

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting

**Monitoring der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung bei
Frühgeborenen während des Haut-zu-Haut-Kontakts mit den Eltern**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

– aus der Sektion Medizin –



vorgelegt von Runa Sosnowski

aus Lübeck

Lübeck 2021

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Christoph Härtel

2. Berichtstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Ditz

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2022

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.12.2022

– Promotionskommission der Sektion Medizin –

I.	Inhaltsverzeichnis	3
I.	Inhaltsverzeichnis	3
II.	Abkürzungsverzeichnis	5
III.	Tabellenverzeichnis	6
IV.	Abbildungsverzeichnis	8
1	Einleitung	9
1.1	Frühgeburtlichkeit: Epidemiologie, Ätiologie und Risikoprofil	9
1.2	Perinatale kardiorespiratorische Anpassung und Anpassungsstörungen	14
1.2.1	Perinatale Anpassung des Neugeborenen	14
1.2.2	Perinatale respiratorische Anpassungsstörungen des Frühgeborenen	14
1.2.3	Perinatale hämodynamische Anpassungsstörungen des Frühgeborenen	15
1.3	Respiratorisches und hämodynamisches Monitoring bei Frühgeborenen	16
1.3.1	Nahinfrarotspektroskopie	17
1.4	Einflussfaktoren der zerebralen Sauerstoffsättigung bei Frühgeborenen	18
1.5	Perinatale entwicklungsfördernde Begleitung von Frühgeborenen	19
1.5.1	Haut-zu-Haut-Kontakt	20
2	Fragestellung	23
3	Material und Methoden	24
3.1	Material	24
3.1.1	Verwendete Materialien	24
3.1.2	Verwendete Geräte	24
3.1.3	Verwendete Software	24
3.2	Methoden	25
3.2.1	Studienprotokoll NIRS 1 und NIRS 2	25
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.2.3	Nahinfrarotspektroskopie-Monitoring	26
3.2.4	Definitionen	28
3.2.5	Ethik	30
3.2.6	Statistik	30

4	Ergebnisse.....	31
4.1	Klinische Charakteristika der Kohorten	31
4.2	Haut-zu-Haut-Kontakt	32
4.2.1	Inzidenz des Haut-zu-Haut-Kontakts	32
4.2.2	Inzidenz des Haut-zu-Haut-Kontakts primär intubierter Frühgeborener	35
4.2.3	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während des Haut-zu-Haut-Kontakts.....	36
4.2.4	Hypoxien und Hyperoxien während des Haut-zu-Haut-Kontakts	38
4.3	Versorgung.....	39
4.3.1	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während der Versorgung.....	39
4.3.2	Hypoxien und Hyperoxien während der Versorgung	40
4.3.3	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während der Versorgung von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt	41
4.3.4	Hypoxien und Hyperoxien während der Versorgung von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt	42
4.4	Tag-Nacht-Rhythmus	44
4.4.1	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung und der Tag-Nacht-Rhythmus.....	44
4.4.2	Hypoxien und Hyperoxien und der Tag-Nacht-Rhythmus	45
4.4.3	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung und der Tag-Nacht-Rhythmus von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt.....	46
4.4.4	Hypoxien und Hyperoxien und der Tag-Nacht-Rhythmus von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt	47
5	Diskussion.....	50
6	Zusammenfassung	60
V.	Literaturverzeichnis	61
VI.	Danksagung.....	70
VII.	Publikationen	71

II. Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	continuous positive airway pressure
ELBW	Extremely Low Birth Weight, Geburtsgewicht < 1000 g
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion (<i>Fraction of inspired oxygen</i>)
GNN	German Neonatal Network
HHK	Haut-zu-Haut-Kontakt
IVH	Intraventrikuläre Blutung (<i>Intraventricular hemorrhage</i>)
LBW	Low Birth Weight, Geburtsgewicht < 2500 g
LISA	Less invasive surfactant application
MDG	Millenium Development Goal
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NICU	Neonatologische Intensivstation (<i>Neonatal intensive care unit</i>)
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PPROM	Preterm Premature Rupture Of Membranes
PVH	Periventrikuläre Blutung (<i>Periventricular hemorrhage</i>)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
Q	Quartil
rcSO ₂	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (<i>regional cerebral oxygen saturation</i>)
SpO ₂	Periphere Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SDG	Sustainable Development Goal
SSW	Schwangerschaftswoche
StO ₂	regionale Gewebesauerstoffsättigung (<i>tissue oxygen saturation</i>)
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
VLBW	Very Low Birth Weight, Geburtsgewicht < 1500 g
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Klinische Charakteristika der Kohorten	31
Tabelle 2.	Haut-zu-Haut-Kontakt innerhalb der ersten 120 Lebensstunden	32
Tabelle 3.	Inzidenz der Durchführung von Haut-zu-Haut-Kontakt bei primär intubierten Frühgeborenen im Vergleich zu nicht-intubierten Frühgeborenen	35
Tabelle 4a.	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung (rcSO ₂ %) während des Haut-zu-Haut-Kontakts im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator.....	36
Tabelle 4b.	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung (rcSO ₂ %) während des Haut-zu-Haut-Kontakts im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator basierend auf den medianen Werten der einzelnen Frühgeborenen	36
Tabelle 5.	Darstellung von rcSO ₂ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie während des Haut-zu-Haut-Kontakts im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator	38
Tabelle 6.	Medizinische Versorgungen innerhalb der ersten 120 Lebensstunden	39
Tabelle 7.	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung (rcSO ₂ %) während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator	39
Tabelle 8.	Darstellung von rcSO ₂ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator.....	40
Tabelle 9.	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung (rcSO ₂ %) von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator	41
Tabelle 10.	Darstellung von rcSO ₂ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator.....	42

Tabelle 11.	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung (rcSO ₂ %) im Tag-Nacht-Vergleich.....	44
Tabelle 12.	Darstellung von rcSO ₂ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie während des Tages und der Nacht	45
Tabelle 13.	Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung (rcSO ₂ %) von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt im Tag-Nacht-Vergleich	46
Tabelle 14.	Darstellung von rcSO ₂ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt während des Tages und der Nacht	47

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Globale Ursachen der Mortalität von Kindern unter fünf Jahren nach Liu, L. et al. 2016, [46].	9
Abbildung 2. Geschätzte Frühgeburtenraten der Länder für das Jahr 2010 nach Blencowe, H. et al. [10].	10
Abbildung 3. Häufige Ursachen für Komplikationen bei VLBW-Frühgeborenen in Anlehnung an Stichtenoth, G. et al. 2012 [72].	12
Abbildung 4. Zusammenfassung der Langzeit-Outcomes von Frühgeborenen im späteren Schul- und Jugendalter in Anlehnung an Luu, T. et al. 2017 [49].	13
Abbildung 5. Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie zur Überwachung der zerebralen Gewebesauerstoffsättigung beim Neugeborenen nach Buratto E. et al. 2017 [17].	17
Abbildung 6. Mutter und Kind beim Haut-zu-Haut-Kontakt	26
Abbildung 7: Flussdiagramm des Studienkollektivs	27
Abbildung 8. Liniendiagramm eines individuellen $rcSO_2$ -Verlaufs bei einmaligem HHK.	33
Abbildung 9. Liniendiagramme individueller $rcSO_2$ -Verläufe eines Kindes bei siebenmaligem HHK.	34
Abbildung 10. Intraindividuelle Vergleich der $rcSO_2$ -Mediane während des Haut-zu-Haut-Kontakts gegenüber der Ruhephase im Inkubator.	37
Abbildung 11. Boxplots der $rcSO_2$ -Werte in der NIRS-1-Kohorte während des Haut-zu-Haut-Kontakts, der Versorgung und der Ruhephase im Inkubator	43
Abbildung 12. Boxplots der $rcSO_2$ -Werte in der NIRS-2-Kohorte während des Haut-zu-Haut-Kontakts, der Versorgung und der Ruhephase im Inkubator	43
Abbildung 13. Boxplots der $rcSO_2$ -Werte in der NIRS-1-Kohorte während des Tages und der Nacht.	48
Abbildung 14. Boxplots der $rcSO_2$ -Werte in der NIRS-2-Kohorte während des Tages und der Nacht.	49

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit: Epidemiologie, Ätiologie und Risikoprofil

Als Frühgeborene definiert die Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organization*) Kinder, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem lebend geboren werden. Basierend auf dem Gestationsalter können Frühgeborene in zusätzliche Subkategorien unterteilt werden: „extreme preterm“ (< 28 Wochen), „very preterm“ (28 - < 32 Wochen) und „moderate to late preterm“ (32 - < 37 Wochen). Eine weitere Einteilung berücksichtigt das Geburtsgewicht der Frühgeborenen und klassifiziert in Low Birth Weight (LBW, < 2500 g), Very Low Birth Weight (VLBW, < 1500 g) und Extremely Low Birth Weight (ELBW, < 1000 g) Frühgeborene.

Die aktuellen epidemiologischen Daten zeigen, dass weltweit jährlich rund 15 Millionen Kinder zu früh geboren werden und somit etwa jedes zehnte Kind ein Frühgeborenes ist [10]. Durch die Frühgeburtlichkeit hervorgerufene Komplikationen sind weltweit für 1,1 Millionen der jährlich 3,1 Millionen Todesfälle bei Neugeborenen verantwortlich und führen somit zu einer Letalität von 7,3 % [10]. Die Folgen der Frühgeburtlichkeit stellen damit sowohl bei Neugeborenen als auch bei Kindern unter fünf Jahren die häufigste Todesursache dar [46].

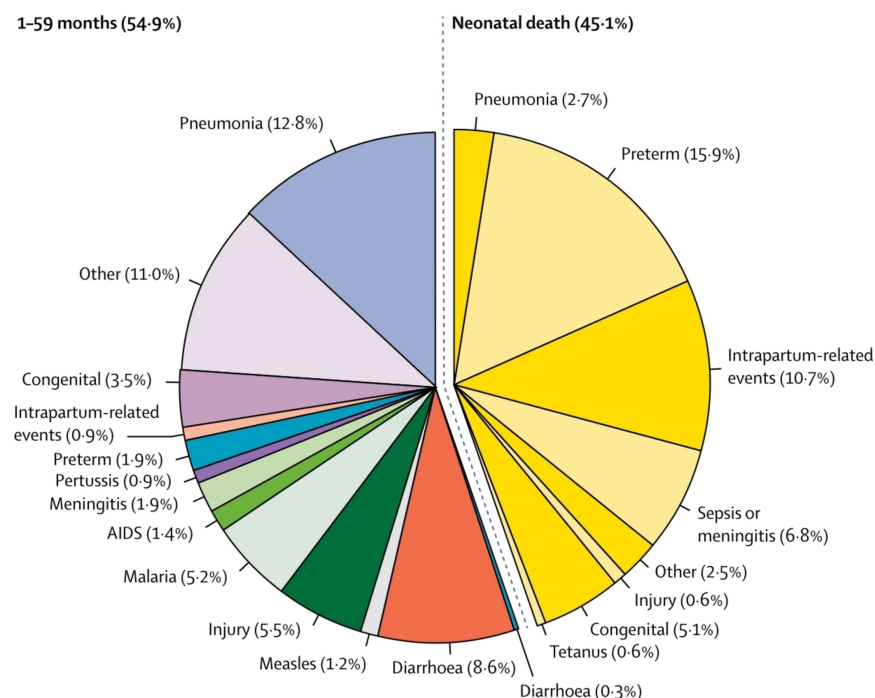


Abbildung 1. Globale Ursachen der Mortalität von Kindern unter fünf Jahren nach Liu, L. et al. 2016, [46]. Open Access

Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit reicht weltweit von 5 % bis 18 % [10]. Mit über 60 % kommen die meisten Frühgeborenen in einkommensschwachen Ländern in Südasien und Subsahara-Afrika zur Welt – dort, wo der Großteil der weltweiten Lebendgeburten am höchsten ist [10]. Aber auch einkommensstarke Länder weisen hohe Inzidenzen an Frühgeburten auf. Beispielsweise zählen die USA mit einer Inzidenz von 12 % zu den zehn Ländern mit den höchsten Frühgeburtenraten weltweit [10]. Innerhalb Europas reichen die Frühgeburtenraten von 5,5 % bis 11,1 %, wobei Deutschland eine vergleichsweise hohe Inzidenz von 9 % aufweist [87]. Zudem ist in nahezu allen erfassten Regionen der Welt ein steigender Trend in den Inzidenz- und Sterblichkeitsraten zu beobachten [10].

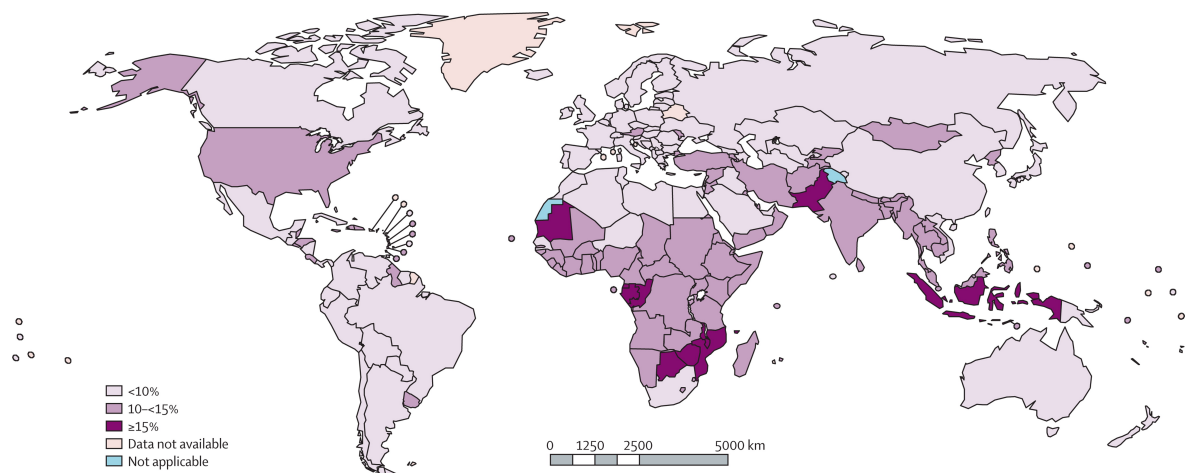


Abbildung 2. Geschätzte Frühgeburtenraten der Länder für das Jahr 2010 nach Blencowe, H. et al. [10].

Reprinted from The Lancet, Vol. 379, Blencowe, H. et al., “National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications”, Pages No. 2162-2172, Copyright (2021), with permission from Elsevier, including The Lancet special credit.

Diese Daten verdeutlichen, dass das Auftreten von Frühgeburten und den damit verbundenen Komplikationen ein alarmierendes globales Gesundheitsproblem darstellen. Um sich dieser Herausforderung anzunehmen, erstellten die WHO und UNICEF den Aktionsplan „*Every Newborn – An Action Plan To End Preventable Deaths*“, der die gesonderte Thematisierung des Neugeborenen-Überlebens vorsieht. Er entstand im Anschluss an das vierte *Millenium Development Goal* (MDG) der Vereinten Nationen, das im Jahre 2000 formuliert wurde und die Vermeidung der Sterblichkeit von Kindern unter fünf Jahren zwischen 1991 und 2015 um 75 % anstrebte. Diese Zielsetzung führte dazu, dass die Sterblichkeit von Kindern unter fünf Jahren innerhalb des genannten Zeitraums einen beachtlichen Rückgang von 12,7 auf 6 Millionen aufwies und im Jahre 2015, trotz

weltweit steigender Geburtenraten, eine Reduktion der Mortalität um mehr als 50 % registriert werden konnte [76]. Der WHO-Jahresbericht betont jedoch, dass 2,8 der 6 Millionen Kinder innerhalb der Neonatalzeit versterben und der relative Anteil der Neugeborenen an allen verstorbenen Kindern unter fünf Jahren mit 37 % im Jahr 1991 und 44 % im Jahr 2015 einen deutlichen Anstieg verzeichnete [76]. Unter den verstorbenen Neugeborenen stellen frühgeburtliche Komplikationen mit 35 %, gefolgt von Geburtskomplikationen mit 24 % und Septitiden mit 15 %, die häufigsten Todesursachen dar [76]. Somit nimmt die Neonatalzeit und dabei insbesondere die Frühgeburtlichkeit in der Perinatalperiode einen enormen Stellenwert als Risikofaktor für das Versterben in der entscheidenden ersten Phase des Lebens ein.

Die Ätiologie der Frühgeburtlichkeit ist multifaktoriell und wird durch eine Vielzahl von Risikofaktoren beeinflusst, welche eine exakte Ursachenklärung erschweren ermöglichen [29]. Im Allgemeinen lassen sich Frühgeburten ätiologisch in spontan und iatrogen hervorgerufene Frühgeburten unterteilen [28]. Als spontane Frühgeburten gelten Geburten, die idiopathisch, durch das frühzeitige Einsetzen regelmäßiger Eröffnungswehen oder einen frühen vorzeitigen Blasensprung (PPROM, *Preterm Premature Rupture Of Membranes*) hervorgerufen werden [28]. Als iatrogene Frühgeburten werden Geburten definiert, die durch fetal oder maternal indizierte frühzeitige medikamentöse Weheninduktion oder frühe Sectio caesarea verursacht werden [28]. Etwa die Hälfte aller spontanen Frühgeburten treten idiopathisch und somit ungeklärt auf [51]. Interessanterweise wurde im Rahmen des COVID-19 bedingten Lockdowns ein Rückgang von Frühgeburtlichkeit beobachtet [35, 63]. Das Auftreten von Frühgeburten ist abhängig von zahlreichen Risikofaktoren, die wiederum in Relation mit der Einkommensstärke einer jeweiligen Region stehen und somit einen Erklärungsansatz für die globale Dimension der Problematik bieten. So ist in einkommensstarken Ländern ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Frühgeburten und typischen Charakteristika der Wohlstandsgesellschaften zu erkennen. Dazu zählen sowohl chronische Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Übergewicht und Bluthochdruck als auch Schwangerschaften im fortgeschrittenen maternalen Alter [28]. Zudem stellen die Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften [11], die sich auf den steigenden Einsatz der assistierten Reproduktion zurückführen lassen [24], einen bedeutenden Risikofaktor dar. In einkommensschwächeren Ländern stehen hingegen Risikofaktoren wie Unter- und Mangelernährung sowie Infektionen [29], im Vordergrund [28]. Weitere Risikofaktoren bilden genetische und epigenetische Einflüsse, die infolge der Erkenntnis diskutiert

werden, dass eine vorangegangene Frühgeburt das Risiko für ein erneutes Auftreten erhöht [65].

Die Unreife und Verletzlichkeit der verschiedenen Organsysteme eines zu früh geborenen Kindes kann eine Vielzahl an Komplikationen herbeiführen. Diese frühgeburtlichen Komplikationen können akute Auswirkungen im Hinblick auf die Entwicklung und Verletzung überlebensnotwendiger Organsysteme in der perinatalen und neonatalen Periode haben. So dokumentiert das Deutsche Frühgeborenenetzwerk (German Neonatal Network, GNN) bei VLBW-Frühgeborenen während des stationären Aufenthalts eine Letalität von 8 % [37, 72]. Die häufigsten und bedeutsamsten frühzeitigen Komplikationen werden in Abbildung 3 dargestellt und erläutert. Dabei nehmen insbesondere Erkrankungen der Lunge und des Gehirns einen wesentlichen Stellenwert ein.

<i>Atemnotsyndrom (ANS)</i>	• Atemnot aufgrund von Surfactantmangel
<i>Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)</i>	• Chronische Lungenerkrankung mit bindegewebigem Umbau von Lungenstrukturen, multifaktoriell bedingt
<i>Lungenblutung</i>	• Blutung des Lungengewebes
<i>Persistierender Ductus arteriosus (PDA)</i>	• Fehlender Verschluss einer fetalen Gefäßverbindung, die durch Minderdurchblutung zu Funktionsstörungen der Organe führen kann
<i>Sepsis</i>	• Systemische Inflammationsreaktion mit oder ohne Erregernachweis
<i>Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)</i>	• Akute entzündliche Darmerkrankung, die eine Darmperforation und Peritonitis auslösen kann
<i>Intraventrikuläre Blutung (IVH)</i>	• Hirnblutung, die zu schweren neurologischen Schäden führen kann
<i>Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)</i>	• Untergang der weißen Substanz des Gehirns, der schwere neurologische Schäden herbeiführen kann

Abbildung 3. Häufige Ursachen für Komplikationen bei VLBW-Frühgeborenen in Anlehnung an Stichtenoth, G. et al. 2012 [72].

