

**- pH-Wert oder Basenexzess ? -
Grenzwerte für pH-Wert und Basenexzess
bei reifen Neugeborenen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bianca Beyer

aus

Bad Pyrmont

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. V. M. Roemer

2. Berichterstatter: Professor Dr. K.O. Kagan

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	
1.1. Einführung	6
1.2. Die Azidämie	8
1.2.a. Der Basenexzess	8
1.2.b. Der Basenexzess im extrazellulären Raum (Standard-BE)	9
1.2.c. Der Basenexzess und die Sauerstoff-Sättigung	10
1.3. Die arterio-venöse (AV) pCO ₂ -Differenz	11
1.4. Ziel der Studie	11
2. Material und Methodik	
2.1. Das Studienkollektiv	13
2.2. Der Asphyxie-Komplikationen-Score (AK-Score)	16
2.3. Der Basenexzess (mmol/l)	18
2.4. Die Sauerstoffsättigung (%)	20
2.5. Statistik	22
3. Ergebnisse	
3.1. Vergleich des Säure-Basen-Status von 399 reifen, azidotischen Neugeborenen mit günstigem bzw. ungünstigem postpartalem Verlauf	24
3.1.1. Analyse von 390 reifen, azidotischen Neugeborenen mit günstigem Verlauf	24
3.1.2. Analyse von 9 reifen, azidotischen Neugeborenen mit ungünstigem Verlauf	29
3.2. AK-Score und fetales Säure-Basen-Gleichgewicht im Nabelarterienblut	33

3.3.	AK-Score und AV-Differenzen der Variablen des Säure-Basen-Haushaltes	34
3.4.	Grenzwerte für pH und BE_{oxy} , sowie $BE_{EZR,oxy}$ im Nabelarterienblut unter Beachtung klinischer Kriterien	35
3.5.	„Das Überlappungsproblem“	40
4.	Diskussion	
4.1.	Betrachtung des Studienkollektivs unter Berücksichtigung des postpartalen Verlaufes	42
4.1.1.	Das Studienkollektiv	42
4.1.2.	Vergleich der postpartalen Daten	43
4.1.2.a	Klinische Befunde	43
4.1.2.b	Säure-Basen-Status	45
4.2.	Säure-Basen-Haushalt und AK-Score	46
4.2.1.	AK-Score	46
4.2.2.	Parameter des Säure-Basen-Haushaltes	47
4.3.	Grenzwertdefinition	51
4.4.	pH-Wert oder Basenexzess, welcher Parameter ist im klinischen Alltag aussagekräftiger?	53
4.5.	Einzelfalldarstellung	56
4.6.	Schlussfolgerung	61
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literaturverzeichnis	65
7.	Anhang	72
9.	Erklärung zum Eigenanteil	77
8.	Lebenslauf	78

Abkürzungsverzeichnis

AK-Score	= Asphyxie -Komplikationen-Score
AVD	= arterio-venöse Differenz
BE	= Basenexzess
$BE_{akt.oxy} = BE_B$	= Basenexzess ohne Berücksichtigung der aktuellen O_2 -Sättigung
$BE_{full.oxy} = BE_{oxy}$	= Basenexzess bei voller Reoxigenierung der Blutprobe
BE_{EZR}	= Basenexzess im extrazellulären Raum
$BE_{EZR,oxy}$	= Basenexzess im extrazellulären Raum bei voller Reoxygenierung Blutprobe
BEL	= Beckenendlage
c	= Konzentration
CTG	= Kardiotokogramm
EEG	= Elektroenzephalogramm
EZR	= extrazellulärer Raum
Hb	= Hämoglobin
IVR	= intravasaler Raum
MBU	= Mikroblutuntersuchung
NA	= Nabelarterie
NV	= Nabelvene
SBH	= Säure-Basen-Haushalt
SSW	= Schwangerschaftswoche

1. Einleitung

1.1. Einführung

In der heutigen Geburtshilfe sind die Variablen des fetalen Säure-Basen-Haushaltes gemessen im Nabelarterienblut (NA-Blut) ein wichtiger Parameter zur Diagnose und Beurteilung einer subpartal entstandenen Azidose (Andres und Saade 1999, Berger und Kutschera 1996, Driul und Londero 2008, Dudenhausen und Luhr 1997, Dudenhausen und Milz 2007, Roemer und Wesseler 1991, Roemer 2005b, Saling 1996, Suidan und Young 1985, Victory und Penava 2004). Der pH-Wert im kapillaren Blut des Feten wird bei der Mikroblooduntersuchung (MBU) (Saling 1962) zur Überwachung des Feten im Geburtsverlauf und zur Planung des Entbindungszeitpunktes genutzt. In beiden Einsatzgebieten ist der Grenzwert des pH-Wertes, der zur Risikominimierung nicht unterschritten werden sollte, sowohl für das Neugeborene als auch für den Geburtshelfer bei möglichen juristischen Auseinandersetzungen, von großer Bedeutung.

Weltweit ist jetzt ein Grenzwert von 7,00 für den pH_{NA} -Wert akzeptiert (Andres und Saade 1999, Gilstrap und Leveno 1989, Goldhaber und Gilstrap 1991), da unterhalb dieses Wertes das Morbiditätsrisiko der Neonaten deutlich ansteigt. Gleichwohl gibt es Neugeborene, die mit einem pH_{NA} -Wert $< 7,00$ geboren werden, wohlauf sind und ohne Komplikationen überleben:

T. M. Goodwin et al. (Goodwin und Belai 1992) zeigten bereits 1992 in einer Studie mit 126 Neonaten, die alle einen pH_{NA} -Wert $< 7,00$ hatten, dass 43% dieser Neugeborenen (N=54) keinerlei signifikante Morbidität zeigten und nicht intensivmedizinisch betreut werden mussten. Weitere 21 (17%) Neonaten konnten nach Überwachung bzw. zusätzlicher Sauerstoffgabe ohne erkennbare Schädigung aus der Klinik entlassen werden. 51 (40%) der Neugeborenen zeigten Auffälligkeiten in mindestens einem Organsystem. 15 (13,8%) dieser Neonaten hatten keine hirnorganischen Störungen und 14 (11%) dieser 15 Neugeborenen konnten ebenfalls gesund entlassen werden, bzw. waren bei

Verlaufskontrollen unauffällig. Das heißt, dass 29% (N=37) der Neonaten Komplikationen über die Entlassung hinaus zeigten.

2005 beschrieben S. W. Lavrijsen et al. (Lavrijsen und Uiterwaal 2005) allerdings ein gleich hohes Risiko (%) für Langzeitschäden bei reifen Neugeborenen mit azidotischen und nicht azidotischen pH_{NA} -Werten: Die Autoren verglichen eine Gruppe schwer azidotischer Neugeborener ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,00$) mit einer Gruppe nicht azidotischer Neonaten ($\text{pH}_{\text{NA}} > 7,15$) bezüglich ihrer postpartalen Morbidität und ihrer Langzeitverläufe: Es zeigte sich bei den azidotischen Neugeborenen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung postpartaler Krampfanfälle im Vergleich mit den nicht azidotischen Neonaten. Die Langzeitverläufe der beiden Gruppen unterschieden sich allerdings in den drei gewählten Kriterien neonatale Mortalität, Cerebralparese und neurologische Defizite nicht mehr signifikant.

J. González de Dios (González de Dios und Moya 2000) beschrieb 2000 schlechtere postpartale Verläufe und einen erhöhten klinischen Betreuungsaufwand bei azidotischen Neugeborenen im Vergleich zu nicht azidotischen Neonaten, aber auch er fand keine Unterschiede im Bezug auf neurologische Langzeitfolgen.

E. Svirko (Svirko und Mellanby 2008) folgerte aus seiner retrospektiven Studie an 6- bis 8-jährigen Schulkindern, dass eine isolierte Azidose unter der Geburt nicht zu einer ungünstigen neurologischen Entwicklung führen muss. Die von ihm ermittelten Daten wiesen eine signifikante, negative Korrelation ($p=0,033$) zwischen tiefen pH_{NA} -Werten und durchschnittlichen Testergebnissen bei der Erfassung der nichtverbalen Intelligenz nach.

V. Zupan Simunek (Zupan Simunek 2010) beschrieb in seiner Studie, dass asphyktische Neugeborene ohne Zeichen einer Enzephalopathie gute postpartale Verläufe zeigten. Wohingegen sich bei asphyktischen Neonaten mit einer Enzephalopathie, je nach Schweregrad der Enzephalopathie, häufig neurologische Defizite entwickelten.

Die Tatsache, dass pH_{NA} -Grenzwerte von 7,20 (Saling und Bartnicki 1993, Suidan und Young 1985) oder gar 7,25 (Brand-Niebelschütz und Saling 1994) in der deutschen Geburtshilfe noch in der Diskussion sind und tatsächlich in der

täglichen Praxis auch angewendet werden, unterstreicht die Notwendigkeit, diesen pH-Grenzwert nochmals anhand einer größeren Zahl azidotischer, reifer Neugeborener zu überprüfen.

1.2. Die Azidämie

Eine Azidämie im Nabelschnurblut resultiert aus zwei Reaktionen:

- a) Durch Hypoxie kommt es zu einer anaeroben Glykolyse im intrazellulären Raum. Hierbei wird Pyruvat und Laktat gebildet. Dies führt zu einem Anstieg dieser Parameter im Blut und konsekutiv zu einem Verbrauch von Pufferbasen (metabolische Azidose).
- b) Die Anhäufung von CO_2 im Blut bei gestörter Blutzirkulation (z.B. bei Nabelschnurkompression) führt über die Carboanhydrase der Erythrozyten zum Anstieg der Kohlensäure im Blut (respiratorische Azidose).
($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$)

1.2.a. Der Basenexzess (BE)

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2006) empfahl, den Basenexzess (BE, mmol/l) im NA-Blut (und auch in der Nabelvene) zu bestimmen, da dieser den rein metabolischen, also durch eine Hypoxie induzierten Anteil der Säure-Basen-Störung beschreibt.

Der BE spiegelt also die biochemischen Reaktionen auf eine Hypoxie im intrazellulären Raum wider. Die Studienergebnisse einiger Autoren (Dudenhausen und Milz 2007, Low und Lindsay 1997, Ross und Gala 2002) beschreiben den BE als aussagekräftigen Parameter zur Beurteilung postpartaler Komplikationen bei fetaler Hypoxie.

In vitro lässt sich der BE durch Rücktitration der Blutprobe mittels einer starken Base (z.B. NaOH) auf den Referenz-pH-Wert = 7,40 bei $\text{pCO}_2 = 40$ mmHg und 37°C ohne gleichzeitige Veränderung der aktuellen Sauerstoffsättigung (%) bestimmen. Der BE im Vollblut stellt die Abweichung der Pufferbasen vom Normalwert (42 - 54 mmol/l) dar. Der Pool der Pufferbasen setzt sich aus

Bikarbonat (ca. 20 mmol/l), Hämoglobin (ca. 9 mmol/l), verschiedenen Proteinen und Phosphat (ca. 19 mmol/l) zusammen. Bei einem Verbrauch an Pufferbasen, einem Basendefizit im Rahmen einer Azidose, wird der BE mit einem negativen Vorzeichen in mmol/l angegeben.

Zur klinischen Grenzwertfindung dieses Parameters ist es erforderlich, sich die Verteilungs- und Kompensationsmechanismen im fetalen Organismus bewusst zu machen. Dieses wird in den folgenden Abschnitten erläutert.

1.2.b. Der Basenexzess im extrazellulären Raum (Standard-BE)

In vivo ist der BE im Blut (BE_B) immer auch von der respiratorischen Komponente, also dem pCO_2 , abhängig. Wünscht man eine von pCO_2 -Veränderungen unabhängige Größe zur Bestimmung des BE (eine rein metabolische Komponente also), muss der BE modellhaft für den ganzen extrazellulären Raum (EZR) berechnet werden. Dieses Denkmodell bezeichnet man als „Standardisierung“ und somit den BE_{EZR} als Standard-BE.

Der EZR umfasst die interstitielle Flüssigkeit, das Lymphgefäßvolumen, das Blutplasma sowie die Flüssigkeit in den Erythrozyten und allen anderen zellulären Bestandteilen.

Im Organismus erfolgt bei einer Azidose die Wasserstoffionendilution über den ganzen EZR (Siggaard-Andersen 1966a) hinweg:

Protonen diffundieren aus der schlecht gepufferten interstitiellen Flüssigkeit in das Blutplasma und von dort in die Erythrozyten. Dort werden sie unter Freisetzung von Sauerstoff am Hämoglobinmolekül gebunden.

Nimmt man rein gedanklich an, dass die im intravasalen Raum (IVR) liegenden Erythrozyten gleichmäßig auf den EZR verteilt wären, so reduziert sich natürlich die Hämoglobinkonzentration (cHb) in diesem Modell deutlich. Es ist anzunehmen, dass diese Verdünnung einem Faktor 3 entspricht, da der EZR etwa das 3-fache des IVR umfasst (Roemer 2011). Somit ergibt sich bei einem Hämoglobin (Hb) von 15 g% ein reduziertes, korrigiertes Hb von:
 $15 : 3 = 5 \text{ g\%}$.

Das interstitielle Volumen des Feten bzw. Neugeborenen ist jedoch größer, so dass dieser Faktor hier mit ca. 4 anzusetzen ist (Roemer 2011)

(Hb: $15 : 4 = 3,75$ g%).

Bereits 1991 wiesen Rosén und Murphy (Rosén und Murphy 1991) darauf hin, dass zur genaueren Beschreibung der metabolischen Azidose beim Neonaten der BE_{EZR} berücksichtigt werden sollte.

20 Jahre später beschrieb Roemer (Roemer 2011) den Standard-BE ebenfalls als aussagekräftigen Parameter, empfahl aber zusätzlich eine Korrektur auf 100% Sauerstoffsättigung.

1.2.c. Der Basenexzess und die Sauerstoff-Sättigung

Wie zuvor erwähnt, zählt das Hämoglobin zu den Pufferbasen im Vollblut. Ein O_2 -beladenes Hämoglobinmolekül gibt in saurem Milieu (pH-Erniedrigung) Sauerstoff ab (Bohr-Effekt) und bindet (puffert) dabei H^+ -Ionen. Eine Reoxygenierung des Blutes führt dazu, dass diese vom Hämoglobin gepufferten Protonen wieder freigesetzt werden. So beeinflusst die O_2 -Sättigung die Menge der am Hämoglobinmolekül gebundenen Protonen.

Bei der üblicherweise vom Blutgasanalysator durchgeführten Berechnung des BE werden die in den Erythrozyten gebundenen Wasserstoffionen nicht berücksichtigt, da die aktuelle O_2 -Sättigung nicht bekannt ist. Den so ermittelten BE bezeichnet man als $BE_{akt.oxy}$, ohne Berücksichtigung des Grades der Sauerstoffsättigung. Erst durch die volle Reoxygenierung der Blutprobe, experimentell in vitro oder rein rechnerisch, werden diese gespeicherten Protonen mit erfasst ($BE_{full.oxy}$). So ist im NA-Blut, in dem die O_2 -Sättigung meist gering ist (das pO_2 beträgt ja nur ca. 18mmHg (Roemer 2005a)), der $BE_{full.oxy}$ numerisch kleiner als der $BE_{akt.oxy}$ (z.B. $-6 < -3$).

Dies macht deutlich, dass auch die Sauerstoffsättigung des Blutes bei der Bestimmung des BE eine maßgebliche Rolle spielt.

Im Verlauf dieser Arbeit soll diskutiert werden, ob und inwieweit diese rechnerischen „Korrekturen“ des BE (d.h. Berechnung des BE für den EZR und

die „Korrektur“ auf volle Oxygenierung) zum Ausgleich der in vitro- in vivo-Differenzen für den klinischen Alltag hilfreich und sinnvoll sind. Nur eine deutlich bessere prognostische Aussagekraft eines dieser beiden Parameter im Hinblick auf fetale Komplikationen und Schädigungen würde den erhöhten technischen und finanziellen Aufwand (z. B. Bestimmung bzw. Berechnung der prozentualen Sättigung des Hämoglobins im Nabelschnurblut) rechtfertigen.

1.3. Die arterio-venöse pCO₂-Differenz

Bereits 1998 wies Y. Belai (Belai und Goodwin 1998) auf die Aussagekraft der arterio-venösen-pCO₂-Differenz (AVD) im Blut der Nabelschnurgefäße hin. Er beschrieb diesen Parameter als neues Instrument zur Vorhersage neonataler Morbidität und persistierender neurologischer Schäden bei Neugeborenen nach erlittener peripartaler Asphyxie. In seiner Analyse von 82 reif geborenen, azidotischen (pH<7,00) Neonaten ohne Fehlbildungen wies er nach, dass eine AVD des pCO₂>25 Torr ein hoch sensitiver und selektiver Parameter zur Identifizierung azidotischer Neugeborener mit postpartalen Komplikationen ist. Diese Neonaten hatten vermehrt Krämpfe, Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, Funktionsstörungen im kardiopulmonalen, sowie im renalen System und eine auffällige Entwicklung in der Neonatalperiode.

Diese von ihm beschriebenen Ergebnisse wurden mit den Daten dieser Studie verglichen.

1.4. Ziel der Studie

Im Folgenden soll die Bedeutung des pH_{NA}-Wertes sowie die der unterschiedlich berechneten BE-Werte als Prognoseparameter einer fetalen, subpartal erlittenen Schädigung analysiert werden. Es wird der Versuch unternommen, Grenzwerte für diese Parameter zu definieren, deren Unter- oder Überschreiten eine neonatale Gefährdung wahrscheinlich macht.

Das Respektieren dieser Grenzen würde für den klinischen Gebrauch, aber auch für juristische Auseinandersetzungen hilfreich sein.

Durch den Vergleich einzelner Messgrößen des Säure-Basen-Haushaltes soll der zur Beschreibung des neonatalen Risikos effektivste Parameter dargestellt werden.

Vorab bedarf es einer Auswertung der im Studienkollektiv beobachteten, postpartalen Komplikationen und deren Quantifizierung, sowie einer Analyse der ermittelten Blutgaswerte. Hierfür wurde das Kollektiv unterteilt in Neugeborene, die ohne erkennbare Schädigung entlassen werden konnten und Neonaten, die einen pathologischen postpartalen Verlauf hatten.

Die Darstellung zweier Einzelfälle soll die Komplexität des Ursache-Wirkung-Folge-Gefüges der fetalen Azidose und die daraus resultierenden Komplikationen beleuchten. Ausgewählt wurden 2 Neugeborene, die bei ungefähr gleichem pH_{NA} -Wert deutlich differente postpartale Verläufe hatten.

2. Methodik

2.1. Das Studienkollektiv

Die Prävalenz einer schweren peripartalen Azidose ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,000$) im Bezirk Westfalen-Lippe liegt bei ca. 0,34 % (Roemer und Mähling 2002). Auch die Studie von J. González de Dios (González de Dios und Moya 2000) zeigt über einen Beobachtungszeitraum von 64 Monaten hinweg eine Häufigkeit von 0,3 % bei reifen Neugeborenen. Graham (Graham und Ruis 2008) beschreibt in seiner Literaturstudie eine Inzidenz für einen $\text{pH}_{\text{NA}} < 7,0$ bei der Geburt von 3,7 auf 1000 (0,37 %) reife Neugeborene ohne Fehlbildungen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu ermitteln, ist daher eine große Fallzahl erforderlich. Bei der niedrigen Prävalenz wurde die Studie rein retrospektiv angelegt, um in einem angemessenen Zeitrahmen einen möglichst großen Datensatz zu erhalten. Da in der deutschen Geburtshilfe lange Zeit ein $\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$ bereits als „pathologisch“ galt (Kubli und Hon 1969, Kubli und Rüttgers 1970), wurden alle Neugeborenen mit einem $\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$ in diese Studie aufgenommen. Die geburtshilflichen Daten der 326 azidotischen Neonaten der Frauenklinik Detmold (damals Chefarzt Prof. Dr. V. M. Roemer) aus 15 Jahren und Befunde der Neugeborenenintensivstation (Entlassungsberichte) der Kinderklinik (Chefarzt Dr. K. Wessler) des Klinikum Lippe-Detmold GmbH aus den Jahren 1992-2006 wurden auf einem Erfassungsbogen (siehe Anhang S.69) dokumentiert und in das durch Herrn Prof. Roemer zur Verfügung gestellte IBM-System (IBM 6150, AIX Betriebssystem) eingegeben. Nach einer Plausibilitätsprüfung wurden die Daten abgespeichert. Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Roemer mit Hilfe seines großen Programmpaketes (siehe Seite 22). In nahezu allen Fällen waren Messungen des Säure-Basen-Haushaltes im arteriellen und venösen Nabelblut erfolgt. Nur in einigen, wenigen Fällen fehlte die Bestimmung aus dem Nabelvenenblut. Diese Messungen erfolgten im Rahmen der klinischen Routine durch geübtes Personal mit Hilfe eines Radiometer ABL 500 Gerätes.

