	0,383	
neurologisch auffällig		0,012	*
leicht		0,003	**
schwer		0,509	
Todesfall		0,047	*

Tab. 16: Korrelationen bei Reifgeborenen: Lactat-Werte

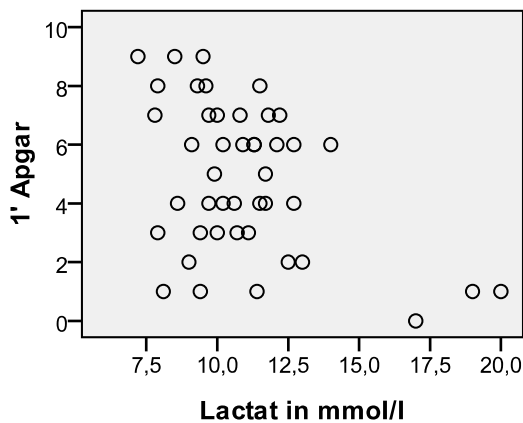


Abb. 45: Lactat und 1' Apgar bei Reifgeborenen

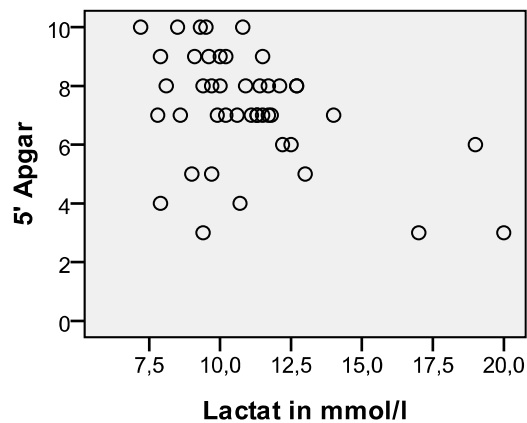


Abb. 46: Lactat und 5' Apgar bei Reifgeborenen

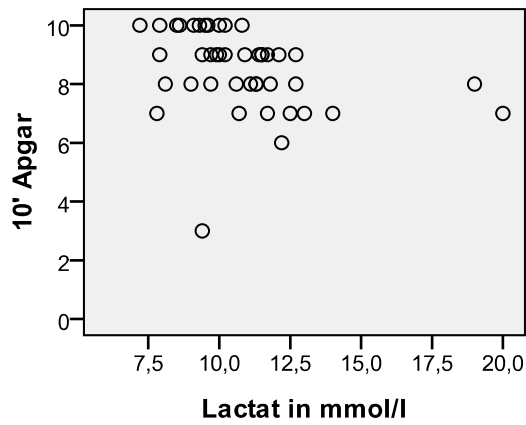


Abb. 47: Lactat und 10' Apgar bei Reifgeborenen

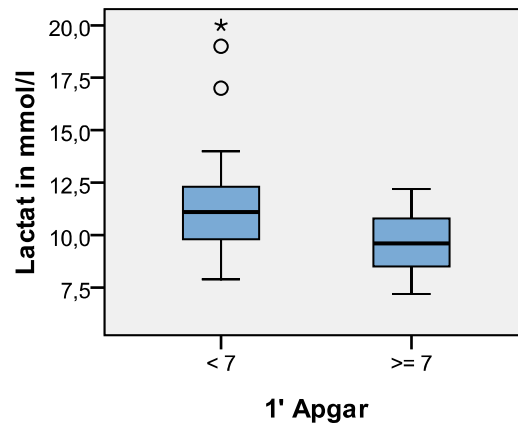


Abb. 48: Lactat und 1' Apgar < 7 bei Reifgeborenen

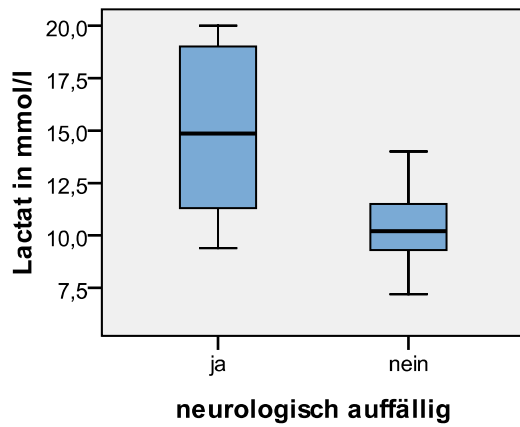


Abb. 49: Lactat und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen

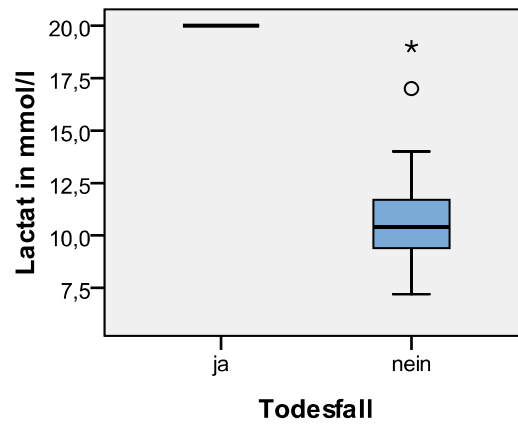


Abb. 50: Lactat und Todesfall bei Reifgeborenen

3.10.2 Korrelationen bei Frühgeborenen

3.10.2.1 *Korrelationen der BGA-Werte untereinander*

Alle Säuren-Basen- und Lactat-Werte korrelierten hoch signifikant miteinander. Die stärksten Korrelationen fanden sich zwischen pH, Base Excess und Bicarbonat. Die schwächsten Korrelationen fanden sich zwischen Lactat und den Säuren-Basen-Werten.

	pH		Bicarbonat		Base Excess		Lactat	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert
<b>pH</b>			0,89	< 0,001	0,84	< 0,001	-0,64	0,004
<b>Bicarbonat</b>	0,89	< 0,001			0,86	< 0,001	-0,64	0,004
<b>Base Excess</b>	0,84	< 0,001	0,86	< 0,001			-0,53	0,013
<b>Lactat</b>	-0,64	0,002	-0,64	0,004	-0,53	0,013		

Tab. 17: Korrelationen bei Frühgeborenen: BGA-Werte

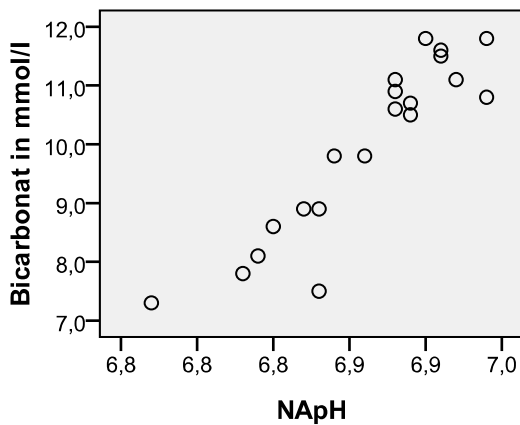


Abb. 51: NApH und Bicarbonat bei Frühgeborenen

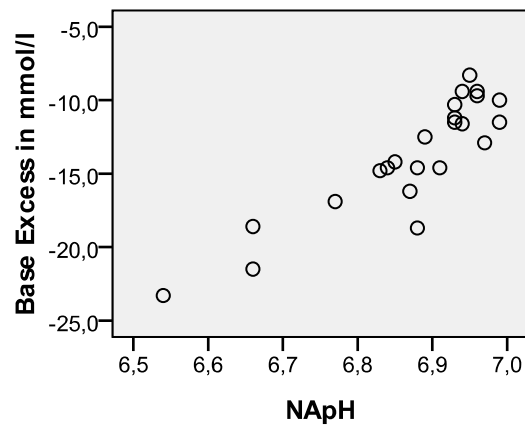


Abb. 52: NApH und Base Excess bei Frühgeborenen

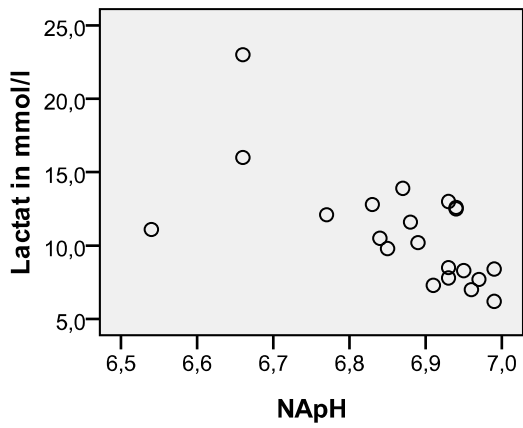


Abb. 53: NApH und Lactat bei Frühgeborenen

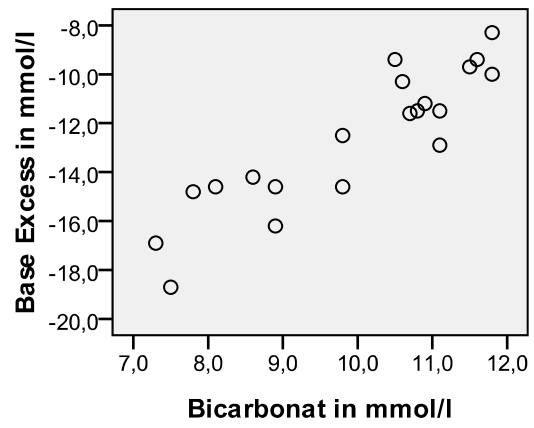


Abb. 54: Bicarbonat und Base Excess bei Frühgeborenen

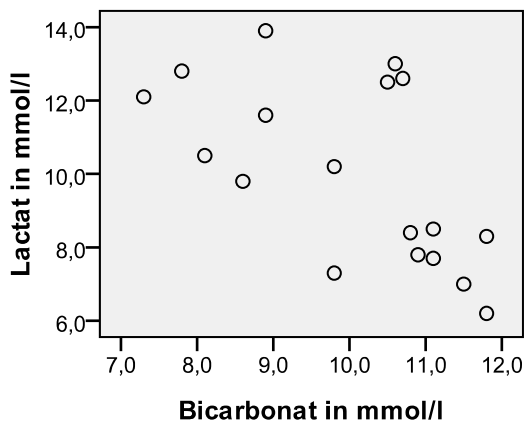


Abb. 55: Bicarbonat und Lactat bei Frühgeborenen

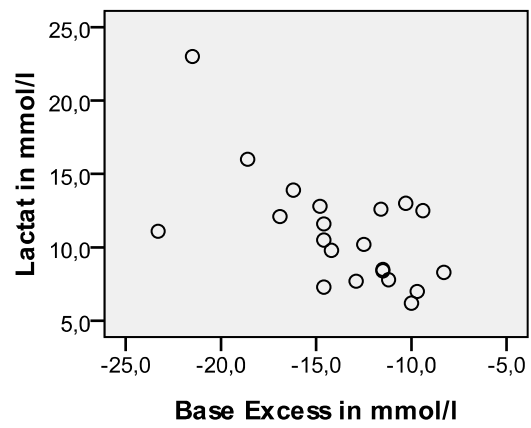


Abb. 56: Base Excess und Lactat bei Frühgeborenen

## 3.10.2.2 NApH

Es fanden sich keine signifikante Korrelationen oder Zusammenhänge zwischen dem NApH-Wert und den untersuchten Parametern.