Darüber hinaus spielen Langzeitfolgen eine entscheidende Rolle unter den Komplikationen der Frühgeburtlichkeit. Sie können eine lebenslange Belastung für das betroffene Kind, die dazugehörige Familie, die Gesellschaft und das Gesundheitssystem darstellen und stehen in Abhängigkeit von Schwere und Form der individuell aufgetretenen frühzeitigen

Komplikationen. Frühgeborene sind somit einem erhöhten Risiko ausgesetzt in ihrem Leben Entwicklungs- und Wachstumsverzögerungen, Hör- und Sehstörungen [79], motorische und kognitive Beeinträchtigungen [44], Verhaltensstörungen, psychische Störungen sowie chronische Stoffwechsel-, Lungen- und Gefäßerkrankungen [49] zu entwickeln. Abbildung 4 stellt mögliche Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit dar:

<i>Gehirn</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Defizite in Kognition, Sprache, Fein- und Grobmotorik, visuell-motorischer Integration, Aufmerksamkeit und Exekutiver Funktion • Lernschwierigkeiten im Bereich Lesen, Rechtschreibung und Mathematik • Psychische Störungen (Angststörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Verhaltensstörungen in Beziehungen, sozialer Rückzug)
<i>Herz und Gefäße</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck • Herz-Kreislauf-Erkrankungen
<i>Niere</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck • Chronische Nierenerkrankungen
<i>Stoffwechsel</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 2
<i>Lunge</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

Abbildung 4. Zusammenfassung der Langzeit-Outcomes von Frühgeborenen im späteren Schul- und Jugendalter in Anlehnung an Luu, T. et al. 2017 [49].

Die aus den Komplikationen resultierende neonatale Intensivpflege, die weiterführende Gesundheitsversorgung und der gesonderte Bildungsbedarf gehen außerdem mit hohen wirtschaftlichen Kosten einher [41]. Darüber hinaus entstehen erhebliche gesellschaftliche Kosten aufgrund der Tatsache, dass viele Familien den plötzlichen Verlust oder den belastenden, teilweise monatelangen Krankenhausaufenthalt ihres Kindes mit lebenslangen Folgen erleben [9]. Das mehrdimensionale Ausmaß der frühgeburtlichen Komplikationen und die daraus resultierenden gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Belastungen unterstreichen die Wichtigkeit der vollumfänglichen und präventiven Versorgung von Frühgeborenen in der vulnerablen Perinatalperiode.

1.2 Perinatale kardiorespiratorische Anpassung und Anpassungsstörungen

1.2.1 Perinatale Anpassung des Neugeborenen

Während der Geburt wird ein Neugeborenes mit enormen physiologischen Herausforderungen konfrontiert, wobei es in einem komplexen Anpassungsprozess beginnt, die zuvor von der Mutter über die Plazenta sichergestellten Funktionen, selbst zu übernehmen. Den Schlüsselfaktor dieses Prozesses stellt der Beginn der Lungenbelüftung dar, der den anschließenden Übergang vom fetalen Parallelkreislauf zur postnatalen in Serie geschalteten Kreislaufzirkulation ermöglicht. Es wird davon ausgegangen, dass die Belüftung der Lungen mit drei Hauptmechanismen einhergeht. Der erste Mechanismus beinhaltet die während der Geburt stattfindende aktive, insbesondere durch Adrenalin gesteuerte, Natriumresorption aus dem Lumen der Atemwege in das Atemwegsepithel. Dies führt zu einer Umkehr des osmotischen Gradienten und verdrängt somit die Flüssigkeit aus dem Lumen der Atemwege. Den zweiten Mechanismus bedingt die Lageänderung des noch ungeborenen Kindes in verstärkte Wirbelsäulenflexion. Sie führt zu einer Erhöhung des intraabdominellen Drucks, was wiederum den intrathorakalen Druck erhöht und einen direkten Flüssigkeitsverlust über die Trachea verursacht. Der dritte Mechanismus tritt nach der Geburt auf und wird durch die ersten Atemzüge des Kindes getriggert. Die zunehmende Oxygenierung erhöht die Freisetzung von Stickstoffmonoxid, was zu einer Vasodilatation der Lungengefäße und somit zu einem Anstieg des pulmonalen Blutflusses führt. Der erhöhte pulmonale Blutfluss ermöglicht zum einen den Beginn des pulmonalen Gasaustausches. Zum anderen führt er zu einer Druckumkehr des Kreislaufs, so dass die Füllung des rechten Herzvorhofs sinkt und die des linken Vorhofs ansteigt [36]. Neben weiteren Faktoren führt der damit entstehende Druckgradient zum Verschluss der fetalen Verbindungen zwischen Lungen- und Körperkreislauf (Foramen ovale, Ductus arteriosus, Ductus venosus), woraufhin ein in Serie geschalteter Kreislauf entsteht [23] und die Kreislaufumstellung vervollständigt wird. Somit sind die Belüftung der Lungen und die Umstellung des Kreislaufs zwei voneinander abhängige Vorgänge, welche für eine adäquate Anpassung an die extrauterinen Umgebungsbedingungen überlebensnotwendig sind.

1.2.2 Perinatale respiratorische Anpassungsstörungen des Frühgeborenen

Die physiologischen Mechanismen, die während der Geburt erfolgen müssen, um eine adäquate Anpassung zu gewährleisten, sind unter anderem vom Geburtsstress (Adrenalin), Geburtsvorgang (Lageänderung) und von der Reife der Organsysteme abhängig [36]. Das

Fehlen geburtsbedingter Adrenalinausschüttung und Lageänderung sowie die anatomisch bedingte reduzierte Atemwegsoberfläche erschweren den Prozess der Flüssigkeitsverdrängung aus den Atemwegen [36]. Die unreife Lunge eines frühgeborenen Kindes entspricht einem Stadium der Lungenentwicklung, in dem die Vaskularisierung und die alveolären Epithelzellen noch nicht vollständig ausgereift sind, so dass der Gasaustausch und die zur Verhinderung des Alveolarkollaps lebenswichtige Surfactant-Produktion noch nicht ausreichend stattfinden können [66]. Somit fehlt es Frühgeborenen an den Voraussetzungen für eine optimale Belüftung der Lungen, so dass mit abnehmendem Gestationsalter Risiko und Schwere einer respiratorischen Anpassungsstörungen zunehmen und die große Mehrheit der Frühgeborenen Beatmungsunterstützung benötigt [27]. Diese Tatsache bewirkt, dass Atemwegserkrankungen die größte Einzelursache für die Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen darstellt, wobei insbesondere das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (ANS) zu den Hauptursachen zählt [72]. In der Pathophysiologie des ANS steht die funktionelle Störung des Gasaustauschs im Vordergrund, welche sich auf die strukturelle Unreife der Frühgeborenenlunge und den absoluten Mangel an Surfactant zurückführen lässt [84]. Die verminderte Fähigkeit das Blut mit ausreichend Sauerstoff zu sättigen (Hypoxämie) kann daraufhin zu einer akuten Sauerstoffunterversorgung der Organe führen, welche insbesondere das Gehirn (Hypoxie) betreffen und unbehandelt bis hin zum multiplen Organversagen und Tod führen kann [84].

1.2.3 Perinatale hämodynamische Anpassungsstörungen des Frühgeborenen

Neben der Lunge müssen sowohl der Herzmuskel als auch das autonome Nervensystem sowie die endokrinen Funktionen ein angemessenes Niveau der strukturellen und funktionellen Reife erreicht haben, um eine adäquate Kreislaufumstellung zu erzielen und der Belastung des perinatal erhöhten Widerstands im Körperkreislauf standhalten zu können [58]. Die für Frühgeborene erschwerten Bedingungen für die adäquate Belüftung der Lungen haben eine Verzögerung der Kreislaufumstellung zur Folge [36]. Zudem besitzt der Herzmuskel von sehr unreifen Frühgeborenen eine begrenzte Kapazität, um auf die Belastung des postnatal erhöhten Widerstands zu reagieren, was zu einer vorübergehenden myokardialen Dysfunktion und damit zu einer verminderten systemischen Perfusion führen kann [43]. Zusätzlich wirkt sich die bei Frühgeborenen häufig auftretende Persistenz des fetalen Ductus arteriosus (persistierender Ductus arteriosus, PDA) negativ auf den systemischen Blutfluss aus [43]. Vor dem Hintergrund der Unreife der Kompensationsmechanismen mittels zerebraler Autoregulation, kann es zu

erheblichen Schwankungen des zerebralen Blutflusses und Hypoxie kommen [58]. Insbesondere die weiße Substanz reagiert empfindlich auf diese pathophysiologischen Vorgänge, da die Durchblutung dieser, selbst unter normalen Bedingungen, äußerst gering ist [30]. Das Krankheitsbild der periventrikulären Leukomalazie (PVL) sowie peri- oder intraventrikuläre Blutungen (P/IVH) können die Folge darstellen [57, 64] und in Abhängigkeit des Schweregrads mit einer hohen Mortalitätsrate und neurologischen Entwicklungsstörungen einhergehen [31, 82]. Diese Zusammenhänge unterstreichen den Stellenwert, den sowohl die Atmung als auch die Hämodynamik in der Pathophysiologie perinataler Anpassungsstörungen einnehmen und verdeutlichen die aus der Unreife der Organsysteme entstehenden Konsequenzen eines zu frühen Übergangs aus der intrauterinen in die extrauterine Umgebung.

1.3 Respiratorisches und hämodynamisches Monitoring bei Frühgeborenen

Um eine adäquate Versorgung von Frühgeborenen in der vulnerablen Anpassungsphase zu gewährleisten und frühgeburtlichen Komplikationen präventiv entgegenzutreten, bedarf es sowohl intensivmedizinischer Maßnahmen als auch optimaler Überwachungsverfahren. Die derzeitigen Praxisstandards neonatologischer Intensivstationen (NICUs) umfassen mehrere parallele Interventionen. Diese beinhalten die Unterstützung der Atmung, der Hämodynamik und der Temperaturregulation sowie die Gabe intravenöser Flüssigkeiten, die Sicherstellung der optimalen Ernährung und die Überwachung physiologischer Parameter mittels Monitor [74]. Zu den aktuellen Standard-Monitoring-Parametern zählen die periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2), die Atemfrequenz, die Herzfrequenz sowie die elektrische Aktivität des Herzens (EKG) [74]. Darüber hinaus können unter anderem intermittierende oder kontinuierlich-invasive Blutdruckmessungen, Blutgasanalysen und bildgebende Verfahren als diagnostische Unterstützung dienen [74]. Diese Überwachungsverfahren lassen indirekte Rückschlüsse auf die insbesondere in der Perinatalperiode wichtige Endorganperfusion und -Oxygenierung zu. Allerdings stellt die direkte Beurteilung der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung von Frühgeborenen aufgrund der komplexen Pathophysiologie und der Vielzahl an beeinflussenden heterogenen Faktoren nach wie vor eine große Herausforderung dar. Die aktuellen Daten zeigen, dass zusätzlich zur klinischen Beurteilung sowohl die reine Blutdrucküberwachung als auch die Echokardiographie nur Annäherungswerte für eine genaue Bewertung der Organperfusion bei Neugeborenen darstellen [42]. Demnach fehlt es an zusätzlichen Überwachungsverfahren, welche das Auftreten von Veränderungen der regionalen Sauerstoffsättigung frühzeitig detektieren, so dass behandlungsstrategische Konsequenzen

angepasst und sowohl kurz- als auch langfristige Komplikationen vermieden werden können. Die Anforderungen an ein angemessenes Überwachungsverfahren in der Frühgeborenenversorgung sind hoch. Zum einen muss die Anwendung eine möglichst geringe Invasivität und einen direkten Einsatz am Krankenbett gewährleisten. Zum anderen muss sie an die anatomischen Gegebenheiten der Frühgeborenen angepasst sein. Zudem sind Verfahren zu bevorzugen, die eine Messung des aktuellen Status quo garantieren, so dass auf unerwünschte Veränderungen eine zügige therapeutische Intervention stattfinden kann [77]. Aktuell sind als erweitertes hämodynamisches Monitoring die Laser-Doppler-Flowmetrie, die orthogonale Polarisationspektroskopie sowie Dunkelfeld-Bildgebungen diskutierte Verfahren zur Messung der Organperfusion und -Oxygenierung [77]. Darüber hinaus gewinnt die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) einen wachsenden Stellenwert in der Überwachung von Frühgeborenen auf NICUs.

1.3.1 Nahinfrarotspektroskopie

Während die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) erst vor kurzem den Weg in die klinische Anwendung gefunden hat, wurde ihre Technik bereits 1937 von Millikan beschrieben [52]. In den 1970er Jahren nutzte Jöbsis das vorhandene Wissen, um erstmals das mittels Nahinfrarot entstehende zerebrale Absorptionsspektrum eines Neugeborenen zu messen [40]. Daraufhin wurde NIRS als ein Mittel zur nichtinvasiven Überwachung des durchschnittlichen Oxyhämoglobin-Desoxyhämoglobin-Gleichgewichts in die Medizin eingeführt und vorrangig im perioperativen Bereich angewendet [85].

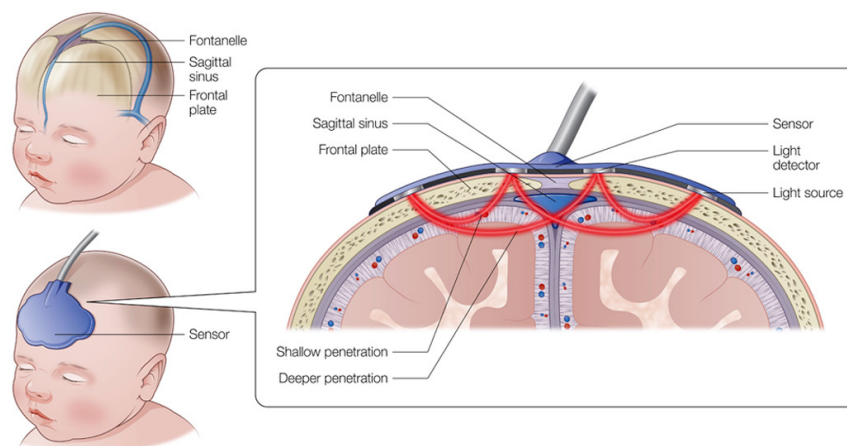


Abbildung 5. Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie zur Überwachung der zerebralen Gewebesauerstoffsättigung beim Neugeborenen nach Buratto E. et al. 2017 [17].

Reprinted from The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol. 154, Buratto, E. et al., "So near, yet so far: Is isolated cerebral near-infrared spectroscopy in neonates nearly as useful as it is noninvasive?"/Congenital: Perioperative management: Editorial, Pages No. 1045-1055, Copyright (2021), with permission from Elsevier.

Die NIRS-Technologie macht sich die physikalischen Eigenschaften von Licht zunutze und basiert auf einer modifizierten Version des Beer-Lambert-Gesetzes, welches besagt, dass ein Teil des Lichts, das durch eine farbstoffhaltige Lösung hindurchtritt, von der Lösung absorbiert wird [55]. Somit wird beim Durchtritt von Licht im nahen Infrarotbereich (700-1000 nm) durch menschliches Gewebe ein Teil des Lichts vom Hämoglobinfarbstoff des Blutes absorbiert, während der Rest zurückgestreut wird [55]. Die NIRS-Messung stützt sich dabei auf die unterschiedlichen Absorptionskapazitäten von sauerstoffbeladenem (oxygeniertem) und freiem (desoxygeniertem) Hämoglobin und kann anhand der Messung der Menge an reflektierten Photonen die durchschnittliche regionale Hämoglobin-Sauerstoffsättigung des Zielorgans (StO₂) bestimmen [56]. Durch die Platzierung von NIRS-Hautsensoren auf das zu untersuchende Zielorgan, entsteht eine nichtinvasive und direkte Möglichkeit die Perfusion des jeweiligen Endorgans zu registrieren und dynamische Echtzeitdaten über das Gleichgewicht oder Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und -nachfrage in Form einer venös-gewichteten prozentualen Sauerstoffsättigung zu erhalten [88]. Die regionale Sauerstoffsättigung des Gehirns korreliert sowohl bei Erwachsenen [75] als auch bei Kindern [81] nachweislich mit dem zerebralen Blutfluss. Für die Neonatologie resultiert daraus die Möglichkeit, die zerebrale Perfusion und damit verbundene Perioden der zerebralen Hypoxie oder Hyperoxie im Rahmen der perinatalen Anpassung bei Frühgeborenen identifizieren zu können. Als Konsequenz daraus könnten intensivmedizinische Interventionen wie die Bestimmung des zusätzlichen Sauerstoffbedarfs sowie die Modulation durch Surfactant-Applikation evidenzbasiert gesteuert werden, was frühgeburtliche Komplikationen vermeiden und das neurologische Outcome der Frühgeborenen langfristig verbessern könnte. Daten aus der Gruppe von Lemmers und van Bel aus Utrecht konnten zeigen, dass die Normbereiche der zerebralen Sauerstoffsättigung bei Frühgeborenen zwischen 55 % und 85 % liegen [33]. Die aktuelle Literatur deutet darauf hin, dass die NIRS ein sicheres Monitoring-Instrument darstellt, welches mit einem hohen potentiellen Nutzen einhergehen kann. So konnte gezeigt werden, dass die Überwachung der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS das Auftreten von Hypoxien bei extrem frühgeborenen Neugeborenen in den ersten Tagen nach der Geburt senken kann [39], so dass das perinatal eingesetzte NIRS-Monitoring einen wichtigen Beitrag in der Prävention frühgeburtlicher Komplikationen leisten könnte.

1.4 Einflussfaktoren der zerebralen Sauerstoffsättigung bei Frühgeborenen

Die mittels NIRS messbare zerebrale Sauerstoffsättigung bei Frühgeborenen ist zum einen von der individuellen physiologischen Reife der Frühgeborenen und den damit

verbundenen Komplikationen abhängig und zum anderen durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflussbar. Einen großen Bestandteil dieser Faktoren bilden schmerz- und stressinduzierende Umgebungsbedingungen und Interventionen. Die „*Neonatal Pain-Control Group*“ – eine Arbeitsgruppe zur Schmerzkontrolle bei Neugeborenen – definierte im Rahmen der „*Newborn Drug Development Initiative*“ Schmerzen des Neugeborenen als ein unangenehmes somatisches oder viszerales Gefühl, das mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung in Verbindung stehe [4]. Ferner definierte sie Stress des Neugeborenen als eine Störung des dynamischen Gleichgewichts zwischen Neugeborenen und ihrer Umgebung, die zu einer physiologischen Reaktion führe [4]. Der adäquate Umgang mit Stresseinwirkungen setzt ein reifes autonomes und funktionelles Selbstregulationssystem voraus. Ist dies, wie im Falle von Frühgeburtlichkeit, noch nicht vollständig ausgeprägt, können sowohl Umgebungsfaktoren wie Lärm [86] und Licht [60] als auch direkte Einwirkungsfaktoren wie pflegerische und intensivmedizinische Interventionen [86] Auswirkungen auf die Sauerstoffsättigung haben und das neurologische Outcome der Frühgeborenen beeinträchtigen [61]. Wird das unreife Frühgeborene diesen Stressoren ausgesetzt, kann es durch Stressreaktionen des autonomen Nervensystems zu Apnoe, erhöhtem Sauerstoffverbrauch und Hypoxämie als Folge erhöhtem Blutdrucks sowie erhöhter Herz- und Atemfrequenz kommen [54, 78]. Zur frühzeitigen Erkennung von im Rahmen der Stressreaktionen auftretenden hypoxämischen Episoden wird zum einen der Einsatz des NIRS-Monitorings diskutiert [39]. Zum anderen kann eine Ursachenbehebung im Rahmen der Reduzierung von stressinduzierenden Faktoren in der NICU das Auftreten von Hypoxämien reduzieren. Letztere bildet einen großen Bestandteil des Gesamtkonzepts einer entwicklungsorientierten Versorgung von Frühgeborenen, für die in den letzten Jahren ein wachsendes Bewusstsein entstanden ist.