Die medizinische Neugeborenenversorgung und Reanimation war durch ausgebildete Neonatologen Tag und Nacht gewährleistet.

Die Apgar-Zahlen (nach 1, 5 und 10 Min.) wurden durch die Neonatologen unter Nutzung einer speziellen, elektrischen Uhr bestimmt. Diese wurde mit der Geburt des Kindes vom Geburtshelfer routinemäßig aktiviert, so dass der postpartale Zeitverlauf und alle ergriffenen Maßnahmen exakt dokumentiert werden konnten.

Zur Erfassung der neonatalen Morbidität wurden die in den kinderärztlichen Krankengeschichten aufgeführten Entlassungsdiagnosen der Neugeborenen ausgewertet. Auch wenn die Anzahl dieser Diagnosen, insbesondere bei asphyktischen Frühgeborenen, im Einzelfall größer war, sollten nur maximal drei Abschlussleitdiagnosen simultan berücksichtigt werden, um die neonatale Morbidität bei schweren Azidosen zusammenzufassen. Da keine exakten Zeitangaben für die Entwicklung der neonatalen Pathologie in allen Fällen aus den einzelnen Krankengeschichten entnommen werden konnten, wurden retrospektiv die „Leitdiagnosen“ des Neugeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Kinderklinik dokumentiert. Waren mehr als drei neonatale Organsysteme von der Hypoxie betroffen, wurde dies als „Multiorganversagen“ ohne weitere Quantifizierung dokumentiert.

Verstarb ein Neugeborenes in der Klinik, so wurde der Todeszeitpunkt in Stunden postpartum angegeben.

Trotz des relativ langen Beobachtungszeitraums von 15 Jahren war die Anzahl der schwerst azidotischen Neugeborenen (z.B. $\text{pH}_{\text{NA}} < 6,800$) zu klein, um daraus statistisch verwertbare Schlüsse ziehen zu können. Deshalb wurde auf eine zweite Datenbank aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (Direktor damals: Prof. Dr. K. Hammacher und Prof. Dr. H. A. Hirsch) zurückgegriffen. Diese Datenbank war von Prof. Roemer und seinen Mitarbeitern viele Jahre zuvor (in den 1970/80er Jahren) angelegt und betreut worden. Sie enthält alle notwendigen Informationen von 18766 Neugeborenen, die für diese Studie notwendig sind, einschließlich der Bestimmung der Säure-Basen-Parameter im arteriellen und venösen Nabelschnurblut. Allerdings waren nur in 12345 Fällen

diese Werte (pH, pCO₂ und pO₂) völlig komplett. Auch in der UFK Tübingen wurde mit Radiometer-Geräten (verschiedene Modelle) gearbeitet.

Unter Verwendung eines speziell für diese Erhebung entwickelten Interface-Programms konnte Prof. Roemer so zusätzlich 187 Neonaten mit kompletten Datensätzen (pH_{NA} < 7,100) ermitteln. Daten dieser 187 Neonaten wurden zu den zuvor erfassten Werten hinzugefügt, so dass in der Summe Angaben von 513 Neonaten mit einem pH_{NA} < 7,100 ausgewertet werden konnten.

Neun Neugeborene dieser Gesamtpopulation wurden wegen schwerer Fehlbildungen von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Diese Fehlbildungen hätten möglicherweise sowohl den Apgar-Score als auch den klinischen Verlauf beeinflusst.

Somit umfasst die Studienpopulation 504 Neonaten (399 reife Neugeborene ($\geq 37+0$ SSW) und 105 Frühgeborene ($< 37+0$ SSW)).

Immer gibt es auch Neugeborene, die mit einem pH_{NA} > 7,100 zur Welt kommen und trotzdem klinische Komplikationen zeigen.

Um auf die Frühmorbidity nicht schwer azidotischer oder nicht azidotischer Neonaten einzugehen, wurden von Prof. Roemer aus der Datenbank der UFK Tübingen (n = 12345) Vergleichspartner (alle mit einem pH_{NA} > 7,100) zu unserem Studienkollektiv elektronisch ermittelt.

Vier Variablen dienten dabei zur „Paarbildung“:

1. Gestationsalter (SSW);
2. Geburtsgewicht (± 100 g);
3. Geschlecht und
4. Parität.

In 12 Fällen konnte aufgrund eines sehr niedrigen oder sehr hohen (1 Fall) Geburtsgewichtes kein Vergleichspartner gefunden werden. Dies wurde schlussendlich akzeptiert.

In der so ermittelten Gruppe von Neonaten sollte untersucht werden, ob und in welchem Umfang pathologische postpartale Verläufe auch ohne Azidose auftreten. Des Weiteren erschien eine Analyse des SBH in dieser Gruppe interessant zu sein.

2.2. Der Asphyxie-Komplikationen-Score (AK-Score)

Zur reproduzierbaren und zahlenmäßigen Beschreibung der perinatalen Komplikationen bei Hypoxie, verbunden mit einer schweren Azidose, war es notwendig, einen Index zu entwickeln, der sowohl die postpartalen Komplikationen als auch die durchgeführten klinischen Maßnahmen widerspiegelt.

Hypoxie und Azidose verursachen beim Neugeborenen meist eine regelhafte Abfolge von klinischen Ereignissen wie Reanimation, Verlegung auf eine neonatologische Intensivstation, Morbidität und auch Mortalität.

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren sollte ein AK-Score formuliert werden. Setzt man in jedem einzelnen Fall den berechneten Index dieses Scores ins Verhältnis zu der Schwere der Säure-Basen-Störung, so schien es möglich, klinisch verlässliche Grenzwerte für die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes zu definieren.

In der statistischen Auswertung zeigte sich allerdings schnell, dass alle klinischen Maßnahmen zur Lebenserhaltung eines asphyktischen Neugeborenen wie Intubation, Gabe von NaHCO_3 oder Suprarenin, Verlegung auf die Intensivstation etc. ungeeignet waren, da die Variabilität zu hoch war: Es gab keinen verbindlichen Plan für alle beteiligten Neonatologen, so dass eine Ursache dieser Variabilität sicher im differenten klinischen Vorgehen der verschiedenen, über die Zeit (15 Jahre) beteiligten Neonatologen zu sehen war. Die klinischen Maßnahmen waren daher statistisch nicht suffizient nutzbar, um sie in einem Score numerisch zusammenzufassen.

Als sinnvoll erwies sich ein „einfacher“ AK-Score, der nur rein objektive Verlaufparameter wie die Apgar-Zahl (A-Score) und allfällige klinische Komplikationen (K-Score) der einzelnen Neugeborenen bis zur Entlassung berücksichtigte.

Bereits in den 1950er Jahren wurde von Virginia Apgar (Apgar 1953) der später nach ihr benannte Apgar-Score eingeführt. Auch heute noch ist dieser Score weltweit akzeptiert (Hübner und Juárez 2002) und wird zur Beurteilung des Neugeborenen postpartum eingesetzt. In der Testung aller 3 Apgar-Zahlen,

erwies sich der 1-Min.-Wert für den AK-Score als aussagekräftigster Parameter. Er schien die tatsächliche Belastung durch die Geburt am besten darzustellen. Viele Neonaten waren nach 10 Minuten bereits gut adaptiert und hatten einen 10-Min.-Apgar-Wert > 7.

Im Gegensatz zur Apgar-Zahl wurde der AK-Score in „komplementärem Sinn“ entworfen, d.h.: Schwerkranke Neonaten haben hohe Werte, gesunde und vitale Neugeborene hingegen haben niedrige Score-Werte oder gar 0 Punkte. Der 1-Min.-Apgar-Index wurde daher in diesem Score in jedem Fall mit einer Differenzberechnung genutzt:

$$\text{AK-Score} = (10 - \text{Apgar 1 Minute}) + \text{K-Score}$$

Die Score-Punkte für den K-Score wurden willkürlich vergeben (siehe Tab. 1). Falls erforderlich, konnten die Punkte im Programm zur besseren „Gewichtung“ verändert werden. Nach erfolgter Festlegung wurden sie in allen Berechnungen immer beibehalten.

Es wurden nicht alle postpartalen Komplikationen in den Score aufgenommen, da einige nicht eindeutig ursächlich durch Hypoxie und Azidose (z.B. postpartale Sepsis) bedingt sind.

Die Einteilung der hypoxieinduzierten Enzephalopathie erfolgte nach Sarnat (Sarnat und Sarnat 1976).

Tab. 1: Numerische Bewertung der Komplikationen (K-Score) und der APGAR-Zahl

AK-Score	
	Punkte
Apgar 1 Min.	0-10
Atemnotsyndrom (Grad 1)	2
Atemnotsyndrom (Grad 2)	2
Atemnotsyndrom (Grad 3)	2
Respiratorische Anpassungsstörung	2
Postpartale Krämpfanfälle	10
Tetraspastik	10
Anurie (isoliert)	10
Enzephalopathie (Grad1-3 nach Sarnat)	10
Multiorganversagen (>3 Organsysteme)	15
Koagulopathie	10
Tod ≤ 28. Tag postpartal	20

(Erstveröffentlichung: Roemer und Beyer 2008)

2.3. Der Basenexzess (mmol/l)

Um die Grenzwerte für die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes festzulegen, ist nicht nur die reproduzierbare Beschreibung der perinatalen Morbidität erforderlich, sondern auch eine exakte Bestimmung der blutgasanalytischen Parameter. Hierfür scheint es unumgänglich, die Bestimmung des BE kurz zu erörtern. (Lang und Zander 2002, Roemer 2005b, Roemer 2007a).

Der BE wurde 1960 von Siggaard-Andersen (Siggaard-Andersen und Engel 1960) in die klinische Medizin eingeführt und seitdem weltweit erfolgreich angewendet.

Statistisch zeigt sich erwartungsgemäß eine enge Korrelation zwischen pH und BE im NA-Blut: $r = -0,788$, $N = 7888$, $p \ll 0,0001$ (Roemer 2005b).

Physiologisch beschreiben diese Parameter allerdings unterschiedliche Quantitäten. Der pH-Wert ist der negativ dekadische Logarithmus der Wasserstoff-Ionen-Konzentration (cH^+) einer wässrigen Lösung.

Der BE ist definiert als der negative Wert der Konzentration der titrierbaren H^+ -Ionen im Blut gemessen in mmol/l. Dieser kann experimentell durch Titration der Blutprobe unter Verwendung einer starken Base, wie z.B. NaOH, auf den Referenz-pH-Wert von 7,400 und ein pCO_2 von 40 mmHg (5,33 kPa) bei einer Temperatur von 37° C ermittelt werden. Die benötigte Menge der starken Base (mmol/l) mit negativem Vorzeichen wird als BE bezeichnet. Der negative Wert soll das Basen-Defizit (also den Protonenüberschuss) im Blut kennzeichnen, das durch die vermehrte Bildung von Lactat im Rahmen der anaeroben Glykolyse de novo entsteht.

Heute wird der Wert der titrierbaren Wasserstoff-Ionen-Konzentration in vitro nicht durch Titration, sondern durch Kalkulation unter Verwendung des pH-Wertes, des pCO_2 und der Hämoglobinkonzentration (soweit verfügbar) bei 37° C bestimmt. In dieser Studie wurde die von Siggaard-Andersen (Siggaard-Andersen 1977) entwickelte und von ihm nach Donald Dexter Van Slyke benannte Gleichung zur Berechnung benutzt. Diese findet in vielen Blutgasanalysatoren weltweit Verwendung.

Unter Verwendung dieser Gleichung liegt der BE im Vollblut bei einem $pH = 7,400$, einem $pCO_2 = 40\text{mmHg}$ und $cHb = 16,0\text{ g\%}$ per definitionem exakt bei Null (Siggaard-Andersen 1977).

Zur Berechnung des BE_{EZR} muss die angenommene gleichmäßige Verteilung des Hämoglobins auf den EZR berücksichtigt werden. Hierfür wird die cHb_B mit dem Faktor 0,25 (beim Feten) (Roemer 2011) multipliziert, weil der extrazelluläre Raum entsprechend (4mal) größer ist. Den BE_{EZR} nennt man

auch Standard-BE, weil der beschriebene Rechengvorgang als Standardisierung bezeichnet wird.

2.4. Die Sauerstoffsättigung (%)

Sowohl der BE als auch die „Puffer-Base“ (PB) waren ursprünglich für voll oxygeniertes Blut (100 % sO₂) definiert (Siggaard-Andersen und Engel 1960, Siggaard-Andersen 1966b).

1964 erkannte bereits der englische Anästhesist S. Crawford (Crawford und Holaday 1964) einen signifikanten Unterschied des BE je nach Grad der Oxygenierung des fetalen Hämoglobins.

Im Nabelarterienblut, in dem die prozentuale Oxygenierung des Hämoglobins normalerweise niedrig ist (pO₂ nur ca. 18 mmHg), liegt der nach voller Reoxygenierung der Blutprobe, bzw. nach rechnerischer Korrektur auf 100% sO₂ ermittelte BE niedriger, als der gemessene Wert (z. B. -10,0 mmol/l statt -7,0 mmol/l).

Die Oxygenierung des Hämoglobins (cHb (g %)) führt zu einem Anstieg der titrierbaren Protonen, weil diese durch „Bindung“ des Sauerstoffs im Häm-Molekül vom Globin freigesetzt werden. Diesen Vorgang nennt man traditionell „Haldane-Effekt“, benannt nach J.S. Haldane, der diesen Zusammenhang als erster beschrieb (Siggaard-Andersen und Garby 1973). Er beschreibt die Bindungsfähigkeit des Hämoglobins für CO₂ in Abhängigkeit von der O₂-Sättigung. Je geringer der Sauerstoffpartialdruck ist, desto mehr Kohlendioxid und Protonen bindet das Hämoglobin und setzt dabei Sauerstoff frei. Desoxygenierung führt daher zur Bildung von NH⁺-, NH₂⁺- und NH₃⁺- Gruppen im Hämoglobinmolekül, während freie Protonen verschwinden. Bei einer schweren Azidose sind die fetalen Erythrozyten voll „gesogen“ mit Protonen. Diese gebundenen Protonen (Bohr-Protonen (Siggaard-Andersen und Garby 1973)) werden durch die Reoxygenierung der Blutprobe auf 100 % sO₂ wieder freigesetzt und müssen rücktitriert werden, um den BE korrekt zu bestimmen.

Bezeichnet man den BE, den das Analysegerät normalerweise ausgibt, als $BE_{akt.oxy}$ (in Unkenntnis der fetalen O_2 -Sättigung) und den BE nach kompletter Reoxygenierung als $BE_{full.oxy}$, kann die folgende Gleichung nach Siggaard-Andersen (Siggaard-Andersen 1964, Siggaard-Andersen und Salling 1971) verifiziert werden (Hb in mmol/l):

$$1) BE_{akt.oxy} = BE_{full.oxy} + 0,306 \times cHb \times (1-sO_2)$$

Diese an die Puffergruppen des teilweise desoxygenierten Hb-Moleküls gebundenen H^+ -Ionen ($BE_{akt.oxy}$) müssen zu den Wasserstoffionen der Blutprobe ($BE_{full.oxy}$) addiert werden.

Rechnerisch ist der BE also sowohl eine Funktion des cHb (g %) als auch der Sauerstoffsättigung des Hämoleküls.

Da der BE für voll oxygeniertes Blut definiert war, muss der aktuelle BE, den das Analysegerät ermittelt, gemäß der oben beschriebenen 1. Gleichung folgendermaßen „korrigiert“ werden:

$$2) BE_{full.oxy} = BE_{akt.oxy} - 0,306 \times cHb \times (1-sO_2)$$

Diese Gleichung zeigt deutlich, dass sich der $BE_{full.oxy}$ aus 2 Komponenten zusammensetzt: $BE_{akt.oxy}$ und dem Produkt: $0,3 \times cHb \times (1 - sO_2)$. Dieses Produkt stellt die im Hämoglobin gebundenen und durch Reoxygenierung frei werdenden H^+ -Ionen dar. Da der BE als negativer Wert angegeben wird, muss dieses Produkt vom $BE_{akt.oxy}$ subtrahiert werden (- mal - = +).

Die nach Siggaard-Andersen (Siggaard-Andersen 1977) berechneten BE-Werte wurden jeweils mit Hilfe dieser Gleichung umgerechnet, d. h. „korrigiert“.

Durch die volle Oxygenierung der Blutprobe werden pro 1 mol Sauerstoff 0,306 mol Wasserstoffionen freigesetzt. Dieser Wert wird Haldane-Koeffizient genannt und geht entsprechend in die Gleichung ein. Ist die cHb in g/dl angegeben, muss der Haldane-Koeffizient durch 1,6114 (= molare Masse des Hämoglobins) dividiert werden, um eine Angabe in mmol/l zu erreichen. ($0,306 : 1,6114 =$ gerundet 0,19)

In dieser Arbeit bezeichnet BE_{oxy} den definierten $BE_{full.oxy}$, d. h. nach rechnerischer Korrektur des BE auf 100 % O_2 -Sättigung.

Wie oben beschrieben, wirken sich Veränderungen der fetalen Sauerstoffsättigung auf den Säure-Basen-Haushalt aus.

Die korrekte Erfassung des fetalen BE erfordert also eine ebenfalls korrekte Ermittlung der fetalen Sauerstoffsättigung (sO_2 (%)).

Es konnte gezeigt werden, dass die O_2 -Dissoziationskurve für fetales, bzw. frisches, neonatales Blut bei einem pH von 7,400 identisch ist mit der Kurve für adultes Blut (HbA) bei einem pH von 7.555 (Nelson und Prod'hom 1964). Diese Beobachtung nutzend entwickelten Ruiz (Ruiz und Tucker 1975) eine Formel zur Ableitung der Standard-Sauerstoff-Hämoglobin-Dissoziationskurve in Anlehnung an John Severinghaus, bei 37° C und pH = 7,400. Sie adaptierten dann diese Formel für fetales Blut (HbF) unter Berücksichtigung der zuvor erwähnten pH-abhängigen Verschiebung.

In dieser Berechnung beläuft sich der P_{50} -Wert für HbF auf 22,8 mmHg (pH = 7,400 und pCO_2 = 40 mmHg) im Nabelschnurblut (Roemer 2005a). Die sO_2 (%) für HbF wurde in Anlehnung an Ruiz (Ruiz und Tucker 1975) berechnet.

In allen Berechnungen dieser Studie wurde eine $cHb_{NA} = 15,2$ g/dl verwendet (Roemer 2007a).

2.5. Statistik

Für die statistischen Vergleiche wurden nichtparametrische Testverfahren wie der Mann-Whitney-U-Test (Mittelwertvergleich) (Büning und Trenkler 1998), sowie der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's Rho) (Spearman 1904) und der Pearson'sche Korrelationskoeffizient (Pearson's r) (Hartung 1999) eingesetzt.