	<b>rho</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Sig.</b>
<b>1' Apgar</b>	-0,05	0,809	
<b>5' Apgar</b>	0,04	0,866	
<b>10' Apgar</b>	0,04	0,855	
<b>1' Apgar &lt; 4</b>		0,501	
<b>1' Apgar &lt; 7</b>		0,273	
<b>5' Apgar &lt; 7</b>		0,765	
<b>10' Apgar &lt; 7</b>		0,906	
<b>NICU</b>		0,723	
<b>Tage auf NICU</b>	0,28	0,224	
<b>Intubation</b>		0,89	
<b>Intubationsdauer</b>	0,18	0,702	
<b>neurologisch auffällig</b>		0,898	
<b>leicht</b>		0,332	
<b>schwer</b>		0,348	
<b>Todesfall</b>		0,083	

Tab. 18: Korrelationen bei Frühgeborenen: pH-Werte



3.10.2.3 Standardbicarbonat

Standardbicarbonat korrelierte negativ mit dem Apgar-Wert nach fünf Minuten.

Es bestand ein positiver Zusammenhang zwischen Bicarbonat und der Häufigkeit eines 1-Minuten-Apgarwerts < 4.

Bei beiden Todesfällen lag kein gültiger Bicarbonat-Wert vor, von den 9 intubierten Kindern lag nur in 7 Fällen ein Bicarbonat-Wert vor. Von den 3 neurologisch auffälligen Kindern lag nur in 2 Fällen ein Bicarbonat-Wert vor.

	rho	p-Wert	Sig.
1' Apgar	-0,4	0,084	
5' Apgar	-0,49	0,028	*
10' Apgar	-0,24	0,302	
1' Apgar < 4		0,029	*
1' Apgar < 7		0,216	
5' Apgar < 7		0,081	
10' Apgar < 7		0,316	
NICU		0,853	
Tage auf NICU	0,43	0,083	
Intubation		0,438	
Intubationsdauer	0,35	0,499	
neurologisch auffällig		0,421	
leicht		1	
schwer		0,316	

Tab. 19: Korrelationen bei Frühgeborenen: Bicarbonat-Werte

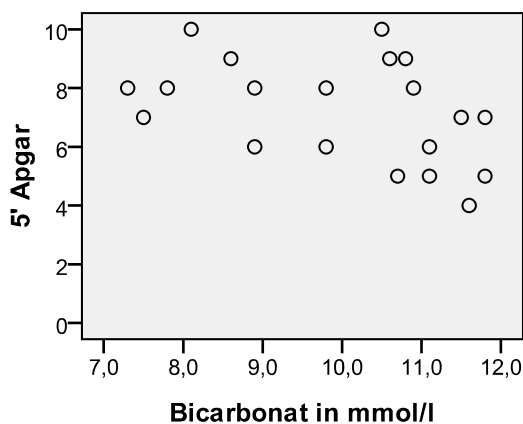


Abb. 57: Bicarbonat und 5' Apgar bei Frühgeborenen

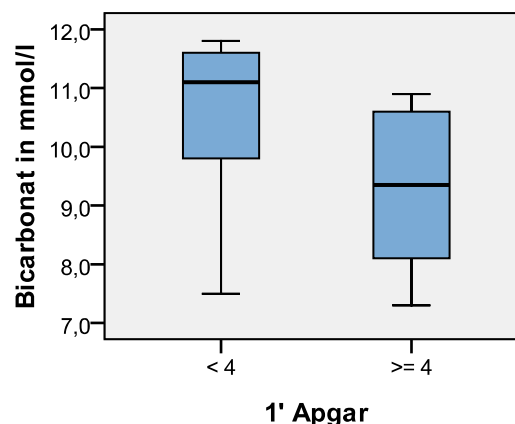


Abb. 58: Bicarbonat und 1' Apgar < 4 bei Frühgeborenen

3.10.2.4 Base Excess

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen oder Zusammenhänge zwischen dem Base Excess-Wert und den untersuchten Parametern.

	<b>rho</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Sig.</b>
<b>1' Apgar</b>	0,18	0,4	
<b>5' Apgar</b>	0,18	0,412	
<b>10' Apgar</b>	0,25	0,243	
<b>1' Apgar &lt; 4</b>		0,738	
<b>1' Apgar &lt; 7</b>		0,698	
<b>5' Apgar &lt; 7</b>		0,483	
<b>10' Apgar &lt; 7</b>		0,966	
<b>NICU</b>		0,898	
<b>Tage auf NICU</b>	0,19	0,445	
<b>Intubation</b>		0,357	
<b>Intubationsdauer</b>	0	1	
<b>neurologisch auffällig</b>		0,74	
<b>leicht</b>		0,61	
<b>schwer</b>		0,19	
<b>Todesfall</b>		0,091	

Tab. 20: Korrelationen bei Frühgeborenen: Base Excess-Werte

3.10.2.5 Lactat

Lactat korrelierte signifikant mit der Intubationsdauer. Außerdem bestand ein Zusammenhang zwischen Lactat und der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen sowie von leichten neurologischen Komplikationen.

Anmerkung: Von dem Kind mit schweren neurologischen Auffälligkeiten lag kein gültiger Lactatwert vor.

	rho	p-Wert	Sig.
1' Apgar	-0,03	0,889	
5' Apgar	-0,03	0,912	
10' Apgar	0,07	0,767	
1' Apgar < 4		0,557	
1' Apgar < 7		0,814	
5' Apgar < 7		0,508	
10' Apgar < 7		0,533	
NICU		0,962	
Tage auf NICU	0,17	0,51	
Intubation		0,47	
Intubationsdauer	0,94	0,005	**
neurologisch auffällig		0,042	*
leicht		0,042	*
schwer			
Todesfall		0,952	

Tab. 21: Korrelationen bei Frühgeborenen: Lactat-Werte

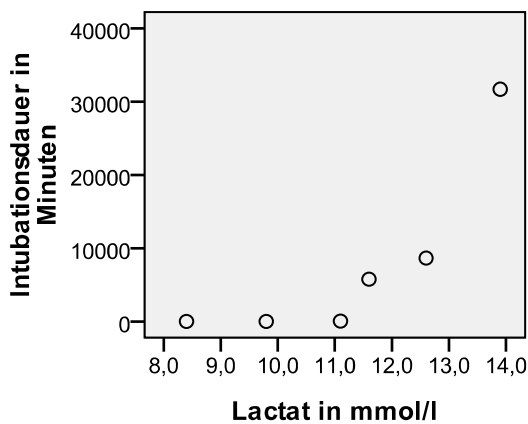


Abb. 59: Lactat und Intubationsdauer bei Frühgeborenen

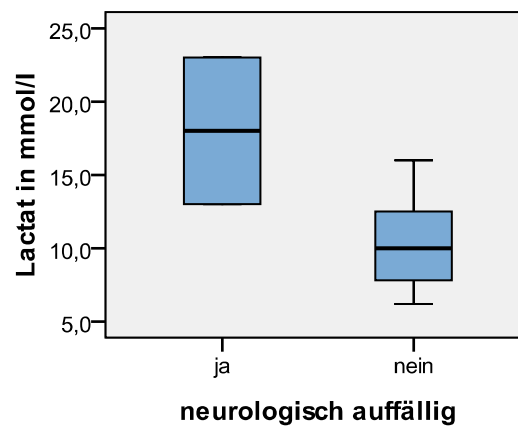


Abb. 60: Lactat und neurologische Auffälligkeiten bei Frühgeborenen

## 4 Diskussion

Die Entstehung einer Azidose des Fetus wird als Konsequenz einer fetalen Hypoxämie angesehen. Eine schwere Azidose kann zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen. Die prospektive Aussagekraft der Säuren-Basen- und Lactat-Parameter ist jedoch noch immer nicht völlig geklärt.

Für eine weitere Klärung der Ursachen und Folgen einer Azidose sowie der Aussagekraft der Säuren-Basen-Parameter wurde diese Studie durchgeführt. Dafür wurden im Zeitraum vom 01.01.2000–01.06.2006 die Geburtsakten von 71 Neonaten mit einem Umbilical-Arterien-pH-Wert < 7,0 und eine ebenso große Vergleichsgruppe untersucht.

### 4.1 Art der Azidose

Zur Einteilung in respiratorische, metabolische und gemischte Azidosen besteht keine Einigkeit in der Literatur. Insbesondere werden die Einordnungen anhand unterschiedlicher Blutgaswerte vorgenommen.

Einige Einteilungen sind in folgender Tabelle dargestellt [Gilstrap, Hauth et al., 1987; Winkler, Hauth et al., 1991; Goodwin, Belai et al., 1992; van den Berg, Nelen et al., 1996; Low, 1997; Dudenhausen, Milz, 2007]:

	metabolisch			respiratorisch			gemischt	
	pCO <sup>2</sup> (mmHg)	BE (mmol/l)	cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)	pCO <sup>2</sup> (mmHg)	BE (mmol/l)	cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)	pCO <sup>2</sup> (mmHg)	BE (mmol/l)
<b>Goodwin</b>	≤ 65	≤ -10		> 65	>-10		> 65	≤ -10
<b>Van den Berg</b>	≤ 65	≤ -10		> 65	>-10		> 65	≤ -10
<b>Winkler</b>	< 65		≤ 17	≥ 65		> 17		
<b>Low</b>		< -12						
<b>Dudenhausen</b>		< -10						
<b>Gilstrap</b>	≤ 49,2		≤ 17,3	≥ 65		≥ 22,3		

Tab. 22: Art der Azidose

In dieser Arbeit wurden die Grenzparameter von Goodwin und van den Berg zur Einteilung genutzt.

Bei den Reifgeborenen lag in 24% eine respiratorische und in 76 % eine gemischte Azidose vor. Bei den Frühgeborenen lag in 17% eine respiratorische und in 83% eine gemischte Azidose vor. Rein metabolische Azidosen fanden sich in keiner Gruppe. Auch in einer Studie von van den Berg waren die meisten Fälle gemischte Azidosen, jedoch wurden hier auch rein metabolische Azidosen gefunden [van den Berg, Nelen et al., 1996]. In einer anderen Studie zeigte sich bei zwei Dritteln aller Neonaten mit einem  $\text{NAPH} < 7,00$  ein metabolischer Anteil [Goldaber, Gilstrap et al., 1991].