1.5 Perinatale entwicklungsfördernde Begleitung von Frühgeborenen

Um die Versorgung und Begleitung von Frühgeborenen in der verwundbaren Übergangsphase zum extrauterinen Leben ab dem Zeitpunkt der Geburt möglichst sanft zu gestalten, die Entwicklung zu fördern und sowohl kurzfristige als auch langfristige Komplikationen zu vermeiden, haben unterschiedliche Konzepte und Methoden Einzug in die Frühgeborenenversorgung gefunden. Sie beinhalten das stetige Ziel, einen optimalen Grat zwischen entwicklungsstimulierenden und zu minimierenden Stimuli zu erreichen. Zu ihnen zählen unter anderem die Reduktion von Lärm und Licht. Die *American Academy of Pediatrics* (AAP) empfiehlt einen Schallpegel von ≤ 45 dB auf NICUs nicht zu überschreiten, direkte Lichteinflüsse zu vermeiden und eine Änderung der

Lichtverhältnisse stets zu ermöglichen. Um diesen Anforderungen nachzukommen, wird zum einen die architektonische Anpassung der Räumlichkeiten sowie die regelmäßige Schulung und Sensibilisierung des Personals und der Angehörigen empfohlen [62]. Zudem haben sich die stetige Überwachung des Schallpegels mittels Geräuschmesser [20] und die Anbringung von Stoffbezügen über den Inkubatoren [2] bewährt. Ein weiteres entscheidendes Konzept in der entwicklungsfördernden Versorgung von Frühgeborenen stellt die Einhaltung eines adäquaten Tag-Nacht-Rhythmus dar. Dieser ist für die Entwicklung des zirkadianen Rhythmus und die damit verbundene Aufrechterhaltung physiologischer Funktionen von wesentlicher Bedeutung [16]. Um die natürlichen Lichtverhältnisse von Tag und Nacht zu gewährleisten, empfiehlt die AAP in den NICUS eine zyklische Lichtexposition umzusetzen. Darüber hinaus wurde der Ansatz des „Minimal Handlings“ in die intensivmedizinische Frühgeborenenversorgung eingeführt. Dieser verfolgt das Ziel, die Exposition gegenüber physischen Interventionen möglichst gering zu halten. Als „Minimal Handling“ oder auch „entwicklungsfördernde Pflege“ wird das koordinierte, ruhige Handeln zur Vermeidung von Stress und Überstimulation bezeichnet [89]. Es überschneidet sich in der Umsetzung mit den Grundsätzen zur Reduzierung von Lärm und Licht sowie zur Einhaltung eines Tag-Nacht-Rhythmus. Weitere Komponenten können die Nachahmung der intrauterinen Lage (Begrenzung) mittels dafür vorgesehener Lagerungskissen im Inkubator, die Einhaltung von Ruhezeiten, das Bündeln von Routinemaßnahmen sowie die Reduzierung von medizinischen Interventionen auf ein Mindestmaß beinhalten [18]. Schließlich stellt die frühe Umsetzung von Haut-zu-Haut-Kontakt mit engen Bezugspersonen – in den meisten Fällen den Eltern – einen äußerst wichtigen Bestandteil der entwicklungsfördernden Begleitung von Frühgeborenen dar.

1.5.1 Haut-zu-Haut-Kontakt

Der Haut-zu-Haut-Kontakt oder die „Känguruh-Methode“ wurde 1978 von Dr. Edgar Rey Sanabria, einem kolumbianischen Kinderarzt, ins Leben gerufen, um dem Mangel an Inkubatoren, der Vernachlässigung von Kindern und der Entstehung von Kreuzinfektionen in seinem Krankenhaus entgegenzuwirken [21]. Seither wurde die Praxis an die spezifischen klinischen Bedürfnisse angepasst und in Verbindung mit moderner Technologie in den NICUs etabliert [5]. Haut-zu-Haut-Kontakt (HHK) wird definiert als die liegende Platzierung des entkleideten Kindes in direktem Hautkontakt mit der Brust der Mutter oder des Vaters [80]. Die aktuellen Daten zeigen, dass die Umsetzung von HHK mit einer geringeren Sterblichkeit bei überlebenden Neugeborenen, insbesondere bei

LBW-Kindern (< 2500g) assoziiert ist [14]. Zudem erhöht HHK die Wahrscheinlichkeit des ausschließlichen Stillens bis zum Alter von vier Monaten und senkt das Risiko von Neugeborenenensepsis, Unterkühlung, Unterzuckerung und Krankenhauswiederaufnahme [14]. Darüber hinaus haben Kinder, die HHK erhalten, verbesserte Vitalzeichen, ein gesteigertes Kopfumfangwachstum und geringere Schmerzwerte [14]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass HHK sich positiv auf die Entwicklung und Reifung des Gehirns [68] sowie die Eltern-Kind-Bindung [25] auswirkt. Letztere stellt einen entscheidenden Faktor in der Entwicklung von protektiven Funktionen wie prosoziale Verhaltensweisen [73] und psychische Stabilität [70] dar. Diese positiven Effekte können insbesondere für Frühgeborene von Vorteil sein [14]. Somit birgt die Umsetzung des HHK das Potenzial, eine Vielzahl an Komplikationen, die im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit stehen, zu verhindern [14] und die entwicklungsfördernde Versorgung von Frühgeborenen zu unterstützen. Vor diesem Hintergrund entwickelte die WHO einen Leitfaden mit dem Titel „*Kangaroo mother care: A practical guide*“ mit dem zentralen Ziel, die Umsetzung von HHK bei LBW-Früh- und Neugeborenen weltweit zu implementieren und zu fördern [80]. HHK ist ebenfalls ein fester Bestandteil des von WHO und UNICEF erstellten Aktionsplans „*Every Newborn – An Action Plan To End Preventable Deaths*“ zur Reduzierung der globalen Neugeborenensterblichkeit im Rahmen des im Jahr 2015 entstandenen *Sustainable Development Goals* (SDG) 3 der Vereinten Nationen. Die Empfehlungen des HHK bei Früh- und Neugeborenen richten sich sowohl an einkommensschwache Länder im Rahmen von kontinuierlicher „continuous Kangaroo Mother Care“ (cKMC) [83] als auch an einkommensstarke Länder in Form von intermittierender „intermittent Kangaroo Mother Care“ (iKMC) [59]. So hat sich HHK in den letzten Jahren als zusätzliches Standardverfahren im Rahmen der entwicklungsfördernden Versorgung von Frühgeborenen in den NICUs etabliert. Dennoch können, insbesondere bei instabilen sehr unreifen Frühgeborenen, Tage bis Wochen vergehen, bis ein erster direkter Hautkontakt ermöglicht wird. Zudem weisen einige Studien darauf hin, dass es während des HHK zu kurzfristigen Komplikationen wie dem Auftreten von Hypoxien [13] oder Bradykardien [12] kommen kann, was den frühen Beginn von HHK verzögern kann.

Gegenwärtig werden Frühgeborene während des HHK mit den Standard-Monitoring-Verfahren der NICU überwacht und nur wenige Studien haben den Einfluss auf die mittels NIRS gemessene regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung untersucht. Diese berücksichtigen Frühgeborene mit einem postnatalen Alter von bereits mehreren Wochen

und repräsentieren somit nicht den Zeitraum der vulnerablen Anpassungsphase [8, 47, 48]. Zudem existieren derzeit weder Daten über die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung von Frühgeborenen während notwendiger stressinduzierender Maßnahmen, wie die Versorgung durch medizinisches Personal, noch gibt es Studien, welche die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung im Zusammenhang mit dem entwicklungsfördernden Tag-Nacht-Rhythmus beobachten.

Vor dem Hintergrund dieser Tatsachen ergibt sich der Bedarf an Studien, die durch das zusätzliche Monitoring mittels NIRS die Sicherheit der HHK-Methode in der perinatalen Anpassungsphase überprüfen und sicherstellen, dass keine Zustände der zerebralen Sauerstoffunterversorgung auftreten. Dazu gehören Studien, welche den Einfluss einer entwicklungsfördernden Versorgung von Frühgeborenen auf die mittels NIRS gemessene regionale zerebrale Sauerstoffsättigung in den entscheidenden ersten Lebenstagen beobachten und evaluieren.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung von Frühgeborenen als zusätzlichen Monitoring-Parameter während des Haut-zu-Haut-Kontakts (HHK) und medizinischer Versorgungen sowie im Zusammenhang mit dem Tag-Nacht-Rhythmus innerhalb der ersten 120 Lebensstunden zu evaluieren. Dies entstand vor dem Hintergrund, dass insbesondere der HHK zwischen Frühgeborenen und ihren Eltern einen äußerst wichtigen Bestandteil in der perinatalen entwicklungsfördernden Betreuung von Frühgeborenen darstellt. Dabei erfordern unerwünschte hämodynamische Ereignisse, wie Abfälle der Sauerstoffsättigung, ein optimales, möglichst wenig-invasives Monitoring. Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss einer entwicklungsfördernden Versorgung von Frühgeborenen auf die zerebrale Gewebesauerstoffsättigung zu analysieren. Langfristig soll diese Arbeit einen Beitrag zur Erkennung und Vermeidung frühgeburtlicher Komplikationen in der Frühgeborenenversorgung leisten und die Umsetzung von HHK in den entscheidenden ersten Lebenstagen bestärken.

Folgende Ziele und Hypothesen wurden für die vorliegende Arbeit formuliert:

1. Bestandsaufnahme zur Initiierung und regelmäßigen Durchführung von Haut-zu-Haut-Kontakt bei Frühgeborenen auf einer großen NICU.
 - a. Intubation und Beatmung verhindern den frühzeitigen Beginn von Haut-zu-Haut-Kontakt bei Frühgeborenen.
2. Während des Haut-zu-Haut-Kontakts zeigt sich bei Frühgeborenen eine geringere regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung als während der Ruhephase im Inkubator.
3. Während der medizinischen Versorgungsphase zeigt sich bei Frühgeborenen eine geringere regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung als während der Ruhephase im Inkubator.
4. Während des Tages zeigt sich bei Frühgeborenen eine geringere regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung als in der Nacht.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Verwendete Materialien

- INVOST™ SomaSensor, Modell SPFB, Pediatric Sensor

3.1.2 Verwendete Geräte

- INVOST™ Cerebraloxyrometer EU 5100C
- USB Flash Drive Datenträger

3.1.3 Verwendete Software

- INVOST™ Analytics Tool Version 1.2, Medtronic, Minneapolis, USA
- SPSS® Version 22.0, IBM, München
- R® Version 3.4.2, R Foundation, Wien, Österreich
- Excel® Version 16.32, Microsoft, Seattle, USA
- Word® Version 16.35, Microsoft, Seattle, USA

3.2 Methoden

3.2.1 Studienprotokoll NIRS 1 und NIRS 2

Es wurden zwei prospektive unizentrische Beobachtungsstudien (NIRS 1 und NIRS 2) zum Monitoring der perinatalen Anpassung von Frühgeborenen mittels Nahinfrarotspektroskopie durchgeführt. Vor dem Hintergrund, dass Frühgeborene, die vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geboren werden, ein hohes Risiko besitzen perinatale hämodynamische Anpassungsstörungen zu entwickeln, wurden in die NIRS-1-Studie Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $26 + 0$ bis $31 + 6$ Schwangerschaftswochen beobachtet. Der Studienzeitraum der NIRS-1-Studie begann am 1. November 2014 und endete am 1. April 2016. Daran angeschlossen folgte über den Studienzeitraum vom 6. September 2016 bis zum 31. März 2018 die Beobachtung einer Frühgeborenen-Kohorte mit einem Gestationsalter von $24 + 0$ bis $28 + 6$ Schwangerschaftswochen im Rahmen der NIRS-2-Studie. Die Rekrutierung der Frühgeborenen erfolgte mittels willkürlicher Stichprobenauswahl, die auf der Verfügbarkeit des neonatologischen Personals und einer rechtzeitigen Einholung der Einverständniserklärung beruhte. Die Frühgeborenen wurden nach den aktuellen Leitlinien der Frühgeborenenintensivmedizin versorgt und mit dem herkömmlichen Standard-Monitoring überwacht. Dieses beinhaltete die Aufzeichnung von Pulsoxymetrie, EKG und Atemfrequenz sowie die Durchführung von Blutgasanalysen. Nach schriftlichem Einverständnis der Eltern sowie primärer Stabilisierung der Frühgeborenen wurde begonnen, die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zusätzlich zu den weiteren Standard-Monitoring-Verfahren einzusetzen und die Daten zum regionalen zerebralen Sauerstoffverbrauch ab Lebensminute fünf bis zur Beendigung der ersten 120 Lebensstunden zu ermitteln. Außerdem wurden Protokollbögen verfasst, die, neben den NIRS-Messwerten, die Daten zu generellen neonatologischen Charakteristika, prä- und postnatalen Behandlungsmodalitäten und Outcome-Parametern beinhalteten. Im Anschluss wurden die Datensätze durch eine*n Neonatolog*in geprüft und in pseudonymisierter Version ausgewertet.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren ein Gestationsalter von $26 + 0$ bis $31 + 6$ beziehungsweise $24 + 0$ bis $28 + 6$ Schwangerschaftswochen sowie das mündliche und schriftliche Einverständnis des jeweiligen Elternteils oder Sorgeberechtigten. Ausgeschlossen wurden Frühgeborene mit lebensbedrohlichen kongenitalen Fehlbildungen oder Syndromen.

3.2.3 Nahinfrarotspektroskopie-Monitoring

Das NIRS-Monitoring erfolgte mittels INVOSTTM Cerebraloxyrometer EU 5100C und diente der nichtinvasiven Bestimmung der regionalen zerebralen Gewebeoxygenierung (rcSO₂). Für die Messungen wurde der pädiatrische INVOSTTM SomaSensor zentral am frontoparietalen Schädel angebracht. Die hohe Luftfeuchtigkeit in den Inkubatoren bedingte teilweise eine zusätzliche Befestigung des Sensors mittels Mullbinde oder CPAP (continuous positive airway pressure) -Mütze. Zur Vermeidung von Druckstellen und Dislokationen der Sensoren erfolgten engmaschige Kontrollen durch das medizinische Personal. Die verwendeten Geräte und Sensoren wurden nach dem Medizinproduktegesetz durch den TÜV Rheinland geprüft und zertifiziert.



Abbildung 6. Mutter und Kind beim Haut-zu-Haut-Kontakt

Das INVOSTTM System verwendete Nahinfrarotlicht mit Wellenlängen, die von Hämoglobin (730 und 810 nm) absorbiert wurden. Das Licht wanderte von der Leuchtdiode des Sensors zu einem proximalen oder distalen Detektor, wodurch eine getrennte Datenverarbeitung von oberflächlichen (Kopfhaut/Schädel) und tiefen (Hirngewebe) optischen Signalen ermöglicht wurde. Die erfassten Daten vom Oberflächengewebe wurden subtrahiert und unterdrückt, wodurch die regionale Gewebeoxygenierung in etwa zwei bis drei Zentimeter tief liegendem Gewebe reflektiert und im Sieben-Sekunden-Intervall aufgezeichnet wurde. Somit wurde eine kontinuierliche dynamische Anzeige des prozentualen Anteils von venös-gewichtetem oxygeniertem Hämoglobin am Gesamthämoglobin in Echtzeit ermöglicht. Mittels des NIRS-Monitorings konnten rcSO₂-Werte im Bereich zwischen 15 % und 95 % registriert, an einen USB-Datenträger übermittelt und über die INVOSTTM Analytics Tool Software dargestellt werden.

Zusätzlich wurden die angezeigten $rcSO_2$ -Werte in regelmäßigen Zeitabständen abgelesen und protokolliert. Im Anschluss wurden die aufgezeichneten $rcSO_2$ -Werte während des Haut-zu-Haut-Kontakts (HHK, Abb. 6) mit den Eltern, der Versorgung durch medizinisches Personal, der Ruhephase im Inkubator sowie während Tag und Nacht unter der Berücksichtigung von „Auswaschperioden“ retrospektiv ermittelt und ausgewertet. Aufgrund fehlender $rcSO_2$ -Werte wurden von den eingeschlossenen 86 Frühgeborenen insgesamt 10 Frühgeborene ausgeschlossen, so dass Daten von 76 Frühgeborenen analysiert wurden (Abb. 7).

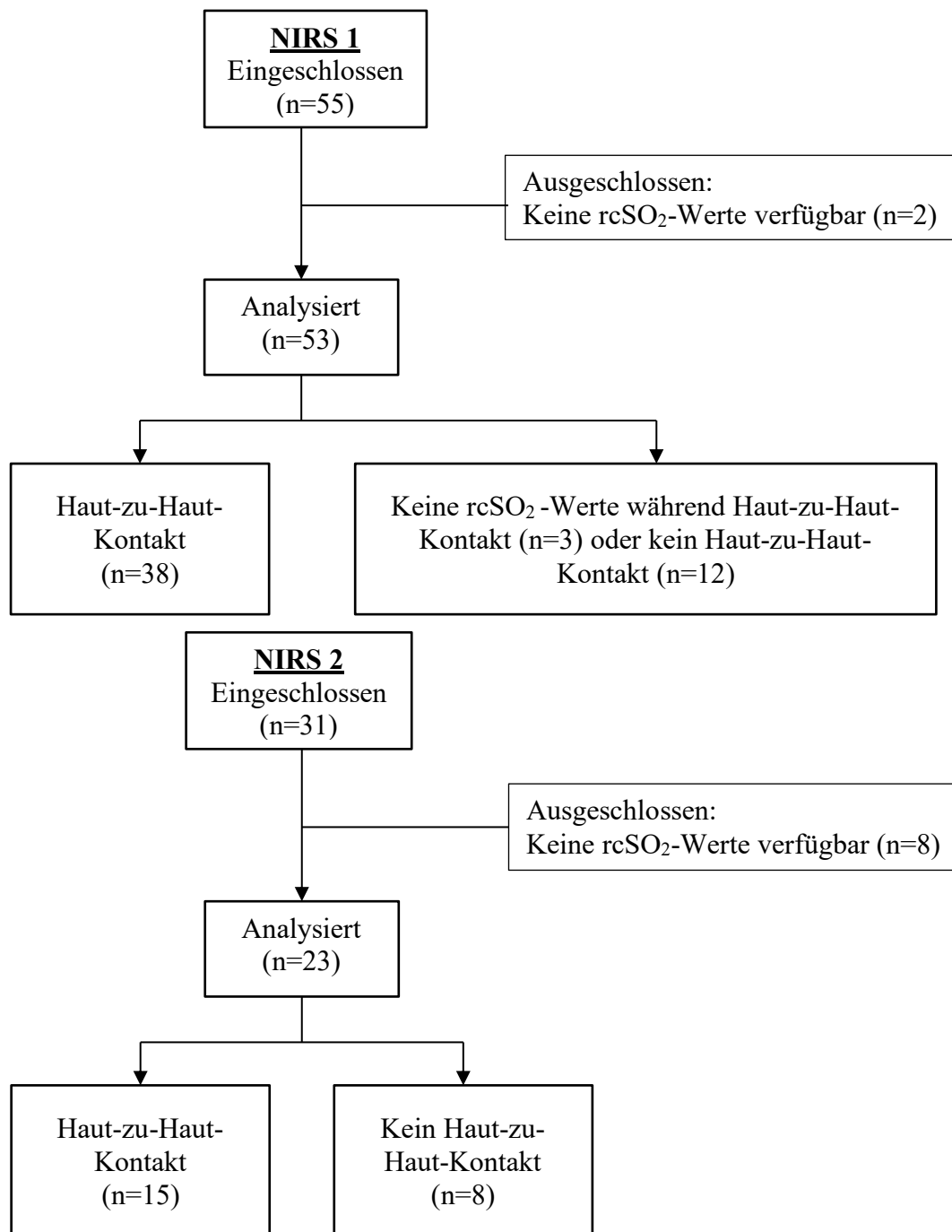


Abbildung 7: Flussdiagramm des Studienkollektivs

3.2.4 Definitionen

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Definitionen festgelegt:

„Auswaschperiode“: Es wurden Auswaschperioden der $rcSO_2$ -Werte von 60 Minuten vor und nach der jeweiligen Maßnahme (HHK, Versorgung) angewendet, um eine Abgrenzung der Zeiträume im Sinne der Vergleichbarkeit zu ermöglichen und die Eingewöhnungszeit der Frühgeborenen nach Durchführung der jeweiligen Maßnahme zu berücksichtigen.