Alle für diese Studie erforderlichen Programme wurden von Prof. Dr. V.M. Roemer in Fortran geschrieben. Die Berechnungen wurden zusammen mit Prof. Roemer durchgeführt.

Zur statistischen Analyse und Präsentation der Ergebnisse wurde die JMP-Software (Version 4, SAS Institut, Cary, NC 27513, SAS Campus Drive, USA) genutzt. Parametrische und nichtparametrische Statistiken wurden je nach Maßgabe des statistischen Problems mit Hilfe von Routinen aus dem Scientific Subroutine Package der IBM (SSP, Version 4, 1985) bearbeitet.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich des Säure-Basen-Status von 399 reifen, azidotischen Neugeborenen mit günstigem bzw. pathologischem postpartalem Verlauf

Azidotische ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$) und auch schwerst azidotische ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,000$) Neonaten haben häufig nach vorübergehenden Anpassungsstörungen eine gute Langzeitprognose. Glücklicherweise zeigen nur wenige Neonaten, die eine peripartale Azidose erlitten haben, lebenslange Schäden.

Allerdings sind Grenzwerte im Nabelarterienblut für den pH-Wert, pCO_2 , BE_{oxy} bzw. $\text{BE}_{\text{EZR, oxy}}$ und sO_2 , deren Unter- bzw. Überschreiten mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Schädigung des Neonaten führt, nicht sicher bekannt. Von den 399 reifen Neugeborenen mit einem $\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$ hatten 390 einen guten Verlauf bis zum Verlassen der Kinderklinik.

9 Neugeborene zeigten schwere Probleme. Beide Gruppen wurden daher getrennt voneinander analysiert.

3.1.1. Analyse von 390 reifen, azidotischen Neugeborenen mit gutem Verlauf

10 % der 390 Neonaten mit gutem Verlauf hatten einen pH_{NA} -Wert $< 7,000$. Der niedrigste pH_{NA} -Wert lag bei 6,717 und der Median bei 7,068.

Die Verteilung der Nabelarterien pH-Werte ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

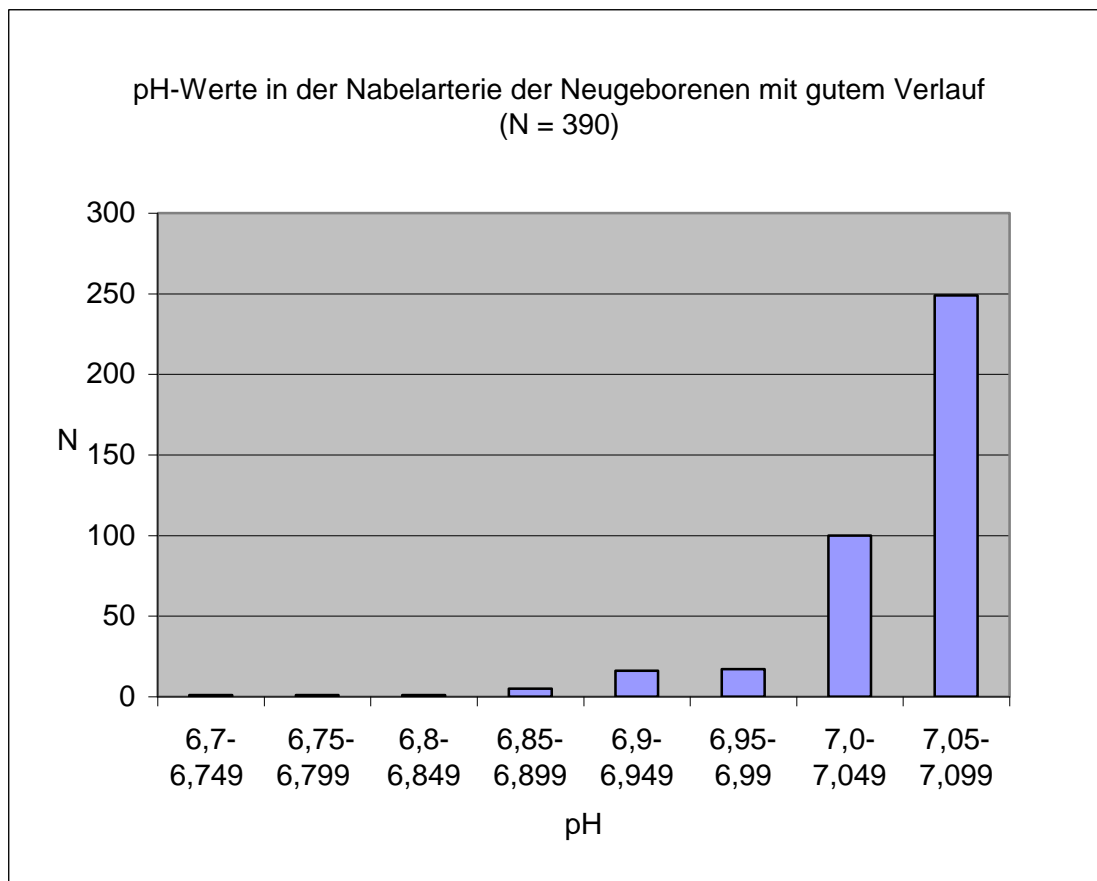


Abb. 1: Verteilung des pH_{NA} -Wertes bei Neonaten mit gutem Verlauf (N = 390)

Der Median des pCO_2 betrug 69,9 mmHg und der Mittelwert $70,4 \pm 11,9$ mmHg; der tiefste pCO_2 -Wert lag bei 39,8 mmHg und der höchste bei 118 mmHg. Der Median des BE_{oxy} betrug -16,5 mmol/l und der des $BE_{EZR,oxy}$ -10,4 mmol/l, der Mittelwert des BE_{oxy} lag bei $-17 \pm 2,9$ mmol/l und der des $BE_{EZR,oxy}$ bei $-10,6 \pm 2,9$ mmol/l. Der tiefste BE_{oxy} betrug -32,4 mmol/l, der tiefste $BE_{EZR,oxy}$ -21,2 mmol/l und der höchste Wert dieser Parameter lag bei -10,5 bzw. -3,1 mmol/l. In dieser Stichprobe lag die 10. Perzentile der Verteilung des BE_{oxy} bei -20,8 und des $BE_{EZR,oxy}$ bei -14,2 mmol/l. Es ist interessant, dass nur 10 % dieser Neugeborenen ohne klinische Zeichen für eine länger andauernde Beeinträchtigung eine Sauerstoffsättigung unter 2,95 %, gerundet also 3 %, hatten. So war die fetale Oxygenierung zwar sehr gering, aber in der Mehrzahl der Fälle (90 %) vermutlich gerade noch intakt.

Tab. 2: Darstellung wesentlicher Größen des Säure-Basen-Haushaltes (SBH) bei 390 Neonaten mit $\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$ und gutem Verlauf

Nabelarterie	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
pH	6,717	7,09	7,068	$7,051 \pm 0,051$
pCO ₂ (mmHg)	39,8	118	69,9	$70,6 \pm 11,9$
BE _{oxy} (mmol/l)	-32,4	-10,5	-16,5	$-17,0 \pm 2,9$
BE _{EZR,oxy} (mmol/l)	-21,2	-3,2	-10,4	$-10,6 \pm 2,9$
sO ₂ (%)	0,63	100	10,2	$13,8 \pm 12,0$

Allerdings bedeutet die Entlassung aus der Kinderklinik in gesundem Zustand ohne erkennbare Schäden nicht, dass es in den ersten Lebensstagen dieser 390 reifen Neugeborenen gar keine Schwierigkeiten gab. So erlitten einige komplizierte Geburten, mussten beatmet werden oder zeigten z.B. Krampfanfälle.

Die mittlere Schwangerschaftsdauer dieser Neugeborenen betrug $39,8 \pm 1,0$ Wochen.

Nur 52,3 % der Neonaten (N = 204) wurden vaginal spontan geboren.

5 (1,28 %) Neugeborene kamen nach Forzeps-Versuch und 9 (2,3 %) nach gescheitertem Versuch einer Vakuum-Extraktion dann per Kaiserschnitt zur Welt. 8,2 % (N = 32) der Neonaten wurden per Notfall-Sectio entbunden.

Die Verteilung der Geburtsmodi der 390 ungeschädigten Neonaten ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Verteilung der Geburtsmodi der 390 Neonaten mit gutem Verlauf (da auch „Versuche“ dokumentiert sind und so Kombinationen entstehen, ist die Summe (Σ) > 390, bzw. > 100 %)

Modus	N	%
vaginal, spontan	204	52,32
Forzeps-Extraktion	55	14,10
Forzeps-Versuch	5	1,28
Rotationsforzeps *	10	2,56
Vakuumextraktion	46	11,78
Vakuumex.-Versuch	9	2,30
Primäre Sectio	23	5,90
Sekundäre Sectio	27	6,92
Notfall-Sectio	32	8,21
BEL-Geburt mit Manualhilfe	8	2,05

(* Forzeps-Extraktion mit aktiver Drehung des kindlichen Kopfes um bis zu 180°)

Die Zustandsdiagnostik dieser reifen Neugeborenen unmittelbar postpartal erfolgte nach dem Apgar-Schema.

5,4 % (N = 21) der Neonaten hatten einen 1-Min.-Apgar-Wert ≤ 3 . Einen 1-Min.-Apgar-Wert von 9 bzw. 10 hatten 160 (41 %) Neonaten. Das heißt, dass 41 % der schwer azidotischen Neugeborenen ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$) bereits nach einer Minute lebensfrisch waren.

Nach 5 Minuten hatten 95,4 % der 390 Neugeborenen einen Apgar-Wert ≥ 7 . Nur 4,5 % der Neonaten hatten also einen 5-Min.-Apgar-Wert < 7 und hiervon nur 1 Neugeborenes einen 5-Min.-Apgar-Wert von 3.

Eine Übersicht dieser Zahlen zeigt Tabelle 4.

Tab. 4: Verteilung der drei Apgar-Zahlen bei 390 Neugeborenen mit $pH_{NA} < 7,100$ und gutem Verlauf

Apgar-Zahl	1 Minute		5 Minuten		10 Minuten	
	N	%	N	%	N	%
0	1	0,26	0	0	0	0
1	4	1,03	0	0	0	0
2	5	1,28	0	0	0	0
3	11	2,82	1	0,26	0	0
4	8	2,05	1	0,26	0	0
5	25	6,41	4	1,03	1	0,26
6	29	7,44	11	2,82	4	1,03
7	59	15,13	12	3,08	5	1,28
8	88	22,56	46	11,79	19	4,87
9	119	30,51	111	28,46	60	15,38
10	41	10,51	203	52,05	301	77,18

Die postpartale Versorgung der Neugeborenen erfolgte, wenn erforderlich, durch den immer anwesenden Neonatologen.

Bei 66,2 % (N = 258) der Neonaten trat keinerlei Frühmorbidity auf. 15,4 % (N = 60) der Kinder entwickelten leichte respiratorische Anpassungsprobleme.

Nach Anreicherung der Atemluft mit Sauerstoff und ohne weitere Atemhilfe normalisierte sich die Atmung dieser Neugeborenen rasch.

Bei 18,5 % (N = 72) der Neugeborenen war eine Maskenbeatmung erforderlich und 2,1 % (N = 8) der Neonaten mussten im weiteren Verlauf doch noch intubiert werden.

26,9 % (N = 105) der Neonaten wurden noch innerhalb der ersten Lebenswoche auf die Kinderintensivstation verlegt. Vier (1%) Neugeborene zeigten Krampfanfälle.

3.1.2. Analyse von 9 reifen, azidotischen Neugeborenen mit schlechtem Verlauf

9 (2,3 %) der 399 Neonaten mit einem pH_{NA} -Wert $< 7,100$ konnten nicht unversehrt aus der Klinik entlassen werden. 6 Neugeborene (66,7 %) verließen „krank“ die Kinderklinik und 3 verstarben (33,3 %).

Tab. 5: postpartaler Verlauf der Neonaten mit schlechtem Ausgang

Verlauf	Anzahl (N)	%
krank entlassen	6	66,7
Tod bis einschließlich 7.Tag	1	11,1
Tod bis einschließlich 28. Tag	1	11,1
Tod nach dem 28. Tag	1	11,1

Die Morbidität der „kranken“ Neugeborenen war mannigfaltig. 2 Neonaten erlitten eine Sepsis und eines entwickelte eine konnatale Pneumonie. Ein Multiorganversagen zeigte sich in einem Fall. Als neurologische Komplikation wurde bei einem Kind eine Tetraspastik, in 2 Fällen Krampfanfälle und bei 3 Neugeborenen eine Enzephalopathie (klassifiziert nach Sarnat Grad 1-3) dokumentiert. Eine Übersicht der beschriebenen Morbidität dieser 9 Neonaten ist in Tabelle 6 zusammengestellt. Die Summe der Fälle ist größer als 9, weil die Neugeborenen meistens mehrere Komplikationen hatten.

Tab. 6: Morbidität der Neonaten (N = 9) mit schlechtem Verlauf
(Mehrfachnennungen möglich)

Morbidität	Anzahl (N)	Anzahl (%)
Verbrauchskoagulopathie	2	22,2 %
Tetraspastik	1	11,1 %
Sepsis	2	22,2 %
Ernste respiratorische Anpassungsstörungen	4	44,4 %
Niereninsuffizienz / Anurie	2	22,2 %
Missbildungen (leichte)	2	22,2 %
Krämpfe	2	22,2 %
konnatale Pneumonie	1	11,1 %
Hyperbilirubinämie (simplex)	1	11,1 %
Enzephalopathie (Sarnat: 1-3)	3	33,3 %
Multiorganversagen	1	11,1 %

Bei den Neugeborenen mit ungünstigem Ausgang zeigte sich ein minimaler pH_{NA} -Wert von 6,542 und ein maximaler pH_{NA} -Wert von 7,086. Der Median lag bei 6,970 und der Mittelwert bei $6,895 \pm 0,178$.

Der Median des pCO_2 betrug 85,5 mmHg und der Mittelwert $87,1 \pm 20,3$ mmHg. Der höchste, gemessene Wert für diesen Parameter lag bei 113,5 mmHg und der niedrigste bei 61,5 mmHg.

Der Median des BE_{oxy} betrug -21,1 mmol/l und der des $BE_{EZR,oxy}$ -14,4 mmol/l; der Mittelwert des BE_{oxy} lag bei $-23,4 \pm 8,4$ mmol/l und des $BE_{EZR,oxy}$ bei $-15,5 \pm 5,6$. Für die Sauerstoffsättigung wurde ein Minimum von 0,71 % und ein Maximum von 8,5 % berechnet.

Diese Messergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Tab. 7: Darstellung wesentlicher Größen des Säure-Basen-Haushaltes der 9 Neonaten mit schlechtem Verlauf

Nabelarterie	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
pH	6,542	7,086	6,970	6,895 ± 0,178
pCO ₂ (mmHg)	61,5	113,5	85,5	87,1 ± 20,3
BE _{oxy} (mmol/l)	-40,4	-15,4	-21,1	-23,4 ± 8,4
BE _{EZR,oxy} (mmol/l)	-25,9	-9,7	-14,4	-15,1 ± 5,6
sO ₂ (%)	0,71	8,5	3,1	3,8 ± 2,5

Die Auswertung der dokumentierten Geburtsmodi zeigt, dass mehr als die Hälfte der Neugeborenen per Notfall-Sectio zur Welt kamen. Nur 2 wurden spontan vaginal geboren. Es erfolgten je eine sekundäre Sectio caesarea und eine Vakuumextraktion.

Tab. 8: Verteilung der Geburtsmodi der 9 Neonaten mit schlechtem Verlauf

Modus	N	%
vaginal, spontan	2	22,2
Vakuumextraktion	1	11,1
Sekundäre Sectio	1	11,1
Notfall-Sectio	5	55,5
Σ	9	100

Bei der postpartalen Zustandsbeschreibung der Neugeborenen mit Hilfe der Apgar-Zahl zeigte sich, dass 5 der 9 Neonaten 1 Minute nach der Geburt schwerst deprimiert waren. Nur 1 Neugeborenes war bereits nach 1 Minute lebensfrisch. Nach 5 Minuten hatten 5 einen Apgar-Wert ≥ 7 , waren also nicht mehr deprimiert, und noch 2 Neonaten hatten einen Wert ≤ 3 . Auch nach 10 Minuten war 1 Kind noch schwer deprimiert (Apgar-Wert ≤ 3). 6 Neugeborene wurden mit einem Apgar-Wert ≥ 7 beurteilt.

Tab. 9: Verteilung der 3 Apgar-Zahlen bei 9 Neugeborenen mit schlechtem Verlauf

Apgar-Zahl	1 Minute		5 Minuten		10 Minuten	
	N	%	N	%	N	%
0	2	22,2	0	0	0	0
1	1	11,1	1	11,1	1	11,1
2	1	11,1	1	11,1	0	0
3	1	11,1	0	0	0	0
4	1	11,1	1	11,1	1	11,1
5	1	11,1	0	0	0	0
6	1	11,1	1	11,2	1	11,1
7	0	0	2	22,2	2	22,2
8	0	0	2	22,2	0	0
9	1	11,1	1	11,1	2	22,2
10	0	0	0	0	2	22,2

3.2. AK-Score und fetales Säure-Basen-Gleichgewicht im NA-Blut

In Abb. 2 ist die Korrelation des AK-Scores mit dem pH-Wert im Nabelarterienblut für alle 399 reifen Neugeborenen dargestellt. Es zeigt sich eine deutliche Assoziation zwischen pH_{NA} -Wert und AK-Score.

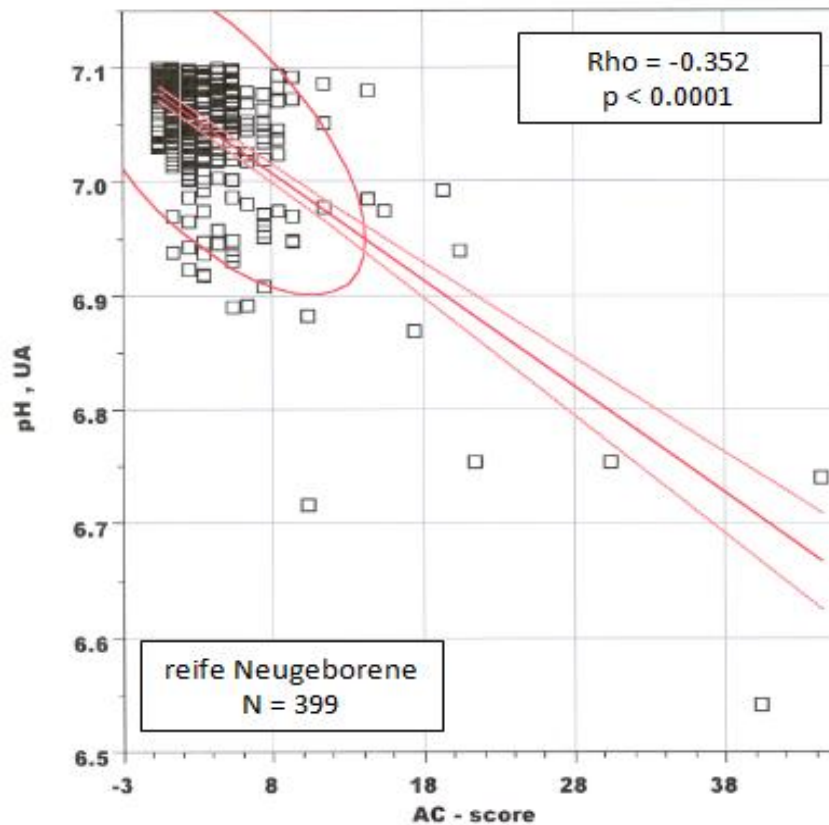


Abb.2: Korrelation und Regression zwischen AK-Score und pH_{NA} -Wert der 399 reifen Neonaten

(Darstellung: – Bivariate Normal Ellipse $p = 0,950$, \equiv Linear Fit)

	Mittelwert	Standard- Abweichung	Korrelation (r)	Signifikanz- Probe	Anzahl
AK-Score	3,241156	4,275975	-0,66697	0,0000	399
pH_{NA}	7,048334	0,059829			

(Erstveröffentlichung: Roemer und Beyer 2008)

Die statistischen Daten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tab. 10: Korrelationskoeffizienten (r und Rho) für den AK-Score und die Variablen des Säure-Basen-Haushaltes, gemessen im Nabelarterienblut

AK-Score		pH	pCO ₂	BE _{oxy}	BE _{EZR,oxy}	sO ₂
		r	-0,666	0,299	-0,568	-0,371
	p	<< 10 ⁻⁴	<< 10 ⁻⁴	<< 10 ⁻⁴	<< 10 ⁻⁴	0,0091
N = 399	Rho	-0,352	0,173	-0,279	-0,141	-0,264
	p	< 0,0001	0,0005	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

(Erstveröffentlichung: Roemer und Beyer 2008)

Unter Verwendung von Spearman's Rho und Pearson's r können zwei maßgebliche Aussagen getroffen werden (Tab. 10):

Der gemessene pH_{NA}-Wert zeigt die beste Korrelation zum AK-Score (r = -0,666, p << 10⁻⁴) gefolgt von BE_{oxy} / BE_{EZR,oxy}, pCO₂ und sO₂.