#### **4.2 Gestationsalter und Verteilung der BGA-Werte**

Im Azidosekollektiv wurden 35% der Kinder vor 37+0 SSW geboren. Der Median der Gestationsdauer lag bei den Reifgeborenen bei 39+6 SSW, bei den Frühgeborenen bei 34+4 SSW. Die kürzeste Gestationszeit betrug 181 Tage bzw. 25+6 SSW (Abb. 1-2).

Sowohl bei den Früh- als auch bei den Reifgeborenen fanden sich signifikant niedrigere pH-, Bicarbonat- und Base-Excess-Werte und signifikant höhere Lactatwerte in der Azidosegruppe als in der Vergleichsgruppe (Abb. 3-10).

Mit zunehmendem Gestationsalter fand sich in der Literatur eine respiratorisch-metabolisch gemischte Azidose [Roemer, 1989; Wiberg, Kallen et al., 2006], was hier nicht bestätigt werden konnte. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen der Azidosegruppe bei der Verteilung der BGA-Werte. Victory konnte zeigen, dass sich auch zwischen extrem Frühgeborenen vor der 32. SSW und Frühgeborenen, die nach der 32. SSW geboren wurden, keine Unterschiede in pH- und Base Excess Werten finden [Victory, Penava et al., 2003].

Das Gestationsalter scheint jedoch einen Einfluss auf die Auswirkung einer Azidose zu haben. Ein niedriges Gestationsalter stellt an sich schon einen Risikofaktor für die Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie dar [Ancel, Livinec et al., 2006]. So gelten Frühgeborene als sensitiver einer Hypoxie gegenüber als Reifgeborene [Roemer, 1989]. Eine große Studie ergab, dass extrem Frühgeborene, die vor der 32. SSW geboren wurden, sensibler auf eine Azidose zu reagieren scheinen als Frühgeborene, die nach der 32. SSW geboren wurden [Victory, Penava et al., 2003]. Andere

Studien konnten einen entgegengesetzten Zusammenhang erkennen. So wurde gezeigt, dass ein ungeborener unreifer Fetus nach einer Zeitspanne der Asphyxie weniger neurologischen Schaden davonträgt als ein reifer Fetus [Mallard, Williams et al., 1994; Keunen, Blanco et al., 1997].

### **4.3 Charakteristika der Geburt**

#### **4.3.1 Entbindungsmodus und Kindslage**

Die Sectiofrequenz war bei den Reifgeborenen der Azidosegruppe mit 44% signifikant höher, nämlich etwa doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe (Tab. 4). Bei den Frühgeborenen lag die Sectiofrequenz der Azidosegruppe zwar noch weitaus höher (80%), zeigte hier jedoch keinen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe (Tab. 5). In anderen Studien lag der Sectioanteil bei Reifgeborenen zwischen 32% und 61% [Dudenhausen, Milz, 2007; Locatelli, Incerti et al., 2008] und bei Frühgeborenen bei 85% [Andreani, Locatelli et al., 2007]. Andres fand eine Sectiohäufigkeit von 64% bei Azidose, teilte jedoch nicht in Früh- und Reifgeborene auf [Andres, Saade et al., 1999].

Einige Autoren fanden außerdem einen Unterschied in Bezug auf vaginal-operative Entbindungen, die bei einem pH < 7,0 signifikant häufiger durchgeführt wurden [van den Berg, Nelen et al., 1996; De Franco, Esposito et al., 2007; Borruto, Comparetto et al., 2008].

Der Anteil der Schnellsectiones an allen Sectiones ergab mit 75% bei den Reifgeborenen und 70% bei den Frühgeborenen einen höchst signifikanten Unterschied zu den Vergleichsgruppen (Tab. 4-5), was auch andere Studien zeigen [Perlman, Risser, 1993]. Dies deutet darauf hin, dass ein Großteil der Azidosen mit unerwarteten Befunden, wie etwa einer akuten Geburtskomplikation, in Zusammenhang gebracht werden kann.

Lediglich bei den Frühgeborenen traten mehr Beckenendlagen als in der Vergleichsgruppe auf, ansonsten zeigten sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Lageverteilung (Tab. 4-5). Es ist bekannt, dass nach vaginaler Geburt einer Beckenendlage häufiger ungünstige Blutgaswerte auftreten als bei einer Schädellage [Christian, Brady, 1991; Daniel, Fait et al., 1998]. Dabei handelt es sich gewöhnlich um kurzfristige

durch den spezifischen Geburtsmechanismus mit Abklemmen der Nabelschnur bedingte respiratorische Azidosen. Andererseits scheint es keinen entscheidenden Einfluss auf den Säuren-Basen-Haushalt zu haben, ob Kinder in Beckenendlagen per Sectio oder vaginal geboren werden [Munstedt, von Georgi et al., 2001; Sanchez-Ramos, Wells et al., 2001; Doyle, Riggs et al., 2005].

Bei Schädellagen scheint eine vaginal-operative Geburt zu einem niedrigeren NApH und höheren Lactatwerten als eine Spontangeburt zu führen. Dies ist wohl hauptsächlich mit der meist längeren Austreibungsphase erklärbar, die mit der Azidität korreliert. Insbesondere zeigen sich auch nach Schnellsectiones vermehrt erhöhte Aziditätsparameter. Nach primären Sectiones ist der Lactat-Wert dagegen niedriger als nach Spontangeburt [Westgren, Divon et al., 1995; Vintzileos, Nochimson et al., 1996; Garzoli, Monteleone et al., 2007; Borruto, Comparetto et al., 2008].

### 4.3.2 Geburtskomplikationen

In der Azidosegruppe fanden sich bei den Reifgeborenen mit Ausnahme der Plazenta-insuffizienz alle der betrachteten Geburtskomplikationen wie vorzeitige Plazentalösung, Insertio velamentosa, Uterusruptur, Präeklampsie, Nabelschnurkomplikationen, protrahierte Austreibungsperiode und Anästhesieprobleme häufiger als in der Vergleichsgruppe, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Tab. 6).

Bei den Frühgeborenen traten in der Azidosegruppe signifikant häufiger vorzeitige Plazentalösungen auf (Tab. 7). Mit 56% war diese die häufigste klinisch führende Geburtskomplikation der azidotischen Frühgeborenen (Abb. 12). Auch in der Vergleichsgruppe der Frühgeborenen war erwartungsgemäß mit 12% ein erhöhtes Auftreten im Gegensatz zum bekannten Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung zu erkennen, da Frühgeburten mit der Häufigkeit von vorzeitigen Plazentalösungen korrelieren [Ofori, Le Tiec et al., 2008]. In der Literatur ist die Häufigkeit einer Abruptio placentae mit 0,2-1% [Fischer, 2007], 0,2-2,6% [Kainer, 2000] bzw. 0,3% angegeben [Vetter, 1996]. Schwere Verläufe einer vorzeitigen Lösung sollen in 0,001-0,002% [Kainer, 2000] bzw. in 0,2-0,5% [Dudenhausen, 2008] aller Geburten auftreten.

Bei Frühgeborenen mit einem pH < 7,1 ist die Häufigkeit einer vorzeitigen Plazentalösung mit 32% [Andreani, Locatelli et al., 2007] angegeben und liegt damit noch deutlich unter dem Wert dieser Studie, dies lässt sich jedoch durch die Berücksichtigung auch

von weniger ausgeprägten Azidosen erklären. Eine signifikante Häufung von vaskulären Schäden an der Plazenta von Frühgeborenen zeigte sich auch in anderen Studien [Salfia, Minior et al., 1995; Andreani, Locatelli et al., 2007]

Bei den Reifgeborenen trat in 13% eine vorzeitige Plazentalösung auf (Tab. 6) und lag damit im für schwere Azidosefälle beschriebenen Bereich von 2,9% bis 17% [Goodwin, Belai et al., 1992; Perlman, Risser, 1993; Heinonen, Saarikoski, 2001; Locatelli, Incerti et al., 2008]. Ein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe konnte hier im Gegensatz zu anderen Studien allerdings nicht gefunden werden [Locatelli, Incerti et al., 2008].

Betrachtet man die 9 Kinder mit einem NApH < 6,8, so lag hier in 5 Fällen eine vorzeitige Plazentalösung und in 3 Fällen eine Uterusruptur vor (Tab. 11). Auch die beiden Todesfälle traten je einmal nach einer vorzeitigen Plazentalösung und einer Uterusruptur auf. Bei den Kindern mit neurologischen Auffälligkeiten lag in 67% eine vorzeitige Plazentalösung vor (Tab. 10). Von den betrachteten Geburtskomplikationen stellt daher in dieser Studie die vorzeitige Plazentalösung das Hauptrisiko für einen tiefen NApH und neurologische Auffälligkeiten dar.

Die bei den Reifgeborenen mit 28% am häufigsten vorliegende Komplikation war eine Nabelschnurkomplikation, jedoch bestand hierbei kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe (Abb. 11, Tab. 6). In einer großen Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass bei echten Nabelschnurknoten häufiger schwere Azidosen auftreten als ohne Nabelschnurknoten [Joura, Zeisler et al., 1998].

Bei nur 12% der Frühgeborenen war der Geburtsverlauf unauffällig. Bei den Reifgeborenen dagegen ließ sich in 30% der Azidosefälle keine Ursache im Geburtsverlauf finden (Abb. 11-12). Dies lässt darauf schließen, dass bei Reifgeborenen öfter als bei Frühgeborenen die Ursache einer Azidose vor der Geburt zu suchen ist.

### 4.3.3 Geburtsgewicht und Gewichtspersentilen

Die Analyse der Geburtskomplikationen ließ bereits die Vermutung zu, dass bei den Reifgeborenen vermehrt vorgeburtliche Ereignisse zu der Entwicklung einer Azidose führen, wohingegen bei den Frühgeborenen akute Ereignisse während der Geburt dominieren. Diese Vermutung verstärkt sich bei der Betrachtung der Gewichtspersentilen. Denn es ließen sich zwar keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gewichts-



perzentilen zwischen Azidose- und Vergleichskollektiv nachweisen. Tendenziell gab es jedoch unter den Reifgeborenen mehr und unter den Frühgeborenen weniger hypotrophe Neugeborene bei den Azidosefällen bezogen auf die jeweilige Vergleichsgruppe (Tab. 4-5). Da sich eine Hypotrophie langsam entwickelt, zeigt sie einen länger währenden vorgeburtlichen Prozess auf.