Gestationsalter: Zur Bestimmung des Gestationsalters diente das Datum der letzten Menstruationsblutung, pränatale sonographische Kriterien und gynäkologische Beurteilungen. Das Gestationsalter wurde in Schwangerschaftswochen angegeben.

Haut-zu-Haut-Kontakt: Als Haut-zu-Haut-Kontakt wurde die liegende Platzierung des entkleideten Kindes in direktem Hautkontakt mit der Brust der Mutter oder des Vaters außerhalb des Inkubators definiert.

Hyperoxie: Bei Frühgeborenen mit Sauerstoffapplikation galten $rcSO_2$ -Werte über 85 % als Hyperoxie (unveröffentlichte Daten aus der Gruppe von Lemmers und van Bel, Utrecht).

Hypoxie: Als Hypoxie wurden $rcSO_2$ -Werte unterhalb von 55 % definiert (unveröffentlichte Daten aus der Gruppe von Lemmers und van Bel, Utrecht). Zusätzlich wurden im Rahmen dessen $rcSO_2$ -Werte unterhalb von 65 %, 75 % und 80 % analysiert, da diese Grenzwerte sich als Marker der Stabilisierung bereits in vorherigen NIRS-Auswertungen bewährt haben [32].

Invasive Beatmung: Die maschinelle Beatmung über einen endotrachealen Tubus wurde als invasive Beatmung bezeichnet.

Pneumonie: Gemäß des Surveillance Protokolls des NEO-KISS (German National Surveillance System for Nosocomial Infections) Moduls wurde eine Pneumonie als Zustand definiert, in dem mindestens eines der folgenden radiologischen Kriterien erfüllt wurde: neues oder progressives Infiltrat, Verschattung, Flüssigkeit im Interlobär- oder Pleuraspalt und/oder Verschlechterung des Gasaustausches bzw. Sauerstoffsättigungsabfall. Darüber hinaus mussten mindestens vier der folgenden klinischen Zeichen oder Symptome neu oder vermehrt aufgetreten sein: Bradykardie ($< 80/\text{min}$), Tachykardie ($> 200/\text{min}$), Tachypnoe ($> 60/\text{min}$) oder Apnoe ($> 20\text{ s}$), eitriges Trachealsekret, isolierter Keim aus Trachealsekret, Dyspnoe (Einziehungen, Nasenflügeln, Stöhnen), Körpertemperaturveränderungen (Temperaturinstabilität, Fieber, Hypothermie), gestörte respiratorische Sekretion (z. B. vermehrtes Absaugen), C-reaktives Protein $> 2,0$

mg/dl und/oder I/T-Ratio der neutrophilen Blutzellen $> 0,2$ (unreife Granulozyten/Gesamtgranulozyten).

Primäre Intubation: Die primäre Intubation bezeichnete die endotracheale Intubation der Frühgeborenen während der Erstversorgung.

Ruhephase im Inkubator: Als Ruhephase im Inkubator wurden die Zeiträume festgelegt, in denen weder HHK zwischen Eltern und Kind noch Versorgungsleistungen durch medizinisches Personal stattfanden.

Sauerstoffbedarf: Sauerstoffbedarf bestand, sobald den Frühgeborenen zusätzlich zur Raumluft Sauerstoff appliziert wurde und die inspiratorische Sauerstoff-Fraktion (FiO_2) somit über 21 % betrug.

Sepsis: Gemäß des Surveillance Protokolls des NEO-KISS Moduls wurde eine klinische Sepsis als Zustand definiert, in dem mindestens zwei Kriterien eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) erfüllt wurden: Körpertemperaturveränderungen ($> 38\text{ °C}$, $< 36,5\text{ °C}$, Temperaturinstabilität), Tachykardie ($> 200/\text{min}$), Bradykardie ($< 80/\text{min}$), Apnoen ($< 20\text{ s}$), Hyperglykämie ($> 140\text{ mg/dl}$), metabolische Azidose (Base Excess $< - 10\text{ mval/l}$), verlängerte Rekapillarierungszeit ($> 2\text{ s}$) oder andere Sepsiszeichen wie verändertes Hautkolorit, instabiler Allgemeinzustand bzw. Apathie, erhöhte Entzündungsparameter im Blut oder vermehrter Sauerstoffbedarf. Zudem mussten alle der folgenden Kriterien erfüllt sein: Beginn einer antimikrobiellen Therapie für mindestens fünf Tage durch das betreuende ärztliche Personal, kein nachgewiesenes Keimwachstum in der Blutkultur (oder nicht getestet) und keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle. Eine mikrobiologisch gesicherte Sepsis wurde definiert als klinische Sepsis mit positivem Erregernachweis aus Blutkultur oder Liquor. Bei Isolation von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) als einzigem Pathogen aus einer Blut- oder Liquorkultur, musste für die Klassifikation als KNS-Sepsis zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: erhöhtes C-reaktives Protein ($> 20\text{ mg/L}$), Thrombopenie ($< 100/\text{nl}$), Leukopenie ($< 5/\text{nl}$) und/oder erhöhte I/T-Ratio (unreife Granulozyten/Gesamtgranulozyten $> 0,2$).

Tag und Nacht: Der Beginn des Tages wurde auf 8:00 Uhr, das Ende auf 20:00 Uhr festgelegt. Der Beginn der Nacht wurde auf 20:01 Uhr, das Ende auf 7:59 Uhr festgelegt. Abhängig vom Geburtszeitpunkt der Frühgeborenen variierte der Beginn des Tages oder der Nacht am ersten Lebenstag sowie das Ende des Tages oder der Nacht mit Ende der NIRS-Aufzeichnung nach 120 Stunden.

Versorgung: Als Versorgung galten durch medizinisches Personal durchgeführte Versorgungsmaßnahmen an den Frühgeborenen in Form von rektalen Temperaturmessungen, Blutentnahmen, ZVK-Anlagen und pflegerischen Maßnahmen innerhalb des Inkubators. In der Regel fand eine Versorgungsrunde pro Pflege-Schicht und somit drei Versorgungsrunden pro 24 Stunden statt, in denen pflegerische und erforderliche ärztliche Maßnahmen gebündelt wurden. Für die Versorgungsdauer wurde eine Zeit von 45 Minuten angesetzt. Erstversorgungen oder notfallbedingte Eingriffe zählten nicht dazu.

3.2.5 Ethik

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck äußerte keine Bedenken oder Einwände zur Durchführung der Studien (NIRS 1: AZ-14-272 und NIRS 2: AZ-16-225).

3.2.6 Statistik

Für die Datenanalysen dienten die Statistikprogramme SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) in der Version SPSS 22.0 von IBM sowie R® in der Version 3.4.2. Für die klinischen Parameter sowie die Beobachtungsdaten wurden unter Berücksichtigung aller verfügbaren longitudinalen $rcSO_2$ -Werte aller Frühgeborenen innerhalb der entsprechenden Zeiträume deskriptive statistische Analysen durchgeführt und in Tabellen dargestellt. Zur graphischen Darstellung der Daten wurden Liniendiagramme und Boxplots verwendet. Als Signifikanztest wurde der Wilcoxon-Test für die verbundenen Parameter eingesetzt. Für die Berechnung wurde von jedem Frühgeborenen der Median aller Messwerte innerhalb der entsprechenden Zeiträume verwendet. Aufgrund der Durchführung von insgesamt fünf Tests wurde das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau für den Fehler 1. Art entsprechend auf 0.01 für ein Gesamtsignifikanzniveau von 0.05 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika der Kohorten

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von insgesamt 76 Frühgeborenen analysiert. Die klinischen Charakteristika beider Kohorten sind in Tabelle 1 dargestellt. Das mediane Gestationsalter betrug 28,8 Wochen bei einem medianen Geburtsgewicht von 1149 g. Das weibliche Geschlecht war mit 43 % weniger stark vertreten als das männliche Geschlecht. Zudem waren 25 % der Frühgeborenen Mehrlinge. 65 % der Frühgeborenen wurden postnatal mit Surfactant behandelt und bei ebenfalls 65 % der Frühgeborenen wurde innerhalb der ersten 120 Lebensstunden Sauerstoff appliziert. 18 % der Frühgeborenen wurden primär intubiert, woraufhin sie innerhalb der ersten 120 Lebensstunden im Median 25 Stunden invasiv beatmet wurden. 5 % erkrankten während des Klinikaufenthaltes an einer Pneumonie, während 24 % der Frühgeborenen die Sepsis-Kriterien erfüllten.

Tabelle 1. Klinische Charakteristika der Kohorten

	NIRS 1	NIRS 2	Insgesamt
Anzahl der Kinder	53	23	76
Gestationsalter (Wochen)	29,7 (28.0; 31.2)	26,9 (25.3; 28.0)	28.8 (27; 30.7)
Geburtsgewicht (g)	1270 (1045; 1570)	920 (650; 980)	1149 (953; 1454)
Weibliches Geschlecht	25 (47)	8 (35)	33 (43)
Mehrlingsgeburt	17 (32)	2 (9)	19 (25)
Surfactantapplikation	31 (58)	18 (78)	49 (65)
Sauerstoffapplikation	31 (58)	18 (78)	49 (65)
Primäre Intubation	8 (15)	6 (26)	14 (18)
Dauer invasive Beatmung (h)	25 (17.25; 58.75)	54,5 (10.25; 120)	25 (15.25; 77.5)
Pneumonie	2 (4)	2 (9)	4 (5)
Sepsis	15 (28)	3 (13)	18 (24)

Die Werte wurden als **Median (Q₁; Q₃)** oder **n (%)** dargestellt.

Die Charakteristika **Pneumonie** und **Sepsis** bezogen sich auf den gesamten Krankenhausaufenthalt; die Charakteristika **Surfactantapplikation**, **Sauerstoffapplikation**, **primäre Intubation** und **Dauer der invasiven Beatmung** bezogen sich auf die ersten 120 Lebensstunden.

4.2 Haut-zu-Haut-Kontakt

4.2.1 Inzidenz des Haut-zu-Haut-Kontakts

Tabelle 2 fasst die für den Haut-zu-Haut-Kontakt relevanten Daten zusammen. Der Haut-zu-Haut-Kontakt wurde innerhalb des Messzeitraums bei insgesamt 56/76 der Frühgeborenen umgesetzt und ergab somit eine Inzidenz von 74 %. In der im Mittel älteren NIRS-1-Kohorte wurde die Methode bei 41/53 (77 %) der Frühgeborenen angewandt, wohingegen in der unreiferen NIRS-2-Kohorte bei 15/23 (65 %) der Frühgeborenen HHK stattfand. Die Daten ergaben im Median die zweimalige (0 - 3.75) Durchführung von HHK innerhalb der ersten 120 Lebensstunden bei Betrachtung beider Kohorten. Die mediane Dauer des HHK betrug 105 (90 - 120) Minuten. In der NIRS-1-Kohorte wurde der HHK im Median über 97.5 (75 - 120) Minuten umgesetzt, während die Dauer in der NIRS-2-Kohorte im Mittel 120 (105 - 135) Minuten betrug.

Tabelle 2. *Haut-zu-Haut-Kontakt innerhalb der ersten 120 Lebensstunden*

	NIRS 1 (n = 53)	NIRS 2 (n = 23)	Insgesamt (n = 76)
Inzidenz	41 (77)	15 (65)	56 (74)
Anzahl	2 (1; 4)	2 (0; 3)	2 (0; 3.75)
Dauer (min)/HHK	97.5 (75; 120)	120 (105; 135)	105 (90; 120)

*Die Werte wurden als **Median (Q₁; Q₃)** oder **n (%)** dargestellt.*

Insgesamt reichte die Varianz der Anzahl des HHK von einem Minimum von 0 bis zu einem Maximum von 7 innerhalb der ersten 120 Lebensstunden. 11/76 Frühgeborenen wiesen einmaligen HHK auf und bei 2/76 Frühgeborenen wurde die maximale Anzahl von 7 erreicht. In Abbildung 8 und 9 sind individuelle rcSO₂-Verläufe während des einmaligen sowie des siebenmaligen HHK dargestellt.

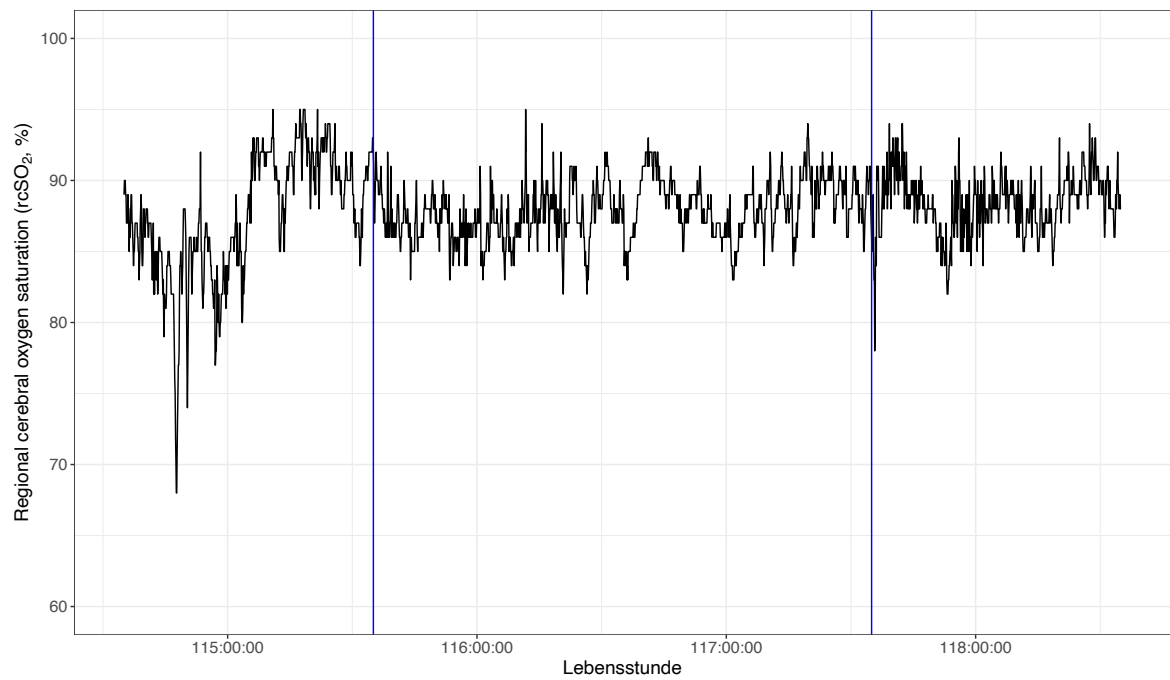


Abbildung 8. Liniendiagramm eines individuellen rcSO₂-Verlaufs bei einmaligem HHK.

Die Auswahl des Kindes zur Darstellung erfolgte zufällig.

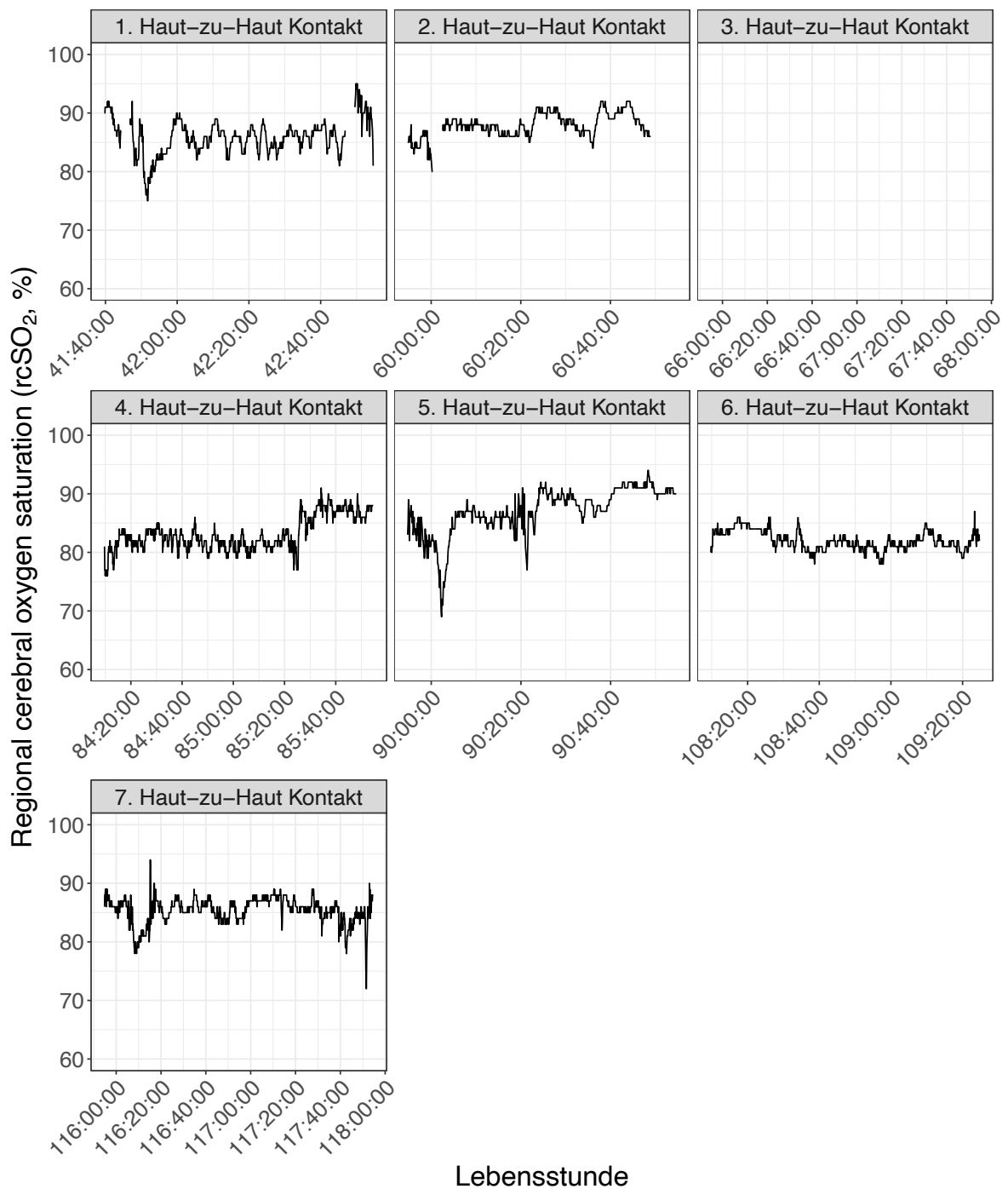


Abbildung 9. Liniendiagramme individueller $rcSO_2$ -Verläufe eines Kindes bei siebenmaligem HHK.

Für den 3. HHK waren keine aufgezeichneten Messwerte verfügbar.

Die Auswahl des Kindes zur Darstellung erfolgte zufällig.

4.2.2 Inzidenz des Haut-zu-Haut-Kontakts primär intubierter Frühgeborener

Aus beiden Kohorten wurden insgesamt 14/76 18,4 % der Frühgeborenen primär intubiert und anschließend invasiv beatmet. Die Auswertungen ergaben, dass bei diesen Frühgeborenen tendenziell weniger häufig HHK angewandt wurde als bei nicht-intubierten Frühgeborenen (Tab. 3).