BE_{oxy} und BE_{EZR,oxy} sind im Vergleich zum BE, d. h. ohne „Korrektur“, enger mit dem AK-Score assoziiert (r = 0,551, p << 0,0001); der Unterschied ist allerdings nicht mehr signifikant (p = n. s.).

3.3. AK-Score und die AV - Differenzen (AVD) der Variablen des Säure-Basen-Haushaltes

Als möglicher zusätzlicher Parameter zur Diagnostik der fetalen Azidosemorbidity wurde die AVD der einzelnen Säure-Basen-Parameter untersucht.

Mit Hilfe eines Cut-off-Wertes von 8 im AK-Score ließen sich die reifen Neugeborenen mit einem pH_{NA} <7,100 in 2 Gruppen unterteilen.

Eine Untergruppe (AK-Score ≤ 8), die postpartal keine Probleme oder allenfalls leichte respiratorische Anpassungsstörungen zeigte und eine zweite mit schwereren postpartalen Komplikationen (AK-Score >8). Diese Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Testes verglichen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

Tab. 11: Darstellung der Aussagekraft der AVD der einzelnen Säure-Basen-Variablen in Bezug auf einen AK-Score Cut-off-Wert von 8
(s. = signifikant, n. s. = nicht signifikant)

AK-Score	AVD BE _{oxy}	AVD pCO ₂	AVD pH	N
≤ 8	$-3,4 \pm 2,5$	$17,6 \pm 10,2$	$0,112 \pm 0,063$	367
> 8	$-4,4 \pm 3,3$	$23,3 \pm 17,2$	$0,135 \pm 0,085$	32
Z	-1,2	-1,04	-0,92	399
	n. s. *	n. s. *	n. s. *	
Mann-Whitney-U-Test				

Der Test war für keinen der untersuchten Parameter signifikant.

Die AVD der einzelnen Säure-Basen-Parameter hatte also bei Verwendung des AK-Scores keine sichere diagnostische Aussagekraft im Bezug auf den zu erwartenden postpartalen Verlauf.

3.4. Grenzwerte für pH und BE_{oxy} sowie BE_{EZR,oxy} im Nabelarterienblut unter Beachtung klinischer Kriterien

Bei der Betrachtung klinischer Kriterien stellte sich die Frage, welche postpartalen Schwierigkeiten und Komplikationen bei ansonsten gesunden, reifen Neugeborenen akzeptiert werden können. Sicher ist auch zu diskutieren

bis zu welchem Schweregrad diese Komplikationen noch tragbar sind. Diese Fragestellungen werden unter Geburtshelfern und Neonatologen kontrovers diskutiert.

Um Grenzwerte der Säure-Basen-Variablen zu beschreiben, musste eine Differenzierung der azidotischen Neugeborenen nach klinischen Kriterien erfolgen. Es musste also ein Cut-off-Wert im AK-Score festgelegt werden, der Neugeborene mit schweren Komplikationen sicher von jenen mit leichten Anpassungsstörungen trennt.

Die Apgar-Zahl, als weltweit akzeptierter Index zur Beurteilung des Neugeborenen post partum, sollte hierbei sicher mit berücksichtigt werden. Als sinnvolle Grenze für diese Fragestellung erschien ein 1-Min.-Apgar-Wert ≥ 4 sinnvoll. Eine schwere klinische Depression (Index 0 bis ≤ 3) nach einer Minute wäre so ausgeschlossen.

Kurzfristige Probleme bei der respiratorischen Adaptation, welche bei azidotischen (pH_{NA} -Wert $\leq 7,100$), reifen Neugeborenen häufig sind (16,1 % in dieser Studie), sollten noch akzeptiert werden. Diese „Komplikation“ wurde mit nur zwei Punkten im AK-Score bewertet. Alle übrigen, schweren neonatalen Komplikationen wurden durch eine entsprechend höhere Punktbewertung berücksichtigt und durch den gewählten Cut-off-Wert somit nicht mehr akzeptiert.

Wählt man einen Cut-off-Wert von 8 Punkten für den AK-Score (z.B.: $(10-4) + 2 = 8$), können in der Untergruppe der Neonaten mit einem AK-Score ≤ 8 nur respiratorische Anpassungsstörungen als Komplikation aufgetreten sein. Alle schweren Komplikationen und Langzeitfolgen wären durch die höhere Punktgewichtung im K-Score ausgeschlossen, da sie immer zu einem AK-Score > 8 führen würden. Allerdings hat ein Neugeborenes mit einem 1-Min.-Apgar von 2 ohne respiratorische Probleme (K-Score = 0) auch einen AK-Score von 8, da ja immer die Summe aus A + K gebildet wird. In diesem Fall müsste der K-Score = 0 sein (es wurden also keine klinischen Komplikationen dokumentiert), da eine Punktvergabe in diesem Teil des Scores zu einem Gesamtscore > 8 führen würde. D.h., dass bei Neugeborenen mit einem 1-Min.-Apgar-Wert von 2 und einem AK-Score ≤ 8 keine postpartalen

klinischen Probleme bis zur Entlassung aus der Klinik bestanden haben können, so dass hier sicher von einem guten Verlauf auszugehen ist. 367 der 399 reifen Neugeborenen (92 %) hatten einen AK-Score ≤ 8 . 11 Neonaten (3 %) dieser Gruppe hatten einen 1-Min.-Apgar ≤ 3 aber keines einen Wert von 0 oder 1. Wie oben bereits erläutert, sind bei diesen Neugeborenen (AK-Score: $(10-2)+0 = 8$, bzw. $(10-3)+0=7$) keine postpartalen Komplikationen aufgetreten.

32 (8 %) azidotische, reife Neugeborene entwickelten schwere postpartale Probleme. Der ermittelte AK-Score war immer > 8 . In dieser Untergruppe (N = 32) hatten 70 % einen 1-Min.-Apgar ≤ 3 . Der Mann-Whitney-U-Test ($z = -6,12$, $p \ll 0,0001$) belegt die Effektivität des Cut-off-Wertes von 8 im AK-Score zur Differenzierung der Neonaten bezüglich ihrer frühen postpartalen Komplikationen.

In Tabelle 12 ist die diskriminatorische Kraft des beschriebenen AK-Score-Cut-off-Wertes von 8 in Bezug auf die Variablen des Säure-Basen-Haushaltes dargestellt.

Tab.12: Darstellung der Aussagekraft des AK-Scores mit einem Cut-off Wert von 8 in Bezug auf die Variablen des Säure-Basen-Haushaltes im Nabelarterienblut

AK Score	pH	pCO ₂	BE _{oxy}	BE _{EZR,oxy}	sO ₂	N
≤ 8	7,055 \pm 0,044	70,4 \pm 11,5	-16,0 \pm 2,7	-9,8 \pm 2,7	13,7 \pm 11,9	367
> 8	6,960 \pm 0,130	77,0 \pm 18,6	-21,1 \pm 5,9	-14,0 \pm 4,2	7,4 \pm 5,94	32
z	-4,74	-2,09	-5,72	-4,96	-2,22	399
p	$\ll 10^{-4}$	0,018	$\ll 10^{-4}$	$\ll 10^{-4}$	0,013	
Mann-Whitney-U-Test						

(Erstveröffentlichung: Roemer und Beyer 2008)

Die diskriminatorische Kraft des gewählten AK-cut-off-Wertes von 8 war erstaunlich hoch: Im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ist die Fehlerwahrscheinlichkeit (p) für den pH_{NA}-Wert, BE_{oxy} und BE_{EZR,oxy} << 10⁻⁴ (siehe Tab.12).

Es ließ sich so eine Gruppe azidotischer, reifer Neugeborener identifizieren, die tatsächlich nur akzeptable postpartale Anpassungsprobleme hatten.

Analysierte man nun ausschließlich die Blutgaswerte der Neonaten mit einem AK-Cut-off-Wert ≤ 8, ließen sich folgende Grenzwerte für pH, pCO₂, BE_{oxy}, BE_{EZR,oxy} und sO₂ im Nabelarterienblut ableiten (siehe Tab.13, Spalte 2):

Vom Geburtshelfer sollte auf jeden Fall ein pH_{NA}-Wert < 6,900, ein pCO₂ > 120 mmHg, ein BE_{oxy} < -25,0 mmol/l, BE_{EZR,oxy} < -16,0 mmol/l und eine Sauerstoffsättigung um 1 % vermieden werden. Unterhalb dieser Grenzwerte ist das Risiko für schwere klinische Komplikationen und / oder vorübergehende oder gar bleibende Schäden offenbar drastisch erhöht.

Tab.13: Zusammenfassung der Variablen des Säure-Basen-Haushaltes im Nabelarterienblut bei reifen Neugeborenen mit einem AK-Score ≤ 8 (N = 367) (die klinisch gültigen Grenzen sind als gerundete Perzentilen der jeweiligen Verteilung angegeben)

Variable (NA)	Maxi-/Minimum	10./90. Perzentile	Klinische Grenzen
pH	6,890	7,010	7,000
pCO ₂ (mmHg)	118,3	83,9	84
BE _{oxy} (mmol/l)	-25,1	-20,5	-20
BE _{EZR,oxy} (mmol/l)	-16,4	-14,0	-14,0
sO ₂ (%)	0,63	2,9	3,0

(Erstveröffentlichung: Roemer und Beyer 2008)

In Spalte 3 der Tabelle 13 ist jeweils die 10. bzw. 90. Perzentile der untersuchten Parameter dargestellt.

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden klinischen Konsequenzen erschien es sinnvoll, mit Hilfe der 10. bzw. 90. Perzentilen eine Art Sicherheitszone für jeden ermittelten Parameter zu definieren. Die klinisch gültigen Grenzwerte für die untersuchten Parameter änderten sich dann folgendermaßen (Tab. 13, letzte Spalte): pH_{NA} -Wert = 7,000, pCO_2 = 84 mmHg, BE_{oxy} = -20 mmol/l, $\text{BE}_{\text{EZR, oxy}}$ = -14,0 mmol/l und sO_2 = 3 %.

Möglicherweise gibt es Geburtshelfer und / oder Neonatologen, die einen 1-Min.-Apgar ≥ 4 auch bei reifen Neugeborenen nicht akzeptieren. In dieser Studie hatten 3 % der reifen Neugeborenen, die einen K-Score von 0 hatten, einen 1-Min.-Apgar von 2. Sie waren also 1 Minute nach der Geburt schwer deprimiert, entwickelten aber keine weiteren Komplikationen. Dies unterstreicht, dass eine 1-Min.-Apgar-Wert-Grenze von ≥ 4 sinnvoll ist.

Um aber diesem möglichen Einwand Rechnung zu tragen, wurde eine weitere, zweite Auswertung des Datensatzes durchgeführt:

Es wurden nur Neugeborene mit einem 1-Min.-Apgar-Wert ≥ 7 und zusätzlich einem K-Score von maximal 2 (N = 342) analysiert. Die Summe, d.h. der Cut-Off-Wert im AK-Score berechnet sich hiernach auf ≤ 5 , d.h. $(10-7)+2=5$.

In dieser Berechnung zeigten sich nur kleine numerische Abweichungen für die ermittelten Grenzwerte: pH_{NA} -Wert = 7,020 anstelle von 7,000 und pCO_2 = 83,0 anstelle von 84,0 mmHg, BE und sO_2 blieben unverändert niedrig.

Da der Unterschied der oben beschriebenen Grenzwerte nur sehr gering ist, stellte sich die Frage, zu welcher Veränderung ein Cut-Off für den AK-Score von ≤ 1 (also 0 und 1) führen würde. Man analysierte also nur lebensfrische Neugeborene mit einem 1-Min.-Apgar = 9 oder 10 und einem K-Score von 0 (N = 151).

Im Vergleich zu den zuvor dargestellten Grenzen zeigten sich auch hier nur geringe Veränderungen: Als Grenzwert für den pH_{NA} -Wert ergab sich jetzt 7,030, für den BE_{oxy} -19,0 mmol/l und für den $\text{BE}_{\text{EZR, oxy}}$ -10,2 mmol/l.

So unterscheiden sich die oben festgelegten Grenzwerte nur gering von denen, die die Analyse nur lebensfrischer Neonaten (Apgar 9 und 10) ergab.

3.5. Das Überlappungsproblem

Bis jetzt wurden nur reife Neugeborene mit einem pH_{NA} -Wert $< 7,100$ analysiert. Es erschien interessant, die Korrelation zwischen pH , pCO_2 , BE_{oxy} und sO_2 im NA-Blut und dem AK-Score bei Neonaten mit einem pH_{NA} -Wert $\geq 7,100$ zu überprüfen, weil neonatale Komplikationen und niedrige Apgar-Zahlen erfahrungsgemäß auch bei nicht (schwer-)azidotischen Neugeborenen auftreten können.

Zur Vergleichspaarbildung wurden folgende Parameter herangezogen:

Gestationsalter, Geburtsgewicht ($\pm 100g$), Geschlecht und Parität.

469 Vergleichspartner konnten gefunden werden. Wurde das Geschlecht ausgeschlossen, stieg die Fallzahl auf 482. Für die Gruppe der reifen Neugeborenen ($N = 399$) fanden sich 392 Vergleichspartner.

Im Folgenden wurden zuerst alle, also unreife und reife, Neugeborene sowie anschließend nur die reifen Neonaten analysiert:

Untersuchte man reife und frühgeborene Neonaten ($N = 482$) gemeinsam, fand sich keine signifikante Korrelation mehr zwischen den Säure-Basen-Parametern im NA-Blut und dem AK-Score. Unter Verwendung von Spearman's Rho ergaben sich die folgenden Ergebnisse: für den pH_{NA} -Wert $Rho = -0,025$, $p = 0,580$, den BE_{oxy} $Rho = 0,025$, $p = 0,576$ bzw. das pCO_2 $Rho = 0,048$, $p = 0,291$ und die O_2 -Sättigung $Rho = -0,061$, $p = 0,178$.

Unterteilte man diese Gruppe mit Hilfe des Cut-off-Wertes von 8 für den AK-Score und analysierte die Blutgase und die Säure-Basen-Variablen im Mittelwertvergleich im Mann-Whitney-U-Test, fand man identische BE_{oxy} -Werte ($-9,2 \pm 3,3$ versus $-9,3 \pm 2,7$; $z = -0,570$ (Mann-Whitney-U-Test)), aber unterschiedliche pCO_2 -Werte ($50,2 \pm 9,1$ versus $55,9 \pm 10,6$; $z = -2,337$, $p = 0,0096$) und folglich auch differente pH_{NA} -Werte ($7,245 \pm 0,070$ versus $7,220 \pm 0,067$; $z = 1,937$, $p = 0,026$).

Wurden nur bei den reifen Neonaten ($N = 392$) Paarvergleiche durchgeführt, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem AK-Score und dem pCO_2 ($Rho = 0,123$, $p = 0,0149$), alle übrigen Korrelationskoeffizienten blieben nicht signifikant (BE_{oxy} : $Rho = 0,083$, $p = 0,102$).

Unter den reifen Neugeborenen hatten 13 (3,3 %) einen AK-Score > 8 und 379 Neugeborene einen Wert ≤ 8 . Hier errechneten sich im Mann-Whitney-U-Test deutlich differente Ergebnisse für den pH_{NA} -Wert (7,238 versus 7,210, $z = -2,18$, $p = 0,014$) und BE_{oxy} (-9,5 versus -11,2, $z = -2,38$, $p = 0,0087$).

Es hatten also 13 (3,3%) reif geborene Vergleichspartner einen AK-Score > 8 , aber einen pH_{NA} -Wert um 7,210 und einen BE_{oxy} -Werte um -11,2 mmol/l.

Diese Feten waren aufgrund der fehlenden Azidose nicht gefährdet, hatten aber gleichwohl postpartal klinische Probleme.

4. Diskussion

4.1 Betrachtung des Studienkollektivs unter Berücksichtigung des postpartalen Verlaufes

4.1.1. Das Studienkollektiv

In dieser Arbeit konnte eine große Anzahl azidotischer ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$) Neugeborener ($N = 504$) analysiert werden. Die Studie musste retrospektiv durchgeführt werden. Sicher ist ein prospektives Vorgehen wünschenswert, da bei retrospektiven Studien Informationen fehlen können, die zur Beantwortung einer Fragestellung relevant sind bzw. sein könnten. Aber auf Grund der geringen Prävalenz der schweren peripartalen Azidose (Roemer und Mähling 2002, González de Dios und Moya 2000) wäre zur prospektiven Erfassung einer so großen Fallzahl azidotischer Neugeborener ein sehr langer Zeitraum erforderlich. Aus diesem Grund erschien ein retrospektiver Ansatz unumgänglich.

Es ist ungewöhnlich, nur Feten mit einem pH_{NA} -Wert $< 7,100$ zu analysieren. Man könnte argumentieren, dass der Cut-off-Wert bei 7,200 (Dudenhausen und Milz 2007, Victory und Penava 2004) oder sogar 7,250 liegen sollte. Allerdings ergab sich in dieser Studie bei 41 Neugeborenen (9,6%) mit einem $\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$ ein AK-Score von 0. Dies bedeutet, dass sie einen 1-Min.-Apgar von 10 und einen K-Score von 0, also keinerlei Morbidität aufwiesen. Daher schließt die festgelegte pH-Wert-Grenze im NA-Blut von 7,100 ca. 10 % völlig unauffällige, reife Neugeborene mit ein. Diese Azidosen scheinen auf mütterliche Einflüsse, wie eine unzureichende Atmung und / oder auf eine kurz andauernde Störung des umbilikalen Blutflusses zurückzuführen zu sein (Roemer 2005c, Roemer 2007b).

Da weltweit bereits ein pH_{NA} -Wert von 7,000 (van den Berg und Nelen 1996) als Grenzwert für die Definition einer ernsten peripartalen Azidose diskutiert wird, wurden mit dem Cut-off-Wert von 7,100 sicher alle relevanten Geburten zur Analyse der frühen Azidosemorbidity erfasst. Auch deutschsprachige Autoren

erachten einen Cut-off-Wert für den pH_{NA} von 7,20 zur Beschreibung einer relevanten Azidose als zu hoch (Obwegeser und Böhm 1993). Sie sehen in diesem zu hoch festgelegten Grenzwert eine Ursache für die schlechte Korrelation zwischen dem pH_{NA} -Wert und der postpartalen Entwicklung der Neugeborenen in ihrer Studie.