Mit 13% bei den Reifgeborenen und 8% bei den Frühgeborenen fanden sich weniger hypotrophe Neugeborene als in anderen Studien (Tab. 4-5), bei denen der Anteil 15-17% betrug [Heinonen, Saarikoski, 2001; Andreani, Locatelli et al., 2007; Locatelli, Incerti et al., 2008]. Es konnte gezeigt werden, dass hypo- und hypertrophe Kinder signifikant höhere Lactatwerte aufweisen [Westgren, Divon et al., 1995], jedoch soll keine Korrelation des Geburtsgewichts zum pH bestehen [Dudenhausen, Milz, 2007].

#### **4.4 Neonatale Komplikationen und ihre Vorhersehbarkeit**

Nach schweren Azidosen kommt es häufiger zu Komplikationen in der Neonatalzeit und vereinzelt zu Todesfällen [Goldaber, Gilstrap et al., 1991; Winkler, Hauth et al., 1991; Goodwin, Belai et al., 1992; Nagel, Vandenbussche et al., 1995; van den Berg, Nelen et al., 1996; Sehdev, Stamilio et al., 1997]. Auch in dieser Studie zeigte sich eine signifikant höhere Frühmortalität der Kinder aus der Azidosegruppe (Tab. 8-9).

Folgend werden die neonatalen Befunde einzeln im Zusammenhang mit den Säuren-Basen-Parametern dargestellt und diskutiert.

##### **4.4.1 Apgar-Werte**

Der Anteil der Kinder mit einem 1-Minuten-Apgar  $< 4$ , einem 1-Minuten-Apgar  $< 7$  und einem 5-Minuten-Apgar  $< 7$  war bei Reif- und Frühgeborenen signifikant höher in der Azidose- als in der Vergleichsgruppe (Tab. 8-9), was mit anderen Studien übereinstimmt [Low, Panagiotopoulos et al., 1995; van den Berg, Nelen et al., 1996].

Zum Apgar nach einer Minute korrelierten bei den Reifgeborenen pH-Wert und Lactat signifikant, jedoch betrug auch die höchste Korrelation, nämlich von pH zum 1-Minuten-Apgar, nur  $\rho=0,35$  (Tab. 13, 16, Abb. 23, 45), was mit der von Roemer beschriebenen Korrelationsstärke übereinstimmt [Roemer, 2007].

NApH zeigte mit  $\rho=0,47$  auch zum Apgar nach 5 Minuten die stärkste Korrelation (Tab. 13, Abb. 24). Lactat und Base Excess korrelierten zum 5-Minuten-Apgar ebenfalls signifikant, jedoch schwächer (Tab. 15, 16, Abb. 36, 46).

Alle vier betrachteten Parameter korrelierten signifikant zum Apgar nach 10 Minuten (Tab. 13-16, Abb. 25, 33, 37, 47). Die beste Korrelation zeigten hierbei die drei metabolischen Parameter Bicarbonat ( $\rho=0,62$ ), Base Excess ( $\rho=0,55$ ) und Lactat ( $\rho=-0,48$ ). Für den 1-Minuten-Apgar war also NApH am aussagekräftigsten, mit dem 10-Minuten-Apgar korrelierten dagegen die metabolischen Parameter am besten. Dies ist ein Hinweis darauf, dass sich Kinder mit einer respiratorischen Azidose schneller wieder erholen und daher vor allem die metabolisch azidotischen Neonaten nach 10 Minuten noch immer auffällige Apgar-Werte haben, sich also nur verzögert normalisieren.

Bei den Frühgeborenen zeigten sich kaum signifikante Korrelationen der Säuren-Basen-Parameter zu den Apgar-Werten (Tab. 18-21). Bicarbonat korrelierte als einziges mit dem Apgar nach 5 Minuten (Abb. 57), allerdings mit  $\rho=-0,49$  negativ. Dies kommt wohl dadurch zustande, dass von den meisten der postnatal auffälligen Kinder die Bicarbonat-Werte fehlten.

Es konnte in anderen Studien bereits gezeigt werden, dass die Apgar-Werte sowohl mit NApH als auch mit Base Excess korrelieren, jedoch bestand wie hier meist nur eine schwache Korrelation [Silverman, Suidan et al., 1985; Dudenhausen, Milz, 2007].

#### 4.4.2 Intubation

Sowohl die Reif- als auch die Frühgeborenen der Azidosegruppe wurden signifikant häufiger beatmet und intubiert als die Kinder der Vergleichsgruppe (Tab. 8-9), was den Ergebnissen anderer Studien entspricht [Nagel, Vandenbussche et al., 1995; van den Berg, Nelen et al., 1996; Harms, Herting et al., 1997; Dudenhausen, Milz, 2007]. Der Median der Intubationsdauer lag bei den Reifgeborenen bei 8,4 Stunden und bei den Frühgeborenen bei 4 Tagen (Tab. 8-9).

In dieser Studie stellten sich bei den Reifgeborenen nur NApH und Base Excess als aussagekräftig in Bezug auf die Intubation heraus. So bestand von beiden Parametern ein Zusammenhang zu der Häufigkeit einer Intubation und eine ausgeprägte Korrelation zur Intubationsdauer mit  $\rho=0,86$  bzw.  $\rho=0,88$  (Tab. 13, 15, Abb. 28, 29, 39, 40). Lactat und Bicarbonat hingegen zeigten keinen Zusammenhang mit der Intubationshäu-

figkeit oder -dauer (Tab. 14, 16). In anderen Studien wurde für Lactat und Bicarbonat aber ein ebenso starker Zusammenhang zur Intubationspflichtigkeit wie von den anderen Säuren-Basen-Parametern gezeigt [Westgren, Divon et al., 1995; Andres, Saade et al., 1999]. Hier lagen von je 9 intubierten Reif- und Frühgeborenen jedoch nur in 5 bzw. 7 Fällen Bicarbonat-Werte vor, was für die mangelnde Übereinstimmung eine Erklärung darstellen kann.

Anders verhielt es sich bei den Frühgeborenen, bei denen Lactat bezüglich der Intubationsdauer als einziger Parameter mit  $\rho=0,94$  sehr aussagekräftig war (Tab. 21, Abb. 59).

Ein Zusammenhang zwischen einer nötigen Intubation und schlechtem neonatalem Outcome ist bekannt [Salhab, Wyckoff et al., 2004]. Neben niedrigen Apgar- und Nabelschnur-pH-Werten ist eine Intubationspflichtigkeit auch mit gehäuften neurologischen Krampfanfällen assoziiert [Perlman, Risser, 1996].

### 4.4.3 Verlegung auf die NICU

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Kinder mit einem NApH  $< 7,0$  signifikant häufiger auf die Kinderintensivstation verlegt wurden [Nagel, Vandenbussche et al., 1995; van den Berg, Nelen et al., 1996], teilweise sogar alle Kinder [Dudenhausen, Milz, 2007]. Goldaber und Gilstrap zeigten, dass die Verlegungshäufigkeit bei einer Azidose zwar nur ein Drittel betrug, bei gleichzeitigem Vorliegen eines niedrigen 5-Minuten Apgarwerts jedoch alle Kinder verlegt wurden [Goldaber, Gilstrap et al., 1991].

Auch in dieser Studie war der mit 78% große Anteil der auf die NICU verlegten reifgeborenen Kinder signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit 7%. Die Dauer auf der NICU war hier zwar in der Vergleichsgruppe sogar höher als im Azidosekollektiv, lässt sich aber nur sehr eingeschränkt bewerten, da nur 3 Kinder der Vergleichsgruppe verlegt wurden (Tab. 8).

Bei den Frühgeborenen zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied bei der Verlegung auf die NICU. Mit 86% war der Anteil in der Azidosegruppe zwar sehr hoch. Es wurden jedoch auch aus der Vergleichsgruppe die meisten Kinder verlegt, was sich mit der hausinternen Vereinbarung, alle Frühgeborenen  $\leq 34$  SSW primär auf die Neonatologie zu verlegen, erklären lässt. Eine Tendenz zur häufigeren Verlegung und längeren Verweildauer der Neugeborenen der Azidosegruppe ließ sich aber erkennen

(Tab. 9). Es ließ sich bei den Frühgeborenen kein signifikanter Zusammenhang von den Blutgas- und Lactatwerten zur Verlegungshäufigkeit bzw. Dauer des NICU-Aufenthalts aufzeigen (Tab. 18-21).

Bei den Reifgeborenen stellte sich als stärkster Parameter der Base Excess heraus, da er sowohl mit der Häufigkeit der Verlegung, als auch mit der Verweildauer auf der NICU korrelierte (Tab. 15, Abb. 41-42). Dies stimmt mit anderen Studien überein [Westgren, Divon et al., 1995; Victory, Penava et al., 2004]. Anders als von Westgren beschrieben, ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Verlegungshäufigkeit und Lactat darstellen (Tab. 16), und im Gegensatz zu Victory korrelierte auch der pH-Wert nicht mit der Häufigkeit der Verlegung [Victory, Penava et al., 2004], wohl aber mit der Verweildauer auf der NICU (Tab. 13, Abb. 30). Es fand sich ein Zusammenhang zwischen niedrigem Bicarbonat und Verlegungshäufigkeit bei Reifgeborenen (Tab. 14, Abb. 34).

#### 4.4.4 Neurologische Auffälligkeiten

In der Azidosegruppe zeigten sich mehr neurologische Komplikationen als in der Vergleichsgruppe. Bei Reif- und Frühgeborenen war mit je 13% ein hoher Anteil auffällig, davon waren bei den Reifgeborenen die Hälfte stark auffällig. Dieser Unterschied zur Vergleichsgruppe war allerdings nur bei den Reifgeborenen signifikant (Tab. 8-9). Von den insgesamt 10 neurologisch auffälligen Kindern traten 9 in der Azidosegruppe auf. In anderen Studien lag der Anteil an neurologischen Komplikationen zwischen ca. 10% und 31% [Goldaber, Gilstrap et al., 1991; Goodwin, Belai et al., 1992; Andres, Saade et al., 1999; Salhab, Wyckoff et al., 2004]. Auch bei Frühgeborenen wurden in anderen Studien vermehrt neurologische Komplikationen nach einer Azidose beschrieben [Low, Panagiotopoulos et al., 1995; Victory, Penava et al., 2003].

Je tiefer NApH, Base Excess und Bicarbonat und je höher Lactat, desto häufiger wurden bei den Reifgeborenen neurologische Komplikationen beobachtet (Tab. 13-16, Abb. 31, 35, 43, 49). Auch andere Studien bestätigten diesen Zusammenhang [De Franco, Esposito et al., 2007; Palsdottir, Thorkelsson et al., 2007]. Bei den Frühgeborenen bestand eine Korrelation von neurologischen Auffälligkeiten jedoch nur zum Lactat (Tab. 18-21, Abb. 60).