Table 3. Inzidenz der Durchführung von Haut-zu-Haut-Kontakt bei primär intubierten Frühgeborenen im Vergleich zu nicht-intubierten Frühgeborenen

	Nicht intubiert	Primär intubiert
Anzahl Kinder, n (%)	62 (81.6)	14 (18.4)
Anteil Kinder mit HHK, n (%)	48 (77.4)	8 (57.1)
Mittelwert (SD)	2,31 (1.938)	1,29 (1.637)
Median (Q₁; Q₃)	2 (1; 4)	1 (0; 2.25)
Min.	0	0
Max.	7	5

SD Standard Deviation, *Q₁; Q₃* Quartile, *Min.* Minimum, *Max.* Maximum

4.2.3 Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während des Haut-zu-Haut-Kontakts

In der Untergruppe der Frühgeborenen mit verfügbaren $rcSO_2$ -Werten während des HHK ergaben die $rcSO_2$ -Werte in der NIRS-1-Kohorte keinen Unterschied zwischen HHK und Ruhephase im Inkubator (Tab. 4a, Abb. 11), während in der NIRS-2-Kohorte geringere $rcSO_2$ -Werte während des HHK registriert wurden als während der Ruhephase (Tab. 4a, Abb. 12). Bei Betrachtung der medianen Werte der einzelnen Frühgeborenen ergaben die Auswertungen geringere $rcSO_2$ -Werte während des HHK im Vergleich zur Ruhephase, welche sich in der NIRS-1-Kohorte als signifikant erwiesen (Tab. 4b, Abb. 10).

Tabelle 4a. Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung ($rcSO_2$ %) während des Haut-zu-Haut-Kontakts im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator

	NIRS 1 (n = 38)		NIRS 2 (n = 15)	
Zeitraum	Haut-zu-Haut-Kontakt	Inkubator	Haut-zu-Haut-Kontakt	Inkubator
v	115555	1772009	49057	613555
Mittelwert (SD)	81.62 (8.67)	81.62 (9.56)	77.45 (7.45)	79.48 (7.66)
Median (Q₁; Q₃)	83 (78; 87)	83 (77; 88)	78 (73; 82)	80 (74; 85)
Min.	25	15	15	15
Max.	95	95	95	95

Tabelle 4b. Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung ($rcSO_2$ %) während des Haut-zu-Haut-Kontakts im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator basierend auf den medianen Werten der einzelnen Frühgeborenen

	NIRS 1 (n = 38)		NIRS 2 (n = 15)	
Zeitraum	Haut-zu-Haut-Kontakt	Inkubator	Haut-zu-Haut-Kontakt	Inkubator
Mittelwert (SD)	80.95 (7.97)	82.79 (6.99)	77.73 (6.92)	79.87 (5.73)
Median (Q₁; Q₃)	82 (77.25; 86.75)	83 (79; 88)	76 (73; 81.5)	80 (76.5; 83.5)
Min.	62	68	67	70
Max.	92	95	89	89
p	0.002		0.396	

Die *p*-Werte wurden mittels Wilcoxon-Test berechnet.

n Anzahl Kinder, *v* Anzahl verfügbarer Messwerte, *SD* Standard Deviation, *Q₁*; *Q₃* Quartile, *Min.* Minimum, *Max.* Maximum

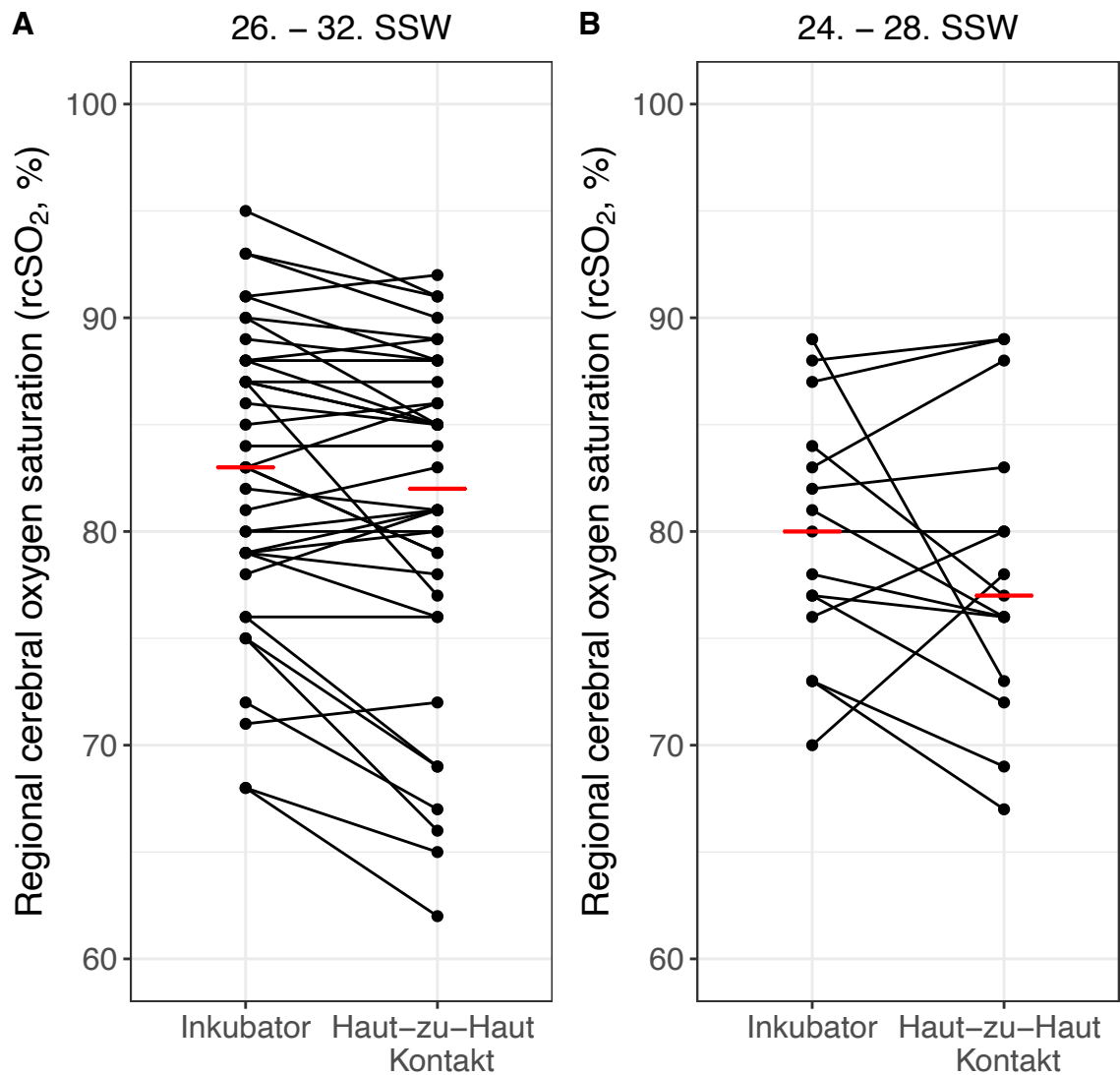


Abbildung 10. Intraindividuellem Vergleich der rcSO₂-Mediane während des Haut-zu-Haut-Kontakts gegenüber der Ruhephase im Inkubator.

Schwarze Linien verbinden die intraindividuellen Mediane aller gemessenen Werte während der entsprechenden Zeiträume für jedes Frühgeborene, rote Balken stellen den interindividuellen Gruppenmedian aller intraindividuellen Mediane dar.

A NIRS-1-Kohorte (n = 38), **B** NIRS-2-Kohorte (n = 15)

4.2.4 Hypoxien und Hyperoxien während des Haut-zu-Haut-Kontakts

Die Auswertung der Messwerte innerhalb des Zielbereichs von $rcSO_2$ 55 % - 85 % sowie außerhalb festgelegter Grenzwerte ($rcSO_2 < 55$ %, < 65 %, < 70 %, < 80 %, > 85 %) ergaben, dass beide Kohorten während des HHK einen höheren Anteil an Messwerten im Zielbereich aufwiesen als während der Ruhephase im Inkubator. Die prozentualen Anteile von Messwerten im Hypoxie-Bereich ($rcSO_2 < 55$ %) wiesen eine Varianz innerhalb der beiden Kohorten auf. In der NIRS-1-Kohorte wurde während des HHK ein niedrigerer Anteil an den Gesamtmesswerten als während der Ruhephase im Inkubator errechnet. In der NIRS-2-Kohorte waren die Anteile nahezu identisch. Bei der Auswertung der Hyperoxien wurde ersichtlich, dass in der NIRS-1-Kohorte 31/53 (58 %) und in der NIRS-2-Kohorte 18/23 (78 %) der Frühgeborenen innerhalb der ersten 120 Lebensstunden zeitweise auf eine Sauerstoffzufuhr ($FiO_2 > 21$ %) angewiesen waren. In der NIRS-1-Kohorte haben 7/31 (23 %) und in der NIRS-2-Kohorte 10/18 (56 %) dieser Frühgeborenen HHK erfahren. Der prozentuale Anteil der $rcSO_2$ -Messwerten im Hyperoxie-Bereich ($rcSO_2 > 85$ %) hatte in beiden Kohorten während des HHK einen geringeren Anteil als während der Ruhephase im Inkubator (Tab. 5).

Table 5. Darstellung von $rcSO_2$ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie während des Haut-zu-Haut-Kontakts im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator

	NIRS 1 (n = 38)		NIRS 2 (n = 15)	
	Haut-zu-Haut Kontakt	Inkubator	Haut-zu-Haut Kontakt	Inkubator
v	115555	1772009	49057	613555
0 - < 55 %	1.2	2.1	0.4	0.3
55 - 85 %	63.4	60.3	87.5	78.8
0 - < 65 %	5.3	5.5	3.4	2.6
0 - < 70 %	9.5	9.7	13.7	9.6
0 - < 80 %	32.3	34.6	59.5	48.2
> 85 - 95 %	35.4	37.6	12.1	21

Die Daten wurden als prozentualer Anteil der $rcSO_2$ -Werte unterhalb, oberhalb oder innerhalb eines Grenzbereichs dargestellt.

n Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **> 85 - 95 %** Kinder mit $FiO_2 > 21\%$ (NIRS 1: n = 31, NIRS 2: n = 18)

4.3 Versorgung

In Tabelle 6 werden die Anzahl der Versorgungen der Frühgeborenen durch medizinisches Personal dargestellt. Die Auswertungen ergaben, dass insgesamt im Mittel 15.5 (1.6) Versorgungen innerhalb der ersten 120 Lebensstunden stattfanden.

Tabelle 6. Medizinische Versorgungen innerhalb der ersten 120 Lebensstunden

	NIRS 1 (n = 53)	NIRS 2 (n = 23)	Insgesamt (n = 76)
Anzahl	15.49 (1.51)	15.57 (1.83)	15.51 (1.6)

Die Werte wurden als **Mittelwert (SD)** dargestellt.

n Anzahl Kinder

4.3.1 Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während der Versorgung

Die Auswertungen der $rcSO_2$ -Werte während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator ergaben in beiden Kohorten etwas geringere $rcSO_2$ -Werte während der Versorgung gegenüber der Ruhephase (Tab. 7, Abb. 11, Abb. 12). Bei Betrachtung der Werte der einzelnen Frühgeborenen ergaben die Auswertungen in beiden Kohorten einen signifikanten Unterschied in den medianen $rcSO_2$ -Werten während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase (Tab. 7).

Tabelle 7. Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung ($rcSO_2$ %) während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator

	NIRS 1 (n = 53)		NIRS 2 (n = 23)	
Zeitraum	Versorgung	Inkubator	Versorgung	Inkubator
v	358452	2299792	148820	977026
Mittelwert (SD)	79.45 (10.21)	80.63 (9.79)	75.45 (9.76)	76.84 (10.06)
Median (Q₁; Q₃)	81 (74; 87)	82 (76; 88)	76 (71; 82)	78 (71; 83)
Min.	15	15	15	15
Max.	95	95	95	95
p	< 0.001		0.003	

Die *p*-Werte wurden mittels Wilcoxon-Test basierend auf den medianen Werten der einzelnen Frühgeborenen berechnet.

n Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **SD** Standard Deviation, **Q₁; Q₃** Quartile, **Min.** Minimum, **Max.** Maximum

4.3.2 Hypoxien und Hyperoxien während der Versorgung

Die Analyse der $rcSO_2$ -Werte innerhalb des Zielbereichs ergab in beiden Kohorten einen höheren Anteil während der Versorgungen als während der Ruhephase im Inkubator. Der Anteil an Hypoxien war während der Versorgungen in beiden Kohorten minimal höher. Bei Frühgeborenen, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr ($FiO_2 > 21\%$) erhielten, fiel der Anteil an $rcSO_2$ -Messwerten im Hyperoxie-Bereich während der Versorgungen geringer aus als während der Ruhephase im Inkubator (Tab. 8).

Tabelle 8. Darstellung von $rcSO_2$ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator

	NIRS 1 (n = 53)		NIRS 2 (n = 23)	
	Versorgung	Inkubator	Versorgung	Inkubator
v	358452	2299792	148820	977026
0 - < 55 %	2.5	2.1	3.6	3.2
55 - 85 %	67.8	64.6	83.5	79.3
0 - < 65 %	9	7.3	12.5	10.8
0 - < 70 %	15.2	11.8	22.1	19.5
0 - < 80 %	44	39.1	64.8	57.7
> 85 - 95 %	29.7	33.3	12.9	17.6

Die Daten wurden als prozentualer Anteil der $rcSO_2$ -Werte unterhalb, oberhalb oder innerhalb eines Grenzbereichs dargestellt.

n Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **> 85 - 95 %** Kinder mit $FiO_2 > 21\%$ (NIRS 1: n = 31, NIRS 2: n = 18)

4.3.3 Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während der Versorgung von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt

In der Untergruppe der Frühgeborenen, die HHK hatten, ergab die Analyse der $rcSO_2$ -Werte, dass diese Kinder etwas geringere Werte während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator aufwiesen (Tab. 9, Abb. 11, Abb. 12). Bei Betrachtung der Werte der einzelnen Frühgeborenen ergaben die Auswertungen der medianen $rcSO_2$ -Werte einen signifikanten Unterschied in NIRS 1, während der Unterschied in NIRS 2 sich als nicht signifikant erwies (Tab. 9).

Tabelle 9. Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung ($rcSO_2$ %) von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator

Zeitraum	NIRS 1 (n = 38)		NIRS 2 (n = 15)	
	Versorgung HHK-Kinder	Inkubator HHK-Kinder	Versorgung HHK-Kinder	Inkubator HHK-Kinder
v	260101	1772009	105898	613555
Mittelwert (SD)	81.19 (8.85)	81.62 (9.56)	77.44 (7.90)	79.48 (7.66)
Median (Q₁; Q₃)	82 (76; 88)	83 (77; 88)	78 (72; 83)	80 (74; 85)
Min.	19	15	15	15
Max.	95	95	95	95
p	< 0.001		0.624	

Die *p*-Werte wurden mittels Wilcoxon-Test basierend auf den medianen Werten der einzelnen Frühgeborenen berechnet.

HHK Haut-zu-Haut-Kontakt, **n** Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **SD** Standard Deviation, **Q₁; Q₃** Quartile, **Min.** Minimum, **Max.** Maximum

4.3.4 Hypoxien und Hyperoxien während der Versorgung von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt

Die Untergruppe der Frühgeborenen, die HHK erlebten, wies, im Vergleich zur Ruhephase, einen höheren Anteil an $rcSO_2$ -Werten innerhalb des Zielbereichs auf, während sie versorgt wurde. Der Anteil an Hypoxien fiel während der Versorgungen in der NIRS-1-Kohorte geringer aus. In der NIRS-2-Kohorte war der Anteil der Hypoxien während der Versorgungen und der Ruhephase im Inkubator nahezu identisch. Bei Frühgeborenen mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf ($FiO_2 > 21\%$) ergaben die Analysen der HHK-Kinder beider Kohorten einen höheren Anteil an Hyperoxien während der Versorgungen (Tab. 10).

Tabelle 10. Darstellung von $rcSO_2$ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator

	NIRS 1 (n = 38)		NIRS 2 (n = 15)	
	Versorgung HHK-Kinder	Inkubator HHK-Kinder	Versorgung HHK-Kinder	Inkubator HHK-Kinder
v	260101	1772009	105898	613555
0 - < 55 %	0.4	2.1	0.5	0.3
55 - 85 %	65	60.3	84.7	78.8
0 - < 65 %	4.7	5.5	5.1	2.6
0 - < 70 %	10,7	9.7	14.7	9.6
0 - < 80 %	38.3	34.6	59.6	48.2
> 85 - 95 %	34.5	37.6	14.8	21

Die Daten wurden als prozentualer Anteil der $rcSO_2$ -Werte unterhalb, oberhalb oder innerhalb eines Grenzbereichs dargestellt.

n Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **> 85 - 95 %** Kinder mit $FiO_2 > 21\%$ (NIRS 1: n = 31, NIRS 2: n = 18)

4.4 Tag-Nacht-Rhythmus

4.4.1 Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung und der Tag-Nacht-Rhythmus

Im Tag-Nacht-Vergleich konnten die Analysen keinen deutlichen Unterschied in den rcSO₂-Werten aufweisen (Tab. 11, Abb. 13, Abb. 14).

Table 11. Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung (rcSO₂ %) im Tag-Nacht-Vergleich

Zeitraum	NIRS 1 (n = 53)		NIRS 2 (n = 23)	
	Tag	Nacht	Tag	Nacht
v	1901219	1921472	783080	791389
Mittelwert (SD)	80.42 (9.99)	80.66 (9.92)	76.80 (9.73)	76.93 (9.94)
Median (Q₁; Q₃)	82 (75; 87)	82 (76; 88)	78 (72; 83)	78 (72; 83)
Min.	15	15	15	15
Max.	95	95	95	95
p	0.384		0.343	

Die p-Werte wurden mittels Wilcoxon-Test basierend auf den medianen Werten der einzelnen Frühgeborenen berechnet.

n Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **SD** Standard Deviation, **Q₁; Q₃** Quartile, **Min.** Minimum, **Max.** Maximum

4.4.2 Hypoxien und Hyperoxien und der Tag-Nacht-Rhythmus

Im Tag-Nacht-Vergleich ergab der Anteil der $rcSO_2$ -Werte im Zielbereich sowie im Hypoxie- und Hyperoxie-Bereich in beiden Kohorten nahezu identische Werte (Tab. 12).

Tabelle 12. Darstellung von $rcSO_2$ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie während des Tages und der Nacht

	NIRS 1 (n=53)		NIRS 2 (n=23)	
	Tag	Nacht	Tag	Nacht
v	1901219	1921472	783080	791389
0 - < 55 %	2.3	2.5	2.9	3.1
55 - 85 %	64	64	80.9	79
0 - < 65 %	7.7	7.4	9.5	10.7
0 - < 70 %	12.7	11.8	18.2	18.9
0 - < 80 %	39.5	39.1	58.4	57.7
> 85 - 95 %	33.7	33.4	16.2	17.9

Die Daten wurden als prozentualer Anteil der $rcSO_2$ -Werte unterhalb, oberhalb oder innerhalb eines Grenzbereichs dargestellt.

n Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **> 85 - 95 %** Kinder mit $FiO_2 > 21 \%$ (NIRS 1: $n = 31$, NIRS 2: $n = 18$)

4.4.3 Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung und der Tag-Nacht-Rhythmus von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt

In der Untergruppe der Frühgeborenen, die Haut-zu-Haut-Kontakt erlebten, ergab die Auswertung der $rcSO_2$ -Werte annähernd identische Werte im Tag-Nacht-Vergleich (Tab. 13, Abb. 13, Abb. 14). Im Vergleich zu allen Kindern, wiesen die HHK-Kinder sowohl bei Tag als auch bei Nacht etwas höhere $rcSO_2$ -Werte auf (Abb. 13, Abb. 14).