Ausgewertet wurden nur reif geborene Neonaten ohne schwere Fehlbildungen. Unreife Neugeborene zeigen eine höhere Empfindlichkeit auf Hypoxie und geraten früher in eine azidotische Stoffwechsellage (Lavrijsen und Uiterwaal 2005, Roemer 1989). Daher müssen die Grenzwerte für früh geborene Neonaten separat analysiert und festgelegt werden. Möglicherweise sind Grenzwerte für Neugeborene aus jeder einzelnen Schwangerschaftswoche erforderlich. Diese spezielle Fragestellung kann hier nicht weiter erörtert werden.

Bei Neugeborenen mit schweren Fehlbildungen ist nicht sicher auszuschließen, dass die Fehlbildung einen Einfluss auf die peripartale Azidose hat. Häufig sind diese Neonaten auch auf Grund ihrer Fehlbildung postpartal schwer deprimiert, so dass die nicht durch eine Azidose verursachten, oft tiefen Apgar-Zahlen die Auswertung beeinflussen würden.

Daher wurden die Geburtsverläufe von nur 399 reifen Neugeborenen analysiert.

4.1.2. Vergleich der postpartalen Daten

4.1.2.a Klinische Befunde

Differenzierte man diese Neonaten nach ihrem postpartalen Verlauf, so konnten 390 Neugeborene (97,7 %) gesund aus der Klinik entlassen werden.

9 Neonaten (2,3 %) hatten ein schlechtes postpartales Ergebnis, 6 wurden krank entlassen, 2 verstarben bis zum 28. Lebenstag und 1 Kind verstarb noch nach dem 28. Lebenstag.

Es stellte sich daher die Frage, ob durch einen Vergleich der Geburtsverläufe dieser beiden Gruppen Unterschiede herausgearbeitet werden können, die das

Risiko einer möglichen fetalen Schädigung bei peripartaler Azidose erhöhen würden.

Der Geburtsmodus unterschied sich in beiden Gruppen deutlich:

So kamen in der Gruppe der Neonaten mit gutem Verlauf 52,3 % vaginal spontan zur Welt. In der 2. Gruppe waren dies nur 22,2 %. Ferner wurden 55,5 % der Neugeborenen mit schwerer Problematik per Notfall-Sectio entbunden; dies waren nur 8,2 % in der Gruppe der gesunden Neonaten. Diese Zahlen wiesen daraufhin, dass bei Neonaten mit schweren postpartalen Problemen in der Mehrzahl der Fälle bereits während des Geburtsverlaufes tiefgreifende Komplikationen aufgetreten waren, so dass die Entbindung notfallmäßig erfolgen musste. Neugeborene mit gutem Verlauf zeigten in der Mehrzahl der Fälle offensichtlich keine solchen schwerwiegenden, präpartalen Probleme, so dass das Abwarten der spontanen Entbindung möglich war. Auch der Vergleich der Apgar-Zahlen zeigte erwartungsgemäß deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen:

So waren in der Gruppe der Neugeborenen mit Schädigungen 55,5 % der Neugeborenen eine Minute postpartal schwer deprimiert (Apgar ≤ 3). Unter den gesund entlassenen Neonaten waren dies nur 5,4 %, also ca. ein Zehntel, wo hingegen 78,7 % der Neugeborenen dieser Gruppe bereits nach 1 Minute lebensfrisch waren (Apgar ≥ 7). Nach 5 Minuten hatten 55,5 % der Neonaten mit schlechtem Verlauf einen Apgar-Wert ≥ 7 , aber schon 95,4 % der später gesund entlassenen Neugeborenen. 10 Minuten postpartum war noch 1 Kind (11,1 %) aus der Gruppe der geschädigten Neugeborenen schwer deprimiert (Apgar =1), 22,2 % hatten einen Apgar-10-Min-Wert zwischen 4 und 6 und 66,6 % einen Wert ≥ 7 . Unter den Neonaten mit gutem Verlauf hatte nach 10 Minuten keines einen Apgar-Wert < 5 , 1,3 % (5 Neugeborene) hatten einen Wert gleich 5 bzw. 6, und 98,7 % der Neonaten waren lebensfrisch (Apgar ≥ 7). Dieser Vergleich macht deutlich, dass ein Großteil der Kinder mit schlechtem Verlauf bereits direkt postpartal eine erschwerte Adaptation hatte, wohingegen mehr als $\frac{3}{4}$ der Neugeborenen mit gutem postpartalem Ergebnis bereits eine Minute nach der Geburt lebensfrisch waren.

Japanische Autoren (Asakura und Ichikawa 2000) fanden, dass die Inzidenz für eine schlechte neurologische Entwicklung bei reifen Neugeborenen mit niedrigen Apgar-Werten besonders hoch war. Sie beschrieben ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko für persistierende Schädigungen bei diesen Neonaten im Vergleich zu Neugeborenen ohne auffällig niedrige Apgar-Zahlen.

Eine schwere, vermutlich zeitlich länger anhaltende, präpartale Notsituation schien auch in dieser Studie für das Auftreten von Spätschäden bei fetaler Azidose mitverantwortlich zu sein. So hatte die hohe Notfallsectiorate bereits auf präpartale, durch die Geburtshelfer erkannte Komplikationen hingedeutet, und auch die deutlich schlechteren Apgar-Zahlen legten die Schlussfolgerung nahe, dass diese Neonaten bereits präpartal über ein nicht nur kurzes Zeitintervall hinweg schwer beeinträchtigt waren. Dies wirft die Frage auf, wie lange ein reifes Neugeborenes einen $pH_{NA} < 7,000$ ertragen kann, ohne bleibende Schäden zu erleiden. Die Dauer ist nicht bekannt. Da mit Erkennen einer fetalen Notsituation, die Geburt immer schnellst möglich erfolgt bzw. erfolgen muss, ist diese Frage in Studien nicht zu klären.

4.1.2.b Säure-Basen-Status

Auch der Vergleich der Daten des SBH der beiden Gruppen zeigte deutliche Unterschiede:

Stellte man die Mittelwerte der SBH-Parameter der beiden Gruppen gegenüber, so waren die Werte der Neugeborenen mit schlechtem Verlauf deutlich „pathologischer“ als die in der Gruppe mit gutem Ergebnis:

Beim Vergleich geschädigter Neonaten zu gesund entlassenen Neugeborenen errechnete sich ein Mittelwert für den pH_{NA} von $6,895 \pm 0,178$ zu $7,051 \pm 0,051$, für das pCO_2 von $87,1 \pm 20,3$ mmHg zu $70,6 \pm 11,9$ mmHg, für den BE_{oxy} von $-23,4 \pm 8,4$ mmol/l zu $-17,0 \pm 2,9$ mmol/l, für den $BE_{ERZ,oxy}$ von $-15,1 \pm 5,6$ mmol/l zu $-10,6 \pm 2,9$ mmol/l und für die sO_2 von $3,8 \pm 2,5$ % zu $13,8 \pm 12,0$ %. Der niedrigste pH_{NA} -Wert in der Gruppe der geschädigten Neugeborenen betrug 6,542 und in der Gruppe mit gutem Verlauf 6,717. Für das pCO_2 zeigte sich bei den Neonaten mit Schädigung ein Maximum von 113,5 mmHg versus

118 mmHg bei den Neugeborenen mit gutem Verlauf und für die Sauerstoffsättigung ein Minimum von 0,71 % zu 0,63 %. Für die beiden letztgenannten Parameter fand sich also der jeweils (geringfügig) „schlechtere“ Wert in der Gruppe der gesunden Neonaten. Aber diese waren natürlich nur extreme Einzelwerte, die durch die deutlich besseren Mittelwerte, wie oben beschrieben, relativiert wurden.

Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte, dass die Ergebnisse des SBH der Neonaten mit schlechtem Verlauf deutlich auffälliger pathologisch waren als die der gesund entlassenen Neugeborenen.

Dennoch gab es zu jedem ermittelten Untersuchungsergebnis einzelne Neugeborene mit nur diskret pathologischen Befunden, die trotzdem eine Schädigung erlitten hatten:

So zeigte sich, dass auf der Suche nach Prädiktionsmarkern für eine Schädigung durch eine erlittene peripartale Azidose die Analyse nur einzelner Parameter (z.B. des SBH) nicht hilfreich war. Vielmehr erschien es sinnvoll, einzelne Untersuchungsergebnisse in Form eines Scores zusammenzufassen, um so Grenzwerte im Säure-Basen-Haushalt festzulegen, mit deren Hilfe gefährdete Neonaten besser identifiziert werden könnten.

4.2. Säure-Basen-Haushalt und Asphyxie-Komplikationen-Score

4.2.1. AK-Score

Um dies zu berücksichtigen, wurden der 1-Min.-Apgar-Wert und die postpartale Morbidität der Neugeborenen im Asphyxie-Komplikationen-Score (AK-Score) zusammengefasst. Die Einzelheiten hierzu wurden zuvor erörtert.

Man muss beachten, dass Berechnungen mit Hilfe des AK-Scores sich deutlich von der alleinigen Nutzung des Apgar-Scores unterscheiden. Spätere neonatale Morbidität, die auf Hypoxie und Azidose zurückzuführen ist, wird nicht erfasst, wenn man nur tiefe Apgar-Zahlen nach 1 Minute und / oder 5 bzw. nach 10 Minuten berücksichtigt.

Es gibt Einschränkungen bei der Nutzung des Apgar-Scores:

Eine sehr wesentliche ist z. B. die Vollnarkose der Gebärenden im Rahmen der Sectio caesarea. Diese wird naturgemäß häufig bei Geburten mit Komplikationen im Rahmen einer Notfallentbindung durchgeführt, während ansonsten die Periduralanästhesie dominiert. Allerdings gibt es bis heute keine Alternative, um die klinische Depression eines Neugeborenen numerisch zu erfassen.

Einige Autoren bevorzugen den Apgar-Wert nach 5 Minuten (Victory und Penava 2004) aufgrund einer vermeintlich besseren prognostischen Aussagekraft für neurologische Spätfolgen (Thorngren-Jenreck und Herbst 2001). In der vorliegenden Untersuchung wurde der Schwerpunkt auf die frühe neonatale Morbidität, verursacht durch Hypoxie und Azidose, gelegt. Hierfür hatte sich, in den verschiedenen Berechnungen, der 1-Min-Apgar-Wert als der effektivste Wert erwiesen.

Bei den Überlegungen zur Entwicklung des AK-Scores wurden verschiedene Modelle von Kombinationen bis hin zur Berücksichtigung aller 3 Apgar-Zahlen (1', 5', 10') rechnerisch getestet. In der Korrelationsanalyse ergaben sich allerdings keine besseren, d.h. aussagekräftigeren Indices als bei der alleinigen Nutzung des Apgar-Wertes nach einer Minute.

4.2.2. Parameter des Säure-Basen-Haushaltes

Die durchgeführte Korrelationsanalyse zwischen AK-Score und den Parametern des Säure-Basen-Haushaltes zeigten eine enge Verknüpfung des AK-Scores mit dem pH_{NA} , dem BE_{oxy} und dem $\text{BE}_{\text{EZR,oxy}}$ (Standard-BE) (dargestellt in Tab. 10, Seite 34). Hier ansetzend, sollte es möglich sein, Grenzwerte dieser Parameter des SBH zu benennen, die ein erhöhtes Morbiditätsrisiko im Rahmen einer peripartalen Azidose kennzeichnen.

Die beste Korrelation ergab sich zwischen dem AK-Score und dem pH-Wert. Dieses Ergebnis ist in Abb 2 (Seite 33) dargestellt. Auch der BE und insbesondere die durch die Korrekturrechnung spezifizierten Werte zeigten eine hohe Korrelation mit dem klinischen Zustand des Neugeborenen.

Das pCO_2 ist in dieser Studie nicht signifikant mit dem AK-Score korreliert.

In der Literaturdurchsicht fanden sich nicht viele Arbeiten zum Thema Azidoserisiko bei Neugeborenen und $p\text{CO}_2$ im Nabelschnurblut. Allerdings stellten Grete A. Birkeland Kro (Dissertantin) et al. auf dem perineonatologischen Weltkongress in Berlin im Oktober 2009 zwei Arbeiten (Birkeland Kro und Yli 2009a, Birkeland und Yli 2009b) zum Thema $p\text{CO}_2$ im Nabelarterienblut und postpartale Komplikationen des Neugeborenen vor. Sie wiesen in einer dieser Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen $p\text{CO}_2$ in der Nabelarterie und dem 5-Min.-Apgar-Wert von 0-6 (Birkeland Kro und Yli 2009a) nach. Bereits eine geringfügige Erhöhung des $p\text{CO}_2$ im Nabelarterienblut ließ die Odds Ratio für den 5-Min.-Apgar-Wert zwischen 0-6 deutlich ansteigen.

In der Perzentilenverteilung des $p\text{CO}_2$ zeigte Birkeland Kro eine 95. Perzentile von 91,5 mmHg in der Nabelschnurarterie bei reifen Neugeborenen mit einem 5-Min.-Apgar-Wert von 0-6.

Da Birkeland in ihrer Studie nicht azidotische und azidotische Neonaten gemeinsam analysiert hat, sind die Ergebnisse nicht direkt mit denen der hier vorliegenden Arbeit zu vergleichen.

In unserer Studie zeigte sich keine signifikante Korrelation des $p\text{CO}_2$ mit dem AK-Score als Index zur Klassifizierung des postpartalen Verlaufes.

In einer zweiten Arbeit beschrieb sie die $p\text{CO}_2$ -Verteilung in Relation zum pH-Wert (Birkeland Kro und Yli 2009b). Auffällig war hier, wie auch in unserer Studie, die weite Streuung der $p\text{CO}_2$ -Werte unterhalb eines pH-Wertes von 7,100. Sicherlich spielten hierbei externe Gründe wie die Atmung bzw. Beatmung der Mutter (bei Sectio) in der Endphase der Geburt eine Rolle (Roemer 2005c und Roemer 2007b). Auch ein gestörter fetaler Blutfluss oder eine Störung des placentaren Gasaustausches könnten die Ursache für einen $p\text{CO}_2$ -Anstieg sein.

Die Bedeutung der $p\text{CO}_2$ -Wertveränderung im Rahmen einer Azidose ist noch nicht ausreichend bekannt. Der Parameter $p\text{CO}_2$ ist aus diesem Grund derzeit zur Beurteilung des Azidoserisikos eher ungeeignet.

Belai et al. (Belai und Goodwin 1998) werteten in ihrer Arbeit nicht nur das $p\text{CO}_2$ in der Nabelarterie aus, sondern versuchten durch die Analyse der

arterio-venösen Differenz (AV-Differenz) des pCO₂ im umbilikalen Blut einen Indikator zur Beschreibung der Gefährdung des Neugeborenen bei Hypoxie zu finden. Sie konnten nachweisen, dass der postpartale Zustand des Neugeborenen mit seiner AV-pCO₂-Differenz assoziiert war. Bei Neonaten mit einem arteriellen pH < 7,00 und schweren Komplikationen in der Perinatalperiode fanden diese Autoren eine auffallend große AV-pCO₂-Differenz (> 25 torr) in den umbilikalen Gefäßen.

Analysierte man die AV-pCO₂-Differenz im Hinblick auf die peripartale Schädigung mit Hilfe des AK-Scores als Maß für den klinischen Zustand des Neugeborenen, stellte sich auch in den hier vorliegenden Zahlen ein Unterschied heraus:

Unter Berücksichtigung des Cut-off-Wertes von 8 berechnete sich für die Neugeborenen mit einem AK-Score > 8 ein Mittelwert für die AV-pCO₂-Differenz von 23,3 ± 17,2 mmHg, während dieser Wert bei Neonaten mit einem AK-Score ≤ 8 bei 17,6 ± 10,2 mmHg deutlich tiefer lag. Dies zeigte eine klare Tendenz zu einem Anstieg der AV-Differenz bei Neonaten mit pathologischem postpartalem Verlauf, war aber im Mann-Whitney-U-Test hier nicht signifikant.

Diese Daten ließen keine eindeutige Beurteilung der umbilikalen AV-pCO₂-Differenz im Hinblick auf ihre klinische Bedeutung als möglichen, unterstützenden Parameter zur Beurteilung der fetalen Gefährdung bei Azidose zu. Es ist denkbar, dass zukünftige Studien die Wertigkeit dieses Parameters besser herausarbeiten können.

Zum pH_{NA}-Wert zurückkommend, fand sich, dass auch andere Autoren die gute Korrelation dieses Wertes zum klinischen Zustand des Neugeborenen beschrieben haben (Andres und Saade 1999, Victory und Penava 2004). 1999 beschrieb R.L.Andres (Andres und Saade 1999) pH_{NA}-Werte < 7,00 mit metabolischer Komponente als „pathologische“ fetale Azidose.

R. Victory (Victory und Penava 2004) zeigte, dass pH_{NA}-Werte < 7,200 bereits das statistische Risiko für ein „ungünstiges Outcome“ bei reifen Neugeborenen ansteigen lassen.

Diese Ergebnisse werfen die Frage nach der klinischen Bedeutung milder Azidosen auf. C. E. Wood (Wood 2009) beschrieb in seiner Arbeit, dass die

H⁺-Ionen-Konzentration selbst, ungeachtet ihres Ursprungs, einen negativen Einfluss auf alle enzymatischen Prozesse im Zellmetabolismus ausübt. Er stellte fest, dass die H⁺-Ionen direkt eine schädigende Wirkung auf das fetale Gehirn haben. Dies könnte erklären, warum auch milde Azidosen, vielleicht in Kombination mit anderen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, das Risiko für eine fetale Schädigung erhöhen. Sicher ist, dass der Organismus die H⁺-Ionen benötigt, um die Sauerstoffreserven des Hämoglobins, wie zuvor beschrieben, freizusetzen. So ist das „Sauerwerden“ des Organismus eine Art Schutzfunktion der Natur. Ob und ab welcher Konzentration die H⁺-Ionen selber Schäden setzen oder ob es nur allein die durch Hypoxie veränderten Stoffwechselabläufe sind, bleibt dabei offen.

R. L. Andres (Andres und Saade 1999) folgerte aus seinen Daten, dass der BE die wichtigste Variable zur Beschreibung einer möglichen neonatalen Morbidität ist.

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich, wie bereits erwähnt, eine gute Assoziation zwischen BE und der postpartalen Entwicklung des Neugeborenen. Der Standard-BE, d.h. die rechnerische Berücksichtigung der Verteilung im Extrazellulärenraum, und die zusätzliche „Korrektur“ auf 100% O₂-Sättigung führten zu einer noch besseren Korrelation (Roemer 2011). Diese Beobachtung unterstützt die Auffassung, dass der Sauerstoffstatus des Feten (sO₂ %) bei der Berechnung des BE nicht vernachlässigt werden darf.

In der Literatur finden sich viele Arbeiten zu den unterschiedlichen Blutgasparametern hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung und ihrer möglichen Grenzwerte. Da die Zahlen dieser Arbeit insbesondere die Aussagekraft des pH_{NA}-Wertes sowie der BE-„Familie“ unterstreichen, soll im Folgenden versucht werden, Grenzwerte für diese Parameter für den klinischen Alltag und die Bewertung in juristischen Auseinandersetzungen festzulegen.

4.3. Grenzwertdefinition

Zur Definition der Grenzwerte wurden nur die Daten der reifen Neugeborenen ohne schwere Fehlbildungen herangezogen. Die angewandten Selektionskriterien wurden zuvor beschrieben (Seite 15). Die dargestellten Grenzwerte sind daher auch nur für reife Neugeborene gültig.