Häufig wird ein Zusammenhang mit neurologischen Schäden vor allem der metabolischen Komponente einer Azidose zugerechnet, zum Beispiel dem Base Excess [Good-

win, Belai et al., 1992; van den Berg, Nelen et al., 1996; Andres, Saade et al., 1999]. In anderen Studien wiederum wurde ein niedriger pH in Bezug auf neurologische Krampfanfälle als sensitiver als ein niedriger Base Excess bezeichnet [Williams, Singh, 2002].

Nach dem ACOG kann eine akute intrapartale Hypoxie nur dann für eine Cerebralparese verantwortlich gemacht werden, wenn  $\text{pH} < 7,00$  und  $\text{Base Excess} \leq -12 \text{ mmol/l}$  [ACOG, 2006]. Nach Schneider müssten außerdem bereits in der Neonatalperiode für Asphyxie typische neurologische Symptome auftreten [Schneider, 1993].

Neben Base Excess gilt jedoch häufig auch Lactat als besonders aussagekräftig. So wird dieser Wert teilweise als dem Base Excess in Bezug auf neurologische Auffälligkeiten ebenbürtig und dem pH-Wert sogar als überlegen beschrieben [Kruger, Hallberg et al., 1999; da Silva, Hennebert et al., 2000]. Auch der aus dem Scalp abgenommene Lactatwert soll dem pH überlegen sein [Kruger, Hallberg et al., 1999]. Die Überlegenheit des Lactats ließ sich in dieser Studie lediglich für die Frühgeborenen bestätigen, da bei den Reifgeborenen alle vier betrachteten Parameter gleichermaßen einen signifikanten Zusammenhang zum neurologischen Outcome zeigten.

### **4.5 Die Aussagekraft der Säuren-Basen- und Lactatwerte**

Übereinstimmend besteht ein Zusammenhang zwischen schlechten Blutgas- und niedrigen Apgar-Werten sowie Auffälligkeiten in der Perinatal- und Säuglingszeit. Nach einer Azidose mit einem Nabelschur-pH  $< 7,0$  treten nicht nur signifikant häufiger neurologische, sondern auch respiratorische, gastrointestinale, renale und kardiovaskuläre Komplikationen auf bis hin zum Multiorganversagen [Perlman, Tack et al., 1989; Portman, Carter et al., 1990; Nagel, Vandenbussche et al., 1995; van den Berg, Nelen et al., 1996; Locatelli, Incerti et al., 2008]. Auch für Frühgeborene ist eine erhöhte Morbidität nach einer schweren Azidose beschrieben [Low, Killen et al., 2003; Victory, Penava et al., 2003; Andreani, Locatelli et al., 2007].

In dieser Studie konnte bei den Kindern mit einem Nabelschnur-pH-Wert  $< 7,0$  eine erhöhte Frühmorbidity erkannt werden. So wurden die Reifgeborenen häufiger intubiert und auf die NICU verlegt, zeigten niedrigere Apgar-Werte und mehr neurologische Komplikationen als die Kinder der entsprechenden Vergleichsgruppe (Tab. 8). Die

azidotischen Frühgeborenen wurden häufiger intubiert und zeigten niedrigere Apgar-Werte als die Kinder der Vergleichsgruppe (Tab. 9).

Insgesamt besteht jedoch keine Einigkeit darüber, welcher der Blutgaswerte am besten die Morbidität voraussagen kann. In dieser Studie fiel auf, wie entscheidend die unterschiedliche Betrachtung von Früh- und Reifgeborenen ist. Während bei den Frühgeborenen wenig signifikante Zusammenhänge zwischen Säuren-Basen-Werten und neonatalem Outcome bestanden, waren die Werte bei den Reifgeborenen zum großen Teil höchst signifikant und aussagekräftig.

Als am aussagekräftigsten stellten sich bei den Reifgeborenen hier die Werte für pH und Base Excess heraus. Ein Vorteil des metabolischen Parameters Base Excess fand sich, wenn man die Verlegungshäufigkeit betrachtet, ansonsten verhielten sich diese beiden Parameter ähnlich. Beide korrelierten mit der Behandlungszeit auf der NICU und der Intubationsdauer und zeigten einen Zusammenhang mit der Intubationshäufigkeit und der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen und Todesfällen. Auch traten beide beobachteten Todesfälle bei den beiden tiefsten pH-Werten mit  $\text{pH}=6,54$  und den tiefsten Base Excess-Werten von  $-23,3 \text{ mmol/l}$  und  $-22,9 \text{ mmol/l}$  auf (Tab. 13, 15, Abb. 32, 44).

Als bei den Reifgeborenen auf den ersten Blick unerwartet wenig aussagekräftig stellte sich Bicarbonat heraus. Es zeigte jedoch die stärkste Korrelation zum 10-Minuten-Apgar und einen Zusammenhang zu neurologischen Auffälligkeiten und zur Intubationshäufigkeit. Dies lässt sich verstehen, wenn man weiß, dass zu vielen der betrachteten Fälle keine Bicarbonat-Werte vorlagen. Insbesondere bei den schwer azidotischen und somit komplikationsreichen Kindern lag nicht immer eine vollständige Blutgasanalyse vor (Tab. 14).

Die Werte für Lactat korrelierten bei den Reifgeborenen zwar mit den Apgar-Werten und zeigten einen Zusammenhang zu neurologischen Komplikationen und Todesfällen, standen aber in keinem signifikanten Verhältnis zu Intubation und Verlegung (Tab. 16).

Anders verhielt es sich bei den Frühgeborenen. Hier zeigte Lactat eine hohe Vorhersehbarkeit der Intubationsdauer mit  $\rho=0,94$  und einen signifikanten Zusammenhang zur Häufigkeit neurologischer Komplikationen (Tab. 21). Somit war Lactat bei den Frühgeborenen der führende Parameter, da sonst signifikante Zusammenhänge nur für Bicarbonat gefunden wurden, das einen Zusammenhang mit den Apgar-Werten zeigte

(Tab. 18-20). Low zeigte, dass bei extrem Frühgeborenen die Blutgaswerte im Gegensatz zu Frühgeborenen, die nach der 32. SSW geboren wurden kaum mit dem Outcome korrelieren. Dies lässt sich mit den bei extrem Frühgeborenen sehr häufigen Komplikationen erklären, die auch bei nicht-azidotischen Kindern auftreten [Low, Panagiotopoulos et al., 1995]. In dieser Studie wurde allerdings nicht zwischen Frühgeborenen und extrem Frühgeborenen unterschieden. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass für die Frühgeborenen in dieser Studie eher geringe Korrelationen gefunden wurden. In einer anderen großen Studie konnte dahingegen ein Zusammenhang von sowohl pH als auch Base Excess zu einem niedrigen 5-Minuten Apgar und neurologischen Komplikationen bei extrem Frühgeborenen und zu einem niedrigen 5-Minuten Apgar, assistierter Beatmung und respiratorischen Komplikationen bei Frühgeborenen gezeigt werden. Hierbei zeigte sich kein Unterschied in der Voraussagekraft von NApH und Base Excess [Victory, Penava et al., 2003].

Mehrere Studien zeigten, dass Morbidität und Mortalität vor allem von der metabolischen Komponente der Azidose abhängen [Goodwin, Belai et al., 1992; Low, Panagiotopoulos et al., 1994; Socol, Garcia et al., 1994; van den Berg, Nelen et al., 1996; Sehdev, Stamilio et al., 1997; Andres, Saade et al., 1999; Ross, Gala, 2002]. So nahmen einige Autoren als Bezugsparameter den Base Excess und zeigten, dass es ab einem Base Excess von weniger als -12 mmol/l vermehrt zu mittleren bis schweren Neugeborenen-Komplikationen kommt [Low, Lindsay et al., 1997; Dudenhausen, Milz, 2007]. Sehdev zeigte, dass bei Kindern mit einem NApH < 7,0 die beste Voraussage bezüglich der Frühmorbidität gemacht werden kann, wenn neben dem Base Excess auch der 5-Minuten-Apgar betrachtet wird [Sehdev, Stamilio et al., 1997].

Es gibt diesbezüglich aber auch andere Meinungen. So zeigte Roemer, dass der pH-Wert, verglichen mit anderen Säuren-Basen-Werten, die engste Korrelation mit asphyxiebedingten Komplikationen aufweist [Roemer, Beyer, 2008]. Auch Williams schrieb, dass ein NApH < 7,0 zur Voraussage neonataler Anfälle sensitiver sei als ein Base Excess < -16 mmol/l [Williams, Singh, 2002].

Ein großer Vorteil des pH ist, dass er direkt gemessen wird. Der Base Excess dagegen wird errechnet und ist daher als Parameter nicht uneingeschränkt zu empfehlen. Je nach Blutgas-Analysator variiert die Art der Berechnung, und so ergibt sich eine limitierte Vergleichbarkeit. So kann der korrekte, sauerstoffkorrigierte Base Excess angegeben sein oder der Base Excess der Extrazellulärflüssigkeit. Die Werte für diese beiden

Parameter können stark voneinander abweichen. Insbesondere die Tatsache, dass die Formel des Base Excess der Extrazellulärflüssigkeit für einen Erwachsenen mit einem Extrazellulärraum von 20% des Körpergewichts berechnet wird, verringert die Brauchbarkeit für einen Neonaten mit einem Extrazellulärraum von 40% des Körpergewichts [Lang, Zander, 2002]. In dieser Studie lag lediglich der Base Excess der Extrazellulärflüssigkeit vor. Trotz allem war er neben dem pH der in dieser Studie für die Reifgeborenen am stärksten mit dem Outcome korrelierende Wert.

Auch die Lactatwerte lassen sich nur eingeschränkt miteinander vergleichen, wenn sie mit verschiedenen Geräten gemessen wurden, da die Werte je nach Analysegerät variieren [Sinn, Lloyd et al., 2001; Nordström, 2004]. Auch sind sie sehr störanfällig, wenn sie nicht sofort nach der Geburt bestimmt werden [Prentice, Vadgama et al., 1989; Armstrong, Stenson, 2006]. Dementsprechend gibt es auch unterschiedliche Meinungen zu der Korrelation mit den neonatalen Auffälligkeiten. Je nach Autor gilt der Lactatwert als dem pH grundsätzlich überlegen [Nordström, 2004], ebenbürtig [Westgren, Divon et al., 1995] bzw. als aussageschwächer [Borruto, Comparetto et al., 2008].