Tabelle 13. Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung ($rcSO_2$ %) von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt im Tag-Nacht-Vergleich

Zeitraum	NIRS 1 (n = 38)		NIRS 2 (n = 15)	
	Tag HHK-Kinder	Nacht HHK-Kinder	Tag HHK-Kinder	Nacht HHK-Kinder
v	1388492	1403577	529720	531062
Mittelwert (SD)	81.97 (8.70)	82.34 (8.53)	78.87 (7.83)	79.49 (7.83)
Median (Q₁; Q₃)	83 (77; 88)	83 (77; 89)	79 (74; 84)	80 (74; 85)
Min.	15	15	15	15
Max.	95	95	95	95
p	0.201		0.086	

Die *p*-Werte wurden mittels Wilcoxon-Test basierend auf den medianen Werten der einzelnen Frühgeborenen berechnet.

HHK Haut-zu-Haut-Kontakt, **n** Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **SD** Standard Deviation, **Q₁; Q₃** Quartile, **Min.** Minimum, **Max.** Maximum

4.4.4 Hypoxien und Hyperoxien und der Tag-Nacht-Rhythmus von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt

Frühgeborene, bei denen Haut-zu-Haut-Kontakt angewandt wurde, wiesen im Tag-Nacht-Vergleich ähnliche Anteile der $rcSO_2$ -Werte im Zielbereich sowie im Hypoxie- und Hyperoxie-Bereich auf. In der NIRS-2-Kohorte wurde über Nacht ein etwas geringerer Anteil an $rcSO_2$ -Werten im Zielbereich und ein etwas höherer Anteil an $rcSO_2$ -Werten im Hyperoxie-Bereich verzeichnet (Tab. 14).

Tabelle 14. Darstellung von $rcSO_2$ entsprechend unterschiedlicher Grenzwerte inkl. Hypoxie und Hyperoxie von Frühgeborenen mit Haut-zu-Haut-Kontakt während des Tages und der Nacht

	NIRS 1 (n = 38)		NIRS 2 (n = 15)	
	Tag HHK-Kinder	Nacht HHK-Kinder	Tag HHK-Kinder	Nacht HHK-Kinder
v	1388492	1403577	529720	531062
0 - < 55 %	0.5	0.3	0.4	0.3
55 - 85 %	61.2	61.1	80.6	77.7
0 - < 65 %	4	3.7	3.1	3
0 - < 70 %	8.9	8	10.9	9.7
0 - < 80 %	34.5	33.2	51.7	48.9
> 85 - 95 %	38.3	38.5	19	22

Die Daten wurden als prozentualer Anteil der $rcSO_2$ -Werte unterhalb, oberhalb oder innerhalb eines Grenzbereichs dargestellt.

n Anzahl Kinder, **v** Anzahl verfügbarer Messwerte, **> 85 - 95 %** Kinder mit $FiO_2 > 21 \%$ (NIRS 1: n = 31, NIRS 2: n = 18)

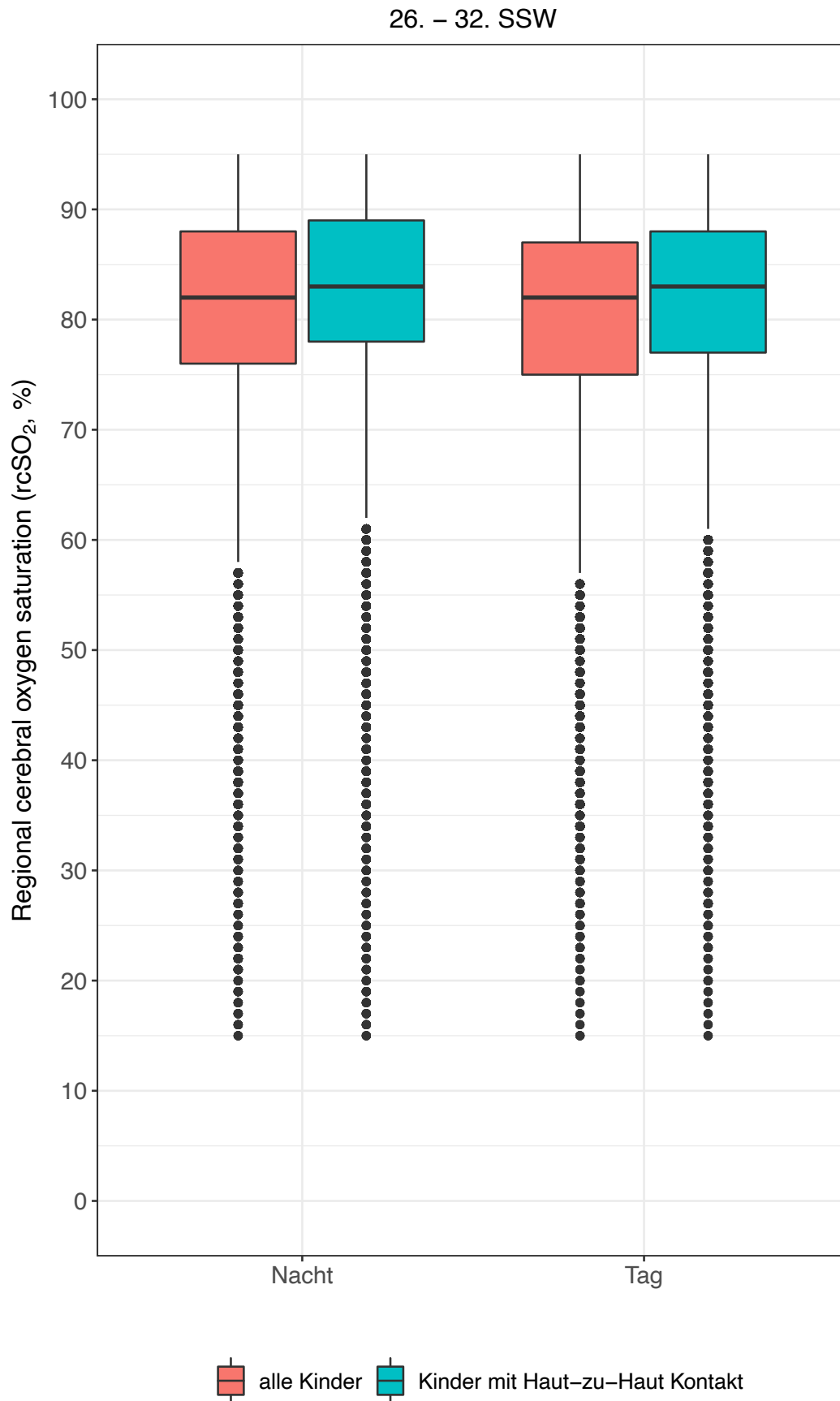


Abbildung 13. Boxplots der rcSO₂-Werte in der NIRS-1-Kohorte während des Tages und der Nacht

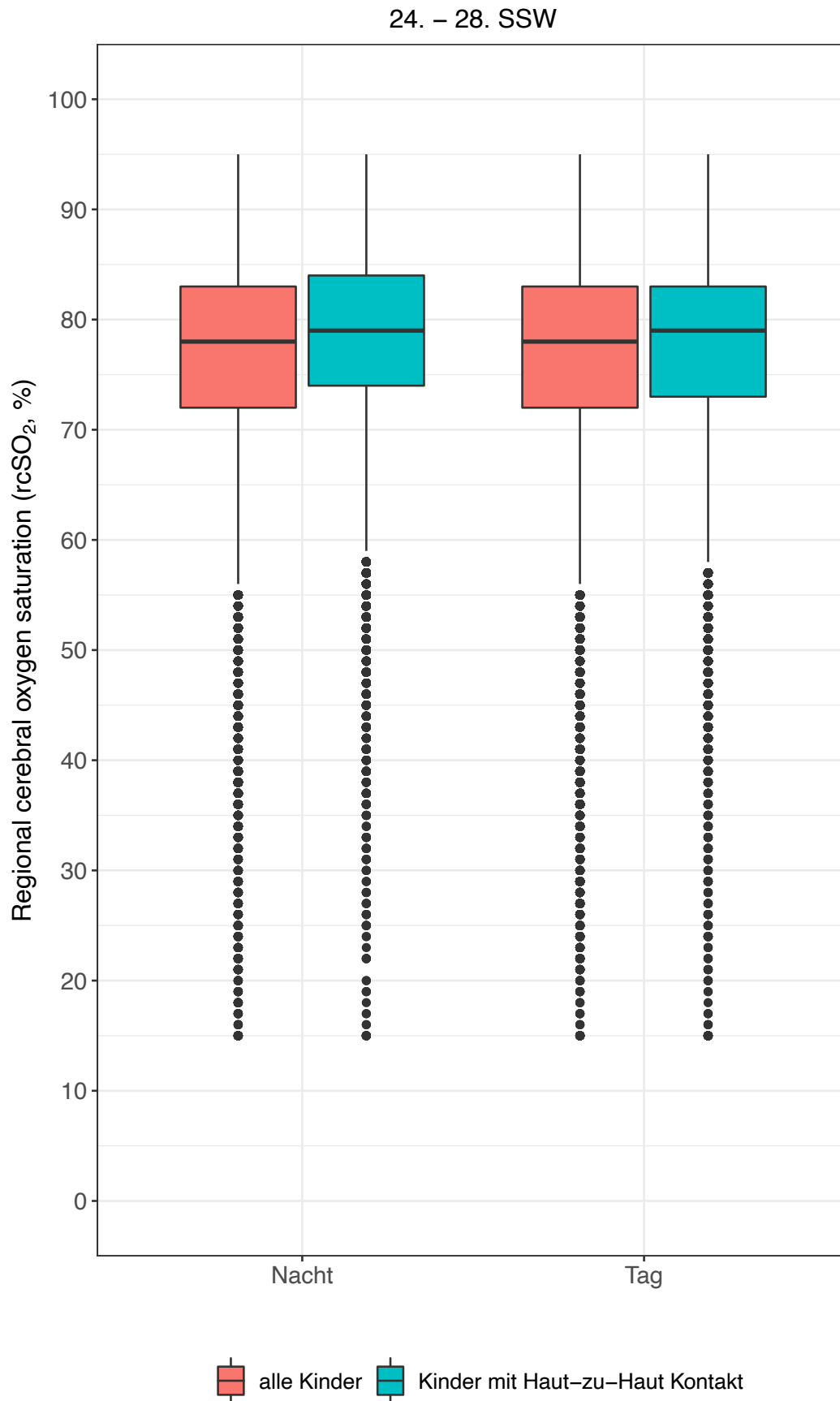


Abbildung 14. Boxplots der rcSO₂-Werte in der NIRS-2-Kohorte während des Tages und der Nacht

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt erstmals Daten der mittels NIRS gemessenen regionalen zerebralen Gewebesauerstoffsättigung (rcSO₂) innerhalb der ersten 120 Lebensstunden von insgesamt 76 Frühgeborenen während des Haut-zu-Haut-Kontakts (HHK) und medizinischer Versorgungen sowie im Zusammenhang mit dem Tag-Nacht-Rhythmus vor.

(1) Die Bestandsaufnahme konnte zeigen, dass HHK insgesamt erheblich weniger häufig durchgeführt wurde als erwartet. (1a) Dabei konnte bestätigt werden, dass Intubation und Beatmung den frühen Beginn von HHK verhindern. (2) Die Hypothese, dass die rcSO₂-Werte während des HHK im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator geringer seien, wurde nur teilweise bestätigt, wobei interindividuelle Unterschiede im Rahmen des Zeitraumwechsels deutlich waren. (3) Weiterhin wurde die Hypothese bekräftigt, dass sich während der Versorgung im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator geringere rcSO₂-Werte zeigen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich während des HHK und der Versorgung ein etwas höherer Anteil von rcSO₂-Werten im Zielbereich befand als während der Ruhephase im Inkubator. (4) Ein Tag-Nacht-Unterschied konnte in den Analysen der rcSO₂-Werte nicht bestätigt werden. Zusätzlich zeigte sich, dass die Untergruppe der Frühgeborenen, die HHK erfuhren, sowohl während der Versorgung als auch über Tag und in der Nacht höhere rcSO₂-Werte nachwies als die jeweilige Gesamtkohorte. Insgesamt sprechen die allenfalls geringfügigen Unterschiede der rcSO₂-Werte im Vergleich der jeweiligen Zeiträume (HHK, Versorgung, Ruhephase) für Patientensicherheit im Sinne einer balancierten Unterstützung, da Änderungen in dieser Größenordnung kaum Einfluss auf die zerebrale Sauerstoffsättigung haben.

Bestandsaufnahme der Durchführung von Haut-zu-Haut-Kontakt

Während bei insgesamt 74 % der Frühgeborenen innerhalb der ersten 120 Lebensstunden HHK durchgeführt wurde, wiesen unter den unreiferen Frühgeborenen (24. - 28. SSW) lediglich 65 % und unter den primär-intubierten Frühgeborenen lediglich 57 % HHK auf. Die Anzahl der HHK innerhalb der ersten 120 Lebensstunden betrug im Median 2 (0 - 3.75) und zeigte eine hohe Varianz auf, welche von 0 bis 7 reichte. Auch die Dauer des HHK differierte stark und reichte insgesamt von 105 (90 - 120) Minuten, wobei die unreifere Kohorte mit 120 (105 - 135) Minuten im Median etwa 20 Minuten längere Phasen von HHK nachweisen konnte als die etwas reifere Kohorte mit 97,5 (75 - 120)

Minuten. Wir sehen darin einen deutlichen Bedarf der Verbesserung, zumal eine schwedische Studie, welche eine Fallzahl von 520 sehr frühgeborenen Kindern rekrutierte, ähnliche Ergebnisse aufwies [53]. Die Autor*innen zeigten, dass HHK bei 64 % der Frühgeborenen dokumentiert wurde und die Häufigkeit zwischen unterschiedlichen Regionen stark differierte (16 % - 98 %) [53]. Zudem verdeutlichten deren Analysen den späten und variablen Beginn des ersten HHK, welcher im Median an Lebenstag 6 (0 - 44) stattfand [53]. Die Zahlen widerlegen somit die aktuelle Annahme, dass HHK derzeit fester Bestandteil der Standardversorgung von Frühgeborenen in den entscheidenden ersten Lebenstagen ist und unterstreichen die individuelle Varianz in der Anwendung der Methode. Dieser Sachverhalt lässt sich durch unterschiedliche Erklärungsansätze charakterisieren, welche auf die Barrieren der Durchführung von HHK seitens der Eltern sowie seitens des medizinischen Personals eingehen.

Zunächst bildet die Besorgnis, dem Kind schaden zu können, einen wichtigen Aspekt. Diese Angst kann sowohl von den Eltern [19] als auch vom medizinischen Personal [69] ausgehen und somit ein Hindernis für die Umsetzung von HHK darstellen. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass Intubation und Beatmung einen frühen HHK verhindern. Aus dieser Tatsache lässt sich schließen, dass ein instabiler Gesundheitszustand der Frühgeborenen das medizinische Personal und die Eltern möglicherweise daran hindern kann, das Frühgeborene vom Inkubator auf die Brust der Eltern transferieren zu wollen. Dieser Sicherheitsaspekt scheint, trotz der Studien, die HHK als sicher beurteilen und starke Empfehlungen für die Umsetzung aussprechen [14, 59, 80], stets eine zentrale Rolle zu spielen. Die Unsicherheit kann durch die Tatsache unterstützt werden, dass keine klaren Definitionen existieren, welche den Gesundheitszustand des Frühgeborenen für die Durchführung von HHK festlegen [45].

Zweitens kann die familiäre Situation HHK verhindern. Die medizinischen Auswirkungen der Geburt auf die Mütter, einschließlich Müdigkeit, Depressionen und Schmerzen, insbesondere nach einer Sectio caesarea, können die Inanspruchnahme von HHK verringern [19], obwohl aktuelle Daten zeigen, dass HHK sich wiederum positiv auf die Gesundheit der Mutter auswirken und das Risiko von postnatalen Depressionen reduzieren kann [50]. Zudem kann die häusliche und berufliche Situation der betroffenen Familie ein Grund dafür sein, dass der Vater an der HHK-Umsetzung verhindert ist.

Weiterhin zeigt drittens eine systematische Übersichtsarbeit, dass die häufigsten Barrieren für die Umsetzung von HHK aus Sicht der Mutter ressourcenbezogen sind [69]. Dabei kann beispielsweise das Fehlen von adäquaten Räumlichkeiten und Liegemöglichkeiten, in

denen ein angemessener Grad von Privatsphäre einerseits und Überwachungsmöglichkeiten des Kindes andererseits gewährleistet werden kann, eine Rolle spielen [19].

Viertens können ein negativer Eindruck von der Einstellung des medizinischen Personals gegenüber HHK [69] sowie das Fehlen einer adäquaten Instruktion [71] zur Durchführung von HHK wichtige Einflussfaktoren für die unzureichende Umsetzung seitens der Mutter sein.

Gleichzeitig kann fünftens ein unzureichendes Wissen über die Relevanz und Durchführung von HHK sowie das Fehlen von klaren Leitlinien die Frequenz der Umsetzung seitens des medizinischen Personals negativ beeinflussen [19].

Schließlich kann die zusätzliche Arbeitsbelastung insbesondere in Einrichtungen mit erhöhtem Mangel an Personal zu einem Mangel an Zeit für die Instruktion und Durchführung von HHK führen und einen Schlüsselfaktor unter den Hindernissen der HHK-Umsetzung darstellen [19].

Eine Vielzahl der Barrieren lassen sich somit auf den Mangel an Edukation sowohl der Eltern als auch des Pflegepersonals zurückführen und die Relevanz der HHK-Methode in den Hintergrund rücken. Unsere Ergebnisse unterstreichen somit den Bedarf an der Aufklärung dieser hinderlichen Faktoren zugunsten des frühen HHK und seinen positiven Effekten für Eltern und Kind. Wir haben unsere Ergebnisse genutzt, um innerhalb der Behandlungsteams der Lübecker NICUs Rückmeldung zu geben und die bessere Umsetzung der eigenen, lokalen HHK-Empfehlungen zu stimulieren.

Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während des Haut-zu-Haut-Kontakts

Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung wies während des HHK leicht geringere Werte auf als während der Ruhephase im Inkubator, so dass unsere Hypothese bestätigt wurde. In der im Mittel reiferen Kohorte erwies sich der Unterschied bei Betrachtung der medianen $rcSO_2$ -Werte der einzelnen Frühgeborenen als statistisch signifikant. In der aktuellen Literatur finden sich einige wenige Studien, welche die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während des HHK bei Frühgeborenen untersuchen [8, 47, 48]. Sie beinhalten die Beobachtung von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 36 Wochen ohne respiratorische Unterstützung [8, 48] sowie Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29 Wochen, welche auf respiratorische Unterstützung angewiesen waren [47]. In ihren Ergebnissen werden ähnliche Tendenzen in

den Unterschieden der $rcSO_2$ -Werte zwischen HHK und Inkubator nachgewiesen wie in dieser Arbeit. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass diese Studien an Frühgeborenen mit einem höheren postnatalen Alter durchgeführt wurden und sie somit im Vergleich zu dieser Arbeit nicht die verletzte Anpassungsphase der ersten Lebensstage repräsentieren. Zudem wurde in dieser Arbeit ein zusätzlicher Zeitraum herangezogen, welcher die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während der Versorgungen der Frühgeborenen, die stressauslösende Prozeduren wie beispielsweise Blutentnahmen oder rektale Temperaturmessungen beinhalten können, berücksichtigt. Die Betrachtung dieses Versorgungs-Zeitraums im Vergleich zur HHK-Periode zeigt, dass sich die $rcSO_2$ -Werte während des HHK in ähnlichen oder höheren Bereichen befanden. Dennoch gilt es im folgenden mögliche Aspekte, die zu einer leichten Abnahme der $rcSO_2$ -Werte führen könnten, zu erörtern. Dabei bildet die bereits erwähnte Varianz in der individuellen Durchführung des HHK einen wichtigen Faktor. Zunächst lagen Unterschiede in der Dauer und der Anzahl des HHK innerhalb der Kohorten vor. Gleichzeitig differieren die Aufzeichnungszeiträume der HHK im Vergleich zu den Zeiträumen der Ruhephase im Inkubator, was zu einer unterschiedlich hohen Anzahl an $rcSO_2$ -Messwerten führte. Beide Aspekte führen zu einer Einschränkung in der Vergleichbarkeit der jeweiligen Aufzeichnungszeiträume. Zudem wurde der HHK nach Verfügbarkeit der Eltern und ihrer Präferenz hinsichtlich der Position des Lehnstuhls durchgeführt. Daher wurden die Fütterungs-Intervalle und die Position des Kindes nicht erhoben. Der aktuellen Literatur zufolge kann die Position des Kindes einen Einfluss auf die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung haben und zu ihrer Abnahme führen. Es wird vermutet, dass das Schlafen in Bauchlage (HHK) im Vergleich zur Rückenlage (Inkubator) eine Verringerung der $rcSO_2$ verursacht [26]. Einen ausgleichenden Effekt stellt hingegen die Anwendung von „Auswaschperioden“ von jeweils 60 Minuten vor und nach jeder Intervention (HHK, Versorgung) dar. Er führte dazu, dass Störfaktoren, welche die NIRS-Aufzeichnungen beeinflussen können, nicht in die Auswertungen mitaufgenommen wurden. Dazu zählte beispielsweise die oftmals vor dem HHK durchgeführte Versorgung der Frühgeborenen. Vor dem Hintergrund dieser Aspekte kann das Ausmaß der nachgewiesenen Unterschiede zwischen HHK und Inkubator, trotz der teilweise signifikanten Unterschiede aus statistischer Sicht, klinisch betrachtet als gering eingestuft werden. Darüber hinaus wurde in unseren Ergebnissen ersichtlich, dass sich insbesondere in der unreiferen Kohorte während des HHK im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator ein etwas höherer prozentualer Anteil von $rcSO_2$ -Werten im $rcSO_2$ -Zielbereich (55 - 85 %) befand.

befand. Sowohl der Anteil an $rcSO_2$ -Werten im Hypoxie-Bereich als auch der Anteil an $rcSO_2$ -Werten im Hyperoxie-Bereich bei Frühgeborenen mit zusätzlicher Sauerstoffapplikation fiel während des HHK geringer oder nahezu identisch aus. Bohnhorst et al. zeigten eine Zunahme hypoxischer Ereignisse während des HHK und äußerten Vorsicht bei der Anwendung bei Frühgeborenen mit rezidivierenden Frühgeborenenapnoen [13]. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den unseren, die darauf hindeuten, dass HHK die zerebrale hämodynamische Instabilität nicht erhöht. Darüber hinaus konnte mit unserem NIRS-1-Kollektiv bereits gezeigt werden, dass es zu keinen klinisch relevanten Abfällen der $rcSO_2$ -Werte während der Surfactant-Applikation mittels LISA-Methode (*Less invasive surfactant application*) kam [32]. Dieses Ergebnis stellt somit ein Beispiel für den Nutzen von NIRS im Zusammenhang mit der Überprüfung der Sicherheit einer Methode dar. Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass während HHK keine Zustände der zerebralen Sauerstoffunterversorgung auftreten und HHK somit einen klinisch geringen Einfluss auf die zerebrale Hämodynamik von Frühgeborenen in der perinatalen Anpassungsphase hat. Daher unterstreichen unsere Ergebnisse die Durchführbarkeit und Sicherheit des frühen HHK in den ersten 120 Lebensstunden.

Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung während der Versorgung

Trotz der Umsetzung einer entwicklungsfördernden Betreuung der Frühgeborenen, welche unter anderem ein minimales Handling und die Reduktion invasiver Maßnahmen auf das Notwendigste beinhaltet, können die Frühgeborenen während der Versorgungen stress- und schmerzauslösenden Prozeduren ausgesetzt sein. Unsere Ergebnisse ergaben, dass im Mittel 15.5 (1.6) Versorgungen und somit etwa drei Versorgungen pro Tag stattfanden. Diese Auswertung bestätigt zunächst die Umsetzung eines minimalen Handlings und die damit verbundene Bündelung einzelner medizinischer und pflegerischer Maßnahmen. Vor dem Hintergrund der dennoch stressinduzierenden Faktoren bestand unsere Hypothese aus der Annahme, dass die Versorgung der Frühgeborenen zu einer Verringerung der regionalen zerebralen Gewebesauerstoffsättigung führt. Diese Hypothese konnten wir bestätigen, indem die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung bei Betrachtung der medianen $rcSO_2$ -Werte der einzelnen Frühgeborenen in den Gesamtkohorten während der Versorgung statistisch signifikant geringere Werte aufwies als während der Ruhephase im Inkubator. Entgegen unseren Erwartungen war der Anteil der $rcSO_2$ -Werte im Zielbereich

(55 - 85 %) während der Versorgung minimal höher als während der Ruhephase im Inkubator. Während der prozentuale Anteil an Hyperoxien bei Frühgeborenen mit zusätzlicher Sauerstoffsupplementation während der Versorgung geringer war, fiel der Anteil an Hypoxien während der Versorgung geringfügig höher aus. Die minimale Zunahme an Messungen im Hypoxie-Bereich könnte die Annahme zulassen, dass stressauslösende Maßnahmen die Anzahl an hypoxischen Ereignissen erhöht. Interessanterweise zeigte sich in unseren Ergebnissen, dass die Frühgeborenen, bei denen HHK angewandt wurde, während der Versorgung etwas höhere Werte aufwiesen als die Gesamtkohorten. Außerdem zeigten diese Kinder einen geringeren Anteil an Hypoxien während der Versorgung auf. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Frühgeborene, die HHK erleben, besser gerüstet sind, um stressauslösende Stimuli zu kompensieren und stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Cong et al. Die Autor*innen konnten zeigen, dass schmerz- und stressauslösende Belastungen das spätere neurologische Outcome der Frühgeborenen negativ beeinflusst, während Stillen und HHK sich positiv auf die Kompensation der Stressstimuli auswirkte [22]. Allerdings gilt es zu berücksichtigen, dass HHK in unseren Kohorten insbesondere bei reiferen und gesundheitlich stabileren Frühgeborenen umgesetzt wurde. Dies könnte die Annahme zulassen, dass diese Kinder aufgrund besserer Voraussetzungen höhere $rcSO_2$ -Werte während der Versorgung aufweisen. Ähnlich den Ergebnissen des HHK, können die Ergebnisse der Versorgung trotz ihrer statistischen Signifikanz, keinen klinisch relevanten Unterschied aufweisen. Die Vergleichbarkeit unserer Daten wird durch die Tatsache erschwert, dass bisher über die $rcSO_2$ von Frühgeborenen während der Versorgung durch medizinisches Personal keine Daten veröffentlicht wurden. Zudem stellen die Erkennung und Messung von Stress bei Frühgeborenen stets eine große Herausforderung dar. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der initiale Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck als physiologische Stressreaktion des autonomen Nervensystems den Sauerstoffverbrauch erhöhen. Zudem wird angenommen, dass die initiale Stressreaktion bei anhaltender Stressstimulation nachlassen und zu Apnoen und Bradykardien führen kann [15, 67]. Als pathophysiologische Konsequenz ergibt sich daraus die Verschlechterung der zerebralen Hämodynamik und eine daraus resultierende Reduktion der Sauerstoffzufuhr mit Hypoxämie und Verringerung der zerebralen Sauerstoffsättigung. Einige Studien konnten dies bestätigen und zeigen, dass Frühgeborene als Reaktion auf eine Vielzahl von routinemäßigen Pflegemaßnahmen und unter übermäßigem, kontinuierlichem Umgebungsstress eine rasche Abnahme der Oxygenierung

aufwiesen [86, 34]. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass diese Erkenntnisse auf Messungen der peripheren Sauerstoffsättigung (SpO_2) mittels Pulsoxymeter basieren und somit keinen direkten Vergleich zur regional gemessenen Sauerstoffsättigung ($rcSO_2$) des Gehirns mittels NIRS-Monitoring bieten. Damit lassen diese Ergebnisse keinen endgültigen Rückschluss zu, unterstützen aber die Vermutung, dass die Abnahme der peripheren Oxygenierung, insbesondere vor dem Hintergrund einer unreifen zerebralen Autoregulation, auch die zerebrale Oxygenierung von Frühgeborenen betreffen kann. Zusammenfassend lässt sich annehmen, dass unsere Ergebnisse mit der physiologischen Stressreaktion auf Versorgungsmaßnahmen im Einklang stehen.

Die regionale zerebrale Gewebesauerstoffsättigung und der Tag-Nacht-Rhythmus

Vor dem Hintergrund der entwicklungsfördernden Betreuung von Frühgeborenen und der damit verbundenen Bedeutung eines zirkadianen Rhythmus als Schlüsselfaktor physiologischer Funktionen, stellt sich die Frage, inwiefern sich der Tag-Nacht-Rhythmus als primärer Taktgeber des zirkadianen Rhythmus bei Frühgeborenen auf die zerebrale Gewebesauerstoffsättigung auswirkt. Die Ergebnisse konnten unsere Hypothese nicht bestätigen und bei Betrachtung der medianen $rcSO_2$ -Werte der einzelnen Frühgeborenen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten während des Tages und der Nacht aufzeigen. Die prozentual anteiligen Werte im $rcSO_2$ -Zielbereich sowie im Hypoxie- und Hyperoxie-Bereich ergaben ebenfalls nahezu identische Werte im Tag-Nacht-Vergleich. Interessanterweise wiesen die Frühgeborenen, die HHK erfuhren, in der unreiferen Kohorte etwas geringere Werte während des Tages im Vergleich zur Nacht auf, während sich in der reiferen Kohorte kein Unterschied zeigte. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen von Begum et al. Die Autor*innen konnten nachweisen, dass Frühgeborene einen stärker ausgeprägten zirkadianen Rhythmus besaßen als reife Neugeborene und dieser mit zunehmendem postnatalem Alter abnahm [7]. Darüber hinaus haben Bauer et al. ein signifikantes zirkadianes Muster des Sauerstoffverbrauchs mit einem Höhepunkt am Nachmittag und einem Tiefpunkt während der Nacht ermittelt [6]. Diese Erkenntnis könnte einen Erklärungsansatz für die geringeren $rcSO_2$ -Werte während des Tages und die etwas höheren Werte in der Nacht bieten, die in der unreiferen Kohorte registriert wurden. Ähnlich den Ergebnissen der Versorgungsleistungen zeigten sie insgesamt im Vergleich zu den Gesamtkohorten sowohl während des Tages als auch über Nacht höhere $rcSO_2$ -Werte. Zudem fiel der Anteil an Hypoxien bei den HHK-Kindern geringer aus als in den

Gesamtkohorten. Dies könnte sich möglicherweise, wie bereits in der Diskussion der Versorgung erwähnt, auf die besseren Voraussetzungen bezüglich Reife und gesundheitlicher Stabilität zurückführen lassen. Bisher konnte gezeigt werden, dass die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung sowohl bei reifen Neugeborenen als auch Frühgeborenen einen zirkadianen Rhythmus aufweisen [7]. Diese Tatsache unterstreicht die Relevanz eines Tag-Nacht-Rhythmus in den ersten Lebenswochen von Frühgeborenen und lässt auf einen Zusammenhang zwischen zirkadianer Rhythmik und hämodynamischer Funktion hindeuten. Unsere Ergebnisse lassen jedoch den Rückschluss zu, dass der Tag-Nacht-Rhythmus keine oder teils nur sehr geringe Auswirkungen auf die zerebrale Hämodynamik und die damit verbundene zerebrale Gewebesauerstoffsättigung hat. Die Bestätigung dieser Annahme wird aufgrund mangelnder Literatur über die zerebrale Gewebesauerstoffsättigung und die zirkadiane Rhythmik erschwert. Ferner gilt es, im Hinblick auf die Umgebungsfaktoren der NICU zu beachten, dass aufgrund mangelnder Evidenz keine klaren Leitlinien existieren, welche die Umsetzung eines Tag-Nacht-Rhythmus festlegen. Demnach wurden während des NIRS-Messzeitraums lediglich klinikinterne Empfehlungen umgesetzt, welche die Reduktion von Licht, Lautstärke und Versorgung in der Nacht berücksichtigen und fortwährend angewendet werden. Dieser Aspekt könnte somit die Messungen beeinflusst und dazu geführt haben, dass lediglich geringe Unterschiede zwischen Tag und Nacht nachweisbar waren. Daraus ergibt sich der Bedarf an weiteren Studien, welche konkrete Richtlinien für die Umsetzung eines Tag-Nacht-Rhythmus während der NIRS-Aufzeichnungen definieren und somit zu einem eindeutigen Ergebnis bezüglich des Zusammenhangs zwischen zirkadianer Rhythmik und zerebraler Gewebesauerstoffsättigung führen könnten.

Das Nahinfrarotspektroskopie-Monitoring in der Frühgeborenenversorgung

Gegenwärtig hat sich die Messung der regionalen zerebralen Gewebesauerstoffsättigung mittels Nahinfrarotspektroskopie nicht als zusätzliches Standardverfahren bei der Überwachung von Frühgeborenen in den NICUs etablieren können. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass es aktuell an hinreichender Evidenz fehlt, welche den klinischen Nutzen des Messverfahrens überwiegen lässt [38]. Trotz der Existenz von Studien, die das große Potential des NIRS-Monitorings in den Vordergrund stellen [1, 39, 57, 64] stellt sich die Frage der Anwendbarkeit als Messinstrument sowohl zur Unterstützung der Anpassung als auch zur Vermeidung von Stress in der perinatalen Anpassungsphase von

Frühgeborenen. Gegenwärtig sind Verhaltensskalen nach wie vor die Referenzmethode zur Erkennung von akuten neonatalen Schmerzen und Unbehagen. Im Rahmen des von Als entwickelten NIDCAP (*Newborn Individualized Developmental Care*) Konzepts bestimmt beispielsweise eine genaue Beobachtung des Frühgeborenen-Verhaltens den Stationsalltag der NICU [3]. Alternative oder zusätzliche Methoden beruhen auf der Messung physiologischer Parameter, die mit der Stressregulation des autonomen Nervensystems in Verbindung stehen. Dazu zählen die Standard-Monitoring-Parameter wie periphere Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck. Aus unseren Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass das NIRS-Monitoring eine sichere Durchführung von HHK in der perinatalen Anpassungsphase von Frühgeborenen unterstützen und somit eine Ergänzung zu den bereits vorhandenen Überwachungsverfahren darstellen kann. Um den endgültigen Einsatz des NIRS-Monitorings zu befürworten, bedarf es weiterer randomisierter klinischer Studien bei größeren Kohorten, beispielsweise mit automatisierter Sauerstoffregulation (CLAC-Methode) und NIRS. Zudem könnte weitere Forschung zur Erstellung von evidenzbasierten Behandlungsleitlinien die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass das zerebrale NIRS-Monitoring zur Qualitätsverbesserung in der Versorgung von Frühgeborenen führen könnte.

Die vorliegende Arbeit beschreibt Daten unreifer Frühgeborener in der vulnerabelsten Phase ihres Lebens. Erstmals wurden Daten der regionalen zerebralen Gewebesauerstoffsättigung während entwicklungsfördernden und notwendigen stressinduzierenden Interventionen von Frühgeborenen in der perinatalen Anpassungsphase erhoben. Diese lassen wichtige Hypothesen im Hinblick auf den Einfluss einer entwicklungsfördernden Versorgung von Frühgeborenen auf die zerebrale Gewebesauerstoffsättigung zu. Trotz der angewendeten „Auswaschperiode“ von einer Stunde vor und nach jeder Intervention (HHK und Versorgung) sind einige Einschränkungen dieser Beobachtungsstudie zu erwähnen. Diese beinhalten unter anderem das unizentrische Studiendesign und die willkürliche Stichprobenauswahl. Zudem sind Unterschiede in der Verfügbarkeit der Eltern, die retrospektive Auswertung der HHK- und Versorgungs-Datensätze sowie durch technische Störungen oder Bewegungsartefakte herbeigeführte fehlende oder ungenaue NIRS-Messzeiträume zu berücksichtigen. Daher ist nicht auszuschließen, dass Änderungen der $rcSO_2$ -Werte auch durch andere Gründe verursacht worden sein können und somit in unseren Analysen gegebenenfalls die Berücksichtigung wichtiger Einflussfaktoren fehlt.

Abschließend konnte diese Arbeit zum einen zeigen, dass HHK zwischen Frühgeborenen und ihren Eltern in den vulnerablen ersten Lebenstagen mit einem hohen Maß an Patientensicherheit einhergeht. Zum anderen hat eine wichtige Bestandsaufnahme dieser Arbeit bewirkt, dass die Umsetzung von HHK in der perinatalen Versorgung von Frühgeborenen wieder stärker in den Fokus gerückt und fortan häufiger umgesetzt wird.

6 Zusammenfassung

Der komplexe Prozess der perinatalen Anpassung kann bei Frühgeborenen mit bedeutenden Störungen der zerebralen Hämodynamik einhergehen. Entwicklungsfördernde Methoden wie direkter Haut-zu-Haut-Kontakt (HHK) unterstützen Frühgeborene in dieser vulnerablen Lebensphase. Dabei erfordern unerwünschte Ereignisse wie Abfälle der Sauerstoffsättigung ein adäquates hämodynamisches Monitoring. Das Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)-Monitoring bietet ein zusätzliches nichtinvasives Überwachungsverfahren zur Messung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (rcSO₂). Vor diesem Hintergrund entstand das Ziel, den Einfluss von HHK sowie medizinischer Versorgung und Tag-Nacht-Rhythmus auf die mittels NIRS gemessene rcSO₂ in den entscheidenden ersten Lebenstagen zu evaluieren.

Die Hypothesen beinhalteten die Annahme, dass die rcSO₂-Werte während HHK und Versorgung im Vergleich zu Ruhe sowie am Tag im Vergleich zur Nacht geringer seien. Dafür wurden zwischen 2014 und 2018 im Rahmen von zwei prospektiven Beobachtungsstudien (NIRS 1 und NIRS 2) Daten von 76 Frühgeborenen innerhalb der ersten 120 Lebensstunden erhoben und analysiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass in der Bestandsaufnahme HHK insgesamt bei einem nur begrenzten Anteil der Frühgeborenen durchgeführt wurde. Dabei konnte bestätigt werden, dass Intubation und Beatmung den frühen Beginn von HHK verhindern. Die Hypothese, dass die rcSO₂-Werte während des HHK im Vergleich zur Ruhephase im Inkubator geringer seien, wurde bei nur marginalen Unterschieden teilweise bestätigt, ohne dabei eine klinische Relevanz zu ergeben. Weiterhin wurde die Hypothese bekräftigt, dass sich während der Versorgung etwas geringere rcSO₂-Werte zeigen als während der Ruhephase im Inkubator. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich während des HHK und der Versorgung ein etwas höherer Anteil von rcSO₂-Werten im Zielbereich von 55 - 85 % befand als während der Ruhephase. Im Tag-Nacht-Vergleich konnten die Analysen der rcSO₂-Werte keinen Unterschied bestätigen.

Die Arbeit zeigt, dass die entwicklungsfördernde Versorgung von Frühgeborenen keinen relevanten nachteiligen Einfluss auf die rcSO₂ hat und unterstreicht damit die Sicherheit und Durchführbarkeit des HHK in den entscheidenden ersten Lebenstagen. Zudem verdeutlicht die Arbeit den weiterhin bestehenden Bedarf an Strategien zur Förderung einer frühen Durchführung von HHK in der Frühgeborenenversorgung.