Die bis dahin analysierten Ergebnisse unterstreichen die Ansicht, dass das Risiko kindlicher Schäden durch intrauterine Hypoxie zusammen mit schweren frühen postpartalen Komplikationen erst unterhalb eines pH_{NA} -Wertes von 6,900, eines $BE_{oxy} < -25,0$ mmol/l und eines $BE_{EZR,oxy} < -21$ mmol/l (Seite 37) signifikant erhöht ist. Dies sind Minimalwerte der jeweiligen Variablen des SBH. Ein solches Verteilungsmuster der Blutgaswerte sollte im klinischen Management absolut vermieden werden. Es darf in Einzelfällen nicht bis zum Erreichen dieser Grenzen gewartet werden, indem zum Beispiel im Rahmen der Mikroblutanalyse pH-Werte $< 7,100$ noch akzeptiert werden. Schwere Folgeschäden müssen in jedem Fall verhindert werden. Als Konsequenz erschien es sinnvoll, nicht die oben beschriebenen Grenzen im klinischen Alltag einzusetzen, sondern eine Art „Sicherheitszone“ einzubauen, entsprechend der 10. bzw. 90. Perzentile der untersuchten Variablenverteilungen. Dies führte zu einem Grenzwert für den pH_{NA} -Wert von 7,000, für den BE_{oxy} von -20 mmol/l und für den $BE_{EZR,oxy}$ von -14 mmol/l (Tab. 13, Spalte 4, Seite 38).

Es mag Geburtshelfer geben, die eine größere Sicherheitszone entsprechend der 25. oder gar der 30. Perzentile für jede Variable fordern. Hieraus folgende Grenzwerte würden dem klinisch tätigen Geburtshelfer suggerieren, dass Neugeborene mit Blutgaswerten nur wenig unter diesen Grenzen bereits schwer gefährdet oder gar schon geschädigt seien. Dies würde dann zu ängstlichem Verhalten („Angstmedizin“) und inadäquaten Entscheidungen im täglichen klinischen Management führen.

Die hier erfolgte Interpretation harmoniert gut mit den experimentellen Ergebnissen von R. E. Myers (Myers 1977), die an asphyktischen Rhesusaffen gewonnen wurden. Dies mag den Geburtshelfer unterstützen, die Ängste

bezüglich eines pH_{NA} -Wertes um 7,150 oder gar weniger (7,100) zu überwinden.

J. Westgate (Westgate und Rosén 1994) beschrieb bereits 1994 einen BE_{EZR} -Wert von < -12 mmol/ als Grenzwert, unterhalb dessen ein Risiko für eine mögliche, Hypoxie assoziierte Hirnschädigung beim Neugeborenen besteht. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfährt der Neonatus jedoch keine Schädigung durch die beschriebenen Aziditätsgrade.

Dennoch sollte versucht werden, diese Werte zu vermeiden, da statistisch gesehen diese Neugeborenen doch gefährdet sind (van den Berg und Nelen 1996, Victory und Penava 2004). Sie benötigen post partum eine besondere Aufmerksamkeit.

Zusammenfassend erscheint es nicht sinnvoll, jedes reife Neugeborene mit einem pH_{NA} -Wert $>7,200$ oder gar $>7,250$ (Brand-Niebelschütz und Saling 1994, Saling und Bartnicki 1993) zu entbinden, da es offensichtlich nicht nötig ist und das Gleichgewicht zwischen Risiko und Benefit (Saling und Bartnicki 1993) sowohl für die Mutter als auch das Neugeborene dadurch gestört wird (Obwegeser und Böhm 1993).

Aufgrund dieser Daten kann in dieser Arbeit keine Empfehlung gegeben werden, zu welchem Zeitpunkt exakt ein Fet geboren werden sollte, wenn die fetale Herzfrequenz und / oder die MBU eine Azidose und mögliche, drohende fetale Schädigung anzeigen. Die Entscheidung muss in jedem Einzelfall vom Geburtshelfer selbst unter Berücksichtigung der klinischen Situation getroffen werden. Die oben beschriebenen Grenzwerte sollten jedoch zur Vermeidung einer fetalen Schädigung möglichst immer respektiert werden. Wie zuvor beschrieben wurde, leiten sich diese Grenzwerte von der 10. bzw. 90 Perzentile einer jeden Variablen ab, so dass eine Art „Sicherheitspuffer“ besteht.

Wahrscheinlich ist das „Muster“ der Blutgasveränderungen für das Schadenrisiko mindestens eben so wichtig, wie der Minimal- bzw. Maximalwert einer einzelnen Variablen (z. B. pCO_2 oder sO_2).

R. Victory (Victory und Penava 2004) zeigte, dass ein ungünstiges „neonatales Outcome“ bereits unterhalb des Mittelwertes für pH und BE im Nabelarterienblut beginnt, aber erst unter dem 2-3 fachen der Standardabweichung drastisch

ansteigt. Diese Ergebnisse sind allerdings stark beeinflusst von der Definition des Terminus „ungünstiges Outcome“. Die untersuchten Kriterien, die den Begriff „ungünstiges Outcome“ beschreiben, sind in den einzelnen Studien unterschiedlich.

Man muss beachten, dass es immer auch klinisch auffällige Neugeborene mit guten Blutgaswerten im NA-Blut (Obwegeser und Böhm 1993) gibt.

In dieser Studie hatten nur 13 von 392 Neonaten (3,3%) der Vergleichspartner mit einem pH_{NA} -Wert $\geq 7,100$ einen AK-Score > 8 . Die pH_{NA} -Werte dieser Neugeborenen lagen um 7,21 und die BE_{oxy} -Werte um -11,2 mmol/l. Bei alleiniger Berücksichtigung der Blutgaswerte gibt es keinen Anlass, am Wohlbefinden dieser Neugeborenen zu zweifeln. Ein AK-Score > 8 hingegen weist entweder auf einen sehr niedrigen 1-Min.-Apgar-Wert hin oder aber auf nennenswerte postpartale klinische Probleme. Es zeigte sich also in 3,3 % der Fälle eine Überlappung, d. h., dass klinisch auffällige Neonaten doch in ca. 3 % normale Blutgaswerte haben können.

Dieses Phänomen beschrieb auch L. Hogan (Hogan und Ingemarsson 2007): In seiner Untersuchung hatten 9 von 30 reifen Neugeborenen ohne relevante Fehlbildungen einen 5-Min.-Apgar-Wert < 4 und gleichzeitig einen pH_{NA} -Wert $> 7,15$. Solche Neonaten sind im klinischen Alltag bekannt. Die Schädigung dieser Neugeborenen scheint andere Ursachen, als die Hypoxie, zu haben. Im Kapitel der Einzelfalldarstellung (Seite 61) wird auf mögliche Schädigungsmechanismen eingegangen.

4.4. pH-Wert oder Basenexzess, welcher Parameter ist für den klinischen Alltag aussagekräftiger?

Auch wenn das Muster der Blutgasparameter sicher entscheidend für die Gefährdung des Neugeborenen ist, so ist es für die klinische Routine doch vorteilhaft, einen einzelnen Parameter mit hoher Aussagekraft für die Risikoeinschätzung zu haben.

Bis jetzt schien der BE die geeignetste Variable zur Messung des Ausmaßes der metabolischen Prozesse zu sein. Allerdings muss die Frage der

numerischen Festlegung des BE diskutiert werden, wenn man sich mit Grenzwerten für diese Variable beschäftigt.

Welcher BE sollte in der geburtshilflichen Medizin genutzt werden? Wird die „BE-Korrektur“ (Siggaard-Andersen und Engel 1960, Siggaard-Andersen 1966b) nicht durchgeführt (nach einer älteren Definition Korrektur auf 100 % O₂-Sättigung des Hämoglobins), ignoriert man die im Hämoglobinmolekül „versteckten“ Protonen. Dies führt zu Fehlern in der BE-Berechnung im Blut bis zu -5,2 mmol/l in einzelnen Fällen (Roemer 2011).

Diese Tatsache unterstützt die Vermutung, dass der BE_{oxy} verglichen mit dem BE die Variable mit der höheren prognostischen Aussagekraft sein könnte. Beim Menschen führt die Korrektur des BE auf 100 % Sauerstoffsättigung zu einer signifikant besseren Korrelation mit dem 1-Min.-Apgar-Index (Roemer 2005b) und auch dem in dieser Arbeit präsentierten AK-Score ($r = -0,568$ versus $-0,551$; auch wenn diese letztgenannte Differenz nicht mehr signifikant ist). Wissenschaftler, die sich speziell mit dieser Fragestellung befasst haben, empfehlen eine „Korrektur“ (Lang und Zander 2002, Roemer 2011, Siggaard-Andersen 1964, Siggaard-Andersen 1966b), und auch unsere Ergebnisse unterstreichen diese Ansicht.

Zur Definition eines Grenzwertes für den BE muss auch das Kompartiment, in dem dieser Parameter berechnet wird, berücksichtigt werden. So erfolgt in vivo, wie oben beschrieben (S.9), eine Verteilung der H⁺-Ionen auf den ganzen extrazellulären Raum des Feten. Dies führt dazu, dass der BE_{EZR,oxy} numerisch kleiner ist als der BE_{oxy}.

Bei allen diesen Überlegungen stellt sich die Frage, ob es wirklich Sinn macht, im fetalen Blut zwischen einer metabolischen und einer respiratorischen Azidose zu unterscheiden (Roemer 2011). Bis zur Geburt und zum Durchtrennen der Nabelschnur gibt es keine eigenständige fetale Atmung und somit auch keine reine respiratorische Azidose. Gleichwohl steigt natürlich das pCO₂ passiv an, wenn sich die Placenta ablöst oder die Nabelschnur komprimiert wird. Zeigt sich eine isolierte fetale Hyperkapnie, ist häufig eine maternale pCO₂-Erhöhung im Rahmen einer falschen Atemtechnik zu beobachten. Roemer (Roemer 2005c) wies in einer Studie eine enge

Korrelation zwischen den venösen fetalen und den arteriellen (Arteria radialis) mütterlichen Blutgasen unter der Geburt nach (N=101).

Wünscht man dennoch eine Trennung von fetaler Hypoxie und Hyperkapnie, sollte aus praktischen Gründen der BE_{EZR} mit einer Korrektur auf 100 % sO_2 genutzt werden. Wollte man die aktuelle fetale Sauerstoffsättigung berücksichtigen, setzte dies einen zusätzlichen Messparameter voraus und verursachte damit auch höhere Kosten.

Es erscheint fraglich, ob es in der klinischen Routine Situationen gibt, in denen die Kenntnis des BE oder $BE_{EZR,oxy}$ der alleinigen Messung des pH-Wertes überlegen ist.

Weltweit gibt es Stimmen, die dem BE die beste diagnostische Aussagekraft im Umgang mit fetalen hypoxischen Schäden zusprechen (Dudenhausen und Milz 2007, Low und Lindsay 1997, Ross und Gala 2002, Sehdev und Stamilo 1997, Siggaard-Andersen 1966b).

Die Daten dieser Arbeit sowie die anderer Studien (Gao und Yuan 2009, Roemer und Walden 2006) unterstützen diese Meinung jedoch nicht. Bei der Analyse reifer Neugeborener ist es der pH_{NA} -Wert, der die beste Assoziation mit den klinischen Variablen hat.

Wie im Ergebnisteil dargelegt, zeigte sich bei der gemeinsamen Auswertung des AK-Scores und des pH_{NA} -Wertes reifer und unreifer Neugeborener eine große Variabilität. Dies ist am ehesten durch die Unreife und die daraus resultierenden Reaktionsmechanismen der Organsysteme auf Hypoxie und Azidose zu erklären. Auch N. Wiberg (Wiberg und Källén 2010) zeigte in seiner Untersuchung, dass auf das Gestationsalter adjustierte Grenzwerte für die Parameter pH, BE und Laktat eine signifikant bessere Korrelation zu einem Apgar-Wert < 7 haben, als nicht dem Gestationsalter angepasste Grenzwerte. Analysiert man daher nur reife Neugeborene, führen Messung und Interpretation des pH_{NA} -Wertes zu einer guten Korrelation mit dem postpartalen Zustand des Neugeborenen.

C. R. White (White und Doherty 2010) untersuchte in einer Studie, ob alleine das routinemäßige Messen der Blutgaswerte im Nabelschnurblut aller

Neugeborenen einer Klinik zur Verbesserung des fetalen Überlebens führt. Das Ergebnis seiner Arbeit ist interessant, aber nicht überraschend:

Sowohl die Blutgaswerte an sich, als auch das „Outcome“ der Neonaten wurde im Studienverlauf positiv beeinflusst. Er vermutete, dass durch das postpartale Bestimmen und Interpretieren dieser Werte das klinische Management in vielen Fällen positiv beeinflusst wurde. Dies unterstützt die Meinung, dass die Bestimmung zumindest einiger Blutgasparameter postpartum sinnvoll ist.

G. L. Malin (Malin und Morris 2010) benannte in seiner Metaanalyse den pH_{NA} -Wert als wichtigen Verlaufsparemeter im Falle postpartaler Komplikationen.

Roemer (Roemer und Beyer 2008, Roemer 2011) beschrieb in seiner Untersuchung den pH_{NA} -Wert im Vergleich zum Standard-BE als den Wert mit der besseren Korrelation zum postpartalen Verlauf und ausgewählten klinischen Parametern.

Zusammenfassend ist also aus klinischer, praktischer und auch finanzieller Sicht die routinemäßige Bestimmung des pH_{NA} -Wertes zu empfehlen.

Auf eine evtl. zusätzliche Laktat-Messung im Nabelschnurblut soll im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden (Luttkus und Fotopoulou 2010).

4.5. Einzelfalldarstellung

In Abb. 2 (Seite 33) sieht man im pH_{NA} -Bereich „6,7 - 6,8“ Fälle mit deutlich unterschiedlichen AK-Scores. So konnte selbst bei einem pH_{NA} -Wert von 6,75 noch ein AK-Score von ≤ 10 ermittelt werden. Allerdings gibt es auch Fälle mit deutlich schlechteren Scores. Es erscheint von Interesse, die Unterschiede einzelner dieser Fälle herauszuarbeiten, um eventuell Rückschlüsse auf die Ursachen der unterschiedlich ausgeprägten Morbidität ziehen zu können.

Im ersten Fall handelt es sich um ein 3270 g schweres, männliches Neugeborenes der 39+0 SSW, das bei partieller Placentallösung und straffer Nabelschnurumschlingung um den Hals per Notsectio (Intubationsnarkose der Mutter) zur Welt kam. Die Mutter hatte sich bei zu Hause aufgetretenen Schmerzen und frischer, hellroter vaginaler Blutung direkt im Kreißaal

gemeldet. Im CTG zeigte sich eine therapieresistente Bradykardie. Die Sectio erfolgte unmittelbar. Nach Masken- und Beutelbeatmung sowie tiefem Absaugen atmete es nach 6 Minuten zwar unregelmäßig aber suffizient bei einer normalen Pulsfrequenz. Der Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Min. betrug 2, 8 und 9. Innerhalb des ersten Lebensstages normalisierte sich die Atmung, und es zeigte sich ein normaler Muskeltonus mit seitengleicher Spontanmotorik. Das Neugeborene wurde über 6 Tage in der Kinderklinik betreut. Die Schädelsonographie war sowohl bei der Aufnahme, als auch in der Abschlussuntersuchung regelrecht. In der EEG-Untersuchung konnte ein unauffälliger Befund dokumentiert werden. Das Kind wurde bis zum Alter von 1 Jahr weiter ambulant in der Kinderklinik vorgestellt: Die neurologischen und schädelsonographischen Kontrollen blieben unauffällig. Es wirkte gesund und entwickelte sich altersgerecht.

Somit ergab sich bei einem 1-Min.-Apgar-Wert von 2 und einer respiratorischen Anpassungsproblematik ein AK-Score von 10 $((10-2)+2=10)$.

Postpartal wurden folgende Blutgaswerte in den Nabelschnurgefäßen gemessen:

NA: $\text{pH} = 6,75$, $\text{pCO}_2 = 113 \text{ mmHg}$, $\text{pO}_2 = 7 \text{ mmHg}$, $\text{sO}_2 = 1,8 \%$,
 $\text{BE}_B = -26,2 \text{ mmol/l}$, $\text{BE}_{\text{oxy}} = -29,0 \text{ mmol/l}$, $\text{BE}_{\text{EZR,oxy}} = -18,3 \text{ mmol/l}$

NV: $\text{pH} = 6,85$, $\text{pCO}_2 = 88 \text{ mmHg}$, $\text{pO}_2 = 21 \text{ mmHg}$

Auffällig ist das sehr hohe pCO_2 in der NA und eine AV-Differenz von 25 mmHg. Die Mutter war im Rahmen der Notsectio intubiert und beatmet worden, so dass die hohen pCO_2 -Werte eher nicht durch eine unzureichende Atmung der Patientin zu erklären sind. Als Ursache darf fast sicher der gestörte Gasaustausch auf Grund der partiellen Placentalösung und der NS- Umschlingung vermutet werden.

Im 2. Fall handelt es sich um ein 2940 g schweres, weibliches Neugeborenes der 42. SSW (41+2 SSW). Die Mutter befand sich bei beginnender

Wehentätigkeit in stationärer klinischer Überwachung. Nach Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs wurde die Gebärende von der Station in den Kreißsaal verlegt. Die CTG-Kontrolle zeigte eine therapieresistente fetale Bradykardie, so dass eine Notsectio (in Intubationsnarkose) im Kreißbett erfolgen musste. Postpartal wurde das Neugeborene mittels Herzdruckmassage und Beutelbeatmung reanimiert. Im Alter von 3 Minuten intubierte der Neonatologe das Neugeborene und gab Adrenalin intratracheal. Nach 5 Minuten waren regelmäßige Herzaktionen auskultierbar. Der Apgar-Score unter Beatmung lag bei 1, 4 und 6 nach 1, 5 und 10 Minuten. Das Neugeborene entwickelte eine postasphyktische Enzephalopathie 3. Grades (Sarnat und Sarnat 1976) mit Neugeborenenkrämpfen, Tetraspastik und Schluckstörungen. Im Alter von ca. 6 Monaten verstarb das Kind. Es ergab sich ein AK-Score von 41: $(10-1)+32 = 41$ (K-Score: postpartale Krämpfe 10 Punkte, Tetraspastik 10 Punkte, Enzephalopathie 10 Punkte und Atemnotsyndrom 2 Punkte = 32 Punkte). Die postpartale Blutgasanalyse zeigte folgende Werte in den Nabelschnurgefäßen:

NA: $\text{pH} = 6,74$, $\text{pCO}_2 = 101,0 \text{ mmHg}$, $\text{pO}_2 = 10 \text{ mmHg}$, $\text{sO}_2 = 2,7 \%$,
 $\text{BE}_B = -28 \text{ mmol/l}$, $\text{BE}_{\text{oxy}} = -30,8 \text{ mmol/l}$, $\text{BE}_{\text{EZR,oxy}} = -20,2 \text{ mmol/l}$

NV: $\text{pH} = 7,38$, $\text{pCO}_2 = 32 \text{ mmHg}$, $\text{pO}_2 = 55 \text{ mmol/l}$

Auffällig sind die guten Blutgaswerte im venösen Schenkel der Nabelschnur und die große AVD aller Parameter. Nachträglich ist nicht sicher zu beurteilen, ob dies die Folge einer Fehlbestimmung war.

In beiden Fällen wurde direkt nach Diagnosestellung die Notfallsectio durchgeführt. Die Blutgaswerte in den arteriellen Gefäßen dieser 2 Neonaten sind sich sehr ähnlich. Dennoch ist der Verlauf so unterschiedlich.

Wie lange die Notsituation dieser Feten bestand, ist in beiden Fällen nicht zu ermitteln, da jeweils direkt bei Anlegen des CTG die Bradykardie schon dokumentiert wurde. So kann die starke Schädigung des Neugeborenen im

2. Fall durchaus durch eine länger bestehende Notlage bedingt gewesen sein. Auch wenn nicht bekannt ist, wie lange ein Neonat eine Hypoxie ungeschädigt toleriert, so ist doch sicher, dass das Risiko mit der Dauer des Geschehens ansteigt.

Ein weiterer Unterschied zeigt sich im Gestationsalter. Beide Kinder wurden reif geboren, das eine kurz vor dem errechneten Termin, und das zweite war neun Tage übertragen. Auch dies ist eine mögliche Ursache für die so unterschiedlichen Schädigungsmuster (Bruckner und Cheng 2008, Caughey und Snegovskikh 2008, Doherty und Norwitz 2008, Zeitlin und Blondel 2007).