Es sind aber nicht nur die Blutgaswerte, die auf ein erhöhtes Risiko der perinatalen Morbidität hinweisen. Denn diese ist nicht nur von Dauer und Stärke der Hypoxie abhängig, sondern auch von der adäquaten adaptiven Antwort des Fetus, der Reife des zentralen Nervensystems und genetischen Faktoren [Blair, 1993]. Ein niedriger postpartaler Hämoglobin-Wert und eine Hypoglykämie haben ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie [Salhab, Wyckoff et al., 2004; Palsdottir, Thorkelsson et al., 2007]. Außerdem gelten Multiparität, ein niedriges Gestationsalter [Ancel, Livinec et al., 2006], ein niedriger Apgar Score [Perlman, Risser, 1996; van den Berg, Nelen et al., 1996; Sehdev, Stamilio et al., 1997], eine persistierende Bradykardie [Perlman, Risser, 1993] und intrauterine virale Infektionen [Bashiri, Burstein et al., 2006; Gibson, MacLennan et al., 2006] als Risikofaktoren für eine Cerebralparese [Borruto, Comparetto et al., 2008]. Es wird andererseits aber auch diskutiert, ob bei Frühgeborenen eine plazentare Infektion vor der Entwicklung einer Azidose und durch eine zytokininduzierte Surfactant-Bildung auch vor einem akuten respiratorischen Disstress-Syndrom schützen kann [Richardson, Wakim et al., 2006]. Das Hormon Melatonin scheint bei einer Asphyxie neuroprotektiv zu wirken [Miller, Yan et al., 2005].



Betrachtet man die Spätmorbidity, so stößt man auf einen weniger klaren Zusammenhang zu den Blutgas- und Lactatwerten. Die kognitive und motorische Entwicklung nach einem Jahr ist zwar in den meisten Fällen nach einer schweren metabolischen Azidose normal. Trotzdem zeigen sich nach diesem Zeitraum vermehrt motorische und kognitive Defizite, wenn eine metabolische Azidose vorgelegen hat [Low, Galbraith et al., 1988; Goldaber, Gilstrap et al., 1991; Goodwin, Belai et al., 1992; Nagel, Vandenbussche et al., 1995; Sehdev, Stamilio et al., 1997]. In einer Studie mit Fällen von leichter Asphyxie konnten keine Langzeitfolgen gefunden werden [Handley-Derry, Low et al., 1997]. Als Merkmal hat sich das Vorkommen von neurologischen Anfällen als Marker für die Langzeit-Entwicklung bestätigt [Dennis, Chalmers, 1982]. Die Spätmorbidity soll nicht erhöht sein, wenn die Intensivstation in klinisch unauffälligem Zustand verlassen wurde [Nagel, Vandenbussche et al., 1995].

Die eher geringe Korrelation von niedrigen Blutgaswerten und neurologischem Outcome lässt sich einerseits mit der insgesamt recht niedrigen Inzidenz einer Cerebralparese von 0,2% aller Lebendgeborenen erklären [Odding, Roebroek et al., 2006]. Andererseits haben nur 8-10% der Fälle einer Cerebralparese ihre Ursache in der intrapartalen Asphyxie [Pschirrer, Yeomans, 2000]. Auch präpartale Hypoxien können eine Cerebralparese auslösen. So kann ein Neugeborenes mit neurologischen Schädigungen bei der Geburt schon wieder normale Blutgas-Werte haben, da die Asphyxie-Periode länger zurücklag. Liegen keine anderen Komplikationen vor, so beträgt nach ACOG die Inzidenz einer Enzephalopathie, die ihre Ursache in einer schweren Azidose hat, bei 1,6 pro 10`000 Fällen [ACOG, 2006].

Aus der alleinigen Analyse der Blutgaswerte bzw. dem Vorhandensein einer Azidose lässt sich also wenig über den späteren neurologischen Zustand sagen. Da andererseits Entwicklungsauffälligkeiten aber signifikant häufiger nach Azidosen zu beobachten sind, soll grundsätzlich die Entwicklung eines lebensfrischen, nicht-azidotischen Neugeborenen angestrebt werden.

#### 4.6 Fazit

In diesem Azidosekollektiv mit NApH < 7,0 zeigte sich bei dem Großteil der Fälle eine gemischte respiratorisch-metabolische Azidose.

Während bei den Reifgeborenen vermehrt vorgeburtliche Aspekte für die Ausbildung einer Azidose eine Rolle zu spielen schienen, traten bei den Frühgeborenen vor allem akute Geburtskomplikationen auf. Eine vorzeitige Plazentalösung war hier dominierend.

Bei den Reifgeborenen ließen sich Korrelationen der Säuren-Basen-Parameter zu den neonatalen Befunden erkennen. Am aussagekräftigsten waren hier die Parameter Nabelschnur-pH und Base Excess, dies insbesondere in Bezug auf die Intubationsdauer.

Dahingegen waren bei den Frühgeborenen pH und Base Excess wenig aussagekräftig. Der Lactatwert war aber für die Voraussage neurologischer Komplikationen wertvoll.

Der Bicarbonat-Wert war in dieser Studie insgesamt nicht so aussagekräftig wie erwartet. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine unvollständige Dokumentation des Bicarbonat-Werts.

## 5 Zusammenfassung

Die Entstehung einer Azidose des Fetus wird als Konsequenz einer fetalen Hypoxämie angesehen. Eine schwere Azidose kann zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen. Die Aussagekraft der Säuren-Basen- und Lactat-Parameter ist jedoch noch immer nicht völlig geklärt. Für eine weitere Aufschlüsselung der Ursachen und Folgen einer Azidose sowie der Aussagekraft der Säuren-Basen-Parameter wurde diese Studie durchgeführt. Es wurden aus dem Zeitraum vom 01.01.2000–01.06.2006 insgesamt 71 Geburtsakten zu einem Umbilical-Arterien-pH-Wert  $< 7,0$  und eine ebenso große Vergleichsgruppe untersucht. Betrachtet wurden die Parameter pH, Standard-Base Excess, Standardbicarbonat und Lactat der Nabelschnurarterie und in Zusammenhang mit Geburt und neonatalen Befunden gesetzt.

In dem Azidosekollektiv zeigte sich bei dem Großteil der Fälle eine gemischte respiratorisch-metabolische Azidose. Während bei den Reifgeborenen vermehrt vorgeburtliche Aspekte für die Ausbildung einer Azidose eine Rolle zu spielen schienen, traten bei den Frühgeborenen vor allem akute Geburtskomplikationen auf, insbesondere eine vorzeitige Plazentalösung. Bei Früh- und Reifgeborenen wurden in der Azidosegruppe häufiger Schnellsectiones als in der entsprechenden Vergleichsgruppe durchgeführt, bei den Reifgeborenen kam es signifikant seltener zu einer Spontangeburt als in der Vergleichsgruppe.

Es zeigte sich eine erhöhte Frühmorbidity der Kinder aus der Azidosegruppe. Es ergaben sich niedrigere Apgar-Werte als in der Vergleichsgruppe und die Kinder wurden häufiger intubiert. Die reifgeborenen Kinder mit einer Azidose wurden außerdem häufiger auf die NICU verlegt und zeigten vermehrt neurologische Komplikationen, verglichen mit der Vergleichsgruppe.

Signifikante Korrelationen der Säuren-Basen-Parameter zu den neonatalen Befunden ließen sich vor allem bei den Reifgeborenen erkennen.

Je tiefer der **NApH** lag, desto niedriger waren bei den Reifgeborenen auch die Apgar-Werte und desto größer die Intubationshäufigkeit und –dauer, die Verweildauer auf der NICU sowie die Häufigkeit von neurologischen Komplikationen und Todesfällen. Beide Todesfälle ereigneten sich bei einem pH=6,54, welches der tiefste gemessene pH im

untersuchten Kollektiv war. Im Frühgeborenenkollektiv dagegen ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen NapH und kindlichen Komplikationen erkennen.

Je niedriger der Wert für **Bicarbonat** war, desto tiefer lag bei den Reifgeborenen auch der Apgar-Wert nach 10 Minuten und desto häufiger traten neurologische Komplikationen auf und waren Verlegungen auf die NICU notwendig. Die Frühgeborenen zeigten einen Zusammenhang von tiefer Bicarbonat-Konzentration zu tiefem 5-Minuten-Apgar sowie einem Apgar kleiner 4 nach einer Minute.

Je tiefer der **Base Excess** lag, desto niedriger waren bei den Reifgeborenen auch die 5- und 10-Minuten Apgar-Werte und desto größer waren Intubationshäufigkeit und -dauer, Verlegungshäufigkeit und Dauer auf der NICU, Todesfallhäufigkeit und Häufigkeit von neurologischen Komplikationen. Die Frühgeborenen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Base Excess und neonatalem Outcome. Die beobachteten Todesfälle ereigneten sich nach den beiden tiefsten gemessenen Base Excess-Werten mit -23,3 mmol/l und -22,9 mmol/l.

Mit steigender **Lactatkonzentration** fielen bei den Reifgeborenen die Apgar-Werte und nahmen die Häufigkeit für neurologische Komplikationen und Todesfälle zu. Bei den Frühgeborenen zeigte sich ein Zusammenhang zur Intubationsdauer und Häufigkeit von neurologischen Komplikationen.

Am aussagekräftigsten insgesamt waren bei den Reifgeborenen die Parameter Nabelschnur-pH und Base Excess. Insbesondere zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen NapH und Base Excess mit der Intubationsdauer. Zu den anderen neonatalen Befunden war die Korrelation jedoch weitaus schwächer. Bei den Frühgeborenen waren pH und Base Excess kaum aussagekräftig. Lediglich der Lactatwert zeigte einen Zusammenhang zur Häufigkeit neurologischer Komplikationen.

Der Bicarbonat-Wert war in dieser Studie insgesamt nicht so aussagekräftig wie erwartet. Dies lässt sich mit der nur partiellen Dokumentation der Bicarbonat-Werte erklären.

Anhand dieser Studie lassen sich keine Aussagen über die Spätmorbidität nach einer Azidose machen. Es ist jedoch bekannt, dass ein Großteil der Kinder keine späteren Auffälligkeiten zeigt. Wenn allerdings in der Neugeborenenperiode neurologische Komplikationen auftreten, ist auch später mit Folgen zu rechnen. Aus der alleinigen Analyse der Blutgaswerte bzw. dem Vorhandensein einer Azidose lässt sich insgesamt also kaum etwas über den späteren Zustand des Kindes sagen. Da andererseits Ent-

wicklungsauffälligkeiten aber signifikant gehäuft nach Azidosen zu beobachten sind, soll grundsätzlich die Entwicklung eines lebensfrischen, nicht-azidotischen Neugeborenen angestrebt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- ACOG. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol* 2006;108:1319-1322.
- Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet A, Thiriez G, Picaud JC, Andre M, Breart G, Kaminski M. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117:828-835.
- Andreani M, Locatelli A, Assi F, Consonni S, Malguzzi S, Paterlini G, Ghidini A. Predictors of umbilical artery acidosis in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:303 e301-305.
- Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Witlin A, Zlatnik F, Hankins GV. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:867-871.
- Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260-267.
- Armstrong L, Stenson B. Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F342-345.
- Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw* 2007;26:283-290.
- Bartelds B, van Bel F, Teitel DF, Rudolph AM. Carotid, not aortic, chemoreceptors mediate the fetal cardiovascular response to acute hypoxemia in lambs. *Pediatr Res* 1993;34:51-55.
- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaidis KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253-261.
- Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006;34:5-12.