V. Literaturverzeichnis

- [1] Akotia D.H., Durham J.T., Arnell K.M., Petruzelli D.L. und Katheria A.C.: Relationship between near-infrared spectroscopy and transabdominal ultrasonography: Noninvasive monitoring of intestinal function in neonates. *Med Sci Monit.* **22**, 61–68 (2016)
- [2] Alemdar D.K., İnal S., Küçük Alemdar D. und Nal S.: The Effect of Individualized Developmental Care Practices in Preterm Infants. *Complement Med Res.* **27**, 97–104 (2020)
- [3] Als H.: Newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP): New frontier for neonatal and perinatal medicine. *J Neonatal Perinatal Med.* **2**, 135–147 (2009)
- [4] Anand K.J.S., Aranda J. V., Berde C.B., Buckman S.A., Capparelli E. V., Carlo W., Hummel P., Johnston C.C., Lantos J., Tutag-Lehr V., Lynn A.M., Maxwell L.G., Oberlander T.F., Raju T.N.K., Soriano S.G., Taddio A. und Walco G.A.: Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics.* **117**, S9–S22 (2006)
- [5] Anderson G.C.: Current knowledge about skin-to-skin (kangaroo) care for preterm infants. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association.* **11**, 216–226 (1991)
- [6] Bauer J., Janecke A., Gerss J., Masjosthusmann K., Werner C. und Hoffmann G.: Circadian variation on oxygen consumption in preterm infants. *J Perinat Med.* **37**, 413–417 (2009)
- [7] Begum E.A., Bonno M., Obata M., Yamamoto H., Kawai M. und Komada Y.: Emergence of physiological rhythmicity in term and preterm neonates in a neonatal intensive care unit. *J Circadian Rhythms.* **4**, 11 (2006)
- [8] Begum E.A., Bonno M., Ohtani N., Yamashita S., Tanaka S., Yamamoto H., Kawai M. und Komada Y.: Cerebral oxygenation responses during kangaroo care in low birth weight infants. *BMC Pediatr.* **8**, 51 (2008)
- [9] Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A.B., Kinney M. und Lawn J.: Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* **10**, S2 (2013)
- [10] Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., Adler A., Vera Garcia C., Rohde S., Say L. und Lawn J.E.: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since

- 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet*. **379**, 2162–2172 (2012)
- [11] Blondel B., Macfarlane A., Gissler M., Breart G. und Zeitlin J.: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. **113**, 528–535 (2006)
- [12] Bohnhorst B., Gill D., Dördelmann M., Peter C.S. und Poets C.F.: Bradycardia and desaturation during skin-to-skin care: No relationship to hyperthermia. *J Pediatr*. **145**, 499–502 (2004)
- [13] Bohnhorst B., Heyne T., Peter C.S. und Poets C.F.: Skin-to-skin (kangaroo) care, respiratory control, and thermoregulation. *J Pediatr*. **138**, 193–197 (2001)
- [14] Boundy E.O., Dastjerdi R., Spiegelman D., Fawzi W.W., Missmer S.A., Lieberman E., Kajeepeta S., Wall S. und Chan G.J.: Kangaroo mother care and neonatal outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics*. **137**, e20152238 (2016)
- [15] Bremmer P., Byers J.F. und Kiehl E.: Noise and the premature infant: physiological effects and practice implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. **32**, 447–454 (2003)
- [16] Brooks E. und Canal M.M.: Development of circadian rhythms: Role of postnatal light environment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. **37**, 551–560 (2013)
- [17] Buratto E., Horton S. und Konstantinov I.E.: So near, yet so far: Is isolated cerebral near-infrared spectroscopy in neonates nearly as useful as it is noninvasive? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. **154**, 1054–1055 (2017)
- [18] Cabral L.A. und Velloso M.: Comparing the effects of minimal handling protocols on the physiological parameters of preterm infants receiving exogenous surfactant therapy. *Brazilian J Phys Ther*. **18**, 152–164 (2014)
- [19] Chan G.J., Labar A.S., Wall S. und Atun R.: Kangaroo mother care: A systematic review of barriers and enablers. *Bulletin of the World Health Organization*. **94**, 130J-141J (2016)
- [20] Chang Y.J., Pan Y.J., Lin Y.J., Chang Y.Z. und Lin C.H.: A noise-sensor light alarm reduces noise in the newborn intensive care unit. *Am J Perinatol*. **23**, 265–271 (2006)
- [21] Charpak N., Gabriel Ruiz J., Zupan J., Cattaneo A., Figueroa Z., Tessier R., Cristo M., Anderson G., Ludington S., Mendoza S., Mokhachane M. und Worku B.: Kangaroo Mother Care: 25 years after. *Acta Paediatr*. **94**, 514–522 (2007)
- [22] Cong X., Wu J., Vittner D., Xu W., Hussain N., Galvin S., Fitzsimons M., McGrath

- J.M. und Henderson W.A.: The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU. *Early Hum Dev.* **108**, 9–16 (2017)
- [23] Ehmke H.: Das Kreislaufsystem. In: Klinke R., Pape H.-C., Kurtz A. und Silbernagl S. (Hrsg) *Physiologie*. 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 219–220 (2009)
- [24] Felberbaum R.E.: Multiple pregnancies after assisted reproduction--international comparison. *Reprod Biomed Online.* **15**, 53–60 (2007)
- [25] Feldman R., Weller A., Sirota L. und Eidelman A.I.: Testing a family intervention hypothesis: The contribution of mother-infant skin-to-skin contact (kangaroo care) to family interaction, proximity, and touch. *J Fam Psychol.* **17**, 94–107 (2003)
- [26] Fyfe K.L., Yiallourou S.R., Wong F.Y., Odoi A., Walker A.M. und Horne R.S.C.: Cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* **134**, 435–445 (2014)
- [27] Gilbert W.M., Nesbitt T.S. und Danielsen B.: The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol.* **102**, 488–492 (2003)
- [28] Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D. und Romero R.: Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* **371**, 75–84 (2008)
- [29] Gravett M.G., Rubens C.E. und Nunes T.M.: Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth.* **10**, (2010)
- [30] Greisen G. und Børch K.: White matter injury in the preterm neonate: The role of perfusion. *Dev Neurosci.* **23**, 209–212 (2001)
- [31] Guzzetta F., Shackelford G.D., Volpe S. und Perlman J.M.: Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: Critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics.* **78**, 995–1006 (1986)
- [32] Hanke K., Rausch T.K., Paul P., Hellwig I., Krämer C., Stichtenoth G., Herz A., Wieg C., König I.R., Göpel W., Herting E. und Härtel C.: The effect of less invasive surfactant administration on cerebral oxygenation in preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* **109**, 291–299 (2020)
- [33] Hansen M.L., Pellicer A., Gluud C., Dempsey E., Mintzer J., Hyttel-Sørensen S., Heuchan A.M., Hagmann C., Ergenekon E., Dimitriou G., Pichler G., Naulaers G., Cheng G., Guimarães H., Tkaczyk J., Kreutzer K.B., Fumagalli M., Claris O., Lemmers P., Fredly S., Szczapa T., Austin T., Jakobsen J.C. und Greisen G.: Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: a protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. *Trials.* **20**, 811 (2019)

- [34] Harrison L.L., Roane C. und Weaver M.: The relationship between physiological and behavioral measures of stress in preterm infants. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* **33**, 236–245 (2004)
- [35] Harvey E.M., McNeer E., McDonald M.F., Shapiro-Mendoza C.K., Dupont W.D., Barfield W. und Patrick S.W.: Association of Preterm Birth Rate with COVID-19 Statewide Stay-at-Home Orders in Tennessee. *JAMA Pediatr.* **175**, 635– 637 (2021)
- [36] Hooper S.B., Roberts C., Dekker J. und te Pas A.B.: Issues in cardiopulmonary transition at birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* **24**, 101033 (2019)
- [37] Humberg A., Härtel C., Rausch T.K., Stichtenoth G., Jung P., Wieg C., Kribs A., Von Der Wense A., Weller U., Höhn T., Olbertz D.M., Felderhoff-Müser U., Rossi R., Teig N., Heitmann F., Schmidtke S., Bohnhorst B., Vochem M., Segerer H., Möller J., Eichhorn J.G., Wintgens J., Böttger R., Hubert M., Dördelmann M., Hillebrand G., Roll C., Jensen R., Zemlin M., Mögel M., Werner C., Schäfer S., Schaible T., Franz A., Heldmann M., Ehlers S., Kannt O., Orlikowsky T., Gerleve H., Schneider K., Haase R., Böckenholt K., Linnemann K., Herting E. und Göpel W.: Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **105**, 190–195 (2019)
- [38] Hyttel-Sorensen S., Greisen G., Als-Nielsen B. und Gluud C.: Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* **9**, (2017).
- [39] Hyttel-Sorensen S., Pellicer A., Alderliesten T., Austin T., Van Bel F., Benders M., Claris O., Dempsey E., Franz A.R., Fumagalli M., Gluud C., Grevstad B., Hagmann C., Lemmers P., Van Oeveren W., Pichler G., Plomgaard A.M., Riera J., Sanchez L., Winkel P., Wolf M. und Greisen G.: Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: Phase II randomised clinical trial. *BMJ.* **350**, g7635 (2015)
- [40] Jobsis F.: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (80-)*. **198**, 1264–1267 (1977)
- [41] Khan K.A., Petrou S., Dritsaki M., Johnson S.J., Manktelow B., Draper E.S., Smith L.K., Seaton S.E., Marlow N., Dorling J., Field D.J. und Boyle E.M.: Economic costs associated with moderate and late preterm birth: A prospective population-based study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* **122**, 1495–1505 (2015)
- [42] Kluckow M., Seri I. und Evans N.: Echocardiography and the neonatologist. *Pediatric Cardiology.* **29**, 1043–1047 (2008)

- [43] Kluckow M.: Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev.* **81**, 429–437 (2005)
- [44] Larroque B., Ancel P.Y., Marret S., Marchand L., André M., Arnaud C., Pierrat V., Rozé J.C., Messer J., Thiriez G., Burguet A., Picaud J.C., Bréart G. und Kaminski M.: Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet.* **371**, 813–820 (2008)
- [45] Lee H.C., Martin-Anderson S. und Dudley R.A.: Clinician perspectives on barriers to and opportunities for skin-to-skin contact for premature infants in neonatal intensive care units. *Breastfeeding Medicine.* **7**, 79–84 (2012)
- [46] Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C. und Black R.E.: Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* **388**, 3027–3035 (2016)
- [47] Lorenz L., Dawson J.A., Jones H., Jacobs S.E., Cheong J.L., Donath S.M., Davis P.G. und Kamlin C.O.F.: Skin-to-skin care in preterm infants receiving respiratory support does not lead to physiological instability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **102**, F339–F344 (2017)
- [48] Lorenz L., Marulli A., Dawson J.A., Owen L.S., Manley B.J., Donath S.M., Davis P.G. und Kamlin C.O.F.: Cerebral oxygenation during skin-to-skin care in preterm infants not receiving respiratory support. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **103**, F137–F142 (2018)
- [49] Luu T.M., Rehman Mian M.O. und Nuyt A.M.: Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clinics in Perinatology.* **44**, 305–314 (2017)
- [50] Mehler K., Hucklenbruch-Rother E., Trautmann-Villalba P., Becker I., Roth B. und Kribs A.: Delivery room skin-to-skin contact for preterm infants—A randomized clinical trial. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* **109**, 518–526 (2020)
- [51] Menon R.: Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: Etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* **87**, 590–600 (2008)
- [52] Milican G.A.: Experiments on muscle haemoglobin in vivo; the instantaneous measurement of muscle metabolism. *Proc R Soc London Ser B - Biol Sci.* **123**, 218–241 (1937)

- [53] Mörelius E., Angelhoff C., Eriksson J. und Olhager E.: Time of initiation of skin-to-skin contact in extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* **101**, 14–18 (2012)
- [54] Morris B.H., Philbin M.K. und Bose C.: Physiological Effects of Sound on the Newborn. *J Perinatol.* **20**, S55–S60 (2000)
- [55] Murkin J.M. und Arango M.: Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth.* **103**, 3–13 (2009)
- [56] Murkin J.M.: Near infrared cerebral oxygenation monitoring. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* **13**, 152–154 (2009)
- [57] Noori S., McCoy M., Anderson M.P., Ramji F. und Seri I.: Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* **164**, 264-270.e3 (2014)
- [58] Noori S., Stavroudis T.A. und Seri I.: Systemic and Cerebral Hemodynamics During the Transitional Period After Premature Birth. *Clinics in Perinatology.* **36**, 723–736 (2009)
- [59] Nyqvist K.H., Anderson G.C., Bergman N., Cattaneo A., Charpak N., Davanzo R., Ewald U., Ludington-Hoe S., Mendoza S., Pallás-Allonso C., Peláez J.G., Sizun J. und Widström A.M.: State of the art and recommendations Kangaroo mother care: Application in a high-tech environment. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.* **99**, 812–819 (2010)
- [60] Ozawa M., Sasaki M. und Kanda K.: Effect of procedure light on the physiological responses of preterm infants. *Japan J Nurs Sci.* **7**, 76–83 (2010)
- [61] Perlman J.M.: Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care - Potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics.* **108**, 1339–1348 (2001)
- [62] Philbin M.K. und Gray L.: Changing levels of quiet in an intensive care nursery. *J Perinatol.* **22**, 455–460 (2002)
- [63] Philip R.K., Purtill H., Reidy E., Daly M., Imcha M., McGrath D., O’Connell N.H. und Dunne C.P.: Unprecedented reduction in births of very low birthweight (VLBW) and extremely low birthweight (ELBW) infants during the COVID-19 lockdown in Ireland: a ‘natural experiment’ allowing analysis of data from the prior two decades. *BMJ Glob Heal.* **5**, e003075 (2020)
- [64] Plomgaard A.M., Alderliesten T., Austin T., Van Bel F., Benders M., Claris O., Dempsey E., Fumagalli M., Gluud C., Hagmann C., Hyttel-Sorensen S., Lemmers

- P., Van Oeveren W., Pellicer A., Petersen T.H., Pichler G., Winkel P. und Greisen G.: Early biomarkers of brain injury and cerebral hypo- and hyperoxia in the SafeBoosC II trial. *PLoS One*. **12**, e0173440 (2017)
- [65] Plunkett J. und Muglia L.J.: Genetic contributions to preterm birth: Implications from epidemiological and genetic association studies. *Annals of Medicine*. **40**, 167–179 (2008)
- [66] Pringle K.C.: Human fetal lung development and related animal models. *Clin Obstet Gynecol*. **29**, 502–513 (1986)
- [67] Santos J., Carvalhais C., Xavier A., Silva M. V., Romeu J., Cotrina L., Perapoch J., Lines M. und Klaas P.: The Full-Term and Premature Newborn. *J Perinatol*. **8244**, 67–75 (2000)
- [68] Scher M.S., Ludington-Hoe S., Kaffashi F., Johnson M.W., Holditch-Davis D. und Loparo K.A.: Neurophysiologic assessment of brain maturation after an 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants. *Clin Neurophysiol*. **120**, 1812–1818 (2009)
- [69] Seidman G., Unnikrishnan S., Kenny E., Myslinski S., Cairns-Smith S., Mulligan B. und Engmann C.: Barriers and enablers of Kangaroo mother care practice: A systematic review. *PLoS One*. **10**, e0125643 (2015)
- [70] Simeon D., Yehuda R., Cunill R., Knutelska M., Putnam F.W. und Smith L.M.: Factors associated with resilience in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology*. **32**, 1149–1152 (2007)
- [71] Smith E.R., Bergelson I., Constantian S., Valsangkar B. und Chan G.J.: Barriers and enablers of health system adoption of kangaroo mother care: A systematic review of caregiver perspectives. *BMC Pediatr*. **17**, 35 (2017)
- [72] Stichtenoth G., Demmert M., Bohnhorst B., Stein A., Ehlers S., Heitmann F., Rieger-Fackeldey E., Olbertz D., Roll C., Emeis M., Mögel M., Schiffmann H., Wieg C., Wintgens J., Herting E., Göpel W. und Härtel C.: Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: Data of the birth year 2010 cohort of the German neonatal network. *Klin Padiatr*. **224**, 276–281 (2012)
- [73] Suess G.J., Grossmann K.E. und Sroufe L.A.: Effects of Infant Attachment to Mother and Father on Quality of Adaptation in Preschool: From Dyadic to Individual Organisation of Self. *Int J Behav Dev*. **15**, 43–65 (1992)
- [74] Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Te Pas A., Plavka R., Roehr C.C., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Visser G.H.A. und

- Halliday H.L.: European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. **115**, 432–450 (2019)
- [75] Taussky P., O’Neal B., Daugherty W.P., Luke S., Thorpe D., Pooley R.A., Evans C., Hanel R.A. und Freeman W.D.: Validation of frontal near-infrared spectroscopy as noninvasive bedside monitoring for regional cerebral blood flow in brain-injured patients. *Neurosurg Focus*. **32**, 1–6 (2012)
- [76] United Nations: The Millennium Development Goals Report. *United Nations*. 1–72 (2015)
- [77] Vrancken S.L., van Heijst A.F. und de Boode W.P.: Neonatal Hemodynamics: From developmental physiology to comprehensive monitoring. *Front Pediatr*. **6**, 1–15 (2018)
- [78] Wachman E.M. und Lahav A.: The effects of noise on preterm infants in the NICU. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. **96**, 305–309 (2011)
- [79] Ward R.M. und Beachy J.C.: Neonatal complications following preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. **110**, 8–16 (2003)
- [80] WHO: Kangaroo mother care: A practical guide. *WHO Reprod Heal Res*. 1–48 (2003)
- [81] Wintermark P., Hansen A., Warfield S.K., Dukhovny D. und Soul J.S.: Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage*. **85**, 287–293 (2014)
- [82] Woodward L.J., Anderson P.J., Austin N.C., Howard K. und Inder T.E.: Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. **355**, 685–694 (2006)
- [83] World Health Organization: Standards for Improving Quality of Maternal and Newborn Care in Health Facilities. *World Heal Organ*. **6**, e1140–e1141 (2018)
- [84] Yadav S., Brian L. und Kamity R.: Neonatal respiratory distress syndrome. In: Liu J., Sorantin E., Cao H.-Y. (Hrsg) *Neonatal Lung Ultrasonography*. Springer Niederlande, 17–39 (2019)
- [85] Yun Y., Zhang K., Zhang L., Zong H., Meng L. und Han R.: Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. **1**, (2018)
- [86] Zahr L.K. und Balian S.: Responses of premature infants to routine nursing interventions and noise in the nicu. *Nurs Res*. **44**, 179–185 (1995)

- [87] Zeitlin J., Szamotulska K., Drewniak N., Mohangoo A.D., Chalmers J., Sakkeus L., Irgens L., Gatt M., Gissler M. und Blondel B.: Preterm birth time trends in Europe: A study of 19 countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* **120**, 1356–1365 (2013)
- [88] INVOS™ Technology | Medtronic, <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/cerebral-somatic-oximetry/invos-technology.html> (zugegriffen 3. Februar 2020)
- [89] Pschyrembel Online | Treg, [https://www.pschyrembel.de/Minimal Handling/T02NB](https://www.pschyrembel.de/Minimal%20Handling/T02NB) (zugegriffen 3. Februar 2020)

VI. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Christoph Härtel für die Überlassung des mir sehr ans Herz gewachsenen Themas und die allzeit herzliche, erfahrungsreiche und zielorientierte Unterstützung während der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Kathrin Hanke für die warmherzige und intensive Betreuung sowie das stets spürbare Engagement für das Thema bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Tanja Rausch für die vielen hilfreichen Stunden, in denen ich wertvolle Einblicke in das wissenschaftliche und insbesondere statistische Arbeiten erhalten habe.

Nicht zuletzt danke ich all den Frühgeborenen und ihren Eltern für die Teilnahme an den Studien – ohne die großzügige Beteiligung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zum Schluss möchte ich meinen Eltern für die von Zuversicht geprägte bedingungslose Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg danken. Diese war – auch bei der Entstehung dieser Dissertation – stets spürbar.

VII. Publikationen

Poster-Präsentationen:

Kathrin Hanke, Runa Sosnowski, Tanja Rausch, Pia Paul, Alexander Humberg, Wolfgang Göpel, Egbert Herting und Christoph Härtel: **Zerebrale regionale Gewebesauerstoffsättigung während des Haut-Haut-Kontaktes von Frühgeborenen.** 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (2019); *Lübecker interprofessioneller Perinatalkongress* (2019)

Wissenschaftlicher Artikel:

Kathrin Hanke, Tanja K. Rausch, Runa Sosnowski, Pia Paul, Juliane Spiegler, Mirja Müller, Inke R. König, Wolfgang Göpel, Egbert Herting, Christoph Härtel: **Early Skin-to-Skin Contact Does Not Affect Cerebral Tissue Oxygenation in Preterm Infants <32 Weeks of Gestation.** *Children.* **9**, 211 (2022)