A. B. Caughey (Caughey und Washington 2005) beschrieb in einer Studie, dass das Risiko für postnatale Morbidität mit höherem Gestationsalter ansteigt.

Insbesondere jenseits der vollendeten 40. Schwangerschaftswoche stieg in seinen Untersuchungen das Risiko für pH_{NA} -Werte $< 7,0$ und BE-Werte < -12 mmol/l deutlich an.

Auch die Ergebnisse der Untersuchung von A.A. Chantry (Chantry und Lopez 2011) zeigten ein erhöhtes Risiko für peripartale Komplikationen bei übertragenen Schwangerschaften. Allerdings traten Komplikationen wie ein $pH_{NA} < 7,10$, ein 5-Min.-Apgar < 7 oder eine perinatale Asphyxie erst gehäuft bei einem Schwangerschaftsalter $\geq 42 + 0$ Wochen auf.

Der Gewichtsunterschied der beiden Neugeborenen betrug nur ca. 300 g. Das Geburtsgewicht des verstorbenen Kindes lag unter der 10. Perzentile:

Es ist bekannt, dass wachstumsretardierte Feten unter der Geburt schneller dekompensieren (Mandrizzato und Antsaklis 2008). Auch in der Literatur wird immer wieder betont, dass eine rechtzeitige bzw. frühzeitige Entbindung die klinische Entwicklung retardierter Feten verbessert (Driul und Londero 2008, Figueras und Gardosi 2011, Gardosi 2009). So könnte also auch die geringere Belastbarkeit eines retardierten Neugeborenen die Ursache für den deutlich schlechteren postpartalen Verlauf bei ähnlichen Blutgasparametern sein.

Dies ist nur eine Aufzählung einiger möglicher Faktoren, die das Risiko einer Schädigung des Feten bei Azidose beeinflussen können. Die Tatsache, dass postpartale Komplikationen wie Krampfanfälle oder cerebrale Lähmungen bei einer Vielzahl von Neugeborenen auch ohne eine gravierende Azidose

auftreten (Graham und Holcroft 2002, Mittendorf und Won 2008, Pschirrer und Yeomans 2000, Silva und Cootauco 2008, Graham und Ruis 2008), legt die Vermutung nahe, dass die unterschiedlich starken Schädigungen auch andere Ursachen haben müssen, als die hypoxisch-ischämische Notsituation allein.

A. Fatemi (Fatemi und Wilson 2009) beschreibt in seiner Ausarbeitung die nach einer peripartalen Hypoxie auftretenden neuro-molekularen Reaktionen im Gehirn. So fand er zum Beispiel Störungen im Bereich der Neurotransmitter und eine Erhöhung einzelner Interleukine. Auch der rasche postpartale Anstieg der O₂-Sättigung kann nach stattgehabter Asphyxie über eine Anhäufung von Wasserstoffperoxid zur Zellschädigung führen. Er vermutete, dass die ablaufenden Prozesse vielleicht auch durch eine genetische Disposition beeinflusst werden.

B. Vasiljevic et al. (Vasiljevic und Maglajlic-Djukic 2011) untersuchten unter anderem den Zusammenhang vom Auftreten von Interleukin (IL-6) und Wachstumsfaktoren (VEGF) mit dem Erscheinen eines hypoxisch-ischämischen Hirnschadens bei Neugeborenen (>32 Schwangerschaftswochen). Aus ihren Ergebnissen ziehen sie die Schlussfolgerung, dass die zuvor beschriebenen Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese eines hypoxisch-ischämischen Hirnschadens spielen und dies insbesondere bei Frühgeborenen.

S. Calkavur (Calkavur und Akisu 2011) analysierte unter anderem die Auswirkung von Genpolymorphismen (TNF-alpha und IL-6 betreffend) bei 40 reifen Neugeborenen mit einer Enzephalopathie. Er vermutete, dass der IL-6-Genpolymorphismus das Risiko bzw. die Stärke einer peripartal erworbenen Hirnschädigung mit beeinflusst.

Diese Studien beschreiben beispielhaft bereits gewonnene Erkenntnisse im Bereich der Forschung auf diesem Gebiet. Die Ergebnisse verdeutlichen, wie komplex das Ursachengefüge einer neonatalen Schädigung ist. Sie können Ansätze zur Erklärung sein, warum Neonaten mit ähnlichen Befunden im SBH so unterschiedlich starke Schädigungen erleiden können.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die genauen Mechanismen zu verstehen und hieraus sichere Therapieoptionen zu entwickeln.

4.6. Schlussfolgerung der Studie

Die vorgestellten Daten unterstützen die Auffassung, dass das Risiko einer fetalen Schädigung durch intrauterine Hypoxie mit schweren Komplikationen (hypoxisches Organversagen) signifikant erst unterhalb eines pH_{NA} -Wertes von 6,900 und einem $BE_{oxy} < -25,0$ mmol/l bzw. $BE_{EZR,oxy} < -21,0$ mmol/l ansteigt. Andere Untersucher haben andere Ergebnisse (Brand-Niebelschütz und Saling 1994, Dudenhausen und Milz 2007, Luttkus und Fotopoulou 2010, Saling und Bartnicki 1993) und andere Schlussfolgerungen gezogen (Schneider und Beller 1997). Die Daten dieser Arbeit stehen im Einklang mit jenen von L. Gilstrap und Mitarbeitern (Andres und Saade 1999, Gilstrap und Leveno 1989, Goldhaber und Gilstrap 1991), sowie A. Silva (Silva und Cootauco 2008).

Als Konsequenz muss es einen effektiven, natürlichen Mechanismus geben, der Schäden an vielen fetalen Organen vermeidet, indem fortdauernd Sauerstoff für das fetale Gewebe bereitgestellt wird (Saling 1962). Dieses natürliche O_2 -Reservoir ist das fetale Hämoglobin. Es speichert den Sauerstoff und setzt ihn mittels bestimmter Effektoren, die die O_2 -Affinität des Hämoglobins verändern, frei. Einer der Regulatoren, der diese Sauerstoffreserve freisetzt, ist die Wasserstoff-Ionen-Konzentration (cH^+) (Wood 2009). Diese wird mit dem pH-Wert gemessen. Mit Erschöpfung des Sauerstoffreservoirs scheint der Schädigungsprozess zu beginnen. Dies ist vermutlich bei einer Sauerstoffsättigung um 1,0-3,0 % der Fall (Tab. 13, S. 38). Bei unreifen Feten zeigt sich eine andere Situation. Die Schädigung setzt meist schon deutlich früher ein (Lavrijsen und Uiterwaal 2005, Roemer 1989). Man könnte schlussfolgern, dass eine Azidose notwendig ist, um eine transitorische Hypoxie schadenfrei zu überstehen. Die Azidose ist also nicht selbst die Ursache der fetalen Gefährdung, sondern eher ein sinnvolles Symptom und gleichzeitig ein erforderlicher Regulator zum Freisetzen der vorhandenen, hämoglobingebundenen Sauerstoffreserven.

Darum sind die Kenntnis dieses Mechanismus und die berechneten Grenzwerte von höchster Wichtigkeit für unser Verständnis und das klinische Handeln des Geburtshelfers.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Folgen von Hypoxie und Azidose beim Neugeborenen sind mannigfaltig und können bis zu einer Enzephalopathie und einem Multiorganversagen mit tödlichem Ausgang führen. Zur Dokumentation einer Azidose werden weltweit der pH-Wert und der Basenexzess (BE) gemessen im Nabelarterienblut (NA) herangezogen. Bei der Durchsicht der Literatur, findet man unterschiedliche Angaben zur Aussagekraft dieser beiden Parameter und ihrer Grenzwerte. Zur richtigen Beurteilung des BE ist es wichtig diesen exakt zu berechnen. Ziel dieser Studie war es, diese beiden Messgrößen (pH und BE) miteinander zu vergleichen, den aussagekräftigeren Parameter zu bestimmen und klinisch valide Grenzwerte festzulegen.

Methodik:

Retrospektiv wurden die Krankenakten von 399 azidotischen ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$), reifen Neugeborenen ohne Fehlbildungen und ihren Müttern ausgewertet. Der postpartale Verlauf der Neonaten wurde mit Hilfe eines neu entwickelten Asphyxie-Komplikationen-Scores (AK-Score) unter Berücksichtigung des 1-Min.-Apgar-Wertes und der neonatalen Morbidität bis zur Entlassung aus der Kinderklinik beschrieben.

In allen 399 Fällen war ein kompletter Säure-Basen-Status aus dem Nabelschnurblut (NA) erstellt worden. Der BE wurde rechnerisch sowohl auf 100% Sauerstoffsättigung (BE_{oxy}) als auch auf den extrazellulären Raum ($\text{BE}_{\text{EZR,oxy}}$, Standard-BE nach Siggaard-Andersen) „korrigiert“.

Die Beziehung zwischen dem AK-Score und den Variablen des Säure-Basen-Haushaltes wurde analysiert.

Ergebnisse:

10 % der reifen, sauren Neugeborenen ($\text{pH}_{\text{NA}} < 7,100$) ($N = 390$) mit einem bis zur Entlassung guten Verlauf hatten einen $\text{pH}_{\text{NA}} < 7,000$. Die Minimal- bzw. Maximalwerte der Säure-Basen-Variablen bei den Neonaten mit gutem Verlauf betrug: $\text{pH}_{\text{NA}} = 6,717$, $\text{pCO}_2 = 118$ mmHg, $\text{sO}_2 = 0,63$ %, $\text{BE}_{\text{oxy}} = -32,4$ mmol/l und $\text{BE}_{\text{EZR,oxy}} = -21,2$ mmol/l. Bei 90% dieser Neugeborenen ohne erkennbare, bleibende Schäden lag die Sauerstoffsättigung über 3 %.

Zur Beschreibung gültiger Grenzwerte schien es erforderlich, nur Neugeborene ohne schwere asphyxiebedingte Frühmorbidity zu analysieren. Akzeptiert wurden nur respiratorische Anpassungsstörungen (K-Score = 2) und Apgar-Werte ≥ 4 nach 1 Minute (AK-Score ≤ 8 , $N = 367$ reife Neonaten). Analyierte man nur diese Neugeborenen, so ergaben sich folgende Minimalwerte:

$\text{pH}_{\text{NA}} = 6,840$, $\text{BE}_{\text{oxy}} = -25,1$ mmol/l und $\text{BE}_{\text{EZR,oxy}} = -16,4$.

Zur Festlegung absoluter Grenzwerte erschien eine Sicherheitszone durch Wahl der 10. bzw. 90. Perzentile einer jeden Säure-Basen-Variablen sinnvoll. Daraus ergaben sich folgende, für den klinischen Alltag brauchbare Grenzwerte im NA-Blut: $\text{pH} = 7,000$, $\text{pCO}_2 = 84$ mmHg, $\text{sO}_2 = 3$ %, $\text{BE}_{\text{oxy}} = -20$ mmol/l und $\text{BE}_{\text{EZR,oxy}} = -14$ mmol/l.

Die Korrelationsanalyse zeigte eine engere Korrelation des pH_{NA} -Wertes als des BE mit dem AK-Score. Dies galt sowohl für den BE_{oxy} , als auch für den $\text{BE}_{\text{EZR,oxy}}$.

Diskussion:

Allein die Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse der Neugeborenen, getrennt nach gutem und schlechtem postpartalem Verlauf, ließ keine Schlussfolgerungen zur Festlegung sinnvoller Grenzwerte der Messgrößen des Säure-Basen-Haushaltes zu. Mit Hilfe der Zusammenfassung der Neugeborenenkomplikaionen und des 1-Min.-Apgar-Wertes in einem Score (AK-Score) ließ sich die Azidosemorbidity so beschreiben, dass Grenzwerte für den pH_{NA} -Wert und den BE bestimmt werden konnten.

In der Analyse von BE_B , BE_{oxy} und $BE_{EZR,oxy}$, zeigte sich, dass der $BE_{EZR,oxy}$ die engste Korrelation mit dem AK-Score hatte. Die Korrelationsanalyse des pH_{NA} mit dem AK-Score ergab eine noch bessere Korrelation, als die zuvor benannte. Berücksichtigt man dies, sowie den erhöhten technischen und finanziellen Aufwand zur Bestimmung des $BE_{EZR,oxy}$, ist der pH_{NA} -Wert, der für den klinischen Alltag aussagekräftigste Parameter zur Quantifizierung der Azidosemorbidity. Diese Messung sollte daher routinemäßig bei allen Geburten erfolgen.

Schlussfolgerung:

Die Wasserstoffionen sind bekanntermaßen wichtige Regulatoren zur Freisetzung vorhandener Sauerstoffreserven. Erst mit Erschöpfung dieser Reserve scheint der Schädigungsprozess beim Feten zu beginnen. Dies bedeutet, dass die analytisch gewonnen Grenzwerte im SBH respektiert werden müssen. Diese Grenzwerte sind: $pH_{NA} = 7,000$, $BE_{oxy} = -20$ mmol/l, $BE_{EZR,oxy} = -14$ mmol/l, $pCO_2 = 84$ mmHg und $sO_2 = 3$ % Sie beinhalten eine Sicherheitszone auf Grund der berücksichtigten 10. bzw. 90. Perzentile. Der aktuelle pH_{NA} -Wert ist für die klinische Routine der Parameter mit der größten Aussagekraft in Hinblick auf die Prognose einer erlittenen Azidose. Hieraus darf aber nicht geschlossen werden, dass Neugeborene, die mit Blutgaswerten unterhalb dieser Grenzen geboren werden, immer geschädigt sind. In dieser Studie hatten 10 % der reifen, sauren Neonaten (N = 390) Säure-Basen-Werte unterhalb der oben beschriebenen Grenzwerte, zeigten postpartal aber keine schweren Komplikationen und konnten gesund entlassen werden.

Literaturverzeichnis

- 1) ACOG Committee on Obstetric Practice (2006) ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol* 108: 1319-1322
- 2) Andres RI, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Witlin I, Zlatnik F, Hankins GV (1999) Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 81: 867-871
- 3) Apgar V (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia* 32 (4): 260-267
- 4) Asakura H, Ichikawa H, Ando K, Kaneko K, Kawabata M, Tani A, Satoh M, Takahashi K, Sakamoto S (2000) Perinatal risk factors related to neurologic outcomes of term newborns with asphyxia at birth: a prospective study. *J Obstet Gynecol research* 26: 313-324
- 5) Berg van den PP, Nelen WL, Jongsma HW, Nijland R, Kollée LA, Nijhuis JG, Eskes TK (1996) Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH <7.00. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1152-1157
- 6) Berger R, Kutschera J, Künzel W (1996) Blood pH in the umbilical artery at birth: an analysis of data from patients delivered in Hessen between 1986 and 1989. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 66 (1): 3-10
- 7) Birkeland Kro GA, Yli BM, Rosén KG, Saugstad OD, Stray-Pedersen B (2009a) Associations between Apgar Score and Cord Artery pCO₂. Posterausstellung, 9th World Congress of Perinatal Medicine 24.-28. Oct. 2009 Berlin
- 9) Birkeland Kro GA, Yli BM, Rasmussen S, Norèn H, Amer-Wählin I, Saugstad OD, Stray-Pedersen B, Rosén KG (2009b) Umbilical cord pCO₂ – time to standardize data. Posteraustellung, 9th World Congress of Perinatal Medicine 24.-28. Oct. 2009 Berlin
- 10) Brand-Niebelschütz S, Saling E (1994) Indications for operative termination of labor on cardiotocography and fetal blood analysis; the reliability of these methods. *J Perinat Med* 22: 19-27
- 11) Bruckner TA, Cheng YW, Caughey AB (2008) Increased neonatal mortality among normal-weight births beyond 41 weeks of gestation in California. *Am J Obstet Gynecol* 199 (4): 421.e1-7
- 12) Büning H, Trenkler G (1998) Nichtparametrische statistische Methoden. de Gruyter ISBN 3-11-016351-9

- 13) Calkavur S, Akisu M, Olukman O, Balim Z, Berdeli A, Cakmak B, Koroglu O, Yalaz M, Kultursay N (2011) Genetic factors that influence short-term neurodevelopmental outcome in term hypoxic-ischemic encephalopathic neonates. *The journal of international medical research* 39 (5): 1744-1756
- 14) Caughey AB, Washington AE, Laros RK Jr (2005) Neonatal complications of term pregnancy: rates by gestational age increase in a continuous, not threshold, fashion. *Am J Obstet Gynecol* 192(1); 185-190
- 15) Caughey AB, Snegovskikh VV, Norwitz ER (2008) Postterm pregnancy: How can we improve outcomes? *Obstetrical & gynaecological survey* 63: 715-724
- 16) Chantry AA, Lopez E (2011) Complications foetales et néonatales des grossesses prolongées. [Fetal and neonatal complications related to prolonged pregnancy.] *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*: 40 (8); 717-25
- 17) Crawford SJ, Holaday DA (1964) Acid/base disturbances. *Lancet* i: 834-834 (Letter to the Editor)
- 18) Doherty L, Norwitz ER (2008) Prolonged pregnancy: When should we intervene? *Current opinion in obstetrics & gynaecology* 20: 518-527
- 19) Driul L, Londero AP, Della Martina M, Papadakis C, Campana C, Pontello D, Citossi A, Marchesoni D (2008) Ritardo di accrescimento intrauterino e outcome della gravidanza. Intrauterine growth restriction and pregnancy outcome. *Minerva ginecologica* 60(3): 231-238
- 20) Dudenhausen JW, Luhr C, Dimer JS (1997) Umbilical artery blood gases in healthy term newborn infants. *Int J Gynecol Obstet* 57: 251-258
- 21) Dudenhausen JW, Milz T (2007) Consequences of intrauterine acidosis for early morbidity of term newborn infants. *Z Geburtsh Neonatol* 211: 153-156
- 22) Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV (2009) Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Term Infant. *Clin. Perinatol.* 36: 835-vii
- 23) Figueras F, Gardosi J (2011) Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 204(4); 288-300
- 24) Gao C, Yuan L, Wang J (2009) Role of pH value of umbilical artery blood in neonatal asphyxia. *Chinese Journal of contemporary pediatrics* 11: 521-524
- 25) Gardosi J (2009) Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 23(6); 741-749

- 26) Gilstrap LC, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB (1989) Diagnosis of birth asphyxia on the basis of foetal pH, Score and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 161: 825-830
- 27) Goldhaber KG, Gilstrap LC, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD (1991) Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol.* 78: 1103-1107
- 28) González de Dios J, Moya M, Carratalá F (2000) Neurological evolution of asphyctic full-term newborns with severe umbilical acidosis (pHUA <7.00). *Revista de neurologia* 31 (2): 107-113
- 29) GoodwinTM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH (1992) Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1506-1512
- 30) Graham EM, Holcroft CJ, Blakemore KJ (2002) Evidence of intrapartum hypoxia-ischemia is not present in the majority of cases of neonatal seizures. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 12 (2): 123-126
- 31) Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE (2008) A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 199: 587-595
- 32) Hartung J (1999) *Statistik. 12. Auflage*, Oldenburg Verlag S. 561 f; ISBN 3-486-24984-3
- 33) Hogan L; Ingemarsson I; Thorngren-Jerneck K; Herbst A (2007) How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology* 130: 169-175
- 34) Hübner ME, Juárez ME (2002) The Apgar Score. Is it still valid after a half century? *Revista médica de Chile* 130: 925-930
- 35) Kubli FW, Hon EH, Khazin AF, Takemura H (1969) Observation on fetal heart rate and pH in the human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol* 104: 1190-1206
- 36) Kubli FW, Rüttgers H, Lorenz U, Berg D (1970) Cause and Effect of abnormal fetal pH in cord blood. *Int J Gynecol & Obstet* 8: 872-894
- 37) Lang W, Zander R (2002) The accuracy of calculated base excess in blood. *Clin Chem Lab Med* 40: 404-410
- 38) Lavrijsen SW, Uiterwaal CS, Stigter RH, de Vries LS, Visser GH, Groenendaal F (2005) Severe umbilical cord acidemia and neurological outcome in preterm and full-term neonates. *Biology of the neonate* 88 (1): 27-34