- Bax M, Nelson KB. Birth asphyxia: a statement. World Federation of Neurology Group. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:1022-1024.
- Blair E. A research definition for 'birth asphyxia'? *Dev Med Child Neurol* 1993;35:449-452.
- Blechner JN. Maternal-fetal acid-base physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:3-12.
- Borruto F, Comparetto C, Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: role of foetal lactate. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:17-22.
- Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344:467-471.
- Chandra S, Ramji S, Thirupuram S. Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors in hospital births. *Indian Pediatr* 1997;34:206-212.
- Christian SS, Brady K. Cord blood acid-base values in breech-presenting infants born vaginally. *Obstet Gynecol* 1991;78:778-781.
- da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320-323.
- Daniel Y, Fait G, Lessing JB, Jaffa A, Gull I, Shenav M, Peyser MR, Kupfermanc MJ. Umbilical cord blood acid-base values in uncomplicated term vaginal breech deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:182-185.
- De Franco S, Esposito S, Rossaro D, Bona G, Ferrero F. Risk factors in newborns with severe acidosis at birth. *Panminerva Med* 2007;49:17-19.
- De Haan HH, Gunn AJ, Williams CE, Gluckman PD. Brief repeated umbilical cord occlusions cause sustained cytotoxic cerebral edema and focal infarcts in near-term fetal lambs. *Pediatr Res* 1997;41:96-104.
- Dennis J, Chalmers I. Very early neonatal seizure rate: a possible epidemiological indicator of the quality of perinatal care. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:418-426.
- Die Zeit, Das Lexikon in 20 Bänden. Hamburg, Zeitverlag, 2005, p. 405.
- Doyle NM, Riggs JW, Ramin SM, Sosa MA, Gilstrap LC, 3rd. Outcomes of term vaginal breech delivery. *Am J Perinatol* 2005;22:325-328.
- Dudenhausen JW. Fetale und maternogene Azidose; in Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G, (Hrsg): *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Berlin, Walter de Gruyter, 2003, pp. 150-151.
- Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen*. Berlin, Walter de Gruyter, 2008.

- Dudenhausen JW, Milz T. Konsequenzen der intrauterinen Azidose für die Früh-Morbidität des reifen Neugeborenen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007;211:153-156.
- Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *Bjog* 2008;115:590-594.
- Fischer T. Vorzeitige Plazentalösung (Abruptio placentae); in Kiechle M, (Hrsg): Gynäkologie und Geburtshilfe. München, Urban & Fischer Bei Elsevier, 2007, pp. 355-356.
- Freud S. Die infantile Cerebrallähmung; Wien, Alfred Hölder, 1897.
- Garzoli E, Monteleone M, Migliori C, Abrami F. [Umbilical acid-base status of term infants: correlation with delivery mode]. *Pediatr Med Chir* 2007;29:202-205.
- Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *Bmj* 2006;332:76-80.
- Gilstrap LC, 3rd, Hauth JC, Hankins GD, Beck AW. Second-stage fetal heart rate abnormalities and type of neonatal acidemia. *Obstet Gynecol* 1987;70:191-195.
- Goldaber KG, Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol* 1991;78:1103-1107.
- Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1506-1512.
- Graham EM, Petersen SM, Christo DK, Fox HE. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the prevention of perinatal brain injury. *Obstet Gynecol* 2006;108:656-666.
- Handley-Derry M, Low JA, Burke SO, Waurick M, Killen H, Derrick EJ. Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4- to 8-year-old children. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:508-514.
- Harms K, Herting E, Kron M, Schill M, Schiffmann H. Bedeutung von prä- und perinatale Einflussfaktoren beim Surfactant-Mangelsyndrom Frühgeborener. Eine logistische Regressionsanalyse anhand von 1100 Fällen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1997;201:258-262.
- Heinonen S, Saarikoski S. Reproductive risk factors of fetal asphyxia at delivery: a population based analysis. *J Clin Epidemiol* 2001;54:407-410.



- Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O<sub>2</sub> delivery. *Am J Physiol* 1987;252:H100-109.
- James LS, Weisbrot IM, Prince CE, Holaday DA, Apgar V. The acid-base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration. *J Pediatr* 1958;52:379-394.
- Jensen A, Lang U. Foetal circulatory responses to arrest of uterine blood flow in sheep: effects of chemical sympathectomy. *J Dev Physiol* 1992;17:75-86.
- Joura EA, Zeisler H, Sator MO. Epidemiologie und klinische Wertigkeit von echten Nabelschnurknoten. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:232-235.
- Kainer F. Blutungen im 3. Trimenon; in Schneider H, Husslein P, Schneider KTM, (Hrsg): *Die Geburtshilfe*. Berlin, Springer, 2000, pp. 539-552.
- Keunen H, Blanco CE, van Reempts JL, Hasaart TH. Absence of neuronal damage after umbilical cord occlusion of 10, 15, and 20 minutes in midgestation fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:515-520.
- Keunen H, Deutz NE, Van Reempts JL, Hasaart TH. Transient umbilical cord occlusion in late-gestation fetal sheep results in hippocampal damage but not in cerebral arteriovenous difference for nitrite, a stable end product of nitric oxide. *J Soc Gynecol Investig* 1999;6:120-126.
- Kilavuz O, Vetter K. Is the liver of the fetus the 4th preferential organ for arterial blood supply besides brain, heart, and adrenal glands? *Journal of perinatal medicine* 1999;27:103-106.
- Kilavuz O, Vetter K, Kiserud T, Vetter P. The left portal vein is the watershed of the fetal venous system. *Journal of perinatal medicine* 2003;31:184-187.
- Kruger K, Hallberg B, Blennow M, Kublickas M, Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1072-1078.
- LaGamma EF, Itskovitz J, Rudolph AM. Effects of naloxone on fetal circulatory responses to hypoxemia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:933-940.
- Lang W, Zander R. The accuracy of calculated base excess in blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:404-410.
- Leung AS, Leung EK, Paul RH. Uterine rupture after previous cesarean delivery: maternal and fetal consequences. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:945-950.

- Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans London Obstet Soc* 1862;3:253.
- Locatelli A, Incerti M, Ghidini A, Greco M, Villa E, Paterlini G. Factors associated with umbilical artery acidemia in term infants with low Apgar scores at 5min. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008.
- Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:957-959.
- Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in the neonate. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:276-286.
- Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:356-361.
- Low JA, Killen H, Derrick EJ. Antepartum fetal asphyxia in the preterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:461-465.
- Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1391-1394.
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1081-1087.
- Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:805-810.
- Mallard EC, Gunn AJ, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Transient umbilical cord occlusion causes hippocampal damage in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1423-1430.
- Mallard EC, Waldvogel HJ, Williams CE, Faull RL, Gluckman PD. Repeated asphyxia causes loss of striatal projection neurons in the fetal sheep brain. *Neuroscience* 1995;65:827-836.
- Mallard EC, Williams CE, Gunn AJ, Gunning MI, Gluckman PD. Frequent episodes of brief ischemia sensitize the fetal sheep brain to neuronal loss and induce striatal injury. *Pediatr Res* 1993;33:61-65.

- Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:206-214.
- Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gunning MI, Davis S, Gluckman PD. Repeated episodes of umbilical cord occlusion in fetal sheep lead to preferential damage to the striatum and sensitize the heart to further insults. *Pediatr Res* 1995;37:707-713.
- Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabanas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995;127:786-793.
- Miller SL, Yan EB, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Walker DW. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion. *Dev Neurosci* 2005;27:200-210.
- Möller J. Asphyxie; in: *Perinatologie*. Bremen, Uni-Med Verlag AG, 2004, pp. 122-129.
- Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001;138:798-803.
- Munstedt K, von Georgi R, Reucher S, Zygmunt M, Lang U. Term breech and long-term morbidity -- cesarean section versus vaginal breech delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:163-167.
- Nagel HT, Vandenbussche FP, Oepkes D, Jennekens-Schinkel A, Laan LA, Gravenhorst JB. Follow-up of children born with an umbilical arterial blood pH < 7. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1758-1764.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981;68:36-44.
- Nordström L. Fetal scalp and cord blood lactate. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:467-476.
- Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006;28:183-191.
- Ofori BD, Le Tiec M, Berard A. Risk factors associated with preterm birth according to gestational age at birth. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:556-564.
- Paerregaard A, Nickelsen CN, Brandi L, Andersen GE. The influence of sampling site and time upon umbilical cord blood acid-base status and PO<sub>2</sub> in the newborn infant. *Journal of perinatal medicine* 1987;15:559-563.

- Palsdottir K, Thorkelsson T, Hardardottir H, Dagbjartsson A. [Birth asphyxia, neonatal risk factors for hypoxic ischemic encephalopathy]. *Laeknabladid* 2007;93:669-673.
- Peeters LL, Sheldon RE, Jones MD, Jr., Makowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:637-646.
- Perlman JM, Risser R. Severe fetal acidemia: neonatal neurologic features and short-term outcome. *Pediatr Neurol* 1993;9:277-282.
- Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics* 1996;97:456-462.
- Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 1989;143:617-620.
- Pitaphrom A, Sukcharoen N. Pregnancy outcomes in placental abruption. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1572-1578.
- Portman RJ, Carter BS, Gaylord MS, Murphy MG, Thieme RE, Merenstein GB. Predicting neonatal morbidity after perinatal asphyxia: a scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:174-182.
- Prentice A, Vadgama P, Appleton DR, Dunlop W. A protocol for the routine measurement of lactate and pyruvate in cord blood. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:861-866.
- Pschirrer ER, Yeomans ER. Does asphyxia cause cerebral palsy? *Semin Perinatol* 2000;24:215-220.
- Ranck JB, Jr., Windle WF. Brain damage in the monkey, macaca mulatta, by asphyxia neonatorum. *Exp Neurol* 1959;1:130-154.
- Richardson BS, Carmichael L, Homan J, Patrick JE. Cerebral oxidative metabolism in fetal sheep with prolonged and graded hypoxemia. *J Dev Physiol* 1993;19:77-83.
- Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1357-1365.
- Roemer VM. Gibt es ein von der Gestationszeit abhängiges Azidoserisiko? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989;49:529-535.
- Roemer VM. Anmerkungen zur Bestimmung und Verwendung des Basenexcess (BE) in der Perinatalmedizin. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007;211:224-229.