- 39) Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ (1997) Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 177: 1391-1394
- 40) Luttkus AK, Fotopoulou C, Sehouli J, Stupin J, Dudenhausen JW (2010) Technical performance of lactate biosensors and a test-strip device during labour. *Z Geburtsh Neonatol* 214: 62-67
- 41) Malin GL, Morris RK, Khan KS (2010) Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 340: c1471
- 42) Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M (2008) Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of perinatal medicine* 36(4): 277-281
- 43) Mittendorf R, Won SY, Gianopoulos JG, Pryde PG, Roizen N (2008) Relationships between umbilical cord arterial blood pH levels at delivery and Bayley Psychomotor Development Index scores in early childhood. *Journal of perinatal medicine* 36: 335-340
- 44) Myers RE (1977) Experimental models of perinatal brain damage, 37-97, In: Gluck L (ed.) *Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain*. Year Book Med Publ Chicago, London
- 45) Nelson NM, Prod'hom LS, Cherry RB (1964) A further extension of the in vivo oxygen dissociation curve for the blood of the newborn infant. *J Clin Invest* 43: 606-610
- 46) Obwegeser R, Böhm R, Gruber W (1993) Diskrepanz zwischen Apgar Score und Nabelarterien pH-Wert beim Neugeborenen. (Korrelation zu Geburtsmodus und fetal Outcome?) *Z Geburtsh Perinat* 197 (2): 59-64
- 47) Pschirrer ER, Yeomans ER (2000) Does asphyxia cause cerebral palsy? *Seminars in perinatology* 24: 215-220
- 48) Roemer VM (1989) Gibt es ein von der Gestationszeit abhängiges Azidoserisiko? *Geburtsh Frauenheilk* 49: 529-535
- 49) Roemer VM, Wesseler K (1991) Anmerkungen zur pH-Metrie im Nabelschnurblut. *Geburtsh Frauenheilk* 51: 607-613
- 50) Roemer VM, Mähling B (2002) In welchem Umfang ist die subpartale fetale Azidose vermeidbar? Untersuchungen zum Ursachengefüge der intrauterinen Asphyxie. *Z Geburtsh Neonatol* 206: 172-181
- 51) Roemer VM (2005a) Messgrößen in der Perinatalmedizin – pO₂ und sO₂. Mit Anmerkungen zur Pulsoxymetrie. *Z Geburtsh Neonat* 209: 173-185

- 52) Roemer VM (2005b) Messgrößen in der Perinatalmedizin – Der Basenexcess. Z Geburtsh Neonatol 209: 81-89
- 53) Roemer, VM (2005c) Messgrößen in der Perinatalmedizin – das pCO₂ Z Geburtsh Neonatol 209: 90-99
- 54) Roemer VM, Walden R (2006) Quantitative Kardiotokographie – wie sieht sie aus und was dürfen wir von ihr erwarten. Z Geburtsh Neonatol 210: 77-91
- 56) Roemer VM (2007a) How to determine and use base excess (BE) in perinatal medicine. Z Geburtsh Neonatol 211: 224-229
- 57) Roemer VM (2007b) The influence of maternal respiration and muscular stress on fetal acid - base balance during delivery – an attempt at quantification. Geburtsh Frauenheilk 67: 982-992
- 58) Roemer VM, Beyer B (2008) Outcome measures in perinatal medicine – pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants. Z Geburtsh Neonatol 212: 136-146
- 59) Roemer VM (2011) The Clinical Significance of Base Excess (BE_B) and Base Excess in the Extracellular Fluid Compartment (BE_{Ecf}) with and without Correction to real Oxygen Saturation of Haemoglobin. Z Geburtsh Neonatol 215: 1-10
- 60) Rosén KG, Murphy KW (1991) How to assess fetal metabolic acidosis from cord samples. J. Perinat. Medicine 19: 221-226
- 61) Ross MG, Gala R (2002) Use of umbilical artery base excess algorithm for timing of hypoxic injury. Am J Obstet Gynecol 187: 1-9
- 62) Ruiz BC, Tucker WK, Kirby RR (1975) A program for calculation of intrapulmonary shunts, blood-gas and acid - base values with a programmable calculator. Anaesthesiology 42: 88-95
- 63) Saling E (1962) Neues Vorgehen zur Untersuchung des Kindes unter der Geburt. Einführung, Technik und Grundlagen. Archiv Gynäkol 197: 108-122; (Am J Obstet Gynecol 2006; 194 (3): 895-896)
- 64) Saling E, Bartnicki J (1993) Clinical importance of biochemical monitoring of the fetus during labor with demonstration of typical cases. 1-12. Chatterjee MS, ed. Biochemical monitoring of the fetus. Springer, Berlin, Heidelberg
- 65) Saling E (1996) Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart

- 66) Sarnat HB, Sarnat MS (1976) Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 33: 696-705
- 67) Schneider H, Beller FK (1997) Die Bedeutung des Hypoxierisikos bei der Geburt – eine Neubeurteilung. *Der Frauenarzt* 2: 324-330
- 68) Sehdev HM, Stamilio DM, Mancones GA, Graham E, Morgan MA (1997) Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol.* 177(5): 1030-1034
- 69) Siggaard-Andersen O, Engel K (1960) A new acid-base nomogram. An improved method for calculation of relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest* 12: 177-186
- 70) Siggaard-Andersen O. (1964) Acid/base disturbances. *Lancet* I:1104
- 71) Siggaard-Andersen O (1966a) Therapeutic aspects of acid-base disorders. *Modern trends in anaesthesia*, Butterworths, Margate, 99-131
- 72) Siggaard-Andersen O (1966b) Titrable acid or base of body fluids. *Ann NY Acad Sci* 133: 41-58
- 73) Siggaard-Andersen O, Salling N (1971) Oxygen-linked hydrogen ion binding of human hemoglobin. Effects of carbon dioxide and 2,3 – diphosphoglycerate. II *Studies on whole blood.* *Scand J Clin Lab Invest* 27: 361-366
- 74) Siggaard-Andersen O, Garby L (1973) Editorial: The Bohr effect and the Haldane effect. *Scand J Clin Invest* 31: 1-8
- 75) Siggaard-Andersen O (1977) The Van Slyke Equation. *Scand J Clin Lab Invest (Supp)* 146: 15-20
- 76) Silva AM, Cootauco AC, Aina-Mumuney A, Donohue PK, Graham EM (2008) The association of hypotonia and depression in the term and near-term neonate with metabolic acidemia. *Journal of perinatal medicine* 36: 151-156
- 77) Spearman C (1904) The proof and measurement of association between two things. *Am J psychol* 15: 72-101
- 78) Suidan JS, Young BK (1985) Acidosis in the vigorous newborn. *Obstet Gynecol* 65: 361-364
- 79) Svirko E, Mellanby J, Impey L (2008) The association between cord pH at birth and intellectual function in childhood. *Early human development* 84: 37-41

- 80) Thorngren-Jenreck K, Herbst A (2001) Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Am J Obstet Gynecol* 98: 65-70
- 81) Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M, Stankovic S, Ignjatovic S, Lutovac D (2011) New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 53 (4): 454-62
- 82) Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B (2004) Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 191: 2021-2028
- 83) Westgate J, Rosén KG (1994) A critical appraisal of fetal surveillance. Chapter 70: Acid base balance at birth. S. 595-603, eds: H.P. van Geijn and F.J.A. Copray, Elsevier Science B.V.
- 84) White CR, Doherty DA, Henderson JJ, Kohan R, Newnham JP, Pennell CE (2010) Benefits of introducing universal umbilical cord blood gas and lactate analysis into an obstetric unit. *The Australian & New Zealand J of obstet & gynaecol.* 50(4): 318-328
- 85) Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P (2010) Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 89 (10): 1263-1269
- 86) Wood CE (2009) Fetal Stress: An editorial focus on effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: R88-R89
- 87) Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, Bréart G (2007) Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 114 (9): 1097-1103
- 88) Zupan Simunek V (2010) Asphyxie périnatale à terme: diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection. [Birth asphyxia in term newborns: Diagnosis, prognosis, neuroprotection.] *Archives de pédiatrie: organe officiel de la société française de pédiatrie* 17(5): 578-582

Anhang:

1. Erfassungsbogen

Azidose-Studie: B. Beyer, V.M. Roemer

□□ ₂	□□□□ ₄	□ ₇	□ ₈	□ ₉		
Jahrgang	Geburtsnummer	Para	Gravidität	Sterilität		
□□ ₁₁	□ ₁₂	□ ₁₃	□ ₁₄	□ ₁₅	□ ₁₆	□□ ₁₈
G3W vollendet	Sporfan	Forceps	Vacuum	Sectio	Man./Extr.	Geb.-Zeit/Std
□ ₁₉	□	□ ₂₁	□	□	□ ₂₄	□□ ₂₈
Lage	Sex	FW	CTG: FL	EL	Fluk.	Apgar; 1 min
				□□ ₂₀	□□ ₂₆	□□ ₃₀
				5 min	10 min	
□,□□□ ₃₄	□□□,□ ₃₆	□□□,□ ₄₂				
pH arteriell	pCO ₂ arteriell	pO ₂ arteriell				
Nabelschnurblut:						
□,□□□ ₄₆	□□□,□ ₅₀	□□□,□ ₅₄				
pH venös	pCO ₂ venös	pO ₂ venös				
□ ₅₅	□,□	□□ ₅₉	□ ₆₀	□	□	□
MDU	Blase/Spg	MM (cm)	Amnion	Versäumnisse: Chef		
				□	□	□
				OA	Ass	Hieb
□,□,□ ₆₇	□ ₆₈	□,□,□ ₇₁	□ ₇₂	□,□,□ ₇₅		
Art der Versäumnisse	Verlg	Reanimation	Outcome	Morbidität d Kindes		
□ ₇₆	□ ₇₇	□□□ ₈₀	□	□	□ ₈₃	□□□□ ₈₇
Messb	Schicksal	tot, in Stunden	Mod.	NSU	Gewicht	

2. Kodierungsschlüssel:

Die zu untersuchenden Daten wurden mit Hilfe des hier dargestellten Zahlenschlüssels im Erfassungsbogen dokumentiert und anschließend in den Computer eingegeben. Bei einzelnen Items waren Mehrfachnennungen möglich.

Schlüssel Azidose-Studie:

Para (7):

- 0= keine Angabe
- 1= I.-Para
- 2= II.-Para
- 3= III.-Para
- 4= IV.-Para
- 5= V.-Para
- 6= VI.-Para
- 7= VII.-Para
- 8= VIII.-Para
- 9= IX.-und Mehrpara

Sterilitätsbehandlung (9):

- 0= keine Angabe
- 1= nein, keine Sterilitätsbehandlung
- 2= ja, Behandlung hat stattgefunden
- 3= IVF

Forceps (13)

- 0= keine Angabe
- 1= keine Forcepsentbindung
- 2= Forceps
- 3= Forcepsentbindungsversuch
- 4= „Rotationszange“

Sectio caesarea (15):

- 0= keine Angabe
- 1= kein Kaiserschnitt
- 2= sek. Kaiserschnitt
- 3= prim. Kaiserschnitt
- 4= Notfall-Kaiserschnitt
- 5= Sectio nach Forceps- bzw. Vacuumextraktionsversuch

Gravida (8):

- 0= keine Angabe
- 1= I.-Gravida
- 2= II.-Gravida
- 3= III.-Gravida
- 4= IV.-Gravida
- 5= V.-Gravida
- 6= VI.-Gravida
- 7= VII.-Gravida
- 8= VIII.-Gravida
- 9= IX.-und Mehrgravida

Spontangeburt (12):

- 0= keine Angabe
- 1= spontan geboren
- 2= nicht spontan geboren
- 3= Spontangeburt mit Kristellern
- 4= Spontangeburt mit Spiegeln
- 5= Reserve

Vacuumextraktion (14):

- 0= keine Angaben
- 1= keine Vacuumextraktion
- 2= Vacuumextraktion
- 3= Vacuumextraktion mit Abriss der Glocke
- 4= Vacuumextraktionsversuch
- 5= Reserve

Manualhilfe/Extraktion (16):

- 0= keine Angabe
- 1= keinerlei Manualhilfen
- 2= jede Art von Manualhilfen
- 3= Manualhilfen + Extraktion (halbe oder ganze)

Lage (19):

- 0= keine Angabe
- 1= keine Schädellage
- 2= I. bzw. II. occipito-anteriore Lage
- 3= I. bzw. II. occipito-posteriore Lage
- 4= hoher Geradstand
- 5= tiefer Querstand
- 6= alle Formen von Beckenendlagen

Sex (20):

- 0= keine Angabe
- 1= weiblich
- 2= männlich
- 3= nicht bestimmbar

CTG (22):**Floating-line (FL):**

- 0= keine Angabe
- 1= reguläre unauffällige Verhältnisse
- 2= variable Dezelerationen
- 3= klassische uniforme Spätdecelerationen
- 4= Reserve
- 5= Reserve

CTG (23):**Base-line (BL):**

- 0= keine Angabe
- 1= reguläres Baseline-Niveau
- 2= zunehmende Tachycardie (über 160 bpm)
- 3= Bradycardie um 80 vor Entbindung (terminal)
- 4= Bradycardie ≤ 60 bpm

CTG (24):**Fluktuation**

- 0=keine Angabe
- 1=reguläre Verhältnisse
- 2= angedeutete, intermittierende Silenz
- 3= konstante silente Basislinie
- 4= Saltatorische Basislinie

MBU (55):

- 0= keine Angabe
- 1= nicht durchgeführt
- 2= einmal durchgeführt
- 3= mehr als einmal durchgeführt

Amniotomie (Blasensprung) (60):

- 0= keine Angabe
- 1= spontaner Blasensprung
- 2= artefizielle Amniotomie
- 3= Reserve

Blasensprung (BS) (56/57):

- 0= keine Angabe
- 1= sicherer vorz. Blasensprung ohne Wehen
- 2= sicherer vorz. Blasensprung mit Wehen
- 3= fragl. vorz. BS +/-Wehen
- 4= Blasensprung in der EP
- 5= Blasensprung während der AP
- 6= Kinder mit intakter Blase geboren
- 7= Blase bei Sectio geöffnet

Muttermundsweite (MM cm) bei gesichertem Blasensprung (58/59):

- 00= keine Angabe
- 99= Portio voll oder teilweise noch erhalten
- 01= 1cm
- 02= 2 cm
- 03= 3 cm
- 04= 4 cm
- etc. bis
- 10= MM vollständig

Versäumnisse (61, 62, 63, 64):**Chef, Oberarzt, Assistenz, Hebamme, jeweils:**

- 0= keine Angabe
- 1= kein Versäumnis
- 2= mutmaßl. Versäumnis
- 3= sicheres Versäumnis
- 4= sicheres Versäumnis in Kombination mit anderen Faktoren
- 5= Reserve

Art des Versäumnisses (65, 66,67)

- 0= keine Angaben
- 1= kein Versäumnis erkennbar
- 2= rein „schicksalhaft“
- 3= mangelnde Ausbildung und Kenntnisse
- 4= fehlende Aufmerksamkeit
- 5= mutmaßl. nachtdienstbedingte Müdigkeit
- 6= Organisationsverschulden des Hauses
- 7= „Narkose“ verursacht
- 8= Reserve

Reanimation (69, 70, 71):

- 0= keine Angabe
- 1= keinerlei Reanimation
- 2= Maskenbeatmung
- 3= Intubation
- 4= Adrenalin (Suprarenin-Gabe)
- 5= Natriumbicarbonat-Gabe
- 6= Herzmassage
- 7= Reserve
- 8= Reserve

Morbidität (73, 74, 75):

- 0= keine Angabe
- 1= keine erkennbare Morbidität
- 2= Atemnotsyndrom I. Grades

- 3= Atemnotsyndrom II. Grades
- 4= Atemnotsyndrom III. Grades
- 5= leichtere respiratorische Anpassungsstörung
- 6= Hyperbilirubinaemia simplex
- 7= Hyperbilirubinämie im Rh-ABO-System
- 8= Chromosomenanomalie
- 9= Enzephalopathie Grad I
- A= Enzephalopathie Grad II
- B= Enzephalopathie Grad III
- C= gesicherte Sepsis
- D= Sepsisverdacht
- E= Infektion (Rota, Soor)
- F= Verbrauchskoagulopathie
- G= Krämpfe
- H= konn. Pneumonie
- I= Hypoglykaemie
- K= Hirnödem
- L= Niereninsuffizienz
- M= Porencephalie

Verlegung (68):

- 0= keine Angabe
- 1= keine Verlegung
- 2= sofortige Verlegung nach Geburt
- 3= Verlegung post partum innerhalb von 2 Std.
- 4= Verlegung innerhalb von 6 Std.
- 5= Verlegung innerhalb des ersten Lebensstages
- 6= Verlegung in der ersten Woche

Outcome (72):

- 0= keine Angabe
- 1= völlig unauffälliger, glatter Verlauf
- 2= Kind krank entlassen
- 3= Kinder verstorben bis zum 7. Lebenstag einschließlich
- 4= Kinder bis zum 28. Lebenstag verstorben
- 5= Kind noch nach dem 28. Lebenstag verstorben

Missbildungen (76):

- 0= keine Angabe
- 1= keine Missbildungen erkennbar
- 2= leichte Missbildungen (z. B. Extremitäten, Haut etc.)
- 3= signifikante Missbildungen nicht letaler Natur
- 4= Missbildungen mit erkennbarer Todesfolge
- 5= alle Formen von chromosomalen Anomalien mit oder ohne Todesfolge
- 6= Verdacht auf innere Fehlanlagen

Schicksal (77):

- 0= keine Angabe
- 1= keine bleibenden Schäden während des klin. Aufenthaltes erkennbar
- 2= bleibende Schäden nicht sicher auszuschließen (Beobachtungsfälle)
- 3= bleibende Schäden mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen (Urteil des Pädater)
- 4= bleibende Schäden sicher anzunehmen (s. o.)
- 5= Reserve

Todeszeitpunkt (Std.) (78, 9, 80):

- 000= keine Angabe
- Überlebenszeit berechnen durch Multiplikation der Tage mit 24 (Beispiel: 10 Tage überlebt = 240 Std.) Stirbt ein Kind nach über 999 Std., so wird diese Stundenzahl mit „999“ geführt.

Medikamente sub partu (81, 82):

- 0= keine Angabe
- 1= keine Medikamente
- 2= Dolantin
- 3= PDA/Spinal
- 4= ITN
- 5= PDA + ITN
- 6= Partusisten
- 7= Oxytocin
- 8= Pudendus
- 9= Tramal + Busopan

NSU (83):

- = keine Angabe
- 1= keine NS-Umschlingung erkennbar
- 2= 1 x Hals
- 3= > 1 x Hals
- 4= Hals + Körper
- 5= Extremitäten
- 6= Kombination (4 + 5)
- 7= NS-Vorfall

Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertationsschrift wurde von Frau Beyer konzipiert und verfasst. Die Datenrecherche wurde von Frau Beyer durchgeführt. Die Arbeit wurde von Herrn Professor Dr. V. M. Roemer betreut. Einzelne Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgendem Artikel veröffentlicht:

Roemer VM, Beyer B (2008) Outcome measures in perinatal medicine – pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants. Z Geburtsh Neonatol 212: 136-146

Frau Beyer hat die für den Artikel erforderlichen Daten recherchiert und die Berechnungen zusammen mit Herrn Professor Roemer durchgeführt (s. Methodik 2.5). Sie war an der Konzeption der Studie beteiligt. Herr Professor Roemer hat die zitierte Arbeit betreut und den Artikel verfasst.