- Roemer VM, Beyer B. Messgrößen in der Perinatalmedizin - pH oder BE? Grenzwerte für diese Messgrößen bei reifen Neugeborenen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008;212:136-146.
- Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1-9.
- Salafia CM, Minior VK, Lopez-Zeno JA, Whittington SS, Pezzullo JC, Vintzileos AM. Relationship between placental histologic features and umbilical cord blood gases in preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1058-1064.
- Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004;114:361-366.
- Saling E. Zustandsdiagnose beim Neugeborenen - neues, dem Apgar-Score angepasstes pH-Schema. *Arch Gynecol Obstet* 1987;242:632-639.
- Saling E, Arabin B. Historic landmarks of perinatal medicine in obstetrics. *J Perinat Med* 1988;16:5-21.
- Sanchez-Ramos L, Wells TL, Adair CD, Arcelin G, Kaunitz AM, Wells DS. Route of breech delivery and maternal and neonatal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:7-14.
- Schneider H. Bedeutung der intrapartalen Asphyxie für die Entstehung von kindlichen Hirnschäden. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993;53:369-378.
- Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1030-1034.
- Silverman F, Suidan J, Wasserman J, Antoine C, Young BK. The Apgar score: is it enough? *Obstet Gynecol* 1985;66:331-336.
- Sinn JK, Lloyd J, Todd DA, Lazarus R, Maesel A, John E. Umbilical cord blood lactate in normal infants: comparison between two methods of measurement. *J Paediatr Child Health* 2001;37:24-27.
- Socol ML, Garcia PM, Riter S. Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:991-998; discussion 998-999.
- Speer CP. Perinatale Schäden und ihre Folgen; in Koletzko B, (Hrsg): *Kinderheilkunde*. München, Springer, 2000, pp. 63-65.

- van den Berg PP, Nelen WL, Jongsma HW, Nijland R, Kollee LA, Nijhuis JG, Eskes TK. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH < 7.00. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1152-1157.
- Vetter K. Beherrschbare und tolerable Risiken einer Geburt; in Vetter K, (Hrsg): Die Geburt - Ein Ereignis zwischen Mythos und medizinischem Risiko. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 1996, pp. 51-62.
- Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:803-807.
- Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2021-2028.
- Vintzileos AM, Nochimson DJ, Antsaklis A, Varvarigos I, Guzman ER, Knuppel RA. Effect of vacuum extraction on umbilical cord blood acid-base measurements. *J Matern Fetal Med* 1996;5:11-17.
- Westgren M, Divon M, Horal M, Ingemarsson I, Kublickas M, Shimojo N, Nordstrom L. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1416-1422.
- Wiberg N, Kallen K, Olofsson P. Physiological development of a mixed metabolic and respiratory umbilical cord blood acidemia with advancing gestational age. *Early Hum Dev* 2006;82:583-589.
- Wiberg N, Kallen K, Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *Bjog* 2008;115:697-703.
- Williams KP, Singh A. The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. *Obstet Gynecol* 2002;100:557-560.
- Winkler CL, Hauth JC, Tucker JM, Owen J, Brumfield CG. Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical artery acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:637-641.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Verteilung der BGA- und Lactatwerte bei Reifgeborenen.....	13
Tab. 2: Verteilung der BGA- und Lactatwerte bei Frühgeborenen.....	14
Tab. 3: BGA-Werte der Azidosegruppe bei Früh- und Reifgeborenen .....	15
Tab. 4: Charakteristika der Geburt: Reifgeborene .....	16
Tab. 5: Charakteristika der Geburt: Frühgeborene .....	17
Tab. 6: Geburtskomplikationen: Reifgeborene .....	18
Tab. 7: Geburtskomplikationen: Frühgeborene .....	19
Tab. 8: Neonatale Komplikationen: Reifgeborene .....	22
Tab. 9: Neonatale Komplikationen: Frühgeborene .....	24
Tab. 10: Neurologische Komplikationen .....	27
Tab. 11: pH-Werte < 6,8 .....	28
Tab. 12: Korrelationen bei Reifgeborenen: BGA-Werte.....	29
Tab. 13: Korrelationen bei Reifgeborenen: pH-Werte.....	31
Tab. 14: Korrelationen bei Reifgeborenen: Bicarbonat-Werte .....	34
Tab. 15: Korrelationen bei Reifgeborenen: Base Excess-Werte.....	36
Tab. 16: Korrelationen bei Reifgeborenen: Lactat-Werte .....	39
Tab. 17: Korrelationen bei Frühgeborenen: BGA-Werte.....	41
Tab. 18: Korrelationen bei Frühgeborenen: pH-Werte.....	43
Tab. 19: Korrelationen bei Frühgeborenen: Bicarbonat-Werte .....	44
Tab. 20: Korrelationen bei Frühgeborenen: Base Excess-Werte.....	45
Tab. 21: Korrelationen bei Frühgeborenen: Lactat-Werte .....	46
Tab. 22: Art der Azidose .....	47

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gestationsalter Reifgeborene.....	12
Abb. 2: Gestationsalter Frühgeborene.....	12
Abb. 3: NApH bei Reifgeborenen .....	13
Abb. 4: Bicarbonat bei Reifgeborenen.....	13
Abb. 5: Base Excess bei Reifgeborenen .....	13
Abb. 6: Lactat bei Reifgeborenen .....	13
Abb. 7: NApH bei Frühgeborenen .....	14
Abb. 8: Bicarbonat bei Frühgeborenen.....	14
Abb. 9: Base Excess bei Frühgeborenen .....	14
Abb. 10: Lactat bei Frühgeborenen .....	14
Abb. 11: Geburtskomplikationen bei Reifgeborenen .....	20
Abb. 12: Geburtskomplikationen bei Frühgeborenen .....	21
Abb. 13: Intubationsdauer bei Reifgeborenen .....	23
Abb. 14: NICU-Dauer bei Reifgeborenen .....	23
Abb. 15: Intubationsdauer bei Frühgeborenen .....	25
Abb. 16: NICU-Dauer bei Frühgeborenen .....	26
Abb. 17: NApH und Bicarbonat bei Reifgeborenen .....	29
Abb. 18: NApH und Base Excess bei Reifgeborenen.....	29
Abb. 19: NApH und Lactat bei Reifgeborenen.....	30
Abb. 20: Bicarbonat und Base Excess bei Reifgeborenen .....	30
Abb. 21: Bicarbonat und Lactat bei Reifgeborenen .....	30
Abb. 22: Base Excess und Lactat bei Reifgeborenen.....	30
Abb. 23: NApH und 1' Apgar bei Reifgeborenen .....	31
Abb. 24: NApH und 5' Apgar bei Reifgeborenen .....	31
Abb. 25: NApH und 10' Apgar bei Reifgeborenen .....	32
Abb. 26: NApH und 1' Apgar < 4 bei Reifgeborenen .....	32
Abb. 27: NApH und 5' Apgar < 7 bei Reifgeborenen .....	32
Abb. 28: NApH und Intubation bei Reifgeborenen.....	32
Abb. 29: NApH und Intubationsdauer bei Reifgeborenen.....	32
Abb. 30: NApH und NICU-Dauer bei Reifgeborenen.....	33
Abb. 31: NApH und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen .....	33
Abb. 32: NApH und Todesfall bei Reifgeborenen .....	33



Abb. 33: Bicarbonat und 10' Apgar bei Reifgeborenen.....	34
Abb. 34: Bicarbonat und NICU bei Reifgeborenen .....	35
Abb. 35: Bicarbonat und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen .....	35
Abb. 36: Base Excess und 5' Apgar bei Reifgeborenen .....	36
Abb. 37: Base Excess und 10' Apgar bei Reifgeborenen .....	36
Abb. 38: Base Excess und 5' Apgar < 7 bei Reifgeborenen .....	37
Abb. 39: Base Excess und Intubation bei Reifgeborenen.....	37
Abb. 40: Base Excess und Intubationsdauer bei Reifgeborenen.....	37
Abb. 41: Base Excess und NICU bei Reifgeborenen.....	37
Abb. 42: Base Excess und NICU-Dauer bei Reifgeborenen.....	37
Abb. 43: Base Excess und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen.....	38
Abb. 44: Base Excess und Todesfall bei Reifgeborenen.....	38
Abb. 45: Lactat und 1' Apgar bei Reifgeborenen .....	39
Abb. 46: Lactat und 5' Apgar bei Reifgeborenen .....	39
Abb. 47: Lactat und 10' Apgar bei Reifgeborenen .....	40
Abb. 48: Lactat und 1' Apgar < 7 bei Reifgeborenen .....	40
Abb. 49: Lactat und neurologische Auffälligkeiten bei Reifgeborenen.....	40
Abb. 50: Lactat und Todesfall bei Reifgeborenen.....	40
Abb. 51: NApH und Bicarbonat bei Frühgeborenen .....	41
Abb. 52: NApH und Base Excess bei Frühgeborenen.....	41
Abb. 53: NApH und Lactat bei Frühgeborenen.....	42
Abb. 54: Bicarbonat und Base Excess bei Frühgeborenen .....	42
Abb. 55: Bicarbonat und Lactat bei Frühgeborenen .....	42
Abb. 56: Base Excess und Lactat bei Frühgeborenen.....	42
Abb. 57: Bicarbonat und 5' Apgar bei Frühgeborenen.....	44
Abb. 58: Bicarbonat und 1' Apgar < 4 bei Frühgeborenen.....	44
Abb. 59: Lactat und Intubationsdauer bei Frühgeborenen.....	46
Abb. 60: Lactat und neurologische Auffälligkeiten bei Frühgeborenen.....	46

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

BE	Base Excess
$\text{cHCO}_3^-$	Bicarbonat
CTG	Cardiotokogramm
IUGR	Intrauterine Growth Restriction (Intrauterine Wachstumsretardierung)
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
MBU	Mikroblutuntersuchung
NApH	Nabelschnur-Arterien-pH
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit (Neugeborenen-Intensivstation)
SSW	abgeschlossene Schwangerschaftswochen post menstruationem

#### **7.4 Selbständigkeitserklärung**

Ich, Nerida Mönter, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:  
„Schwere Azidose des Neugeborenen – Säuren-Basen-Status, anamnestische und klinische Befunde zur Prognosebeurteilung bei Nabelschnurarterien-pH < 7,00“  
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt,  
ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer  
Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 05.10.2009

Nerida Mönter

## **7.5 Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Berlin, den 05.10.2009

Nerida Mönter